

合成精胺盐酸盐的新方法

丁 军 蒋立建 黄 斌
(东南大学化学化工系, 江苏南京 210096)

摘要:以糖精为原料合成精胺。用 1,4-二氯丁烷将糖精烷基化,然后将所得烷基化产物 1,6-二(邻酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(Ⅰ)在碱性条件下水解得到 1,6-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(Ⅱ),(Ⅱ)再与丙烯腈进行 Michael 加成反应,生成 4,9-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-4,9-二氮杂十二二腈(Ⅲ),在双催化剂(Raney Ni-Pd/C)存在下使Ⅲ催化加氢生成 5,10-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,5,10,14-四氮杂十四烷(Ⅳ),后者在盐酸中水解生成精胺盐酸盐(Ⅴ),总收率达到 26%。

关键词:精胺;催化氢化;糖精;合成

中图分类号:TQ226.31

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)12-0035-03

A new method to prepare spermine

DING Jun, JIANG Li-jian, HUANG Bin

(Department of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China)

Abstract: A new method for preparing spermine from saccharin is presented. Saccharin was alkylated by 1,4-dichlorobutane obtaining 1,6-bis(o-acyl-benzenesulfonyl)-1,6-diazahexane (I) which is hydrolyzed in alkaline aqueous solution and 1,6-bis(o-hydroxylformyl)-benzenesulfonyl)-1,6-diazahexane (II) was obtained. Compound (II) reacted with acrylonitrile in the presence of sodium hydroxide resulting in 4,9-bis(o-hydroxylformyl)-benzenesulfonyl)-4,9-diazalaurodinitrile (III), by which 5,10-bis(o-hydroxylformyl)-benzenesulfonyl)-1,5,10,14-tetraazatetradecane (IV) was obtained by hydrogenating with Raney Ni and Pd-charcoal as catalyst. Spermine tetrahydrochloride (V) was produced by hydrolysis of compound (IV) in hydrochloric acid. The yield of spermine tetrahydrochloride is higher than 26%.

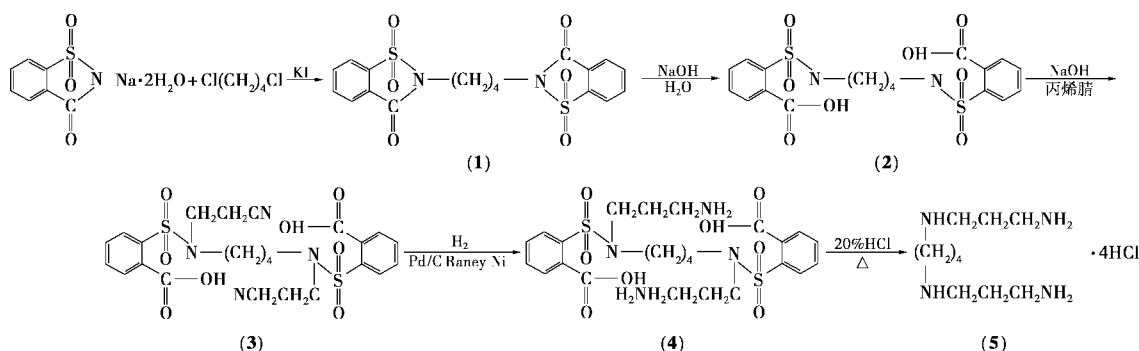
Key words: spermine; catalytic hydrogenation; accharin; synthesis

精胺是一种多胺,广泛存在于各种生命物质中,在生命体的新陈代谢中起着重要作用^[1-2]。近年来发现精胺在肿瘤的发生、发展、治疗方面与细胞的增殖、分化、凋亡、细胞内信号传递和组织损伤的修复等过程有关,其合成及代谢过程更受到了极大重视^[3],精胺合成抑制剂可作为一种抗肿瘤药物或肿瘤放疗及毒性更强的化疗药物用药间歇的辅助药物^[4],也是抗凝血药物的合成原料^[5];而其盐酸盐是一种良好的抗肿瘤药物,能很好地抑制白血病和各种块状肿瘤,也可用于治疗囊性纤维化^[6]。1924 年 Rosenheim 通过 $\text{PhO}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ 与 1,4-丁二胺反应后

