

· 制药技术 ·

丹曲林钠杂质 B 的合成

周月广, 涂增清*, 罗兰庆, 李光州, 李 合

(丽珠集团 丽珠医药研究所, 广东 珠海 519020)

摘要: 以 5-对硝基苯胺为原料, 与糠醛经重氮化反应制得 5-对硝基苯基糠醛(**1**); **1** 与 1-氨基乙内酰脲盐酸盐经缩合、精制得丹曲林(**2**); **2** 与甲醇钠成盐制得丹曲林钠(**3**); **3** 在氢氧化钠水溶液中加热条件下, 经开环水解制得丹曲林钠杂质 B 钠盐, 再经盐酸酸化、精制合成了丹曲林钠杂质 B, 总收率 16.9%, 纯度 99.9%, 其结构经 ^1H NMR, IR 和 MS(ESI) 确证。

关 键 词: 丹曲林钠; 开环; 杂质; 药物合成

中图分类号: TQ463; R914.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2017.01.16189

Synthesis of Impurity B of Dantrolene Sodium

ZHOU Yue-guang, TU Zeng-qing*, LUO Lan-qing, LI Guang-zhou, LI He

(Livzon Medical Research Institute, Livzon Pharmaceutical Group Co., Ltd, Zhuhai 519020, China)

Abstract: *p*-Nitrophenyl furfural(**1**) was synthesized by diazotization reaction of 5-nitroaniline with furfural. Dantrolene(**2**) was prepared by condensation of **1** with 1-aminohydantoin hydrochloride solution, followed by refining. Dantrolene sodium(**3**) was prepared by reaction of **2** with sodium methoxide. Impurity B of dantrolene sodium with the total yield of 16.9% and purity of 99.9% was obtained by hydrolysis of **3** in alkaline solution, then acidification with hydrochloric acid and recrystallization. The structure was confirmed by ^1H NMR, IR and MS(ESI).

Keywords: dantrolene sodium; ring opening; impurity; drug synthesis

丹曲林钠(Chart 1), 化学名为 1-〔5-(4-硝基苯)-2-呋喃亚甲基〕氨基}-2,4-咪唑烷二酮钠盐, 是美国 Norwich 公司于 1967 年创制的肌肉松弛剂, 主要用于中风、脑外伤、骨髓损伤及其它影响中枢神经系统的疾病所致肌肉痉挛^[1], 于 1974 年首先在美国上市。丹曲林钠注射剂是已明确的治疗恶性高热的特效药, 恶性高热(malignant hyperthermia, MH)是目前所知的唯一可由常规麻醉用药引起手术期死亡的遗传性疾病, 患者在全麻过程中接触挥发性吸入麻醉药(如氟烷、安氟醚和异氟醚等)和去极化肌松药(琥珀酰胆碱)后出

现骨骼肌强直性收缩, 产生大量能量, 导致体温持续快速增高, 在没有特异性治疗药物的情况下, 一般的临床降温措施难以控制体温的增高, 最终可导致患者死亡^[2]。随着目前临床上全麻手术开展增多, MH 报道病例数也呈上升趋势, 世界各国 MH 发病率高高低不一^[3-5]。

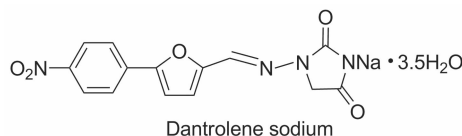
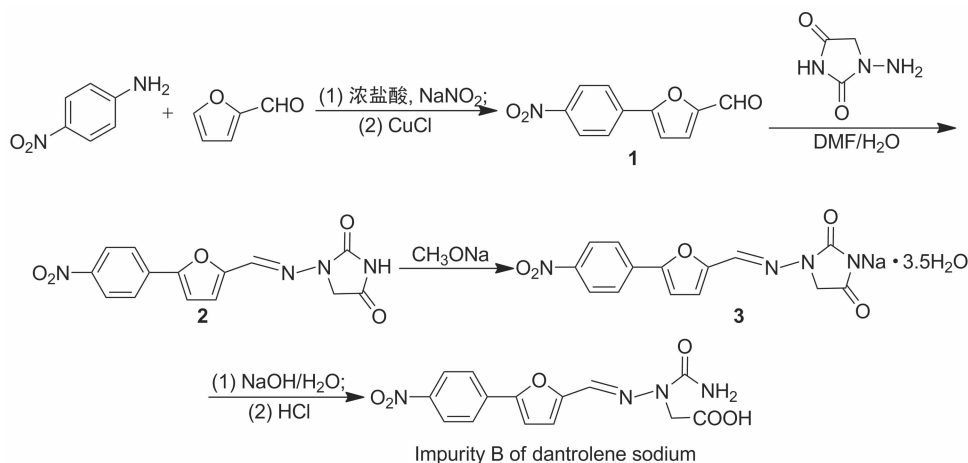


