

盐酸美利曲辛的合成

曹建军, 李青山* (山西医科大学药学院, 太原 030001)

摘要:目的 合成盐酸美利曲辛。方法 以邻苯甲酰苯甲酸为起始原料, 经还原、酯化、甲基化、环合、氧化、缩合、脱水成盐等 7 步反应得到盐酸美利曲辛。结果 目标化合物经红外光谱、核磁共振氢谱、质谱等确证其化学结构。结论 打通了盐酸美利曲辛的合成路线, 对工艺进行了优化改进。

关键词: 盐酸美利曲辛; 抗抑郁药; 合成

中图分类号: R916.62

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2009)02-0125-02

Synthesis of Melitracen Hydrochloride

CAO Jianjun, LI Qingshan* (School of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize melitracen hydrochloride. **METHODS** The target compound was prepared from o-benzoylbenzoic acid as a starting material via seven steps including reduction, esterification, methylation, cyclization, oxidation, condensation, anhydration and saltization. **RESULTS** The structure of the compounds was confirmed by IR, NMR and MS. **CONCLUSION** Some improvements for the synthesis of melitracen hydrochloride were made and the synthesis route was feasible.

KEY WORDS: melitracen hydrochloride; antidepressant; synthesis

盐酸美利曲辛(melitracen hydrochloride)化学名为 10,10-二甲基-9-γ-二甲基氨基丙基-9,10-二氢蒽醌盐酸盐, 是一种三环类抗抑郁剂, 盐酸美利曲辛和小剂量氟哌噻吨在治疗上有很好的协同效应而在不良反应方面则有明显的拮抗效应, 其复方制剂能有效地抗抑郁、抗焦虑, 改善躯体症状^[1]。

虽然国外文献对盐酸美利曲辛的合成已有报道^[2], 但对该药物全合成涉及的不多, 盐酸美利曲辛的中间体 10,10-二甲基蒽酮在已报道的制备方法中, 有的需要柱色谱分离, 有的需要高压条件。为此, 笔者对其合成方法进行改进, 以邻苯甲酰苯甲酸为起始原料, 经过还原、酯化、格氏反应、环化、氧化、缩合、脱水成盐 7 步反应制备了盐酸美利曲辛。本

方法具有原料易得, 反应步骤较简单, 后处理较方便, 收率较高, 质量好等优点, 实现了盐酸美利曲辛的国产化, 合成路线见图 1。

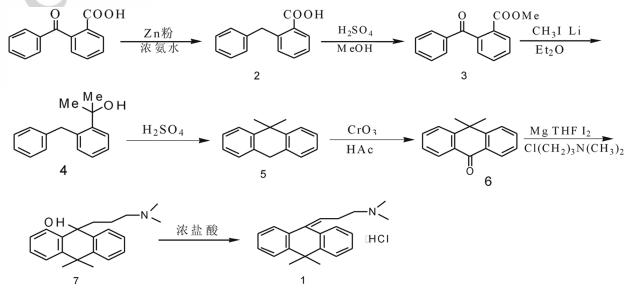


图 1 盐酸美利曲辛合成路线图

Fig 1 Route for preparing melitracen hydrochloride

1 主要试剂和仪器

邻苯甲酰苯甲酸为 ACROS 商品; 乙醚和四氢

作者简介: 曹建军, 男, 硕士, 工程师 Tel: (0351) 4135243 E-mail: caojianjun001@163.com
博士生导师 Tel: (0351) 4690322 E-mail: qingshanl@yahoo.com

* 通讯作者: 李青山, 男, 博士, 教授,

呋喃分别经无水硫酸镁、金属钠干燥,重蒸处理;其他试剂均为市售 AR。Finnigan LCQ 质谱仪; Varian INOVA-300 核磁共振仪(TMS 作内标,DMSO- d_6 作溶剂);WRS-1 数字熔点仪(温度计未经校正)。

2 邻苄基苯甲酸(2)的制备

在 1 000 mL 三口瓶中加入邻苯甲酰苯甲酸 75 g(0.332 mol),浓氨水 500 mL,硫酸铜 15 g,水 150 mL,分批加入锌粉 150 g(2.29 mol),后升温至 85 °C 反应 72 h,冷却过滤,滤液用盐酸调 pH=3.0,析出大量固体,过滤,滤饼以 5% 碳酸钠溶液溶解,过滤除去不溶物,滤液以浓盐酸调 pH=3.0,析出大量白色固体,过滤,固体加入 36.5% 乙酸溶液 200 mL,加热近沸,再滴加冰醋酸,加热到固体全溶解,过滤,滤液封口放置,冷却,析出固体过滤,滤出并水洗,干燥得 50 g。mp116~117 °C,收率 71%。文献^[3] mp117 °C,收率 50%。

