

他克林的合成研究*

张惠斌 周金培 黄文龙(南京 210009 中国药科大学新药研究中心)

摘要 目的:合成抗早老性痴呆药他克林。方法:以邻氨基苯甲酸为原料,经缩合、氯化、氨化反应,制得他克林。结果:每步反应均经改进,总收率达 40.7%。所得产品熔点、IR、¹HNMR 光谱数据,与文献报道值一致。结论:本工艺路线方法简单,原料易得,易工业化生产。

关键词 他克林;抗早老性痴呆;合成

Synthesis of Tacrine

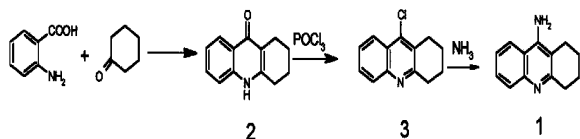
Zhang Huibin (Zhang HB), Zhou Jinpei (Zhou JP), Huang Wenlong (Huang WL) (New Drug Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize Tacrine, a new drug for the treatment of Alzheimer's disease. **METHOD:** With the 2-aminobenzoic acid as the starting material, Tacrine was synthesized via condensation-cyclization, chlorization and amination. **RESULTS:** Each step was modified and improved. The overall yields was 40.7%. The melting point and IR, ¹HNMR of the product prepared were identical as that of the reported one. **CONCLUSION:** The process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

KEY WORDS Tacrine, Alzheimer's disease, preparation

他克林(Tacrine, 1)的化学名为 1,2,3,4-四氢-9-氨基吡啶,其对早老性痴呆有疗效确切,是美国食品和药品管理局批准上市的第一个专用于治疗早老性痴呆的乙酰胆碱酯酶抑制剂,其上市引起世界多个制药公司对早老性痴呆药物研究的热潮^[1]。

他克林的合成路线有多条,专利路线^[2]以邻氨基苯腈为原料,与环己酮一步缩合制得他克林。但原料邻氨基苯腈的合成用价格昂贵的吡啶经多步反应制得,路线冗长,成本高。本文综合文献方法,经实验研究,选择国内价格便宜的邻氨基苯甲酸,经缩合、氯化、氨化三步反应,制得他克林。文献报道^[3] 1,2,3,4-四氢-9-吡啶酮(2)的合成以邻氨基苯甲酸与环己酮先在 120~140℃缩合,再在二苯醚介质中,于 220~240℃环合。我们利用环己酮沸点较高(b.p. 155℃),与水可形成共沸的特性,用过量的环己酮,同时作为反应原料和溶剂,在回流状态下经共沸带水与邻氨基苯甲酸反应,直接获得产物,收率 75.8%。从而避免了高温环合,操作方便。氨化反应中用浓氨水加碳酸氨作氨化剂,操作简便、易控制。本路线原料价廉易得,步骤短,总收率达 40.7%,宜工业化生产。



实验部分

熔点:在电热熔点仪上测定,温度计读数未校正,红外光

谱仪为 PE 983 型,核磁共振仪为 JEOL FX 90Q 型,元素分析仪为 CARLO ERBA 1106 型。

1,2,3,4-四氢-9-吡啶酮(2)的制备

将邻氨基苯甲酸 50g (0.33 mol), 环己酮 200 ml 投入 500 ml 二颈瓶中,搅拌加热回流带水,反应物逐渐由澄清析出黄色固体,5h 后冷却,过滤,丙酮洗涤,烘干得黄色固体 50.0g, mp 355~357℃, 收率 75.8%。红外光谱与 Sadtler 标准光谱 IR 52664K 一致。

9-氯-1,2,3,4-四氢吡啶(3)的制备

将 25.0g (0.025 mol) 和三氯氧磷 15 ml 放入 50 ml 反应瓶中,加热回流 1h,冷却,倒入碎冰 100g 中,并用浓氨水中和至 pH 8~9,析出淡灰绿色固体,过滤,水洗,烘干,用丙酮重结晶得白色固体 4.8g。mp 70~71℃(文献 70~71℃^[4]), 收率 87.8%。

9-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶(他克林,1)的制备

将 310.0g (0.046 mol) 和苯酚 10.0g (0.106 mol) 放入 100 ml 的反应瓶中,加入 12 ml 浓氨水和 2.0 g 碳酸氨,升温至 140℃ 反应 6h。冷却,将反应液倒入 100 ml 丙酮中,放置,析出浅黄色固体,过滤,丙酮洗涤,得他克林粗品。用甲苯重结晶得淡黄色结晶 5.5g, 收率 61.1%。mp 180~182℃(文献^[2] mp 180~182℃)。元素分析计算值 C 78.75%, H 7.12%, N 14.13%, 实测值 C 78.57%, H 7.15%, N 13.74%, 红外光谱和核磁共

* 江苏省自然科学基金资助(编号: BK97080)

振图谱与 SADTLER 标准光谱 IR 34477K,¹HNMR 20265 M 一致。

参考文献

- 1 Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, *et al*. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. JAMA, 1994, 271: 985.
- 2 Lee Thomas BK. Method for the preparation of 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine. Eur Pat Appl EP, 500,006.
- 3 Perkin WH, Sedgwick WG. Tetrahydroacridine, octahydroacridine, and their derivatives. J Chem Soc, 1924, 125: 2437.
- 4 Smalley RK. Haloquinolines. Heterocyclic Compound: Quinolines. 1977, 32: 319.

收稿日期: 2000 - 04 - 14