

桃醛还原胺化制备双(4-羟基十一烷基)胺

张珍明¹, 刘 驰¹, 黄文静¹, 张疏航², 李润莱^{3*}, 徐霄海⁴

(1. 江苏海洋大学 环境与化学工程学院, 江苏 连云港 222005; 2. 灌南森迪门业有限公司, 江苏 连云港 222500; 3. 四川大学 高分子材料与工程学院, 四川 成都 610065; 4. 江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005)

摘要: 以钛酸正丁酯 [Ti(*n*-BuO)₄] 为催化剂、NaBH₄ 为还原剂、NH₄Cl/三乙胺 (Et₃N) 为胺源, 桃醛经还原胺化反应制备了含羟基长链二烷基胺——双(4-羟基十一烷基)胺。得到的最优反应条件为: 2.20 g(11.9 mmol)桃醛、*n*(桃醛) : *n*(NH₄Cl) : *n*(Et₃N) : *n*[Ti(*n*-BuO)₄] : *n*(NaBH₄)=1.0 : 1.45 : 1.45 : 1.45 : 2.0、反应温度 20 °C、反应时间 24 h。在上述条件下, 双(4-羟基十一烷基)胺收率为 57.7%; 用 FTIR、¹HNMR、¹³CNMR 和 MS 表征了产物的结构。该还原胺化工艺放大到百克级, 收率为 61.5%。

关键词: 双(4-羟基十一烷基)胺; 桃醛; 还原胺化; 钛酸正丁酯; 制备; 精细化工中间体

中图分类号: TQ226.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 05-1155-06

Preparation of bis(4-hydroxyundecyl)amine by reductive-amination from peach aldehyde

ZHANG Zhenming¹, LIU Chi¹, HUANG Wenjing¹, ZHANG Shuhang², LI Runlai^{3*}, XU Xiaohai⁴

(1. School of Environment and Chemical Engineering, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China; 2. Guannan Sendi Door Industry Co., Ltd., Lianyungang 222500, Jiangsu, China; 3. College of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, Sichuan, China; 4. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China)

Abstract: Long-chain dialkyl amine containing hydroxyl group, bis(4-hydroxyundecyl)amine was synthesized from peach aldehyde by reductive-amination using tetrabutyl titanate [Ti(*n*-BuO)₄] as catalyst, NaBH₄ as reductant, NH₄Cl/triethylamine (Et₃N) as amine sources. Under the optimized reaction conditions of 2.20 g(11.9 mmol) peach lactone, *n*(peach lactone) : *n*(NH₄Cl) : *n*(Et₃N) : *n*[Ti(*n*-BuO)₄] : *n*(NaBH₄)=1.0 : 1.45 : 1.45 : 1.45 : 2.0, reaction temperature 20 °C and reaction time 24 h, the yield of bis(4-hydroxyundecyl)amine obtained was 57.7%. The structure of the product was further confirmed by FTIR, ¹HNMR, ¹³CNMR and MS. This reaction process was scaled up to hundred-gram level with a yield of 61.5%.

Key words: bis(4-hydroxyundecyl)amine; peach aldehyde; reductive-amination; Ti(*n*-OBu)₄; preparation; fine chemicals intermediates

长链二烷基胺是重要的工业中间体, 可用于生产制造阳离子和两性表面活性剂^[1]; 可用作羊毛织物的抗静电剂; 是核材料铀、贵金属和稀有金属的优良萃取剂; 也是制备杀菌灭藻防腐剂的关键原料^[2], 广泛应用于木材防腐和工业水处理^[3]。长链二

烷基胺的制备方法和工业生产技术有很好的综述已见报道^[4-7], 常用方法一般有卤代法、脂肪胺烷基化法以及脂肪醛醇还原胺化法等^[3-6]。卤代法选择性低, 除了产生多烷基胺外, 还有 HCl 产生, 会腐蚀设备, 对生产设备的材质要求高, 收率不高; 脂肪

收稿日期: 2022-09-15; 定用日期: 2022-12-12; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220852

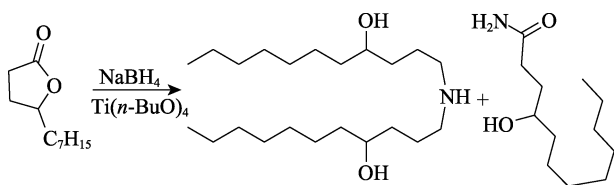
基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (52103042); 江苏省苏北科技专项 (SZ_LYG202017); 连云港市“花果山英才计划”科技副总项目资助 (201912); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (KYCX2021-043); 江苏省大学生创新创业项目 (SZ202111641640001)

作者简介: 张珍明 (1964—), 女, 教授, E-mail: zhenming_zhang@163.com。联系人: 李润莱 (1989—), 男, 副研究员, E-mail: runlai@scu.edu.cn。

