

合成罗哌卡因中间体S型N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺拆分工艺改进

严波^{1*}, 符义刚¹, 李莉娥^{1,2} (1.宜昌人福药业有限责任公司, 湖北宜昌 443005; 2.人福医药集团医药研究院, 武汉 430074)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-2187-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.09

摘要 目的:探讨合成罗哌卡因的关键中间体S型N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺(Pipecoloxylidide)的拆分和消旋新方法,以提高S型Pipecoloxylidide收率。方法:新工艺将拆分后从母液里回收的R型和S型Pipecoloxylidide混合物与偶氮二异丁腈(引发剂)、巯基乙酸乙酯在惰性溶剂甲苯中混合,于80℃进行消旋反应,并再次拆分得到S型Pipecoloxylidide以循环利用。结果:S型Pipecoloxylidide的收率由原工艺的30%左右提高到60%左右,经过拆分后的光学纯度值可达100%。结论:改进后的工艺能耗低(反应温度由原工艺的130℃以上降为80℃),条件温和,减少了副反应发生,工艺操作简单,能有效提高产品收率和纯度。

关键词 罗哌卡因;S型Pipecoloxylidide;合成;拆分;工艺改进;消旋反应

Process Improvement for the Separation of Intermediates S-type of N-(2,6-Dimethylphenyl) Piperidine-2-Carboxylic Amide in the Synthesis of Ropivacaine

YAN Bo¹, FU Yi-gang¹, LI Li-e^{1,2} (1.Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd., Hubei Yichang 443005, China; 2.Institute of Medicine, Humanwell Healthcare Group, Wuhan 430074, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the new method for the separation and racemization of the key intermediates S-type of N-(2,6-dimethylphenyl) piperidine-2-carboxylic amide (S-type of pipecoloxylidide) in the synthesis of ropivacaine to improve the yield of S-type of pipecoloxylidide. METHODS: New process was used to mix the mixture of R-type and S-type of pipecoloxylidide recycled from mother liquor and azobisisobutyronitrile (initiator) and mercaptoacetic ethyl in inert solvent toluene, racemized at 80℃ and separated the S-type of pipecoloxylidide again for recycle. RESULTS: The yield of S-type of pipecoloxylidide was improved from around 30% to around 60% and the optical purity value was reached 100%. CONCLUSIONS: The improved process has low energy consumption (the reaction temperature was decreased from over 130℃ to 80℃), mild conditions and simple operations. It reduces the incidence of side effects and effectively improves the yield and purity.

KEYWORDS Ropivacaine; S-type of pipecoloxylidide; Synthesis; Separation; Process improvement; Racemization reaction

新药具有重要的意义。

综上,本研究构建了大鼠CB1基因真核表达载体,以Western blot法验证了其在HEK293细胞中目的蛋白的表达,以细胞免疫荧光联合激光扫描共聚焦证明了目的蛋白在细胞膜表面及细胞质中的表达分布。不足之处在于未能对CB1构建的真核细胞进行功能学方面的研究,有待后续实验验证。

参考文献

- [1] Ligresti A, Villano R, Allarà M, et al. Kavalactones and the endocannabinoid system: the plant-derived yanonin is a novel CB-receptor ligand[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(2):163.
- [2] Katona I. Endocannabinoid receptors: CNS localization of the CB1 cannabinoid receptor[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2009, 1:65.
- [3] Ramot A, Akirav I. Cannabinoid receptors activation and glucocorticoid receptors deactivation in the amygdala pre-

vent the stress-induced enhancement of a negative learning experience[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2012, 97(4):39.

- [4] 郭宇姝,冯建林,刘勤,等. GC-MS法测定大麻中 Δ^9 -四氢大麻酚的含量[J]. *中国药房*, 2008, 19(3):201.
- [5] Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(1):30.
- [6] Schneider P, Hannusch C. Adolescent peer-rejection persistently alters pain perception and CB1 receptor expression in female rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 24(2):290.
- [7] Yogeewari P, Sharma M, Samala G, et al. Discovery of novel tetrahydro-pyrazolo [4, 3-c] pyridines for the treatment of neuropathic pain: synthesis and neuropharmacology[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 66:211.

