

止吐药昂丹司琼的合成^{*}

芦金荣 施欣忠

(中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

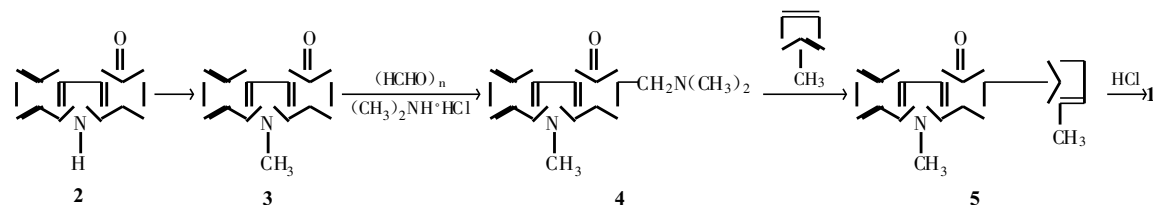
摘要 以 1,3-环己二酮为起始原料, 形成单苯腙后, 经过环合、甲基化得 9-甲基-1,2,3,9-四氢-4H-吡嗪-4-酮(3), 与吗啉及多聚甲醛进行 Mannich 反应, 再与 2-甲基咪唑反应、成盐得标题化合物, 总收率为 49.1%。

关键词 5-HT₃ 受体拮抗剂; 昂丹司琼; Mannich 反应; 1,2,3,9-四氢-4H-吡嗪-4-酮衍生物

昂丹司琼(ondansetron hydrochloride, 1), 商品名为枢复宁(Zofran), 化学名 9-甲基-1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡嗪-4-酮盐酸盐二水合物, 是葛兰素公司 1990 年上市的一种高效、高选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂, 能够成功缓解由顺铂、非顺铂化疗和放射治疗引起的恶心和呕吐, 效果比甲氧氯普胺好, 耐受性高, 副作用发生率低, 不引起锥体外系反应^[1]。

昂丹司琼的合成方法较多^[2], 国内采用的路线主要有两条: a) 先制得母体^[3] 1,2,3,9-四氢-4H-吡嗪-4-酮(2), 甲基化得 3, 与盐酸二甲胺经 Mannich

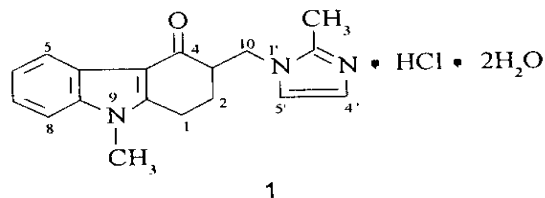
Scheme 1



Littell 等^[4] 在盐酸催化下, 以四氢呋喃或乙醇为溶剂, 用盐酸二甲胺与 3 反应, 收率仅 27%。陈国华^[6] 改用不加酸催化, 分批加入盐酸二甲胺及多聚甲醛的方法, 收率提高到 67%, 但反应时间延长至数天。

我们用吗啉代替盐酸二甲胺进行 Mannich 反应, 制得曼尼希碱(6), 发现收率大大提高, 可达 87.2%。原料盐酸二甲胺及多聚甲醛与中间体 3 的投料比由文献^[6] 的 10 倍分别减少为 2 倍及 3 倍。过量的吗啉可在反应结束后经处理回收套用, 进一步促使该步反应成本下降。6 与 2-甲基咪唑

反应得中间体 9-甲基-3-(二甲氨基)甲基-1,2,3,9-四氢-4H-吡嗪-4-酮(4), 然后与 2-甲基咪唑缩合, 成盐(见 Scheme 1); b) 3 与多聚甲醛、2-甲基咪唑经 Mannich 反应—锅煮制得目的物 1。b 法操作简单, 但 Mannich 反应收率不理想。

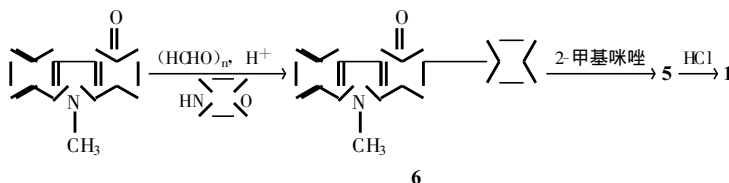


的反应收率也由文献^[6] 的 70% 提高到 83.6%。因此, 如以 1,3-环己二酮为起始原料^[3], 经五步反应得到目的物 1 的反应总收率可达 49.1% (见 Scheme 2), 其中, 从中间体 2 至 5 的三步收率由文献^[6] 的 42.6% 提高到 66.3%。

我们推测, 使用盐酸二甲胺在强酸性条件下进行 Mannich 反应时, 反应体系中游离胺的浓度较低, 同时, 生成物 4 成盐后易分解成烯酮(7)^[3], 因此, 反应收率较低; 通过分批加料的方法, 虽可提高反应收率, 但时间的延长同样增加了副产物 7 的生成量, 故收率仍不理想; 以吗啉代替盐酸二甲胺, 可

