

文章编号:1674-2869(2012)05-0020-03

来那度胺中间体的水相合成

张更真

(浙江贝得药业有限公司,浙江 绍兴 312071)

摘要:传统的 N-溴代丁二酰亚胺(NBS) α -溴代反应是用光引发偶氮二异丁腈(AIBN)产生自由基,在四氯化碳或者其它氯化有机溶剂中进行.在水介质中,采用加热到 80~85 °C、控制搅拌速度为 20~30 r/min 产生自由基引发 α -溴代反应的方法合成来那度胺中间体:2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯.该反应条件下 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯转变为熔融态,在水中形成两相,目标产物产率可达 80%,纯度为 93%.不需要光照和有毒溶剂,2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯容易通过可变速率搅拌和耐酸设备进行工业化生产.

关键词:来那度胺中间体;溴化;绿色介质;产率

中图分类号:TM 344.1

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2012.05.006

0 引言

来那度胺,化学名为 3-(4-氨基-1,3-二氢-1-氧代-2H-异吡啶-2-基)-2,6-吡啶二酮.2006 年,美国食品药品监督管理局批准来那度胺为治疗复发性或难治性的多发性骨髓瘤的新型抗肿瘤药物,但其治疗骨髓增生异常综合症(MDS)和多发性骨髓瘤(MM)的临床机理尚不能确定^[1-3].2-溴甲基-3-硝基苯甲酸酯是合成来那度胺必须的中间体,可以由 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯通过沃尔-齐格勒(Wohl-Ziegler)反应获得.Wohl-Ziegler 反应是在沸腾的四氯化碳(CCl₄)溶液中加入自由基引发剂使得自由基苯基溴化^[4].

传统制备来那度胺中间体的方法是利用光引发偶氮二异丁腈(Azobisisobutyronitrile,以下简称:AIBN)或过氧化苯甲酰(Benzoyl Peroxide,简称:BPO)产生自由基和 N-溴代丁二酰亚胺(N-bromosuccinimide,以下简称:NBS)进行芳香侧链自由基 α -溴代^[5-6]的方法,使 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯在 CCl₄ 溶液中溴化得到 2-溴甲基-3-硝基苯甲酸酯.反应回流时间控制在 18 h 以上,产率低于 75%,甚至仅仅只有 45%^[7-11].同时产物纯化需要采用柱层析法,不适合工业化生产.为了拓宽溴化的应用,需要发展温和的反应条件,使反应可以在短时间内完成且易除去杂质.

随着绿色化学需求的增加,人们更加关注减少或者取消挥发性有机混合物的使用,尤其是用作溶剂.虽然 CCl₄ 和其它挥发性有机溶剂在 NBS

进行 α -溴代芳香侧链时具有很多优异特点,但其耗氧能力和逐渐增加的限制性迫使人们寻找减少环境压力的自由基溴化系统.水是一种绿色、无毒、不可燃且不会受到公众的恐惧和憎恨的溶剂.自从 Sharpless 等报道了不溶于水的反应物在水中成功地反应以来,水作为介质在有机合成中得到进一步发展^[12-13],许多文献报道了在水介质中促进有机合成反应^[14-16].

水是一种很好的 Wohl-Ziegler 溴化反应的绿色介质.本研究中,用水做介质,并利用热引发自由基链反应替代光引发.这一反应体系更大的优点是反应仅有的残留溴化物可以溶于水,易于分离,不像疏水性的有机产物^[17].

1 实验部分

1.1 原料与试剂

2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(工业级):常州武进市康达化工有限公司生产;N-溴代丁二酰亚胺(工业级):衢州市瑞尔丰化工有限公司生产;偶氮二异丁腈(工业级):上海海曲化工有限公司生产;无水乙醇(药用级):四川金鹰实业有限公司生产.

1.2 仪器与设备

WATERS 2695-2487 高效液相色谱仪(HPLC):美国 Waters 公司生产;Bruker AVANCE DMX 500 型超导核磁共振波谱仪:德国 Bruker 公司生产;W2-180P 型恒温浴锅:上海申生科技有限公司生产;S312-250 型恒速搅拌器:上海申生科技有限公司生产.

