

苯磺顺阿曲库铵合成工艺的研究进展

柴奇, 刘学娜, 郭美辰, 韩维娜* (哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081)

摘要: 苯磺顺阿曲库铵是经典的非去极化中时效神经肌肉阻断剂, 其合成方法受到广泛关注。本文通过查阅 1982—2015 年文献和专利, 分析苯磺顺阿曲库铵的合成过程, 对其合成路线和工艺技术进行综述, 并讨论了苯磺顺阿曲库铵合成工艺的总收率较低的原因, 发现其手性药物拆分后的分离方法有较大的发展前景。

关键词: 苯磺顺阿曲库铵; *R*-四氢罂粟碱; 同分异构体; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)03-0475-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.039

Research Progress of Methods for Preparing Cisatracurium Besylate

CHAI Qi, LIU Xuena, GUO Meichen, HAN Weina* (College of Pharmacy Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT: Cisatracurium besylate is a classic nondepolarizing neuromuscular blocking agent. Its synthetic methods have been widely concerned. It is analyzed the synthetic process of cisatracurium besylate and summarizes synthetic routes and technology by searching the references and patents from 1982 to 2015, discussing low rate of synthetic routes of cisatracurium besylate. Its separation of chiral drugs have wider development prospect.

KEY WORDS: cisatracurium besylate; *R*-tetrahydropapaverine; isomer; synthesis

苯磺顺阿曲库铵是苯磺酸阿曲库铵的 10 个异构体中的全顺式异构体^[1], 结构式见图 1。苯磺顺阿曲库铵和苯磺酸阿曲库铵相比具有很大的优势, 包括无明显组胺释放, 肌松作用小, 无蓄积作用, 且心血管的反应小, 对肝、肾等脏器功能的依赖也小, 是较为理想的中时效非去极化肌松药^[2-4]。

近年来, 人们对用药安全越来越关注, 手性药物的发展也越来越迅速。手性拆分后的药物可以减少服用剂量和不良反应, 同时降低药物代谢的负担^[5-6], 苯磺顺阿曲库铵的合成工艺是在苯磺酸阿曲库铵的合成基础上进行手性拆分制备的。苯磺酸阿曲库铵于 1976 年首次被发现, 1982 年应用于外科手术中。合成工艺主要以四氢罂粟碱和 1,5-戊二醇丙烯酸双酯为原料, 经过麦克加成, 甲基化反应, 最后通过乙醚沉淀得到苯磺酸阿曲库铵^[7]。本文主要对苯磺顺阿曲库铵的 3 种合成方法做一概述。由于苯磺酸阿曲库铵异构体较多, 所以四氢罂粟碱的手性拆分和苯磺酸阿曲库铵的手性分离和纯化是合成优化的重点, 也是产率提高的关键。

1 结构特点

苯磺酸阿曲库铵有 4 个手性中心, 10 个同分异构体。苯磺顺阿曲库铵是其顺式异构体, 占苯磺酸阿曲库铵的 14%^[8]。苯磺顺阿曲库铵是苄基异喹啉化合物, 为白色或类白色粉末; 无臭; 有引湿性, 其化学名称为(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(3,11-二氧代-4,10-二氧十三烷亚甲基)二(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧-2-甲基-1-藜芦基异喹啉)二苯磺酸盐, 分子式: C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, 分子量: 1243.49, 比旋度为 -54°~-60°。苯磺顺阿曲库铵属于四级铵盐, 在三氯甲烷或乙醇中易溶, 在水中略溶, 熔点为 90~93 °C。苯磺顺阿曲库铵由于苄位上的碳是手性中心之一, 所以化学性质不稳定, 易分解变旋, 因此需遮光, 密封, 于 2~8 °C 保存^[9-10]。

2 合成方法

苯磺顺阿曲库铵目前合成方法主要分为 3 种, 都以外消旋体四氢罂粟碱为原料, 经拆分和碱化游离得 *R* 型异构体, 方法一是 *R*-四氢罂粟碱经过麦克加成, 甲基化反应得苯磺酸阿曲库铵, 通过硅胶柱层析分离得产物。第 2 种方法将 *R*-四氢罂粟碱与丙烯酸甲酯麦克加成, 再与 1,5-戊二醇酯

基金项目: 黑龙江省应用技术与开发计划项目(GC13C110)

