文章编号:1008-1542(2018)01-0042-07　　doi:10.7535/hbkd.2018yx01006

阿戈美拉汀合成方法的优化和改进

刘　磊[1,2],马伟情[1],吕海军[1],靳根根[1],周浩然[1]

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄　050018;2.河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,河北石家庄　050018)

摘　要:为了提高阿戈美拉汀的反应收率和产品纯度,对其合成方法进行了研究。以苯甲醚与丁二酸酐为起始原料,经过傅克酰基化、催化加氢还原、环合、克脑文盖尔缩合、芳构化、$NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 还原、酰化合成阿戈美拉汀,对反应条件和参数进行了优化和改进。结果表明:以催化加氢还原代替传统的黄鸣龙还原或克莱门森还原,以无水乙醇为溶剂,Pd/C 用量为 20%,压力为 1 MPa,温度为 35 ℃,收率可达 86.8%;克脑文盖尔缩合反应中,以苄胺/甲酸为催化剂,n(7-甲氧基-1-萘满酮):n(氯乙酸):n(苄胺):n(甲酸)=1:1.8:0.3:0.3,转化率可达 95.6%;$NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 还原反应中,加入 Boc 酸酐,对还原氨基进行保护,减少了副产物的生成,收率达 72.5%。在此优化条件下,反应总收率为 26%,纯度为 99.79%,目标化合物的结构经 ^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR确证。催化加氢还原法工艺路线绿色环保,反应条件温和,后处理简便,为提高阿戈美拉汀的反应收率和产品纯度提供了理论参考。

关键词:制药工程;阿戈美拉汀;催化加氢;克脑文盖尔缩合;Boc 酸酐

中图分类号:TQ460.6　　**文献标志码**:A

Optimization and improvement of the synthesis method of agomelatine

LIU Lei[1,2], MA Weiqing[1], LYU Haijun[1], JIN Gengen[1], ZHOU Haoran[1]

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: In order to obtain high yield and purity, the synthesis method of agomelatine is studied. Agomelatine is synthesized with methyl-phenoxide and succinic anhydride by Friedel-crafts acylation, catalytic hydrogenation reduction, cyclization, Knoevenagel condensation, aromatization, $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ reduction and acylation, and the reaction conditions and parameters are optimized and improved. The results show that the optimum conditions are as following: Catalytic hydrogenation reduction is applied instead of conventional Huang Minglong reduction or Clemenson reduction, with the amount of Pd/C is 20% in solvent anhydrous ethanol, under the pressure of 1 MPa, temperature of 35 ℃, and the yield is up to 86.8%. Knoeve-

收稿日期:2017-10-21;修回日期:2017-12-09;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省自然科学基金(B2014208121);河北科技大学五大平台开放基金(2015PT37)

第一作者简介:刘　磊(1977—),女,河北保定人,教授,博士,主要从事药物化学方面的研究。

通信作者:吕海军副教授。E-mail:lvhaijun@hebust.edu.cn

刘　磊,马伟情,吕海军,等.阿戈美拉汀合成方法的优化和改进[J].河北科技大学学报,2018,39(1):42-48.

LIU Lei,MA Weiqing,LYU Haijun,et al.Optimization and improvement of the synthesis method of agomelatine[J].Journal of Hebei University of Science and Technology,2018,39(1):42-48.

nagel condensation is optimized, with benzyl amine and formic acid as catalyst, n(7-methoxy-1-naphthalene ketone) : n(cyanoacetic acid) : n(benzyl amine) : n(formic acid) = 1 : 1.8 : 0.3 : 0.3, and the transformation rate is 95.6%. In $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ reduction step, Boc anhydride is specially added to protect the amino group and reduce by-product, and the yield of 72.5% is obtained. Under the optimized conditions, the total yield is 26%, and the purity is 99.79%. The structures of target compounds are confirmed by ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR. The process route of catalytic hydrogenation reduction method is green and environmentally friendly, the reaction conditions are mild, and the post-treatment is simple, which provides a theoretical reference for improving the reaction yield and purity of the product of agomelatine.

