

(S)-(-)-氨磺必利-D-(-)-酒石酸盐的合成

张恺¹, 薛娜², 杜玉民^{1*}, 苏信杰¹, 周付刚¹ (1.河北医科大学药学院, 石家庄 050017; 2.河北化工医药职业技术学院, 石家庄 050026)

摘要: 目的 研究(S)-(-)-氨磺必利-D-(-)-酒石酸盐的制备方法。方法 以4-氨基-2-甲氧基-5-巯基苯甲酸为原料, 经乙基化、氧化得4-氨基-2-甲氧基-5-乙基磺酰基苯甲酸(4), 另由1-乙基-2-氨基吡咯烷经D-(-)-酒石酸拆分得S-(-)-1-乙基-2-氨基吡咯烷(6), 4与6缩合制得S-(-)-氨磺必利(7), 再与D-(-)-酒石酸成盐制得目标物S-(-)-氨磺必利-D-(-)-酒石酸盐(1)。总收率达25%(以4-氨基-2-甲氧基-5-巯基苯甲酸计算)。结果 所得产物经元素分析, 红外光谱、核磁共振谱及质谱确证了结构。结论 本方法原料易得, 反应条件温和, 产品质量易控制。

关键词: (S)-(-)-氨磺必利; 氨磺必利; 抗精神病; 药物合成

中图分类号: R916.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0635-03

Synthesis of D-(-)-tartrate of (S)-(-)-amisulpride

ZHANG Kai¹, XUE Na², DU Yumin^{1*}, SU Xinjie¹, ZHOU Fugang¹ (1.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2.Hebei Chemical and Pharmaceutical Collage, Shijiazhuang 050026, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the synthetic method of D-(-)-tartrate of (S)-(-)-amisulpride. **METHODS** (S)-(-)-amisulpride(7) was synthesized from 4-amino-2-methoxy-5-mercaptobenzoic acid via alkylation and oxidation to give 4-amino-2-methoxy-5-ethylsulphonyl benzoic acid(4) which was subjected to condensation with S-(-)-1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidine(6). Compound 6 was separated from 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidine by D-(-)-tartaric acid. The object product (1) was prepared from 7 and D-(-)-tartaric acid via salification with an overall yield of 25% based on 4-amino-2-methoxy-5-mercaptobenzoic acid. **RESULTS** Chemical structure of product was confirmed by element analysis, IR, ¹H-NMR and MS. **CONCLUSION** The process has the advantages of raw material obtained easily, mild reaction, quality controlled easily and suitable for industrial production.

KEY WORDS: (S)-(-)-amisulpride; amisulpride ; antipsychotic; synthesis

(S)-(-)-氨磺必利-D-(-)-酒石酸盐[D-(-)-tartrate of (S)-(-)-amisulpride, 1], 化学名: (S)-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-乙基磺酰基-2-甲氧基苯甲酰胺-D-(-)-酒石酸盐, 系抗精神病药物氨磺必利活性对映异构体 D-(-)-酒石酸盐, 其药理活性为氨磺必利的2倍以上, 与目前广泛应用于临床的氨磺必利消旋体相比, 1对多巴胺 D₂受体和 D₃受体拮抗作用更强, 选择性更高, 更加安全有效^[1-2]。Sanofi-Synthelabo公司正对其进行临床研究, 主要用于治疗慢性和急性进展性精神分裂症。

文献[3-4]报道1的合成方法, 以4-氨基-2-甲氧基-5-巯基苯甲酸(2)为原料, 在碱性条件下经硫酸二乙酯乙基化得到4-氨基-2-甲氧基-5-乙基磺酰基苯甲酸(3), 再经过氧乙酸氧化制得4-氨基-2-甲氧基-5-乙基磺酰基苯甲酸(4), 4在氯甲酸乙酯、三乙胺催化

