

• 实验研究 •

右兰索拉唑的合成工艺研究

于晓玲¹, 郑志超², 梅林雨², 罗振福², 孙有光¹

1. 天津理工大学 化学化工学院, 天津 300384

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘要: 目的 对右兰索拉唑的合成工艺进行研究。方法 以 4-氯-2,3-二甲基吡啶-*N*-氧化物为起始原料, 经酰化、水解、氯代、取代反应得到兰索拉唑硫醚, 再进行不对称氧化、取代反应获得右兰索拉唑。结果 合成右兰索拉唑对映体过量值(*ee*)为 99.5%, 总收率为 21.6%。结论 改进后的工艺成本低、操作方法简单、后处理容易、收率高、产物纯度高、可用于工业放大生产。

关键词: 右兰索拉唑; 不对称氧化; 合成

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)05-0661-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.001

Synthesis technology of dexlansoprazole

YU Xiao-ling¹, ZHENG Zhi-chao², MEI Lin-yu², LUO Zhen-fu², SUN You-guang¹

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology of dexlansoprazole. **Methods** Using 4-chloro-2,3-dimethylpyridine-*N*-oxide as the starting material, dexlansoprazole was obtained after a series of chemical reactions including acylation, hydrolysis, chlorination, and substitution reaction to give dexlansoprazole sulfide, then asymmetric oxidation and substitution were carried out. **Results** The total yield with 99.5% enantiomeric excess of dexlansoprazole was up to 21.6%. **Conclusion** The improved procedure has the advantages of low cost, simple operating procedure, easy post-processing and fine yield. The purity of the product is high and can be scaled up to industrial production.

Key words: dexlansoprazole; asymmetric oxidation; synthesis

右兰索拉唑(dexlansoprazole)是由日本武田制药公司研发的,于2009年1月30日获美国FDA批准上市,用于治疗与非糜烂性胃食管返流病相关的胃灼热及不同程度的糜烂性食管炎。该药是首个设计提供分2次释药的双重控释的质子泵抑制剂类抗溃疡药^[1]。右兰索拉唑在国内无化合物专利及行政保护,具有良好的开发前景。

右兰索拉唑常见的合成方法主要有3种:(1)以2-氯甲基-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶盐酸盐为起始原料,经取代、手性氧化反应得到目标产

物。此方法中,氧化反应过程受温度影响较大,产生不易除去的砒化物杂质,纯化时需要选择柱色谱法,成本较高^[2]。(2)以2,3-二甲基吡啶为原料,通过硝化、取代、酰化、水解处理,再经不对称氧化反应获得目标产物。在不对称氧化反应中,采用邻苯二甲酸二环己酯为氧化剂,虽然终产品的杂质含量较低,但是氧化反应时间过长^[3]。(3)以4-氯-2,3-二甲基吡啶-*N*-氧化物为原料,采用取代、水解、氧化^[4-6]反应得到2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基)苯并咪唑,在碱性条件下,与三氟乙醇发生

收稿日期: 2013-08-14

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划资助项目(11JCZDJC24400)

作者简介: 于晓玲(1988—),女,在读硕士,化学工程专业,研究方向为药物合成。E-mail: yu6626983@163.com

取代反应得到目标化合物^[7]，该法成本相对较低，反应条件温和，可得到较高纯度和光学活性的目标产物，较适合于工业化生产。目前，此方法在氧化合成中间体 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基)苯并咪唑时，操作较为复杂，需先将原料 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)硫基)苯并咪唑与 *L*-(+)-酒石酸二乙酯加热到 50~60 °C 反应后，再加入钛酸异丙酯继续反应，然后降温加入 *N,N*-二异丙基乙基胺，最后加入氧化剂进行反应。而且，反应后处理时加入甲基叔丁基醚及正己烷容易出现黏稠状物，如果不在低温真空状态下保存，产品极易降解，变为黑色油状物，不利于进行下一步反应。本研究对文献方法从反应溶剂、反应投料、后处理等方面进行了优化改进。改进后的工艺操作简便，而且制得的中间体纯度较高，具有较好的稳定性，为获得高纯度的终产物提供实验依据。

