

文章编号:1674-2869(2018)04-0377-05

## 2-氨基-1-甲氧基丙烷的合成

马 银,冯薇伟,吴忆雯,舒 畅,卢宏宇,张 冲,奚 强\*

武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205

**摘 要:**以外消旋 2-氨基丙醇为初始原料,依次经过氨基保护,甲基化,氨基脱保护反应得到 2-氨基-1-甲氧基丙烷。氨基保护反应时,苯甲醛与原料的摩尔比为 1.1:1,中间体 2-苯亚甲基氨基-1-丙醇收率 95.4%;甲基化反应时,最佳投料摩尔比为  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{中间体 2-苯亚甲基氨基-1-丙醇}):n(\text{氢氧化钠})$  为 (1.3~1.4):1:2,反应温度为 15 ℃~20 ℃,甲基化产物收率 98.1%;氨基脱保护反应,反应温度 50 ℃,脱保护产物收率 97.0%。目标产物经精馏纯化后气相检测纯度可达 99.5% 以上,并经过傅里叶红外光谱、磁核共振氢谱等分析手段进行了表征。合成路线简洁、保护剂可循环使用。

**关键词:** 2-氨基-1-甲氧基丙烷; 2-氨基丙醇; 氨基保护; 甲基化; 脱保护

中图分类号:O623.73 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.04.005

## Synthesis of 2-Amino-1-Methoxypropane

MA Yin, FENG Weiwei, WU Yiwen, SHU Chang, LU Hongyu, ZHANG Chong, XI Qiang\*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract:** 2-amino-1-methoxypropane was synthesized, with 2-aminopropanol as a starting material, by aminoprotection, methylation and deprotective reactions. First, the 2-benzylideneamino-1-propanol with the yield of 95.4% was obtained by amino-protected reaction with mole ratio 1.1:1 of benzaldehyde to 2-aminopropanol. Second, the products with the yield of 98.1% were prepared by methylation with mole ratio (1.3-1.4)/1/2 of dimethyl sulfate/2-benzylideneamino-1-propanol/sodium hydroxide at 15 ℃-20 ℃, and then the 2-amino-1-methoxypropane with the yield of 97.0% was synthesized by amino deprotective reaction at 50 ℃ with 99.5% of purity after distillation. The product was further characterized by Fourier transform infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy. The present work shows that this synthetic route is simple and economical since the catalyst can be recycled.

**Keywords:** 2-amino-1-methoxypropane; 2-aminopropanol; aminoprotection reaction; methylation reaction; deprotection reaction

2-氨基-1-甲氧基丙烷,作为一种重要的医药中间体,广泛应用于各类化学合成,尤其是在多种农药合成中,占据着重要地位<sup>[1-5]</sup>。

目前报道的 2-氨基-1-甲氧基丙烷主要合成方法有两大类,即生物合成法和化学合成法。生物合成法多采用酶催化,反应相对简单<sup>[6-12]</sup>,但对生物酶活性及其它要求特殊,目前无法大规模

工业化生产。而化学合成法的主要问题在于氨基上易发生取代,生成副产物较多且复杂,产物分离纯化困难,无法得到纯度较高的化合物<sup>[13-16]</sup>。因此,寻找一条合成路线较简洁且易得到纯度较高的 2-氨基-1-甲氧基丙烷显得尤为重要,本文报道一条 2-氨基-1-甲氧基丙烷新的合成路线(见图 1)。

收稿日期:2018-04-25

基金项目:湖北省自然科学基金(2011CDB222)

作者简介:马 银,硕士研究生。E-mail:1316203951@qq.com

\*通讯作者:奚 强,博士,教授,硕士研究生导师。E-mail:Xiqiang\_1964@yahoo.com.cn

引文格式:马银,冯薇伟,吴忆雯,等. 2-氨基-1-甲氧基丙烷的合成[J]. 武汉工程大学学报,2018,40(4):377-381.

