

医药与日化原料

# 阿戈美拉汀合成工艺改进及千克级产品的制备

羊志林<sup>1</sup>, 杨汉跃<sup>2</sup>, 闫显光<sup>2</sup>, 刘子缤<sup>2</sup>, 张珍明<sup>3\*</sup>, 王昊<sup>3</sup>

(1. 江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005; 2. 江苏德源药业股份有限公司, 江苏 连云港 222047; 3. 江苏海洋大学 环境与化学工程学院, 江苏 连云港 222005)

**摘要:** 在庚酸和苄胺催化下, 7-甲氧基-1-四氢萘酮(Ⅱ)与氰乙酸缩合得到了(7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈(Ⅲ); 然后以 5% Pd/C (Pd 质量分数为 5%) 为催化剂, 丙烯酸烯丙酯(Ⅶ)为氢受体, 化合物Ⅲ经芳构化-还原“一锅煮”, 先制备(7-甲氧基-1-萘基)乙腈(Ⅳ), 不需分离直接加入甲酸铵为氢供体, 制备(7-甲氧基-1-萘基)乙胺(Ⅴ)。芳构化反应优化条件为: Pd/C 用量为 5.0% (以Ⅲ的质量计)、 $n(\text{Ⅲ}):n(\text{Ⅶ})=1.0:1.1$ 、回流反应时间 4.0 h。在上述反应条件下, Ⅲ的转化率为 100%, Ⅳ的选择性为 92.12%。在  $n(\text{Ⅲ}):n(\text{甲酸铵})=1:4$ 、反应温度 70 °C、反应时间 2.0 h 的还原反应优化条件下, 中间体Ⅴ的收率为 83.47%。最后, 中间体Ⅴ与盐酸反应制得(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐(Ⅵ), Ⅵ与乙酰氯反应得到阿戈美拉汀(Ⅰ), 反应总收率为 64.72%。并用 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR、MS、FTIR 对中间体及产物结构进行表征, 该工艺经千克级放大实验, 反应总收率为 60.66%, 产物纯度为 99.86%。

**关键词:** 阿戈美拉汀; 芳构化-还原“一锅煮”反应; 工艺优化; 千克级; 医药原料

**中图分类号:** TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 10-2264-07

## Improvement of agomelatine synthesis process and preparation of kilogram-scale product

YANG Zhilin<sup>1</sup>, YANG Hanyue<sup>2</sup>, YAN Xianguang<sup>2</sup>, LIU Zibin<sup>2</sup>,  
ZHANG Zhenming<sup>3\*</sup>, WANG Hao<sup>3</sup>

(1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047, Jiangsu, China; 3. School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China)

**Abstract:** (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthyl)acetonitrile (Ⅲ) was prepared from condensation of 7-methoxytetralone (Ⅱ) and cyanoacetic acid under the catalysis of heptanoic acid and benzylamine, and reacted with allyl acrylate (Ⅶ) via one-pot aromatization-reduction catalyzed by 5% Pd/C (Pd mass fraction is 5%) to obtain (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile (Ⅳ). (7-Methoxy-1-naphthyl)ethylamine (Ⅴ) was then synthesized by direct addition of ammonium formate as hydrogen donor into the pot without separation. Under the optimum aromatization reaction conditions of Pd/C dosage (based on the mass of compound Ⅲ) 5.0%,  $n(\text{Ⅲ}):n(\text{Ⅶ})=1.0:1.1$ , and reaction time 4.0 h, the conversion rate of Ⅲ and the selectivity of Ⅳ reached 100% and 92.12%, respectively. Under the optimal reduction reaction conditions of  $n(\text{Ⅲ}):n(\text{HCO}_2\text{NH}_4)=1:4$ , reaction temperature 70 °C, and reaction time 2.0 h, the yield of intermediate Ⅴ was 83.47%. The reaction between intermediate Ⅴ with hydrochloric acid led to the production of (7-Methoxy-1-naphthyl) ethylamine hydrochloride (Ⅵ). Finally, agomelatine (Ⅰ) with a total yield of 64.72% was obtained from the reaction of compound Ⅵ and acetyl chloride. The product and intermediates were characterized by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, MS and FTIR. This process was scaled up on a

收稿日期: 2023-02-14; 定用日期: 2023-04-11; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230095

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(52103042); 江苏省可见光催化材料工程研究中心开放课题项目(JECVCM202204); 连云港市“花果山英才计划”科技副总项目资助(2019.12); 江苏省大学生创新创业项目(SY202111641637002)

作者简介: 羊志林(1997—), 男, 硕士生, E-mail: 1358571891@qq.com. 联系人: 张珍明(1964—), 女, 教授, E-mail: zhenming\_zhang@163.com.

kilogram scale with an overall yield of 60.66% and a purity of 99.86%.

