

一种氨基甲酰氯的选择性酰化法

郎 明 颜瑞佐 王玉强 于 沛*

(暨南大学药学院 广州 510632)

摘要 采用 3-(1-甲胺基乙基)苯酚为原料, 在同一分子中有氨基(胺)和羟基同时存在下, 通过改变碱的强弱, 用氨基甲酰氯可选择性地进行羟基或氨基上酰化反应, 一步获得相应的酯或酰胺, 所合成化合物用 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI MS 和 HRMS 进行了结构确证, 并对其反应机理进行了推测. 该反应步骤简单, 收率高, 是一种高效实用的选择性酰化方法.

关键词 氨基甲酰氯, 酰化, 选择性, 合成方法

A Selective O- and N-Acylation Protocol for Carbamyl Chloride

Lang, Ming Yan, Ruizuo Wang, Yuqiang Yu, Pei*

(College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632)

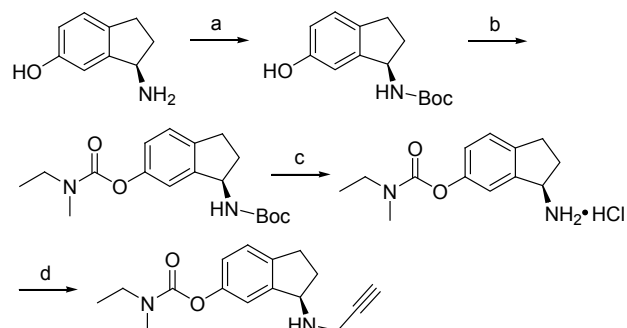
Abstract A practical and efficient selective O- and N-acylation protocol for carbamyl chloride by using different bases was developed. The structures of the products were identified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI-MS and HRMS. The mechanism for the selective acylation is proposed.

Keywords carbamyl chloride; acylation; selectivity; synthetic method

酰化反应在药物合成中具有广泛的应用, 根据酰基导入位置的不同, 可以分为氧原子上的酰化、氮原子上的酰化和碳原子上的酰化^[1]. 通常在羟基和氨基同时存在于一个分子的情况下, 由于氨(胺)的亲核性比羟基更强, 要使酰氯与羟基反应成酯, 需对氨基进行保护^[2~7].

氨基甲酸酯为一重要的药物活性基团, 如治疗老年痴呆药物卡巴拉丁和正在进行二期临床试验的 Ladostigil 均含有此基团, 为其乙酰胆碱酯酶抑制的活性基团^[8,9]. 其合成方法均是通过 N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯与相应的酚羟基酯化而得. Ladostigil 的合成方法如图 1 所示, 由于原料中氨基和羟基的同时存在, 需通过氨基保护、羟基上酯化、脱氨基保护以及溴丙炔取代四步合成^[10].

本课题在合成类似的化合物研究中发现, 如图 2, 在氨基和羟基同时存在的情况下, N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯在强碱 NaH 条件下可以选择性的进行氧原子上的酰化反应(如 b 条件下得到化合物 2), 在弱碱 Et_3N 条件下可以选择性的进行氮原子上的酰化反应(如 c 条件



Reagents and conditions: (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , THF, r.t.; (b) N-ethyl-N-methyl-carbamoyl chloride, CH_3CN , NaH, r.t.; (c) HCl/dioxane, r.t.; (d) propargyl bromide, K_2CO_3 , CH_3CN , r.t.

图 1 Ladostigil 的合成

Figure 1 Synthesis of ladostigil

下得到化合物 3). 但常用的酰化剂如乙酰氯无此特性, 在强碱和弱碱条件下, 即无论是 NaH 还是 Et_3N , 均进行氮原子上的酰化(如 d 和 e 条件下均得到化合物 4).

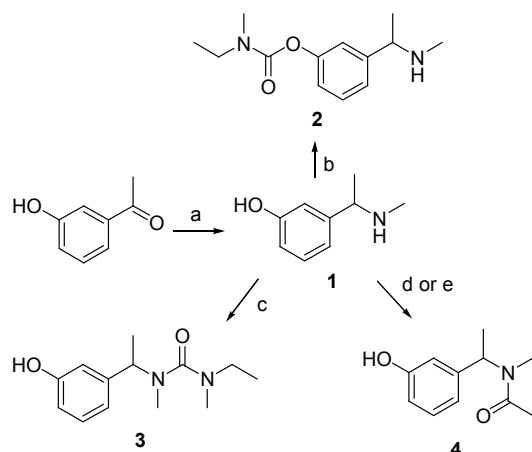
为了验证以上方法的通用性, 我们选取了具有类似结构性质的化合物对其进行了验证, 如表 1 所示(相

* E-mail: pennypeiyu@163.com

Received November 20, 2013; revised January 15, 2014; published online February 14, 2014.

