

新型三-(2-吡啶甲基)胺衍生物的合成

丁 钟 彭孝军 高云玲 孙立成

(大连理工大学精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116012)

摘要:设计合成了两种新型的三-(2-吡啶甲基)胺(TPA)衍生物,详细研究了其合成方法,并用二维 NMR 和电喷雾质谱(ESI-MS)进行了准确的表征。两种新型化合物既可以进一步进行配位催化研究,其中的化合物(B)具有一个活性伯胺基团,还能够与其他功能分子如光敏剂等化合,研究分子内的电子或能量转移。

关键词:TPA 衍生物;合成;生物模拟;

中图分类号:O626.32

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)S1-0164-03

Synthesis of two novel TPA derivatives

DING Zhong, PENG Xiao-jun, GAO Yun-ling, SUN Li-cheng

(State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012, China)

Abstract: Two new tris(2-pyridylmethyl) amine (TPA) derivatives were designed and synthesized. The synthetic ways were studied and structure confirmed by using 2D-NMR spectra and ESI-MS. These two compounds can be used in the research of complex catalysis, especially the second one, it has an active primary amine group which can react with other functional molecules such as photo-sensitive compounds for research of electrons or energy transfer inside the molecular.

Key words: tris(2-pyridylmethyl) amine derivatives; synthesis; biomimic

生物模拟酶的研究成为近些年关注的重点之一,其中以铁为配位活性中心模拟非血红蛋白酶(non-heme)的工作开展得非常活跃^[1]。有研究者^[2]致力于三-(2-吡啶甲基)胺(TPA)及其衍生物的研究,其结构主体为一种含有吡啶基的三齿四齿配体,可与许多过渡金属离子配合,生成单核或双核配位化合物,用以模拟生物体系中金属离子的配位环境,达到催化氧化效果。笔者参考已有的有关文献^[3]设计出两种新型 TPA 衍生物 A 和 B,并进行结构与合成方法的优化和二维核磁谱表征等研究。这 2 种新型化合物既可以进一步进行配位催化研究,其中的化合物 B 具有一个活性伯胺基团,还能够与其他功能分子如光敏剂等化合,研究分子内的电子或能量转移,颇有应用前景。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

核磁(¹H NMR)与电喷雾质谱(ESI-MS)数据分别在 Varian INOVA 400 MHz(TMS 为内标)和 HP1100 (HPLC/MS, 色质联用)上测得。

2-吡啶甲醛, 2-吡啶甲胺均购于 Aldrich; 3-羟基

吡啶与 1,4-二溴丁烷购于国内厂家,其他原料和试剂均为国产分析纯或化学纯,并经除水除氧处理。

1.2 化合物的合成

1.2.1 合成路线

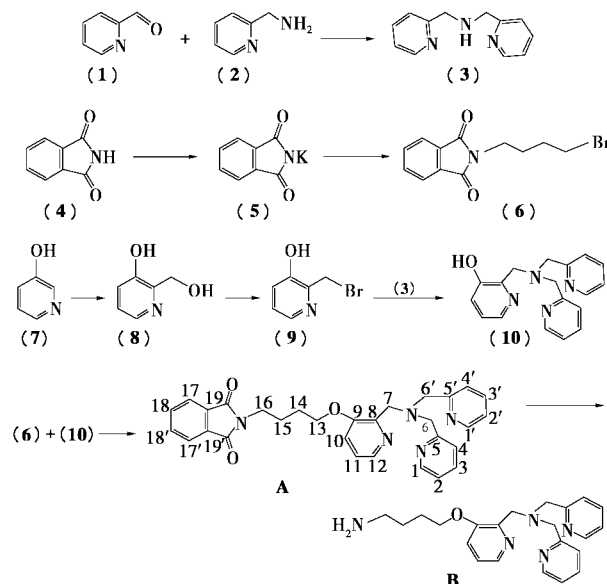


图 1 反应合成路线

收稿日期:2003-12-29

基金项目:国家重点基础研究专项经费资助和自然科学基金资助(20376010, 20128005)

