

6-胍基己酸盐的合成

姚金烽, 杨文革, 沈磊, 赵晓磊, 陆修涛, 胡永红
(南京工业大学制药与生命科学学院, 江苏 南京 210009)

摘要:以己内酰胺为原料水解得 6-氨基己酸, 再与 S-甲基异硫脲硫酸盐反应生成 6-胍基己酸, 然后经盐酸酸化制得 6-胍基己酸盐。对 6-氨基己酸和 6-胍基己酸的合成工艺进行改进, 提高了收率。总收率为 70.4%。

关键词: 6-胍基己酸盐; 己内酰胺; 合成

中图分类号: TQ460.31

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)07-0057-02

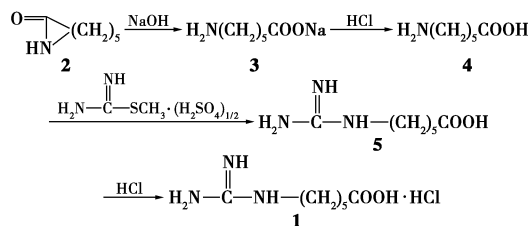
Synthesis of hydrochloric 6-guandinyl hexanoic acid

YAO Jin-feng, YANG Wen-ge, SHEN Lei, ZHAO Xiao-lei, LU Xiu-tao, HU Yong-hong
(College of Life Science and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

Abstract: Hydrochloric 6-guandinyl hexanoic acid is synthesized from caprolactam by the hydrolyzation to give 6-amino hexanoic acid which is subjected to reaction with S-methylisothioureasulfate to obtain 6-guandinyl hexanoic acid, then reacted with dilute hydrochloric acid followed by 6-guandinyl hexanoic acid salt formation. The method has been improved in the process of synthesis of 6-aminocaproic and 6-guandinyl hexanoic acid and the total yield can be increased to 70.4%.

Key words: hydrochloric 6-guandinyl hexanoic acid; caprolactam; synthesis

6-胍基己酸盐(1)是合成顺胍基烷羧酸苯酯类物质如甲磺酸加贝酯(gabexate meisilate)的重要中间体, 该类化合物临床用于治疗急性胰腺炎、慢性胰腺炎的急性发作、术后急性胰腺炎等急性症状的改善^[1]。也有报道 6-胍基己酸盐可作为配体合成新型磁性亲和吸附剂^[2]。笔者参考文献[3-7]合成 1。文献[3]合成 6-氨基己酸 4, 采用盐酸水解己内酰胺 2, 阳离子交换树脂分离得 4, 操作复杂, 收率低。本研究改用氢氧化钠水解 2, 得到 6-氨基己酸钠 3, 稀盐酸中和得 4, 操作简单, 成本较低, 提高了收率 89.3% (文献[3]收率 74.3%)。文献[4-6]合成 6-胍基己酸 5, 将 4 的高温水溶液加到 S-甲基异硫脲硫酸盐的碱性溶液中得 5, 而笔者改将 4 的常温水溶液滴加到冰盐浴冷却的 S-甲基异硫脲硫酸盐的碱性溶液中, 低温反应, 减少了 S-甲基异硫脲硫酸盐与氢氧化钠的副反应^[8], 提高了收率 (86.4%, 文献[4]收率 51.9%)。本研究参考文献^[6-7]合成 1, 将 5 溶于热的稀盐酸得 1, 收率 91.2% (文献[7]收率 90%)。合成路线 (图 1)。以 2 计总收率 70.4%。反应过程如下:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用 X-4 型数字显示显微熔点仪 (北京泰克仪器有限公司) 测量; 核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 用 AVANCE AV-500 型核磁共振仪 (溶剂二甲亚砜, 内标 TMP) (瑞士 BRUKER 公司) 测定; 试剂均为市售分析纯; 溶剂水为实验室自制双蒸水。

1.2 合成

1.2.1 6-氨基己酸(4)的合成

将 113 g (1 mol) 化合物 2、450 mL (4 mol/L, 1.8 mol) NaOH 溶液加入到 1 L 三口烧瓶中, 加热回流 1.5 h, 冷却至室温, 得 3 的水溶液, 滴加 2 mol/L 稀盐酸中和至 pH = 7 ~ 8, 溶液减压蒸至近干, 加入 400 mL 乙醇, 冷却析晶, 抽滤, 滤饼用甲醇-水 (体积比 4:1) 重结晶, 常压红外干燥, 得 117.1 g 白色晶体 4, 收率 89.3%, 熔点 203 ~ 204 °C (文献[3]收率

74.3%, 熔点 204 ~ 205℃)。

1.2.2 6-胍基己酸(5)的合成

将 69.5 g (0.5 mol) S-甲基异硫脲硫酸盐、126 mL (4 mol/L, 0.504 mol) NaOH 溶液加至 500 mL 三口烧瓶中, 0℃ 搅拌下, 滴入含 66 g (0.504 mol) 4 的水溶液 80 mL, 加毕, 0℃ 搅拌 1 h, 缓慢升至室温搅拌过夜。抽滤, 滤饼依次经水和乙醇洗涤, 常压红外干燥, 得 74.8 g 白色粉末 5, 收率 86.4%, 熔点 > 290℃ (分解) [文献[4] 收率 51.9%, 熔点 281 ~ 300℃ (分解)]。

