文章编号: 1008-1542(2005) 03-0212-03

2-(2, 3-二氯亚苄基)-乙酰乙酸甲酯合成工艺研究

贾湘曼, 赵兴茹

(河北医科大学药学院, 河北石家庄　050017)

摘　要: 为寻找经济适用的合成方法, 对非洛地平合成的重要中间体 2-(2, 3-二氯亚苄基)-乙酰乙酸甲酯的合成工艺进行了探索, 对浓硫酸催化法和哌啶-冰醋酸催化法在不同温度和时间条件下进行了考察。

关键词: 缩合反应; 催化; 非洛地平

中图分类号: TQ463^{+} . 4　　文献标识码: A

Synthesis of Methyl 2, 3-dichlorobenzylideneacetylacete

JIA Xiang-man, ZHAO Xing-ru

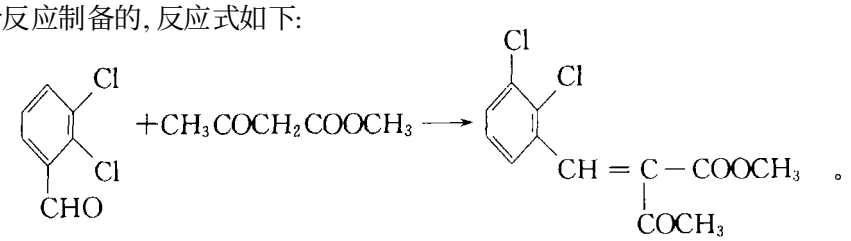
(Pharmaceutical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050017, China)

Abstract: We have made a research in the synthesis technics of Methyl 2, 3-dichlorobenzylideneacetylacete in order to find an economical and proper synthetic method. It is an important intermediate to felodipine. We also made an observation of catalystic methods for concentrated sulfuric acid and pyridine glacial acetic acid at different temperatures and different time.

Key words: condensation; catalytic reaction; Felodipine

非洛地平(Felodipine) 是第 3 代二氢吡啶类血管选择性钙拮抗剂, 由瑞典阿斯特拉(Astra) 公司首创, 1985 年作为抗高血压药在丹麦首次上市。非洛地平降压作用优于尼群地平, 具有强效、长效特点, 尤其适用于治疗高血压伴心衰的患者。临床上可单独应用非洛地平或与其他降压药合用, 治疗各型高血压, 疗效确切、毒副作用小。为了满足临床需要, 降低药品成本, 提高原料药的收率, 笔者对非洛地平合成重要中间体 2-(2, 3-二氯亚苄基)-乙酰乙酸甲酯的合成工艺进行了探索, 考察比较了 2 种合成工艺条件, 以期选择经济适用的合成方法。

2-(2, 3-二氯亚苄基)-乙酰乙酸甲酯是利用 2, 3-二氯苯甲醛和乙酰乙酸甲酯在酸或有机碱催化下, 进行 Knoevengel 缩合反应制备的, 反应式如下:



(1)　　(2)　　(3)

曾报道, 此步反应可在低温下, 以甲苯为溶剂, 通入氯化氢气体至饱和后[1], 放置浓缩精制。此方法有大量酸性气体加入, 操作较复杂, 反应条件不易控制, 且酸性气体对设备及环境有严重损害, 反应时间冗长, 不

收稿日期: 2005-03-10; 修回日期: 2005-04-08; 责任编辑: 陈玉堂

基金项目: 河北省科技厅创新药物合成与筛选平台基金课题(03276406D-B)