*工程师,硕士。研究方向:新药研发。电话:0717-6344886。E-mail:yanbo@renfu.com.cn

(收稿日期:2015-02-03 修回日期:2015-03-18)
(编辑:邹丽娟)

罗哌卡因(Ropivacaine),化学名为(*S*)-1-丙基-*N*-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺,是瑞典 Astra 制药公司研发的新型纯左旋体长效酰胺类局麻药。其主要用于外科麻醉和硬膜外阻滞麻醉,还可用于手术后或分娩后急性止痛。与布比卡因相比,罗哌卡因的药物作用时间长,对心脏毒性小^[1-3]。

(*S*)-*N*-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺(*S*型 Pipecoloxylidide)是合成罗哌卡因的一个关键中间体^[4],是由 *N*-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺(Pipecoloxylidide)通过拆分的方式获取的。拆分的理论收率是 50%,而实际生产中得到符合药用要求的光学纯品收率不到 30%,这不利于工业化大生产。为了提高原料的利用率,需要将拆分后的另一半对映体化合物进行外消旋作用并再次重新拆分。因此,对 Pipecoloxylidide 手性拆分和消旋工艺的探索和研究显得十分有意义。

目前报道的关于 Pipecoloxylidide 的单一对映体的消旋研究都集中于以下两个方面:一种方法是酸性条件下(pH 1~6),在羧酸(C1~C4)介质中高温(100~150 °C)加热进行消旋化反应^[5];另一种方法是在水和乙醇(或多元醇)的复合溶剂中高温长时间加热进行消旋化反应^[6]。以上两种方法的缺点在于能耗高,温度一般要求在 130 °C 以上,并且反应时间长,也增加了副产物的产生^[7],严重影响了后续产物的纯化及总收率。为了改进现有的拆分消旋工艺,本研究将拆分后从母液里回收的 *R*型和 *S*型 Pipecoloxylidide 的混合物与偶氮二异丁腈和巯基乙酸乙酯在惰性溶剂甲苯中混合,进行消旋反应,以提高收率并简化反应条件。

1 材料

1.1 仪器

U3000 型高效液相色谱仪(戴安中国有限公司);AL204-IC 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多有限公司);VO200 型电热真空干燥箱(德国美墨尔特公司);WRS-1B 型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);OSB-2100 型旋转蒸发器、A-1000S 型真空水泵(东京理化器械株式会社);IKA RO 型数显型多点磁力搅拌器(北京中科科方技术开发有限公司)。

1.2 药品与试剂

2-哌啶甲酸(济南德信佳生物科技有限公司,批号:090626,纯度:98.92%);2,6-二甲苯胺(北京偶合科技有限公司,批号:20081105,纯度:99.7%);*L*-(-)-二苯甲酰酒石酸(DBTA,成都丽凯手性技术有限公司,批号:090401,纯度:99.66%);偶氮二异丁腈(山东海明化工有限公司,批号:091102,纯度:99.13%);巯基乙酸乙酯(上海晶纯实业有限公司,批号:18829,纯度:99.24%);溴代丙烷(国药集团化学试剂有限公司,批号:T20110604);甲苯、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯亚砷(SOCl₂)、丙酮、氢氧化钠、氯化钠、盐酸、乙酸乙酯、无水硫酸钠等均为西陇化工股份有限公司产品,分析纯。

2 方法与结果

2.1 工艺路线

罗哌卡因合成路线^[4]见图 1。

由图 1 显示,起始反应物为 2-哌啶甲酸,产物为 Pipecoloxylidide,再经拆分消旋得到 *S*型 Pipecoloxylidide,加 K₂CO₃和溴丙烷反应得到罗哌卡因。笔者通过拆分和消旋的循环,达到了提高 *S*型 Pipecoloxylidide 收率的目的。拆分消旋工艺流程图见图 2。

