

2-苯氧乙胺盐酸盐的合成

方志文^{1,2}, 陈达¹, 王凯^{1*}, 周巍¹

(1. 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;
2. 中国建筑第三工程局武汉中心医院药剂科, 湖北 武汉 430070)

摘要:以乙醇胺为起始原料, 经氯代制备 2-氯乙胺, 与苯酚缩合合成 2-苯氧乙胺, 再与盐酸成盐的新路线, 总收率为 75%; 同时, 对于以苯酚和环乙胺为原料制备 2-苯氧乙胺的合成中的反应溶剂、投料方式、后处理等工艺条件进行改进, 使得产率从原来的 46.5% 提高到 57%; 新路线以及工艺改进, 能较好满足工业化生产的需要。

关键词:2-苯氧乙胺; 氯代; 合成; 工艺改进

中图分类号: TQ463⁺.5

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2010.11.006

0 引言

2-苯氧乙胺盐酸盐(2-phenoxyethylamine, **1**)是制备热凝树脂、表面活性剂、矿石泡沫浮选剂和煤

浮选调节剂的重要化工中间体^[1], 也是合成抗抑郁药奈法唑酮的关键医药中间体^[2]。2-苯氧乙胺的合成路线文献报道较多, 但是产率不高, 具体如图 1 所示。

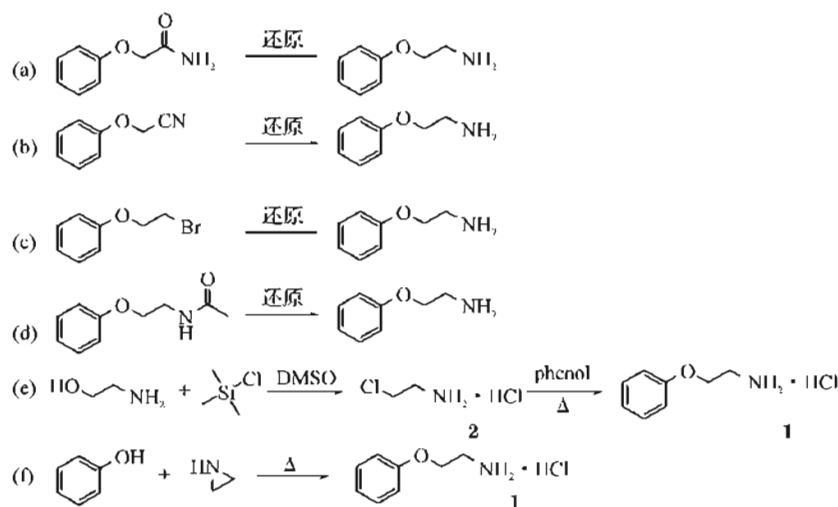


图 1 2-苯氧乙胺的合成路线图解

Fig. 1 Synthetic route diagram of 2-phenoxyethylamine

路线 a, b 还原反应还原剂成本较高^[3-4], 且通常采用高压催化加氢, 反应条件苛刻, 不适宜工业化生产。路线 c 胺化易生成仲胺、叔胺等副产物^[5], 收率不高。路线 d 的原料难以制备^[6], 工业化成本较高。因此, 本文以乙醇胺为原料, 先与三甲基氯硅烷反应生成 2-氯乙胺盐酸盐(2), 再与苯酚缩合成功制得 2-苯氧乙胺, 成盐得到目标产物, 总收率 75%, 如路线 e 所示。此外, 本文在文献[7]

的基础上, 改进了路线 f 的操作条件, 实现了对原料、溶剂进行回收套用, 使反应收率从 46.5% 提高到 57%。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RY-1 型熔点仪; varian Mercury-Vx 300 型核磁共振仪(d6-DMSO 为溶剂, TMS 为内标); Finnigan

