

# 磷酸二酯酶抑制剂 (R) — 咯利普兰的合成研究

陈云华 毛侦军\* 杨伟强 林旭锋\*

(浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000 \*浙江大学理学院化学系, 浙江 杭州 310027)

**摘 要** 从异乙酰香草酮出发, 经过烷基化、Wittig-Homer 溴代、酞酰亚胺化、不对称还原和脱保护—环化反应 6 步合成了 (R) — 咯利普兰, 总收率达到了 34%。目标产物的结构经过核磁和质谱的确证。

**关键词** (R) — 咯利普兰 不对称催化 合成

## New Technical Synthesis of (R) — Rolipram

Chen Yunhua \* Mao Zhenjun Yang Weiliang \* Lin Xufeng

(Zhejiang HISUN Pharmaceut Co LTD, Zhejiang Taizhou 318000

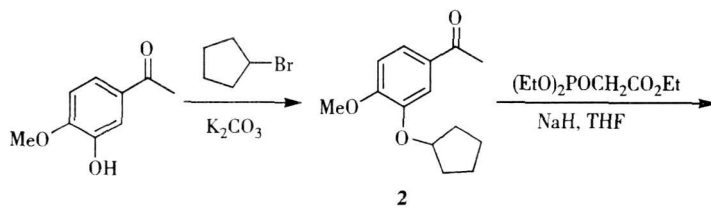
\* Department of Chemistry, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310027)

**Abstract** The synthetic method on (R) — rolipram was described in detail. Using isoacetovanillone as materials (R) — rolipram was synthesized by six steps of alkylation, Wittig-Homer bromo reaction, Phthalimide enantioselective conjugate reduction and deprotection followed by cyclization reaction. The product yield was 34%. The structure of the product was determined by <sup>1</sup>H NMR and MS.

**Keywords** (R) — rolipram asymmetric catalysis synthesis

咯利普兰是磷酸二酯酶 IV (PDEIV) 的抑制剂, 可用于抑郁症, 并具有促智作用, 适用在抑郁症、自身免疫性疾病、多发性硬化症的临床治疗。咯利普兰的抗抑郁作用及耐受性均优于三环类抗抑郁药, 且无抗胆碱能效应, 较适于老年患者, 且对重度、轻度或非典型抑郁症患者都有较好疗效及安全性。是一种手性药物, 存在一对对映异构体, 目前, 临床使用的仍是其外消旋体。据文献报道 (R) — 咯利普兰的生理活性是

(S) — 咯利普兰的 20 倍。近年来, 随着对其药理作用及作用机制等方面的研究和进展, 人们对 (R) — 咯利普兰的研制越来越感兴趣。本文研究了以异乙酰香草酮为起始原料, 通过烷基化、Wittig-Homer 溴代、酞酰亚胺化、不对称还原和脱保护—环化反应成功地制备了所需构型的化合物 (R) — 咯利普兰。(R) — 咯利普兰 1 的合成路线如下:

