

# 催眠药替马西洋的合成\*

吉民 徐云根 张惠敏<sup>1</sup> 熊文南 华维一

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

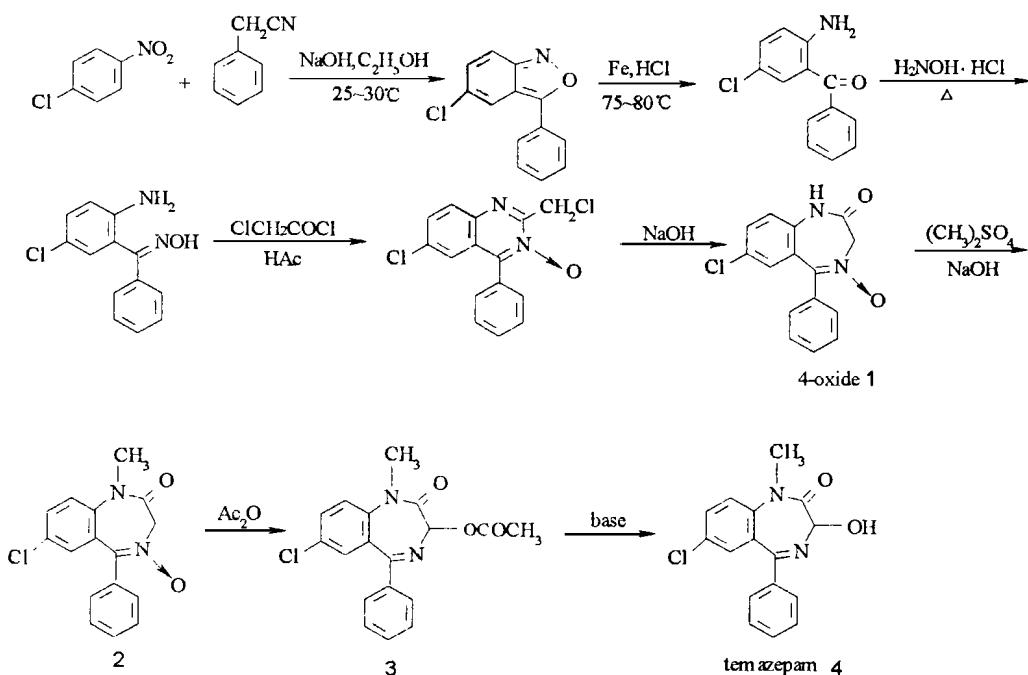
**摘要** 以4氧化物1为原料, 经甲基化、酰化和水解三步反应合成了替马西洋。并分离鉴定  
了替马西洋产品中的杂质5

**关键词** 替马西洋; 合成; 催眠药

替马西洋(temazepam, 4)又名甲羟安定。化学名为7氯-1,3二氢-3羟基-1甲基-5苯基-1,4苯骈二氮杂。为苯骈二氮杂衍生物, 是国外用于催眠的主要药物品种之一。此类结构特征的药物虽然结构相似, 但作用各有特点, 用途也不尽相同。替马西洋的作用机理是通过影响中枢GABA能神经传递而发挥其催眠镇静、抗焦虑和抗惊厥作用<sup>[1]</sup>。其药理作用特点是起效快,

口服后20 min起效; 明显改善多种睡眠参数, 如入睡后的醒转时间、全部睡眠时间和夜间醒转次数; 基本无后遗症状(如醒后的朦胧感), 快速动眼相睡眠无改变, 慢波睡眠缩短。临床用药一个月无耐受现象。其代谢物无活性。临幊上主要用于治疗入睡困难、夜間多醒及早醒等症状。

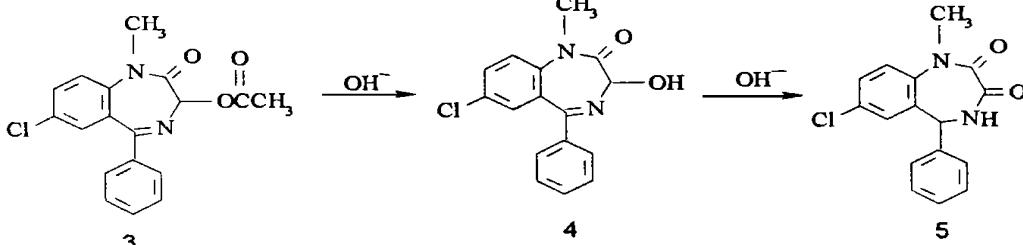
在文献报道的替马西洋合成方法中, 下述路线<sup>[2]</sup>较为适合国情并易于工业化生产:



\* 收稿日期 1996-12-26 † 本校 1996届本科毕业生

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.

