

2-吡啶乙酸乙酯的合成

陈芬, 覃宇

(武汉职业技术学院 生物工程学院, 湖北 武汉 430074)

摘要: 丙二酸二乙酯在醇溶液中, 与氢氧化钾皂化得到丙二酸单乙酯钾盐, 然后在N, N'-羰基二咪唑 (CDI) 作用下, 与2-硝基苯乙酸进行亲核加成得到4-(2-硝基苯基)-乙酰乙酸乙酯, 再经三氯化钛的催化还原环化制得医药中间体2-吡啶乙酸乙酯, 收率达72.2%。

关键词: 2-吡啶乙酸乙酯; 医药中间体; 合成

中图分类号: O626.32

文献标识码: A

文章编号: 2095-414X(2015)03-0063-04

吡啶类化合物约占生物碱的四分之一。近年来研究表明: 2-吡啶乙酸乙酯(1)是一种重要的医药中间体, 由1衍生的吡啶类化合物具有多种生理作用, 如抗疟疾、抗肿瘤、抗糖尿病等, 可用作5-羟色胺(HT)受体抑制剂、环氧酶抑制剂^[1]。

吡啶类化合物的合成方法很多, 一般是先引入所需的取代基, 然后直接合成吡啶环。主要包括 Fischer 酸催化下 σ 移位重排环化反应、Pd-Cu催化的 Sonogahira 反应、Pd-zeolite 催化反应、自由基环化合成、钪催化的苯胺与环氧烷开环合成吡啶等^[2-9]。但是由于这些反应的条件较苛刻(如需要高温、强碱等), 原料昂贵, 反应步骤多, 分离困难, 且不具有广泛的官能团相容性, 从而限制了它们在工业和医药等方面的应用。

根据前人的研究成果^[4-9], 1的合成路线主要有以下二种:

第一种: 以2-氨基苄醇(2)和丙二酸二乙酯(4)为起始原料, 先通过2与PBr₃在-30℃回流制得2-氨基苄溴(3), 而4与氢氧化钾在无水乙醇作用下皂化生成丙二酸单乙酯钾盐(5), 5在二氯亚砷作用下生成单乙酯丙二酰氯(6), 然后6与3酰化成2-单乙酯丙二酰胺基苄溴(7), 7在三苯基溴化磷的作用下, 生成中间产物三苯基-(2-单乙酯丙二酰胺基)-苄基溴化磷(8), 最后8在叔丁醇钾的作用下成环制得目标产物1, 反应过程见图1(路线1)。

第二种: 以2为起始原料, 在三苯基溴化磷的作用下, 先生成三苯基-(2-氨基)-苄基溴化磷(9), 9再与6发生酰化反应生成三苯基-(2-单乙酯丙二酰氨基)-苄基溴化磷(10), 最后10在叔丁醇钾的作用下, 成环制得目标产物1。反应过程见图1(路线2)。

由上述合成路线及相关文献^[4-9]报道存在的问题, 我们设计了如下合成路线: 即通过一锅法合成目标产物1, 首先以2-硝基苯乙酸(11)与5在N, N'-羰基二咪唑(CDI)作用下进行亲核加成反应, 合成2-硝基苯乙酰乙酸乙酯(12), 然后12在三氯化钛的催化下还原环化制得目标产物1, 总收率达到72.2%。反应过程见图1(路线3)。

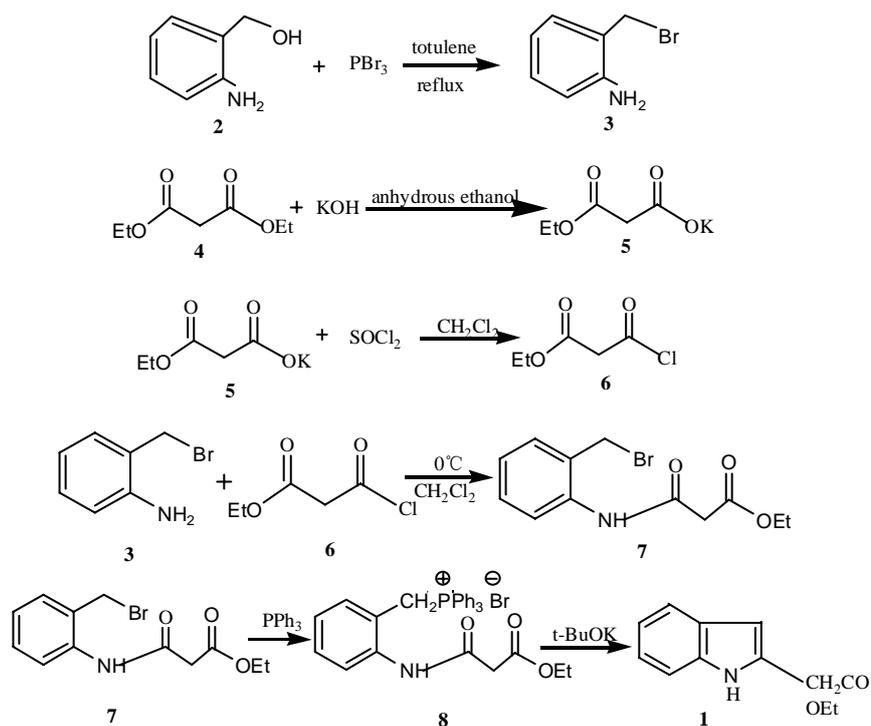
1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

