

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

長鏈硫醇烷基胺化合物的合成

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：CNAC92-12

執行期間：92年1月1日至92年12月31日

計畫主持人：汪文忠

共同主持人：

計畫參與人員：龔忻長

執行單位：醫藥化學系

中華民國 93 年 02 月 28 日

長鏈硫醇烷基胺化合物的合成

第一章 緒論

人體會因不同因素引起器官及血管的病變,當身體自我修復系統無法修復時,必需利用生醫材料代替其應有的功能,其中部分的生醫材料常以金屬經由特殊加工處理而運用於生物體上,其金屬表面會與生物體組織有直接接觸而產生排斥現象,當與血液不相容時就會產生凝血現象故許多研究學者提出在金屬表鍍上分子薄膜做為表面改質,提高與血液之間的相容性,降低血栓的形成,其中自組性分子薄膜(SAMs)是最常用的一種方法。

自組性分子其結構可分為三部分:

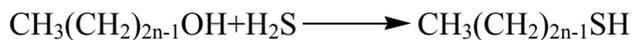
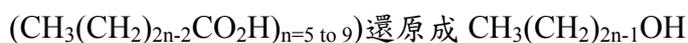
(1)Head group:自我聚集分子薄膜中以硫醇類為頭端是最常被利用,也應用最為廣泛,主要原因是惰性的金屬材料表面可與硫醇化合物產生強的硫金鍵使的製備過程較簡易,且分子膜性質的再現性遠優於其他組合的表現。

(2)Alkyl chain:自我聚集分子薄膜烷基部份會與其他的烷基鏈產生凡得瓦力,自行聚集站立成膜,此烷基鏈需大於 10 個烷基效果較顯著。

(3)Terminal functionality:自我聚集分子薄膜中末端部分是近年來最受關切的,因所接之不同官能基-COOH,-OH,-PO₃,-NH₂,-CN,而形成多樣化的表面性質,各有不同的應用,如:酵素的固定化,生醫感測器的研究,細胞黏著,光學活性,光學時刻,酵素相似物,DNA 晶片...等等。

SAMs 的發展最早為 1946 年 zisman 用 furface 吸附在乾淨的金屬表面形成自我聚集的分子薄膜,其所的分子即為硫醇化合物,而合成硫醇化合物常見的方法有下列數種:

1. 由脂肪酸還原為醇類在與 H₂S 反應生成



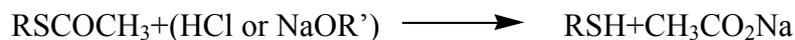
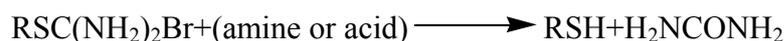
2. 由烯類與 H₂S 進行加成反應生成



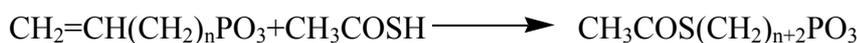
3. 由 alkyl bromide 與 NaSH 進行親核性取代反應



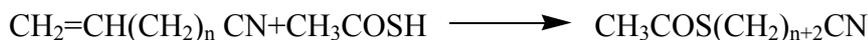
4. 由 alkyl bromid 與 thiourea 進行親核性取代反應再與胺類或酸進行親核取代反應



5. 由磷酸化烯類與 CH_3COSH 進行加成反應生成



6. 由氰化烯類與 CH_3COSH 進行加成反應生成再與聯胺進成還原反應生成



我們將其利用烯醇類反應生成溴化烯類在與氰甲烷合成出氰化烯類,以及利用方法(6)來合成出 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{n+2}\text{CN}$ 此化合物.

第二章 實驗

1. 化合物 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OMS}$ 之合成

取 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OMS}$ 於 50ml CH_2Cl_2 中注入 $\text{N}(\text{Et})_3$ 7ml 反應 5 分鐘,於冰浴中注入 MgSO_4 7ml stir overnight,加入 90ml 水及 70ml CH_2Cl_2 成用無水 MgSO_4 去水,抽器過濾後,利用迴轉濃縮機濃縮,再以管柱層析(hexane : EA:9 1)純化,得到黃色油狀液體 9.5ml,產率 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 • ppm) δ : 5.8(1H, H_c , m). 4.9(2H, H_a, H_b , t). 4.2(2H, H_f , t). 2.97(3H, H_g , m)