再与氨反应得到精胺,该方法反应步骤较少,但选择性较差,反应总收率低。后也有使用 1,4-丁二胺和丙烯腈反应制备精胺,提高了精胺的产率和产量,但原料昂贵,催化加氢反应条件苛刻^[7-8],总收率约 20%。

笔者在以糖精为原料合成氮杂冠醚方法^[9]的基础上,设计了以廉价糖精为原料合成精胺盐酸盐的路线,尽管步骤较多,但是原料价格便宜,反应条件温和,单步反应收率较高,精胺盐酸盐的总收率可达到 26%。

1 合成路线



收稿日期:2004-08-27

作者简介:丁军(1975-),男,硕士生;蒋立建(1961-),男,博士,教授,从事有机合成研究,通讯联系人,025-83272374-804,lijiang@jlonline.com。

首先在催化剂 KI 存在下,用 1,4-二氯丁烷将糖精烃基化,然后将所得烃基化产物(1)在碱性条件下水解得到化合物(2),使水解产物与丙烯腈进行 Michael 加成反应,加成产物(3)在双催化剂(Raney Ni-Pd/C)存在下催化加氢生成带邻羟基甲酰基苯磺酰基保护基的精胺(4)^[12],后者在 20% 盐酸溶液中水解生成目标产物精胺的盐酸盐(5)。

2 实验部分

2.1 仪器和药品

X4 型显微熔点测定仪,Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪,Bruker AV-500 核磁仪。所用实验药品溶剂均为化学纯,各种溶剂使用前经重蒸提纯,Pd/C 和 Raney Ni 催化剂按文献[10-11]制备。

2.2 1,6-二(邻酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(1)的合成

在 500 mL 三颈瓶中分别加入 60.25 g(0.25 mol)糖精和 6 g 碘化钾,200 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)及 50 mL 甲苯,搅拌升温去水,然后于 110℃,缓慢滴加 25.4 g(0.20 mol)1,4-二氯丁烷。加毕,在 110℃下继续搅拌反应 6 h,反应液冷却后倒入 1 500 mL 冷水中,析出淡黄色固体,过滤并水洗 5~6 次,得到产物(1) 81.06 g,收率 96.5%,熔点 210~212℃。IR(KBr):1 726 cm⁻¹(C=O);1 332 cm⁻¹, 1 160 cm⁻¹(O=S=O)。

(上接第 34 页)

反应温度和时间进行了 L₉(3³) 正交实验(数据略),结果表明反应温度对应的极值最大。随着温度的升高,反应速度加快,但是温度太高,中间体甲脒易分解,产率降低。胍过量和反应时间过长,都会导致副反应发生,不利于反应进行。最后确认最优反应条件是温度 100℃、时间 2 h、物料摩尔比 1:1。

选择乙酸为溶剂,用水合胍代替苯胍,在上述选择的最优条件下进行环化反应,合成 1,2,4-三唑-5-酮母环,共计进行了 3 次平行实验,产率分别为 74.8%、75.6%、75.6%,说明在最优条件下可取得较一致的产率。

3 结论

酰胺缩醛法合成 1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物,方法新颖,工艺简单,反应条件温和,产率较高。除了采用氨基甲酸乙酯外,也可用氨基甲酸甲酯、丙酯和丁酯,不过随着氨基甲酸酯分子中烷氧基碳链

2.3 1,6-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(2)的合成

取化合物(1) 21 g(0.05 mol)置于反应瓶中,加入 80 mL 10% (质量分数,下同) NaOH 水溶液,搅拌回流 3 h,冷却后过滤除去少量不溶物。向滤液中缓慢滴加 20% 盐酸至 pH 值为 1,有白色固体析出,过滤并用水洗涤 5~6 次,干燥得白色固体 21.66 g,用 15 mL DMF 溶液重结晶,得产物(2) 20.84 g,收率 91.78%,熔点 176~178℃。IR:3 434 cm⁻¹, 3 340 cm⁻¹(N-H);1 693 cm⁻¹(C=O);1 332 cm⁻¹, 1 164 cm⁻¹(O=S=O)。

