

文章编号:1674-2869(2010)12-0010-03

阿托伐他汀钙中间体的合成工艺研究

饶 历,刘凤嗣,官仕龙*,周 楷

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘 要:以异丁酰乙酸甲酯为原料经苯胺胺解得到 4-甲基-3-氧-N-苯戊酰胺,然后与苯甲醛发生反应,得到 4-甲基-3-氧-N-苯-2-(苯亚甲基)戊酰胺,再以溴化噻唑为催化剂,与对氟苯甲醛发生 Stetter 反应,得到阿托伐他汀钙的关键中间体 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基丙酰基)-4-氧代-N, β -二苯基丁酰胺.该方法操作简便,收率较高,各主要化合物结构经核磁共振氢谱确证.

关键词:药物化学;化学合成;阿托伐他汀;HMG-CoA 还原酶抑制剂

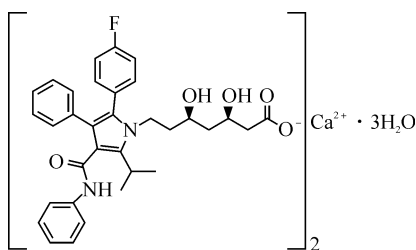
中图分类号:TQ463;R972+.6

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.12.003

0 引 言

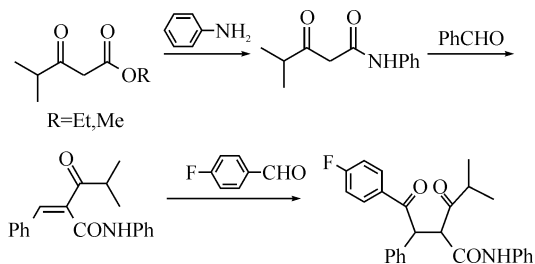
阿托伐他汀(atorvastatin)是一种新型的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有能同时降低血清胆固醇和甘油三酯,降酯作用高于其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂,副作用小等优点^[1].国内调血脂药市场仍以辛伐他汀为主,然而,阿托伐他汀因其适应症更广、耐受性和安全性更好已经引起国内各制药企业的广泛关注,学术界也对其生产工艺特别是重要中间体的合成展开了多方面的研究^[2].阿托伐他汀一般用其钙盐,其钙盐的结构式如下:



4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基丙酰基)-4-氧代-N, β -二苯基丁酰胺(**1**)是合成阿托伐他汀钙重要的中间体.文献报道 **1** 的合成有两种方法:一种是用苯乙酸为原料经过酰氯化,傅克反应,溴代,再与异丁酰乙酰苯胺在乙醇钠作用下合成^[3].另一种是由异丁酰乙酰苯胺与苯甲醛缩合,得到 α,β -不饱和酮衍生物,然后在碱性条件下,以噻唑衍生物为

催化剂,与对氟苯甲醛发生 Stetter 反应,制得目标化合物 **1**^[4].文献[5]用氰基负离子代替噻唑衍生物,用哌啶代替 β -氨基丙酸来合成目标化合物 **1**,但没有报道具体收率.第一条路线虽然原料易得,但是乙醇钠要求无水操作,反应条件苛刻,而且在发生傅克反应时会产生异构体,副产物很多.

针对上述问题,本文参考第二条合成路线,以异丁酰乙酸甲酯为起始原料,先使之与苯胺反应,生成 4-甲基-3-氧代-N-苯基戊酰胺,该反应参照文献[6]的方法,不加乙二胺.然后与苯甲醛反应合成 4-甲基-3-氧-N-苯-2-(苯亚甲基)戊酰胺,最后在三乙胺存在下,以噻唑鎓离子为催化剂,与对氟苯甲醛缩合制得目标化合物,各步反应收率高.合成路线如下:



1 实验部分

1.1 试剂和仪器

异丁酰乙酸甲酯为工业品,质量分数 98%,其

收稿日期:2010-09-02

作者简介:饶 历(1986-),女,湖北仙桃人,硕士研究生.研究方向:药物及药物中间体合成、药物制剂、水性涂料.

