

DDQ/TBN 催化分子氧氧化芳构化合成 罗素伐他汀母核中间体

唐振权, 莫卫民, 沈振陆, 孙楠, 胡宝祥, 胡信全¹⁾

(浙江工业大学 化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310014)

摘要: 以 DDQ 和 TBN 为催化剂, 氧气为氧源, 研究了罗素伐他汀母核合成过程中从多取代二氢嘧啶(I)转化为相应的嘧啶中间体(II)的氧化芳构化反应. 考察了反应温度, 反应溶剂及催化剂用量对氧化芳构化反应的影响. 优化实验结果表明, 以 2% 的 DDQ 及 10% TBN 为催化剂, 氧气为氧源, 在甲苯中 60 °C 反应 24 h, 多取代二氢嘧啶完全转化, 获得高选择性的氧化芳构化产物嘧啶中间体(II). 在 50 mmol 规模的氧化芳构化反应的实验中获得了 98.8% 的分离收率, 反应的后处理方便简洁.

关键词: 罗素伐他汀中间体; 氧化芳构化; 二氢嘧啶; 嘧啶; DDQ; 氧气

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

罗素伐他汀 (Rosuvastatin) 是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 是用于调节血脂的药物, 也是目前最强效的降脂药物之一^[1-3]. 日本盐野义公司最早研发成功, 后来该公司将该产品转让给英国的 Zeneca 公司 (现在是 AstraZeneca)^[4]. 根据专利报道, 罗素伐他汀的合成主要有两种方法, 一是通过多取代的嘧啶甲醛 (罗素伐他汀母核) 与手性侧链的季磷盐, 经 Wittig 反应缩合得到罗素伐他汀^[5], 另一方法是将嘧啶母核制成季磷盐, 与手性侧链的醛经 Wittig 反应缩合得到^[6]. 因而, 罗素伐他汀母核是合成过程中的关键中间体之一. 在已有报道的几个罗素伐他汀母核 (多取代的嘧啶衍生物) 的合成工艺路线中, 对氟苯甲醛和异丁酰乙酸酯是多步合成罗素伐他汀母核的共同原料, 不同之处是合成路线中采用 S-甲基异硫脲硫酸盐^[7] 或尿素或硫脲^[8, 9] 作为合成多取代二氢嘧啶的另一个原料. 尽管不同方法合成得到的多取代二氢嘧啶含有不同的官能团, 但它们都需要进行氧化芳构化的反应, 即将多取代的二氢嘧啶氧化芳构化成相应的多取代嘧啶. 而这个氧化芳构化反应几乎都采用化学计量的 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌 (DDQ) 或大量过量的 MnO₂ 作为氧化剂. 尽管氧化芳构化的反应能

够顺利进行, 但是反应的后处理比较麻烦, 也产生了大量的废物, 而且 DDQ 的毒性较大, 而 MnO₂ 易造成重金属超标, 它们的使用都会对人和环境造成较大的危害.

近年来, 由于环境要求日益严格, 要求采用清洁氧化技术的呼声越来越高. 而分子氧 (空气或氧气) 的来源丰富, 氧化副产物是水, 在最近十几年来开展以分子氧作为终端氧化剂的氧化反应的研究逐渐成为这一领域的热门课题. 2004 年, 我们报道了一个不含过渡金属的催化氧化体系, 即 TEMPO/Br₂/NaNO₂, 成功地实现以分子氧为氧化剂将醇高选择性地氧化成相应的醛酮^[10]. 随后, 我们又成功地开发了几个以 TEMPO/NO 等价物为催化剂体系的醇选择性氧化反应^[11-13]. 最近, 我们发现 DDQ/TBN/O₂ 这个催化氧化体系不仅适用于一些活泼醇的选择性氧化, 更适合于氧化脱苄基保护基的反应^[14]. 考虑到徐杰等人此前报道了 DDQ/NaNO₂/O₂ 催化氧化体系能有效的对 9,10-二氢蒽进行氧化芳构化^[15, 16], 我们推测 DDQ/TBN/O₂ 催化氧化体系可能也适用于二氢杂芳香环的氧化芳构化, 也就是说有可能适合罗素伐他汀母核合成过程中的多取代二氢嘧啶的氧化芳构化反应.

收稿日期: 2012-04-06; 修回日期: 2012-05-10.

基金项目: 国家自然科学基金 (21146001) 资助.

作者简介: 唐振权, 男, 1986 年生, 硕士研究生.

1) 通讯联系人, Tel: 0571-88320103, E-mail: xinquan@zjut.edu.cn.

