研究论文

匹可硫酸钠的合成工艺改进

阳方喜[1,2]，高 洋[2]，靳 磊[2]，杜振军[2]，黄文才[1*]
（1. 四川大学化学工程学院，四川成都 610065；2. 成都倍特药业股份有限公司，四川成都 610095）

摘要：以 2- 吡啶甲醛（**2**）和苯甲醚（**3**）为原料，硫酸作用下在二氯甲烷 / 乙酸（体积比 4 ∶ 1）溶剂中缩合制得 2-[双（4- 甲氧基苯基）甲基] 吡啶（**4**），异构体杂质不超过 3%。**4** 经甲硫氨酸 / 甲磺酸脱甲基得 4,4'-（吡啶 -2- 基 - 亚甲基）双苯酚（**5**），代替传统脱甲基方法（如氢溴酸等），具有原料易得、腐蚀性低、反应时间短的优点。**5** 经酯化和成盐反应得匹可硫酸钠（**1**），用固体三氧化硫吡啶代替传统的氯磺酸，稳定性更好、腐蚀性更低。改进后的工艺总收率为 51.8%（以 **2** 计），产品纯度 99.9%，操作安全简便，适合于工业化生产。

关键词：匹可硫酸钠；便秘；合成
中图分类号：R574；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)09-1319-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.005

Improved Synthesis Process of Sodium Picosulfate

YANG Fangxi[1,2], GAO Yang[2], JIN Lei[2], DU Zhenjun[2], HUANG Wencai[1*]
(*1. School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065; 2. Chengdu Brilliant Pharmaceuticals Co., Ltd., Chengdu 610095*)

ABSTRACT: Under the action of sulfuric acid, 2-[*bis*(4-methoxyphenyl)methyl]pyridine(**4**) was prepared by the condensation of 2-pyridinecarboxaldehyde(**2**) and anisole(**3**) in dichloromethane/acetic acid(with volume ratio of 4∶1), and amount of the isomer impurity in the product was controlled under 3%. Compound **4** was demethylated by methionine/methanesulfonic acid instead of traditional demethylation methods (such as hydrobromic acid) to obtain 4,4'-(pyridin-2-yl-methylene)diphenol(**5**). This step has the advantages of available raw materials, low corrosiveness, and short reaction time. Sodium picosulfate(**1**) was obtained by esterification and salt formation from **5** by solid sulfur trioxide pyridine, which had better stability and lower corrosiveness. The improved route was robust and simple with the total yield of 51.8%(based on **2**) and the purity of 99.9%, which was more suitable for industrial production.

Key Words: sodium picosulfate; constipation; synthesis

匹可硫酸钠（sodium picosulfate，**1**），化学名为 4,4'-（吡啶 -2- 基 - 亚甲基）双苯基双硫酸酯钠盐一水合物，是由意大利 De Angeli 公司研发的便秘治疗药，于 1980 年 5 月获批上市（Laxoberon®），在意大利、德国、日本和澳大利亚等多个国家被广泛使用。**1** 临床上主要用于治疗各种形态的便秘，还可用于术后辅助排便、造影剂给药后促进排便、手术前肠管内容物排除、大肠检查（内视镜）前处置等；具有作用效果好、不良反应小、几乎不对肠道黏膜造成损伤等优势[1—3]。

1 主要有 4 条合成路线[2—11]（图 1）。

路线一：以苯酚和 2- 吡啶甲醛（**2**）为原料，在强酸的作用下进行缩合反应得到 4,4'-（吡啶 -2-

收稿日期：2022-12-11
作者简介：阳方喜(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：制药工程。
通信作者：黄文才(1975—)，男，博士，副教授，从事药物化学研究工作。
E-mail：hwc@scu.edu.cn

