

· 研究简报 ·

顺-5-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺的合成

门 靖*, 丁志新, 孙花丽

(西安万隆制药股份有限公司, 陕西 西安 710119)

摘要: 以顺-5-降冰片烯-外-2,3-二甲酸酐(**2**)为原料,氨气为氮源,经氢化反应制得顺-5-降冰片烯-外-2,3-二甲酰亚胺(**3**); **3** 经钯炭催化氢化合成了盐酸鲁拉西酮关键中间体顺-5-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺(**1**),其结构经¹H NMR 和 MS(ESI)确证。研究了 **2** 与氨气的投料比[$r = n(\mathbf{2})/n(\text{氨气})$]、反应时间、析晶时间对 **3** 外观和收率的影响,以及氢化反应温度和反应时间对 **1** 外观和收率的影响。结果表明:合成 **3** 的最佳反应条件为: $r = 1.0/2.5$,反应时间 25 ~ 30 h,析晶时间 6 ~ 8 h, **3** 收率 93.2%。合成 **1** 的最佳反应条件为:氢化反应温度 20 ~ 30 °C,反应时间 6 ~ 10 h, **1** 收率 98.2%。**1** 的中试极限条件为:于 40 ~ 50 °C 浓缩 6 h,湿品于 45 ~ 55 °C 干燥 8 h,总收率 91.5%。

关 键 词: 盐酸鲁拉西酮; 中间体; 顺-5-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺; 药物合成

中图分类号: O623.7; R914.5 文献标志码: A DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2018.08.17231

Synthesis of *Cis*-5-norbornane-2,3-dicarboxylicimide

MEN Jing*, DING Zhi-xin, SUN Hua-li

(Xi'an Wanlong Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710119, China)

Abstract: *Cis*-5-norbornene-2,3-dicarboxylicimide (**3**) was obtained by ammoniating reaction, using *cis*-5-norbornene-*exo*-2,3-dicarboxylic anhydride (**2**) as starting material and ammonia gas as the ammonia source. Then *cis*-5-norbornane-2,3-dicarboxylicimide (**1**), the key intermediate of lurasidone hydrochloride, was synthesized by catalytic hydrogenation in presence of palladium carbon. The structure was confirmed by ¹H NMR and MS(ESI). The effects of molar ratio [$r = n(\mathbf{2})/n(\text{ammonia gas})$], reaction time and crystallization time on the appearance and yield of **3** were studied. The effects of hydrogenation temperature and hydrogenation reaction time on the appearance and yield of **1** were also discussed. The results showed that the optimal synthetic conditions of **3** and **1** were as follows: $r = 1.0/2.5$, the reaction time is 25 ~ 30 h, crystallization time is 6 ~ 8 h, with yield of 93.2%. The hydrogenation temperature is 20 ~ 30 °C and hydrogenation reaction time is 6 ~ 10 h, the yield of **1** is 98.2%. The critical conditions of **1** in semi-works production were also obtained: the concentration time of reaction liquid is no more than 6 h at 40 ~ 50 °C, the drying time of wet product is less than 8 h at 45 ~ 55 °C, with total yield of 91.5%.

Keywords: lurasidone hydrochloride; intermediate; *cis*-5-norbornane-2,3-dicarboxylicimide; drug synthesis

盐酸鲁拉西酮(Lurasidone Hydrochloride,简称 LH)是由日本住友制药会社研制开发的药物,化学名为(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基甲基]环己基甲基]六氢-4,7-亚甲基-1*H*-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐(Chart 1)。2010年美国食品药品监督管理局(FDA)批准其上市,主要用于精神分裂症的治疗。LH可能作用于多巴胺和5-羟色胺受体的联合拮抗而发挥临床效果^[1-2]。

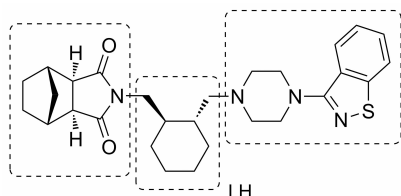
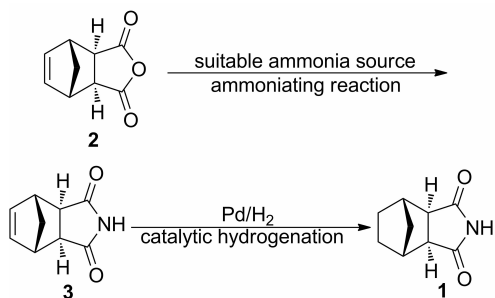


Chart 1



Scheme 1

根据 LH 的结构,其主要采用片段拼接的方法合成:即顺-5-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺、(*R,R'*)-1,2-二(甲磺酰基-2 氧甲基)环己烷和 3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑。顺-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺(**1**)的合成过程涉及构型翻转、氨源选择、催化加氢等难点,是合成 LH 的关键。