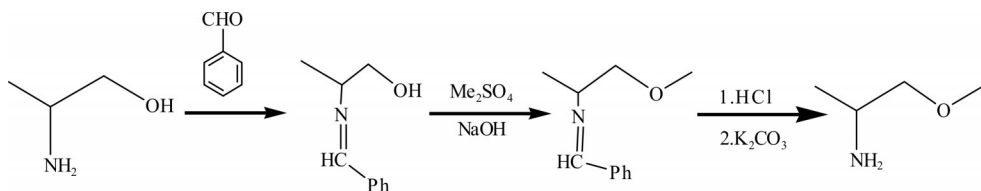


图1 2-氨基-1-甲氧基丙烷的合成路线图

Fig. 1 Synthesis route for 2-amino-1-methoxypropane

该合成路线用苯甲醛对2-氨基丙醇的氨基进行保护,所得中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇,低温下与甲基化试剂硫酸二甲酯进一步反应,生成的1-甲氧基-*N*-苯亚甲基-2-丙胺酸性条件下脱保护,在较温和的反应条件下得到2-氨基-1-甲氧基丙烷,红外光谱及核磁共振光谱对化合物进行了分析与表征,气相色谱(gas chromatograph, GC)检测纯度可达99.5%以上,三步总收率可达90.8%。此合成路线原料廉价易得,反应条件温和,收率高。并且苯甲醛回收再利用率高,反应的有机废弃物较少,符合绿色环保理念,有一定的工业参考价值。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

GC(载气为氮气);气相色谱仪(9790 II型,浙江福立分析仪器股份有限公司);核磁共振波谱仪(Agilent400MR型,美国安捷伦公司);傅立叶变换红外光谱仪(Nicolet6700型,美国尼高力)。

所用试剂均为分析纯(天津市富士精细化工有限公司)。除甲苯需脱水处理外,其他试剂无需重新纯化即可直接使用。

### 1.2 氨基的保护

在装有分水器和冷凝管的500 mL三口烧瓶中,加入2-氨基丙醇30.0 g(0.4 mol),苯甲醛46.7 g(0.44 mol)和200 mL无水甲苯,快速升温至100 ℃左右回流反应脱水;回流反应4 h后停止加热,自然降温后真空浓缩至恒重,得中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇66.4 g,粗品产率为95.4%,无需纯化直接进行下一步反应。

### 1.3 甲基化反应

取得中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇65.3 g(0.4 mol)混溶于200 mL甲苯中,搅拌下加入NaOH固体颗粒32.0 g(0.8 mol),降温至0 ℃。0 ℃下向反应体系中缓慢滴加溶有65.4 g Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.52 mol)的无水甲苯60 mL。滴加完后,0 ℃下保温搅拌10 min,升温至15 ℃搅拌反应过夜,薄层色谱法(thin-layer chromatography, TLC)显示原料反应完

全,停止反应;搅拌下,将反应液缓慢加入200 mL蒸馏水中,充分搅拌后,萃取分液;收集甲苯层并用水洗至分出的水层pH值为8.0,甲苯层真空浓缩至恒重,得中间体1-甲氧基-*N*-苯亚甲基-2-丙胺黄色油状物45.9 g,产率为98.1%。

### 1.4 氨基的脱保护

取1-甲氧基-*N*-苯亚甲基-2-丙胺46.7 g(0.4 mol),150 mL甲苯混匀后加入40 mL浓盐酸,升温至50 ℃保温反应3 h,TLC显示原料反应完全。停止加热,自然降温至室温;加入200 mL蒸馏水萃取分层,水层用100 mL甲苯水洗2次后,真空浓缩至恒重,得黄色油状物49.91 g,甲苯层合并待处理。向黄色油状物加入200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>将其分散开后,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 55.2 g(0.4 mol),室温搅拌过夜。过滤,滤液精馏处理,收集94 ℃~98 ℃馏分,得淡黄色液体33.03 g,GC检测浓度为99.5%以上,产率97.0%,三步总产率为90.8%。