作者简介: 柴奇, 女, 硕士生 Tel: 15765598036 E-mail: 714976870@qq.com *通信作者: 韩维娜, 女, 博士, 副教授, 硕导 Tel: 15604510527 E-mail: hanweina@163.com

交换反应后,甲基化反应得苯磺酸阿曲库铵,通过硅胶柱层析分离得产物。第3种方法为*R*-四氢罂粟碱与丙烯酸甲酯麦克加成,产物再与苯磺酸甲酯进行氮甲基化反应,与1,5-戊二醇加成后,产物再与氮甲基化的苯磺酸甲酯反应,得到产物。方法二和方法三降低了成本,但步骤较多。方法一反应步骤较少,杂质含量低,工业生产主要以方法一为主。

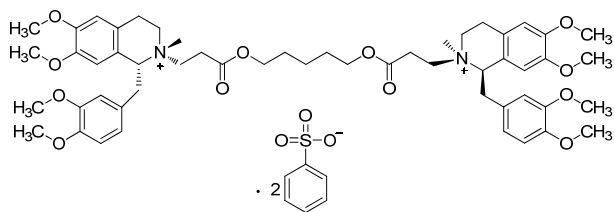


图1 苯磺顺阿曲库铵

Fig. 1 Cisatracurium Besylate

2.1 合成工艺一

1992年,Derek等首次提出苯磺顺阿曲库铵的合成方法,以外消旋体四氢罂粟碱为原料与拆分剂*N*-乙酰-*L*-亮氨酸反应成盐,经过3次重结晶,得到*R*-四氢罂粟碱-*N*-乙酰-*L*-亮氨酸盐,碱化后得到*R*-四氢罂粟碱;*R*-四氢罂粟碱与1,5-戊二醇丙烯酸双酯进行麦克加成反应,再与苯磺酸甲酯经过氮甲基化反应得苯磺酸阿曲库铵;经柱层析法洗脱,得到溶于水的油状物,冷冻干燥法干燥,得到苯磺顺阿曲库铵^[11]。合成路线见图2。

在合成路线中,*R*-四氢罂粟碱是重要的合成中间体,苯磺顺阿曲库铵的分离和精制是合成路线中的关键步骤,因此大多数工艺改进都从这3个方面进行优化:四氢罂粟碱拆分,苯磺酸阿曲库铵合成优化和苯磺顺阿曲库铵的分离和精制的工艺改进。

