

4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的合成

顾 准,程 炜,贾红圣

(苏州健雄职业技术学院 生物与化学工程系,江苏 太仓 215411)

摘要:主要通过试验研究一种含氟杂环化合物——4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的绿色合成工艺,该试验方法是以 L-羟脯氨酸为原料,经保护、氧化、加成、脱保护反应得到 4-三氟甲基-2-吡咯甲酸,总收率为 51.32%,其结构经 ^1H NMR 确证。

关键词:杂环化合物;4-三氟甲基-2-吡咯甲酸;绿色合成

中图分类号:TQ457.2

文献标识码:A

文章编号:1671-5322(2015)03-0065-03

近年来,杂环化合物和氟代化合物在新农药、新医药及新材料的研究方面显示出越来越重要的作用。由于氟原子引入生物活性分子之后,可显著增加原有分子的脂溶性和生物活性,目前三氟甲基和有关含氟原子的杂环化合物的合成日益受到人们的重视^[1-3]。但在三氟甲基杂环化合物合成中,通常采用的方法是转化杂环分子中的羧基等官能团成为三氟甲基或通过三氟甲基化反应在杂环骨架上引入三氟甲基,这种方法反应条件剧烈、反应收率低、采用的试剂一般价格昂贵且反应过程中需要用到四氯化硫和氟化氢两种毒性高的气体,给环境造成巨大的影响^[4-6]。本文从绿色有机合成化学的角度出发,采用从带有三氟甲基的合成片段直接合成三氟甲基杂环的合成策略,为发现新的三氟甲基杂环化合物的高效、经济、绿色的合成方法提供了视野。本文拟采用三氟甲基三甲基硅作为三氟甲基合成片段,整个合成路线所使用的原料、试剂便宜易得、毒性小,反应条件温和,符合原料经济性和对环境影响小的要求。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

有机合成常用标准磨口仪器;JJ-1 型定时电动搅拌器;WC-1 型显微熔点检测仪;Thermo Nicolet 公司 BRUKER M-300 型核磁共振仪;Italian 110 型元素分析仪;其余所用试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的合成路线见图 1。

(1) 化合物 2 的合成

将化合物 1 (75 g, 0.57 mol) 溶于 THF/ H_2O (760 mL/380 mL), 冷却到 0~10℃, 依次滴加 10% NaOH 水溶液 (250 mL)、 Boc_2O (185 g, 0.85 mol), 室温下搅拌过夜^[7]。反应液浓缩除去 THF, 加入乙酸乙酯 (1 L) 萃取除去杂质, 水相冰盐浴下用 10% KHSO_4 水溶液酸化至 $\text{pH}=2\sim3$, 乙酸乙酯萃取 (1 L $\times$ 4), 有机相用饱和食盐水洗涤、 Na_2SO_4 干燥, 旋干, 得到化合物 2 (138 g, 产率为 98%), 为淡黄色液体。

(2) 化合物 3 的合成

将化合物 2 (75 g, 0.324 mol) 溶于 MeOH (500 mL) 中, 冷却到 0~10℃, 滴加 Cs_2CO_3 (52.8 g, 0.162 mol) 水溶液 (500 mL), 搅拌 20 min, 旋干, 用 DMF (150 mL $\times$ 2) 带水, 得到白色固体^[8]; 溶于 DMF (750 mL) 中, 控制温度在 0~10℃, 滴加苄溴 (105.8 g, 0.324 mol), 室温下搅拌过夜。反应液浓缩除去大部分 DMF, 然后倒入冰水中, 加乙酸乙酯萃取 (1 L $\times$ 4), 有机相用饱和食盐水洗涤、 Na_2SO_4 干燥, 旋干, 得到化合物 3 (94.4 g, 产率为 90%), 为淡黄色液体。

(3) 化合物 4 的合成

将化合物 3 (64.2 g, 0.20 mol) 溶于乙酸乙

收稿日期:2015-05-19

基金项目:太仓市工业支撑科技资助项目(TCZC010)

