

对-胍基苯甲酸盐合成工艺改进

赵煜松¹, 陈宝泉¹, 张嫡群² (1. 河北省药物研究所, 石家庄 050061; 2. 河北医科大学, 石家庄 050017)

摘要:目的 改进对-胍基苯甲酸盐合成工艺。方法 以溴乙烷替代碘甲烷进行烷基化反应。结果 反应条件温和, 原料价廉易得, 提高中间体产品质量及稳定性, 总收率 60.9%。结论 适于工业化生产。

关键词: 合成; 对-胍基苯甲酸; 中间体

中图分类号: R975; TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2006)02-0120-02

Improved Synthesis of 4-guanidinobenzoic acid

ZHAO Yu-song¹, CHEN Bao-quan¹, ZHANG Di-qun² (1. *Hebei Provincial Institute of Materia Medica, Shijiazhuang* 050061, China; 2. *Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, China)

ABSTRACT: **OBJECTIVE** To improve the synthetic process of 4-guanidinobenzoic acid. **METHODS** By this method, iodomethane was replaced with bromoethane. **RESULTS** The overall yield was 60.9%. **CONCLUSION** The process is simple and suitable for industrial production.

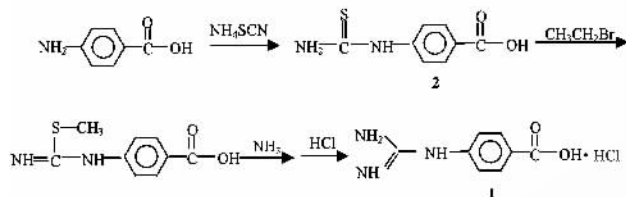
KEY WORDS: synthesis; 4-guanidinobenzoic acid; intermediate

对-胍基苯甲酸盐(1)是合成急性坏死性胰腺炎治疗药甲磺酸萘莫司他(Nafamostat Mesilate)^[1]的重要中间体。1本身具有较强的抗生育活性^[2], 以1为中间体, 也可合成一些新的避孕药。传统工艺是采用对-氨基苯甲酸与硫氰酸铵生成对硫脲基苯甲酸(2), 并以碘甲烷为烷基化试剂与之反应, 经氨水氨基化后得1。第一步反应后处理繁琐, 工

作量很大, 收率 80%, 通过改变工艺, 以乙醇回流处理, 除去杂质, 工作量减少一半以上, 收率可达 93%; 而第二步反应按文献方法^[3]制备1时碘甲烷价格昂贵, 生产成本低, 产品在空气中放置迅速变红, 活性炭脱色、重结晶也不能完全除去, 给工业化生产带来困难。溴乙烷代替碘甲烷后, 可得白色晶体, 产物稳定性好, 不变色, 收率亦较高, 此外溴乙烷价格较

作者简介: 赵煜松(1971—), 硕士, 高级工程师, 河北省药物研究所合成室工作, 主要从事有机合成及新药开发研究。

碘甲烷低得多,降低了生产成本,适于工业化生产,含量 $\geq 98.5\%$ (非水滴定法)。合成路线如下:



1 试剂和仪器

熔点用 RD-1 型熔点仪测定(温度未经校正),红外光谱仪为 Nicolet 5DXB 型, KBr 压片, ZAB-HS 型质谱仪, AR $\times$ 400 核磁共振仪。

2 对硫脲基苯甲酸(2)的制备

将 8g (0.058mol) 对氨基苯甲酸, 6.1g (0.08mol) 硫氰酸铵, 66mL 1mol/L HCl 投入三口瓶中, 加热蒸出溶剂水, 控制溶液温度不超过 130℃, 约 20min 后出现沉淀, 蒸干溶剂, 再加 20mL 95% 乙醇, 加热回流 0.5h, 趁热过滤, 固体用乙醇洗涤二次, 干燥, 得到 10.5g 黄色固体, 收率 93.0%。mp $\geq 330^\circ\text{C}$ 。

3 对-胍基苯甲酸盐盐酸盐(1)

将 8.2g (0.042mol) 对硫脲基苯甲酸, 5.5g (0.158mol) 溴乙烷, 58mL 干燥乙醇(无水乙醇经镁处理), 加入三口烧瓶中, 搅拌加热, 回流 1h, 常压蒸出溶剂, 冷却后, 加入 30mL 浓氨水加热, 使溶液保持微沸 4h 后, 蒸馏至开始有固体析出时

停止加热, 冷却静置, 析出大量固体, 抽滤, 固体用水洗后, 加 16mL 4mol/L 盐酸, 48mL 乙醇, 加热回流 1h, 冷却后加乙醚, 析出沉淀, 过滤, 所得固体用乙醚洗二次。固体直接用乙醇-水(4:1)重结晶, 所得纯品干燥至恒重, 得到白色粉末 4.5g, 收率 65.5%, mp 268℃(文献值 mp 268℃^[3])。IR ν (KBr) cm^{-1} : 3384, 3295, 1670, 1631, 1701, 1383; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ :

7.32-7.98(8H, m, arom H and H_2N^+), 10.5(1H, s, —NH—), 12.9(1H, —COOH); MS-FAB m/z : 179($M+1$), 137, 120(基峰), 44。

参考文献

- [1] Aoyama T, Okutome T, Nakayama T, *et al*. Synthesis and structure-activity of protease inhibitors. IV. Amidinonaphthols and related acyl derivatives[J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33(4):1458.
- [2] 仲伟国, 曹霖, 吕加国. 顶体蛋白酶抑制剂 KF-950 对大鼠精子的影响[J]. 生殖与避孕, 2000, 20(6):333.
- [3] Fujii A, Bush JH, Shores KE, *et al*. Probiotics: antistaphylococcal activity of 4-aminocyclohexanecarboxylic acid, aminobenzoic acid, and their derivatives and structure-activity relationships[J]. J Pharm Sci, 1977, 66(6):844.

收稿日期: 2004-11-16