

## 镇痛药喷他佐辛的合成工艺改进

刘 丽<sup>1</sup>, 王 陈<sup>2\*</sup>, 柳立新<sup>1</sup>, 季婷婷<sup>1</sup>(<sup>1</sup>安徽医学高等专科学校, 合肥 230601; <sup>2</sup>阜阳职业技术学院, 阜阳 236031)

**摘要** 研究喷他佐辛的合成新工艺。以3,4-二甲基吡啶和苄基氯为起始原料,经季铵化、格式加成/还原/成盐一锅法、环合、常压氢化、烷基化、精制得到目标化合物喷他佐辛。改进后的工艺操作简单,总收率达到8.4%(以3,4-二甲基吡啶的摩尔质量计),产物纯度达到99.97%,该合成路线适合工业化生产。

**关键词** 喷他佐辛;工艺改进;一锅法合成

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2018)05-0568-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180508

引用本文 刘丽,王陈,柳立新,等.镇痛药喷他佐辛的合成工艺改进[J].中国药科大学学报,2018,49(5):568-571.

Cite this article as: LIU Li, WANG Chen, LIU Lixin, et al. Improved synthesis of analgesic pentazocine[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(5): 568-571.

## Improved synthesis of analgesic pentazocine

LIU Li<sup>1</sup>, WANG Chen<sup>2\*</sup>, LIU Lixin<sup>1</sup>, JI Tingting<sup>1</sup><sup>1</sup>Anhui Medical College, Hefei 230601; <sup>2</sup>Fuyang Institute of Technology, Fuyang 236031, China

**Abstract** A new synthetic process of pentazocine has been developed. Starting from 3,4-dimethylpyridin and benzyl chloride, via quaternarization, Grignard reaction addition/reduction/salt, cyclization, hydrogenation, alkylation and recrystallization, pentazocine were obtained in a total yield of 8.4% (with a molar mass of 3,4-dimethylpyridin), with purity greater than 99.97%. The improved synthetic route is suitable for industrial production.

**Key words** pentazocine; improved synthesis; one-pot synthesis

This study was supported by the Projects of Outstanding Young Talents in Colleges and Universities (No. gxyqZD2016499)

喷他佐辛(pentazocine, **1**), 化学名为1,2,3,4,5,6-六氢-顺式-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-甲撑-3-苯并吡啶辛因-8-醇, 是第一个临床应用的阿片受体激动/拮抗型镇痛剂, 能提供包括吗啡、杜冷丁等阿片样药物相接近的镇痛作用, 胃肠外给药产生快速强烈的镇痛作用, 起作用时间比吗啡、杜冷丁短; 中枢抑制作用轻, 特别是在呼吸抑制和恶心呕吐方面都比其他阿片样药物轻; 没有低血压反应, 药物依赖性比其他阿片样药物小, 不影响情绪; 该药半衰期适中, 其适宜的半衰期适用于各种手术, 手术后作用迅速消除; 可肌肉注射、皮下注射、静脉注射、泵入等多种途径给药。喷他佐辛临

床药用形式为消旋体, 故本研究对其消旋体的合成工艺进行优化和改进, 以期为该药的工业化生产提供参考。

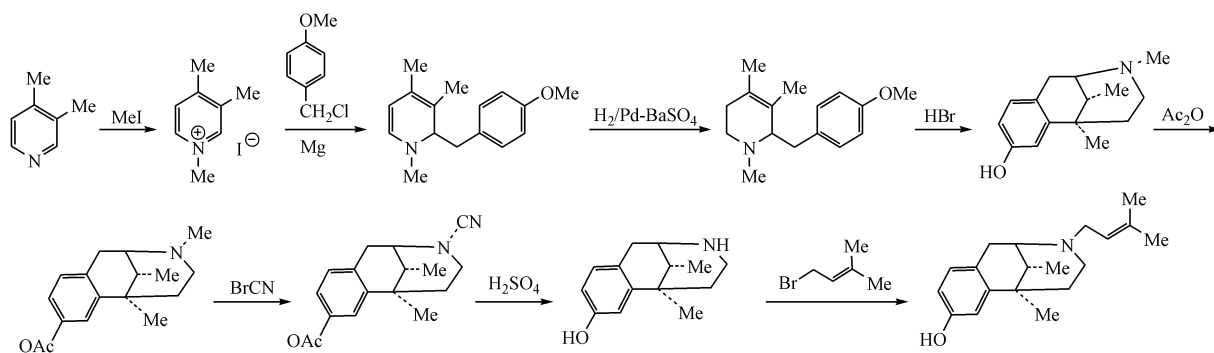
文献报道的有关喷他佐辛的合成路线主要有两条: 1) 以3,4-二甲基吡啶和碘甲烷为起始原料, 经季铵化得1-苄基-3,4-二甲基吡啶碘化物, 与对甲氧基苄基氯化镁进行格氏加成、硫酸钡-Pd氢化还原得1-苄基-6-(4-甲氧苄基)-4,5-二甲基-1,2,3,6,4H-吡啶草酸盐, 后经氢溴酸环合得1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苄基-苯并吡啶辛因-8-醇氢溴酸盐, 再经乙酰化保护、溴乙腈取代、硫酸水解得1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲

