稳定同位素标记 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺的合成杨维成^a 齐庆瑞^b 刘卫霞^a 李美华^a 罗勇^{*,a}

(上海化工研究院技术开发中心 上海 200062)

^(b) 新疆教育学院职业教育分院 乌鲁木齐 830046)

摘要 以 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 为同位素标记前体, 经与苯甲酰氯胺化、霍夫曼降解得到 ^{15}N 标记苯胺, ^{15}N 标记苯胺再与对甲苯磺酸酯进行甲基化反应, 合成得到一种重要的同位素标记基础试剂 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺。以消耗的 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 计, 三步反应总收率大于 58.3%。产品结构经红外(IR)、核磁(NMR)、高效液相(HPLC)、质谱(MS)等表征进行确定, 其化学纯度大于 99.0%, 同位素丰度大于 98.4% ^{15}N 。

关键词 同位素标记; 合成; N,N -二甲基苯胺; 表征; 甲基化

Synthesis of Isotope-Labeled ^{15}N - N,N -DimethylanilineYang, Weicheng^a Qi, Qingrui^b Liu, Weixia^a Li, Meihua^a Luo, Yong^{*,a}^(a) Research & Development Center, Shanghai Research Institute of Chemical Industry, Shanghai 200062)^(b) Branch of Professional Education, Xinjiang Normal University, Urumqi 830046)

Abstract An efficient synthesis of ^{15}N - N,N -dimethylaniline with $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ as the common substrate is reported. Ammoniation of benzoyl chloride with $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ provided ^{15}N -benzamide, which was converted to ^{15}N -aniline by Hofmann degradation. Methylation of ^{15}N -aniline with methyl *p*-toluenesulfonate provided ^{15}N - N,N -dimethylaniline. The overall yield of ^{15}N - N,N -dimethylaniline in three steps was 58.3% based on $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ consumed. As-synthesized product was shown by IR, NMR, HPLC and MS to be target compound. Its chemical purity is higher than 99.0% and isotopic enrichment is higher than 98.4% ^{15}N .

Keywords isotope-labeled; synthesis; N,N -dimethylaniline; characterization; methylation

N,N -二甲基苯胺(N,N -dimethylaniline, 简称 DMA)是一种重要的有机化工中间体, 它被广泛用作溶剂、烷基化剂、聚酯活化剂、橡胶硫化促进剂以及染料、香料的合成等。稳定同位素标记 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺则是一种重要的稳定同位素标记基础有机试剂, 由此作为标记前体出发可以得到一系列同位素 ^{15}N 标记的内标检测试剂, 如 $^{15}\text{N}_3$ -结晶紫、 $^{15}\text{N}_3$ -隐色结晶紫、 $^{15}\text{N}_3$ -孔雀石绿、 $^{15}\text{N}_3$ -隐色孔雀石绿等, 用于食品安全领域违禁农药残留的分析检验。

目前, 工业上合成 N,N -二甲基苯胺的方法主要有液相法和气相法^[2~6]。液相法所用催化剂一般为硫酸、磷酸、氢卤酸等, 反应需要在高压下进行, 对设备要求苛刻; 气相法^[7]所用催化剂一般为金属氧化物^[8]、金属

盐^[9]、分子筛^[10]等, 催化反应一般在固定床反应器中进行, 可连续生产, 效率高。但上述工艺一般都具有生产设备投资大, 生产工艺复杂, 不合同位素标记 ^{15}N 原子的引入。 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺的合成工艺路线主要有两种: H^{15}NO_3 路线^[11]、 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 路线^[12]。本文采用 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 路线, 利用苯甲酰氯与 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 胺化、霍夫曼降解后得到 ^{15}N 苯胺, ^{15}N 苯胺再经甲基化反应得到 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺, 并对合成中的甲基化步骤进行了改进, 寻找到一种温和条件下进行 N -甲基化的方法。其具体工艺路线见 Scheme 1。

本工艺路线以对甲基苯磺酸甲酯作为 N -甲基化试剂, 引入到同位素 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺的合成中, 并引入四丁基溴化铵作为相转移催化剂, 与文献[13~15]方

* E-mail: real-luoyong@hotmail.com

Received August 12, 2011; revised September 15, 2011; accepted September 30, 2011.