2.4 4,9-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-4,9-二氮杂十二二腈(3)的合成

取化合物(2) 9.08 g(0.02 mol)溶于 65 mL 5% NaOH 溶液中,一次性加入丙烯腈 4.24 g(0.08 mol),于 12~14℃下搅拌 9~10 h 后,滴加 1 mol/L 盐酸调节 pH 值为 1,过滤并用水洗涤 5~6 次得白色固体(3) 10.85 g,用 DMF 重结晶后得 9.32 g,收率 83.2%,熔点 216~218℃。IR:2 252 cm⁻¹(C≡N); 1 701 cm⁻¹(C=O); 1 336 cm⁻¹, 1 160 cm⁻¹(O=S=O)。

2.5 5,10-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,5,10,14-四氮杂十四烷(4)及精胺盐酸盐(5)的合成

取 1.12 g(0.002 mol)化合物(3)溶解于 40 mL 1,4-二氧六环及 10 mL 水的混合溶剂中,加入 0.2 g

的增长,环化反应产率会有所降低。另外,也可用 N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛和氨基甲酸酯反应,生成中间体 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基乙脒,和胍环化反应后得到 3 位取代的 1,2,4-三唑-5-酮衍生物。

参考文献

- [1] 科研喇蒯株式会社. Δ²-1,2,4-トリアゾリン-5-オン誘导体,その嚙おおよびそれを有蟹成分とする抗炎症薬[P]. JP 特开平 2-15069, 1990-01-08.
- [2] Merck Sharp & Dohme Limited. Process for the preparation of 1,2,4-triazolin-5-one derivatives[P]. WO 01/96315A1, 2001-12-20.
- [3] FMC Corporation. Triazolin-5-one herbicides[P]. WO 88/05264, 1988-07-28.
- [4] Agrevo UK Limited. Pesticidal 4-benzyl-1,2,4-triazolin-5-one derivatives [P]. WO 99/07687A1, 1999-02-18.
- [5] 李加荣.[J]. 含能材料, 1999, 7(1): 11-15.
- [6] 李加荣.[J]. 北京理工大学学报, 1998, 18(4): 518-519.
- [7] 李华. 氨基甲酸酯在杂环化合物合成方面的应用研究[D]. 西安: 西北大学化学系, 2003.
- [8] 李华, 刘毅锋, 张娟, 等.[J]. 精细化工, 2003, 20(7): 440-442. ■

5% Pd/C 及 0.2 g Raney Ni, 常压加氢 48 h。反应结束后, 过滤并用二氧六环和水的混合溶剂洗涤 2 次, 将滤液及洗液合并、浓缩后, 向其中加入 30 mL 20% 的盐酸回流 3~4 h, 浓缩并用冷的 50% NaOH 溶液中和至 pH > 10 后, 用氯仿萃取 (3 × 15 mL), 向氯仿相中通入干燥的 HCl 气体, 得到白色固体 0.395 g, 再用绝对乙醇和 12% 稀盐酸重结晶得到精胺盐酸盐(5) 0.255 g, 收率为 36.7%。熔点 310~312℃。¹HNMR(D₂O, 内标为四甲基硅烷) δ: 3.04~3.13(s, 12H); 2.01~2.08(m, 4H); 1.72~1.74(m, 4H)。

3 结果与讨论

3.1 结构表征

化合物(5)的熔点与文献值一致, 其¹HNMR也与文献值及计算值一致, 表明是目的产物。中间产物的 IR 与相应结构相符, 说明反应是按照所设计的合成路线进行的。

3.2 影响糖精烷基化反应的因素

糖精与 1,4-二氯丁烷进行缩合反应时反应条件对产物收率影响较大, 如表 1 所示。

表 1 温度、投料比及催化剂对糖精烷基化反应的影响

| 温度/℃ | n(糖精): n(二氯丁烷) | KI 用量/g | 反应收率/% |
|------|----------------|---------|--------|
| 100 | 2.5 | 6 | 91.24 |
| 110 | 2.5 | 无 | 86.37 |
| 110 | 2.5 | 3 | 88.62 |
| 110 | 2.5 | 6 | 96.52 |
| 110 | 3.0 | 6 | 96.87 |
| 110 | 2.3 | 6 | 85.05 |
| 120 | 2.5 | 6 | 94.70 |