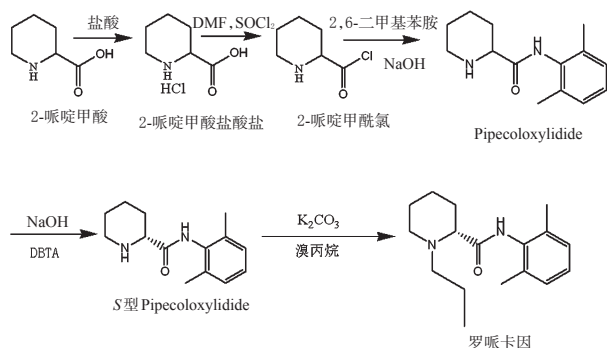


图 1 罗哌卡因合成路线图

Fig 1 Route of ropivacaine synthesis

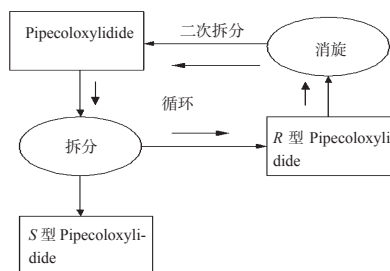


图 2 拆分消旋工艺流程图

Fig 2 Process of separation and racemization

2.2 Pipecoloxylidide 的合成

在三口烧瓶内加入 2-哌啶甲酸 20 g 和甲苯 250 ml,室温下搅拌,通入盐酸气体成盐。在搅拌下,升温至 55 °C,并加入 DMF 4.6 ml,然后缓慢滴加 SOCl₂ 16.5 ml,反应 2~3 h。将上述的反应体系降至室温,然后搅拌下通入 N₂ 1 h,将体系升温至 58 °C,缓慢滴加 2,6-二甲苯胺 95 ml 和甲苯 51 ml 的混合液,反应 3 h 后将滤过得到的固体物用丙酮洗涤,再用水 350 ml 溶解,用氢氧化钠水溶液调节 pH 为 5,100 ml 甲苯萃取分离水相。水相仍用氢氧化钠调节 pH 为 11~12 后,用氯化钠 120 g 饱和,然后用甲苯 200 ml 萃取有机相并用无水硫酸钠干燥,滤过无水硫酸钠干燥的溶液,将滤液旋蒸后得白色固体 27.6 g(收率为 76.7%),测熔点(mp)为 116 °C(文献 mp 为 116~118 °C^[4])。

2.3 Pipecoloxylidide 的拆分

取中间体 Pipecoloxylidide 24 g、DBTA 拆分剂 16.6 g 置于 500 ml 的反应瓶中,再加入甲醇 150 ml,待溶液透明缓慢加入丙酮 65 ml,随后溶液出现大量白色沉淀,抽滤得白色滤饼,此为中间体的 *S*型 Pipecoloxylidide 的 DBTA 盐。60 °C 干燥 3 h,称质量为 18.2 g。取稀释的氢氧化钠溶液和 18.2 g *S*型 Pipecoloxylidide 的 DBTA 盐混合,使其 pH 为 11,用甲苯 50 ml 萃取,分离有机相,用无水硫酸钠干燥分离的有机相,减压旋蒸得到固体物 8.4 g,收率为 35%(光学纯度值为 100%,检测方法参考 2010 年版《中国药典》第二增补本盐酸罗哌卡因右旋异构体的检查方法^[8])。拆分后的母液经过减压蒸掉溶剂后得到固体物 21 g,将 21 g 固体物用氢氧化钠调取 pH 为 11,甲苯 80 ml 分两次萃取,收集有机相,减压旋蒸得到 12 g 拆分母液固体物,即为混合的 *R*型和 *S*型的 Pipecoloxylidide(其中 *R*型的占 74.8%,*S*型的占 25.2%)。*S*型 Pipecoloxylidide 和拆分母液回收物的高效液相色谱图见图 3。

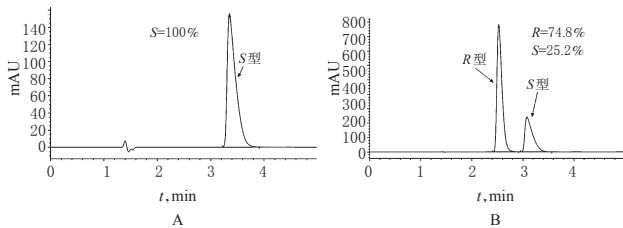


图3 高效液相色谱图

A. S型 Pipecoloxylidide; B. 拆分母液回收物

Fig 3 HPLC chromatograms

A. S-type of pipecoloxylidide; B. recyclables of mother liquor

2.4 Pipecoloxylidide 的消旋

将“2.3”项下得到的拆分母液回收物 12 g, 置于反应瓶中, 加入甲苯 100 ml、巯基乙酸乙酯 5 ml。取偶氮二异丁腈(引发剂) 5 g 隔 2 h 分 3 次加入至反应瓶中, 80 °C 回流反应。待反应结束, 反应液中加入纯化水, 用盐酸调节水层 pH 为 4, 乙酸乙酯(或甲苯)抽提, 弃有机相。水相用氢氧化钠调节 pH 为 10, 乙酸乙酯抽提, 有机层用无水硫酸钠干燥、浓缩, 得到消旋产物 11.5 g (消旋的收率为 96%, 其中 R 型 Pipecoloxylidide 占 50.2%, S 型 Pipecoloxylidide 占 49.8%)。得到的消旋物可再次通过“2.3”项下方法进行重复拆分得到 S 型 Pipecoloxylidide。消旋后产物的高效液相色谱图见图 4。