苯甲醛的回收:将甲苯层加入到等体积水中,水洗分层后将甲苯层真空浓缩至恒重,减压重蒸后得无色透明液体44.45 g,苯甲醛的回收率为95.2%,可直接套用。

## 2 结果与讨论

### 2.1 苯甲醛与2-氨基丙醇投料比对反应的影响

确保2-氨基丙醇与苯甲醛120 ℃回流反应5 h,考察了氨基保护过程中苯甲醛与2-氨基丙醇不同投料比对反应产率的影响,其结果见图2(a)。

由图2(a)可知,随着苯甲醛与2-氨基丙醇投料比的增大,反应产率逐渐增大,当二者的投料比为1.1:1时,中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇亚胺的产率最高,反应效果最好。继续增加苯甲醛的投料比例,产物收率并无明显提高。考虑到强碱性环境下,苯甲醛自身易发生歧化反应,生成苯甲酸和苯甲醇。过量的苯甲醛虽可以确保丙氨醇的充分反应,但也造成了原料的浪费以及产物纯化难度的增加<sup>[17]</sup>,而且副反应产生的苯甲酸和苯甲醇对于苯甲醛的回收再利用有着消极的影响。因此,确定在2-氨基丙醇的氨基保护过程中苯甲醛

与2-氨基丙醇二者的最佳投料比为1.1:1。

2.2 反应时间对2-氨基丙醇氨基保护产率的影响

控制苯甲醛与丙氨醇的投料之比为1.1:1, 120 ℃升温回流反应。考察了反应时间对2-氨基丙醇氨基保护产率的影响,最终结果见图2(b)。

由图2(b)可知,随着反应时间的延长,氨基保护反应产率逐渐提高,反应4 h后,产率达到最高,反应进行完全。继续延长反应时间,产率不再增大,反应效果无明显提升,但长时间的搅拌会导致反应体系颜色加深。从图2(b)的趋势看,确认反应时间为4 h适宜。

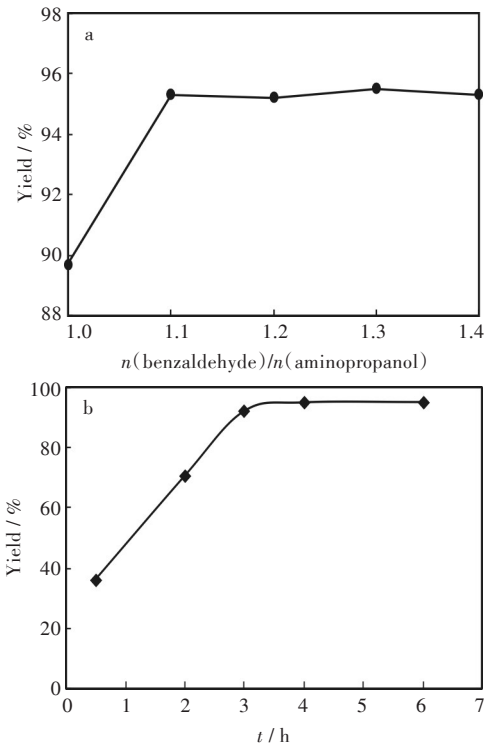


图2 (a)苯甲醛与2-氨基丙醇投料比,(b)反应时间对2-苯亚甲基氨基-1-丙醇产率的影响

Fig.2 Effects of (a) mole ratio of benzaldehyde to 2-aminopropanol, (b) reaction time on yield of 2-benzylideneamino-1-propanol

2.3 硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比对甲基化反应的影响

氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比为2:1,反应温度为15 ℃时考察了硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比对甲基化反应的影响。其结果见图3(a)。

由图3(a)可知,硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比在(1.3~1.4):1时反应效果最好,产率达到最高。当甲基化试剂硫酸二甲酯投料量相对小时,在碱性条件下的分解并不能很好的将底物中的羟基甲基化生成醚键,硫酸二

甲酯的投料量与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比在(1.3~1.4):1反应效果最好,若继续增大硫酸二甲酯的用量,产率并无明显提高,且会造成后处理比较麻烦。结合图3(a)的趋势同时考虑到硫酸二甲酯的毒性较强,最终确定硫酸二甲酯与2-苯亚甲基氨基-1-丙醇投料比最佳为(1.3~1.4):1。

