

果见表1。

表1 小儿百部止咳糖浆中苦杏仁苷的测定结果($n=6$)

批号	苦杏仁苷/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	批号	苦杏仁苷/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
080601	0.407	080604	0.422
080602	0.416	080605	0.423
080603	0.409	080606	0.415

3 讨论

文献报道210、214、215、225、240 nm为检测波长测定苦杏仁苷。采用紫外分光光度法,对照品溶液在波长200~400 nm进行扫描,结果苦杏仁苷在210 nm波长处有最大吸收,故以此为检测波长,以提高检测的灵敏度。

经对甲醇-水(14:86)、乙腈-水(14:86)、甲醇-乙腈-0.1%磷酸溶液(25:5:70)、乙腈-0.2%磷酸溶液(14:86)、甲醇-0.2%磷酸溶液(14:86)、甲醇-0.1%磷酸溶液(19:81)以及以上流动相不同比例进行比较,发现大部分流动相仅对苦杏仁苷对照品峰的分离较好,而仅甲醇-0.1%磷酸溶液(19:81)可使样品中苦杏仁苷峰分离度好、峰形佳、阴性几乎无干扰,且出峰时间合适。

曾试用乙醚、三氯甲烷、正丁醇除去样品中杂质,色谱图差异小。对样品分别进行大孔树脂柱、中性氧化铝柱、聚酰胺柱处理,色谱图中样品苦杏仁苷峰分离度和量未见改善。也试用70%乙醇、无水乙醇超声处理或加热回流处理样品,而测得苦杏仁苷量无较大差别;而本方法所用甲醇振摇溶解样品,可除去部分杂质,且增加滤过可去除糖。本法处理简便易行,无较多的前处理,且能达到较佳的苦杏仁苷分离效果,有效排除样品中其他成分的干扰,结果准确可靠,专属性强,重现性好,可用于该制剂的质量控制。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2005:140.
- [2] 杨书斌,刘青,孙立立,等. HPLC测定苦杏仁饮片中苦杏仁苷的含量[J]. 中成药,2006,28(10):1452-1454.
- [3] 林国荣,沈高杨,陈剑锋. HPLC法测定枇杷核中苦杏仁苷含量[J]. 海峡药学,2007,19(1):41-42.
- [4] 王乾蕾,李运景,余健,等. 高效液相色谱法测定清肺合剂中苦杏仁苷含量[J]. 中国药业,2008,17(19):31-32.
- [5] 邹文娟,谢和兵,钱芳,等. HPLC法测定苦杏仁中苦杏仁苷含量的方法研究[J]. 中国药事,2009,23(1):33-36.
- [6] 颜永刚,裴瑾,万德光. HPLC法测定不同产地和品种桃仁中苦杏仁苷[J]. 中草药,2008,39(9):1415-1416.

(收稿日期2009-12-29)

奈多罗米钠的合成工艺

韩莹¹,黄淑云²,李兴伟²

(1. 天津理工大学化学与化工工程学院,天津 300384; 2. 天津药物研究院 化学制药研究部,天津 300193)

摘要:目的 研究奈多罗米钠合成的新方法。方法 以3-甲氧基苯胺为原料,经酰化反应、Friedel-Crafts反应、克莱森重排、酯化合环等六步反应得到终产物。结果 该合成方法操作简便,条件易控,收率较高。结论 该反应路线为一条较为理想的奈多罗米钠合成工艺路线。

关键词:奈多罗米;奈多罗米钠;化学合成

中图分类号:R914.5;R976

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)02-0142-03

Synthesis of nedocromil sodium

HAN Ying¹, HUANG Shu-yun², LI Xing-wei²

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, Chian; 2. Chemical Pharmaceutical Research Department, Insitute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, Chian)

Abstract: Objective This study aims at developing a new method to synthesize nedocromil sodium. **Methods** In this experiment, 3-methoxyaniline was taken as the raw material, nedocromil sodium was obtained after a series of chemical reactions including acylation, Friedel-Crafts reaction, Claisen rearrange-

ment, and esterification. **Results** The six-step synthesis is simple to operate and easy to control conditions, and yield high. **Conclusion** It is a desirable method for the synthesis of nedocromil sodium.