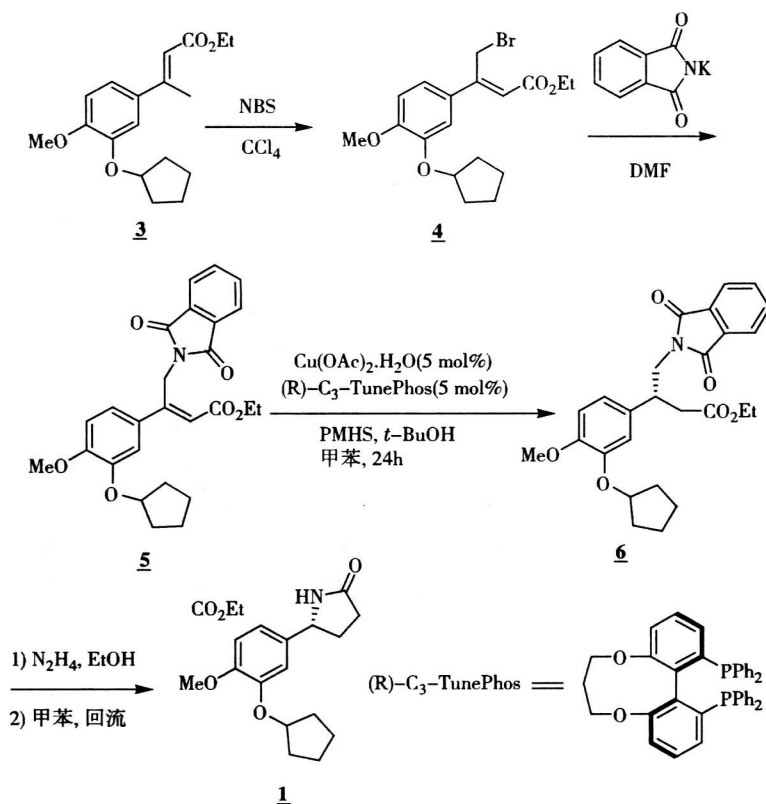


收稿日期: 2008-07-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (20702047) 和浙江省自然科学基金杰出青年团队项目 (R407106)

作者简介: 陈云华 (1966~) 男, 高级工程师, 主要从事药物合成新工艺的研发。Email: kfk@zju.edu.cn

通讯联系人: 林旭锋 (1977~) 男, 副教授, 主要从事有机化学的教学和研究



## 1 实验部分

### 1.1 试剂及仪器

熔点用 YANACO 显微熔点仪测定。核磁共振氢谱在 Bruker Avance DMX 400 型核磁共振波谱仪上测定, 四甲基硅烷为内标。质谱用 HP-5989B (EI) 型质谱仪测定。化学纯度用安捷伦 1100 型高效液相色谱仪测定, 手性纯度用大赛路 AD-H 手性柱测定, 旋光度用 PE-341 LC Plus 微量旋光仪测定。有机反应应用薄层硅胶板 (TLC) 跟踪, 紫外灯检测。试剂均为市售分析纯。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 化合物 2 的合成

反应瓶中加入异乙酰香草酮 (98 mmol), DMF (100 mL), 溴代环戊烷 (156 mmol), 碳酸钾 (148 mmol), 氮气保护下加热到 100℃, 14 h 反应完毕。然后冷却到室温, 加入饱和氯化铵溶液 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 然后用 85% 乙醇重结晶, 得到白色固体化合物 2 产率 90%, 熔点 127~129℃。

#### 1.2.2 化合物 3 的合成

氮气保护下, 在无水四氢呋喃 (200 mL) 中, 加入

氢化钠 (4 mmol), 冷却到 0℃, 滴加亚磷酸三乙酯 (4 mmol)。搅拌 30 min 后, 化合物 2 (2.7 mmol) 加入到上述溶液中, 然后在室温搅拌反应 24 h, 接着用水浴冷却下, 滴加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯充分萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 90:10) 得到白色固体 3 产率 80%, 熔点 144~146℃。

#### 1.2.3 化合物 4 的合成

在氮气保护下, 将上述产物 3 (10 mmol), 无水四氯化碳 (350 mL), NBS (12 mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.4 mmol) 投入 500 mL 三口烧瓶中, 回流反应 10 h, 然后冷却过滤, 滤液浓缩至干得到固体 4 直接用于下一步合成, 熔点 167~169℃。

#### 1.2.4 化合物 5 的合成

在无水 DMF (20 mL) 中, 加入酞酰亚胺钾 (10 mmol) 和溴代酯 4 (9 mmol), 室温反应 24 h 后, 加入水中止反应, 用乙醚萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。所得浓缩液用正己烷/乙酸乙酯 (4/1) 重结晶得到白色晶体 5 收率 90%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56–1.58 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.91

—1.93(2H, m), 3.77(3H, s), 4.27(2H, m), 4.72(1H, m), 5.44(2H, s), 6.14(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.4 Hz), 6.87(1H, d, J=1.6 Hz), 6.94(1H, dd, J=1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.61—7.63(2H, m), 7.70—7.74(2H, m)  $1 \times 10^{-6}$ 。

