

文章编号:1671-6833(2006)02-0062-03

一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸的合成

李 雯¹, 赵君颖², 章亚冬¹, 胡国勤¹, 赵文思¹

(1. 郑州大学化工学院, 河南 郑州 450002; 2. 河南省中医学院第二附属医院, 河南 郑州 450008)

摘 要:一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸是重要的手性药物拆分剂,但其价格昂贵,因此,我们对其合成方法进行了研究.采用2R,3R-酒石酸、苯甲酸、亚硫酸氯为原料,苯甲酰化伴随脱水反应生成二苯甲酰酒石酸酐,然后酸酐水解得到目标产物,以酒石酸计,一水合二苯甲酰酒石酸的总收率为70.9%,该方法采用亚硫酸氯将反应生成的苯甲酸酰化后重新利用,反应收率高、后处理简便.产物结构经旋光度的测定,与报道结果一致.该方法工艺条件易于控制,污染少.

关键词:酒石酸; 苯甲酸; 亚硫酸氯; 二苯甲酰酒石酸; 合成

中图分类号: O 621.3 **文献标识码:** A

0 引言

手性药物进入人体后,在体内手性环境,如酶、受体、离子通道、蛋白质、载体等的作用下产生手性识别,从而在不同立体异构体之间产生药效学、药物动力学和毒理学之间的立体选择性,对人体产生不同的效果.由于优势的光学异构体的使用可以降低药物毒副作用,目前含手性结构的手性药物的研究已成为新的药物研究热点,世界上手性药物在新药中的比例已占到1/3.获得手性药物的途径可以为天然光活性化合物分离、天然手性原料经半合成改造、外消旋体的结晶拆分、外消旋体的化学拆分、外消旋体的生物拆分、色谱分离法等,其中,采用手性试剂进行化学拆分是较为简便实用的方法.

一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石

酸是拆分碱性药物的重要手性试剂,价格较高,被广泛应用于罗哌卡因^[1]、布比卡因^[2]、非索非那定^[3]等^[4-6]手性药物的研究和工业生产中.有关一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸的合成研究文献很少,我们在文献[7,8]基础上进行了一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸的合成研究的改进,经反复摸索,得到了一个操作简便,收率较高的工业化合成方法.

1 合成方法

采用2R,3R-酒石酸、苯甲酸、亚硫酸氯为原料,经苯甲酰化伴随脱水反应生成L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸酐,然后酸酐水解得到目标产物一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸.合成路线如图1所示.

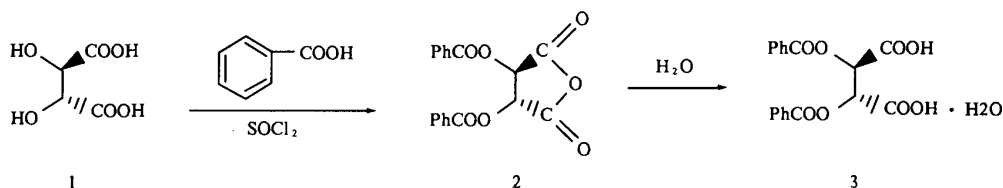


图1 合成路线

Fig.1 Synthetic pathway

收稿日期:2006-01-06;修订日期:2006-03-20

基金项目:河南省自然科学基金资助项目(511020800)

作者简介:李 雯(1970-),女,河南浚县人,郑州大学副教授,博士,主要从事药物设计、药物合成方面的研究.