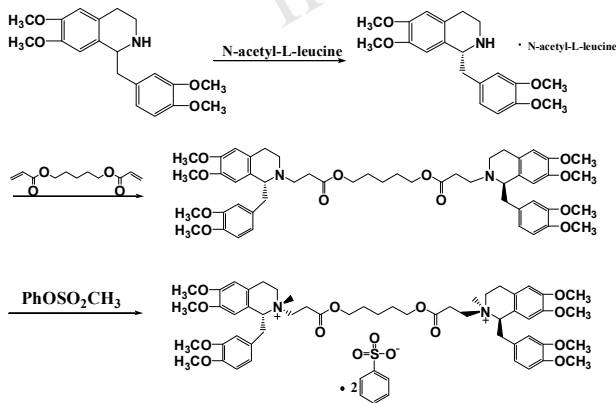


图2 苯磺顺阿曲库铵合成路线一

Fig. 2 Synthetic route I of cisatracurium besylate

2.1.1 四氢罂粟碱拆分 四氢罂粟碱抑制多巴胺生物合成,用于治疗心脑血管硬化,外科手术麻醉以及心血管疾病。1992年,Derek首次提出了四氢罂粟碱的拆分方法:将四氢罂粟碱盐酸盐溶于水,氨水碱性,用甲苯萃取,蒸干得到黄色油状物,与*N*-乙酰-*L*-亮氨酸形成四氢罂粟碱-*N*-乙酰-*L*-亮氨酸盐,通过3次低温结晶,得到纯度为97.0%的*R*-四氢罂粟碱-*N*-乙酰-*L*-亮氨酸,但是纯度不高,且产率为77.0%^[11]。在此研究基础上,2012年,余玉静等通过改变四氢罂粟碱-*N*-乙酰-*L*-亮氨酸盐低温结晶条件,第1次缓慢搅拌结晶,第2次和第3次为静置结晶,提高纯度至99.8%,产率79%^[12]。许多研究者通过改变拆分剂来改善结晶的纯度。刘立建将*N*-酰基-*D*-氨基酸作为拆分剂与四氢罂粟碱反应生成非对映异构体,将溶液降温至-5~-20℃,搅拌或静置24 h至5 d,得*R*型非对映异构体。光学纯度98.1%,收率83.5%^[13];Viergutz等以(-)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸为拆分剂,进行加热反应,结束后加入异丙醇,静置结晶,产率大于90%^[14]。在上述拆分剂中,*D*型氨基酸拆分剂虽然产率较高,通过一次重结晶获得,但是价格较高,不适合工业生产,而*L*型拆分剂需通过两次重结晶,时间较长,但价格低廉,是现在较为适用的拆分剂^[15]。不同于上述工艺使用的单一拆分剂,石绍华等首次尝试使用两种拆分剂进行拆分,拆分剂为*N*-乙酰-*L*-亮氨酸和*N*-乙酰-*D*-亮氨酸,得到纯度97%,收率>70%的*R*-四氢罂粟碱盐。但其结晶条件为-20℃下析晶5 d,时间较长,温度较低,不利于大量工业生产^[16]。王保成将四氢罂粟碱与拆分剂在任意极性溶剂中成盐,在室温下加入非极性溶剂,搅拌,30 min内有固体析出,过滤烘干,多次重复以上步骤得到纯度>95%的*R*-四氢罂粟碱,产率>60%,不仅节省了时间,而且节约了成本,更易于操作^[17]。

2.1.2 苯磺酸阿曲库铵合成优化 黄春美等优化了氮甲基化反应条件,选用乙腈为溶剂,-40℃反应72 h为最佳反应条件,将产率提高至>70%,虽然提高了产率但增加了反应时间^[18]。甲苯和苯磺酸甲酯是本合成方法中毒性较大的2种试剂,为了减少毒性,有利于工业生产,孙飘扬等提出了不使用甲苯,用两相萃取法除去苯磺酸甲酯,阿曲库铵溶于水和乙腈,用苯磺酸调节pH 3~4,用非极性溶剂萃取苯磺酸甲酯,所得产物中苯磺酸

甲酯 $\leq 0.01\%$ ^[19]。Chidambaram 等为了洗脱苯磺顺阿曲库铵中的杂质,用柱层析色谱法洗脱后,再用 10%的氯化钠水溶液除去洗脱液中过量的甲醇和苯磺酸。经过重结晶,得到纯净的苯磺顺阿曲库铵。通过上述步骤,提高了产物纯度^[20]。

2.1.3 苯磺顺阿曲库铵的分离和精制 Hill 等使用制备液相分离苯磺顺阿曲库铵,固定相为二氧化硅,流动相为二氯甲烷和甲醇和苯磺酸的混合物,收集洗脱液用盐水洗涤,二氯甲烷溶液蒸发干燥,剩余无色油在水中溶解,用苯磺酸调 pH 至 4,冷冻干燥得纯度 $>95\%$ 白色固体^[21]。传统的高效液相色谱法耗费时间并且不适用于工业生产,Elena 等采用加压柱色谱法,在中低压下将顺式阿曲库铵盐洗脱,通过冷冻干燥法得到产物。和传统的方法相比更节省时间,并且适用于工业生产^[22]。Oded 等提出了不使用强酸的分离方法,用硅胶层析柱洗脱,洗脱剂为二氯甲烷,二甲基亚砜和甲酸的混合液,合并洗脱后的液体,用酸性盐水洗,干燥有机相,蒸发溶剂获得残余油。冻干或沉淀得到产物,避免了强酸腐蚀仪器,但不利于大规模生产^[23]。周明华提出了在不改变盐的情况下获得更高纯度苯磺顺阿曲库铵的方法,采用浸泡的方式,用不同比例二氯甲烷和甲醇多次浸泡洗脱粗品,得到产率 $>45\%$,纯度为 98%的苯磺顺阿曲库铵,该方法不仅提高了生产率,还降低了溶剂的使用量,减少污染^[24]。

