

• 实验研究 •

4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯的合成

周邦昌¹, 闫少杰², 李树军², 陈晓雨³, 黄汉忠^{2*}, 王平保^{2*}

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 目的 设计并合成 4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯。方法 以 2,3-二氯苯甲醛为起始原料经缩合、环合、水解反应制备得到目标化合物。结果 合成了目标化合物, 并利用 MS 和 ¹H-NMR 确证了结构; HPLC 归一化法测得质量分数为 98.3%。结论 4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯的合成成为丁酸氯维地平中杂质的研究提供了方便。

关键词: 4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯; 2,3-二氯苯甲醛; 丁酸氯维地平; 杂质; 化学合成

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)07-0708-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.002

Synthesis of 4-(2',3'-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate

ZHOU Bang-chang¹, YAN Shao-jie², LI Shu-jun², CHEN Xiao-yu³, HUANG Han-zhong², WANG Ping-bao²

1. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, China

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

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

Abstract: Objective To design and synthesize 4-(2',3'-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate. **Methods** 2,3-Dichlorobenzaldehyde was used as starting material to synthesize the target compound by condensation, cyclization, and hydrolysis reactions. **Results** The target compound was synthesized and characterized by MS and ¹H-NMR. And the purity detected by HPLC was 98.3%. **Conclusion** The synthesis of 4-(2',3'-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate provides convenience for the study of impurities in clevidipine butyrate.

Key words: 4-(2',3'-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate; 2,3-dichlorobenzaldehyde; clevidipine butyrate; impurity; chemical synthesis

丁酸氯维地平为超短效吡啶类钙通道阻滞剂, 由英国阿斯利康公司研制并于 2008 年 8 月经美国 FDA 批准上市, 主要用于急性高血压的治疗, 以及心脏手术、经皮冠状动脉介入治疗等手术后的血压抑制^[1]。根据丁酸氯维地平的结构、性质以及在原料药及脂肪乳制备过程中易发生水解脱羧, 推测其可能产生降解杂质 4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯。因此, 设计了该化合物的

合成, 并利用 MS 和 ¹H-NMR 确证结构, 通过 HPLC 进一步证实该化合物为丁酸氯维地平中的主要杂质之一, 这对建立和完善丁酸氯维地平分析方法, 制定已知杂质限度, 提高质量标准, 具有重要意义。根据目标化合物的结构, 课题组以 2,3-二氯苯甲醛为起始原料经缩合、环合、水解反应合成了目标化合物 4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯, 合成路线见图 1。

收稿日期: 2014-04-18

作者简介: 周邦昌 (1989—), 男, 研究生, 从事肿瘤药物与心血管药物的设计合成与构效关系研究。E-mail: zhoubangchang@qq.com

*通信作者 黄汉忠, 研究员。E-mail: huanghz@tjipr.com

王平保, 研究员。E-mail: wangpb@tjipr.com

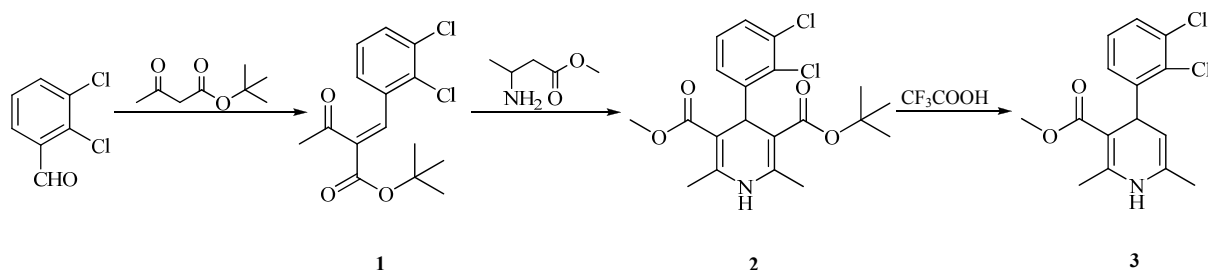


图1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compound

1 仪器与试剂

HP 1200 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); 6520 型 Accurate-Mass-Q-TOF/MS 质谱仪 (美国安捷伦科技公司); Bruker 400 MHz 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); 2,3-二氯苯甲醛 (浙江洪波化工有限公司, 质量分数 > 95%); 其他所用试剂均为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 2-(2',3'-二氯亚苄基)乙酰乙酸叔丁酯 (1) 的合成^[2]

