离子液体催化合成阿立哌唑关键中间体

张 稳，陈道鹏，杜 康，杨相平，许向阳*
（江苏恩华药业股份有限公司，江苏省中枢神经药物研究重点实验室，江苏徐州 221116）

摘要：以间氨基苯酚（**2**）为原料，与 3- 氯丙酰氯（**3**）发生酰化反应，得 3- 氯 -*N*-（3- 羟基苯基）丙酰胺（**4**），用盐酸三乙胺 - 三氯化铝离子液体催化 **4** 分子内 Friedel-Crafts 烷基化反应，得阿立哌唑关键中间体 7- 羟基 -3,4- 二氢 -2（1*H*）- 喹啉酮（**1**）。通过对主要工艺参数的优化，确认了 Friedel-Crafts 烷基化的优化反应条件如下：**4**、盐酸三乙胺和三氯化铝投料的物质的量比为 1.1 ∶ 1.0 ∶ 5.5，反应温度为 120 ～ 130 ℃，反应时间 10 h。在上述条件下，**1** 的催化合成可成功放大至公斤级规模，产品纯度达 99.7%，总收率 58.2%（以 **2** 计）。该方法条件温和、后处理简单、产品纯度高、工艺稳定，适合工业化放大。

关键词：阿立哌唑；离子液体；Friedel-Crafts 烷基化；中间体
中图分类号：R749.4；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)09-1327-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.007

Synthesis of a Key Intermediate of Aripiprazole Catalyzed by the Ionic liquid

ZHANG Wen, CHEN Daopeng, DU Kang, YANG Xiangping, XU Xiangyang*
(*Jiangsu Key Lab. of Central Nervous System Drug Research and Development, Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd., Xuzhou 221116*)

ABSTRACT: In this study, the key intermediate of aripiprazole, 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolone(**1**), was obtained by intramolecular Friedel-Crafts alkylation reaction of 3-chloro-*N*-(3-hydroxyphenyl)propionamide(**4**) using triethylamine hydrochloride-aluminum chloride ionic liquid. Compound **4** was synthesized by acylation reaction between *m*-aminophenol(**2**) and 3-chloropropionyl chloride(**3**). Through the optimization of the main process parameters, the reaction conditions of the Friedel-Crafts alkylation were confirmed as the following: the amount of substance ratio of 3-chloro-*N*-(3-hydroxyphenyl)propionamide, triethylamine hydrochloride and aluminum chloride was 1.1∶1.0∶5.5, and reaction temperature was 120 − 130 ℃, while reaction time was 10 h. Under the above conditions, the product was successfully scaled up to the kilogram scale. The purity of the product was up to 99.7% with the total yield of 58.2% (based on **2**). This method had mild conditions, simple post-processing, high product purity, stable process, which was suitable for industrialization.

Key Words: aripiprazole; ionic liquid; Friedel-Crafts alkylation; intermediate

阿立哌唑（aripiprazole），化学名为 7-[4-[4-(2,3- 二氯苯基)-1- 哌嗪基]丁氧基]-3,4- 二氢 -2(1*H*)- 喹啉酮，是日本大冢制药公司 1988 年研发的非典型抗精神病药，于 2002 年 11 月获得 FDA 批准上市[1]。

7- 羟基 -3,4- 二氢 -2(1*H*)- 喹啉酮（**1**）是合成阿立哌唑的关键中间体[2]，研究其制备方法具有重要意义。文献报道可用间氨基苯酚（**2**）[3]（路线一）或间氨基苯甲醚（**5**）[4—5]（路线二）为原料，与 3- 氯丙酰氯（**3**）发生酰化反应，得 3- 氯 -*N*-(3- 羟基苯基）丙酰胺（**4**）或 3- 氯 -*N*-(3- 甲氧基苯基）丙酰胺（**6**），**4** 或 **6** 再经三氯化铝催化分子内 Friedel-

收稿日期：2023-06-13
基金项目：江苏省中枢神经药物研究重点实验室资助项目(BM2019004)
作者简介：张 稳(1990—)，男，硕士，工程师，从事药物研发及原料药工艺研究。
通信作者：许向阳(1971—)，男，博士，研究员，从事中枢神经系统药物的研究。
E-mail：xuxiangyang@nhwa-group.com

Crafts 烷基化反应制得 **1**，总收率 51.6%（以 **2** 计）或 58.2%（以 **5** 计）。Friedel-Crafts 烷基化制备 **1** 时，反应液黏稠、易固化，后续处理较为烦琐，且淬灭反应需将冰水或酸水滴入含大量三氯化铝的反应液中，有冲料、爆炸危险。

