

• 实验研究 •

罗替戈汀手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的合成

韩学文, 张晓军, 范巧云

天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193

摘要:目的 合成罗替戈汀关键手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘。方法 以 5-甲氧基-2-四氢萘酮为起始物, 经过正丙胺胺化、10%钯炭催化氢化还原、手性拆分 3 个步骤合成得到该中间体。结果 手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的总收率为 21.5%。结论 该路线的原料廉价易得、收率高, 适合罗替戈汀的关键手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的工业化生产。

关键词: 罗替戈汀; *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘; 胺化; 氢化; 手性拆分

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)05-0375-03

Synthesis of *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin, chiral intermediate of rotigotine

HAN Xue-wen, ZHANG Xiao-jun, FAN Qiao-yun

Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To synthesize *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin, the key chiral intermediate of rotigotine. **Methods** 5-Methoxy-2-tetralone was used as the starting material, amination with propylamine, catalytic hydrogenation by 10% palladium carbon, and chiral separation were carried out and the key chiral intermediate was obtained. **Results** The overall yield of *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin was 21.5%. **Conclusion** The synthetic route and the key chiral intermediate of rotigotin have the characteristics of inexpensive, high yield, and suitable for industrial production of *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin. **Key words:** rotigotine; *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin; amination; hydrogenation; chiral separation

罗替戈汀 (rotigotine) 为第二代非麦角类多巴胺受体激动剂, 其透皮贴剂是首个每日一次使用的剂型, 改变了帕金森病治疗模式, 减少胃肠道不良反应和食药相互作用, 极大地方便老年患者的使用, 是全球首个且唯一用于帕金森病治疗的透皮贴剂。盐酸罗替戈汀是具有一个手性中心的手性化合物, 其药理活性是 *R* 构型对映体的 140 倍^[1]。罗替戈汀的合成方法目前有多篇专利和文献报道^[2-3]。手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘几乎是所有路线都用到的关键中间体。文献报道了合成 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘中间体的方法^[4], 但其起始原料 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘不易通过商业途径获得, 且其拆分方法也很不稳定。因此本实验以 5-甲氧基-2-四氢萘酮为起始

物, 经过正丙胺胺化、10%钯炭催化氢化、手性拆分 3 个步骤得到手性中间体 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘。

1 仪器与试剂

HP1100 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); WXG—4 型旋光仪 (上海精密科学仪器有限公司); YRT—3 型熔点仪 (天津大学精密仪器厂); RE—6000A 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂)。

5-甲氧基-2-四氢萘酮购自上海皓元化学科技有限公司, HPLC 测定其质量分数为 98.6%, 熔点 4 °C; 二苯甲酰酒石酸 [*L*(-)-dibenzoyl tartaric acid, *L*-DBTA] 购自成都丽凯手性技术有限公司, 比旋光度 -110° (c=1.5, 乙醇, 25 °C)。其他溶剂均为市售化学纯试剂。

收稿日期: 2011-04-14

基金项目: 天津市科技支撑计划项目 (08ZCKFSH01000)

作者简介: 韩学文, 男, 从事新药研究开发工作。Tel: (022)23003587 E-mail: hanxw@tjipr.com

2 方法与结果

2.1 胺化反应

50 L 反应釜中加入 5-甲氧基-2-四氢萘酮 2 kg (11.4 mol), 无水乙醇 16 kg, 冰乙酸适量, 搅拌下滴加入正丙胺 2 kg, 加完搅拌 2 h。停止反应, 直接用于下步反应。

2.2 还原反应

将反应液移入高压反应釜中, 加入 10% 钨炭 200 g, 通入氢气催化氢化 10 h。停止反应, 将反应液浓缩, 残余物中滴加盐酸乙醇溶液成盐, 冷却析晶, 滤过, 得到混旋的 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基

四氢萘盐酸盐, 其熔点 261.5~263.0 °C。用氢氧化钠碱化, 得产物 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘油状物 1.97 kg, 收率为 79.1%, HPLC 法测定其质量分数为 99.84%。

2.3 手性拆分

混旋的 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘经过与 *L*-DBTA 成盐、精制拆分、碱化 3 个步骤, 得到手性产物 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘, 路线见图 1。精制拆分后 *L*-DBTA 盐的旋光度需要大于 -99°, 碱化后可以得到合格的 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘。

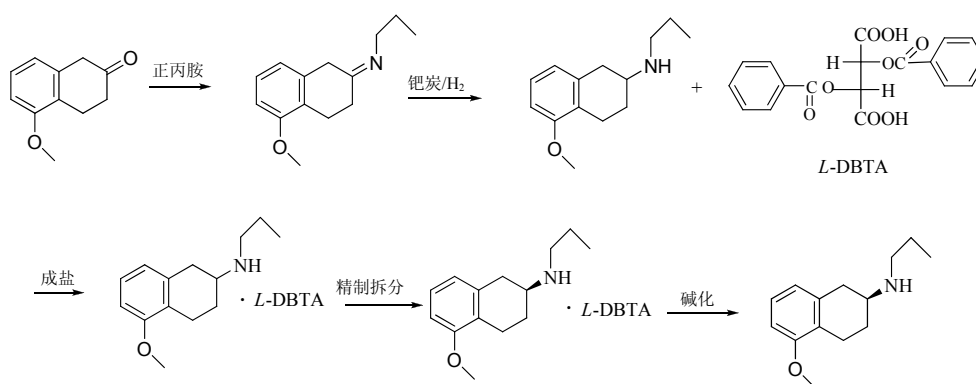


图 1 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of *S*(-)-2-(*N*-propylamino)-5-methoxytetralin

