

• 实验研究 •

(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇的合成工艺研究

谢 应¹, 黄淑云², 李兴伟², 方 玲¹

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193

摘 要: 目的 对(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇合成工艺进行研究。方法 以 3-戊酮为起始原料, 经 Mannich 反应、手性拆分、Grignard 反应等步骤合成(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇, 并对化学拆分进行工艺优化。结果 合成(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇, 总收率为 30.6%。结论 工艺改进后提高了目标产物的收率, 同时也减少了原料的浪费。

关键词: (2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇; 化学合成; Grignard 反应; Mannich 反应; 手性拆分

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)06-0461-03

Synthesis of (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol

XIE Ying¹, HUANG Shu-yun², LI Xing-wei², FANG Ling¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

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

Abstract: Objective To study the synthetic technology of (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol. **Methods** 3-Pentanone was taken as the starting material, (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol was obtained after a series of chemical reactions including Mannich reaction, resolution, Grignard reaction, and so on. At the same time, the procedure of chiral resolution was optimized. **Results** (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol was synthesized with an overall yield of 30.6%. **Conclusion** The improved procedure can increase the yield of product and reduce the waste of raw material.

Key words: (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol; chemical synthesis; Grignard reaction; Mannich reaction; chiral resolution

(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇是合成中枢镇痛药盐酸他喷他多的重要中间体, 为蜡状固体, 无嗅无味。盐酸他喷他多具有激动阿片 μ 受体和抑制肾上腺素能递质摄取的双重作用, 耐受性比其他阿片类镇痛药如吗啡、曲马多^[1]好, 不良反应较轻^[1]。因此此中间体的合成已成为研究的热点。(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇的合成主要以 3-戊酮为起始原料, 经 Mannich 反应、手性拆分、Grignard 反应来合成, 然而相关文献没有考虑拆分剂、1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮造成原料的浪费和环境的污染, 同时在

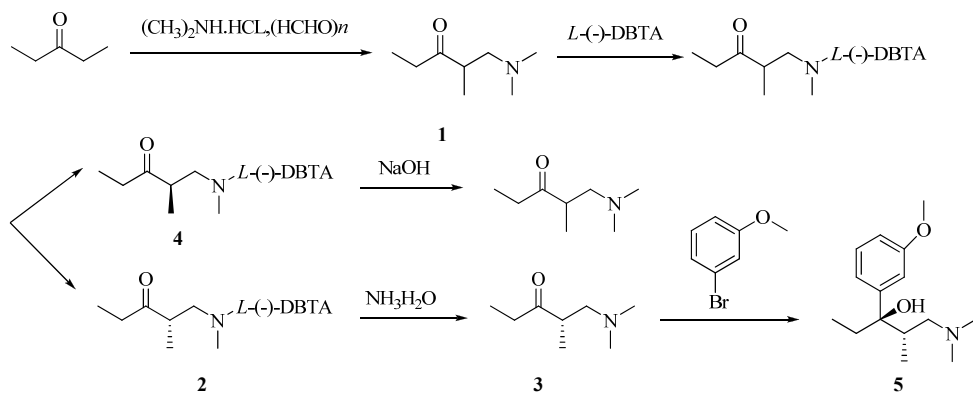
制备(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇时, 文献没有考虑间溴苯甲醚与镁的物质的量比以及氮气的影 响, 使得反应产物较复杂, 不利于分离, 同时实验室重复收率较低。本实验在拆分剂回收中对化合物 **3** 的光学异构体进行消旋后再拆分回收进行了考察, 并对各反应条件进行了优化, 提高了收率也节约了成本, 适合于工业生产。合成路线见图 1。

1 仪器与试剂

T—200 型电子天平(美国双杰兄弟有限公司); YRT—3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂); Anastar

收稿日期: 2011-07-13

作者简介: 谢 应(1984—), 男, 硕士研究生。Tel: 15900321855 E-mail: yaowuhuax@126.com

图 1 (2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇的合成路线Fig. 1 Synthetic route of (2*S*,3*R*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol

色谱工作站(天津奥特恩斯仪器有限公司); Bruker AV—400 超导核磁共振仪(瑞士)。试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮(1)的合成^[2]

