维普资讯 http://www.cqvip.com

12～14

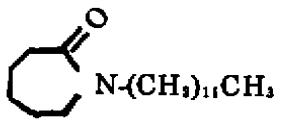
液-液相转移催化合成月桂氮䓬酮

药物化学及生物材料研究室 余 瑜 靳红卫 TQ463.4

提 要 作者研究了月桂氮䓬酮的合成，确定以月桂醇为起始原料经溴代反应和N-烷基化反应，合成了月桂氮䓬酮，总收率可达78%。其中N-烷基化反应考虑到成本、操作方便等因素，使之能适应国内工业化生产的实际需要，选择了液-液相转移催化方法。经实验研究表明：以65%～70%氢氧化钠溶液为缩合剂，经TBAB为相转移催化剂，其收率可达90%。

关键词 月桂氮䓬酮；氮酮；相转移催化；合成；溴代反应；N-烷基化反应
中图分类号 R914.5

月桂氮䓬酮(laurocapram,1)，商品名：氮酮(Azone)，化学名：1-正十二烷基杂环庚烷-2-酮(1-Dodecylozacyclo-heptan-2-one)，是一种高效低毒(LD_{50}>8g/kg)的皮肤渗透促进剂[1~3]。



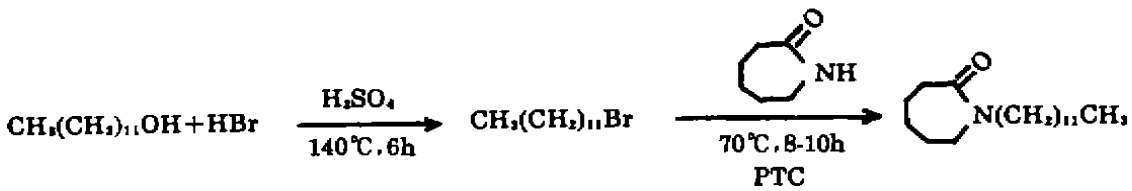
月桂氮䓬酮(1)

对亲水性和疏水性药物均有较强的透皮吸收作用。在低浓度(0.1～5%)[4]。其作用优于目前常用的皮肤渗透促进剂DMSO和DMF，并且对人体皮肤粘膜几乎没有刺激性，无致突性，而且对皮肤有舒适的润滑感，易于涂展。

材 料 和 方 法

1. **原料与试剂** 月桂醇、48%溴化氢溶液、己内酰胺(均为分析纯)。硫酸和氢氧化钠(均为工业级)。

2. **方法** 以月桂醇为起始原料，经溴代和液-液相转移N-烷基化二步反应制得1，合成路线如下：



结 果 与 讨 论

1. 溴代反应[5] 月桂醇与48%溴化氢水溶液经溴代反应制行1-溴十二烷，收率为83%。此反应中，只要使用符合分析纯标准的月桂醇，不论是进口，还是国产，都能满足合成月桂氮䓬酮时，对1-溴十二烷的质量要求。

维普资讯 http://www.cqvip.com

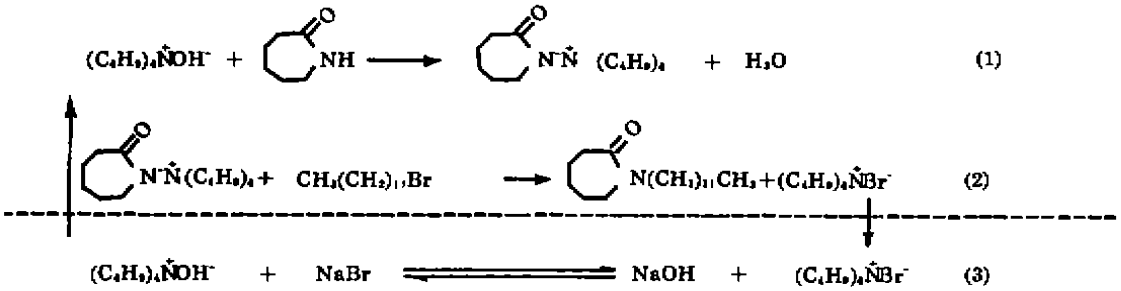
2、 N-烷基化反应 此类反应国内外均有文献报道。国外最早使用的缩合剂为NaH[8]，其后国内以甲醇钠代替NaH[7]，但这两种方法都需无水操作，在工业生产上使用很不方便。采用固液相转移催化此反应合成月桂氮䓬酮，一种是以NaOH固体为缩合剂，氢硫酸丁基铵为相转移催化剂，收率为99%[8]；一种是以KOH固体为缩合剂，聚乙二醇400为相转移催化剂，收率为70%[9]。以溴化四丁基铵(TBAB)为相转移催化时，N-短链烷基化取代的己内酰胺，反应时间短、收率也较高[10]。另有采用液-液相转移法，以NaOH水溶液为缩合剂，氯化三辛基甲基铵为催化剂，合成月桂氮䓬酮，收率可达90%以上，其不足之处在于催化剂价格贵并且反应时间长[11]；用氯化三乙基苄基铵为相转移催化剂时，反应收率低[12]；用TBAB为相转移催化剂时，可得较高心率[13]。

