

曲尼司特合成

毛羽 冯森 张天 朱丽惠

西安岳达生物科技股份有限公司 陕西西安 710077

摘要: 以 3, 4-二甲氧基肉桂酸和邻氨基苯甲酸甲酯为原料, 利用氯化亚砷将 3, 4-二甲氧基肉桂酸制备成 3, 4-二甲氧基肉桂酰氯, 然后与邻氨基苯甲酸甲酯进行酰化反应, 得到曲尼司特甲酯, 再经 NaOH 进行酯水解、重结晶, 得到纯品曲尼司特, 解决了 3, 4-二甲氧基肉桂酸溶解性差的问题, 同时也避免使用高沸点溶剂, 提高了反应效率, 也避免了使用缩合剂, 减少固废的产生。最终产品曲尼司特纯度大于 99%。

关键词: 曲尼司特; 氯化亚砷; 溶解性

曲尼司特对支气管哮喘和过敏性鼻炎等症均有较好的预防和治疗效果。其毒性较小、作用持久, 生物利用度高, 对中枢神经系统无副作用^[1]。其在烧伤创面愈合, 多发型瘢痕疙瘩, 糖尿病性硬肿病, 病毒性心肌炎 [2-5] 等方面也已经开展深入研究。

1 合成线路

图 1 为合成线路, 以 3, 4-二甲氧基肉桂酸 (RGS) 和邻氨基苯甲酸甲酯 (BJA) 为起始原料, RGS 通过酰氯化得到 QN-1。QN-1 和 BJA 在低温氮气保护下, 三乙胺做缚酸剂, 在二氯甲烷中对接得到 QN-2, QN-2 在乙醇中用 NaOH 溶液水解, 得到粗品 QN-0, 再经乙醇重结晶精制得纯品曲尼司特。

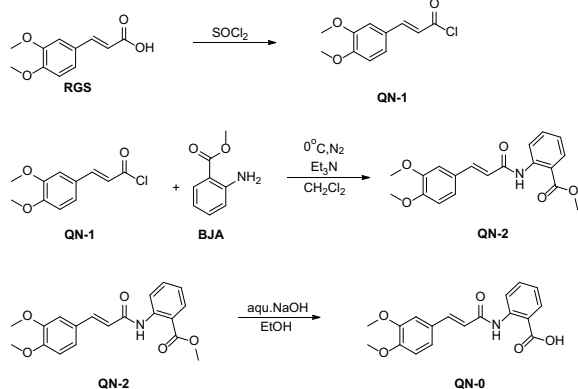


图 1: 合成线路

1.1 3, 4-二甲氧基肉桂酰氯 (QN-1) 的合成

将 3, 4-二甲氧基肉桂酸 8.0g 加入 100mL 单口瓶中, 缓慢加入氯化亚砷 24.0g, 加装回流管, 并放置干燥管, 回

流反应 2 小时, TLC 跟踪反应完毕后, 旋除溶剂, 并用二氯甲烷 40mL × 3, 带走残留氯化亚砷和其分解杂质, 得到固体 8.6g, 粗品得率 98.7%, 可直接用于下一步。

展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 10:1;

显色: 254nm 紫外灯。

1.2 曲尼司特甲酯 (QN-2) 的合成

将邻氨基苯甲酸甲酯 5.7g, 三乙胺 7.4g 溶于 45mL 二氯甲烷中, 氮气保护, 冰浴降温至 0°C 后, 开始滴加溶于 18mL 二氯甲烷中的 QN-1 8.6g。滴完后可升至室温, 继续反应 4 小时。TLC 跟踪反应完毕后, 旋除反应溶剂, 用甲醇 20 mL × 3, 带走残留的二氯甲烷。

按理论得率计算, 应得 13g 左右产物, 将此 13g 产物溶于 65mL 甲醇中, 并缓慢滴入 13g (~20%) 氯化亚砷, 回流反应 2 小时, 反应结束后, 降至室温, 过滤, 滤饼烘干得 11.1g QN-2, 得率 85%, 母液加水萃取后, 回收 3, 4-二甲氧基肉桂酸甲酯, 水解后, 可重复使用。

