

# 匹可硫酸钠的合成工艺改进

孙晋瑞\*,李丹,王洪臣,邓玉晓,杨利(山东省药学院/山东省化学药物重点实验室,济南 250101)

中图分类号 R914.5;R442.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)31-4404-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.31.22

**摘要** 目的:改进匹可硫酸钠的合成工艺。方法:通过改变反应溶剂、加料方式、精制方法和形成结晶水等方法对匹可硫酸钠的合成工艺进行改进。以苯酚为起始原料,与2-吡啶甲醛缩合制得4,4'-(吡啶-2-基亚甲基)双苯酚,并考察其收率;然后经酯化、成盐,形成结晶水得到匹可硫酸钠,再考察其纯度。结果:关键中间体4,4'-(吡啶-2-基亚甲基)双苯酚的收率达88%以上,精制后的产品纯度达99.5%以上。匹可硫酸钠一水合物稳定,单一杂质含量小于0.1%。结论:改进后的工艺简单、条件温和,适合大规模生产。

**关键词** 匹可硫酸钠;合成工艺;4,4'-(吡啶-2-基亚甲基)双苯酚;改进

## Improvement of Synthesis Technology for Sodium Picosulfate

SUN Jinrui, LI Dan, WANG Hongchen, DENG Yuxiao, YANG Li (Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences/Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Drug, Jinan 250101, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the synthesis technology of sodium picosulfate. METHODS: The synthesis technology of sodium picosulfate was improved by changing reaction solvent, charging sequence, refined method and formation of crystal water. Using phenol as raw material, it was condensed with 2-pyridinecarboxaldehyde to achieve 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene) diphenol, and its yield rate was investigated. Sodium picosulfate was obtained after esterification, salification, formation of crystal water, and then its purity was determined. RESULTS: The yield rate of key intermediate 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene) diphenol reached above 88%, and the purity of refined products reached over 99.5%. Sodium picosulfate monohydrate was stable, and the content of single impurity was less than 0.1%. CONCLUSIONS: The improved technology is simple with mild conditions, and suitable for large-scale production.

**KEYWORDS** Sodium picosulfate; Synthesis technology; 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene) diphenol; Improvement

匹可硫酸钠(Sodium picosulfate)化学名为4,4'-(吡啶-2-基亚甲基)双苯基双硫酸酯钠盐一水合物,是由意大利De Angeli公司开发。1980年5月该药以Laxoberon的商品名获得上市许可,目前已在意大利、德国、日本、澳大利亚等多个国家广泛使用,2012年7月美国FDA批准匹可硫酸钠-氧化镁-枸橼酸口服散剂上市(商品名:Prepopik)<sup>[1]</sup>。临床上匹可硫酸钠主要用于治疗各种便秘症,如术后辅助排便、造影剂给药后促进排便、手术前肠

管内容物排除、大肠检查(内窥镜)前处理、肠道内容物排除等。该药临床效果好、副作用很小、安全系数高,作为日服1次的便秘药,匹可硫酸钠在治疗便秘方面与国内已上市的药物比较具有较大的优势特点,市场前景广阔<sup>[2-4]</sup>。

匹可硫酸钠的合成路线文献报道较多,根据起始原料的不同,主要分为以下3种:(1)以苯酚为起始原料,在硫酸作用下与2-吡啶甲醛进行缩合反应得4,4'-(吡

biopterin via GTP cyclohydrolase I and its feedback regulatory protein in vitiligo[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32(1):86-94.

[10] Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, et al. Current remedies for vitiligo[J]. *Autommunity Reviews*, 2010, 9(7):516-520.

[11] Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, et al. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(6):1512-1518.

[12] 秦蒙,国汉邦,许扬.白鲜皮水提取物对ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化早期病变形成的抑制作用[J].中国实验动物学报,2010,18(3):191-195,281.

[13] 徐明亮,王丽丽,李琳,等.白鲜皮水提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国实验动物学报,2013,21(1):47-52,97-98.

[14] 王丽丽.白鲜皮水提取物抑制小鼠动脉粥样硬化晚期病变形成及对心肌细胞的保护作用[D].北京:北京协和医学院,2014.

[15] 严航,唐婷,干丽,等.薏苡仁提取物对酪氨酸酶抑制作用[J].中成药,2013,35(4):696-699.