基 - 亚甲基）双苯酚（**5**），再经酯化和成盐反应得到 **1**[2—6]，收率约 36%。该路线以苯酚为起始物料，产生同分异构体杂质：2-[（4- 羟基苯基）-2- 吡啶基甲基］苯酚和 2,2'-（2- 吡啶基亚甲基）二苯酚，这 2 种杂质总含量为 24%～ 29% [7]，且分离纯化困难，导致目标产物收率较低。

路线二：以邻位卤代的苯酚和 **2** 为原料，同样在强酸作用下进行缩合反应，经镍铝合金催化脱卤得 **5**，再经酯化和成盐反应得到 **1**[8—9]，收率 20%～ 37%。该路线中异构体杂质虽然得到控制，但产生了较难清除的卤代物中间体，分离纯化困难，总收率较低；后续需用镍铝合金脱卤，活性高、易自燃、危险性高，因此不适合工业化生产。

路线三：以 4,4'- 二甲氧基二苯基乙腈和 2- 溴吡啶为原料，亲核取代反应后得双（4- 甲氧基苯基）-2- 吡啶乙腈，用 48% 氢溴酸水解并脱甲基，再在碳酸钾溶液条件下加热至回流脱羧得到 **5**，最后经酯化和成盐反应得到 **1**[10]。该合成路线操作复杂，原料不易得，生产成本高，不适合工业化生产。

路线四：以 2- 吡啶甲酸酯和（4- 甲氧基苯基）- 溴化镁为原料，进行格氏反应得双 -（4- 甲氧基 - 苯基）-2- 吡啶甲醇，再在氢溴酸或氢碘酸作用下还原并脱去甲基得到 **5**，最后经酯化和成盐反应得到 **1**[11]，收率 72%。该路线原料不易得，且需制备格氏试剂，反应条件苛刻、危险性高，不适合工业化生产。

本研究参考三芳基甲烷衍生物合成中用三氟甲磺酸镱催化苯甲醛与苯甲醚（**3**）的缩合反应这一示例（异构体比例低，目标产物转化率可达 99%）[12]，以 **2** 替代苯甲醛进行试验并考察了催化剂（浓硫