2 实验

2.1 主要仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司 X7 型显微熔点测定仪;旋光用 PE-241MC 旋光仪,钠光源;酒石酸为工业品,其他试剂均为市售分析醇或化学纯。

2.2 实验操作

2.2.1 L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸酐(化合物 2)的合成

在 1 000 ml 烧瓶中加入 2R,3R-酒石酸 150 g (1 mol),苯甲酸 268 g (2.2 mol),200 ml 甲苯,搅拌下升温至 80 ~ 85℃,1 h 内滴入 SOCl_2 298 g (2.5 mol),搅拌 1 h 后,升温至 125℃,保温 2 h,有白色固体析出,然后温度降至 75 ~ 80℃,1 h 内滴入 SOCl_2 165 g (1.4 mol),搅拌 1 h 后,再升温至 125℃保温 5 h 后,加入 450 ml 甲苯,反应液冷至室温后,析出晶体,抽滤,晶体用甲苯洗涤,真空干燥,得 310 g 白色粉末状固体,二甲苯重结晶得产物 290 g,收率 85.3%,熔点为 172 ~ 174℃.与文献值[7](173℃)一致。

2.2.2 一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸(化合物 3)的合成

将得到的 L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸酐 290 g (0.85 mol) 与 1 500 ml 水至于烧瓶中,微沸 1.5 h,水解产物凝结为油状物沉于瓶底,冷却过程中析出结晶。过滤,干燥,得到产物 278 g, m.p. 84 ~ 85℃,再用甲苯重结晶得产品 265 g,收率 83.1%, m.p. 87 ~ 89℃ (文献[7] m.p. 88 ~ 89℃), $[\alpha]_D = -116.2$, $C = 9\%$,乙醇(文献[7] -116.0, 9%,乙醇),与文献值一致。

3 讨论

曾尝试用文献方法^[7,8]酒石酸与苯甲酰氯反应生成化合物 2,酒石酸与苯甲酰氯的摩尔用量比为 1:3.2,这是由于 2 mol 苯甲酰氯用于与酒石酸发生苯甲酰化的同时,发生了 1 mol 苯甲酰氯与酸脱水成酸酐。反应后将产物趁热转移至研钵中,冷却后,产物凝结为白色块状,将块状固体研碎成粉末装,置于烧杯中,然后以苯为溶剂作两次重结晶,得到的白色晶体加热升华去除副产物苯甲酸。该方法重结晶时所用溶剂为苯,毒性较大;采用升华装置除去苯甲酸一步,不易完全除去苯甲酸,由于后续产物均为有机酸,因此难以分离纯化,直接影响产品纯度,而拆分剂中的微量杂质就会对最终产品形成产生较大的影响。因此,文献方法

合成 L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸具有苯甲酰氯用量大,产生的副产物苯甲酸量多难以完全除去,重结晶时所用溶剂为毒性很大的苯等缺点。

我们改用现在的方法,酒石酸与苯甲酸的用量摩尔比为 1:2.2,这是由于苯甲酸比酒石酸易酰氯化,先在较低温度下使苯甲酸与 SOCl_2 反应生成苯甲酰氯,然后升温至反应温度,使其发生酯、成酸酐的反应,然后再降温后将生成的苯甲酸与 SOCl_2 反应生成苯甲酰氯,再与酒石酸反应。这样使苯甲酸的理论用量降低了 1/3,减少了原料的用量;而且由于产物之一苯甲酸被重新利用,使得反应后处理简便,仅重结晶一次就可得到较纯的产物;本方法采用重结晶的溶剂是甲苯,与文献方法以苯为溶剂相比,避免了反应后处理过程中有毒溶剂的使用。

4 结束语

一水合-L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸是工业生产多种手性药物的拆分剂,其合成研究具有重要意义。采用 2R,3R-酒石酸、苯甲酸、亚硫酰氯为原料,苯甲酰化伴随脱水反应生成 L-(2R,3R)-(-)-二苯甲酰酒石酸酐,然后酸酐水解得到目标产物,以酒石酸计总收率为 70.9%,产物经旋光度的测定,与文献[7]报道结果一致。该方法原料用量合理,避免了毒性较大的溶剂的使用、操作简单、收率较高,工艺条件易于控制,污染少,具有良好的工业应用前景。

参考文献:

- [1] FEDERSEL H J, JAKSCH P, SANDBERG R. An efficient synthesis of a new, chiral 2',6'-pipercoloxylidide local anaesthetic agent [J]. *Acta Chem Scand*, 1987, B41:757 ~ 761.
- [2] KATALIN N, MARIA A, ZSUZSA M, et al. Study of the diastereoisomers formed between (N-alkyl)-pipecolic acid-anilides and 2R,3R-tartaric acid or O,O'-dibenzoyl-2R,3R-tartaric acid: Do the tartaric acid form molecular-complexes, instead of salts during optical resolutions? [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(5): 1637 ~ 1642.
- [3] LIN G Q, PENG J S. Process for optical resolution method for fexofenadine HCl salt [P]. CN: 1442407, 2003-04-11.
- [4] BORGHESE A, LIBERT V, ZHANG T. Efficient fast screening methodology for optical resolution agents: Sol-

- vent effects are used to affect the efficiency of the resolution process[J]. *Organic Process Research & Development*, 2004, 8(3): 532-534.
- [5] KUDO J, HIRATA N, YOSHIDA T. A process for the preparation of an optically active 4-(tert-butoxycarbonyl) piperazine compound[P]. EP: 1236722, 2002-09-04.
- [6] KASSAI C, BALINT J, JUVANCZ Z. Isomer and enantiomer separation of 2- and 4-alkyl-cyclohexanols by stereoselective complex formation with O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid[J]. *Synthetic Communications*, 2001, 31(11):1715-1719.
- [7] BUTLER C L, CRETCHER L H. Preparation of dibenzoyl-D-tartaric acid[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1933, 55:2605-2620.
- [8] 邓红霞,孔小林.二苯甲酰-D-酒石酸及其一水盐的合成[J]. *浙江化工*, 2003, (11):18.

Synthesis of L-(2R,3R)-(-)-Dibenzoyl Tartaric Acid Monohydrate

LI Wen¹, ZHAO Jun-yin², ZHANG Ya-dong¹, HU Guo-qin¹, ZHAO Wen-en¹

(1. School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. The Second affiliated Hospital, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: The preparation of chiral drugs is a significant field of new drug research and application at present. L-(2R,3R)-(-)-dibenzoyl tartaric acid monohydrate is an important resolute reagent with a high price. So, it is vital to study the improvement of its synthesis. Dibenzoyl tartaric anhydride was synthesized from tartaric acid, benzoic acid and thionyl chloride as raw material by benzylation and dehydration. Then, dibenzoyl tartaric acid monohydrate could be obtained by hydrolysis. The total yield reached 70.9% calculated from tartaric acid. Benzoic acid that created by the reaction could be re-applied by benzylation with thionyl chloride in this process. The process has the advantages of high yield and simple operation. Structure of the resultants was identified by optical rotation which agreed with the literature. The process condition was easy to control, and there was little pollution. This method had a good prospect of industrial application.

Key words: tartaric acid; benzoic acid; thionyl chloride; dibenzoyl tartaric acid; synthesis

(上接第 31 页)

Numerical Analysis for Cooling Pipe Network of Injection Mold

ZHAO Zhen-feng¹, WANG Jing¹, CHEN Zheng¹, SHEN Chang-yu¹, TAN Su-qiong²

(1. National Engineering Research Center for Advanced Polymer Processing Technology, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. Zhejiang Taizhou Xingxing Electric Appliance Inc, Taizhou 318015, China)

Abstract: There are two major methods in the numerical analysis for pipe network: loop method in which the flow rate taken as unknown and junction method in which pressure as unknown. In general, the former is more commonly used, but it is complicated and converges slowly in computation; the later can quickly converge and is easily programmed, but has to handle the special case when the flow rate is zero somewhere in the network. On the basis of the equation of pipe network analysis, a new numerical model for cooling system of injection mold is presented using pressure as nodal parameters. The method overcomes both disadvantages of the loop method and traditional junction method. The computational flowchart and a numerical example are also given. It is proved that the present method has high efficiency and accuracy in the pipe network analysis in injection mold.

Key words: pipe network; junction method; loop method; injection mold; cooling system