

- and lipid oxidation [J]. Cell Rep,2016,16(11):2802-2810.
- [11] DAWSON MA, KOUZARIDES T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy [J]. Cell,2012,150(1):12-27.
- [12] PEREGO P, ZUCO V, GATTI L, et al. Sensitization of tumor cells by targeting histone deacetylases [J]. Biochem Pharmacol,2012,83(8):987-994.
- [13] 赵璐,薛晓文,李志裕. 大环类 HDAC 抑制剂研究进展[J]. 海峡药学,2016,28(1):1-5.
- [14] DAVIE JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate [J]. J Nutr,2003,133(7 Suppl):2485S-2493S.
- [15] AHN MY, KANG DO, NA YJ, et al. Histone deacetylase inhibitor, apicidin, inhibits human ovarian cancer cell migration via class II histone deacetylase 4 silencing [J]. Cancer Lett,2012,325(2):189-199.
- [16] 王显艳,高峰,赵春明,等. microRNA-140 通过下调 HDAC4 抑制胃癌细胞迁移和侵袭能力[J]. 癌症进展,2016,14(3):223-227.
- [17] 张艳春,李家明,王杰,等. 具有去甲斑蝥素结构的 HDAC 抑制剂的设计与合成[J]. 安徽医药,2015,19(6):1065-1067.
- (收稿日期:2017-09-03,修回日期:2017-11-27)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.008

◇ 药学研究 ◇

西他列汀关键中间体 2,4,5-三氟苯乙酸的合成研究

侯茜茜,冯双双,张明云

作者单位:河南科技大学第一附属医院药学部,河南 洛阳 471003

摘要:目的 探讨西他列汀的关键中间体 2,4,5-三氟苯乙酸的设计和合成。方法 以 2,3,5-三氟苯胺为原料,先经过重氮化还原得到 1,2,4-三氟苯,再经液溴和三氯化铝的作用下发生亲电取代,得到 2,4,5-三氟溴苯,最后经丙二酸二乙酯缩合,再经氢氧化钠水解、盐酸酸化、加热脱羧得到纯品 2,4,5-三氟苯乙酸。结果 产品经过核磁氢谱和核磁碳谱表征,纯品 2,4,5-三氟苯乙酸总收率达到 54%。结论 该路线能有效减少副产物,适合工业化生产。

关键词:二肽基肽酶 IV 抑制剂; 糖尿病,2 型; 化学技术,合成; 2,4,5-三氟苯乙酸; 2,3,5-三氟苯胺; 西他列汀; 工业化生产

Study on the synthesis of 2,4,5-trifluorophenylacetic for the key intermediates of sitagliptin

HOU Xixi, FENG Shuangshuang, ZHANG Mingyun

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Abstract: Objective To study the design and synthesis of 2,4,5-trifluorophenylacetic acid, the key intermediate for the preparation of Sitagliptin. **Methods** With 2,3,5-trifluoroaniline as raw material, 1,2,4-trifluorobenzene was obtained through diazotization, and then electrophilic substitution was conducted under the action of liquid bromine and aluminum trichloride to obtain 2,4,5-trifluorobenzene, which was then condensed with diethyl malonate. Pure 2,4,5-trifluorobenzene was obtained through sodium hydroxide hydrolysis, hydrochloric acid acidification and decarboxylation. **Results** The structure of the target compound were characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR. The total yield was 54% based on 2,4,5-Trifluoroaniline. **Conclusion** The method can effectively reduce byproducts and is suitable for industrial production.

