

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 209/52 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200810060128.1

[45] 授权公告日 2010年2月24日

[11] 授权公告号 CN 100591667C

[22] 申请日 2008.3.11

[21] 申请号 200810060128.1

[73] 专利权人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路
38号

[72] 发明人 陈新志 龚灵 刘妍 钱超

[56] 参考文献

JP5-65270A 1993.3.19

格列齐特的合成. 梅光明. 中国优秀博硕士学位论文全文数据库(硕士)工程科技I辑, 第06期. 2006

格列齐特关键中间体顺式-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的合成. 张柯华. 中国优秀博硕士学位论文全文数据库(博士)医药卫生科技辑, 第01期. 2002

审查员 房云

[74] 专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司
代理人 金祺

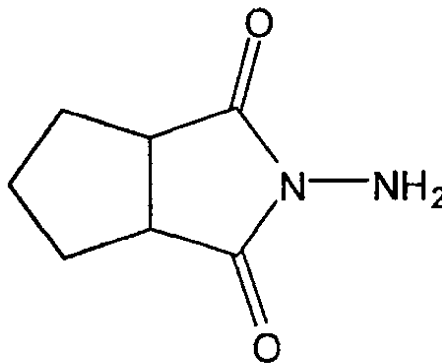
权利要求书2页 说明书5页

[54] 发明名称

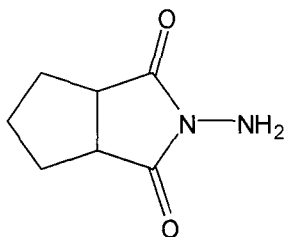
N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺,其化学结构式为:(见右式)。本发明还公开了其制备方法:以环戊烷邻二甲酸酐为原料,于溶剂中与水合肼进行回流反应,反应时间为0.5~12小时,环戊烷邻二甲酸酐与水合肼的摩尔比=1:1~2.5;反应结束后脱除溶剂,干燥,得到N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺。本发明的N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺能作为格列齐特的中间体,从而缩短格列齐特的反应路线,有效减少废弃物。



1、一种 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺，其特征在于其化学结构式为：



2、如权利要求 1 所述的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：以环戊烷邻二甲酸酐为原料，于溶剂中与水合肼进行回流反应，反应时间为 0.5~12 小时，环戊烷邻二甲酸酐与水合肼的摩尔比=1：1~2.5；反应结束后脱除溶剂，干燥，得到 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺。

3、根据权利要求 2 所述的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：先将环戊烷邻二甲酸酐放入溶剂中，然后将水合肼以滴加的形式加入溶剂中，所述滴加为常温或回流条件下滴加。

4、根据权利要求 2 或 3 所述的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述溶剂为水、醇类有机溶剂、酯类有机溶剂、除醇类和酯类外的其它有机溶剂与水的混合液、除醇类和酯类外的其它有机溶剂与醇类有机溶剂的混合液、或除醇类和酯类外的其它有机溶剂与酯类有机溶剂的混合液。

5、根据权利要求 4 所述的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述醇类有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、乙二醇、二甘醇、环己醇或苄醇；所述酯类有机溶剂为乙酸乙酯、乙酸甲酯或乙酸丁酯。

6、根据权利要求 5 所述的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述除醇类和酯类外的其它有机溶剂为烃类、卤代烃、丙酮、丁酮、环己酮或四氢呋喃。

7、根据权利要求6所述的N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述烃类为戊烷、己烷、环己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯，所述卤代烃为氯仿、二氯甲烷或二氯乙烷。

8、根据权利要求7所述的N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述溶剂与环戊烷邻二甲酸酐的摩尔比为1~50：1。

9、根据权利要求8所述的N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于：所述水合肼为质量分数是25%~85%的水合肼水溶液。

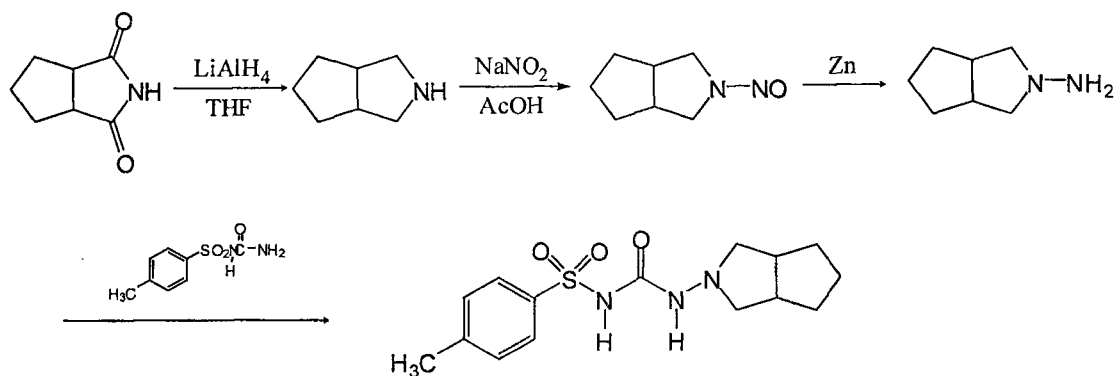
N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种有机物 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺及其化学合成方法。