作者简介: 贾湘曼(1950-) , 女, 河北新河人, 副教授, 主要从事药物合成与新药开发方面的研究。

宜大量生产。本文参考有关文献及类似物的合成方法,考察了不同方法的实验条件。

1　实验部分

1.1　试剂和仪器

2,3-二氯苯甲醛 分析纯,上海化学试剂厂;乙酰乙酸甲酯 分析纯,上海化学试剂厂;YRT-3 型药物熔点仪 天津大学精密仪器厂。

1.2　浓硫酸催化法

将乙酰乙酸甲酯(23.2 g,0.2 mol)加入装有搅拌、温度计的三口瓶中,冷却至 0~5 ℃,滴加 3.5 mL 浓硫酸,搅拌 5 min,温度升至 10 ℃,加入 2,3-二氯苯甲醛(17.5 g,0.1 mol),在 25~30 ℃搅拌 6 h,室温放置过夜,析出结晶,抽滤,水洗 3 次,在 *m*(水)∶ *m*(异丙醇)= 1∶2 条件下重结晶,得产品 16.8 g,收率为 65%,熔点为 82~84 ℃(与文献[1]一致)。

1.3　哌啶-冰醋酸催化法

将 2,3-二氯苯甲醛(35 g,0.2 mol),2,3-二氯苯甲醛(23.2 g,0.2 mol)和苯 600 mL 加入带有分水器的反应瓶中温热溶解,滴加冰醋酸(0.39 mL),哌啶(0.68 mL)回流分水 5 h,冷却,水洗 3 次,每次 50 mL,蒸除苯,加 20 mL 异丙醇,搅拌析出结晶,室温放置过夜,抽滤,粗品在 *m*(水)∶ *m*(异丙醇)= 1∶1.5 条件下重结晶,得产品 42.5 g,收率为 77.5%,熔点为 82~84 ℃(与文献[1]一致)。

2　结果与讨论

2.1　浓硫酸催化法[2]

笔者共做了 9 个批号试验,主要考察了反应时间、浓硫酸投料量及反应温度对反应的影响。结果:温度对该反应影响最大,温度升高,反应液颜色加深;其次是时间,时间延长,收率略有提高,结果见表 1。

表 1　浓硫酸催化法实验结果

Tab.1　Result of concentrated sulfuric acid catalytic

批号	*m*(H_2SO_4)/g	温度/℃	时间/h	*m*(产品)/g	收率/%
1	3.2	40~50	6	10.5	40.2
2	3.2	30~35	7	14.6	53.2
3	3.2	25~30	10	17.0	62.0
4	3.5	25~30	12	17.9	65.3
5	3.7	25~30	6	17.2	62.8
6	4.0	25~30	10	17.6	64.2
7	3.7	25~30	6	17.8	65.0
8	3.5	25~30	6	18.2	66.4
9	3.5	25~30	8	18.5	67.5
平均值					64.7

2.2　哌啶-冰醋酸催化法[3]

在室温、搅拌下加入等物质的量的哌啶-冰醋酸,温度 25~30 ℃,搅拌反应 8 h,保温 4 h 后,重结晶得本品,笔者曾做过 5 个批号试验,收率在 48% 左右。该方法操作简单,后处理方便,但收率偏低。该方法若用间位带硝基的其他二氢吡啶类钙拮抗剂,收率较高,如尼莫地平的合成[3]。因该反应化合物(1)苯环 2,3 位是具有供电子共轭效应的 2 个氯原子,故使亲核试剂反应较难进行。笔者在反应中加入苯,将生成的水不断去除,提高了收率[4],经 7 次实验,结果见表 2。

表 2　哌啶-冰醋酸催化实验结果

Tab.2　Result of pyridine glacial acetic acid

批号	*m*(醛)/g	*m*(酯)/g	*m*(苯)/g	*m*(哌啶-冰醋酸)/g	*m*(产品)/g	熔点/℃	收率/%
1	35.0	23.2	450	1.0	41.5	82~84	76.6
2	35.0	23.2	450	1.0	41.9	82~84	76.7
3	35.0	23.2	600	1.0	42.5	82~84	77.5
4	43.75	29.0	550	1.2	51.2	82~84	75.0
5	43.75	29.0	600	1.2	52.1	83~84	76.3
6	43.75	29.0	550	1.2	51.5	82~84	75.3
7	35.0	23.2	600	1.0	42.3	82~84	77.4
平均值							76.3