在 250 mL 四口瓶中, 加入 2,3-二氯苯甲醛 (8.76 g, 0.05 mol)、乙醇 80 mL、甲酸 324 mg、哌啶 450 mg、乙酰乙酸叔丁酯 (9.48 g, 0.06 mol), 20 °C 控温下搅拌 3 h。旋蒸至干, 加入醋酸乙酯 100 mL 萃取, 水洗 (80 mL × 1), 氯化钠饱和溶液洗 (80 mL × 1), 取有机层, 无水硫酸钠干燥。次日, 滤过, 滤液蒸干, 得化合物 2 (14.8 g), mp 97~99 °C, 收率 92%。

2.2 4-(2',3'-二氯苄基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶二甲酸(叔丁基)(甲基)酯 (2) 的合成^[3-5]

在 250 mL 四口瓶中, 加入化合物 1 (14.8 g, 0.046 mol)、3-氨基丁烯酸甲酯 (6.9 g, 0.06 mol)、乙醇 60 mL, 搅拌, 45 °C 下反应 4 h。反应液蒸干, 粗品经快速制备液相色谱分离, 石油醚 - 醋酸乙酯 (2 : 1) 洗脱, 得化合物 2 (5 g), mp 154~157 °C, 收率 26%。

2.3 4-(2',3'-二氯苄基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯 (3) 的合成^[6]

在 100 mL 四口瓶中, 加入化合物 2 (5 g, 0.012 mol)、甲酸 20 mL 和氯仿 30 mL 的混合液, 45 °C 下反应 12 h。将反应液转移至烧杯中, 加入氯仿 150 mL, 用饱和碳酸钠溶液调 pH 值为 7。分液, 取有机层用氯化钠饱和溶液洗 (120 mL × 2), 有机层无水硫酸钠干燥。次日, 滤过, 滤液蒸干。粗品用快

速制备液相色谱分离, 石油醚 - 二氯甲烷 (3 : 1) 洗脱, 得化合物 3 (0.5 g), 收率为 13%。HPLC 归一化法测得质量分数为 98.3%。分子式为 C₁₅H₁₅Cl₂NO₂, ESI-MS *m/z*: 312.054 9 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ: 1.692 (3H, s, CH₃), 2.377 (3H, s, CH₃), 3.466 (3H, s, CH₃), 4.728 (1H, d, CH, *J*=4.8 Hz), 5.024 (1H, d, CH, *J*=4.8 Hz), 5.137 (1H, s, NH), 7.101~7.240 (3H, m, Ar-H)。

色谱条件: Venusil MPC₁₈ 色谱柱 (4.6 × 25 mm, 5 μL); 进样量为 20 μL; 体积流量为 1 mL/min; 柱温为 30 °C; 流动相为甲醇 - 水 (70 : 30)。

在上述色谱条件下, 化合物 3 的保留时间为 11.058 min, 丁酸氯维地平产品中杂质的保留时间为 11.063 min, 将化合物 3 加入到丁酸氯维地平中进行 HPLC 分析, 结果显示其对应的杂质峰明显增加, 即可确定化合物 3 即为丁酸氯维地平中主要杂质之一。见图 2。