作者简介:丁钟(1978-),男,硕士生;彭孝军(1962-),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向为超分子化学和生物分子探针,通讯联系人,

0411-8993883, pengxj@chem.dlut.edu.cn。

1.2.2 N,N-二(2-吡啶甲基)胺(3)的合成^[4]

10.7 g(0.1 mol)2-吡啶甲醛(1)溶于80 mL无水乙醇中,10.8 g(0.1 mol)2-吡啶甲胺(2)在常温下逐滴加入,滴加完毕后继续反应约2 h,再分批少量多次加入NaBH₄ 7.6 g(0.2 mol)。室温下搅拌反应3~4 h,过滤,在冰浴中调节滤液pH值到4(12 mol/L浓盐酸)。长时间搅拌后过滤去除白色固体,滤液再加强酸至强酸性。向滤液中加入约300 mL的无水乙醇,然后逐步加入乙醚,冷却,待浅黄色或无色晶体析出,为产物(3)的一水合盐酸盐。将晶体溶于少量去离子水中,加入稍过量的Na₂CO₃粉末,至溶液为弱碱性,减压蒸干水,用CHCl₃多次萃取固体,合并滤液,无水Na₂SO₄干燥,减压蒸除溶剂得红褐色油状物(3)8.8 g,产率44%(文献值40%)。ESI-MS正模式:[M+H⁺]⁺(*m/z* 200.1)。

1.2.3 N-(4-溴丁基)-苯邻二甲酰亚胺(6)的合成^[5]

14.7 g(0.1 mol)邻苯二甲酰亚胺(4)加热溶解在约300 mL无水乙醇中,倒入过量的KOH甲醇溶液,立刻有淡绿色晶体析出,再搅拌回流2 h,过滤,滤饼用无水丙酮洗去未反应的(4),真空干燥得浅绿色针状晶体(5),产率>90%。

7.4 g(0.04 mol)(5)与19 mL(0.16 mol)1,4-二溴丁烷溶在约60 mL除水二甲基甲酰胺(DMF)中,以乙二醇为催化剂,N₂保护,120℃电磁搅拌反应3 h。减压蒸除DMF及过量的1,4-二溴丁烷,剩余物用水洗除残留DMF,CH₂Cl₂多次萃取,萃取液无水MgSO₄干燥,过滤,滤液减压蒸馏去除CH₂Cl₂,无水乙醇多次重结晶,得白色晶体(6)3.75 g,产率35%。

1.2.4 2-[(N,N-二吡啶甲基)胺甲基]-3-羟基吡啶(10)的合成

9.5 g(0.1 mol)3-羟基吡啶(7),CH₂O溶液21 mL和NaOH溶液(含NaOH质量分数为10%)47 mL回流反应2.5 h。反应结束后冷却,再加入10 mL冰醋酸酸化1 h,减压蒸除溶剂,得黄褐色固体,趁热倒入丙酮多次萃取,合并萃取液,蒸除少量丙酮后缓慢加入浓盐酸,滤液中有大量乳白色沉淀生成,静置后过滤,滤饼用丙酮洗,干燥得2-羟甲基-3-羟基吡啶(8)盐酸盐的粗品9.6 g,产率59.6%。

9.6 g(0.06 mol)(8)的盐酸盐固体溶于HBr水溶液(含HBr质量分数40%)40 mL中,在室温搅拌下缓慢滴加浓硫酸,滴加完毕后,将反应液加热保持回流状态12 h。完成后,减压蒸除部分溶液水分,冷

