

神经疾病发病机制研究

DOI: 10.11699/cyxb20130605

单胺氧化酶抑制剂中间体 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐的合成

程 鹏,曾庆东,彭 杨,张万萍,李文军,鲁振浩,余 瑜

(重庆医科大学药学院药物化学教研室,重庆 400016)

【摘要】目的:设计一种以苯为原料合成单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂中间体 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐的方法。**方法:**采用 Fridel-Crafts 酰化反应、Wolf-Kishner-黄明龙还原反应和 Harwoth 环合反应等方法,以苯为原料,经酰化、还原、环合、缩合、还原以及成盐制得 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐(11)。**结果:**合成(11)的总收率为 43.6%。**结论:**建立了合成 MAO 抑制剂中间体 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐的方法,该方法具有原材料廉价易得、反应操作简便以及产品收率较高且品质好等优点,具有一定的工业化生产前景。

【关键词】单胺氧化酶抑制剂;中间体;1,2,3,4-四氢萘-1-胺;合成

【中国图书分类法分类号】R914.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-24

Synthesis of monoamine oxidase inhibitor intermediate 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine hydrochloride

CHENG Peng, ZENG Qingdong, PENG Yang, ZHANG Wanping, LI Wenjun, LU Zhenhao, YU Yu

(Teaching and Research Section of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To design a method for synthesizing 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride, which is an important intermediate for monoamine oxidase (MAO) inhibitors. **Methods:** 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine hydrochloride (11) was synthesized from benzene via acylation, reduction, cyclization, condensation, reduction, and salification by methods of Fridel Crafts acylation, Wolf-kishner-HUANG Minglong reduction and Harwoth cyclization. **Results:** Overall yield for synthesizing 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine hydrochloride (11) was 43.6%. **Conclusions:** Method for synthesizing 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride is establish. Optimized synthetic route has advantages in industrial production for its cheap and readily available raw materials, easy in operation, high yield and high quality of products.

【Key words】 monoamine oxidase inhibitor; intermediate; 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine hydrochloride; synthesize

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是生物体内的一种重要酶,能够催化内源性或外源性单胺类物质脱氢代谢,使其失去生理活性。MAO 抑制药物可用于治疗神经系统疾病,如帕金森病、阿尔茨海默病和抑郁症等^[1]。目前,在新型 MAO 抑制剂(1)^[2]研究中,含有 1,2,3,4-四氢萘-1-胺(11)的结构。同时,含有 11 结构的衍生物(表 1),具有较多的药理作用,如具有较好作用的抗结核药物(2)^[3];具有良好凋亡作用的促进剂(3)^[4-5];对肥胖症有良好治疗作用的化合物(4)^[6-7];以及具有免疫抑制作用的化合物(5)^[8]。为此,对中间体(11)的合成研究,具有一

定的现实意义和实用价值。

经文献调研^[9-18]和预实验,本文拟以苯和丁二酸酐为起始原料,经 Fridel-Crafts 酰基化、Wolf-Kishner-黄明龙还原、Harwoth 环合、缩合还原和成盐制得(11)(图 1)。

1 试剂与仪器

1.1 药品与试剂

苯(批号 20111112,重庆川东化学试剂厂);丁二酸酐(批号 20110609,国药集团化学试剂有限公司);80%水合肼(批号 20100811,重庆川东化学试剂厂);多聚磷酸(批号 20100921,重庆川东化学试剂厂);盐酸羟胺(批号 20101211,重庆川东化学试剂厂);其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器

WC-1 型显微熔点仪(四川大学科仪厂);85-2 型恒温磁

作者介绍:程 鹏,Email:93414602@qq.com,

研究方向:构效关系研究。

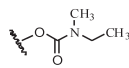
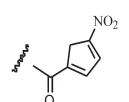
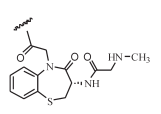
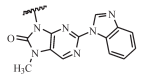
通信作者:余 瑜,Email:yuyu3519@163.com。