2.3.1 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘 *L*-DBTA 盐的合成 在 50 L 反应釜中加入乙醇 20 kg, *L*-DBTA 4 kg, 加热至 70 °C, 搅拌溶解。保持温度, 滴入混旋的 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘 1.9 kg (8.7 mol) 和乙醇 2 kg, 升温至 75 °C, 搅拌 1 h。停止加热, 降温至 40 °C, 析出大量固体。离心机甩干, 晾干, 得白色固体 2.58 kg。测得旋光度 $[\alpha]_{D}^{25} = -84^\circ$ ($c=5$, 甲醇, 25 °C), 收率 51.3%。

2.3.2 *S*(-)-2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的合成^[6] 在 50 L 反应釜中加入混旋的 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘 *L*-DBTA 盐 2.58 kg (4.5 mol), 无水乙醇 15 kg, 加热至回流温度, 搅拌, 溶解, 降温至 45 °C, 离心机甩干, 乙醇淋洗, 干燥, 得白色固体 1.81 kg。测得旋光度 $[\alpha]_{D}^{25} = -95^\circ$ ($c=5$, 甲醇, 25 °C)。之后再用乙醇精制 1 次, 得白色固体盐 1.37 kg, 测得旋光度 $[\alpha]_{D}^{25} = -104^\circ$ ($c=5$, 甲醇, 25 °C)。所得白色固体加到 10% 氢氧化钠水溶液 4 L 和乙醚 5 L 混合液中, 搅拌溶解。静置分层, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂, 得浅黄色油 512 g, 测

得旋光度 $[\alpha]_{D}^{25} = -65^\circ$ ($c=1$, 甲醇, 25 °C)。拆分总收率为 26.9%。

目标产品的旋光度与文献数据 (-65°)^[4]一致。产品的总收率为 21.5%。

3 讨论

考察了催化氢化条件下二氧化铂^[5]、5%钨炭、10%钨炭和雷尼镍等催化剂, 以收率和产品质量分数(HPLC 法定量)比较的结果分别为 80%、94.88%, 74%、91.21%, 79%、99.84%, 62%、90.32%。因此确定了使用收率和成本俱佳的反应条件 10%钨炭来催化氢化。

对拆分方法进行考察时, 将考察重点放在成盐环节, 将混旋的 2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘碱基与 *L*-DBTA 在不同的溶剂中成盐, 然后再精制纯化。实验发现在乙醇中得到的盐用乙醇能稳定地精制纯化, 可以得到符合要求的 *S* 构型盐。

2-(*N*-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的碱基与 *L*-DBTA 在热醇中反应, 再冷析得到的盐比其在醋酸乙酯中得到的盐的旋光度要高得多, 也就是说用

醇成盐这个步骤已经有分离的作用, S 构型要占多数。其中在乙醇中得到的盐, 需要精制的次数最少, 而且收率也最高。

本实验采用钨炭催化氢化还原降低了成本, 优化了拆分方法, 使得到的 S(-)-2-(N-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的总收率达到 21.5%, 并且在 100 L 反应釜规模成功进行了中试放大。故该路线具有原料廉价易得、收率高等特点, 适合于工业化生产。

参考文献

- [1] Horn A S, Netherlands N. Method and compositions for reducing the intraocular pressure of mammals [P]. US: 4657925, 1987-04-14.
- [2] Seiler M P. Structure-activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents [J]. *J Med Chem*, 1986, 29: 912-917.
- [3] Horn A S, Netherlands N. Substituted 2-aminotetralins [P]. US: 4564628, 1986-01-14.
- [4] Manimaran T, Impastato F J. Resolution of racemic mixtures [P]. US: 4968837, 1990-11-06.
- [5] Hacksell U, Svensson U, Nilsson J L G, *et al.* N-Alkylated 2-aminotetralins: central dopamine-receptor stimulating activity [J]. *J Med Chem*, 1979, 22(12): 1469-1475.
- [6] Ames D E, Evans D, Grey T F, *et al.* The synthesis of alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivatives. Part 1 [J]. *J Chem Soc*, 1965: 2636-2641.

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 月刊, 国内外公开发行。

本刊创刊于 1970 年 1 月, 2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”(国家新闻出版行业最高奖), 曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届国家期刊奖(中国期刊界最高奖)、第三届国家期刊奖提名奖、中国精品科技期刊、“新中国 60 年有影响力的期刊”, 2004—2010 年连续 6 年荣获“百种中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”, 并被美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、英国皇家化学学会系列文摘(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分; 药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文, 并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和支持, 本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期, 增加信息量, 2011 年本刊扩版为 208 页, 定价 35.00 元。国内邮发代号: 6—77, 国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅!

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821 传 真: (022) 23006821

电子信箱: zcy@tipress.com 网 址: www.中草药杂志社.中国; www.tipress.com

(在线投稿)