

文章编号:1674-2869(2011)10-00013-04

# 半富马酸喹硫平的合成

明 娟,杨艺虹<sup>\*</sup>,张 珩,张国龙

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**以邻氯硝基苯和硫代水杨酸为起始原料,水相中碱化缩合成 2-硝基 2-羧基二苯硫醚(2)后,通过铁粉还原成 2-氨基 2-羧基二苯硫醚(3),经 PPA 催化环合制得 10H-二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-11-酮(4),再通过产物 4 与三氯氧磷氯化、与哌嗪缩合、与侧链 2-(2-氯乙氧基)乙醇(6)缩合成得喹硫平(5),最后在乙醇中成盐合成得半富马酸喹硫平(1),总收率 47.60%,结构经 IR 和 <sup>1</sup>H NMR 确认.

**关键词:**抗精神病药;半富马酸喹硫平;合成工艺

**中图分类号:**TQ177.5

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2011.10.004

## 0 引 言

半富马酸喹硫平(Quetiapine Hemifumarate, 1),化学名为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓半富马酸盐,由英国阿斯利康公司研制,是美国 FDA 于 1997 年批准在美国上市的一线非典型抗精神病药. 2000 年国产喹硫平被批准上市,同年进口喹硫平也在国内注册,2001 年在国内上市<sup>[1]</sup>,该药可阻断脑内多巴胺和 5-羟色胺等多种神经递质受体<sup>[2]</sup>,具有较强的抗精神病作用,同时不会引起椎体外系副作用<sup>[3]</sup>,口服吸收良好,代谢完全<sup>[4]</sup>,临床作为治疗精神分裂症的基本药物.

通过查阅文献,喹硫平(5)的合成路线主要有如下几条:a. 以 2-氨基二苯硫醚(7)和氯甲酸苯酯(8)为起始原料,经 N 酰化反应,多聚磷酸(PPA)催化环合,三氯氧磷氯化,再分别与哌嗪和侧链 2-(2-氯乙氧基)乙醇(6)缩合生成产物 5<sup>[5]</sup>;b. 以 7 和 8 为起始原料,经 N 酰化反应、N-(2-羟基乙基)哌嗪缩合、PPA 环合、三氯氧磷氯化、与二甘醇反应生成产物 5<sup>[6]</sup>;c. 以 7 和三光气为起始原料,反应生成 2-异氰酸基二苯硫醚;经 PPA 催化环合、三氯氧磷氯化后,再分别与哌嗪和 6 缩合生成产物 5<sup>[7]</sup>;d. 以邻氯硝基苯和硫代水杨酸为起始原料,水相中缩合反应生成产物 2;再经硫酸亚铁还原、浓硫酸脱水环合、三氯氧磷氯化后与羟乙基氧乙基哌嗪缩合生成产物 5<sup>[8]</sup>.

笔者对以上路线进行研究改进,选用邻氯硝

基苯和硫代水杨酸为原料,水相中碱化缩合成硫醚(2)后,通过铁粉还原,PPA 催化环合制得母核 4,再经三氯氧磷氯化后分别与无水哌嗪和 6 缩合得到产物 5,最后在乙醇中与富马酸成盐得到产物 1. 其中制备母核 4 的路线涉及烃化、还原和脱水缩合三步反应,以便宜易得的邻氯硝基苯代替邻氯硝基苯为原料,以工业铁粉和稀盐酸代替硫酸亚铁为还原剂,均可以有效的降低反应成本;并以 PPA 代替浓硫酸为脱水剂,有效地提高了反应的收率;同时采用均匀设计对部分反应条件进行了优化,使制备 4 的三步反应总收率为 87.36%. 另外,由 4 制备产物 5 的三步反应连续操作完成,也使操作大大简化,提高了收率,降低了成本.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

仪器:RY-1 型熔点仪(天津市分析仪器厂)、RE-2000A 型旋转蒸发仪(巩义市予华仪器有限公司),SHZ-DⅢ型循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂),ZF7 型紫外分析仪(巩义市予华仪器有限公司).