Project supported by the Special Funds for System-Transformed Institutes of Science and Technology Ministry (No. 2011EG116066) and the Special Funds of the General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine (No. 2009IK134).

科技部转制院所专项(No. 2011EG116066)和质检总局科技专项(No. 2009IK134)资助项目。

Scheme 1

法相比,改进后的合成方法降低了反应温度,避免了有毒试剂碘甲烷的应用,具有操作方便、制备成本低等优点.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Nicolet FT-IR 5DX 红外吸收光谱仪(美国 Nicolet 公司), KBr 压片; 岛津 LC-20AT 高效液相色谱(日本 Shimadzu 公司); Thermo Finigan TSQ/Accela 质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Bruker DRX500 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司).

$^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (上海稳定同位素工程技术中心); 苯甲酰氯、 NH_4Cl 、高锰酸钾、硫酸、苯、 NaOH 、磷酸三甲酯、三氯甲烷、乙醚、四丁基溴化铵、对甲基苯磺酸甲酯等,皆为市售化学纯或分析纯试剂.

1.2 实验方法

1.2.1 稳定同位素标记 ^{15}N -苯甲酰胺的合成

将 2.00 g $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (0.0367 mol) (丰度 98.5% ^{15}N)溶于 36 mL 水中,加入 10 mL 苯覆盖在溶液顶部,冷却保持在 6 °C. 再将 6.840 g NaOH (0.1710 mol)溶于 30 mL 水中,亦冷却至 6 °C. 用移液管吸取 NaOH 溶液,将其尖头保持在苯液层下,缓慢加入到 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液中,然后将 8.8 mL 苯甲酰氯(0.0758 mol)溶于 100 mL 苯中,快速加入,并立即盖上瓶塞,于室温下剧烈搅拌 2 h. 反应物冷却、过滤,水相用三氯甲烷(100 mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,无水 MgSO_4 干燥,旋蒸除去溶剂,得 ^{15}N 标记苯甲酰胺结晶 4.483 g,产率定量.

1.2.2 稳定同位素标记 ^{15}N -苯胺的合成

将 16.300 g NaOH (0.4074 mol)溶于 54 mL 水和 81.600 g 冰的混合液中,通入由 8.500 g KMnO_4 (0.0538 mol)与过量的浓盐酸作用发生的 Cl_2 气,在冷却和搅拌下加入 4.344 g ^{15}N 标记苯甲酰胺(0.0356 mol). 反应混合物迅速加热至沸腾,并回流 1 h,反应混合物冷却,用乙醚(150 mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,无水 MgSO_4 干燥,过滤、旋蒸除去溶剂,得 ^{15}N 标记苯胺 2.996 g,产率

89.5%. LC-MS-ESI⁺ m/z (%): 95.18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