\* 主任药师。研究方向:新药研发。电话:0531-81213291。E-mail:sjrcxl@126.com.cn

(收稿日期:2017-01-23 修回日期:2017-08-20)  
(编辑:刘明伟)

啉-2-基亚甲基)双苯酚(化合物A),再与氯磺酸进行硫酸酯化、碱中和后得到4,4'-(吡啉-2-基亚甲基)双苯基双硫酸酯钠盐(即匹可硫酸钠无水物,化合物B)<sup>[5-7]</sup>。(2)以2,6-二氯苯酚(溴)为起始原料,在硫酸作用下与2-吡啉甲醛缩合生成3,3',5,5'-四氯(溴)-4,4'-(吡啉-2-基亚甲基)双苯酚,先进行脱氯还原,再和氯磺酸进行硫酸酯化反应;或硫酸酯化后,再利用镍铝合金进行脱氯还原得到化合物B<sup>[8-10]</sup>。(3)以2-氯(溴)苯酚为起始原料,在硫酸作用下与2-吡啉甲醛缩合后,得到的产物先进行脱卤素还原,再进行硫酸酯化碱中和后得到化合物B;或者是先进行硫酸酯化,再进行脱卤素还原反应<sup>[11-13]</sup>。另外,还有研究报道了以4,4'-二甲氧基二苯基乙腈和2-溴吡啉为起始原料,经亲核取代得到4,4'-二甲氧基二苯基-(2-吡啉)-乙腈,再水解氨基和脱甲基等的合成方法,但原料不易得、操作复杂,不适合工业化生产。

以苯酚和2-氯(溴)苯酚为起始原料时,在缩合反应中存在与2-吡啉甲醛羟基邻位进行缩合的副反应,副产物多且难以去除。以2,6-二氯苯酚为起始原料时,避免了在2-吡啉甲醛羟基邻位上进行缩合,产物纯度稍高,但需要镍铝合金进行脱氯还原,收率低,危险系数高,不适合工业化生产。匹可硫酸钠在临床应用中以一水合物的形式存在,文献报道制备的“匹可硫酸钠”基本都是无水物,其一水合物的制备方法文献报道较少。按照现有文献报道的方法制备的一水合物,有的与元素测试结果不符,有的产品稳定性差。

经过大量的试验探索、对比研究和验证,笔者认为匹可硫酸钠采用以苯酚为起始原料的方法虽然存在化合物A和2,4'-(吡啉-2-基亚甲基)双苯酚的混合产物分离困难的缺点,但反应原料价廉易得、操作简单。本研究在文献<sup>[5-14]</sup>的基础上,主要对以苯酚为起始原料的合成工艺进行研究,重点对合成化合物A的反应条件和精制方法进行了改进,改变了化合物B制备过程的反应溶剂和加料方式,改进了形成结晶水的方法。相比文献报道的方法,本工艺条件温和易控、收率高,解决了匹可硫酸钠传统工艺存在的反应条件苛刻、产品杂质多且难以提纯等问题,现将该合成方法介绍如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DFY-30/30型低温循环冷却泵(巩义市予华仪器有限公司);WRS-1B型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);Nicolet Magna750型红外光谱(IR)仪(美国Thermo Nicolet公司);AVANCE III型超导核磁共振谱(NMR)仪(瑞士Bruker公司);JT302N型电子天平(广州沪瑞明仪器有限公司);LC-20AT型高效液相色谱(HPLC)仪(日本Shimadzu公司)。

### 1.2 药品与试剂

苯酚(济南恒佳化工技术开发有限公司,批号:

20160903,纯度:99.0%);2-吡啉甲醛(丹阳恒安化工有限公司,批号:20161125,纯度:98.0%);氯磺酸(上海金山亭新化工试剂厂,批号:20161017,纯度:99.0%);浓硫酸、氢氧化钠、活性炭均为化学纯;乙酸乙酯、二氯甲烷、吡啉、甲醇、乙醇、丙酮、二甲基甲酰胺等均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 合成路线