展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1;

显色: 254nm 紫外灯;

核磁图谱: 见附件 1。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.82 (1H, s); 8.47 (1H, dd); 7.96 (1H, dd); 7.64 (1H, ddd); 7.58 (1H, d); 7.38 (1H, d); 7.25 (1H, d); 7.21 (1H, ddd); 7.01 (1H, d); 6.83 (1H, d); 3.89 (3H, s); 3.85 (3H, s); 3.81 (3H, s)。

1.3 曲尼司特 (QN-0) 的合成

将 QN-2 7.8g 溶于乙醇 70mL 中。然后加入 0.9g 氢氧化钠溶于 4g 水的水溶液, 室温反应 2 小时, TLC 跟踪反应完

毕后。反应液加入 6M 盐酸调 pH 至 3-4，旋除有机溶剂后，冷却，过滤，烘干得 QN-0 7.3g 粗品。7.3g 粗品溶于 10mL 乙醇中重结晶，得到淡黄色晶体曲尼斯特纯品 6.9g，纯品得率 92%。

展开剂：二氯甲烷：甲醇 =10:1；

紫外：254nm 紫外灯；

核磁图谱：见附件 2。

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ: 13.60 (1H, s); 11.29 (1H, s); 8.64 (1H, dd); 8.02 (1H, dd); 7.62 (1H, ddd); 7.58 (1H, d);

7.39 (1H, d); 7.26 (1H, dd); 7.17 (1H, ddd); 7.00 (1H, d); 6.80 (1H, d); 3.84 (3H, s); 3.81 (3H, s). M.P.: 210°C.

2 结果与讨论

2.1 曲尼斯特合成图谱分析

2.1.1 曲尼斯特结构解析

曲尼斯特结构如图 2 所示。

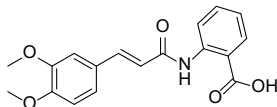


图 2：曲尼斯特结构

2.1.2 曲尼斯特甲酯 HPLC 图谱

图 3 为曲尼斯特甲酯 HPLC 图谱，通过曲尼斯特甲酯 (QN-2) 的合成过程中，在甲醇中加入氯化亚砷来去除 3, 4-二甲氧基酰氯部分水解为 3, 4-二甲氧基肉桂酸的杂质，过滤后送 HPLC 检测结果如下，纯度在 97% 以上。曲尼斯特甲酯 HPLC 检测方法，水：乙腈：磷酸缓冲液 =45:50:5，流速：1.0mL/min。梯度如表 1 所示：

表 1：曲尼斯特甲酯 HPLC 检测梯度

时间	水	乙腈	磷酸缓冲液
0	45	50	5
5	20	75	5
10	10	85	5
15	5	90	5
20	0	95	5

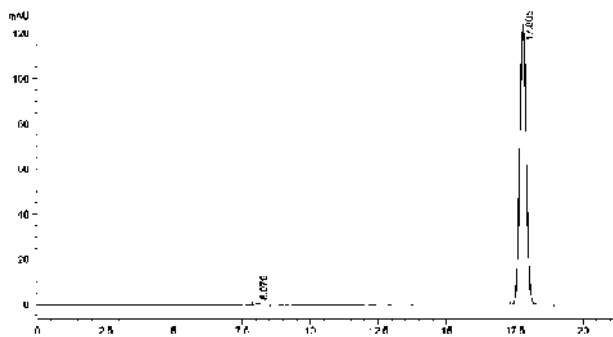


图 3：曲尼斯特甲酯 HPLC 图谱

2.1.3 曲尼斯特 HPLC 图谱

图 4 为曲尼斯特 HPLC 图谱，甲酯水解后，再经过乙醇重结晶后送 HPLC 检测结果如下，纯度在 99% 以上。HPLC 检测方法，水：乙腈：磷酸缓冲液 =40:50:10，流速：1.0mL/min。梯度如表 2 所示：