1.2.3 稳定同位素标记 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺的合成

向 100 mL 二口烧瓶中,加入 2.663 g ^{15}N 标记苯胺 (0.0283 mol), 21.070 g 对甲基苯磺酸甲酯(0.1131 mol), 0.390 g 催化剂. 加入由 6.870 g NaOH (0.1717 mol)溶于 28 mL 水中制备的 NaOH 溶液,迅速升温至 90 °C,保持 4 h. 停止反应后,反应液冷却至室温,用乙醚(150 mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,无水 MgSO_4 干燥,过滤、旋蒸除去溶剂,上柱分离 [V (正己烷): V (乙酸乙酯) = 25 : 1,展开剂含 0.5%三乙胺],得产品 ^{15}N 标记 N,N -二甲基苯胺 2.249 g,产率 65.1%,丰度 98.4% ^{15}N ,化学纯度 99.2%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.92 (s, 6H, H-5, H-5'), 6.70~6.74 (m, 3H, H-2, H-2', H-4), 7.23 (t, $J=10$ Hz, 2H, H-3, H-3'); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 40.59 (d, $J_{^{15}\text{N},^{13}\text{C}}=8.30$ Hz, 2C, C-5, C-5'), 112.81 (d, $J_{^{15}\text{N},^{13}\text{C}}=1.50$ Hz, 2C, C-2, C-2'), 116.66 (s, 1C, C-4), 129.07 (s, 2C, C-3, C-3'), 150.69 (d, $J_{^{15}\text{N},^{13}\text{C}}=10.7$ Hz, 1C, C-1); FT-IR (KBr) ν : 2924.1, 2801.4, 1599.6, 1575.3, 1503.4, 1443.0, 1327.9, 1260.2, 1212.5, 1190.7, 1164.7, 1126.4, 1056.5, 1032.6, 990.1, 938.7, 862.1, 804.9, 746.4, 688.4 cm^{-1} ; LC-MS-ESI⁺ m/z (%): 123.18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

2 结果与讨论

在稳定同位素有机合成中,由于原料价格昂贵,因此衡量合成路线优劣的主要因素是稳定同位素原子的利用率、产物的化学纯度和同位素丰度. 在 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺的合成过程中存在多个关键步骤,对最终产物的收率和纯度影响很大. 在本研究中,先采用天然丰度原料对合成路线和工艺进行了优化,并采用该优化条件合成得到 ^{15}N - N,N -二甲基苯胺.

2.1 苯甲酰胺合成研究

在苯甲酰胺的实验过程中,通过加入少量苯覆盖在反应液面以上,以及适当降低 NH_4Cl 碱解反应的温度,可以有效避免生成的 $^{15}\text{NH}_3$ 逸出,提高 ^{15}N -苯甲酰胺的产率,产品收率可以达到定量.

2.2 次氯酸钠溶液对霍夫曼降解反应的影响

霍夫曼降解反应通常所用试剂为次氯酸钠溶液,其新鲜程度和用量对霍夫曼降解实验的收率影响较大,前期实验发现,市售次氯酸钠溶液由于时间较久,对苯甲酰胺的霍夫曼降解影响较大,其收率较低,只有 60.5%;而采用新鲜自制的次氯酸钠溶液后,收率有了较大提高,达到 85.5%. 进一步考察了自制次氯酸钠溶液用量对合成苯胺收率的影响,结果如表 1 所示:苯胺收率随

着自制次氯酸钠溶液用量的增加逐渐增大, 当用于制备次氯酸钠溶液的高锰酸钾为 8.5 g 时, 苯胺的收率达到最大 90.5%, 随后趋于稳定.

表 1 次氯酸钠溶液用量对苯胺的影响^a

Table 1 Effect of sodium hypochlorite dosage on the synthesis of DMA

苯甲酰氯/g	NaOH/g	水/mL	冰/g	KMnO ₄ /g	收率/%
3.1	7.50	25	37	3.9	41.9
3.1	11.25	37	56	5.85	85.5
3.1	16.33	54	82	8.5	90.5
3.1	21.41	71	108	11.15	90.4

^a NaOH 溶于冰水中制备成溶液, 用于吸收由 KMnO₄ 制备的 Cl₂ 气.

2.3 甲基化试剂对 *N,N*-二甲基苯胺合成的影响

为了筛选合适的苯胺的 *N*-甲基化试剂, 本文考察了不同甲基化试剂^[13~17]对合成 *N,N*-二甲基苯胺收率的影响, 结果见表 2. 采用对甲基苯磺酸甲酯用作 *N*-甲基化试剂时, 收率达到 50.1%. 此外, 对甲基苯磺酸甲酯低毒且易于制备. 因此, 选择对甲基苯磺酸甲酯作为甲基化试剂较好.

