

新型手性相转移催化剂 *N*-苄基溴化奎宁的合成及应用

吴建一¹, 赵惠明¹, 俞兴源²

(1. 嘉兴学院生物与化工学院, 浙江 嘉兴 314001; 2. 嘉化实业股份有限公司, 浙江 嘉兴 314001)

摘要:通过对天然手性物质进行修饰合成手性相转移催化剂 *N*-苄基溴化奎宁, 并对目标分子 2,5-二甲基-4-(3-硝基苯)-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯-5-甲酸甲酯(nitrendipine)进行不对称催化合成, 并通过红外光谱和核磁共振氢谱对化合物进行了表征, 用 X 射线单晶衍射法测定了该化合物的晶体结构。

关键词:季铵盐; 手性相转移催化剂; 晶体结构

中图分类号: TQ426.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)02-0032-02

Synthesis and application of a new chiral phase transfer catalyst *N*-benzyl quinine bromide

WU Jian-yi¹, ZHAO Hui-ming¹, YU Xing-yuan²

(1. Department of Biochemistry Engineering, Jiaying University, Jiaying 314001, China;

2. Jiahua Chemicals Corp., Jiaying 314001, China)

Abstract: A chiral phase transfer catalyst, *N*-benzyl quinine bromide, was synthesized from natural chiral compound. And 2,5-bimethyl-4-(3-nitrobenzene)-1,4-bihydrogenation pyridine-3-(ethyl formate)-5-methyl formate (viz. nitrendipine) was synthesized by this chiral phase transfer catalysis, and characterized by elemental analysis, infrared spectrum, ¹H nuclear magnetic resonance, and X-ray single-crystal diffraction.

Key words: ammonium; chiral phase transfer catalyst; crystal structure

不对称合成的方法是获取光学纯化合物的一种手段^[1-2], 其中以催化不对称合成最具挑战性, 但手性催化剂价格昂贵, 一般难以实现工业化。笔者采用了价格低廉的天然手性化合物, 经修饰后得到一种实用的奎宁季铵盐手性相转移催化剂, 并将此催化剂应用于 2,5-二甲基-4-(3-硝基苯)-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯-5-甲酸甲酯(nitrendipine, 即尼群地平)的合成。尼群地平是一种二氢吡啶类钙拮抗剂, 临床主要用于原发性、继发性高血压的治疗, 同时也具有治疗心血管病的作用, 目前其均以外消旋体的形式进入市场, 尚没有单一异构体的产品投入生产。因为手性药物中异构体的生理活性有明显的差异^[3], 药物手性合成是新药上市的最好途径^[4-5]。外消旋体尼群地平的晶体结构已有报道^[6], 笔者通过该催化剂催化合成了单一手性异构体尼群地平, 并通过 X 射线衍射验证了产物为左旋的手性异构体, 对产物进行红外光谱、核磁共振等分析, 确证合成物结构, 而目前未见该手性物质的合成报道。

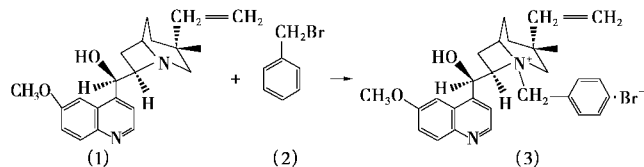
1 实验部分

1.1 实验试剂与仪器

乙酰乙酸乙酯、间硝基苯甲醛、无水乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF), AR, 均为上海化学试剂厂生产。

