

液,测定 TTS-12 的含量,结果平均含量为 0.068 02%(质量百分数),RSD=1.43%(n=6)。

2.4.4 加样回收率实验 取已知含量的原药材粉末(批号:20021012)4份,精密称定。向其中3份中加入对照品溶液,加入量分别为0.2686、0.3306、0.4132mg,分别按2.3项下方法制得供试品溶液并测定含量,计算平均回收率为95.07%,RSD=3.02%。

2.5 样品测定 取3批原药材粉末(批号:20021012、20021016、20021108),精密称定,按2.3项下方法制备得供试品溶液,每份样品测定3次,按外标法计算得到3个批号刺蒺藜全草中 TTS-12 的含量(质量百分数)分别为0.06861%、0.06774%、0.07046%,平均含量(质量百分数)为0.06894%,RSD=2.02%(n=3)。

3 讨论

目前刺蒺藜中皂苷类成分的含量测定方法报道较少,只报道过薄层扫描法^[4]。TTS-12 为螺甾烷型皂苷,仅在200nm处有弱的末端吸收,无专一显色剂,采用紫外检测操作条件须十分严格,噪音和其他糖类成分对结果影响较大,灵敏度低。蒸发光散射检测器不受流动相组成的干扰,不要求被测主成分有特定的化学结构,可用于对皂苷类等不挥发性成

分进行检测。

TTS-12 为白色针状结晶,难溶于水、乙酸乙酯、石油醚,微溶于甲醇、丙酮、苯、氯仿,溶于热含水乙醇、氯仿-甲醇混合溶剂。基于 TTS-12 的溶解特性,在提取分离时,我们采用70%乙醇回流将其从蒺藜全草中提取出来,然后利用 TTS-12 难溶于水和乙酸乙酯的性质,先用水洗去极性较大的无机盐、多糖、蛋白质和甾甾皂苷等水溶性成分,再用乙酸乙酯溶解叶绿素、鞣质等极性较小的成分,最后用微孔滤膜滤除甲醇不容的成分和固体杂质。

[参考文献]

- [1] Bedir E, Khan IA. New steroidal glycosides from the fruits of *Tribulus terrestris* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12):1699-1701.
- [2] 刘杰,陈海生,徐一新,等. 中药刺蒺藜化学成分的研究[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(2):221-222.
- [3] Xu YX, Chen HS, Liang HQ, et al. Three new saponins from *Tribulus terrestris* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(6):545-550.
- [4] 王艳,陆蕴如. 刺蒺藜中皂苷的含量测定的研究[J]. 药物分析杂志, 1991, 11(2):70-73.

[收稿日期] 2004-06-28

[修回日期] 2004-09-25

[本文编辑] 尹茶

• 实验研究 •

格辟龙的合成方法改进

An improved synthesis method for gepirone

叶光明¹, 吴秋业², 黄晓瑾³, 姜云云², 廖洪利², 俞世冲²

(1. 解放军第102医院药械科, 常州 213003; 2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433; 3. 解放军第85医院药剂科, 上海 200052)

[摘要] 目的:改进新型抗恐慌症药物格辟龙的合成方法。方法:以氰基乙酸乙酯为起始原料,先制得关键中间体4,4-二甲基-2,6-哌啶二酮,再通过一系列反应最终合成格辟龙。结果和结论:改进的合成路线在常规条件下易于控制,终产物收率(86%)及产品纯度(>98.5%)均符合要求,适用于工业化生产。

[关键词] 格辟龙;4,4-二甲基-2,6-哌啶二酮;氰基乙酸乙酯;合成

[中图分类号] R 971 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0223-02

恐慌症(panic attacks)^[1]临床上通常定义为患者频繁感觉到恐怖袭击。在恐慌症发作的10min内会出现一系列典型的症状,包括呼吸短促、窒息、心悸或心跳加速、胸闷、盗汗、昏厥、眩晕、头重脚轻、恶心、害怕死亡或害怕失去精神控制。格辟龙(gepirone)及其盐类制剂能较好地缓解这种恐慌症^[2,3]。