将盐酸二甲胺(161.4 g, 1.98 mol)溶于 900 mL 乙醇中, 再加入 3-戊酮(129 g, 1.5 mol)、40%的多聚甲醛(180 g, 2.40 mol)和 3.0 mL 浓盐酸, 加热至回流且保温回流 24 h。停止反应, 然后将反应液旋转蒸出乙醇后, 加入水 375 mL, 用 28%NaOH 溶液调节 pH 值至 10, 用 240 mL 二氯甲烷萃取 10 次, 分出有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸馏浓缩得到淡黄色油状物, 减压蒸馏收集 72~78 °C 馏分, 得油状物即化合物 1 (139.5 g, 65%) (文献[2]报道的得率为 40%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95~1.09 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.10 (dd, 1H, HCH-N , $J=12$ 、6 Hz), 2.21 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.47 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J=7$ Hz), 2.60 (dd, 1H, HCH-N , $J=12$ 、9 Hz), 2.72 (m, 1H, CH)。

2.2 (-)-1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮(3)的合成^[3-4]

将化合物 1 (50 g, 0.35 mol) 溶于 650 mL 甲醇中, 回流后加入 *L*-(-)-二苯甲酰酒石酸(DBTA)· H_2O (132.2 g, 0.35 mol) 待全溶后, 加入水 650 mL, 继续搅拌, 缓慢降至室温后, 冷冻滤过, 得白色固体(110.5 g, 0.21 mol), 然后将白色固体溶于 1 000 mL 甲醇-水(1:1)中, 加热溶解, 降至室温, 放置析晶, 滤过得白色结晶 2 (62.3 g, 34.2%) (文献[2]报道的得率为 35%), mp 158~159 °C。

将上述白色固体 2 (62.3 g, 0.12 mol) 加入水 300 mL 和 CH_2Cl_2 300 mL 中降温至 0 °C, 用 28%的

氨水调节至 pH 9, 分出下层有机层, 干燥, 浓缩得淡黄色油状物, 即化合物 3 (16.3 g, 94.9%) (文献[3]报道的得率为 90~95%); 比旋光度 +34° [文献[4]报道是 +34.6° (c, 1, 甲醇)]。

2.3 (-)-1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮-*L*-二苯甲酰基酒石酸(4)的制备

收集“2.2”项下试验中的母液, 将其中的甲醇溶剂旋出, 冷冻过夜产生大量白色固体, 滤过, 得到白色固体, 用 50 mL 丙酮洗涤, 得到化合物 4 (75 g, 85.7%), mp 150~152 °C。

2.4 1-二甲氨基-2-基-3-甲戊酮和 *L*-(-)-DBTA· H_2O 的回收

将(-)-1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮-*L*-二苯甲酰基酒石酸(30 g, 58 mmol)加入到 150 mL 水和 150 mL CH_2Cl_2 中, 用 30%的氢氧化钠调节 pH 11, 分出有机层, 用 50 mL CH_2Cl_2 萃取 5 次, 干燥浓缩, 得到淡黄色油状物, 即化合物 1 (7.9 g, 95.2%)。

将上述水层用浓 HCl 调节 pH 5, 产生大量白色固体, 滤过, 用乙醇重结晶, 得到 *L*-(-)-DBTA· H_2O (18.5 g), 收率为 84.8%, mp 87.8~89.2 °C, $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$ (5%, 乙醇)。

2.5 (-)(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇(5)的合成^[5]

将镁丝(6.55 g, 0.27 mol)和 30 mL 四氢呋喃加入到 500 mL 带有干燥管的三口瓶中, 在氮气环境中滴加间溴苯甲醚(39.7 g, 0.21 mol)于 75 mL 的四氢呋喃溶液中, 温热至 30 °C, 触发反应, 反应放热至回流, 滴毕, 继续回流 1 h, 降温至 5 °C 以下, 滴加(+)-1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮(22.88 g, 0.16 mol)于 75 mL 四氢呋喃溶液中, 滴毕在 30 °C 反应 17 h, 反应液为淡黄色。反应冷至 -5 °C, 滴加 20%