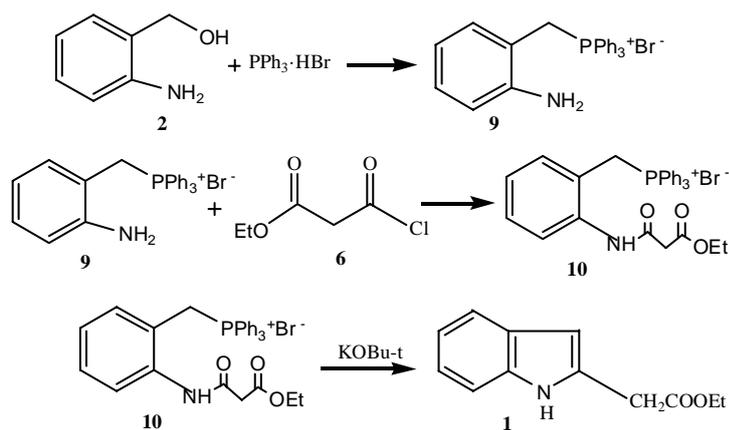
熔点测定仪(RY-1); 红外分光光度计(WGH-30/30A); 高效液相色谱仪(岛津 LC-20AT); Bruker Avance 400 MHz 核磁共振仪(内标为 TMS, 溶剂为 DMSO、CDCl₃);

丙二酸二乙酯、邻硝基苯乙酸、N,N'-羰基二咪唑(CDI)(以上原料纯度均为98%以上);

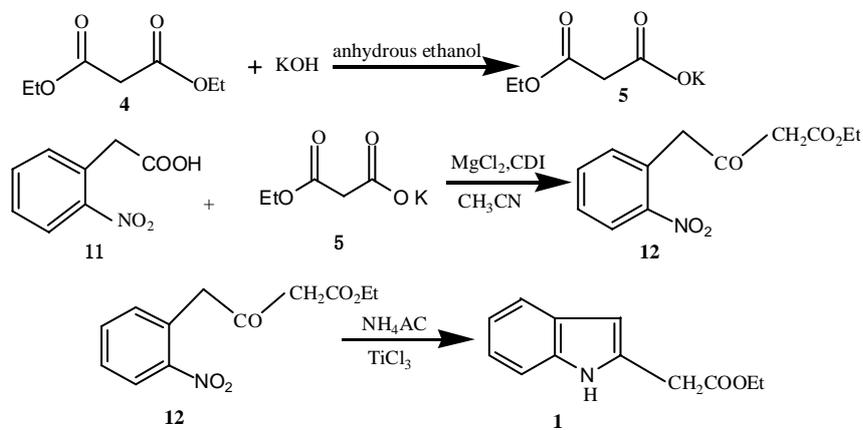
氢氧化钾、无水乙醇、三乙胺、乙腈、二甲亚砷、三氯甲烷、丙酮、乙醚、无水氯化镁、乙酸乙酯、碳酸氢钠、氯化钠、无水硫酸钠、醋酸铵、三氯化钛溶液(以上试剂均为分析纯)。



路线 1



路线 2



路线 3

图 1 2-吲哚乙酸乙酯的合成路线

1.2 实验方法

1.2.1 丙二酸单乙酯钾盐 (5) 的合成

在 250 ml 圆底三颈瓶中, 加入无水乙醇 100 ml, 搅拌下缓慢加入氢氧化钾 14.0 g (0.25 mol), 温度不

超过 40 °C, 开启强力电动搅拌器, 调整转速为 150 r/min, 搅拌冷却至室温, 形成醇钾悬浊液。

将 **4** (40.0 g, 0.25 mol) 加入到三口烧瓶中, 再加入 50 ml 无水乙醇, 将醇钾悬浊液以 2 ml/min 滴加到三口烧瓶中, 滴加完毕后, 反应混合物继续在室温下搅拌 3 h, 将得到白色沉淀物, 过滤, 收集并用冰的无水乙醇洗涤, 真空干燥, 得到白色固体 41.7 g (产率 98%)。无需纯化, 直接投入下步反应。