2.0(2H, H_d, q) 1.1~1.3(14H, H_e, m) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 • ppm) δ : 140(=CH-) 114(=CH₂). 70(C_f)

37(C_g). 33(C_d) 29.28(C_e)

2. 化合物 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{Br}$ 之合成

取 LiBr 11g 溶於 70ml THF 中,注入化合物 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OMS}$ 9.5ml,加熱迴流 overnight,冷卻後,利用迴轉濃縮機抽乾,加入飽和 NaHCO_3 水溶液及 Et_2O 50 ml 萃取 2 次,收集有機層,用無水 MgSO_4 去水,抽器過濾後,濃縮,再以管柱層析(Hexane)純化,得到無色油狀液體 8 ml,產率

85% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 • ppm) δ : 5.8(1H, H_c , m). 4.9(2H, H_a, H_b , t) 3.4(2H, H_f , t) 1.1~1.3(14H, H_e, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 • ppm) δ : 140(=CH-). 114(=CH₂). 34(C_f) 33(C_d). 29.28(C_e)

3. 化合物 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CN}$ 之合成

取 CH_3CN 2.24ml 和 THF 80ml,在低溫下注入正丁基鋰 6.83ml 反應 3 小時,再注入

$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{Br}$ 8ml 反應 1 小時後回至室溫 stir overnight, 加入 80ml 水及 150ml Hexane 萃取 3 次, 收集有機層, 加入無水 MgSO_4 去水, 利用迴轉濃縮機抽乾, 再以管柱層析(EA: Hexane : 1 : 9) 純化, 得到無色液體 5ml, 產率約 62.5% $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 5.8(1H, H_c , m). 4.9(2H, H_a, H_b , t) 2.3(2H, H_f , t) 1.1~1.3(16H, H_e , m) $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 120($\text{C}\equiv\text{N}$) 140(=CH-) 114 (=CH₂) 33(C_d) 29.28(C_e) 17(C_f)

4. 化合物 $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_{12}\text{CN}$ 之合成

取 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CN}$ 5ml 及 CH_2Cl_2 70 ml, 加入 CH_2COSH 5 ml 照光 16 小時後, 利用迴轉濃縮機抽乾, 再以管柱層析(EA: Hexane : 1 : 9) 純化, 得到黃色固體 3.5g 產率 60% $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 2.8(2H, H_b , t) 2.3(3H, H_a , s) 2.3(2H, H_d , t) 1.1~1.3(20H, H_c , m) $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 195 ($\text{C}=\text{O}$), 120($\text{C}\equiv\text{N}$) .30(C_b) 29.28(C_c) 17(C_d)

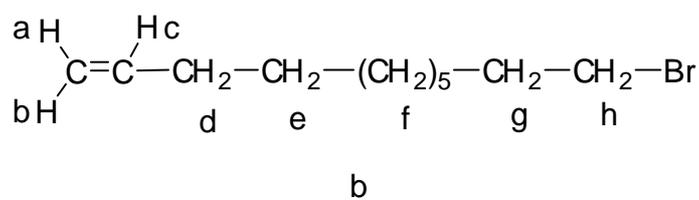
5. 化合物 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{12}\text{CN}$ 之合成

取 3.5g $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_{12}\text{CN}$ 加入甲醇 20ml, 注入 H_2NNH_2 0.2ml, reflux 3 小時, 回至室溫後加入 40ml 及 CH_2Cl_2 30ml 萃取 4 次, 收集有機層, 加入無水 MgSO_4 去水, 利用迴轉濃縮機抽乾, 再以管柱層析(EA: Hexane : 1 : 9) 純化, 得到白色固體 0.7g, 產率 20% $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 2.7 (2H, H_b , t) 2.3 (2H, H_c , t) 1.1~1.3 (20H, H_d , m) $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 \cdot \text{ppm}$) δ : 120 ($\text{C}\equiv\text{N}$) 39 (C_a) 29.28 (C_b) 17(C_c)

