

“ β 兴奋剂”——克仑特罗的合成研究^{*}

张坐省

(杨凌职业技术学院, 陕西 杨陵 712100)

[摘要] 以苯胺为原料, 通过氨基保护、酰基化、去氨基保护、苯环上双氯代、溴代、胺取代和还原等7个单元反应合成了 β -兴奋剂——“克仑特罗”。并对部分重要中间体和目标物, 通过熔点测定、Beilstein试验、紫外光谱(UV)、红外光谱(IR)、质谱(MS)进行了结构鉴定, 对部分单元反应的条件进行了研究和讨论, 为其类似物的合成提供了一定的理论参考和实践依据。

[关键词] β -兴奋剂; 克仑特罗; 合成; 苯胺

[中图分类号] O621.3³

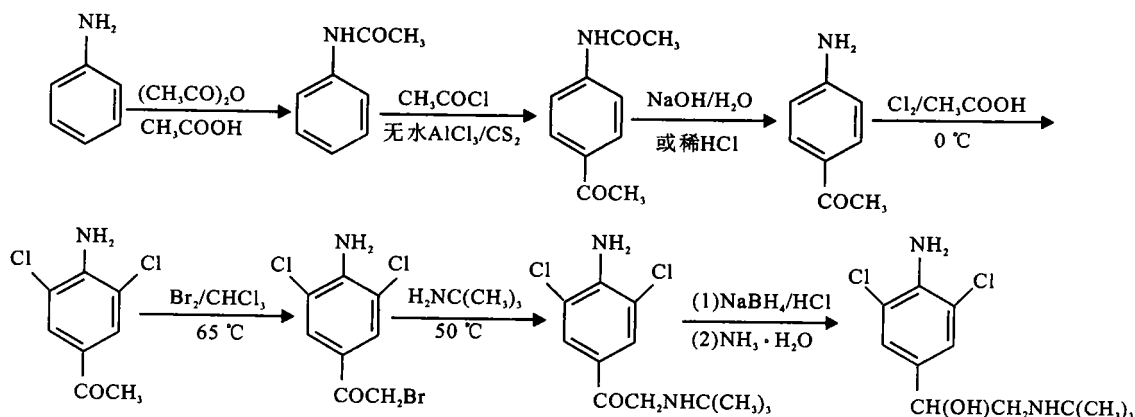
[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2002)06-0225-04

β -兴奋剂(β -肾上腺素受体兴奋剂, β -Adrenergic Agonists)是一类能改善动物肉质品质, 增加胴体瘦肉含量, 减少脂肪沉积并能促进动物生长的含氮有机化合物。由于它们的结构和某些性能类似于肾上腺素, 故被称为 β -肾上腺素受体兴奋剂^[1~4]。早在20世纪50~60年代, 肾上腺素类药物就在临床上用于急救, 治疗哮喘、粘膜充血、止血、过敏反应和妇女产后因子宫收缩引起的剧痛等^[5,6]。到70年代中期, 这类药物作为一种受体兴奋剂在畜牧业上用以改变动物肉质品质, 增加胴体瘦肉含量和降低脂肪沉积^[6]。

β -兴奋剂在畜牧业上的应用前景引起了畜牧学家、化学家、生物学家和医药学家的极大重视。特别是德国、美国等发达国家已在 β -兴奋剂的合成、性能、作用机制、临床实践和应用方面进行了大量的研究。近年来, 由于发现这类物质的残留能导致心脏病的发生, 使其使用受到了限制。目前, 科学家正致力于以结构的调整来合成更理想的具有同样性能类似物, 以促进畜牧业的发展。

“克仑特罗”的化学名称为1-(4-氨基-3,5-二氯苯基)-2-叔丁氨基乙醇。根据其结构特点, 本研究设计的合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器 日立260-10红外分光光度计(溴化钾压片); HMF-74/4693熔点测定仪; MAT-312型质