背景技术

N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺是制备格列齐特（Gliclazide）的关键中间体。格列齐特是第二代磺酰脲类口服降糖药，具有降血糖和改善凝血功能的双重作用，临床上被广泛使用。格列齐特的合成通常以环戊烷邻二甲酰亚胺为原料，在四氢呋喃中与 LiAlH_4 反应，还原得到杂氮环（Griot, R. Siegfried Akt.-Ges., Zofingen, Switz. Helvetica Chimica Acta. 1959, 42: 67-72）；将此物质溶于醋酸中与亚硝酸钠反应得到N-亚硝基-3-氮杂二环辛烷，再经锌粉还原得到六氢-2-环戊并吡咯基胺（JP05065270A），最后与对甲苯磺酰脲缩合得到产品（JP06041073A）。反应过程如下：

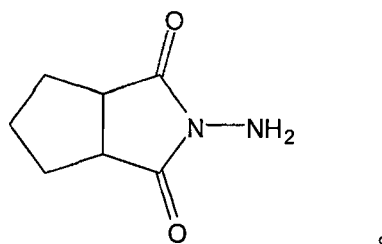


此反应过程的主要缺点是步骤繁琐，要经过4步反应才可以得到产品，反应成本高。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺及其制备方法，该N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺能作为合成降血糖药物——格列齐特的中间体，从而缩短格列齐特的反应路线，有效减少废弃物。

为了解决上述技术问题，本发明提供一种 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺，其化学结构式为：



本发明还提供了 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，以环戊烷邻二甲酸酐为原料，于溶剂中与水合肼进行回流反应，反应时间为 0.5~12 小时，环戊烷邻二甲酸酐与水合肼的摩尔比=1: 1~2.5；反应结束后脱除溶剂，干燥，得到 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺。

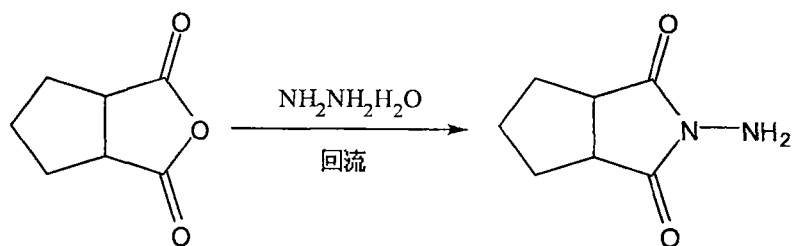
作为本发明的制备方法的改进：先将环戊烷邻二甲酸酐放入溶剂中，然后将水合肼以滴加的形式加入溶剂中，所述滴加为常温或回流条件下滴加。

作为本发明的制备方法的进一步改进：溶剂为水、醇类有机溶剂、酯类有机溶剂、除醇类和酯类外的其它有机溶剂与水的混合液、除醇类和酯类外的其它有机溶剂与醇类有机溶剂的混合液、或除醇类和酯类外的其它有机溶剂与酯类有机溶剂的混合液。醇类有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、乙二醇、二甘醇、环己醇或苄醇；酯类有机溶剂为乙酸乙酯、乙酸甲酯或乙酸丁酯。除醇类和酯类外的其它有机溶剂为烃类（例如为戊烷、己烷、环己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯）、卤代烃（氯仿、二氯甲烷或二氯乙烷）、丙酮、丁酮环己酮或四氢呋喃。溶剂与环戊烷邻二甲酸酐的摩尔比

为 1~50: 1。

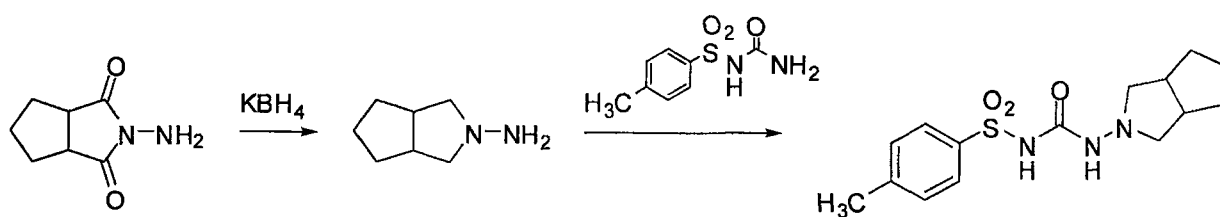
作为本发明的制备方法的进一步改进：水合肼为质量分数是 25%~85%的水合肼水溶液。

