

N-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐的新合成路线

戴 鹏^a 肖云杰^a 王泽瑜^a 陈世坤^a 何同胜^b 申永存^{a*}

(^a武汉理工大学化学工程学院 武汉 430070; ^b武汉志邦化学技术有限公司 武汉 430070)

摘 要 以3-氯丙胺盐酸盐(Ⅰ)为原料,经甲基丙烯酸酐酰化得到*N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酰胺(Ⅱ)后,通过 Gabriel 合成法得到*N*-[*N'*-(甲基丙烯酰基)-3-氨基丙基]邻苯二甲酰亚胺(Ⅲ)和肼解产物*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺(Ⅳ),再经盐酸化得到*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐(Ⅴ),全程收率可达61.1%。该工艺中无需使用价格昂贵的氨基保护试剂,可极大降低原料成本。

关键词 氯丙胺盐酸盐, *N*-(氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐, 工艺改进

中图分类号: O622

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2013)11-1289-04

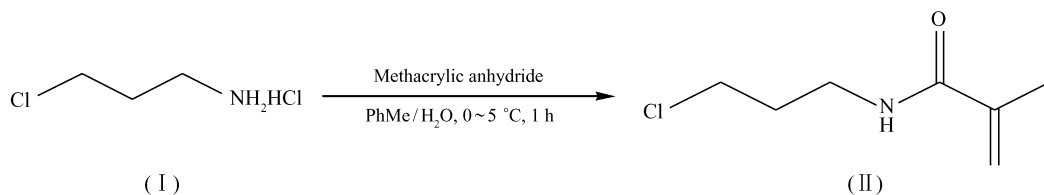
DOI: 10.3724/SP.J.1095.2013.30071

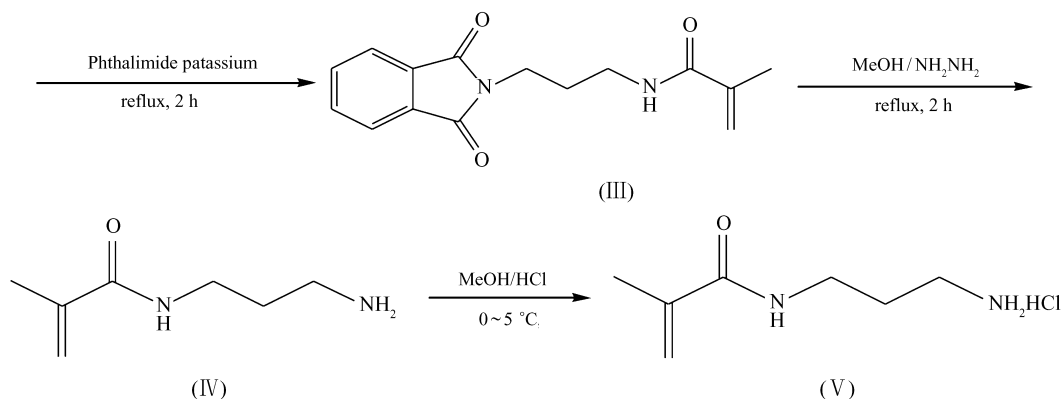
N-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺是合成新型高分子材料的重要单体,文献报道,其作为单体可以制备以下材料:1)可与聚乙烯吡咯烷酮共聚形成交联的 PVP,用作药物的控释材料、人造皮肤和皮肤涂层等^[1];2)单聚物可形成功能化的微孔聚合物,利用羧酸的分子印记作用作为载体材料用于手性化合物的分离^[2];3)生成聚合物,用作生物传感器^[3];4)制备合适的高分子材料,作为药物靶向载体,如 pH 敏感凝胶^[4];5)制备具有表面抗菌活性的高分子材料^[5]等广泛应用。随着应用范围扩大,其需求量将进一步增加。

文献报道的*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐的制备方法有2种:1)以1,3-丙二胺为原料,与二碳酸二叔丁酯((BOC)₂O)反应形成二保护物,二保护物经脱保护得到单保护物,单保护物与甲基丙烯酸酐反应得到酰化的单保护物,然后脱保护得到最终产物^[2]。工艺中采用了价格昂贵的 Boc 酸酐,致使生产成本高,而且过程中脱去的酸难回收,易造成环境污染;2)以大大过量的1,3-丙二胺为原料,与碳酸叔丁基苯基酯反应得到 Boc 单保护的化合物, Boc 单保护的化合物与甲基丙烯酸酐反应得到*N*-[*N'*-(叔丁氧羰基)-3-氨基丙基]甲基丙烯酰胺,然后在适当溶剂中用氯化氢脱保护得到*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐^[6]。