1.2.2 2-硝基苯乙酰乙酸乙酯 (**12**) 的合成

溶液 a: 将 **5** (14.00 g, 0.082 mol) 和无水氯化镁 9.32 g (0.979 mol) 加入到 100 ml 无水乙腈中, 搅拌制成悬浊液, 再将三乙胺 17.48 ml (0.125 mol) 缓慢加入到此悬浊液中, 混合物在室温下搅拌 2 h, 得溶液 a。

溶液 b: 将 **11** (7.05 g, 0.039 mol) 和 N,N'-羰基二咪唑 (CDI) 6.97 g (0.043 mol) 加入到 40 ml 无水乙腈中, 搅拌 15 min, 形成溶液 b。

将溶液 b 逐滴加入到溶液 a 中, 反应混合物在 0–5 °C 下搅拌 18 h, 然后升温至 25 °C 回流 2 h。反应结束后, 在低于 25 °C 下滴加 100 ml 的盐酸溶液 (1.0 mol/L), 搅拌 15 min, 分离出有机层, 减压浓缩。浓缩物用 100 ml 乙酸乙酯溶解。水层用 100 ml 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 用 180 ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 120 ml 饱和的氯化钠溶液洗涤两次, 再用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 除掉溶剂, 得到油状物 **12** 粗品 8.99 g (产率 91.4%)。粗产物无须纯化, 直接用于下步反应。

1.2.3 2-吡啶乙酸乙酯 (**1**) 的合成

将 **12** (4.00 g, 0.159 mol) 溶解于 50 ml 丙酮溶液, 并转移至分液漏斗中, 往其中加入 400 ml 的醋酸铵水溶液 (4 mol/L) 和 120 ml 的 TiCl₃ 水溶液 (15% w/v), 将混合物振摇 7 min, 形成深绿色溶液, 再用 400 ml 乙醚萃取 4 次, 合并有机相, 分别用 50 ml 蒸馏水和 50 ml 的氯化钠溶液 (10% w/v) 洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 剩余物除去有机溶剂, 用石油醚–乙酸乙酯重结晶, 得到白色结晶 2.79 g (产率 80.6%, 纯度 99.0%)。[HPLC 归一化法: 色谱柱 Phecda C₁₈ 柱 (4.6 mm × 150 mm, 3 μm); 流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 6.0)–乙腈 (65:35); 检测波长 212 nm; 柱温 30 °C; 流速 0.5 ml/min]。

2 结果与讨论

2.1 目标产物及中间产物的表征分析

2.1.1 中间产物 **12** 的表征结果及分析

粗产物冷却至 –30 °C 固化, 用无水乙醇重结晶 (结晶产率 87%), 得到浅褐色粉末。m.p. 54.8–57 °C (文献^[1]: 56 °C); (Found: C, 57.1; H, 5.1; N, 5.5. Calc. for C₁₂H₁₃NO₅: C, 57.4; H, 5.2; N, 5.6%); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1745, 1718, 1611, 1568, 1525, 1406, 1339, 1305, 1271, 1203, 1150, 1050, 1027; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 1.31 (t, *J*=7 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.20 (q, *J*=7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.28 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (td, *J*=8.6, 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (td, *J*=8.6, 8.6, 1.6 Hz, 1H) and 8.06 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 1H); ESI-MS (*m/z*) 251.4 (M⁺, 1.4%), 163.9(21), 137.1(45), 120.09(53), 114.8(100), 87.3(32), 43.0(41), 29.11(73)。检测结果证明所合成的物质为化合物 **12**。

2.1.2 目标化合物 **1** 的表征结果及分析

目标化合物用石油醚–乙酸乙酯重结晶得白色晶体。m.p. 28–31 °C (文献^[1]: 30 °C); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3461, 1725, 1524, 1447, 1218, 1023; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (t, *J*=7 Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.20 (q, *J*=7 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.07 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.04 (br, *J*=8, 1H); ESI-MS (*m/z*) 203.15 [M+H]⁺。

2.2 合成方法比较

路线 1 第一步生成的副产物 HBr 与苯环上的氨基成盐, 在后处理中需要用强碱 NaOH 的水溶液将氨基游离出来, 但是由于形成的盐除了甲醇能溶, 在其它有机溶剂中溶解度很小, 而甲醇与形成的苄溴易发生取代反应, TCL 监测发现有部分又重新生成原来的苄醇, 因此, 需要特别控制甲醇的用量和反应的时间。另外原料三苯溴化磷价格昂贵, 而且 **3** 的生成需要在 –30 °C 条件下进行, 比较苛刻。反应共需 6 步, 步骤繁琐, 分离困难, 产率只有 30–40%^[5–9], 成本高。