胺催化烷基化法, 反应设备复杂, 投资高; 与脂肪胺和脂肪腈相比, 脂肪醇和脂肪醛价格相对价廉, 采用催化氢化法或者硼氢化钠 (NaBH_4) 还原胺化法是制备二烷基胺的重要方法之一, 受到人们的广泛关注^[8-9]。

工业上一般采用长链脂肪醇催化胺化制备二烷基胺, 而实验室或千克级制备大多采用脂肪醛酮 NaBH_4 还原胺化法^[10-12], 而用羧酸、羧酸酯或者羧酸环内酯为反应底物的报道较少^[13]。桃醛为 γ -庚基丁内酯, 早期是以蓖麻子油酸裂解的 10-十一烯酸转化得到^[14], 价格贵, 仅作为香料使用; 目前, 工业上以价格低廉的辛醇和丙烯酸甲酯为原料在自由基引发下缩合成桃醛^[15], 且生产规模达千吨级, 便于后续以桃醛为原料开发下游衍生物。

本文以含有内酯结构的桃醛为原料, 采用钛酸正丁酯 $[\text{Ti}(n\text{-BuO})_4]$ - NaBH_4 为还原胺化体系, 成功制备了双(4-羟基十一烷基)胺, 系统命名为 4,4'-二羟基双十一烷基胺, 这种含有羟基的对称长链二烷基胺特别适合于制备含硼木材抑菌剂类似物^[16]。双(4-羟基十一烷基)胺合成路线如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

桃醛 (质量分数 97%)、 $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ (质量分数 99%)、氯化铵 (NH_4Cl)、乙酸乙酯、二氯甲烷、 NaBH_4 、 γ -丁内酯、 δ -戊内酯、 ϵ -己内酯、丁酸乙酯, AR, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 甲醇、乙腈, 色谱级, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司。药品用前均未作任何处理。

AVANCE III 500 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司 [氘代氯仿 (CDCl_3)、氘代二甲基亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$) 为溶剂, 四甲基硅烷 (TMS) 为内标]; Nicolet Impact 410 型红外光谱仪 (KBr 压片), 美国 Nicolet 公司; 1260/6230 TOF LC-MS 液质联用仪, 美国安捷伦公司; SGWX-4 型熔点仪, 上海精密仪器厂。

1.2 双(4-羟基十一烷基)胺的合成

将 2.20 g (11.9 mmol) 桃醛、5.89 g (17.3 mmol) $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ 、0.93 g (17.3 mmol) NH_4Cl 和 1.75 g (17.3 mmol) 三乙胺 (Et_3N) 加到反应瓶中, 20 °C 下反应 12 h 后, 加入 0.90 g (23.8 mmol) NaBH_4 , 室温下反应 24 h, 依次加入乙酸乙酯 20 mL 和水

20 mL 淬灭反应, 抽滤, 滤液静置分层, 水层用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压蒸馏浓缩, 二氯甲烷/甲醇重结晶, 得到白色固体 1.23 g, 收率为 57.7%。熔点: 27~29 °C。元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ 理论值: $w(\text{C})=73.89\%$, $w(\text{H})=13.25\%$, $w(\text{N})=3.92\%$; 实验值: $w(\text{C})=73.84\%$, $w(\text{H})=13.27\%$, $w(\text{N})=3.91\%$ 。浓缩重结晶母液, 柱层析得到 0.6 g 副产物 4-羟基十一碳酰胺。

1.3 表征

1.3.1 LC-MS 表征

以 CH_3CN 为溶剂、 CH_3OH 为稀释剂, 离子源为 ESI, 在液质联用仪上, 色谱柱为 ODS-C18 柱 (4.6 mm \times 250 mm \times 5 μm), 进样量为 10 μL , 流动相为 $V(\text{甲醇}):V(\text{质量分数 } 1\% \text{ 冰乙酸})=70:30$, 流速为 1 mL/min, 检测波长为 210 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 10 μL , 对长链二烷基胺及母液中副产物进行质谱测定。

1.3.2 FTIR 表征

用溴化钾压片法对产物进行 FTIR 测试, 波数范围 4000~400 cm^{-1} , 扫描次数为 32。

1.3.3 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 表征

分别以 CDCl_3 和 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, 对目标产物进行 ^1H NMR (500 MHz) 和 ^{13}C NMR (135 MHz) 测定。以 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, 对母液中分离出副产物进行 ^1H NMR (500 MHz) 和 ^{13}C NMR (135 MHz) 测定。

2 结果与讨论

2.1 表征

2.1.1 产物 MS 和 FTIR 分析

产物的 MS 谱图如图 1 所示。 m/z [$\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{NO}_2+\text{H}$] $^+$: 理论值 358.3680, 测试值 358.3687。