Chart 1

收稿日期: 2016-07-19; 修订日期: 2016-11-08

作者简介: 周月广(1980-), 男, 汉族, 广东阳江人, 硕士研究生, 主要从事新药研发工作。Tel. 0756-8135791, E-mail: zhygzhou@163.com

通信联系人: 涂增清, 工程师, Tel. 0756-7238359, E-mail: tuzengqing@126.com



Scheme 1

杂质合成及控制是化学药品质量控制的一项重要内容^[6-7],因药物中的杂质多数具有潜在的生物活性,会影响药物的安全性和有效性,甚至产生毒性。国内外药典收载丹曲林钠存在的杂质主要有杂质 A、B、C,且对其杂质的控制要求极其严格,其中杂质 B 为可能的降解杂质,对质量研究具有重要作用。丹曲林钠杂质 B,化学名为 *N*-氨基甲酰基-*N*-【{[5-(4-硝基苯基)-2-呋喃基]亚甲基}氨基]氨基乙酸,其合成目前未见文献报道。

本文在参考丹曲林钠的合成方法^[8-9]和相关文献^[10]的基础上,以 5-对硝基苯基糠醛为原料,与糠醛经重氮化反应制得 5-对硝基苯基糠醛(1);1 与 1-氨基乙内酰脲盐酸盐经缩合、精制得丹曲林(2);2 与甲醇钠成盐制得丹曲林钠(3);3 在氢氧化钠水溶液中加热条件下,经开环水解制得丹曲林钠杂质 B 钠盐,再经盐酸酸化、精制合成了丹曲林钠杂质 B (Scheme 1),其结构经¹H NMR, IR 和 MS (ESI)确证。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

双目镜 X-6 型显微熔点仪;Bruker AVANCE AV400 型超导脉冲傅里叶变换核磁共振仪(CDCl₃为溶剂,TMS 为内标);岛津 FTIR-8400S 型红外光谱仪(KBr 压片);WATERS Acquity-G2 QTOF 型液相色谱-质谱联用仪;Dionex UltiMate 3000 RS 型高效液相色谱仪(Chromeleon 7 工作站)。

1-氨基乙内酰脲盐酸盐参考文献^[10]方法合成;硅胶薄层色谱板(TLC),Merck 公司;丙酮缩氨基脲,化学纯,山东方兴科技开发有限公司;氯乙酸

乙酯,化学纯,偃师市山化鼎立化工厂;其余所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) 1 的合成

在三颈瓶中依次加入对硝基苯胺 13.3 g (0.10 mol)、浓盐酸 20 mL 和水 20 mL,搅拌升温使其溶解;加入浓盐酸 20 mL,冰盐浴冷却至 0 °C,缓慢滴加亚硝酸钠 6.9 g (0.1 mol) 水 (40 mL) 溶液,滴毕 (2 h),反应 1 h (TLC 监测);缓慢加入糠醛 9.6 g (0.1 mol) 和氯化铜 2.0 g (0.01 mol) 水 (10 mL) 溶液,于 0 °C 反应至无氮气逸出 (TLC 监测)。抽滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥得紫红色固体粗品 21.0 g,用 DMF 重结晶得淡灰色固体 1 10.4 g,收率 44.8%,纯度 >99%, m. p. 202.4 ~ 204.5 °C (202 ~ 203 °C^[8]); IR ν : 2 842, 1 384, 1 599, 1 516, 1 473, 854, 810 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 218.05 {[M + H]⁺}。

(2) 2 的合成

将 1 10.0 g 溶于 DMF 400 mL 中,搅拌下加热使溶液澄清,缓慢滴加 1-氨基乙内酰脲盐酸盐水溶液,滴毕,于 70 ~ 80 °C 反应 2 ~ 3 h (TLC 监测 1 反应完全)。加入纯化水 400 mL,冰浴冷却,搅拌约 30 min,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥得 2 粗品 14.0 g,用 DMF 重结晶得 2 10.8 g,收率 80%, m. p. 278.2 ~ 280.0 °C (279 ~ 280 °C^[8]); IR ν : 2 842, 1 384, 1 599, 1 516, 1 473, 854, 810 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 314.26 {[M + H]⁺}。

(3) 3 的合成

在反应瓶中依次加入 2 5.0 g (0.016 mol),液体甲醇钠 2.87 g (0.019 mol, 30 wt%) 和无机

甲醇 125 mL, 搅拌, 反应液逐渐澄清, 随后析出大量砖红色固体, 搅拌下于室温反应 1 ~ 2 h (TLC 监测)。过滤, 滤饼干燥得橙红色结晶性粉末 **3** 5.0 g, 收率 93.0%, m. p. 200 °C (开始分解) (收率 94.5%, m. p. 200 ~ 230 °C^[8]); MS (ESI) m/z : 315.10, 与 **3** 非盐形式的丹曲林结构分子离子峰 $\{[M + H]^+\}$ 一致。