Key words: nedocromil; nedocromil sodium; synthesis

奈多罗米钠(nedocromil sodium)为吡喃喹啉二羧酸衍生物^[1],是由英国 Fison 制药公司于 20 世纪 80 年代后期开发成功的抗过敏性炎症药物。作为一种新的、具有较强抗炎活性的非甾体抗炎平喘药,奈多罗米钠是全球哮喘防治倡议(GINA)推荐的 4 种哮喘控制性药物之一^[2],适用于各年龄阶段的轻、中度哮喘患者^[3]。

关于奈多罗米钠的合成,国内文献报道的很少。1998 年出版的《有机药物合成法》一书中曾描述了该药物的合成方法^[4],但此过程步骤繁多、反应条件不易控制且收率较低,不适于工业生产。笔者对文献^[4]的方法进行了改进,以降低反应难度,提高收率。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

T—200 型电子天平,美国双杰兄弟(集团)有限公司产品;YRT—3 型熔点仪,天津大学精密仪器厂产品;Anastar 色谱工作站,天津奥特赛恩斯仪器有限公司;Bruker AV—400 超导核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司;3-甲氧基苯胺(江苏中丹化工技术有限公司),为工业原料;乙酸酐、三氯化铝、乙酰氯、氯化钠、*N*-甲基吡咯烷酮、碘乙烷、烯丙基溴、草酸二酯,均为分析纯。

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 3-甲氧基乙酰苯胺的制备

将 3-甲氧基苯胺(化合物 1, 24.6 g, 0.2 mol)、蒸馏水(72 mL)加至三口瓶中,在搅拌下,于 0℃ 以下滴加乙酸酐(40.84 g, 0.4 mol),滴毕,于室温搅拌 4 h。反应毕,于冰箱中冷却,滤过,得 3-甲氧基乙酰苯胺(化合物 2) 30.13 g,白色固体,收率 91.32%, mp 80.1~80.7℃。

1.2.2 3-乙酰氨基-4,6-二乙酰基苯酚的制备

将三氯化铝(199.9 g, 1.5 mol)和二氯甲烷(222.5 mL)加至三口瓶中,于 0℃ 以下缓慢滴加乙酰氯(157 g, 2 mol),滴毕,再滴加化合物 2(24.75 g, 0.15 mol)于二氯甲烷(185.5 mL)溶液中,保持室温,滴毕,加热回流 70 h。冷却至室温,将其倒入冰水中,有固体生成。溶液滤过,水层用二氯甲烷(150 mL)提取 3 次,合并有机相,用蒸馏水洗至中性,无水硫酸钠干燥,浓缩,残余物用乙醇重结晶,

得 3-乙酰氨基-4,6-二乙酰基苯酚(化合物 3) 16.22 g,黄色固体,收率 46.2%, mp 201~202℃。

1.2.3 4,6-二乙酰基-3-乙氨基苯酚的制备

将氯化钠加至 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP, 31 mL)中形成悬浮液,冷却至 10℃ 以下,搅拌(30 min)下滴加化合物 3(14.1 g, 0.6 mol)与 NMP(124 mL)的混合液。于 10℃ 以下滴加碘乙烷,滴毕,保温 2 h。加入盐酸乙醇(1:1)(198 mL)酸化,加热回流 2.5 h。滤过,滤液加入蒸馏水(300 mL),然后用醋酸乙酯(200 mL)提取 3 次。合并有机相,用蒸馏水洗至中性,无水硫酸钠干燥,浓缩,得 4,6-二乙酰基-3-乙氨基苯酚(化合物 4) 5.22 g,橙黄色固体,收率 39.4%, mp 79.4~80.1℃。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.293~1.329(t, 3H, CH₃), 2.547~2.565(d, 6H, CH₃), 3.206~3.273(m, 2H, CH₂), 6.030(s, 1H, aromatic), 8.198(s, 1H, aromatic), 9.343(s, 1H, NH), 13.000(s, 1H, OH)。