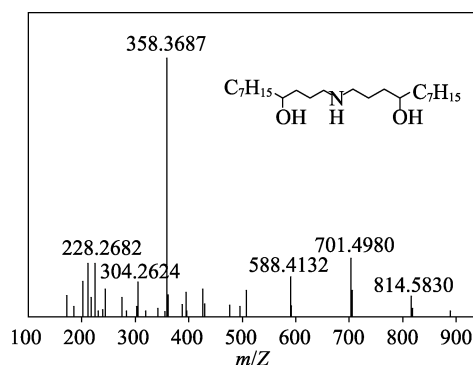


图 1 双(4-羟基十一烷基)胺的 MS 谱图
Fig. 1 MS spectrum of bis(4-hydroxyundecyl)amine

双(4-羟基十一烷基)胺的 FTIR 谱图如图 2 所示。由图 2 可知, 产物在 3430 cm^{-1} 处为羟基的 O—H

键和仲胺基的 N—H 键伸缩振动吸收峰; 2960 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_3$ 的 C—H 键的反对称伸缩振动吸收峰; 2930 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_2$ 的 C—H 键反对称伸缩振动吸收峰; 2860 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2$ 的 C—H 键对称伸缩振动吸收峰; 1620 cm^{-1} 处为仲胺的弯曲振动吸收峰; 1400 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_3$ 的 C—H 键弯曲振动吸收峰; 1100 cm^{-1} 处为仲醇 C—O 键的伸缩振动吸收峰; 803 cm^{-1} 处为仲胺 C—N 键的对称伸缩振动吸收峰; 669 cm^{-1} 处为仲醇面内 C—N 键的伸缩振动吸收峰。这些特征峰与目标化合物所含官能团吻合, 说明得到目标化合物。

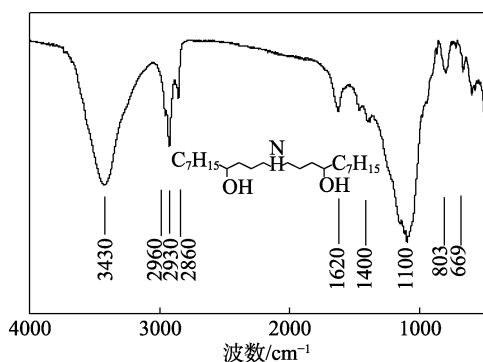


图 2 双(4-羟基十一烷基)胺的 FTIR 谱图

Fig. 2 FTIR spectrum of bis(4-hydroxyundecyl)amine

2.1.2 产物 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分析

双(4-羟基十一烷基)胺的 ^1H NMR 谱图如图 3 所示。

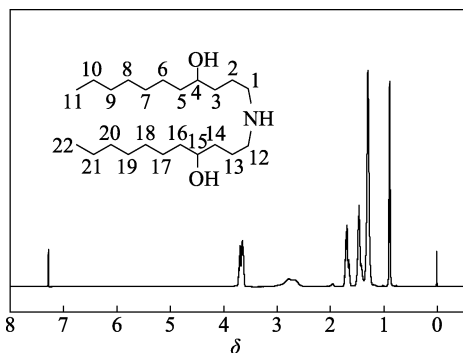


图 3 双(4-羟基十一烷基)胺的 ^1H NMR 谱图

Fig. 3 ^1H NMR spectrum of bis(4-hydroxyundecyl)amine

由图 3 可知, $\delta\ 3.63\sim 3.73$ (m, 6H) 为烷基链 4 位和 15 位次甲基及 1 位和 12 位亚甲基上的 H 化学位移; $\delta\ 2.79$ (s, 3H) 为 $-\text{NH}-$ 的 H 以及 $-\text{OH}$ 的 H 化学位移; $\delta\ 1.72\sim 1.30$ (m, 32H) 为烷基链 1 位和 12 位以外所有亚甲基上的 H 化学位移; $\delta\ 0.90$ (t, 6H) 为甲基上的 H 化学位移。产物的 ^{13}C NMR 谱图如图 4 所示。

由图 4 可知, $\delta\ 69.73$ 为分子中 4 位和 15 位 C 化学位移; $\delta\ 50.42$ 为分子中 1 位和 12 位 C 化学位移; $\delta\ 37.56$ 为分子中 5 位和 16 位 C 化学位移; $\delta\ 33.52$

为分子中 3 位和 14 位 C 化学位移; $\delta\ 32.43$ 为分子中 9 位和 20 位 C 化学位移; $\delta\ 31.77$ 为分子中 2 位和 13 位 C 化学位移; $\delta\ 29.46$ 为分子中 7 位、8 位、18 位和 19 位 C 化学位移; $\delta\ 25.73$ 为分子中 6 位和 17 位 C 化学位移; $\delta\ 22.58$ 为分子中 10 位和 21 位 C 化学位移; $\delta\ 14.43$ 为分子中 11 位和 22 位 C 化学位移。由上述表征可以确定产物为双(4-羟基十一烷基)胺。

