

光学活性 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺的制备研究

林汉森, 周玉平, 张万金 (广东药学院药物化学教研室, 广东 广州 510224)

摘要:目的 制备有光学活性的 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺。方法 利用 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺结构上的 2 位羟基与 (-)-薄荷氧乙酸成酯, 得两个非对映异构体混合物 (3) 和 (4), 经分离后分别水解的方法来拆分其外消旋体。结果 得到光学活性的 (-) 和 (+)-2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺, 总收率分别为 30.75% 和 28.33%, 以外消旋体 (5) 计。结论 该拆分方法操作简单, 形成的非对映异构体容易通过重结晶及色谱方法进行分离。

关键词: 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺; 薄荷氧乙酸; 拆分

中图分类号: TQ460.6

文献标识码:

文章编号: 1007-7693(2005)02-0122-03

Study on the preparation of optical active 2-Hydroxy-3-Phenyl-4-Benzoyl-N-Methyl- γ -Lactam

LIN Han-sen, ZHOU Yu-ping, ZHANG Wan-jin (Department of Medicinal Chemistry, Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510224, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the optical active 2-hydroxy-3-phenyl-4-benzoyl-N-methyl- γ -lactam. **METHOD** The racemic mixture (5) was esterified on 2-hydroxy group with (-)-menthoxyacetic acid to give the diastereoisomeric mixtures of (-)-3 and (+)-4 which were hydrolyzed after separation. **RESULTS** The optical active (-) and (+)-2-hydroxy-3-phenyl-4-benzoyl-N-methyl- γ -lactam were obtained with the overall yield of 30.75% and 28.33% respectively, based on the racemic mixture (5). **CONCLUSION** The resolution method is simple, because the diastereoisomer could be easily separated by recrystallization and column chromatography.

KEY WORDS: optical active 2-hydroxy-3-phenyl-4-benzoyl-N-methyl- γ -lactam; menthoxyacetic acid; resolution

作者简介: 林汉森 (1962-), 男, 广东澄海人, 副教授, 硕士, 从事药物化学的教学及药物合成方面的研究

(-)-2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (1) 是全合成黄皮叶中的有效成分左旋桥环黄皮酰胺^[1]的关键中间体。为了得到 (1), 本实验探讨了通过拆分 (±)-2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (5) 来得到 (1) 的方法, 并获得成功。根据 (5) 结构中, 2 位上有羟基, 4 位上有羰基, 故考虑用手性胺与 (±)-(5) 缩合成西佛碱, 或用手性酸与 (±)-(5) 的 2 羟基成酯的方法来拆分。本实验采用的是后一种方法, 即用手性莧氧基乙酸 (7) 作为拆分剂进行拆分, (7) 的制备可用薄荷醇与氯乙酸反应制得^[2]。外消旋体 (5) 在无水吡啶催化下与莧氧基乙酰氯 (6) 缩合得两个非对映异构体混合物 (3) 和 (4), 该混合物经重结晶及柱色谱分离后分别水解即得到有光学活性得 (+)-(2) 和 (-)-(1)。合成路线见图 1。

1 主要仪器与试剂

熔点用 X6 显微熔点测定仪测定, 未校正。IR 用 BRUKER EQUINOX 55 型仪测定。HNMR 用 Jeol K90Qg 型仪测定, MS 用 VG ZAB-MS 型仪测定。旋光度用 Elmer-241 型仪测定。元素分析用 Vario EL 型仪测定。柱色谱硅胶为 180~200 目, 青岛海洋化工厂生产。

2 2-莧氧基乙酰氧基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (3) 及 (4) 的制备。

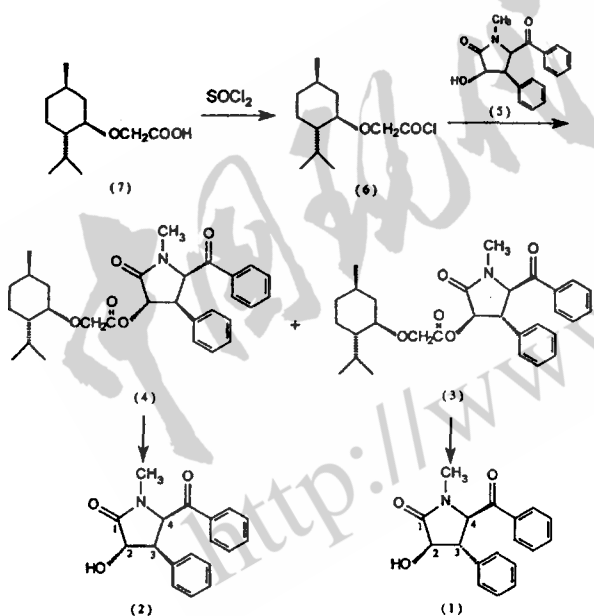


图 1 合成路线

Fig 1 Synthetic route

将莧氧基乙酸 (7) 2.71 g (12.6 mmol) 溶于氯化亚砷 8.5 g (71.4 mmol) 中, 回流 5 h, 减压蒸出过量的氯化亚砷, 得酰氯物 (6), 将其溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (5) 2.66 g (9.0 mmol), 冰水冷却下加入 1.5 mL 无水吡啶, 室温搅拌 5 h, TLC [硅胶 GF₂₅₄, 乙醚-己烷 (2:1)], UV 下观察显示原料点消失。加入 50 mL 二氯甲烷稀释, 依次用 2 mol/L 盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠溶液各 50 mL 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得油状物 6 g, 加入 250 mL 己烷, 热溶后冷却析出白色固体, 过滤得 2.2 g, TLC

显示有 R_f 0.42 及 R_f 0.37 两个斑点 (约 20:1) (上述展开剂展开), 固体再经甲醇重结晶得白色结晶 1.49 g, TLC 显示 R_f 0.42 单个斑点, 为中间体 (3), mp 70~172°C, $[\alpha]_D^{15} = -50.9^\circ$ (C 1.25, CHCl₃), 收率 33.8% (理论 50%)。元素分析 C₃₀H₃₇NO₅, 计算值 (%): C 73.29, H 7.59, N 2.89, 实测值 (%): C 73.13, H 7.61, N 2.89。IR (KBr) cm⁻¹: 1780, 1715, 1675 (>C=O), 1100 (C-O)。MS, m/z (%): 492 (M⁺ + 1, 0.2), 386 (14), 296 (4.6), 248 (9), 172 (100), 144 (10), 105

(28)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64~2.40 (m, 18H, , 3.