2.2 合成工艺二 上述反应中,1,5-戊二醇丙烯酸双脂价格较贵,合成难度较大,操作条件苛刻,后处理困难。宋洪海等将 *R*-四氢罂粟碱与丙烯酸甲酯进行麦克加成反应得到产物 *R*-3-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉]-丙烯酸甲酯,产物与 1,5-戊二醇进行酯交换反应^[25],所得中间体与苯磺酸甲酯进行氮甲基化反应,生成苯磺顺阿曲库铵,经柱层析得最终产物。避免了使用 1,5-戊二醇丙烯酸双脂,条件温和,成本较低。合成路线见图 3。

2.3 合成工艺三

合成工艺一中苯磺顺阿曲库铵在洗脱液中极其不稳定,容易分解生成副产物,影响产量,增加了分离难度,因此将 *R*-四氢罂粟碱与丙烯酸或丙烯酸衍生物进行麦克加成反应,生成化合物 I 在乙醚中结晶得到纯净的化合物 I,再与苯磺酸甲酯进行氢解反应得到化合物 II,通过结晶的方

式得到 *R* 型的化合物 II^[26],化合物 II 与 1,5-戊二醇发生酯化反应,生成中间体 III,再与 *R* 型的 II 酯化缩合生成苯磺顺阿曲库铵,确定了化合物的结构,避免生成副产物,降低了反应的难度^[27]。合成路线见图 4。

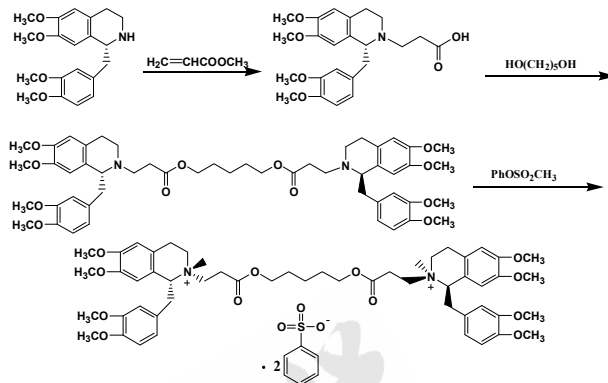


图 3 苯磺顺阿曲库铵合成路线二

Fig. 3 Synthetic route II of cisatracurium besylate

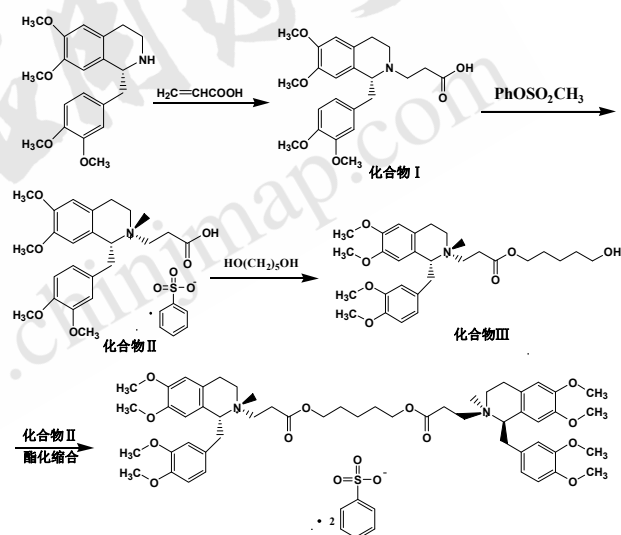


图 4 苯磺顺阿曲库铵合成路线三

Fig. 4 Synthetic route III of cisatracurium besylate

3 讨论

苯磺顺阿曲库铵是苯磺酸阿曲库铵的顺式异构体,药效为苯磺酸阿曲库铵的 3 倍左右,因此苯磺顺阿曲库铵的合成具有重要的意义。目前苯磺顺阿曲库铵的合成方法各有优缺点:方法一易产生副产物干扰反应,但步骤简单,纯度较高,杂质含量低。方法二避免了 1,5-戊二醇丙烯酸双脂的使用,但同时也增加了反应步骤。方法三在反应过程中确定了空间结构,避免了同分异构体的生成,但是步骤较复杂。

