



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664512 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201310429008. 5

(22) 申请日 2013. 09. 22

(73) 专利权人 荆楚理工学院

地址 448001 湖北省荆门市东宝区象山大道
33 号

(72) 发明人 李立威 李立 罗磊

(74) 专利代理机构 荆门市首创专利事务所
42107

代理人 董联生

(51) Int. Cl.

C07C 25/22 (2006. 01)

C07C 17/093 (2006. 01)

审查员 王静平

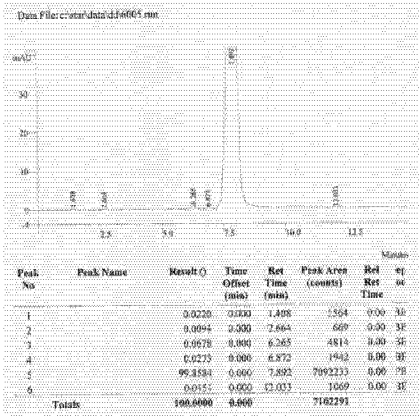
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种制备纯度 99. 9% 的 1- 氟萘的方法

(57) 摘要

一种制备纯度 99. 9% 的 1- 氟萘的方法, 其工艺步骤包括 :①重氮化反应 ;②酸根置换反应, ③将步骤②抽干或干燥后的重氮盐置于非质子类溶剂中, 得重氮盐滤饼;④将步骤③抽干后的重氮盐滤饼置于石油醚中, 搅拌下 75-120℃加热, 控制温度使重氮盐分解完全, 得到 1- 氟萘溶液 ;⑤将 1- 氟萘溶液先蒸馏回收石油醚后, 再实施精馏。优点在于, 本发明具有反应条件温和, 易于操作控制, 生产成本较低, 易实现工业化等特点, 得到高纯度的 1- 氟萘(HPLC 纯度 99. 9%, 最大单个杂质为 0. 05%)。



1. 一种制备纯度 99.9% 的 1- 氟萘的方法,其工艺步骤包括:

①将 1- 萘胺溶于强酸溶液中,冷却,滴加亚硝酸盐水溶液或亚硝酸酯,进行重氮化反应;

②在步骤①反应完后,加入氟硼酸或氟磷酸,进行酸根置换反应,过滤,得到氟硼酸或氟磷酸的重氮盐,用乙酸乙酯洗涤,抽干,可直接用于下步制备,或者再于 30-40℃ 下干燥后用于下步制备;

其特征在于,所述方法还包括以下步骤:

③将步骤②抽干或干燥后的重氮盐置于非质子类溶剂中,搅拌下 35-75℃ 加热,控制温度使重氮盐中的杂质逐渐分解,过滤,用非质子类溶剂洗涤,抽干,得重氮盐滤饼;

④将步骤③抽干后的重氮盐滤饼置于石油醚中,搅拌下 75-120℃ 加热,控制温度使重氮盐分解完全,得到 1- 氟萘溶液;

⑤将 1- 氟萘溶液先蒸馏回收石油醚后,再实施精馏,得到 99.9% 的 1- 氟萘产品。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,乙酸乙酯由乙酸甲酯、甲酸甲酯、乙腈、乙醚、异丙醚、甲醇、乙醇或丙醇代替;或者由乙酸甲酯、甲酸甲酯、乙腈、乙醚、异丙醚、甲醇、乙醇、丙醇中的任意两种或两种以上混合物代替。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述非质子类溶剂为:乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、异丙醚、石油醚、溶剂油、正庚烷或甲苯;或者为乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、异丙醚、石油醚、溶剂油、正庚烷、甲苯中的任意两种或两种以上混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于石油醚由沸点范围 80-120℃ 的溶剂油、正庚烷或甲苯代替,或者由石油醚、沸点范围 80-120℃ 的溶剂油、正庚烷、甲苯中的两种或两种以上混合物代替。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤③中所述温度控制范围控制在 50-65℃ 范围内。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤④中所述温度控制范围控制在 80-95℃ 范围内。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤①中所述强酸溶液为盐酸、氢溴酸;所述亚硝酸盐水溶液为 NaNO_2 水溶液、亚硝酸酯为亚硝酸特丁酯($\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$)或亚硝酸异戊酯($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$)。

