



(21) 申请号 201811518051.8

(22) 申请日 2018.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111303064 A

(43) 申请公布日 2020.06.19

(73) 专利权人 中国农业科学院农业质量标准与
检测技术研究所

地址 100081 北京市海淀区中关村南大街
12号

(72) 发明人 王敏 王彤彤 全灿 周剑
杨梦瑞 刘权辉

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限
公司 11245
专利代理师 关畅 赵静

(51) Int.Cl.

C07D 263/26 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102086194 A, 2011.06.08

US 20100094000 A1, 2010.04.15

CN 108069953 A, 2018.05.25

Zhila Vazifehasl等.Synthesis and
Characterization of Novel Diglycidyl
Methacrylate-Based Macromonomers on
Isosorbide for Dental Composites.

《Macromolecular Research》.2013,第21卷(第4
期),第428页右栏第2段.

审查员 袁腊梅

权利要求书2页 说明书3页 附图1页

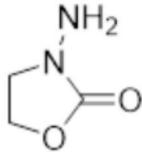
(54) 发明名称

一种呋喃唑酮代谢物AOZ的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种3-氨基-2-唑酮(AOZ)的制备方法。该方法包括下述步骤:1)将乙二醇与PBr₃进行反应,得到2-溴乙醇;2)在碱存在下,使NH₂NH₂Boc与2-溴乙醇进行反应,得到Boc保护的2-肼基乙醇;3)在碱存在的条件下,使Boc保护的2-肼基乙醇与碳酸二乙酯进行反应,得到Boc保护的3-氨基-2-唑酮;4)将Boc保护的3-氨基-2-唑酮中Boc基团脱保护,得到3-氨基-2-唑酮。该方法合成过程中AOZ的产率得到明显提高,便于分离纯化。

1. 式I所示的3-氨基-2-唑酮的制备方法,包括下述步骤:



(式 I)

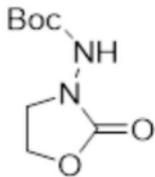
1) 将乙二醇与 PBr_3 进行反应,得到2-溴乙醇;

2) 在碱存在下,使叔丁氧羰基肼与2-溴乙醇进行反应,得到式II所示的Boc保护的2-肼基乙醇;其中,Boc基团为叔丁氧羰基;



(式 II)

3) 在碱存在下,使式II所示的Boc保护的2-肼基乙醇与碳酸二乙酯进行反应,得到式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮;



(式 III)

4) 将所述式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮中Boc基团脱保护,得到式I所示的3-氨基-2-唑酮;

所述步骤2)中,所述碱为氢氧化钠;所述氢氧化钠与2-溴乙醇的摩尔比为(0.8-2.0):1;

所述步骤2)中,所述叔丁氧羰基肼与2-溴乙醇的摩尔比为(1.5-4):1;

所述步骤2)中,所述反应在溶剂中进行,所述溶剂为乙醇;

所述步骤2)中,所述反应的条件为:温度15-25°C,时间2-6h;

所述步骤2)的具体步骤为:将叔丁氧羰基肼和氢氧化钠先溶解乙醇中,然后将2-溴乙醇溶解于乙醇中再逐滴滴加到上述反应溶液中;

所述步骤3)中,式II所示的Boc保护的2-肼基乙醇与碳酸二乙酯的摩尔比为1:(1-3);

所述步骤3)中,所述碱的用量为催化量的碱,所述碱为氢氧化钠;

所述步骤3)中,所述反应在溶剂中进行,所述溶剂为甲醇;

所述步骤3)中,所述反应的反应条件为:温度40-100°C,时间3-20h。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:所述步骤1)中,所述乙二醇与 PBr_3 的摩尔比为1:(0.2-0.8);所述反应在乙二醇回流温度的条件下进行,所述反应的时间为1-5小时。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:所述步骤4)中脱保护的方法具体如下:将式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮溶解于乙酸乙酯中,然后加入质量分数为3-

5%的盐酸溶液进行反应。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:所述反应的条件为:温度15-25℃,时间1-5h。

一种呋喃唑酮代谢物AOZ的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成领域,具体涉及一种呋喃唑酮代谢物AOZ的合成方法。

