

研討丁二酸膽鹼酯氯化物的合成方法

王澄霞 洪志明

研討丁二酸膽鹼酯氯化物的合成方法

丁二酸膽鹼酯氯化物 (succinylcholine chloride) 是一種肌肉鬆弛劑，在體內可佔據神經 receptor 的位置，導致神經連接點 (myoneural junction) 的阻塞，造成肌肉鬆弛。這種藥品一向均由國外進口，國內從未試行自製。本研討的目的即在配合國家科學委員會及衛生署的建議，擬自行合成此一藥品，期在必要時，可在國內自行製造，大量供應，用國人的力量，維護國民的健康，不必依賴國外供應。

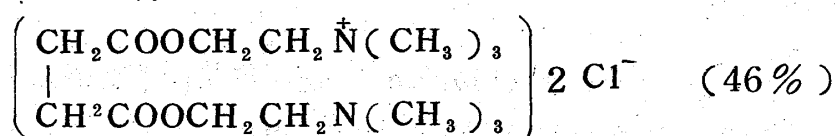
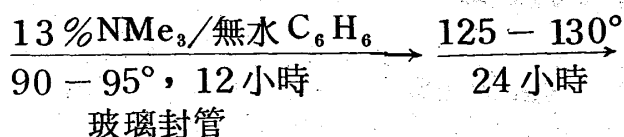
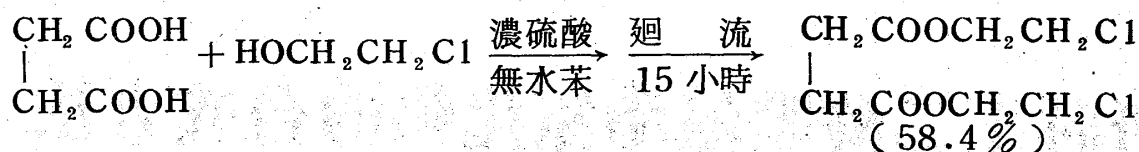
文獻上已知合成丁二酸膽鹼酯氯化物的方法很多，我們綜合所有已知的資料，詳加分析、整理、歸納，考慮原料的來源，產品的收量，所需儀器及反應條件的優劣，各種原料、反應物的價格，以期能找出一個最可行的合成方法，達到自製的目的。

合成丁二酸膽鹼酯氯化物，文獻上已發表的方法可歸納為三種類型。一種是把丁二酸 (succinic acid) 和 2-氯乙醇 (ethylene chlorohydrin) 先行合成 bis - (2 - chloroethyl) succinate，再將此產物和三甲胺 (trimethylamine) 反應，合成丁二酸膽鹼酯氯化物。第二種是把丁二酸和二甲基氨乙醇 (dimethylaminoethanol) 反應合成 bis - (2 - dimethylaminoethyl) succinate，再將此產物和氯甲烷 (methyl chloride) 反應，合成丁二酸膽鹼酯氯化物。第三種類型是先把 2-氯乙醇和三甲胺合成氯化膽鹼 (choline chloride)，再將其與二氯化丁二醯 (succinyl chloride) 或丁二酐 (succinic anhydride) 反應，合成丁二酸膽鹼酯氯化物。這三種類型在文獻上所查到的合成丁二酸膽鹼酯氯化物方法共有五種，記載如下：

方法 A (1) Gheorghe - Schell 法¹

把丁二酸和 2-氯乙醇在無水苯中加濃硫酸作催化劑，加熱迴流，可得 bis - (2 - chloroethyl) succinate，產率 58.4 %。此產物 and 13 % 三甲胺之無水苯溶液在玻璃封管 (sealed tube) 中加熱，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，產率 46 %。

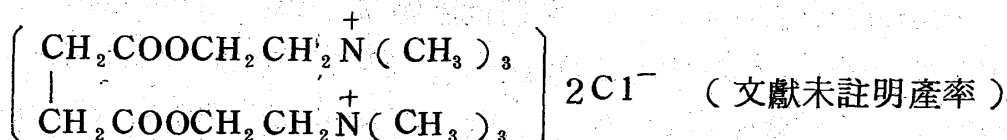
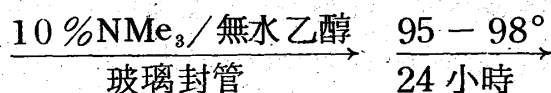
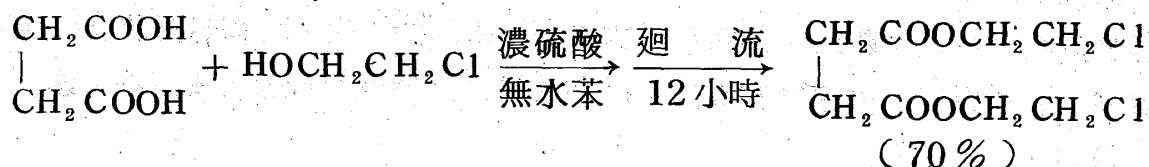
(251)