离子液体又称室温离子液体、室温熔融盐或有机离子液体，是由有机阳离子和无机阴离子组成的一类物质[6]。盐酸三乙胺 - 三氯化铝（Et_3N·HCl-$AlCl_3$）离子液体作为氯铝酸盐离子液体中常见的一种，近年来在芳烃烷基化和酰基化反应中应用的报道逐年增多[7—11]，具有较好的应用前景。Et_3N·HCl-$AlCl_3$ 离子液体原料价格经济、制备简单，可由盐酸三乙胺和三氯化铝直接一步合成。

本研究参考文献[10—11]报道的 Et_3N·HCl-$AlCl_3$ 离子液体在芳烃烷基化和酰基化反应中的应用，选择经济易得的 **2** 为原料，对 **1** 的合成工艺进行以下改进。

由 **2** 和 **3** 制备 **4** 的酰化反应，将质子溶剂甲醇 / 水替换为非质子溶剂乙酸乙酯。质子溶剂与 **2** 有可能形成氢键，降低亲核反应活性。而以乙酸乙酯为反应溶剂，并将 **3** 物质的量投料配比从文献的 1.1 增加至 1.2 时，收率可由 67.9%[3] 提至 82.3%（均以 **2** 计）。

由 **4** 制备 **1** 的分子内烷基化反应，使用比氯化铝催化活性更高的 Et_3N·HCl-$AlCl_3$ 离子液体，反应温度由 210 ℃降为 120 ～ 130 ℃，因此，工艺放大时无需额外加热设备，节省能耗。反应结束后，体系黏度较大，考虑到工艺放大中的物料转移问题，于高温加入甲苯，改善体系流动性，方便后续的淬灭操作。淬灭后，通过升至 70 ℃保温打浆、再降至 50 ℃离心甩滤，可有效去除主要副产物 5- 羟基 -3,4- 二氢 -2(1*H*)- 喹啉酮。优化后的路线杂质少，收率达 70.7%（以 **4** 计），纯度 99%以上。

经过优化试验，确定了该合成路线的优化工艺条件。由 **2** 和 **3** 制备 **4** 的酰化反应优化工艺参数如下：化合物 **2**、**3** 和碳酸氢钠的投料物质的量比为 1.0 ∶ 1.2 ∶ 1.2，反应温度 20 ～ 30 ℃，反应时间 1 h，用非质子溶剂乙酸乙酯。**4** 发生分子内 Friedel-Crafts 烷基化反应的优化工艺参数为：**4**、盐酸三乙胺和三氯化铝的投料物质的量比为 1.1 ∶ 1.0 ∶ 5.5，反应温度 120 ～ 130 ℃，反应时间 10 h。改进后的工艺降低了反应温度、简化了后处理操作，更适合工业化放大。该方法在 **1** 的公斤级制备中鲜有报道，为首次应用，总收率 58.2%（以 **2** 计），纯度 99.7%。

实验部分

3- 氯 -*N*-（3- 羟基苯基）丙酰胺（4）

向 500 L 搪瓷反应罐中加入乙酸乙酯（86.6 kg）、**2**（12.0 kg，110.0 mol）和碳酸氢钠（11.1 kg，132.1 mol），控制内温≤ 30 ℃，滴加含 **3**（16.8 kg，132.3 mol）的乙酸乙酯（54.1 kg）溶液。滴毕，于 20 ～ 30 ℃搅拌反应 1 h。加水（60.0 kg）搅拌，静置分液，水相用乙酸乙酯（37.9 kg）萃取，有机相合并后用 25%氯化钠溶液（36.0 kg）洗涤，于 70 ℃减压浓缩，向剩余物中加入乙酸乙酯（36.0 kg），加热至回流反应 20 min。于 0 ～ 10 ℃搅拌 2 h，离心（644×*g*）30 min 后取固体于 80 ℃干燥，得白色固体 **4**（18.1 kg，82.3%），mp 129 ～ 131 ℃（文献[12]：119 ～ 121 ℃），纯度 99.8%［HPLC 归一化法：色

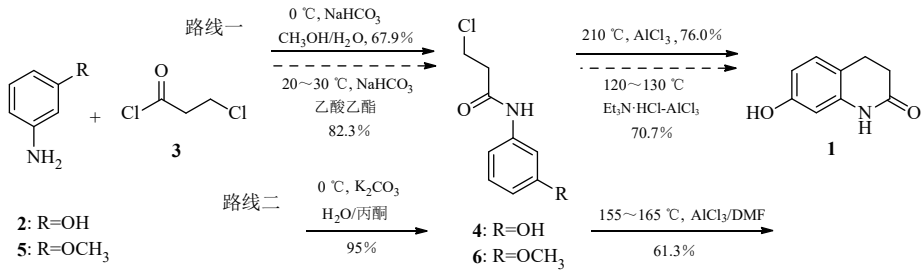


图 1　文献报道的 1 合成路线（实线）和优化条件（虚线）

Fig.1　The Synthetic Route of **1** Reported in the Literature (Solid Line) and the Optimized Condition (Dotted Line)