此路线直至4氧化物1的制备与安定及利眠宁的工艺基本相同。本文的改进之处在于对4氧化物的精制方法及甲基化、酰化和水解三步进行了仔细研究,发现pH值对甲基化反应的收率及产品质量影响较大,4氧化物的质量同时对甲基化反应的收率、产品的质量及晶型有很大影响;醋酐酯化反应的收率和质量都很稳定;对水解反应的条件及碱的浓度优化后使此步收率接近99%;后又对替马西洋的结晶溶剂作了改进,所得产品有均匀的色泽和晶型。



由此,通过严格控制水解反应的pH值,避免了杂质5的生成,确保替马西洋的质量。

对替马西洋的合成工艺、产品质量及其影响因素进行了较深入的研究后,甲基化、酰化和水解反应收率已分别达到90.8%、91.1%和99%。所合成的替马西洋结构经红外图谱确证,与英国药典收载本品红外图谱完全相同,与国外进口品也完全相同,熔点与英国药典及进口品完全一致。

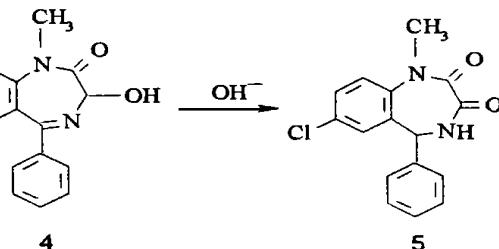
## 实验部分<sup>[3]</sup>

熔点在电热熔点仪上测定,温度计未经校正,红外光谱仪为PERKIN-EIMMER983型,薄层层析采用硅胶GF<sub>254</sub>板。

### 7-氯-1-甲基-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯骈二氮杂-2-酮-4氧化物(2)的制备

在250 ml三颈瓶中,加4氧化物1 3 g,乙醇20 ml及水20 ml,搅拌,加10%NaOH 10 ml,保持碱性,加硫酸二甲酯1.5 g,搅拌反应1 h,有大量淡黄色结晶析出,再加入少量乙醇,继续搅拌10 min,抽滤,滤饼以95%乙醇洗涤,干燥,得淡黄色结晶 mp 172~176°C, 收率90.8% (文献70%)。

在TLC检测替马西洋纯度时,发现在产物斑点的下方有一杂质斑点,经分离,得白色结晶,mp 233~234°C。经波谱鉴定其结构为5。为证明该杂质产生的机理及其影响因素对水解反应的条件进行研究,发现当碱性强、温度高时,杂质5的量明显增高,特别是在氢氧化钠稀水溶液中,杂质5为主要产物。我们又以替马西洋为原料,在氢氧化钠稀水溶液中反应,几乎仅得到杂质产物5。这两个实验结果证明,该杂质为替马西洋在碱性条件下的重排产物:



7-氯-1-甲基-5-苯基-3-乙酰氧基-1,3-二氢-1,4-苯骈二氮杂-2-酮(3)的制备

在装有搅拌、温度计和回流冷凝器的250 ml三颈瓶中加化合物2 20 g和醋酐100 ml,搅拌升温至97~100°C,保温1 h,冷却、抽滤、干燥得白色结晶,mp 258~262°C。收率91.1% (文献90%)。7-氯-1,3-二氢-3羟基-1-甲基-5-苯基-2H-1,4-苯骈二氮杂-2-酮(4,替马西洋)的制备

在100 ml反应瓶中,加化合物3 1.6 g,二氯甲烷20 ml,搅拌下,加40%NaOH溶液至pH 12,反应1 h,加水50 ml,以稀HCl调pH至3~4,分取二氯甲烷层,水层用二氯甲烷提取50 ml×3,合并提取液,用盐水洗至中性,无水硫酸镁干燥,浓缩,析出白色固体,得粗品替马西洋,mp 156~159°C,收率99% (文献49.8%)。