(4) 丹曲林钠杂质 B 的合成

将 **3** 5.0 g (0.015 mol) 加入反应瓶中, 再加入水 2 L 和 NaOH 10 g (0.25 mol), 加热搅拌使其完全溶解, 于 80 ~ 90 °C 反应 4 ~ 6 h (TLC 监测 **3** 基本反应完全)。冷却至室温, 过滤, 滤液用稀盐酸调至 pH < 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥得 **4** 粗品 3.0 g, 收率 60%, 用 DMF 重结晶得 **4** 2.5 g, 收率 83.3%, 纯度 99.9% (面积归一化法), 含量 96.8% (以丹曲林为对照); ¹H NMR δ : 4.67 (s, 2H, CH₂), 6.926 (s, 2H, NH₂), 7.130 (d, J = 3.64 Hz, 1H, O—C = CH), 7.425 (d, J = 3.64 Hz, 1H, O—C = CH), 7.572 (s, 1H, N = CH), 8.070 (d, J = 8.92 Hz, 2H, ArH), 8.278 (d, J = 8.96 Hz, 2H, ArH), 12.949 (s, 1H, COOH); IR ν : 3 467, 3 309, 3 116, 2 927, 1 722, 1 599, 1 508, 1 436, 854, 804 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 333.30 $\{[M + H]^+\}$ 。

2 结果与讨论

通过分析 **3** 原料药质量研究结果可知, **3** 在碱性条件下能分解产生杂质 B, 故做了验证实验, 结果见表 1。由表 1 可见, **3** 在 DMF 为溶剂、碱性及有少许水存在条件下, 只有较少丹曲林钠杂质 B 产生。分析其结构可知, 杂质 B 是由 **3** 的 2,4-咪唑烷二酮部分与水通过水解开环而得, 水的存在及加热有助于开环反应, 故将少量水改为碱水溶液同时加热, 该条件下, 有较多杂质 B 生成, 但仍有约 20% 原料残留, 且反应缓慢, 可能原因是 DMF 的存在使得 **3** 溶液较稳定, 故将溶剂 DMF 改为大量水, 在该条件下, 杂质 B 产生很快, **3** 剩余量也很少, 但有约 10% 的对硝基苯基糠醛 (丹曲林钠杂质 C) 生成, 可能原因是在该条件下碳氮双键发生了断裂, 根据对硝基苯基糠醛低温水溶性较差的特性, 可通过过滤将其除至 2% 以下。

通过对开环水解反应的优化, 制得纯度比较高的杂质 B 粗品, 再经精制即能获得符合要求的目标化合物。

表 1 不同实验条件杂质 B 反应情况*
Table 1 The reaction results of impurity B under different experimental conditions

No.	条件	结果
1	丹曲林钠 + DMF + 碱 + 少许水	很少杂质 B 生成
2	丹曲林钠 + DMF + 碱水溶液 (pH 10) 加热至溶解	有较多杂质 B 产生, 但有约 20% 的丹曲林钠残留, 且反应缓慢
3	丹曲林钠 + 大量碱水溶液 (pH 10) 加热至溶解	杂质 B 产生快, 丹曲林钠剩余量很少, 但是约有 10% 对硝基苯基糠醛生成
4	丹曲林钠 + 大量碱水溶液 (pH 10) 加热至溶解, 在 3 的基础上, 降温将不溶物过滤	对硝基苯基糠醛含量降至 2% 以下

* HPLC 监测。

3 结论

以 5-对硝基苯胺为原料, 经重氮化、取代、缩合、成盐和水解五步得到目标化合物丹曲林钠杂质 B。该合成方法未见文献报道, 具有原料易得、操作简单、反应温和、收率较高等优点, 同时, 合成中间体 5-对硝基苯基糠醛为丹曲林钠的另一个杂质 C, 可为丹曲林钠的质量研究提供对照品。

参考文献

[1] Inada H, Jinno S, Kohase H, *et al.* Postoperative hyperthermia of unknown origin treated with dantrolene sodium[J]. *Anesthesia Progress*, 2005, **52**(1): 21 – 23.
[2] 杨智, 吴晓琴. 恶性高热回顾性对比分析[J]. *临床医学*, 2010, **30**(5): 8 – 11.
[3] Nakamura N, Udea T, Ishikawa R, *et al.* Malignant hyperthermia developing during esophageal reaction in an 82-year-old man [J]. *J Anesthesiology*, 2008, **22**(4): 464 – 466.
[4] Chrstiansen L R, Collins K A. Pathologic findings in malignant hyper-thermia, a case report and review of literature[J]. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 2004, **25**(4): 327 – 333.