這種方法的總產率 (overall yield) 只有 26.7%。

方法 A (2) Yankov - Mumachieva 法²

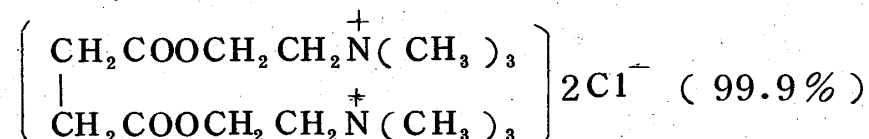
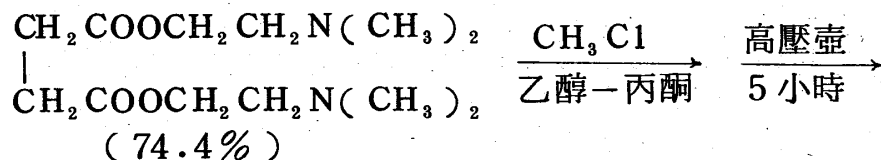
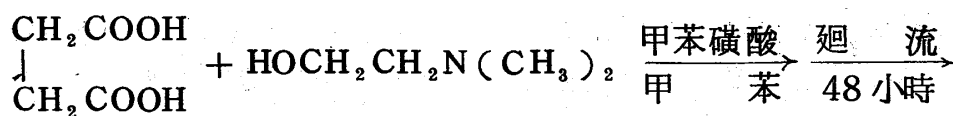
把丁二酸和 2-氯乙醇在無水苯中加濃硫酸作催化劑，加熱迴流，可得 bis-(2-chloroethyl) succinate，產率 70%。此產物和 10% 三甲胺之無水乙醇溶液在玻璃封管中加熱，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，產率文獻未註明。



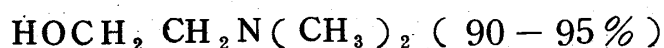
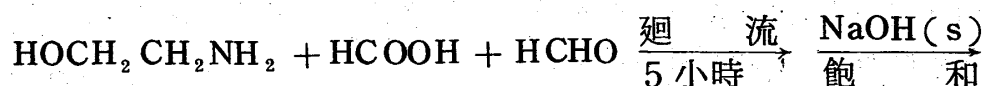
這兩種方法所用原料均為丁二酸，2-氯乙醇，三甲胺，反應同經兩個步驟完成，僅在於加熱時間，三甲胺濃度及所用溶劑相異。反應第一步為一種酯化反應 (esterification)，若能將反應時所產生的水移去，利用化學平衡原理，產率將可提高，並可試探最合適的反應時間。反應第二步，在方法 A(2) 中未註明產率，無法與方法 A(1) 作一比較，但由方法 A(1) 中可知此一步驟產率不高。以無水乙醇作溶劑似會發生 amine-catalyzed solvolysis，產率將不可能提高。

方法 B 波蘭專利法³

把丁二酸和二甲基氨基乙醇在甲基中加入甲基磺酸 (toluenesulfonic acid) 作催化劑，加熱迴流，可得 bis-(2-dimethylaminoethyl) succinate，產率 74.4%。此產物和乙醇-丙酮混合液放入高壓壺 (autoclave) 中通入氯甲烷氣體，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，產率 99.9%。



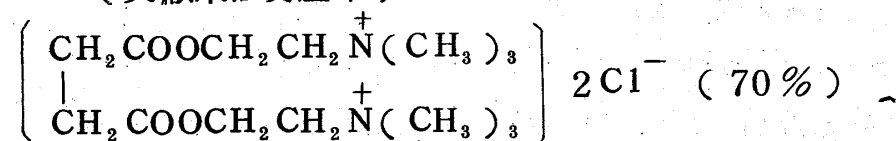
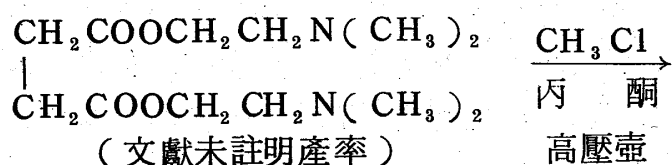
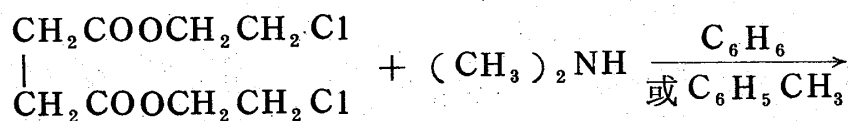
這種方法的總產率為74.3%，反應經過兩個步驟完成，但原料中二甲基氨基乙醇較方法A(1)，A(2)中所用2-氯乙醇的價格貴。如用氨基乙醇 (aminoethanol)，甲酸 (formic acid)，甲醛 (formaldehyde) 合成⁷