表 2 甲基化试剂对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响

Table 2 Effect of methylation agents on the synthesis of DMA

甲基化试剂	甲基化试剂: 苯胺 ^a	温度/°C	收率/%
磷酸三甲酯	2.1 : 1	150	47.8
对甲基苯磺酸甲酯	2.1 : 1	140	50.1
碘甲烷	2.1 : 1	30	10.2
硫酸二甲酯	2.1 : 1	140	32.8

^a 物质的量比.

2.4 反应温度对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响

在文献[16, 17]及前期的探索性实验中发现, *N*-甲基化反应在相转移催化剂作用下, 在较低的反应温度下即可获得较好的收率. 本文进一步考察了在四丁基溴化铵作用下, 反应温度对合成 *N,N*-二甲基苯胺收率的影响, 如图 1 所示. 从图 1 可以看出, 在使用相转移催化剂后,

图 1 反应温度对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响

Figure 1 Effect of temperature on the synthesis of DMA

苯胺在很低温度下便能进行 *N*-甲基化反应, 提高反应温度, 收率逐渐增大, 当反应温度为 90 °C, 收率达到 49.1%, 随后趋于稳定.

2.5 对甲基苯磺酸甲酯用量对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响

为了提高 *N,N*-二甲基苯胺的收率, 本文考察了对甲基苯磺酸甲酯用量对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响, 由图 2 可以看出, 随着对甲基苯磺酸甲酯用量的增大, *N,N*-二甲基苯胺收率迅速提高, 随后趋于稳定, 其原因是对甲基苯磺酸甲酯量较少时, 会致使反应较多的生成副产物 *N*-甲基苯胺. 而随对甲基苯磺酸甲酯用量的增大, 可以促进副产物进一步向 *N,N*-二甲基苯胺转化, 有利于 *N*-甲基化的彻底进行, *N,N*-二甲基苯胺收率逐渐增大; 当对甲基苯磺酸甲酯与苯胺物质的量比为 3 : 1 时, *N,N*-二甲基苯胺收率趋于稳定, 为保证标记前体 ¹⁵N-苯胺的尽量转化, 本文选择对甲基苯磺酸甲酯与苯胺物质的量比为 4 : 1.

图 2 对甲基苯磺酸甲酯用量对合成 *N,N*-二甲基苯胺的影响

Figure 2 Effect of methyl *p*-toluenesulfonate dosage on the synthesis of DMA

2.5 稳定同位素标记 ¹⁵N-*N,N*-二甲基苯胺的结构确定

得到的产品 ¹⁵N-*N,N*-二甲基苯胺经 IR, HPLC, NMR, MS 等进行了结构确定. 结果表明, 产品的红外谱图与天然丰度的 *N,N*-二甲基苯胺具有较高的匹配度.

通过对比产品与天然丰度产品的 MS 分析结果, 可以清晰得到质谱图中各个峰的归属. 在天然丰度 *N,N*-二甲基苯胺质谱图中, $m/z=122$ 为 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 峰; $m/z=107$ 为 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$ 峰, $m/z=106$ 为 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 峰; 在稳定同位素 ¹⁵N 标记 *N,N*-二甲基苯胺质谱图中, $m/z=123$ 为 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 峰; $m/z=108$ 为 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$ 峰, $m/z=107$ 为 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 峰, 其原因这是由于 ¹⁵N 同位素原子的引入,

质量数增加了 1 个单位。

由 ^{13}C NMR 测试结果可知, 在 δ 40.59 处的峰, 根据化学位移可知属于两个氮甲基上的碳, 由于受到 ^{15}N 的偶合作用裂分为双重峰, 一级偶合常数为 8.30 Hz; 在 δ 112.81 处的峰, 根据化学位移可知属于 C-2, 2', 由于受到 ^{15}N 的偶合作用裂分为双重峰, 二级偶合常数为 1.50 Hz; 在 δ 150.69 处的峰, 根据化学位移可知属于 C-1, 由于受到 ^{15}N 的偶合作用裂分为双重峰, 一级偶合常数为 10.7 Hz。

