

· 工业药学 ·

胆结石溶解剂甲基叔丁醚的合成

浙江医科大学(310006) 李光华 孔福奎*

杭州市中医院 李省吾

提要 本文报告胆结石溶解剂甲基叔丁醚的合成,即在硫酸存在下,叔丁醇和甲醇经脱水醚化而得。**关键词** 胆结石溶解剂 叔丁基甲醚 合成

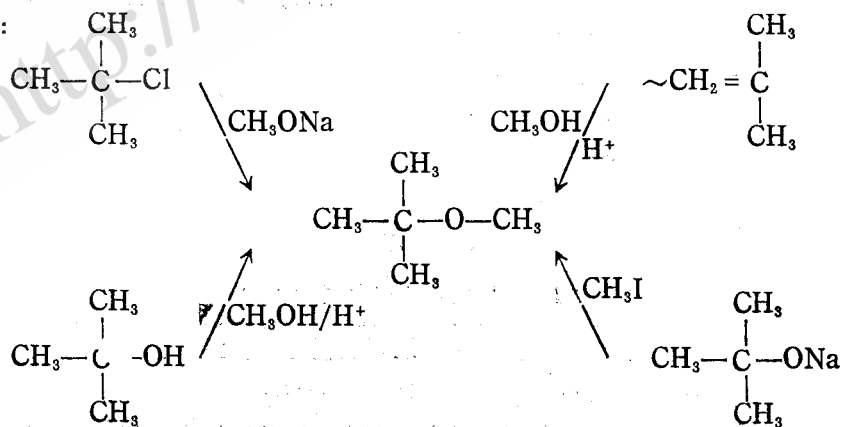
胆结石是常见病多发病之一,常用手术治疗,但残石率达2—6%。目前对胆道术后残石的非手术治疗之一是采用溶石剂以溶解残留结石。以往曾用口服胆酸钠、熊去氧胆酸或鹅去氧胆酸来辅助溶石,不但疗程长、价格昂贵,而且溶石作用欠佳。近年来,国外报导用甘油单辛酸酯(monooctanion, Compul 8210)来溶解残石,取得了一定的疗效^[1-4],但其粘度大使用不便。最近国外集中报告用甲基叔丁醚(Methyl tertiary butyl ether, MTBE)^[5-7],它不但粘度低,而且对胆固醇的溶解度比甘油单辛酸酯大。本品很少经胆囊吸收,故灌注后30~60分钟仍有80~90%的MTBE存在于胆囊中,作为肝、胆道残石的溶解剂,对胆固醇型结

石,一般在4—16小时即可溶石,而用甘油单辛酸酯常需3~26天才能完全溶解。MTBE具有类似于乙醚的药代动力学和毒性。动物试验证明,其LD₅₀小于乙醇,故本品作为肝、胆道残石溶解剂具有良好的前景。

有关甲基叔丁醚的合成,文献上主要有以下四条路线:1.叔丁醇和甲醇在硫酸存在下脱水醚化而得^[8,9],其收率经复核为60%。2.氯化叔丁烷和甲醇钠反应,脱去一分子氧化钠而得^[10,11];3.叔丁醇钠和碘甲烷反应,脱去一分子碘化钠而得^[12];4.异丁烯在催化剂HCl或PTS,或BF₃加HF^[13]存在下与甲醇加成而得。

现将上述路线归纳如下图。

Scheme:



*药理学系90届毕业生。

本文选择第一条路线合成,即在硫酸催化下,甲醇与叔丁醇脱水缩合得到甲基叔丁醚,收率约60%,本品经体外溶石试验,结果十分满意。

实验部分

一、投料量及投料比

叔丁醇(CP)	70 ml	0.74 mol
甲醇(CP)	60 ml	1.48 mol
浓硫酸	30 ml	
蒸馏水	200 ml	

二、操作

于500 ml三颈烧瓶中,加入蒸馏水,在冷却下,小心将硫酸沿壁慢慢加入,并不断振摇冷却,加毕冷却到室温。再沿壁慢慢加入甲醇边加边冷却。然后装上滴液漏斗、温度计和具30 cm长的刺形分馏柱(上接磨口温度计),在电磁搅拌下水浴加热,至外浴85℃左右,慢慢将叔丁醇滴入,并十分缓慢地将产物蒸出,每分钟为0.5~0.75ml注意加热的程度,使柱顶温度尽量保持在51~55℃之间。叔丁醇加毕,继续蒸馏20~30分钟,待不再有馏份馏出,反应结束。

产物先约25 ml蒸馏水,分四次将上述产物洗涤,然后于干燥剂干燥醚液。除去干燥剂后加入适量的金属钠以除去残留的水份、甲醇和叔丁醇。后常压蒸馏,收集bp

55~56.5℃馏份,重约33.5~35 g,收率58~60%, n_D^{20} 1.3700。[文献^[1,2]: n_D^{20} 1.3690], IR(液膜法): 1360 cm^{-1} [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1200 cm^{-1} [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1085 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}$), H-NMR (CDCl_3 , TMS), ppm. δ : 1.20 (9 H. S. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.20 (3 H. S. $-\text{OCH}_3$), 本品的气相含量: 95%以上。

参考文献

- [1] Thistle J L: Gastroenterology 1977, 72: 1141
- [2] Thistle J L: Gastroenterology 1978, 74: 1103
- [3] Thistle J L: Gastroenterology 1980, 78: 1016
- [4] Shary K W: Ann Surg 1982, 196:137
- [5] Allen M J: The New England J of Medicine 1985, 312:217
- [6] Allen M J: Gastroenterology 1985, 88:122
- [7] Gall Phillips Radiology 1982, 145:769
- [8] Norris R. J: Amer Chem Soc 1932, 54: 2095
- [9] Cohem S J: Amer Chem Soc 1941, 63: 3386
- [10] Batemen Hughes et al.: J Chem Soc 1938, 885
- [11] Olson Halford J Amer Chem Soc 1937, 59:2644
- [12] Cluarius J Chem Soc 1930, 2613
- [13] Morin Bearse Ind Eng Chem 1951, 43: 1596

Synthesis of Methyl Tertiary Butyl Ether(MTBE)

Li Ganghua Kong Fukui

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University Hangchow, 310006)

Li Xing-Wu

(Hangzhou Chinese Pharmacy Hospital Hangchow)

Abstract

Methyl tertiary butyl ether (MTBE) is a potential cholesterol gallstone dissolution agent, which was prepared by the reaction of tert-butyl alcohol with methyl alcohol in the presence of sulfuric acid, the yield being 58%.

Key Words cholelitholysis methyl tertiary butyl ether synthesis