

• 实验研究 •

水合肼还原制备 3-氨基-2-[(2'-氰基联苯-4-基)甲基]氨基-苯甲酸乙酯的工艺研究

王 堃¹, 杨俊玲^{1*}, 张晓军², 韩学文², 高立国², 范巧云²

1. 天津工业大学 环境与化学工程学院, 天津 300387

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘 要: 目的 研究 3-氨基-2-[(2'-氰基联苯-4-基)甲基]氨基-苯甲酸乙酯的最优合成工艺。方法 以 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯为原料, 水合肼为还原剂, Pb/C 为催化剂, 还原制得。结果 原料与还原剂的最佳物质的量比为 1.92 : 1, 催化剂 Pd/C 为 1.2 g, 反应温度为 75 °C, 反应时间 2 h 的最优条件下, 收率为 92.0%。结论 本合成工艺稳定, 条件温和, 产率高, 适合 3-氨基-2-[(2'-氰基联苯-4-基)甲基]氨基-苯甲酸乙酯的工业化生产。

关键词: 3-氨基-2-[(2'-氰基联苯-4-基)甲基]氨基-苯甲酸乙酯; 水合肼; Pb/C; 还原

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2012)06 - 0555 - 03

Synthesis technology of ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate by hydrazine hydrate reduction methodWANG Kun¹, YANG Jun-ling¹, ZHANG Xiao-jun², HAN Xue-wen², GAO Li-guo², FAN Qiao-yun²

1. School of Environmental and Chemical Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China

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

Abstract: Objective To optimize the synthesis technology of ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate. **Methods** Using ethyl 2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino]-3-nitrobenzoate as starting material, hydrazine hydrate as reducing agent, and Pb/C as catalyst, ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate was obtained. **Results** Under the optimum conditions: molar ratio of raw material-reducing agent was 1.92:1, the quantity of catalyst Pb/C was 1.2 g, and at 75 °C for 2 h, the yield reached 92.0%. **Conclusion** The synthesis technology of ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate is stable, simple, high yield, and could be applied to industry production.

Key words: ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate; hydrazine hydrate; Pb/C; reduction

坎地沙坦酯为坎地沙坦的前体药, 其在体内迅速被水解为活性代谢物坎地沙坦^[1]。坎地沙坦长期用于治疗高血压, 能逆转左室肥厚, 保护肾脏, 并且不良反应少。以三硝基苯二酸为原料合成坎地沙坦酯的路线共有 9 步^[2], 其中第 3 步的产物 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯经还原得到第 4 步产物 3-氨基-2-[(2'-氰基联苯-4-基)甲基]氨基-苯甲酸乙酯是整个合成路线中关键的一步, 但目前此步工艺产率较低, 需进一步研究完善。

目前硝基还原成氨基较常用的还原剂有铁粉、SnCl₂、Na₂S 等^[3-7]。使用铁粉还原生成四氧化三铁

(俗称铁泥), 后处理过程困难, 产物不易提纯, 且污染环境, 已逐渐被淘汰; SnCl₂ 还原能力较强, 但价格高, 无法回收, 不利于工业上放大生产; Na₂S 价格便宜, 对设备腐蚀小, 但在反应过程中生成强碱氢氧化钠, 而进一步发生其他副反应, 所得产物收率低, 成本高、废水难处理, 易造成环境污染。水合肼作为还原剂, 具有反应条件温和、后处理简单, 产物收率高、不产生废气废渣, 操作简便等优点, 适合工业化生产^[8]。因此本实验讨论水合肼做还原剂还原制得坎地沙坦酯中间体的最优反应条件, 并与以 SnCl₂ 作还原剂的反应进行了对比。

收稿日期: 2012-09-28

作者简介: 王 堃 (1985—), 女, 山东泰安人, 天津工业大学化学工程专业硕士研究生, 主要研究方向为抗高血压药的合成。

Tel: (022)27487655 E-mail: wangkun-piao@sohu.com

*通讯作者 杨俊玲, 女, 教授, 硕士生导师。Tel: 13821336351 E-mail: yangjunling@tjpu.edu.cn

1 仪器及材料

HP1100 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); Bruker 400 MHz 核磁共振波谱仪; Q—Tofmicro 型质谱仪; 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)。

80%水合肼 (天津市登丰化学品有限公司, 分析纯); $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (上海亨代劳商贸有限公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 方法