所用的氨基乙醇及甲酸仍較2-氯乙醇貴。此外反應第二步須將氯甲烷通入高壓壺中，氯甲烷為有毒易燃氣體，操作不便。高壓壺設備較貴，操作亦麻煩，使用反應後，產物中會含有重金屬，產物不易純化⁶。

方法C 奧國專利法⁴

把 bis-(2-chloroethyl) succinate 和二甲胺 (dimethylamine) 在苯或甲苯中反應，可得 bis-(2-dimethylaminoethyl) succinate，再將此產物和氯甲烷在丙酮中反應，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，產率70%。



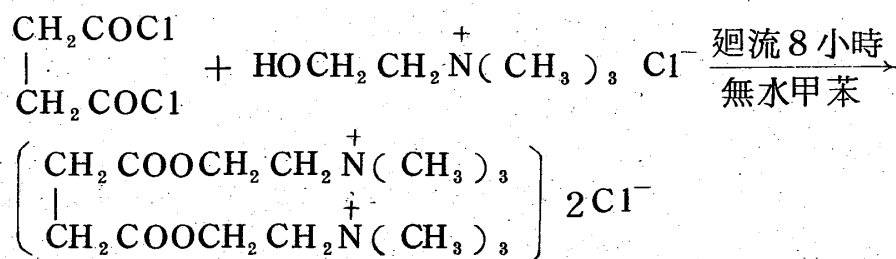
bis-(2-chloroethyl) succinate 可依方法A(2)第一步驟由丁二酸和2-氯乙醇製得，產率70%。總計此一方法由丁二酸，2-氯乙醇，二甲胺，氯甲烷作原料，反應共經三個步驟完成，假定製造 bis-(2-dimethylaminoethyl)

(249)

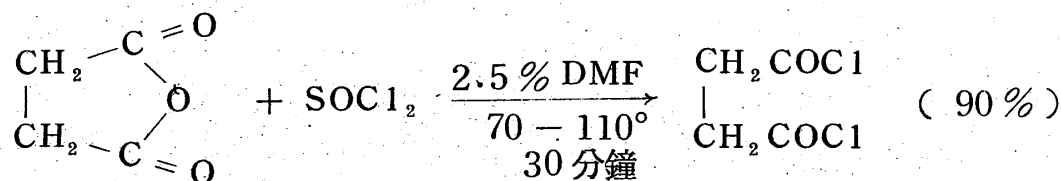
) succinate 之產率以 100 % 計算，總產率亦只有 49 %，且有與方法 B 相同的缺點，較方法 A(1)，A(2) 及方法 B 更不適合用來製造丁二酸膽鹼酯氯化物。

方法 D Fusco 等法⁵

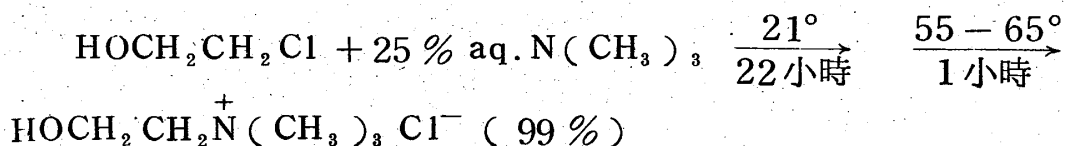
把二氯化丁二醯和氯化膽鹼在無水甲苯中加熱迴流，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，文獻註明產率很高。



二氯化丁二醯可依 Serednitskii 等法⁸ 把丁二酐和二氯化亞硫醯 (thionyl chloride) 混合，加入 2.5 % 無水二甲苯甲醯胺 (N,N-dimethyl formamide) 作催化劑，加熱反應 30 分鐘，產率 90 %。