Keywords: pharmaceutical engineering; agomelatine; catalytic hydrogenation; Knoevenagel condensation; Boc anhydride

抑郁症是一种常见的精神障碍疾病，近年来，发病率逐渐上升[1]。2010 年，据世界卫生组织统计，全球约有 3.4 亿人患有抑郁症，发病率约占 11%[2]。随着抑郁症患者的增多，抑郁症的治疗成为关键，新型抗抑郁药成为主要的研究方向[3]。

对于中度和重症抑郁症患者，目前大多数抗抑郁药物的缓解率是安慰剂的 2 倍，即便如此，30%～40%没有明显疗效。从根本上说，具备广泛疗效及耐药性，以及新的作用机制的药剂具有较好的前景[4]。阿戈美拉汀，一种新型抗抑郁药，2009 年 2 月获欧盟批准上市，是抑郁症治疗领域的一个新突破。它是由法国 Servier 公司研究开发的世界上第 1 个褪黑激素受体激动剂[5-6]。多数临床研究显示，阿戈美拉汀对于重度抑郁症患者具有明显的抗抑郁疗效，安全性高，对性功能影响小，且兼具改善睡眠的功效[7]，为抑郁症患者的治疗带来新的选择。据文献报道[8-10]，合成阿戈美拉汀的方法很多。在此基础上，本研究以苯甲醚与丁二酸酐为原料，经过傅克酰基化、催化加氢还原、环合、克脑文盖尔缩合、芳构化、$NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 还原、酰化，得到阿戈美拉汀，并对原有路线进行了优化与改进，得到较高收率的阿戈美拉汀。在催化加氢还原反应中，以催化加氢还原代替传统的黄鸣龙还原或克莱门森还原，工艺路线绿色环保，后处理简便，且收率较高。二碳酸二叔丁酯（又称 Boc 酸酐）是一种重要的氨基保护剂，在 $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 还原反应中，加入 Boc 酸酐，再通入饱和氯化氢乙酸乙酯溶液脱掉 Boc，可得到较高纯度、较高收率的目标产物。合成路线如图 1 所示。

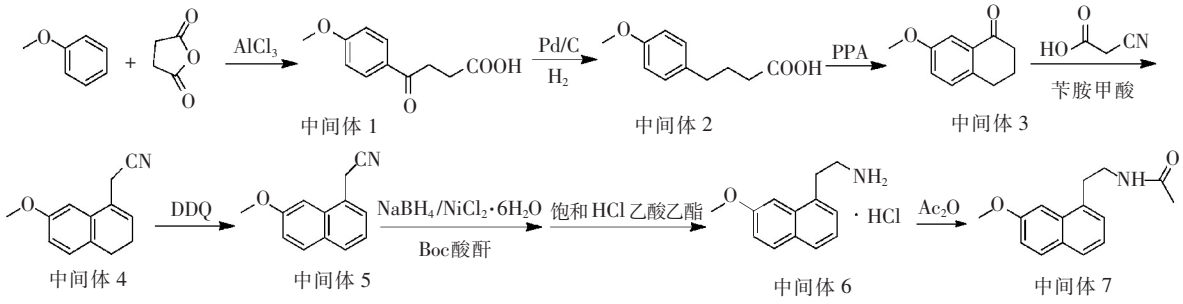

图 1　阿戈美拉汀的合成路线

Fig.1　Synthetic route of agomelatine

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

Avance 500 MHz 型核磁共振波谱仪（瑞士 Bruker 公司提供）；HAF-3 型反应釜（江苏海安县石油科研仪器有限公司提供）；RY-1G 型熔点仪（天津天光光学仪器有限公司提供）；ZF-2 型三用紫外灯（上海市安亭电子仪器厂提供）；SHB-Ⅲ循环水式多用真空泵（郑州长城科工贸有限公司提供）；DZ-2BC 真空干燥箱（天津市泰斯特仪器有限公司提供）。