谱柱 Agilent Eclipse XDB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 3.5）和甲醇（体积比 95 ∶ 5），B 为甲醇和乙腈（体积比 20 ∶ 80），梯度洗脱（0—10 min，A 95%—70%；10—15 min，A 70%；15—35 min，A 70%—40%；35—36 min，A 40%—95%；36—50 min，A 95%）；柱温 35 ℃；检测波长 240 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL］。

7- 羟基 -3,4- 二氢 -2（1*H*）- 喹啉酮（1）

向 100 L 搪瓷反应罐中分批交替加入盐酸三乙胺（9.0 kg，65.4 mol）和三氯化铝（18.0 kg，135.0 mol），控制内温≤ 60 ℃，加毕搅拌 10 min。分批加入三氯化铝（30.0 kg，225.0 mol），搅拌 20 min，得盐酸三乙胺 - 三氯化铝离子液体，备用。

将化合物 **4**（15.0 kg，75.1 mol）分批加至上述离子液体中，控制内温≤ 60 ℃，加毕于 120 ～ 130 ℃搅拌 10 h。反应液降至 90 ～ 100 ℃，加入甲苯（65.0 kg，705.4 mol），继续降至 20 ～ 30 ℃，倒入含冰（120 kg）的 2%稀盐酸水溶液（90 kg）淬灭反应。升至 70 ℃，搅拌 1 h，于 50 ℃离心（644×*g*）30 min，固体用 1%稀盐酸（60 kg）打浆 30 min，于 95 ～ 100 ℃条件下用水（436.0 kg）重结晶，得灰白色固体 **1**（8.7 kg，70.7%），mp 235 ～ 237 ℃（文献[4]：230 ～ 231.5 ℃）。纯度 99.7%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Eclipse XDB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 3.0）和甲醇（体积比 95 ∶ 5），B 为甲醇和乙腈（体积比 20 ∶ 80）；梯度洗脱（0—10 min，A 95%—73%；10—40 min，A 73%—40%；40—41 min，A 40%—95%；41—55 min，A 95%）；柱温 35 ℃；检测波长 240 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL］。HR-MS（*m*/*z*）：164.071 2［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 罗 荣. 阿立哌唑——新型抗精神病药[J]. 现代诊断与治疗, 2003, **14**(6): 372-373.

［2］ 陈光勇, 陈旭冰, 刘光明, 等. 阿立哌唑合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2007, **38**(12): 895-896

［3］ FAILLI A A , DEBORAH E , Li Y, *et al*. Antidepressant heteroaryl derivatives of heterocycle-fused benzodioxans: WO, 2008150848 [P]. 2008-12-11.

［4］ VLADIMIR N, DAVIDI G, KLOPFER E, *et al*. Processes for preparing 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone and the use in aripiprazole preparation thereof: US, 20060079690 [P]. 2006-04-13.

［5］ CHEN I L, WANG T C , CHEN Y L, *et al*. Aluminium chloride-catalyzed Intermolecular vs intramolecular Friedel-Crafts reaction of acrylanilides and 3-chloropropanamides [J]. *J Chin Chem Soc*, 2000, **47**(1): 155-162.

［6］ 闫 华, 张红梅, 张丽静, 等. 离子液体研究进展[J]. 山东化工, 2022, (23): 55-57.

［7］ 彭 朴, 蒽 雷, 马传彦, 等. 氯铝酸型离子液体催化烷基化的研究进展及工业化前景[J]. 化工进展, 2007, **26**(4): 453-459.

［8］ 陈维广, 殷恒波, 祈 艳. 盐酸三乙胺-三氯化铝离子液体催化酰基化合成乙酰水杨酰胺[J]. 精细石油化工, 2009, **26**(6): 19-21.

［9］ 白 龙, 刘晓臣, 王晓朋, 等. 离子液体催化合成双烷基二苯醚[J]. 中国洗涤用品工业, 2018, (10): 25-30.

［10］ 高 岩. 盐酸三乙胺离子液体催化苯和环己烯合成环己基苯[D]. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2017.

［11］ 陈 晗, 罗国华, 徐 新. 盐酸三乙胺-三氯化铝离子液体催化甲苯与氯代叔丁烷烷基化反应[J]. 高校化学工程学报, 2013, **27**(2): 217-221.

［12］ BODILL T , CONIBEAR A C , MUTORWA M K M, *et al*. Exploring DOXP-reductoisomerase binding limits using phosphonated *N*-aryl and *N*-heteroarylcarboxamides as DXR inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, **21**(14): 4332-4341.