基金项目:国家科技重大专项课题“重大新药创制”资助项目(编号:2010ZX09401-306-1-1)。

力搅拌器(上海青浦泸西仪器厂);RE 85-C 旋转蒸发器(上海青浦泸西仪器厂);SHZ-D 型循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂);LC-MS-2010 A 液质联用仪(日本岛津公司);Perkin Elmer Spectrum one version B 红外光谱仪(英国珀金埃尔默仪器公司);Varian Mercuryplus 400 MHz 核磁共振仪(美国 Varian 公司)。

表 1 含有 1,2,3,4-四氢萘-1-胺结构的化合物

Tab.1 Structure of compound containing 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-1-amine

编号	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	
2		H	H
3		H	H
4		H	H
5		OH	H

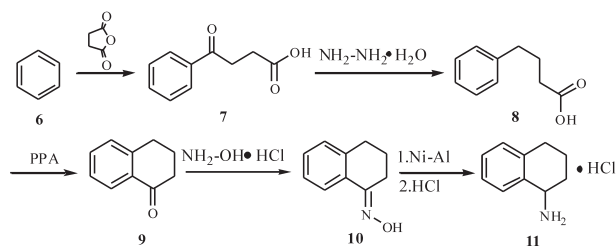


图 1 (11)的合成路线

Fig.1 Synthesis route of (11)

2 合成方法与结果

2.1 4-羧基-4-苯基丁酸(7)的制备

取苯(30 ml,0.33 mol)置于 100 ml 圆底烧瓶中,搅拌下加入丁二酸酐固体(5 g,0.05 mol),再分批加入无水三氯化铝粉末(14 g,0.1 mol),加热回流,继续反应 2 h,溶液呈红棕色。然后,使溶液冷至室温,缓慢倒入 200 ml 水中,分出水层,用乙酸乙酯萃取(10 ml×5)。合并有机层,用浓 NaOH 溶液萃取(10 ml×5)。合并水层,用浓 HCl 调 pH=1,静置析晶,过滤,水洗滤饼,干燥,得白色粉末状固体 7(8.3 g,96%),m.p.115℃~117℃(文献[9,11]:90%,m.p.115℃~116℃)。MS(m/z):179[M+1]⁺。IR(KBr)(cm⁻¹):2919(O-H);1681(C=O);1590

(ArC=O)。¹H-NMR(DCCl₃,400 MHz)δ:2.79~2.82(m,2 H,CH₂COOH);3.30~3.32(m,2 H,CH₂C=O);7.46~7.98(m,5 H,ArH)。

2.2 4-苯丁酸(8)的制备

取 7(2 g,0.01 mol),加入乙二醇 30 ml 中,搅拌下加入 KOH 固体(2 g,0.03 mol),加入 80% 水合肼溶液(5 ml),加热至 120℃反应 2 h。然后,加热至 160℃~170℃蒸去过量的肼和水,再加热至 190℃回流,反应 4 h。将反应液倒入冰水 300 ml 中,用浓盐酸调 pH=1,静置析晶、过滤、滤饼用水洗(10 ml×5),干燥,得类白色固体 8(1.3 g,80%),m.p.49℃~50℃(文献[9,12]:80%,m.p.47℃~48℃)。MS(m/z):165[M+1]⁺。IR(KBr)(cm⁻¹):2937(O-H);1687(C=O)。¹H-NMR(DCCl₃,400 MHz)δ:1.92~1.99(m,2 H,CH₂);2.34~2.38(m,2 H,CH₂C=O);2.64~2.68(m,2 H,ArCH₂);7.16~7.29(m,5 H,ArH)。

2.3 1,2,3,4-四氢萘酮(9)的制备

将 8(3 g,0.018 mol)和多聚磷酸(37 g,0.1 mol),置于 150 ml 圆底烧瓶中,在 80℃下搅拌 20 min。将反应液倒入冰水中,用二氯甲烷萃取(10 ml×5),合并有机相,用水洗(20 ml×3),用稀 NaOH 溶液洗(20 ml×2),再用饱和食盐水洗(20 ml×3),用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸去二氯甲烷,得淡黄色油状物 9(2 g,76%)(文献[13]:84%)。MS(m/z):147[M+1]⁺。¹H-NMR(DCCl₃,400 MHz)δ:2.11~2.17(m,2 H,CH₂);2.64~2.67(m,2 H,ArCH₂);2.95~2.98(m,2 H,CH₂C=O);7.24~8.04(m,4 H,ArH)。