收稿日期 2018-07-02 \*通信作者 Tel:13705513786 E-mail:3304780050@qq.com

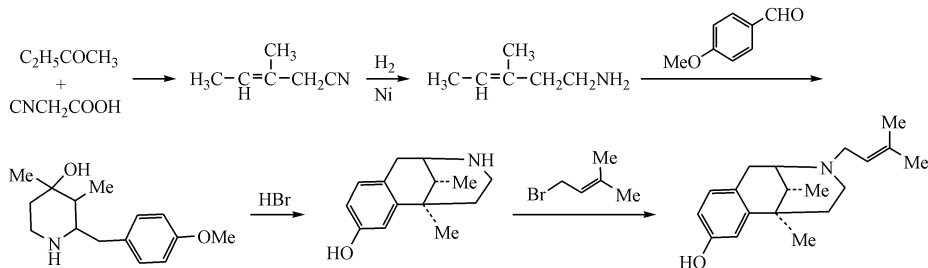
基金项目 高校优秀青年人才支持计划资助项目(No. gxyqZD2016499)

撑-3-苯并吡辛因-8-醇,最后与1-溴-3-甲基-2-丁烯烷基化得喷他佐辛<sup>[1-2]</sup>,见路线1。2)以丁酮和氰基乙酸为起始原料在乙酸铵催化下缩合,经镍催化氢化还原得3-甲基戊-3-烯胺,与对甲氧基苯甲醛环合得2-对甲氧基苄基-3,4-二甲基-4-羟基哌啶,进一步与氢溴酸回流环合、去甲基制得1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苯并吡辛因-8-醇,再与1-溴-3-甲基-2-丁烯烷基化得喷他佐辛<sup>[3-6]</sup>,见路线2。文献[1-2]反应步骤长,总收率极低,仅0.3%,且用到剧毒试剂碘甲烷与溴乙腈,文献[3-6]反应过程中产生大量的树脂状物质,严重影响产品质量。本研究对文献[1-2]报道的路线进行了工艺改进:以3,4-二甲基吡啶(2)和苄基氯(3)为起始原料,在甲苯中回流经季铵化反应制

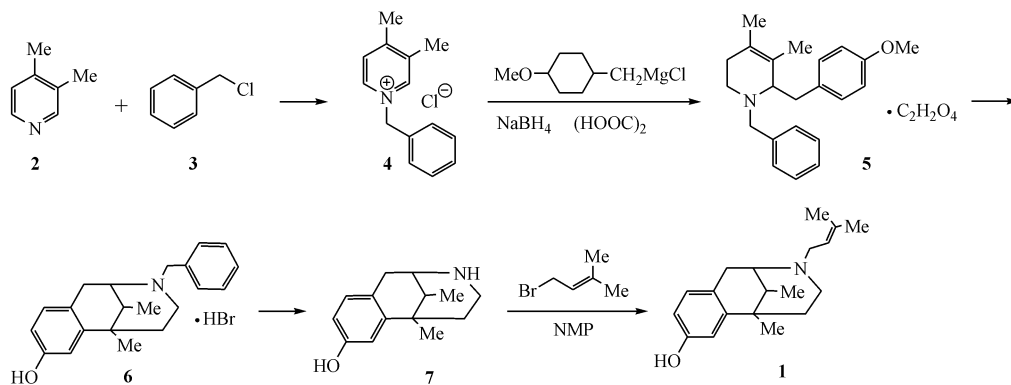
得中间体1-苄基-3,4-二甲基吡啶氯化物(4),化合物4与对甲氧基苄基氯化镁二甲基四氢呋喃溶液经格氏加成、硼氢化钠还原及与草酸成盐一锅法制得中间体1-苄基-6-(4-甲氧基苄基)-4,5-二甲基-1,2,3,6-4H-吡啶草酸盐(5),化合物5在氢溴酸溶液中环合制得中间体1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苄基-3-苯并吡辛因-8-醇氢溴酸盐(6),化合物6在甲酸中用10% Pt/C常压氢化制得中间体1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苯并吡辛因-8-醇(7),化合物7和1-溴-3-甲基-2-丁烯在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中用三乙胺作缚酸剂进行烷基化反应制得喷他佐辛粗品,最后用丙酮精制得目标物喷他佐辛(1)。总收率为8.4%(以3,4-二甲基吡啶计),见路线3。