我们首先按照专利报道的方法合成了底物多取代的二氢嘧啶(I)^[7], 然后, 参考 DDQ/TBN/O₂ 催化氧化脱苄基的反应条件开展氧化芳构化的研究^[14]. 在获得初步的结果后, 对催化剂用量、反应温度和反应溶剂等条件进行了优化, 成功地将多取代的二氢嘧啶(I)高效地转化成相应的多取代嘧啶(II).

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

对氟苯甲醛、异丁酰乙酸甲酯和 S-甲基异硫脲硫酸盐均来自国内的工业品, 反应中所用的溶剂及其它试剂均为分析纯. 所用仪器为: BUCHI B540 熔点仪, Agilent 6890N 气相色谱仪(GC), Bruker DRX 500 核磁共振仪, Agilent 6890-5973 GC/MS 质谱联用仪.

1.2 氧化芳构化的典型实验过程

向 25 mL 杨氏管中加入 322 mg (1 mmol) 多取代二氢嘧啶(I), 11 mg (0.05 mmol) DDQ, 2 mL 甲苯, 15 μ L (0.1 mmol) 亚硝酸叔丁酯(TBN). 将管内的空气用氧气置换后, 85 $^{\circ}$ C 油浴加热, 磁力搅拌. 24 h 后停止反应, 取少量反应液用少量硅胶除去 DDQ 后, 用 GC 分析测得反应的转化率和产物的选择性分别为 100% 和 97.0%. GC 分析的条件为: DB-5 色谱柱 (30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μ m); 柱温: 起始温度为 100 $^{\circ}$ C, 保持 5 min, 以 10 $^{\circ}$ C/min 程序升温至 250 $^{\circ}$ C, 保持 10 min; 载气为 N₂, 流速 1.4 mL/min, 分流比 30:1; 进样口温度 250 $^{\circ}$ C, FID 检测器, 温度为 250 $^{\circ}$ C.

1.3 放大实验的操作过程

向 250 mL 的高压釜中加入搅拌磁子, 16.1 g (50 mmol) 多取代二氢嘧啶(I), 0.227 g (1 mmol) DDQ, 50 mL 甲苯和 650 μ L (5 mmol) TBN. 盖好反应釜盖后, 将反应釜与氧气钢瓶连接好, 通过减压阀调节氧气压力到 0.2 MPa, 将压力釜放到预先加热到 75 $^{\circ}$ C 的油浴中(釜内实测温度为 60 $^{\circ}$ C). 搅拌 24 h 后停止反应, 降温后, 小心卸去压力釜中的氧气压力, 开盖后取少量反应液用硅胶除去 DDQ 后, 样品用 GC 分析. 分析结果显示反应的转化率和产物的选择性分别为 100% 和 98.7%. 然后向反应液中加入 1 g 固体 NaHSO₃, 搅拌 10 min 后加入 3 g 活性炭, 继续搅拌 10 min 后过滤, 布氏漏斗中加 10 g 硅藻土助滤, 滤饼用 100 mL 甲苯分两次洗涤. 合

并后的滤液减压浓缩后得到 15.84 g 目标产物 II (98.8 %). 分析样品通过硅胶柱层析分离纯化, 产物结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR 及 MS 表征确认.

2-甲硫基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-5-羧酸甲酯(II, methyl 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate)

Yellow solid, m. p. 86.3 ~ 86.7 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.7, 33.4, 52.6, 115.7 (d, *J* = 21.5 Hz), 119.9, 130.3 (d, *J* = 9.0 Hz), 133.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 162.3, 164.0 (d, *J* = 249.2 Hz), 168.8, 172.8, 173.2; GC-MS (EI): *m/z* (relative intensity) 320 (M⁺, 100), 305 (58).