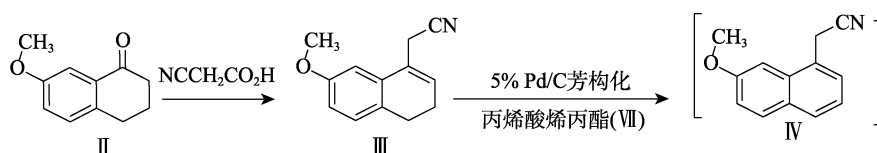
**Key words:** agomelatine; one-pot aromatization-reduction; process optimization; kilogram scale; drug materials

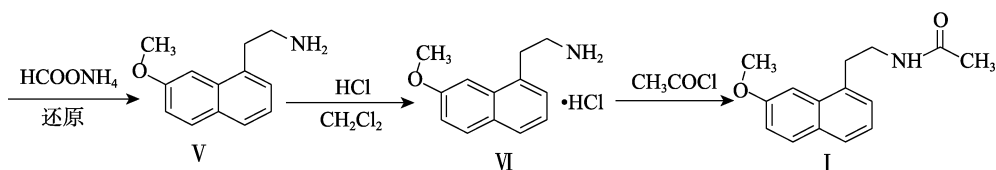
阿戈美拉汀 (Agomelatine) 为法国 Service 公司研制的褪黑素类抗抑郁药<sup>[1]</sup>, 是经美国食品药品监督管理局批准上市的新型抗抑郁药, 属于褪黑素类 MT1 和 MT2 激动剂、5-HT<sub>2C</sub> 受体激动剂。2011 年 11 月 28 日进入中国市场, 其治疗效果明显, 得到广泛的应用<sup>[1]</sup>。关于阿戈美拉汀的合成已有很多研究<sup>[2-5]</sup>。岳国亮等<sup>[6]</sup>和李俊丽<sup>[7]</sup>对阿戈美拉汀的合成专利进行了分析, 提出了合成阿戈美拉汀的 3 种方法: (1) 以 7-甲氧基-1-四氢萘酮 (II) 为原料, 与溴乙酸乙酯经 Reformatsky 反应、硫脱氢芳构化制得(7-甲氧基-1-萘基)乙酸乙酯, 再经水解、酰氯化、氨化、脱水消除、还原、乙酰化制得阿戈美拉汀 (I), 反应步骤长, I 的收率低于 30%<sup>[8]</sup>。(2) 以 II 为原料, 与氰乙酸在苄胺和庚酸存在下缩合得到(7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈 (III); 以甲基丙烯酸烯丙酯为氢受体、5% Pd/C (Pd 质量分数为 5%, 下同) 为催化剂, 在甲苯中回流、脱氢芳构化, 得到(7-甲氧基-1-萘基)乙腈 (IV)。在含氨的乙醇介质中加入 Raney Ni, 在 3 MPa 的 H<sub>2</sub> 下搅拌对其进行还原, 随后加入盐酸, 将其转化成(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 (V) 的盐酸盐, 最后与乙酸钠和乙酸酐经乙酰化反应生成 I, I 的总收率为 72%<sup>[9]</sup>。而采用 2,3-二氯-5,6-二氯基苯醌 (DDQ) 代替甲基丙烯酸烯丙酯进行脱氢芳构化, 改进后 I 的总收率为 76%<sup>[10]</sup>。(3) 以 1-溴-7-萘酚为原料, 经格氏反应、酯化反应制备了三氟乙酸 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙酯, 与叠氮化钠反应, 再经 Pd/C 氢化还原得 V, 最后经乙酰化得到 I, I 的总收率为 70%<sup>[11]</sup>。综上, 方法 (1) 反应步骤长, 且总收率低于 30%; 方法 (3) 虽然总收率达 70%, 但反应过程中使用了剧毒且危险的叠氮化钠, 不适合工业化生产; 而方法 (2) 总收率最高为 72%, 所用试剂及反应条件更为简便优化。因此, 本文选择方法 (2) 进行工艺优化制备 I。

由此可见, 合成阿戈美拉汀的关键中间体是化合物 IV 和 V。制备 IV 通常有 3 种方法: (1) 采用 DDQ 为脱氢剂, 但其相对分子质量 (简称分子量) 大, 且易生成黑色的副产物 DDQ-H<sub>2</sub>, 在反应液中

难去除, 增加了后处理步骤<sup>[10]</sup>; (2) 以甲基丙烯酸烯丙酯为氢受体, 5% Pd/C 为催化剂进行脱氢反应, 此法反应条件温和, 适合工业化生产, 但是甲基丙烯酸烯丙酯作为氢受体受到专利保护; (3) 以 10% Pd/C 为催化剂进行脱氢反应, 其用量为 20% (以 III 物质的量计), 存在催化剂用量大、成本高的问题<sup>[10]</sup>。通常制备 V 有 3 种方法: (1) 采用 NaBH<sub>4</sub>/金属氯化物为还原剂<sup>[12]</sup>, 产物后处理较繁琐, 需要加酸、脱溶、加水、过滤、萃取、调 pH 和萃取等步骤; (2) 采用 Raney Ni 还原<sup>[13]</sup>, 此工艺需要氢气, 对生产设备要求较高, 有操作风险; (3) 将 7-甲氧基-1-萘乙醇与苯磺酰氯反应得 7-甲氧基-1-萘基苯磺酸酯, 与邻苯二甲酰亚胺钾盐反应, 经水合肼还原转化为 V。大多数研究是以 II 为起始原料, 通过缩合、芳构化、还原和乙酰化反应制备阿戈美拉汀, 但各步反应中均有副产物 (即杂质)<sup>[4]</sup>。

