

医药及中间体

比沙可啉的合成工艺研究

张军辉¹, 刘英华¹, 李金岭², 李洪玉², 姜申德^{1*}

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 河北康泰药业有限公司, 河北 沧州 061000)

摘要: 以 2-吡啶甲醛为起始原料, 在浓硫酸催化下, 与苯酚缩合得到 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷和 2,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷, 利用二者在乙酸乙酯中溶解度的差别, 分离得到 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷, 用氢氧化钠转变得到酚钠盐后, 经乙酰化得到比沙可啉。其结构经核磁共振氢谱确证, 纯度经液相色谱分析为 99%。改进后的合成工艺操作简便, 收率可达 58%。

关键词: 4',4''-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷; 比沙可啉; 乙酰化反应

中图分类号: R975+.3 文献标志码: A 文章编号: 1009-9212(2012)02-0030-03

Synthesis of Bisacodyl

ZHANG Jun-hui¹, LIU Ying-hua¹, LI Jin-ling², LI Hong-yu², JIANG Shen-de^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Hebei Kangtai Pharmaceutical Co., Ltd. Cangzhou 061000, China)

Abstract: Pyridine-2-aldehyde (**2**) was reacted with phenol (**3**) in the presence of concentrated sulfuric acid to give a mixture of 4,4'-dihydroxy-diphenyl-(2-pyridyl)-methane (**4**) and 2,4'-dihydroxy-diphenyl-(2-pyridyl)-methane (**5**). **4** was isolated from the mixture with purity of 99% (LC) due to its low solubility in ethyl acetate and was transformed to sodium salt with sodium hydroxide. Further acetylation of the sodium salt gave the title compound bisacodyl (**1**) in overall yield of 58%, that the structure was confirmed by ¹H NMR.

Key words: 4,4'-dihydroxy-diphenyl-(2-pyridyl)-methane; bisacodyl; acetylation

1 前言

比沙可啉(Bisacodyl, **1**) 化学名为 4,4'-(2-吡啶亚甲基)-二苯酚二乙酸酯, 是由德国勃林格格翰集团开发的通便剂, 1952 年首次在德国上市, 临床用于缓解便秘和促进肠道排空。本品通过与肠黏膜直接接触, 刺激感觉神经末梢, 引起肠反射性蠕动增加而导致排便^[1-2]。

比沙可啉(**1**)的合成已有报道^[3-10], 一般的合成方法是: 以 2-吡啶甲醛(**2**)作为起始原料, 与苯酚(**3**)缩合, 反应完毕, 用碳酸钠调 pH 值至 7, 抽滤, 干燥得到 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷(**4**)和邻位异构体 2,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-

甲烷(**5**), 使用乙醇反复重结晶得到 **4**, 收率仅 25% (以 **2** 计)^[4]; 化合物 **4** 再经乙酸钠/醋酐乙酰化得到 **1**。也有文献^[7]报道化合物 **4** 和邻位异构体 **5** 不经分离, 直接进行乙酰化反应, 然后重结晶分离得到 **1**。

避免生成邻位异构体的合成方法也有报道^[8]: 以 4,4'-二甲氧基二苯基乙腈和 2-溴吡啶为原料, 经亲核取代得到 4,4'-二甲氧基二苯基-(2-吡啶)-乙腈, 然后在回流下, 用 48% 氢溴酸水解氰基、脱掉甲基, 得到 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-乙酰胺, 然后在碳酸钾水溶液中加热回流脱羧后, 得到化合物 **4**, 在醋酐和吡啶中进行乙酰化得到

作者简介: 张军辉(1986-), 男, 河南信阳人, 硕士研究生, 研究方向: 药物化学。(E-mail: zhangjunhui@tju.edu.cn)

联系人: 姜申德, 教授, 博士生导师, 主要从事药物化学研究工作。(E-mail: jianggroup@tju.edu.cn)

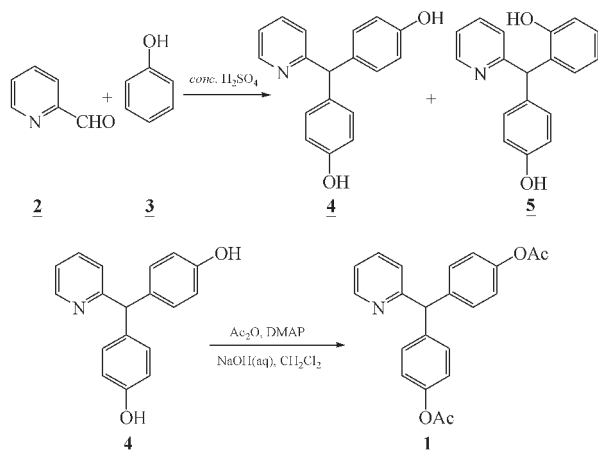
收稿日期: 2012-04-12

1. 该方法操作复杂, 原料不易得, 不适合工业化生产。

笔者参考文献^[3-10], 以 2-吡啶甲醛(2)为起始原料, 与苯酚(3)缩合得到化合物 4 和邻位异构体 5, 利用二者在乙酸乙酯中溶解度的差别, 分离得到化合物 4; 然后把 4 转化成酚钠盐, 在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下, 采用两相反应的方法, 使用醋酐对其酚羟基进行乙酰化得到 1, 2 步反应总收率为 58%。