2 结果与讨论

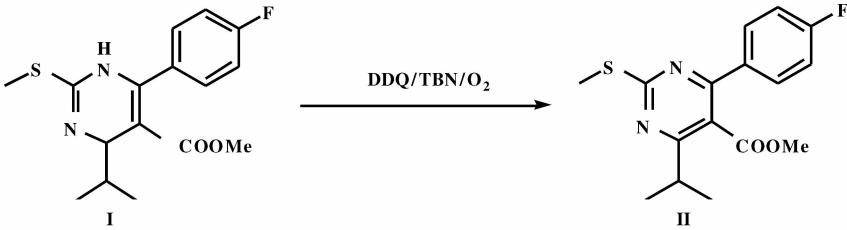
2.1 反应温度、反应溶剂及催化剂用量的优化实验

以多取代的二氢嘧啶(I)为原料, 氧气为氧源, DDQ 及 TBN 为催化剂, 考察了反应温度、溶剂及催化剂用量对反应的影响, 其结果列入表 1. 我们最初的实验条件参考氧化脱苄基的反应条件^[14], 以 5% 的 DDQ 及 10% 的 TBN 作为催化剂在 85 $^{\circ}$ C 的甲苯中反应 24 h. 实验结果表明, 氧化芳构化反应能顺利进行, 而且选择性也高达 97% (entry 1). 这个实验初步证实了我们的设想, 由此也推动了我们进一步优化反应条件的兴趣. 尝试降低反应温度, 发现在 60 $^{\circ}$ C 时反应也能获得好的结果(entry 4). 当反应温度降低到 50 $^{\circ}$ C 时, 尽管反应的转化率还相当高, 但是产物的选择性显著降低(entry 6). 因此, 我们选择在 60 $^{\circ}$ C 下考察溶剂对反应的影响(entries 7-14). 结果表明, 在所尝试的反应溶剂中, 只有氯苯能够获得和甲苯相当的结果(entry 10 vs entry 4). 由于卤代烃溶剂在制药工业的应用受到严格的限制, 因而, 甲苯用作后面研究的反应溶剂.

为了提升该反应的应用价值, 我们进一步尝试降低催化剂用量的优化反应实验. 结果表明, 当 DDQ 用量降低到 3% (entry 15 vs entry 4) 或 TBN 用量减少到 5% (entry 16 vs entry 4), 多取代二氢嘧啶(I)都能够实现完全转化, 并保持好的产物选择性. 而同时降低 DDQ 和 TBN 的用量, 反应的转化率受到了显著影响, 尽管产物的选择性几乎保持

表 1 多取代二氢嘧啶 (I) 在 DDQ/TBN/O₂ 体系下氧化芳构化条件实验^[a]

Table 1 Reaction condition screening of DDQ/TBN-catalyzed aerobic oxidative aromatization of multisubstituted dihydropyrimidine (I)



Entry	DDQ (%)	TBN (%)	Solvent	T (°C)	Conv. (%)	Select. (%)
1	5	10	toluene	85	100	97.0
2	5	10	toluene	75	100	97.6
3	5	10	toluene	70	100	98.3
4	5	10	toluene	60	100	98.6
5	5	10	toluene	55	99.8	97.2
6	5	10	toluene	50	96.2	73.8
7	5	10	<i>t</i> -BuOH	60	50.3	82.1
8	5	10	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60	80.6	97.4
9	5	10	cyclohexane	60	57.0	93.0
10	5	10	chlorobenzene	60	99.5	98.2
11	5	10	MeCN	60	39.9	84.3
12	5	10	EtOCH ₂ CH ₂ OH	60	72.5	39.6
13	5	10	EtOCH ₂ CH ₂ OEt	60	68.5	75.1
14	5	10	CH ₂ Cl ₂	60	25.1	71.0
15	3	10	toluene	60	100	98.7
16	5	5	toluene	60	100	98.9
17	3	5	toluene	60	65.1	98.1
18	2	10	toluene	60	100	98.5
19	1	10	toluene	60	100	98.3
20	0.5	10	toluene	60	92.9	98.2

[a] Reaction conditions: The aerobic oxidative aromatizations were carried out in Young’s tube with substrate (I) (1 mmol), DDQ (5 mol%), TBN (10 mol%), solvent (2 mL), balloon of oxygen in oil bath for 24 h. Conversions and selectivities were determined by gas chromatography (GC) with area normalization.

(entry 17). 由于降低 DDQ 的用量除了催化剂成本之外,对产物的分离能带来更多的便利,而 TBN 只影响催化剂的成本,对产物的分离可以忽略不计,因此,我们在保持 TBN 用量为 10% 的情况下进一步降低 DDQ 的用量 (entries 18-20),当使用 1% 的 DDQ 时,反应仍获得了满意的结果,而进一步降低 DDQ 的用量,反应的转化率受到了影响. 上述实验结果表明,以 1% 的 DDQ 和 10% 的 TBN 作为反应的催化剂,在 60 °C 的甲苯中反应 24 h,氧化芳构化能获得最佳的反应转化率和产物选择性.

