

文章编号:2095-7386(2020)02-0035-04

DOI:10.3969/j.issn.2095-7386.2020.02.007

一种改进的氟普唑仑合成方法

李世伟,曾志伟,王鹏祥,洪 恋,关金涛
(武汉轻工大学 化学与环境工程学院,湖北 武汉 430023)

摘 要:氟普唑仑是一种在临床上应用较为广泛的镇静、催眠、抗抑郁药,毒副作用小。以2-氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(II)为起始原料,经氯乙酰化、环化、硫化、再与乙酰肼反应关环即可得到氟普唑仑(I)。改进后的合成路线步骤少,操作简单,条件温和,反应时间大大缩短,总产率可达53.5%,纯度可达99%以上。

关键词:氟普唑仑;硫化;乙酰肼;改进

中图分类号:R 971⁺.3

文献标识码:A

An improved method for synthesizing flualprazolam

LI Shi-wei, ZENG Zhi-wei, WANG Peng-xiang, HONG Lian, GUAN Jin-tao

(School of Chemical and Environment Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

Abstract: Flualprazolam is a sedative, hypnotic and antidepressant drug widely used in clinics with little toxic and side effects. The target product flualprazolam (I) was obtained using 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzophenone (II) as the starting material, and then via chloroacetylation, cyclization, sulfidation, and then ring closure with acethydrazide. The improved synthetic route has the characteristics of short steps, easy operation, mild conditions, greatly shortened reaction time, total yield can reach 53.5%, and purity can reach more than 99%.

Key words: flualprazolam; sulfidation; acethydrazide; improvement

1 引言

苯二氮卓类药物^[1-3]是一类对中枢神经系统具有选择性抑制、能引起镇静和催眠作用的药物,其毒副作用小,已经替代了第一代巴比妥类药物,广泛用于临床上镇静、催眠、抗抑郁。氟普唑仑结构式如图1所示。

氟普唑仑(Flualprazolam)^[4-6],化学名为8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3- α]苯并二氮杂卓,是一种典型的苯二氮卓类中枢神经系统抑制药物,比传统的依替唑仑、阿普唑仑等药性

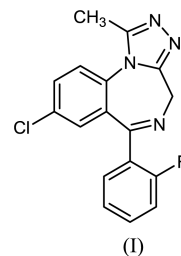


图1 氟普唑仑结构式

副作用小,可以治疗各种原因引起的睡眠障碍,在临床上具有更广泛的应用。目前,文献与专利报道^[7-10]的氟普唑仑的合成是以2-氨基-5-氯-2'-氟二

收稿日期:2020-02-26.

作者简介:李世伟(1998-),男,本科生,E-mail:1125364902@qq.com.

通信作者:关金涛(1981-),男,博士,副教授,E-mail:317599814@qq.com.

苯甲酮(II)为起始原料经氯乙酰化得到中间体 2-氯乙酰氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(III),中间体(III)在乌洛托品和碳酸铵存在下关环得到中间体 7-氯-5-(2-氟苯基)-3H-1,4-苯并二氮卓-2-酮(IV),中间体(IV)经甲胺化得到中间体(V),再亚硝化反应得到中间体(VI),最后与乙酰肼反应关环得到氟普唑仑(I,图2),反应总共需要五步。该合成方法存在步骤较多,反应条件较为苛刻,反应过程难以控制,收率比较低,生产成本高等问题。在本文中,笔者对目前报道的合成路线最后关键几步进行了改进和优化,同时对前面部分合成条件进行了探索和优化,改进后的反应路线缩短为四步,反应条件温和,产率提高,其合成路线如图3所示。

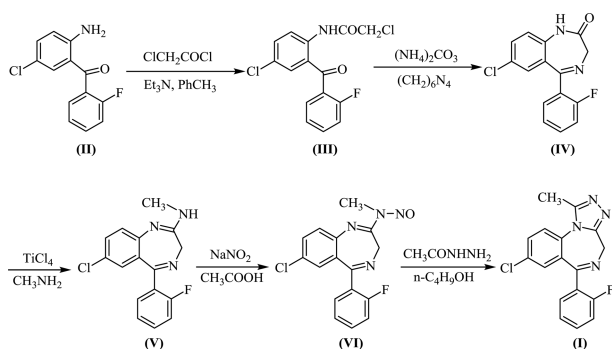


图2 已报道的氟普唑仑合成路线图

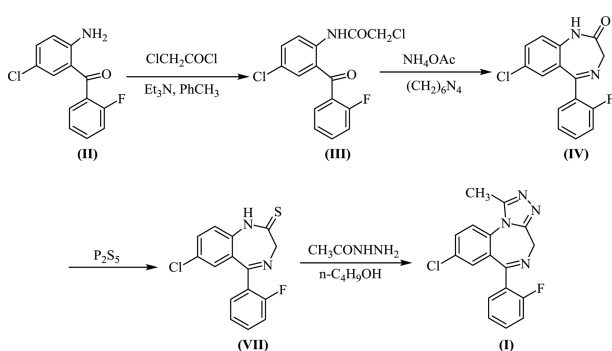


图3 改进后的氟普唑仑合成路线图

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Thermo 公司 330FT-IR 型红外光谱仪;Varian 公司 INOVO 400M Hz 核磁共振仪(TMS 内标,CDCl₃ 为溶剂);北京泰克公司 X-4 型数字显微熔点仪;ZF-8 暗箱紫外分析仪;D 系列电动恒速搅拌器;DF-101S 集热式磁力搅拌器;Agilent 1200 高效液相色谱仪。