氯化铵溶液 128 mL, 且保温 0 °C 以下, 滴加完毕后, 保温 30 min, 用 30 mL 乙醚萃取 3 次, 合并乙醚层, 用水 15 mL 洗涤 3 次, 干燥, 浓缩得蜡状固体 **5** (38 g, 94.2%) (文献[4]报道的得率为 97%), mp 是 53.5~55.3 °C, $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ (c, 1, 甲醇) (文献[4]报道 $[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$), TOF-MS m/z : 252 $[M+1]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37 (s, 1H, OH), 7.36 (t, 1H, CH), 7.97 (t, 2H, 2×CH), 6.73 (d, 1H, CH, $J=6.9$ Hz), 3.74 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 6H, 2× CH_3), 2.09~1.95 (m, 3H, CH, CH_2), 1.82~1.75 (m, 2H, CH_2), 0.89~0.79 (m, 6H, 2× CH_3)。

3 讨论

本课题组对(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇的合成做了大量研究工作, 实验结果表明, 优化后的工艺简便易操作, 对化合物 **3** 的光学异构体进行了消旋再拆分回收, 减少了原料的浪费, 同时也避免了环境的污染。但由于合成过程的化学拆分, 化合物易烯醇互变而发生消旋, 通过文献和大量研究发现温度是影响消旋的重要因素之一, 综合各因素, 选用碱性较弱的 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 0 °C 进行处理避免了产品的消旋; 同时由于拆分的化合物只有一半可以利用, 不但浪费了原料而且构成了环境污染, 本实验通过强碱使其发生消旋化, 可回收再用, 避免了浪费和环境污染。

在拆分过程中, 需要大量的拆分剂, 因此为了适合工业生产和降低成本, 实验对回收拆分剂进行了大量研究工作, 考察了 pH 1、3、5 条件下的拆分剂回收, 结果发现 pH 5 时, 拆分剂不会产生消旋, 同时经过乙醇处理的回收率达到 84.8%。

制备化合物(2*S*,3*R*)-1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊-3-醇时, 经格氏反应产生的 3-甲氧基苯基溴化镁比较活泼, 与空气中的氧气、二氧化碳、水均能发生反应, 同时还能与间甲氧基溴苯发生偶合反应, 因此有无氮气的保护和间溴苯甲醚与镁的物质的量比是影响反应的重要因素, 在文献基础上通入氮气, 将间溴苯甲醚与镁的物质的量比由原来的 1:1.1 改为 1:1.3, 控制间溴苯甲醚缓慢滴入, 这样能减少偶合副产物的产生, 同时也提高了收率。

参考文献

- [1] Tzscentke T M, Vry J D, Terlinden R, *et al.* Tapentadol hydrochloride analgesic mu-opioid receptor agonist noradrenaline reuptake inhibitor [J]. *Drug Future*, 2006, 31(12): 1053-1061.
- [2] Bushmann H, Strassburger W, Friderichs E. Preparation of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane derivatives as analgesics [P]. EP: 95110864, 1995-07-12.
- [3] Angeloni A S, Gottarelli G, Tramontini M. Stereochemistry of mannich bases-I: absolute configuration of some α -methyl- β -amino-ketones [J]. *Tetrahedron*, 1969, 25(18): 4147-4151.
- [4] Ghislandi V, Azzolina O, Collina S, *et al.* Preparation and configuration of racemic and optically active analgesic dialkylaminoalkynaphthalenes [J]. *Chirality*, 1994, 6(5): 389-399.
- [5] Hell W. Preparation of 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-phenol [P]. WO: 2008012046, 2008-01-31.
- [6] Hell W, Zimmer O, Buschmann H H, *et al.* Process for the preparation of (1*R*,2*R*)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol [P]. WO: 2008012047, 2008-01-31.

《现代药物与临床》杂志过刊征订

《现代药物与临床》(2009年1月由原《国外医药·植物药分册》改刊名)现有少量《国外医药·植物药分册》1996—2005年年度合订本, 每年一本, 每本80元(含邮资); 2006—2008年年度合订本, 每年一本, 每本90元(含邮资); 2009—2011年《现代药物与临床》年度合订本, 每年一本, 每本100元(含邮资)。

地址: 天津市南开区鞍山西道308号 邮编: 300193

电话: (022)23006823 电子信箱: dc@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国; www.tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐号: 441140100100081504

户名: 天津中草药杂志社