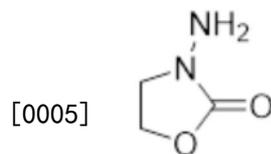
背景技术

[0002] 呋喃唑酮(furazolidone)是5-硝基糠醛和3-氨基-2-唑烷二酮形成的腓,俗称痢特灵,属于硝基呋喃类药物。它是20世纪40年代后期开始使用的合成光谱抗菌药,具有一定抗菌消炎作用,被广泛应用于防治畜禽、水生动物疾病、水生动物养殖环境杀菌消毒和防治畜禽肠道感染。许多研究已经证明了呋喃唑酮具有很强的副作用(王庆伟,刘雪英,李平,程建峰.呋喃唑酮的不良反应及防治[J].中国医院药学杂志.2000(03):55-6.),是一种诱变致癌剂,美国、日本及我国都已经禁止使用该药。呋喃唑酮在生物体内代谢速率很快,在很短的时间内代谢完全,所以仍然再广泛使用,但是其主要代谢物3-氨基-2-唑酮(AOZ)却是一种致癌作用更强的物质,其在胃酸条件下直接代谢成为具有强烈致突变性和致癌性的 β -羟乙基胍,不但能够与组织蛋白结合,很难消除,并且与蛋白结合后能够释放出来一种诱导有机体突变的物质(Hoogenboom LAP, Van Bruchem GD, Sonne K, Enninga IC, Van Rhijn JA, Heskamp HH, et al. Absorption of a mutagenic metabolite released from protein-bound residues of furazolidone[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2002, 11(3):273-87.)。由于毒副作用明显,对人类健康具有潜在危害,呋喃唑酮代谢物已在药物研发及动物源性食品、饲料生产领域禁止被使用(Stehly GR, Plakas SM, el Said KR. Liquid chromatographic determination of furazolidone in shrimp [J]. Journal of Aoac International. 1994, 77(4):901.)。

[0003] 目前合成3-氨基-2-唑酮(AOZ)的方法合成产物的产率低,不容易分离提纯。因此,开发一种全新的合成3-氨基-2-唑酮(AOZ)的方法具有重要的意义。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种式I所示的3-氨基-2-唑酮(AOZ)的制备方法。



式 I

[0006] 本发明所提供的式I所示的3-氨基-2-唑酮(AOZ)的制备方法,包括下述步骤:

[0007] 1) 将乙二醇与 PBr_3 进行反应,得到2-溴乙醇;

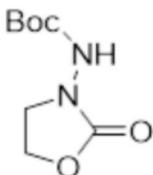
[0008] 2) 在碱存在的条件下,使叔丁氧羰基胍(NH_2NHBoc)与2-溴乙醇进行反应,得到式II所示的Boc保护的2-胍基乙醇;其中,Boc基团为叔丁氧羰基;



[0009]

式 II

[0010] 3) 在碱存在的条件下,使式II所示的Boc保护的2-胍基乙醇与碳酸二乙酯进行反应,得到式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮;



[0011]

式 III

[0012] 4) 将所述式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮中Boc基团脱保护,得到式I所示的3-氨基-2-唑酮(AOZ)。

[0013] 上述方法,步骤1)中所述乙二醇与PBr₃的摩尔比为1:(0.2-0.8),具体可为1:0.377;所述反应在乙二醇回流温度的条件下进行,所述反应的时间为1-5小时,具体可为3小时。

[0014] 上述方法,步骤2)中所述碱具体可为氢氧化钠、氢氧化钾等;所述氢氧化钠与2-溴乙醇的摩尔比为(0.8-2.0):1,具体可为1.3:1。所述叔丁氧羰基胍(NH₂NHBoc)与2-溴乙醇的摩尔比为(1.5-4):1,具体可为2:1。

[0015] 所述反应在溶剂中进行,所述溶剂具体可为乙醇。

[0016] 所述反应的条件为:温度15-25℃(室温),时间2-6h,具体为在室温反应4h。

[0017] 更具体的:将叔丁氧羰基胍和氢氧化钠先溶解乙醇中,然后将2-溴乙醇溶解于乙醇中再逐滴滴加到上述反应溶液中。

[0018] 步骤3)中式II所示的Boc保护的2-胍基乙醇与碳酸二乙酯的摩尔比为1:(1-3),具体可为1:1.6;所述碱的用量为催化量的碱,所述碱具体可为氢氧化钠;所述反应在溶剂中进行,所述溶剂可为甲醇。所述反应的反应条件为:温度40-100℃,时间3-20h,具体为在70℃反应12h。

