

氨氧乙胺二盐酸盐的合成

刘滔(浙江大学药学院,浙江 杭州 310031)

摘要:目的 研究抗抑郁药氟伏沙明的中间体氨氧乙胺二盐酸盐的合成方法,使之适合工业化生产。方法 以邻苯二甲酸酐为原料,经开环、缩合、取代、胍解、酸水解等步骤制得目标化合物氨氧乙胺二盐酸盐。结果 合成产物的化学结构经红外光谱和核磁共振氢谱确证,总收率可达 39.4%。结论 此方法适合于工业化大生产。

关键词:氨氧乙胺二盐酸盐;合成

中图分类号:R971.43;TQ460

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2004)06-0471-02

Synthesis of 2-aminoxy-1-aminoethane dihydrochloride

LIU Tao (College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the synthetic method of 2-aminoxy-1-aminoethane dihydrochloride. **METHOD** The objective compound was synthesized by steps of ring opening, condensation, hydrazinolysis and hydrolysis, starting from phthalic anhydride.

RESULTS The chemical structure of synthetic product was confirmed by IR and ¹H NMR, the total yield was a amount to 39.4%.

CONCLUSION This synthetic route is practical.

KEY WORDS: 2-aminoxy-1-aminoethane dihydrochloride; synthesis

氨氧乙胺二盐酸盐已被发现是多种鸟氨酸脱羧酶的强效抑制剂,它同样也可抑制参与聚胺生物合成过程的其他酶系^[1],同时,它也是抗抑郁药氟伏沙明、氟伏沙明的重要中间体,可利用它合成多种抗抑郁症药物。

笔者在国内尚未见有合成路线的报道。文献报道的合成路线,主要有以下两种,①以 2-(N-乙氧甲酰胺)-乙氧氨基甲酸乙酯为原料,经 Ba(OH)₂ 水解、盐酸酸化后制得目标化合物^[2];②以苯羟肟酸和 β-溴乙基邻苯二甲酰亚胺为起始原料,经缩合、胍解和酸水解制得目标化合物^[1]。方法①虽然反应容易进行,但此步反应的收率不高,仅为 50.7%,而且反应起始物 2-(N-乙氧甲酰胺)-乙氧氨基甲酸乙酯国内未有市售,若按传统方法制备则势必增加反应步骤,使生产成本增高。笔者参照文献^[1,3]的方法,以市售的价廉的邻苯二甲酸酐为起始原料,经开环制得 β-溴乙基邻苯二甲酰亚胺,然后在醇钠存在下进行缩合,得 N-[2-(苯甲酰胺氧基)乙基]邻苯二甲酰胺,经胍解,浓 HCl 水解,得到目标产物。笔者改进了苯羟肟酸和 β-溴乙基邻苯二甲酰亚胺缩合这一步。通过实验发现,原文献报道是以 DMF 为溶剂,反应时间较长,如将缩合溶剂改为质子性的乙醇后,反应速度大大加快,仅需 5h 即可;另外此步缩合反应需在醇钠存在的条件下进行,而醇钠需新鲜制备,因此采用乙醇为溶剂可减少实验操作步骤,特别适合工业化生产。本方法具有原料易得,操作易控制,容易实现工业化等优点。

合成路线见图 1。

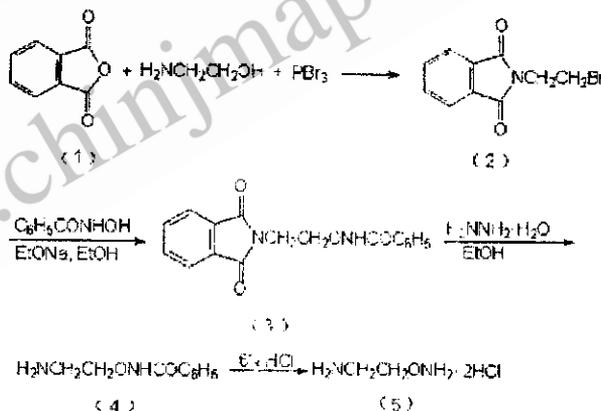


图 1 氨氧乙胺二盐酸盐的合成路线

Fig 1 The synthetic route of 2-aminoxy-1-aminoethane dihydrochloride

1 仪器及试剂

BUCHI melting Point B-540, VECTOR 22 型红外光谱仪, Bruker Avance DMX-500 核磁共振仪。78-1 磁力搅抖器;无水乙醇, CH₂Cl₂, NaOH, 醋酸乙酯均为分析纯。

2 β-溴乙基邻苯二甲酰亚胺(2)的制备

邻苯二甲酸酐 7.4g (0.05 mol), 新蒸的乙醇胺 3.0g (0.05 mol) 加到反应器内, 加热搅拌 1h 至固体全溶后, 冷却至室温, 缓缓滴加 PBr₃ 9.1g (0.03 mol)。加毕升温至 135~140℃ 反应 1.5h 后, 将反应液倒入碎冰中, 充分搅拌, 析出固体, 抽滤, 滤饼用冰水洗涤, 得粗品。用 50% 乙醇 120 mL 重结晶, 得白色固体 9.5g, 收率 74.8%, mp 79~81℃ (文献值^[3] 80~

82 °C)。

3 N-[2-(苯甲酰胺氧基)乙基]邻苯二甲酰胺(3)的制备

苯羟肟酸 11.7g(0.09 mol) 溶于无水乙醇 250 mL 中,加入 EtONa 5.8g(0.09 mol)和 β -溴乙基邻苯二甲酰亚胺 19.8g(0.08 mol),室温反应 5h。减压回收溶剂后,加入 0.1 mol/L NaOH 溶液 150 mL 和 CH₂Cl₂ 溶液 150 mL,分取有机层。水层用 CH₂Cl₂(100 mL \times 2)提取,合并有机层,干燥。回收溶剂得黄色固体。用乙醇重结晶得淡黄色固体 17.0g,收率 70.3%,mp 74 ~ 177 °C(文献值^[1] 173 ~ 175 °C)。

4 氨氧乙胺二盐酸盐(5)的制备

N-[2-(苯甲酰胺氧基)乙基]邻苯二甲酰胺 5.0g(0.02 mol),乙醇 50 mL,水合肼 12.4g(0.25 mol) 加到反应器内,回流搅拌 3h。减压回收乙醇,立即往残留物(4)中加 6 mol/L HCl 40 mL,回流反应 3h。降温至 0 ~ 5 °C,过滤除去苯甲酸,

滤液回收至干得浅黄绿色粗品。用乙醇-醋酸乙酯重结晶得白色结晶 1.8g,收率 74.9%,mp 179 ~ 182 °C(文献值^[1] 181 ~ 183 °C)。IR (KBr) cm⁻¹: 3 424, 3 028, 1 620, 1 500。¹H-NMR(D₂O) δ : 3.22 (2H, t, -CH₂N); 4.22 (2H, t, -OCH₂-)

参考文献

- [1] Marvin CP, Stephen AS. An improved synthetic route to aminoxypropylamine (APA) and related homologs [J]. Synth Commun, 1989, 19(3 & 4): 339.
- [2] McKay AF, Garmaise DL, Paris GY, *et al.* Bacteriostats. III. Hydroxamines and their derivatives [J]. Can J Chem, 1960, 38: 343.
- [3] Soine TO, Buchdahl MR. β -Bromoethylphthalimide [J]. Org Synth, 1972, 5(2): 106.

收稿日期: 2003-10-30