一种制备纯度 99.9% 的 1- 氟萘的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药中间体制备方法的技术领域,特别涉及一种抗抑郁症药物度洛西汀的关键中间体 1- 氟萘的高纯度制备方法。

背景技术

[0002] 抑郁症是一种最普通的精神疾病,随着人口社会的逐步老龄化,抑郁症的发病率在逐年增高。根据世界卫生组织发表的《2002 年世界卫生报告》,抑郁症目前已成为世界第四大疾患,到 2020 年抑郁症将成为仅次于心脏病的第二大疾病。

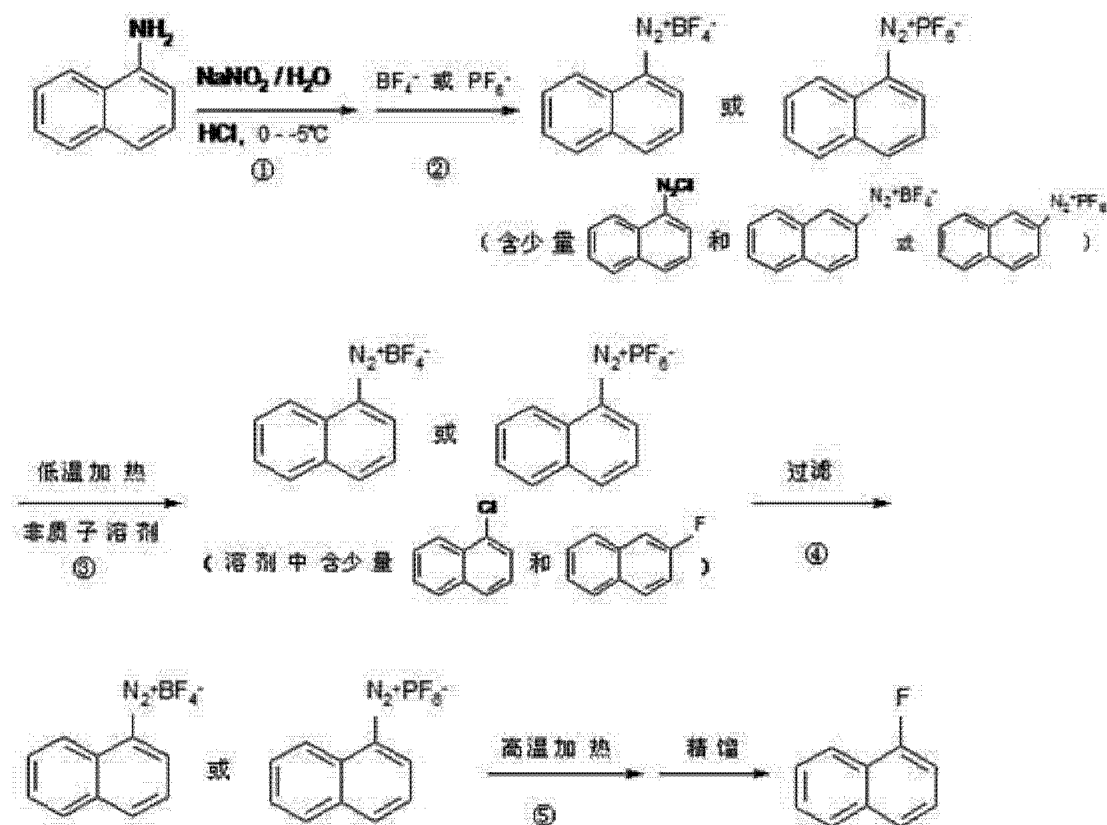
[0003] 1- 氟萘是合成抗抑郁药度洛西汀的关键中间体,度洛西汀是一种 5- 羟色胺和去甲肾上腺素双重再吸收抑制剂,2004 年 8 月被美国 FDA 批准上市,不仅可以治疗抑郁症,还可用于治疗紧张性尿失禁和疼痛,此外也用于糖尿病的治疗。度洛西汀化学稳定性好、安全有效、副作用少、对其它神经系统亲和力低,在治疗抑郁症方面比目前其他西汀类药物作用更好。

