本芴醇的合成工艺改进

杨 康，郑 群，吴炜婷，陈旭香，赵建宏*
（华东理工大学药学院，制药工程与过程化学教育部工程研究中心，上海 200237）

摘要：以芴（**2**）为原料，经三氯异腈尿酸氯化得 2,7- 二氯芴（**3**），与氯乙酰氯发生酰化反应生成 2,7- 二氯芴 -4- 氯乙酮（**4**），再将还原、环合、胺化“一锅法”合成得到 *α*-（二正丁胺甲基）-2,7- 二氯 -4- 芴甲醇（**5**），最后与对氯苯甲醛缩合得到本芴醇（**1**），总收率 36%，纯度 99.4%。新工艺中的氯化采用三氯异腈尿酸为氯化剂，反应选择性与安全性提高；还原、环合与胺化运用“一锅法”完成，反应温度降低，反应周期缩短，生产效率提高（从 60% 提高到 80%），适合放大生产。

关键词：本芴醇；工艺改进；抗疟药；合成
中图分类号：TQ460.6；R978 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)08-1089-04
引用：杨 康，郑 群，吴炜婷，等. 本芴醇的合成工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志，2024, 55(8): 1089-1092. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.007

Improvement of the Synthesis Process of Benfluorenol

YANG Kang, ZHENG Qun, WU Weiting, CHEN Xuxiang, ZHAO Jianhong*
(*Engineering Research Center of Pharmaceutical Process Chemistry, Ministry of Education, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237*)

ABSTRACT: Using fluorene (**2**) as the starting material, it was chlorinated by trichloroisocyanuric acid to obtain 2,7-dichlorofluorene (**3**), which was acylated with chloroacetyl chloride to produce 2,7-dichlorofluorene-4-chloroethyl ketone (**4**). Then, *α*-(*di*-*n*-butylaminomethyl)-2,7-dichloro-4-fluorenylmethanol (**5**) was obtained via reduction, cyclization and amination by one-pot method. Finally, **5** was condensed with *p*-chlorobenzaldehyde to obtain benfluorenol (**1**), with an overall yield of 36% and a purity of 99.4% . The improved process used trichloroisocyanuric acid as the chlorinating agent, which improved the selectivity and safety of the reaction. The reduction, cyclization and amination were completed by one-pot method, which reduced the reaction temperature, shortened the reaction cycle, improved production efficiency, and increased the yield from 60% to 80% . The improved process was simple to operate, low in production cost and suitable for industrial production.

Key Words: benfluorenol; process improvement; antimalarial drug; synthesis

本芴醇（benfluorenol，**1**），化学名为（*Z*）-2-（二丁胺基）-[2,7- 二氯 -9-（4- 氯苯亚甲基）-9*H*- 芴 −4- 基]-1- 乙醇，是我国军事科学院研制的甲氟喹类化合物。2009 年 4 月，美国 FDA 批准诺华制药开发的 **1** 与蒿甲醚（artemether）的复方制剂［商品名：复方蒿甲醚（Coartem）］上市，临床用于治疗成人及儿童急性非重症疟疾。**1** 杀虫彻底、作用持久，但控制症状缓慢；而蒿甲醚起效迅速，但复发率高；二者互补，抗疟作用良好 [1]。

最早的 **1** 合成路线以邻氨基苯甲酸为起始原料 [2]，经重氮偶联、在硫酸溶液中脱水得到芴酮化合物，再经还原、氯代、傅 - 克酰化，而后与重氮甲烷反应，再经溴化、硼氢化钾还原得到 7- 二氯芴 -4- 环氧乙烷（**6**），**6** 与二正丁胺反应得 *α*-（二正丁胺甲基）-2,7- 二氯 -4- 芴甲醇（**5**），最后与对氯苯甲醛缩合得到 **1**。该法长达 10 步，操作烦琐，总收率仅 9%，

收稿日期：2023-04-07
作者简介：杨 康（1995—），男，硕士研究生，专业方向：药物绿色合成工艺。
通信作者：赵建宏（1972—），男，博士，教授，从事药物绿色合成工艺研究及产业化。
E-mail：zjhpharm@ecust.edu.cn

反应过程中使用大量致癌、剧毒或易爆试剂如亚硝酸钠、氯化亚砜和重氮甲烷等，不适合工业化生产。

目前 **1** 的主流合成方法为军事科学院邓蓉仙等[3]的研究成果：以芴（**2**）为起始原料，经氯气氯化制得 2,7- 二氯芴（**3**）[4—5]，**3** 经氯乙酰氯酰化、硼氢化钾 / 无水乙醇还原得到 **6**，再同上制得 **1**（图 1 中的路线①）。该法使用剧毒的氯气，操作危险性高，环境污染较严重，氯化收率仅 36%；硼氢化钾用量大（5 倍物质的量），且生产周期长，完成整个工艺需要约 6 d，总收率仅 15%。