表 2：曲尼斯特 HPLC 检测梯度

时间	水	乙腈	磷酸缓冲液
0	45	50	10
15	35	55	10

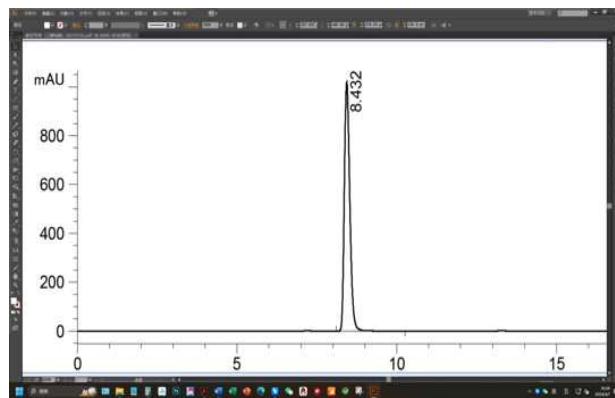


图 4：曲尼斯特 HPLC 图谱

2.1.4 曲尼斯特熔点图谱

曲尼斯特重结晶后送检做熔点，相关数据如图 5 所示。三支样品同时进行检测，平均熔点为 210°C，与文献报道熔点在 207~210°C 一致。

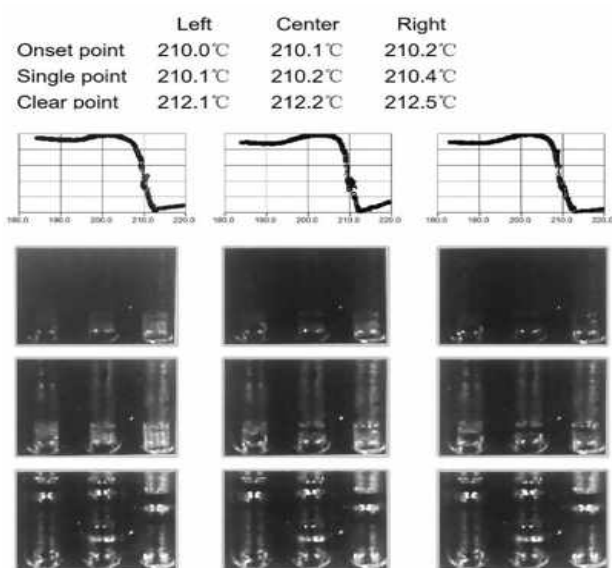


图 5: 曲尼司特熔点图谱

3 结果讨论

此线路重点解决现有工艺路线中存在的两个问题: 第一, 因为 RGS 溶解性差, 做成酰氯以后, 溶解性问题得到

解决, 也就解决了因原料溶解性差, 需要选择 DMF 类溶剂的问题, 这类溶剂的后处理产生的有机废液处理比较麻烦; 第二, 通过优化反应条件, 解决了 QN-1 和 BJA 反应过程中, 部分 QN-1 自身转化为 RGS 的问题, 采用在甲醇中补入 SOCl₂ 的方式, 将 RGS 转化为对应甲酯, 后面通过重结晶除去, 并对甲酯进行纯化回收, 可继续使用, 降低成本。

参考文献:

- [1] 张珩. 曲尼司特合成路线图解 [J]. 现代应用药学, 1992, 9 (06) :266.
- [2] 吴琛. 曲尼司特治疗烧伤患者增生性瘢痕的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2019, 12 (06) .
- [3] 孙泽宇. 口服曲尼司特治疗多发型瘢痕疙瘩的疗效观察 [D]. 大连医科大学, 2023.
- [4] 孙敏. 曲尼司特治疗糖尿病性硬肿病的临床研究 [D]. 南京医科大学, 2018.
- [5] 文纯, 谢圭等. 曲尼司特抑制病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的作用 [J]. 中国当代儿科杂志. 2016, 18(5) :446-454.