Pd/C（Pd 含量为 5%，质量分数，下同）、氰乙酸购自阿拉丁试剂有限公司；氢气，购自石家庄西三教实用气体有限公司；2，3-二氯-5，6-二氰对苯醌（DDQ）、硼氢化钠、乙酸酐、Boc 酸酐，均购自北京偶合科技有限公司；其他试剂订自天津市永大化学试剂有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 3-(4-甲氧基苯甲酰基)丙酸(中间体1)的合成

在氮气保护下,向装有100 mL二氯甲烷的四口瓶中依次加入苯甲醚10 g(92.48 mmol)、丁二酸酐9.26 g(92.54 mmol),于冰浴0～5 ℃下搅拌。然后分批加入无水三氯化铝27.26 g(204.42 mmol),反应液颜色为黄棕色。反应结束后,将反应液倒入冰盐酸中,溶液颜色由黄棕色变为乳白色,经抽滤得到白色滤饼。将粗产物加入无水乙醇重结晶,抽滤,真空干燥后得到白色固体16.70 g,收率为86.7%。熔点为141～142 ℃(文献值[11]为142～143 ℃)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ:7.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ:199.13, 176.62, 165.27, 131.37, 130.95, 114.82, 55.99, 33.98, 28.96。

1.2.2 4-(4-甲氧基苯基)丁酸(中间体2)的合成

向500 mL高压反应釜中依次加入25 g(120.1 mmol)中间体1,Pd/C(Pd含量为5%)5 g,无水乙醇250 mL。通入氮气,置换釜内气体3次,确保排尽反应釜内的空气。通入氢气,置换釜内气体3次,确保反应釜内充满氢气,通氢至1 MPa。35 ℃下开动搅拌,直至压力不变,保持30 min。将反应釜卸掉压力,拆开反应釜。将反应液抽滤、浓缩得到暗黄色液体。将粗产物加入石油醚重结晶,抽滤,真空干燥得到白色固体20.24 g,收率为86.8%。熔点为59～60 ℃(文献值[12]为60.5～61.5 ℃)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD)δ:7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.58 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.94～1.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ:177.44, 159.47, 134.93, 130.40, 114.86, 55.67, 35.22, 34.21, 28.12。

1.2.3 7-甲氧基-1-萘满酮(中间体3)的合成

向装有电动搅拌的三口瓶中加入多聚磷酸69.63 g(206.1 mmol),80 ℃加热搅拌。将10 g(51.52 mmol)中间体2分批加入,反应液由无色变为黄色。反应结束后,将反应液倒入200 mL冰水中,用饱和碳酸氢钠调节pH值为7,经100 mL二氯甲烷萃取、分液。有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩,得到浅黄色固体8.26 g。将粗产物加入正己烷重结晶,发现有少量黏稠棕红色固体不溶,趁热过滤,有乳白色固体析出。抽滤,真空干燥后得到乳白色固体7.02 g,收率为77.4%。熔点为61～62 ℃(文献值[12]为61 ℃)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)δ:7.52 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09～7.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.90 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.23～2.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ:198.31, 158.36, 137.14, 133.41, 129.99, 121.75, 109.12, 55.50, 39.02, 28.91, 23.52。

1.2.4 7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基乙腈(中间体4)的合成

向100 mL三口瓶中依次加入2.0 g(11.36 mmol)中间体3、氰乙酸1.74 g(20.44 mmol)、苄胺0.37 g(3.41 mmol)、甲酸0.16 g(3.41 mmol)、甲苯50 mL,回流分水约12 h。反应完毕后,用2 mol/L氢氧化钠溶液调节pH值为8,分液。有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩,得到黄色液体2.46 g,直接进行下一步。

1.2.5 7-甲氧基-1-萘基乙腈(中间体5)的合成

向装有20 mL二氯甲烷的四口瓶中加入DDQ 2.80 g(12.33 mmol),25 ℃下搅拌。称取2.46 g(12.34 mmol)中间体4,溶于20 mL二氯甲烷中,缓慢滴加,反应液由黄色变为墨绿色。反应结束后,将反应液过滤。将滤液用10%氢氧化钠、蒸馏水洗涤、分液。有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩,得到黄色固体2.12 g。将粗产品加入无水乙醇重结晶,抽滤,真空干燥后得到浅黄色针状固体1.65 g,2步收率达73.7%。熔点为81～83 ℃(文献值[5]为82～83 ℃)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)δ:7.84～7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24～7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ:158.53, 132.02, 130.63, 129.15, 128.82, 127.10, 124.40, 123.16, 118.74, 117.62, 101.36, 55.44, 21.93。