Key words: Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Diabetes mellitus, type 2; Chemistry techniques, synthetic; 2,4,5-trifluorophenylacetic; 2,3,5-trifluoroaniline; Sitagliptin; Industrial production

2,4,5-三氟苯乙酸是合成西他列汀的重要中间体^[1]。西他列汀(sitagliptin,商品名Januvia)为美国Merck公司开发于2006年上市的第一种二肽基肽酶(DPP)-IV抑制剂类抗糖尿病药,主要用于2型糖尿病的治疗^[2-3]。西他列汀主要是针对2型糖尿病

过程中的胰岛素抵抗和胰岛 α 、 β 细胞的功能障碍,通过抑制DPP-IV减缓肠促胰岛素GLP-1的降解,从而发挥降糖作用^[4]。由于作用机制新颖,疗效确切,副作用小,已经成为临床最畅销的抗糖尿病药物之一,全球年销售额超过20亿美元^[5],市场前景

良好。2,4,5-三氟苯乙酸品质的好坏以及价格的高低对于西他列汀的品质及生产成本有着很重要的影响。因此,对2,4,5-三氟苯乙酸合成的研究具有重要的意义。

目前,文献所报道的2,4,5-三氟苯乙酸的合成路线,主要有以下几种方法:(1)以1,2,4-三氟苯为原料经过氯甲基化、氰化、水解制得,该路线氯甲基化反应腐蚀性强,污染严重,并且需要使用剧毒氰化物,工艺具有一定安全隐患^[6]。(2)2,4,5-三氟溴苯制成格氏试剂后,与烯丙基溴进行偶联反应,然后双键氧化得到2,4,5-三氟苯乙酸,该法所用氧化剂为钨和高碘酸钠复合氧化剂,原料价格较贵^[7-8]。(3)由1,2,4-三氟苯氯甲基化得到2,4,5-三氟苄氯,然后形成相应的格氏试剂再与二氧化碳反应得到2,4,5-三氟苯乙酸,该方法格氏试剂的制备对反应条件要求很高,并且依然存在氯甲基化三废较多的缺点^[9-12]。

在综合文献报道的基础上,我们设计了一条适合工业化大生产的2,4,5-三氟苯乙酸合成路线(如图1所示),该路线以2,3,5-三氟苯胺为原料,先经过重氮化还原得到1,2,4-三氟苯,再经液溴和三氯化铝的作用下发生亲电取代,得到2,4,5-三氟溴苯,在氢化钠和溴化亚铜作用下与丙二酸二乙酯发生缩合,再经氢氧化钠水解、盐酸酸化、加热脱羧得到纯品2,4,5-三氟苯乙酸。该路线具有以下几方面优点:(1)能够避免剧毒氰化物的使用;(2)避免了昂贵的金属氧化物的使用;(3)能够避免格氏试剂的使用,减少操作危险性及设备投资。

本研究起止时间为2017年6月至2017年11月。

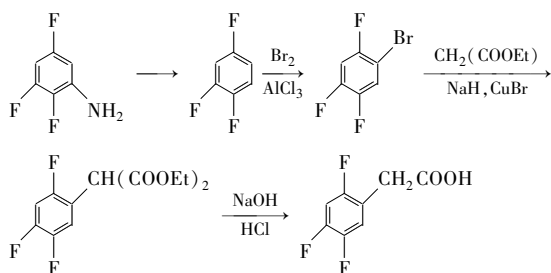


图1 2,4,5-三氟苯乙酸合成路线

1 实验部分

1.1 试剂与仪器 DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州予华仪器有限公司);YRE-2020 旋转蒸发仪(郑州予华仪器有限公司);酸度计(梅特勒-托利多);AV400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司);TRACE 1310 LC 气象色谱仪(赛默飞世尔公司);1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)。

2,3,5-三氟苯胺(99.5%,阿尔法试剂);液溴(99%,阿拉丁试剂);三氯化铝(98%,国药集团);丙二酸二乙酯(99%,国药集团);其余试剂均为市售分析纯。

