

N-亚硝基新烟碱类化合物的合成

王涛涛¹, 康静静¹, 胡昊钦¹, 杨福斌¹, 刘崇波², 温辉梁^{1*}

(1. 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 江西 南昌 330047;

2. 南昌航空大学环境与化学工程学院, 江西 南昌 330063)

摘要:以 3-氨基吡啶和二苯甲酮为主要原料, 对甲苯磺酸作催化剂, 甲苯作溶剂, 合成 N-二苯亚甲基-3-氨基吡啶(1), 以化合物(1)为原料合成新烟碱。以新烟碱为先导化合物, 设计合成了假木贼碱和 N-亚硝基新烟碱, 再以假木贼碱合成 N-亚硝基假木贼碱。考察了催化剂、反应时间和原料比例对化合物(1)产率的影响; 二异丙基氨基锂(LDA)用量对新烟碱产率的影响; 反应温度和时间对亚硝基新烟碱产率的影响。采用 ¹H NMR 和 MS 等对所合成的化合物结构进行了证实。实验结果表明: 当 n(3-氨基吡啶): n(二苯甲酮) = 1: 1.25, 选用对甲苯磺酸作催化剂, 回流反应 3 h 时, 化合物(1)收率高达 86.4%; n(3-氨基吡啶和二苯甲酮): n(LDA) = 1: 1.1 时, 新烟碱的收率为 85.5%; 当反应温度为 0 °C, 反应时间为 6.0 h 时, N-亚硝基新烟碱的收率为 81.0%。

关键词: 3-氨基吡啶 二苯甲酮 新烟碱 假木贼碱 N-亚硝基新烟碱

中图分类号: QT253.2 **文献标识码:** A

含氮杂环化合物因具有广泛的生物活性和药用价值而备受重视^[1], 已有许多品种作为除草剂、杀虫剂、植物生长调节剂和药物及医药中间体得到成功的开发和应用^[2]。结构不同的含氮杂环化合物具有不同的生物活性, 研究开发新结构类型的含氮杂环化合物已成为该类化合物的研究热点, 特别是烟碱类化合物^[3-4]。研究发现, 新烟碱类化合物与许多人类重大疾病和病理生理现象如帕金森氏症、早老性痴呆和疼痛等的发病机制有密切关系^[5], 因此该类化合物已经成为新药开发的重要目标^[6-7]。

目前, 新烟碱的合成主要有 Rouchaud 等^[8]用吡啶在 LiAlH₄ 的作用下反应得到, 该方法不但反应时间长, 反应机理复杂, 副产物多, 而且产率较低。目前较为简便合成新烟碱的方法是 Williams 等^[9]以 3-氨基吡啶和二苯甲酮亚胺为原料的路线, 但该方法没有详尽的报道目标产物的产率。Deo 等^[10]曾用 3-氨基吡啶为原料合成新烟碱, 以苯作为溶剂, 不但毒性大而且产率仅为 60%, Gärtner 等^[5]有过关于氘代 N-亚硝基新烟碱的合成报告, 但没有详尽的给出反应条件和产率。为此, 笔者以 3-氨基吡啶和二苯甲酮为原料, 选择甲苯做带水剂, 对甲苯磺酸作催化剂,

先合成 N-二苯亚甲基-3-氨基吡啶, 再合成新烟碱, 以新烟碱为先导, 合成了假木贼碱和 N-亚硝基新烟碱, 以假木贼碱合成了 N-亚硝基假木贼碱。通过 ¹H NMR, MS 等方法对其结构进行了证实。探索了 N-二苯亚甲基-3-氨基吡啶和 N-亚硝基新烟碱的合成条件。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

3-氨基吡啶、二苯甲酮, AR, 阿拉丁试剂上海有限公司; 顺式-1, 4-二氯-2-丁烯、甲苯、碳酸钾、氢氧化钠、对甲苯磺酸、盐酸、冰乙酸、三氯化铝、甲醇、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚、亚硝酸钠, AR, 国药集团化学试剂有限公司; 二异丙基氨基锂(LDA: 2 mol/L in THF), 阿拉丁试剂上海有限公司。