1.2.3 6-胍基己酸盐(1)的合成

将 35 g (0.202 mol) 5 加入到 75 mL (3 mol/L, 0.225 mol) 稀盐酸中, 60℃ 搅拌反应 0.5 h, 热抽滤, 滤液冷却后静置析晶, 过滤, 滤饼用乙醇重结晶, 常压红外干燥, 得 38.7 g 白色晶体 1, 收率 91.2%, 熔点 165 ~ 167℃ (文献[7] 收率 90%)。以 2 计总收率 70.4%。质谱 (m/z): 174 ($M+1$)⁺。¹H-NMR 符合结构特征。

2 讨论

本文改进了 6-氨基己酸和 6-胍基己酸的合成工艺。文献[3]用盐酸水解己内酰胺, 由于己内酰胺水解开环是可逆反应, 生成的 6-氨基己酸分子间和分子内会发生缩合, 使收率降低, 而本文改用氢氧化钠水解己内酰胺生成 6-氨基己酸钠, 避免了缩合反

应, 有利于正反应, 提高了收率。文献[4-6]合成 6-胍基己酸, 由于该反应放热, 温度升高, S-甲基异硫脲硫酸盐会与氢氧化钠反应生成副产物双氰胺和恶臭甲硫醇气体^[8], 污染环境且降低了产物纯度和收率, 本文改在低温 0℃ 下反应, 减少了副反应, 提高了收率。以己内酰胺为起始原料, 目标化合物 6-胍基己酸盐总收率 70.4%。

参考文献

- [1] 邵润轩, 赵平, 林种玉. 甲磺酸加贝酯治疗急性胰腺炎[J]. 中国综合临床, 1999, 15(6): 569-570.
- [2] 董聿生, 梁峰, 常建华, 等. 磁性琼脂糖亲和吸附剂的合成与应用[J]. 西北大学学报, 2001, 31(2): 121-123.
- [3] 崔焕如. 利用己内酰胺制取氨基己酸[J]. 河北化工, 2003(4): 24-25.
- [4] Guentier W, Anna-Maria F, Wieland S. Syntheses and hypoglycemic activities of ethyl esters, and various amides, of *w*-guanidino fatty acids with medium chain length[J]. Hloppe-Seyler's, Z Physiol Chem, 1980, 361(1): 41-50.
- [5] Horning E C, Brand E, Brand F C, et al. Organic Synthesis[M]. 北京: 北京科学出版社, 1964: 271-272.
- [6] Satoh T, Muramatsu M, Ooi Y, et al. Medicinal chemical studies on synthetic proteaseinhibitors. trans-4-guanidinomethylhexanecarboxylic acid aryl esters[J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33(2): 647-654.
- [7] 舒平, 戴华诚. 抗胰腺盐药甲磺酸加比沙的合成[J]. 现代应用药学, 1994, 11(1): 30-31.
- [8] 钱佐国, 孙明昆, 周曾昊, 等. 合成甲硫醇的一种改进方法[J]. 青岛海洋大学学报, 1995, 25(3): 327-330. ■

(上接第 56 页)

参考文献

- [1] Qiu J, Nagaoka H, Zhang M, et al. Degreasing treatment of tofu refuse and mechanical properties of its biodegradable polymer composites[J]. J of Polym Sci and Tech, 2008, 65(5): 342-348.
- [2] Jacob J, Ramaswamy M, Mrinal B. Evaluation of compatibility and properties of biodegradable polyester blends[J]. Journal of Polymer Science:

Part A. Polymer Chemistry, 2002, 40: 2003-2014.

- [3] Ramaswamy M, Mrinal B, Jacob J, et al. Synthesis and characterization of functional aliphatic copolyesters[J]. Journal of Polymer Science: Part A. Polymer Chemistry, 2002, 40: 3232-3239.
- [4] Tsukiyama E, Fujimaki T. Biodegradable plastics and polymers[J]. Elsevier: Amsterdam, 1994: 150.
- [5] Wendworth S A, Sharp J H. Kinetic analysis of thermogravimetric data [J]. Anal Chem, 1969(14): 2062. ■

霍尼韦尔推出能源解决方案 帮助流程行业制造商提升能源效率

霍尼韦尔日前推出了新的能源管理解决方案, 该解决方案由一系列现有以及最新的硬件、软件以及相关服务组合而成, 方便用户度身定制, 并能够帮助提升能源效率且降低温室气体排放。该解决方案面向流程行业制造商, 特别是如精炼、石化以及造纸和制浆等高耗能企业。

该解决方案组合中的显著特性是增加的霍尼韦尔新型能源仪表板, 该仪表板能够从多种仪表和系统中收集信息, 并针对动态能源目标跟踪能耗, 获取并分析这些数据, 帮助

用户了解关键能源指标以及它们如何影响整体能源消耗。能源仪表板将于 2009 年第四季度进行销售, 方便用户能够制定具体目标来节省高达 25% 的能耗成本, 以及减少高达 440 万 t/a 的温室气体排放, 并能够针对这些目标进行具体实际运营记录。

欲了解更过关于能源管理解决方案以及霍尼韦尔其他解决方案帮助用户提升商业运营表现, 请访问: www.honeywell.com/ps。(王法)