上述2条工艺路线的原料成本均较高,其原因在于采用的原料丙二胺中有2个相同反应活性的氨基,致使合成过程中要对另一氨基进行保护和脱保护等复杂操作。为此,设想如若用只有一个氨基的原料代替丙二胺,再通过简单的反应生成需要的另一个氨基,那么就可以避免使用保护试剂,从而可降低原料的成本。

根据上述设计思想考虑原料来源和价格后,设计了以廉价易得的3-氯丙胺盐酸盐和邻苯二甲酰亚胺的钾盐等为原料的合成路线,与文献报道的工艺相比,可极大降低产品的原料成本。其合成路线如 Scheme 1 所示。





Scheme 1 The synthetic route of *N*-(3-aminopropyl) methacrylamide hydrochloride

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

GF-254 层析硅胶板 (山东烟台江友硅胶开发有限公司); Bruker ARX-400 型核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司), TMS 为内标; XT-4A 型显微熔点仪, 温度计未经校正。

邻苯二甲酰亚胺 (99%, 常州伟豪化学科技有限公司)、3-氯丙胺盐酸盐 (99%, 上海海曲化工有限公司)、甲基丙烯酸酐 (99%, 上海嘉辰化工有限公司) 等均为工业品。氢氧化钠、碳酸氢钠、水合肼、甲苯、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯和甲醇等均为分析纯试剂。

1.2 *N*-(3-氯丙基) 甲基丙烯酰胺 (II) 的制备

向反应瓶中投入 32.5 g (0.25 mol) 3-氯丙胺盐酸盐、40 mL (0.26 mol) 甲基丙烯酸酐、10 mL 甲苯和 100 mL 水, 冰浴下搅拌, 待反应温度降至 0 ~ 5 °C, 缓慢滴加 10% NaOH 溶液 (20 mL), 滴加时反应温度不超过 5 °C。加毕, 5 °C 保温反应 1 h, TLC 跟踪反应至原料点消失, 将反应液静置分层, 水层用二氯甲烷 100 mL × 2 萃取。合并有机层, 有机相用 100 mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 100 mL 饱和食盐水洗涤后, 加干燥剂干燥浓缩得浅黄色液体 (37.1 g, 0.23 mol), 产率为 94%。

1.3 *N*-[*N'*-(甲基丙烯酰基)-3-氨基丙基] 邻苯二甲酰亚胺 (III) 的制备

向反应瓶中投入 26.0 g (0.16 mol) *N*-(3-氯丙基) 甲基丙烯酰胺、29.6 g (0.16 mol) 邻苯二甲酰亚胺钾盐和 200 mL DMF, 升温至回流反应 2 h, TLC 跟踪表明反应结束。将反应液冷却至室温倒入水中, 用乙酸乙酯 100 mL × 3 萃取。合并有机层, 并用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 加干燥剂干燥后, 浓缩至干, 残留物冷却得固体 (38.1 g, 0.14 mol), 产率为 85%, 熔点: 143 ~ 145 °C。¹N HMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.86 (dd, *J* = 9.7 Hz, 2H, ArH), 7.74 (dd, *J* = 10.6 Hz, 2H, ArH), 6.71 (s, 1H, CONH), 5.83 (s, 1H, C=CH), 5.38 (s, 1H, C=CH), 3.79 (t, 2H, *J* = 5 Hz, NCH₂), 3.31 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.91 (m, 2H, C-CH₂-C); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 168.7 (C=O), 167.8 (O=CNC=O), 141.0 (C=), 132.2 (Ar-C), 123.7 (Ar-C), 118.0 (CH₂=), 55.4 (N-C-CH₂CH₂NH), 42.0 (CH₂CH₂-C-NHCO), 26 (NCH₂-C-CH₂NHCO), 19.6 (CH₃)。