2.4 反应温度对甲基化反应的影响

硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比为1.3:1,氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比为2:1,考察了不同温度对甲基化反应产率的影响。结果见图3(b)。

由图3(b)可知,甲基化产率随温度的升高先增加后减小。当反应温度为15 ℃~20 ℃时,收率最高,反应效果最好。温度过低时,反应的速度很慢,反应的周期过长,适度提高温度,硫酸二甲酯的活性增强,与底物的甲基化反应速率加快,产率提高;当温度为15 ℃~20 ℃时,硫酸二甲酯的活性处于较高水平,甲基化产率最高;若温度继续升高,产率反而降低,原因在于温度过高时,硫酸二甲酯的分解速率增快,与底物甲基化反应时有效活性较低。由这一变化趋势可确定15 ℃~20 ℃为适宜的反应温度。

2.5 氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比对甲基化反应的影响

控制硫酸二甲酯与亚胺中间体的投料比为(1.3~1.4):1,反应温度15 ℃~20 ℃,考察了氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比对甲基化反应产率的影响,结果见图3(c)。由图3(c)可知氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比为2:1时,甲基化反应产率最高,反应效果最好。其原因在于硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇甲基化反应过程必须在微碱性的条件下进行,碱性对实验的影响较大,若碱性过强,硫酸二甲酯尚未与亚胺中间体充分反应即被氢氧化钠中和;若碱性过低,反应不能发生。故甲基化反应产率随NaOH浓度先增加后减少,因此由这一变化趋势选取最优氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比为2:1。

2.6 产物结构表征

2.6.1 FTIR 谱图 对最终产物2-氨基-1-甲氧基丙烷进行了傅里叶红外测定,其FTIR图如图4(a)所示,其中:3 439.93  $\text{cm}^{-1}$ : N—H 伸缩振动吸收峰;1 573.85  $\text{cm}^{-1}$ : N—H 弯曲振动吸收峰在2 928.88  $\text{cm}^{-1}$ 处: 饱和C—H 伸缩振动吸收峰;1 462  $\text{cm}^{-1}$ : C—H 弯曲振动吸收峰;1 108.64  $\text{cm}^{-1}$ :

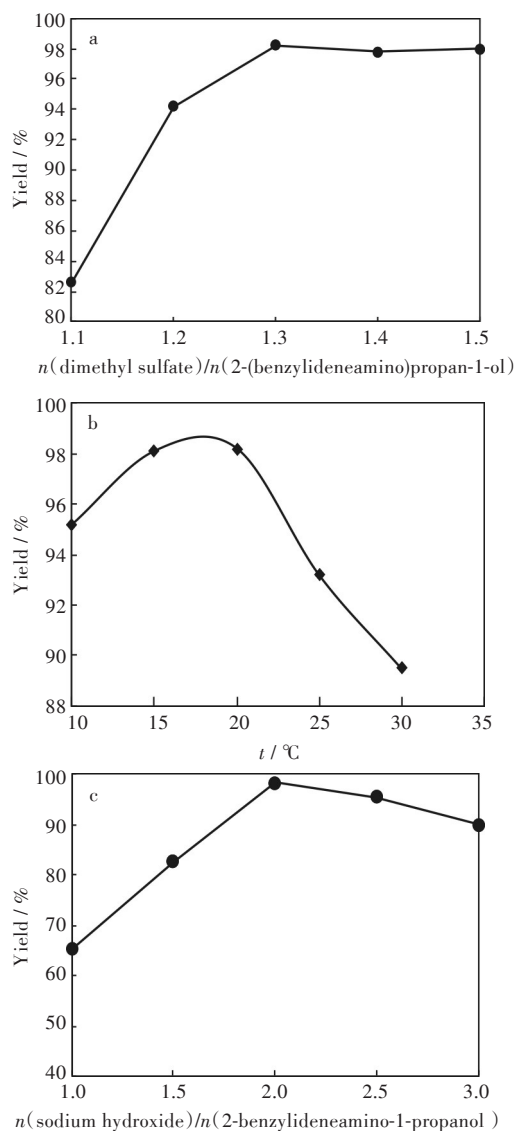


图3 (a)硫酸二甲酯与2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料比 (b)反应温度 (c)氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比对1-甲氧基-N-苯亚甲基-2-丙胺产率的影响