1.2.6 7-甲氧基-1-萘基乙胺盐酸盐(中间体6)的合成

向装有20 mL乙醇的四口瓶中依次加入5 g(25.35 mmol)中间体5,$NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 3.01 g(12.67 mmol),Boc酸酐5 mL,于冰浴0～5 ℃下搅拌。分批加入2.87 g(76.05 mmol)硼氢化钠,反应液由绿色变为黑色。反应结束后,将反应液过滤、浓缩,向其加入100 mL水,再经70 mL二氯甲烷萃取、分液。有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩,得到黄色固体7.54 g。再向其加入30 mL饱和氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温

搅拌，有白色固体析出，经抽滤、真空干燥得到白色固体 3.70 g，收率为 72.5%。熔点为 213～215 ℃。^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ：7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44～7.36 (m, 2H), 7.33～7.26 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53～3.27 (m, 4H)；^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) δ：157.09, 132.07, 131.01, 130.52, 129.10, 127.70, 127.61, 123.54, 117.52, 102.12, 55.40, 39.42, 30.00。

1.2.7　阿戈美拉汀(中间体 7)的合成

向 100 mL 三口瓶中依次加入 2 g(9.93 mmol)中间体 6，0.82 g(9.93 mmol)醋酸钠及 20 mL 无水乙醇，加热回流。开始滴加 1.22 g(11.92 mmol)乙酸酐。滴加完毕后，继续搅拌，待反应结束后，将反应液浓缩。向其加入 30 mL 水，再经 30 mL 二氯甲烷萃取、分液。将有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩，得到浅黄色固体。所得粗品用无水乙醇重结晶，抽滤，真空干燥后得到白色固体 2.02 g，收率为 83.5%，纯度为 99.79%。熔点为 108～109 ℃(文献值[5]为 108～109 ℃)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ：7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71～7.66 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30～7.26 (m, 2H), 7.19～7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66～3.59 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ：170.26, 158.02, 133.66, 133.25, 130.24, 129.33, 127.09, 127.05, 123.15, 118.38, 102.45, 55.52, 40.13, 33.23, 23.34。

2　分析与讨论

2.1　中间体 2 的合成方法研究

中间体 2 是合成阿戈美拉汀的重要医药中间体，以中间体 1 为原料通过还原法制得。文献多采用克莱门森还原法[13-14]和黄鸣龙还原法[15-17]。但是克莱门森还原法采用了有毒的锌汞齐，且操作繁琐，存在着严重污染环境的问题；黄鸣龙还原法反应温度较高，但采用了有毒的水合肼，且后处理困难。本文尝试采用催化加氢还原法合成中间体 2。催化加氢还原法虽对设备要求高，但符合现在绿色化学的生产要求，生产过程几乎无三废排放，产品选择性好，收率较高[18]。因此，此步采用催化加氢还原法，考察溶剂、Pd/C 用量(Pd/C 与中间体 1 的质量比)、压力、反应温度、Pd/C 套用次数对反应收率的影响。

2.1.1　溶剂的影响

在 Pd/C 用量为 20%、温度 45 ℃、压力 1 MPa 的反应条件下，以冰乙酸、无水乙醇、四氢呋喃为溶剂，收率分别为 85.2%，83.4%和 74.5%。经分析可知，在极性质子溶剂冰乙酸和无水乙醇下，反应时间较短，收率较高；而在极性非质子溶剂四氢呋喃下，反应时间较长，且部分原料还原成杂质醇。故选用溶剂冰乙酸或无水乙醇，但冰乙酸沸点较高，不易蒸出，因此选用无水乙醇较为适宜。

