

托吡酯合成工艺研究

陈滔, 韩建萍, 张村子, 吕丽娟*

天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 合成托吡酯并对工艺进行研究。方法 以 *D*-果糖为起始原料, 在浓硫酸的催化下, 与丙酮缩合生成双丙酮果糖, 再同氯磺酰异氰酸酯反应采用“一锅法”制备, 得到托吡酯。结果 本工艺总收率为 43.3%。结论 工艺改进后, 简化了操作过程, 提高了托吡酯的收率。

关键词: 托吡酯; *D*-果糖; 氯磺酰异氰酸酯; 合成

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)05-0449-02

Synthesis of topiramate

CHEN Tao, HAN Jian-ping, ZHANG Cun-zi, LV Li-juan

Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To synthesize topiramate and research the synthetic process. **Methods** Catalyzed by concentrated sulfuric acid, *D*-fructopyranose was used as the initial raw material, then condensation of *D*-fructopyranose with acetone to synthesize 2,3,4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)-*D*-fructopyranose. The topiramate was produced by reaction between 2,3,4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)-*D*-fructopyranose and chlorosulfonyl isocyanate via one pot method. **Results** The total yield by the synthetic process was 43.3%. **Conclusion** After the process improvement, the operating process is simplified and the yield of topiramate is improved.

Key words: topiramate; *D*-fructopyranose; chlorosulfonyl isocyanate; synthesis

托吡酯化学结构为 2,3,4,5-双-*O*-(1-甲基亚乙基)- β -*D*-氨基磺酸吡喃果糖, 是一种自然态单糖基右旋果糖的硫代物, 主要用于单纯和复杂部分性发作及全身性强直-阵挛性癫痫的治疗, 在欧美已被广泛用于治疗各种类型的癫痫。托吡酯的合成方法已有文献报道^[1-5], 但均是以双丙酮果糖为重要中间体, 最后再经不同的方法缩合生成托吡酯。本研究以 *D*-果糖为起始原料, 经丙酮/硫酸缩合生成双丙酮果糖, 最后与氯磺酰异氰酸酯、二乙胺等一锅法生成托吡酯。本实验在文献的基础上, 通过更换反应溶剂, 去除低温反应条件, 改变缚酸剂, 精制溶剂改用异丙醚-乙醇提高了精制率, 简化了操作, 使工艺更加适合工业化生产。

1 仪器与试剂

YRT-3 熔点仪 (天津大学), Bruker AV400 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司), Nicolet Magna-560 型红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司), LC-10A

型高效液相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司)。乙腈 (色谱纯, 美国天地试剂公司), 水为屈臣氏纯净水, 其他试剂的规格均为 AR 级, 由天津市光复精细化工研究所提供。

2 方法与结果

2.1 双丙酮果糖的合成

将 570 mL 丙酮加入 1 L 四口反应瓶中, 搅拌下冰水降温至 5~8 °C。氮气保护下滴加浓硫酸 52.8 g (30 min 滴加完毕, 滴加时反应液温度控制在 8~15 °C)。分次加入 *D*-果糖, 2 h 加完, 反应液温度控制在 8~10 °C。加完后室温搅拌 3 h, 反应完毕降温 15 °C 以下, 滴加 30% 氢氧化钠溶液, 60 min 内加完, 有固体析出, 加入 8 g 硅藻土, 继续搅拌 5 min, 滤过, 用 30 mL 丙酮洗涤, 合并滤液, 减压浓缩至刚析出大量固体, 降至室温, 再 0~5 °C 冷却 8~12 h, 滤过, 用 10~15 mL 冰水洗涤, 40 °C 真空干燥 6~8 h, 得粗品 50 g, 熔点 94.5~95.5 °C。将 50 g

收稿日期: 2012-07-04

作者简介: 陈滔 (1979—), 男, 助理研究员, 从事药物合成研究。Tel: (022)23006849 E-mail: chent@tjpr.com

*通讯作者 吕丽娟 (1982—), 女, 博士, 从事药物分析研究。E-mail: lvlijuan1982@yahoo.com.cn

粗品加入四口反应瓶中, 加入 100 mL 水, 90 °C 搅拌 15 min, 停止加热, 继续搅拌降至室温, 析出白色固体, 0~5 °C 冷却 8~12 h, 滤过, 用 10 mL 水洗, 抽干后 40 °C 真空干燥 6~8 h, 得白色晶体 41 g。总收率 59.3%。熔点 95.5~96.5 °C; $[\alpha]_D^{20} = 35.1^\circ$ ($c=0.5$, 水)。