Fig. 3 Effects of (a) mole ratio of dimethyl sulfate to 2-(benzylideneamino)propan-1-ol (b) reaction temperature (c) mole ratio of sodium hydroxide to intermediate 2-benzylideneamino-1-propanol on yield of 1-methoxy-N-benzylidene-2-propylamine

C—O—C键伸缩振动吸收峰。

2.6.2  $^1\text{H-NMR}$  对最终产物2-氨基-1-甲氧基丙烷经 $^1\text{H-NMR}$ 进行了测定,其 $^1\text{H-NMR}$ 谱图见图4(b)所示,其中: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, 400 \text{ MHz})$ :化学位移 $\delta$  3.18~3.25( $^1\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_3$ )为5号碳上3个氢原子峰;化学位移3.11~3.16( $^1\text{H}$ ,  $-\text{CH}$ )为2号碳上1个氢原子峰;化学位移2.95~2.98( $^2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2$ )为3号碳上2个氢原子峰;化学位移1.49( $^2\text{H}$ ,  $-\text{NH}_2$ )为氮上2个氢原子峰化学位移0.87~1.12( $^3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ )为5号碳上3个氢原子峰。

根据FTIR及 $^1\text{H-NMR}$ 综合解析确认制得的最终产物即为目标产物2-氨基-1-甲氧基丙烷。

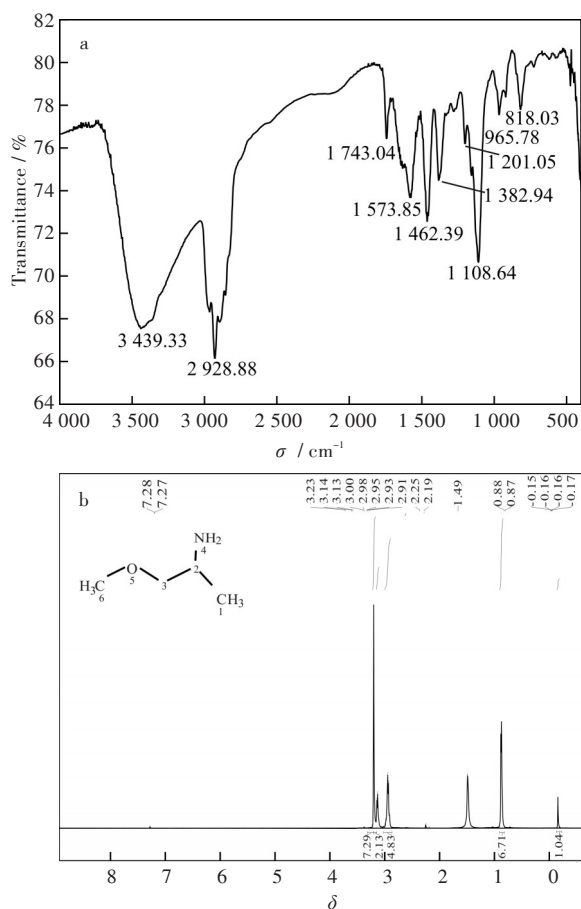


图4 2-氨基-1-甲氧基丙烷:(a)红外谱图,(b)核磁氢谱图  
Fig. 4 (a) Fourier transform infrared spectrum, (b) nuclear magnetic resonance hydrogen spectrum of 2-amino-1-methoxypropane

### 3 结 语

本文提供了一种2-氨基-1-甲氧基丙烷的合成新方法:1)以2-氨基丙醇为原料,苯甲醛为氨基保护试剂,甲苯回流带水反应,生成中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇;2)继续经硫酸二甲酯进行甲基化;3)在酸性条件下脱去保护基团制得了2-氨基-1-甲氧基丙烷,确定了最优反应条件:苯甲醛与2-氨基丙醇的投料摩尔比为1.1:1,反应时间为4 h时,收率95.4%;对于甲基化反应,硫酸二甲酯与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇与投料摩尔比为(1.3~1.4):1,氢氧化钠与中间体2-苯亚甲基氨基-1-丙醇的投料摩尔比为2:1,反应温度为15℃~20℃时甲基化反应收率可达98.1%;脱保护过程中,控制反应温度为50℃,反应结束后反应液 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 中和后过滤,滤液精馏处理,收集94℃~98℃馏分得2-氨基-1-甲氧基丙烷,氨基脱保护过程收率达97.0%。气相色谱