1.2 1,2,4-三氟苯的合成 在反应瓶中,加入冰醋酸 70 mL 和 2,3,5-三氟苯胺 12 g(0.08 mol),搅拌下降温至 10~15 °C,滴加由亚硝酸钠 6.4 g(0.09 mol)和浓硫酸 60 mL 配成的溶液,温度控制在 15 °C 以内,滴加完后继续保温反应 1 h,继续滴加由磷酸 60 mL,亚磷酸钠 20 g,水 14 g 及氧化铜 1.5 g 配成的混合液,控制反应温度在 30~35 °C,滴加完毕后缓慢升温至 60~70 °C,反应 2 h 后用乙酸乙酯 200 mL 萃取 3 次,合并有机相,再用水 100 mL 洗涤 3 次,无水硫酸镁干燥后在 80 °C 条件下蒸除溶剂得到 1,2,4-三氟苯 8 g,收率为 76%;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17~7.08 (m, 1 H), 6.96~6.89 (m, 1 H), 6.89~6.79 (m, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.24, 156.80, 151.47, 117.49, 110.97, 105.62.

1.3 2,4,5-三氟溴苯的合成 向 500 mL 的三口瓶中加入 1,2,4-三氟苯 100 g 和三氯化铝 5 g,在常温下缓慢滴加液溴 127 mL。滴加完毕,反应 2 h,薄层色谱法(TLC)监控原料反应完全,减压整除冰乙酸,再加入氯仿 500 mL,再用 3% 稀盐酸洗涤有机相,再加入饱和亚硫酸钠溶液除去有机相中的溴,并依次进行水洗,饱和食盐水洗涤,整除溶剂后得到 2,4,5-三氟溴苯 152 g,产率 95%。用气相色谱检测纯度为 99.5% (面积归一化法;色谱柱:石英毛细管柱;进样口温度:160 °C,保持 1 min,按 5 °C/min 升温至 250 °C,保持 1 min;载气:高纯氮,流速:1.5 mL/min,进样量:1.0 μL);¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (dd, J₁ = 18.0 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J₁ = 24.0 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.00, 153.56, 150.68, 147.98, 121.25, 106.30.

1.4 2,4,5-三氟苯乙酸的合成 在含有二氧六环 600 mL 的反应瓶中加入氢化钠 57.8 g(2.4 mol),并在 55~60 °C 下滴加丙二酸二乙酯 288 g(1.8 mol),加入溴化亚铜 20.7 g(0.14 mol),2,4,5-三氟溴苯 150 g(0.70 mol),加热 100 °C 反应 16 h。反应结束后蒸去四分之三的溶剂,加入氢氧化钠饱和溶液 300 mL 进行水解反应,加热回流 3 h。反应结束,蒸去全部溶剂,加水溶解,再用甲基叔丁基醚(MTBE)萃取杂质。水相氯化氢调至 pH 在 1~2 之间,

依次进行 MTBE 萃取,水洗,饱和食盐水洗,干燥,过滤,蒸干,得到 130 g 黄褐色固体,异丙醚中活性炭脱色,趁热过滤,重结晶得到产品 103.5 g,产率 75%,用液相色谱检测纯度为 99% (HPLC 归一化法:色谱柱 Waters Xbridge C18 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-磷酸盐缓冲液(1:5)(含 0.1 mol/L 的磷酸二氢胺和 0.5% 的三乙胺,磷酸调节 pH 至 6.0);检测波长 210 nm;柱温 25 °C;流速:0.5 mL/min);¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.64 (s, 1 H), 7.56 ~ 7.47 (m, 2H), 3.62 (s, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.13, 157.15, 119.73, 119.54, 105.79, 105.55, 105.30, 33.40.

2 结果

2.1 三氯化铝的量对 2,4,5-三氟溴苯收率的影响
使用 Lewis 酸用于苯环的卤代反应是一种很常用的方法,但是由于 1,2,4-三氟苯上面带有三个强吸电子基团,对其进行溴代非常麻烦,对 Lewis 酸的种类和量有着很严格的要求,因此我们固定其他反应条件不变,对 Lewis 酸的种类和量进行了研究。

表 1 Lewis 酸的量对产品收率的影响

$m_{(1,2,4\text{-三氟苯})}$ $m_{(\text{Lewis酸})}$	Lewis 酸		
	氯化铝收率/%	氯化铁收率/%	反应时间/h
100:1	34	16	2.0
100:2	56	23	2.0
100:3	71	51	2.0
100:4	89	62	2.0
100:5	95	69	2.0
100:6	94	74	2.0
100:7	95	80	2.0
100:8	95	77	2.0
100:9	96	81	2.0