试剂:硫代水杨酸为工业品(质量分数>99%),邻氯硝基苯为工业品(质量分数>99%),2-(2-氯乙氧基)乙醇为工业品(质量分数>99%),铁粉为工业品(质量分数>99%),活性炭工业品(质量分数>99%),其他试剂均为化学纯.

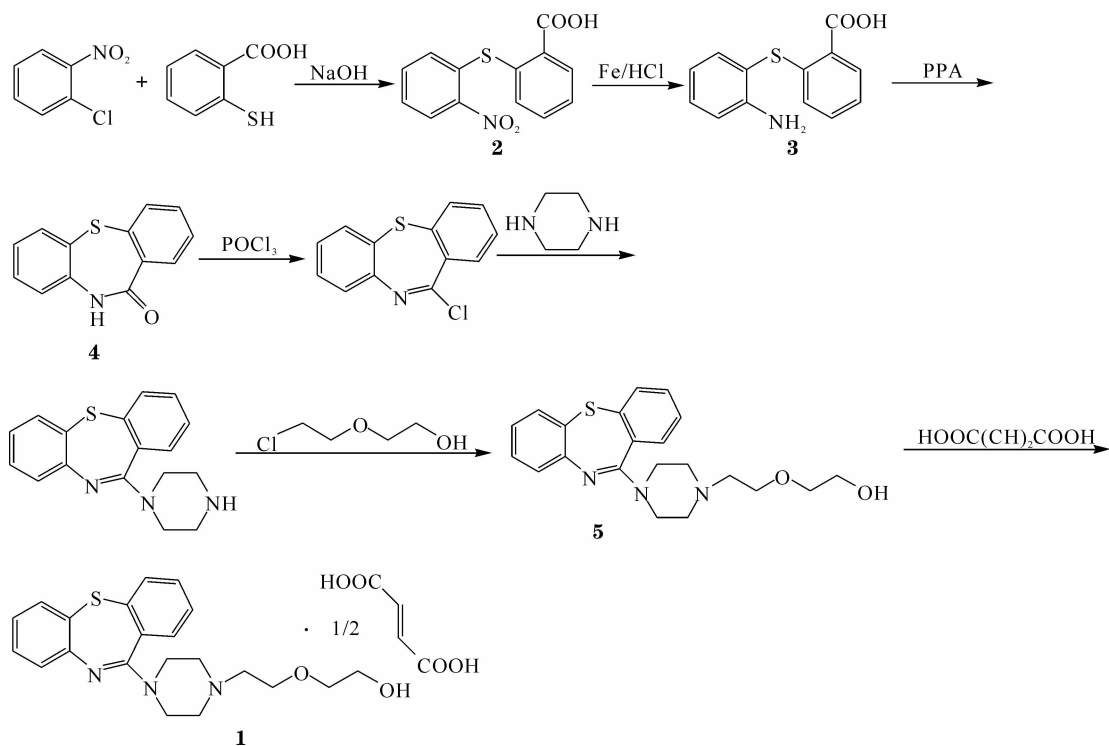
### 1.2 合成路线

合成路线如下反应式.

收稿日期:2010-09-01

作者简介:明 娟(1986-),女,湖北十堰人,硕士研究生.研究方向:药物合成.

指导老师:杨艺虹,女,教授,硕士研究生导师.研究方向:药物合成.\*通信联系人



### 1.3 2-硝基-2-羧基二苯硫醚(2)的制备

依次向 250 mL 三口瓶中加入 23.20 g (0.15 mol) 硫代水杨酸, 90 mL 氢氧化钠 (12 g, 0.30 mol) 水溶液, 升温至 40 °C, 加入 28.38 g (0.18 mol) 邻氯硝基苯, 回流反应 5 h. 反应毕, 乙酸乙酯萃取, 合并油层, 酸化, 抽滤, 滤饼水洗, 烘干, 生成 39.51 g 产物 **2**, mp. 160~164 °C (文献值<sup>[8]</sup>: mp. 166~169 °C), 收率 95.80%.