2-氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(山东西亚化学工业有限公司,99%);氯乙酰氯(上海阿拉丁生化科

技股份有限公司,98%);碳酸铵、醋酸铵、乌洛托品、三乙胺、二乙胺、五硫化二磷、乙酰肼均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,分析纯;甲苯、正丁醇、乙醇、乙二醇二甲醚(DME)、二氯甲烷、冰醋酸、石油醚、乙酸乙酯、碳酸氢钠均购自天津科密欧试剂有限公司,分析纯。

2.2 氟普唑仑(I)的合成

2.2.1 2-氯乙酰氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(III)的合成

往 250 mL 三口烧瓶中依次加入 24.9 g(0.1 mol) 2-氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(II),20 mL(0.15 mol,1.5 equiv)三乙胺和 100 mL 甲苯。将反应体系加热至 45 °C,开始缓慢滴加 13.4 g(0.12 mol,1.2 equiv)氯乙酰氯的甲苯(15 mL)溶液,滴毕,继续反应 2 h。冷却,分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠(30 mL×2),H₂O(30 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,粗品用乙醇重结晶,真空干燥得到淡黄色固体 III 30.2 g(92.7%),m.p.: 94—97 °C(文献值^[10]95—97 °C)。

2.2.2 7-氯-5-(2-氟苯基)-3H-1,4-苯并二氮卓-2-酮(IV)的合成

往 250 mL 三口烧瓶中依次加入 30 g(0.08 mol) III,28 g(0.2 mol,2.5 equiv) 乌洛托品,15.4 g(0.2 mol,2.5 equiv) 醋酸铵和 150 mL 甲苯。加热回流反应 2 h,冷却,分出有机层,用 H₂O(50 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,粗品用乙醇重结晶,真空干燥得到淡黄色固体 IV 19.8 g(85.6%),m.p.: 205—207 °C(文献值^[11]208 °C)。

2.2.3 7-氯-1,3-二氢-5-(2-氟苯基)-2H-1,4-苯并二氮卓-2-硫酮(VII)的合成

往 250 mL 三口烧瓶中依次加入 28.8 g(0.1 mol) IV,18 g(0.08 mol,0.8 equiv) 五硫化二磷,15 g(0.18 mol,1.8 equiv) 碳酸氢钠和 100 mL 乙二醇二甲醚。氮气保护下加热回流反应 4 h,冷却,旋蒸除去溶剂,往剩余物中加入 80 mL 10% 碳酸钠溶液,搅拌 20 min,二氯甲烷萃取(60 mL×3),合并后的二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,粗品用乙醇重结晶,真空干燥得到淡黄色固体 VII 27.7 g(91.3%),m.p.: 223—225 °C。

2.2.4 氟普唑仑(I)的合成

往 250 mL 三口烧瓶中依次加入 24.4 g(0.08 mol) VII,9 g(0.12 mol,1.5 equiv) 乙酰肼和 100 mL 正丁醇。加热回流反应 8 h,冷却,旋蒸除去溶剂,往剩余油状物中加入 20 mL 乙醇搅拌溶解,加水析出

固体。固体依次用 100 mL 水和 100 mL 石油醚搅拌洗涤 1 h,抽滤,真空干燥得到淡黄色固体 I 19.3 g (73.8%)。m. p.: 203—205 °C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.69, 7.67 (dd, JH-H = 7.6 Hz, 1 H, C10H), 7.64, 7.62 (dd, JH-H = 8.8Hz, 1 H, C14H), 7.49-7.45(m, 1H, C15H), 7.41(d, JH-H = 8.8Hz, 1 H, C11H), 7.34(d, JH-H = 2.4Hz, 1 H, C8H), 7.06-7.01(m, 1H, C16H), 5.54(d, JH-H = 12.8Hz, 1 H, H1), 4.12(d, JH-H = 12.8Hz, 1 H, H2), 2.64(s, 1H, CH_3)。如图 4 所示。

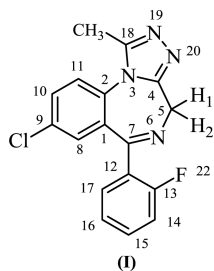


图 4 氟普唑仑(I)

3 结果与讨论

3.1 化合物 III 合成条件的优化

由表 1 可以看出,随着氯乙酰氯的比例增加时,化合物 III 的产率也会有明显的上升,当氯乙酰氯为 1.2 当量时,综合考虑最佳。将碱换为二乙胺时,反应产率有所降低,采用无机碱碳酸氢钠时,产率只有 80.5%,可能是由于无机碱溶解性较差。将反应溶剂换成乙腈和三乙胺产率均有所降低,并且用三乙胺为溶剂反应体系颜色较深,产品纯度较低。