谱分析仪; PE-2400型碳、氢、氮元素分析仪(美国PE公司); 分子量测定装置; 机械搅拌装置等。

试剂 苯胺(A. R)、高锰酸钾(A. R)、浓盐酸(A. R)、冰醋酸(A. R)、无水醋酸钠(A. R)、无水乙醇(A. R)、甲醇(A. R)、异丙醇

^{*} [收稿日期] 2002-05-08

[作者简介] 张坐省(1961-), 男, 陕西武功人, 副教授, 硕士, 主要从事化学教学和天然有机化合物的分离与合成研究。

(A. R)、乙酸酐 (A. R)、无水 AlCl_3 、乙酰氯 (A. R)、氢氧化钠 (A. R)、氯仿、溴、无水硫酸钠、硼氢化钠、叔丁胺 (A. R)、浓氨水、活性炭等。

1.2 合成方法

乙酰苯胺的合成 按文献 [7, 8] 的方法制备, 产率为 66%, 熔点 $113 \sim 114^\circ\text{C}$, 文献值 $113 \sim 114^\circ\text{C}$; UV 在 250 nm 处有 1 个最大吸收峰, 证明有芳环存在; IR: $3\,205\text{ cm}^{-1}$ (N-H); $3\,180\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{COCH}_3$ 中 C-H); $3\,030\text{ cm}^{-1}$ (芳环上 C-H 伸缩振动); $1\,650\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $1\,600\text{ cm}^{-1}$, $1\,450\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C=C 骨架振动); $1\,550\text{ cm}^{-1}$, $1\,150\text{ cm}^{-1}$, $1\,010\text{ cm}^{-1}$, 960 cm^{-1} , 900 cm^{-1} (芳环 C-H 面内变形振动); 760 cm^{-1} , 690 cm^{-1} (苯环上 5 个相邻氢原子的 C-H 面外变形振动)。

对乙酰氨基苯乙酮的合成 在通风橱内, 将 1 个装有搅拌器、回流冷凝器和平衡滴液漏斗的 3 000 mL 三口烧瓶置于水浴中, 向三口烧瓶中依次加入 0.1 kg 乙酰苯胺、1 500 mL 干燥 CS_2 和 0.4 kg 无水 AlCl_3 。在搅拌下从平衡漏斗中加入 200 mL 乙酰氯, 水浴温度保持在 40°C , 加完乙酰氯后 (约 20 min), 继续加热回流 8 h, 然后, 小心蒸出二硫化碳, 将残留物在搅拌下慢慢倒入含有 100 mL 浓 HCl 的 3 500 mL 冰水中, 得淡黄色沉淀, 过滤, 用水重结晶, 干燥, 得产品 0.952 kg, 产率为 72.6%, 熔点 $167 \sim 169^\circ\text{C}$, 文献值 $168 \sim 170^\circ\text{C}$; UV 在 340 nm 处有 1 个最大吸收峰, 证明有芳环存在; IR: $3\,300\text{ cm}^{-1}$, $3\,275\text{ cm}^{-1}$ (N-H); $3\,185\text{ cm}^{-1}$, $3\,125\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{COCH}_3$ 中 C-H); $3\,050\text{ cm}^{-1}$ (芳环上 C-H 伸缩振动); $1\,675\text{ cm}^{-1}$, $1\,658\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $1\,590\text{ cm}^{-1}$, $1\,530\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C=C 骨架振动); $1\,180\text{ cm}^{-1}$, $1\,010\text{ cm}^{-1}$, 960 cm^{-1} (芳环 C-H 面内变形振动); 846 cm^{-1} , 840 cm^{-1} (苯环上两个相邻氢原子的 C-H 面外变形振动)。