### 1.2.5 化合物 6 的不对称合成

将一水合醋酸铜(50 mg, 0.25 mmol)、手性膦配体(R)-C<sub>3</sub>-TunePhos(149 mg, 0.25 mmol)和甲苯(10 mL)投入干净烧瓶中, 室温搅拌反应 30 min。然后加入聚甲基氢硅氧烷 PMHS(1.2 mL, 20 mmol), 室温继续搅拌反应 30 min。接着加入含有化合物 5(2.25 g, 5 mmol)的 10 mg 甲苯溶液和叔丁醇(1.91 mL, 20 mmol), 然后室温继续搅拌反应 24 h。反应完全后加氯化铵饱和溶液, 再加入乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。所得浓缩液用正己烷/乙酸乙酯(4/1)重结晶得到白色晶体 6, 收率 75%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.09(3H, t, J=7.2 Hz), 1.55—1.58(2H, m), 1.73—1.88(6H, m), 2.68(2H, d, J=7.2 Hz), 3.67(1H, m), 3.78(3H, s), 3.85—3.89(2H, m), 3.93—3.99(2H, m), 4.70(1H, m), 6.73—6.80(3H, m), 7.67—7.71(2H, m), 7.78—7.82(2H, m)  $1 \times 10^{-6}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = -82.4$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) for 99% ee

HPLC (UV 254 nm, ChiralPak AD (4.6 mm × 25 cm), i-PrOH/Hexane=10/90, 0.8 mL/min): t<sub>r</sub>=22.5 min, t<sub>s</sub>=30.3 min

### 1.2.6 (R)-咯利普兰 1 的合成

混合化合物 6(17 mmol)、THF(300 mL)和水合肼(50 mL), 室温搅拌反应 24 h。然后用二氯乙烷萃取, 滤液减压浓缩至干, 残留物溶解于三乙胺(50 mL)和甲苯(200 mL)中, 加热回流 20 h。然后减压浓缩至干, 用 80%乙醇重结晶, 得到无色晶体(R)-咯利普兰 1, 产率 70%。

折射率  $[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$  (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>);

熔点 130~131°C;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.60—1.63(2H, m), 1.83—1.92(6H, m), 2.45(1H, dd, J=8.8, 16.9 Hz), 2.69(1H, dd, J=8.8, 16.9 Hz), 3.37—3.41(1H, m), 3.63—3.65(1H, m), 3.74—3.79(1H, m), 3.83(3H, s), 4.75—4.78(1H, m), 6.21(1H, br), 6.76—6.84(3H, m)  $1 \times 10^{-6}$ ;

MS(EI, m/z): 275(M<sup>+</sup>) (100%)。

## 2 结 论

以异乙酰香草酮为起始原料, 通过烷基化、Wittig—Homer溴代、酞酰亚胺化、不对称还原和脱保护—环化 6 步反应成功地制备了所需构型的手性药物(R)-咯利普兰。总收率达到了 34%。通过核磁和质谱分析, 确证了目标产物的结构。实验结果表明本合成路线原料易得、整个反应进程平稳、操作简单, 总收率较高, 产品质量好, 适合于工业化生产。

### 参考文献

- [1] Baures P W, Eggleson D S, Ethard K F, et al. Crystal structure, absolute configuration, and phosphodiesterase inhibitory activity of (+)-1-(4-bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyl)oxy]-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinone [J]. J Med Chem. 1993; 36: 3274~3277.
- [2] Sommer N, Loeschmann P A, Northoff G H, et al. The antidepressant rolipram suppresses cytokine production and prevents autoimmune encephalomyelitis [J]. Nat Med. 1995; 1: 244~248.
- [3] Paraskar A S, Sudalai A. Co-catalyzed reductive cyclization of azido and cyano substituted α, β-unsaturated esters with NaBH<sub>4</sub>: enantioselective synthesis of (R)-baclofen and (R)-rolipram [J]. Tetrahedron. 2006; 62: 4907~4916.

## 简 讯

### 盛虹集团德国建立新纤维研发中心

位于江苏省吴江市盛泽镇的盛虹集团于 2008 年 7 月 28 日在上海与德国跨国公司欧瑞康签约, 投资 1 000 万欧元, 在德国鲁尔区雷姆沙伊德市合作建立一座新纤维研发中心。

盛虹集团将在德国申领有关执照, 投资 1 000 万欧元在德国建立新纤维研发中心。盛虹集团新纤维研发中心将与欧瑞康合作开展功能性纤维如健康纤维、导电纤维等方面的研究。

(沈镇平)