

④
240-242

DMF 二烷基缩醛及其衍生物的合成

0623.541

刘毅锋 张娟

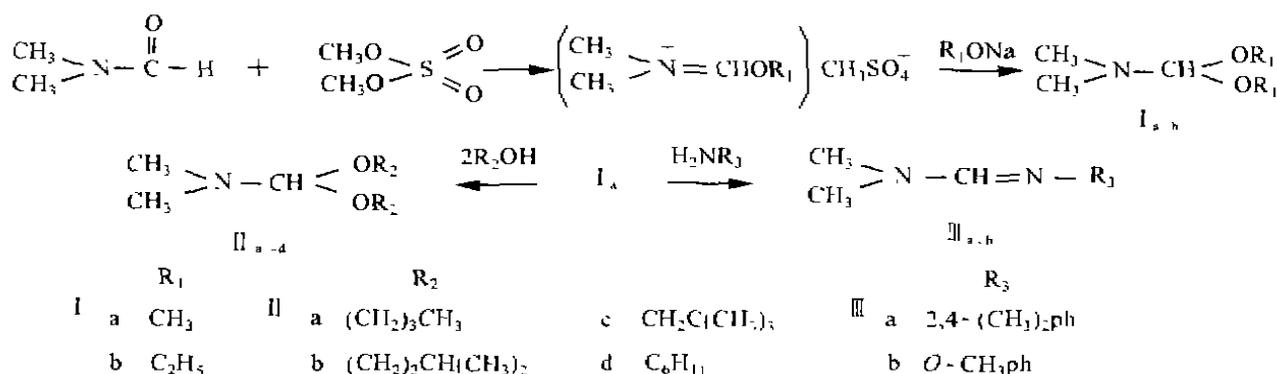
(西北大学应用化学研究所, 710069, 西安; 第一作者 38 岁, 男, 副研究员)

A 摘要 用硫酸二烷基酯法合成 DMF(二甲基甲酰胺)二甲基或二乙基缩醛, 产率 40%~70%。DMF 二甲基缩醛既能经醇交换反应得到 C₁₋₆ 醇的 DMF 缩醛, 又能和芳香伯胺缩合反应合成甲脒类化合物, 产率 80%~95%。副反应、反应温度和水分是影响产率的主要因素。合成的化合物由元素分析、红外和质谱鉴定。

关键词 二甲基甲酰胺缩醛; 甲脒; 合成
分类号 O623.541

DMF, 二烷基缩醛, 缩醛

N,N-二取代甲酰胺缩醛是合成甲脒及杂环化合物的重要中间体^[1-3], 亦是一种良好的酯化脱水剂。但由于甲酰胺分子中醛基活性低, 采用一般的缩醛合成方法无法得到酰胺缩醛。早期的文献采用 SOCl₂, COCl₂ 和 POCl₃ 等氯化试剂^[4,5]使甲酰胺氯化后生成二氯化胺, 再和 NaOMe 或 NaOEt 反应生成酰胺缩醛。反应复杂, 选择性差, 产率低(10%~40%), 应用价值不大。我们采用硫酸二甲基或二乙基酯和 DMF 反应生成亚胺络合物, 然后和醇钠反应得到 DMF 二甲基或二乙基缩醛, 产率较高。用 DMF 二甲基缩醛的醇交换反应, 合成了 DMF 二丁基, 二戊基和二环己基缩醛。使 DMF 二甲基缩醛和芳香伯胺进行缩合反应, 合成出了甲脒类化合物。我国医药及农药行业具有相当数量的甲脒品种, 该方法为这些药物的合成开辟了新途径。



1 实验部分

1.1 仪器

元素分析用 Perkin-Elmer 2400 型仪器测定; IR 分析用 Shimadzu IR-408 型仪器; MS 用 Finnigan 4021 质谱仪测定。

• 收稿日期: 1995-07-19

1.2 试剂

二甲基甲酰胺、正丁醇、异戊醇、邻甲苯胺(西安化学试剂厂);硫酸二甲酯(广州化学试剂厂);硫酸二乙酯、甲醇钠、乙醇钠(中国医药公司北京采购供应站);环己醇(上海试剂采购供应站);上述试剂均为化学纯。2,4-二甲苯胺(山西大同人民制药厂),工业品。