### 替马西洋的精制

取替马西洋粗品50 g,加甲醇30 ml,加热回流至全溶,加活性炭适量,继续回流脱色15 min,热滤,冷却结晶,收集白色结晶48.5 g,mp 158~159°C。

### 替马西洋中杂质5的分离提取

取预先铺好GF<sub>254</sub>硅胶并活化好的硅胶制备板,将替马西洋粗品用丙酮溶解,毛细管点样,吹干后,置展开剂为丙酮石油醚(1:2)的层析缸中层析展

开,取出,吹去展开溶剂,置荧光灯下划出杂质色带,用刮刀刮下吸附有杂质的硅胶。如此处理共10块GF<sub>25</sub>硅胶板,合并刮下的硅胶,用研钵磨细后装柱,用丙酮洗脱,洗脱液浓缩至干,得白色结晶 mp 233~234℃。IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1682, 1611, 1484, 1331, 1114, 710<sup>1</sup> HNMR(DM SO-D<sub>6</sub>) δ ppm 7.65(m, 2H), 7.50(m, 5H), 7.22(d, 1H), 4.73(s, 1H), 3.31(s, 3H)

#### 替马西洋中杂质 5的制备

a. 由 7-氯-4-甲基-5-苯基-3-乙酰氨基-1,3二氢-1,4苯骈二氮杂-2-酮(3)制备杂质 5 在 100 ml 锥形瓶中,加化合物(3) 5 g, 10% 氢氧化钠 50 ml, 乙醇 50 ml, 50℃ 下, 加热反应 0.5 h, 冷却, 用稀盐酸酸化至 pH 7, 用二氯甲烷 50 mL 3 提取, 合并提取液, 盐水洗一次, 干燥, 浓缩, 得白色结晶 5 4.2 g

g

b. 由替马西洋 4 制备杂质 5 在 50 mL 锥形瓶中, 加替马西洋 1.5 g, 用上法反应及后处理, 得白色结晶 5 0.8 g

TLC 检测证明, 此两种方法制备的化合物 5 与从替马西洋中分离的杂质为同一化合物, 熔点相同, 混合熔点不降低。

#### 参 考 文 献

- 1 Merck Index: 17th. 1989. 1439
- 2 Bess SC, Sulkowski TS, Gochman C. et al. 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their 4-oxides. *J Org Chem*, 1962, 27: 1691
- 3 F. Hoffmann-La Roche & Co., A-G Benzodiazepines. Belg. 629, 227. *CA*, 13262c

## Synthesis of Sedative Temazepam

Ji Min, Xu Yungen, Zhang Huimin, Xiong Wennan, Hua Weiyi

New Drug Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

**Abstract** Starting from 4-oxide(1) and undergoing methylation, acetylation and hydrolyzation, temazepam was synthesized. The impurity was separated and synthesed.

**Key words** Temazepam; Sedative; Synthesis

**【文摘 021】** (赤)-苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性 任 勇, 华维一, 彭司勋, 朱东亚, 郭寅龙. 药学学报, 1997, 32 264~270

为探索关附甲素药效基因, 进行结构改造, 设计合成了13个(赤)-苯丙二醇胺类化合物。用乌头碱诱发大鼠心律失常试验表明, 多数化合物有一定的抗心律失常活性, 其中化合物 I<sub>1</sub>的抗 VT活性、化合物 I<sub>3</sub>的抗 VP活性与关附甲素相近。苯环对位引入吸电性 NO<sub>2</sub>基对活性不利。产物制备中发现, 烯丙位 N原子对 Prevost 反应的立体选择性有较大影响, 将氨基乙酰化后可排除干扰顺利进行反应。

**【文摘 022】** 海龙科药用动物的理化分析 张朝晖, 徐国钧, 徐珞珊, 王 强. 中药材, 1997, 20(3): 140~144

对海龙科 12 种药用动物进行了总氮量、氨基酸、脂肪酸、微量元素分析。总氮含量为 9.45%~12.23%, 蛋白质含量为 54.06%~73.56%; 氨基酸含量均较高, 在检出的 17 种氨基酸中有 7 种为人体必需氨基酸, 并占总氨基酸含量的 30% 左右; 经 GC-MS 分析, 初步鉴定出 14 种脂肪酸, 其中不饱和脂肪酸占一定比例; ICP 法测得 24 种微量元素, 锰、锌含量相对较高。