收稿日期:2012-04-05

作者简介:张更真(1977-),男,山东菏泽人,工程师.研究方向:抗肿瘤类药物.

1.3 材料合成

2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯的合成路线如图1所示. 将2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(44 g, 0.225 mol)浸泡在600 g纯水中,接着加入NBS(47 g, 0.264 mol)和AIBN(2.3 g, 0.014 mol). 将混合物边搅拌边缓慢加热至70~95℃,在70~95℃温度下保持30 min,通过HPLC分析确定反应完成,用冰水快速冷却结束反应. 室温过滤,得到2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯粗品. 将粗品2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯溶解在200 g无水乙醇中,回流30 min,冷却到0~5℃,过滤并真空干燥,得到49.4 g纯2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯.

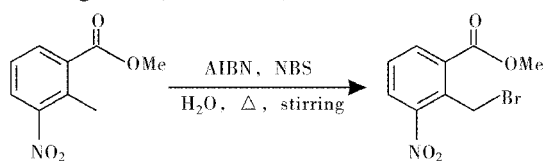


图1 2-溴甲基-3-硝基苯甲酸酯的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 2-bromomethyl-3-nitrobenzoic acid methyl ester

表征结果:¹H NMR (CDCl₃), δ: 3.09 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.86 (q, J = 4.5 Hz, 4H), 4.29 (q, J = 3.3 Hz, 4H), 7.19 ~ 7.39 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

2 结果与讨论

2.1 搅拌速度对反应产物纯度的影响

实验中,用水做溶剂. 而2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯和AIBN不溶于水,通过加热至70~95℃引发剂AIBN产生自由基,代替了传统光引发,此时2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(熔点为62~65℃)变为熔融态和水形成两相. 对涉及到两相体系中高度不溶性反应物,水的作用涉及过渡态和反应物在水界面上相互作用. 搅拌能增强相转移效果,使搅拌效率和疏水基基础的加速合成反应一致^[18]. 反应温度保持在80~85℃,搅拌速度会影响2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯的纯度,搅拌速度对反应产物纯度的影响见表1. 当反应搅拌速度达到40 r/min或者以上时,大量红棕色气体析出. 因此,反应搅拌速度不能太快,控制在20~30 r/min较合适,可避免NBS分解带来的溴析出. NBS被水密封在反应器中,能充分和熔融的2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯接触,有利于芳烃侧链的α-溴代.

表1 不同搅拌速度对反应的影响

Table 1 Reaction affected by different reaction stirring rate

| 搅拌速度/(r/min) | w/% |
|--------------|-----|
| 0 | 0 |
| 20~30 | 93 |
| ≥40~50 | 0 |

注:反应温度保持在80~85℃,反应30 min.

2.2 反应温度对反应产物纯度的影响

2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯容易分解,反应方程式如图2所示. 因此,反应完成时,体系必须快速冷却.

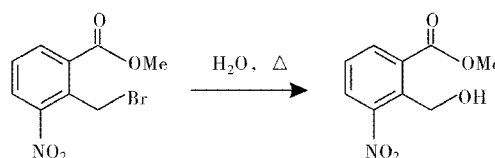


图2 2-溴甲基-3-硝基苯甲酸酯分解反应

Fig. 2 Reaction decomposition of

2-bromomethyl-3-nitrobenzoic acid methyl ester

AIBN不溶于水,分解温度为50~70℃. 当反应温度未达到70℃时,AIBN不能完全被诱发为自由基,没有溴自由基,NBS侧链α-溴代反应不能发生;当反应温度达到90~95℃时,2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯的C—Br键可电离发生亲核取代反应,—Br被—OH取代得到2-羟甲基-3-硝基苯甲酸甲酯. 因此,反应温度也是影响2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯产率的关键,不同温度对反应的影响结果见表2.