由表 1 可以看出, 催化剂 KI 可以改善糖精与二氯丁烷的反应, 因为碘阴离子是较好的亲核质点, 可以首先取代 1,4-二氯丁烷中的氯阴离子, 生成相应的碘代烷, 碘代烷中的碘原子又是一个较好的离去基团, 使碘代烷较易与糖精反应, 并且反应过程中生成的氯化钠不溶于溶剂 DMF 中, 促使反应向正方向进行。而 n(糖精): n(二氯丁烷) 低于 2.5, 反应收率会大大降低, 但高于 2.5 收率也无明显提高, 因此以 2.5 左右为最佳。温度对反应的影响表明, 反应收率并不是随温度升高而增加, 在 110℃ 反应收率最高。可能温度较低时, 活化分子数相对较少, 不利于反应的进行, 而反应温度过高又会使副反应增多, 因而也使产物收率降低。

3.3 碱浓度对烷基化产物(1)碱水解收率的影响

烷基化产物(1)碱水解时, 将其在 4 倍物质的量 NaOH 水溶液中回流即能完全反应。然而 NaOH 的

浓度对收率有一定影响, 由表 2 可以看出当 NaOH 的质量分数在 4.8%~11.5% 范围内逐渐增加时, 烷基化产物的水解反应收率逐渐增大, 在 9.0%~11.5% 范围反应收率趋于恒定。

表 2 碱浓度对烷基化产物(1)碱水解收率的影响

| NaOH 质量分数/% | 4.8 | 7.4 | 9.1 | 11.5 |
|-------------|------|------|------|------|
| 收率/% | 86.9 | 89.8 | 91.8 | 91.9 |

3.4 影响 Michael 加成反应的因素

为了研究反应条件对 Michael 加成反应的影响, 选择了不同的反应温度、反应时间、配料比和碱浓度进行实验, 结果如表 3 所示。

表 3 反应条件对 Michael 加成反应的影响

| 温度/℃ | n(丙烯腈): n(中间产物 2) | 反应时间/h | NaOH 质量分数/% | 反应收率/% |
|------|-------------------|--------|-------------|--------|
| 10 | 4 | 10 | 2.1 | 52.14 |
| 10 | 4 | 20 | 2.1 | 78.62 |
| 15 | 4 | 10 | 2.1 | 75.96 |
| 20 | 4 | 10 | 2.2 | 52.67 |
| 30 | 4 | 10 | 2.3 | 无产品 |
| 30 | 4 | 6 | 2.3 | 79.16 |
| 50 | 4 | 5 | 2.4 | 无产品 |
| 15 | 4 | 10 | 4.8 | 78.00 |
| 15 | 6 | 10 | 4.8 | 83.21 |
| 15 | 8 | 10 | 4.8 | 82.50 |
| 15 | 6 | 15 | 4.8 | 76.94 |
| 15 | 6 | 20 | 4.8 | 73.61 |

从表 3 可看出, 温度 10~20℃ 及反应时间在 10~20 h 为最佳反应条件。产物(2)与丙烯腈加成时, 随着温度升高, 反应活性随之增加, 但同时副产物也在增加, 温度过高, 由于腈在碱性溶液中发生水解, 甚至得不到相应产品。反应时间的延长, 有利于反应进行完全, 但时间过长, 增加了副反应发生的机会, 使主产物收率降低。为提高反应收率, 反应中控制丙烯腈过量, 丙烯腈/产物(2)摩尔比一般保持在 4~6, 比例过高也不能明显提高产率。而 NaOH 的主要作用是将产物(2)中和成四钠盐, 促进其与丙烯腈的加成, 一般 NaOH 与产物(2)的摩尔比为 4:1 即可。

3.5 加氢工艺的优化

由于化合物(3)存在较大的空间位阻, 单纯用 Pd/C 加氢, 即使反应时间长达 96 h, 其腈基也不能还原为胺基, 而仅有 Raney Ni 存在, 低压下加氢反应也不能顺利进行。但当 Raney Ni 和 Pd/C 共存时, 在水与 1,4-二氧六环(体积比 1:3)的混合溶剂中加氢, 并用少量 NaOH 调节溶液的 pH 值为 9~10, 可以取得良好的加氢效果。

(下转第 40 页)

对于 2 种普硅配制的混凝土,当减水剂的掺量小于 1.2% 时,坍落度损失相对较快;当减水剂的掺量增大到 1.2% 后,坍落度损失则明显变慢。但对于由矿渣水泥配制的混凝土,减水剂掺量为 1% 时,其坍落度损失仍然较好。

