

吉非罗齐的合成

芦金荣 马 英¹(南京 210009 中国药科大学有机化学教研室;¹ 宁波 315010 浙江省医药学校)

摘要 目的:合成吉非罗齐,并进行工艺改进。方法:以 2,5-二甲基苯酚为起始原料,与 1-氯-3-溴丙烷反应,得 3-(2,5-二甲基苯氧基)-1-氯丙烷,再与异丁酸钠锂作用,制得吉非罗齐。结果:通过两步反应制得产物,总收率 43.8%。醚化反应经优化后收率较文献提高 30%以上。合成产物经红外光谱、核磁共振谱及质谱确证。结论:缩短了反应步骤,提高了反应收率。

关键词 吉非罗齐;正丁基锂;合成

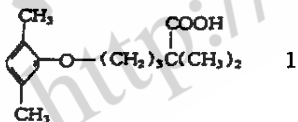
Synthesis of gemfibrozil

Lu Jinrong (Lu JR), Ma Ying (Ma Y) (China Pharmaceutical University, The Department of Organic Chemistry, Nanjing 210009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize gemfibrozil and optimize the process. **METHOD:** Gemfibrozil was synthesized from 3-(2,5-xylyloxy) propyl chloride which was reacted with sodium isobutyrate first and then react with *n*-butyllithium. 3-(2,5-xylyloxy) propyl chloride was prepared from 2,5-dimethylphenol reacting with 1-bromo-3-chloropropane. **RESULTS:** Gemfibrozil was synthesized in two steps with the overall yield of 43.8%. The yield of etherification increased by 30% or more as compared with that in literature. The chemical structure of synthetic product were confirmed by IR, ¹HNMR, MS. **CONCLUSION:** The synthetic route was simplified and the overall yield was raised.

KEY WORDS gemfibrozil, *n*-butyllithium, synthesis

吉非罗齐(gemfibrozil, 1), 化学名 2,2-二甲基-5-(2,5-二甲基苯氧基)戊酸, 是美国于 1982 年上市的降血脂药物, 口服后胃肠道吸收好, 毒副反应较小, 可长期服用。该药可用于防止动脉硬化, 且有助于减少心肌梗塞的发生率。美国药典 XXII 版已有收载^[1]。



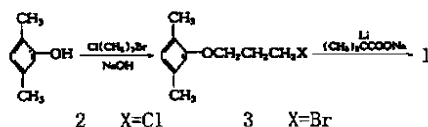
专利报道的吉非罗齐的合成方法较多, Sorolla^[2]等以 3-(2,5-二甲基苯氧基)-1-溴丙烷(简称溴醚, 3)为原料制成格氏试剂后与丙酮反应得 2-甲基-5-(2,5-二甲基苯氧基)丙醇(4), 4 与 SOCl₂ 作用, 得到的产物卤烃再制成格氏试剂后与 CO₂ 作用得到产物吉非罗齐; Bilbao^[3]等将中间体溴醚与 α-甲基丙二酸二乙酯反应得 α-甲基-α-3-(2,5-二甲基苯氧基)丙基丙二酸二乙酯, 水解、脱羧后与碘甲烷反应得产物 1; Kearney^[4]以异丁酸异丁酯为原料与 1-氯-3-溴丙烷反应得到 2,2-二甲基-5-氯戊酸异丁酯, 再与 2,5-二甲基苯酚反应后水解, 得

目的物 1。

上述路线反应步骤多, 条件较为苛刻。

另有文献^[5]报道, 以 2,5-二甲基苯酚为起始原料, 与 1,3-二溴丙烷作用得溴醚后与异丁酸钠锂反应, 得产物吉非罗齐。笔者尝试在相转移催化下(加入碘化四乙铵), 分别以 1-氯-3-溴丙烷和 1,3-二溴丙烷为原料, 与 2,5-二甲基苯酚钠反应, 得到氯醚(2)和溴醚(3), 反应收率由文献^[5]的 49% 提高到 85.9%。氯醚和溴醚分别与异丁酸钠锂反应得目的物 1, 两步反应总收率 43.8% (Scheme 1)。

Scheme 1



在第一步反应中, 由于碳溴键较碳氯键活泼, 使得 2,5-二甲基苯酚钠与 1-氯-3-溴丙烷反应产物中氯醚(2)的生成量远多于溴醚(3)。溴醚亦可用于下一步反应。在第二步反应中, 由于异丁酸钠碳负离子亲核能

力较强,碳卤键活性差异在该反应中表现不够明显,结果氯醚和溴醚的反应收率相当。反应试剂异丁酸钠锂是在双异丙胺存在下,通过正丁基锂与异丁酸钠反应制得的。反应时,双异丙胺首先与正丁基锂生成双异丙胺锂,再与异丁酸钠作用得到异丁酸钠锂。异丁酸钠锂未经分离,直接用于下一步反应。