2.2 托吡酯的合成

在 250 mL 四口瓶内通氮气保护下加入氯磺酸异氰酸酯 (15.9 g, 0.113 mol) 和 50 mL 甲基叔丁基醚, 冰水降温至 0~5 °C, 滴加二乙胺 (8.49 g, 0.116 mol) 和 50 mL 甲基叔丁基醚的混合溶剂, 在此温度下滴完, 再升至室温搅拌 30 min, 然后加入吡啶 (9.7 g, 0.123 mol) 后降温至 0~5 °C, 再滴加双丙酮果糖 (23.1 g, 0.09 mol) 和 30 mL 甲基叔丁基醚的混合溶液, 保持 0~5 °C 滴完, 滴完后室温反应 2 h。TLC 法检测反应完毕后, 向反应液中加入乙酸钠缓冲液 50 mL, 加热保持回流 1.5~2 h,

反应结束, 混合物冷却到室温, 用 5 mol/L 氢氧化钠调 pH 值至碱性, 分层, 水层再用 85% 磷酸中和, 用甲基叔丁基醚提取 (20 mL×5), 合并有机层, 浓缩至干, 残留物加入 66 mL 异丙醚-乙醇 (5:1) 溶剂热溶, 0~5 °C 结晶, 得到 22.3 g 产品 (收率 73%), 总收率 43.3%。

托吡酯产品: 熔点 123~125 °C; $[\alpha]_D^{20} = -34.2^\circ$ ($c=0.4$, 甲醇); HPLC 测定质量分数 99.87%。
IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 382 (NH_2), 1 381 (CH_3), 1 187 (SO_2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31, 1.38 (2s, 6-, 4-, 5- CH_3), 1.44, 1.51 (2s, 6-, 2-, 3- CH_3), 3.74 (1H, dd, $J=0.8, 13.2$ Hz, H-6), 3.87 (1H, dd, $J=1.6, 13.2$ Hz, H-6), 4.16 (1H, d, $J=10.8$ Hz, H-1), 4.22 (1H, ddd, H-5), 4.27 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-3), 4.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-1), 4.57 (1H, dd, $J=7.8, 2.6$ Hz, H-4), 5.25 (2H, Br s, NH_3)。合成路线见图 1。

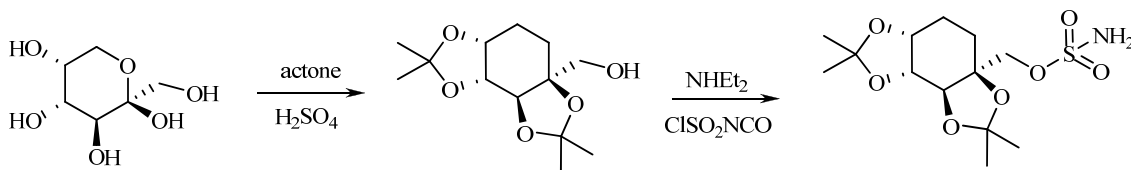


图 1 托吡酯的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of topiramate

3 讨论

本研究在参照相关文献的基础上, 以双丙酮果糖为中间体, 通过使用氯磺酸异氰酸酯与二乙胺等反应物一锅法制备托吡酯。同时对文献的合成工艺进行了改进: (1) 将反应溶剂二氯甲烷、乙腈 (药典 II 类溶剂) 等进行了替换, 使用甲基叔丁基醚 (药典 III 类溶剂) 为反应溶剂; (2) 低温 -25~-20 °C 提高至 0~5 °C; (3) 缚酸剂考察了吡啶和三乙胺, 结果发现使用吡啶能提高收率 (最后一步收率由 55% 提高至 73%); (4) 将原精制溶剂异丙醇-水改成异丙醚-乙醇, 提高了精制率。改进后的总收率为 43.3%。

本研究通过小试及放大等研究, 合成方法可行, 操作简便, 适合工业化生产。

参考文献

- [1] Maryanoff B E, Nortey S O, Gardocki J F, *et al.* Anticonvulsant *O*-alkyl sulfamates. 2,3,4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)-beta-*D*-fructopyranose sulfamate and related compounds [J]. *J Med Chem*, 1987, 30(5): 880-887.
- [2] 卓超, 程国侯. 托吡酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(11): 486-487.
- [3] 马里安诺夫 C A, 施科特 L, 索吉 K L. 一种制备氨基磺酸酯衍生物的改进方法 [P]. 中国: 92111591, 1997-09-10.
- [4] Berkner J E, Ducan S, Mills J. Process for the preparation of anticonvulsant derivatives of topiramate [P]. WO: 2004078769, 2004-09-16.
- [5] Arvai G, Garazi S, Gergely A, *et al.* Process for the preparation of topiramate [P]. US: 7414126B2, 2008-08-19.