匹可硫酸钠的合成路线见图1。

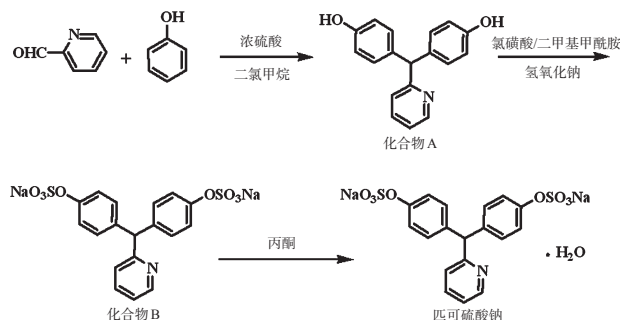


图1 匹可硫酸钠的合成路线

Fig 1 Synthetic route of sodium picosulfate

### 2.2 合成方法

2.2.1 化合物A的合成 将苯酚125.0 g(1.33 mol)加入到1 L四颈反应瓶中,搅拌加热至固体熔融,加入二氯甲烷80 mL,搅拌溶解后降温至15 ℃,滴加2-吡啉甲醛50.0 g(0.47 mol),滴加过程内温不超过15 ℃。滴毕继续降温,保持0~5 ℃再慢慢滴加98%浓硫酸50.0 g(0.49 mol),约2 h滴加完毕,0~5 ℃搅拌1 h,15~20 ℃反应3 h。降温至5 ℃,滴加10%氢氧化钠溶液至pH为7,中和过程控制温度不超过10 ℃,继续搅拌0.5 h。pH无变化后保持20~25 ℃下滴加95%乙醇300 mL,搅拌下析出大量固体,过滤,用蒸馏水(50 mL×4)洗涤。滤饼转入反应瓶中,加入乙酸乙酯200 mL,40~45 ℃搅拌1 h,趁热过滤,用乙酸乙酯(50 mL×2)洗涤,真空干燥后得类白色固体化合物A[114 g,收率:88.1%,熔点(mp):247~248 ℃]。据文献<sup>[5-6]</sup>报道A mp:244.8~246.2 ℃<sup>[5]</sup>或248~250 ℃<sup>[6]</sup>,纯度:99.5%(HPLC峰面积归一化法);<sup>1</sup>H-NMR[二甲基亚砜(DMSO)-d<sub>6</sub>,500 MHz], $\delta$ :5.41(1H,s),6.66(4H,d,J=8.5 Hz),6.98(4H,d,J=8.2 Hz),7.15~7.22(2H,m),7.69(1H,td,J=7.5 Hz,J=1.6 Hz),8.46(1H,d,J=5.0 Hz),9.23(2H,s),与所得产物一致。

2.2.2 化合物B的合成 ①粗品。取二甲基甲酰胺611 mL加入到1 L四颈反应瓶中,冷却至-5 ℃后滴加氯磺酸122.2 g(1.05 mol),控制温度在-5~0 ℃之间,滴毕,得到淡黄色的液体,冷却备用。将化合物A 114.0 g(0.41 mol)、二甲基甲酰胺310 mL、吡啉46.5 g(0.59 mol)依次加入2 L反应釜中,搅拌固体使全部溶解,于0~5 ℃下慢慢滴加上述二甲基甲酰胺和氯磺酸的混合物,滴毕后保持于0~5 ℃反应1 h。缓慢升温,控制在

35~40 °C反应8 h,反应结束后将反应液加入到3 L冰水中,控制温度为0~10 °C,滴加20%氢氧化钠溶液,调pH为9~10,用二氯甲烷(500 mL×2)萃取。水层继续用20%氢氧化钠溶液调pH为7~8,加入活性炭20 g脱色0.5 h,过滤。滤液在50~55 °C下减压蒸至残留约100 mL,降至室温搅拌下滴加乙醇1 L,析出大量类白色固体,即化合物B粗品,真空干燥后共164.7 g(收率:83.2%)。文献[9]报道收率:80.6%,纯度:99.3%(HPLC峰面积归一化法)。

2.2.3 匹可硫酸钠的合成 取化合物B精制品123.5 g(0.26 mol)、蒸馏水185 mL加入到2 L反应瓶中,搅拌加热溶解,保持在55 °C搅拌并滴加丙酮988 mL,滴毕,降至室温搅拌析晶2 h,析出大量白色固体,过滤。固体在70~75 °C真空干燥3 h,得到匹可硫酸钠(104.6 g,收率:81.6%)。文献[4]报道收率:78.1%,纯度:99.9%(HPLC峰面积归一化法)。该合成产物IR质谱与结构特征相符,热重分析确定其含水量为3.8%~4.0%,进一步确定了所得产物为匹可硫酸钠;<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz), $\delta$ :3.40(1H, s),5.58(4H, brs),7.10(4H, brs),7.21(1H, dd,  $J=7.0, 7.5$  Hz),7.24(1H, d,  $J=7.2$  Hz),7.73(1H, dd,  $J=7.0, 7.2$  Hz),8.53(1H, d,  $J=7.5$  Hz);(-)-ESI-MS  $m/z$ :458[M-Na]<sup>-</sup>,与文献[4]报道一致。