指导老师:官仕龙,副教授,硕士研究生导师.研究方向:水性涂料、水性胶粘剂、各种助剂、医药和农药中间体、功能高分子材料.*通信联系人

他试剂均为市售化学纯。

熔点用毛细管法测定,核磁共振氢谱用 BRUKER ARX-300 型核磁共振仪测定,CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标。

1.2 4-甲基-3-氧代-N-苯基戊酰胺的制备

在 N₂ 气保护下将 24 g(0.17 mol)异丁酰乙酸甲酯,19 g(0.2 mol)苯胺,110 mL 二甲苯混合,油浴升温至 140~150 °C,蒸出甲醇,回流反应约 3 h,TLC 检测至原料反应完全(展开剂:石油醚与乙酸乙酯体积比 15:1),反应液冷却至室温,加入 20 mL 稀盐酸,搅拌,过滤,用水洗涤,减压浓缩除去二甲苯,干燥,得类白色固体 27.6 g,m.p. 45~48 °C,与文献值 46.5~48.8 °C^[7] 接近,收率 79%。通过核磁共振氢谱确定了产物的结构,核磁共振氢谱数据如下:¹H-NMR(CDCl₃/TMS), δ : 1.15(m,6H),2.71(m,1H),3.6(s,2H),7.12~7.55(m,5H),9.23(δ ,1H)

1.3 4-甲基-3-氧-N-苯-2-(苯亚甲基)戊酰胺的制备

在 N₂ 气保护下将 20.5 g(0.1 mol)4-甲基-3-氧代-N-苯基戊酰胺,100 mL 环己烷,油浴加热至回流分水(约 70~85 °C),至无水分出,约 6~8 h,降温至 40 °C,加入 0.9 g β -丙氨酸,1.7 g 冰醋酸,11.6 g 苯甲醛,升温至回流分水(约 75~80 °C),回流分水至 TLC 检测至原料反应完全(约 24 h)(展开剂:石油醚和乙酸乙酯体积比为 5:1)。降温至常温,过滤,加入 90 mL 环己烷,90 mL 水,分层,取有机层水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去环己烷,得白色固体 21.0 g,m.p. 140~151 °C,文献值 143.7~154.4 °C^[7],收率 71%,核磁共振氢谱数据如下:

¹H-NMR(CDCl₃/TMS),1.02~1.20(d,6H),2.60~3.35(m,1H),7.13~7.61(m,11H),9.06(δ ,1H)

1.4 催化剂溴化噻唑的制备

500 mL 四口瓶中加入 14.3 g(0.1 mol)4-甲基-5-羟乙基噻唑,50 mL 乙腈,10.9 g(0.1 mol)溴乙烷,加热升温至回流,至 TLC 检测至原料反应完全(约 24 h)(展开剂:乙醇和丙酮体积比 3:1 为展开剂),减压浓缩除去乙腈至干,加入 30 mL 异丙醇重结晶,过滤,干燥,得白色固体 19.1 g,收率为 75%。

1.5 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基丙酰基)-4-氧代-N, β -二苯基丁酰胺(1)的制备

将 50 mL 异丙醇,5.1 g(0.002 mol)溴化噻唑催化剂,混合搅拌,氮气保护下加入 17.6 g(0.06 mol)4-甲基-3-氧-N-苯-2-(苯亚甲基)戊酰

胺,10 mL 三乙胺,8.7 g(0.07 mol)对氟苯甲醛,升温至 80~85 °C,保温至有晶体析出,加入 60 mL 异丙醇重结晶,过滤,真空烘料,得固体 19.5 g,m.p. 204~206 °C(文献[7]m.p. 206.8~207.6 °C,收率 78%,核磁共振氢谱数据如下:

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ : 1.16(m,3H),1.23(d,3H),2.99(m,1H),4.52(d,1H)5.35(d,1H),7.02~7.30(m,11H),7.98(m,2H)