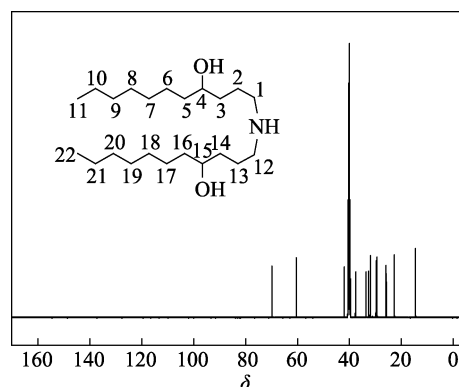
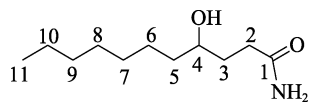


图 4 双(4-羟基十一烷基)胺的 ^{13}C NMR 谱图

Fig. 4 ^{13}C NMR spectrum of bis(4-hydroxyundecyl)amine

2.1.3 副产物表征

副产物 4-羟基十一碳酰胺, 熔点为: $88\sim 90\text{ }^\circ\text{C}$ 。副产物的 ESI-MS, $m/Z[\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}]^+$: 理论值 202.1802, 测试值 202.1811。FTIR (KBr, ν): 3500 cm^{-1} 处为羟基 O—H 键的伸缩振动吸收峰; 3300 cm^{-1} 处为仲胺基 N—H 键的伸缩振动吸收峰; 2930 、 2853 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2$ 中 C—H 键的伸缩振动吸收峰; 1690 cm^{-1} 处为羰基 C=O 键的伸缩振动吸收峰; 1420 和 1350 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_3$ 中 C—H 键的弯曲振动吸收峰; 1150 cm^{-1} 处为仲胺基 C—N 键的反对称伸缩振动吸收峰; 1070 cm^{-1} 处为羟基 C—O 键的伸缩振动吸收峰。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 的分析: $\delta\ 7.22$ (s, 2H) 为 $-\text{NH}_2$ 的 H 化学位移; $\delta\ 4.37$ (s, 1H) 为 $-\text{OH}$ 的 H 化学位移; $\delta\ 3.33$ (m, 1H) 为相连羟基的次甲基的 H 化学位移; $\delta\ 2.18$ (t, 2H) 为 $\alpha\text{-C}$ 上的 H 化学位移; $\delta\ 1.62\sim 1.54$ (m, 2H)、 $\delta\ 1.48\sim 1.17$ (m, 12H) 为 $-\text{CH}_2$ 的 H 化学位移; $\delta\ 0.86$ (t, 3H) 为 $-\text{CH}_3$ 的 H 化学位移。 ^{13}C NMR (135 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta\ 175.19$ 为分子中 1 位的 C 化学位移; $\delta\ 69.74$ 为分子中 4 位的 C 化学位移; $\delta\ 37.59$ 为分子中 5 位 C 化学位移; $\delta\ 33.33$ 为分子中 3 位 C 化学位移; $\delta\ 32.14$ 为分子中 2 位 C 化学位移; $\delta\ 31.77$ 为分子中 9 位 C 化学位移; $\delta\ 29.66$ 、 $\delta\ 29.25$ 、 $\delta\ 25.74$ 、 $\delta\ 22.58$ 为分子中 7 位、8 位、6 位和 10 位 C 化学位移; $\delta\ 14.42$ 为分子中 11 位 C 化学位移。由上述表征可以确定母液中分离出的副产物为 4-羟基十一碳酰胺。结构式如下:



2.2 反应机理

以 $Ti(n-BuO)_4$ 为催化剂合成双(4-羟基十一烷基)胺的可能反应机理如图 5 所示。 $Ti(n-BuO)_4$ 为路易斯酸, 钛 d 轨道有空轨道, 羰基上氧的孤对电子易于插到钛空轨道上, 形成过渡态化合物。羰基的碳原子正电性增加, NH_4Cl/Et_3N 混合物中 Et_3N 和 NH_4Cl 反应, 慢慢释放出氨气。氨气上的孤对电子

更易于进攻羰基上碳生成 C—N 键, 羰基可以与 $Ti(n-BuO)_4$ 形成更多羰基过渡态化合物。由于其空间位阻, 更易于与钛生成一配位或二配位过渡态化合物, 此时氨基上孤对电子再次进攻羰基钛配合物, 形成椅式六元环过渡态, 酮还原胺化不能生成二取代产物, 只能得到伯胺产物, $NaBH_4$ 提供负 H 作为亲核试剂进攻 C=O 键和 C=N 键的正电中心, 使之还原生成仲胺。 Et_3N 的作用是缓慢释放氨气, 有利于仲胺的生成。

