

3-羟基-1-金刚烷甲酸的合成工艺优化^Δ

李杰*, 廖琦, 丁文华, 蒋雪, 胡湘南[#](重庆医科大学药学院, 重庆 400016)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)28-3933-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.13

摘要 目的:优化3-羟基-1-金刚烷甲酸的合成工艺。方法:以1-金刚烷甲酸为原料、苄基三乙基氯化铵(TEBAC)为相转移催化剂,在碱性条件下经高锰酸钾羟基化制备得到3-羟基-1-金刚烷甲酸。以收率为指标,采用星点设计-响应面法优化反应温度、反应时间和高锰酸钾-底物的摩尔比。结果:最优合成工艺为反应温度60℃、反应时间8.5h、高锰酸钾-底物的摩尔比为1.28:1。收率预测值与实测值的相对误差为2.51%(预测值91.26%,实测平均值为93.61%, $n=6$);所制3-羟基-1-金刚烷甲酸的平均纯度为99.26%($n=6$)。结论:按优化的合成工艺成功制得纯度与收率较高的3-羟基-1-金刚烷甲酸。

关键词 3-羟基-1-金刚烷甲酸;合成;星点设计-响应面法;工艺优化

Synthesis Technology Optimization of 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic Acid

LI Jie, LIAO Qi, DING Wenhua, JIANG Xue, HU Xiangnan (School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid and optimize its synthesis technology. METHODS: Using 1-adamantane carboxylic acid as starting material, triethyl benzyl ammonium chloride (TEBAC) as phase transfer catalyst, 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid was prepared by potassium permanganate in alkaline condition. Treating yield rate as index, central composite design-response surface method was conducted to optimize the reaction temperature, reaction time and the mole ratio of potassium permanganate-substrate. RESULTS: Optimized synthesis technology was as follows as reaction temperature 60 °C, reaction time 8.5 h, mole ratio of potassium permanganate-substrate 1.28:1. The deviation of yield rate of prediction value and the measured value was 1.38% (prediction value was 91.26%, the measured average value was 93.61%, $n=6$); the average purity of prepared 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid was 99.26% ($n=6$). CONCLUSIONS: 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid with high purity and yield rate is prepared successfully by optimized synthesis technology.

KEYWORDS 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid; Synthesis; Central composite design-response surface method; Technology optimization

糖尿病是一种严重威胁人类健康的复杂的渐进性疾病,其发病率在全世界范围迅速增长,已经成为继肿瘤和心血管疾病之后第三大危害人类健康的全球性疾病。根据国际糖尿病联盟在《Diabetes Atlas》第7版中更新的数据显示,截至2015年,全球约有4.15亿糖尿病患者,预计到2040年该数值会上升到6.42亿,约每7s就有1个人死于糖尿病^[1]。沙格列汀^[2]是美国FDA批准的第2个二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂^[3]类抗糖尿病药,该药具有降血糖作用明显、副作用小、患者依从性好、安全性高的优点,无论是单一用药还是与二甲双胍联合用药都具有很好的治疗效果^[4],因此受到广泛的关注。3-羟基-1-金刚烷甲酸作为沙格列汀重要中间体2-(3-羟基-1-金刚烷基)-2-氧代乙酸的合成原料,目前已有多篇文献对其合成方法进行了报道,但尚有不足。本文在参考文献[5-6]的基础上,改变了反应条件和后处理操作,并采用星点设计-响应面法^[7-9]对合成工艺进行了优化。

1 材料

1.1 仪器

RY-1毛细管熔点仪(天津熔点仪厂);Spectrum One 红外

^Δ 基金项目:重庆市研究生科研创新项目(No.CYS15142);重庆医科大学大学生创新实验项目(No.201516)

* 硕士。研究方向:抗糖尿病药物合成。电话:023-68485161。E-mail:lj11010020305@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士。研究方向:抗糖尿病新药设计与合成。电话:023-68485161。E-mail:huxiangnan62@163.com

光谱(IR)仪(英国铂金埃尔默仪器公司);AV400核磁共振(NMR)仪(瑞士Bruker公司);2010A质谱(MS)仪(日本岛津公司);Agilent 1200高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司);R200D电子天平(北京赛多利斯天平有限公司)。