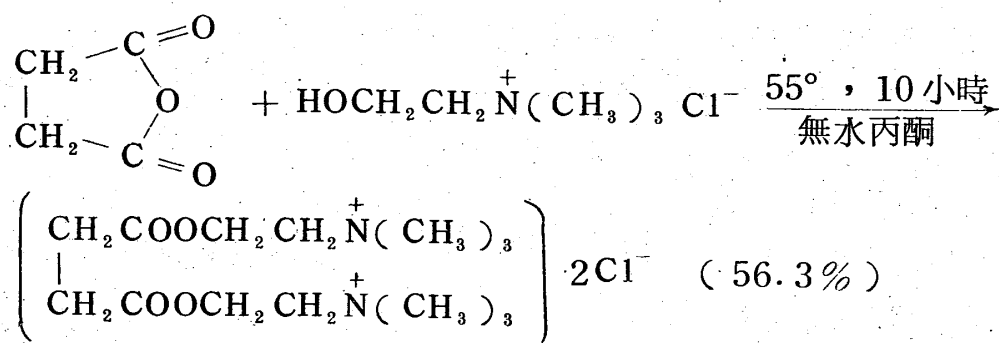
氯化膽鹼可依 Klein-Kapp 法⁹ 把 2-氯乙醇和 25 % 三甲胺水溶液混合，在 21° 靜置 22 小時，再加熱至 55-65°，一小時，產率 99 %。



總計此一方法由丁二酐，二氯化亞硫醯，2-氯乙醇，三甲胺作原料，反應經三個步驟完成。因每一步產率均高，故總產率亦很高。此一反應所需之條件，儀器，普通實驗室均易達成，且所得產物較為純淨，純化容易，所用丁二酐原料價格亦較丁二酸便宜近一半。唯一缺點為二氯化亞硫醯價格較貴，反應時又須過量。此法可用以合成丁二酸膽鹼酯氯化物。

方法 E Sano-Tawaragawa 法⁶

把丁二酐和氯化膽鹼混合，用無水丙酮作溶劑，加熱至 55°，10 小時，可得丁二酸膽鹼酯氯化物，產率 56.3 %。



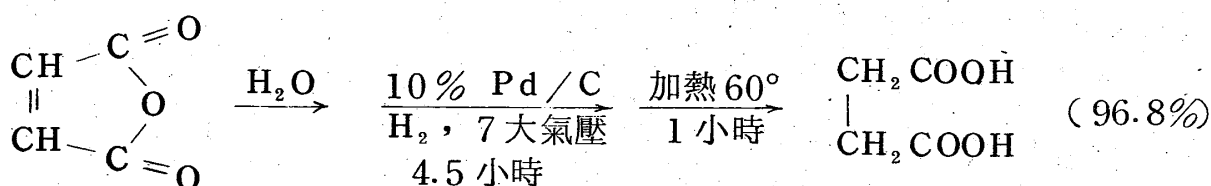
氯化膽鹼可依 Klein — Kapp 法⁹製得，產率 99%，方程式見方法 D 中。這種方法是把丁二酐和氯化膽鹼直接縮合而成丁二酸膽鹼酯氯化物。總計由丁二酐、2-氯乙醇和三甲胺作原料，反應經兩個步驟完成。所用原料比前列各種方法所用的為便宜，反應步驟亦少，總產率達 56%，反應條件，所需儀器均簡單，適合用來合成丁二酸膽鹼酯氯化物。

綜合上述文獻上已知的合成方法，由工業上大量製造丁二酸膽鹼酯氯化物當以方法 E 最為適宜。我們針對此一方法，加以修飾，將產率提高達 81%，比文獻上方法 E 的產率高出 24.7%。

合成丁二酸膽鹼酯氯化物所需的丁二酸，2-氯乙醇，三甲胺、丁二酐等原料可由下列方法合成，以求配合國內已有的原料自行製造，降低成本。

一、丁二酸的合成：德國專利¹⁰

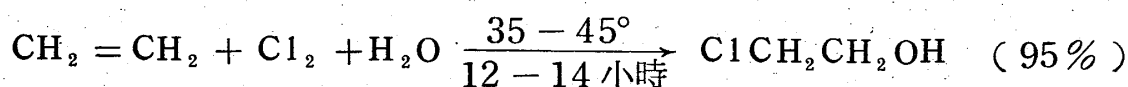
把順丁烯二酐溶於熱水中，置入氫化反應器 (hydrogenater) 中，以 10% 鈀/碳 (palladium on charcoal) 作催化劑，調整氫氣壓力至 7 大氣壓，反應 4.5 小時後再加熱 1 小時，可得丁二酸，產率 96.8%。