2 实验部分

2.1 合成路线



2.2 仪器与试剂

仪器: Reichert-Thermovar 熔点仪 (温度未经校正, 奥地利 Reichert 公司)、Bruker Avance 500MHz 核磁仪 (四甲基硅烷为内标, 德国 Bruker 公司)、Laballiance PC-2000 型高效液相色谱仪 (天津市兰博实验仪器设备有限公司)。

试剂: 所用试剂均为 AR。

2.3 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷(4)的合成

冰浴条件下, 将 13.00 mL (243.88 mmol) 浓硫酸加至 500 mL 三口烧瓶中。搅拌下加入 24.00 g (255.02 mmol) 苯酚, 缓慢滴加 8.00 mL (84.03 mmol) 2-吡啶甲醛, 1 h 滴加完毕。室温搅拌 1 h, 冰浴条件下, 加入约 200 mL 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 7。搅拌 2 h, 加入 40 mL 乙酸乙酯, 搅拌 10 min。抽滤, 干燥得到 15.02 g 白色固体 4, 收率 64%, m.p.244~246°C (文献^[4]值: 248~250°C)。纯度 95% [LC 法: 色谱柱 Kromasil KC-181545 C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-水

(v:v=60:40), 检测波长 254 nm, 流速 1 mL/min]。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ: 5.40 (1H, s), 6.66 (4H, d, *J*=8.6 Hz), 6.95 (4H, d, *J*=8.5 Hz), 7.14~7.20 (2H, m), 7.68 (1H, td, *J*=7.7 Hz, *J*=1.9 Hz), 8.48 (1H, d, *J*=4.8 Hz), 9.21 (2H, s)。

2.4 比沙可啉(1)的合成

将 12.00 g (43.27 mmol) 4, 2 mol/L 的 80 mL 氢氧化钠溶液, 10.00 mg (0.082 mmol) DMAP 和 90 mL 二氯甲烷加至 500 mL 圆底烧瓶中, 搅拌 10 min 后加入 16.00 mL (169.26 mmol) 醋酐, 室温搅拌 0.5 h, 静置分层。有机相用蒸馏水洗 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到的粗品再用乙醇重结晶, 得 13.96 g 白色固体 1, 收率 90%, m.p.132~133°C (文献^[9]值: 134~136°C)。纯度 99% [LC 法: 色谱柱 Kromasil KC-181545 C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-水 (v:v=70:30), 检测波长 264 nm, 流速 1 mL/min]。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 2.28 (6H, s), 5.66 (1H, s), 7.02 (4H, d, *J*=8.6 Hz), 7.10 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.13~7.16 (1H, m), 7.17 (4H, d, *J*=8.5 Hz), 7.61 (1H, td, *J*=7.7 Hz, *J*=1.8 Hz), 8.59 (1H, d, *J*=4.8 Hz)。

3 结果与讨论

3.1 4,4'-二羟基二苯基-(2-吡啶)-甲烷(4)的合成

吡啶甲醛(2)和苯酚(3)在浓硫酸催化下缩合得到化合物 4 和邻位异构体 5, 二者性质相似不易分离。按照文献^[3-6]的方法, 反应毕调 pH 至 7, 抽滤干燥得到化合物 4 和 5 的混合物, 采用重结晶的方法得到化合物 4, 收率仅 25%。笔者研究对这一步反应的后处理方法进行改进, 反应毕调 pH 至 7, 加入乙酸乙酯, 反应中生成的邻位异构 5 全部溶在乙酸乙酯中, 而化合物 4 在乙酸乙酯中溶解的很少, 抽滤后得到纯净的化合物 4, 收率可达 64%。

3.2 比沙可啉(1)的合成

文献^[3-10]报道: 化合物 4 在乙酸钠和醋酐的条件下乙酰化, 得到 1, 在该合成方法中, 醋酐既是乙酰化试剂又是反应溶剂, 用量大, 反应收率低。笔者尝试过把化合物 4 转变成酚钠盐, 然后加入二氯甲烷和醋酐, 醋酐不论采取滴加或直接加入的方法, 均有单乙酰化的产物生成, 反应后得到的是比

沙可啶和单乙酰化产物的混合物。加入DMAP做催化剂,没有单乙酰化的产物,原料能完全转化为单一的产物比沙可啶(**1**)没有单乙酰化的产物,得到的是单一的产物,收率可达90%。

4 结 论

使用2-吡啶甲醛为原料,经2步反应,以58%的总收率得到比沙可啶(**1**),产品经¹H NMR表征,根据文献^[11-13]方法,高效液相分析产品纯度99%,反应方法简洁高效,现在已经用于中试生产。

参考文献:

- [1] Roth W, Beschke K. Pharmacokinetics and laxative effect of bisacodyl following administration of various dosage forms [J]. *Arzneimittel-forsch*, 1988, 38: 570-574.
- [2] Manabe N, Cremonini F, Camilleri M, et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(9), 930-936.
- [3] Karl D. Improvements in or relating to the preparation of 4,4'-dihydroxy-diphenyl-pyridyl-methanes: GB, 730243 [P]. 1953-03-17.