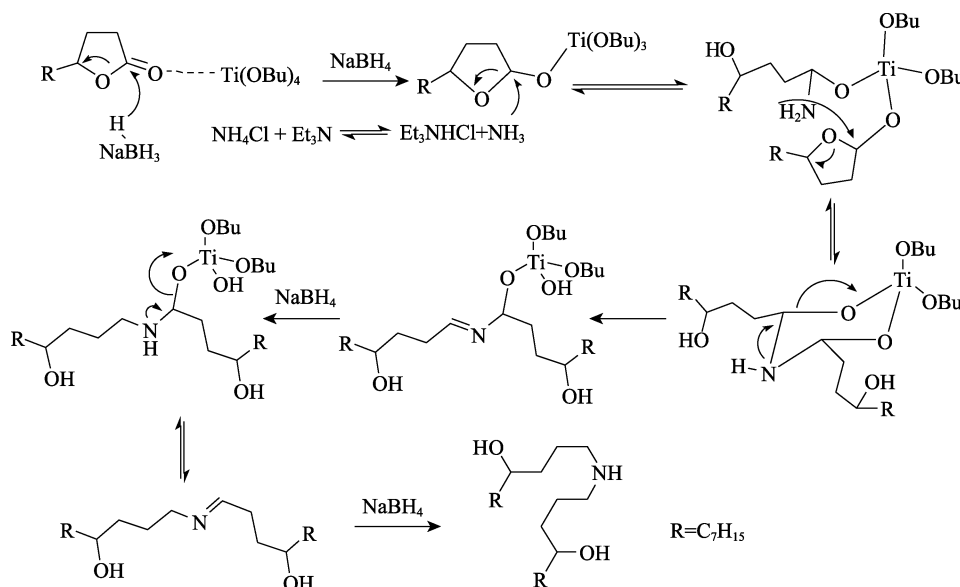


图 5 以 $Ti(n-BuO)_4$ 为催化剂合成产物可能的反应机理

Fig. 5 Possible reaction mechanism of synthesis of bis(4-hydroxyundecyl)amine with $Ti(n-BuO)_4$ as catalyst

2.3 反应条件的考察

按照 1.2 节方法, 以单因素实验对反应条件进行考察, TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 20 : 1$] 跟踪反应进程至桃醛基本消失, 产物由 LC-MS 直接进样分析, 保留时间为 3.169 min。

2.3.1 反应温度对收率的影响

反应温度对还原胺化反应收率的影响如表 1 所示。当反应温度为 80 °C 时, 未得到对称二烷基胺, 主要产物为酰胺。在 20 °C 惰性气体保护下反应, 桃醛的还原胺化反应较彻底; 温度为 10 和 60 °C, 反应速度变慢。因此, 最佳反应温度为 20 °C。

表 1 反应温度对产物收率的影响

Table 1 Effect of reaction time on yield of bis(4-hydroxyundecyl)amine

收率/%	温度/°C				
	80	60	40	20	10
	—	16.0	35.0	57.7	15.6

注: 桃醛 (11.9 mmol), NH_4Cl (17.3 mmol), Et_3N (17.3 mmol), $NaBH_4$ (23.8 mmol), $Ti(n-BuO)_4$ (17.3 mmol), 反应 24 h。“—”代表未得到目标产物。

2.3.2 反应时间对收率的影响

由于长链脂肪酸内酯反应活性低, 比一般醛还原胺化反应需要更长的时间。在 1.2 节条件下, 仅改变反应时间, 其他条件不变, 考察反应时间对收率的影响, 结果见表 2。可以看出, 随着时间延长, 收率提高; 当反应温度 20 °C、反应 24 h 时, 产物收率为 57.7%; 继续延长反应时间, 收率增加不显著。因此, 最佳反应时间为 24 h。

表 2 反应时间对产物收率的影响

Table 2 Effect of reaction time on yield of bis(4-hydroxyundecyl)amine

收率/%	时间/h				
	10	12	18	24	30
	30.6	36.4	47.3	57.7	58.1

注: 桃醛 (11.9 mmol), NH_4Cl (17.3 mmol), Et_3N (17.3 mmol), $NaBH_4$ (23.8 mmol), $Ti(n-BuO)_4$ (17.3 mmol), 反应温度为 20 °C。

2.3.3 催化剂和还原剂用量对收率的影响

按 1.2 节方法, 在反应温度 20 °C、反应 24 h, 考察 $n [Ti(n-BuO)_4] : n (NaBH_4)$ 对桃醛还原胺化反

应收率的影响, 结果如表 3 所示。

表 3 催化剂和还原剂用量对产物收率的影响

Table 3 Effect of catalyst dosage and reactant dosage on yield of bis(4-hydroxyundecyl)amine

