

文章编号:1674-2869(2008)04-0031-02

盐酸利托君合成新工艺

王 凯,符兆林,王林元,张秀兰,葛艳丽,巨修练

(湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430074)

摘 要:对盐酸利托君的合成路线进行了改进研究,减少酚羟基的保护和脱保护步骤,并对反应条件和过程控制进行优化.以对羟基苯丙酮为起始原料,经溴化、缩合成盐、Pd/C催化加氢还原得到目标产物盐酸利托君,总收率38.9%,并对其结构进行质谱、红外和元素分析的确证.结果显示该路线是可行的,操作过程简单,产品收率较高,能较好满足工业化大生产要求.

关键词:利托君;对羟基苯丙酮;新工艺

中图分类号:TQ460.31 **文献标识码:**A

0 引 言

盐酸利托君(Ritodrine Hydrochloride),化学名为对羟基- α -{1-[(对羟基苯基)氨基]乙基}苄醇盐酸盐,又名盐酸羟苄羟麻黄碱,为 β 拟交感神经药,属于肾上腺素 β_2 受体激动剂^[1].主要作用于子宫肌层,通过与子宫平滑肌细胞膜上 β_2 受体结合,激活腺苷酸环化酶,细胞内cAMP浓度升高,降低细胞内游离钙的浓度,使子宫平滑肌松弛,减少子宫的活动而延长妊娠期,预防妊娠20周后的早产^[2].

任进知等^[3]报道的合成方法,是以苯甲醚和

丙酰氯为原料,经付-克反应制备对甲氧基苯丙酮,随后通过溴化反应得到2-溴-1-对甲氧基苯丙酮,与对甲氧基苯乙胺反应后,脱二甲氧基和硼氢化钾还原合成利托君.该反应路线相对较长,总收率为28.6%.而本文参照文献^[4~6]的合成工艺路线,设计了一条以对羟基苯丙酮为原料,溴化得到2-溴-对羟基苯丙酮(2),再与对羟基苯乙胺(酪胺)缩合成盐得到1-(4-羟基苯基)-2-[2-(4-羟基苯基)乙氨基]丙-1-酮盐酸盐(3),用Pd/C催化加氢还原得到目标产物盐酸利托君(1)的新工艺路线.合成路线如图1所示.

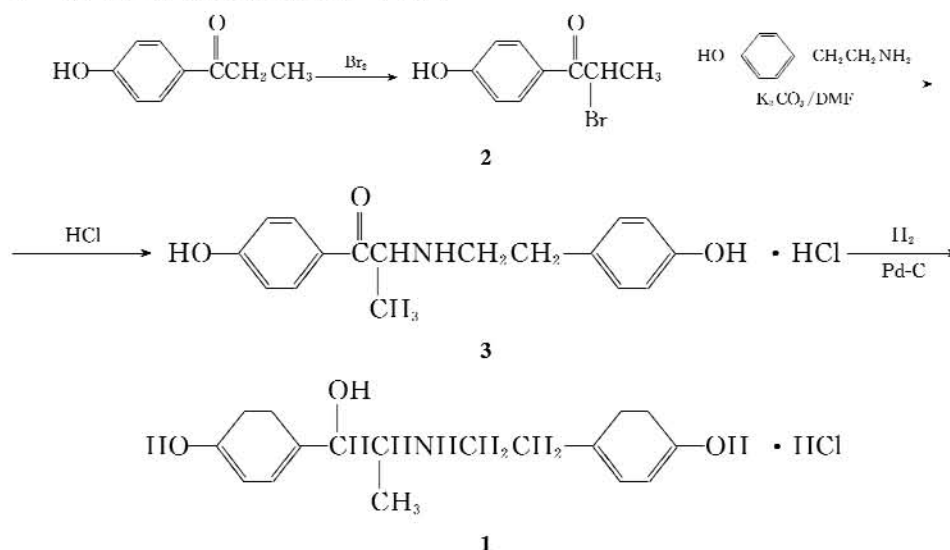


图1 盐酸利托君的合成路线

Fig. 1 Synthesis of ritodrine hydrochloride

收稿日期:2007-04-09

作者简介:王 凯(1976-),男,湖北武汉人,讲师,研究方向:医药产品研发、中试放大、工艺革新和药品申报.

* 通信联系人

1 实验部分

1.1 实验仪器和试剂

Nicolet 公司 Impact420 型傅立叶变换红外光谱仪;天津 RY-1 型熔点仪,温度计未经校正;Finnigan TSQ7000 质谱仪;Perkin-Elmer 204B 元素分析仪;水为二次蒸馏水;对羟基苯丙酮和酪胺为美国 ACROS 公司购买,其他试剂均为分析纯。

1.2 合成部分

1.2.1 2-溴-对羟基苯丙酮(2)的制备 在 100 mL 三口瓶中加入 40 mL 冰乙酸,5.0 g(33 mmol)对羟基苯丙酮,室温搅拌下,缓慢滴入 5.3 g(33 mmol)溴素,滴毕维持搅拌 0.5 h,减压蒸出乙酸,残余物用乙醇/水重结晶,得浅黄色固体 6.5 g,即为中间体 2,收率 85.1%,熔点 97~100 °C, FAB-MS (M^+) 229。