1.2.4 3-烯丙基-4,6-二乙酰基-*N*-乙基-3-乙氨基苯酚的制备

将化合物 4(4.42 g, 0.02 mol)加至 DMF(37.6 mL)中,加入碳酸钾(2.52 g, 0.183 mol),在搅拌下,向上述溶液中加入烯丙基溴(2.52 g, 0.021 mol)。混合物加热到 50℃,反应 2 h。倾入蒸馏水(150 mL)中,搅拌,滤过,得固体。用乙醇重结晶,得 3-烯丙基-4,6-二乙酰基-*N*-乙基-3-乙氨基苯酚(化合物 5) 3.43 g,固体,收率 75.1%, mp 83.8~84.8℃。

1.2.5 4,6-二乙酰基-*N*-乙基-2-丙基苯酚的制备

将化合物 5(2.61 g, 0.01 mol)加至 NMP(19 mL)中,氮气保护下加热回流 1 h,冷却至室温,混合物用乙醇(25 mL)稀释。用 5% 钯碳催化剂于 103.4~137.8 kPa 下氢化 2.5 h。滤过,倾入蒸馏水中,析出灰色固体,滤过,乙醇重结晶,得 4,6-二乙酰基-*N*-乙基-2-丙基苯酚(化合物 6) 2.35 g,收率 89.3%, mp 114~115.8℃。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.946~0.982(t, 3H, CH₃), 1.282~1.318(t, 3H, CH₃), 1.514~1.611(m, 2H, CH₂), 2.556(s, 3H, CH₃), 2.595(s, 3H, CH₃), 2.651~2.691(m, 2H, CH₂), 3.477~3.507(q, 2H, CH₂), 8.154(s, 1H,

aromatic), 9.500(s, 1H, NH), 13.410(s, 1H, OH)。

1.2.6 9-乙基-6,9-二氢-4,6-二氧代-10-丙基-4H-吡喃并[3,2-g]喹啉-2,8-二羧酸乙酯的制备

将化合物6(2.1 g, 0.008 mol)溶于乙醇钠的无水乙醇溶液(1.465 g, 0.063 7 mol 钠置于28 mL乙醇)中, 混合物与草酸二酯(8.14 g, 0.056 mol)于无水乙醇(11 mL)中加热回流2 h, 冷却, 慢慢用乙醇-浓盐酸(50:50)处理, 加热回流0.5 h。混合物冷却后倾入冰中, 滤过, 固体用乙醇重结晶, 得9-乙基-6,9-二氢-4,6-二氧代-10-丙基-4H-吡喃并[3,2-g]喹啉-2,8-二羧酸乙酯(化合物7)2.49 g, 收率73%,

mp 131.6~133.1 °C。

1.2.7 奈多罗米钠的制备

将化合物7(2.0 g, 0.005 4 mol)、蒸馏水(50 mL)、碳酸氢钠(0.89 g, 0.010 6 mol)加入到三口瓶中, 于室温搅拌2 h。反应毕, 滤过, 向溶液中加入丙酮至无固体析出为止。滤过, 干燥, 得奈多罗米钠(8)1.62 g, 淡黄色粉末, 收率72.5%。NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ : 1.0 (2t, 6H), 1.9 (m, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.4 (H_2O), 4.5 (q, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 8.7 (s, 1H)。