Project supported by the Guangzhou International Science and Technology Cooperation Projects (No. 11S52070024).

广州市国际科技合作(No. 11S52070024)资助项目.



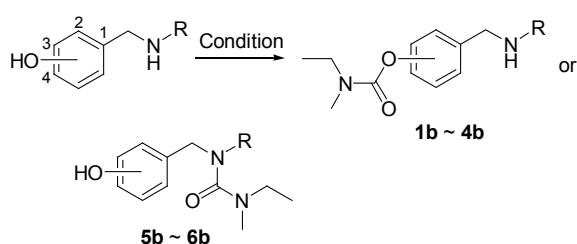
Reagents and conditions: (a) Methylamine hydrochloride, NaBH_3CN , CH_3OH , reflux, 6 h, 90%. (b) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl chloride, NaH , CH_2Cl_2 , r.t., 3 h, 95%. (c) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t., 5 h, 96%. (d) acetyl chloride, NaH , CH_2Cl_2 , r.t., 10 min, 98%. (e) acetyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t., 10 min, 96%

图2 一种氨基甲酰氯的选择性酰化法

Figure 2 A selective *O*- and *N*-acylation protocol for carbamyl chloride

表1 氨基甲酰氯的选择性酰化^a

Table 1 Selective *O*- and *N*-acylation for carbamyl chloride



Entry	<i>O</i> -position	R	Condition	Product	Yield/%
1	3	Ph	NaH^a	1b	92
2	4	Ph	NaH^a	2b	90
3	3	<i>t</i> -Bu	NaH^a	3b	95
4	4	<i>t</i> -Bu	NaH^a	4b	97
5	3	Ph	Et_3N^b	5b	97
6	4	Ph	Et_3N^b	6b	98

^a Reagents and conditions: (a) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl chloride, NaH , CH_2Cl_2 , r.t.; (b) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t.

关实验操作及数据详见辅助材料)。结果显示,按以上方法,该化合物能顺利实现选择性的酰化反应,表明该方法具有通用性。

1 结果与讨论

1.1 合成

选择与 Ladostigil 中间体具有相同结构特征的化合物 **1** 进行相关研究。首先,3-羟基苯乙酮和甲胺盐酸盐进行还原胺化反应,得到既含有酚羟基,又含有一个仲胺的化合物 **1**。该化合物在强碱 NaH 或弱碱 Et_3N 的作

用下,与 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酰氯反应,分别生成化合物 **2** 和 **3**,具有选择性酰化;合成化合物 **2** 的关键在于,先使化合物 **1** 和 NaH 反应,会放出氢气,反应很快即完成,然后再加入酰氯进行反应。与此同时,化合物 **1** 与乙酰氯反应均发生氨基上的酰化,生成化合物 **4**。

1.2 化合物图谱解析

化合物 **2** 属于氨基甲酸酯类化合物,存在如图 3 所示的共振结构,其 $\text{C}-\text{N}$ 键具有部分双键的性质,不能像单键一样自由旋转,在其 ^1H NMR 图谱中,与 N 相连的甲基和乙基因所处化学环境不同而分别给出两组不同位置的信号。 NCH_3 的甲基信号表现为两个单峰,积分为 3 H, NCH_2CH_3 的亚甲基和甲基的信号分别表现为两组四重峰和两组三重峰,积分分别为 2 H 和 3 H。同理,在 ^{13}C NMR 图谱中,与 N 相连的羰基碳,甲基和乙基的碳也都出现两组信号。