虽然众多研究者均进行了工艺改进,但目前的工艺均存在总收率较低的问题,这导致药品成本降不下来,选择高效简洁的合成路线是降低成本的关键。在今后的研究中,四氢罂粟碱的拆分和苯磺顺阿曲库铵的分离和纯化仍是研究热点,尤其是苯磺顺阿曲库铵的分离纯化,目前所有的生产工艺产物纯度均不高,最高纯度仅为 98%,因此其手性药物拆分后的分离方法有较大的发展前景。另外,甲基化反应的时间较长,可通过加入催化剂,适当提高温度等方式缩短反应时间,优化反应步骤。

REFERENCES

- [1] ATHERTON D P, HUNTER J M. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 36(3): 169-189.
- [2] 龚涛武. 顺式阿曲库铵的研究现状与展望[J]. 西部医学, 2012, 24(5): 1011-1014.
- [3] BRYSON H M, FAULDS D. Cisatracurium besilate: a reviews of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice [J]. Drug, 1997, 53(5): 848-866.
- [4] WEN D X, JIANG R, HANG Y N, et al. Pharmacodynamics of cisatracurium and vecuronium in elderly patients [J]. Chin J Geriatric(中华老年医学杂志), 2004, 23(5): 313-315.
- [5] PORTER W H. Resolution of chiral drugs [J]. Pure Appl Chem, 1991, 63(8): 1119-1122.
- [6] 罗明可, 林娴, 罗格莲. 手性药物及其色谱拆分技术进展[J]. 海峡药学, 2004, 16(3): 126-128.
- [7] Stenlake. Quarternary amminium compounds: America, 4179507 [P]. 1979-12-18.
- [8] ADAMS W A, MARK SENIOR J, JONES R S, et al. Cis-atracurium in dogs with and without porto-systemic shunts [J]. Vet Anaesth Analg, 2006, 33(1): 17-23.
- [9] 中国药典. 二部[S]. 2015: 621-622.
- [10] 徐强国. 顺曲库铵的合成与性质研究[D]. 南京: 南京大学, 2005.
- [11] HILL D A. Neuromuscular blocking agents: America, 5453510 [P]. 1995-09-02.
- [12] 余玉静. R-四氢罂粟碱甲基盐的合成工艺研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2012.
- [13] SHI S H. Method of resolving tetrahydroisoquinoline: China, 200410091127. 5 [P]. 2005-07-06.
- [14] VIERGUTZ W. Method of resolving racemicmixture: America, 6015903 [P]. 2000-01-18.
- [15] 王保成. 四氢罂粟碱的拆分研究[J]. 化工时刊, 2009, 23(2): 28-29.
- [16] Nanjing University. Method of resolving tetrahydroisoquinoline raceme: China, 200710020587. 2 [P]. 2007-09-19.
- [17] WANG B C. Tetrahydroisoquinoline raceme of mixed solvent separation method: China, 10147529A [P]. 2009-07-08.
- [18] HUANG C M, JIN X, XU L. Process Improvement on the Synthesis of Cisatracurium Besylate [J]. Chin J Synthetic Chem(合成化学), 2014, 22(3): 419-422
- [19] SUN P Y. Two phase extraction and purification method of cisatracurium: China, 200710128125. 2 [P]. 2009-01-07.
- [20] CHIDAMBARAM S V. Novel process the preparation of Cisatracurium besylate: Europe, 2010128518A2 [P]. 2010-11-11.
- [21] HILL D A, GEOFFREY L. Neuromuscular blocking agents: America, 5556978 [P]. 1996-09-17.
- [22] ELENA O. (1R, 1'R)-atracurium salts separation process: America, 20100174082 [P]. 2010-07-08.
- [23] ODED A. (1R, 1'R)-atracurium salts separation process: America, 8461338 [P]. 2013-06-11.
- [24] ZHOU H M. Method of refining cisatracurium: China, 201410485462. 7 [P]. 2015-01-21.
- [25] SONG H H, YE Z H, SUN Z Y. The preparation method of Cisatracurium besylate China, 200910068233. 4 [P]. 2010-09-29.
- [26] VLADIMIR N, SHEN J, ODED A, et al. Novel isoquinolinium compounds useful in the preparation of cisatracurium and associated intermediates: America, 20100168431A1 [P]. 2010-07-01.
- [27] 付海艳. 苯磺顺阿曲单季铵盐的合成研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.

收稿日期: 2016-05-25
(本文责编: 曹粤锋)