

塞曲司特(Seratrodast)的合成

黄家卫(杭州 310053 浙江中医学院)

摘要 目的: 合成塞曲司特并对其合成工艺进行改进。方法: 以庚二酸单乙酯为起始原料, 经氯化、付-克反应、还原、水解、缩合等步骤合成了塞曲司特。结果: 五步反应的总收率为 64%, 所得产物经熔点、红外光谱和核磁共振确证。结论: 此合成工艺可行, 具有工业化生产价值。

关键词 塞曲司特; 合成

Synthesis of seratrodast

Huang Jiawei(Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, 310053)

ABSTRACT OBJECTIVE: To Synthesize seratrodast and improve the synthetic process. **METHODS:** Seratrodast was synthesized by steps of Chlorization Friedel-Crafts reaction, reduction, hydrolysis and condensation from monoethyl pimelate.

RESULTS: The total yield was 64%. Chemical structure of the product was confirmed by melting point. IR and ¹HNMR.

CONCLUSION: This method was feasible and suitable for industry.

KEY WORDS Seratrodast, synthesis

塞曲司特(Seratrodast, 1), 化学名为(±)-7-(3, 5, 6-三甲基-1, 4-苯醌-2-基)-7-苯基庚酸, 是日本武田公司研制开发血栓素 A₂(TXA₂)受体拮抗剂, 于 1995 年首次在日本上市。临床上用于治疗支气管哮喘, 是这类药中第一个上市的药物, 国内尚未研制成功。

本文合成路线主要参考文献^[1], 以庚二酸单乙酯为原料, 通过氯化、付-克反应、还原、水解和缩合五步反应制成, 我们对反应作了如下改进: 第一步酰氯不经蒸馏直接投入下一步反应, 还原用硼氢化钾代替硼氢化钠, 使操作简化, 成本下降, 收率与文献^[1]相当。

实验部分

熔点采用毛细管法测定, 温度计未经校正, 红外光谱仪为日本 270-30 型, KBr 压片, 核磁共振仪为 Varian INOVA-

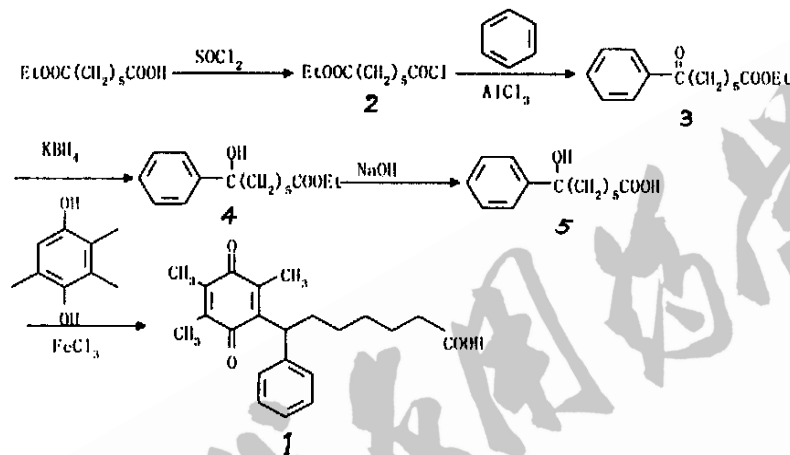
400, 溶剂为 CDCl₃。

1 6-乙氧羰基己酰氯(2)的制备

将氯化亚砷 65.5g(0.55mol) 加到庚二酸单乙酯 51.7g(0.275mol)、二氯甲烷 100ml 的混合液中, 加毕, 升温至 50℃, 搅拌 2h, 减压蒸除二氯甲烷和过量的氯化亚砷, 得无色液体, 直接投入下一步反应。

2 7-羟基-7-苯基庚酸(5)的制备

将上步制得的 2 于 5℃ 滴加到无水三氯化铝 72.8g(0.55mol) 和苯 77.5ml(1.1mol) 的悬浮液中, 约 40min 滴毕, 升温至 80℃ 搅拌反应 2h, 放冷, 倒入含浓盐酸 54ml 的碎冰 540g 中, 搅拌 20min, 用 200ml 乙酸乙酯提取, 提取液用饱和盐酸水洗, 回收溶剂后, 残留物溶于乙醇(275ml), 加浓硫酸(2.8ml) 于 80℃ 搅拌 2h, 放冷, 加入碳酸氢钠溶液, 减压蒸除



乙醇,用乙酸乙酯提取,提取液用盐水洗,再用无水硫酸镁干燥,过滤,蒸除溶剂得 3,溶于 427ml 甲醇中,冷至 0°C ,分批加入硼氢化钾 17.8g (0.33mol),约 10min 加毕,继续搅拌 40min,蒸除甲醇,加入 400ml 水,用 550ml 乙酸乙酯提取,提取液用盐酸洗,干燥后,蒸除溶剂得黄色油状物 4。加入四氢呋喃 275ml 和 2.5N 氢氧化钠 275ml 于 70°C 搅拌反应 3h,放冷,加入异丙醚 275ml 提取水层。水层用 4N 盐酸调至 pH 3~4,再用 700ml 乙酸乙酯提取。提取液依次用水洗、盐水洗,干燥后,蒸除溶剂得 55g 油状物 5,收率 90%。

3 塞曲司特(1)的制备

将三氟化硼乙醚 10.9g (0.075mol) 于 60°C 滴入 55g (0.25mol)、2,3,6-三甲基氢醌 38.6g (0.253mol) 和甲苯 780ml 的溶液中,于 60°C 继续搅拌反应 2h,减压蒸除甲苯,残留物溶于四氢呋喃 535ml,于室温加入 1.5N 三氯化铁溶液

535ml,搅拌 30min 后,减压蒸除 THF,残留液用乙酸乙酯 860ml 提取。有机层分别用饱和盐水和水洗,干燥,过滤,乙酸乙酯洗。蒸除乙酸乙酯,残留物用无水乙醇重结晶二次得黄色结晶 1 45g,收率 71%,mp: $128\sim 129^\circ\text{C}$ 。(文献[Shirai M, Kato K, Terao S, et al. Quinones. 4. novel eicosanoid antagonists: Synthesis and pharmacological evaluation. J. Med. Chem. 1989; 32: 2214]mp $128\sim 129^\circ\text{C}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1700, 1440, 1260 (羧酸-COOH), 1640 (醌 $\text{C}=\text{O}$), 1600, 1500 (Ar $\text{C}=\text{C}$), 720 (Ar-H), 2850, 1460 ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 1.23~1.66 (6H, m), 1.96 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09~2.24 (2H, m), 2.33 (2H, t), 4.29 (1H, t), 7.14~7.27 (5H, m), 10.5 (H, bs)

收稿日期: 2001-03-26