作者简介:顾准(1967-),女,江苏太仓人,教授,硕士,主要研究方向为精细化学品生产技术及化工高职教育教学。

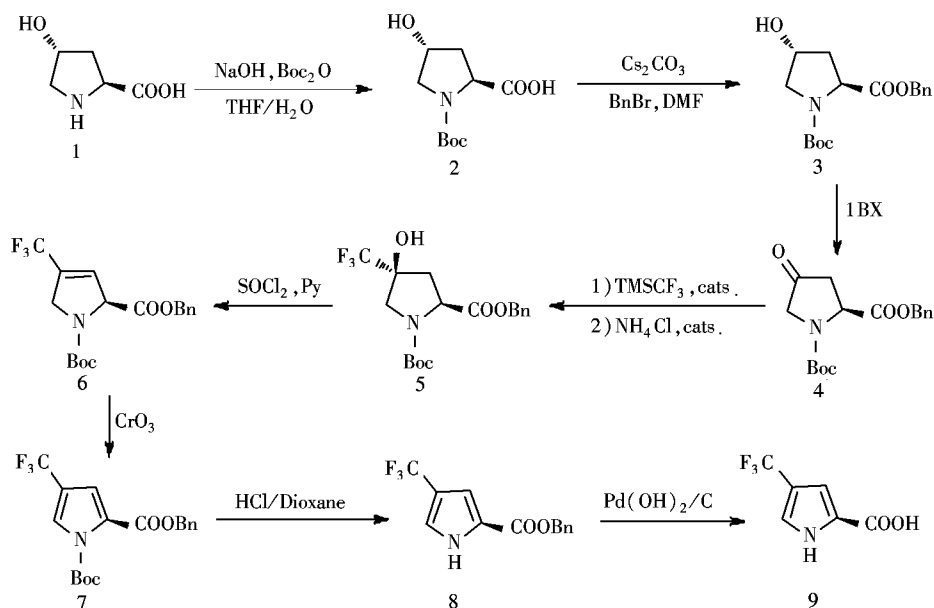


图 1 4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的合成路线

Fig. 1 Synthesis routine for 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid

酯(750 mL)中,加入 IBX(84.0 g, 0.30 mol),加热至 78 ℃,反应 12 h。反应液过滤,滤液旋干,经柱层析得到化合物 4(57.7 g, 产率为 90%)。

(4) 化合物 5 的合成

将化合物 4(50 g, 0.157 mol)溶于 250 mL 无水 THF 中,冷却至 -5 ~ 0 ℃,氮气保护,滴加 TMSCF₃(44.5 g, 0.313 mol),温度没有明显变化。温度控制在 -10 ~ -5 ℃;滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1 mol/L, 8.5 mL),反应液变黄,明显放热,控制温度在 5 ℃ 以下,滴加完毕室温搅拌过夜。反应液冷却至 10 ℃ 以下,滴加饱和 NH₄Cl(250 mL),有白色固体析出,搅拌 0.5 h,滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1 mol/L, 250 mL),升温至室温搅拌 2 h,加乙酸乙酯萃取(0.25 L × 3),有机相用饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄ 干燥,旋干,柱层析得到化合物 5(52.8 g, 产率为 87%),为淡黄色液体。

(5) 化合物 6 的合成

将化合物 5(45.8 g, 0.118 mol)溶于干燥过的吡啶(1.832 L)中,冷却至 0 ~ 5 ℃,通氮气保护,滴加 SOCl₂(134 g, 1.176 mol),升温至回流,反应变黑,反应 1 h;反应液冷却至室温,倒入冰水(2 L),乙酸乙酯萃取(2 L × 3),有机相分别用 1 mol/L 盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄ 干燥,旋干,柱层析得到化合物 6(31.0 g,

产率为 72%),为淡黄色液体。

(6) 化合物 7 的合成

将吡啶(362 g)加入二氯甲烷(1.6 L)中,冷却至 -5 ℃ 以下,分批加入 CrO₃(83.4 g, 0.834 mol),得到黄色悬浊液,保温搅拌 0.5 h。将化合物 6(31.0 g, 83.4 mmol)溶解于二氯甲烷(400 mL)后滴加入反应液中,加热至 45 ℃,反应 1 h;反应液冷却至室温,反应液倒出,黑色残渣用二氯甲烷洗涤(500 mL × 3),有机相合并,分别用 1 mol/L 盐酸、饱和 Na₂CO₃溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,柱层析得到化合物 7(20.1 g, 产率为 63%),为淡黄色固体,其核磁数据如下:¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.60 ~ 7.63(t, 1H), 7.31 ~ 7.44(m, 5H), 7.00 ~ 7.01(d, 1H), 5.32(s, 2H), 1.58(s, 9H)。