1.2 药品与试剂

1-金刚烷甲酸(泸州大洲化工有限公司,批号:2015031319,纯度:95%);苄基三乙基氯化铵(TEBAC,阿达玛斯试剂有限公司,试剂级);叔丁醇、高锰酸钾、无水亚硫酸钠、氢氧化钠、浓盐酸、甲醇(成都科龙化学试剂有限公司,分析纯);乙酸乙酯(重庆川东化工有限公司,分析纯);乙腈(上海阿拉丁生化科技有限公司,色谱纯)。

2 方法与结果

2.1 合成路线

以1-金刚烷甲酸为原料、TEBAC为相转移催化剂,在碱性条件下经高锰酸钾羟基化制备3-羟基-1-金刚烷甲酸。合成路线见图1。

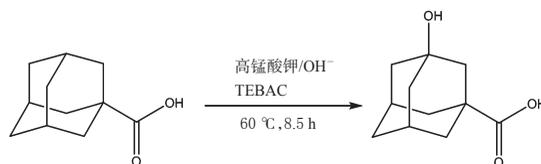


图1 3-羟基-1-金刚烷甲酸的合成路线

Fig 1 Synthesizing route of 3-hydroxyadamantane-1-carboxylic acid

2.2 合成方法

在150 ml三颈瓶中加入1-金刚烷甲酸5.0 g(0.028 mol)、TEBAC 0.5 g(0.002 mol),再加入5%氢氧化钠水溶液50 ml和叔丁醇5 ml,搅拌。将反应温度控制在40℃,然后0.5 h内分次加入高锰酸钾5.66 g(0.036 mol),然后升温至60℃搅拌反应8.5 h。向反应容器内加入2.0 g(0.016 mol)无水亚硫酸钠淬灭反应,搅拌,过滤。黑色滤饼再用热水(15 ml)洗涤3次,最后得到澄清滤液。澄清滤液在搅拌中用浓盐酸调pH为2,搅拌10 min后过滤,得到白色固体。滤液再用乙酸乙酯(20 ml×4次)萃取,合并有机层后用饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后用旋转蒸发仪蒸干溶剂,析出白色固体。最后合并2次所得的白色固体并用甲醇-水(5:1)重结晶,干燥,得最终产物5.09 g,收率为93.48%,纯度为99.17% [HPLC面积归一化法,色谱柱:Agilent C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相:1 mol/L醋酸铵溶液-乙腈(40:60),流速:1 ml/min;检测波长:210 nm;柱温:40℃]。最终产物的熔点:200~201℃;¹H-NMR[二甲亚砜(DMSO)-d₆, 400 MHz]δ: 11.972(br, s, 1H), 4.450(br, s, 1H), 2.113~2.119(m, 2H), 1.637~1.645(m, 6H), 1.541~1.579(m, 4H), 1.463~1.517(m, 2H); IR(KBr): 3 450、2 900、1 700、1 250、1 100、580 cm⁻¹;电喷雾离子化质谱(ESI-MS)*m/z*: 195[M]⁺。确定最终产物是3-羟基-1-金刚烷甲酸。

2.3 不同碱对反应收率的影响

由于合成反应是在碱性条件下进行的,因此笔者固定1-金刚烷甲酸的投料量为5.0 g(0.028 mol)、反应时间为9 h、反应温度为65℃、高锰酸钾-底物摩尔比为1.2:1的试验条件下,比较相同浓度(5%, mol/ml)和体积(50 ml)的氢氧化钾溶液、氢氧化钠溶液、碳酸钾溶液和碳酸钠溶液对反应收率及纯度的影响。结果,上述4种碱液所得到的最终产物的收率分别为82.73%、82.14%、47.69%、48.25%,产物纯度都达到99%以上,表明相同浓度的氢氧化钾溶液和氢氧化钠溶液对收率和纯度均没有太大影响。因此选用更为便宜的氢氧化钠来代替原有文献[5-6]用到的氢氧化钾,以降低生产成本。

