

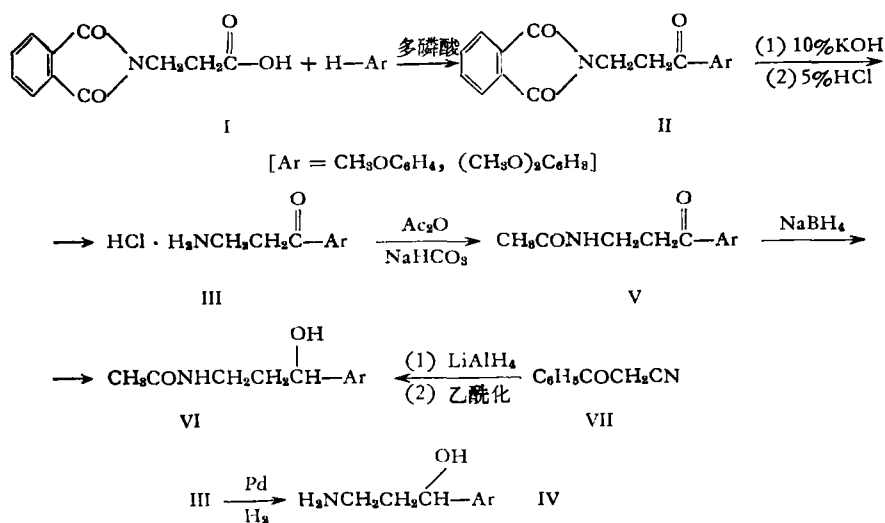
研究 簡 报

γ-芳基-γ-羟基丙胺及其衍生物的合成*

童曾寿 戴昌世

由于工作中需要 γ-芳基-γ-羟基丙胺类化合物, 故进行其合成。并在改变其羟基为卤原子时, 观察到羟基的消除反应。

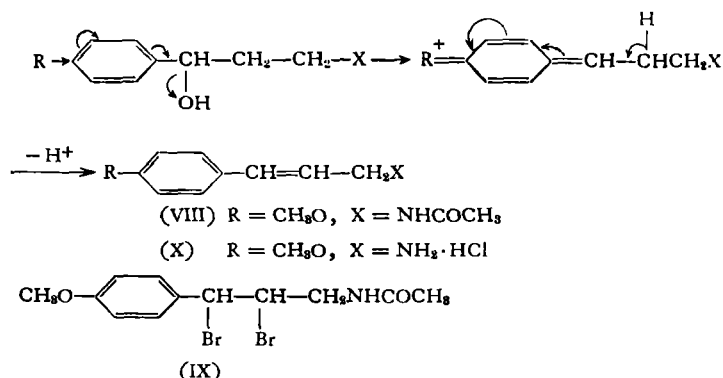
本文的合成步骤如下:



我们用茴香醚及焦儿茶酚二甲醚分别与 β-邻苯二甲酰亚胺基丙酸 (I) 在多磷酸 (PPA)^[1] 存在下进行缩合反应, 得到相应的酮 (II)^[2]。结果满意, 方法较已有者^[2,3] 简便。化合物 II 先后以 10% 氢氧化钾及 5% 盐酸处理, 即水解成盐酸氨基酮 (III), 手续较封管法^[3] 简便; 时间又较盐酸和冰醋酸水解法^[2] 短 (后者需加热约十七小时)。此后, 一方面将 III 接触氢化为 IV^[2]; 另一方面, 将 III 乙酰化, 得 V 再用硼氢化钠在甲醇中还原, 获得 (N-乙酰基)-γ-芳基-γ-羟基丙胺 (VI)。以前各步产率均佳。另外, 用铝氢化锂还原苯甲酰乙腈 (VII), 粗产品经乙酰化提纯, 获得 (N-乙酰基)-γ-苯基-γ-羟基丙胺, 但产量不佳。可能苯甲酰乙腈分子中有活泼氢原子^[4], 还原反应较为复杂。

化合物 VI (Ar = CH₃OC₆H₄) 与氯化亚砷作用得不到期望的氯化物, 而是一新化合物。根据 Beilstein 检查, 以及元素分析, 推测其为 VIII, 经进一步制成双溴化合物 IX, 加以证实。