2.4 1,2,3,4-四氢萘酮肟(10)的制备

取盐酸羟胺(4.7 g,0.06 mol)置于 100 ml 圆底烧瓶中,加入无水乙醇 40 ml 和 20% 氢氧化钠溶液 20 ml。在 60℃下搅拌加入 9(5 g,0.03 mol),加热回流,反应 8 h。倒入 300 ml 水中,放置析晶,过滤,滤饼用水洗(10 ml×5),干燥,得类白色晶体 10(5.1 g,91%),m.p.110℃~112℃(文献[14-15]:80%~90%,m.p.106℃~108℃)。MS(m/z):162[M+1]⁺。IR(KBr)(cm⁻¹):3058(O-H);962(N-O)。¹H-NMR(DCCl₃,400 MHz)δ:1.89~1.93(m,2 H,CH₂);2.77~2.80(m,2 H,Ar-CH₂);2.86~2.89(m,2 H,CH₂C=N);7.17~7.91(m,4 H,ArH)。

2.5 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐(11)的制备

取 10(3.4 g,0.02 mol)置于 150 ml 三口瓶中,再加入 20% 氢氧化钠溶液 20 ml 和无水乙醇 30 ml,搅拌下分批加入镍铝合金 5 g,于 50℃~60℃,反应 5 h。过滤,蒸去有机溶剂,加入乙酸乙酯 50 ml,用水洗(10 ml×5),用无水硫酸钠干燥,过滤,通入干燥 HCl 成盐,静置析晶,过滤,用乙酸乙酯洗(10 ml×3),干燥,得白色粉末晶体 11(3 g,82%),m.p.190℃~192℃(文献[16-17]:84%,m.p.182℃~184℃)。MS(m/z):148[M+1]⁺。IR(KBr)(cm⁻¹):3041(NH);1594(C-N)。¹H-NMR(DMSO,400 MHz)δ:1.70~2.07(m,4 H,CH₂CH₂);2.68~2.79(m,2 H,Ar-CH₂);4.391~4.399(d,1 H,CHNH₂);7.16~7.58(m,4 H,ArH)。

3 讨 论

在制备 4-羰基-4-苯丁酸(7)时,以苯作为反应原料和溶剂,与文献[9]相比,可减少无水三氯化铝的用量 50%,并且提高收率至 96%(文献[9]:90%)。这对于绿色生产和降低成本等具有一定的现实意义。

将羰基还原为亚甲基常用的方法有 Clemmensen 还原法和 Wolf-Kishner-黄明龙还原法等。而在制备苯丁酸(8)时,是将芳香酮中羰基还原为亚甲基,除上述的 Clemmensen 还原法和 Wolf-Kishner-黄明龙还原法外,还可采用 $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ 法、 Na-EtOH 法以及催化氢解法等。其中 Clemmensen 还原法需用锌汞齐作为催化剂,其价格较高且操作危险性大; $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ 法和 Na-EtOH 法都需要严格的无水操作,反应较难控制并且存在一定的安全隐患;催化氢解法中的催化剂 Pd/C 价格昂贵,工业化可行性较差。故采用 Wolf-Kishner-黄明龙还原法,经预实验并用廉价的乙二醇替代毒性相对较大的二甘醇。为此,采用乙二醇作为反应溶剂,既降低了生产成本,减少了环境污染,又保持了收率稳定,其收率为 80%(文献[12]:80%)。

在制备酮肟(10)时,参照文献[14],结合预实验结果,经反应温度、反应时间和摩尔比三因素三水平正交设计实验,得到最佳反应条件,即反应温度 60℃、反应时间 8 h 和盐酸羟氨与芳酮摩尔比为 2:1。其收率可达 91%(文献[14]:80%~90%)。

将肟还原成伯胺的方法最常见的是 $\text{Zn-CH}_3\text{COOH}$ 还原法^[18]、 Na-EtOH 还原法^[16]和金属复合物还原法^[12]。在制备 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐(11)时,当采用 $\text{Zn-CH}_3\text{COOH}$ 还原芳环酮肟时,反应基本不发生;当采用醇钠还原时,虽然能够得到目标产物,但因使用金属钠需要严格的无水操作且反应存在一定的安全隐患;当采用镍铝合金还原酮肟时,既革除了反应中的无水操作,又避免苛刻的反应条件,其收率可达 82%。