1.2.2 1-(4-羟基苯基)-2-[2-(4-羟基苯基)乙胺基]丙-1-酮盐酸盐(3)的制备 氮气保护下,向 100 mL 三口瓶中依次加入 20.0 g 无水碳酸钾,50 mL DMF,0.2 g $CuCl$,7.0 g(30 mmol)中间体 2,4.1 g(30 mmol)酪胺,70 °C 剧烈搅拌 8 h,过滤,滤液减压至干,加入 15 mL 95%乙醇溶解,活性炭脱色,过滤,滤液用盐酸调 pH 为 3,冷却结晶、过滤、干燥,得白色固体 5.2 g,即为中间体 3,收率 53.0%,元素分析($C_{17}H_{20}NO_3Cl$)计算值(%):C 64.45, H 6.22, N 4.35, 实测值(%):C 64.35, H 6.30, N 4.32; FAB-MS (M^+) 322。

1.2.3 盐酸利托君(1)的制备 将 15 g(47 mmol)中间体 3 加入 1 L 高压釜中,加 500 mL 无水乙醇,0.8 g 5% Pd/C,通氮气置换空气后,加氢压至 196 kPa 反应,控制温度 40~50 °C,期间需多次加氢,直到不吸氢为止,反应溶液过滤, Pd/C 催化剂回收套用,滤液浓缩至干,残余物用无水乙醇-异丙醚重结晶,得白色固体 13.0 g,即为盐酸利托君,收率 86.2%,熔点 193~196 °C; IR (KBr , cm^{-1}): 3360($-OH$), 2820, 2564($-N^+H_2$), 1622($C=C$), 1186($C-O$); 元素分析($C_{17}H_{22}NO_3Cl$)计算值(%):C 63.06, H 6.80, N 4.33, 实测值(%):C 63.10, H 6.90, N 4.28; FAB-MS (M^+) 324。

2 结果与讨论

溴化反应中,以对羟基苯丙酮为原料,直接溴化得到 2-溴代对羟基苯丙酮,避免羟基的保护和脱保护反应,缩短合成路线,减少操作环节,获得了较好的结果,收率达到 85.1%。

缩合反应中,采用氮气保护,可以防止酚羟基的氧化等副反应的发生,同时,将 K_2CO_3 固体碾磨成一定目数的粉末和增加搅拌速率,都有利于反应收率的提高。

还原反应中,采用钨炭催化加氢的方法,相对采用 KBH_4 作为还原剂的方法而言,后处理简单,产品质量好,催化剂又可采用乙醇洗涤,回收使用,降低成本经济,此外,在进行催化加氢前,必须对反应体系进行氮气置换,否则会产生安全隐患。

3 结 语

本文的盐酸利托君新工艺总收率为 38.9%,省去酚羟基的保护和脱保护步骤,反应步骤短,生产操作简单,原料便宜易得,产品成本相对较低,收率和质量也获得较好的结果,能较好的满足工业化大生产要求,具有一定的应用前景。

参考文献:

- [1] Hamada Y, Nakaya Y, Hamada S, et al. Activation of K^+ channels by ritodrine hydrochloride in uterine smooth muscle cells from pregnant women[J]. *Euro J Pharma: Molecular Pharmacology*, 1994, 28 (1): 45-51.
- [2] Hosakere D R, Bochegowda M. Spectrophotometric methods for the determination of ritodrine hydrochloride and its application to pharmaceutical preparations[J]. 2001, 56(8):615-619.
- [3] 任进知,叶晓镭,江天维. 利托君的合成新路线[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(6):241-242.
- [4] 胡厚才. 对羟基苯乙酮和覆盆子酮制备莱克多巴胺的新方法:中国,1557804A[P]. 2004-12-09.
- [5] Naoki Y, Yoshimasa F, Yoshiaki S, et al. (-)-ritodrine, therapeutic compositions and use, and method of preparation;US,5449694 [P]. 1995-9-12.

(下转第 35 页)

- [5] Groziger K G, Hargrave K D, Adams J. Method for preparing 3-amino-2chloro-4-alkylpyridines; US, 5200522[P]. 1993-04-06.
- [6] 孟庆伟,曾伟,赖琼,等. 奈韦拉平的合成[J]. 中国医药杂志, 2006, 37(1): 5-7.
- [7] Groziger K. Synthesis of 3-amino-2-chloro-4-methylpyridine from malononitrile and acetone; US, 6111112 [P]. 2000-08-29.
- [8] Gupton B F. Process for making 3-amino-2-chloro-4-methylpyridine; US, 6399781[P]. 2002-4-4.

Synthesis of 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine oxychloride cement

XIAO Qing, LIU An-chang, TAN Zhen-you, LIU Fan

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine was synthesized with 4, 4-dimethoxy-2-butanone and malononitrile as raw material by Knoevenagel condensation, cyclization, chlorination, hydrolysis and Hoffman reaction, the overall yield was 57.3% (mol). The objective compound was characterized by IR, ¹H NMR.

Key words: 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine; 4,4-dimethoxy-2-butanone; malononitrile

本文编辑:张瑞



(上接第32页)

New synthetic route of ritodrine hydrochloride

WANG Kai, FU Zhao-lin, WANG Lin-yuan, ZHANG Xiu-lan, GE Yan-li, JU Xiu-lian

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,
Hubei Key Lab of Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Synthetic route of ritodrine hydrochloride was innovated. The reaction steps of increasing phenol group protection and removing its protection were reduced, and the reaction conditions and processing control were optimized. With p-hydroxyphenylacetone as the beginning material, Ritodrine hydrochloride was prepared by the reaction of bromination, condensation with p-methoxyphenylethylamine, salt reaction and hydrogenation with adding hydrogen and Pd/C catalyst. The total yield was 38.9% and its structure was confirmed by MS, IR and elemental analysis. The results showed that the route is feasible, the operation is simple, and the product yield is higher. New synthetic route can meet the demands of large industrialized production.

Key words: ritodrine; p-Hydroxyphenylacetone; new technology

本文编辑:张瑞