3 结 论

以上方法反应温度均不宜过高, 在 25~ 30 ℃之间为宜, 随温度升高, 副反应增加, 反应液颜色加深。笔者曾实验在低温下加哌啶-冰醋酸盐的固体, 但固体不稳定, 而且加入等摩尔的哌啶-冰醋酸时如配比掌握不好, 有可能生成乙酰哌啶。浓硫酸催化法操作简单, 后处理方便, 收率偏低。加入苯脱水的哌啶-冰醋酸法收率较高, 缺点是使用了有机溶剂, 但可回收循环使用。此种方法重结晶使用溶剂的量较其他方法少, 产品纯度较高, 是一种比较实用的合成方法(本文所得的中间体与 3-氨基巴豆酸乙酯缩合, 得非洛地平, 其熔点, 元素分析, IR, MS, NMR 分析与文献[1] 一致)。

参考文献:

[1] MEYER H, WEHINGER E, BOSSERT D, et al. Synshesis of new dihydropyridine vasodilators [J]. Drug Research, 1983, 33(1) : 106-110.
[2] 陈 新, 高亚平, 黄文龙, 等. 钙拮抗剂尼莫地平的合成[J]. 中国医药工业杂志 , 1989, 20(2) : 52-53.
[3] 鲍春和, 陈子明, 杜玉民. 尼莫地平合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(7) : 295-256.
[4] KOSUGE Y, MATSUMOTO H, HASHIMOTO S. Herbicidal α-acetoeinnamate esters [P]. Japan: 7853638, 1978-05-16.

(上接第 **186** 页)

由此得到模糊关系矩阵

$$\boldsymbol{R}' = \begin{bmatrix} 0 & 0.989\,9 & 0.09 & 0.001\,8 \\ 0.921\,9 & 0.685\,6 & 0.001\,4 & 0.000\,5 \\ 0.969\,5 & 0.048 & 0.005\,5 & 0.000\,3 \\ 0 & 0.6 & 0.948\,7 & 0.01 \end{bmatrix}。$$

选取同样的模糊权向量及相同的模糊合成算子 $M(\cdot, \quad)$, 可得该生专业学习的模糊综合评判向量为 $\boldsymbol{A}^{\circ}\boldsymbol{R}=(0.426\,8, 0.615\,7, 0.225\,4, 0.002\,8)$。

通常, 设 $\boldsymbol{A}=(a_1, a_2, \cdots, a_p)$ 为模糊权向量, $\boldsymbol{R}=(r_{ij})_{p\times m}$ 为模糊关系矩阵, $\boldsymbol{B}=(b_1, b_2, \cdots, b_m)$ 为模糊综合评判向量, 则模糊合成算子 $M(\cdot, \quad)$ 为 $b_j = \min\left(1, \sum_{i=1}^{p} a_i r_{ij}\right)$。

显然, 经过过滤处理后, 该生的学习情况对良好的隶属度增大了, 因此, 更容易判别所属的等级。

参考文献:

[1] ZADEH L A. Fuzzy sets[J]. Information and Control, 1965, 8: 338-353.
[2] ZIMMERMANN H J. Fuzzy Set Theory and Its Applications[M]. Second Edition. London: Kluwer Academic Publishers, 1991.
[3] DUBOIS D, PRADE H. Fuzzy Sets and Systems-theory and Applications[M]. New York: Academic Press, 1980.
[4] 汪培庄, 李洪兴. 模糊系统理论与模糊计算机[M]. 北京: 科学出版社, 1996
[5] YUAN Y, SHAW M J. Induction of fuzzy decision trees[J]. Fuzzy Sets and Systems, 1995, 69(2) : 125-139.
[6] LI Fa-chao, SUN Juan, WANG Xi-zhao. Analysis on the fuzzy filter in fuzzy trees[J]. Processing of the Second International Conference on Machine Learning and Cybernetics, 2003, 3: 1 457-1 462.
[7] 胡永宏, 贺思辉. 综合评价方法[M]. 北京: 科学出版社, 2000.