

文章编号:1000-582X(2002)03-0087-02

镇咳新药左羟丙哌嗪的合成

吉庆刚,李勤耕,徐启贵

(重庆医科大学 药物化学教研室,重庆 400016)

摘要:左羟丙哌嗪作为一种国内尚未进口和生产的药物,对其合成工艺的研究,可为工业生产该种药物打下基本的技术基础。该工艺用苯胺、二乙醇胺在酸性条件下,于220℃左右环合制得苯基哌嗪;环氧氯丙烷用10%的硫酸开环成3-氯-1,2-丙二醇;然后将这两种中间体在乙醇溶液中回流,制得消旋体羟丙哌嗪,再用酒石酸拆分制得左羟丙哌嗪。通过该方法可以制得产品,总收率达9.5%。并通过结构鉴定,确证其为左羟丙哌嗪。

关键词:镇咳药;左羟丙哌嗪;合成;拆分

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

咳嗽是临床上常见的呼吸系统疾病,其本身作为一种保护性条件反射,可使阻塞的气道畅通或排出异物而消除刺激。然而有些咳嗽(如无痰剧烈性干咳)不仅不能产生排除异物的功能,还常常给患者增加痛苦,增加体力消耗,甚至影响工作和休息,产生其它的并发症。有越来越多的证据表明,C-纤维在咳嗽反射中起重要作用,由于它们的激活引起气管、支气管痉挛,从而导致咳嗽。左羟丙哌嗪(Levodropropizine)是意大利 Dompe' Famm 公司首推上市的一种手性镇咳药物,该药正是通过作用于呼吸道中的 C-纤维而抑制咳嗽反射,临床用于治疗剧烈的无痰干咳,与其它现有的镇咳药相比,本品属外周性镇咳药,对中枢系统几乎没有影响,它选择性好、镇咳作用强,且无嗜睡、呼吸抑制、依赖性副作用,与消旋体相比,它的副作用更小。目前国内尚未进口和生产该药,因此研制本品必将产生良好的社会效益和经济效益。

1 合成路线的选择

综合左羟丙哌嗪的各种专利及文献报道,它的主要合成路线可分为两类,一类是用不对称合成直接得到左羟丙哌嗪,另一类是用消旋体拆分的方法来制备^[1,2]。前者是以 L-丝氨酸酯为原料,经重氮化后,用四氢铝锂还原,然后再与苯基哌嗪缩合制得;或者以甘露醇为原料,用高碘酸钠氧化后,再用四氢硼化钠还原,然后与苯基哌嗪反应制得;也可用缩水甘油为原料与苯基哌嗪制得。后者是以消旋的羟丙哌嗪为原料,

然后用 L-(+)-酒石酸进行拆分制得左羟丙哌嗪。

直接法中,不对称试剂的合成所需成本较高,有的路线较长,有的要用较难得的氧化剂或还原剂,并且直接合成的产品的光学纯度也不够高。我们选用以苯胺、环氧氯丙烷为原料制得消旋体后,用拆分的方法来制备左羟丙哌嗪,原料易得,无特殊设备要求,操作简便,易于工业化生产,三废处理容易,并且收率较文献报道有所提高。其合成路线见图1。

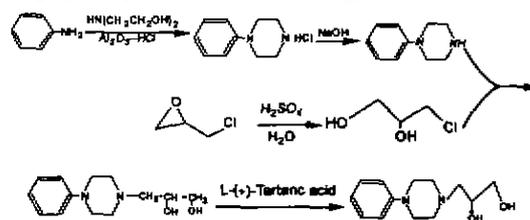


图1 左羟丙哌嗪合成路线

2 实验部分

2.1 苯基哌嗪的制备^[3]

在250 ml三颈瓶中,加入苯胺56.4 g、二乙醇胺63.6 g、浓盐酸135.0 g、三氧化二铝5.0 g,反应混合物在搅拌下,缓慢加热蒸出水后,升温至220℃左右,在此温度下搅拌5 h后,停止加热,室温冷却至120℃。加入50%氢氧化钠溶液至混和物的pH值为11左右,于分液漏斗中分离出油层。然后减压蒸馏,收集bp138~145℃/8~12 mmHg的馏份,得到淡黄色液体54.8 g,收率55.8%。放大4倍,收率稳定。

• 收稿日期:2001-10-30

作者简介:吉庆刚(1972-),男,四川安岳人,工程师,重庆医科大学药物化学系研究生。研究方向:药物合成。

该文获第七届“挑战杯”全国大学生课外学术科技作品竞赛三等奖。

2.2 3-氯-1,2-丙二醇的制备^[4]