* 一九六四年三月一日收到。



化合物 IV ($\text{Ar} = \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) 与氯化亚砷作用, 得煤焦油状物质。与五氯化磷作用亦获得脱水物, 对甲氧基苯丙烯胺的盐酸盐 (X)。γ-芳基-γ-羟基丙胺类化合物, 在强酸催化下容易脱水, 芳环上有斥电子基团 (如甲氧基) 者反应更易。这种消除反应, 实际上并不仅是 γ-芳基 γ-羟基丙胺类化合物的特性, 也是 α-羟基取代苯甲醇衍生物的通性^[5]。

当本工作告一段落时, 我们看到一篇类似的脱水反应报告^[6]。

实 验 部 份*

β-邻苯二甲酰亚胺基丙酸(I)

依已知方法^[7], 取邻苯二甲酸酐 4.5 克和 β-氨基丙酸 2.5 克研匀后在圆底烧瓶内, 用油浴加热, 不时搅匀, 150—160° 开始熔化, 170—180° 沸腾。保持此温度直至反应平静。稍冷, 得白色固体, 用热水重结晶两次。干燥后熔点 152—154°, 得 5.6 克 (产率 89%; 文献值^[7] 68%)。

β-邻苯二甲酰亚胺乙基-4-甲氧苯基酮(II) ($\text{Ar} = \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) 及其异构体

多磷酸 460 克 (由五氧化二磷 230 克, 85% 磷酸 115 毫升制成) 加酸 (I) 46 克, 搅拌加热使之均匀。稍冷, 再加茴香醚 30 克, 保持在约 60° 和搅拌约三小时。倾棕褐色反应物入 4 升冰水中, 不断搅拌, 析出淡黄色固体, 滤集。依次用冰、碱水和水洗涤。干后, 得 58.5 克 (产率 90%), 熔点 122—135° (直接可供下步水解之用)。分析样品用丙酮重结晶, 得薄片状结晶, 熔点 138—139° (文献值^[2] 140°)。

分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

计算值%: N, 4.53

实验值%: N, 4.62

纯化由母液析出的粗品, 颇困难 (熔点难提高)。由此分离出少量玻璃棉状的结晶, 经丙酮重结晶, 熔点 154—155°。根据分析结果及水解后产品的分析, 推测可能为邻位异构体。

分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

计算值%: N, 4.53

实验值%: N, 4.51

水解产物熔点 82—85° (丙酮)。

* 所有熔点均未校正。

分析: $C_{10}H_{11}ClNO_2$

计算值%: N, 6.52

实验值%: N, 6.31

β -邻苯二甲酰亚胺乙基-3,4-二甲氧苯基酮(II) [$Ar = (CH_3O)_2C_6H_3$]

用上法,由多磷酸 340 克和酸(I) 33 克和焦儿茶酚二甲醚 21 克,于水浴加温搅拌廿余分钟,至反应物呈紫褐色为止。得 37 克(产率 72.5%),熔点 $168-172^\circ$ (文献值^[2] 172.5°)。

盐酸 β -氧乙基-4-甲氧苯基酮(III) ($Ar = CH_3OC_6H_4$)

取相应之酮(II) 2.5 克和 10% 氢氧化钾溶液 20 克,于水浴加热至固体溶解(约需一刻钟)。在冰冷下,以 5% 盐酸酸化,有白色胶粘物析出。倾去水层,胶粘物与 5% 盐酸 25 克在水浴上加温搅拌,约三刻钟溶化。将溶液移至蒸发皿中,在水浴上蒸发,至一半体积以上。滤集,固体物用水洗。洗液和滤液合并,蒸发至近干。有盐酸胺盐晶体析出,滤集。以丙酮洗几次,并和丙酮煮沸。冷却后,滤集固体,得白晶体 1.5 克(产率 86.5%)。熔点 $175-176^\circ$ (文献值^[2] $169-170^\circ$)。

盐酸 β -氧乙基-3,4-二甲氧苯基酮(III) [$Ar = (CH_3O)_2C_6H_3$]