下直接与S-(-)-1-乙基-2-氨基吡咯烷(6)缩合, 再与D-(-)-酒石酸成盐制得目标物1, 总收率: 17.4%。本研究对此方法进行了改进, 在由2制备3的过程中, 参照文献[5]采用相转移催化剂苄基三乙基氯化铵(TEBA)催化的两相反应(甲苯和水), 并且考察了摩尔比对产物收率和纯度(HPLC检验)的影响, 确定最佳投料摩尔比例, 使产物的收率和纯度都有所提高, 结果见表1。在3制备4的过程中, 参照文献[6]降低了氧化剂双氧水的浓度, 采用分次加入过氧化氢的方法, 减少了不良反应的发生, 提高了收率。在侧链6的制备过程中, 笔者参考文献[7], 以廉价易得的1-乙基-2-氨基吡咯烷为原料, 用D-(-)-酒石酸为拆分剂进行手性拆分, 所得产品收率和光学纯度俱佳, 且拆分剂可回收套用, 降低了生产成本。在7的合成过程中, 简化了操作步骤, 提高了收率。

作者简介: 张恺, 男, 硕士, 助教 *通信作者: 杜玉民, 男, 教授, 硕士生导师

Tel: (0311)86265624

E-mail: yumindu@yahoo.com.cn

改进后工艺的总收率: 25.0%(以 4-氨基-2-甲氧基-5-巯基苯甲酸计)。合成路线见图 1。

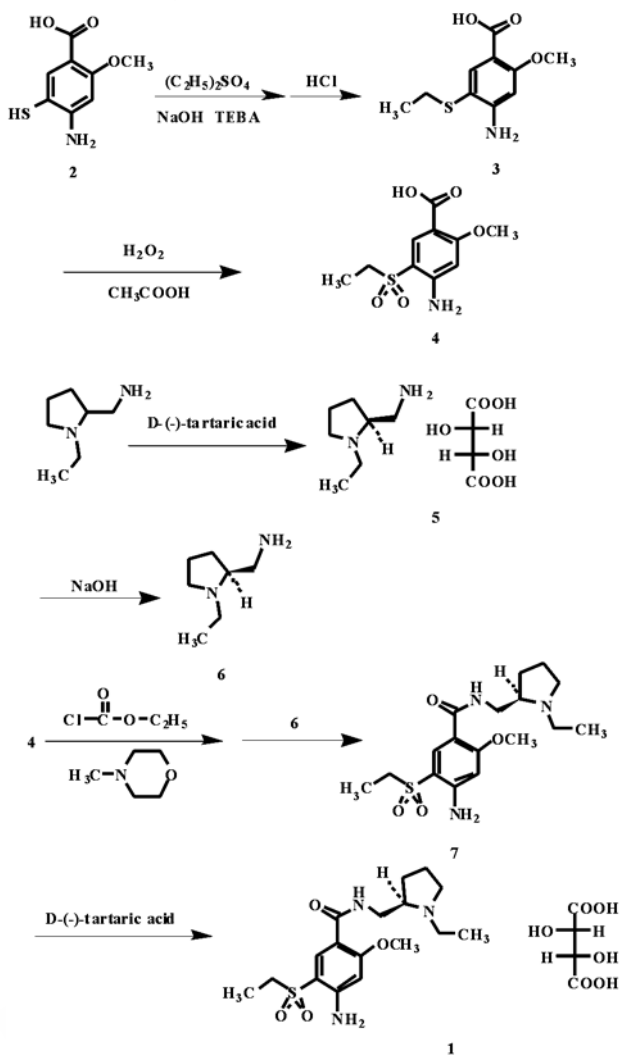


图 1 1 的合成路线
Fig 1 Synthetic route of 1

1 实验仪器

WRS-1A 数字熔点仪(上海索光光电技术有限公司, 温度计未经校正), WZZ-1S 数字式旋光仪(上海索光光电技术有限公司), Waters 高效液相色谱仪(2487 检测器、515 泵、浙江大学 N2000 智能工作站), Varian Inova-500 型核磁共振仪, Perkin-Elmer 2400 series 型元素分析仪, FTIR-8400S 型红外光谱仪(日本岛津, KBr 压片法), 3200 Q TRAP 型液相色谱质谱联用仪(美国 AB 公司)。

2 (S)-(-)-氨磺必利-D-(-)-酒石酸盐的合成

2.1 4-氨基-2-甲氧基-5-乙巯基苯甲酸(3)