却并长时间冷冻,析出灰褐色晶体。酸式漏斗过滤,用丙酮洗,乙醚洗,真空干燥,得产物2-溴甲基-3-羟基吡啶(9)溴酸盐^[6]5.5 g,产率34%。

3.98 g(0.02 mol)(3)溶于约100 mL除水乙醇中,加入约3 g无水Na₂CO₃作酸缚剂。保持约70℃搅拌,逐步加入(9)的溴酸盐,TLC监测反应,待原料点消失后停止反应。过滤,蒸干滤液后使用200~300目硅胶柱层析两次,展开剂分别为15:1和20:1(体积比,下同)的CH₂Cl₂/CH₃OH。最后产物(10)为黄棕色晶体2.1 g,产率34.3%。ESI-MS正模式:[M+H⁺]⁺(*m/z* 307.3),[M+Na⁺]⁺(*m/z* 329.1)。

1.2.5 化合物A和B的合成

将2.1 g(6.86 mmol)(10)的晶体溶于约50 mL无水乙醚中,其中有大量未溶,搅拌0.5 h,将切碎的0.3 g金属钠快速放入乙醚溶液中,有气泡产生,溶液渐渐变白。室温反应12 h后,溶液为灰黄色混浊液,过滤,滤饼用乙醚洗,干燥得2.2 g(10)的钠盐。

将上述所有(10)的钠盐2.2 g(6.7 mmol)与2.0 g(7.09 mmol)(6)溶在约30 mL除水DMF溶液中,再加入约1 g无水Na₂CO₃,保护后保持90~100℃搅拌反应24 h。反应完成后,减压蒸除DMF,剩余物用甲醇溶解,经一遍中性Al₂O₃柱处理,甲醇为洗液,滤液减压蒸干后柱层析,展开剂为15:1的CH₂Cl₂/CH₃OH,取最后组分再经一次柱分离(20:1的CH₂Cl₂/CH₃OH),可反复多次直到达到要求纯度。目标产物A为0.782 g,产率为23%。¹HNMR(δ , CDCl₃):1.78(m, 4H, H14, H15), 3.72(t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H16), 3.95(t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H13), 4.03(s, 4H, H6, H6'), 4.07(s, 2H, H7), 7.10(m, 5H, H2, H2', H4, H4', H11), 7.60(m, 3H, H3, H3', H10), 7.72(m, 2H, H18, H18'), 7.84(m, 2H, H17, H17'), 8.18(d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H12), 8.49(d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H1, H1')。¹³CNMR(δ , CDCl₃):25.14(C15), 26.26(C14), 37.43(C16), 54.19(C7), 59.90(C6, C6'), 67.38(C13), 118.22(C11), 122.06(C2, C2'), 123.15(C10), 123.28(C4, C4'), 123.29(C17, C17'), 134.05(C18, C18'), 136.53(C3, C3'), 140.62(C12), 147.21(C8), 148.82(C1, C1'), 153.67(C9), 158.91(C5, C5'), 168.41(C19, C19'),各原子序号参见图1中化合物A。ESI-MS正模式:[M+H⁺]⁺(*m/z* 508.3), [M+Na⁺]⁺(*m/z* 530.3)。

0.51 g(1 mmol)A与N₂H₄·H₂O按1:2的摩尔比溶于20 mL无水乙醇中,回流反应2~3 h,减压蒸除溶剂,剩余物再用10% NaOH溶液回流1 h,盐酸中

和反应液后,多次萃取,合并的萃取液无水 Na_2SO_4 干燥,蒸除溶剂,硅胶柱分离(20:1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$)。得到的产物 **B** 0.29 g,产率 77%。 ^1H NMR (δ , CDCl_3): 1.95(m, 4H, H14, H15), 3.02(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H, H16), 3.84(s, 4H, H6, H6'), 3.86(s, 2H, H7), 3.99(m, 2H, H13), 7.05 ~ 7.12(m, 2H, H10, H11), 7.15(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H, H2, H2'), 7.36(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, H4, H4'), 7.60(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, H3, H3'), 8.13(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, H12), 8.61(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H, H1, H1')。 ^{13}C NMR (δ , CDCl_3): 25.66(C15), 27.68(C14), 39.57(C16), 57.86(C7), 61.17(C6, C6'), 68.11(C13), 117.95(C11), 122.43(C2, C2'), 123.57(C10), 123.91(C4, C4'), 136.96(C3, C3'), 140.61(C12), 147.31(C8), 149.09(C1, C1'), 153.73(C9), 158.53(C5, C5'), 各原子序号与图 1 中化合物 **A** 类似。ESI-MS 正模式: $[\text{M} + \text{H}^+]^+$ (m/z 378.3), $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$ (m/z 400.2)。