收稿日期: 2010-06-29

基金项目: 武汉工程大学科学研究基金(No. 10092022)资助

作者简介: 方志文(1977-), 女, 硕士研究生, 执业药师。研究方向: 中间体合成以及药物制剂。

指导老师: 王凯, 副教授, 博士。研究方向: 医药开发和过程控制。* 通信联系人

Trace GC-MS 型质谱仪。所用试剂均为分析纯。

1.2 合成部分

1.2.1 2-氯乙胺盐酸盐(2)的制备

向装有机械搅拌的 250 mL 三口烧瓶中加入乙醇胺 24.4 g (0.40 mol) 和三甲基氯硅烷 86.9 g (0.80 mol)。室温搅拌下,滴加二甲基亚砜 7.8 g (0.1 mol),滴加完毕,继续搅拌反应 30 min,随后通入 HCl 气体 15 min。反应液过滤,滤饼用丙酮充分洗涤,干燥,得灰白色固体 40.6 g,收率 87.5%, m. p. 143 ~ 148 °C (文献值[8]: 146 ~ 148 °C),未进一步纯化。

1.2.2 2-苯氧乙胺盐酸盐(1)的合成

a. 合成路线 e: 向 500 mL 的三口烧瓶中依次加入苯酚 40 g (0.42 mol), 蒸馏水 300 mL, 氢氧化钠 33.68 g (0.84 mol), 体系升温至 80 °C 搅拌反应 20 min。在反应液中分批加入 2-氯乙胺盐酸盐(2) 48.84 g (0.42 mol), 继续搅拌反应 2 h。反应液冷却至室温,用氯仿 (50 mL × 4) 萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。粗品边搅拌边倒入 2 mol/L 氯化氢溶液 20 mL 中,大量白色固体析出,过滤,滤饼用石油醚充分洗涤,干燥,得白色固体 64 g,收率 88%。

b. 合成路线 f: 在装有滴液漏斗和回流装置的 1 L 三口烧瓶中,加入苯酚 95 g (1 mol), 甲苯 600 mL, 加热回流,体系用气球密闭,缓慢滴入环乙胺 10.75 g (0.25 mol) 的甲苯溶液 100 mL, 回流反应, TLC 检测反应进程。反应液冷却,用 2 mol/L 盐酸洗涤反应液 (200 mL × 3), 甲苯层用无水 Na₂SO₄ 干燥(回收套用)。酸层用 NaOH 溶液调至 pH 10,再用氯仿萃取 (150 mL × 4), 氯仿层用无水硫酸钠干燥,浓缩,减压蒸馏得粗品 30 g。馏分边搅拌边倒入 2 mol/L 氯化氢溶液 10 mL 中,大量白色固体析出,过滤,滤饼用石油醚充分洗涤,干燥,得白色固体 25 g,产率 57%。

2-苯氧乙胺盐酸盐的波谱数据: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (s, 2H, NH₂), 3.0 ~ 3.2 (t, 2H, CH₂), 3.9 ~ 4.1 (t, 2H, CH₂), 6.8 ~ 7.0 (m, 3H, ArH), 7.2 ~ 7.4 (m, 2H, ArH); MS (m/z): 136 [M - 1]⁺。

2 结果与讨论

对于合成路线 e 而言,在 2-氯乙胺盐酸盐(2)的制备时,采用三甲基氯硅烷作为氯化试剂、二甲基亚砜作为催化剂,制备 2-氯乙胺盐酸盐。此法相比传统的用二氯亚砜作为氯化试剂,反应条件温和,操作简便,且环境友好。同时,采用苯酚和 2-氯

乙胺亲核取代制备 2-苯氧乙胺时,由于苯酚的亲核活性一般比伯胺强,所以反应生成的 2-苯氧乙胺不会进一步与 2-氯乙胺发生缩合反应生成多聚副产物。

对于合成路线 f 而言,制备 2-苯氧乙胺时,在溶剂选择上,根据 SN₂ 反应特点和环乙胺的开环活性,改用沸点更高的非极性溶剂甲苯作为反应溶剂,而代替文献[7]采用的低沸点溶剂氯仿。在投料方式上,为减少多取代副产物的生成,采用在回流体系下,向母液缓慢滴加环乙胺的甲苯溶液的方法,能有效避免环丙胺的自身聚合。

