文章编号：1009－038X(2003)04－0057－04

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯的合成

陈亚萍[1]， 俞 斌[2]
(1. 江阴职业技术学院 化工系，江苏 江阴 214433；2. 南京化工大学 应用化学学院，江苏 南京，200059)

摘 要：1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯为一抗高血压新药，作者报道了其三步法的合成方法，并对 Hanstzch 合成法中制备邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯的方法进行了改进，反应时间缩短，得率提高至 58%. 对产物分子结构采用元素分析、红外光谱(IR)、核磁共振氢谱(^{1}H-NMR)及碳谱(^{13}C-NMR)进行了鉴定.

关键词：1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯；催化；缩合；Hanstzch 环合
中图分类号：O 621.7 **文献标识码**：A

Study on the Synthesis of 1,4-Dihydro-2,6-Dimethyl-4-(3-Nitrophenyl)-3,5-Pyridinedicarboxlic Acid Isobutyl Methyl Ester

CHEN Ya-ping[1], YU Bin[2]
(1. Department of Chemical Technology, Jiang Yin Vocational College, Jiang Yin 214431, China; 2. Department of Applied Chemistry, Nanjing University of Chemical Technology, Nanjing 210009, China)

Abstract: In this paper, an improved three-steps method for synthesis of the titled compound with the hypertension diminishing function was reported. It is a very convenient and useful synthesis method as the reaction time could be shortened and the yield could be improved. The structure of the final product was confirmed by elemental analysis, IR, ^{1}H-NMR, and ^{13}C-NMR.

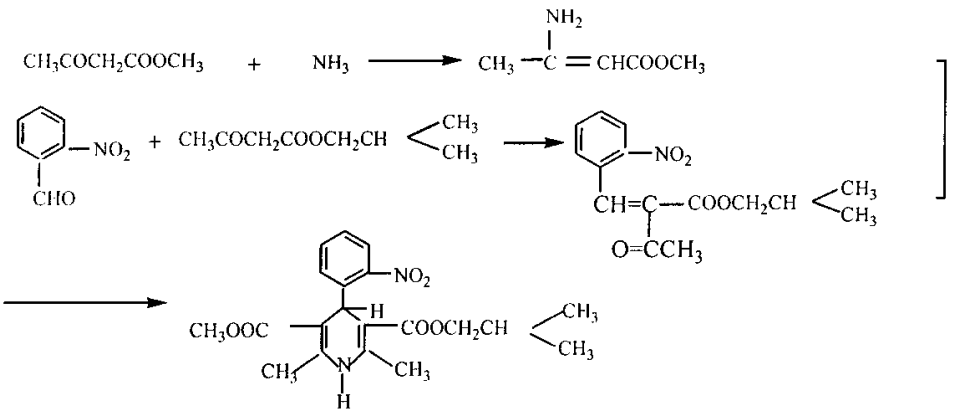
Key words: 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxlic acid isobutyl methyl ester; catalysis; condensation; Hanstzch heterocyclic reaction

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯为一抗高血压新药，属钙离子拮抗剂，具有扩张血管、降低血压的作用[1～3]. 已报道的钙离子拮抗剂的合成法有一步法如硝苯吡啶的合成[4]，二步法如尼卡地平的合成[5]. 一步法、二步法虽反应步骤少，但反应副产物较多，且难分离提纯，成本较高. 因此，作者根据有关资料[6]，确定其三步合成法如下：

改良的 Hanstzch 合成的三步法与其它方法相比，具有以下优点：一是该方法的收率较高，其总收率达到了 58%，比二步法提高了 8%[5]；二是该方法对制备邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯的工艺

收稿日期：2003－03－27； 修回日期：2003－04－30.
作者简介：陈亚萍(1968－)，女，江苏张家港人，工程师，讲师，工学硕士.
万方数据

过程进行了改进,以浓硫酸代替氯化氢气体,这样简化了操作,缩短了反应时间,降低了成本,也有利于劳动保护.因此,该方法较适合于工业化生产.通过三步法反应制得的目标产物 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯,其红外光谱、核磁共振(氢谱与碳谱)与预期的结构相符.



1 材料与方法

1.1 药品和仪器

邻硝基苯甲醛(分析纯):苏州尹山石化总厂产品;乙酰乙酸甲酯(分析纯):上海彭浦化工厂产品;乙酰乙酸异丁酯(分析纯):南通醋酸厂产品;无水乙醇(分析纯):南京化学试剂厂产品;异丙醇(工业品):上海溶剂厂产品;浓硫酸(分析纯):南京化学试剂厂产品;液氨(工业品):南化公司氮肥厂产品.

红外光谱:岛津-408 型测试仪,日本岛津公司产品;核磁共振氢谱:BRUKEK AM-60,瑞士 Brucker公司产品.

1.2 合成方法

1.2.1 β-氨基巴豆酸甲酯的合成 在冰-水浴冷却下,将氨气通入乙酰乙酸甲酯的甲醇溶液中,逐渐析出白色结晶,氨气通至无新晶体生成为止,过滤、干燥即得粗品.粗品在水中重结晶得精品,收率为 95.5% ,测得熔点为 87～90 ℃,文献值为 88～90 ℃.

