

一种重要的化学缩合剂二环己基碳二亚胺(DCCI)的制备

戎积圻 陈志民*

(中国科学院上海生物化学研究所东风生化试剂厂)

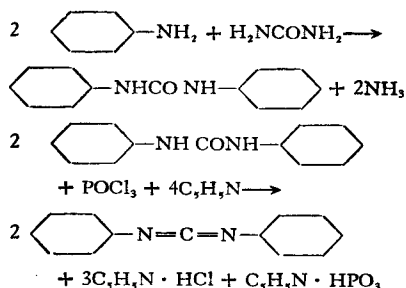
碳二亚胺类化合物(Carbodiimides)的品种很多,在生物有机化学方面的用途相当广泛^[1]。其中应用得最多的是二环己基碳二亚胺(Dicyclohexylcarbodiimide,简称DCCI)。这是由于DCCI具有良好的缩合能力,化学稳定性较好,保存时间较长,容易大量制备,以及价格较低。

Sheehan等^[2]首先以DCCI为缩合剂合成了多肽。Khorana等^[3]用DCCI合成焦磷酸酯。DCCI被广泛用于合成核苷酸衍生物以及寡聚脱氧核苷酸^[4]。它也可作三磷酸腺苷酶的抑制剂^[5],分光光度法测定羧酸类化合物时的试剂^[6],以及制备固相酶^[7]等。

制备DCCI的方法已有不少报道^[1]。我厂早期曾参照Schmidt等的方法^[8]合成DCCI,但此法需用易燃有毒的二硫化碳和氧化汞作原料,不仅生产成本较高,而且安全防护比较麻烦。

Amiard等^[9]报道,DCU可从环己胺和尿素制取,也是DCCI使用后的副产物。DCU在吡啶存在下以对甲苯磺酰氯为脱水剂制备DCCI,收率为82%。但后来发表的专利^[10]中收率却为50%。DCU也可与五氧化二磷、吡啶一起反应制备DCCI^[11],收率为75.6%。上述的几种方法操作都比较麻烦,不利于大量制备。为了寻找一个简便的制备方法,我们参考Ugi等^[12]用N-环己基甲酰胺(N-Cyclohexylformamide)制备环己基肼(Cyclohexylisocyanide)的方法,用DCU在吡啶、石油醚中以三氯氧化磷为脱水剂合成DCCI。反应液在滤除吡啶盐后,与粒状氢氧化钠作用除去酸性杂质,蒸馏回收石

油醚和吡啶,再经Vigreux分馏柱真空分馏后得到DCCI。收率为82—86%。



经过百余次重复制备,结果表明:本方法具有工艺简便,重复性好,收率较高,生产不受季节限制,成本较低和安全防护较易等特点。

DCCI经上海生物化学研究所一室用来合成多肽和我厂用于合成核苷酸衍生物等,均表明其质量合格。

一、制备方法

1. N, N'-二双己基脲(DCU) 在具有回流冷凝管的200升反应锅中,加入87.5升(767克分子)L. R. 级环己胺和16.4公斤(273克分子)工业用尿素。加热回流22小时。在反应过程中有氨释出,反应结束时DCU结晶析出。减压蒸馏回收环己胺(约19升)。反应锅中加入25升水,再减压蒸馏除去残留的环己胺。再加水,用工业醋酸调到pH5—6。取出DCU捣碎后,在网篮式离心机中离心,用水洗涤几次。在蒸汽烘箱内烘干。得稍带棕色的DCU粉末50公斤左右,收率约80%。熔点:224—226℃。