1.3 合成方法

1.3.1 化合物 I_{a,b}的合成方法 在装有温度计,回流冷凝器和搅拌器的 4 口瓶中,再加入 DMF 22g (0.3 mol), 在搅拌下滴加硫酸二甲酯或二乙酯 0.3 mol。反应放热,用水浴冷却,控制温度在 80°C 反应 2 h,然后在 0°C 左右把合成的亚胺络合物滴加到 0.33 mol 醇钠溶液中,搅拌 0.5 h,过滤,除去盐 NaCH₃SO₄,母液用 Vigreux 柱精馏后得产品。

1.3.2 化合物 I_{c~d}和 III_{a,b}合成方法 在反应瓶中加入 DMF 二甲基缩醛 11.9 g (0.1 mol) 和醇 0.2 mol 或芳香伯胺 0.1 mol,加热至 80~90°C 反应 3 h,蒸馏除去甲醇,然后减压蒸馏收集产品馏分。

1.4 题示化合物合成产率及分析结果(见附表)

附表 题示化合物合成产率及分析结果

Tab. The Yields and Characteristic Data of Title Compounds

化合物 编号	产率/%	元素分析			IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$	MS m/z
		实测值(理论值)				
		C	H	N		
I _a	70	50.12	10.98	11.53	2 950, 2 820, 1 680	119(M ⁺), 88[CH ₃ OCHN(CH ₃) ₂] ⁺
		(50.40)	(11.00)	(11.75)	1 440, 1 220, 1 065, 870	77(CH ₂ OCHOCH ₃) ⁺ , 44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
I _b	42	57.51	11.36	9.31	3 010, 2 870, 1 380	147(M ⁺), 103[C ₂ H ₅ OCHOCH ₃] ⁺
		(57.11)	(11.64)	(9.51)	1 298, 1 230, 1 045	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
I _c	92	64.11	11.95	6.70	3 015, 2 860, 1 430	203(M ⁺), 159(C ₆ H ₅ OCHOCH ₃) ⁺
		(64.92)	(12.39)	(6.89)	1 230, 1 030	44(CH ₂ NHOCH ₃)CH ₃ ⁺
I _d	87	71.21	8.12	6.50	3 010, 2 850, 1 460	231(M ⁺), 187(C ₆ H ₁₁ OCHOCH ₃) ⁺
		(70.88)	(8.24)	(6.36)	1 380, 1 225, 1 060, 860	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
II _a	85	70.32	8.20	6.62	3 005, 2 860, 1 465	231(M ⁺), 187(C ₆ H ₁₁ OCHOCH ₃) ⁺
		(70.88)	(8.24)	(6.36)	1 070, 845	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
II _b	81	72.98	7.35	5.80	2 950, 1 430, 1 210	255(M ⁺), 211(C ₆ H ₁₁ OCHOCH ₃) ⁺
		(73.44)	(7.81)	(5.71)	1 050, 880	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
III _a	91	75.12	8.98	15.68	3 020, 2 890, 1 650	176(M ⁺), 132[(CH ₃) ₂ phNCH] ⁺
		(74.96)	(9.15)	(15.89)	1 120, 975, 865, 760	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺
III _b	89	74.18	8.78	17.59	3 015, 2 850, 1 670	162(M ⁺), 118[(CH ₃ phNCH)] ⁺
		(74.07)	(8.64)	(17.28)	1 240, 755	44(CH ₂ NCH ₃) ⁺

2 结果与讨论

2.1 硫酸二甲酯法合成 DMF 二甲基缩醛副反应多,是造成产率低的主要因素。第一步反应除了生成亚胺络合物外,还有可能产生中间体 HCO N⁺(CH₃)₃ · CH₃SO₄⁻ (I) 和 CH₃OSO₃C(OCH₃)N(CH₃)₂ (II), II 经 NaOMe 分解后,还会生成目标化合物,但要求温度高。中间体 I 很不稳定,立即和 NaOMe 反应后生成 HCOOCH₃, N(CH₃)₃ 和 NaCH₃SO₄。在分离产物时,明显有 32°C 馏分生成。在亚胺络合物