同上法,取相应的酮(II) 22 克,先后用 10% 氢氧化钾及 5% 盐酸处理,得盐酸胺盐的洁白晶体 10 克(产率 63%)。熔点 $164-166^\circ$ (文献值^[2] $163-164^\circ$)。在上述两种酮(II)的水解中,最后用 5% 盐酸加热处理之初期,液面漂浮的一层固体,其中除邻苯二甲酸外,有返回的酮(II) (在冷碱液中不溶,可以收回,并以丙酮精制)。在水解量较大时,酮(II)的回收率约为 10%。

β -乙酰胺乙基-4-甲氧苯基酮(V) ($Ar = CH_3OC_6H_4$)

溶相应的盐酸氨基酮(III) 14 克于水 42 毫升中(必要时过滤),加醋酐 15 毫升,冷却至 0° 之下。此时加碳酸氢钠粉,每次少许*,直至反应物呈薄浆状为止,约需碳酸氢钠 10 克。滤集固体,以冰水洗。干后得 10 克,熔点 $115-117^\circ$ (产率 90.5%)。分析样品以苯重结晶,熔点 $117-118^\circ$,为片状结晶。

分析: $C_{12}H_{15}NO_3$

计算值%: N, 6.33

实验值%: N, 6.27

β -乙酰胺乙基-3,4-二甲氧苯基酮(V) [$Ar = (CH_3O)_2C_6H_3$]

同法,由相应之盐酸氨基酮 10 克,水 30 毫升,醋酐 8 毫升及碳酸氢钠粉 10 克制得 7.5 克(产率 70%)。熔点 $104.5-106^\circ$,分析样品经苯重结晶,熔点未变。

分析: $C_{13}H_{17}NO_4$

计算值%: N, 5.57

实验值%: N, 5.56

(N-乙酰基)- γ -4-甲氧苯基- γ -羟基丙胺(VI) ($Ar = CH_3OC_6H_4$)

取相应之酮(V) 10 克,悬浮于甲醇 30 毫升(内含浓碱 2 滴)中并搅拌。另称取硼氢化钠 1.4 克,溶解在冷的甲醇(约 30 毫升,含浓碱 2 滴)中。将此溶液较快滴入上述的搅

* 遇泡溢时加入醋酐一、二滴即可消除。

拌物內。加毕,繼續攪拌半小时,減压蒸去三分之二容积的甲醇,加水 7 毫升。在冰冷却下,析出固体,滤集后,在五氧化二磷上真空干燥。熔点 $79-86^{\circ}$,經热无水乙醚純化。熔点 $84-87^{\circ}$,得 7.5 克針状結晶(产率 75%)。

分析: $C_{12}H_{17}NO_3$

计算值%: N, 6.27

实验值%: N, 6.08

(N-乙酰基)- γ -3,4-二甲氧苯基- γ -羟基丙胺(VI) [$Ar = (CH_3O)_2C_6H_3$]

取相应之酮(V) 4.5 克,硼氢化鈉 0.52 克以及甲醇等,按照前述方法还原。但于攪拌完毕后,滴加醋酸中和,再減压濃縮。殘渣用氯仿提取,除去无机盐,減压蒸去氯仿,得粘状油。加无水乙醚,并在冰冷却下研刮,更換乙醚,重复几次,始凝成固体。滤集后,在五氧化二磷上真空干燥。得 3.5 克,熔点 $75.5-77^{\circ}$ 。

分析: $C_{13}H_{19}NO_4$

计算值%: N, 5.53

实验值%: N, 5.64

(N-乙酰基)- γ -苯基- γ -羟基丙胺(VI) ($Ar = C_6H_5$)

取苯甲酰乙腈^[8] 7.25 克,置于索氏抽提器中的紙筒內(連接在三口燒瓶之側頸上),燒瓶內放无水乙醚 300 毫升和氯化鋁鋰 4.36 克,在攪拌下迴餾,苯甲酰乙腈随乙醚逐漸流下反应。攪拌三小时。在冰冷却下滴入水,以分解过量之氯化鋁鋰。过滤,滤液干燥后蒸发,得淡黄色固体 5 克。此后,参照前述方法乙酰化。干燥之产品以苯反复加热,从可溶部分,得稜状晶体約 1.5 克,熔点 $94-96^{\circ}$ 。

分析: $C_{11}H_{15}NO_2$

计算值%: C, 68.38; H, 7.77; N, 7.25

实验值%: C, 68.43; H, 7.78; N, 7.03

4-甲氧基苯丙烯胺的盐酸盐(X)