本文重点是对阿戈美拉汀合成工艺进行改进, 并制备千克级产品。根据文献<sup>[8]</sup>报道, 在化合物 III 的芳构化反应中, 所用氢受体是受专利保护的甲基丙烯酸烯丙酯<sup>[9]</sup>, 而丙烯酸烯丙酯<sup>[14]</sup> (VII) 不在此专利保护内, 且 VII 常压下沸点为 122 °C (46~47 °C/5.33 kPa), 甲基丙烯酸烯丙酯沸点为 144 °C, 故 VII 更易于从反应液中分离; 因此, 选用 VII 为氢受体, 5% Pd/C 为催化剂进行脱氢反应, 在甲苯中回流反应得到 IV。在还原反应中, 以甲酸铵为氢供体, 5% Pd/C 为催化剂, 用氢转移还原 IV 生成 V, 此步反应除了用 Pd/C 和 Raney Ni<sup>[15-16]</sup>为催化剂外, 其他种类催化剂鲜见文献报道。Raney Ni 催化剂虽能用于化合物 V 的制备, 但不能用于芳构化反应制备化合物 IV。由于芳构化脱氢和氢转移还原都用 5% Pd/C 为催化剂, 投料一次接力 2 个反应, 同时将芳构化和还原两步合并为“一锅煮”工艺, 减少了催化剂的用量, 降低了成本, 并将合成阿戈美拉汀的步骤缩短为 3 步。通过小试得出最优条件后, 在千克级生产中, 为降低生产成本, 将 Pd/C 和各步反应过程中使用的溶剂甲苯进行回收套用。改进后的阿戈美拉汀合成路线如下所示:





## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

7-甲氧基-1-四氢萘酮(质量分数 99%), 上海源叶生物科技有限公司; 5% Pd/C (Pd 质量分数 5%), 工业级, 上海丹源化工有限公司; 甲酸铵(质量分数 99%), 工业级, 常州市启迪化工有限公司; 丙烯酸烯丙酯(质量分数 99%), 工业级, 湖北恒景瑞化工有限公司; 乙酸乙酯、无水乙醇、盐酸、氢氧化钠、三乙胺、二氯甲烷、甲苯, AR, 国药集团化学试剂有限公司; 氰乙酸(NCCH<sub>2</sub>COOH, 质量分数 99%), 艺康化工有限公司; 乙酰氯(质量分数 99%), 工业级, 山东旭晨化工科技有限公司; 苄胺(质量分数 99%), 济南云佰汇生物科技有限公司; 纯化水、去离子水, 自制; 庚酸(质量分数 99%), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

Fourier 80 台式核磁共振波谱仪, 布鲁克(北京)科技有限公司; Nicolet Summit 傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Nicolet 公司; APS-8026PLUS 高效液相色谱-质谱联用仪, 德国 AuPos 仪器设备有限公司; UPLC 液相色谱仪, 美国 Waters 公司; SGWX-2 熔点仪, 上海精密仪器厂。

### 1.2 合成方法

#### 1.2.1 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈(Ⅲ)的合成

参照文献[10]的方法, 并稍作改进。室温下, 将 17.6 g (0.100 mol) Ⅱ、12.8 g (0.150 mol) 氰乙酸、46.0 mL 甲苯加入到 100 mL 反应瓶中, 搅拌至溶解, 加入 5.8 g (54.13 mmol) 苄胺、7.1 g (54.54 mmol) 庚酸, 回流下反应 12 h, 然后将反应瓶冷却至 25 °C, 依次用 12.9 mL 浓度为 2.0 mol/L 的氢氧化钠水溶液、饱和食盐水、纯化水洗涤, 再用无水硫酸镁干燥、过滤, 滤液经旋蒸除去甲苯, 得到 19.1 g (0.097 mol) 油状物 Ⅲ。将粗产品加入到 80.0 mL 无水乙醇/纯化水(体积比为 80:20)混合溶剂中重结晶, 得到 17.4 g (87.33 mmol) 灰白色固体 Ⅲ, 收率为 87.33% (以 Ⅱ 物质的量计)。采用反相高效液相色谱法测定重结晶后 Ⅲ 的纯度为 99.78%。Ⅲ 的熔点为 48~50 °C (文献<sup>[12]</sup>值为 49 °C); <sup>1</sup>HNMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.34 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.29 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H)。

#### 1.2.2 (7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐(Ⅵ)的合成

向 250 mL 三口瓶中, 加入 20.0 g (0.100 mol)