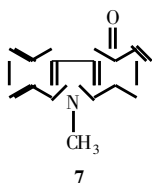
* 收稿日期 1999-04-13

Scheme 2

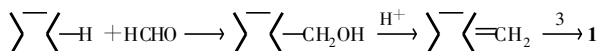


6

提高反应体系中游离胺的浓度, 从而有利于 Mannich 反应重要中间体有机正离子(8)^[5]的形成(见 Scheme 3), 故反应容易进行, 反应时间由数天减少为 10 h。3 与吗啉、多聚甲醛的反应需要一定的酸度, 在醋酸中进行反应收率最佳, 改用盐酸, 收率略有下降, 如在乙醇中进行反应, 收率仅为 20% 左右。



Scheme 3



目的物 1 的含量用 HPLC 法测定, 杂质总含量不大于 0.5%, 含量 98%~102%。1 的结构经 IR、¹HNMR、¹³CNMR、MS 及二唯 FT-NMR 技术确证, 其理化性质与国外样品完全一致。

1 实验部分

熔点在 WL-1 型电热熔点仪上测定, 温度计未校正; 红外光谱仪为 Shimadzu IR-400 及 Perkin Elmer 983, 固体溴化钾压片; 核磁共振仪为 JEOL FX-90Q 及 Bruker 500MHz, TMS 内标; 质谱仪为 JEOLD300 色-质联用仪, EI 70 eV, 离子源温度 220 °C; 元素分析仪为 240C 元素分析仪。

1, 2, 3, 9-四氢-4H-吡啶-4-酮(2)

以 1, 3-环己二酮为原料, 形成单苯胺, 环合^[7,8], 得产品 2, 两步收率 81%, mp 219~221 °C(文献^[8] mp 220~221 °C)。

9-甲基-1, 2, 3, 9-四氢-4H-吡啶-4-酮(3)

化合物 2 (120 g, 0.65 mol) 溶于丙酮 1200 ml 中, 加入碳酸钾 100 g 和硫酸二甲酯 100 ml, 室温反应, 分批补加碳酸钾 50 g 和硫酸二甲酯 50 ml, 直至 2 反应完全(约需 3~4 d)。将反应液在搅拌下倾入温水 3500 ml 中, 搅拌 2~4 h, 冷却, 抽滤, 水洗

至中性, 烘干得浅黄色至土灰色粉末状粗品 115 g, 收率 90.9%, mp 191~193 °C。粗品用乙醇重结晶后得白色片状固体, mp 196~198 °C(文献^[9] mp 198~199 °C); IR ν : 1628, 1603, 1475, 742 cm^{-1} ; ¹HNMR (CDCl_3) δ 2.11~2.35(m, 2H), 2.46~2.62(m, 2H), 2.86(t, 2H), 3.63(s, 3H, NCH_3), 7.19~7.35(m, 3H), 8.16~8.30(m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$)。IR、¹HNMR 谱与文献^[10]对照一致。

9-甲基-3-(吗啡啉基-N)甲基-1, 2, 3, 9-四氢-4H-吡啶-4-酮(6)

化合物 3 (30 g, 0.15 mol), 多聚甲醛 (14 g, 0.47 mol), 吗啉 (26 g, 0.3 mol), 醋酸 200 ml, 加热回流 10 h, 冷却, 2 mol/L 盐酸调至 pH 1, 乙酸乙酯 (50 ml $\times$ 3) 提取, 水层用固体 NaOH 中和至 pH 9, 抽滤, 乙酸乙酯重结晶, 得产物 (39 g, 87.2%), mp 165~167 °C。IR ν : 1638, 1620, 1480, 762 cm^{-1} ; ¹HNMR (CDCl_3) δ 2.20~3.06 (11H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 3.68 (3H, s, NCH_3), 3.70~3.78 (4H, m, CH_2OCH_2), 7.26~7.30 (3H, m, ArH), 8.23~8.26 (1H, m, ArH); MS (m/z): 299 ($\text{M}^+ + 1$), 298 (M^+), 211, 198, 100。

9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1, 2, 3, 9-四氢-4H-吡啶-4-酮(5)

6 (30 g, 0.1 mol), 2 mol/L 盐酸调至 pH 6, 加入正丙醇 400 ml, 2-甲基咪唑 (50 g, 0.6 mol), 95 °C 加热 35 h, 冷却, 抽滤, 甲醇重结晶, 得白色粉末状固体 (24.5 g, 83.6%), mp 227~229 °C(文献^[3] mp 231~232 °C)。IR ν : 1620, 1480 cm^{-1} ; ¹HNMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.55~2.18 (m, 2H), 2.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.71~3.15 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 4.03 (dd, 1H, $J=8.4, 14.4\text{Hz}$), 4.44 (dd, 1H, $J=4.9, 14.4\text{Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.17~7.33 (m, 2H), 7.45~7.59 (m, 1H), 7.97~8.11 (m, 1H); ¹³CNMR (CDCl_3) δ 13.1 (q), 21.3 (t), 26.5 (t), 29.6 (q), 45.6 (t), 47.2 (d), 109.1 (d), 112.1 (s), 119.7 (d), 121.3 (d), 122.3 (d), 123.