对氨基苯乙酮的合成 在装有搅拌器和回流冷凝器的 1 000 mL 三口烧瓶中, 加入 0.04 kg 对乙酰氨基苯乙酮和 400 mL 4 mol/L NaOH , 油浴加热回流约 2 h, 自然冷至室温, 小心用浓 HCl 酸化至中性, 放置结晶, 过滤, 用水重结晶, 干燥, 得到黄色结晶 0.014 2 kg, 产率为 66.1%, 熔点 $103 \sim 105^\circ\text{C}$, 文献值 $105 \sim 107^\circ\text{C}$; UV 在 242 和 305 nm 处有 1 个最大吸收峰, 证明有芳环存在; IR: $3\,398\text{ cm}^{-1}$, $3\,310\text{ cm}^{-1}$ (芳伯氨基 N-H 伸缩振动); $3\,100\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{COCH}_3$ 中 C-H); $1\,640\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $1\,585\text{ cm}^{-1}$ (N-H 变形振动, 肩峰); $1\,560\text{ cm}^{-1}$, $1\,435\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C=C 骨架振动); $1\,354\text{ cm}^{-1}$, $1\,300\text{ cm}^{-1}$ (C-N 伸缩振动); $1\,130\text{ cm}^{-1}$, $1\,060$

cm^{-1} , $1\,020\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C-H 面内变形振动); 838 cm^{-1} , 810 cm^{-1} (1, 4 二取代苯的 C-H 面外变形振动)。

4-氨基-3, 5-二氯苯乙酮的合成 在装有搅拌器、回流冷凝器和平衡漏斗的 1 000 mL 三口烧瓶中, 加入 0.016 kg 的对氨基苯乙酮和 200 mL 冰醋酸, 放在冰—水浴中冷却, 搅拌使原料溶解, 从平衡漏斗中加入 0.016 kg 溶解在 200 mL 冰醋酸中的氯, 立即将反应混合物倒入预先准备好的 0.8 kg 冰水中, 这时有絮状沉淀生成, 放置, 抽干, 用体积分数 95% 乙醇重结晶, 活性炭脱色, 得极淡的黄色结晶, 干燥, 产量 0.012 6 kg, 产率为 52.1%, 熔点 $162 \sim 164^\circ\text{C}$; Beilstein 试验, 火焰呈蓝绿色, 证明有卤素; IR: $3\,490\text{ cm}^{-1}$, $3\,350\text{ cm}^{-1}$ (芳伯氨基 N-H 伸缩振动); $1\,600\text{ cm}^{-1}$ (C=O); 864 cm^{-1} (1, 3, 4, 5 四取代苯的 C-H 面外变形振动); 705 cm^{-1} (C-Cl)。

4-氨基-3, 5-二氯- α -溴代苯乙酮的合成^[9] 在 500 mL 三口烧瓶中, 加入 0.010 8 kg 4-氨基-3, 5-二氯苯乙酮和 120 mL 干燥的氯仿, 水浴加热至 65°C , 加入溶解在 30 mL 干燥氯仿中的 2.64 mL 溴, 回流 40 min 后, 浓缩至原体积的 1/3, 在 -10°C 下放置结晶, 过滤, 用 20 mL 冷的氯仿和乙醇混合液 (体积比 1:1) 分次洗涤, 用氯仿重结晶, 得淡绿色晶体, 干燥, 得产品约 0.013 5 kg, 产率为 88.6%, 熔点 $140 \sim 145^\circ\text{C}$, 文献值 $140 \sim 145^\circ\text{C}$; UV 在 325 nm 处有 1 个最大吸收峰, 证明有芳环存在; Beilstein 试验, 火焰呈蓝绿色, 证明有卤素; IR: $3\,475\text{ cm}^{-1}$, $3\,340\text{ cm}^{-1}$ (芳伯氨基 N-H 伸缩振动); $1\,598\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $1\,464\text{ cm}^{-1}$, $1\,440\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C=C 骨架振动); $1\,430\text{ cm}^{-1}$, $1\,400\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{COCH}_2-$ 中 C-H); $1\,320\text{ cm}^{-1}$, $1\,260\text{ cm}^{-1}$ (C-N 伸缩振动); $1\,190\text{ cm}^{-1}$, $1\,110\text{ cm}^{-1}$, $1\,030\text{ cm}^{-1}$ (芳环 C-H 面内变形振动); 868 cm^{-1} (1, 3, 4, 5 四取代苯的 C-H 面外变形振动); 719 cm^{-1} (C-Cl)。