1.2.2 邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯的合成 在水浴冷却下,将催化量的浓硫酸滴加到邻硝基苯甲醛 200 g 和乙酰乙酸异丁酯 250 mL 的反应物混合物中,20 ℃搅拌 1 h,溶液中有固体析出,过滤,干燥即得邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯粗品.粗品用异丙醇精制得精品,得率 78%,测得熔点为 70～72 ℃,文献值为 70～72 ℃.

1.2.3 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯的合成 将无水乙醇、邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯、β-氨基巴豆酸甲酯按质量比 2.8∶4∶1 加入反应瓶内,搅拌,升温至回流,连续回流 20 h 以上,减压浓缩至原体积的 1/2,冷却结晶,抽滤,并用少量无水乙醇洗涤,得黄色结晶,得率 78%,测得熔点为 150～151 ℃,文献值为 150～152 ℃.三步反应总得率达 58%.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物元素分析及结构表征

2.1.1 目标化合物元素分析 元素分析:分子式 $C_{20}H_{24}N_2O_6$;计算值:$W(C)=61.79\%$, $W(H)=6.18\%$, $W(N)=7.21\%$, $W(O)=24.77\%$;实测值:$W(C)=61.85\%$, $W(H)=6.10\%$, $W(N)=7.28\%$.

2.1.2 目标化合物红外光谱分析 目标化合物红外光谱分析见图 1.

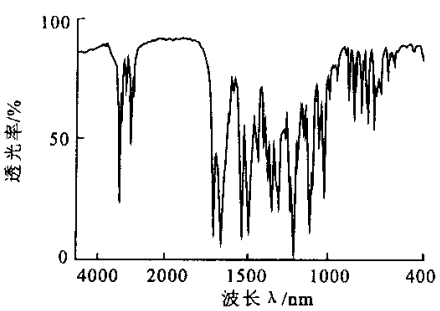


图 1 目标化合物的红外(IR)谱图

Fig.1 IR for the final product

IR(KBr 压片,cm^{-1}):2967, 2871, υ_{C-H}(CH_3, CH_2)(伸展振动);1385,1365, δ_{C-H}(同碳二甲基)(弯曲振动);1706, 1658, $\upsilon_{C=O}$(伸展振动);1220, 1020, υ_{C-N}(伸展振动);1495,1520,1575, υ_{C-C}(芳环骨架振动);1551,1349, υ_{C-NO_2}(伸展振动);3321,

万方数据

υ_{N-H}(伸展振动).

2.1.3　目标产物核磁共振谱(^{1}H-NMR)分析　目标产物核磁共振谱(^{1}H-NMR)分析结果见图 2.

^{1}H-NMR($CDCl_3$,TMS),δ($\times 10^{-6}$):0.9,四重峰(-CH_3)(异丙基);0.65,多峰(-CH=);7.06～7.45,多峰,4H(苯环上未被取代的氢);6.15 宽峰(-NH);3.75～3.85 二峰(-CH_2-).

2.1.4　目标产物核磁共振谱(^{13}C-NMR)分析　目标产物核磁共振谱(^{13}C-NMR)分析结果见图 3.

^{13}C-NMR($CDCl_3$,TMS),δ($\times 10^{-6}$):167.67(-COOR 酯基),145.05(C=C 吡啶环),131.10(C=C苯环),77.33(N-C= 吡啶),51.02(C-C 烷基).

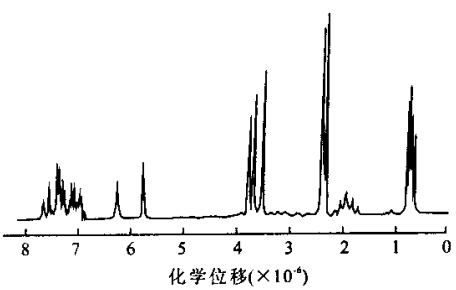


图 2　目标产物核磁共振谱(^{1}H-NMR)图

Fig.2　^{1}H-NMR for the final product

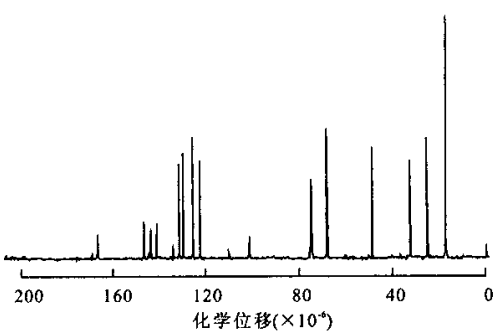


图 3　目标产物核磁共振谱(^{13}C-NMR)图

Fig.3　^{13}C-NMR for the final product

2.2　讨论

邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯的合成的过程中,因原工艺是在甲苯中通入氯化氢气体反应 20 h,再用稀 NaOH 溶液处理,蒸去甲苯.此法易造成环境污染,且反应时间长,成本高,因此作者选用浓 H_2SO_4 作为脱水催化剂进行实验.