取相应的 IV^[2] 2 克和无水氯仿 20 毫升混合,加五氯化磷,至沸騰現象平靜为止。迴餾中有固体析出,滤集,以氯仿洗。用乙醇重結晶几次,熔点 $232-234^{\circ}$ 。其水溶液能使高錳酸鉀溶液脫色。

分析: $C_{10}H_{14}ClNO$

计算值%: Cl, 17.75; N, 6.99

实验值%: Cl, 17.73; N, 6.67

(N-乙酰基)-4-甲氧基苯丙烯胺(VIII)

取 VI ($Ar = CH_3OC_6H_4$) 2.3 克和干燥氯仿 20—30 毫升,在冷却和攪拌下,加入新蒸餾的氯化亚砷 1.5 克(約过量 30%),攪拌迴餾廿五分钟。減压蒸去氯仿和低沸点物质。剩余物加乙醇溶解,滴水至混浊。在蒸发皿中任其自然揮发,得晶体約 1 克,熔点 $114-116^{\circ}$ 。用乙醇重結晶,得鱗片状結晶,熔点 $114.5-116^{\circ}$ 。Beilstein 試檢无卤素,其稀醇液能使高錳酸鉀溶液脫色。

分析: $C_{12}H_{15}NO_2$

计算值%: C, 70.22; H, 7.36; N, 6.83

实验值%: C, 70.16; H, 7.33; N, 6.71

(N-乙酰基)-3-(4-甲氧苯基)-2,3-二溴代丙胺(IX)

溶 VIII 0.39 克于氯仿中,滴入溴的氯仿溶液,至反应液呈微黄色。减压蒸去氯仿,加乙醚,析出固体,以甲醇-丙酮混合溶剂重结晶。熔点 180° (分解)。

分析: $C_{12}H_{15}Br_2NO_2$

计算值%: Br, 43.83

实验值%: Br, 43.86

志謝: 元素分析系由沈惠君、王明华等同志代做;陈邦本、王作华两位同志协助部分原料的制备工作。特此志謝。

参 考 文 献

- [1] 童曾寿, 化学通报 No. 12, 16 (1957); 童曾寿、仲同生、黄鸣龙, 药学报 **6**, 164 (1958)。
- [2] R. E. Davies and G. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1466 (1945).
- [3] W. J. Hale and E. C. Britton, *ibid.* **41**, 841 (1919).
- [4] A. Dornow und K. J. Fust, *Chem. Ber.* **87**, 985 (1954).
- [5] A. M. Ward, *J. Chem. Soc.* 449 (1927); C. Mannich und W. Jacobsohn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **43**, 195 (1910); C. Hell und A. Hofmann, *ibid.* **38**, 1676 (1905).
- [6] L. Turbanti, *Ann. Chem. (Rome)* **51**, 959 (1961); *C. A.* **57**, 703 (1962).
- [7] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **38**, 633 (1905).
- [8] S. Gabriel und G. Eschenbach, *ibid.* **30**, 1127 (1897).

SYNTHESIS OF γ -ARYL- γ -HYDROXY-PROPYLAMINES

TUNG TZENG-SHOU AND TAI CHANG-SHIH

ABSTRACT

γ -Aryl- γ -hydroxy-propylamines have been synthesized as follows: In the presence of polyphosphoric acid, β -phthalimidopropanoic acid (I) was condensed with anisol or pyrocatechol dimethylether to give the corresponding aryl(β -phthalimido)propanones (II) in good yields. Compounds II were hydrolysed to amino-ketones (III), which were then reduced to IV on the one hand, and acetylated to amines V on the other hand. When the latter compounds were reduced by sodium borohydride, the corresponding γ -aryl- γ -hydroxy-propylamines (VI) were obtained.

When ω -cyano-acetophenone was reduced by lithium aluminum hydride, followed by acetylation, the γ -phenyl- γ -hydroxy-propylamine was obtained in low yield.

Attempts to prepare the corresponding halogen propylamines from γ -aryl- γ -hydroxy-propylamines failed, and it was found that γ -aryl- γ -hydroxy-propylamines, in the presence of strong acid, lost one molecule of water forming the corresponding arylpropylene amines.