4-氨基-3, 5-二氯- α -叔丁氨基苯乙酮盐酸盐的合成^[10, 11] 在 250 mL 三口烧瓶中, 把 0.010 kg (0.035 3 mol) 4-氨基-3, 5-二氯- α -溴代苯乙酮悬浮在 80 mL 干燥的氯仿中, 在搅拌下, 于 50°C 滴加 0.012 2 kg (大约 15.00 mL, 0.141 mol) 叔丁胺, 回流 2 h, 冷却后, 用水洗涤反应液 3 次。分出有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 用盐酸酸化 (pH 在 3~5), 在 -10°C 下放置结晶, 晶体用无水乙醇和氯仿的混合液 (体积比 1:1) 洗涤, 在 120 于真空箱中 (约 10.666 kPa) 干燥 6 h, 产量 0

086 5 kg, 产率 79%, 熔点 248~ 255 (分解), 文献值 252~ 257 (分解); Beilstein 试验, 火焰呈蓝绿色, 证明有卤素; IR: 3 395 cm^{-1} , 3 340 cm^{-1} , 3 220 cm^{-1} (芳胺 N-H 伸缩振动); 3 050 cm^{-1} , 2 920 cm^{-1} (宽峰), 2 900 cm^{-1} , 2 800 cm^{-1} (-CH₂- 的振动峰); 2 700 cm^{-1} , 2 595 cm^{-1} , 2 495 cm^{-1} (-NH₂- 的 N-H, 由于泛频存在宽峰); 1 370 cm^{-1} (-C(CH₃)₃ 中-CH₃ 的振动峰); 1 430 cm^{-1} , 1 400 cm^{-1} (-COCH₂- 中-CH₂- 的振动); 1 560 cm^{-1} (C=O); 1 585 cm^{-1} , 1 440 cm^{-1} , 1 470 cm^{-1} (芳环 C=C 骨架振动); 1 210 cm^{-1} , 1 178 cm^{-1} , 1 130 cm^{-1} , 1 009 cm^{-1} (芳环 C-H 面内变形振动); 862 cm^{-1} (1, 3, 4, 5 四取代苯的 C-H 面外变形振动); 720 cm^{-1} (C-Cl)。

1- (4-氨基-3, 5-二氯苯基) -2-叔丁氨基乙醇盐酸盐的合成^[12] 在 250 mL 三口烧瓶中, 加入 0.002 02 kg 4-氨基-3, 5-二氯- α -叔丁氨基苯乙酮盐酸盐, 悬浮于 15 mL 甲醇和 10 mL 水的混合溶剂中, 在 0 左右, 加入 0.000 52 kg (0.014 mol) 硼氢化钠水溶液。用盐酸酸化, 使其 pH 保持在 2~6, 反应完成后用浓氨水调至弱碱性, 放置 2 h, 过滤得无色晶体, 用水洗涤, 在 100 于真空箱中 (约 10.666 kPa) 干燥 6 h。得 1- (4-氨基-3, 5-二氯苯基) -2-叔丁氨基乙醇结晶。在加热下, 将上述结晶溶解在 16 mL 异丙醇中, 用异丙醇盐酸溶液酸化至 pH 5~6, 然后在 -10 下放置结晶, 过滤, 将晶体溶解在约 30 mL 热水中, 用活性炭脱色, 滤液用浓氨水中和至弱碱性, 放置结晶。干燥, 将晶体溶解在异丙醇中, 用异丙醇盐酸溶液酸化至 pH 5~6, 放置结晶, 过滤, 干燥, 得产品 0.001 15 kg, 产率 54.5%, 熔点 170~175; Beilstein 试验, 火焰呈蓝绿色, 证明有卤素; IR: 3 650~3 700 cm^{-1} (O-H); 3 300~3 500 cm^{-1} (宽峰, N-H); 2 950 cm^{-1} , 2 350 cm^{-1} (-NH₂- 中 N-H); 1 600 cm^{-1} , 1 580 cm^{-1} , 1 480 cm^{-1} (芳环 C=C 骨架振动); 1