2. 二环己基碳二亚胺(DCCI) 在10升

* 上海生物化学研究所六室

四颈烧瓶中装置封闭的 Hershberg 式机械搅拌器、滴液漏斗、温度计和迴流冷凝管(顶端装有氯化钙干燥管),放入 1 公斤(4.46 克分子)烘至恒重的 DCU, 2.75 升工业吡啶和 0.75 升沸程为 60—90℃的石油醚。保持 55—60℃,边搅拌下,边滴加 0.32 升(3.48 克分子)工业三氯氧化磷,约 1 小时加毕。在 80—85℃ 搅拌迴流 1 小时。趁热把反应混合物移到 10 升试剂瓶中,加 4 升石油醚,在搅拌下冷却到室温,于是大量吡啶盐固体析出。通过 2 号砂芯管式滤器把溶液吸出。吡啶盐再用少量石油醚洗涤两次,合并滤液,加入 200 克粒状氢氧化钠,室温搅拌两小时,除去酸性杂质。通过 2 号砂芯管式滤器把溶液抽到 10 升减压分馏装置中,减压蒸馏回收石油醚和吡啶,留下的是 DCCI 粗制品。

在粗制品中加入几克粒状氢氧化钠,通过 Vigreux 分馏柱进行真空分馏,收集沸点为 133—134°/3mmHg 部分。得 DCCI 735—765 克。熔点 33—34℃。

分馏时收集沸点前后的馏液,加氢氧化钠再真空分馏一次,可回收 DCCI 约 25 克。与第一次馏液合并,总收率为 82—86%。

二、讨 论

以 DCU 为原料合成 DCCI 的方法^[8,9,10],在反应后均需用大量冰水洗涤除去酸性杂质。由于 DCCI 在酸性水溶液中极易与水结合成为 DCU,因此冰水洗涤必须在低温下快速进行。即使如此,仍损失部分 DCCI。这不仅降低了 DCCI 的收率,而且因有固体 DCU 析出,给两相分离带来很大困难。我们改用氢氧化钠中和除去酸性杂质,免去了水洗,使 DCCI 的制备不受季节限制,不但提高了收率还回收了吡啶。本方法在各个制备阶段都可以采用管道化操作,从而改善了劳动防护条件。

DCCI 在中性或微碱性条件下较为稳定,而在酸性情况下容易变质。我们曾试过几种不同的反应液的净化处理方法,结果见表 1。

从表 1 可以看出,反应液的净化是必需的。单纯蒸馏两次难以除净挥发性的酸性杂质。通

表 1 DCCI 反应液的不同处理方法

处理方法	收率%	熔点	稳 定 性
冰水洗涤	78	33—34℃	室温保存一年以上,无明显变化
通氨处理	82	33—34℃	室温保存多天,无明显变化
细粒状氢氧化钠处理	83	33—34℃	室温保存一年以上,无明显变化
未处理而分馏两次	62	33—34℃	室温放置一天,晶体有明显变质

氨处理或用粒状工业氢氧化钠处理均能达到和冰水洗涤同样的净化效果。

在我们试剂工作告一段落时,查阅到 Walther^[13]报道的用三氯氧化磷代替对甲苯磺酰氯作为脱水剂,用 DCU 来制备 DCCI。其反应条件与 Amiard^[9]所述基本相同。DCCI 的收率为 70—75%。看来收率较低与反应时未加石油醚和三氯氧化磷用量过多,以及用水洗涤有关。我们曾对三氯氧化磷的不同用量作过试验,发现它与 DCU 的克分子比,以 0.78:1 为好, DCCI 的收率可稳定在 82—86%。

Forman 等^[14]报道了 DCCI 的凝固点与其纯度之间的关系,如表 2 所示:

表 2 DCCI 的凝固点与纯度的关系

凝 固 点	纯 度 %
34℃	97.8—98.4
33°	97.1
30.5°	94.3
5°(黄色)	92.1
-20°	39.5

从表 2 可以看到,在真空蒸馏正式收集前后所得沸点不合格的馏份中,尚含有相当数量的 DCCI,值得重蒸回收。

DCCI 对人体皮肤和粘膜容易引起过敏性皮炎,应注意防护。皮肤(尤其是手指、指背及其他有毛孔的部分)若不慎触及 DCCI,应立即用稀醋酸擦洗,再用水洗,最后涂以含强的松一类药物的软膏。怀孕妇女应避免接触 DCCI。