1 仪器与试剂

LC1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Bruker—AV400 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); YRT—3 熔点仪 (天津大学精密仪器厂); 4-氯-2,3-二甲基吡啶-*N*-氧化物 (质量分数 99%, 上海凯赛化工有限公司); *L*-(+)-酒石酸二乙酯、钛酸异丙酯 (质量分数 98%, 北京偶合科技有限公司); 其余试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 2-乙酰氧基甲基-4-氯-3-甲基吡啶 (1) 的合成

将 100 g 4-氯-2,3-二甲基吡啶-*N*-氧化物溶于 700 mL 甲苯中，常温下向溶液中滴加 500 mL 醋酸酐，温度控制在 90~100 °C，2 h 内滴加结束后，保温搅拌 3 h，TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:4) 检测反应完毕。冷却，60 °C 减压蒸除溶剂，得到 132 g 棕色油状物 (化合物 1)，收率 79.7%。ESI-MS m/z : 199 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 5.32 (s, 2H, CH₂), 7.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, CHCl), 8.41 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, CHN)。以上数据与文献报道^[7]基本一致，故鉴定化合物 1 为 2-乙酰氧基甲基-4-氯-3-甲基吡啶。

2.2 2-羟甲基-4-氯-3-甲基吡啶 (2) 的合成

将 132 g 化合物 1 溶于 200 mL 甲醇中，冷却至 10 °C 以下，滴加 780 mL 20% 氢氧化钾水溶液，温度维持在 15 °C 以下，滴毕，持续搅拌 1 h，TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:4) 检测反应完毕。用二氯

甲烷萃取 (350 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥。滤过，滤液减压浓缩，得到 82.1 g 棕色油状物 (化合物 2)，收率 84.7%。ESI-MS m/z : 157 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.39 (s, 3H, CH₃), 5.06 (s, 2H, CH₂), 8.08 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CHCl), 8.60 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CHN)。以上数据与文献报道^[7]基本一致，故鉴定化合物 2 为 2-羟甲基-4-氯-3-甲基吡啶。

2.3 2-氯甲基-4-氯-3-甲基吡啶 (3) 的合成

将 82.1 g 化合物 2 溶于 500 mL 二氯甲烷中，冷却至 0 °C 以下，向溶液中缓慢滴加 36 mL 氯化亚砷，滴毕搅拌 1 h。TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:4) 检测反应完毕，缓慢加入 380 mL 冰水，用饱和碳酸钠水溶液调 pH 8~9，分液，水相用二氯甲烷萃取 (300 mL×3)。有机相用 900 mL 水洗涤，得化合物 3 的二氯甲烷溶液，备用。

2.4 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)硫基)苯并咪唑 (4) 的合成

将 500 mL 10% 氢氧化钠水溶液冷却至 10 °C 以下，加入 13.4 g 三乙基苄基氯化铵和 51.2 g 2-巯基苯并咪唑，搅拌 30 min。缓慢滴加化合物 3 的二氯甲烷溶液，滴毕，升温至 25~30 °C，持续保温搅拌 3 h，TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:4) 检测反应完毕。待冷却后加入二氯甲烷萃取 (250 mL×2)，合并有机相，冷却至 0 °C 析出固体，滤过得 79.8 g 白色固体 (化合物 4)。HPLC 97.3% [HPLC 条件: Inertsil ODS-3 分析柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μ m)，以乙腈 - 水 - 三乙胺 (40:60:1, 用磷酸调节 pH 7) 为流动相，检测波长 285 nm，柱温 30 °C，体积流量 0.9 mL/min。以下 HPLC 检测均按此条件进行]。mp 159.1~160.7 °C，收率 76.7%。ESI-MS m/z : 289 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.48 (s, 3H, CH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂), 7.16~7.20 (m, 2H, CH₂), 7.31 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 7.41 (t, $J=4.4$ Hz, 1H, CH), 7.62 (t, $J=4.4$ Hz, 1H, CH), 8.33 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CHN)。以上数据与文献报道^[7]基本一致，故鉴定化合物 4 为 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)硫基)苯并咪唑。