2.2.1　催化剂用量对产品得率的影响　在缩合反应温度 20 ℃、邻硝基苯甲醛(Ⅰ)和乙酰乙酸异丁酯(Ⅱ)的投料比(摩尔比)为 1.10∶1.00 的条件下,考察催化剂浓 H_2SO_4 用量对产品得率的影响(见表 1).

表 1　催化剂浓 H_2SO_4 用量对产品收率的影响

Tab.1　The relationship between yields and H_2SO_4 in the reaction

$X(H_2SO_4):X(Ⅰ)$	得率/%
0.04∶1.00	76.9
0.06∶1.00	78.1
0.08∶1.00	77.8
0.10∶1.00	77.3
0.15∶1.00	76.7

从表 1 可看出催化剂浓 H_2SO_4 用量在研究范围内对产品得率的影响不大,综合考虑生产工艺将 $X(H_2SO_4):X(Ⅰ)$ 定为 0.06∶1.00 较合理.

2.2.2　反应温度对产品得率的影响　在 $X(H_2SO_4):X(Ⅰ):X(Ⅱ)=0.06:1.10:1.00$ 的条件下考察缩合反应温度对产品得率的影响,见表 2.

表 2　缩合反应温度对产品收率的影响

Tab.2　The relationship between yields and temperature in the reaction

温度/℃	时间/h	得率/%
10	1	75.1
15	1	76.5
20	1	78.1
25	1	77.9
30	1	75.2
35	1	73.7

从表 2 可看出,随着反应温度升高,产品得率增加,当温度达到 20 ℃ 时,产品得率最大,因此取最佳温度 20 ℃.

3　结　论

在上述实验条件下以氨气、乙酰乙酸甲酯为原料合成 β-氨基巴豆酸甲酯,以邻硝基苯甲醛、乙酰乙酸异丁酯为原料合成邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯,将邻硝基苯亚甲基乙酰乙酸异丁酯与 β-氨基巴豆酸甲酯反应,可制得 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸甲异丁酯,当选择恰当的反应条件,反应时间大大缩短,而且产品得率较高,可达 58%.

(下转第 68 页)

万方数据

制,但高压电场处理后酶活增长幅度增大,有的提高 16%.在一定的条件下,发现高压电场对蛋白酶有钝化作用,如 2 000 V/cm,处理 6 min 后 A 和 B 液中酶活分别降低 10%和 3%.

对后发酵的瓶装腐乳进行高压电场处理,发现高压电场确实有一定的催熟作用,催熟适宜的条件是:电场强度 300～500 V/cm,处理 6 min.可缩短 15%的后发酵期.催熟机理还有待进一步研究.

表 3 腐乳后发酵 65 d 其它理化指标检测结果

Tab.3 Other physicochemical analyse at the ageing 65 day

项目 / 编号	水分 质量分数/%	还原糖 质量浓度/(g/dL)	总酯(乙酸乙酯)/(g/dL)	可溶性蛋白质 质量分数/%	H^+	AN 质量分数/%	NaCl 质量分数/%	每克干基细菌总数 ($\times 10^6$ 个)
0	69.7	0.28	1.8	25.4	0.55	0.61	6.6	2.0
1	69.0	0.30	1.9	24.4	0.54	0.67	7.8	3.4
2	70.0	0.45	1.3	27.1	0.61	0.65	8.2	1.4
3	69.3	0.34	3.4	25.7	0.56	0.61	7.6	1.8
4	68.3	0.30	2.8	27.8	0.52	0.60	7.8	0.7
5	68.4	0.31	2.0	23.7	0.51	0.62	8.4	4.2

注:H^+ 为酸度值,指 100 g 样品消耗 1 mol/L NaOH 的毫升数.

参考文献:

[1] 方胜.电场技术在农业和食品工程中应用的动态和前景[J].食品与机械,1996,4:4－5.

[2] Humber Vega-mercado,Joseph R Powers,*et al*. Plasmin inactivation with pulsed electric fields[J]. **Journal of food science**, 1995,60(5):1143－1146.

[3] Ho S Y, Mittal G S. Effects of high field electric pulses on the activity of selected enzymes[J]. **Journal of food engineering**, 1997,31:69－84.

[4] 何熙.高频电场对毛霉蛋白酶的影响[J].中国调味品,2001,2:15－17.

(责任编辑 杨 萌)

(上接第 59 页)

参考文献:

[1] Janis R A, Silver P J, Triggle D. For a review on calcium channel modulators[J]. **J Adv Drug Res**, 1987, 16:309.

[2] Meyer V H. Study on synthesis of nimodiping[J]. **Drug Research**, 1983,33:106.

[3] Wollam R L, Dallas H W. Hypertension Management[M]. Chicago: Year Book Medical Publisher Inc, 1988.

[4] Joule J A. Heterocydic Chemistry[M]. London: Van Nostrand Rein Hold Company, 1972.

[5] 胡敏培. 尼卡地平的合成研究[J].医药工业,1988,19(3):140.

[6] 陈新.二氢吡啶类钙拮抗剂的合成工艺研究[J].药学进展,1990,14(3):145.

(责任编辑 朱 明)

万方数据