### 1.4 2-氨基-2-羧基二苯硫醚(3)的制备

依次向 500 mL 三口烧瓶中加入 22.41 g (0.40 mol) 已活化的铁粉, 80 mL 蒸馏水, 适量稀盐酸, 升温至 60~70 °C, 搅拌 30 min, 滴加 11.0 g (0.04 mol) **2** 的 200 mL 乙醇溶液, 回流反应 6 h. 反应毕, 碱化, 抽滤, 滤液酸化, 抽滤, 滤饼水洗, 烘干, 生成 8.82 g 产物 **3**, mp. 154~158 °C (文献值<sup>[8]</sup>: mp. 158~159 °C), 收率 90.00%.

### 1.5 10-H-二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-11-酮(4)的制备

依次向 100 mL 三口瓶中加入 2.45 g (0.01 mol) **3**, 7.8 mL PPA, 100~120 °C 反应 4 h. 反应毕, 冷却至室温, 加入 70 mL 水, 抽滤, 烘干, 生成 2.24 g 产物 **4**, mp. 254~260 °C (文献值<sup>[8]</sup>: mp. 259~260 °C), 收率 98.55%. <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO), δ: 10.73 (s, 1H, NH), 7.68 (d, 1H, ArH), 7.57 (d, 1H, ArH), 7.54 (d, 1H, ArH), 7.49 (t, 1H, ArH), 7.45 (t, 1H, ArH), 7.37 (t, 1H, ArH), 7.23 (d, 1H, ArH), 7.15 (t, 1H,

ArH); IR (KBr, v/cm<sup>-1</sup>): 3 448, 1 649, 1 661, 1 425, 1 138, 756.

### 1.6 喹硫平(5)的制备

依次向 100 mL 三口瓶中加入 11.10 g (0.049 mol) **4**, 5.5 mL (9.02 g, 0.058 mol) 三氯氧磷, 5 mL N,N-二甲基苯胺, 11 mL 甲苯, N<sub>2</sub> 保护下回流反应 6.5 h. 反应毕, 加入适量冰水, 萃取, 分出甲苯层, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸除部分甲苯, 得黄色油状液体.

依次向上述油状液体中加入 10.32 g (0.12 mol) 无水哌嗪, 40 mL 乙醇, 加热回流反应 7 h. 反应毕, 反应液用适量水洗涤, 收集油层, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 得黄色油状滤液.

依次向上述滤液中加入 10.04 g (0.098 mol) 碳酸钠, 3.32 g (0.022 mol) 碘化钠, 6.13 g (0.049 mol) 2-(2-氯乙氧基)乙醇, 45 mL N-甲基吡咯烷酮, 加热回流反应 20 h. 反应毕, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取后, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压回收乙酸乙酯, 生成产物 **5** 的橙色油状物 14.11 g, 总收率为 75.19% (以 **4** 计). <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO), δ: 7.51 (d, 1H, ArH), 7.39 (d, 1H, ArH), 7.27~7.35 (m, 3H, ArH), 7.17 (t, 1H, ArH), 7.07 (d, 1H, ArH), 3.63~3.70 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.64~2.67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (s, 1H, OH).

### 1.7 半富马酸喹硫平(1)的制备

依次向 250 mL 三口烧瓶中加入 7.35 g

(0.019 mol)产物 **5**, 150 mL 无水乙醇, 1.5 g (0.13 mol)活性炭, 加热回流反应 0.5 h, 抽滤, 向滤液中加入 1.09 g(0.009 mol)富马酸, 加热回流反应 2 h. 反应毕, 缓慢冷却至 25~30 ℃, 有白色晶体析出, 抽滤, 无水乙醇洗涤, 50~60 ℃下真空干燥, 生成产物 **1** 的白色固体 7.07 g, mp. 170~172 ℃(文献<sup>[5]</sup>: 172~173 ℃), 收率 74.50%. <sup>1</sup>H NMR(d-DMSO), δ: 7.56(d, 1H, ArH), 7.41~7.48(m, 2H, COOH), 7.36~7.40(m, 3H, ArH), 7.19(t, 1H, ArH), 7.00(d, 1H, ArH), 6.89(t, 1H, ArH), 6.62(s, 2H, HC=CH), 3.55(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.50(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42(t, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.50(t, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.13(t, 1H, OH); IR (KBr, v/cm<sup>-1</sup>): 3 318, 2 944, 2 869, 1 735, 1 600, 1 458, 1 413, 1 130, 1 083, 745.