1.4 *N*-(3-氨基丙基) 甲基丙烯酰胺 (IV) 的制备

向反应瓶中投入 27.2 g (0.1 mol) *N*-[*N'*-(甲基丙烯酰基)-3-氨基丙基] 邻苯二甲酰亚胺、50 mL 甲醇和 5.5 mL 85% 的水合肼, 升温回流 2 h。过滤, 滤液浓缩至干得黄色液体 (12.1 g, 0.085 mol), 产率为 85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.30 (brs, 1H, CONH), 5.62 (s, 1H, C=CH), 5.23 (s, 1H, C=CH), 3.31 (q, 2H, *J* = 6.2 Hz, CONH-CH₂), 2.73 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, NH₂-CH₂), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.56 (quin, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 1.41 (s, 2H, NH₂); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 118.1 (CH₂=), 141.0 (-C=), 19.4 (CH₃-), 168.4 (C=O), 42.2 (CONHCH₂-), 33.5 (NHCH₂-CH₂-CH₂-), 39.0 (CH₂-NH₂)。

1.5 *N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酸酰胺盐酸盐(V)的制备

将 28.4 g(0.2 mol) 黄色液体(IV)和 50 mL 甲醇混合,搅拌,冰水浴冷却下通入 HCl 气体至饱和,搅拌析出固体。过滤,真空干燥得白色固体(32.1 g,0.18 mol),产率为 90%。¹H NMR(400 MHz,D₂O),δ: 5.64(s,1H,C=CH),5.40(s,1H,C=CH),3.30(q,2H,*J* = 6.2 Hz,CONH—CH₂),2.96(t,*J* = 6.3 Hz,2H,CH₂—NH₂),1.93(s,3H,CH₃),1.85(m,2H,C—CH₂—C);¹³C NMR(400 MHz,D₂O),δ:168.4(C=O),141.0(C=),118.1(CH₂=),42.2(CO—NHCH₂),39.0(CH₂NH₂),33.5(NHCH₂—C—CH₂),19.4(CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 碱和反应温度对 *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酸酰胺收率的影响

在 *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酸酰胺制备中,其它条件不变,改变滴加碱的种类,考察碱的强度对合成产物收率的影响,结果如表 1 所示。由表 1 可知,当碱的强度变弱时,完成反应所需时间增加,而碱的强度越大,完成反应时间越短,收率也越高。主要原因为碱的强度大,催化效果好,酸酐水解的少,收率高。氢氧化钾与氢氧化钠的反应时间和收率相差不大,但氢氧化钾的价格贵,因此采用氢氧化钠。

表 1 碱对收率的影响
Table 1 Effect of base on the yield

Base	Reaction time/h	Yield/%	Base	Reaction time/h	Yield/%
NaOH	1	92.3	K ₂ CO ₃	2	85.3
KOH	1	92.5	NaHCO ₃	3	76.6
Na ₂ CO ₃	2	84.1			

在 *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酸酰胺制备中反应温度对收率也有影响,取 32.5 g(0.25 mol) 3-氯丙胺盐酸盐、40 mL 甲基丙烯酸酐、10 mL 甲苯和 100 L 水混合,滴加 NaOH 溶液,考察了反应温度对产物收率的影响,结果列于表 2。结果表明,反应温度越高,收率越低。因为温度升高会导致甲基丙烯酸酐分解,因此,用冰浴控制反应温度在 0~5℃ 较为合适。

表 2 温度对收率的影响
Table 2 Effect of temperature on the yield

Temperatur/℃	Reaction time/h	Yield/%	Temperatur/℃	Reaction time/h	Yield/%
0~5	1	92.4	50	1	84.1
25	1	90.2	70	1	65.3

2.2 溶剂对 *N*-[*N'*-(甲基丙烯酸酰基)-3-氨基丙基]邻苯二甲酰亚胺收率的影响

将 26.0 g *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酸酰胺和 29.6 g 邻苯二甲酰亚胺钾盐,在 200 mL 不同溶剂中回流反应至终点,考察溶剂对反应收率的影响,结果列于表 3。从表 3 数据可知,反应在甲醇等质子溶剂和甲苯、丙酮等非质子溶剂中均不是很理想,不但反应速度慢,而且收率还低。考虑到溶剂回收等因素,不采用 DMSO 作溶剂而采用非质子的两性溶剂 DMF 作为溶剂。

表 3 溶剂对收率的影响
Table 3 Effect of solvent on the yield

Solvent	Reaction time/h	Yield/%	Solvent	Reaction time/h	Yield/%
CH ₃ CH ₂ OH	5	55.3	(CH ₃) ₂ C=O	4	57.5
CH ₃ C ₆ H ₅	8	40.5	DMSO	2	86.7
CH ₃ CN	4	61.2	DMF	2	85.3