- [20] Böke N, Godongwana Z G, Petrik L F. Synthesis of an ordered mesoporous carbon with graphitic characteristics and its application for dye adsorption [J]. *Journal of Porous Materials*, 2013, **20**(5):1153–1161.
- [21] Tan Y, Zhang W, Gao Y, *et al.* Synthesis of ordered mesoporous carbon nanofiber arrays/nickel-boron amorphous alloy with high electrochemical performance for supercapacitor [J]. *Journal of Materials Science*, 2015, **50**(13):4622–4628.
- [22] Xing R, Fei Z. Aminated ordered mesoporous carbons: Preparation and catalytic performance for Knoevenagel condensation reactions [J]. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2014, **61**(10):1093–1100.
- [23] Zhang X J, Wang Y Y, Jiang Z C, *et al.* One-pot preparation of sulfonated ordered mesoporous carbon and its catalytic performance [J]. *Carbon*, 2014, **70**(70):322.
- [24] Lin G, Wang F, Wang Y, *et al.* Enhanced electrochemical performance of ordered mesoporous carbons by a one-step carbonization/activation treatment [J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2015, **758**:39–45.
- [25] Tamai H, Kakii T, Hirota Y, *et al.* Synthesis of extremely large mesoporous activated carbon and its unique adsorption for giant molecules [J]. *Chem Mater*, 1996, **8**(2):454–462.
- [26] Zhang R, Lu Y, Zhan L, *et al.* Mesoporous carbon aerogels from sol-gel polymerization of phenolic resins and methylated melamine [J]. *Carbon*, 2003, **41**(8):1660–1663.
- [27] Zhang R, Li W, Li K, *et al.* Effect of concentration of reactants on porosity of hydrogels organic carbon aerogels [J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2004, **72**(1–3):167–173.
- [28] Schuster J, He G, Mandlmeier B, *et al.* Spherical ordered mesoporous carbon nanoparticles with high porosity for lithium-sulfur batteries [J]. *Angewandte Chemie*, 2012, **51**(15):3591–3595.
- [29] Roggenbuck J, Günter Koch A, Tiemann M. Synthesis of mesoporous magnesium oxide by CMK-3 carbon structure replication [J]. *Chemistry of Materials*, 2006, **18**(17):4151–4156.
- [30] 余承忠. 嵌段共聚物导向下新型介孔分子筛材料的合成与表征 [D]. 上海:复旦大学, 2001.
- [31] 李玲玲, 徐刚, 白惠文, 等. P123 辅助合成 LiFePO_4 纳米颗粒及其在锂离子电池中的应用 [J]. *稀有金属材料与工程*, 2016(S1):59–62.
- [32] 冯雷, 孙健, 魏梦雪, 等. 多核季胺盐类功能分子筛模板剂的合成 [J]. *合成化学*, 2012, **20**(6):742–744.
- [33] 魏梦雪, 刘合梅, 张和, 等. 一类基于芳环季胺盐模板剂的新型分子筛 H-ZSM-5 的制备及其催化活性 [J]. *合成化学*, 2015, **23**(6):466–470.
- [34] 傅贤明, 刘智晶, 蔡淑贤, 等. 基于 DNA 银铂双金属纳米簇的电化学传感器用于 Hg^{2+} 的检测 [J]. *分析测试学报*, 2016, **35**(4):426–431.
- [35] 何琴, 黄保军, 李颖颖, 等. 生物模板法制备微纳米二氧化锡 [J]. *化工新型材料*, 2012, **40**(5):151–153.

(上接第 86 页)

- [5] Larach M G, Brandom B W, Auen A C, *et al.* Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: A report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States [J]. *Anesthesiology*, 2008, **108**(4):603–611.
- [6] 陆骁骏, 邹江, 黄建金, 等. 左乙拉西坦杂质的合成 [J]. *合成化学*, 2015, **23**(2):179–181.
- [7] 吴丕业, 查高峰, 戴鹏, 等. 非洛地平原药中相关杂质的合成 [J]. *合成化学*, 2014, **22**(2):268–271.
- [8] 曹志荣, 童智杰. 肌肉松弛剂丹曲林钠的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 1994, **25**(2):61–62.
- [9] Oleinik A F, Andreeva N I, Syubaev R D, *et al.* Synthesis and pharmacological properties of dantrolene and sodium dantrolene [J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1984, **18**(5):310–312.
- [10] 张翌, 任戎, 刘登科, 等. 盐酸阿齐利特的合成 [J]. *中国药物化学杂志*, 2006, **16**(4):226–228.