2.4 不同相转移催化剂对反应收率的影响

由于1-金刚烷甲酸水溶性较差且不能及时与氢氧化钠成盐,因此为缩短反应时间、提高生产效率,需要在反应液中加入少量适当的助溶剂和相转移催化剂。笔者选择叔丁醇作为助溶剂并筛选了3种相转移催化剂,即四丁基溴化铵(TBAB)、TEBAC、聚乙二醇400(PEG400)。按“2.3”项下方法,固定投料量、反应时间、反应温度和高锰酸钾-底物摩尔比,比较相同相转移催化剂-底物的摩尔比(1:14)的3种相转移催化剂对反应收率及纯度的影响。结果,加入相转移催化剂能够提高反应收率而产物纯度不受影响,TEBAC的催化效果(收率87.63%)优于TBAB(收率84.47%)和PEG400(收率85.88%)。因此选择在反应液中加入TEBAC来缩短反应时间和提高收率。

2.5 优化合成工艺

2.5.1 单因素试验 在预试验中分别将反应温度、反应时间和高锰酸钾-底物摩尔比3个因素设为若干水平,固定其他条件,TEBAC为0.5 g(0.002 mol),采用单因素试验考察3个因素对反应收率的影响。结果,反应温度范围为40、50、60、70、80℃,反应时间范围为5、7、9、11、13 h,高锰酸钾-底物的摩尔比为1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1,其对收率的影响都分别呈先升高后降低的类抛物线形式,具体见图2。

2.5.2 星点设计 在单因素试验的基础上,取单因素试验所得最高收率对应因素取值附近的任一值作为中值参考值,利用星点设计-响应面法优化合成工艺。以反应温度(A,℃)、反

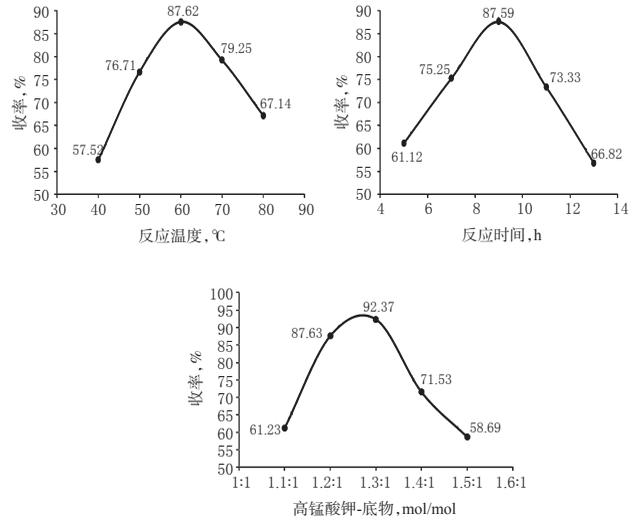


图2 单因素试验结果

Fig 2 Results of single factor test

应时间(B, h)和高锰酸钾-底物的摩尔比(C)为因素,每个因素设定5个水平,以收率为指标进行优化。因素与水平见表1,星点设计与结果见表2。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	+1.682
A, °C	46.86	53.00	62.00	71.00	77.14
B, h	5.30	6.80	9.00	11.20	12.70
C, mol/mol	1.19:1	1.25:1	1.34:1	1.43:1	1.49:1

表2 星点设计与结果

Tab 2 Central composite design and results

编号	A	B	C	实测收率, %
1	0	0	0	92.12
2	0	0	-1.682	65.74
3	0	0	0	91.38
4	1	1	-1	79.51
5	0	0	1.682	65.12
6	-1.682	0	0	82.31
7	-1	1	1	77.39
8	0	0	0	91.11
9	1	-1	-1	76.98
10	0	0	0	90.13
11	-1	-1	1	73.47
12	-1	1	-1	77.73
13	-1	-1	-1	75.89
14	1	1	1	77.47
15	1	-1	1	71.09
16	0	1.682	0	87.92
17	0	0	0	91.89
18	1.682	0	0	79.18
19	0	-1.682	0	81.36
20	0	0	0	90.97