2(29.9 g, 0.15 mol)微热溶于甲苯(150 mL)中, 依次加入 TEBA(0.68 g, 0.003 mol), 蒸馏水(30 mL), 30%氢氧化钠溶液(30 mL), 加热至 40 °C 搅拌 10

min, 滴加硫酸二乙酯(27.7 g, 0.18 mol), 补加 30%氢氧化钠溶液(7.5 mL), 加热回流 2 h。自然放至室温, 加蒸馏水(100 mL), 分取水层, 加入浓盐酸(23 mL), 调 pH 4.6, 5 °C 搅拌 20 min, 过滤, 滤饼依次用蒸馏水(10 mL×3)、冷甲苯 10 mL 洗涤, 减压干燥后得类白色固体 3 (32.0 g, 94%)(文献[4]: 88%)。直接用于下一步实验。

2.2 4-氨基-2-甲氧基-5-乙基磺酰基苯甲酸(4)

将 3(22.7 g, 0.1 mol)加入冰醋酸(100 mL)中, 加热至 35 °C 使其完全溶解, 搅拌下分 5 次加入 50%双氧水(30 mL), 每次间隔 15 min, 加入过程中保持温度低于 65 °C, 加毕 45 °C 保温搅拌 5 h, 降温至 5 °C 搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用冷乙酸(8 mL×3)洗涤后, 将其转入蒸馏水(80 mL)中, 加 25%氨水(15 mL), 搅拌至完全溶解, 用浓盐酸调 pH=5.0, 10 °C 下搅拌 20 min, 过滤, 蒸馏水(10 mL×3)洗涤并干燥得无色固体 4(14.3 g, 收率: 55%, mp: 98.2~99.9 °C), (文献[4]: 42%, mp: 95~100 °C)。ESI-POS-MS (m/z): 260.0 (M+H), 282.1 (M+Na), 298.1 (M+K), ESI-NEG-MS (m/z): 257.8 (M-H)。

2.3 (S)-(-)-1-乙基-2-氨基吡咯烷 D-(-)-酒石酸盐(5)

将 D-(-)-酒石酸(19.5 g, 0.13 mol)加入蒸馏水 40 mL 中, 搅拌至其完全溶解, 缓慢滴加 1-乙基-2-氨基甲基吡咯烷(12.8 g, 0.1 mol), 滴加过程中保持温度 20 °C 以下, 加毕室温搅拌 1 h。加入无水乙醇(40 mL), 冷却至 5 °C 保温过夜。过滤, 滤饼混悬于甲醇 35 mL 中, 加热回流 1.5 h, 趁热过滤, 干燥得无色固体 5(11.1 g, 收率: 40%, mp: 157.7~159.5 °C; $[\alpha]_D^{25} -39.3^\circ$ (c=5, H₂O), [文献[7]: 42%, mp: 157~159 °C; $[\alpha]_D^{25} -39.2^\circ$ (c=5, H₂O))。

2.4 (S)-(-)-1-乙基-2-氨基吡咯烷(6)

5(10.6 g, 0.038 mol)加蒸馏水 30 mL, 室温搅拌下缓慢加入 50% NaOH 溶液 12 mL, 继续搅拌 0.5 h, 二氯甲烷(20 mL×3)提取, 合并提取液, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除二氯甲烷, 减压蒸馏, 收集 63~65 °C/18 mmHg 馏分, 得 6(2.46 g, 51%)(文献[7]: 46.2%)。

2.5 (S)-(-)-氨磺必利(7)

4(12 g, 0.047 mol)混悬于丙酮(60 mL)中, 加入 N-甲基吗啉 5.4 g(0.053 mol), 控制温度 0~5 °C, 搅拌下缓慢滴加氯甲酸乙酯(5.8 g, 0.047 mol), 加毕