先后参加 DCCI 大量制备的有: 宓剑虹、周国民、崔浩吉、汪秀娟、张爱华、廖金菊、唐海伦、王秀琴等同志。反应锅等设备系向中国科学院上海药物研究所借用,罗尚义同志在技术上给我们不少帮助,谨此致谢。

(下转第 70 页)

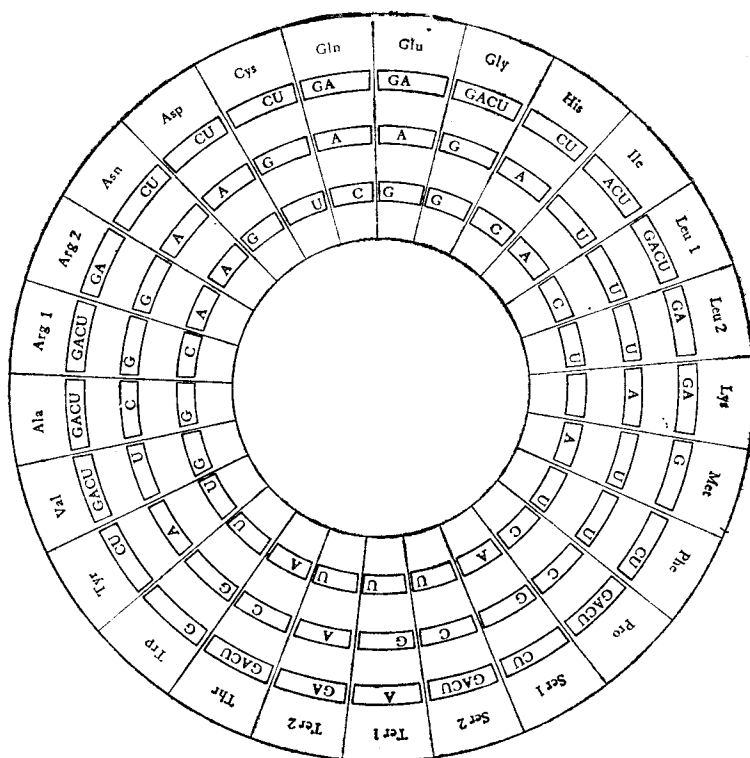


图 2

所取代。

此圆盘表的特点是制作简单, 使用方便, 查找准确、迅速。

中国科学院生物物理所程振起同志对本工作热情指导, 并作重要修改, 谨致谢意。

参 考 文 献

- [1] Anderson, S. et al.: *Nature*, **290**, 457, 1981.
- [2] Benjamin, L.: *Gene Expression*, Vol.1 John Wiley and Sons. London, P 24.
- [3] International Hemoglobin Information Center: *Hemoglobin*, **4** 216, (1980).

[本文于 1982 年 2 月 24 日收到]

(上接第 66 页)

参 考 文 献

- [1] Kurzer, F.: *Chem. Rev.*, **67**, 107, 1967.
- [2] Sheehan, J. C. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1067, 1955.
- [3] Khorana, H. G. et al.: *J. Chem. Soc.*, 2257, 1953.
- [4] 本厂技术资料。
- [5] Franklin, R. M. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, **233**, 521, 1971.
- [6] Kasai, Y. et al.: *Anal. Chem.*, **47**, 34, 1975.
- [7] 袁中一等《固相酶与亲和层析》科学出版社, 1975.

- [8] Schmidt, E. et al.: *Ber.*, **71**, 1933, 1938.
- [9] Amiard, G. et al.: *Bull. Soc. Chim. France*, 1360, 1956.
- [10] Amiard, G. et al.: *U. S. P.*, **2**, 797, 240, 1957.
- [11] Stevens, C. L. et al.: *J. Org. Chem.*, **32**, 2895, 1967.
- [12] Ugi, I. et al.: *Org. Syn.*, **41**, 13, 1961.
- [13] Walther, H.: *German (East) Patent*, **22**, 437. (1961); *C. A.* **58**, 2382, 1963.
- [14] Forman, S. E. et al.: *U. S. P.*, **3**, 3129, 245, 1964, *C. A.* **61**, 1762f, 1964.

[本文于 1982 年 2 月 2 日收到]