Ⅲ、100 mL 甲苯、1.0 g 5% Pd/C、12.3 g (0.110 mol) 丙烯酸烯丙酯(Ⅶ), 加热至 110 °C 回流反应 4.0 h, TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 体积比为 5:1) 监控至原料消失, 得到含化合物 Ⅳ 的反应液; 将反应液降温至 30 °C, 加入 50 mL 无水乙醇、25.22 g (0.400 mol) 甲酸铵, 再升温至 70 °C, 反应 2.0 h, TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 体积比为 3:2) 监控至原料点消失, 反应结束, 将反应液降至室温, 过滤, 回收 Pd/C, 滤液经减压浓缩得到粗品中间体 Ⅴ。在粗品中间体 Ⅴ 中加入 100 mL 纯化水, 用 1 mL 质量分数为 36% 的盐酸调节 pH 至 1, 过滤, 滤液用 30 mL 甲苯分 3 次洗涤, 有机相加入 10 mL 浓度为 2.0 mol/L 的氢氧化钠水溶液, 调 pH 至 12, 然后用 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液先常压蒸馏至基本浓缩干, 后进行减压浓缩, 最终得到 16.8 g (83.47 mmol) 黄色油状液体 Ⅴ, 收率为 83.47% (以 Ⅲ 物质的量计)。

将 Ⅴ 全部加入 64 mL 二氯甲烷中, 搅拌 40 min, 缓慢加入 6 mL 质量分数为 36% 的盐酸, 滴毕, 反应 3 h, 冷却至 0 °C, 过滤, 滤饼于 60 °C 干燥 4 h, 得到 19.10 g (80.30 mmol) 白色固体 Ⅵ, 收率为 96.20% (以 Ⅴ 物质的量计), 色谱纯度为 99.71%。<sup>1</sup>HNMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.077(m, 2H), 3.275 (m, 2H), 3.960(s, 2H), 7.75(m, 6H), 8.255(s, 3H)。

#### 1.2.3 阿戈美拉汀(Ⅰ)的合成

参照文献[4]的方法, 并稍作改进。将 23.78 g (0.100 mol) Ⅵ和 10.9 g (0.110 mol) 三乙胺加至 60 mL 二氯甲烷中, 搅拌 1.0 h, 有机层降温至 0 °C, 滴加 23.4 g (0.300 mol) 乙酰氯, 于 5~10 °C 反应 1.0 h, 用 60 mL 饱和食盐水洗涤, 减压蒸除溶剂后, 再加入 60 mL 无水乙醇/水(体积比 30:50)的混合溶剂重结晶, 过滤, 滤饼于 60 °C 干燥 6.0 h, 得白色固体 Ⅰ 22.46 g (92.30 mmol), 收率为 92.30% (以 Ⅵ 物质的量计)。采用反相高效液相色谱法测定重结晶后 Ⅰ 的纯度为 99.91%, Ⅰ 的熔点为 107~108 °C (文献<sup>[13]</sup>值为 109~110 °C)。

#### 1.2.4 催化剂的回收和套用实验

将过滤所得 1.0 g Pd/C 加入无水乙醇中回流 2 h 后, 用去离子水洗涤 3 次, 并置于超声波清洗机清洗 20 min, 过滤后, 浸泡在质量分数为 1% 的 NaOH 水溶液中 2 h, 过滤, 再用去离子水洗涤滤饼至中性, 在 100 °C 下烘干 2 h, 得 0.925 g Pd/C。

将活化后的 Pd/C 进行第 1 次套用, Ⅴ 收率为

82.24%, 再将过滤后的 Pd/C 进行活化处理, 重复上述操作, 套用第 2~5 次后 V 的收率分别为 81.68%、81.12%、80.01%、79.36%。

将活化后的 Pd/C (0.925 g) 与补加的新鲜 Pd/C (0.075 g) 进行第 1 次套用, 重复上述操作, Pd/C 共套用 5 次。补加 Pd/C 的量分别为 0.085、0.075、0.080、0.075 和 0.080 g, 套用后 V 的收率分别为 83.56%、83.36%、83.34%、83.18%、83.12%。

### 1.3 测试与表征

#### 1.3.1 转化率和选择率的计算

由反相高效液相色谱法测定反应混合物中各组分的相对含量。Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ的测定条件为: 流动相为甲醇-纯化水(体积比为 68:32), 检测波长 232 nm, 流速 0.8 mL/min; Ⅰ的测定条件为: Welchrom-C18 (5  $\mu\text{m}$ ×4.6 mm×250 mm)色谱柱, 以 0.01 mol/L 的磷酸氢二钠溶液(用稀磷酸调节 pH 至 3.0)-甲醇-乙腈(体积比为 50:30:20)为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 229 nm, 柱温为 30  $^{\circ}\text{C}$ 。按式(1)和(2)计算Ⅲ的转化率和Ⅳ的选择性。

$$\text{Ⅲ的转化率}/\%=(1-a)\times 100 \quad (1)$$

$$\text{Ⅳ的选择性}/\%=b/(1-a)\times 100 \quad (2)$$

式中:  $a$  为反应混合物中化合物Ⅲ的色谱含量(HPLC), %;  $b$  为合成化合物Ⅳ的反应液中化合物Ⅳ色谱含量(HPLC), %。

#### 1.3.2 FTIR 测试

用溴化钾压片法对产物Ⅰ进行 FTIR 测试, 波数范围: 4000~400  $\text{cm}^{-1}$ , 扫描次数 32。

#### 1.3.3 $^1\text{H}$ NMR 和 $^{13}\text{C}$ NMR 测试

以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, 测定产物Ⅰ的  $^1\text{H}$ NMR 和  $^{13}\text{C}$ NMR。

