

5-甲基色胺酰胺化反应的研究

刘万敏, 樊一旭, 张莹莹, 李春燕, 应 赟, 惠 燕, 梁洪泽*

(宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 设计了色胺酰胺化的一锅法合成方法. 由色胺盐酸盐现场与碱中和释放出的游离色胺, 与羧酸的活化酯反应, 得到酰胺. 考察了不同的碱、色胺盐酸盐与碱的比率及反应时间对酰胺化反应产率的影响. 结果表明: 在添加三乙胺或氢氧化钠等碱的条件下, 通过一锅法反应, 可以提高合成目标化合物的产率. 该合成方法操作简单、反应条件温和、反应时间短, 产率达 90%以上.

关键词: 色胺盐酸盐; 邻溴苯乙酸; 活化酯

中图分类号: TQ246.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2017) 01-0089-05

色胺是一种具有芳香性的吲哚衍生物, 这种化合物是一种低分子量生物胺, 可由色氨酸脱羧或由胺氧化酶氧化形成, 对中枢神经系统和消化道起着神经递质作用^[1-3]. 吲哚是一种富电子芳香杂环化合物, 其 C3 位置具有很强的亲核性, 通常化学家们用吲哚与亲电试剂的傅克烷基化反应合成 3 位取代吲哚类化合物^[4-6]. 含吲哚基及其衍生物的杂环化合物是一类重要的有机中间体^[7-8]. 在过去的一个半世纪里, 吲哚及其衍生物因在材料科学^[9]、农用化学品^[10-12]、药物化学^[13-17]以及色氨酸^[18]等化工领域中有广泛的应用, 因而得到了科学家们的持续关注 and 深入研究. 尤其是在药物化学领域, 许多含有吲哚骨架的天然产物和药物分子具有重要的生理活性, 在人类的生产生活中扮演着重要角色^[19]. 色胺的酰胺化产物也是一种重要的有机合成中间体, 其合成方法主要有: (1)直接由羧酸和色胺反应制备酰胺. 如以四氢化萘为溶剂, 色胺与邻溴苯乙酸通过共沸蒸馏得到目标化合物, 产率 83%^[20]. (2)由羧酸合成中间体酰氯, 再与色胺反应制备酰胺. 如以二氯甲烷为溶剂, 色胺与邻溴苯乙酰氯反应 1 h, 得到目标化合物^[21]. (3)先由羧酸合成中间体活化酯, 再与色胺反应制备酰胺. 如以二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂, 邻

溴苯乙酸与 N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)合成活化酯, 最后与色胺反应制备酰胺, 收率 88%^[22]. 由于现有的合成方法均存有问题, 例如色胺盐酸盐需要提前处理, 消耗大量的碱去中和色胺盐酸盐中的盐酸, 耗时较长; 且得到的游离色胺暴露在空气中不稳定易氧化, 导致有副产物生成.

本文设计了一锅法合成路线, 即在合成活化酯的体系中, 加入色胺盐酸盐和碱现场发生中和反应得到游离胺, 立即与活化酯反应得到酰胺.

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

邻溴苯乙酸购自北京华威锐科化工有限公司; 二环己基碳二亚胺购自上海泰坦科技股份有限公司; N-羟基琥珀酰亚胺以及 5-甲基色胺盐酸盐购自国药集团化学试剂有限公司. 试剂及溶剂均为市售的分析纯.

1.2 酰胺化反应

典型酰胺化反应步骤为: (1)称取一定量的邻溴苯乙酸和 HOSu 于 50 mL 的三颈烧瓶中, 量取一定量的二氯甲烷溶解, 放入磁子搅拌. (2)称取一定量的 DCC, 用一定量的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中,

收稿日期: 2016-04-29. 宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金 (51403108).

第一作者: 刘万敏 (1992-), 女, 安徽六安人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 合成化学. E-mail: liuwanmin@mail.nbu.edu.cn

*通信作者: 梁洪泽 (1964-), 男, 安徽马鞍山人, 博士/教授, 主要研究方向: 合成化学. E-mail: lianghongze@nbu.edu.cn

反应 1 h, 然后加入碱, 搅拌 10 min. (3)称取 5-甲基色胺盐酸盐加入到上述反应体系中, 室温下搅拌 4 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂, 称重, 得到粗产物, 最后过柱纯化. 反应过程如图 1 所示.

