

四氢萘类化合物合成工艺研究

付丙月¹, 唐 辉², 郑灿辉¹, 刘 嘉¹, 周 峰¹, 周有骏¹, 朱 驹¹, 吕加国¹ (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 山东大学附属省立医院, 山东 济南 250021)

[摘要] 目的 优化取代四氢萘类化合物的合成工艺, 重点考察 10% Pd/C 对关键中间体合成的影响。方法 平行试验比较 10% Pd/C 和三乙基硅烷催化羰基还原反应, 并对实验结果进行总体分析; 对 10% Pd/C 催化还原采用正交设计法, 考察反应物与 10% Pd/C 的投料比例及溶剂对收率的影响。结果 10% Pd/C 催化羰基还原的成本明显低于三乙基硅烷, 且收率高, 杂质少, 易处理; 正交试验证实, 催化剂与反应物的投料比例对反应的影响最为显著。结论 实验证实, 利用 10% Pd/C 催化还原关键中间体, 使得取代四氢萘类化合物的合成路线更加符合工业生产的要求。

[关键词] 取代四氢萘; 合成; 正交设计

[中图分类号] R914.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)01-0035-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.01.009

Synthesis of substituted tetrahydronaphthalene

FU Bing-yue¹, TANG Hui², ZHENG Can-hui¹, LIU Jia¹, ZHOU Feng¹, ZHOU You-jun¹, ZHU Ju¹, LV Jia-guo¹, (1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the synthesis of substituted tetrahydronaphthalene and investigate the influence of 10% Pd/C catalyst in the synthesis of key intermediate. **Methods** A parallel test was carried out to compare the catalytic activity of triethyl silicane and the 10% Pd/C catalyst, including the total analysis of experimental result. And orthogonal experimental design was used and the influence of solvent and reactant ratio on the yield were investigated. **Results** The cost of the 10% Pd/C catalyst was obviously lower than that of triethyl silicane, with high yield, little impurity easy effluent disposal. Orthogonal test confirms that the ratio of reactant and catalyst was the most significant factor. **Conclusion** The experiments proved that the optimal preparation procedure was much more available for industrial production using the 10% Pd/C as a catalyst.

[Key words] substituted tetrahydronaphthalene; synthesis; orthogonal design

取代四氢萘类化合物是一类重要的医药和化工中间体化合物, 广泛地应用于抗真菌^[1]、抗肿瘤^[2,3]、抗寄生虫病^[4]等有机合成化学及药物化学领域。文献报道该类化合物最常用的合成方法是以天冬氨酸、三氟醋酐和邻二甲氧基苯为原料^[5,6], 经多步反应生成相应的四氢萘类化合物, 其中三乙基硅烷对羰基进行还原为关键步骤, 因成本高、杂质多、难处理, 对该路线工艺进行优化。

本研究参照相关文献^[5,6], 首次用 10% Pd/C 对取代四氢萘类化合物的合成路线进行了优化, 考察平行反应条件下 10% Pd/C 和三乙基硅烷对羰基还原的影响, 并利用正交试验考察 10% Pd/C 与反应物的投料比和溶剂两因素, 筛选出成本低、杂质少、易处理的

反应条件, 从而得到最优的工艺路线。

1 合成方法

见图 1。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂 集热式恒温磁力搅拌器, 机械搅拌器, 旋转蒸发仪, 循环水式多用真空泵; 所用试剂为分析纯。

2.2 实验步骤

2.2.1 N-三氟乙酰基-天冬氨酸酐(1)^[5] L-天冬氨酸 60.0 g (0.45 mol) 置于 500 ml 的三颈瓶中, 加入三氟乙酸 180 ml, 冰浴 -12℃ 下, 机械搅拌 0.5 h, 缓慢滴入三氟乙酸酐 180 ml, 后 55℃ 加热回流 6 h, 减压蒸干得白色固体, 正己烷、乙醚各洗 3 次, 烘干, 得白色固体 89.5 g, 收率 94.0%。MS (ESI⁻) m/z: 210。

