

# 消旋正丁基苯酐拆分方法的改进

刘长鹰<sup>1</sup>, 王丙林<sup>1</sup>, 宋灵杰<sup>1</sup>, 于普<sup>1</sup>, 杨启<sup>1</sup>, 史磊<sup>2</sup>, 齐永斌<sup>2</sup>, 郭小丰<sup>1</sup>

(1. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北石家庄 050051;

2. 石药集团高科医药科技开发有限公司, 河北石家庄 050051)

**摘要:**对消旋正丁基苯酐的化学拆分方法进行了改进,提高了终产物的光学纯度和总收率。方法如下:先将消旋正丁基苯酐在氢氧化钠水溶液中开环、酸化,再与拆分试剂——左旋 $\alpha$ -苯乙胺反应得到2个非对映异构体胺盐的混合物,然后用丙酮和左旋 $\alpha$ -苯乙胺的混合溶液重结晶,得到左旋正丁基苯酐的左旋 $\alpha$ -苯乙胺盐,酸性条件下将其解离并环合,减压蒸馏得到左旋正丁基苯酐,并通过对比实验确定了最优化的工艺条件。改进后的拆分方法有效抑制了左旋正丁基苯酐的左旋 $\alpha$ -苯乙胺盐在重结晶过程中的热分解,提高了产物左旋正丁基苯酐的光学纯度(>99% ee)和总收率(>25%)。

**关键词:**消旋正丁基苯酐;拆分;左旋 $\alpha$ -苯乙胺;重结晶

中图分类号:O621.3;TQ463

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2010)12-0060-03

## Improvement of optical resolution of dl-*n*-butylphthalide

LIU Chang-ying<sup>1</sup>, WANG Bing-lin<sup>1</sup>, SONG Ling-jie<sup>1</sup>, YU Pu<sup>1</sup>, YANG Qi<sup>1</sup>, SHI Lei<sup>2</sup>,  
QI Yong-bin<sup>2</sup>, GUO Xiao-feng<sup>1</sup>

(1. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang 050051, China;

2. CSPC Shijiazhuang Gaoke Medical Technology Development Co., Ltd., Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract:** Chemical resolution of dl-*n*-butylphthalide is improved to increase the optical purity and yield of the end product. The method is as follows: dl-*n*-butylphthalide opens ring in solution of sodium hydroxide and then is acidized with hydrochloric acid. ( $\pm$ )-2-(1-hydroxypentyl)benzoic acid is obtained, which then reacts with *L*- $\alpha$ -phenylethylamine to give the corresponding diastereoisomeric amine salts. The amine salts are recrystallized with acetone/*L*- $\alpha$ -phenylethylamine mixed solution to give *L*- $\alpha$ -phenylethylamine amine of *L*-*n*-butylphthalide, and subsequently convert to *L*-*n*-butylphthalide via acidification, cyclization and vacuum distillation. The optimal conditions are determined by the comparative study. Thermal decomposition of *L*- $\alpha$ -phenylethylamine amine of *L*-*n*-butylphthalide in the process of recrystallization is restrained, and the yield (>25%) and optical purity (>99% ee) of the desired product are increased.

**Key words:** dl-*n*-butylphthalide; resolution; *L*- $\alpha$ -phenylethylamine; recrystallization

消旋正丁基苯酐(恩必普)是我国第3个拥有自主知识产权的化学药物,也是世界上专门用于治疗脑血管病的化学新药<sup>[1]</sup>。研究表明,正丁基苯酐的左旋体与右旋体在抗血小板凝集功能方面有显著差异,前者可以显著改善脑缺血后微循环障碍,且可以明显降低激动剂引起的小板凝集作用,而后者则无明显作用。左旋正丁基苯酐在芹菜籽挥发油中的质量分数仅为0.17%,分离纯化后的收率低。目前已有多种获得左旋正丁基苯酐的方法报道。Thomas B等<sup>[2]</sup>以环糊精衍生物为手性固定相,用毛细管气相色谱法直接拆分正丁基苯酐对映体。邹汉法<sup>[3]</sup>以多糖化合物的苯基氨基甲酸酯类衍生物或苯甲酸酯类衍生物为手性固定相,采用液相色谱法直接拆分正丁基苯酐对映体。杨靖华<sup>[4]</sup>以光学纯手性胺作为拆分剂,用化学拆分法间接拆分正