2.5 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基)苯并咪唑 (5) 的合成

1 L 四口瓶中依次加入 79.8 g 化合物 4、400 mL 甲苯、16.8 mL *L*-(+)-酒石酸二乙酯、13.1 mL 钛酸异丙酯、13.5 mL *N,N*-二异丙基乙基胺，于室温下

搅拌 3 h, 降温至 0 °C, 滴加 120 mL 80%过氧化氢异丙苯, 加毕搅拌, 温度控制在 0~5 °C, TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:1) 检测反应完毕。加入 160 mL 30%硫代硫酸钠溶液, 搅拌 10 min, 用 12.5%氨水提取有机相 (1 600 mL×3), 合并水层加热到 30 °C 搅拌 1 h, 降温至 0~5 °C, 用冰醋酸调节溶液 pH 8~9, 滤过, 用 100 mL 水洗涤, 干燥得到 59.2 g 白色固体 (化合物 5), 收率 71.2%。HPLC 98.5%, 对映体过量值 (ee 值) 为 99.5%[对映体检测 HPLC 条件: AD-H 手性柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 正己烷 - 甲醇 (85:15) 为流动相, 检测波长 254 nm, 柱温 30 °C, 体积流量 1.2 mL/min。以下 ee 值测定均按此条件进行。]; ESI-MS m/z : 305 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.37 (s, 3H, CH_3), 4.74 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, $CHCO$), 4.84 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, $CHCO$), 7.31 (m, 1H, CH), 7.32 (m, 1H, CH), 7.25 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, $CHCl$), 7.62 (m, 1H, CH), 7.62 (m, 1H, CH), 8.25 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CHN), 11.52 (s, 1H, NH)。以上数据与文献报道^[7]基本一致, 故鉴定化合物为 5 为 2-(((4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基)苯并咪唑。

2.6 右兰索拉唑的合成

依次将 146.3 g N,N -二甲基乙酰胺、50.4 g 三氟乙醇、45.2 g 叔丁醇钾加入到 1 L 反应瓶中, 搅拌, 升温至 60~70 °C, 加入 59.2 g 化合物 5, 反应 6 h, TLC 以醋酸乙酯 - 正己烷 (1:1) 检测反应完毕。向反应液中加入 300 mL 冰水, 用 280 mL 10%冰醋酸调 pH 8~9, 搅拌 30 min, 滤过得 72.8 g 白色固体。将此固体溶于 210 mL 醋酸乙酯中, 滴加 385 mL 正己烷, 析出固体, 滤过, 室温真空干燥得到 56.7 g 白色固体。HPLC 99.7%, ee 值为 99.8%, 收率 80.2%, mp 139.5~141.9 °C, $[\alpha]_D^{20} = +181.7^\circ$ 。ESI-MS m/z : 370 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.23 (s, 3H, CH_3), 4.36 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.71 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, $CHSO$), 4.82 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, $CHSO$), 7.25 (m, 1H, CH), 7.31 (m, 1H, CH), 7.50 (m, 1H, CH), 7.51 (m, 1H, CH), 6.66 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, $CHCO$), 8.33 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, CHN), 11.37 (s, 1H, NH)。以上数据与文献报道^[7]基本一致, 故鉴定该化合物为右兰索拉唑。