本发明的反应方程式可表示为：



采用本发明的方法制备的产品经气相-质谱仪分析，确定了 $M=154$ 的分子离子峰，以及 $M=98$ 的丁二酰亚胺负离子碎片。经红外分析，在 1707cm^{-1} 出现了酰胺羰基碳氧键($-\text{C}=\text{O}$)的特征吸收峰，在 3297cm^{-1} 、 3174cm^{-1} 出现了氨基氮氢键($-\text{N}-\text{H}$)的特征吸收峰，且为双峰，证明为伯胺。最终确定为 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺。

将本发明的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺用于生产格列齐特，反应过程如下：



综上所述，采用本发明的 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺生产格列齐特，缩短了反应步骤，并有利于环保降低生产成本；适于大规模的批量生产。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步描述：

实施例 1：一种 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法，依次进行以下

步骤:

在装有回流冷凝管、机械搅拌的 250mL 三口烧瓶中, 加入 14g 环戊烷邻二甲酸酐, 50mL 甲醇, 加热至回流后, 缓慢滴加 7mL 85%的水合肼水溶液, 滴加完毕后继续回流反应 6 小时。

反应结束后, 停止加热, 将反应液至旋转蒸发仪处减压蒸馏出溶剂及水, 得到粘稠液体, 冷却后得到产品 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺, 真空下于 30℃ 干燥 12 小时, 得到产品 13.5g, 收率为 87.7%。

实施例 2: 一种 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺的制备方法, 依次进行以下步骤:

在装有回流冷凝管、机械搅拌的 250mL 三口烧瓶中, 加入 14g 环戊烷邻二甲酸酐, 50mL 甲醇, 常温下滴加 7mL 85%的水合肼, 滴加完毕后加热至回流, 反应时间 7 小时。

反应结束后, 停止加热, 将反应液至旋转蒸发仪处减压蒸馏出溶剂及水, 得到粘稠液体, 冷却后得到产品 N-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺, 真空下于 30℃ 干燥 12 小时, 得到产品 13.2g, 收率为 85.7%。

实施例 3~11: 改变上述实施例 1 或 2 中的溶剂、水合肼浓度以及水合肼用量、反应时间, 可获得相应的实施例 3~11。具体内容见表 1, 每个实施例所得的产品收率见表 1。

表 1、实施例 3~11 的具体数据

实施例	原料用量 g	溶剂及用量 mL	水合肼水溶液的浓度%及用量 ml	水合肼滴加方式	反应时间 h	收率%
3	14	乙醇(100mL)	80%, 10ml	回流滴加	7	82.6
4	20	水(60mL)	85%, 8 ml	常温滴加	3	78.6

5	14	乙酸乙酯(30mL)、乙醇(50mL)	65%, 15ml	回流滴加	6	76.4
6	20	甲醇(120mL)	25%, 40ml	常温滴加	0.5	76.6
7	20	甲苯(120mL)	85%, 22ml	回流滴加	5	72.8
8	20	甲醇(80mL)、二氯乙烷(20mL)	85%, 15ml	常温滴加	2	78.3
9	40	乙醇(250mL)	45%, 40ml	常温滴加	12	64.2
10	14	石油醚(60mL)、甲醇(60mL)	85%, 8ml	回流滴加	6	82.4
11	14	二甘醇(80mL)	85%, 7ml	回流滴加	4	79.2

实施例 12、六氢-2-环戊并吡咯基胺的合成:

在装有回流冷凝管、机械搅拌的 250mL 三口烧瓶中, 加入 80mL 四氢呋喃, 预热至 50℃左右加入 25g 三氯化铝, 搅拌 10min 后加入 12g 硼氢化钾, 再搅拌 15min 后加入 15.4gN-氨基-1,2-环戊烷二甲酰亚胺, 加热至回流, 反应 7 小时。反应结束后冷却, 用 50×3mL 甲苯萃取, 萃取液加入盐酸, 酸化至 pH≈3, 减压蒸馏出甲苯及少量水, 得到产品盐酸盐, 并用乙醇重结晶, 得到产品的盐酸盐 12.8g, 收率为 78.7%。

实施例 13、格列齐特的合成:

在装有回流冷凝管、机械搅拌的 250mL 三口烧瓶中, 加入 16.3g 六氢-2-环戊并吡咯基胺的盐酸盐, 22g 对甲苯磺酰脲, 100mL DMF, 加热至回流, 反应约 2 小时。反应结束滴加水 100mL, 冷却至 10℃左右析出物料, 过滤, 适量水洗, 得到产品格列齐特。真空下于 80℃干燥 12 小时, 得到产品 28.2g, 熔点为 163.1~165.3℃, 收率为 87.2%。

最后, 还需要注意的是, 以上列举的仅是本发明的若干个具体实施例。显然, 本发明不限于以上实施例, 还可以有许多变形。本领域的普通技术人员能从本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形, 均应认为是本发明的保护范围。