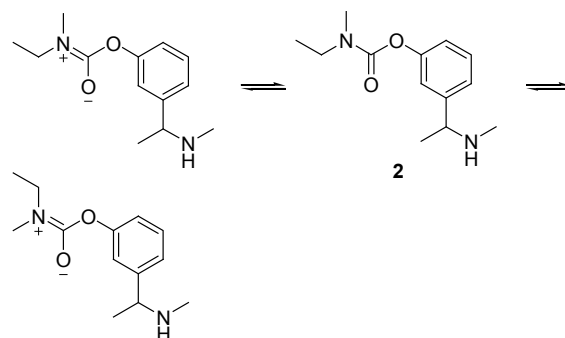


图3 化合物 2 的共振图

Figure 3 Resonance structures of compound 2

根据 Blackwell 等^[11]提出的理论,化合物 **4** 具有一种主要旋转异构体和一种次要旋转异构体。其 NMR 图谱具有一定的差异,每个氢均表现出两组信号。

本研所得图谱证实,在无需进行氨基的保护下就可选择性进行氧原子上酰化,产物 **2** 一步生成。

1.3 反应机理推测

根据实验现象以及相关理论,采用氨基甲酰氯酰化时,由于酰胺键具有共振结构,使得羰基碳极性降低,以及位阻较大,酰化反应受电荷效应和位阻效应的共同控制。当酚羟基和 NaH 反应形成酚羟基负离子后,其亲和性较原酚羟基增强,加之其位阻较小,更容易进攻氨基甲酰氯的羰基,此时位阻效应占优势,氨基甲酰氯和位阻更小的酚羟基负离子发生酰化反应而生成相应的酯;当采用弱碱 Et_3N 时,无法形成相应的酚羟基负离子,此时电荷效应占优势,氨基甲酰氯与亲和性更强的胺发生酰化反应而生成相应的酰胺。

采用乙酰氯酰化时,由于其体积较小,位阻小,反应主要受电荷效应的控制,因此无论酚羟基负离子存在

与否, 乙酰氯都会迅速与亲核性更强的胺发生酰化反应而生成酰胺, 只需 10 min 即可完成. 推测反应进行的可能机理如图 4 所示: 首先, 强碱 NaH 和化合物 **1** 的酚羟基反应, 夺取 H^+ , 形成中间体 **A**. 然后酚羟基负离子在氨基甲酰氯的羰基碳上发生亲核加成, 形成四面体的氧负离子中间体 **B**, 然后再消除一个 Cl^- 而得到产物 **2**.

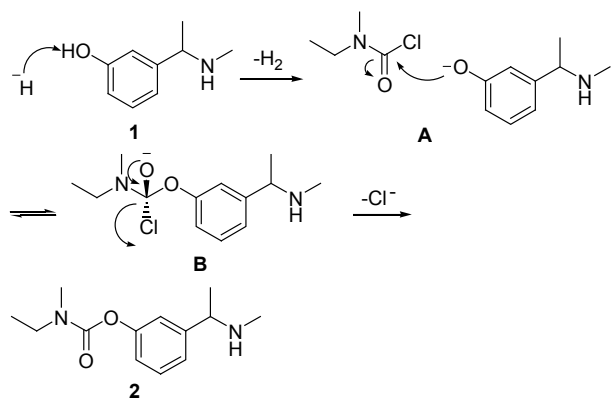


图 4 选择性氧原子上酰化反应的可能机理

Figure 4 A plausible mechanism for the selective O-acylation

2 结论

通过改变碱的强弱, 在氨(胺)和羟基同时存在于一个分子的情况下, 实现了一步进行氨基甲酰氯选择性发生氧原子或氮原子上酰化反应. 在强碱 NaH 作用下, 发生氧原子上的酰化反应, 在弱碱 Et_3N 的作用下, 发生氮原子上的酰化反应. 这一点与通常优先氮原子上酰化, 或保护氨基后再进行氧原子上酰化的常规方法显著不同, 可为相关的合成研究提供一种全新的思路. 该方法操作简单, 经济适用, 为类似化合物的合成提供了一种高效适用的方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NMR 用 AVANCE III 型 300 MHz 数字核磁共振仪测定(DMSO- d_6 作溶剂, TMS 为内标); 质谱用 ABI4000 Q TRAP 型液相色谱-质谱联用仪测定; 熔点用美国 SRS-OPTIMELT 全自动熔点仪测定; 200~300 目柱层析硅胶(青岛海洋化工厂), HSGF 254 型薄层层析硅胶板(烟台江友硅胶开发有限公司).