奈多罗米钠的合成路线如图1所示。

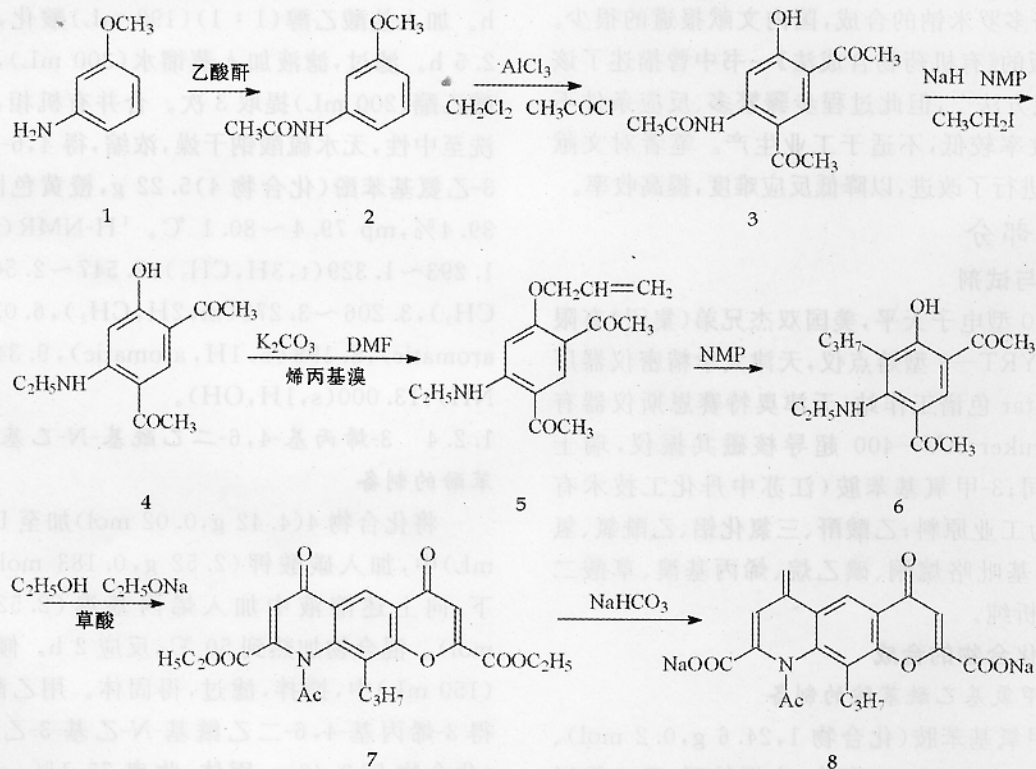


图1 奈多罗米钠的合成路线

2 结果与讨论

笔者对奈多罗米的合成做了大量研究工作, 实验结果表明: 与文献[4]报道的方法相比, 此方法操作简便, 反应条件较温和, 且能降低成本, 提高收率。

但由于合成过程的第2步为Friedel-Crafts反应, 该反应要求上2个乙酰基, 而由于乙酰基本身就有钝化作用, 所以第2个乙酰基不太容易接上, 并且Friedel-Crafts反应本身易产生杂质且收率较低, 因而是影响整个反应总收率的关键。在反应溶剂的选择上, 采用活性较低的干燥二氯甲烷; 并将温度控制在0 °C以下滴加乙酰氯, 因此减少了杂质的产生, 提高了收率。

在酰胺还原成胺的反应中, 使用氢化钠作为还原剂, 反应条件温和, 且将化合物3与NMP的混合液控制在10 °C以下滴加, 减少了杂质产生, 提高了反应收率。

参考文献

- [1] 戴德哉. 临床药理学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 238.
- [2] 宋丽君, 傅文永. 奈多罗米钠防治哮喘气道变应性炎症 [J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 765-767.
- [3] Holgate S T. The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium [J]. Respir Med, 1996, 90(7): 391-394.
- [4] 陈芬儿. 有机药物合成法 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 439.

(收稿日期 2009-08-05)