## 2 结果与讨论

### 2.1 阿戈美拉汀的表征

#### 2.1.1 MS 和 HPLC 分析

产物Ⅰ  $[\text{M}]^+$ 理论值 243.30, 测试值 243.21。经 HPLC 法测定产物Ⅰ纯度为 99.91%。

#### 2.1.2 FTIR 分析

产物Ⅰ的 FTIR 谱图如图 1 所示。

如图 1 所示, 产物Ⅰ在 1639  $\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $\text{C}=\text{O}$  键的伸缩振动吸收峰; 3243  $\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $-\text{NH}$  键的伸缩振动吸收峰; 1548  $\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $\text{N}-\text{H}$  键的变形振动吸收峰; 3072  $\text{cm}^{-1}$  处为苯环中  $\text{C}=\text{C}$  键的伸缩振动吸收峰; 1446  $\text{cm}^{-1}$  处为苯环骨架上的  $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$  的变形振动吸收峰; 1367  $\text{cm}^{-1}$  处为苯环骨架上  $-\text{CH}_3$  的变形振动吸收峰; 1250  $\text{cm}^{-1}$  处为芳香族醚上  $\text{C}-\text{O}$  键的伸缩振动吸收峰; 759  $\text{cm}^{-1}$  处为芳环上的  $=\text{C}-\text{H}$  面外的弯曲振动。由上述红

外谱图表征可以确定产物为化合物Ⅰ。

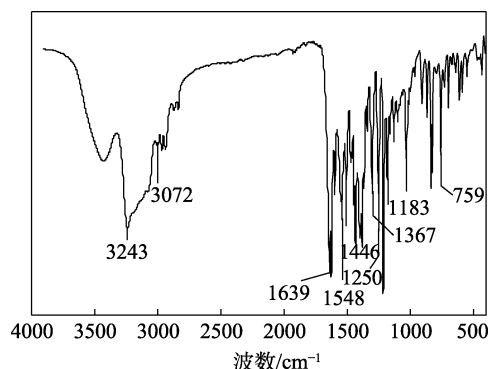


图 1 产物Ⅰ的 FTIR 谱图

Fig. 1 FTIR spectrum of product I

#### 2.1.3 $^1\text{H}$ NMR 和 $^{13}\text{C}$ NMR 分析

产物Ⅰ的  $^1\text{H}$ NMR 谱图如图 2 所示。可以看出, 产物Ⅰ的  $^1\text{H}$ NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.97 (s, 3H) 为脂肪链上 15 位 H 的化学位移; 3.27 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H) 为脂肪链上 11 位 H 的化学位移; 3.63 (q,  $J=6.5$  Hz, 2H) 为脂肪链上 12 位 H 的化学位移; 4.01 (s, 3H) 与 O 原子相连的 16 位 H 的化学位移; 7.19 (dd,  $J=8.9$ 、2.5 Hz, 1H)、7.30 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H)、7.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H)、7.70 (dd,  $J=6.7$  Hz, 1H) 为萘环上 9、6、8、4 位 H 的化学位移; 7.99 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H) 脂肪链上 13 位 H 的化学位移。

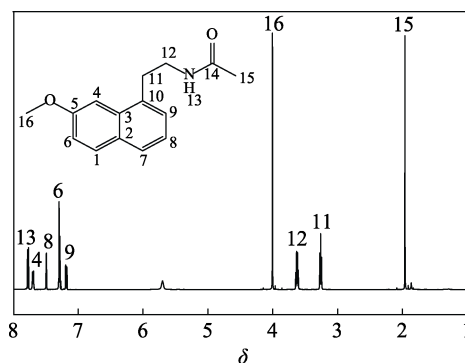


图 2 产物Ⅰ的  $^1\text{H}$ NMR 谱图

Fig. 2  $^1\text{H}$ NMR spectrum of product I

产物Ⅰ的  $^{13}\text{C}$ NMR 谱图如图 3 所示。可以看出, 产物Ⅰ的  $^{13}\text{C}$ NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 170.32 为脂肪链上 14 位 C 的信号峰; 33.23、40.14、23.34 为脂肪链上 11、12、15 位 C 的信号峰; 55.52 为 16 位 C 的信号峰; 102.44、116.3、118.37 为萘环上 4、6、5 位 C 的信号峰; 123.15、127.05、127.08、129.33 为萘环上 7、8、9、10 位 C 的信号峰; 133.24、133.66、158.01 为萘环上 1、2、3 位 C 的信号峰。由上述核磁谱图表征可以确定产物为化合物Ⅰ。