诺华制药对上法进行改进[6]：在制备 **6** 的还原反应结束后，将乙醇完全蒸除，加入 4 倍物质的量的二正丁胺，加热到 140 ℃完成胺化；用氢氧化钠水溶液淬灭反应，搅匀后静置分液，将有机层在 90 ℃减压浓缩，完全除去二正丁胺后添加乙醇，于 60 ℃搅拌溶解后保温 1 h，再于 50 ℃接种晶种、0 ℃结晶，得 **5**。改进后的工艺总收率为 33%，但制备 **5** 的过程中未经历环氧化反应，反应需在 140 ℃进行，杂质增多、后处理烦琐，二正丁胺的回收成本高且影响后续纯化，工艺稳定性较差。

本研究参考相关文献[7—9]，对上述工艺进行优化（图 1 中路线②）。以 **2** 为原料，筛选了不同氯化剂，如二氧化锰 / 浓盐酸[10]、二氯海因[11]、三氯异腈尿酸、二氯异腈尿酸，最终选择价廉、易得且氯化效果更好的三氯异腈尿酸，并加入乙酸增强氯化效果，以沸点较高的 1,2- 二氯乙烷作反应溶剂，室温条件下反应 1 h，减少单取代的异位杂质产生；继续升温至 80 ℃反应 1 h，后处理时用甲醇打浆，即可得到纯度 99.5% 的 **3**，收率提高至 60%。

在还原、环合、胺化工序改进过程中[12—14]，本研究成功运用“一锅法”技术，以乙醇作溶剂，于 15 ℃与 0.35 倍物质的量的硼氢化钾完成还原，然后加入 1.0 倍物质的量乙醇钠和 1.5 倍物质的量二正丁胺升温至 100 ℃，边回收乙醇边环合和胺化，当乙醇蒸馏完毕，反应液温度升至 100 ℃继续反应 0.5 h 完成胺化，达成还原、环合、胺化“一锅煮”。

改进后的工艺有如下优势。氯化剂三氯异腈尿酸是广泛使用的净水剂，价廉、易得，氯化收率由 35% 提高至 60%，操作简单、安全且氯化后三废易处理。还原、环合、胺化过程采用“一锅煮”合成，减少了纯化过程中产物的损失；还原温度由 0 ℃升高至 15 ℃，能耗降低，且溶剂用量可减少 50%；还原剂