保温搅拌 30 min。控制反应温度 0~10 °C，搅拌下缓慢滴加 **6**(7.7 g, 0.06 mol)的丙酮溶液 25 mL，加毕于 10 °C下搅拌 40 min 后，再于室温搅拌 30 min，减压蒸出丙酮约 75 mL，加入蒸馏水(60 mL)，室温搅拌 1.5 h，过滤，滤饼用蒸馏水(15 mL×3)洗涤，丙酮重结晶，105 °C干燥 2 h 得无色固体 **7**(15.1 g, 收率 88%，mp: 126.1~126.6 °C)，(文献[3]: 84%，mp: 126~127 °C)。ESI-POS-MS(*m/z*): 370.4(M+H)，ESI-NEG-MS(*m/z*): 368.2(M-H)。IR(KBr)ν(cm⁻¹): 3 419.2, 3 313.7, 3 215.0, 1 655.2, 1 630.4, 1 593.4, 1 529.1, 1 303.8, 1 276.8。元素分析(C₁₇H₂₇N₃O₄S)实测值(计算值, %): C 55.20(55.26), H 7.40(7.37), N 11.36(11.37), S 8.69(8.68)。¹H-NMR(DCCl₃): δ 1.12(3H, t, N-CH₂CH₃), 1.26(3H, t, ArSO₂CH₂CH₃), 1.57-1.92(4H, m, pyrrolidine-C₃H₂-C₄H₂), 2.15- 3.72 (9H, m, pyrrolidine-C₂H-C₅H₂, CONHCH₂, N-CH₂CH₃, ArSO₂CH₂CH₃), 3.94(3H, s, OCH₃), 5.53 (2H, s, NH₂-Ph), 8.06(1H, s, CONH), 6.22-8.53(2H, m, Ar-H)。¹³C-NMR 确证结构。

2.6 (S)-(-)-氨磺必利 D-(-)-酒石酸盐(**1**)

7(10 g, 0.027 mol)微热溶于甲醇(20 mL)中，加入 D-(-)-酒石酸(4.05 g, 0.027 mol)的甲醇溶液 15 mL，45 °C下搅拌 5 h，冰箱冷藏过夜，过滤，滤饼用冷甲醇(5 mL)洗涤。甲醇重结晶，得无色固体 **1**[7.7 g, 收率 55%，mp: 107.6~109.4 °C; [α]_D²⁰+7.5° (c=0.05, H₂O)], [文献[4]: 56%，mp: 98~108 °C, [α]_D²⁰+7.5° (c=0.05, H₂O)]。ESI-POS-MS(*m/z*): 370.9, 372.2, ESI-NEG-MS(*m/z*): 518.2(M-H), 368.1,

149.0。元素分析(C₂₁H₃₃N₃O₁₀S)实测值(计算值, %): C 48.51(48.54), H 6.43(6.42) N 8.13(8.11), S 6.18(6.17)。

表 1 不同摩尔比对反应的影响

Tab 1 Influence of different mole ratio on reaction

反应次数	摩尔比(化合物 2:硫酸二乙酯)	反应的产率 /%	纯度(HPLC)/%
1	1 : 1	86	97.2
2	1 : 1.1	90	97.6
3	1 : 1.2	94	98.0
4	1 : 1.3	94	97.6

REFERENCES

- CASTELLI M P, MOCCI I, SANNA A M, et al. (-)S amisulpride binds with high affinity to cloned dopamine D₃ and D₂ receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 432(2-3):143-147.
- MARCHESE G, RUIU S, CASTI P, et al. Effect of the amisulpride isomers on rat prolactinemia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 448(2-3): 263-266.
- MICHEL T, JACQUES A, JEAN C M, et al. Derivatives of 4-Amino-5-Alkyl sulphonyl orthoanisamides:US, 4401822 [P]. 1983-08-30. (CA 1983,91: 211113f).
- GHISLAINE P, HANS S, JOEL M. Methods of use and compositions of (S)-(-)-amisulpride:US,6187807 [P]. 2001-2-13. (CA 2001,132: 127725q).
- RIEDNER, JENS E, CO C. Improved synthesis scheme for lacosamide: EP, 1642889 [P]. 2006-05-04. (CA 2006, 144: 331695g).
- AMSTUTZ E D, FEHNEL E A, WOODS J W. Studies in sulfone series II mono-N-heterocyclic derivatives of 4,4'-diaminodiphenylsulfone [J]. *J Am Chem Soc*, 1947, 69(12): 1922-1925.
- JIANG Z L, LUAN J G, SHI X F, et al. Synthesis of levosulpiride [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 1996, 27(11): 485-486.

收稿日期: 2008-10-31