表 1 化合物 III 的合成条件优化

序号	溶剂	当量 (ClCH_2COCl)	碱	产率/%
1	甲苯	1.0	三乙胺	88.5
2	甲苯	1.2	三乙胺	92.7
3	甲苯	1.5	三乙胺	93.2
4	甲苯	1.2	二乙胺	90.8
5	甲苯	1.2	NaHCO_3	80.5
6	CH_3CN	1.2	三乙胺	86.7
7	三乙胺	1.2	三乙胺	83.4

3.2 化合物 IV 合成条件的优化

由表 2 可以看出,重复文献^[11]方法时,化合物 IV 的产率为 76.4%,与文献基本一致,当换成乙腈和甲苯时,反应产率有所升高,同时反应时间缩短为 2 h,可能由于回流温度升高反应速度和溶解性均有提升。

将碳酸铵换为醋酸铵时,产率上升到 85.6%。

表 2 化合物 IV 的合成条件优化

序号	溶剂	铵源	产率/%
1	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	76.4a
2	CH_3CN	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	79.2
3	甲苯	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	82.3
4	甲苯	NH_4OAc	85.6

a: 反应温度 80 °C, 反应时间 6 h.

3.3 化合物 VII 合成条件的优化

以五硫化二磷为硫化试剂将化合物 IV 中羰基氧硫化得到硫酮 VII。由表 3 可以看出,当五硫化二磷从 0.5 当量增加到 0.8 当量时,产率明显有所提升,但增加到 1.0 当量时,反应体系比较黏稠,反应搅拌比较困难,导致反应产率有所下降。三乙胺和二乙胺作为碱时产率基本一样,采用无机碱碳酸氢钠时,产率有所提高。将溶剂甲苯换成 DME 时,产率提高至 91.3%,而采用乙腈时产率明显下降,并且反应体系颜色较深,后处理比较复杂。

表 3 化合物 VII 的合成条件优化

序号	溶剂	当量(P_2S_5)	碱	产率/%
1	甲苯	0.5	三乙胺	78.6
2	甲苯	0.8	三乙胺	86.5
3	甲苯	1.0	三乙胺	85.2
4	甲苯	0.8	二乙胺	85.5
5	甲苯	0.8	NaHCO_3	88.3
6	乙二醇二甲醚	0.8	NaHCO_3	91.3
7	CH_3CN	0.8	NaHCO_3	80.5

3.4 氟普唑仑 I 的合成

将硫酮 VII 与乙酰肼在正丁醇中环合得到目标化合物氟普唑仑。采用熔点和核磁共振氢谱对目标化合物进行了结构确认和表征,与文献^[7]资料报道一致,经 HPLC 检测纯度可达 99% 以上。

4 结论

以 2-氨基-5-氯-2'-氟二苯甲酮(II)为起始原料,经氯乙酰化、环化,硫化、再与乙酰肼反应闭环即可得到氟普唑仑(I),总收率可达 53.5%,纯度可达 99% 以上。经过改进和优化后的本合成路线具有步骤少,反应条件温和,操作简单,反应时间短,反应成本低,反应总产率高等优点。

参考文献:

[1] Boockvar K S. Reducing sedative-hypnotic med-

- ication use in older adults with sleep problems [J]. *Clinical Therapeutics*, 2016, 38 (11): 2330-2331.
- [2] Shi M M, Piao J H, Xu X L, et al. Chinese medicines with sedative-hypnotic effects and their active componets[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2016, 29:108-118.
- [3] 张妍,解军波,张彦青,等. 镇静催眠药物的主要作用机制研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(41):3906-3908.
- [4] 杨晓如,周杰毅,黎菊凤,等. 2016—2018 年我院住院药房第二类精神药品使用情况分析 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36 (2): 266-270.
- [5] Lasher T A, Fleishaker J C, Steenwyk R C, et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine [J]. *Psychopharmacology*, 1991, 104:323-327.
- [6] Gray S L, Lai K V, Larson E B. Drug-Induced cognition disorders in the elderly[J]. *Drug-Safety*, 1999, 21:101-122.
- [7] 杜鸿雁,晏晓军,尹坚英,等. 法庭科学用氟普唑仑及其制备方法和应用:中国,109608463 [P], 2019-04-12.
- [8] 郭俊峰,陈旭东,单晓燕,等. 1,4- 苯二氮卓-N-亚硝胺类中间体的制备方法及其应用:中国,103086986[P], 2015-11-04.
- [9] Fustero S, González J, del Pozo C. 1,4-Benzodiazepine N-Nitrosoamidines: Useful Intermediates in the Synthesis of Tricyclic Benzodiazepines[J]. *Molecules*, 2006, 11:583-588.
- [10] Cheng P, Zhang Q, Ma Y B, et al. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1, 4-benzodiazepine derivatives [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(13):3787-3789.
- [11] Gabin M M, Jouda J, Bernard L D, Elisabeth M, et al. One-pot microwave-assisted synthesis and antimalarial activity of ferrocenyl benzodiazepines [J]. *New Journal of Chemistry*, 2011, 35(11):2412-2415.