2.2.2 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羰基-2-三氟乙

[基金项目] 国家自然科学基金(20972187)。

[作者简介] 付丙月(1985-), 女, 硕士研究生。E-mail: fubingyue-2004@163.com。

[通讯作者] 周有骏。Tel: (021) 81871231, E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn。

酰氨基正丁酸(2)^[5] 称取三氯化铝 124.7g (0.51 mol) 置入 1 000 ml 三颈瓶中, 加入二氯甲烷 600 ml, 硝基甲烷 100 ml, -2℃ 下机械搅拌质溶解, 而后加化合物(1) 89.5 g (0.42 mol), 邻二甲氧基苯 105.6 ml, 冰浴反应 2h, 室温反应 72 h, 反应完毕倒入冰水中, 有机层 2 M 稀盐酸洗 3 次, 水洗 2 次, 1 M 碳酸氢钠溶液提取, 碱水层酸化, 二

氯甲烷提取, 减压蒸干, 乙酸乙酯和正己烷重结晶, 得白色固体 102.3 g, 产率 68.9%。mp 148 ~ 150℃。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.62 (d, J = 4 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (d, J = 2 Hz, 6H, CH₃O), 4.85 (brs, 1H, OH), 4.97 (q, J = 5 Hz, 1H, NHCH), 6.66 ~ 7.10, 7.39-7.77 (m, 3H, Ar), 8.56 (br s, 1H, NH)。MS (ESI⁻) m/z: 348。

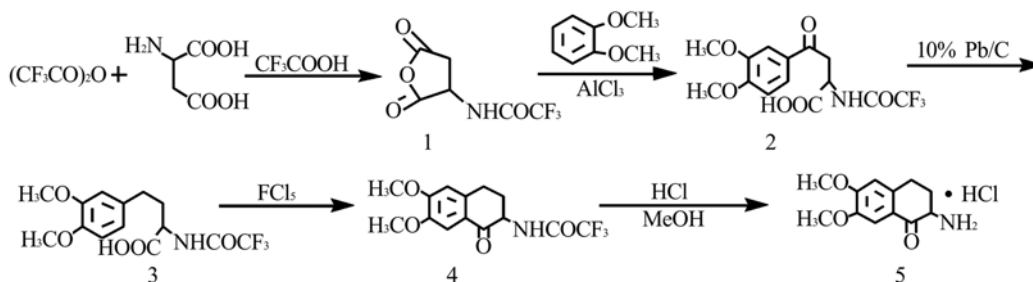


图 1 1-羧基-2-氨基-6,7-二甲氧基四氢喹啉盐酸盐的合成方法

2.2.3 4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-三氟乙酰氨基正丁酸(3)^[5,6]

方法一: 取化合物(2) 50 g (0.14 mol) 加入冰醋酸中, 加入 10% Pd/C 4.6 g, 加入浓硫酸 10 ml, 氢气条件下, 常压氢化反应 24 h, 反应完毕, 过滤, 加入碳酸氢钠固体 22 g 碱化, 乙醇溶液减压蒸干, 加水 200 ml 过滤, 溶液用 1N 盐酸酸化, 过滤, 干燥得白色固体 42.4 g, 产率 88.4%。

方法二: 取化合物(2) 50 g (0.14 mol) 加入三氟乙酸 220 ml 中, 加三乙基硅烷 92 ml, 氮气保护下 55℃ 加热回流 8 h, 反应完毕, 用 2 M 碳酸氢钠溶液调 pH 至中性, 乙醚洗 3 次, 盐酸调 pH = 4, 乙醚提取, 减压蒸干, 得白色固体 29.6 g, 产率 61.7%。mp 159 ~ 160℃。¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.30 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.70 (t, 2H, ArCH₂), 3.76 (s, 6H, CH₃O), 4.21 (s, 1H, OH), 4.43 (m, 1H, NHCH), 6.75 (s, 3H, Ar), 8.56 (br s, 1H, NH)。MS (ESI⁻) m/z: 334。