丁基苯酐对映体。徐更等<sup>[5]</sup>采用 $\beta$ -甲氧基咪唑硼烷作催化剂、硼烷为还原剂对邻戊酰基苯甲酸酯进行不对称还原,进而得到左旋正丁基苯酐。Ramachandran P V等<sup>[6]</sup>用(-)-二异松蒎基氯硼烷对2-戊酰基苯甲酸甲酯进行不对称诱导环合生成左旋正丁基苯酐。以上获得左旋正丁基苯酐的方法主要有适用范围窄、成本高、光学纯度低等缺点。为此笔者参考文献[4]的方法,对消旋正丁基苯酐的化学拆分方法进行了改进。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂与仪器

消旋正丁基苯酐,自制(按照文献[7]的方法,化学纯度99.5%);氢氧化钠、甲基叔丁基醚、盐酸、无水硫酸钠、左旋 $\alpha$ -苯乙胺、丙酮、正己烷,均为市

收稿日期:2010-07-03

基金项目:国家“863”高技术研究发展计划项目(2002AA2Z);国家“863”高技术研究发展计划项目(2004AA2Z3860);河北省科技厅博士基金(05547008D-5);河北省科学技术研究与发展计划项目(05276423D);石家庄市科学技术研究与发展计划项目(2003ED620001)

作者简介:刘长鹰(1978-),男,博士,副高级工程师,主要从事药物合成方面的研究,0311-87891858, flychem@163.com。

售分析纯试剂。美国 Agilent 公司 HP1100 型液相色谱仪;美国 phenomenex 公司 Luna C18 (2) 液相色谱柱。

## 1.2 实验方法

参考文献[4]中消旋正丁基苯酐的化学拆分方法:先将消旋正丁基苯酐(1)在氢氧化钠水溶液中开环,然后酸化,得到开环产物(2)的溶液,之后与左旋 $\alpha$ -苯乙胺(3)形成 2 个非对映异构体胺盐的混合物,即化合物(4)和化合物(5),然后将二者用丙酮重结晶 2 次得到左旋正丁基苯酐(6)的左旋 $\alpha$ -苯乙胺盐(4),再将该胺盐解离,在酸性条件下重新环合得到左旋正丁基苯酐(6)。反应式如图 1 所示。

笔者在实验中发现,采用该法进行正丁基苯酐的拆分,产物(6)的收率和光学纯度难以同时达到理想结果。经分析认为,造成拆分结果不理想的主要原因是当重结晶温度偏低时,2 个非对映异构体胺盐化合物(4)和化合物(5)在丙酮中的溶解度差异不足以使二者很好地分离,而温度过高又容易导致化合物(4)分解后环合生成化合物(6),留在丙酮中无法单独分离,从而影响收率。

基于此,笔者对这一拆分方法进行了改进,利用可逆反应的平衡移动原理,使用丙酮与一定量的

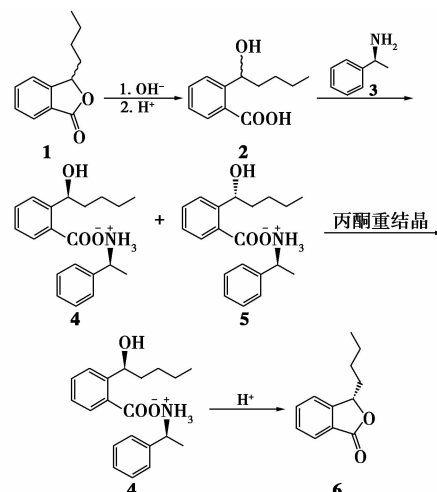


图 1 消旋正丁基苯酐的拆分方法

左旋 $\alpha$ -苯乙胺(3)的混合溶液在高于 40℃ 的温度下对化合物(4)和化合物(5)的混合物进行重结晶,使化合物(4)的热分解反应逆向进行,从而抑制了该反应的发生,进而提高了化合物(6)的收率及其光学纯度。

### 1.2.1 (±)-2-(1-羟戊基)苯甲酸(2)的制备

在 5 L 反应瓶中,投入化合物(1) 190.24 g (1.00 mol),去离子水 1 000 mL,氢氧化钠 60.0 g (1.50 mol),搅拌 20 min,固体完全溶解。将体系

(上接第 59 页)

而游离态  $\text{Al}_2\text{O}_3$  含量的多少,是影响 Co 在该体系中能否形成活性中心的重要原因。

## 3 结语

①以拟薄水铝石为铝源制得新型 FCC 硫转移剂,不同硫转移剂的吸附性能顺序为: $S_0-1 > S_0-2 > S_0-3 > S_0-4 > S_0-5$ ;且当  $\text{Al}/(\text{Al} + \text{Mn} + \text{M}^{2+}) = 0.25$ 、 $\text{Co}/\text{Mn} = 0.3$  时,氧化吸附脱硫效果较好;

