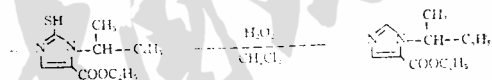


利用旋光化合物R-(+)- α -甲基苄胺直接合成依托咪酯

彭震云 (徐州医学院化学教研室, 徐州 221002)

摘要 以旋光化合物R-(+)- α -甲基苄胺为起始原料经缩合, N、C-甲酰化, 环合及脱硫直接合成依托咪酯, 不需拆分, 工艺简便, 总收率达47%。

依托咪酯(Etomidate)(4)化学名为R-(+)-1-(1-苯乙基)-1-氢-咪唑-5-羧酸乙酯, 是一种速效、持效时间短的静脉麻醉药, 其特点是高效低毒, 对心血管和呼吸系统影响轻微^[1]。国内于1979年研制成功, 是先合成消旋体, 经拆分而获得^[2]。本文是以R-(+)- α -甲基苄胺为起始原料, 和氯乙酸乙酯缩合后进行N、C-甲酰化, 再用硫氰酸钾在酸性条件下环合, 生成巯基依托咪酯, 经脱硫直接获得右旋体, 即依托咪酯, 不需要拆分, 总收率达47%, 合成路线如下:



R-(+)- α -甲基苄胺和氯乙酸乙酯在第三胺存在下缩合为R-(+)-N-(α -甲基苄基)甘氨酸乙酯(1), 不需分离直接进行N-甲酰化, 生成稳定的R-(+)-N-(α -甲基苄基)-N-甲酰基甘氨酸乙酯(2), 用甲酸乙酯在乙醇钠存在下将2进行C-甲酰化, C-甲酰物是以烯醇的钠盐形式存在于水提取液中, 用硫氰酸钾环合生成巯基依托咪酯(3)之前, 要用计算量的盐酸中和, 所加盐酸除钠盐及硫氰酸钾消耗的量外, 还应过量10%左右, 使反应液维持适当的酸度, 酸度过高或过低都不利于环合反应的

进行。环合后固体的析出要在逐步冷却的情况下进行, 时间较长。若预先制备晶种, 固体的析出就会方便得多。脱硫可采用稀硝酸或过氧化氢氧化, 本文是分批将3加到35°C左右的过氧化氢中, 加入的速度过快, 温度明显上升, 发生树脂化而影响收率。

实验部分

R-(+)-N-(α -甲基苄基)-N-甲酰基甘氨酸乙酯(2)

将R-(+)- α -甲基苄胺12.1 g (0.1 mol) 三乙胺10.1 g (0.1 mol) 及氯乙酸乙酯12.3 g (0.1 mol) 溶于25 ml 甲苯, 于70—75°C搅拌12 h, 水洗除去三乙胺盐后用无水硫酸镁干燥。加入98%的甲酸13.9 g (0.3 mol), 回流脱水, 除尽水后依次用水、饱和碳酸氢钠溶液及水洗至中性, 干燥后蒸去甲苯, 减压蒸馏, 收集175—180°C/0.4 kPa 馏份, 得淡黄色液体18.9 g, 收率80%, $[\alpha]_D^{25} = +60$ —63°(1%乙醇)。

R-(+)-1-(1-苯乙基)-2-巯基咪唑-5-羧酸乙酯(3)

将乙醇钠7.2 g (0.105 mol) 悬浮于100 ml 无水甲苯中, 加入223.6 g (0.1 mol), 滴加甲酸乙酯22.2 g (0.3 mol), 于室温下搅拌6 h, 放置过

夜。反应物用水提取三次,每次 30 ml。合并水提取液,于室温下滴加浓盐酸约 24 ml (0.27 mol),加入适量乙醇使反应液成均相。然后加入硫酸氰钾 14.5 g (0.15 mol) 溶于 80 ml 水的溶液,于 40°C 左右搅拌 12 h,逐步冷却至 5°C 以下,同时搅拌,直至固体析出完全,此过程约 10 h。过滤、水洗,干燥后得白色固体 19.3 g,收率 70%, mp 83—86°C。此为巯基依托咪酯粗品,不须精制可直接用于下一步反应。为测熔点,用乙醇水重结晶, mp 90—1°C, $[\alpha]_D^{20} = +210^\circ (1\% \text{ 乙醇})^{[3]}$ 。

R-(+)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(4)

于 35°C 左右将 3 的粗品 27.6 g (0.1 mol) 分批加入 30% 的过氧化氢 176 ml (1.2 mol) 中,加完后继续搅拌 1 h。然后用碳酸氢钠中和至 pH 7,用二氯甲烷提取,干燥后除去溶剂。残留物固化后用异丙醚重结晶,得白色固体 20.8 g (4),收率 85%, mp 67.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ (1\% \text{ 乙醇})^{[4]}$ 。元素分析: $C_{14}H_{16}N_2O_2$ C、H、N 实验值与计算值偏低 0.2%。IR(KBr) cm^{-1} 3062 3027 2850 1700

(C=O) 1600 1580 (苯环) 1520 (咪唑环) 1205 (C-O) 765 710. 1H -NMR($CDCl_3$) δ 7.80 d 2H (咪唑-H), 7.1—7.4 m 5H (Ar-H), 6.38 q 1H (N-CH) 4.24 q 2H (O-CH₂), 1.84 d 3H (CH-CH₃), 1.28 t 3H (CH₂-CH₃). MS(m/z) 244 (M⁺) 199 105 104 103 95 79 78 77。

参 考 文 献

- 1 朱银南, 吴珏. 乙咪酯的药理作用和临床应用. 国外医学麻醉与复苏分册, 1986, 5(1): 7
- 2 上海医药工业研究院. 催眠镇静麻醉药甲苄咪唑试制研究. 医药工业, 1979, 4: 18
- 3 Godefroi EF, Janssen PAG and Eycken CAM. DL-1-(Arylalkyl)imidazole-5-carboxylate Esters. J Med Chem. 1965, 8:220
- 4 Roevens LFC, Heykants JJP and Helsens WAM. 1-(1-Phenylethyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid esters, their enantiomers and acid salts. Ger Offen. 1976 2609573. (CA 85 192739x)