在250 ml三颈瓶中,加入100 ml环氧氯丙烷,搅拌升温至60℃,保持温度,然后缓慢滴加10%的硫酸使混合物呈酸性(pH=2左右),然后升温至85℃;反应1 h,冷却后,混合物用无水碳酸钾中和使其成碱性,过滤后,滤液减压分馏,收集bp110~116℃/8~12 mmHg的馏分,得无色液体117 g。收率83.8%,放大4倍,收率稳定。

2.3 旋羟丙哌嗪的制备^[5]

在500 ml烧瓶中,加入苯基哌嗪97.2 g、3-氯-1,2-丙二醇66.0 g、碳酸氢钠50.0 g、无水乙醇150 ml,将混合物搅拌回流6 h。反应完毕后趁热滤去不溶物,蒸出滤液中的乙醇,残留物中加入200 ml丙酮,微热溶解残留物,然后冷却,析出白色块状结晶84.5 g。收率59.6%。mp105~107℃。放大4倍,收率稳定。

2.4 消旋体拆分制备左羟丙哌嗪^[6]

2.4.1 成盐

在500 ml烧瓶中,加入消旋羟丙哌嗪100.0 g、L-酒石酸63.5 g、水250 ml。搅拌混合物,加热至沸腾,然后室温冷却。24 h后,过滤。固体用水重结晶2次,得到52.8 g结晶。

2.4.2 碱化

在500 ml烧杯中,加入上述结晶固体52.8 g、水200 ml,微热溶解后,用10%氢氧化钠调节pH=11。溶液用二氯甲烷萃取3次(100 ml×3),有机相用无水碳酸钾干燥过夜。

2.4.3 结晶

将干燥后的有机溶液过滤、浓缩。残留物中加入100 ml无水乙醇,微热溶解残留物后,在室温冷却析出白色针状结晶。过滤干燥后得29.2 g,收率29.2%(以消旋体计)。mp104~105℃, $[\alpha]_D^{20} = -30.7^\circ$ (C=3.0 1NHCl), e.e% 99.8, (元素分析:样品分析值 C:66.08%,

H:8.55%, N:11.99%;理论计算值 C:66.30%, H:8.35%, N:11.82%, 样品元素与理论计算值相符)。

经化合物的结构鉴定(另文发表),所制得的样品与国外对照品图谱数据一致,与文献报道值也相吻合^[7],故合成的样品是左羟丙哌嗪。

3 结 论

本工艺总收率(以苯胺计)为9.5%,右旋体的回收未计算在内,高于文献报道值4.7%。国内目前尚未进口和生产该品种,所以研究本工艺有重要的社会效益和经济效益(本工艺现已作为二类新药申报资料向国家药监局提出临床申请,已通过初审)。目前,手性药物的拆分研究十分活跃,GC、HPLC、EC以及分子烙印技术在拆分研究中已取得较大的进展,如果将成熟的新拆分技术用于本工艺中,将可能进一步提高本工艺的收率。

参考文献:

- [1] IER V, ELFERINK M. Preparation of enantiomers of dropropizine [P]. EP349066, 1990.
- [2] BORSA M, TONON G. Levo and dextro dropropizine having antitussive activity [P]. US 4699911, 1986.
- [3] POLLARD C B, MACDOWELL L G. A new synthesis of N-monomethylpiperazine [J]. J Am Chem Soc 1934(6):2 199.
- [4] 段士道,程玲云. 有机中间体制备(药物分册) [M]. 北京: 化学工业出版社, 1986. 33-34.
- [5] 嵇耀武,黄志新,陈恒昌,等. 羟丙哌嗪的合成 [J]. 医药工业, 1985, 16(2): 32-33.
- [6] GIANI ROBERTO. A process for the optical resolution of dropropizine [P]. EP409044, 1991.
- [7] WILFRED P, SHUN JIANCHEN. Synthesis and structural characterization of enantiomer levodropropizine [J]. Chirality, 1995, 20: 515-520.

Synthesis of New Antitussive Drug Levodropropizine

Ji Qing-gang, Li Qing-geng, XU Qi-gui

(Department of Pharmaceutics, Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400016, China)

Abstract: Levodropropizine, a new drug that can not be exported and produced in domestic market, in order to obtain this new drug, we develop the method of synthesizing it. The N-Phenylpiperazine was prepared by mixing aniline and diethanolamine in the presence of Al_2O_3 and concentrated hydrochloric acid. The mixture was heated to 220℃. The epichlorohydrin was hydrolyzed to 3-chloro-1,2-propanediol in sulfuric aqueous solution at 80℃, and then the dropropizine was obtained by combining the N-Phenylpiperazine and 3-chloro-1,2-propanediol. The resolution of dropropizine is carried out by treating it with L-(+)-tartaric acid in aqueous medium to give Levodropropizine. The levodropropizine can be obtained and produced according to this.

Key words: antitussive drug; levodropropizine; synthesis; chiral separation

(责任编辑 张 苹)