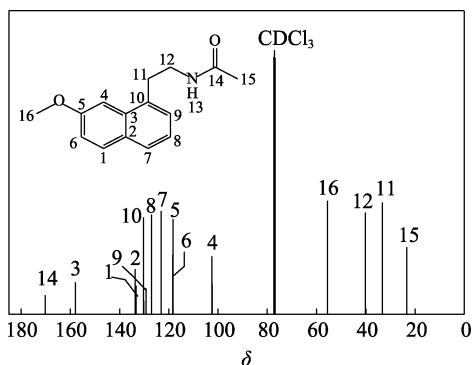


图 3 产物 I 的 <sup>13</sup>C NMR 谱图

Fig. 3 <sup>13</sup>C NMR spectrum of product I

## 2.2 化合物 IV 的合成条件优化

由于采用芳构化-还原“一锅煮”方法制备 V，而中间体 IV 没有进行纯化分离。因此，重点考察反应条件对芳构化以及 V 收率的影响。

### 2.2.1 Pd/C 用量对芳构化反应的影响

按照 1.2.2 节方法，保持其他条件不变，考察 Pd/C 用量（以 III 的质量计）对芳构化反应的影响，结果如表 1 所示。

表 1 Pd/C 用量对芳构化反应的影响

Table 1 Effect of Pd/C dosage on aromatization reaction

Pd/C 用量/%	III 转化率/%	IV 选择性/%
2.0	71.28	95.32
3.5	90.21	94.28
5.0	100.00	92.12
5.5	100.00	92.06
6.0	100.00	92.00

由表 1 可见，当 Pd/C 用量不足时，部分原料未转化；随着 Pd/C 用量的增加，III 的转化率升高；当 Pd/C 用量为 5.0%，转化率达到 100%，IV 的选择性为 92.12%。因此，最佳 Pd/C 用量为 5.0%。

### 2.2.2 VII 投料量对芳构化反应的影响

按照 1.2.2 节方法，保持其他条件不变，考察 VII 投料量对芳构化反应的影响，结果如表 2 所示。

表 2 VII 投料量对芳构化反应的影响

Table 2 Effect of feed ratio of VII on aromatization reaction

VII/mol	n(III) : n(VII)	III 转化率/%	IV 选择性/%
0.050	1.0 : 0.05	67.12	95.36
0.100	1.0 : 1.00	86.81	94.34
0.105	1.0 : 1.05	97.32	93.24
0.110	1.0 : 1.10	100.00	92.12
0.105	1.0 : 1.15	100.00	92.02

由表 2 可见，随着 VII 用量的增加，III 的转化率逐渐升高。当 VII 投加量为 12.3 g (0.110 mol)，即 n(III) : n(VII)=1.0 : 1.1 时，转化率达到 100%，IV 的选择性为 92.12%。因此，最佳投料比为 n(III) : n(VII)=1.0 : 1.1。

### 2.2.3 反应时间对芳构化反应的影响

按照 1.2.2 节方法，保持其他条件不变，考察反应时间对芳构化反应的影响，结果如表 3 所示。

表 3 反应时间对芳构化反应的影响

Table 3 Effect of reaction time on aromatization reaction

反应时间/h	III 转化率/%	IV 选择性/%
1	56.24	96.84
2	76.81	96.89
3	88.38	94.28
4	100.00	92.12
5	100.00	91.16

如表 3 所示，随着反应时间的延长，III 的转化率也随之增加，当反应时间为 4 h 时，转化率达到 100%。因此，最佳反应时间为 4 h。

## 2.3 化合物 V 的合成条件优化

以化合物 III 为起始原料，采用芳构化-还原“一锅煮”法合成化合物 V，考察甲酸铵用量、还原反应温度、还原反应时间对化合物 V 收率的影响。

### 2.3.1 甲酸铵用量对还原反应的影响

按照 1.2.2 节方法，保持其他条件不变，考察甲酸铵用量对合成化合物 V 的影响，结果如表 4 所示。

表 4 甲酸铵用量对化合物 V 收率的影响

Table 4 Effect of HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> dosage on compound V yield

甲酸铵/mol	n(III) : n(甲酸铵)	V/g	V 收率/%
0.100	1 : 1	14.09	69.85
0.200	1 : 2	15.28	75.75
0.300	1 : 3	16.06	79.64
0.400	1 : 4	16.81	83.47
0.500	1 : 5	16.86	83.59

如表 4 所示，随着甲酸铵投料量的增加，V 的收率不断提高。当甲酸铵用量为 25.22 g (0.400 mol)，即 n(III) : n(甲酸铵)=1 : 4 时，收率为 83.47%；继续增加甲酸铵用量，收率没有明显提升。所以，甲酸铵的最佳用量为 25.22 g (0.400 mol)，即 n(III) : n(甲酸铵)=1 : 4。

### 2.3.2 反应温度对还原反应的影响

按照 1.2.2 节方法，考察反应温度对合成化合物 V 的影响，结果如表 5 所示。

如表 5 所示, 随着反应温度的提高, V 的收率先升高后降低; 当反应温度为 70 °C 时, 收率最高, 为 83.47%。当反应温度为 80 °C 时, 副产物双[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]胺<sup>[4]</sup>含量增加, V 的收率降低。因此, 最佳反应温度为 70 °C。

表 5 反应温度对化合物 V 收率的影响  
Table 5 Effect of temperature on compound V yield

反应温度/°C	V/g	收率/%
40	13.15	65.21
50	14.72	73.00
60	15.66	77.63
70	16.81	83.47
80	16.27	80.69