有人研究了水份，反应温度对N-烷基化反应的影响，经实验表明：当N-烷基化反应只改变其中一个条件时，(1)把固体KOH粉末换成50%KOH水溶液，月桂氮䓬酮的生成量明显减少，则认为是产物水解所致[14]；(2)文献[15]的方法可使收率提高，认为是加入固体K_2CO_3吸收反应中产生的水所致；(3)反应温度由80℃提高到100℃，合成月桂氮䓬酮的反应速度加快，但同时也可使月桂氮䓬酮水解，因此这对合成是很不利的[14]。

根据上述文献资料的分析研究，为了适应工业生产的实际需要，选择液-液相转移催化法，确定以70%左右的NaOH水溶液为缩合剂，TBAB为相转移催化剂，有机溶剂选用甲苯。望能在水溶液中进行N-烷基化能够有较高的收率，使此方法能满足工业化生产的需要。

3、 液-液相转移催化N-烷基化反应的反应机理为：

有机相(甲苯)



在水相反应(3)中，TBAB与NaOH经有效碰撞即生成氢氧化四丁基碱，随即进入有机相，在非极性溶剂中溶剂化程度很小，亲核性相对增强[16]，更易发生反应(1)，但生成的产物在有机相中溶解度较小，因此反应(2)是合成月桂氮䓬酮的限速反应，按此机理当反应一定时间后，月桂氮䓬酮的生成量基本达到恒定。

4、 在我们采用的液-液相转移催化N-烷基化反应中，对反应温度、反应时间以及NaOH水溶液浓度进行了研究。在70℃时，采用60%和70%NaOH水溶液，收率为75%和84%，产品纯度为95%以上。在确定反应温度(70℃)和NaOH水溶液浓度(65%)时对反应时间进行考察，收率随反应时间的增加而增加。反应时间为：3h、6h、9h和12h时，收率分别为：50%、75%、88%和89%。经实验选定液-液相转移催化N-烷基化的反应条件为：缩合剂为65～70%NaOH水溶液，相转移催化剂为TBAB，己内酰胺与溴代十二烷摩尔比为1∶1.1，在70℃，反应8～10小时。

5、 由上述的实验表明：我们确定的液-液相转移催化合成月桂氮䓬酮的方法，与文献方法相比较，能在水中反应，并且N-烷基

维普资讯 http://www.cqvip.com

化反应的收率可达88%。认为此方法是适用于工业化生产的方法。

实 验 部 分

1-溴十二烷

48%溴化氢水溶液70g，在搅拌下慢慢地加入浓硫酸22g，混匀。再加入月桂醇40g。回流6小时。冷却，分去酸层，浓硫酸洗涤；等体积50%甲醇洗涤，同时用氨水调pH为8，再用50%甲醇洗涤，无水氯化钙干燥，过滤、减压蒸馏，收集b.p.158～160℃/14mm馏分，45.58g(87%)，n_D^{29}1.4557，(文献：b.p.134～135℃/6mm[6]、n_D^{20}1.4581[17])。红外光谱图与标准图谱一致。

月桂氮䓬酮

将NaOH40.0g溶于水17.1g中，趁热，加入溴代十二烷24.9g，己内酰胺12.4g及TBAB1.7g溶于甲苯70ml的溶液。加毕，升温至70℃，反应8小时。分去碱层，用10ml×3甲苯提取，合并甲苯，过滤，依次用50ml饱和氯化钠溶液、0.10N盐酸、50ml饱和氯化钠溶液洗涤。甲苯放置过夜。次日，用5g无水硫酸镁干燥，过滤，先除去甲苯，然后减压蒸馏，收集256～258℃/22mm馏分，25.34g(90%)，n_D^{29}1.4687，即月桂氮䓬酮。(文献145～15℃/4mm[9]，n_D^{20}1.4701[18])。红外光谱图与标准图谱一致。

参 考 文 献

1. 俞 健.中国药学杂志 1989;24：19
2. 黄 恺.中国医药工业杂志 1989;20：185
3. US 4316893
4. Hadgraft J. Pharm Int 1984;5(10)：252
5. E. Emmet Reid, et al. Organic Syntheses Coll. Vol. 2, 1955;246
6. US 4310525
7. 中国专利 1985,105086
8. 日本公开特许 83-162674
9. 周瑞仪，等. 厦门大学学报(自然科学版) 1988; 27：671
10. Takahata H. et al. Heterocycles 1979; 12：1449
11. Eur Pat Appl 1983,95096
12. Palecek J, et al. Z Chem 1977：17：260
13. US 3989816
14. 翁元凯.等. 中国药科大学学报 1991;22(6)：334
15. 岭均达.等. 中国医药工业杂志 1992; 23(2)：51
16. Most CF. Jr. Experimental Organic Chemistry. New York：John Wiley Sons 1988, 321
17. 中国医药公司上海化学试剂采购供应站 试剂手册 上海科学技术出版社 上海 1985.211页
18. 范木伦.吖酮精细化工信息 1987;11：36

(收稿日期1993-07-15)

SYNTHESIS OF LAUROCAPRAM BY LIQUID-LIQUID PHASETRANSFER CATALYSIS

Yu Yu, et al

Research Laboratory of Pharmaceutical Chemistry and Biomaterials

Laurocapram was prepared by bromination and N-alkylation of liquid-liquid phasetransfer catalysis (PTC) from lauryl alcohol. The yeild was 78%. The experimentals of N-alkylation of PTC indicate that the yeild is 90% with condensed agent (65%～70% NaOH solution) and catalyst (TBAB). This method is adapted to the needs of industrial production.

KEY WORDS Laurecapram; Azone; Synthesis; Bromination; N-alkylation; Liquid-liquid PTC