2 结果与讨论

a. 在制备 4-甲基-3-氧代-N-苯基戊酰胺的反应中,先形成高能量的两性中间体,羰基氧带部分负电,氮带部分负电,电子在分子内部重新分配,再消去醇,得到酰胺。反应速度的决定步骤可以决定于加成阶段或脱醇阶段。酸性催化剂能增强羰基的极性,自然增强了从亲核试剂方面吸引电子的能力,故酸可以提高加成的速度。但是酸性催化剂会与苯胺成盐,采用二甲苯作为溶剂,使回流温度提高到 140~150 °C,反应速度提高,不加酸催化剂就可以获得较高的收率,产率可达到 79%。

b. 制备化合物(1)的反应是 Stetter 反应,此反应中起催化作用的实际是噻唑鎓离子。噻唑可以在中性或碱性溶液中通过 C-2-H 的交换,形成噻唑鎓离子;用三乙胺作缚酸剂,卤化噻唑很容易形成噻唑鎓离子。显然,卤化噻唑更易形成噻唑鎓离子,故合成了卤化噻唑作为 Stetter 反应催化剂。

3 结 语

以异丁酰乙酸甲酯为起始原料,经四步反应合成了阿托伐他汀钙重要的中间体 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基丙酰基)-4-氧代-N, β -二苯基丁酰胺。合成过程操作简单,后处理方便,易于工业生产,反应收率较高。

参考文献:

- [1] 黄震华. 新型降脂药物阿托伐他汀[J]. 中国新药杂志,2000(1):54-56.
- [2] 周晋武,汪钊. 阿托伐他汀手性中间体合成研究进展[J]. 化学与生物工程,2008(5):1-4.
- [3] 尹大力,李春. (+)对氟-2-(2-甲基-丙酰胺)-4-氧-N, β -二苯基-苯丁酰胺的新合成方法以及其中的中间体:中国,1325844A[P]. 2001-12-12.
- [4] Kelvin L, Baumann, Donald E, et al. The convergent synthesis of CI-981, an optically active, highly potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase[J]. Tetrahedron Letters,1992;2283-2284.
- [5] Charles JK, Weissberger A. Organic Syntheses; Coll

Vol 3 [M]. New York: John Wiley Sons Inc, 1961: 108-112.

trans-6-[2-(substituted-Pyrorrl-yl) alkyl] pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis; US, 5097045[P].

[7] Butler D E, Deering C F, Millar A, et al. Process for

1992-3-17.

Research on the synthesis of 4-(4-Fluorophenyl)-2-(2-Methylpropanoyl)-4-Oxo-N, β - Diphenylbutanamide

RAO Li, LIU Feng-si, GUAN Shi-long, ZHOU Kai

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Lab of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: 4-(4-Fluorophenyl)-2-(2-methylpropanoyl)-4-oxo-N, β -diphenylbutanamide is a key intermediate of atorvastatin. Methyl isobutyryl acetate was transformed into 4-methyl-3-oxo-N-pentanamide by reaction with aniline; the resulting product could undergo Knoevenagel condensation with benzaldehyde giving 4-mehtyl-3-oxo-N-Phenyl-2-(Phenylmethylene) Pentanamide, which could further undergo Stetter reation with p-fluorobenzaldehyde thus giving aaccess to the final molecule 4-(4-Fluorophenyl)-2(2-methylpropanoyl)-4-oxo-N, β - diphenylbutanamide. The synthetic route were easily available and the yield was reasonable. The structures of the main intermediates were identified by ^1H NMR.

Key words: medicinal chemistry; chemical synthesis; atorvastatin; HMG-COA reductase inhibitor

本文编辑:张瑞



(上接第 9 页)

Electrochemical behavior of gold nanoparticles and 4,4'-Dimercaptodiphenyl sulfide ether self-assembled monolayer modified gold electrode and its analytical application

LI Lan-fang, YANG Ping, SONG Hong-tu, LIU An-chang, 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: The 4,4'-dimercaptodiphenyl sulfide etherself-assembled monolayers modified electrode (DMDPSE/Au SAMs) was prepared on bare gold wire. Then the Gold Nanoparticle was deposited on the DMDPSE/Au SAMs by electrolysis. The electrochemical behaviors of acetaminophen at the modified electrode are studied. The results shows that, compared with the bare gold electrod, the oxygenation peak current was increased evidently. The peak potential was reduced; and the deoxidize peak current appeared.

Key words: gold electrode; 4,4'-dimercaptodiphenyl sulfide ether; gold nano-particle; self-assembled; acetaminophen

本文编辑:张瑞