[0019] 步骤4)中脱保护的方法具体如下:将式III所示的Boc保护的3-氨基-2-唑酮溶解于乙酸乙酯中,然后加入质量分数为3-5%的盐酸溶液进行反应;所述反应的条件为:温度15-25℃(室温),时间1-5h,具体为在室温反应3h。

[0020] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:合成过程中AOZ的产率得到提高,便于分离纯化。

附图说明

[0021] 图1为实施例1中步骤一的反应流程图。

[0022] 图2为实施例1中步骤二的反应流程图。

[0023] 图3为实施例1中步骤三的反应流程图。

[0024] 图4为实施例1中步骤四的反应流程图。

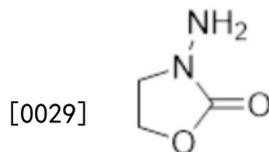
具体实施方式

[0025] 下面通过具体实施例对本发明的方法进行说明,但本发明并不局限于此,凡在本发明的精神和原则之内所做的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

[0026] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0027] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0028] 实施例1、合成3-氨基-2-唑酮(AOZ)



式 I

[0030] 步骤一:将乙二醇(5g,1.0当量)置于冰水浴中,逐滴加入的 PBr_3 (2.6mL,0.377当量)持续5min,然后升至室温,最后加热至乙二醇回流温度,反应3小时。反应完毕后将溶剂蒸馏,得到反应中间产物2-溴乙醇6.0g(收率60%)。反应流程图见图1。

[0031] 步骤二:将叔丁氧羰基胍($\text{NH}_2\text{NH}\text{Boc}$)(2.0当量,2.11g)和氢氧化钠(1.3当量,416mg)溶解在盛有乙醇(20ml)圆底烧瓶中,同时将2-溴乙醇(1.0当量,1.0g)溶解于乙醇(5ml)中逐滴滴加到反应溶液中,在室温中反应4h后,蒸干所有反应溶液,柱层析纯化条件为:二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1(v/v),得到Boc保护的2-胍基乙醇1.14g(收率80%)。反应流程图见图2。

[0032] 步骤三:将Boc保护的2-胍基乙醇(1.0当量,1.8g)溶解在2.0ml甲醇溶液中,将碳酸二乙酯(1.51克,1.6当量)滴加到上述溶液中,最后将氢氧化钠(0.1当量,44mg)加入到混合溶液后,利用磁子搅拌。反应溶液升温至70℃反应12h。用普通硅胶柱分离纯化(正己烷:乙酸乙酯=3:1,v/v)得到Boc保护的咪唑唑酮代谢物1.66g(收率80%)。反应流程图见图3。

[0033] 步骤四:将上述的反应产物(1.0当量,1.66g)溶解于乙酸乙酯(10ml)中,加入10ml的浓盐酸(质量分数3%),反应混合物在室温条件下反应3小时后,利用旋转蒸发仪蒸出水分,然后利用柱层析方法(二氯甲烷:乙酸乙酯=3:1,v/v)获得最终产物3-氨基-2-唑酮(AOZ)0.84g(收率为80%,纯度为99%)。反应流程图见图4。

[0034] 经结构鉴定,所得化合物确为目标产物3-氨基-2-唑酮(AOZ)。



图1

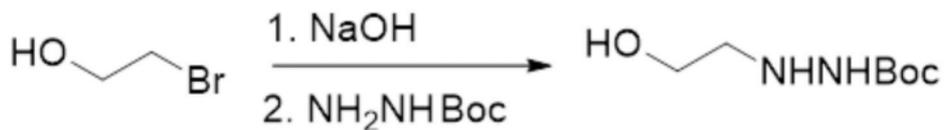


图2

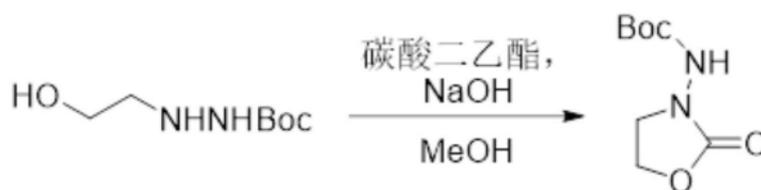


图3

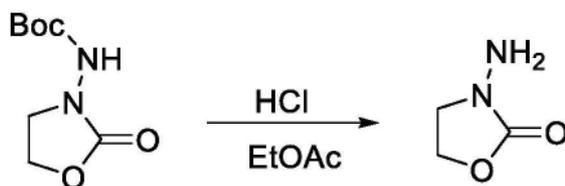


图4