由表 1 可见,使用氯化铝作为 Lewis 酸反应效果优于使用氯化铁,并且随着催化剂量的增加,产率逐渐提高, $m_{(1,3,4\text{-三氟苯})}:m_{(\text{氯化铝})}$ 为 100:5 时反应收率达到 95%,继续增加催化剂量产品收率提高不明显,因此本反应选择氯化铝作为催化剂,100:5 为最佳投料量比。

2.2 溴化亚铜的量对反应收率的影响 由反应机制路线图可知,溴化亚铜对 2,4,5-三氟溴苯和丙二酸二乙酯的取代反应起到重要的催化作用,因此我们对溴化亚铜的催化剂量进行了研究。

由表 2 可知,随着催化剂溴化亚铜量的增大,产品的收率逐渐提高,当 $n_{(\text{三氟溴苯})}:n_{(\text{溴化亚铜})}$ 达到 10:2.0 时反应收率达到 75%,继续增加溴化亚铜的

量,反应收率提高不明显,因此 10:2.0 为该反应最佳投料量摩尔比。

表 2 溴化亚铜的量对反应收率的影响

$n_{(\text{三氟溴苯})}:n_{(\text{溴化亚铜})}$	产品收率/%	反应时间/h
10:0.5	41	16
10:1.0	49	16
10:1.5	62	16
10:2.0	75	16
10:2.5	73	16
10:3.0	74	16
10:3.5	76	16

3 讨论

本研究以 2,3,5-三氟苯胺为原料成功合成了西他列汀关键中间体-2,4,5-三氟苯乙酸,探讨了催化剂的量及种类对反应收率的影响,确定了最佳反应条件。该合成路线原料易得,操作简便,收率高,适合工业化生产。

参考文献

- [1] 胡静,饶和平,郑士才,等. 2,4,5-三氟苯乙酸的合成研究进展[J]. 化学研究与应用,2014,26(8):1176-1182.
- [2] 夏玲红. 治疗糖尿病的新药西他列汀[J]. 中国新药杂志,2007,16(12):979-981.
- [3] 张立宏,王莉莉,李松. 二肽基肽酶-IV 抑制剂药理学作用及机制的研究进展[J]. 中国新药杂志,2009,18(11):1000-1004.
- [4] HANSEN KB, HSIAO Y, XU F, et al. Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin [J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(25): 8798-8804.
- [5] DESAI AA. Sitagliptin manufacture: a compelling tale of green chemistry, process intensification, and industrial asymmetric catalysis[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2011, 50(9):1974-1976.
- [6] 鲍樟水,冯启,夏旭建,等. 2,4,5-三氟苯乙酸的合成[J]. 浙江化工,2014,45(1):4-6.
- [7] 郑士才,吾国强,吕延文. 一种 2,4,5-三氟苯乙酸的制备方法: 201210335073.7[P]. 2012-09-12.
- [8] KIM ND, CHANG JY, JUNG JH, et al. Method for preparing intermediate of sitagliptin using chiral oxirane: KR20110036308 [P]. 2011-04-07.
- [9] STAMFORD AW, GILBERT EJ, CUMMING JN. Pyrrolidine fused thiazadiazine dioxide compounds as BACE inhibitors, compositions, and their use: US9145426B2[P]. 2014-01-23.
- [10] 冯秀娟,谭君,杨帆,等. 一种 2,4,5-三氟苯乙酸的制备方法: 201010153098.6[P]. 2010-09-08.
- [11] 何人宝,王莺妹,金逸中,等. 2,4,5-三氟苯乙酸的合成[J]. 化工生产与技术,2011,18(3):4-6.
- [12] IKEMOTO N, DREHER SD. Process for the synthesis of trifluorophenylacetic acids: US6870067B2[P]. 2004-04-22.

(收稿日期:2018-01-25,修回日期:2018-02-13)