Nicolet MagnaIR-560 E. S. P 型红外光谱仪; AVANCE D MX500 核磁共振仪; X 射线衍射分析由上海有机化学研究所检测。

1.2 手性相转移催化剂 *N*-苄基溴化奎宁的制备



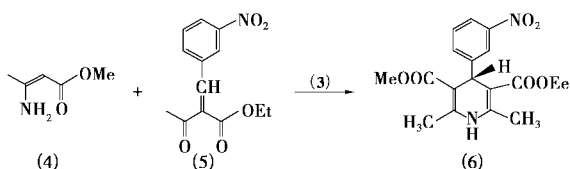
三颈瓶中加入 70 g 奎宁(1)、20 mL 苯、4 mL 无水乙醇, 装好搅拌器、回流冷凝管及温度计, 进行溶解奎宁, 待奎宁全部溶解后, 加入 2.5 mL 溴化苄(2), 在水浴中加热, 温度控制在 65~70℃, 搅拌, 当

溶液颜色由淡黄色变为棕红色,将反应液移至蒸馏瓶中,在水浴上蒸馏,水温控制为 86 ~ 98℃,瓶内温度为 80 ~ 85℃。当溶液变为黏稠状时改为减压蒸馏,馏干得松散嫩黄色固体。转至烧杯中,用 *V*(丙酮):*V*(乙醇) = 1:1 的溶液溶解,水浴加热到 50℃,待固体全部溶解后降至室温,再加适量乙醚(1 g 粗品加 2.5 mL 丙酮/乙醇混合液,7.5 mL 乙醚),析出大量晶体,过滤,经 4 ~ 5 次重结晶得纯品手性相转移催化剂 *N*-苄基溴化奎宁季铵盐(3),熔点 144 ~ 146℃,比旋光度 -101.8°。

1.3 手性相转移催化剂 *N*-苄基氯化奎宁的制备

合成方法同前,原料用苄氯代替苄溴,合成方法同上,得到 *N*-苄基氯化奎宁季铵盐,熔点 218 ~ 220℃,比旋光度 -157°。

1.4 手性尼群地平合成



三颈瓶中依次加入无水乙醇 20 mL, 2-(3-硝基亚苄基)乙酰乙酸乙酯(5) 3 g、 β -氨基巴豆酸甲酯(4) 4 g、手性季铵盐溴化苄基奎宁(3) 少许,搅拌回流反应,温度控制在 78℃,反应时间 4 h。将反应液减压蒸馏,蒸去部分乙醇,再将反应液冰冻 3 h,抽滤,得黄色晶体,再用无水乙醇重结晶,得荧光黄色粉末,产率 85.7%。液相色谱分析纯度为 99.12%,熔点 160 ~ 162℃,产物为比旋光度 -34.25° 的单一异构体尼群地平(6)。

2 结果讨论

2.1 结构与比旋光度

由于吡啶二甲酸酯分别为甲酯与乙酯,因此吡啶的第 4 位碳原子是一个手性碳,选用溴苄奎宁、*L*-肉碱作手性相转移催化剂进行比较试验,经旋光仪测定证明合成的尼群地平是一个手性分子,比旋光度为左旋,该化合物的熔点为 162 ~ 164℃。比外消旋体熔点 158 ~ 159℃ 高出 4℃,也符合旋光性物

质中单一异构体熔点高于外消旋体的规律。

手性相转移催化剂对产率和旋光度的影响见表 1。

表 1 手性相转移催化剂对产率和旋光度的影响

相转移催化剂	溶剂	产率/%	纯度/%	比旋光度/°
溴苄奎宁	乙醇	85.7	99.12	-34.25
<i>L</i> -肉碱	乙醇	70.7	100	-40.32
氯苄奎宁	乙醇	64.9	100	-33.45

