

# *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺的合成工艺研究

杨 林<sup>1,2</sup>, 邓玉林<sup>1</sup>, 戴荣继<sup>1</sup>, 刘 伟<sup>1</sup>

(1. 北京理工大学生命科学与技术学院, 北京 100081; 2. 中国化工集团公司, 北京 100080)

**摘要:**以 2-庚酮和甲酸铵为原料合成了 2-庚胺, 收率 76.8%, 然后经 *D*-二苯甲酰酒石酸拆分后得到 *R*-2-庚胺, 拆分率 41.4%。最后 *R*-2-庚胺和乙炔、甲醛在碘化亚铜催化下合成 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺, 收率 82.2%。并对反应可能的机理进行了探讨。

**关键词:** *R*-2-庚胺; *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺; 合成; 拆分

中图分类号: TQ463.26

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)10-0044-03

## A study on synthesis of *N*-propargyl-*R*-2-heptylamine

YANG Lin<sup>1,2</sup>, DENG Yu-lin<sup>1</sup>, DAI Rong-ji<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>

(1. School of Life Science and Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

2. China National Chemical Corporation, Beijing 100080, China)

**Abstract:** A kind of 2-heptylamine is prepared in a yield of 76.8% from 2-oenanthone and ammonium formate. Through the resolution of racemic 2-heptylamine by *D*-dibenzoyltartaric acid with the yield of 41.4%. *N*-propargyl-*R*-2-heptylamine is synthesized in an 82.2% yield from *R*-2-heptylamine, acetylene and formaldehyde with copper iodide as the catalyst. The possible reaction mechanisms are also approached.

**Key words:** *R*-2-heptylamine; *N*-propargyl-*R*-2-heptylamine; synthesis; resolution

含有 *N*-炔丙基的脂肪胺类化合物在自然界分布并不多见, 基本通过人工合成, 针对此类化合物的研究多集中在其所表现出的一些特殊的药理活性方面。加拿大 Alviva 公司开发的手性药物 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺具有独特的神经细胞保护和抗神经细胞凋亡双重作用, 是目前治疗神经退行性疾病最有效的药物<sup>[1-3]</sup>, 但国内尚未开展此化合物的研究工作, 目前其唯一的合成路线是以 2-庚醇为原料在氢气、氨气存在下生成 2-庚胺, 经拆分得到 *R*-2-庚胺; 最后由炔丙醇经溴化制得的炔丙基溴与 *R*-2-庚胺作用得到 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺<sup>[4-5]</sup>。此工艺的缺点是 2-庚胺的合成条件苛刻, 操作环境危险; 手性拆分工艺繁琐, 且拆分率仅为 15.8%; 炔丙基溴与 *R*-2-庚胺反应时间在 72 h 以上, 产品总收率低 (5.0%)。笔者报道了一条新的简便合成工艺, 采用 2-庚酮与甲酸铵反应制备 2-庚胺, 经 *D*-二苯甲酰酒石酸拆分后得到 *R*-2-庚胺, 然后与乙炔、甲醛反应得到 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺。整个反应条件温和, 总收率较高 (26.1%), 后处理简单, 适合工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂和仪器

2-庚酮 (纯度  $\geq 99.0\%$ )、*D*-二苯甲酰酒石酸

(纯度  $\geq 99.5\%$ )、甲酸铵 (纯度  $\geq 98.0\%$ )、电石 (粒度 50 ~ 80 mm), 均为工业品; 其余试剂为化学纯。

瑞士 Bruker 公司 ARX400 型核磁共振仪 (<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR); 美国 Perkin Elmer 公司 Spectrum BX FT-IR system 型红外光谱仪; 美国 Agilent 公司 1100 series LC/MSD Trap 型质谱仪; 日本岛津公司 SPD 高效液相色谱仪; 上海浦东光学仪器厂 WZZ-2 型数字旋光仪。