本合成工艺路线总收率 21.6%, 文献收率为 9.2%^[7], 合成路线见图 1。

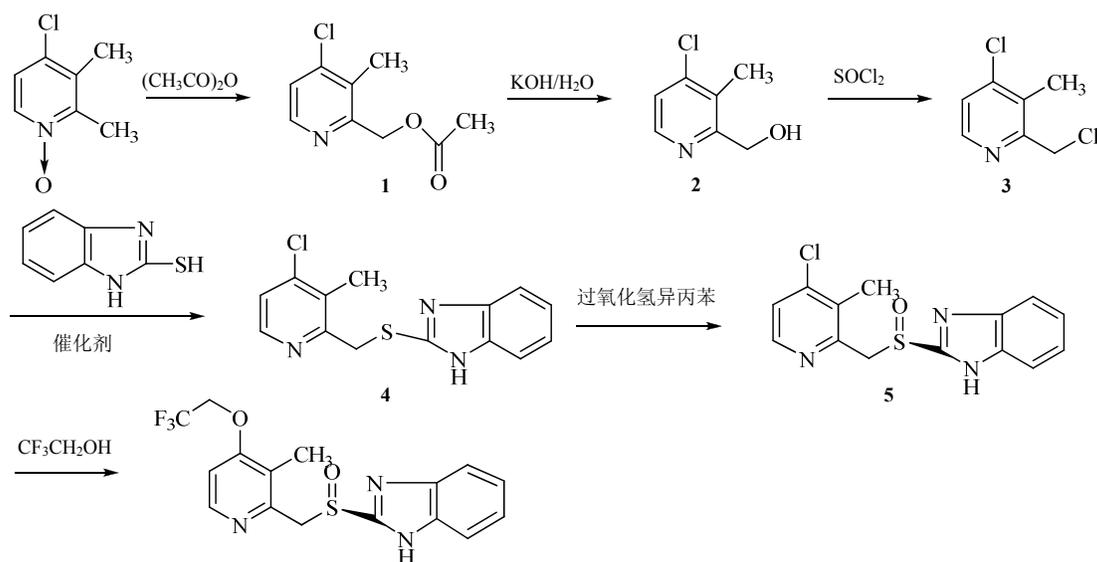


图 1 右兰索拉唑的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of dexlansoprazole

3 讨论

在不对称氧化过程中, 按照专利报道的方法进行重复, 后处理滴加甲基叔丁基醚及正己烷产生了棕黄色黏稠状固体, 纯度较低, 而且在常温下, 产

品极易变为黑色油状物。通过分析化合物 4 的理化特性, 结构中苯并咪唑的酸性质子可以与碱反应生成盐, 尝试向反应体系中加入碱水溶液萃取, 发现调 pH 值后得到了白色粉末状固体, 而且该固体不会出

现变色的现象, 具有较好的稳定性。相比氢氧化钠、三乙胺水溶液, 选择用氨水萃取, 得到了更高纯度和收率的产物。

专利报道中不对称氧化过程起始反应投料时将催化剂 *L*-(+)-酒石酸二乙酯、钛酸异丙酯、*N,N*-二异丙基乙基胺进行分步投入, 操作复杂, 通过对反应机制进行分析^[8], 尝试将原料和催化剂一次性投入, 后处理用氨水萃取、调 pH 值后得白色固体, 产品收率达到 71.2% (文献收率 47.3%^[7])。此工艺操作简单、产品收率高, 而且后处理也避免了使用甲基叔丁基醚及正己烷, 降低了生产成本, 更有利于工业化生产。

三氟乙醇与化合物 **4** 在碱性条件下合成右兰索拉唑, 曾尝试了不同的碱 (氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钾), 使用氢氧化钾、氢氧化钠时, 可以得到目标产物, 但目标产物的收率都较低, 可能是与生成的水分增大有关。最后选用碱性较强的叔丁醇钾, 产物收率提高, 而且反应时间较短。

综上, 改进后的合成工艺反应条件温和, 成本降低, 操作简单, 适合工业化生产。

参考文献

- [1] 邢爱敏. 用于胃食管反流症状的药物右兰索拉唑 [J]. 药学进展, 2010, 34(8): 377-378.
- [2] 杜有国, 宗在伟, 陈祥峰. *R*-(+)-兰索拉唑的合成研究 [J]. 化工时刊, 2010, 7(24): 17-18, 24.
- [3] 金荣庆, 刘树芳, 陈小玲. *R*-兰索拉唑的合成 [J]. 中南药学, 2011, 9(9): 667-669.
- [4] Raju M N, Kumar N U, Reddy B S, *et al.* An efficient synthesis of dexlansoprazole employing asymmetric oxidation strategy [J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52(42): 5464-5466.
- [5] 高珊, 曾庆乐, 唐红艳, 等. 钛催化不对称硫醚氧化合成手性药物 [J]. 化学进展, 2010, 22(9): 1760-1766.
- [6] Attolino E, Lucchini V. Process for the preparation of dexlansoprazole [P]. US: 8198455B2, 2012-06-12.
- [7] 江苏豪森医药集团有限公司. 制备右兰索拉唑的方法 [P]. 中国: 102108077A, 2011-06-29.
- [8] Zeng Q L, Tang H Y, Zhang S, *et al.* Enantioselective sulfide oxidation catalyzed by 2,10-camphanediol derived titanium complex and its mechanism [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(8): 1435-1439.