[0004] 关于 1- 氟萘的合成方法,国内外文献已有较多的报道,经比较,易于实施工业化生产的工艺均是以 1- 萘胺为起始原料,首先用亚硝酸类化合物进行重氮化反应制得重氮盐,然后再与氟硼酸根或氟磷酸根进行酸根交换,得到氟硼酸或氟磷酸的重氮盐,最后加热分解这些重氮盐,从而制得 1- 氟萘产品,如中国专利申请 CN200610028433.3 和 CN201110443681.5。在这些制备方法中,尽管产物 1- 氟萘的纯度可达 99%,但仍不可避免地产生与 1- 氟萘性质非常相近的 2- 氟萘和 1- 氯萘等杂质,杂质的含量超过 0.1%(1000ppm),有时高达 0.5% (5000ppm) 以上,很难通过精馏等通用方法除去,导致在合成药物度洛西汀时,这些混在 1- 氟萘中的杂质必然和 1- 氟萘一样进行同类反应,形成度洛西汀中的有关物质,从而致使度洛西汀中的杂质超标,由于这些杂质与目标产物的性质非常相近,很难通过重结晶等纯化方法除去。因此,合成高纯度的 1- 氟萘(同分异构体等杂质小于 0.1%),使度洛西汀中的有关物质小于 0.1%,确保其药品质量是非常重要的。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种操作简单,条件温和,适于工业化生产的高纯度的 1- 氟萘的制备方法,尤其在制备的第三步,本发明采用了先低温分解经过滤除去杂质,然后再高温分解制得产物的方法,确保了产物 1- 氟萘的高纯度(纯度 $\geq 99.5\%$, 单个杂质 $\leq 0.1\%$)。为此,本发明通过以下反应及分离步骤来实现:

[0006]



[0007] 其工艺步骤包括：

[0008] ①将 1-萘胺溶于强酸溶液中，冷却，滴加亚硝酸盐水溶液或亚硝酸酯，进行重氮化反应；

[0009] ②在步骤①反应完后，加入氟硼酸或氟磷酸，进行酸根置换反应，过滤，得到氟硼酸或氟磷酸的重氮盐，用乙酸乙酯洗涤，抽干，可直接用于下步制备，或者再于 $30\sim 40^\circ\text{C}$ 下干燥后用于下步制备；

[0010] ③将步骤②抽干或干燥后的重氮盐置于非质子溶剂中，搅拌下 $35\sim 75^\circ\text{C}$ 加热，控制温度使重氮盐中的杂质逐渐分解，过滤，用非质子溶剂洗涤，抽干；

[0011] ④将步骤③抽干后的滤饼置于石油醚中，搅拌下 $75\sim 120^\circ\text{C}$ 加热，控制温度使重氮盐分解完全，得到 1-氟萘溶液；

[0012] ⑤将 1-氟萘溶液先蒸馏回收石油醚后，再实施精馏，得到高纯度的 1-氟萘产品。

[0013] 乙酸乙酯由乙酸甲酯、甲酸甲酯、乙腈、乙醚、异丙醚、甲醇、乙醇或 \ 和丙醇代替；或者由乙酸甲酯、甲酸甲酯、乙腈、乙醚、异丙醚、甲醇、乙醇、丙醇中的任意两种或两种以上混合物代替。

[0014] 所述非质子类溶剂为：乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、异丙醚、石油醚、溶剂油、正庚烷或 \ 和甲苯代替；或者由乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、异丙醚、石油醚、溶剂油、正庚烷、甲苯中的任意两种或两种以上混合物代替，优选石油醚或溶剂油、正庚烷、甲苯、或乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、异丙醚、石油醚、溶剂油、正庚烷、甲苯中的任意两种或两种以上混合物。