- [4] Pala G, Crescenzi E, Bietti G. A new synthesis of 4,4'-dihydroxydiphenyl (2-pyridyl)methane [J]. *Tetrahedron*, 1968, 24(2): 619-624.
- [5] Kottler A. Certain 4,4'-disubstituted-diphenyl-pyridyl methanes and process: US, 2764590[P]. 1956-09-25.
- [6] 李锦玉, 俞有平, 戴荣, 等. 比沙可啶的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 1993, 24(2): 53-54.
- [7] 张奕华, 候秀清, 黄赐福. 比沙可啶合成工艺研究[J]. *中国药师*, 1999, 2(1): 7-8.
- [8] Buzas A. Process for preparation of 4,4'-diacetoxy-diphenyl 2-pyridyl methane: US: 2827465[P]. 1958-03-18.
- [9] 夏泽宽, 左金福. 比沙可啶的合成工艺改进[J]. *山东医药工业*, 2002, 21(3): 1.
- [10] 单世明, 安鲁凡, 余书勤, 等. 比沙可啶的合成工艺改进[J]. *现代应用药学*, 1996, 13(6): 30-31.
- [11] Metwally F H, Abdelkawy M, Naguib I A. Development and validation of three stability-indicating methods for determination of Bisacodyl in pure form and pharmaceutical preparations [J]. *J AOAC Int*, 2007, 90(1): 113-127.
- [12] 王卉, 杜春波, 沈立, 等. RP-HPLC法测定比沙可啶片剂含量及有关物质[J]. *药学进展*, 2005, 29(12): 565-568.
- [13] 袁志江, 李晓红. HPLC法测定比沙可啶肠溶片的有关物质[J]. *中国药事*, 2009, 23(8): 799-800.

(上接第26页)

2) 化合物 **12a**、**12e**、**12g**、**12k** 对鳞翅目昆虫-粘虫具有较好的杀虫活性,有效成分100 mg/L剂量下,它们对鳞翅目害虫粘虫的致死率均达到100%;而对豆蚜、红蜘蛛杀虫活性为零。

3) 除 **12g** 外,所合成化合物在100 mg/L剂量下,对同翅目叶蝉和蚕豆蚜,无明显活性。

4) 除 **12i** 外,所合成化合物在500 mg/L剂量下,对红蜘蛛无明显活性。

参考文献:

- [1] Nauen R, Bretschneid E T. New modes of action of insecticides [J]. *Pesticide Outlook*, 2002, 13(6): 241-245.
- [2] Narahashi T. Nerve membrane ion channels as the target site of insecticides[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2002, 2(4): 419-432.
- [3] Dekeyser M A. A acaricide Mode of Action [J]. *PestManag Sci*, 2005, 61(2): 103-110.
- [4] Lahm G P, Stevenson T M, Selby T P, et al. in: *ProceedinGS (Abstracts) of Eleventh IUPAC international congress of Pesticide [J]. Chemistry*, 2006, 6-11: 21.
- [5] 柴宝山, 林丹, 刘远维, 等. 新型邻甲酰胺基苯甲酰胺类杀

虫剂的研究进展. *农药*, 2007, 46(3): 148-153.

- [6] 柴宝山, 杨吉春, 刘长令. 新型邻苯二甲酰胺类杀虫剂的研究进展[J]. *精细化工中间体*, 2007, 37(1): 1-8.
- [7] Lahm G P, Selby T P, Freuenberger J H, et al. Insecticidal an thranilic diamides: a new class of potent ryanodine receptor activators[J]. *Biorg Med Chem Lett*, 2005, 15(22): 4 898-4 906.
- [8] Liu A P, Ou X M, Huang M Z, et al. Synthesis and insecticidal activities of novel oxime ether pyrethroids [J]. *Pestic Manage Sci*, 2005, 61: 166-170.
- [9] Liu A P, Wang X G, Ou X M, et al. Synthesis and fungicidal activities of novel bis (trifluoromethyl) phenyl-based strobilurins [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 6 562-6 566.
- [10] Liu A P, Wang X G, Chen C, et al. The discovery of HNPC-A3066: a novel strobilurin acaricide [J]. *Pestic Manage Sci*, 2009, 65: 229-234.
- [11] 李洋, 李淼, 柴宝山. 新型杀虫剂氟虫酰胺[J]. *农药*, 2007, 46(3): 148-153.
- [12] 刘长令. 2008年公开的新农药品种[J]. *农药*, 2009, 48(1): 60-60.
- [13] 胡志彬, 柳爱平. 邻甲酰胺基苯甲酰胺类农药研究概述[J]. *农药研究与应用*, 2009, 13(4): 1-5.