实验部分

熔点用 b 型管测定,红外光谱仪为 Perkin-Elmer983,核磁共振仪为 JEOL FX-90-Q,TMS 内标,质谱仪为 NICOLET FTM 2000 型。温度计、压力计未校正。

3-(2,5-二甲基苯氧基)-1-氯丙烷



3,5-二甲基苯酚 (75.0g,0.61 mol),1-氯-3-溴丙烷 (157.5g,1.0 mol),碘化四乙铵 (5.0g,0.0195 mol),置反应瓶中加热至约 40 °C,滴加 1.6N NaOH,后升温至 92 ~ 94 °C,继续滴加 NaOH,约 1h 滴完(约滴加 1.6N NaOH 580ml),维持 100 °C 左右搅拌 4h,反应液应呈中性,冷至室温,分液,水层用乙醚(40ml × 3)提取,饱和 NaCl 洗涤,无水 MgSO₄ 干燥,回收乙醚后减压蒸馏,收集 108 ~ 110 °C/266Pa 的馏份,得亮黄色液体 2(95.0g,78.5%)。IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3050, 3100, 1290, 1280, 850, 810; ¹HNMR (CDCl₃) : δ (ppm) 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.1 ~ 2.4 (m, 2H, -CH₂-), 3.5 ~ 3.6 (t, 2H, -CH₂Cl), 4.1 ~ 4.5 (t, 2H, -OCH₂-), 6.6 ~ 7.2 (m, 3H, 苯环)。另收集 124 ~ 132 °C/266Pa (文献^[6]104 ~ 109 °C/93Pa) 馏份,得亮黄色液体 3(11.0g,7.4%),二者总计收率 85.9%。

以 1,3-二溴丙烷为原料同法制得中间体 3,收率 78% 以上。

吉非罗齐

70ml 正己烷, N₂ 保护下加入用石蜡油粉碎的锂粒 (3.0g,0.43 mol),冰浴下维持 25 ~ 28 °C 滴加氯代正丁烷 (20.0g,0.22 mol),室温搅拌 8h,静置,得正丁基锂正己烷液,测定浓度。

双异丙胺 6.2g,无水四氢呋喃 60ml, N₂ 保护, 10 °C 下滴加 1.40M 正丁基锂 24ml,室温搅拌 1h,加入异丁酸钠(6.5g,0.059 mol),室温搅拌 2h,10 °C 以下滴加 3-(2,5-二甲基苯氧基)-1-氯丙烷(7.0g,0.035 mol),30min 滴完,10 °C 下搅拌 15min 后,室温搅 5h,加水 100ml,分出有机层,水(15ml)洗涤,合并水层,15ml 乙醚洗涤,5% HCl 酸化水层至 pH4 ~ 5,分出油层,水层用乙醚(15ml × 3)萃取,无水 Na₂SO₄ 干燥,回收乙醚后用石油醚重结晶,得白色固体(4.5g 51%), mp 58 ~ 59 °C (文献^[1] mp 58 ~ 61 °C)。

用中间体 3-(2,5-二甲基苯氧基)-1-溴丙烷同法制得产物 1,收率 51.8%。IR (KBr) : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) 2960, 1709, 1213, 1046 938. ¹HNMR (CDCl₃) : δ (ppm) 1.25 [s, 6H, (CH₃)₂C-COO⁻]; 1.77 (d, 4H, C-CH₂CH₂-C); 2.18 (s, 3H, ); 2.30 (s, 3H, ); 3.92 (m, 2H, -OCH₂-); 6.61 ~ 7.21 (m, 3H, Ar-H)。MS (m/z) : 250 (M⁺), 149, 122 (100%), 71, 57。

参考文献

- 1 Gemfibrozil. USP XXII, 1990: 602.
- 2 Jose RS, Jose Ignacio BB, Eugenio FG. Process for the preparation of gemfibrozil. Span, 1986: 549470 (CA 1987, 106: 66916s).
- 3 Jose Ignacio BB, Jose RS, Eugenio FG. Process for the preparation of gemfibrozil. Span, 1986: 549469 (CA 1987, 106: 66899p).
- 4 Kearney FR. Process for preparing 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid as an agent for treatment or prevention of arteriosclerosis. US, 1987: 4665226 (CA 1987, 107: 39419w).
- 5 Creger PL. 2,2-dimethyl- ω -aryloxy alkanolic acids, their salts and esters. Ger Offen, 1969: 1925423 (CA 1970, 72: 43167p).
- 6 Augstein J, Austin WC, Boscott RJ, et al. Some cardiovascular effects of a series of aryloxyalkylamines. J Med Chem, 1965, 8 (3): 356.

收稿日期: 1999-04-08