和 NaOMe 反应时, CH₃OH 也容易使亚胺络合物和 CH₃HSO₄ 进一步分解成甲醚而挥发掉。在合成时, 尽量采用醚作溶剂, 可以避免上述副反应的发生。应该把亚胺络合物滴加到醇钠中, 反之则不行, 因为当 NaOMe 加入后, 生成的 DMF 二甲基缩醛立即和 CH₃SO₄⁻ 成盐, 使亚胺酯迅速分解成 DMF 及甲醇, 和实验结果一致。

2.2 严格控制反应温度, 是提高产率的关键。在亚胺络合物合成反应时, 当温度高于 90°C 时, 上述副产物 I 和 II 明显增加, 造成产率降低。加碱温度应控制在 0°C 左右, 否则, 高温会使产物和中间体分解。另外, 整个制备过程必须在无水条件下进行, 硫酸二甲酯和 DMF 二甲基缩醛都极易水解, 因此, 反应原料和仪器应绝对干燥。

2.3 醇的结构对 DMF 二甲基缩醛的醇交换反应影响较大, 醇的结构的位阻效应比较明显, 伯醇的反应活性大于仲醇, 叔醇几乎不能反应, 随着醇原子数的增加, 产率也有所下降。

2.4 题示化合物具有良好的应用前景, 尤其在医药和农药方面, 用于合成目前高效低毒的咪类药物, 医药胆影咪^[6]是胆管造影药, 毒性低, 极少副作用, 显影效果好。如果用相应的胺和 DMF 在 POCl₃ 缩合剂作用下制备, 产品的纯度及产率都较低。而采用 DMF 二甲基缩醛反应, 除去副产物甲醇, 得到纯度较高的产品。新型杀螨剂“杀螨咪”^[7,8](化合物 III) 低毒, 高效, 高选择性, 用于苹果, 柑桔等效果很好, 是近年来开发的新品种, 工厂采用 POCl₃ 法产品质量差, 三废多, 污染环境, 副产物 HCl 腐蚀管道及设备, 用 DMF 缩醛法则可避免上述问题。

参 考 文 献

- 1 Ahuja P, Singh J. Lactam acetals. *Indian J. Chem., Sect. B*, 1982, 21B(9): 849~852
- 2 Granik V G. Acetals of amides and lactams in the synthesis of heterocyclic compounds. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1992(6): 762~780
- 3 Gloede. Preparation and applications of amide acetals. *Z. Chem.*, 1969, 9(6): 201~213
- 4 Brown M. Acetals and ketals of N, N-disubstituted carboxamides. *U. S. 3 092 637(Cl. 260-326. 5)*, 1963-06-04
- 5 Badische A, Soda-Fabrik A G. Carboxamide acetals. *Ger. 1 119 872(Cl. 129)*, 1961-12-21
- 6 化工部科技情报研究所. 世界精细化工手册. 北京: 化工部科技情报研究所出版, 1986. 474
- 7 Saito J. Dimethylformamidine miticides. *Japan 7 308 494(Cl. Aoln. CO7C)*, 1973-03-15
- 8 徐振元, 刘毅锋, 张三奇. N-(2,4-二甲苯基)-N'-甲基甲咪的合成研究. *浙江工学院学报*, 1985(4): 44~52

责任编辑 时亚丽

Synthesis of DMF Dialkyl Acetals and Their Derivatives

Liu Yifeng Zhang Juan

(Institute of Applied Chemistry, Northwest University, 710069, Xi'an)

Abstract DMF dimethyl or diethyl acetal was synthesized in 40%~70% yield by dialkyl sulfate method. A competitive pathway and effect of the reaction temperature and water on formation of acetals were investigated. Some higher dialkyl acetals of DMF and formidine derivatives were achieved by alcoholate interchanging or aminolysis of DMF dimethyl acetal in good to excellent yield. All compounds obtained therein were characterized by their elemental analyses, infrared absorptions and mass spectra.

Key words DMF acetal; formidine; synthesis