### 3 讨论

在匹可硫酸钠的合成过程中,化合物A的纯度对最终产品的质量影响较大,带入的杂质难以去除。根据文献[5,7]报道的方法在硫酸的作用下苯酚和2-吡啶甲醛进行的非均相反应,反应液黏稠,由于局部反应温度高容易产生异构体杂质且难以去除。本试验在二氯甲烷环境下进行均相反应,异构体等杂质产生较少。另外,根据化合物A和异构体杂质在乙酸乙酯中不同温度溶解度不同的试验结果,用乙酸乙酯对化合物A进行后处理,使化合物A的收率和纯度大幅度提高,保证了最终产品质量。

在化合物A与氯磺酸进行的硫酸酯化反应中,比较了反应所用溶剂吡啶和二甲基甲酰胺对试验结果的影响,发现在收率变化不大的情况下,因吡啶在放大生产中存在臭味大、“三废”难处理等缺点,故采用二甲基甲酰胺。本步反应有4-(吡啶-2-基)(4-羟基苯)亚甲基苯酚磺酸酯副产物杂质生成,多次精制难以去除。为控制该副产物杂质的生成,不用氯磺酸直接滴加到化合物A的二甲基甲酰胺溶液中,而是采用先把氯磺酸制成氯磺酸-二甲基甲酰胺复合物再滴加的方式。试验结果显

示,产物纯度较高,可控制生成的杂质含量低于0.1%。

在制备匹可硫酸钠时,采用水与甲醇、乙醇等多种混合溶剂进行试验,制备的样品很难形成稳定的一水合物,并且还存在着产品易吸湿性等缺点。本步反应采用先将化合物B精制品溶解在水中,最后保持在55 °C搅拌滴加丙酮析晶的方式,制备的匹可硫酸钠可形成稳定结晶水,产品质量符合欧洲药典<sup>[15]</sup>标准。

综上所述,匹可硫酸钠改进后的合成工艺,操作简单、反应条件温和易控、成本低、产品纯度较高,适合工业化大生产。匹可硫酸钠在国外以口服液、片剂、颗粒剂等剂型上市,国内正在注册审批中,其原料药将来在国内外市场需求量大、市场前景看好,改进后的工艺有很好的推广价值。

### 参考文献

- [1] 马培奇.新的结肠清洁剂Prepopik[J].上海医药,2012,33(23):30.
- [2] 孙冰洋,董金华.Prepopik[J].中国药物化学杂志,2013,23(1):76.
- [3] 朱国锋. HPLC法测定匹可硫酸钠片中匹可硫酸钠的含量[J].中国医药导报,2011,8(9):29-30.
- [4] 林振广,孙晋瑞,孙玲,等.匹克硫酸钠一水合物的制备方法,中国:202060756B[P]. 2010-11-23.
- [5] 陈雨,王瑞,杨林林,等.一种高纯度匹可硫酸钠的制备方法,中国:105294544A[P]. 2015-11-30.
- [6] Pala G, Crescenzi E, Bietti G. A new synthesis of 4,4'-dihydroxydiphenyl (2-pyridyl) methane[J]. *Tetrahedron*, 1968,24(2):619-624.
- [7] 陈令浩.一种匹可硫酸钠的制备方法,中国:105175317A[P]. 2015-10-23.
- [8] 谢建华,王宇,陈波,等.一种匹可硫酸钠中间体及匹可硫酸钠的制备方法,中国:1058884678A[P]. 2014-12-26.
- [9] 陈令浩.一种制备缓泻剂匹可硫酸钠的方法,中国:105175316A[P]. 2015-10-23.
- [10] 谢建华,王宇,陈进,等.一种制备高纯度匹可硫酸钠的方法,中国:105254556A[P]. 2015-11-17.
- [11] Pala G, Crescenzi E, Bietti G. Su rune nouvelle synthèse et les caractéristiques chimico-physiques du picolylidène-2-bis-(p-phénylsulfate de sodium)[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 1968,51(5):1164-1168.
- [12] Pala G. *Disodium 4,4'-disulphoxydiphenyl-(2-pyridyl)-methane*, US:3528986 [P]. 1966-08-22.
- [13] Pala G. *Certain 4,4'-dioxo-diphenyl-(2-pyridyl)-methanes*, US:3558643[P]. 1967-05-16.
- [14] Buzas A. *Process for preparation of 4,4'-diacetoxy-diphenyl-2-pyridyl-methane*, US:2827465[P]. 1958-03-18.
- [15] European Pharmacopoeia Commission. *European pharmacopoeia*[S]. 7.0 edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2010:2939-2940.

(收稿日期:2017-03-23 修回日期:2017-06-17)

(编辑:邹丽娟)