向四口瓶中加入 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯、甲醇、水和钯碳 (5%), 65 °C 下通氮气保护, 滴加 80%水合肼, 回流温度 (75 °C) 下反应 2 h。反应结束后滤过, 滤饼用甲醇洗涤。合并滤液, 减压蒸除甲醇, 向剩余液中加入水, 加热至 100 °C, 继续反应 20 min。降低温度至 80 °C, 用 2 mol/L 盐酸调至 pH 5。冷却至室温, 滤过, 次日干燥, 得淡黄色固体。

2.2 条件优化

在上述实验过程基础上, 通过改变催化剂用量、反应温度及还原剂用量进行了一系列实验优化。为了便于对比, 实验反应原料均为 50 g。

2.2.1 催化剂用量对反应的影响 催化剂用量对反应产物的收率具有较大的影响, Pd/C 作为催化剂具有较高的价格, 用量过大易造成浪费, 用量过少, 产品收率低。本实验分别选用 0.8、1.0、1.2、1.4 g Pd/C 催化剂进行试验, 得到了在不同量催化剂下的产品收率, 结果见表 1。可见, 增加催化剂用量, 收率随之增高, 但当催化剂的量超过 1.2 g 时, 收率增加缓慢。考虑到催化剂用量的合理应用及对后处理的影响, 最佳用量选择 1.2 g。

表 1 催化剂用量对收率的影响

Table 1 Effect of catalyst amount on yield

催化剂用量/g	产品质量/g	收率/%
0.8	40.1	79.0
1.0	42.8	84.3
1.2	46.7	92.0
1.4	47.0	92.6

2.2.2 反应温度对反应的影响 与一般的化学反应相同, 温度升高, 反应速率也相应加快; 但若催化剂有足够的活性, 温度升高对反应速率的意义反而不大, 若温度过高, 对设备的要求增高, 增加工业

化的难度。对不同的芳香硝基化合物, 采用水合肼还原的条件也不相同。当芳环上有吸电子基时, 由于硝基氮原子的亲电性增强, 还原较易, 温度较低即可; 当有释电子基时, 则反应温度要求较高^[9]。实验考察了反应温度对产品收率的影响, 结果见表 2。可知, 随着反应温度的升高, 反应时间相应减少, 产品收率增加。当温度高于 75 °C 后, 收率的增加幅度减弱, 考虑到工业放大对设备的要求及温度过高可能引起的副反应, 故选择 75 °C 为最佳反应温度。

表 2 反应温度对反应收率的影响

Table 2 Effect of reaction temperature on yield

反应温度/°C	反应时间/h	产品质量/g	收率/%
65	4	42.4	83.5
70	3	43.2	85.1
75	2	46.7	92.0
80	2	46.9	92.4

2.2.3 还原剂水合肼用量对反应的影响 由于水合肼的价格较高, 在生产放大中减少其用量是降低成本的关键。在反应温度 (75 °C)、时间 (2 h)、Pd/C (1.2 g) 的条件下, 改变水合肼的用量, 考察其对产品收率的影响, 结果见表 3。可知, 随着水合肼用量的增大, 产物收率逐渐增加; 但超过 12 g 时, 再增加水合肼的用量, 产物收率无明显提高。因此, 水合肼的最佳用量选择 12 g。原料与还原剂的最佳物质的量比为 1.92 : 1。

表 3 水合肼用量对收率的影响

Table 3 Effect of hydrazine hydrate amount on yield

用量/g	产品质量/g	收率/%
10	44.2	87.1
12	46.7	92.0
14	46.9	92.4

2.3 对比试验

2.3.1 SnCl_2 作还原剂的试验^[10] 向 500 mL 四口瓶中加入 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯 50.0 g (125 mol)、95%乙醇 250 mL, 剧烈搅拌, 升温至 30 °C 时一次性加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (140 g), 继续升温至 75 °C, 反应 2 h。减压蒸除溶剂。向剩余物中加入醋酸乙酯溶解。冰浴搅拌, 滴加新配制的 2 mol/L 氢氧化钠水溶液 2 500 mL, 滤过, 滤液用醋酸乙酯 (1 000 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水洗 (200 mL×3), 干燥, 减压蒸除溶剂。加 15.0% 盐酸乙醇溶液 500 mL 成盐, 滤过, 得淡黄色固体

35.6 g, 产率 77.0%。mp 169~172 °C。

2.3.2 水合肼作还原剂的优化试验 向 500 mL 四口瓶中加入 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯 50.0 g (125 mol)、甲醇 300 mL、水 100 mL、钯碳 (5%) 1.2 g, 升温至 65 °C, 在氮气保护下滴加 80% 水合肼 12.0 g, 30 min 内滴加完毕, 回