②采用酸胶溶法制得的硫转移剂,通过 FT-IR、XRD 验证 Mn、Co 都具有脱硫的性能,且分别形成硫酸盐;混合氧化物是具有良好的性能的新型硫转移剂。

## 参考文献

- [1] Corma A, Palomares A E, Rey F. Optimization of SO<sub>x</sub> additives of FCC catalysts based on MgO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mixed oxides produced from hydrotalcites[J]. Appl Catal B, 1994, 4: 29-43.
- [2] Jae L S, Jun H K, Jung S Y, et al. Regenerable MgO-based SO<sub>x</sub> removal sorbents promoted with cerium and iron oxide in RFCC[J]. Ind Eng Chem Res, 2005, 44: 9973-9978.
- [3] Wang J A, Chen L F, Li C L. Roles of cerium oxide and the reducibility and recoverability of the surface oxygen species in the CeO<sub>2</sub>/MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> catalysts[J]. J Mol Catal, 1999, 139: 315-323.

- [4] Cheng W P, Yu X Y, Wang W J, et al. Synthesis, characterization and evaluation of Cu/MgAlFe as novel transfer catalyst for SO<sub>x</sub> removal[J]. Catal Commun, 2008, 9: 1505-1509.
- [5] Polato C M S, Rodrigues A C C, Monteiro J L F, et al. High surface area Mn, Mg, Al-spinels as catalyst additives for SO<sub>x</sub> abatement in fluid catalytic cracking units[J]. Ind Eng Chem Res, 2010, 49: 1252-1258.
- [6] Pereira H B, Polato C M S, Monteiro J L F, et al. Mn/Mg/Al-spinels as catalysts for SO<sub>x</sub> abatement influence of CeO<sub>2</sub> incorporation and catalytic stability[J]. Catal Today, 2010, 149: 309-315.
- [7] 钱明生, Awad A N, 谭乐成, 等. 脱硫催化剂的酸法制备及性能研究[J]. 华东理工大学学报, 1997, 23(2): 182-186.
- [8] 朱仁发, 王思珏, 李承烈, 等. 酸法 Ce-Mg-Al-Fe-O 脱硫添加剂的活性及性能研究[J]. 石油学报: 石油加工, 2001, 17(2): 18-23.
- [9] 崔秋凯, 冉晓丽, 许孝玲, 等. FCC 镁铝尖晶石硫转移剂的脱硫效果及稳定性研究[J]. 石化技术与应用, 2008, 26(6): 536-540.
- [10] 蒋文斌, 冯维成, 谭映临, 等. RFS-C 硫转移剂的试生产及工业试用[J]. 石油炼制与化工, 2003, 34(12): 21-25.
- [11] Polato C M S, Henriques C A, Neto A A. Synthesis, characterization and evaluation of CeO<sub>2</sub>/Mg, Al-mixed oxides as catalysts for SO<sub>x</sub> removal[J]. J Mol Catal A, 2005, 241: 184-193.
- [12] Wang J A, Li C L. SO<sub>2</sub> adsorption and thermal stability and reducibility of sulfates formed on the magnesium-aluminate spinel sulfur-transfer catalyst[J]. Applied Surface Science, 2000, 161: 406-416. ■

加热至 85℃,控温搅拌反应 4 h。停止加热,将体系降温至 10℃,加入甲基叔丁基醚 1 700 mL,而后继续降温至 -6 ~ -3℃,控温缓慢滴加 4N 盐酸,边滴边搅拌,当体系 pH 略低于 3.0 时,停止加酸。迅速分相,水相分别用 600 mL × 2 的甲基叔丁基醚萃取 2 次,合并有机相,用 5℃ 的 400 mL 去离子水洗涤一次,0℃ 下用无水硫酸钠干燥,过滤,得到化合物(2)的溶液。

1.2.2 (-)-2-(1-羟戊基)苯甲酸- $\alpha$ -左旋苯乙胺盐(4)和(-)-2-(1-羟戊基)苯甲酸- $\alpha$ -左旋苯乙胺盐(5)的混合物的制备

将上一步得到的化合物(2)的溶液于 -5 ~ 0℃ 加入左旋  $\alpha$ -苯乙胺(3) 57.1 g(0.47 mol),控温搅拌 5 min,然后于 -20℃ 左右放置 12 h 以上,过滤得到白色固体盐化合物(4)和化合物(5)的混合物,室温下真空干燥,称重为 137.0 g(0.42 mol)。