收率/%	$n[\text{Ti}(n\text{-BuO})_4] : n(\text{NaBH}_4)$				
	1.0 : 1.0	1.0 : 1.5	1.0 : 2.0	1.45 : 2.0	2.5 : 2.5
	38.0	51.1	54.5	57.7	57.2

注: 桃醛 (11.9 mmol), NH_4Cl (17.3 mmol), Et_3N (17.3 mmol), 在 20 °C 反应 24 h; 设定桃醛的比例基准为 1。

由表 3 可知, 当 $n(\text{桃醛}) : n[\text{Ti}(n\text{-OBu})_4] : n(\text{NaBH}_4) = 1.0 : 1.45 : 2.0$ 时, 收率为 57.7%。其他反应条件不变, 用 $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ 为催化剂, 收率仅为 48.2%, 因此, $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ 反应效果优于 $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ 。

2.3.4 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ 物质的量比对收率的影响

按 1.2 节方法, $n(\text{桃醛}) : n[\text{Ti}(n\text{-OBu})_4] : n(\text{NaBH}_4) = 1.0 : 1.45 : 2.0$ 在反应温度 20 °C, 反应 24 h 的条件下, 考察 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ 物质的量比对反应的影响, 结果如表 4 所示。可以看出, $n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N}) = 1 : 1$ 时反应仅生成二烷基胺产物, 且收率为 57.7%, 低浓度的 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ 有利于目标化合物生成; 当 $n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N}) = 2 : 1, 3 : 1$ 或 $4 : 3$ 时有三烷基胺生成; 当 $n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N}) = 3 : 4$ 时, 未发现三烷基胺化合物生成, 但产物收率低。因此, $n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N}) = 1 : 1$ 反应效果最好。

表 4 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ 物质的量比对产物收率的影响

Table 4 Effect of molar ratio of NH_4Cl to Et_3N on yield of bis(4-hydroxyundecyl)amine

二烷基胺收率/%	$n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N})$				
	1 : 1	2 : 1	3 : 1	4 : 3	3 : 4
二烷基胺收率/%	57.7	51.0	43.6	38.2	41.2
三烷基胺收率/%	0	13.5	15.7	37.0	0

注: 桃醛 (11.9 mmol), $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ (17.3 mmol), NaBH_4 (23.8 mmol), NH_4Cl (17.3 mmol), 在 20 °C 下反应 24 h。

2.4 底物拓展实验

由于其他具有长链的内酯原料不易得到, 因此, 以 γ -丁内酯、 δ -戊内酯、 ϵ -己内酯和丁酸乙酯为底物, 根据优化工艺条件, 考察还原胺化工艺对类似底物的适应性, 结果如表 5 所示。由表 5 可见, 对于没有取代基的 γ -丁内酯, 经还原胺化反应得到二(4-羟基十一烷基)胺的收率为 81.4%, 相应的酰胺收率降至 10.7%。对于 δ -戊内酯, 相应的二烷基胺收率仅为 12.6%, 酰胺为主要产物。底物为 ϵ -己内酯和丁酸乙酯, 还原胺化反应几乎得不到二烷基胺, 主要产物是相应的酰胺。结果表明, 该还原胺化反应工艺对 γ -丁内酯衍生物有一定的选择性。

表 5 底物拓展还原胺化实验结果

Table 5 Test results of reductive-amination for substrate expansion

	底物			
	γ -丁内酯	δ -戊内酯	ϵ -己内酯	丁酸乙酯
二烷基胺收率/%	81.4	12.6	0	0
酰胺收率/%	10.7	67.0	93.0	52.0

注: 酯 (11.9 mmol), $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ (17.3 mmol), NaBH_4 (23.8 mmol), NH_4Cl (17.3 mmol), Et_3N (17.3 mmol), 在 20 °C 反应 24 h。

2.5 工艺放大实验

为进一步确认还原胺化工艺的合理性和有效性, 根据上述优化的实验条件, 将工艺放大到百克级。工艺操作如下:

在 3 L 玻璃反应釜中, 一次加入桃醛 220 g (1.19 mol, 质量分数为 97%)、 $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ 590 g (1.73 mol)、 NH_4Cl 氯化铵 93 g (1.73 mol) 和 Et_3N 175 g (1.73 mol), 在 20 °C 下搅拌反应 12 h, 然后, 从密封的固体加料漏斗中分批加入 NaBH_4 90 g (2.38 mol), 约 1 h 加完, 加完 NaBH_4 后在 20 °C 反应 24 h, 用 TLC 监测反应。反应完成后, 加入乙酸乙酯 800 mL 和水 1000 mL 淬灭反应, 搅拌 0.5 h, 抽滤出不溶物, 滤液静置分层, 分出有机层, 水层用 300 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用 200 mL 饱和食盐水洗 3 次, 减压蒸馏浓缩除去大部分的乙酸乙酯, 蒸馏残余物用 200 mL 二氯甲烷/甲醇 (体积比为 50 : 50) 重结晶, 得到白色固体 128 g, 收率为 61.5%。