3 结论

以 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 为同位素标记前体, 与苯甲酰氯反应得到 ^{15}N -苯甲酰胺, 经霍夫曼降解得到 ^{15}N -苯胺, 再经甲基化得到 ^{15}N -*N,N*-二甲基苯胺。在合成过程中设计出一种新的甲基化实验路线, 使用对甲苯磺酸甲酯进行苯胺的 *N*-甲基化, 并首次将相转移催化剂引入到对甲苯磺酸甲酯的 *N*-甲基化反应。结果表明, 在使用相转移催化剂——四丁基溴化铵后, 可以在较温和条件下进行 ^{15}N -*N,N*-二甲基苯胺的 *N*-甲基化。改进后的合成路线降低了反应温度, 避免了有毒试剂碘甲烷的应用, 具有操作方便, 制备成本低等优点。以消耗 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 计算, 三步合成总收率为 58.3%。产品经 IR, HPLC, NMR, MS 分析产物结构, 确定为稳定同位素标 ^{15}N -*N,N*-二甲基苯胺, 其化学纯度大于 99.0%, 同位素丰度 98.4% ^{15}N , 未发生明显稀释。

References

- [1] Zhou, X.-J.; Wu, Z.-W. *Chem. Ind. Eng. Prog.* **1996**, 1, 5 (in Chinese). (周小建, 吴祖望, 化工进展, **1996**, 1, 5.)
- [2] Li, W.; Tao, K.-Y. *Fine Spec. Chem.* **2002**, 16, 21 (in Chinese). (李伟, 陶克毅, 精细与专用化学品, **2002**, 16, 21.)
- [3] Fu, J.; Wu, K.-R. *Acta Petrolei Sin.* **1990**, 6(2), 51 (in Chinese). (傅军, 武克瑞, 石油学报, **1990**, 6(2), 51.)
- [4] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi, N.; Khalili, D. *Tetrahedron* **2009**, 6(19), 3893.
- [5] Chen, J.-R.; Li, R.-X.; Han, Y.-X.; Li, X.-J. *Chem. Res. Appl.* **1997**, 9(1), 15 (in Chinese). (陈骏如, 李瑞祥, 韩银仙, 李贤均, 化学研究与应用, **1997**, 9(1), 15.)
- [6] Zhao, Y.; Foo, S.-W.; Saito, S. *Angew. Chem.* **2011**, 123(13), 3062.
- [7] Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Sako, T. *Chem. Lett.* **2003**, 32(3), 232.
- [8] Kazuhiro, T.; Tadatoshi, H. *JP 6081153*, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 141615].
- [9] Chen, P.-Y.; Chu, S.-J.; Chen, M.-C.; Chang, N.-S. Lin, W.-C. *US 4801752*, **1989**.
- [10] Chen, P.; Chen, H.; Chu, H.; Chang, N.; Chuang, T. *Stud. Surface Sci. Catal.* **1986**, 28, 739.
- [11] Binsch, G.; Lambert, J. B.; Roberts, B. W.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86(24), 5564.
- [12] Fones, W. S.; White, J. *Arch. Biochem.* **1949**, 20, 118.
- [13] Billman, J. H.; Radike, A.; Mundy, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64(12), 2977.
- [14] Thomas, D. G.; Billman, J. H.; Davis, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68(5), 895.
- [15] Sekera, V. C.; Marvel, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55(1), 345.
- [16] Tan, Q.-W.; Wang, Y. *Chem. World* **1995**, 36(4), 188 (in Chinese). (田庆伟, 王奕, 化学世界, **1995**, 36(4), 188.)
- [17] Tan, Q.-W. *Contempo. Chem. Ind.* **2002**, 31(4), 201 (in Chinese). (田庆伟, 当代化工, **2002**, 31(4), 201.)

(Qin, X.; Fan, Y.)