2.2.4 1-羧基-2-三氟乙酰氨基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉(4)^[5] 取化合物(3) 30 g (0.09 mol) 置于 500 ml 二氯甲烷中溶解, 冰浴下加五氯化磷 21 g (0.11 mol), 室温反应 2 h, 冰浴下加四氯化锡 26 ml (0.27 mol), 反应 0.5 h, 室温反应 4 h。将混合物倒入冰水中搅拌, 分层, 水相用二氯甲烷萃取 3 次, 有机相水洗 3 次, 浓缩, 粗品用甲苯重结晶, 得白色固体 17 g, 产率 59.9%。mp 198 ~ 200℃。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.83 ~ 2.46 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.63 ~ 3.40 (m, 2H, ArCH₂), 3.95

(d, J = 2 Hz, 6H, CH₃O), 4.23 ~ 4.83 (m, 1H, CHNH), 6.66, 7.45 (s, 2H, ArCH₂)。MS (ESI⁻) m/z: 220。

2.2.5 1-羧基-2-氨基-6,7-二甲氧基四氢喹啉盐酸盐(5) 取化合物(4) 2.89 g (0.01 份 mol) 溶于甲醇 50 ml 和 1 M 稀盐酸 50 ml 中, 在 60℃ 反应 4 h, 减压蒸干, 乙醇重结晶, 过滤, 得白色针状结晶 2.1 g, 收率 89.5%。¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.06 ~ 2.14 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.92 ~ 3.15 (m, 2H, ArCH₂), 3.78, 3.85 (s, 6H, CH₃O), 4.23 ~ 4.26 (m, 1H, CHNH), 6.95, 7.33 (s, 2H, ArCH₂)。MS (ESI⁻) m/z: 256。

3 正交试验设计

路线中(2)经羰基还原生成(3), 该反应过程中涉及催化剂种类、催化剂与反应物的投料比、溶剂 3 个因素。在平行条件下分别尝试用 10% Pd/C 和三乙基硅烷做催化剂, 实验结果证实用 10% Pd/C 替换三乙基硅烷催化羰基还原, 不止收率得到提高, 而且反应成本低、杂质少, 易处理。另外, 本试验选择溶剂(A)、催化剂与反应物的投料比(B)为影响因素, 做二因素三水平的正交设计, 按照 L₉(3⁴) 正交表安排 9 个反应, 以化合物(3)的收率作为判断指标。考察 A, B 两因素对总体工艺的影响。研究因素水平见表 1。

根据正交实验结果(见表 2)和正交实验方差分析(表 3), 影响收率的因素大小为: 因素 B(催化剂与反应物的投料比) > 因素 A(溶剂), 以及最优的反应条件为 A2B2。

表 1 制备 4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-三氟乙酰氨基正丁酸的影响因素水平表

水平	因素	
	溶剂	催化剂与反应物的投料比(mol/mol)
1	乙醇	0.30
2	冰醋酸	0.60
3	三氟乙酸	0.90

表 2 制备 4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-三氟乙酰氨基正丁酸的正交试验结果

序号	溶剂	催化剂与反应物的投料比	收率(%)
实验 1	1	1	41.17
实验 2	1	2	72.03
实验 3	1	3	67.21
实验 4	2	1	57.62
实验 5	2	2	88.40
实验 6	2	3	75.34
实验 7	3	1	55.01
实验 8	3	2	83.12
实验 9	3	3	70.14
均值 1(%)	60.14	51.27	
均值 2(%)	73.79	81.18	
均值 3(%)	69.42	70.90	
极差(%)	13.65	29.91	