2.2 放大实验

在优化条件基础上,我们随后尝试放大氧化芳

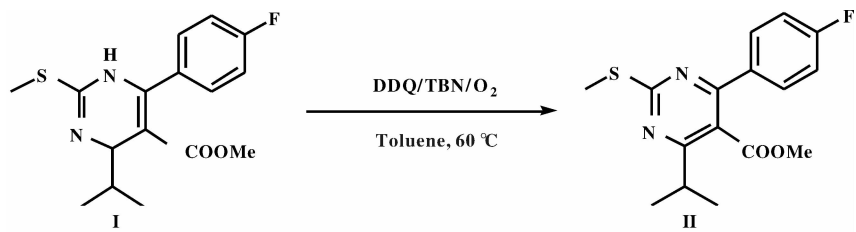
构化反应的实验规模. 考虑到反应放大后,反应管或反应瓶内的氧气量不足以完成反应,因此,我们选择在压力釜中进行放大实验. 结果列入表 2. 10 mmol底物的放大实验表明,使用 1% 的 DDQ 在 0.2 MPa氧气下不能完成多取代二氢嘧啶(I)的氧化芳构化反应(entry 1). 将 DDQ 的用量增加到 2% 时,反应能够顺利完成(entry 2). 在同样的条件下,反应的规模放大到 50 mmol 时,也能获得预期的结果(entry 3). 因此,新开发的工艺具备潜在的应用可行性.

2.3 后处理

一般来说,使用化学计量 DDQ 作为氧化剂,在

表 2 多取代二氢嘧啶(I)的氧化芳构化^[a]

Table 2 Aerobic oxidative aromatization of multisubstituted dihydropyrimidine (I)



Entry	I (mmol)	Conv. (%)	Select. (%)	Yield (%)
1 ^[b]	10	79.1	95.9	—
2 ^[c]	10	100	98.1	94.7
3 ^[d]	50	100	98.7	98.8

- [a] Reaction conditions: The aerobic oxidative aromatizations were carried out in a 250 mL Teflon-lined autoclave with 0.2 MPa of oxygen at 60 °C for 24 h. Conversions and selectivities were determined by GC area normalization.
- [b] 10 mmol of substrate I, 20 mL of toluene, DDQ (1%), TBN (10%).
- [c] 10 mmol of substrate I, 20 mL of toluene, DDQ (2%), TBN (10%), isolated yield was obtained after purification by column chromatography.
- [d] 50 mmol of substrate I, toluene (50 mL), DDQ (2%), TBN (10%), 0.2 MPa of oxygen (autoclave directly connected to oxygen cylinder).

反应完成后, DDQ 被还原成 2,3-二氯-5,6-二氰基对苯二酚(DDHQ). 在大多数情况下, DDHQ 在溶剂中的溶解度大大低于 DDQ 的溶解度, 因而 DDHQ 也可以比较方便地回收. 根据报道, DDHQ 回收率高达 96%. 而 DDHQ 通常用化学氧化的方法进行再生, 比如在醋酸中用 HNO₃ 氧化 DDHQ 生成 DDQ, 再生收率约 75%^[17]. 因此, 使用化学计量的 DDQ 的氧化反应经回收再生后至少损失 30% 的 DDQ, 并在再生步骤中产生大量的废酸和相应的产生化学计量的 NO、NO₂ 有毒气体. 而我们目前的研究结果显然只损失 2% 的 DDQ、10% 的 NO/NO₂. 在小规模反应的产物纯化分离之前, 一般都要进行常规的后处理, 不论是溶剂切换、水洗分层, 柱层析或重结晶都会产生较大量的废水. 由于在我们的氧化芳构化反应条件下, 反应完全转化后, 催化循环中的 DDHQ 也会被氧化成 DDQ. 当放大反应的投料量后, 粗产物中的催化剂 DDQ 只要用少量的固体 NaHSO₃ 处理, 转化成溶解度更小的 DDHQ, 再用活性炭/硅藻土联合处理, 就能得到可以满足下游合成的目标产物. 更值得指出的是, 这样的后处理大幅度减少了废水的处理量, 也产生少量含 DDHQ/NaHSO₃ 的活性炭/硅藻土的固体废料. 总的来说, 反应的后处理过程更加简洁方便. 因此, 从环境和成本等因素考虑, 以氧气为终端氧化剂的催

化氧化芳构化体系具有明显的优势.

3 结 论

我们以 DDQ 及 TBN 为催化剂, 分子氧为氧源, 顺利地将罗素伐他汀合成工艺过程中的多取代的二氢嘧啶氧化芳构化生成相应的多取代嘧啶中间体. 在优化反应条件的基础上, 反应的转化率、产物的选择性及分离收率均获得满意的结果. 通过工艺改进, 显著降低了工艺成本, 简化了反应的后处理过程, 更重要的是大幅度降低了“三废”排放量, 而且, 新开发的氧化芳构化工艺很容易放大, 因而有潜在的应用前景.