表2 不同温度对反应的影响

Table 2 Reaction affected by different reaction temperature

| 反应温度/℃ | w/% | w/% |
|--------|-----|-----|
| 70 | 0 | 0 |
| 80~85 | 93 | 7 |
| 90~95 | 60 | 40 |

注:反应搅拌速度保持在20~30 r/min,反应30 min.

3 结 语

笔者以水代替四氯化碳溶液作为溶剂,在 80 ~ 85 °C 的温度下控制搅拌速度为 20 ~ 30 r/min 代替传统光引发使 AIBN 产生自由基,利用 Wohl-Ziegler 溴化反应合成了纯度为 93% 的来那度胺中间体:2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯,产率得到了很大的提高,可达 80%。由于水是很好的绿色环保介质,不需要光引发和有毒溶剂,因此可以通过可变速率搅拌和耐酸设备进行工业化生产,更大的优点是产物容易分离。

参考文献:

- [1] Kale V, List A F. Immunomodulatory drugs (IMiDs): a new treatment option for myelodysplastic syndromes [J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2006, 7 (5): 339 - 342.
- [2] Dredge K, Marriott J B, Macdonald C D. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects [J]. *British Journal of Cancer*, 2002, 87 (10): 1166 - 1172.
- [3] Andritsos L A, Johnson A J, Lozanski G, et al. Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26 (15): 2519 - 2525.
- [4] Smith M B, March J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure [M]. 5th Edition. Hoboken, N. J.: Wiley-Interscience, 2001: 911 - 914.
- [5] Djerassi C. Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction [J]. *Chemical Reviews*, 1948, 43 (2): 271 - 317.
- [6] Binsch G, Kessler H. The Kinetic and Mechanistic Evaluation of NMR Spectra. New analytical methods [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1980, 19 (6): 411 - 428.
- [7] Muller G W, Stirling D I, Chen R, et al. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-phthalimides and -1-oxoisindolines and method of reducing TNF α levels; WO, 9803502 [P]. 1998 - 01 - 29.
- [8] Muller G W, Chen R, Huang S Y, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF- α production [J]. *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters*, 1999, 9 (11): 1625 - 1630.
- [9] Chistiane V, Joelle B, Yann P, et al. Chiral NADH models with restricted or blocked rotation at the amide function: attempts to interpret the mechanism of the enantioselective hydrogen transfer to methyl benzoylformate [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57 (44): 9101 - 9108.
- [10] Fox D J, Reckless J, Warren S G, et al. Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of N-alkyl 3-aminoglutarimides as broad-spectrum chemokine inhibitors in vitro and anti-inflammatory agents in vivo [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45 (2): 360 - 370.
- [11] Abe M, Akiyama T, Umezawa Y, et al. Synthesis and biological activity of sulphostin analogues, novel dipeptidyl peptidase IV inhibitors [J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2005, 13 (3): 785 - 797.
- [12] Narayan S, Muldoon J, Finn M G, et al. On Water: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, 44 (21): 3275 - 3279.
- [13] Butler R N, Coyne A G. Water: nature's reaction enforcer-comparative effects for organic synthesis 'in-water' and 'on-water' [J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110 (3): 6302 - 6337.
- [14] Engberts J B F N, Blandamer M J. Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates [J]. *Chemical Communications*, 2001 (8): 1701 - 1708.
- [15] Klijn J E, Engberts J B F N. In "Organic chemistry: Fast reactions 'on water'" [J]. *Nature*, 2005, 435: 746 - 747.
- [16] Chanda A, Fokin V V. Organic Synthesis "On Water" [J]. *Chemical Reviews*, 2009, 109 (2): 725 - 748.
- [17] Ajda P, Stojan S, Marko Z, et al. Visible light induced 'on water' benzylic bromination with N-bromosuccinimide [J]. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47 (7): 1097 - 1099.
- [18] Pirrung M C, Sarma K D, Wang J M. Hydrophobicity and Mixing Effects on Select Heterogeneous, Water-Accelerated Synthetic Reactions [J]. *The Journal Organic Chemistry*, 2008, 73 (22): 8723 - 8730.

(下转第 63 页)