*N*-炔丙基-*R*-2-庚胺的合成路线见图 1。

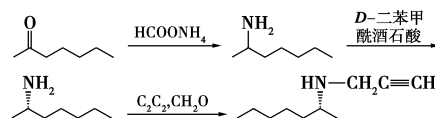


图 1 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺的合成路线

### 1.2 2-庚胺的合成

将 54 g (0.86 mol) 甲酸铵小心加入到带有冷凝回流管和分水器的 250 mL 三口圆底烧瓶内, 搅拌升温到 170 ~ 180 °C, 反应 2 h。缓慢滴加 19.8 g (0.172 mol) 2-庚酮, 150 °C 回流 7 h, 停止反应 (TLC 监测), 冷却至室温。去除分水器, 在搅拌下滴加 85 g (0.86 mol) 质量浓度 37% (质量分数) 的浓盐酸, 110 °C 回流反应 8 h, 反应结束后冷却至室温。加入 100 mL 蒸

馏水搅拌 0.5 h, 向其中加入 50 mL 乙醚, 静置分液除去上层黄色油状物。水相用质量浓度 15% 的 NaOH 溶液调 pH 至 11, 用 150 mL 乙醚 (50 mL × 3) 萃取, 合并乙醚。乙醚用无水硫酸镁干燥, 减压除溶剂得无色油状液体 15.2 g, 收率 76.8%, 液相色谱纯度 96.6%。沸点 140 ~ 141 °C/0.1 MPa。FT-IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3 286 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2 958 ( $\nu_{\text{C-H}}$ )。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.87 ~ 2.89 (t, 1H, CH), 2.17 ~ 2.29 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.25 ~ 1.31 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.04 ~ 1.07 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 ~ 0.87 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )。 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 46.81 (C-2), 39.97 (C-3), 31.80 (C-5), 25.97 (C-4), 23.75 (C-1), 22.51 (C-6), 13.89 (C-7)。MS (ESI-MS): 116.1 [M + H]<sup>+</sup>。

TLC 展开剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯) = 7:3, G 硅胶薄层板, 显色方法为碘熏法。

### 1.3 *R*-2-庚胺的制备

在 250 mL 锥形瓶内将 37.6 g *D*-二苯甲酰酒石酸 (0.1 mol) 加入 60 mL 无水甲醇内, 同时将 11.5 g 消旋的 2-庚胺 (0.1 mol) 溶于 20 mL 乙酸乙酯, 缓慢滴加到锥形瓶。水浴 50 °C 搅拌 5 min, 冷却至室温。静置过夜, 析出白色絮状固体, 抽滤, 得到的固体在空气中干燥至恒重, 得白色粉末 25.1 g。用 30 mL 甲醇与 10 mL 乙酸乙酯的混合溶液重结晶 4 次得 *R*-2-庚胺-*D*-二苯甲酰酒石酸盐 11.5 g (24.3 mmol)。将此盐溶于 25 mL 乙醚与 10 mL 水, 搅拌形成悬浊液, 用质量浓度为 50% 的 NaOH 调至 pH 10, 30 mL 乙醚萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压除溶剂得 *R*-2-庚胺 2.38 g, 收率 41.4%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.22$  ( $c = 1.5$ , 乙醚), 对映体过量 (e.e. %) = 99.2%。

### 1.4 *N*-炔丙基-*R*-2-庚胺的合成

在 50 mL 三口瓶内加入 10 mL 水和 2 mL 二甲亚砜 (DMSO) 的混合液, 再加入 0.38 g (2 mmol) CuI, 室温搅拌 5 min, 使其成为均匀的悬浊液, 在液面以下缓慢连续通入净化好的乙炔气体, 60 °C 反应 2 h。将 5.5 g (48 mmol) *R*-2-庚胺与 4.3 g (58 mmol) 质量浓度为 40% 的甲醛水溶液混合并滴加 3 滴浓盐酸, 室温搅拌 3 h 后滴加入反应体系, 保温 50 °C 反应 2 h。反应完毕后, 冷却至室温, 滤去固体催化剂, 滤液用质量浓度为 15% 的 HCl 洗涤 (10 mL × 3), 加入 20 mL 乙醚, 分液, 水相用质量浓度为 15% 的 NaOH 溶液水相 pH 到 11, 20 mL 乙醚萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压除溶剂得无色油状液体 6.04 g, 收率 82.2%, 液相色谱纯度 97.3%。沸点: 90 ~ 92 °C/0.004 MPa;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.31$  ( $c = 1.0$ , 乙醚), e.e. % =

