

## 抗疟药本芬醇的合成新路线

邓蓉仙, 钟景星\*, 赵德昌, 王 俭

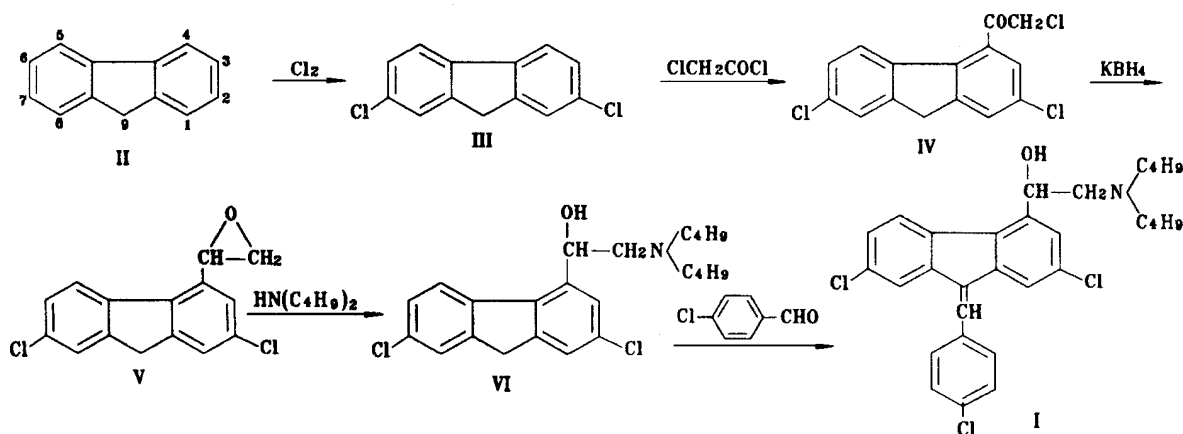
(军事医学科学院微生物流行病学研究所, 北京 100071)

**摘要** 目的: 设计了抗疟药本芬醇(I)的5步合成新路线。方法: 该合成路线是以工业芴(II)为原料, 经氯化制得2,7-二氯芴(III), III经氯乙酰化得到2,7-二氯-4-氯乙酰芴(IV), IV再经环氧化反应, 依次与二正丁胺和对氯苯甲醛缩合制得I。结果: 本文用化学方法及光谱分析证明, III进行酰化反应时, 乙酰基和氯乙酰基主要进入芴环的4位, 从而确立了本路线的可信性。结论: 用新路线合成的I与老路线合成的本芬醇相比, 二者的理化性质完全一致, 生物效价也一致。

**关键词** 本芬醇; 乙酰化反应; 氯乙酰化反应

抗疟药本芬醇(benflumetol, I)的合成最初是以邻氨基苯甲酸为起始原料, 经重氮偶联制得联苯-2,2'-二羧酸, 再脱水、还原得到芴-4-羧酸, 后者经氯化、酰氯化得到2,7-二氯芴-4-甲酰氯, 再与重氮甲烷反应、溴化制得2,7-二氯芴-4-溴甲基酮, 经 $\text{KBH}_4$ 还原得到2,7-二氯芴-4-环氧乙烷, 后者依次与二正丁胺<sup>[1]</sup>、对氯苯甲醛缩合制得I<sup>[2]</sup>, 共10步反应(简称老路线)。虽然老路线及其操作方法成熟、稳定, 但仍存在严重的缺点: (1) 合成步骤长。连同新鲜制备的中间原料二氯胺T和重氮甲烷共12步反应; (2) 三废严重。应用的多种溶剂、试剂, 例如乙醚、亚硝基甲基脒以及重氮甲烷等均为易燃、易爆或剧毒、致

癌物质; (3) 总产率低(约9%)和成本高等。为了将本芬醇推向工业化生产, 重新研制成功了一条5步合成路线: 以煤焦油副产品工业芴(II)为原料, 在 $\text{FeCl}_3$ 存在下, 用冰醋酸作溶剂, 通氯气法制得2,7-二氯芴(III), III以无水 $\text{AlCl}_3$ 为催化剂, 在 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 中用氯乙酰氯进行酰化反应, 得到2,7-二氯芴-4-氯乙酰芴(IV), 用 $\text{KBH}_4$ 还原IV制得2,7-二氯芴-4-环氧乙烷(V), V与二正丁胺缩合得前体化合物 $\alpha$ -(二正丁氨基甲基)-2,7-二氯-4-芴甲醇(VI), VI与对氯苯甲醛缩合, 制得本芬醇(I)(简称新路线), 见图1。



Scheme 1 New route of synthesis of benflumetol.