1 的合成主要有以下两种路线:(1)以环戊二烯为原料,经 D-A 反应、结晶转型和钯炭加氢 3 步反应合成。D-A 反应时环戊二烯单体共轭双键较活泼,温度控制不佳时易发生环化加成反应,导致收率降低^[3]。(2)以降冰片烯二甲酸酐为原料,经构型翻转、钯炭加氢和氨水氨解 3 步反应合成。构型翻转需在高温(约 200 °C)下进行,易产生降解和碳化现象。此外,氨化反应时温度过高,氨水易挥发,影响收率^[4-5]。

为改进 **1** 的合成方法,本课题组以顺-5-降冰片烯-外-2,3-二甲酸酐(**2**)为原料,氨气为氨源进行氨化反应,制得顺-5-降冰片烯-外-2,3-二甲酰

亚胺(**3**);**3** 经钯炭催化氢化合成了 **1** (Scheme 1),其结构经 ¹H NMR 和 MS(ESI)确证。并对反应条件进行了优化。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AV-400 MHz 型核磁共振仪(DMSO-*d*₆为溶剂,TMS 为内标);Waters 3100 型质谱仪。

2,含量≥98.0 %;钯炭(10%),西安凯立化工有限公司;其余所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) **3** 的合成

向三口瓶中通氮气 15 min,加入 **2** 100.0 g (0.61 mol),搅拌下升温至熔融态;缓慢通入适量氨气,保温反应 26 h。冷却至 20 ~ 30 °C,用大量水洗至 pH 7 ~ 8,加入等体积乙酸乙酯/水的混合溶剂 240 mL,搅拌析晶 6 h。过滤,滤饼用乙酸乙酯 120 mL 淋洗,干燥得白色固体 **3** 92.6 g,收率 93.2%, m. p. 163.6 ~ 164.6 °C (m. p. 163 ~ 164 °C^[6]); ¹H NMR δ: 1.48 ~ 1.52 (m, 1H), 1.69 ~ 1.73 (m, 1H), 3.06 ~ 3.10 (m, 2H), 3.34 ~ 3.38 (m, 2H), 6.28 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 11.05 (bs, 1H); MS(ESI) *m/z*: 162.1 {[M - H]⁻}。

(2) **1** 的合成

在反应釜中依次加入甲醇 1.8 L, **3** 90.0 g (0.55 mol)和钯炭 12.5 g,搅拌 10 min;用氢气置换空气 3 次,反应 6 h。过滤,滤液浓缩,残余物用乙酸乙酯 100 mL 淋洗、干燥,再用乙酸乙酯/异丙醇 125 mL 重结晶得白色固体 **1** 89.4 g,收率 98.2%, m. p. 153.2 ~ 155.2 °C (152 ~ 153 °C^[6]); ¹H NMR δ: 1.29 ~ 1.33 (m, 4H), 1.68 ~ 1.72 (m, 2H), 2.70 ~ 2.74 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 11.03 (bs, 1H); MS(ESI) *m/z*: 164.0 {[M - H]⁻}。

2 结果与讨论

2.1 氨源选择

对比了氨水、乙酸铵和氨气 3 种氨源的反应效果。结果发现,高温反应时氨水极易挥发、使原料比产生偏差,收率很低。采用乙酸铵为氨源,反应时间较长(20 ~ 26 h),收率 88.6% ~ 92.2%。

采用氨气为氨源,只需待原料熔融后通入氨气即可,操作简单,反应时间较短(2~4 h),收率较高(93.2%)。故选择氨气作为氨源反应。

2.2 3 的合成条件优化

(1) 摩尔比(*r*)

表1为*r*对合成3的影响。由表1可见,*r* = 1.0/1.0时,收率最低,这是因为此时亲核试剂进攻氮原子的浓度不高,反应速率较慢。当*r* = 1.0/2.5时,收率最高(93.6%)。继续增加氨气用量,收率呈下降趋势。故最佳投料比为1.0/2.5。

表1 *r*对3外观和收率的影响

Table1 Effect of *r* on the appearance and yield of 3

<i>r</i>	外观	收率/%
1.0/1.0	类白色固体	70.6
1.0/1.5	类白色固体	82.5
1.0/2.0	白色固体	91.7
1.0/2.5	白色固体	93.6
1.0/3.0	白色固体	93.0
1.0/3.5	白色固体	87.5

(2) 反应时间

表2为反应时间对3外观和收率的影响。由表2可知,反应时间过短(<15 h),3的外观不佳,收率较低。适当延长反应时间,外观逐渐改善,收率逐渐提高。当反应时间为25~35 h时,收率超过93%。继续延长反应时间,收率反而略有降低,这可能与体系降解产物有关。综合考虑工时成本和收率,最佳反应时间为25~30 h。

表2 反应时间对3外观和收率的影响

Table 2 Effect of reaction time on the appearance and yield of 3

反应时间	外观	收率/%
10~15	类白色固体	76.8
15~20 h	白色固体	80.5
20~25 h	白色固体	86.4
25~30 h	白色固体	93.1
30~35 h	白色固体	93.7
35~40 h	白色固体	91.7