谱(GC)检测最终产物纯度为99.5%以上,以原料2-氨基丙醇计,2-氨基-1-甲氧基丙烷合成总收率为90.8%。此合成路线简洁,反应条件温和,三步总收率较高,且保护基苯甲醛可回收再利用,符合绿色环保的理念,具有一定的工业参考价值。

参考文献:

[1] 王立增,孙克,张敏恒. 二甲吩草胺-P合成方法述评[J]. 农药,2014,53(4):307-309.

[2] 刘长令. 世界农药大全(除草剂卷)[M]. 北京:化学工业出版社,2002:239-242.

[3] SECKINGER K, CHOLLET R, BLARER S, et al. Optical isomer of dimethe-namid; US, 5457085 [P]. 1995-10-10.

[4] HANS S, LUKAS K, CHRISTIAN , et al. Pyrimidone derivatives and their use in the treatment, amelioration or prevention of a viral disease; US, 20170267680A1 [P]. 2017-09-21.

[5] SECKINGER K, KUHNEN F, MILZNER K, et al. Herbicidal N-thienyl-chlor-oacetamides; US, 4666502 [P]. 1987-05-19.

[6] BOMMARIAS B R, MARTIN B, BOMMARIAS A S. A norel chimericamine dehydrogenase shows altered substrate specificity compared to its parent enzymes[J]. Chemical Communications,2014,50:14953-14955.

[7] KOSZELEWSKI D, CLAY D, ROZZELL D, et al. Deracemisation of  $\alpha$ -chiral primary amines by a one-pot, two-step cascade reaction catalysed by  $\omega$ -transaminases [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2009, 14: 2289-2292.

[8] PARK E L, MALIK M S, DONG L Y, et al. One-pot production of enantiopure alkylamines and arylalkylamines of opposite chirality catalyzed by  $\omega$ -transaminase [J]. Chemcatchem, 2013, 5 (7) : 1734-

1738.

[9] MUTTI F G, KROUTIL W. Asymmetric bio-amination of ketones in organic solvents [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2012, 354:3409-3413.

[10] KOSZELEWSKI D, LAVANDERA I , CLAY D, et al. Asymmetric synthesis of optically pure pharmacologically relevant amines employing  $\omega$ -transaminases [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2008, 350(17):2761-2766.

[11] HOLZER A K, HIEBLER K, KROUTIL W, et al. Asymmetric synthesis of optically pure pharmacologically relevant amines asymmetric biocatalytic amination of ketones at the expense of  $\text{NH}_3$  and molecular hydrogen [J]. Organic Letters, 2015, 17 (10):2431-2433.

[12] 韦丽红,李志远,陈治宇,等. 酶催化酯交换法拆分手性2-氨基丙醇光学异构体[J]. 中国药物化学杂志,2002,12(1):43-44.

[13] BASF S. Process for the etherification of amion alcohols with metal alcohol-ates; US,20160194273A1[P]. 2016-07-07.

[14] BASF S.Process for the etherification of amion alcohols at low temperatures; US, 20160176803A1 [P]. 2016-06-23.

[15] FRANK H B, ARND B K, BERND STEIN A, et al. Method for the continuous production of an amine; US, 20070232833[P]. 2007-10-04.

[16] JOAN G D, MARKO H, JEDRZEJ W, et al. Direct asymmetric ruthenium-catalyzed amination of alkyl-aryl ketones with ammonia and hydrogen [J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 143: 355-361.

[17] 郭睿,郭煜,宋博,等. 响应面法优化壳聚糖席夫碱合成工艺[J]. 应用化工,2018,47(1):100-105.

本文编辑:张 瑞