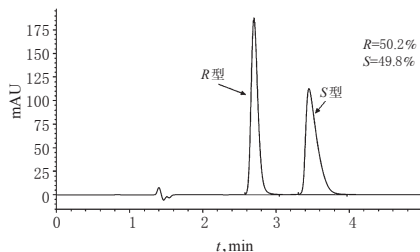


图4 消旋后产物的高效液相色谱图

Fig 4 HPLC chromatograms of racemized products

3 讨论

传统拆分工艺利用手性酸碱成盐后在特定溶剂里的溶解度的差异来分离手性化合物, 这样的拆分工艺简单、光学纯度高; 但是收率低, 理论收率只有 50%, 实际操作过程中只有不到 30%, 70%~80% 的目标化合物随拆分母液丢弃而无法利用。本文探索了一种新的工艺方法, 对拆分母液里含有的目标化合物进行重新消旋后继续拆分以大幅提高拆分的收率。经过 3 次“拆分-消旋-拆分”的循环工艺后, S 型 Pipecoloxylidide 的收率由原工艺的 30% 左右^[9]提高到 60% 左右。

本工艺消旋反应的机制可能是由于巯基乙酸乙酯中硫原子为不等性 sp^3 杂化态, 2 个单电子占据的 sp^3 杂化轨道分别与烷基碳和氢形成 σ 键, 还有 2 对孤对电子占据另外的 2 个 sp^3 杂化轨道。其中 S—H 键涉及硫较大的 3s/3p 组成的杂化轨道与氢较小的 1s 轨道成键, 所以 S—H 键较弱。硫上还有孤对电子, 所以巯基也可被氧化。引发剂偶氮二异丁腈在加热条件下生成了 2 个分子的自由基, 自由基电子攻击较弱的 S—H 键, 巯基中硫原子形成自由基, 进一步攻击目标化合物的手性碳原子, 使其重排。消旋化反应的机制推测图^[10]见图 5。

4 结语

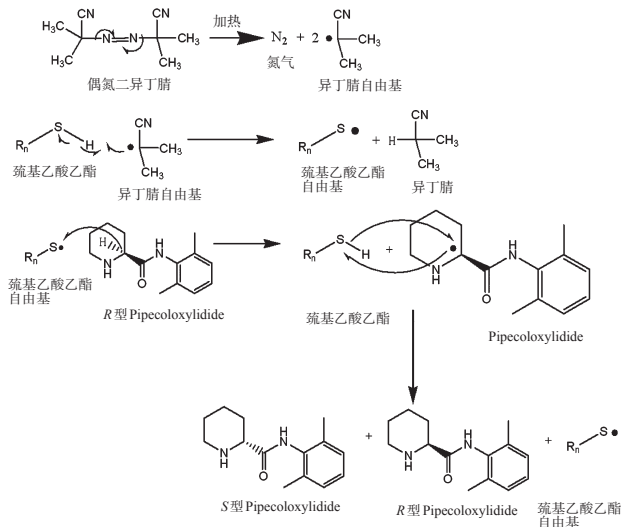


图5 消旋化反应的机制推测

Fig 5 Mechanism speculation of racemization reaction

新的拆分和消旋工艺能耗低, 引发剂偶氮二异丁腈在 80 °C 便可启动消旋化反应, 条件温和、操作简单。中间体 S 型 Pipecoloxylidide 的收率提高到 60% 左右, 且产品纯度高, 经过拆分后的光学纯度值可达到 100%。故该工艺方法适合罗哌卡因规模化的大生产。

参考文献

- [1] 刘志松, 李晓飞. 不同浓度罗哌卡因用于高龄患者术后硬膜外镇痛的效果观察[J]. 中国药房, 2011, 22(4): 346.
- [2] 闫美兴, 王少华, 赵艳, 等. 罗哌卡因临床镇痛应用新进展[J]. 中国药房, 2009, 20(5): 381.
- [3] 李龙星, 陈旭冰, 陈光勇, 等. 罗哌卡因合成方法研究进展[J]. 化工时刊, 2014, 25(4): 44.
- [4] 蒋瑶. 盐酸罗哌卡因和盐酸左布比卡因的合成工艺研究[D]. 长沙: 湖南大学, 2006: 7-19.
- [5] Dyer Ulrich Conrad, Lock Christopher James, Woods Martin. *Racemization and asymmetric transformation processes used in the manufacture of levobupivacaine and analogues thereof*: US, 5786484[P]. 1998-07-28.
- [6] Dyer Ulrich Conrad, Langston Marianne, Woods Martin. *Racemisation process for use in the manufacture of levobupivacaine and related piperidinecarboxanilide anaesthetic agents*: US, 6384227[P]. 2002-05-07.
- [7] 杨克迪, 田友维, 葛力, 等. 右旋布比卡因消旋化研究[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(6): 410.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 第二增补本[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 302.
- [9] 严波, 张毅, 徐华斌, 等. 富集哌啶-2-甲酰苯胺类旋光化合物的方法: 中国, ZL 201010612220.1[P]. 2010-12-29.
- [10] Kürti L, Czákó B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*[M]. British: Elsevier Academic Press, 2005: 44-48.

(收稿日期: 2014-12-22 修回日期: 2015-02-06)

(编辑: 邹丽娟)