路线 2 主要是改变了路线 1 的第一步反应, 虽解决了第一步反应中遇到的后处理问题, 但是其所用的

原料三苯溴化磷比较昂贵, 9与6酰化成10时, 需在0℃下, 48 h才能完成, 总产率在50%左右^[5-9]。如采用此路线将增加合成的成本和时间, 不适于放大制备。

C.J.Moody等^[9]在文献中报导的12的合成路线: 以11为起始原料, 用二甲亚砜将其酰基化, 得到2-硝基苯乙酰氯, 然后在N,N-二异丙基乙胺的作用下, 在-20℃, 氮气保护下与丙二酸环亚异丙酯反应, 回流40 h, 得到2-硝基苯乙酰乙酸乙酯。该步合成的条件较为苛刻, 成本高。

本文采用的合成方法, 无须将起始原料11酰基化。本合成路线利用强反应活性物质N,N'-羰基二咪唑, 在其作用下, 通过11与化合物5的亲核加成即可得到中间产物12, 该步反应条件温和, 且分离后粗产物不用纯化, 可直接在三氯化钛的水合丙酮溶液中进行还原环化即得到目标产物1。该合成反应在0-40℃条件下均可进行, 25 h内即可完成目标产物1的合成, 且中间体产物无须分离, 此外, 该反应原料易得, 反应只需3步, 步骤和成本等方面则大大缩减。

3 结论

以2-硝基苯乙酸和丙二酸二乙酯为原料, 通过亲核加成和还原环化反应合成了2-吲哚乙酸乙酯, 合成的最终产物为白色晶体, 熔点约为28-31℃, 经IR、¹HNMR和MS表征, 确认为目标产物。该路线反应条件温和, 中间体产物无须分离, 收率为72.2%。

参考文献:

- [1] Cacchi S, Fabrizi G. Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions[J]. Chemical reviews, 2005, 105(7): 2873-2920.
- [2] Simoneau CA, Strohl AM, Anem BG. One-pot synthesis of polysubstituted indoles from aliphatic nitro compounds under mild conditions[J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(10): 1809-1811.
- [3] Nishiyama Y, Naitoh Y, Sonoda N. A new synthetic method of 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ones:selenium-catalyzed reductive carbonylation of aromatic nitro compounds with carbon monoxide [J]. Synlett, 2004, 1(5): 886-888.
- [4] 徐小军, 尤庆亮, 余朋高, 等. Fischer法合成2,5-二甲基吲哚的工艺研究[J]. 化学与生物工程, 2013, 30(4): 59-62.
- [5] 官海伟, 解正峰. 合成双吲哚甲烷类衍生物的研究进展[J]. 有机化学, 2012, 32(7): 1195-1207.
- [6] 周峰, 郑灿辉, 朱驹, 等. 取代-1,3-二氢吲哚-2-酮化合物的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(7): 660-662.
- [7] Wenkert E, Marsaioli AJ, Moeller PDR. Formal total synthesis of rosefuran and eldanolide [J]. Journal of Chromatography, 1988, 25(440): 449-453.
- [8] Attia MI, Güclü D, Hertlein B, et al. Synthesis, NMR conformational analysis and pharmacological evaluation of 7,7a,13,14-tetrahydro-6H-cyclobuta [b] pyrimido[1,2-a:3,4-a'] di-indole analogues as melaonin receptor ligands [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2007, 5(13): 2129-2137.
- [9] Moody CJ, Rahimtoola KF. Diels-Alder Reactivity of Pyrano [4,3-b] indol-3-ones, Indole 2,3-Quinodimethane Analogues [J]. Journal of the Chemical Society, 1990, 2(35): 673-679.

Synthesis of 2-indoleacetic Acid Ethyl Ester

CHEN Fen, QIN Yu

(Biology Engineering Department, Wuhan Polytechnic, Wuhan Hubei 430074, China)

Abstract: 2-indole acetic acid ethyl ester, the important drug intermediate, was synthesized from diethyl malonate by saponification reaction with potassium hydroxide in the presence of alcohol solution to give ethyl malonate potassium salt and nucleophilic addition with 2-nitrophenyl acetic acid to give 4-(2-nitrophenyl)-ethylacetoacetate using N,N'-carbonyldiimidazole(CDI), and then reduct cyclization reaction upon the catalysis of titanium trichloride with an overall yield of about 72.2%.

Keywords: 2-indole acetic acid ethyl ester; pharmaceutical intermediates; synthesis