2.2 红外光谱分析

将手性尼群地平晶体与 KBr 晶体混合研磨,红外灯下干燥压片后测定,结果见图 1。

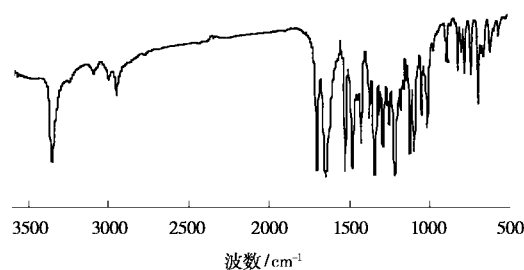


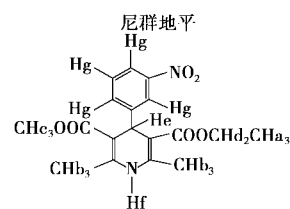
图 1 尼群地平红外光谱图

2.3 核磁共振谱分析

用二甲亚砜(DMSO)溶剂将产品溶解于 5 mm 样品管中,在 AVANCE D MX500 核磁共振仪上测定,结果与归属见表 2。

表 2 尼群地平核磁共振谱的各类氢归属

核磁共振吸收峰 δ	H ¹ 峰归属
1.2(3H 三重峰)	Ha
2.3(6H 单峰)	Hb
3.6(3H 单峰)	Hc
4.1(2H 多重峰)	Hd
5.1(1H 单峰)	He
5.8(1H 双峰)	Hf
7.3 ~ 8.1(4H 多重峰)	Hg



2.4 晶体结构测定

选择单晶手性尼群地平,安置 X 射线衍射仪上,测定温度 293.2K,波长 71.073 nm,收集晶体结 (下转第 35 页)

(上接第 31 页)

- [4] Boron Biologicals, Inc. Boron-gadolinium compounds and method of conducting imaging and/or neutron capture therapy with same[P]. US 5 286853, 1994-02-15.
- [5] 魏俊发,卓仁禧.[J].科学通报,1997,42(14):1519-1524.
- [6] 刘全忠,焦天权,蒋晓慧.[J].化学通报,2000,(9):41-42.
- [7] 大稼齐之助,陈海生.[J].化学试剂,1995,17(4):207-208.

- [8] 莫尊理,高锦章,陈红,等.[J].化学试剂,1999,21(4):218-219.
- [9] Nycomed Imaging AS. Process for tetraazacycloalkane preparation[P]. US 5 589595, 1996-12-31.
- [10] 刘毅锋,张娟.[J].西北大学学报,1996,26(3):240-242.
- [11] 张娟,刘毅锋.[J].分析化学,1997,25(9):1057-1060.
- [12] Aldrich Chemical Company Inc. Catalog Handbook of Fine Chemicals [M]. USA: Aldrich Inc, 1995. 398. ■

Mercury-300BB(300Hz)型测定,内标为四甲基硅烷,溶剂为氘代氯仿;紫外-可见分光光谱(UV)采用 Hitachi 330 UV-VIS 光度计测定,20℃时于乙醇中测得;荧光光谱采用 Hitachi F-3010 型荧光光谱仪,扫描速度为 60 nm/min,响应时间为 6 s,激发狭缝宽度为 5 nm,发射狭缝宽度为 5 nm。

双键含量测定:荧光单体双键含量的测定采用溴化法;熔点测试采用毛细管测熔点法测定。

2 结果与讨论

2.1 BPAA 的结构分析

2.1.1 产物提纯

合成产物在 DMF 中经重结晶提纯。为检验提纯效果,采用薄层色谱分析已提纯产物,不同组成展开剂下的 R_f 值(迁移率)见表 1。由表 1 可知乙酸乙酯与石油醚体积比为 1:1 时,原料、中间产物及最终产物的 R_f 值差距较大,适合于检验产物的提纯效果。

表 1 薄层色谱分析结果

	乙酸乙酯与石油醚体积比		
	1:1	2:1	3:1
对氨基苯酚 R_f 值	0.444	0.466	0.794
邻氨基苯甲酸 R_f 值	0.682	0.726	0.857
对氨基苯并咪唑 R_f 值	0.727	0.767	0.921
<i>N</i> -4-(2-苯并咪唑基)-苯基丙烯酰胺 R_f 值	0.242	0.589	0.730

薄层色谱分析结果显示溶质斑点为单一点,反映出产物分离提纯效果较好。溴化法测得单体产物

(上接第 33 页)