Scheme 1 Synthesis of pentazocine by Route 1



Scheme 2 Synthesis of pentazocine by Route 2



Scheme 3 Improved synthetic route to pentazocine

## 1 材料

### 1.1 试剂

3,4-二甲基吡啶(上海榕柏生物技术有限公司,纯度>98%);苄基氯(武汉华邦化学新材料有限公司,纯度>98%);1-溴-3-甲基-2-丁烯为工业品(南京恒旺生物医药有限公司,纯度>95%),其余所用试剂均为市售分析纯。

### 1.2 仪器

化合物熔点采用XRJ-3熔点仪测定(温度未经校正);红外吸收光谱采用Anton Paar MCP 200光谱仪测定; $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR谱采用Bruker AV-600核磁共振仪测定(内标为TMS);质谱采用Agilent1100 SL-型离子阱质谱仪测定。

## 2 合成方法

### 2.1 1-苄基-3,4-二甲基吡啶氯化物(4)的制备

搅拌下,将3,4-二甲基吡啶(2)448 g(4.18 mol)溶于乙二醇单甲醚1500 mL中,加入苄基氯(3)530 g(4.18 mol),回流6 h,过滤;固体用乙二醇单甲醚1000 mL洗涤,105℃干燥,得白色固体(4)803 g,收率82%,mp 213~216℃,HPLC法检测纯度为99.97%[色谱条件:苯基键合色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),以0.05 mol/L乙酸铵(冰乙酸调pH至4.5)-乙腈为流动相(体积比80:20),检测波长226 nm,流速:1.0 mL/min,柱温:40℃]。MS( $m/z$ ):234.1[M+H] $^{+}$ 。

### 2.2 1-苄基-6-(4-甲氧苄基)-4,5-二甲基-1,2,3,6-4H-吡啶草酸盐(5)的制备

$\text{N}_2$ 保护,将化合物4 243.0 g(1.04 mol)、1.0 mol/L对甲氧基苄基氯化镁二甲基四氢呋喃溶液1 L加入反应瓶中,0~5℃反应4 h,升至室温,加入乙酸乙酯800 mL与含氯化铵75 g的水溶液800 mL,搅拌15 min,静置,水层用乙酸乙酯200 mL洗涤,合并有机相减压浓缩至干,向其中加入甲醇550 mL,硼氢化钠42.6 g(1.12 mol)及水180 mL,40~45℃搅拌3 h,减压浓缩至干,剩余物加入乙酸乙酯500 mL、水500 mL,静置,有机层用10%磷酸600 mL萃取,水层用NaOH调pH>10,乙酸乙酯500 mL萃取,减压浓缩至干,向其中加入丙酮250 mL及草酸37.5 g(0.29 mol),0~5℃搅拌5 h,过滤后,60℃干燥,得白色固体(5)61.8 g,

收率27.7%,mp:154~155℃,纯度98.32%(HPLC归一法,方法同上)。

### 2.3 1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苄基-3-苯并吡辛因-8-醇氢溴酸盐(6)的制备

化合物5 70.56 g(0.171 mol)、40%氢溴酸420 mL,加热回流过夜,反应完毕,减压浓缩至干,加甲醇210 mL回流1 h,再室温搅拌3 h过滤,80℃干燥,得淡褐色固体(6)37.53 g,收率56.3%,mp:257~259℃,纯度99.07%(HPLC归一法,方法同上)。MS( $m/z$ ):308.4[M+H] $^{+}$ 。

### 2.4 1,2,3,4,5,6-6H-6,11-二甲基-2,6-甲撑-3-苯并吡辛因-8-醇(7)的制备

化合物6 7.56 g(19.5 mmol)、DMF 500 mL, $\text{H}_2$ 置换3次,55℃常压氢化反应5 h,反应完毕,过滤,减压浓缩至干,加氨水搅拌1 h,过滤,80℃干燥,得白色固体(7)3.65 g,收率86.3%,mp:231~233℃,纯度98.16%(HPLC归一法,方法同上)。MS( $m/z$ ):218.3[M+H] $^{+}$ 。