2.3 水合肼用量对 *N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酸酰胺收率的影响

将 27.2 g *N*-[*N'*-(甲基丙烯酸酰基)-3-氨基丙基]邻苯二甲酰亚胺在 50 mL 甲醇中,考察了水合肼用量对 *N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酸酰胺收率的影响,结果见表 4。结果说明,当水合肼的用量在 1.5 倍摩尔量以上时,收率几乎达到一定值,继续增加其用量对反应的收率影响不大,因此水合肼的用量控制在

1.5 倍摩尔量(即 5.5 mL)即可。

表 4 水合肼用量对收率的影响
Table 4 Effect of quantity of hydrazine hydrate on the yield

Add. hydrazine/mL	Reaction time/h	Yield/%	Add. hydrazine/mL	Reaction time/h	Yield/%
4.0	2	53.7	6.0	2	85.8
4.5	2	55.1	7.0	2	86.6
5.0	2	65.5	7.3	2	86.8
5.5	2	85.1			

3 结 论

采用廉价易得只有一个活性氨基的 3-氯丙胺盐酸盐为起始原料,无需使用价格昂贵的氨基保护试剂(二碳酸二叔丁酯或碳酸叔丁基苯基酯),从而可降低合成原料的成本。

对新工艺路线中影响最终收率的因素:1) *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酰胺的制备中所用碱的种类和反应温度;2) *N*-[*N'*-(甲基丙烯酰基)-3-氨基丙基]邻苯二甲酰亚胺的制备中溶剂的种类;3) *N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺的制备中水合肼的用量,进行了优化,确定了最佳条件为:第一步反应的碱为 NaOH,反应温度为 0~5℃,溶剂为 DMF,水合肼的用量为 5.5 mL。目标产物的全程收率可达 61.1%。

参 考 文 献

[1] Gao G Z, Lange D, Hilpert K, *et al.* The Biocompatibility and Biofilm of Implant Coatings Based on Hydrophilic Polymer Brushes Conjugated with Antimicrobial Peptides[J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(16):3899-3909.

[2] Spivak D, Shen K J. Molecular Imprinting of Carboxylic Acids Employing Novel Functional Macroporous Polymers[J]. *J Org Chem*, 1999, **64**(13):4627-4634.

[3] King M, Kopelman R. Development of a Hydroxyl Radical Ratiometric Nanoprobe[J]. *Sen Actuators B*, 2003, **90**(1/3):76-81.

[4] Coupland P G, Briddon S J, Aylott J W. Using Fluorescent Ph-sensitive Nanosensors to Report Their Intracellular Location after Tat-mediated Delivery[J]. *Integr Biol*(Camb), 2009, **1**(4):318-323.

[5] Zhang Y, Ding M M, Zhou L J, *et al.* Synthesis and Antibacterial Characterization of Gemini Surfactant Monomers and Copolymers[J]. *Polym Chem*, 2012, **3**:907-913.

[6] Chappa R A, Hu S P, Swan D G, *et al.* Target Molecule Attachment to Surfaces:US,7691787[P], 2003.

A New Synthetic Route of
N-(3-Aminopropyl) methacrylamide Hydrochloride

DAI Peng^a, XIAO Yunjie^a, WANG Zeyu^a, CHEN Shikun^a, HE Tongsheng^b, SHEN Yongcun^{a*}
(^a*Chemical Engineering College, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China*;
^b*Wuhan Zhibang Chemical Technology Co. Ltd., Wuhan 430070, China*)

Abstract A new method to prepare *N*-(3-aminopropyl) methacrylamide hydrochloride(V) was introduced. *N*-(3-Chloropropyl) methacrylamide (II), obtained by acylation reaction between 3-chloropropylamine hydrochloride(I) and methacrylic anhydride, was transformed *via* Gabriel method to *N*-[*N'*-(methacryl)-3-aminopropyl] phthalimide(III) and hydrazinolysis product *N*-(3-aminopropyl) methacrylamide(IV) and then hydrochloric acidification to compound V. The overall yield of the reaction is about 61.1%. This process does not need to use any expensive amino protection reagent, which can dramatically reduces the cost of raw materials.

Keywords chloropropylamine hydrochloride, *N*-(aminopropyl) methacrylamide hydrochloride, process improvement