收稿日期: 1999-04-26

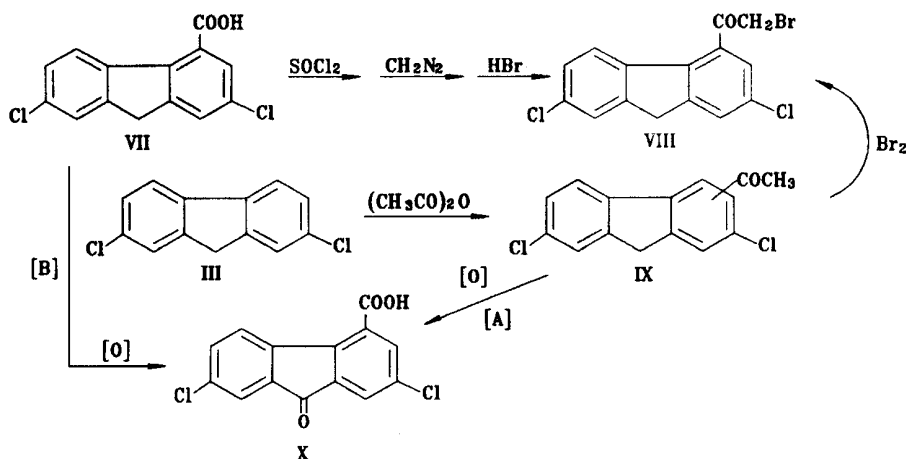
\* 联系人 Tel: (010) 66948547, Fax: (010) 63815259,

E-mail: yinlx@nic.bmi.ac.cn

新路线的关键中间体为IV, 即氯乙酰化时氯乙酰基进入芴环的4位。已知未取代的芴环(II)乙酰

化时乙酰基进入芴环的 2 位或 2,7 位;而 2,7 位已被氯占据得 III,乙酰化时酰基进入的位置未见报

道。为此,首先对 III 乙酰化的定位效应进行探索研究。



Scheme 2 Directive effect of 2,7-dichlorofluorene on acetylation.

按老路线<sup>[1]</sup>从 2,7-二氯芴-4-羧酸(VII)经酰氯化,与  $\text{CH}_2\text{N}_2$  反应和溴化制得 2,7-二氯芴-4-溴甲基酮(VIII)。新路线的中间体 2,7-二氯芴(III)用醋酐进行乙酰化反应,得一熔点为 121~123℃的化合物,IR 显示酮基峰,元素分析符合 2,7-二氯单乙酰基取代的芴(IX),乙酰基的位置未定。将 IX 用  $\text{Br}_2$  进行溴化,得到熔点为 126~129℃,元素分析符合溴甲基酮取代的化合物;该化合物与用老路线合成的化合物 VIII 熔点 127~130℃一致,混合熔点不下降,二者的<sup>1</sup>H NMR 和 IR 图谱完全一致。将 IX 用  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  氧化,得到的化合物熔点 261~262℃(方法 A),与用老路线 2,7-二氯芴-4-羧酸(VII)氧化得到的化合物熔点一致( $\text{mp}$  260~262℃)(方法 B),混合熔点不下降,与文献<sup>[3]</sup>报道的 2,7-二氯-4-羧酸-9-酮芴(X)的熔点 258~260℃一致。IX 的氧化产物经元素分析和 IR 图谱分析均符合。以上两种化学方法均说明,III 乙酰化时乙酰基主要进入芴环的 4 位。据此,推测用氯乙酰氯进行氯乙酰化的反应产物应为 IV,元素分析和光谱分析证实了这种设想。进一步用所得的 IV 依次与  $\text{KBH}_4$ 、二正丁胺反应,分别得到与老路线中间体 2,7-二氯芴-4-环氧乙烷和本芴醇前体完全一致的产品,即图 1 中的 V 和 VI。VI 与对氯苯甲醛缩合得到的 I 与用老路线合成的本芴醇经元素分析、大光谱分析、熔点和混合熔点测定,证明两者完全一致。本合成新路线于 1995 年获国家发明专利<sup>[4]</sup>。

## 实验部分

熔点未经校正。质谱用 MAT711 型质谱仪测定。核磁共振谱用 JNM-4H100 型核磁共振仪测定。红外光谱用 Beckman 4260 型红外光谱仪测定。紫外光谱用 QR<sub>50</sub> 紫外光谱仪测定。

### 1 2,7-二氯芴(III)

将冰醋酸 1 200 mL、水 40 mL、芴(II) 120 g (0.72 mol) 和  $\text{FeCl}_3$  7.2 g 加入三口瓶中,内温达 35℃时在搅拌下通入氯气,维持内温 37~41℃,直至增重 100~110 g。停止通氯,在 40℃搅拌 2 h,升温至 90℃,搅拌片刻,冷至室温,收集析出的固体,用水洗。乙醇重结晶,得 61~73 g,产率 36.1~43.1%, $\text{mp}$  124~126℃(125~126℃)<sup>[5]</sup>。元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2$ , 理论值%: Cl 30.16; 实验值%: Cl 30.04。