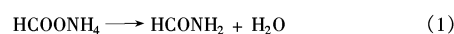
99.1%。FT-IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3 311 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2 959 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2 363 ( $\nu_{\text{C=C}}$ )。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.90 ~ 3.92 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv$ ), 3.39 ~ 3.48 (m, 1H, *N*-CH), 2.92 ~ 2.94 (t, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.68 ~ 1.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 ~ 1.39 (m, 9H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 ~ 1.37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )。 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 80.38 (C-9), 75.97 (C-8), 56.61 (C-10), 36.44 (C-2), 34.89 (C-3), 33.30 (C-5), 26.64 (C-4), 24.39 (C-1), 17.88 (C-6), 15.87 (C-7)。MS (ESI-MS): 154.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 2 结果与讨论

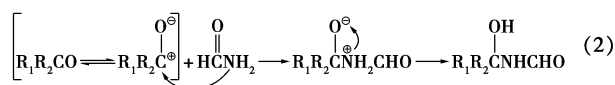
### 2.1 2-庚胺合成机理的分析

首次通过 Leuckart 反应制备得到了 2-庚胺, 并在 Wallch 理论<sup>[6]</sup>上进一步完善了 Leuckart 反应机理:

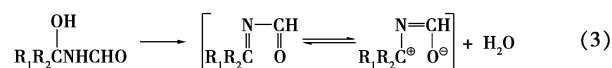
甲酸铵受热先分解为甲酰胺和水



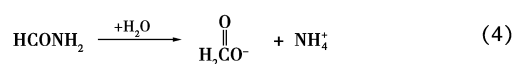
加入脂肪族醛酮后, 2-庚酮会以相应的  $[\text{R}_1\text{R}_2\text{C}^+ - \text{O}^-]$  共振式存在, 随即与甲酰胺进行加成反应。



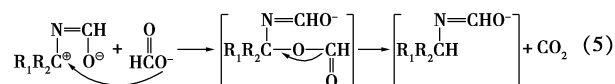
随着水不断被分离, 生成的中间体会以稳定的共轭形式存在。



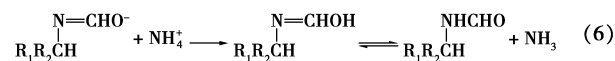
在本反应体系中总有少量的水存在, 甲酰胺具有较高的介电常数, 会在微量的水存在下水解为低质量浓度的甲酸铵, 同时体系中还存在部分未分解的甲酸铵, 形成一定质量浓度的甲酸铵溶液。甲酸铵此时可能是以高度离子化的形式存在于反应体系。



还原反应的历程是甲酸根负离子进攻亚胺中间体的正电中心, 然后发生电子转移, 释放出  $\text{CO}_2$ 。



氮根正离子的氢质子和中间体迅速结合, 生成脂肪族酰胺, 同时生成  $\text{NH}_3$ 。



最后甲酰胺被盐酸还原生成 2-庚胺和甲酸。



注:  $\text{R}_1$  为  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2$  为  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ 。

表 1 结果证明了除了一小部分甲酸铵按照 Wallch 理论进行分解反应外,大部分甲酸铵分解为甲酰胺和水,按照本文推测的机理进行反应。体系内更多存在的是甲酰胺、甲酸铵、甲酸、氨和水等,这些物质在反应中相互影响。