Bruker 400 Ultrashield 型核磁共振仪, Bruker 公司; Agilent 6410 三重串联四级杆-飞行时间串联质谱仪, 美国 Agilent 公司。

收稿日期: 2012-09-08; 修改稿收到日期: 2012-12-24。

作者简介: 王涛涛(1986-), 硕士在读, E-mail: xinongwangtao@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20662007, 20961007); 江西省教育厅基金资助项目(GJJ09064)。

* 通信联系人, E-mail: xaltwt@126.com。

1.2 合成路线与方法

以 3-氨基吡啶和二苯甲酮为原料, 甲苯作带水剂, 对甲苯磺酸作催化剂, 合成 *N*-二苯亚甲基-3-氨基吡啶、新烟碱、假木贼碱、*N*-亚硝基新烟碱和 *N*-亚硝基假木贼碱的路线见图 1。

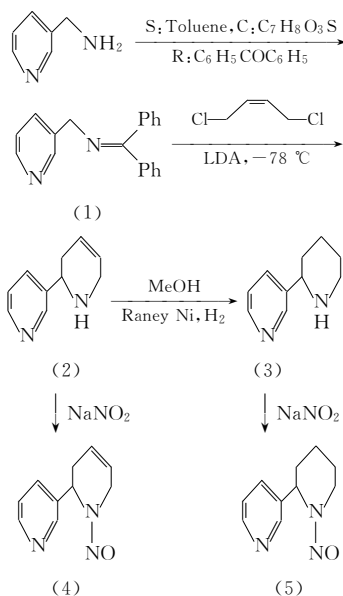


图 1 *N*-亚硝基新烟碱合成路线

1.2.1 *N*-二苯亚甲基-3-氨基吡啶 (化合物 1) 的合成

取 3-氨基吡啶 0.108 g (1 mmol) 溶解于 5 mL 甲苯中, 在搅拌情况下加入 0.228 g (1.25 mmol) 二苯甲酮使其完全溶解, 再加入 0.015 g 对甲苯磺酸, 在反应装置上接上分水器, 回流分水反应 3 h (TLC 跟踪反应), 原料反应完全后, 将溶剂旋干, 粗品硅胶柱层析纯化 [V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 5] 得到 0.235 g 白色晶体, 收率 86.4%, m. p. : $264 \sim 267^\circ\text{C}$, MS (TOF) m/z : 273.184 4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

1.2.2 新烟碱 (化合物 2) 的合成

氩气保护下, 将 0.544 g (2.0 mmol) 化合物 1 溶解在 5 mL 干燥的四氢呋喃中, 体系冷却到 -78°C 。在此温度下滴加 2.2 mL (2.2 mmol) LDA , 反应 0.5 h。然后反应体系自然升温至 -45°C , 此温度下滴加顺式-1,4-二氯-2-丁烯 0.38 g (3.0 mmol), 加完后搅拌状态下体系自然升温至室温, 室温搅拌反应 3.0 h 时原料反应完全 (TLC 跟踪检测), 用 10 mL 10% 的盐酸淬灭反应, 乙醚萃取除去杂质, 水相用 20% NaOH 溶液调 $\text{pH} = 12$, 再用三氯甲烷萃取 (3×5 mL), 合并有机相, 旋干, 粗品硅胶柱层析纯化 [V (甲醇) : V

(二氯甲烷) = 1 : 8], 得到 0.273 g 棕黄色油状液体, 收率 85.5%。

1.2.3 假木贼碱 (化合物 3) 的合成

取新烟碱 (0.160 g, 1 mmol), 用 5 mL 甲醇溶解, 加入 0.1 g 的 Raney Ni , 充入 H_2 , 回流搅拌, (TLC 跟踪反应) 2.0 h 时原料反应完全, 滤去固体杂质, 旋干溶剂, 硅胶柱层析 [V (甲醇) : V (二氯甲烷) = 1 : 9], 得到目标产物纯品 0.14 g, 收率 87.5%。