3 讨论

本课题组对丁酸氯维地平进行了合成研究, 并且得到了适合工业化生产的工艺路线^[7]。在丁酸氯维地平粗品的杂质研究中, 发现 LC-MS 中氯维地平主峰后有一分子离子峰为 312 的杂质峰, 根据氯维地平结构筛选, 推测此杂质最有可能为 4-(2',3'-二氯苄基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-吡啶甲酸甲酯, 遂设计以上合成路线, 通过合成化合物 3, 确定了氯维地平中对应杂质的结构, 进而证明此杂质为丁酸氯维地平水解脱羧降解产物。反应或储存过程中的高温、高湿和光照会加速其降解, 因此在生产过程中控制反应温度, 在运输和储存丁酸氯维地平成品时, 避免高温和光照, 可避免该杂质的过度产生。这对在有效期内保证产品质量, 避免杂质含量超标至关重要。

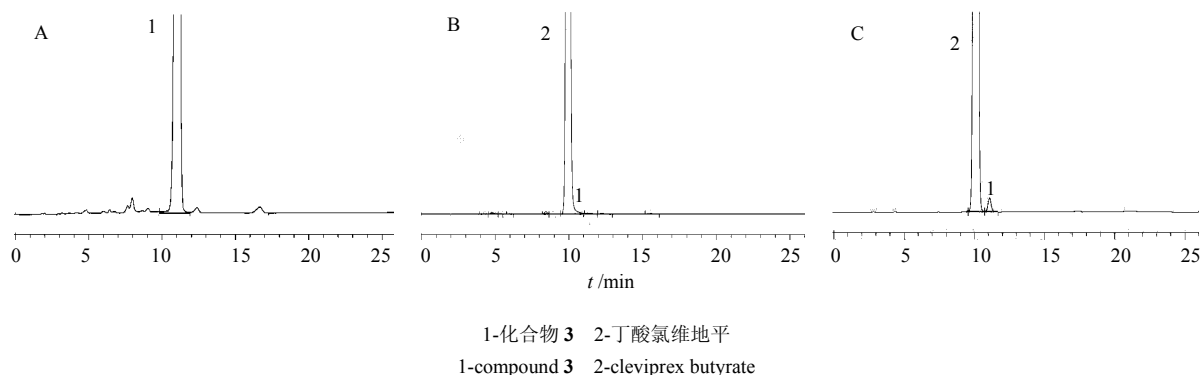


图 2 化合物 3 (A)、丁酸氯维地平 (B) 和化合物 3+丁酸氯维地平混合物 (C) 的 HPLC 图谱

Fig. 2 HPLC of compound 3 (A), cleviprex butyrate (B), and compound 3 + cleviprex butyrate (C)

参考文献

- [1] 邓超, 闫少杰, 黄汉忠, 等. 丁酸氯维地平成品中杂质的合成与结构鉴定 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 43-45.
- [2] Che Daqing, Guntoori B R, Murthy K S. Process to prepare 1,4-dihydropyridine intermediates and derivatives thereof [P]. US: 2004/0204604 A1, 2004-10-14.
- [3] 阿斯特拉公司. 新的制备方法 [P]. 中国: 1207726, 1999-02-10.
- [4] Desai R, Aguilar D A, Aslam M, *et al.* Process to prepare dihydropyridine and derivatives thereof [P]. US: 5977369, 1999-11-02.
- [5] Ogawa T, Hatayama K, Maeda H. Mild and facile cleavage of 2-cyanoethyl ester using sodium sulfide or tetrabutyl-ammonium fluoride. Synthesis of 1,4-dihydropyridine monocarboxylic acids and unsymmetrical 1,4-dihydro-pyridine [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(8): 1579-1589.
- [6] Grolitzer K, Baltrusch H J. The reaction mechanism for formation of a 9-hydroxy-beta-carbolin-4-carboxylic acid from the nifedipine analogue biscyanoethyl ester [J]. *Pharmazie*, 2000, 55(10): 747-750.
- [7] 李树军, 黄汉忠, 闫少杰. 丁酸氯维地平的合成工艺 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 445-447.