表 1 不同反应底物的实验结果

底物(相对于 2-庚酮的摩尔数)	反应时间/h	2-庚胺收率/%
甲酸铵(5)	7	76.8
甲酸铵(5) <sup>②</sup>	7	62.7
甲酸铵(5) <sup>③</sup>	7	69.5
甲酰胺(5) + 无水甲酸(5)	15	77.3
甲酰胺(5) + 无水甲酸(5) <sup>①</sup>	15	79.0
甲酰胺(2.5) + 甲酸铵(2.5)	12	75.9
甲酰胺(2.5) + 甲酸铵(2.5) <sup>②</sup>	12	67.4
甲酰胺(5)	21	15.1
甲酰胺(5) <sup>①</sup>	21	19.8
甲酸(5) + 氨水(5)	8	28.3

注:①加入水 0.1 mol(相对摩尔数);②反应装置不加分水器;③加入无水氯化钙。以上反应结束后均加浓盐酸回流 8 h。

### 2.2 拆分剂的选择

笔者选取了已有工业化生产的 *D*-邻氯扁桃酸、*L*-樟脑磺酸、*L*-苹果酸、*L*-酒石酸和 *D*-二苯甲酰酒石酸 5 种酸性拆分剂。所用溶剂依据 S. H. Wilen 提出的不同拆分剂选用溶剂的一般原则。从表 2 得出,*L*-酒石酸和 *D*-二苯甲酰酒石酸在甲醇中拆分的效果符合筛选要求。按照现有工艺,*L*-酒石酸作拆分剂需要 9 次重结晶才能使 e. e. 达到 99.4%,而 *D*-二苯甲酰酒石酸只需要 4 次重结晶就可以使 e. e. 达到 99.2%。这是因为其比酒石酸有着更好的三维结构,对于拆分的空间选择性会更好。

表 2 不同拆分剂的实验结果

拆分剂	水	甲醇	乙醇
<i>D</i> -邻氯扁桃酸	少量析出	无析出	无析出
<i>L</i> -樟脑磺酸	两种构型盐同时析出	无析出	无析出
<i>L</i> -苹果酸	无析出	无析出	结块析出
<i>L</i> -酒石酸	无析出	析出	结块析出
<i>D</i> -二苯甲酰酒石酸	结块析出	析出(浓浆)	结块析出

### 2.3 溶剂对拆分效果的影响

目前的拆分工艺中甲醇需要进行无水精制,水的存在使 2 种对映体盐的溶解度增大,差异变小,最终导致拆分效果下降。用 *D*-二苯甲酰酒石酸作拆

分剂时则不需要精制溶剂,简化了操作。由于二苯甲酰酒石酸具有 2 个苯环且成盐后只有 1 个羧基,所以在甲醇中析出盐的速度过快呈浓浆状,加入 1/3 体积的乙酸乙酯后减小了溶剂极性,盐的析出速度变慢,颗粒变细。

实验还发现,将重结晶母液套用到拆分过程,作为下一次成盐反应的溶剂,对拆分效果的影响不大,而且会提高了整个过程的收率,也减少了溶剂的用量。

### 2.4 炔丙基化反应机理探讨

本文涉及脂肪胺炔丙基化反应是以 Mannich 反应为原理的的气-固-液三相反应。根据反应特点,笔者选取了  $\text{Cu}^+$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{2+}$  的化合物作为反应催化剂。

表 3 不同催化剂的实验结果

催化剂	<i>N</i> -炔丙基- <i>R</i> -2-庚胺收率/%
$\text{CuSO}_4$	0
$\text{CuCl}_2$	6.1
$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	0
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{OO})_2$	1.6
$\text{FeCl}_2$	3.4
$\text{FeSO}_4$	3.3
$\text{CuCl}$	27.5
$\text{CuBr}$	23.7
$\text{CuI}$	82.2
$\text{Cu}_2\text{O}$	0
无	0

从表 3 可以看出  $\text{Cu}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{2+}$  基本没有明显的催化效果,但  $\text{Cu}^+$  尤其是  $\text{CuI}$  则取得了较好的催化效果。 $\text{CuI}$  可以与乙炔很快形成金属离子复合物,此复合物可以很快地与  $[\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NCH}_2\text{CH}_3]^{\oplus}$  形成相应三分子络合物,从而降低了反应的活化能,最后发生电子重排形成炔丙基化合物,推测其反应历程为(图 2):