2.1.2　Pd/C 用量的影响

在溶剂为无水乙醇、温度为 45 ℃、压力为 1 MPa 的反应条件下，考察 Pd/C 用量对收率的影响。结果如表 1 所示，产物收率呈现先升高后不变的趋势。经分析可知，随着 Pd/C 用量的减少，其催化活性降低，部分原料还原成杂质醇，导致收率降低。故 Pd/C 用量为 20%较为合适。

表 1　Pd/C 用量对收率的影响

Tab.1　Influence of the amount of Pd/C on the yield

编号	Pd/C 用量/%	收率/%
1	10	65.4
2	15	80.2
3	20	83.4
4	25	83.3

2.1.3　压力的影响

在溶剂为无水乙醇、Pd/C 用量为 20%、温度为 45 ℃的反应条件下，考察了压力对收率的影响，结果如表 2 所示。当压力降低时，部分原料生成杂质醇，收率下降；随着压力的升高，收率无明显变化。从安全方面考虑，压力为 1 MPa 时较为合适。

表 2 压力对收率的影响

Tab.2 Influence of pressure on the yield

编号	压力/MPa	收率/%
1	0.5	55.3
2	0.8	73.2
3	1	83.4
4	1.5	83.2

2.1.4 温度的影响

在溶剂为无水乙醇、Pd/C 用量为 20%、压力为 1 MPa 的反应条件下，考察温度对收率的影响，结果如表 3 所示。随着温度的升高，产物收率呈现先升高后下降的趋势。经分析可知：当温度较低时，反应速率降低，导致部分原料生成杂质醇；随着温度的升高，反应速率加快，收率增加。但温度的升高也使收率下降，这是由于溶剂无水乙醇与产物生成副产物酯的含量增加，导致收率降低。故温度选用 35 ℃较为合适。

表 3 温度对收率的影响

Tab.3 Influence of temperature on the yield

编号	温度/℃	收率/%
1	15	62.3
2	25	81.5
3	35	86.8
4	45	83.4
5	55	80.0

2.1.5 Pd/C 套用次数的影响

在溶剂为无水乙醇、Pd/C 用量为 20%、温度为 35 ℃、压力为 1 MPa 的反应条件下，考察 Pd/C 套用次数对收率的影响。实验结果证明，Pd/C 套用 4 次时，收率明显下降。经分析可知，随着 Pd/C 套用次数的增加，活性下降，部分原料生成杂质醇。故选择 Pd/C 套用次数为 3 次，可降低成本。

2.2 中间体 4 的合成方法研究

阿戈美拉汀重要中间体 4 的合成方法主要有：中间体 3 与氰乙酸发生克脑文盖尔缩合反应[19]或在正丁基锂作用下与乙腈发生氰基化反应[20]。但正丁基锂活性较高、危险性较大，且反应温度苛刻。因此，本文以中间体 3 与氰乙酸缩合，探索了催化剂和投料比对反应结果的影响。

此步反应为可逆反应，在中间体 3、氰乙酸、催化剂投料比为 1∶1.5∶0.25 的条件下，选用单一催化剂哌啶、苄胺，均无产物生成；选用冰乙酸/哌啶、苄胺/甲酸为催化剂，发现苄胺/甲酸得到了目标产物，但原料有大量剩余，而选用冰乙酸/哌啶无产物生成。故催化剂选用苄胺/甲酸。继续增大中间体 3、氰乙酸、苄胺、甲酸投料比为 1∶1.8∶0.3∶0.3，原料转化率可达 95.6%。

2.3 中间体 6 的合成方法研究

对于氰基还原，参照文献[21]，采用 $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 还原体系，收率仅为 46.3%。经分析可知，在此步反应中，氰基可被还原成伯胺与亚胺。伯胺与亚胺可进一步发生二聚生成仲胺，即杂质 a(N,N-二[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基胺][22-23]。反应过程见图 2。