1.2.4 *N*-亚硝基新烟碱 (化合物 4) 的合成

取新烟碱 0.160 g (1.0 mmol) 溶解于 5 mL 4 mol/L 的盐酸中, 然后冰水浴下搅拌 10 min, 使新烟碱充分溶解。取亚硝酸钠 0.138 g (2.0 mmol) 溶解在 2 mL 的冰水中, 然后在搅拌情况下将亚硝酸钠溶液加入到反应体系中。0 $^\circ\text{C}$ 当反应 6.0 h 时原料反应彻底 (TLC 跟踪反应), 然后用 5 mol/L NaOH 水溶液调 $\text{pH} = 12$, 然后用三氯甲烷萃取 ($5 \text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 无水硫酸钠除水后过滤旋干得粗品, 硅胶柱层析纯化 [V (甲醇) : V (二氯甲烷) = 1 : 20], 得 0.15 g 黄色油状产物, 收率率 81.0%。

1.2.5 *N*-亚硝基假木贼碱 (化合物 5) 的合成

以合成 *N*-亚硝基新烟碱类似的方法以假木贼碱合成 *N*-亚硝基假木贼碱, 收率 80.1%。

2 结果与讨论

2.1 产物结构的确证

产物 (2), (3), (4) 和 (5) 的 MS, ^1H NMR 数据列于表 1 中。从表 1 可以看出: 各化合物的 ^1H NMR 谱中 H 的数量和化学位移与产物结构中的 H 相对应, MS 数据也在合理误差范围内, 所合成的化合物是目标产物。

2.2 合成 *N*-二苯亚甲基-3-氨基吡啶 (化合物 1) 的影响因素

N-二苯亚甲基-3-氨基吡啶的合成是实验中很重要的一步, 目前仅有用甲醇做溶剂, 盐酸做催化剂合成的报道, 但是产率很低。实验中选用甲苯做溶剂, 回流分水反应, 考察了催化剂的种类、3-氨基吡啶和二苯甲酮的摩尔比以及反应时间对该步反应产率的影响。

2.2.1 催化剂

固定反应时间为 4.0 h, 甲苯做溶剂, n (3-氨基吡啶) : n (二苯甲酮) = 1 : 1.5, 回流分水进行反应, 考察了选用浓盐酸、三氯化铝、冰乙酸和

对甲苯磺酸对产率的影响,结果见表 2。由表 2 可知:选用对甲苯磺酸最催化剂时,收率最高。

表 1 合成化合物的 MS 和 ¹H NMR 数据

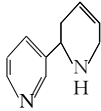
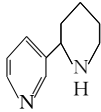
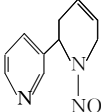
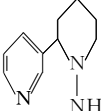
产物结构	MS(TOF), <i>m/z</i>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) / <i>d,δ</i>
	161.107 9 [M+H] ⁺	8.57(d,1H,ArH),8.47(dd,1H,ArH),7.68(dt,1H,ArH),7.25(ddd,1H,ArH),5.79(m,2H,CH=CH),3.88(t,1H,NCHAr),3.56(bd,1H,NCH ₂),3.47(bd,1H,NCH ₂),2.20(m,2H,—CHCH ₂ CH=),2.01(s,1H,NH)
	163.127 4 [M+H] ⁺	8.52(s,1H,ArH),8.43(dt,1H,ArH),7.70(dm,1H,ArH),7.33(dd,1H,ArH),3.39(dd,1H,NCHAr),3.25(dm,1H,NCH ₂),2.80~2.95(m,2H,NCH ₂),2.03(s,1H,NH)1.45~1.90(m,6H,—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —)
	190.094 4 [M+H] ⁺	8.65(s,1H,ArH),8.51(dm,1H,ArH),7.73(dm,1H,ArH),7.39(dd,1H,ArH),6.17(d,1H,NCH ₂),6.02(s,1H,NCH ₂),5.70(dd,1H,CH=CH),5.62(dd,1H,CH=CH),3.56(dd,1H,NCHAr),2.93~3.04(m,2H,—CHCH ₂ CH=)
	192.112 7 [M+H] ⁺	8.58(s,1H,ArH),8.39(d,1H,ArH),7.67(dt,1H,ArH),7.40(dt,1H,ArH),3.78(dd,1H,NCHAr),3.14(dd,2H,NCH ₂),1.61~1.84(m,6H,—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —)