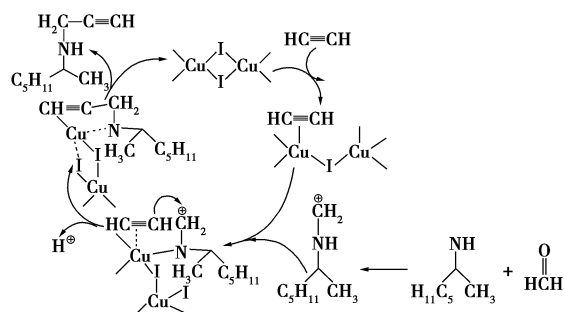


图 2  $\text{CuI}$  催化可能的反应机理

(下转第 48 页)

仪,日本 SHIMADZU 公司。

## 1.2 催化剂的制备及评价

在 50℃ 的水中,溶解一定质量的钼酸铵制备得到溶液 A;在一定体积 15% 硝酸水溶液中,溶解一定质量的硝酸铋、硝酸铈、硝酸铁、硝酸铯、硝酸钾、硝酸钴、硝酸镍制备得到溶液 B。50℃ 搅拌条件下将溶液 A 和溶液 B 以不同的添加顺序混合得到淤浆,调节 pH 至 2~3,加入一定质量  $\alpha$ -Sb<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 搅拌,在 110℃ 下干燥。最后将得到的固体在空气气氛中 200,500℃ 下各煅烧 3 h,即得到活性催化剂,研磨至 0.45~0.60 mm。

溶液 B 添加到溶液 A 中所制备的催化剂记为 Cat1;溶液 A 添加到溶液 B 中所制备的催化剂记为 Cat2(两个催化剂组成相同,按金属原子比关系表示催化剂组成:Mo<sub>12</sub>Bi<sub>1.6</sub>Fe<sub>1</sub>Co<sub>8</sub>Ce<sub>0.4</sub>Cs<sub>0.4</sub>K<sub>0.2</sub>)。在催化剂的基础上单一添加 Sb,得到的催化剂组成按金属原子比关系表示为 Mo<sub>12</sub>Bi<sub>1.6</sub>Fe<sub>1</sub>Co<sub>8</sub>Ce<sub>0.4</sub>Cs<sub>0.4</sub>K<sub>0.2</sub>Sb<sub>0.48</sub>记为 Cat3。在原催化剂基础上添加 Sb、Ni,得到的催化剂组成按金属原子比关系表示为 Mo<sub>12</sub>Bi<sub>1.6</sub>Fe<sub>1</sub>Co<sub>8</sub>Ce<sub>0.4</sub>Cs<sub>0.4</sub>K<sub>0.2</sub>Sb<sub>0.48</sub>Ni<sub>0.12</sub>,记为 Cat4。

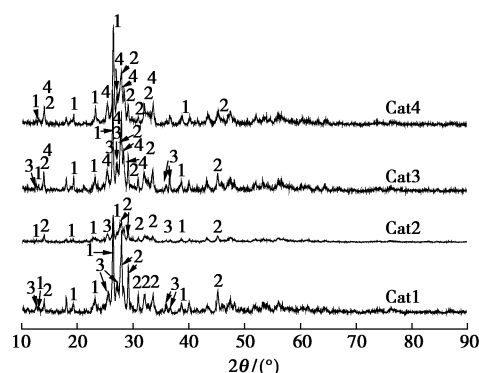
催化剂评价条件:空速 9 000 h<sup>-1</sup>,反应温度 320~400℃,异丁烯与空气体积比为 4:96。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂的表征