二、2-氯乙醇的合成：任騰閣法¹¹

五

把乙烯和氯氣通入 35—45° 水中 12—14 小時，可得 2-氯乙醇，產率 95%。此法已在國內聯合工業研究所發展完成。

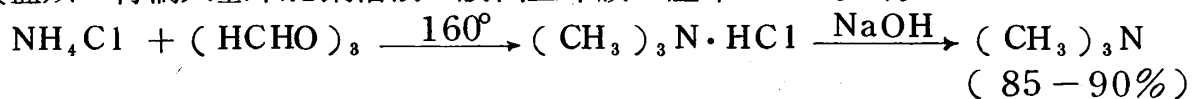


三、三甲胺的合成：Adams — Brown 法¹²

把氯化銨和三聚甲醛 (paraformaldehyde) 加熱至 160°，得到三甲胺氫氣

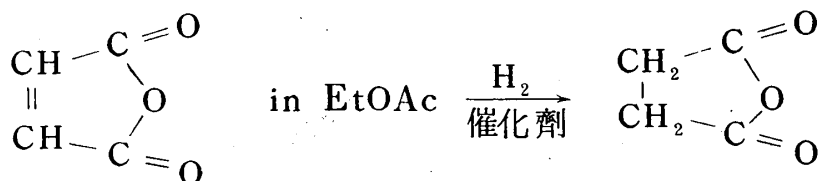
(247)

酸鹽類，再滴入氫氧化鈉溶液，放出三甲胺，產率 85 — 90 %。



師大學報 第二十三期 四、丁二酐的合成：美國專利¹³

把順丁烯二酐溶於飽和丁二酐的乙酸乙酯中，放入氫化反應器內，加入催化劑，可得丁二酐，產率文獻未註明



丁二酸膽鹼酯氯化物製備所需原料價格列於下表，此係根據 The Aldrich Catalog Handbook of Organic and Biochemicals (1977 — 1978)。

丁二酐 (succinic anhydride)	500 g	5.45
丁二酸 (succinic acid)	500 g	9.45
2 — 氯乙醇 (ethylene chlorohydrin)	1 kg	4.50
三甲胺 (trimethylamine) 25 %	3 kg	10.50
二甲基氨基乙醇 (dimethylaminoethanol) 99 %	1 kg	9.45
二氯化亞硫醯 (thionyl chloride) 97 %	1 kg	11.30
氯化膽鹼 (choline chloride) 99 %	500 g	8.80
氨基乙醇 (aminoethanol) 95 %	1 kg	5.35
甲醛液 (formaldehyde sol'n) 37 %	3 kg	5.50
甲酸 (formic acid) 90 %	3 kg	9.00

參考文獻：

1. S.D. Gherghe and H.D. Schell, Acad. rep. populare Romine Inst. Biochimie, Studii coretari biochimie, **1**, 167 (1958). Chem. Abstr., **53**, 11208g (1959).
2. L. Yankov and E. Mumafchieva, Farmatsiya (Sofia), **11**, No. 6, 29 (1961). Chem. Abstr., **58**, 11210g (1963).
3. Instytut Farmaceutyczng, Pol. **42822**, Feb. 2, 1960. Chem. Abstr., **55**, P27060i (1961).
4. Osherreichische Stickctoffwerke A.-G, Austrian **171411**, May 26, 1952. Chem. Abstr. **47**, P 4902f (1953).
5. R. Fusco, G. Palazzo, S. Chiavarelli and D. Bovet, Gazz. Chim. Ital., **79**, 129 (1949), Rend. Inst. Super. Sanita, **12**, Pt. 1/3; 69 (1949). 6
6. M. Sano and M. Tawaragawa, Japan **5771**, Aug. 18, 1955. Chem. Abstr., **51**, 15556 d (1957).
7. A. Kaluszyner and A. B. Galun (Israel Inst. Biol. Research, Ness Zionach), J. Org. Chem., **26**, 3536 (1961).
8. Ya. A. Serednitskii, E.M. Dovbenchuk, D.D. Tolopko, V.V. Shibanov, Visn. L'viv. Polititekh. Inst., No. **58**, 21 (1971). Chem. Abstr., **77**, 164209r (1972).
9. H. C. Klein and R. Kapp, U.S. **2623901**, Dec. 30, 1952. Chem. Abstr., **47**, P 350g (1953).
10. Firma Carl Still, Ger. **1259869** (cl. C07C), Feb. 1, 1968, Appl. Apr. 1, 1964. Chem. Abstr., **68**, 68478W (1968).
11. T. K. Jen, Chemistry (Taiwan), **69** (1957).
12. R. Adams and B. K. Brown, Org. Syn., **1**, 75 (1921); Coll. vol. 1, 2nd ed. p. 528.
13. M. A. Kise and R. R. Wenner (to the solvay Process Co.). U.S. **2245404**, June 10, 1941. Chem. Abstr., **35**, 59137 (1941).