2.5.3 模型拟合 以收率(R)为因变量,运用软件 Design Expert 8.0.6.1 对各因素(自变量)分别进行多元线性回归和二项式拟合。结果显示,多元线性方程为: $R=88.39775-0.03819A+0.85547B-9.54564C(r=0.2064)$;二项式方程为: $R=-2144.65772+5.50727A+3.22336B+3020.02955C+0.019886AB-0.79784AC+3.74369BC-0.045608A^2-0.47874B^2-1124.55311C^2(r=0.9962)$ 。由以上方程式可

知,多元线性拟合相关系数 r 值较低,故不适合作线性回归;而二项式拟合相关系数 r 值较高,因此选择二项式拟合模型。

2.5.4 响应面优化与预测 依据所得到的二项式方程绘制任意2个自变量的响应面三维图,3因素对收率的响应面图见图3。

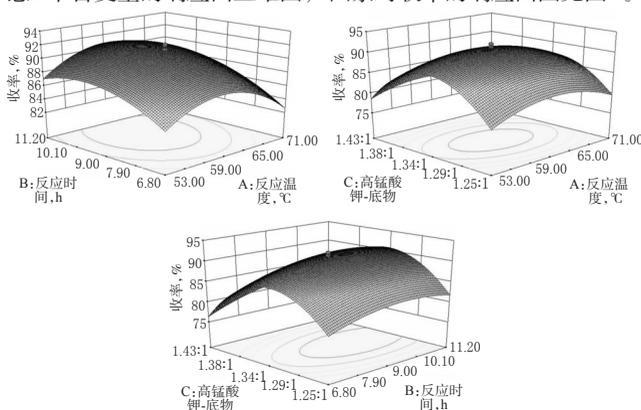


图3 3因素对收率的响应面图

Fig 3 The response surface of 3 factors to yield rate

由图3可知,在一定范围内3个自变量均会随着数值改变而达到最高值,然后再降低,每个响应面都有一个最优区间,反应条件在此区间内所得产物收率较高。3个响应面重叠所得到的最优工艺范围是:反应温度57~63℃,反应时间8.2~8.8 h,高锰酸钾-底物的摩尔比1.25:1~1.31:1。综合考虑投入产出比、实验操作和工业化可行性这三个方面,最终选择的最优合成工艺为:反应温度60℃,反应时间8.5 h,高锰酸钾-底物的摩尔比1.28:1。按照最优工艺合成最终产物,平行试验6次,取平均值与二项式拟合方程预测值(91.26%)进行比较,结果,实测收率分别为93.15%、94.66%、92.65%、93.48%、94.12%、93.60%,平均值为93.61%,相对误差为2.51%;产物纯度分别为99.15%、99.23%、99.31%、99.17%、99.26%、99.41%,平均值为99.26%(RSD为1.05%)。

3 讨论

目前已有多篇文献对3-羟基-1-金刚烷甲酸的合成方法进行了报道:Murray RW等^[9]报道了一条以二甲基过氧化酮与1-金刚烷甲酸反应得到目标产物的路线,该路线使用的二甲基过氧化酮几乎全部由实验室制备,不易获得且不易保存;Nakano T等^[10]报道了以乙酰丙酮钴在*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)和乙酸的参与下反应生成目标产物,但是反应条件苛刻且所用试剂都较昂贵,缺少经济价值;Sorochinsky AE等^[11]报道了用Perfluoro-cis-2-*n*-butyl-3-*n*-propylox-aziridine与1-金刚烷甲酸反应生成目标产物,该反应具有特定选择氧化性但所用氧化剂难以制备且稳定性较差,不利于大量合成;史翔等^[12]报道了用98%的发烟硝酸反应得到终产物,收率较高但是使用的高浓度发烟硝酸具有强烈的挥发性和腐蚀性,易制爆且不易于运输和保存;朱华、郭建维等^[13-14]报道用浓硫酸和硝酸作氧化剂氧化1-金刚烷甲酸合成目标产物,但反应中要使用大量的混酸;孔黎春等^[15]报道了用液溴与1-金刚烷甲酸反应后再水解的方法制备目标产物,但该方法使用了有毒且具有强腐蚀性的溴;Anderson GL、贺宝元等^[5-6]报道了利用1-金刚烷甲酸作原料与高锰酸钾反应制备目标产物,该方法相较于其他方法更为简便,所用试剂更加价廉易得。与文献[5-6]相比,本方法不仅加入了助溶剂和相转移催化剂还降低了反应温度,缩短了反应时间,略微提高了高锰酸钾-底物的摩尔比,从总体上节约了成本、提高了生产效率,并最终使收率得到了提高。

