

· 药物化学 ·

微波技术在药物中间体合成中的应用

邓 兰 徐鸣夏¹ 郑时龙(成都 610041 四川大学华西药学院;¹ 通讯联系人)

摘要 目的: 运用微波技术进行药物中间体合成。方法: 对硝基还原反应、缩合反应、环合反应采用微波催化的方法进行。结果: 合成五个药物中间体, 反应时间均大大缩短。结论: 该方法具有操作简单, 反应时间短等优点, 有一定实用意义。

关键词 微波辐射; 还原反应; 缩合反应; 环合反应

Study on application of microwave irradiation in intermediate for drug synthetic reactions

Deng Lan (Deng L), Xu Mingxia (Xu Mx), Zheng Shilong (Zheng SL) (School of Pharmacy, West China University Si Chuan, Chengdu 610041)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize the intermediates for drugs by microwave irradiation. **METHOD:** Reduction reaction, condensation reaction and cyclization reaction were studied by microwave irradiation. **RESULTS:** Five intermediates were synthesized and time was shortened greatly. **CONCLUSION:** The method was simple and facile, which appears to be practical.

KEY WORDS Microwave irradiation, Reduction reaction, Condensation reaction, Cyclization reaction

在一些传统的药物合成中改用微波催化, 可加快反应速度, 提高反应选择性和反应收率, 同时还能简化后处理过程。本文主要进行了对一氯硝基苯和哌嗪硝基苯的硝基还原, 此类反应采用微波技术文献报导甚少。另外在哌嗪与对一氯硝基苯的缩合, 尼群地平的缩合与环合反应中, 采用微波催化, 亦取得较满意的结果, 提高收率而缩短反应时间。

1 实验部分

1.1 仪器与药品

MCL-II 型微波化学反应仪(四川大学无线电系制造), 试剂均为化学纯。测熔点用 RD-1 熔点测定仪测定, 温度计未校正。

1.2 合成方法

1.2.1 3-硝基苄基乙酰乙酸乙酯(1)的制备

将 2g(0.013mol) 间硝基苯甲醛, 2.4m l(0.018mol) 乙酰乙酸乙酯, 7m l 甲苯混合均匀, 在搅拌下, 于 50~60℃ 滴加 POCL₃1m l(0.01m l), 反应 0.5h, 然后在 420W 功率下, 微波辐射 3m in, 蒸去溶剂, 用 95% 乙醇重结晶, 得白色柱状结晶 2.75g, 收率 79%, m p 108~109℃ (文献^[1]: 收率 70~75%, m p 107~109℃ (异丙醇为溶剂))

1.2.2 尼群地平(2)的制备

将 1g(0.0038mol) (1) 和 0.45g(0.0039mol) β-氨基巴豆酸甲酯, 16m l 无水乙醇混合均匀, 在 420W 功率下, 微波辐射 8m in, 放置析出淡黄色结晶 0.82g, 无水乙醇重结晶, 得产品 0.75g, 收率 75%。m p: 158~159℃。(文献^[1]: m p 158~159℃)

1.2.3 对-氯苯胺(3)的制备

将 1g(0.006mol) 对-氯硝基苯, 30m l(6N, 0.18mol) 盐酸, 5g(0.076mol) 锌粉和 0.52g(0.009mol) 氯化钠混合均匀, 在 420W 功率下, 微波辐射 8m in, 加浓氨水 20m l, 过滤, 抽干, 固体用 50% 乙醇重结晶, 得白色针状晶体 0.69g, 收率 85%, m p 72~73℃, (文献^[2]: m p: 72.5℃)

1.2.4 1-(4-氨基苯基)-4-(2-咪喃甲酰基)哌嗪(4)的制备

将 1.2g(0.004mol) 1-(4-硝基苯基)-4-(2-咪喃甲酰基)哌嗪, 20m l(6N, 0.12mol) 盐酸, 4.2g(0.064mol) 锌粉和 0.5g(0.009mol) 氯化钠混合均匀, 在 420W 功率下, 微波辐射 8m in, 加浓氨水 20m l, 搅拌, 然后用 50m l 氯仿* 3 次萃取, 合并萃取液, 蒸去溶剂得粗品, 粗品用 50% 乙醇重结晶, 得类白色针状晶体 0.9g。m p: 128~129℃, 收率 83.3% (文献^[3]: m p: 129~130℃, 收率 71.9%)

1.2.5 对-硝基苯基哌嗪(5)的制备

将 1.56g(0.018mol) 无水哌嗪, 0.5g(0.003mol) 对-氯硝基苯混合均匀, 在 560W 功率下, 微波辐射 10m in, 冷却, 抽滤, 滤饼水洗, 抽滤, 得黄色粉末 0.58g。m p: 128~129℃。收率 94%。(文献^[3]: 128~129℃, 收率 91%)

2 结果与讨论

从实验结果看, 新方法的收率比传统方法略有提高, 而反应时间可大大缩短, (1)的合成由 8h^[1]降为 3m in, (2)由

邓兰, 女, 28 岁, 1994 年本科毕业于四川大学精细化工专业, 1997 年硕士毕业于西南石油学院天然气化工专业, 1999 年考入华西医科大学药学院, 药物化学专业博士。现在读。

7h^[1]降为 8m in, (3) 的合成需 25h^[2], (4) 的合成需 48h^[3], 现均只需 8m in, (5) 的合成原需 9h, 而经微波辐射只需 10m in, 且后处理得以简化, 因此微波用于上述反应, 具有省时, 节能和方法简单等特点, 有一定的实用意义。

参考文献

1 张嫡群, 贾湘曼, 张二巧, 等. 尼群地平合成方法的改进. 中国医

药工业杂志, 1992, 23(4): 154.

2 徐克勋. 有机化工原料及中间体便览. 辽宁省石油化工技术情报总站, 1989: 571.

3 徐鸣夏, 周国川, 杨 艳, 等. 取代芳甲酰哌嗪新衍生物的合成及其药理活性. 化学研究与应用, 1999, 11(5): 523.

收稿日期: 2000- 07- 11