### 2.3.3 反应时间对还原反应的影响

按照 1.2.2 节方法, 保持其他条件不变, 考察反应时间对合成化合物 V 的影响, 结果如表 6 所示。

表 6 反应时间对化合物 V 收率的影响  
Table 6 Effect of reaction time on compound V yield

时间/h	V/g	收率/%
0.5	14.37	71.26
1.0	15.46	76.67
2.0	16.81	83.47
2.5	16.61	82.64
3.0	16.56	82.10

由表 6 可知, 随着反应时间的增加, 化合物 V 的收率先增加后降低。当反应时间为 2.0 h 时, 收率为 83.47%, 再继续增加反应时间, 收率下降, 分析原因可能是部分化合物 V 自聚产生副产物双[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]胺<sup>[4]</sup>。因此, 最佳反应时间为 2.0 h。

### 2.4 验证实验

在通过小试得出最佳工艺的条件下, 以 II 投料量分别为 85、100、110 g 进行 3 次平行实验, 产物 I 的总收率分别为 63.55%、63.68%、64.32% (以 II 物质的量计), 未精制的产物 I 的纯度分别为 96.83%、97.28%、95.94%。将 3 次平行实验产品混合后进行精制, 得到纯度为 98.96%, 总杂质量分数为 1.04%, 最大单杂质量分数为 0.41% 的产品, 经分析可能为双[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]胺<sup>[4]</sup>。

### 2.5 千克级制备实验

为了进一步验证最佳工艺条件的有效性, 进行千克级放大实验。工艺操作如下:

室温下, 将 4.0 kg (22.70 mol) II、2.91 kg (34.21 mol) 氰乙酸、10.45 L 甲苯加至 50 L 玻璃

反应釜中, 搅拌至溶解, 加入 1.32 kg (12.32 mol) 苄胺、1.61 kg (12.37 mol) 庚酸, 加热回流反应 18.0 h, 冷却至 25 °C, 用 4 L 浓度为 2 mol/L 氢氧化钠溶液、4 L 饱和食盐水和 4 L 纯化水洗涤反应液, 过滤, 滤液旋蒸除去甲苯和水, 得到油状物 4.36 kg (21.88 mol) III。加入 9 L 无水乙醇/纯化水 (体积比为 80:20) 混合溶剂进行重结晶, 得到 3.89 kg (19.52 mol) 灰白色固体 III, 收率为 85.99% (以 II 物质的量计), 色谱纯度为 99.78%。

依次将 3.89 kg (19.52 mol) III、19.54 L 甲苯、194.5 g Pd/C、2.40 kg (21.40 mol) 丙烯酸烯丙酯 (VII) 加入到反应釜中, 加热至 110 °C 回流反应 4.0 h, TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 体积比为 5:1) 监控至原料消失, 得到含化合物 IV 的反应液, 后降温至 30 °C, 加入 9.8 L 无水乙醇, 分 3 批加入 4.92 kg (78.02 mol) 甲酸铵, 升温至 70 °C 反应 2.0 h, TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 体积比为 3:2) 监控原料点消失。反应液降至室温后, 过滤, 回收 Pd/C, 滤液经减压浓缩得到粗品中间体 V。加入 20 L 纯化水, 用 200 mL 盐酸 (质量分数 36%) 调节 pH 至 1, 过滤, 滤液用 5.9 L 甲苯洗涤 3 次, 有机相加入配制的 2 L 浓度为 2 mol/L 氢氧化钠水溶液, 调节 pH 至 12, 然后用 2 L 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 反应液先常压蒸馏至基本浓缩干, 后进行减压浓缩, 得到 3.27 kg (16.25 mol) 黄色油状液体 V, 收率 83.25% (以 III 物质的量计)。将 V 加至 15 L 二氯甲烷中, 搅拌 40 min, 缓慢加入 1.4 L 盐酸 (质量分数 36%), 滴毕, 反应 3 h, 冷却至 0 °C, 过滤, 滤饼于 60 °C 干燥 4 h, 得白色固体 3.68 kg (15.48 mol) VI, 色谱纯度为 99.78%, 收率为 95.26% (以 V 物质的量计)。

将 3.68 kg (15.48 mol) VI 和 1.69 kg (16.70 mol) 三乙胺加至 9.4 L 二氯甲烷中, 搅拌 2.0 h, 有机层降温至 0 °C, 滴加 3.62 kg (46.12 mol) 乙酰氯, 于 5~10 °C 反应 1.0 h, 用 3 L 饱和食盐水洗涤, 减压蒸除溶剂, 加入 9.4 L 无水乙醇/纯化水 (体积比为 30:50) 的混合溶剂重结晶, 过滤, 滤饼于 60 °C 干燥 6 h, 得白色固体 3.35 kg (13.77 mol) I, 色谱纯度为 99.86%, 收率为 88.95% (以 VI 物质的量计)。

在制备化合物 III 时, 与小试相比, 放大实验需要延长反应时间 (由 12.0 h 延长至 18.0 h), 总收率 (60.66%) 才能达到与总收率小试 (64.72%) 相近的效果, 同时溶剂甲苯用量较大, 因此, 将甲苯进行回收套用于下一步芳构化反应, 尽量减少甲苯的用量, 节约成本。回收的 Pd/C 催化剂套用之前需要活化处理, 同时补加少量 Pd/C, 才能套用, 使本研