360 cm^{-1} , 1 320 cm^{-1} (O-H); 1 350 cm^{-1} (芳胺 C-N); 1 200 cm^{-1} (脂肪胺 C-N); 1 100 cm^{-1} (仲醇 C-O); 1 060 cm^{-1} , 1 020 cm^{-1} (芳环 C-H 面内变形振动); 860 cm^{-1} (1, 3, 4, 5 四取代苯的 C-H 面外变形振动); 780 cm^{-1} (C-Cl)。
MS: m/e 301; m/e 279; m/e 277; (三重峰的强度为 9 6 1, 证明分子中含有两个氯, 三重峰为同位素峰簇) 259 m/e; (此峰比 m/e 277 峰强, 完全符合醇类化合物具有较强的 M-18 峰这一规律) m/e 220; m/e 204; m/e 191; m/e 190; m/e 188; m/e 160; m/e 117; m/e 87; m/e 86; m/e 57; m/e 31。

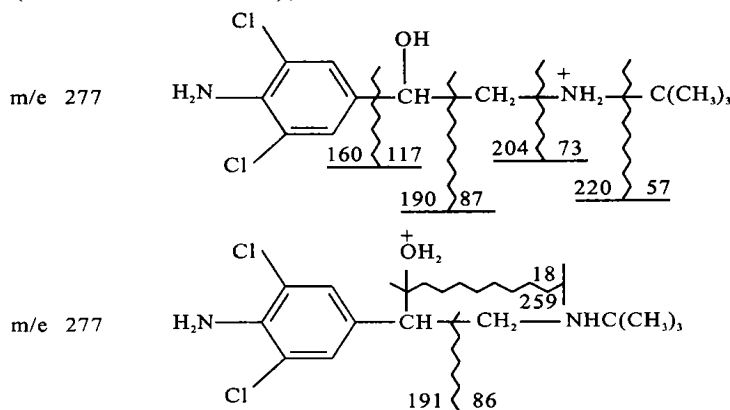
2 讨论

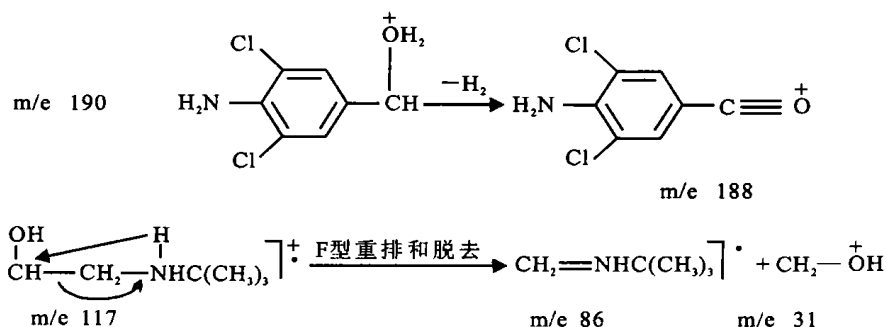
1) 实验证明, 上述合成路线具有路线短、单元反应条件温和、目标物易于分离、产率较高、原料易得、试剂成本较低等优点, 是合成 β -兴奋剂——“克仑特罗”及其类似物的理想方法, 有利于工业化生产。