表 2 催化剂对产率的影响

催化剂	浓盐酸	三氯化铝	冰乙酸	对甲苯磺酸
收率, %	45.1	38.8	63.0	75.0

2.2.2 原料摩尔比

固定反应时间为 4.0 h,甲苯做溶剂,对甲苯磺酸为催化剂,回流分水进行反应,考察 3-氨基吡啶和二苯甲酮摩尔比对产率的影响,其结果见表 3。由表 3 可知,当 *n*(3-氨基吡啶):*n*(二苯甲酮)=1:1.25 时,收率最高可达 81.5%。

表 3 原料摩尔比对产率的影响

<i>n</i> (3-氨基吡啶): <i>n</i> (二苯甲酮)	收率, %
1:1	63.0
1:1.25	81.5
1:1.50	72.3
1:1.75	60.8

2.2.3 反应时间

以甲苯作溶剂,对甲苯磺酸作催化剂,*n*(3-氨基吡啶):*n*(二苯甲酮)=1:1.25,回流分水反应,考察了反应时间对产率的影响,结果见表 4。由表 4 可知:当反应时间为 3.0 h 时,*N*-二苯亚甲基-3-氨基吡啶的收率最高可达 82.5%。

表 4 反应时间对产率的影响

反应时间/h	1.0	2.0	3.0	4.0	62.8
收率, %	63.0	78.5	82.5	5.0	60.0

综上所述,以甲苯作溶剂,对甲苯磺酸作催化剂,*n*(3-氨基吡啶)*n*(二苯甲酮)=1:1.25,回流分水反应 3.0 h 时,*N*-二苯亚甲基-3-氨基吡

啶的收率最高,达 82.5%。

2.3 新烟碱及假木贼碱的合成

由于新烟碱的合成条件比较苛刻,需在-78℃下进行反应,实验中采用液氮和石油醚的混合体系达到要求,考虑到 LDA 用量会对新烟碱产率有很大的影响。考察 LDA 对新烟碱产率的影响,结果见表 5。由表 5 可知:当 *n*(化合物 1):*n*(LDA):*n*(顺式-1,4-二氯-2-丁烯)=1:1.1:1.5 时,新烟碱的收率最高,可达 85.5%。

表 5 LDA 比例对产率的影响

<i>n</i> (化合物 1): <i>n</i> (LDA)	1:1.0	1:1.1	1:1.2	1:1.3
收率, %	73.0	85.5	72.3	60.8

2.4 合成 *N*-亚硝基新烟碱的影响因素

N-亚硝基新烟碱和 *N*-亚硝基假木贼碱的合成比较相似,实验中考察了温度和时间对 *N*-亚硝基新烟碱收率的影响,不对 *N*-亚硝基假木贼碱的合成条件进行讨论。

2.4.1 反应温度

控制反应时间为 2.0 h,*n*(新烟碱):*n*(亚硝酸钠)=1:2,考察反应温度对 *N*-亚硝基新烟碱收率的影响,结果见表 6。

表 6 反应温度对 *N*-亚硝基新烟碱合成的影响

反应温度/℃	0	20	40	60
收率, %	65.0	47.0	32.5	20.0

由表 6 可知:产率随着温度的升高而降低,经分析,产生的原因主要是亚硝酸根离子在酸性条

件下以亚硝酸的形式存在,温度升高时亚硝酸会分解成 NO 和 NO₂,因此低温时有利于反应的正向进行。

2.4.2 反应时间

控制温度为 0 ℃, $n(\text{新烟碱}) : n(\text{亚硝酸钠}) = 1 : 2$,考察了反应时间对收率的影响,结果见表 7。由表 7 可知:当反应时间为 6.0 h 时,产率最高为 81.0%