格辟龙,化学名为4,4-二甲基-1-[4-[4-(2-噻啶基)-1-哌嗪基]丁基]-2,6-哌啶二酮(I)。文献^[4]报道的合成格辟龙方法是由氰基乙酸乙酯为其始原料,制得2,2-二甲基-戊二酸酐,进而制得关键中间体4,4-二甲基-2,6-哌啶二酮,用尿嘧啶先硫化再甲基化,进而在氧氯化磷作用下2-氯-4-硫甲基噻啶与无水哌嗪反应后还原生成关键中间体2-噻啶基哌嗪,最后再用1,4-二溴丁烷为桥梁通过取代反应连接2个中间体

合成目标化合物,共13步反应,过程烦琐,且需要钯、镍等催化剂。我们在此基础上进行改进并设计图1所示的合成方法。

1 仪器和试剂

MP-21型熔点测定仪(温度计未经校正),日本Yamato公司;MOD-1106型元素分析仪;270-50型红外光谱仪,日本Hitachi公司;KBr压片测定;Spectrospin AC-P300型磁共振仪,瑞士Bruker公司,以C₆D₆、DMSO-d₆、CDCl₃为溶剂,所有试剂均购自上海化学试剂公司。

[作者简介] 叶光明(1976-),男(汉族),硕士生,药师。

E-mail: shygm8@hotmail.com; Tel: 021-25070382

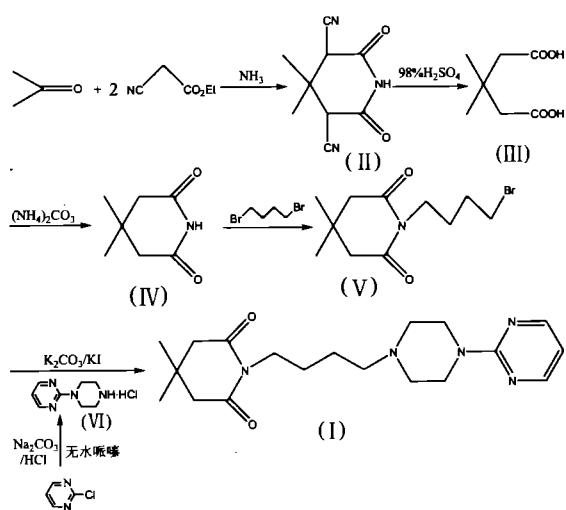


图 1 设计合成路线

2 方法和结果

2.1 4,4-二甲基-3,5-二氰基-2,6-哌啶二酮(II)的合成 称取丙酮 58 g 和氰基乙酸乙酯 226 g 加到含 NH₃ 32 g 的无水乙醇中,0℃搅拌 48 h,过滤,干燥后得白色固体(II) 166 g。产率:86%,m. p. 206~208℃(文献^[4]值 204~205℃)。

2.2 3,3-二甲基戊二酸(III)的合成 取 30 g 白色固体(II),缓慢滴加 98%的浓硫酸 75 ml,橙黄色溶液搅拌 12 h,得乳白色稠状溶液,缓慢加入 75 ml 水,逐渐加热至 150℃,放出气泡,反应至溶液澄清,停止加热,放冷析出固体。再加入 75 ml 水,过滤:(1)所得的固体溶于 75 ml 乙酸乙酯,过滤除去不溶物,得乙酸乙酯溶液;(2)所得的滤液用 200 ml 乙酸乙酯萃取 3 次,合并(1)、(2),乙酸乙酯溶液用 20 ml 饱和食盐水洗 2 次,再用 10 ml 蒸馏水洗 1 次,无水硫酸钠干燥,回收乙酸乙酯得晶体(III) 18.47 g,产率:62%。m. p. 99~101℃(文献^[4]值 103~104℃)。元素分析:测量值为 C 51.66%, H 7.51%(计算值为 C 52.5%, H 7.5%)。

2.3 4,4-二甲基-2,6-哌啶二酮(IV)的合成 取上述固体(III) 16 g 加热熔融,磁力搅拌,在温度 180℃时加入 3 g 碳酸铵,继续升温至 200℃,熔融后分批加入碳酸铵 40 g,反应完毕将所得固体用乙酸乙酯重结晶,得针状晶体(IV) 10.78 g,产率:76.5%。m. p. 133~135℃。