2(d), 124.7(s), 127.3(d), 137.6(s), 144.9(s), 151.1(s), 191.3(s); MS(m/z): 293(M^+), 211, 96(100). 9-甲基-1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咔唑-4-酮盐酸盐二水合物(1)

化合物 5(41.2 g, 0.14 mol)投入反应瓶中, 加入异丙醇 400 ml、水 15 ml, 搅拌, 加热, 50~55℃下加入浓盐酸 15 ml, 加毕得澄清透明溶液, 室温搅拌反应 24 h, 冷却析晶, 抽滤, 得白色结晶 47 g, 收率 91.5%, mp 179~181℃(文献^[3] mp 178.5~179.5℃)。IR ν : 3400(ν_{OH} , 结晶水), 1640, 1600, 1480, 1380, 1310, 760 cm^{-1} ; 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88(m, 1H, C_1-H), 2.08(m, 1H, C_1-H), 2.61(s, 3H, C_2-CH_3), 2.91(m, 1H, C_2-H), 3.07(m, 2H, C_2-H 及 C_3-H), 3.65(s, 3H, NCH_3), 4.21(dd, 1H, $J=7.4, 14.3$ Hz, $C_{10}-H$), 4.59(dd, 1H, $J=6.1, 14.3$ Hz, $C_{10}-H$), 7.16(t, 1H, $J\approx 7.2$ Hz, C_6-H), 7.02(t, 1H, $J\approx 7.5$ Hz, C_7-H), 7.48(d, 1H, $J=8.01$ Hz, C_8-H), 7.53 及 7.65(各为 d, 2H, 组成 AB 系统, $J=1.8$ Hz, $C_4'-H$ 及 $C_5'-H$), 7.93(d, 1H, $J=7.59$ Hz, C_5-H); ^{13}C NMR(DMSO- D_6) δ 10.6(q, C_2-CH_3), 20.8(t, C_1), 26.4(t, C_2), 30.0(q, NCH_3), 45.5(d, C_3), 47.1(t, C_{10}), 110.5(d, C_8), 110.7(s, C_{4a}), 117.8(d, C_4'), 120.2(d, C_5), 122.4(d, C_6), 122.5(d, C_5'), 122.9(d,

C_7), 124.2(s, C_{4b}), 37.6(s, C_{8a}), 144.6(s, C_2'), 153.2(s, C_{9a}), 191.6(s, C_4); MS(m/z): 293(M^+), 212, 211, 198, 183, 171, 143, 96, 82; 元素分析 $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$; % C H N 为 59.19, 6.87, 11.65(理论值 59.09, 6.61, 11.48)。

参考文献

- 1 Miline RJ, Heel RC. Ondansetron——therapeutic use as an antiemetic. *Drugs*, 1991, **41**(4): 574
- 2 陈国华. 恩丹西酮合成路线图解. 中国医药工业杂志, 1993, **24**(11): 523
- 3 Tyers MB. GB Patent, 1988, 2200046 (CA, **110**:160385x)
- 4 Littell R, Greenblatt EN, Alen GR Jr. Mannich base of 2, 3-dihydro-4(1H)-carbazolones as potential psychotropic agents. *J Med Chem*, 1972, **15**(8): 875
- 5 黄文龙, 周金培, 华维一. 昂丹司琼合成新工艺反应机理的研究. 中国药科大学学报, 1999, **30**(1): 1
- 6 陈国华. 止吐药翁丹西隆的合成. 中国医药工业杂志, 1993, **24**(6): 241
- 7 Coates IH, Bell JA, Humber DC, et al. GB Patent, 1987, 4695578 (CA, **107**: 176032d)
- 8 Karl L, Einhart K. Ger Patent, 1980, 2928483 (CA, **93**: 114325k)
- 9 Teuber HJ, Cornelius D. 2-UND 3-oxo-tetrahydro-carbazol Aus 2-bzw. 3-hydroxy-carbazol. *Liebigs Ann Chem*, 1964, **671**: 127
- 10 Lancelot JC, Gazeznel JM. Synthese de dihydro-6, 7, 5H-pyrimidin[5, 4-C] carbazoles et de 7H-pyrimidin[5, 4-C] carbazoles. *Chem Pharm Bull*, 1983 **31**(8): 2652

Synthesis of Ondansetron Hydrochloride

Lu Jinrong, Shi Xinzong

Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract An improved process for the preparation of ondansetron hydrochloride (1) is described. Compound 1 was synthesized from 1, 2, 3, 9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one (3) by Mannich reaction and condensation with 2-methylimidazole. The compound 3 was prepared from 1, 3-cyclohexanedione through formation of monophenylhydrazone, cyclization and methylation. The overall yield was 49.1%. The physical constants and spectra data of the title compound and that of some intermediate have been reported.

Key words 5-HT₃ antagonists; Ondansetron hydrochloride; Mannich reaction; 1, 2, 3, 9-Tetrahydro-4H-carbazol-4-one derivatives