2.5 聚羧酸减水剂配制高强混凝土

表 4 聚羧酸减水剂配制高强混凝土

| 混凝土配合比/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ | | | | | 减水剂 | 水灰 质量比 | 坍落度/mm | | | 抗压强度/MPa | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|------|------|-----------|--------|-----|------|----------|------|------|--|
| 水泥 | 粉煤灰 | 矿渣 | 砂 | 石子 | | | 0 h | 1 h | 1 d | 4 d | 7 d | 28 d | |
| 390 | — | — | 733 | 967 | 0.20 | 0.39 | 190 | 200 | — | — | 67.8 | 74.5 | |
| 400 | 100 | — | 688 | 1032 | 0.20 | 0.31 | 190 | 195 | 19.5 | 56.2 | 70.8 | 86.3 | |
| 500 | — | 150 | 620 | 1135 | 0.35 | 0.28 | 205 | 225 | 11.7 | 77.9 | 90.7 | 97.7 | |

由表 4 可知聚羧酸减水剂配制高强混凝土比较理想。在保证力学性能的前提下,混凝土水灰比小,混凝土拌合物流动性好,坍落度保持性也很好,外加剂掺量较低,而且可以大幅度提高掺合料的用量。此外表 4 中采用 390 kg 的低水泥用量也可以配制出 C60 等级的混凝土,外加剂有效掺量仅为水泥的 0.2%,经济上非常可行,也符合绿色高性能混凝土的发展方向。

3 结论

在水溶液中用自由基聚合的方法以丙烯酸、甲基烯丙基磺酸钠、马来酸酐聚乙二醇单甲醚单酯大单体为单体,用过硫酸铵为引发剂合成了具有梳状

一般来说,混凝土的强度与加入水量成反比^[4]。聚羧酸减水剂具有很高的减水作用和坍落度保持能力,可以较大幅度降低单位用水量,使混凝土水灰比降得很低,能用以配制流动性较好的高强和超高强混凝土。

用聚羧酸减水剂制成混凝土,实验结果见表 4。

结构的聚羧酸高性能减水剂。该减水剂具有用量小、减水率高、保坍性能好、引气性低、缓凝性小,其产品性能与德国马贝 X-404、日本花王同类产品性能相当。

参考文献

- [1] Pieer-Claude A. [J]. Cement and Concrete Research, 2000, 30: 1349 - 1359.
- [2] Chemie Linz Gesellschaft mbH, Holderchem Holding AG. Copolymers based on maleic acid derivatives and vinyl monomers, their production and application [P]. US 5369198, 1994 - 11 - 29.
- [3] 张远曙, 储思远. [J]. 工程质量, 2002, 18(6): 35 - 38.
- [4] 张冠伦. 混凝土外加剂原理与应用 [M]. 北京: 中国建筑工业出版社, 1989. ■

(上接第 37 页)

4 结语

本合成路线以廉价的糖精为原料,通过 5 步反应在较为温和的反应条件下得到了精胺的盐酸盐,总产率达到 26%。该方法虽反应步骤较多,但由于反应原料价格便宜,反应条件温和,单步反应收率较高,精胺盐酸盐的总收率也相对较高,是一种颇有前途的合成精胺的方法。

参考文献

- [1] Tabor C W, Tabor H. [J]. Annu Rev Biochem, 1976, 45: 285 - 306.
- [2] Nordlander J E, Payne M J, et al. [J]. J Org Chem, 1984, 49: 133 -

138.

- [3] Pegg A E. [J]. Cancer Research, 1988, 48: 759 - 774.
- [4] Seiler N. [J]. Current Drug Targets, 2003, 4: 565 - 585.
- [5] Brunel Jean-Michel, Letourneux Yves. [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2003, 20: 3897 - 3907.
- [6] Ganem B. [J]. Acc Chem Res, 1982, 15: 290 - 298.
- [7] Israel M, Rosenfield J S, Modest E J. [J]. J Med Chem, 1964, 7: 710 - 716.
- [8] Schultz H P. [J]. J Chem Soc, 1948, 70: 2666 - 2667.
- [9] 蒋立建, 王德芬. [J]. 化学试剂, 1995, 17: 74 - 76.
- [10] 李述文 范如霖. 实用有机化学手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1981. 539.
- [11] 傅献彩. 实用化学便览 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1989. 681.
- [12] Klenke B, Gilbert I H. [J]. J Org Chem, 2001, 66: 2480 - 2483. ■