表 7 反应时间对 *N*-亚硝基新烟碱合成的影响

反应时间/h	2.0	4.0	6.0	8.0
收率/%	65.0	77.5	81.0	75

综上可得:当 $n(\text{新烟碱}) : n(\text{亚硝酸钠}) = 1 : 2$ 、反应温度为 0 ℃、反应时间为 6.0 h 时,*N*-亚硝基新烟碱的收率最高。

3 结 论

以 3-氨基吡啶和二苯甲酮为原料,在 $n(3\text{-氨基吡啶}) : n(\text{二苯甲酮}) = 1 : 1.25$ 、选择甲苯作溶剂、对甲苯磺酸作催化剂、回流反应 3 h 的条件下,*N*-二苯亚甲基-3-氨基吡啶的收率最高,达到 86.4%;当 $n(\text{化合物 1}) : n(\text{LDA}) : n(\text{顺式-1,4-二氯-2-丁烯}) = 1 : 1.1 : 1.5$ 时,新烟碱的产率最高,可达 85.5%;在 $n(\text{新烟碱}) : n(\text{亚硝酸钠}) = 1 : 2$ 、反应温度为 0 ℃、反应时间为 6.0 h 的条件下,*N*-亚硝基新烟碱的收率最高,达 81.0%。新烟碱及其衍生物的合成,不仅为研究这类化合物的生物活性提供了基础,而且为合成其它新烟碱类化合物特别是亚硝胺类化合物提供了理论和实验依据。

参 考 文 献

- [1] 唐振华. 新烟碱类杀虫剂的结构与活性及药效集团[J]. 现代农药, 2002, 1(1): 1-6.
- [2] 贾俊超, 苑建勋, 范志金. 新烟碱类杀虫剂选择作用的分子机理[J]. 农药, 2007, 46(4): 227-230.
- [3] 左天觉. 烟草的生产、生理和生物化学[M]. 上海: 远东出版社. 1993.
- [4] 翟波译. 烟碱类有关化合物的构效关系[J]. 农药译丛, 1995, 17(4): 10-18.
- [5] Gärtner P, Bica K, Einzinger C. Synthesis of Partially Deuterated *N*-Nitrosamines-New Standards in Tobacco-smoke Analysis[J]. Monatshefte für Chemie, 2004, 135: 549-555.
- [6] Desai D, Lin G, Morimoto H, et al. Synthesis of (±)-[5-3H]-*N'*-nitrosoanatabine, a tobacco-specific nitrosamine[J]. Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 2002, 45(13): 1133-1141.
- [7] 师华, 陆峰, 熊家锦, 等. 芳胺的 *N*-烷基化反应[J]. 精细化工中间体. 2008, 38(6): 8-11.
- [8] Rouchaud A, Kem W R. A convenient racemic synthesis of two isomeric tetrahydropyridyl alkaloids: Isoanatabine and anatabine[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2010, 47(3): 569-581.
- [9] Williams J R, Wright C. Nutraceutical product containing anatabine and Yerba maté; US, 2012/0003341 A1 [P]. 2012-01-05.
- [10] Deo N M, Crooks P A. Regioselective alkylation of *N*-(diphenylmethylidene)-3-(aminomethyl) pyridine: a simple route to minor tobacco alkaloids and related compounds[J]. Tetrahedron Letters, 1996, 37(8): 1137-1140.

SYNTHESIS OF *N*-NITROSOANATABINE COMPOUNDS

Wang Taotao¹, Kang Jingjing¹, Hu Haoqing¹, Yang Fubin¹, Liu Chongbo², Wen Huiliang¹

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology,
Nanchang University, Nanchang 330047, Jiangxi, China;

2. School of Environment and Chemical Engineering, Nanchang Hangkong University,
Nanchang 330063, Jiangxi, China)

Abstract: *N*-(diphenylmethylene) (pyridin-3-yl) methanamine (compound 1) was synthesized first with 3-aminomethyl pyridine and benzophenone as main raw materials, toluene as addition agent, *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, and then compound (1) was used as material to synthesize Anatabine. Finally, Anabasine and *N*-Nitrosoanatabine were synthesized from Anatabine, and *N*-Nitrosoanabasine was synthesized from Anabasine. The effects of catalyst, reaction time and raw material ratio on the yield of the compound (1), LDA dosage on Anatabine yield, the reaction temperature and time