1.2.1 吡啶体系下的酰胺化反应

称取 0.43 g (2.0 mmol) 邻溴苯乙酸和 0.23 g (2.0 mmol) HOSu 置于 50 mL 三颈烧瓶中, 量取 5 mL 二氯甲烷溶解, 并放入磁子搅拌. 称取 0.41 g (2.0 mmol) DCC, 用 2.5 mL 的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中, 反应 1 h. 加入 0.16 mL (2.0 mmol) 的吡啶, 反应 10 min 后称取 0.42 g (2.0 mmol) 5-甲基色胺盐酸盐加入反应瓶中, 室温下搅拌 4 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 二氯甲烷层用饱和的碳酸氢钠萃取 3 次, 之后将二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂, 称重, 得到粗产物, 最后过柱纯化.

1.2.2 Na_2CO_3 体系下的酰胺化反应

称取 0.43 g (2.0 mmol) 邻溴苯乙酸和 0.23 g (2.0 mmol) HOSu 置于 50 mL 三颈烧瓶中, 量取 5 mL 二氯甲烷溶解, 放入磁子搅拌. 称取 0.41 g (2.0 mmol) DCC, 用 2.5 mL 的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中, 反应 1 h. 加入 0.21 g (2.0 mmol) 的 Na_2CO_3 , 10 min 后称取 0.42 g (2.0 mmol) 5-甲基色胺盐酸盐加入到反应瓶中, 室温下搅拌 4 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂, 称重, 得到粗产物, 最后过柱纯化. 为了考察加入的 Na_2CO_3 量对反应收率的影响, 同时选择了在 5-甲基色胺盐酸盐与 Na_2CO_3 的摩尔比分别为 1:2, 1:3 以及 1:4 条件下进行反应.

1.2.3 NaOH 体系下的酰胺化反应

称取 0.43 g (2.0 mmol) 邻溴苯乙酸和 0.23 g (2.0 mmol) HOSu 置于 50 mL 三颈烧瓶中, 量取 5 mL 二氯甲烷溶解, 放入磁子搅拌. 称取 0.41 g (2.0 mmol)

DCC, 用 2.5 mL 的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中, 反应 1 h. 加入 0.08 g (2.0 mmol) 的 NaOH, 10 min 后称取 0.42 g (2.0 mmol) 5-甲基色胺盐酸盐加入到反应瓶中, 室温下搅拌 4 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂, 称重, 得到粗产物, 最后过柱纯化. 为了考察加入 NaOH 的量对反应收率的影响, 还选择了在 5-甲基色胺盐酸盐与 NaOH 的摩尔比分别为 1:2 和 1:5 条件下进行反应.

1.2.4 三乙胺体系下的酰胺化反应

称取 0.43 g (2.0 mmol) 邻溴苯乙酸和 0.23 g (2.0 mmol) HOSu 置于 50 mL 三颈烧瓶中, 量取 5 mL 二氯甲烷溶解, 放入磁子搅拌. 称取 0.41 g (2.0 mmol) DCC, 用 2.5 mL 的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中, 反应 1 h. 加入 0.28 mL (2.0 mmol) 的三乙胺, 反应 10 min 后称取 0.42 g (2.0 mmol) 5-甲基色胺盐酸盐加入到反应瓶中, 室温下搅拌 4 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 二氯甲烷层用饱和的碳酸氢钠萃取 3 次, 之后将二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂, 称重, 得到粗产物, 最后过柱纯化. 为了考察加入三乙胺的量对反应收率的影响, 还选择了在 5-甲基色胺盐酸盐与三乙胺的摩尔比分别为 1:1.5, 1:2 以及 1:2.5 条件下进行反应.

1.2.5 在三乙胺体系下改变时间的酰胺化反应

称取 0.43 g (2.0 mmol) 邻溴苯乙酸和 0.23 g (2.0 mmol) HOSu 置于 50 mL 三颈烧瓶中, 量取 5 mL 二氯甲烷溶解, 放入磁子搅拌. 称取 0.41 g (2.0 mmol) DCC, 用 2.5 mL 的二氯甲烷溶解, 用恒压滴液漏斗将此 DCC 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中, 反应 1 h. 加入 0.56 mL (2.0 mmol) 的三乙胺, 10 min 后称取 0.42 g (2.0 mmol) 5-甲基色胺盐酸盐加入到反应瓶中, 室温下分别搅拌 0.5、1.0、2.0、4.0 h. 抽滤, 过滤掉 DCU, 二氯甲烷层用饱和的碳酸氢钠萃取 3 次, 之后将二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 抽滤,