3 邻苄基苯甲酸甲酯(3)的制备

在 250 mL 三口瓶中加入化合物(2)40 g(0.187 mol),甲醇 100 mL,浓硫酸 2 mL 搅拌溶解,反应升温回流 6 h,室温反应过夜,旋蒸除去溶剂,残余物加入 200 mL 乙醚溶解,加水洗涤,有机层以 5% NaOH 溶液洗涤,再水洗,无水 $MgSO_4$ 干燥,浓缩得 41 g 油状物。收率 93.8%。

4 2-苄基- α,α -二甲基苯甲醇(4)的制备

在三口反应瓶中加入绝对无水乙醚 500 mL,金属锂 6 g(0.870 mol)和少量碘,滴加少许碘甲烷,稍加热引发,滴加碘甲烷 71 g(0.5 mol),保持自然回流,使金属锂反应完毕,过滤,滴入 22.6 g(0.1 mol) 化合物 3 的 100 mL 无水乙醚溶液中,加热回流 3 h,冷却,倒入氯化氨的冰水液中,搅 30 min,分出有机层,水相用乙醚萃取,合并有机层,干燥,过滤,浓缩得 21 g 油状物。用石油醚结晶得 19.8 g 白色固体。mp64~66 °C 收率 87.6%。文献^[4]:mp66~67 °C,收率 96.9%。

5 9,9-二甲基-9,10-二氢蒽酮(5)的制备

在 250 mL 三口反应瓶中加入 70% 硫酸 90 mL,慢慢滴加 18 g(0.5 mol) 化合物 4 的乙醚溶液,加毕,室温反应 12 h。将反应物倒入 500 mL 水中,用甲苯萃取,有机层用水洗,5% 碳酸钠溶液洗最后再水洗,干燥,采用油泵减压蒸馏,收集 bp115~120 °C (1 mmHg)的馏分,得 13 g 油状物。收率 78.5%

6 10,10-二甲基蒽酮(6)的制备

取上步反应油状物 13 g(0.063 mol),冰醋酸 130 mL 加入反应瓶中,升温至 55~58 °C,将 10 g

(0.1 mol) 三氧化铬溶于 450 mL 冰醋酸溶液(50%)中,滴加至反应瓶中,滴加完毕于 55~58 °C 反应 4 h,旋蒸除去溶剂,残余物加入水 130 mL,搅拌稍加热,使固体全分散开,再加水 130 mL,搅拌 10 min,过滤,水洗,固体用二氯甲烷萃取,有机层水洗,干燥,浓缩至干,残余物用乙醇-水(3:1)重结晶,得 10.2 g 白色针状晶体。收率 73.5%。mp99~101 °C。文献^[4] mp101~102 °C。

7 10,10-二甲基-9- γ -二甲基胺丙基-9-蒽醇(7)的制备

将 1.35 g(0.056 mol) 镁屑、50 mL 无水四氢呋喃和 3 粒碘加入反应瓶中,略微加热,加入 6.84 g(0.056 mol) N,N-二甲基-3-氯丙胺,加料完毕,升温回流 2 h,冷却至室温;将 8.3 g(0.038 mol) 化合物 6 加入上述溶液中,室温搅拌 30 min,加入 35 mL 水,分出有机相,水相用 35 mL 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥,浓缩至干,得到 10.1 g 化合物 7,收率 87.1%,mp85~87 °C。

8 盐酸美利曲辛(1)的制备

将 10 g(0.032 mol) 化合物 7 23.5 mL 二氯甲烷和 6.7 mL 浓盐酸加入反应瓶中,升温回流 1 h,冷却至室温,浓缩至干;向残余物中加入 26.7 mL 丙酮,加热溶解,热滤,室温静置析出固体,过滤,少许丙酮洗涤,得到 7.3 g 盐酸美利曲辛,收率 68.6%,mp246~248 °C。(文献^[2] mp245~248 °C,收率 50%)。纯度 99.6% (HPLC 归一化法)。元素分析($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$) 实测值%(理论值,%): C77.08(76.92), H8.02(7.99), N4.33(4.27), Cl10.75(10.81)。MS-ESI m/z : 292 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (DMSO) δ : 1.53(s,6H), 2.76(s,6H), 2.96(q,2H), 3.30(t,2H), 6.06(t,1H), 7.28(m,1H), 7.31(m,1H), 7.33(m,1H), 7.36(m,1H), 7.53(m,2H), 7.57(m,1H), 7.61(d,d,1H), 11.14(brs,1H)。

REFERENCES

- [1] WANG L Q. Deanxin(黛安神)[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志),1999,8(2):118-119.
- [2] TORKIL O, HOLM. Dihydroanthracene compounds; US3177209 [P]. 1965-04-06.
- [3] DIRSTINE P H, BERGSTROM F W. Some potassium amide-activated phenylations in liquid ammonia[J]. J Org Chem, 1946, 11, 55-59.
- [4] DAVIS M A, WINTHROP S O, THMOAS R A, et al. Anticonvulsants. I. Dibenzo[a,d]cycloheptadiene-5-carboxamide and related compounds[J]. J Med Chem, 1964, 7(1):88-94.

收稿日期:2008-05-16