1.2.3 (-)-2-(1-羟戊基)苯甲酸- $\alpha$ -左旋苯乙胺盐(4)的重结晶纯化

在 3 L 反应瓶中,投入 1 100 mL 丙酮和 75.6 g(0.62 mol)左旋  $\alpha$ -苯乙胺(3),开启搅拌并加热,当体系温度位于 55 ~ 60℃ 时,将上述化合物(4)和化合物(5)的混合物 137 g(0.42 mol)一次性迅速投入到瓶中,快速搅拌,同时控制上述温度范围不变,10 ~ 15 min 后停止搅拌,冷却至室温后于 -5 ~ 0℃ 下密封保存过夜。过滤,用 3 × 50 mL 的冷丙酮洗涤滤饼,得到化合物(4)的白色固体 103.3 g(0.416 mol),收率 31.4% (以消旋正丁基苯酞计)。

1.2.4 左旋正丁基苯酞(6)的制备

将 103.3 g(0.42 mol)上述精制的化合物(4)投入 100 L 反应釜中,再投入 600 mL 甲基叔丁基醚和 400 mL 去离子水,开启搅拌,然后缓慢加入 145 mL 3N 盐酸,加毕继续搅拌 60 min,用 pH 试纸测试体系的 pH 为 3 左右。此刻停止搅拌,静置片刻,分出有机相,用 300 mL 水洗涤一次,减压蒸馏除去有机溶剂和残留的水,得到化合物(6)的粗品。将粗品继续减压蒸馏,收集 120 ~ 150℃/0.665 kPa 馏分,得到具有强烈芹菜香气的无色油状液体 51.7 g(0.27 mol),为化合物(6)的纯品,化学纯度 99.4%,光学纯度 99.6% ee,总收率(以消旋正丁基苯酞计算)为 27.2%。

## 2 结果与讨论

### 2.1 重结晶一步中左旋 $\alpha$ -苯乙胺的用量对拆分效果的影响

实验数据表明,较少的左旋  $\alpha$ -苯乙胺不能很好

地抑制非对映异构体胺盐(4)的分解,导致收率偏低;而左旋  $\alpha$ -苯乙胺过多,则会造成溶液体系的极性改变较大,致使重结晶效果变差,产物的收率和光学纯度均下降,且给后处理带来不便。实验数据表明,重结晶所用左旋  $\alpha$ -苯乙胺控制在全部非对映异构体胺盐的 1.5 eq 为宜。

### 2.2 重结晶的温度对拆分效果的影响

重结晶温度过高,易加速非对映异构体胺盐的分解;温度过低则重结晶效果欠佳,实验结果表明,重结晶温度范围在 55 ~ 60℃ 为宜。

### 2.3 重结晶时间对拆分效果的影响

重结晶时间短,分离效果不好,时间长则非对映异构体胺盐分解增加,导致收率下降。经实验验证,适宜的重结晶时间范围为 10 ~ 15 min。

## 3 结语

在用左旋  $\alpha$ -苯乙胺拆分消旋正丁基苯酞得到左旋正丁基苯酞的过程中,采取向重结晶溶剂中加入一定比例的左旋  $\alpha$ -苯乙胺(拆分试剂)的方法,成功抑制了非对映异构体胺盐(4)在重结晶过程中的分解,增加了拆分的收率,进一步提高了产物(6)的光学纯度,并通过对比实验研究,确定了使产物的收率和光学纯度达到最优化的工艺条件。该法简便易行,已成功用于公斤级中试放大,重现性良好,具备工业生产的可行性。

## 参考文献

- [1] 陆国庆,吴雪钗,胡婷婷. 恩必普[J]. 中国新药杂志,2006,15(7):572-573.
- [2] Beck T, Liepe J-M, Nandzik J, et al. Comparison of different di-tert-butylidimethyl-silylated cyclodextrins as chiral stationary phases in capillary gas chromatography[J]. J High Resol Chromatogr, 2000, 23(10):569-575.
- [3] 邹汉法,刘月启,陈小明,等. 一种 3-正丁基苯酞对映体的拆分方法:中国,1539835[P]. 2004-04-27.
- [4] 杨靖华,张迎新,冯亦璞. 制备光学活性 3-正丁基苯酞的方法:中国, CN1283621[P]. 2001-02-14.
- [5] 徐更,刘站柱,杨靖华,等. 采用 CBS 催化还原方法不对称合成左旋正丁基苯酞[J]. 药学报,2007,42(增刊):155-156.
- [6] Ramachandran P V, Chen G M, Brown H C. Efficient general asymmetric syntheses of 3-substituted 1(3H)-isobenzofuranones in very high enantiomeric excess[J]. Tetrahedron Letters, 1996, 37(13):2205-2208.
- [7] 李绍白,张少明,李裕林. (±)-芹菜甲素的合成[J]. 兰州大学学报:自然科学版,1990,26(1):118-119. ■