(7) 化合物 9 的合成

将化合物 7(20 g, 0.055 mol)溶于甲醇(300 mL)中,加入含氯化氢的二氧六环溶液(4 mol/L, 36.4 mL),室温下搅拌 1 h,反应液旋干,得到化合物 8 的粗产品,无需提纯,直接加入甲醇(150 mL),加入 Pd(OH)₂/C(4.6 g),通氢气置换 3 遍;常温常压下,通氢气,搅拌过夜,反应液过滤,滤液旋干,重结晶 2 次得到化合物 9(4.0 g, 产率 88%),为白色固体,其核磁数据如下:¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.31(s, 1H), 7.00

(s,1H)。

2 结果与讨论

(1) 本文设计的4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的绿色合成路线包括8步反应,其中前面两步和后面两步为基团的保护和脱保护反应,属于常见反应,反应的产率高、污染小;第3步采用IBX进行羟基的氧化,氧化效果好、反应条件温和;第4步反应是该路线中的关键步骤,采用三氟甲基三甲基硅(TMSCF₃)作为三氟甲基片段,引入到杂环中,采用相转移催化剂促进反应的进行;第5、第6步反应是吡咯环的形成反应,分别采用氯化亚砷和三氧化铬作为反应试剂。

(2) 4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的绿色合成路线,重点解决合成过程中三氟甲基片段引入的方法,采用三氟甲基三甲基硅作为三氟甲基片段,运用高效催化剂降低了反应条件(传统工艺需要高压、低温条件,现工艺采用零下10℃至室温,常压反应),提高了反应速率(现工艺中采用四丁基氟化铵等相转移催化剂提高了反应的速率)。

(3) 4-三氟甲基-2-吡咯甲酸的绿色合成路线解决了吡咯环的形成过程中产率低、污染严重的问题(传统工艺使用大量四氯化硫和氟化氢气体作为原料,现工艺采用三氟甲基三甲基硅烷作为原料)。

参考文献:

- [1] MULLER K, FAEH C, DIEDERICH F. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition[J]. Science, 2007, 317(5 846): 1 881 - 1 886.
- [2] DUSCHINSKY R, PLEVEN E, HEIDELBERGER C. The synthesis of 5 - fluoropyrimidines[J]. J Am Chem Soc, 1957, 79(16): 4 559 - 4 560.
- [3] OHMINE T, KATSUBE T, TSUZAKI Y, et al. Anti - HIV - 1 activities and pharmacokinetics of new arylpiperazinyl fluoroquinolones[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12(5): 739 - 742.
- [4] HAMPER B C, KURTZWEIL M L, BECK J P. Cyclocondensation of alkylhydrazines and β - substituted acetylenic esters: synthesis of 3 - hydroxypyrazoles[J]. J Org Chem, 1992, 57(21): 5 680 - 5 686.
- [5] 蒋海珍, 宋力平, 罗会华. 含氟砌块的分子设计合成及其在合成含氟杂环化合物中的应用[J]. 上海大学学报: 自然科学版, 2011, 17(4): 458 - 470.
- [6] 来虎钦, 穆金霞, 曾庆斌. 2 - 对氯苯基 - 5 - 三氟甲基吡咯 - 3 - 腈的合成[J]. 贵州化工, 2003, 28(3): 27 - 28.
- [7] 范素兵, 李军平, 赵宁. 2 - 吡咯甲酸甲酯的绿色合成[J]. 精细化工, 2008, 10(25): 1 025 - 1 028.
- [8] 刘凤华, 张宇, 刘红. (2R, 4S) - N - 叔丁酰基 - 4 - 氨基 - 2 - 四氢吡咯甲酸甲酯的合成[J]. 合成化学, 2008, 6(16): 719 - 723.

Synthesis of 4 - (trifluoromethyl) - 1H - pyrrole - 2 - carboxylic Acid

GU Zhun, CHEN Wei, JIA Hongsheng

(Department of Biological and Chemical Engineering, Suzhou Chien - Shiung Institute of Technology,
Taicang Jiangsu 215411, China)

Abstract: This paper mainly study on a kind of green synthesis process about fluoride heterocyclic compounds which is 4 - (trifluoromethyl) - 1H - pyrrole - 2 - carboxylic acid. This test method is based on the L - hydroxyproline as raw material.

Keywords: fluorine - containing; heterocyclic compound; 4 - (trifluoromethyl) - 1H - pyrrole - 2 - carboxylic acid; green synthesis

(责任编辑: 孙新华)