2.4 4,4-二甲基-1-(4-溴代丁基)-2,6-哌啶二酮(V)的合成 称取晶体(IV) 7 g, K₂CO₃ 14 g,量取乙腈 100 ml,加入 250 ml 三颈瓶中,机械搅拌,80℃回流,滴加含二溴丁烷 10.5 g 的乙腈溶液,反应 16 h,TLC 跟踪反应完毕后,过滤,滤液浓缩得黄色油状物(V) 12.4 g,产率:90%。

2.5 2-嘧啶基哌嗪盐酸盐(VI)的合成 在四颈瓶中加入无水哌嗪 21.5 g(0.25 mol),无水 Na₂CO₃ 8 g,加入 100 ml 水,插 100℃温度计、空气冷凝管,机械搅拌,水浴锅加热 50~65℃,分次加入 2-氯嘧啶(购自浙江台州恒丰医药化工有限

公司) 11.4 g(0.1 mol),加入完毕,反应 2 h,缓慢冷却至 35℃,过滤,滤液用乙酸乙酯 100 ml 萃取 3 次,无水硫酸镁干燥,旋转蒸发仪回收乙酸乙酯至浓缩液,用 4 mol/L 的盐酸酸化,分层,分液,水层放冷,析出白色固体,过滤,干燥,得白色固体(VI) 13.3 g,产率:65%。m. p. 253~255℃。

2.6 4,4-二甲基-1-[4-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]丁基]-2,6-哌啶二酮(I)合成 称取黄色油状物(V) 11 g(0.04 mol),和白色固体(VI) 8.02 g(0.04 mol),加入碳酸钾 16.6 g(0.12 mol)和碘化钾 1.5 g 于乙腈 400 ml 中 80℃搅拌回流,TLC 跟踪反应(氯仿:甲醇=12:1)。反应 20 h 后过滤去除碳酸钾,浓缩乙腈(近干),加入乙酸乙酯回流,滤掉不溶物,乙酸乙酯层水洗,硫酸镁干燥,浓缩乙酸乙酯,加入乙醚,出现浑浊,置于冰箱过夜,过滤,滤饼用乙醚洗,烘干,即得白色固体(II) 12.4 g。产率:86%,m. p. 99~102℃(文献^[4]值约 97~99℃),纯度大于 98.5%。¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99(6H, s, 2CH₃); 2.38(4H, t, 2CH₂); 3.68(6H, m, CH₂); 2.29(2H, t, CH₂); 1.45(4H, m, 2CH₂); 2.50(4H, t, 2CH₂); 8.33(2H, d, CH); 6.60(H, t, CH)。

3 讨论

文献^[4]报道的合成方法中,由中间体(III)到中间体(IV)采用两步反应,中间产物 2,2-二甲基-戊二酸酐需经蒸馏纯化,而其容易在冷凝管里凝固堵塞冷凝器,两步反应收率为 67.6%。我们采用碳酸铵与中间体(III)反应直接得到中间体(IV),收率达到 76.5%,质量达到药用标准,缩短合成路线,提高收率,适合工业生产。文献^[4]报道的中间体(VI)的合成,方法较为复杂,要用到钯、镍等催化剂,处理较为麻烦,还会带来环境污染,所用碘甲烷价格不菲。我们采用无水哌嗪与 2-氯嘧啶在水为溶剂的环境中反应,操作简便,所用试剂便宜,收率也不低。但本改进方法容易产生 1,4-二(2-嘧啶基)哌嗪副产物,需要进一步优化条件。

实验中还发现,2.4 项下反应的反应液可不加处理直接进入下一步反应,不影响反应产物的纯度。

【参考文献】

[1] Kurtz N, Newton RE, Temple DL Jr. Use of gepirone for preparing pharmaceutical compositions for alleviation of panic disorders[P]. European Patent; No. 0301239A2. 1988-06-23.
 [2] Sheehan DV. Current concepts in psychiatry: panic attacks and phobias[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(3): 156-158.
 [3] Wilson JH, Taylor PJ, Robertson G. The validity of the SCL-90 in a sample of British men remanded to prison for psychiatric reports[J]. *Br J Psychiatry*, 1985, 147(3): 400-403.
 [4] Temple DL Jr. 2-[4-(4,4-dialkyl-2,6-piperidinedion-1-yl)butyl]-1-piperazinyl pyriminines[P]. United States Patent; No. 4423049. 1983-12-27.

【收稿日期】 2004-08-23

【修回日期】 2004-09-23

【本文编辑】 尹 茶