3 结论

(1) 以含有内酯结构、廉价易得的桃醛为起始原料, 采用 $\text{Ti}(n\text{-BuO})_4$ 为催化剂, NaBH_4 为还原剂, 以 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ 为胺源, 经还原胺化反应得到双(4-羟基十一烷基)胺。

(2) 确定的最佳反应条件为: 桃醛用量为 2.20 g, $n(\text{桃醛}) : n(\text{NH}_4\text{Cl}) : n(\text{Et}_3\text{N}) : n[\text{Ti}(n\text{-BuO})_4] : n(\text{NaBH}_4) = 1.0 : 1.45 : 1.45 : 1.45 : 2.0$, 反应温度 20 °C, 反应时间 24 h, 收率为 57.7%。并将该工艺放大到百克级。

(3) 目标化合物是含有羟基的长链二烷基胺, 制备操作简便, 易于和环氧乙烷或活性卤代烃等反应衍生出具有抑菌、表面活性等功能的化合物, 有广泛的工业应用前景。

参考文献:

- [1] CAO Y P (曹玉朋), YANG W G (杨伟光), JIANG Y J (姜亚洁), et al. Synthesis and properties of a zwitterionic Gemini surfactant[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2021, 38(2): 335-340.
- [2] FU D (付东), WANG J (王琰), LI P (李鹏), et al. Synthesis and properties of surfactants: Long-chain N-alkyl-3-methylpyridinium

- bromide[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(5): 644-657.
- [3] ZHOU J W (周继维), XU L L (徐立林). Synthesis of tri-long-chain alkyl tertiary amine[J]. *Fine and Specialty Chemicals (精细与专用化学品)*, 2001, 9(24): 21-22.
- [4] CHANG Z C (常致成). Synthetic technique new advance for mono-, bi-, third long chain alkyl tertiary amine and quaternary ammoniums[J]. *Surfactant Industry (表面活性剂工业)*, 2000, (1): 1-9, 12.
- [5] LING Q (凌青), LI X (李欣), SHEN J K (沈竞康). Recent advances in the synthesis of secondary amine[J]. *Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学)*, 2007, 15(3): 247-253.
- [6] FU B (傅滨), LI N (李楠), LIANG X M (梁晓梅), *et al.* Recent progress in reductive amination reaction[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2007, 27(1): 1-7.
- [7] AFANASYEV O I, KUCHUK E, USANOV D L, *et al.* Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(23): 11857-11911.
- [8] BRUHASPATY M, SUKANTA B, JOHN S W. Chemoselective reductive alkylation of ammonia with carbonyl compounds: Synthesis of primary and symmetrical secondary amines[J]. *Tetrahedron*, 2004, (60): 1463-1471.
- [9] CUI X J, DAI X C, DENG Y Q, *et al.* Development of a general non-noble metal catalyst for the benign amination of alcohols with amines and ammonia[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2013, 19(11): 3665-3675.
- [10] SATO S, SAKAMOTO T, MIYAZAWA E, *et al.* One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with α -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions[J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(36): 7899-7906.
- [11] BHATTACHARYYA S. Titanium(IV) isopropoxide and sodium borohydride: A reagent of choice for reductive amination[J]. *Tetrahedron Letter*, 1994, 35(15): 2401-2404.
- [12] DAS B G, GHORAI P. The direct reductive amination of electron-deficient amines with aldehydes: The unique reactivity of the Re_2O_7 catalyst[J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(66): 8276-8278.
- [13] STOLL E L, TONGUE T, ANDREWS K G, *et al.* A practical catalytic reductive amination of carboxylic acids[J]. *Chemical Science*, 2020, 11(35): 9494-9500.
- [14] DING B W (丁宝维). Synthesis technique optimization of peach aldehyde and the study of its apparent kinetics[D]. Tianjin: Tianjin University (天津大学), 2009.
- [15] LIU C Y (刘朝阳). Improvement and process optimization of separation system for production of 1800 t/a peach aldehyde[D]. Hefei: Hefei University of Technology (合肥工业大学), 2014.
- [16] PENG X H (彭晓含), HUANG W J (黄文静), XIA T (夏天), *et al.* One-pot synthesis process of didecyl polyoxyethyl ammonium borate[J]. *Chemistry Reagents (化学试剂)*, 2020, 42(6): 744-747.