### 2 2,7-二氯-4-氯乙酰芴(IV)

将干燥的  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$  700 mL,氯乙酰氯 24 g (0.21 mol) 和无水  $\text{AlCl}_3$  42 g (0.32 mol),于 0~5℃加入 III 40 g (0.17 mol),反应 2~3 h,让其自然升温,再反应 2~3 h。将反应物倾入含 250 mL 浓盐酸的 1 L 冰水中,分出有机层,用水洗至不显酸性,蒸除溶剂,残渣用乙醇结晶,得 43~49 g,产率 81.5~92.7%, $\text{mp}$  124~126℃。元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{O}$ , 理论值%: C 57.78, H 2.89, Cl 34.19; 实验值%: C 57.7, H 2.85。IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2940( $-\text{CH}_2-$ ), 1706(CO), 1889, 1590, 1572(Ar), 1443, 1393, 1234,

1070. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.80 (d, 1 H, H<sub>5</sub>), 7.62 (t, 1 H, H<sub>5</sub>), 7.48 (d, 1 H, H<sub>3</sub>), 7.46 (d, 1 H, H<sub>8</sub>), 7.30 (t, 1 H, H<sub>6</sub>), 4.64 (d, 2 H, COCH<sub>2</sub>Cl), 3.82 (s, 2 H, H<sub>9</sub>), MS (m/z) M<sup>+</sup> 310.

### 3 2,7-二氯芬-4-环氧乙烷(V)

将 IV 20 g (0.064 mol)、KBH<sub>4</sub> 6 g (0.112 mol) 和乙醇 300 mL 的混合物在 40 ~ 45 °C 搅拌 8 ~ 9 h, 放置过夜, 收集固体, 用水充分洗涤至中性, 干燥, 得 12.5 ~ 14.2 g, 产率 70 ~ 80%, 纯品 mp 131 ~ 132 °C。与文献<sup>[1]</sup>报道化合物熔点一致。

### 4 α-(二正丁氨基甲基)-2,7-二氯-4-芬甲醇(VI)

将 V 20 g (0.072 mol) 和二正丁胺 14 g (0.109 mol) 在无水乙醇 120 mL 中回流 14 h, 趁热过滤, 冷后析出淡黄色固体, 得 23.4 ~ 24.9 g, 产率 80 ~ 85%, mp 77 ~ 79 °C, 元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO, 理论值 %: C 67.98, H 7.19, N 3.45; 实验值 %: C 68.22, H 7.38, N 2.89。MS (m/z, M<sup>+</sup>) 405。

### 5 α-(二正丁氨基甲基)-2,7-二氯-9-(4-氯苯亚甲基)-4-芬甲醇(I)

将 NaOH 3.5 g (0.0875 mol) 溶于无水乙醇 300 mL 中, 在室温搅拌下加 VI 10 g (0.0246 mol), 约经 30 min 绝大部分固体溶解, 加入对氯苯甲醛 4 g (0.0285 mol), 25 °C 搅拌反应 20 h, 滤集固体, 用水洗至中性, 得 9.0 ~ 10.5 g 粗品, 用无水乙醇结晶, 得淡黄色结晶 7.6 ~ 8.9 g, 产率 60.5 ~ 70.5%, mp 130 ~ 132 °C, 元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>NO, 理论值 %: C 68.12, H 6.10, Cl 20.11; 实验值 %: C 68.34, H 6.22, Cl 20.14。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 ~ 1.05 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.10 ~ 1.70 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2.20 ~ 2.95 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>N=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.0 ~ 4.5 (br, OH, 加重水后信号消失), 5.10 ~ 5.38 (d, 1H, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>), 7.00 ~ 7.70 (m, 10H, 包括芳环 9H 和 >C=C<<sup>H</sup>)。IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400 (OH), 1590, 1480 (Ar 环), 1634, 804 (>C=C<<sup>H</sup>)。UVλ<sup>EtOH</sup> nm (ε): 234 (39656), 265 (29900), 300 (17036), 335 (15934)。MS (m/z) M<sup>+</sup> 527。

### 6 2,7-二氯-4-乙酰芬(IX)

将 III 1.2 g (0.005 mol), 醋酐 0.6 g (0.006 mol) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL 的混合物在搅拌回流下分次加入无水 AlCl<sub>3</sub> 1.6 g (0.013 mol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL 中的混悬液, 加毕, 继续搅拌 30 min, 稍冷后将反应物倾入含盐酸的冰水中, 分取有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取, 合并有机层和提取液, 用水洗, 无水