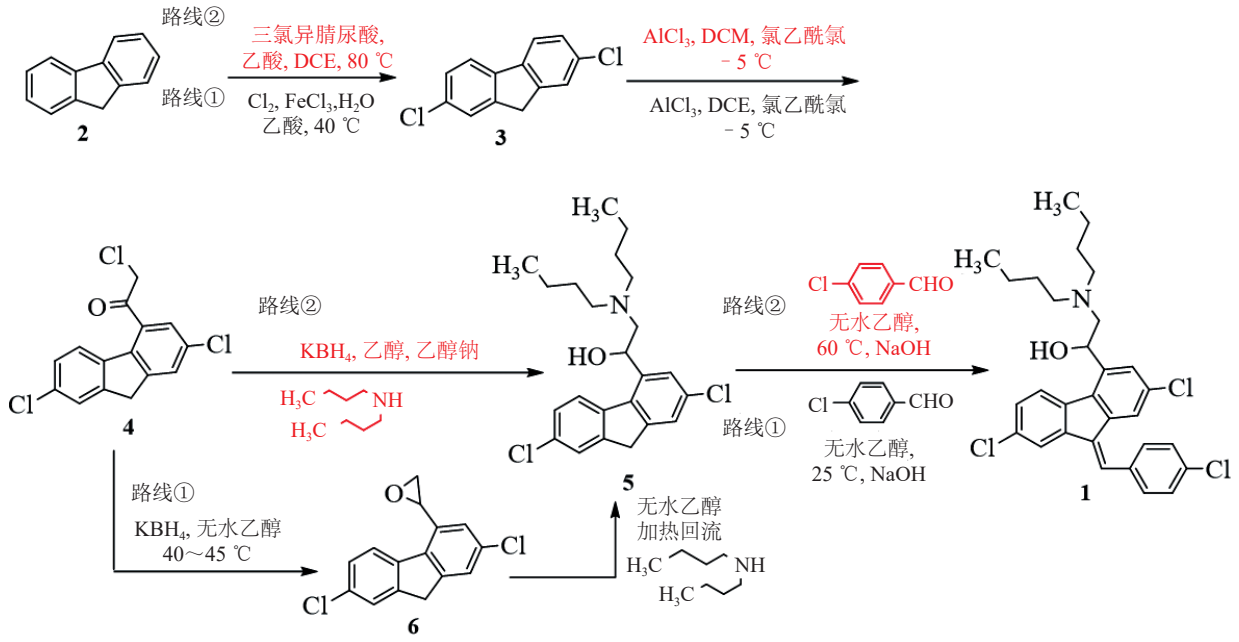


图 1　1 的合成方法（路线①：文献条件；路线②：本研究条件）

Fig.1　Synthetic Routes of **1** (Route ① : Conditions in the Literature; Route ② : Conditions of This Paper)

硼氢化钾用量降低至原工艺的20%；胺化溶剂乙醇在反应过程中回收，减少三废产生；3步收率由60%提高至80%。工艺总收率提高至36%，路线缩短至4步，反应总时间由6 d缩短至2 d，生产效率提高。

实验部分

2,7-二氯芴（3）

室温条件下，向2 L三颈瓶中加入1,2-二氯乙烷（900 mL）、**2**（97%，300.00 g，1.75 mol，上海笛柏化学品技术有限公司）和乙酸（20 mL），充分搅拌，分5批加入三氯异腈尿酸（95%，503.35 g，2.06 mol，上海泰坦科技股份有限公司），1 h加毕。室温反应1 h后升温至80 ℃继续反应1 h。停止加热，待反应液降至室温后抽滤，向滤液中滴入8%碳酸钠溶液（约1.3 L）调至pH 7.0，分液，有机相用水（500 mL）洗涤，减压蒸干，向剩余黄色油状物中加入甲醇（500 mL），回流搅拌2 h，冷却至室温再搅拌1 h，抽滤，滤饼减压干燥4 h，得白色固体**3**（254.60 g，60.0%），mp 122.2～126.9 ℃（文献[3]：120～127 ℃）。纯度99.5%［HPLC面积归一化法：色谱柱 依利特C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比70∶30），等度洗脱；检测波长265 nm；流速1 mL/min；柱温（35±1）℃；进样量20 μL。保留时间23.43 min］。

2,7-二氯芴-4-氯乙酮（4）

于－5 ℃向2 L三口瓶中加入二氯甲烷（500 mL），搅拌下缓慢加入三氯化铝（99%，85.07 g，0.63 mol，上海泰坦科技股份有限公司），加毕呈淡黄色浑浊状。缓慢滴加氯乙酰氯（98%，62.45 g，0.54 mol，上海迈瑞尔化学技术有限公司），固体部分溶解，溶液仍呈黄色浑浊。于－5 ℃缓慢滴加**3**（100.00 g，0.42 mol）的DCM（500 mL）溶液，反应5 h后滴加水（600 mL）淬灭反应，充分搅匀，将溶液转移至分液漏斗中静置分液，有机相依次用水（500 mL）、饱和碳酸氢钠溶液（250 mL）和水（500 mL×2）洗涤，减压蒸除溶剂，剩余物（135.80 g）溶解在无水乙醇（200 mL）中，于50 ℃搅拌1 h后冷却析晶，抽滤，滤饼于35 ℃减压干燥2 h，得白色固体**4**（120.69 g，91.1%），mp 119.1～122.9 ℃（文献[3]：118～126 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.81（d, *J*=8.5 Hz, 1H），7.58～7.66（m, 1H），7.47（d, *J*=1.9 Hz, 2H），7.29（dd, *J*=8.5、2.1 Hz, 1H），4.68（s, 2H），3.85（s, 2H）。

***α*-（二正丁胺甲基）-2,7-二氯-4-芴甲醇（5）**

室温向2 L三口瓶中加入乙醇（1 L），搅拌下缓慢加入**4**（100.00 g，0.31 mol），分3批（间隔15 min）加入硼氢化钾（6.06 g，0.11 mol），加毕于15 ℃反应0.5 h，加入乙醇钠（21.84 g, 0.31 mol）和二正丁胺（62.22 g, 0.47 mol），外温100 ℃条件下边回收乙醇边反应，约5 h后乙醇蒸完，于100 ℃保温搅拌0.5 h后冷却至室温，加入75%甲醇（200 mL），搅拌1 h析晶，抽滤，滤饼减压干燥5 h，得淡黄色固体**5**（99.50 g，76.3%），mp 76.0～78.0 ℃（文献[3]：74～79 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.49（d, *J*=2.0 Hz, 1H），7.25（d, *J*=8.5 Hz, 1H），7.11（d, *J*=2.0 Hz, 1H），7.01（dd, *J*=7.8、2.0 Hz, 2H），4.99（dd, *J*=10.1、3.2 Hz, 1H），4.30（s, 1H），3.21～3.48（m, 2H），2.36～2.67（m, 3H），2.07～2.36（m, 3H），0.97～1.45（m, 8H），0.78～0.81（m, 6H）。