00 (s, 3H, NCH₃), 3.10 (m 1H, , 3.34 (t, 1H, J = 4.

0Hz, C₃-H), 4.10 (s, 2H, OCH₂CO), 5.06 (d, 1H, J = 4.7Hz, C₄-H), 5.42 (d, 1H, J = 4.7Hz, C₂-H), 7.10~7.70 (m, 10H, ArH)。

甲醇母液浓缩得固体 0.4 g, 己烷滤液浓缩得油状物 3.0 g, 合并固体和油状物, 用 180~200 目硅胶柱色谱分离, 上述展开剂洗脱得 R_f 0.37 的化合物 1.6 g, 己烷重结晶得白色方晶, mp 104~105°C, 为化合物 (4), 收率 31.8% (理论 50%), $[\alpha]_D^{15} = -31.2^\circ$ (C 1.4, CHCl₃)。元素分析 C₃₀H₃₇NO₅, 计算值 (%): C 73.29, H 7.59, N 2.85, 实测值 (%): C 73.41, H 7.61, N 3.02。IR (KBr) cm⁻¹: 1769, 1695, 1675 (>C=O), 1100 (C-O)。MS m/z (%): 492 (M⁺ + 1, 0.35), 491 (M⁺, 0.55), 414 (14), 386 (3), 337 (7), 296 (2.6), 248 (8), 173 (39), 172 (10), 144 (13), 105 (25)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64~2.35

(m, 18H, , 2.98 (s, 3H, NCH₃), 3.08 (m, 1H,

, 3.34 (t, 1H, J = 4.5Hz, C₃-H), 4.11 (s, 2H,

OCH₂CO), 5.06 (d, 1H, J = 4.7Hz, C₄-H), 5.46 (d, 1H, J = 4.5Hz, C₂-H), 7.0~7.70 (m, 10H, ArH)。

3 (-)-2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (1) 的制备

将 2-莧氧基乙酰氧基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (3) 6.0 g (12.2 mmol) 溶于 200 mL 甲醇中, 加入对甲苯磺酸 2.1 g (11.2 mmol), 回流 5 h, 减压浓缩得白色固体, 用 250 mL 二氯甲烷溶解, 依次用饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠溶液各 80 mL 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得白色固体, 己烷-醋酸乙酯 (1:5) 重结晶得白色针晶 (1) 3.25 g, mp 64~167°C, $[\alpha]_D^{15} = -14.9^\circ$ (C 0.6, CHCl₃), 收率 90.1%。IR (KBr) cm⁻¹: 3270 (br, OH), 1685 (>C=O)。MS m/z (%): 295 (M⁺, 0.6), 190 (M-phco, 100), 162 (22), 134 (31), 133 (19), 119 (10), 105 (15)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (br, 1H, D₂O 交换, OH), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 3.26 (t, 1H, J = 6.0Hz,

C_3-H), 4.46 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, C_4-H), 5.07 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, C_2-H), 7.07 ~ 7.68 (m, 10H, ArH)。

4 (+)-2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (2) 的制备

5.5 g (11.56 mmol) 2-羟基乙酰氧基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (4) 按上法水解得 (2) 3.03 g, mp 167 ~ 169°C, $[\alpha]_D^{15} = +14.1^\circ$ (C 0.86, $CHCl_3$), 收率 89.1%。IR、MS及 1H -NMR与 (1) 相同。

5 讨论

拆分得到的 (1) 除了其熔点、旋光度与其消旋体不同外, 波谱数据较接近, 如两者相应质子的化学位移差异很小, 难以区分, 质谱相同, 红外图谱上特征峰相同, 只是指纹区有所区别。而左旋体 (1) 及右旋体 (2) 除旋光度不同外, 1H -NMR、MS、IR 均一致, 熔点也较接近。进一步用 HPLC 或用 1H -NMR 添加手性位移试剂来测定拆分得到的化合物 (-)-(1) 和 (+)-(2) 的光学纯度的工作正在进行中。

用氯化亚砷将羟基乙酸转变为酰氯 (6), (6) 可不经纯化直接与外消旋体 (5) 的 3-OH 反应成酯, 得到两个非对映异构体 (3) 和 (4) 的混合物, 经重结晶及柱层分离将 (3) 和 (4) 分开。得到的酯 (3) 和 (4) 若在碱 (如 NaOH) 催化下水解, 则 C_4 构型会发生异构化, 经研究发现, 采用对甲苯磺酸作为接触剂, 以甲醇为溶剂, 回流 5 h, 就能顺利地得到光活 2-羟基-3-苯基-4-苯甲酰基-N-甲基- γ -内酰胺 (1) 和 (2), 且收率较高。

参考文献

- [1] 杨明河, 陈延镛, 黄量. 黄皮叶化学成分的研究 II: 两个新的环酰胺化化合物的结构 [J]. 化学学报, 1987, 45: 1170.
- [2] 林汉森, 邓益暖. (-)-羟基乙酸的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(4): 184.

收稿日期: 2004-01-12