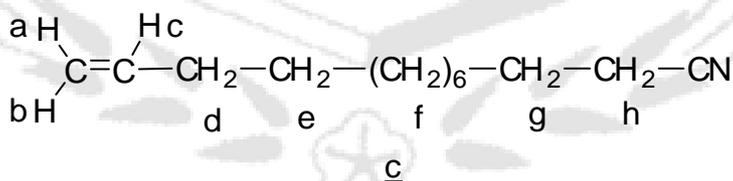
第三章 結果與討論

首先取 10-Undecen-1-ol 與 methanesulfonyl chloride 再 CH_2Cl_2 溶液中, 進行親核性取代反應, 經萃取、層析得到淡黃色油狀液體 **a**, 如圖一在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中接 OMS 基的 H_h 受到 H_g 偶合分裂為三重峰, 而氧的拉電子作用使 H_h 得電子密度變低而出現在 downfield 4.19 ppm 處, 再 2.97 ppm 為 MS 官能基上的 CH_3 , 附近因無偶合之 H, 故呈現單重峰, 而 $\text{CH}_c=\text{CH}_2$ 官能基上, H_c 受兩邊 CH_2 -及 $=\text{CH}_2$ 的偶合形成多重峰的吸收, 再 5.76 ppm, H_c 與 H_b 為反式立體位置, 有較大的偶合常數, 偶合常數為 16.1Hz, 而與 H_a 的偶合常數很小, 所以仍是二重峰的型態, 再 5.00 ppm 處 H_a 與 H_c 為順式, 偶合常數較反式小, 偶合常數為 9.0Hz, 而與 H_b 的偶合常數小, 也會呈現二重峰, 出現在 4.87 ppm 的位置, H_d 受 $\text{C}=\text{C}$ 雙鍵的拉電子作用, 而周圍有 H_e 和 H_c 的偶合, 呈現四重峰, 再 2.01 ppm 處, 此光譜氫的面積為

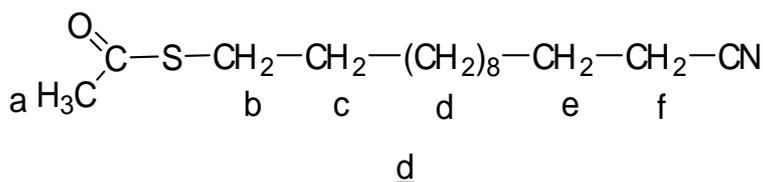
將 a 與 Lithium bromide 再 THF 溶液中迴流,進行親核性取代反應,經萃取、層析後得到無色油狀液體 b,再 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中接 Br 基的 H_h 受到 H_g 耦合分裂為三重峰,因 Br 的拉電子作用使 H_h 出現在 downfield 3.38ppm 處,再 5.76 ppm 四重峰,得知 $\text{C}=\text{C}$ 雙鍵仍然存在,光譜氫的面積為 $\text{H}_a:\text{H}_b:\text{H}_c:\text{H}_d:\text{H}_e:\text{H}_f:\text{H}_g:\text{H}_h = 1:1:1:2:2:10:2:2$,再 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中 C_h 因 Br 的拉電子作用,使 C_h 往 downfield 方向稍微移動,再 34.00 ppm 處,結構如下:



先將氰甲烷與正丁基鋰(n-Buthyl lithium)在 THF 溶液中於低溫下進行脫氫反應生成 $^{\ominus}\text{CH}_2\text{CN}$,在加入 b 進行親核性取代反應,經萃取、層析後的到無色油狀液體 c,在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中接 CN 基的 H_h 受到 H_g 耦合分裂為三重峰,又因為 CN 的拉電子作用使 H_h 出現在 downfield 2.33 ppm 處,而 5.76 ppm、5.00 ppm、4.87 ppm、2.00 ppm 都有吸收峰, $\text{C}=\text{C}$ 雙鍵仍然存在,光譜氫的面積為 $\text{H}_a:\text{H}_b:\text{H}_c:\text{H}_d:\text{H}_e:\text{H}_f:\text{H}_g:\text{H}_h = 1:1:1:2:2:12:2:2$,在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中 120 ppm 處有小根的吸收峰,為四級碳得 CN 官能基的吸收,結構如下:

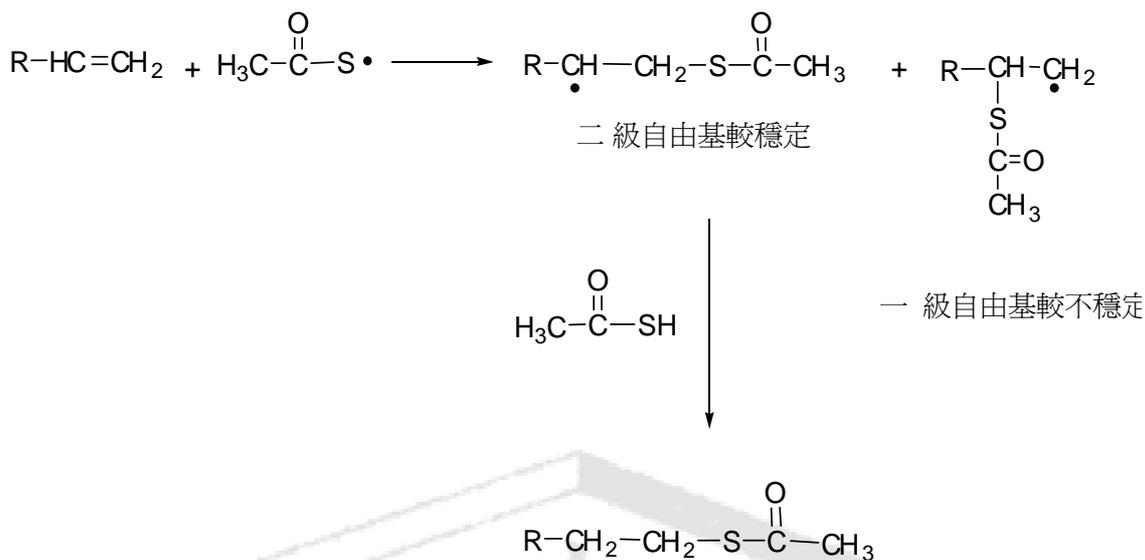


將 c 與 thioacetic acid 再 CH_2Cl_2 溶液中進行照光反應,經萃取、層析後得到黃色固體 d,在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中 5.76 ppm、5.00 ppm、4.87 ppm、2.00 ppm 都不見,故 $\text{C}=\text{C}$ 雙鍵的吸收已不存在,而接 $\text{CH}_3\text{COS-}$ 的 H_b 受到 H_c 耦合分裂為三重峰,因硫的拉電子作用使 H_b 出現在 2.31 ppm,而 H_a 因旁邊無 H 可以耦合和 $\text{C}=\text{O}$ 的拉電子作用,出現在 2.30 ppm 呈單重峰,光譜氫的面積為 $\text{H}_a:\text{H}_b:\text{H}_c:\text{H}_d:\text{H}_e:\text{H}_f = 3:2:2:16:2:2$,在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中,120 ppm 仍有 CN 的吸收峰,而 $\text{C}=\text{O}$ 雙鍵的吸收峰出現在 195.83ppm,結構如下:



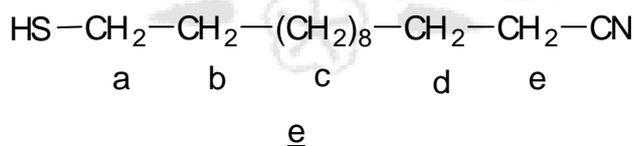
此產物只見到 $\text{CH}_3\text{COS-}$ 接尾端的 d 結構,並沒有接在中間 C_e 碳上的產物,這是因為反應時會產

生 $\text{CH}_3\text{COS}\cdot$ 自由基,當他攻擊尾端碳時產生二級自由基,比攻擊 C_e 上所產生的一級自由基來的穩定,故只得到 d 化合物,反應機構如,下圖三



圖三

將 Hydrazine monohydrate 再甲醇溶液中迴流進行脫氫反應,經萃取、層析後得到白色固體,在 IR 光譜中 2250 仍有 CN 存在,在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中,2.30 ppm 單重峰的吸收不存在,而接在 SH 得 H_a 2.34 ppm 得三重峰,仍然存在,在 2.68 ppm 的 H_e 也存在,光譜氫的面積為 $\text{H}_a:\text{H}_b:\text{H}_c:\text{H}_d:\text{H}_e:2:2:16:2:2$,在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中 CN 120 ppm 的吸收仍然存在,得知反應物生成化合物 e.



第四章 結論

利用 10-Undecen-1-ol 化合物經一系列官能機轉移後,可以得到碳數增加 2 的 13-Cyanotridecanethiol 化合物,在實驗過程中也曾經利用 10-Undecen-1-methanesulfonate 直接與 $^0\text{CH}_2\text{CN}$ 低溫下反應,發現並未能獲得 12-tridecen-1-cyanide 之產物,未來將把此化合物鍍於金屬表面上觀察它與血液的相容性.