(3) 析晶时间

表3为析晶时间对3外观和收率的影响。由

表3可知,析晶时间过短(<4 h),3的外观不佳,收率仅79.2%。析晶时间为6~8 h,收率最高(92.8%)。继续延长析晶时间,3的外观变差,收率降低。因此最佳析晶时间为6~8 h。

表3 析晶时间对3外观和收率的影响

Table 3 Effect of crystallization time on the appearance and yield of 3

析晶时间/h	外观	收率/%
2~4	类白色固体	79.2
4~6	白色固体	89.6
6~8	白色固体	92.8
8~10	类白色固体	87.5
10~12	类白色固体	87.9

2.3 1 的合成条件优化

(1) 反应温度

表4为反应温度对1外观和收率的影响。由表4可知,氢化反应温度为20℃~30℃时,化合物1收率均高于97%,继续升高温度后收率降低,1的颜色也变差,故最佳氢化反应温度为20℃~30℃。

表4 反应温度对1外观和收率的影响

Table 4 Effect of hydrogenation temperature on the appearance and yield of 1

反应温度/℃	外观	收率/%
20~25	白色固体	97.9
25~30	白色固体	97.2
30~35	白色固体	94.7
35~40	类白色固体	93.8
40~45	类白色固体	86.9

表5 氢化反应时间对1外观和收率的影响

Table 5 Effect of hydrogenation reaction time on the appearance and yield of 1

反应时间/h	外观	收率/%
2~4	淡黄色固体	85.6
4~6	淡黄色固体	90.8
6~8	白色固体	98.2
8~10	白色固体	97.8
10~12	类白色固体	96.1

(2) 反应时间

表5为反应时间对**1**外观和收率的影响。由表5可知,氢化反应时间为2~6 h,**1**外观为淡黄色固体。增加反应时间至6~10 h,**1**收率有所提高,反应时间延长增加了氢气浓度,反应速率提高,且**1**外观为白色固体。再增加反应时间,收率趋于平稳。故最佳氢化反应时间为6~10 h。

(3) 中试设备匹配性试验

为测试中试设备效率,对浓缩条件和干燥条件进行了极端实验,考察了**1**的反应液于40~50℃浓缩1~10 h,主峰和杂质的变化,以及**1**的湿品于45~55℃干燥1~10 h的情况,结果见表6。由表6可见,浓缩时间小于6 h,主峰含量均高于90%,最大单杂含量低于1.8%,继续延长浓缩时间,最大单杂含量明显增加。干燥6 h后,**1**的水分稳定低于1.0%。干燥时间超过8 h,主峰含量明显降低。因此,**1**的中试极限条件为于40~50℃浓缩6 h,湿品45~55℃干燥8 h。

表6 浓缩和干燥条件对**1**的影响

测试 时间/h	浓缩		干燥	
	主峰 含量/%	最大 单杂/%	主峰 含量/%	水分/%
2	91.7	1.6	97.8	8.6
4	92.6	1.5	98.2	2.5
6	92.8	1.8	98.6	0.9
8	87.4	3.9	98.4	0.8
10	82.9	5.1	92.6	0.8

3 结论

以顺-5-降冰片烯-外-2,3-二甲酸酐(**2**)为原料,氨气为氨源,合成了盐酸鲁拉西酮关键中间体顺-5-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺(**1**)。并对反应条件进行了优化。结果表明:合成**3**的最佳反应条件为: $n(\textbf{2})/n(\text{氨气})=1.0/2.5$,反应时间25~30 h,析晶时间6~8 h,**3**收率93.2%。合成**1**的最佳反应条件为:氢化反应温度20~30℃,反应时间6~10 h,**1**收率98.2%。**1**的中试极限条件为:于40~50℃浓缩6 h,湿品于45~55℃干燥8 h,总收率91.5%。

参考文献

[1] 汪超,孙铁民. 盐酸鲁拉西酮(lurasidone hydrochloride)[J]. 中国药物化学杂志,2011,21(03):248-251.

[2] 陈文华,祁秀秀,郭亚楠. 盐酸鲁拉西酮的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(02):157-159.

[3] 陈功政,胡和平,王永朝,等. 枸橼酸坦度螺酮及其制备方法、制剂和质量控制方法:CN 101362751[P]. 2009.

[4] FUJIO A, MAYUMI Y, IKUTARO S, *et al.* Imide derivatives, their production and use: EP 0314098A2[P]. 1987.

[5] 翟锐锐,陈年根,刘平怀,等. 顺-降冰片烷-外-2,3-二甲酰亚胺的合成研究[J]. 化学试剂,2013,35(6):564-566.

[6] 柳青,王进敏,赵国磊,等. 盐酸鲁拉西酮的合成[J]. 中国医药工业杂志,2015,46(6):556-560.

中科院成都有机化学有限公司 2018 年研究生招生录取工作圆满完成

本着公平公正、择优录取、宁缺毋滥的原则,中科院成都有机化学有限公司 2018 年共录取攻读硕士学位研究生 26 名,攻读博士学位研究生 27 名,圆满完成招生计划。热烈欢迎广大考生报考成都有机化学有限公司。