此外,文献[7]采用减压蒸馏的方法用于分离 2-苯氧乙胺和未反应的苯酚,但是苯酚的残留问题比较突出。因此,为了提高产品质量,本文在后处理中,均采用酸化成盐的方法,可以避免苯酚残留问题。

本研究探索了一条以乙醇胺为原料,经氯代、缩合和成盐反应合成 2-苯氧乙胺盐酸盐的新路线 e,总收率 75%。同时,结合反应物性质和反应原理,对合成路线 f 的操作条件进行优化,使反应收率从 46.5%^[7]提高到 57%,提高了 10.5%,并实现了对原料、溶剂进行回收套用,降低成本,所以,都具有潜在的工业化价值。

参考文献:

- [1] Wei Y S, George P S. Preparation of phenoxyethanamine [P]. US: 527612. 1994.
- [2] Davis R, Whittington R, Bryson H M. Nefazodone, a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression [J]. Drugs, 1997, 53 (4): 608 - 636.
- [3] Stirton A J. Amines [P]. Swiss: 273953. 1951.
- [4] 董新荣, 杨建奎. 5-乙基-4-(2-苯氧乙基)-1,2,4-三唑-3-酮的合成[J]. 精细化工中间体, 2003, 33 (3): 23 - 25.
- [5] Li Ai Jun, Zhou Xue Qin, Liu Dong Zhi. Improved synthesis of nefazodone from phenol [J]. Transactions of Tianjin University, 2006, 12 (4): 48 - 251.
- [6] 章小波, 蒋永祥. 抗抑郁药奈法唑酮中间体 2-苯氧乙胺的合成工艺改进[J]. 精细化工中间体, 2003, 33 (5): 28 - 29.
- [7] Ulrich H, Emanuel P, Karl F Z. The action of alcohols ethylenimines (aziridines) synthesis of β-amino ethers [J]. Ber, 1964, 97 (2): 510 - 519.
- [8] Wood, Thomas F. 1-Amino-2-haloethanes from 2-oxazolidones; US, 2617825 [P]. 1952 - 11 - 11.

Preparation of 2-phenoxyethanamine hydrochloride

FANG Zhi-wen^{1,2}, CHEN Da¹, WANG Kai¹, ZHOU Wei¹

(1. Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;
2. Department of Pharmaceutical Dosage, Wuhan Central Hospital of China Construction Third Engineering Bureau, Wuhan 430070, China)

Abstract: A new synthetic route of 2-phenoxyethylamine was explored that 2-chloroethylamine was chlorinated with ethanolamine as the starting material, and it condensed with the phenol to obtain 2-phenoxyethylamine to further form its hydrochloride, with a total yield of 75%. At the same time, the process of 2-phenoxyethylamine was improved with the starting materials phenol and cyclohexylamine, which made the original yield from 46.5% to 57% through changing reaction solvent, adding mode, treatment process and so on. As a result, the new route and technology changes can meet the need of industrial production better.

Key words: 2-phenoxyethylamine; chlorination; synthesis; procedure innovation

本文编辑:张瑞

☆

(上接第 21 页)

Voltammetric behavior of bisphenol A on poly (alizarin red) / MWCNTs/GC composite modified electrode

YANG Ping, LI Lan-fang, CAI Hui, JIN Shi-wei, WAN Qi-jin

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,
Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

Abstract: Poly alizarin red film was prepared on multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) modified electrodes by cyclic voltammetry in phosphate buffer solution, and the modified electrode was characterized. The electrochemical behavior of bisphenol A on the poly (alizarin red)/MWCNTs/GC composite modified electrode (PAR/MWCNTs/GCE) was studied by cyclic voltammetry. Experiment result shows that the peak currents of linear sweep voltammograms are linear to the bisphenol A concentrations over the range of $5.0 \times 10^{-7} - 1.0 \times 10^{-5}$ mol/L. The detection limits is 5.0×10^{-8} mol/L. The PAR/MWCNTs/GCE can be used as electrochemical sensor for detection and quantitative analysis of bisphenol A and the sample in the environment.

Key words: alizarin red; MWCNTs; modified electrode; cyclic voltammograms; bisphenol A

本文编辑:张瑞