## 2 结果与讨论

### 2.1 摩尔比及反应时间对产物 **2** 的合成的影响

实验中发现, 原料投料摩尔比和反应时间对实验收率均有一定影响. 由“均匀设计法”得以下实验方案, 相关实验结果亦一并列于下表中[A: *n*(邻氯硝基苯: 硫代水杨酸), B: *n*(氢氧化钠: 硫代水杨酸), C: 反应时间(h)].

由表 1 可知, 收率较高的实验批次为 1 (95.8%). 增加邻氯硝基苯的投料量, 收率会升高; 当氢氧化钠的投料量过低时, 收率会较低, 但加大氢氧化钠投料量对反应没有太大作用; 此反应为水相回流反应, 5 h 基本反应完全, 再增加反应时间对收率没有明显影响.

表 1 实验方案与结果表

Table 1 The table of test plan and result

批次	A(摩尔比)	B(摩尔比)	C(摩尔比)	收率/%
1	1.2	2.0	5.0	95.8
2	0.9	3.5	7.0	87.9
3	0.8	2.5	3.0	79.8
4	1.3	3.0	8.0	83.8
5	1.1	4.0	4.0	72.9
6	1.0	1.5	6.0	73.3

故最终确定较优实验条件为: A(1.2); B(2.0); C(5.0), 即: *n*(邻氯硝基苯): *n*(硫代水杨酸): *n*(氢氧化钠)=1.2:1:2, 反应时间 5.0 h.

### 2.2 溶剂对产物 **5** 的合成的影响

保持其他条件不变, 在 *n*(4): *n*(POCl<sub>3</sub>)=1:1.2 的情况下, 考察 *V*(甲苯): *V*(三氯氧磷)不同配比对产物 **5** 的收率的影响, 具体实验情况见表 2 (表中收率为三步反应总收率, 以 **4** 计).

表 2 体积比对产物 **5** 收率的影响

Table 2 Effect of volume ratio on reaction yield for synthesizing **5**

批次	<i>V</i> (甲苯): <i>V</i> (三氯氧磷)	收率/%
1	1.0:1	46.57
2	1.5:1	57.63
3	2.0:1	75.19
4	2.5:1	75.10

由表 2 可知, 收率较高的试验批次为 3 (75.19%). 当 *V*(甲苯): *V*(三氯氧磷)<(2.0:1)时, 增加甲苯的投料量, 收率会升高, 当 *V*(甲苯): *V*(三氯氧磷)>(2.0:1)时, 增加甲苯的投料量, 实验收率不再有明显的提高, 但后处理的复杂程度及相关反应成本均有所提高. 故最终确定较优实验条件为: *V*(甲苯): *V*(三氯氧磷)=2.0:1.

### 2.3 摩尔比对产物 **5** 的合成的影响

保持其它反应条件不变, 考察无水哌嗪的用量变化时对产物 **5** 的收率的影响, 具体实验情况见表 3(表中收率为三步反应总收率, 以 **4** 计).

由表 3 可知, 收率较高的试验批次为 4 (75.19%). 当 *n*(4): *n*(无水哌嗪)<(1:2.5)时, 增加无水哌嗪的用量, 实验收率有明显的提高, 但当 *n*(4): *n*(无水哌嗪)>(1:2.5)时, 增加无水哌嗪的用量, 实验收率略有降低, 但反应成本却有所提高. 故最终确定较优实验条件为: *n*(**4**): *n*(无水哌嗪)=1:2.5.

