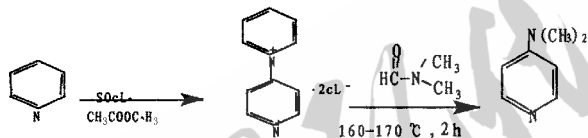


高效酰化催化剂 4-二甲氨基吡啶合成工艺的改进

徐敏(浙江工业大学药学院,浙江 杭州 310014)

4-二甲氨基吡啶(DMAP)是一种酰化反应的高效催化剂,在有机合成中具有广泛的应用价值。文献报道其合成成分两步完成:



第一步反应:以吡啶和氯化亚砷为原料在乙酸乙酯存在下合成的中间产物 N-(4-吡啶基)氯化盐酸盐粗品为黑色粘性固体,极易潮解,按原文献方法操作,在减压过滤时除去溶剂,再用冷却的无水乙醇洗涤,操作时间长而且产率低。我们改变反应的原料摩尔比、溶剂和回流反应温度并对吡啶进行处理。反应前对吡啶做无水处理(吡啶以片状 NaOH(C.

P)回流半小时后蒸馏,收集 112 ~ 114℃ 馏分),吡啶和氯化亚砷的摩尔比由 1:1.2 改为 1.6:1,采用 0.2v 乙酸乙酯为溶剂后,在 77℃ 左右回流反应,产物收率最高,达 58.8%。

中间体双吡啶盐后处理的过程中,一般文献的方法,当减压蒸出未反应的吡啶和氯化亚砷后,冷却,往往得到硬块状的固体,继续用无水乙醇处理时必须将硬块搅碎,增加了操作的难度,而且容易炭化。本实验直接倒掉上层清液,残留物为粘稠状黑色物质,易用无水乙醇处理。

第二步反应:双吡啶盐与 DMF 的配比(摩尔比)达到 1 : 2 时,以 150 ~ 155℃ 温度段为最好,回流反应时间为 150min,DMAP 产率最高。DMAP 的后处理,先减压蒸馏,回收吡啶和二甲基甲酰胺,然后在室温下冷却结成硬块,来代

替直接室温下冷却结成硬块,提高了产率。

1 实验步骤

1.1 N-(4-吡啶基)氯化盐酸盐的制备

在 150mL 烧瓶中,先后加入 3.7g 的乙酸乙酯和 12.7g (0.16mol) 的吡啶。然后在冰水浴下(温度低于 100℃)滴加 11.9g(0.1mol)氯化亚砷,滴加时间约为 1h,滴加完毕后,室温下搅拌 15min。装上带有氯化钙干燥管的回流冷凝管加热回流反应 6h,控制温度在 75~80℃,反应完毕后将黑色反应物冷却至室温,结成硬块,然后倒出上层清液。放置冰水浴中冷却,然后加入预冷的无水乙醇 15mL,搅拌均匀,待土黄色沉淀析出后,抽滤,以无水乙醇洗涤多次,放置红外灯下干燥,得较纯净的 N-(4-吡啶基)氯化盐酸盐 10.7g,熔点为 148~152℃,以吡啶计算,收率为 58.8%。

1.2 4-二甲氨基吡啶的制备

在装有搅拌、回流冷凝管和温度计的 150mL 四口烧瓶中加入 20g 粉状 N-(4-吡啶基)氯化盐酸盐和 14.2g(0.19 mol) 二甲基甲酰胺,加热至呈均相液体后,约为 2h,然后减压蒸出吡啶和二甲基甲酰胺,冷至室温结成硬块,然后将硬块在冰水浴中冷却,缓缓地加入用冰预冷的 10% 氢氧化钠溶液 90mL,搅拌充分,待全溶解后置于冰箱中数小时。冷冻毕,抽滤,滤渣用 60mL 氯仿洗涤,滤液用 60mL 氯仿分 4 次提取。合并洗涤液和提取液(约 120mL),先用无水硫酸钠干燥,再

用活性碳脱色。将该液体蒸去氯仿,余液置室温下冷却,析出黄色结晶,真空干燥后,得 DMAP 粗品 7g,收率 65.6%。将粗品用乙酸乙酯重结晶,并用活性碳脱色,得淡黄色片状结晶 DMAP 5.9g, mp 111~114℃。产品 DMAP 的红外光谱图指出:1600~1430 cm^{-1} 有强吸收带,是吡啶环骨架特征带;1360~1310 cm^{-1} 有强吸收峰,为芳香叔胺(C-N)伸缩振动带,而谱图中在 1650 cm^{-1} (叔酰胺特征带 $\nu_{\text{C}} = 1650\text{cm}^{-1}$) 处,无吸收峰,更说明取代氨基是在吡啶环上。产品 DMAP 的红外光谱测试图与标准图谱一致。

参考文献

- [1] Vorbrueggen Helmut Berlin. Ger: Synthesis 1973(5).
- [2] Hofle G., Steglich w., Vorbruggen H. 4-dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17(8): 569.
- [3] Lon J. Mathias. Rajeev A. Vaidya. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108: 1093.
- [4] 李报庆. 化学世界, 1992, 33(8): 344.
- [5] 奚关根等. 化学试剂, 1998, 20(2): 119.
- [6] 盛永莉. 化学世界, 1997(10): 528.

收稿日期: 2004-07-18