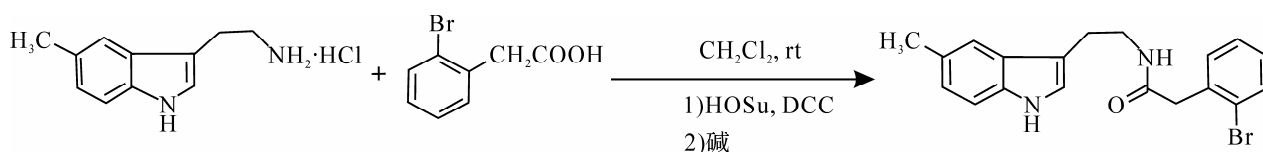


图 1 酰胺化反应示意图

滤液旋蒸浓缩,真空下除去溶剂,称重,得到粗产物,最后过柱纯化。

2 结果与讨论

与很多商品化胺类试剂一样,色胺是以盐酸盐的形式销售。在酰胺的工业生产中,需先将色胺盐酸盐用碱类物质中和得到游离色胺后,再进行接下来的工艺流程。这将导致整个生产流程耗费大量的人力、物力和时间,而且因得到的游离色胺接触空气后易被氧化,造成性质改变,因此不适合长时间和大量存储。为了降低生产成本和优化工艺流程,实现科学研究对实际生产的推动作用。我们尝试了使用一锅法制备酰胺,即先将羧酸活化得到活化酯,然后在活化酯的反应体系中将碱与色胺盐酸盐发生中和反应,现场制备得到色胺,再与活化酯反应得到酰胺。

2.1 吡啶体系下对反应收率的影响

室温(25℃)下,以吡啶作为缚酸剂,其他反应条件不变,考察反应收率的变化。当5-甲基色胺盐酸盐与吡啶的摩尔比为1:1时,酰胺化反应的收率为零,没有产物生成,这是因为吡啶的碱性较弱,不足以夺取5-甲基色胺盐酸盐中的盐酸,没有5-甲基色胺释放出来,从而不利于反应的进行,导致没有产物生成。与同等条件下加入的碱 Na_2CO_3 、 NaOH 和三乙胺相比,吡啶的碱性最弱,且得到的产率最低,因此以吡啶作为碱参与酰胺化反应是不合适的。

2.2 Na_2CO_3 用量对产率的影响

以 Na_2CO_3 为缚酸剂,改变原料与碱的用量比,其他反应条件不变,考察反应收率的变化,结果见表1。

表1 Na_2CO_3 用量对酰胺化产物产率的影响

项目	5-甲基色胺盐酸盐比 Na_2CO_3			
	1:1	1:2	1:3	1:4
收率/%	29.0	11.3	10.3	9.5

由表1可知,以 Na_2CO_3 作为缚酸剂,当5-甲基色胺盐酸盐与 Na_2CO_3 的摩尔比为1:1时,酰胺化反应收率仅为29.0%,此时得到的产率最高。随着5-甲基色胺盐酸盐与 Na_2CO_3 的摩尔比逐渐增加,酰胺化产率呈递减趋势。分析其原因,主要可能是

加入的 Na_2CO_3 不溶于二氯甲烷等有机溶剂,而整个反应体系是在以二氯甲烷为溶剂的条件下进行,且在此条件下发生中和反应是非均相的, Na_2CO_3 的弱碱性不足以中和较多5-甲基色胺盐酸盐中的盐酸,并且随着碱用量的增加使得非均相程度增大,不利于游离色胺的释放,从而导致反应产率逐渐降低。

2.3 NaOH 用量对产率的影响

以 NaOH 作为缚酸剂,改变原料与碱的用量比,其他反应条件不变,考察反应收率的变化,结果见表2。

表2 NaOH 用量对酰胺化产物产率的影响

项目	5-甲基色胺盐酸盐比 NaOH				
	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
收率/%	55.5	70.5	60.2	63.9	72.1

由表2可知,总体上以 NaOH 为缚酸剂的体系明显好于 Na_2CO_3 为缚酸剂的体系。当5-甲基色胺盐酸盐与 NaOH 的摩尔比为1:1时,反应收率就可达到55.5%。随着加入的 NaOH 用量逐步增加,反应产率呈缓慢递增趋势,当 NaOH 用量增加至10 mmol时,反应收率趋于稳定,基本维持在70%左右。可见当用强碱取代弱碱作为缚酸剂时,虽然整个反应体系仍是非均相,但是已有足够的游离色胺释放出来,与已经生成的活化酯反应,参与酰胺化反应,收率有较大幅度提高。但由于加入的 NaOH 是固体,也是不溶于二氯甲烷等有机溶剂的无机碱,反应收率难以大幅增加。