参考文献:

[1] Jones P H, Davidson M H, Stein E A. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) [J]. *Am. J. Cardiol.*, 2003, **93**: 152 – 160

[2] Schuster H, Barter P J, Stender S. Effects of switching stains on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY1) study [J]. *Am. Heart. J.*, 2004, **147**: 705 – 712

[3] Schwartz G, Bolognese M A, Tremblay B P. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hy-

- percholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trail [J]. *Am. Heart. J.*, 2004, **148**: e4
- [4] Luo Xiao-xia (罗晓霞). Developments and clinical characteristics of rosuvastatin (超级他汀类药物罗伐他汀及其研究进展与临床特性) [J]. *China Medical Information* (China) (中国医药情报) [J], 2001, **5**: 27–31
- [5] Kürti L, Czakó B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis [M]. Netherlands: Elsevier Academic Press, 2005
- [6] Haruo K, Mikio K, Philip T N, *et al.* EP [P], 1 155 015, 2001
- [7] Kentaro H, Teruyuki I, Haruo K, *et al.* EP [P], 0 521 471, 1993
- [8] Huang Z B (黄仲斌), Dai L H (戴连华), Chen Z (湛淳), *et al.* CN[P]. 101376647(中国专利), 2009
- [9] Shao Fei (邵飞), Sun Xiao-bin (孙笑宾), Wei Qi-hua (魏启华). The improvement of rosuvastatin intermediate's synthetic process (瑞舒伐他汀中间体的合成工艺改进) [J]. *Fine Chemicals* (China) (精细化工), 2006, **23**: 192–194
- [10] Liu R H, Liang X M, Dong C Y, *et al.* Transition-metal-free: a highly efficient catalytic aerobic alcohol oxidation process [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**: 4 112–4 113
- [11] Liu R H, Dong C Y, Liang X M, *et al.* Highly efficient catalytic aerobic oxidations of benzylic alcohols in water [J]. *J. Org. Chem.*, 2005, **70**: 729–731
- [12] Xie Y, Mo W M, Xu D, *et al.* Efficient NO equivalent for activation of molecular oxygen and its applications in transition-metal-free catalytic aerobic alcohol oxidation [J]. *J. Org. Chem.*, 2007, **72**: 4 288–4 291
- [13] He X J, Shen Z L, Mo W M, *et al.* TEMPO-tert-butyl nitrite: an efficient catalytic system for aerobic oxidation of alcohols [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**: 89–92
- [14] Shen Z L, Dai J L, Xiong J, *et al.* 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)/tert-butyl nitrite/oxygen: a versatile catalytic oxidation system [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**: 3 031–3 038
- [15] Zhang W, Ma H, Zhou L P, *et al.* Organocatalytic oxidative dehydrogenation of dihydroarenes by dioxygen using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone (DDQ) and NaNO₂ [J]. *Molecules*, 2008, **13**: 3 245–3 245
- [16] Zhang Wei (张伟), Ma Hong (马红), Zhou Li-peng (周利鹏), *et al.* Oxidative dehydrogenation of 9,10-dihydroanthracene catalyzed by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone/NaNO₂ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌/NaNO₂ 催化 9,10-二氢蒽氧化脱氢) [J]. *Chin. J. Catal.* (China) (催化学报), 2009, **30** (2): 86–88
- [17] Yasuda N. The art of process chemistry [M], Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. 92–93

The Study on the Synthesis of Rosuvastatin Intermediate via DDQ/TBN Catalyzed Aerobic Oxidative Aromatization

TANG Zhen-quan, MO Wei-min, SHEN Zhen-lu, SUN Nan, HU Bao-xiang, HU Xin-quan¹⁾
(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: A new catalytic system composed with DDQ/TBN for conversion of multi-substituted dihydro-pyrimidine (I) to Rosuvastatin pyrimidine intermediate via aerobic aromatization has been developed. The effects of reaction temperature, solvent and catalyst loading have been fully investigated on the aerobic oxidative aromatization. The optimal aerobic oxidation conditions for the quantitative conversion of multi-substituted dihydro-pyrimidine (I), together with high selectivity of desired pyrimidine (II), was obtained with 2% of DDQ, 10% of TBN in toluene under 60 °C for 24 h. Up to 98.8% of isolated yield of the desired product was achieved in a 50 mmol scale through very simple work-up procedure.

Key words: rosuvastatin intermediate; oxidative aromatization; dihydro-pyrimidine; pyrimidine; DDQ; molecular oxygen