2 结果与讨论

2.1 结构与合成方法的优化

结合已经报道的 TPA 类化合物及其衍生物,笔者没有在通常吡啶环的 α 位上(见图 1 中 **A** 的 12 位)引入取代基,主要是考虑空间位阻的影响,当 α 位有了较大的取代基后,金属的配合过程和状态都会受取代基团的影响^[7],因此为尽量保留 TPA 的配位活性位点便选择位阻最小的 9 位引入取代基。

整个反应路线虽然较长,但每一步都参考相关文献进行了优化和改进。化合物(**3**)的合成,笔者改进了文献的后处理过程,产率比文献值有所提高;在(**6**)的合成中,采用乙二醇为催化剂后,产物的粗产率也比文献值高近 10 个百分点;化合物(**9**)的合成也使用了文献中未使用的浓硫酸作脱水剂、催化剂,

使文献报道的合成难点得到有效解决;**A** 的合成过程也经过多种探索,采用不同的溶剂、反应时间和温度,最后才得到较合理的反应条件。

2.2 化合物 **A** 和 **B** 的结构表征

由于在全合成的前面步骤一般只进行了质谱表征和 TLC 监测,最终产物的具体结构还不明晰,特别是吡啶环上的几组氢的化学位移不易确定,如 **A** 上的 1,2,3,4 与 10,11,12 位,6,7 与 13,16 位等(**B** 与 **A** 相似)。因此笔者测定了 $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY(氢检测同核氢氢相关谱)、HMBC(氢检测异核多重重建相关谱)、HSQC(氢检测单量子相关谱)等二维相关 NMR 谱。几个谱图相互佐证,可以确定出其原子的具体的化学位移,从而确定其结构。

3 结语

合成了 **A** 和 **B** 两种新型的 TPA 衍生物,结构正确,化合物 **B** 具有一定应用前景。对其化合物的合成路线进行了初步的探索,得到合理的反应途径。同时研究表明,二维 NMR 与 ESI-MS 谱可作为此类化合物鉴定的有效手段。

参考文献

- [1] 魏俊发,俞贤达,金道森.[J].化学进展,1994,6:178.
- [2] Que I. Jr, Tolman W B. [J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41:1114.
- [3] Chuang C I, Santos O, Xu X, et al. [J]. Inorg Chem, 1997, 36:1967.
- [4] Larsen S, Michelsen K, Pedersen E. [J]. Acta Chem Scand A, 1986, 40: 63.
- [5] Salzberg P L, Supniewski J V. [EB/OL]. Organic Syntheses Coll Vol 1, 119. <http://www.orgsyn.org/orgsyn/orgsyn/prepContent.asp?prep=CV1P0119>.
- [6] Urbanski T. [J]. J Chem Soc, 1946, 110:4.
- [7] Mandon D, Machkour A, Goetz S, et al. [J]. Inorg Chem, 2002, 41: 5364. ■

沈阳水星仪表有限公司

主要产品:UHC 系列磁翻柱液位计;TR2.5 系列双色液位计;CSS1.6 传感型系列双色水位计;B49 × 2.5 系列双色水位计;HBS2.5 系列黑白水位计

电 话:024 - 23520701
23523325

上海张堰轻工设备有限公司

主要产品:高压匀质机(适用于化工、制药、化妆品等行业);全系列不锈钢容积泵(凸轮形和蝴蝶形万用输送泵);DMM 系列胶体磨

电 话:021 - 52340882
52340883

<http://www.liond.com>