催化歧化法合成羟基乙酸

赵林林, 刘华庆, 潘巧, 杨洲, 袁华*

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430073)

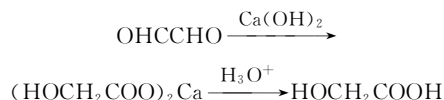
摘要:研究了对羟基乙酸的合成新工艺进行。以质量浓度为20%的 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 为催化剂,在10~30℃催化乙二醛分子内歧化反应得到羟基乙酸钙,反应时间约1h为宜。羟基乙酸钙再用硫酸酸化得到羟基乙酸,产率大于95%。利用硫酸钙沉淀的形成可以方便地去除金属钙离子,反应选择性好,工艺过程简捷。

关键词:乙二醛 氢氧化钙 歧化反应 羟基乙酸

中图分类号:TQ 225.12 **文献标识码:**A

羟基乙酸是分子结构最简单的 α -羟基酸,由于分子中同时含有反应性很强的羟基和羧基,羟基乙酸被广泛应用于有机合成、工业清洗、矿物浮选、化妆品等领域^[1-2]。羟基乙酸的主要生产方法有^[3-4]:1)氰化法。以甲醛和氢氰酸为原料,经过加氰合成羟基乙腈,再经水解得羟基乙酸。该法工艺技术简单,操作稳定,质量较好,但由于使用剧毒的氰化物,环境污染与安全压力较大。2)甲醛羰基化法。以甲醛、一氧化碳及水为原料,在高温高压及酸性催化剂存在下反应得到羟基乙酸,收率约为90%。该工艺原料成本低,但技术难度及一次性投资大,需高压设备(30.4~91.2 MPa)。3)氯乙酸碱性水解法。氯乙酸与氢氧化钠在甲醇存在下反应得到羟基乙酸甲酯,然后水解得到羟基乙酸。该工艺由于效率低下,仅适于小规模生产,同时氯离子的存在对生产设备存在严重腐蚀。上述方法存在各种不同程度的缺陷,随着社会环保意识的强化,需要改进合成工艺。

廖川平^[5]提出了由乙二醛催化歧化得到羟基乙酸钙,再经酸化得到羟基乙酸的方法。该法使用氢氧化钠为歧化催化剂,由于氢氧化钠碱性过强,容易导致副产物产生,因此反应需在低温下(0~5℃)进行,同时后续的碱金属离子分离过程复杂。笔者以碱土金属氢氧化物氢氧化钙为催化剂,催化乙二醛分子内歧化反应得到羟基乙酸钙,再经酸化制备羟基乙酸,反应式如下:



使用硫酸酸化,可方便地将羟基乙酸钙转化为羟基乙酸和硫酸钙沉淀,分离出的硫酸钙可作

收稿日期:2012-07-14;修改稿收到日期:2012-12-20。

作者简介:赵林林(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向为有机合成化学。

基金项目:湖北省自然科学基金(2010CDB11106);武汉市科技攻关计划(201210321106)。

*通信联系人,E-mail:yuanhua1994@163.com。

on *N*-Nitrosoanatabine were researched. Structures of the new compounds have been characterized by ^1H NMR and MS. The optimum conditions were found as follows: yield of compound (1) could be up to 86.4% when $n(3\text{-aminomethylpyridine}) : n(\text{benzophenone}) = 1 : 1.25$, *p*-toluenesulfonic acid was used as catalyst and reflux reaction was 3 h, yield of Anatabine could be 85.5% when $n(N\text{-(diphenylmethylene)(pyridin-3-yl) methanamine}) : n(\text{LDA}) = 1 : 1.1$, yield of *N*-Nitrosoanatabine could be 81.0% when the reaction temperature was 0℃ and reaction time was 6 h.

Key words: 3-(aminomethyl)pyridine; benzophenone; anatabine; anabesine; *N*-nitrosoanatabine