2.4 三乙胺用量对产率的影响

以液体的有机碱三乙胺作为缚酸剂,改变原料与碱的摩尔比,其他反应条件不变,考察反应收率的变化,结果见表3。

表3 三乙胺用量对酰胺化产物的产率影响

项目	5-甲基色胺盐酸盐比三乙胺			
	1:1.0	1:1.5	1:2.0	1:2.5
收率/%	67.6	89.2	94.9	99.0

由表3可知,与加入无机碱 Na_2CO_3 和 NaOH 相比,三乙胺可很好地溶于溶剂二氯甲烷,与反应体系形成均相体系,反应收率均比在同等条件下的无机碱体系有较大幅度的提高。当5-甲基色胺盐酸盐与三乙胺的摩尔比由1:1.0升至1:2.5时,反

应收率由 67.6% 提高到 99.0%, 明显优于传统的合成方法。这是因为相较于加入的有机碱吡啶, 三乙胺碱性较强, 足以与 5-甲基色胺盐酸盐中的盐酸发生中和反应, 从而几乎使 5-甲基色胺全部释放出来与生成的活化酯反应, 使得酰胺化产物的生成更具优势, 大幅度地提高了产率。随着三乙胺用量的增加, 在相同反应时间内, 酰胺化反应的速度和收率均增加。

对比表 1、表 2 和表 3 结果可知, 添加的碱是否能溶于反应介质、碱性的强弱, 均会影响到反应收率的高低。由于无机碱 NaOH 和 Na_2CO_3 难溶于反应介质, 即使碱性足够强, 酰胺化反应收率也未能达到最佳。当使用能很好溶于反应介质的有机碱吡啶或三乙胺时, 这时碱性的强弱对反应进行的程度尤为重要。碱性弱的吡啶没有产物生成, 碱性强的三乙胺效果最佳。因此在选择添加有机碱三乙胺的体系下, 进一步考察反应时间对酰胺化反应的影响。

2.5 反应时间对产率的影响

在三乙胺体系下, 选定 5-甲基色胺盐酸盐与三乙胺的摩尔比为 1:2, 其他反应条件不变, 考察反应时间对收率的影响, 结果见表 4。

表 4 反应时间对酰胺化产物产率的影响

项目	时间/h			
	0.5	1.0	2.0	4.0
收率/%	91.3	91.5	93.8	94.9

由表 4 可知, 三乙胺是一种优良的缚酸剂, 可与反应体系形成均相体系, 使酰胺化反应迅速发生, 反应时间仅 0.5 h 时收率就可达到 91.3%, 高于文献[17]报道。在新反应条件下, 反应时间极大缩短, 且操作简单。随着反应时间的延长, 酰胺化产物的收率趋于稳定, 反应 4 h 时收率即可达到 94.9%。另外发现, 将反应规模扩大至 40 g 色胺盐酸盐用量时, 酰胺收率仍可达到 85.0%。

3 结论

在一锅法条件下, 以无机及有机碱作为缚酸剂, 均能得到酰胺化产物。研究表明, 当加入的碱为三乙胺和氢氧化钠时, 得到的产率明显优于吡啶和碳酸钠碱作为缚酸剂体系。其中原因是由于

三乙胺可与反应体系形成均相体系, 而且碱性足够强, 有利于夺取 5-甲基色胺盐酸盐中的盐酸, 使更多的色胺游离出来, 从而使产率大幅提高。当色胺盐酸盐与三乙胺的摩尔比为 1:2.0 时, 反应 0.5 h 产率可以达到 90% 以上, 大大缩短了反应时间, 提高了反应产率。一锅法反应是在室温下进行, 条件易于控制, 是一种成本低、操作简单、可大量合成酰胺的方法。

参考文献:

- [1] GIL-AGUSTÍ M, CARDA-BROCH S, MONFERRER-PONS L, et al. Simultaneous determination of tyramine and tryptamine and their precursor amino acids by micellar liquid chromatography and pulsed amperometric detection in wines[J]. *Journal of Chromatography A*, 2007, 1156(1):288-295.
- [2] HERRERA-GUZMÁN I, HERRERA-ABARCA J E, GUDAYOL-FERRÉ E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Research*, 2010, 177(3):323-329.
- [3] MUSUMECI G, IMBESI R, TROVATO F M, et al. Importance of serotonin (5-HT) and its precursor l-tryptophan for homeostasis and function of skeletal muscle in rats: A morphological and endocrinological study[J]. *Acta Histochemica*, 2015, 117(3):267-274.
- [4] BANDINI M, EICHHOLZER A. Catalytic functionalization of indoles in a new dimension[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(51):9608-9644.
- [5] BARTOLI G, BENCIVENNI G, DALPOZZO R. Organocatalytic strategies for the asymmetric functionalization of indoles[J]. *Chemical Society Reviews*, 2010, 39(11):4449-4465.
- [6] ZENG M, YOU S L. Asymmetric friedel-crafts alkylation of indoles: The control of enantio- and regioselectivity[J]. *Synlett*, 2010(9):1289-1301.
- [7] 曾晓飞. 吲哚类衍生物合成方法研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2006.
- [8] 王守凯. 一种洗油加工工艺及其产品的应用[J]. *湖南化工*, 1999, 29(5):36-37.
- [9] LO K K, TSANG K H, HUI W K, et al. Luminescent rhenium(I) diimine indole conjugates- photophysical, electrochemical and protein-binding properties[J]. *Chemical Communications*, 2003(21):2704-2705.

- [10] 江镇海. 吲哚及其衍生物在农药中的应用[J]. 今日农药, 2010(3):38.
- [11] 葛裕华, 吴亚明, 薛忠俊. 取代吲哚-3-甲醛类化合物的合成[J]. 有机化学, 2006, 26(4):563-567.
- [12] 许前会, 韦萍. 新型植物源农药的应用与合成研究[J]. 农药, 2004(13):76-77.
- [13] RAMIREZ A, GARCÍA-RUBIO S. Current progress in the chemistry and pharmacology of akuammiline alkaloids[J]. Current Medicinal Chemistry, 2003, 10(18): 1891-1915.
- [14] 段传凤, 杨依军. 褪黑激素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)的合成[J]. 药学报, 1996, 31(3):182-185.
- [15] TANAKA T, KOJIMA T, MORISHITA Y, et al. Inhibitory effects of the natural products indole-3-carbinol and sinigrin during initiation and promotion phases of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis [J]. Japanese Journal of Cancer Research, 1992, 83(8): 835-842.
- [16] TAKAHASHI N, STRESSER D M, WILLIAMS D E, et al. Induction of hepatic CYP1A by indole-3-carbinol in protection against aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis in rainbow trout[J]. Food and Chemical Toxicology, 1995, 33(10):841-850.
- [17] 李记太, 代红光, 蔺志平. 3-取代吲哚衍生物的合成[J]. 化学进展, 2007(19):751-761.
- [18] 宋波. 吲哚的制备方法[J]. 广东化工, 1990(2):29-32.
- [19] KOCHANOWSKA-KARAMYAN A J, HAMANN M T. Marine indole alkaloids: Potential new drug leads for the control of depression and anxiety[J]. Chemical Reviews, 2010, 110(8):4489-4497.
- [20] RADCHENKO O S, NOVIKOV V L, ELYAKOV G B. A simple and practical approach to the synthesis of the marine sponge pigment fascaplysin and related compounds[J]. Tetrahedron Letters, 1997, 38(30):5339-5342.
- [21] GARCÍA M D, WILSON A J, EMMERSON D P, et al. Regioselective photo-oxidation of 1-benzyl-4, 9-dihydro-3H- β -carbolines[J]. Chemical Communications, 2006, 24: 2586-2588.
- [22] 朱海峰. β -咔啉衍生物设计、合成及其应用[D]. 宁波: 宁波大学, 2013.

Investigation on amidation of 5-methyltryptamine

LIU Wan-min, FAN Yi-xu, ZHANG Ying-ying, LI Chun-yan, YING Yun, HUI Yan, LIANG Hong-ze^{*}
(School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: One-pot synthetic method for the amidation of 5-methyltryptamine hydrochloride is proposed. The free 5-methyltryptamine, which is released by neutralization of 5-methyltryptamine hydrochloride with a base in situ, reacts with the activated ester to yield amide. The influences of the bases, the ratio of amine hydrochloride and base, and the reaction time on the amidation are systematically investigated. The results show that in the presence of triethylamine or sodium hydroxide, amide can be obtained in moderate to high yields. One-pot procedure is fast-paced and convenient, and the optimized yields can reach as high as 90%.

Key words: 5-methyltryptamine hydrochloride; 2-bromophenylacetic acid; activated ester

(责任编辑 史小丽)