### 2.5 1,2,3,4,5,6-六氢-顺式-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-甲撑-3-苯并吡辛因-8-醇(1,喷他佐辛)的制备

化合物7 3.65 g(12.2 mmol)、NMP 50 mL溶解,加入三乙胺1.85 g(15.8 mmol)与1-溴-3-甲基-2-丁烯2.35 g(15.8 mmol),60℃反应9 h,反应完毕,加入氨水调pH>10,再加入水50 mL,0~5℃搅拌2 h,过滤,固体用丙酮重结晶,80℃干燥,得白色固体(1,喷他佐辛)1.72 g,收率76.3%,mp:147~149℃,纯度99.97%(HPLC归一法,方法同上)。元素分析:测定值[C79.71%、H9.63%、N4.95]。MS( $m/z$ ):286.2[M+H] $^{+}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(600 MHz,TMS) $\delta$ :1.07(s,CH<sub>3</sub>-CH,3H),1.55(s,CH<sub>3</sub>-C-,3H),1.86、1.93(s,(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=,6H),1.4~3.6(m,CH<sub>2</sub>×2,CH,5H),3.9~4.1(m,NCH<sub>2</sub>×2,4H),5.46(s,N-CH,1H),6.87~7.28(m,苯环,3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ :156.2、140.9、139.5、127.6、122.3、113.7、111.6、57.1、50.9、44.9、38.1、37.6、34.5、25.6、23.9、21.7、17.6、12.3。IR(KBr) $\delta$ :3421( $\nu_{\text{OH}}$ )、1760( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ )、1406( $\nu_{\text{CH}}$ )、1286( $\nu_{\text{OH}}$ )、1168( $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ )、1069( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ )。

## 3 结果与讨论

本研究综合文献报道,在摸索试验的过程中,设

计了一条全新的合成路线,经5步反应制备目标化合物喷他佐辛,总收率8.4%(以3,4-二甲基吡啶计)。其中,中间体4采用新型溶剂乙二醇单甲醚,处理简单,纯度高;中间体5采用一锅法,同时选用硼氢化钠作还原剂,条件温和,差向异构体含量为0.6%;中间体6环合后采用直接浓缩后打浆的方法析出结晶,后处理简单;喷他佐辛的合成采用新型的NMP作溶剂与三乙胺做缚酸剂,有效避免了O-烷基化和季铵化副产物的产生,产品纯度99.97%。路线所用试剂均属于常规试剂,操作简便,后处理简单,反应条件温和,为工业化生产奠定了基础。

#### 参 考 文 献

- [1] Cosman A, Feliciano WC, Wolff M. Pentazocine ulcers[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1977, **59**(2): 255-259.
- [2] Yang X, Zhai H, Li Z. Enantiocontrolled synthesis of ( - )-9-epi-pentazocine and ( - )-aphanorphine [J]. *Org Lett*, 2008, **10**(12): 2457-2460.
- [3] Muhammad N, Bley KR. Prodrugs and methods of making and using the same: WO, 2008070149[P]. 2008-06-12.
- [4] Hori M, Iwamura T, Imai E, et al. Synthesis and analgesic activity of sulfurcontaining morphinans and related compounds[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1989, **37**(5): 1245-1248.
- [5] Hirano T, Oguri K, Yoshimura H. Synthesis and pharmacological activity of sulfate conjugates at 6-position of N-substituted normorphine derivatives[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1991, **39**(8): 2000-2004.
- [6] Fujimura H, Hori M, Masuda T, et al. Benzazocine derivatives: US, 3686167[P]. 1969-10-02.
- [1] Cosman A, Feliciano WC, Wolff M. Pentazocine ulcers[J]. *Plast*

#### · 本 刊 讯 ·

### 《中国药科大学学报》编辑部召开工作会议

9月25日,学报编辑部邀请了长期参与并支持本刊工作的部分编委和优秀审稿人,召开了一个简短的工作会议。本刊执行主编尤启冬教授主持并做了重要讲话。

首先,尤主编感谢各位编委和专家对学报工作的支持,并就本次会议的目的和主旨提出如下三点:一、感谢专家对学报审稿的无私奉献,希望就指导作者提高论文的写作水平以及文章的科学性、可读性方面提出更加具体的审稿意见。二、尤主编恳请各位编委、专家能在各种学术场合,帮助宣传和推荐《中国药科大学学报》,并能就会议的主题或者报告人的研究方向为编辑部组稿或者推荐审稿人。三、希望各位教授能就各自学科领域的热点话题为本刊撰稿,一方面作为自身研究工作的总结,同时也提升中青年学者在国内药学相关领域的显示度。

随后,编辑部主任邹栩编审向与会专家汇报了近期学报编辑部的工作以及获奖情况,期刊数字化、国际化方面的进程,以及当前期刊发展面临的问题和挑战,希望各位编委和专家继续支持学报的工作,为刊物的发展群策群力。

最后,参会的编委和专家均对参与学报工作过程发现的问题提出具体、中肯的意见和建议,纷纷并表示今后将在各种学术活动中帮忙宣传和推广学报,为刊物的组稿、审稿发挥更大的作用。

本次会议简短而富有成效,会议取得圆满成功。

(本刊编辑部)