本芴醇（1）

室温下向1 L三口瓶中加入**5**（60.00 g，0.14 mol）和无水乙醇（600 mL），再加入氢氧化钠（7.09 g，0.17 mol），充分搅拌，加入对氯苯甲醛（21.79 g，0.15 mol）后升温到60～65 ℃反应2 h，HPLC跟踪反应至残留**5**少于0.5%。停止加热，冷却至0～5 ℃，搅拌3 h，抽滤，滤饼用环己烷（600 mL）重结晶，于45 ℃减压干燥4 h，得黄色粉末状固体**1**（66.93 g，85.7%），mp 126.7～129.3 ℃（文献[3]：122～131 ℃）。纯度99.4%（HPLC面积归一化法，条件同ChP 2020年版二部148页）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.74（d, *J*=2.0 Hz, 1H），7.68（d, *J*=2.0 Hz, 1H），7.55～7.64（m, 2H），7.44～7.49（m, 5H），7.33（dd, *J*=8.3、2.0 Hz, 1H），5.36（dd, *J*=10.1、3.5 Hz, 1H），3.49（s, 1H），2.89（dd, *J*=13.0、3.5 Hz, 1H），2.66～2.73（m, 2H），2.39～2.61（m, 3H），1.29～1.57（m, 8H），0.95～0.99（m, 6H）。

参考文献：

[1] 刘天伟，李志芳，孙晓文，等．复方蒿甲醚国际合作的回顾与思考［J］．世界科学技术：中医药现代化，2004, **6**(4)：44-53．

[2] ATKINSON E R, GRANCHELLI F E．Antimalarials．3． Fluorenemethanols［J］．*J Med Chem*, 1974, **17**(9)：1009-1012．

[3] 邓蓉仙，钟景星，赵德昌．抗疟新药苯芴醇的合成新工艺：中国，1042535A［P］．1990-05-31．

[4] 徐　兵，夏铁红，夏铁平，等．一种2,7-二氯芴的制备方法：中国，107285990A［P］．2017-10-24．

[5] 陈春峰，梁剑锋，金建青，等．本芴醇中间体2,7-二氯芴的合成研究［J］．安徽化工，2017, **43**(4)：40-41．

[6] BEUTLER U, FUENFSCHILLING P C, STEINKEMPER A．An improved manufacturing process for the antimalaria drug coartem．Part II［J］．*Org Process Res Dev*, 2007, **11**(3)：341-345．

[7] 武光亮，代英杰，康从民，等．抗疟药本芴醇的合成新工艺［J］．中国新药杂志，2012, **21**(24)：2944-2947．

[8] 彭学东，张　梅，赵金召，等．抗疟疾原料本芴醇一步法绿色合成工艺：中国，103319356A［P］．2013-09-25．

[9] DE S, RAFEEQ M, SATHYANARAYANA S．Process for the preparation of a polymorphic crystalline form of the antimalarial lumefantrine: WO, 2006117616A1［P］．2006-09-11．

[10] 钱卫国．2,7-二氯芴-4-环氧乙烷的制备方法：中国，101012209A［P］．2007-07-08．

[11] 龚福春，王小波，王正濂．一种本芴醇中间体2,7-二氯-4-氯乙酰芴新合成方法：中国，102786399A［P］．2012-11-21．

[12] PERUMATTAM J, SHAO C, CONFER W L．Studies on the alkylation and chlorination of fluorenes: preparation of 9-(2-hydroxyethyl) fluorene and 2,7-dichloro-9-(2-hydroxyethyl) fluorene［J］．*Synthesis*, 1994, **26**(18)：1181-1184．

[13] SETHI M K, GONUGUNTLA A R, DEVI ARIKATLA S L, *et al*．Synthesis and characterization of novel related substances of lumefantrine, an anti-malarial drug［J］．Der *Pharma Chem*, 2016, **8**(3)：91-100．

[14] 刘加林，霍萧勇，方朝杰，等．一种本芴醇制备方法及其配套系统：中国，111039804A［P］．2020-04-21．