2) 在 4-氨基-3, 5-二氯苯乙酮的合成反应体系中加入少量的无水醋酸钠, 对反应极为有利, 不但产率提高, 而且易于分离。其原因可能在于, 一是由于同离子效应, 醋酸钠的加入抑制了 HAc 的电离, 而 HAc 为路易斯酸有利于 C1-C1 键的异裂和苯环上的亲电取代反应; 二是醋酸钠的加入中和了反应过程中生成的 HCl, 避免了强酸环境, 抑制了苯环上氨基的成盐作用及其他一些副反应的发生, 加快了主反应的速度, 提高了反应的产率, 同时由于副反应少, 所以产物易分离。

3) 在合成 4-氨基-3, 5-二氯苯乙酮时, 采用冰醋酸作溶剂较为理想, 因为冰醋酸对 4-氨基苯乙酮和氯气均有良好的溶解性, 增大了反应物间的分散程度和接触面, 有利于反应物之间的反应。

4) 目标物易于接受质子形成下面两种结构的碎片离子, 并经过初级裂解和二级裂解得到各碎片峰, 其裂解过程为:





[参考文献]

- [1] William s P E V. The use of β A gonists as a means of altering body composition in livestock species [J]. Nutrition Abstracts and Reviews (Series B), 1987, 57 (8): 453- 463
- [2] 唐近人. β 兴奋剂改善性能、增加瘦肉 [J]. 国外畜牧学 (猪与禽), 1989, (4): 32- 33
- [3] 罗兰, 赵克斌. β 肾上腺素能兴奋剂提高家畜生产性能的研究进展 [J]. 国外畜牧科技, 1989, 16 (6): 3- 5
- [4] 陈勇, 周光宏, 刘清, 等. 猪 β -肾上腺素能受体基因的克隆与鉴定 [J]. 畜牧兽医学报, 2002, (1): 36- 39
- [5] Kenneth Eng. β 兴奋剂和生长激素是1990年美国畜牧科研的热门课题 [J]. 应富义译. 国外畜牧科技, 1990, 17 (6): 12
- [6] William s P E V. 改变畜禽体成分的 β 肾上腺素能兴奋剂 [J]. 金明昌译. 国外畜牧科技, 1988, 15 (6): 12- 14
- [7] [美] 费塞尔 L F, 威廉森 K L. 有机化学实验 [M]. 左育民译. 北京: 高等教育出版社, 1984
- [8] 韩广甸, 范如霖, 李述文. 有机制备化学手册 (上册) [M]. 北京: 石油工业出版社, 1978. 300
- [9] 韩广甸, 范如霖, 李述文. 有机制备化学手册 (中册) [M]. 北京: 石油工业出版社, 1978. 319
- [10] 李正化. 药物化学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 143- 155
- [11] 谈天. 谱学方法在有机化学中的应用 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1985
- [12] Von J K, Krüger G, Noll K, et al. Synthesen von neuen Am ino-Halogen-Substituierten Phenyl-am ino thanolen [J]. A rznem -Forsch, 1972, 22 (5): 861- 869

Research on synthesis of β adrenergic agonists (Clenteral)

ZHANG Zuo-sheng

(Yangling Vocational and Technical College, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: In this research, aniline is used as raw material, and seven unit reactions such as protecting amino groups, acetylation, chopping off protection of amino groups, disub-chlorination on benzene ring, chlorination, bromination, replacing of amine and reduction etc are conducted to successfully synthesize β adrenergic agonists- "Clenteral." The Structures of some important intermedia and objective substance are identified through the following methods- assay of melting point, Beilstein testing, ultraviolet spectrum (UV), infrared spectrum (IR), mass spectrum (MS). Some reaction conditions are studied and discussed, Some reference are provided theoretically and practically for synthesizing similar substance

Key words: β adrenergic agonists; Clenteral; synthesis; aniline