本试验以1-金刚烷甲酸为原料、叔丁醇为助溶剂、高锰酸

钾为羟基化试剂、TEBAC为相转移催化剂,在碱性条件下反应得到目标化合物3-羟基-1-金刚烷甲酸。对其关键反应条件利用星点设计-响应面法进行优化,使最终产物平均收率达到93.61%、纯度达99%以上。与文献[5-6]相比,本方法缩短了反应时间,增加了生产效率,使收率得到提高。

目前,工艺优化方法主要有星点设计-响应面法、正交设计和均匀设计3种方法。虽然2种方法的试验次数相对较少,但其都是基于线性设计的,并不适用于二次及以上的多项式模型,即使在最优条件下,所得实测结果也与预测结果相差较大。此外,其还受所选模型的限制,只能指出某一因素的取值方向,并不能直接求得自变量的极大值或极小值。星点设计-响应面法为最近几年国内使用最多的优化方法,其模型预测性好且实验精密度高,因此笔者选择此方法进行工艺优化。

(致谢:感谢重庆高校药物工程研究中心为完成本实验提供了科研平台)

参考文献

- [1] International Diabetes Federation-Key Findings. *IDF diabetes atlas: seventh edition* 2015[EB/OL]. [2016-03-01]. <http://www.statista.com/study/31817/2015-world-diabetes-report/>.
- [2] Mohler ML, He Y, Wu Z. Recent and emerging anti-diabetes targets[J]. *Med Res Rev*, 2009, 29(1): 125.
- [3] 彭媛,王程程,张志勇.抗糖尿病新药:二肽基肽酶IV抑制剂的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(6): 553.
- [4] 刁幼林,于建华,王娟.沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(27): 3 761.
- [5] Anderson GL, Burks WA, Harruna II. Novel synthesis of 3-fluoro-1-aminoadamantane and some of its derivatives[J]. *Synthetic Communications*, 1988, 18(16/17): 1 967.
- [6] 贺宝元,尹志清,陈宣锦. 1-羟基-3-羟甲基金刚烷的合成方法,中国:103058826A[P]. 2013-04-24.
- [7] 冯悦,陈英杰,彭俊.星点设计-效应面优化法优化2-(3-羟基-1-金刚烷基)-2-乙醛酸的合成工艺[J]. *化学研究与应用*, 2013, 25(2): 194.
- [8] Ferreira SL, Bruns RE, da Silva EG, et al. Statistical designs and response surface techniques for the optimization of chromatographic systems[J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1 158(1/2): 2.
- [9] Murray RW, Hong G. Linear free energy relationship studies of the dimethyldioxirane C-H bond insertion reaction[J]. *J Org Chem*, 1995, doi:10.1021/jo00122a059.
- [10] Nakano TH. *Acid-selective compound and composition for photoresist*, EP:1000924A1[P]. 2000-05-17.
- [11] Sorochinsky AE, Petrenko AA, Soloshonok VS, et al. Regioselective oxyfunctionalization of bridgehead adamantane derivatives[J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(17): 5 995.
- [12] 史翔,张鸿,傅绍莲.一种金刚烷醇类化合物的制备方法,中国:102276375A[P]. 2011-05-31.
- [13] 朱华,邓祥,刘长路. 3-羟基-1-金刚烷甲酸的合成研究[J]. *化学工业与工程技术*, 2014, 35(4): 50.
- [14] 郭建维,谢炳玉,蔡璐.一种1,3-金刚烷二甲酸的制备方法,中国:101898958A[P]. 2010-07-16.
- [15] 孔黎春.金刚烷二取代衍生物的合成及应用开发研究[D]. 苏州:苏州大学,2006.

(收稿日期:2016-03-22 修回日期:2016-05-27)

(编辑:邹丽娟)