(上接第 1135 页)

- [13] HE W Y, TIAN L, FANG F, *et al.* Limited hydrolysis and conjugation of zein with chitosan oligosaccharide by enzymatic reaction to improve functional properties[J]. *Food Chemistry*, 2021, 348: 1-10.
- [14] ZHAO K (赵凯), XU P J (许鹏举), GU G Y (谷广辉). Study on determination of reducing sugar content using 3,5-dinitrosalicylic acid method[J]. *Food Science (食品科学)*, 2008, (8): 534-536.
- [15] ZHANG Y Y (张园园), HUANG X (黄欣), YAN D Y (颜丹云), *et al.* Preparation and properties of sodium caseinate-oat β -glucan conjugates by Maillard reaction[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(9): 1901-1907.
- [16] GONG Q L (龚巧玲), ZHANG J Y (张建友), LIU S L (刘书来), *et al.* Maillard reaction and its influence of food[J]. *Science and Technology of Food Industry (食品工业科技)*, 2009, 30(2): 330-334.
- [17] LIU R T (刘让同), XU B (徐博). Research on temperature which wool keratin was dissolved by mercaptoethanol[J]. *Wool Textile Journal (毛纺科技)*, 2004, (3): 9-11.
- [18] SHI C (时川). Study on extraction and stability of melanoidin from blacken jujube peel[D]. Taian: Shangdong Agricultural University, 2019.

(上接第 1142 页)

- [9] CHEN H R (陈浩然), CHEN G F (陈国富), LI J R (李金儒). Preparation of new phosphorus-containing flame retardant and its application in epoxy resin system[J]. *Fiber Composites (纤维复合材料)*, 2017, 34: 12-15.
- [10] LUO H (罗航), CAI X F (蔡绪福). Synthesis of nitrogen-containing flame retardant and its application in epoxy resin[J]. *Engineering Science and Technology (工程科学与技术)*, 2018, 50(4): 1-7.
- [11] WANG Z G (王志国), LIANG B (梁兵). Synthesis of phosphorus-nitrogen flame retardant GAP-DOPO and its flameretardant properties for epoxy resin[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2017, 34(4): 382-388.
- [12] SHAO Z H (邵志恒), LI J L (李纪录), CHEN X M (陈显明). Synthesis of halogen-free reactive phosphorous nitrogen flame retardant and study on its flame retardant modified epoxy resin[J]. *Xiamen Journal of Xiamen University: Natural Science (厦门大学学报: 自然科学版)*, 2018, 57: 25-31.
- [13] WU D H, ZHAO P H. Halogen free flame retardant rigid polyurethane foam with a novel phosphorus nitrogen intumescent flame retardant[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2014, 131: 39581-39588.
- [14] VIJAYAKUMAR C T, MATHAN N D, SARASVATHY V, *et al.* Synthesis and thermal properties of spiro phosphorus compounds[J]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2010, 101(1): 281-287.
- [15] ZHAO W J (赵文静), HAN H (韩华), LI N (李娜), *et al.* Preparation and performance of nitrogen, phosphorus and silicon flame retardant modified cotton fibers[J]. *Journal of Donghua University: Natural Science (东华大学学报: 自然科学版)*, 2020, 46(5): 760-768.
- [16] WANG D (王迪), ZHAO X (赵欣), GAO S Z (高树珍). Synthesis of phosphorus nitrogen flame retardant agent and finishing of linen fabric [J]. *Cotton Textile Technology (棉纺织技术)*, 2021, 49(5): 46-49.
- [17] LIU Z (刘正), ZHOU X D (周向东). Synthesis and application of durable flame retardant for nylon fabric[J]. *Textile Auxiliaries (印染助剂)*, 2020, 39(9): 28-31.
- [18] LI X H, ZHAO P H. Synthesis of a formaldehyde-free phosphorus-nitrogen flame retardant with multiple reactive groups and its application in cotton fabrics[J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2015, 120: 193-202.
- [19] ZHAO P H, LI X H. Highly flame-retarding cotton fabrics with a novel phosphorus/nitrogen intumescent flame retardant[J]. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 2014, 31(9): 1592-1597.
- [20] DENG J Y (邓继勇), LIU Q (柳芊), DONG X L (董新理), *et al.* Preparation of novel N-P flame retardant and its flame retardant properties in cotton fabrics[J]. *Journal of Textile Research (纺织学报)*, 2017, 38(11): 97-100.
- [21] WAN C Y, LIU M S, HE P P, *et al.* A novel reactive flame retardant for cotton fabric based on a thioureaphosphoric acid polymer[J]. *Industrial Crops & Products*, 2020, 154: 112625-112633.
- [22] LU W M, JIN Z F. Synthesis of phosphorus/nitrogen containing intumescent flame retardants from *p*-hydroxybenzaldehyde, vanillin and syringaldehyde for rigid polyurethane foams[J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2022, 195: 109768-109773.