[0015] 石油醚由溶剂油（沸点范围 $80\sim 120^\circ\text{C}$ ）、正庚烷或 \ 和甲苯代替，或者由石油醚、溶剂油（沸点范围 $80\sim 120^\circ\text{C}$ ）、正庚烷、甲苯中的两种或两种以上混合物代替。

[0016] 步骤③中所述低温加热的温度控制范围优选控制在 $50\sim 65^\circ\text{C}$ 范围内；

[0017] 步骤④中所述高温加热的温度控制范围优选控制在 80-95℃ 范围内。

[0018] 步骤中①所述强酸溶液为盐酸、氢溴酸, 优选盐酸; 所述亚硝酸盐水溶液为 NaNO_2 水溶液、亚硝酸酯为亚硝酸特丁酯 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$) 或亚硝酸异戊酯 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$), 优选 NaNO_2 水溶液。

[0019] 本发明主要优点在于, 采用简单易行的重氮盐两步分解法, 即第一步低温分解除去杂质, 第二步高温分解得到产物, 从而制备出高纯度的 1- 氟萘产品, 解决了在用现有制备工艺合成 1- 氟萘产品时, 常常因副反应或反应不完全含有同分异构体杂质或结构性质相近的杂质, 最终无法通过精馏等常规方法除去杂质的技术难题。本发明具有反应条件温和, 易于操作控制, 生产成本较低, 易实现工业化等特点, 得到高纯度的 1- 氟萘 (HPLC 纯度 99.9%, 最大单个杂质为 0.05%)

[0020] 附图说明

[0021] 图 1 是本发明实施例 1 制备得到的 1- 氟萘的 HPLC 分析图谱;

[0022] 具体实施方式

[0023] 下面以具体实施例, 进一步阐述本发明。这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。

[0024] 实施例 1

[0025] 在 1000mL 三口瓶中, 加入 1- 萘胺 71.5g (0.5mol), 盐酸 300mL (18%), 加热搅拌溶解, 冷至 -5℃, 滴加 35g 亚硝酸钠溶于 100mL 水的溶液, 滴加时控制温度在 -5-0℃, 滴毕, 控温搅拌半小时。然后继续慢慢滴加冷的 20% 氟硼酸溶液约 300mL, 滴毕, 继续搅拌半小时, 静置 20min, 抽滤, 用冰水洗涤至 pH 约为 5-7, 抽干, 再用异丙醚 100mL×3 充分洗涤, 抽干。

[0026] 将上述抽干的重氮盐 50g, 加入 300mL 沸程范围为 80-120℃ 的石油醚, 搅拌加热至 55-60℃, 控温分解 60min, 抽滤, 用沸程范围为 80-120℃ 的石油醚 50mL×3 洗涤, 抽干。将滤饼置于 1000mL 三口瓶中, 加入 300mL 沸程范围为 80-120℃ 的石油醚, 逐渐加热至 85℃ 进行分解反应, 约 1 小时分解完全。抽滤, 用沸程范围为 80-120℃ 的石油醚 50mL×2 洗涤, 减压回收溶剂, 得到 1- 氟萘粗品, 然后进行简单精馏, 得到高纯度 1- 氟萘产品 (HPLC 纯度 99.86%, 最大单个杂质为 0.068%)。

[0027] 实施例 2

[0028] 在 1000mL 三口瓶中, 加入 1- 萘胺 71.5g (0.5mol), 盐酸 300mL (18%), 加热搅拌溶解, 冷至 -5℃, 滴加 35g 亚硝酸钠溶于 100mL 水的溶液, 滴加时控制温度在 -5-0℃, 滴毕, 控温搅拌半小时。然后继续慢慢滴加冷的 20% 氟硼酸溶液约 300mL, 滴毕, 继续搅拌半小时, 静置 20min, 抽滤, 用冰水洗涤至 pH 约为 5-7, 抽干, 再用异丙醚 100mL×3 充分洗涤, 抽干。