间羟基苯乙酮(阿拉丁, 98%), 甲胺盐酸盐(ACROS, 99%), 氰基硼氢化钠(阿拉丁, 95%), 乙酰氯(阿拉丁, 99%), *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酰氯(安耐吉, 98%), 氰化钠(阿拉丁, 60%), 其余试剂均为市售分析纯, 必要时, 对某些溶剂按照标准方法进行干燥处理.

3.2 实验方法

3.2.1 3-(1-甲胺基乙基)苯酚(**1**)的合成

称取间羟基苯乙酮 20.00 g (146.90 mmol)溶于 250 mL 甲醇中, 依次加入甲胺盐酸盐 11.90 g (176.28 mmol), 氰基硼氢化钠 13.85 g (220.35 mmol). 回流反应, TLC 监测反应进程, 6 h 后原料反应完毕. 自然冷却至室温, 过滤除去白色固体, 减压蒸干甲醇, 加入 100 mL 水和 300 mL 乙酸乙酯萃取. 取有机层, 加入 100 mL 10% HCl 萃取. 取水层, 用 10% NaOH 溶液调节 pH 值至 8~9. 静置, 析出白色固体, 过滤, 滤渣用少量冰水洗涤 (20 mL \times 3). 干燥, 称量, 得 20.00 g 白色粉末 **1**, 产率 90%. m.p. 161.0~162.4 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9.23 (s, 1H), 7.07 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.72~6.69 (m, 2H), 6.60~6.57 (m, 1H), 3.43 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 157.77, 148.15, 129.47, 117.65, 113.84, 113.68, 60.04, 34.70, 24.77; MS (70 eV) m/z (%): 151.94 ($[M+H]^+$, 100).

3.2.2 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酸-3-(1-甲胺基乙基)苯酯(**2**)的合成

称取化合物 **1** 2.0 g (13.23 mmol)溶于 30 mL 无水二氯甲烷中, 分批加入 NaH 582 mg (60%, 14.55 mmol), 室温搅拌反应 5 min. 再滴加 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酰氯 1.61 mL (14.55 mmol), 室温反应, TLC 监测反应进程, 3 h 后反应完毕. 加入 10 mL 水淬灭反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取 (20 mL \times 3), 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压除去大部分溶剂, 湿法上样, 经硅胶柱层析纯化 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:3 洗脱], 得 2.96 g 无色油状物, 产率 95%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (dt, $J=7.7$, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J=8.1$, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 3.55 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.37 (dq, $J=32.6$, 6.9 Hz, 2H), 2.96 (d, $J=36.4$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15 (dt, $J=24.6$, 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 154.16 and 154.05, 151.84, 148.28, 129.27, 123.74, 120.40, 120.09, 59.69, 43.88, 34.63, 34.30 and 33.99, 24.73, 13.53 and 12.74; MS (70 eV) m/z (%): 237.29 ($[M+H]^+$, 100); HRMS calcd for $C_{13}H_{20}N_2NaO_2$ $[M+Na]^+$: 259.1422, found 259.1435.

3.2.3 *N,N'*-二甲基-*N*-乙基-*N'*-1-(3-羟基苯基)乙基脲(**3**)的合成

称取化合物 **1** 2.0 g (13.23 mmol)溶于 30 mL 无水二氯甲烷中, 加入 Et_3N 2.0 mL (14.55 mmol), 再滴加 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酰氯 1.61 mL (14.55 mmol), 室温反应, TLC 监测反应进程, 5 h 后反应完毕. 加入 10 mL 水淬灭

反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3), 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压除去大部分溶剂, 湿法上样, 经硅胶柱层析纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:4 洗脱], 得 3.00 g 无色油状物, 产率 96%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9.33 (s, 1H), 7.12 (t, J =8.0 Hz, 1H), 6.72~6.70 (m, 2H), 6.66~6.63 (m, 1H), 4.95 (q, J =7.0 Hz, 1H), 3.19~3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (d, J =7.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J =7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 164.82, 157.82, 143.37, 129.54, 117.93, 114.48, 114.23, 54.46, 45.09, 35.86, 31.10, 16.66, 12.91; MS (70 eV) m/z (%): 237.28 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.1422, found 259.1425.