CaCl<sub>2</sub> 干燥, 蒸去 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 后的残渣用乙醇重结晶两次, mp 121 ~ 123 °C (IX)。元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O, 理论值 %: C 65.01, H 3.64; 实验值 %: C 65.11, H 3.60。

### 7 2,7-二氯-4-溴乙酰芬(VIII)

将 IX 0.42 g (0.0015 mol) 悬浮于无水乙醚 15 mL 中, 在 0 ~ 2 °C 搅拌下滴加 Br<sub>2</sub> 0.08 mL (0.0018 mol) 在无水乙醚 5 mL 中的溶液, 滴毕, 在此温度继续搅拌 2 h, 升至室温放置 3 h, 减压抽干, 残渣用乙醇结晶, 分析样品用乙醇-乙醚重结晶, mp 126 ~ 129 °C, 与老路线合成的化合物 VIII mp 127 ~ 130 °C 一致, 混合熔点不下降, MS 和 IR 图谱也与 VIII 一致。元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>O, 理论值 %: C 50.60, H 2.56; 实验值 %: C 50.51, H 2.80。

### 8 2,7-二氯-4-羧酸-9-酮芬(X)

方法 A: 将 IX 0.4 g (0.0014 mol) 和冰醋酸 4 mL 的混合物在油浴 (98 ± 2 °C) 加热搅拌下徐徐加入 Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O 2.8 g (0.0094 mol), 加毕, 升温至反应物沸腾, 滴入醋酐 1.2 mL, 回流 8 h, 趁热将反应液倾入热水 55 mL 中, 搅拌 15 min, 收集固体, 用 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 洗, 移入 5% KOH 溶液 5 mL 中, 加热至 80 °C, 趁热过滤, 滤液用 18% 盐酸酸化, 加热搅拌至 85 °C, 趁热滤集析出的固体, 用热水多次洗涤除去 KCl, 用冰醋酸重结晶, 得黄色针晶 (X), mp 261 ~ 262 °C。元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 理论值 %: C 57.35, H 2.05; 分析值 %: C 57.44, H 1.88。

方法 B: 按文献<sup>[2]</sup>报道的方法, 从 2,7-二氯-4-羧酸芬 (VII) 制得 2,7-二氯-4-羧酸-9-酮芬 (X), 产品用冰醋酸重结晶, 得黄色针晶, mp 260 ~ 262 °C。两种氧化产品的熔点相同, 混合熔点不下降, 与文献<sup>[3]</sup>报道 X 的熔点一致。

致谢 元素分析和光谱分析分别由本所分析组和本院仪器中心测定。

## 参 考 文 献

- 1 邓蓉仙, 余礼碧, 张洪北, 等. 抗疟药的研究 α-(烷氨基甲基)-卤代-4-芬甲醇类化合物的合成. 药学报, 1981, 16: 920
- 2 邓蓉仙, 钟景星, 赵德昌, 等. 芬甲醇类化合物的合成及其抗疟作用. 药学报, 1997, 32: 874
- 3 Schidlo W, Sieglitz A. Über 2,4,7-derivate des Fluorens. Chem Ber, 1963, 96: 2595
- 4 邓蓉仙, 钟景星, 赵德昌, 等. 抗疟新药本芬醇的合成新工艺. 中国专利: 1999, 1029680
- 5 Кретьов АЕ и Дитвинов ВВ. Ходорирование Флюорена N, N-дихлорбензодисульфамидом. ЖОХ, 1961, 31: 1183

## NEW ROUTE OF SYNTHESIS OF THE ANTI MALARIAL DRUG —— BENFLUMETOL

Deng Rongxian, Zhong Jingxing, Zhao Dechang and Wang Jian

(*Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100071*)

**ABSTRACT** **AIM:** A new route of synthesis of benflumetol (I) by 5-step reactions was developed. **METHODS:** The starting material, fluorene (II), was chlorinated with chlorine to yield 2,7-dichlorofluorene (III), which underwent Friedel-Crafts acylation with chloroacetyl chloride to give 2,7-dichloro-4-chloroacetylfluorene (IV). IV was reduced by means of  $\text{KBH}_4$  to provide 2,7-dichlorofluorenyl-4-ethylene oxide (V) which was then condensed with dibutylamine to yield  $\alpha$ -(dibutylaminomethyl)-2,7-dichloro-4-fluorene methanol (VI). The final product (I) was obtained by further condensation of (VI) with *p*-chlorobenzaldehyde. **RESULTS:** Acetylation and chloroacetylation of III, the acetyl and chloroacetyl groups entered mainly into the 4 position of fluorene nucleus by both chemical method and spectrum analysis. **CONCLUSION:** The reliability of this new route of synthesis was established.

**KEY WORDS** benflumetol; acetylation; chloroacetylation