表 3 4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-三氟乙酰氨基正丁酸制备的正交试验方差分析

因素	溶剂	催化剂与反应物的投料比	误差
自由度	2	2	18
SS	388.717	461.874	1154.364
MS	194.359	230.937	64.131
F	3.030	3.601	

4 讨论

平行试验结果证实,三乙基硅烷作为催化剂,其与反应物比例为 4 : 1,温度为 55 ℃ 时,收率 61.7%; 10% Pd/C 作为催化活,冰醋酸作溶剂,常温常压下反应,收率 88.4%。而且因 10% Pd/C 催化

还原成本低、杂质少、易处理,优于三乙基硅烷,使其更加符合工业生产的要求。

10% Pd/C 作为催化剂的正交试验结果分析得,溶剂(因素 A)对反应的影响要小于 10% Pd/C 与反应物的投料比例的影响(因素 B)。增大 10% Pd/C 的比例,相应得到的化合物(4)收率较高,分析原因很有可能因为大量 10% Pd/C 更充分催化反应进行,但是过多的加大它的量则会导致副产物的比例增大,收率降低,后处理较为复杂。

最终根据试验结果,提出了最佳的反应条件,即以 10% Pd/C 作为催化剂,冰醋酸为溶剂,常温常压时,羰基还原反应比原工艺不但收率得到提高,而且成本低、杂质少、分离纯化操作简便,更易于四氢萘类化合物合成工艺的的放大研究。

【参考文献】

- [1] 周有骏,姚 斌,朱 驹. 具有抗真菌活性的 N-取代-2-氨基-1,2,3,4-四氢萘化合物及其盐类:中国,1817851A[P]. 20062102241.
 - [2] Paull KD, Zee-Cheng RK, Cheng CC. Some substituted naphthazarins as potential anticancer agents[J]. J Med Chem, 1976, 19(2):337.
 - [3] Hamdy NA, Gamal-Eldeen AM, Abdel-Aziz HA, et al. Modulation of carcinogen metabolizing enzymes by new fused heterocycles pendant to 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(2):463.
 - [4] Varella MH, de Mello FG, Linden R. Evidence for an antiapoptotic role of dopamine in developing retinal tissue[J]. J Neurochem, 1999, 73(2):485.
 - [5] Tang H, Zhou YJ, Li YW, et al. Design, synthesis and antifungal activities in vitro of novel tetralin compounds [J]. Chinese Chemical Letters, 2008, 19(3): 264.
 - [6] Norlander JE, Payne MJ, Njoroge FG, et al. A short enantioselective synthesis of 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (ADTN) [J]. J Org Chem, 1985, 50, 3619.
- [收稿日期] 2011-01-20
[修回日期] 2011-09-29

(上接第 18 页)

- [26] Nguyen HN, Wey SP, Juang JH, et al. The glucose-lowering potential of exendin-4 orally delivered via a pH-sensitive nanoparticle vehicle and effects on subsequent insulin secretion in vivo [J]. Biomaterials, 2011, 32(10):2673.
- [27] Hanato J, Kuriyama K, et al. Liposomal formulations of glucagon-like peptide-1: Improved bioavailability and anti-diabetic effect [J]. Int J Pharm, 2009, 382(1-2):111.
- [28] Singh M, Shirley B, Bajwa K, et al. Controlled release of recombinant insulin-like growth factor from a novel formulation of poly-

- lactide-co-glycolide microparticles[J]. J Control Release, 2001, 70(1-2):21.
 - [29] Chen FM, Zhao YM, Wu H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by locally controlled delivery of insulin-like growth factor-I from dextran-co-gelatin microspheres[J]. J Control Release, 2006, 114(2):209.
 - [30] Champa Jayasuriya A, Kibbe S. Rapid biomineralization of chitosan microparticles to apply in bone regeneration[J]. J Mater Sci: Mater Med, 2010, 21(2):393.
- [收稿日期]2011-05-22
[修回日期]2011-12-15