为避免发生二聚，尝试采用一锅法直接合成阿戈美拉汀，最终得到红棕色黏稠液体，但杂质较多，难以纯化。

本文在文献基础上又尝试加入了 Boc 酸酐[24]，进行了氨基保护的方法，最终得到中间体 6，产物纯度较高，收率达 72.5%。在此基础上，又考察了溶剂对反应收率的影响。结果如表 4 所示，分别选用了甲醇、乙醇、四氢呋喃为溶剂。结果表明，以四氢呋喃为溶剂，原料有大量剩余，而以甲醇和乙醇为溶剂，收率分别为 72%和 72.5%。从经济和毒性方面考虑，选用乙醇作为溶剂较为合适。

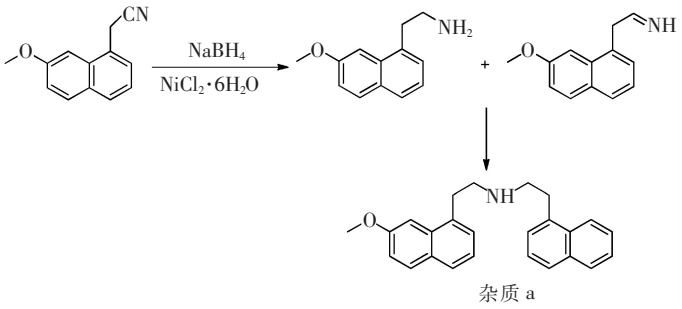

图 2　反应过程

Fig.2　Reaction process

表 4　溶剂对收率的影响

Tab.4　Influence of solvent on the yield

编号	溶剂	收率/%
1	甲醇	72.0
2	乙醇	72.5
3	四氢呋喃	—

3　结　语

本文对阿戈美拉汀的合成方法进行了新探索，以苯甲醚与丁二酸酐为起始原料合成阿戈美拉汀，并对合成方法进行了优化与改进。

1）在合成中间体 2 的过程中，采用催化加氢还原代替传统的黄鸣龙还原或克莱门森还原，避免了水合肼、锌汞齐有毒物质的使用，以及黄鸣龙还原法高温反应的弊端，后处理简便，绿色环保，收率较高。

2）合成中间体 4 时，选用苄胺与甲酸为催化剂，中间体 3、氰乙酸、催化剂的投料比为 1∶1.8∶0.3∶0.3，转化率达到 95.6%。

3）合成中间体 6 时，以乙醇为溶剂，在文献基础上，加入 Boc 酸酐，减少了副产物的生成，得到较高纯度、较高收率的目标产物。

4）今后还需进一步优化改进阿戈美拉汀的合成路线，同时还要对阿戈美拉汀的晶型进行深入研究。

参考文献/References：

[1]　陈发展，陆峥. 新型抗抑郁药物阿戈美拉汀的研究进展[J]. 世界临床药物，2012，33(7)：S20-S22.

[2]　林文盛，陈志霞. 我院 2007～2009 年抗抑郁药用药分析[J]. 海峡药学，2012，22(12)：243-245.

[3]　李玥，贺敏，张磊阳，等. 抗抑郁药物的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志，2017，15(1)：8-13.
LI Yue，HE Min，ZHANG Leiyang，et al. Progress on antidepressants[J]. Clinical Medication Journal，2017，15(1)：8-13.

[4]　DEAKIN B. Agomelatine：A new treatment for depression[J]. Future Prescriber，2010，10(2)：14-19.

[5]　唐家邓，岑均达. 阿戈美拉汀的合成[J]. 中国医药工业杂志，2008，39(3)：161-162.
TANG Jiadeng，CEN Junda. Synthesis of agomelatine[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals，2008，39(3)：161-162.

[6]　梁大伟，王悦秋，章斌，等. 氘代阿戈美拉汀的合成[J]. 化学研究，2015，26(1)：44-48.
LIANG Dawei，WANG Yueqiu，ZHANG Bin，et al. Synthesis of deuterium-labeled agomelatine[J]. Chemical Research，2015，26(1)：44-48.

[7]　胡茂荣，陈晋东，李乐华，等. 阿戈美拉汀：一种新型抗抑郁药[J]. 中国新药与临床杂志，2009，28(2)：81-85.
HU Maorong，CHEN Jindong，LI Lehua，et al. Agomelatine：A new antidepressant drug[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies，2009，28(2)：81-85.

