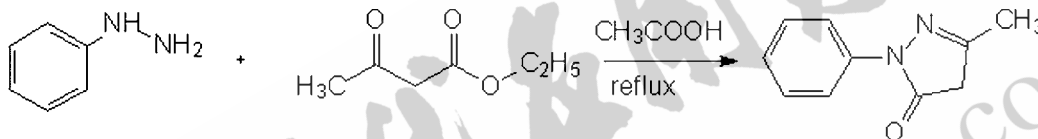


依达拉奉的合成

姚爱平(浙江大学药学院,浙江 杭州 310031)

依达拉奉是一种强效自由基清除剂,能有效地避免脑缺血所致的损伤,因此能用于治疗有缺血倾向的脑栓塞,应用范围较肝素、阿加曲班等抗凝血药物和尼莫地平抗血管药物更广泛,临床使用安全性高。另外,依达拉奉对心脏有保护作用,能有效抑制左心室肌细胞肌酸激酶活性的丧失,所以能用于心肌缺血再开通损害。本品已于2001年初首次在日本上市。

根据文献报道,依达拉奉的制备方法主要有三种:1. 苯



1 实验部分

1.1 仪器及试剂

X-4 型双目视显微熔点仪;JB-2 型磁力搅拌器;冰醋酸(余杭高晶精细化工有限公司,分析纯),无水乙醇(余杭高晶精细化工有限公司,分析纯),乙酰乙酸乙酯(中国五联化工厂,化学纯),苯肼(上海试剂三厂,分析纯)

1.2 制备方法

在100mL三口烧瓶中加入15mL乙酸,7.35g(0.068mol)苯肼,搅拌滴加9.25g(0.0711mol)乙酰乙酸乙酯,加毕,回流反应4h,TCL显示原料消失,停止反应,减压回收溶剂乙酸,残留物为红棕色油状物,加入15mL无水乙醇及少量活性碳回流脱色,趁热过滤,滤液用冰水冷却,析出淡黄色固体,过滤,固体用15mL乙醇重结晶后,60℃干燥,得5.95g,产率为50.3%,mp 128~130℃(文献值^[4];mp 127~131℃)。

肼与乙酰乙酸乙酯在乙醇中反应制得^[1];2. 盐酸苯肼与乙酰乙酸乙酯在水介质中反应制得^[2];3. 苯肼与乙酰乙酸甲酯在乙酸中反应制得^[3,4]。其中方法3中乙酰乙酸甲酯价格较高,所以我们参照方法1,并对实验条件如溶剂、反应温度等进行了多次的探索,发现用无水乙醇作溶剂时反应时间较长,转化率较低,而采用冰醋酸作溶剂时,反应时间缩短至4h,收率达50.3%。

¹H NMR: 7.84ppm(t, J=8.2Hz, 2H); 7.38ppm(t, J=7.9Hz, 2H); 7.17ppm(t, J=7.5Hz, 1H); 3.38ppm(s, 2H); 2.15ppm(s, 3H)。

元素分析: 测定值: C(68.79, 68.71); N(16.30, 16.35); H(5.87, 5.80); 计算值: C(68.95); N(16.08); H(5.79)。

质谱: m/z(相对丰度): 51(38.2); 77(83.1); 91(69.6); 105(40.6); 132(13.6); 174(100)。

参考文献

- [1] Preparation of 2-pyrazoline-5-one derivatives as prophylactic and therapeutic agents for circulatory disorders. Nishi, Hiroyoshi; Watanabe, Toshiki; Yuki, Satoshi; Morins, Yasuhiro; Lseki, Katsuhiko; Sakurai, Hiroko (Mitsubishi Chemical Industries Co. Ltd.) Eur. Pat. Appl. EP 208, 874 (Cl. C07D231/26), 21 Jan 1987, JP Appl. 85/105, 798, 20 May 1985; 25pp.

- [2] Acetoacetic acid amides. Willy Mueller(to CIBA Ltd.) U. S. 2,615,917, Oct. 28,1952.
- [3] 1-Phenylpyrazolones by reactiong of phenylhydrazine-N-sulfo-
nic acids with β -keto acid alkyl esters. Berthold, Codigger
(Hoechst A. -G.) Ger. Offen. DE 3,416,203 (Cl. D231/26).

07 Nov 1985, Appl. 02 May 1984; 10pp.

- [4] ZHANG Si-gui(章思规). Handbook of Practical Fine Chemis-
try . Beijing: Chemical Industry Publishing House, 1728-
1729. (in Chinese)

收稿日期:2003-05-30