构数据得二维空间结构,晶体尺寸 0.350 mm × 0.272 mm × 0.117 mm,单晶胞 $a = 88.577(15)$ nm、 $\alpha = 90^\circ$; $b = 155.81(3)$ nm、 $\beta = 92.458(4)^\circ$; $c = 129.99(2)$ nm, $\gamma = 90^\circ$,结构见图 2。

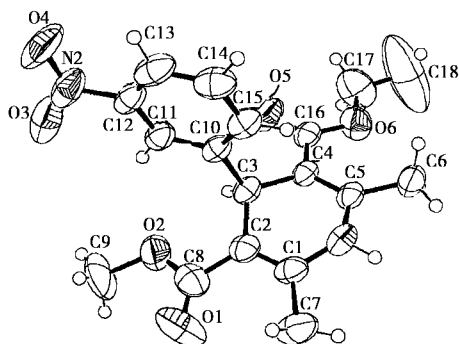


图 2 尼群地平 X 衍射晶体结构图

的双键含量为 98.8%,熔点在 156 ~ 160℃,表明实验中所用的提纯方法合适。表 2 给出了 BPA 和 BPAA 的基本物性。

表 2 BPA 和 BPAA 的物理性质

化合物	状态	溶解性	熔点/℃
BPA	棕色固体	不溶于四氯化碳、三氯甲烷、正己烷、氯苯,在大量丙酮中溶解,四氢呋喃中为絮状沉淀,溶于 1,4-二氧六环、乙酸乙酯	168 ~ 172
BPAA	灰色固体	溶于丙烯酸、 <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺、乙酸乙酯,在大量乙醇中溶解	156 ~ 160

2.1.2 BPAA 的结构分析

BPAA 的红外吸收谱图见图 1。图 1 中,3 467.5、3 306.4 cm^{-1} 分别为 $-\text{NH}_2$ 缔合、游离伸缩振动;3 054.6 cm^{-1} 为苯环中 $-\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动;1 670 cm^{-1} 为羰基双键 $-\text{C}=\text{C}$ 的伸缩振动;1 601.6 cm^{-1} 为咪唑五元环 $\text{C}=\text{N}$ 伸缩振动;1 172.2 cm^{-1} 为咪唑五元环 $-\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动;893.4 cm^{-1} 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 面外变形振动。

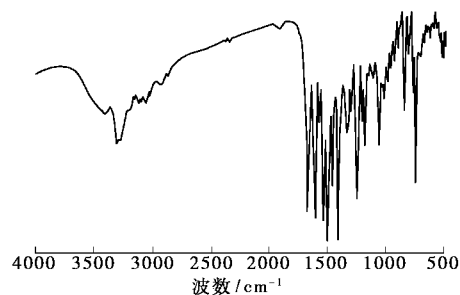


图 1 BPAA 的红外谱图

X 射线衍射分析表明设计合成的手性尼群地平为 *R* 构型,是该旋光物质的单一异构物,与文献[7]报道的结构一致。

参考文献

- [1] Gasparini F, Misiti D, Villani C. [J]. Journal of Chromatography A, 2001, 906(1-2): 35-50.
- [2] Shi Min, Jiang Jiankang, Feng Yanshu. [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, (11): 4923.
- [3] 丁奎岭,林国强. [J]. 有机化学, 2000, 20(1): 1-11.
- [4] Boatto G, Nieddu M, Faedda M V. [J]. Chirality, 2003, 15(6): 494-497.
- [5] Kaoru Nakamura, Tomoko Matsuda, Tadao Harada. [J]. Chirality, 2002, 14(9): 703-708.
- [6] Achiwa K, Kato T. [J]. Curr Org Chem, 1999, 3(1): 77-106.
- [7] Burger A, Rollinger J M, Brüggeller P. [J]. J Pharm Sci, 1997, 86(6): 674-679. ■