究更有工业化使用价值, Pd/C 和甲苯的回收套用如表 7 所示。

表 7 Pd/C 和甲苯的回收套用  
Table 7 Recycling of Pd/C and toluene

	套用次数/次		
	1	2	3
Pd/C 补加量/g	14.65	15.00	14.68
甲苯补加量/L	3.14	3.13	3.14
V 产量/kg	3.267	3.264	3.265
V 收率/%	83.10	83.02	83.04

根据市场价格行情, 按照 5.0% Pd/C 价格为 35 元/g, 甲苯价格为 6.5 元/L 计算, 在放大实验中, 3 次全部使用新的 5.0%Pd/C 和甲苯, 费用为 21358.5 元。补充新的 5.0% Pd/C 和甲苯后套用 3 次的总成本 8732.28 元, 套用 3 次共得到阿戈美拉汀 9.8 kg, 成本降低了 12626.22 元, 与全部使用新的 5.0% Pd/C 和甲苯相比, 仅催化剂和甲苯套用, 每 1 kg 阿戈美拉汀成本平均降低了 1288.39 元 (计算时没有考虑到回收 5.0% Pd/C 和甲苯蒸馏的费用)。

### 3 结论

采用 Pd/C 为催化剂, 以化合物 III 为原料, 经芳构化-还原“一锅煮”反应制备了阿戈美拉汀中间体 (V), 最佳芳构化反应条件为 Pd/C 用量为 5.0%、 $n(\text{III}) : n(\text{VII}) = 1.0 : 1.1$ 、反应时间 4.0 h; 还原反应条件为  $n(\text{III}) : n(\text{甲酸铵}) = 1 : 4$ 、在 70 °C 下反应时间 2.0 h, 在此条件下小试总收率为 64.72%, 经千克级放大实验, 总收率为 60.66%。

### 参考文献:

- [1] LIU Y C (刘永超), HE G H (何广宏), ZHOU C Y (周春艳). Research progress of new antidepressant agomelatine[J]. China Pharmaceuticals (中国药业), 2021, 30(18): 120-123.
- [2] WANG X (王轩), MA H M (马红敏), ZHOU Y S (周宜遂). Schematic synthesis route of agomelatine[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry (中国药物化学杂志), 2012, 22(4): 334-336, 340.
- [3] CHEN H (陈红). Study on the synthesis process of agomelatine[D]. Wuhan: Wuhan University of Engineering (武汉工程大学), 2015.
- [4] ZHUANG Y F (庄玉凤). Synthesis of agomelatine[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology (华东理工大学), 2013.
- [5] WANG D C (王德才), GE H P (葛恒平), LIU Z Y (刘竺云), *et al.* Introduction to the synthesis of agomelatine[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学), 2011, 19(3): 287-290.
- [6] YUE G L (岳国亮), YANG Y (杨莹). Enzymatic synthesis of agomelatine[J]. Journal of Guangdong Chemical Industry (广东化工), 2019, 46(4): 113-115, 90.
- [7] LI J L (李俊丽). Research on the development of antidepressant drugs based on patent analysis[D]. Kaifeng: Henan University (河南大学), 2014.
- [8] ANDRIEUX H. Naphthalene derivatives, procedure for their preparation and pharmaceutical compositions containing them: EP19910400526 [P]. 1991-09-18
- [9] SOUVIE A, JEAN-CLAUDE J S. Novel process for synthesizing and a novel crystal form of agomelatine as well as pharmaceutical preparations containing these: EP1564202[P]. 2005-08-17.
- [10] TANG J D (唐家邓), CEN J D (岑均达). Study on the synthesis of agomelatine[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 2008, 16(3): 161-162.
- [11] ZHANG X Y (张献毅). Synthesis of deuterated agomelatine[J]. Chemical Research (化学研究), 2015, 26(1): 44-48.
- [12] CAI J G (蔡金刚), LI J Z (李金芝), ZHU J J (朱俊杰), *et al.* Synthesis review of antidepressant agomelatine[J]. Qilu Pharmaceutical Affairs (齐鲁药事), 2011, 30(10): 603-605.
- [13] YAO G (姚刚), ZHOU M (周敏). Study on the synthesis process of 7-methoxynaphthaleneacetonitrile[J]. Chemical and Biological Engineering (化学与生物工程), 2012, 29(2): 59-61, 68.
- [14] LIU X Y (刘秀英), CHENG P F (程鹏飞), XU W L (徐卫林), *et al.* Phase-transfer catalyzed synthesis of allyl methacrylate[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2013, 30(2): 229-231.
- [15] BERDINI V, BOYLE R G, SAXTY G, *et al.* Ortho-condensed pyridine and pyrimidine derivatives (eg purines) as protein kinases inhibitors: WO2006046023[P]. 2006-05-04.
- [16] ZHANG P (张鹏), WANG Y (王越), LYU L H (吕连海). Preparation of *m*-phenylenedimethylamine by catalytic hydrogenation of *m*-phenylenediacetonitrile under mild conditions with highly reactive skeletal nickel[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2008, 25(2): 201-204.