表 3 摩尔比对 **5** 收率的影响

Table 3 Effect of mole ratio on reaction yield for synthesizing **5**

批次	<i>n</i> (4): <i>n</i> (无水哌嗪)	收率/%
1	1:1.0	43.14
2	1:1.5	43.26
3	1:2.0	63.63
4	1:2.5	75.19
5	1:3.0	71.00

### 2.4 催化剂及反应时间对产物 **5** 的合成的影响

保持其它反应条件不变, 考察催化剂及反应时间对产物 **5** 的收率的影响, 具体情况见表 4(表中收率为三步反应总收率, 以 **4** 计).

由表 4 可知, 收率较高的试验批次为 4 (75.19%), 在没有碘化钠存在条件下回流反应 30 h, 实验收率才能达到 72.50%, 而在有碘化钠存在条件下回流反应 20 h, 即可达到 75.19% 收率, 这是由于卤代烷的亲核取代活性 I>Br>Cl, 碘化钠可引发反应, 因此大大提高了反应效率, 同时, 在都加入碘化钠为引发剂的条件下, 反应时间为 20 h 时, 反应收率最高.

表 4 催化剂对产物 5 收率的影响

Table 4 Effect of catalyst on reaction yield for synthesizing 5

批次	回流 温度/℃	催化剂	反应 时间/h	收率 /%
1	110	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30	72.50
2	110	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> +NaI	15	54.37
3	110	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> +NaI	18	69.81
4	110	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> +NaI	20	75.19
5	110	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> +NaI	22	74.63

故最终确定较优实验条件为：催化剂为 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>+NaI；反应时间是 20 h.

3 结 语

本研究在综合相关参考文献的基础上,对喹硫平的合成工艺进行分析和改进,通过大量的平行实验,进行反应条件的优化,提出了可行的工业化生产工艺.

本工艺路线简单稳定,所用原料试剂价廉易得,除了 4 的氯代需要无氧条件以外,其他反应步骤都没有特殊操作要求,对半富马酸喹硫平的工

业化生产具有一定的指导意义.

参考文献:

[1] 赵靖平,朱荣华,奎硫平. 一种新的非典型抗精神病药[J]. 国外医学精神病学分册,2000,2(7):36.

[2] Small J G,Ronald C, Lonni R S. Quetiapine: a new typical Antipsychotics [J]. Arch Gen Psychiatry, 1997,54(6):546-571.

[3] 吴泉. 抗精神分裂症药[J]. 国外医药,1998,19(2):272-273.

[4] 张兰华,宋瑞华,范武峰. 喹硫平治疗精神病的现状分析[J]. 北京医学,2007,29(10):613-614.

[5] Barker A C, Copeland R J. Process for the preparation of a thiazepine compound: EP, 282236 [P]. 1988-09-14.

[6] Bozsing D,Kovanying L G,Simig G,et al. A process for the preparation of quetiapine and intermediates therefore: WO,2001055125[P]. 2001-08-02.

[7] 梁伟周,刘涛,陈延蕾,等. 半富马酸喹硫平的合成研究[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(12):705-706.

[8] 谭云,邵江勇,赵敏,等. 喹硫平的合成改进研究[J]. 中国新药杂志,2007,16(11):867-868.

Synthesis of quetiapine hemifumarate

MING Juan ,YANG Yi-hong ,ZHANG Heng ,ZHANG Guo-long

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Eduction,Wuhan Institute of Technology,Wuhan 430074,China)

**Abstract:** The synthetic routes had been studied for 10H-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-ketone(4), which was synthesized using thiosalicylic acid and o-chloro-nitrobenzene as starting materials,2-amino-2-carboxyl diphenylsulfide(2) was synthesized in aqueous phase,which was reduced by iron powder and cyclized in the polyphosphoric acid. Quetiapine Hemifumarate(1) was produced from 4,in the process of chlorination with phosphorus oxychloride,condensed with piperazine and 2-amino-4-chloro- pyrimidine (6),salt formed with fumaric acid in ethyl alcohol. The total yield was 47.60%. The structrue was confirmed by IR and <sup>1</sup>H NMR.

**Key words:** antipsychotic drug;quetiapine hemifumarate;synthesis study

本文编辑:张 瑞