3.2.4 *N*-甲基-*N*-1-(3-羟基苯基)乙基乙酰胺(4)的合成

方法 A: 称取化合物 **1** 2.0 g (13.23 mmol), 溶于 30 mL 无水二氯甲烷中, 加入 Et_3N 2.0 mL (14.55 mmol), 再滴加乙酰氯 1.0 mL (14.55 mmol), 室温反应. TLC 监测反应进程, 10 min 后, 反应完毕. 加入 10 mL 水淬灭反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3), 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸干溶剂, 干法上样, 经硅胶柱层析纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:6 洗脱], 得 2.45 g 白色固体, 产率 96%.

方法 B: 称取化合物 **1** 2.0 g (13.23 mmol), 溶于 30 mL 无水二氯甲烷中, 分批加入 NaH 582 mg (60%, 14.55 mmol), 室温搅拌反应 5 min. 再滴加乙酰氯 1.0 mL (14.55 mmol), 室温反应. TLC 监测反应进程, 10 min 后, 反应完毕. 加入 10 mL 水淬灭反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3), 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸干溶剂, 干法上样, 经硅胶柱层析纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:6 洗脱], 得 2.50 g 白色固体, 产率 98%. m.p. 100.0~110.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) major rotamer δ : 9.36 (s, 1H), 7.19~7.13 (m, 1H), 6.70~6.66 (m, 3H), 5.74 (q, J =7.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.35 (d, J =7.1 Hz, 3H); minor rotamer δ : 9.41 (s, 1H), 7.13~7.10 (m, 1H), 6.66~6.64 (m, 3H), 5.05 (q, J =6.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H),

2.12 (s, 3H), 1.48 (d, J =6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) major rotamer δ : 170.12, 157.88, 142.96, 129.72, 117.78, 114.36, 114.34, 49.68, 30.28, 22.46, 16.27; minor rotamer δ : 169.94, 158.01, 142.92, 129.97, 117.38, 114.55, 113.80, 55.24, 27.62, 21.99, 17.92; MS (70 eV) m/z (%): 194.24 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 216.1000, found 216.1006.

辅助材料(Supporting Information) 合成化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI-MS, HRMS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Wen, R. *Organic Reactions for Drug Synthesis*, 3rd ed., Chemical Industry Press, Beijing, **2010**, p. 87 (in Chinese). (闻闰, 药物合成反应第三版, 化学工业出版社, 北京, **2010**, p. 87.)
- [2] Gibson, H. W.; Ge, Z.; Jones, J. W.; Harich, K.; Pederson, A.; Dorn, H. C. *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* **2009**, *47*, 6472.
- [3] Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426.
- [4] Chak, C. P.; Xuan, S.; Mendes, P. M.; Yu, J. C.; Cheng, C. H.; Leung, K. C. *ACS Nano* **2009**, *3*, 2129.
- [5] Cho, A.; Zhang, L.; Xu, J.; Lee, R.; Butler, T.; Metobo, S.; Ak-toudianakis, V.; Lew, W.; Ye, H.; Clarke, M.; Doerffler, E.; Byun, D.; Wang, T.; Babusis, D.; Carey, A. C.; German, P.; Sauer, D.; Zhong, W.; Rossi, S.; Fenaux, M.; McHutchison, J. G.; Perry, J.; Feng, J.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 1812.
- [6] Pignataro, L.; Bovio, C.; Civera, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 10368.
- [7] Mautino, M. R.; Kumar, S.; Jaipuri, F.; Waldo, J.; Kesharwani, T.; Zhang, X. *WO 2011056652*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 588962].
- [8] Zhang, E.; Li, C.; Zhang, B. Y.; Lü, A. Q.; Fang, Y.; Feng, S. Q.; Liu, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1100 (in Chinese). (张恩, 李聪, 张保寅, 吕爱桥, 方园, 冯思琦, 刘宏民, 有机化学, **2013**, *33*, 1100.)
- [9] Youdim, M. B. *Exp. Neurobiol.* **2013**, *22*, 1.
- [10] Sterling, J.; Herzig, Y.; Goren, T.; Finkelstein, N.; Lerner, D.; Goldenberg, W.; Miskolczi, I.; Molnar, S.; Rantal, F.; Tamas, T.; Toth, G.; Zagyva, A.; Zekany, A.; Finberg, J.; Lavian, G.; Gross, A.; Friedman, R.; Razin, M.; Huang, W.; Kraiss, B.; Chorev, M.; Youdim, M. B.; Weinstock, M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5260.
- [11] Gorske, B. C.; Stringer, J. R.; Bastian, B. L.; Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16555.

(Li, L.; Fan, Y.)