综上所述,本文建立了制备 1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐的方法,该方法具有原材料廉价易得、操作简便、反应条件温和可控、产品收率高和绿色环保等优点,具有一定的工业化生产前景。

参 考 文 献

[1] Al-Nuaimi, Saleem K, Mackenzie, et al. Monoamine oxidase inhibitors and neuroprotection; a review[J]. American Journal of Therapeutics, 2012, 19(1): 436-448.

[2] Jeffrey S, Yaacov H, Tamar G, et al. Novel dual inhibitors of AChE and MAO derived from hydroxy aminoindan and phenethylamine as potential treatment for Alzheimer's disease[J]. J Med Chem, 2002, 45(24): 5260-5279.

[3] Alain B, Pairick B, John G, et al. IAP BIR domain binding compounds[P]. WO2007104162, 2007-09-20.

[4] James J, Philip S. BIR domain binding compounds[P]. WO2007101-347, 2007-09-13.

[5] Elise B, William B, James E, et al. Benzhydryl amide derivatives as cannabinoid receptor antagonists or inverse agonists[P]. WO2007064272, 2007-06-07.

[6] Tangallapally R P, Yendapally R, Lee R E, et al. Synthesis and evaluation of nitrofuranylamides as novel antituberculosis agents[J]. J Med Chem, 2004, 47: 5276-5283.

[7] Kalpana B, Shipra S, Girija S. Synthesis of tetrahydronaphthyl thioureas as potent appetite suppressants[J]. Bio Org Med Chem, 2004, 12(15): 4189-4196.

[8] Celia K, Avenue W, Ridge C, et al. 2,7,9-Substituted purinone derivatives for immunosuppression[P]. WO2009048474, 2009-4-16.

[9] Mahmoodi N O, Jazayri M. Direct Synthesis of γ -butyrolactones via γ -phenyl substituted butyric acids mediated benzyl radical cycloization[J]. Synthetic Communications, 2001, 31(10): 1467-1475.

[10] Herbert C B, Subba Rao B C A. A new powerful reducing agent-sodium borohydride in the presence of aluminum chloride and other polyvalent metal halides[J]. J Amer Chem. Soc, 1956, 78(7): 2582.

[11] Wang X Q, Wu A Z, Wang T. Synthesis of 4-phenyl-1-butanol[J]. Guangzhou Chemistry, 2005, 30(1): 31-34.

[12] Zhang Z F, Sangaiah R, Gold A, et al. Synthesis of uniformly ^{13}C -labeled polycyclic aromatic hydrocarbons[J]. Org Bio Chem, 2011, 9(1): 5431-5435.

[13] Albert H, Wolfgang M. Hydrogen transfer reactions, part 2 radical mechanism of thermal disproportionation of 1,2-dihydronaphthalene[J]. Chemische Berichte, 1980, 113(1): 9-18.

[14] Beam C F, Schady D A, Rose K L, et al. The preparation of 4,5-dihydro-3-aryl-naphth-[1,2-c]-isoxazoles from dithiolated 1-tetralone oxime and aromatic esters[J]. Synthetic Communications, 2000, 30(18): 3391-3404.

[15] Hui R, Murray Z, James R M. Synthesis of tetrahydrobenzazepinesulfonamides and their rearrangement to diarylsulfones[J]. Synthetic Communications, 2006, 36(3): 355-363.

[16] Yan X, Liu S Y, Ou X M, et al. Facile Synthesis of 5-amine-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)quinolinone[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2010, 18(1): 94-96.

[17] Kotera K, Miyazaki S, Takahashi H, et al. Aziridine formation by lithium aluminum hydride reduction of oximes[J]. Tetrahedron, 1968, 24(9): 3681-3696.

[18] Zhang Y W, Zhou H, Liu X F, et al. Synthesis of 4-(4-methylphenoxy)benzylamine[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2003, 20(1): 98-99.

(责任编辑:关蕴良)