对催化剂 Cat1、Cat2、Cat3、Cat4 进行 X 射线分析,结果如图 1 所示。Cat1 与 Cat2 相比其主要晶相相同为:CoMoO<sub>4</sub>、Bi<sub>2</sub>Mo<sub>3</sub>O<sub>13</sub>、FeMoO<sub>4</sub>,但 Cat1 组成晶相的衍射强度比 Cat2 组成晶相的衍射峰强度的强,表明溶液的添加顺序影响催化剂晶型的完整程度。单一添加 Sb 的 Cat3 和 Cat1 相比,组成为 CoMoO<sub>4</sub> 和

FeMoO<sub>4</sub> 的部峰的衍射强度有所降低,同时有出现了新的组成 Co<sub>6</sub>Mo<sub>12</sub>Fe<sub>4</sub>Bi<sub>1.5</sub>SbO<sub>51.75</sub> 的衍射峰。从催化剂评价结果可以看出,Cat3 对甲基丙烯醛选择性与 Cat1 相比有明显的提高,说明这种结构有利于提高催化剂选择性。Cat4 和 Cat3 相比,组成为 FeMoO<sub>4</sub> 的衍射峰消失,而 Co<sub>6</sub>Mo<sub>12</sub>Fe<sub>4</sub>Bi<sub>1.5</sub>SbO<sub>51.75</sub> 峰的强度有所增加。Wolfs<sup>[4]</sup> 催化剂理想模型来对催化剂中的元素分布进行描述。在该模型中 M<sup>II</sup>(Co、Ni 等)的钼酸盐位于催化剂的内核,起稳定催化剂状态的作用,M<sup>III</sup>(Fe)的钼酸盐附于内核的外层,与最外层表面的活性组分钼酸铋进行电子交换。此模型意味着催化剂外表面主要由 Bi 的钼酸盐组成。这种表面和体相组成的不均一表明了催化剂中各组分在催化反应中作用各异,高度协调,共同促进了催化剂的稳定和高效。



1—CoMoO<sub>4</sub>; 2—Bi<sub>2</sub>Mo<sub>3</sub>O<sub>13</sub>; 3—FeMoO<sub>4</sub>;  
4—Co<sub>6</sub>Mo<sub>12</sub>Fe<sub>4</sub>Bi<sub>1.5</sub>SbO<sub>51.75</sub>

图 1 催化剂的 XRD 图

图 2 是催化剂 Cat1、Cat3、Cat4 的 SEM 照片,原 Cat1 与加入 Sb 的 Cat3,以及同时加入 Sb、Ni 的 Cat4 相比,晶体比较大而且催化剂颗粒比较容易团聚。

(上接第 46 页)

## 3 结语

以廉价的 2-庚酮为原料,经三步反应成功得到了 N-炔丙基-R-2-庚胺,总收率达到 26.1%。整个工艺条件温和,成本低廉,适合工业化生产。

### 参考文献

- [1] Holt A, Berry M D, Boulton A A. On the binding of monoamine oxidase inhibitors to some sites distinct from the MAO active site, and effects thereby elicited[J]. *NeuroToxicology*, 2004(25):251-266.
- [2] Morphy R, Rankovic Z. Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for

Medicinal Chemists, *The Practice of Medicinal Chemistry* [M]. 3rd ed. New York: Academic Press, 2008:549-571.

- [3] Yu P H, Davis B A, Boulton A A. Aliphatic propargylamines: Potent, selective, irreversible monoamine oxidase B-inhibitors[J]. *J Med Chem*, 1992(35):3705-3713.
- [4] Durden D, Dyck L E. Metabolism and pharmacokinetics, in the rat, of R-2-(heptyl)methylpropargylamine, a new potent monoamine oxidase inhibitor[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2000, 28(2):147-154.
- [5] Dyck L E, Davis B A, Liu Ya Dong, et al. Aliphatic amino carboxylic and amino phosphonic acids, amino nitriles and amino tetrazoles as cellular rescue agents: US, 0159393A1 [P]. 2005-07-21.
- [6] Webers V J, Bruce W F. The Leuckart reaction: A study of the mechanism[J]. *J Am Chem Soc*, 1948, 70(4):1422-1424. ■