[0029] 将上述抽干的重氮盐 50g, 加入 300mL 正庚烷, 搅拌加热至 55-60℃, 控温分解 60min, 抽滤, 用正庚烷 50mL×3 洗涤, 抽干。将滤饼置于 1000mL 三口瓶中, 加入 300mL 正庚烷, 逐渐加热至 85℃ 进行分解反应, 约 1 小时分解完全。抽滤, 用正庚烷 50mL×2 洗涤, 减压回收溶剂, 得到 1- 氟萘粗品, 然后进行简单精馏, 得到高纯度 1- 氟萘产品 (HPLC 纯度 99.9%, 最大单个杂质为 0.05%)。

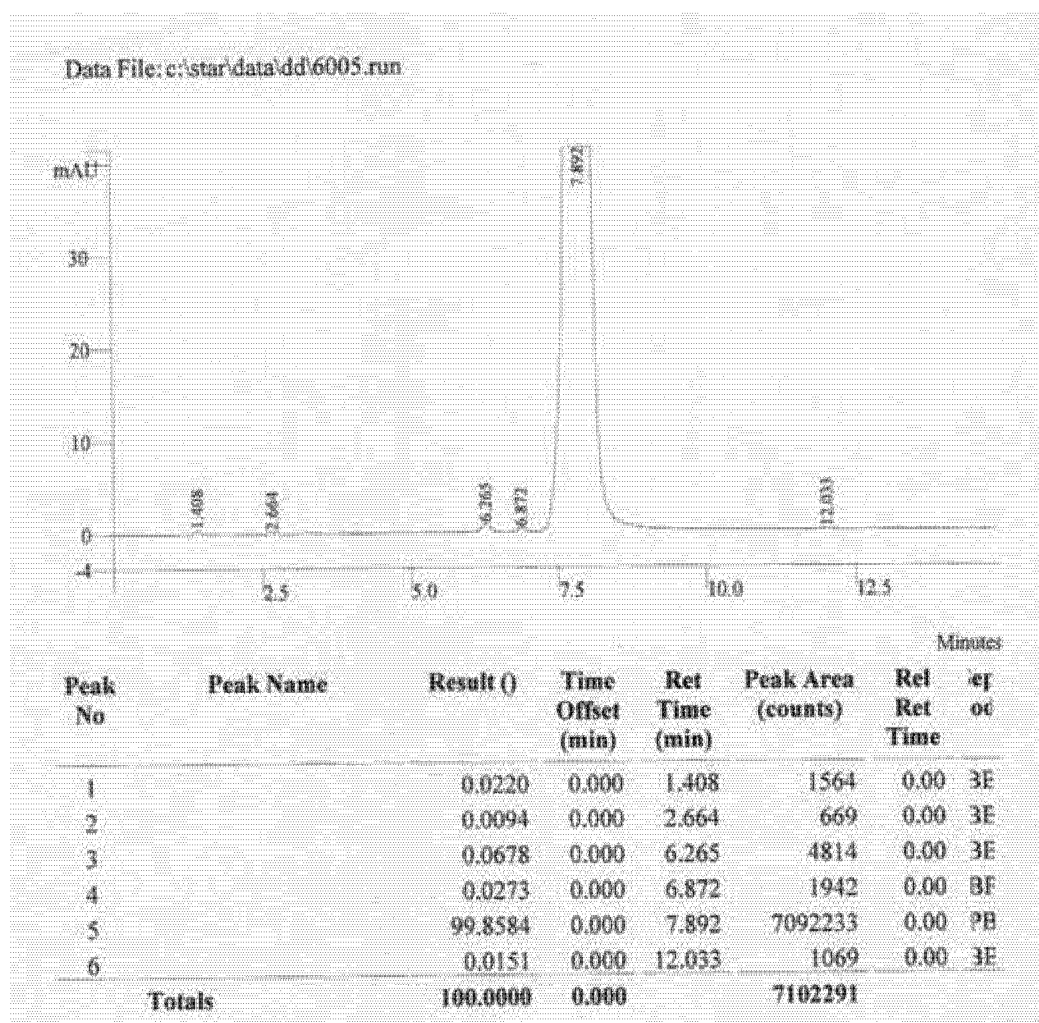


图 1