[8]　王德才，葛恒平，刘竺云，等. 阿戈美拉汀的合成方法介绍[J]. 合成化学，2011，19(3)：287-290.
WANG Decai，GE Hengping，LIU Zhuyun，et al. Introduction of synthesis method of agomelatine[J]. Chinese Journal of Synthetic

Chemistry, 2011, 19(3): 287-290.

[9] 赵永娟, 李金芝, 朱俊杰, 等. 抗抑郁药阿戈美拉汀合成综述[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(10): 603-605.
ZHAO Yongjuan, LI Jinzhi, ZHU Junjie, et al. Research progress on synthesis of antidepressant agomelatine[J]. Qilu Pharmaceutical Affairs, 2011, 30(10): 603-605.

[10] 王轩, 马红敏, 周宜遂, 等. 阿戈美拉汀合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(4): 334-336.

[11] KOUL S, SINGH B, TANEJA S C, et al. New chemo and chemo-enzymatic synthesis of β-benzyl-γ-butyrolactones[J]. Tetrahedron, 2003, 59(19): 3487-3491.

[12] CHANG H M, CHENG K P, CHOANG T F, et al. Structure elucidation and total synthesis of new tanshinones isolated from salvia miltiorrhiza bunge[J]. Journal of Organic Chemistry, 1990, 55(11): 3537-3543.

[13] SHANG Gao, LIU Duan, ALLEN S, et al. Asymmetric Hydrogenation of alpha-primary and Secondary amino ketones: efficient asymmetric syntheses of (-)-arbutamine and (-)-denopamine[J]. Chemistry of Natural Compounds, 2007, 13(27): 7780-7784.

[14] MAHMOODI N O, JAZAYRI M. Direct synthesis of γ-butyrolactones via γ-phenyl substituted butyric acids mediated benzyl radical cyclization[J]. Synthetic Communications, 2001, 31(10): 1467-1475.

[15] 韩广甸, 马兆扬. 黄鸣龙还原法[J].有机化学, 2009, 29(7): 1001-1017.
HAN Guangdian, MA Zhaoyang. Huang-Minglong reduction[J]. Organic Chemistry, 2009, 29(7): 1001-1017.

[16] PANDA A K. A facile synthesis of di-o-methyl centrolobol[J]. Indian Journal of Chemistry, 2005, 43(B): 372-375.

[17] AISA H A, LYU Wei, CAI Junchao. Synthesis and antitumor activity of tanshinone analogues[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2003, 21: 720-722.

[18] 周云, 徐保明, 阮华屹, 等. 催化加氢合成对甲氧基苯甲醇工艺优化[J]. 化学世界, 2013, 54(4): 237-240.
ZHOU Yun, XU Baoming, RUAN Huayi, et al. Process optimization of synthesizing *p*-methoxybenzyl-alcohol by catalytic hydrogenation[J]. Chemistry World, 2013, 54(4): 237-240.

[19] DWIVEDI S P D, PRASAD A, SHAH N, et al. An Improved Process for Preparation of Agomelatin[P]. WO: 2014072998, 2014-05-15.

[20] 胡文浩, 徐勤耀, 杨琍苹. 一种阿戈美拉汀的合成方法[P]. CN: 101792400, 2010-08-04.

[21] 张志强, 李萍, 徐剑, 等. 一种阿戈美拉汀的制备方法[P]. CN: 101735091, 2010-06-16.

[22] KHURANA J M, KUKREJA G. Rapid reduction of nitriles to primary amines with nickel boride at ambient temperature[J]. Synthetic Communications, 2002, 32(8): 1265-1269.

[23] CADDICK S, HAYNES A K D K, JUDD D B, et al. Convenient synthesis of protected primary amines from nitriles[J]. Cheminform, 2000, 41(18): 3513-3516.

[24] 张勇, 张俏燕, 刘甜甜.氟吡菌酰胺的合成工艺改进[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(3): 263-268.
ZHANG Yong, ZHANG Qiaoyan, LIU Tiantian. Improvement of the synthetic process of fluopyram[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(3): 263-268.