流温度 (75 °C) 下反应 2 h。滤过; 滤饼用甲醇洗涤 (30 mL×3)。合并滤液, 减压蒸除甲醇; 向剩余液中加水 200 mL, 加热至 100 °C, 继续反应 20 min。降温至 80 °C, 用 2 mol/L 盐酸调至 pH 5, 成盐。冷却至室温, 滤过, 次日干燥得淡黄色固体 46.7 g, 产率 92.0%, mp 171~175 °C。合成路线见图 1。

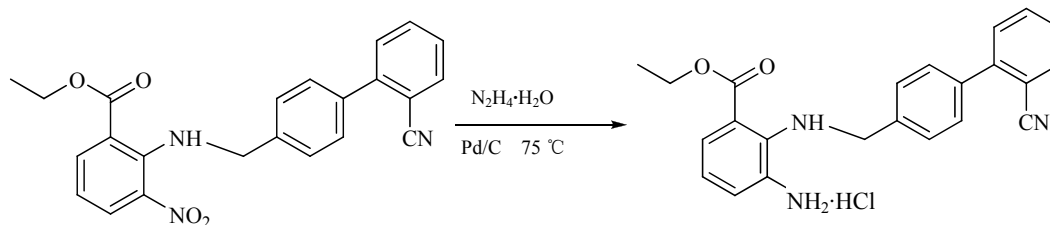


图 1 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) methylamino] benzoate

2.3.3 产品的定性鉴别 MS m/z : 372 [M+1]。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.15 (s, 1H), 7.65~7.73 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 7.59~7.65 (m, 2H), 7.47~7.52 (m, 3H), 7.39~7.43 (m, 4H), 7.02~7.07 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6.32 (s, 1H), 4.23~4.29 (m, 2H), 4.07~4.09 (d, 2H, $J=4$ Hz), 1.29~1.34 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)。

2.3.4 产品的纯度比较 色谱条件 TianHe C_{18} 分析柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 甲醇 - 0.05 mol/L NaH_2PO_4 缓冲液 (磷酸调 pH 3.2) (80 : 20); 检测波长 254 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL 。SnCl₂ 作还原剂的试验所得产品采用 HPLC 测其质量分数为 94.7%。本实验最优工艺所得产品采用 HPLC 测其质量分数为 94.9%。

3 讨论

最优条件为: 2-[(2'-氰基联苯-4-基)-甲基]氨基-3-硝基苯甲酸乙酯 50.0 g, 还原剂水合肼 12 g, 原料与还原剂的最佳物质的量比为 1.92 : 1, 催化剂 Pd/C 为 1.20 g, 最佳反应温度为 75 °C, 反应时间 2 h, 收率为 92.0%。这种合成方法简便、设备投资少、反应条件温和, 反应溶剂价格低廉、易得, 收率较高, 适合工业化生产要求。

参考文献

- [1] 王书梅. 坎地沙坦酯的临床研究 [J]. 中外医疗, 2008(16): 59-60.
- [2] 陈仲强, 陈虹. 现代药物的制备与合成 [M]. 第2卷.

北京: 化学工业出版社, 2007.

- [3] Benz M, Prins R. Kinetics of the reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate in the presence of an iron oxide hydroxide catalyst [J]. *Appl Catal A: Gen*, 1999, 183(2): 325-333.
- [4] Kumbhar P S, Sanchez-Valente J, Millet J M M, *et al.* Mg-Fe hydrotalcite as a catalyst for the reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate [J]. *J Catal*, 2000, 191(2): 467-473.
- [5] Shakhnes A K, Vorob'ev S S, Shevelev S A. Selective reduction of one, two, or three nitro groups in 1,3,5-trinitrobenzene with hydrazine hydrate [J]. *Russ Chem Bull*, 2006, 55(5): 938-939.
- [6] Shevelev S A, Shakhnes A K, Ugrak B I, *et al.* High selective one-step synthesis of 2-amino-4,6-dinitrotoluene and 2,6-diamino-4-nitro-toluene from 2,4,6-trinitrotoluene [J]. *Synth Commun*, 2001, 31(17): 2557-2561.
- [7] Lauwiner M, Roth R, Rys P. Reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate in the presence of an iron oxide/hydroxide catalyst. III. The selective reduction of nitro groups in aromatic azo compounds [J]. *Appl Catal A: Gen*, 1999, 177(1): 9-14.
- [8] 姜小莹, 黄建华, 李建平. 水合肼对芳酰基芳基偶氮化合物的选择性还原 [J]. 化学研究与应用, 2010, 22(4): 511-513.
- [9] 闻轲. 药物合成化学 [M]. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [10] 武田药品工业株式会社. 苯并咪唑衍生物及其制备和用途 [P]. CN91102569.3. 1991-11-06.