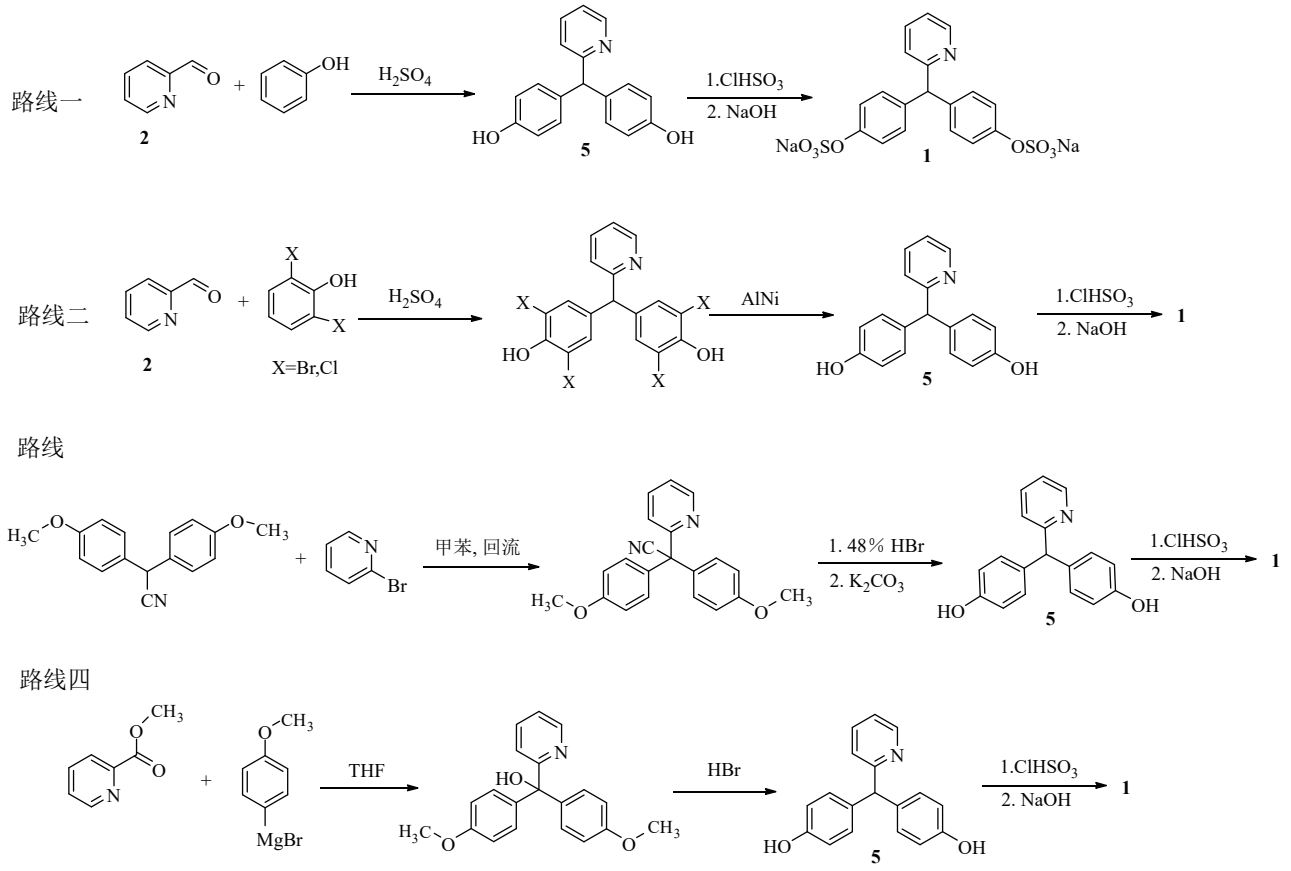


图 1　1 的主要合成路线

Fig.1　Main Synthetic Routes of **1**

酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酸镱及浓盐酸等），最终设计了 **1** 的合成路线（图 2）。以 **2** 和 **3** 为原料，二氯甲烷（DCM）/ 乙酸为混合溶剂，在硫酸（试验结果优于其他酸催化剂）作用下进行缩合反应生成 2-［双（4- 甲氧基苯基）甲基］吡啶（**4**），用甲硫氨酸 / 甲磺酸（MSA）脱甲基得 **5**，最后以三氧化硫吡啶为酯化试剂，经酯化和成盐反应得到 **1**。总收率达 51.8%（以 **2** 计）。

本工艺路线在制备 **4** 时，DCM/ 乙酸（体积比 4 ∶ 1）溶剂可有效促进 **2** 与硫酸形成的硫酸盐的溶解，避免形成大量胶状物，导致搅拌不均。起始物料 **3** 空间位阻大，可有效抑制异构体杂质的生成。经试验表明，异构体杂质 2-［(4- 甲氧基苯基）-2- 吡啶基甲基］苯甲醚的含量在 3%以下，经后续纯化可将该杂质降至 0.1%以下。

与路线一相比，优化后的路线在异构体杂质控制方面具有明显优势，虽然增加了一步脱甲基反应，但总收率提高约 15%。试验表明，若用苯乙醚或苯基异丙醚作为起始物料，虽同样可有效抑制异构体杂质的生成，但后续脱烷基较为困难。在制备 **5** 时，采用甲硫氨酸 /MSA 为脱甲基试剂，与氢溴酸相比具有溶剂用量少、经济易得、反应时间短的优点。酯化反应时，用固体三氧化硫吡啶代替传统的氯磺酸，稳定性更好、腐蚀性更低（即安全性更高），有利于工业生产放大。

综上所述，本工艺路线原料经济易得、操作简单、安全性高，并能有效减少杂质中间体，适合工业化生产。目前已完成 10 公斤级的中试放大。

实验部分

2-［双（4- 甲氧基苯基）甲基］吡啶（4）

将 DCM（400 mL）、冰乙酸（100 mL）、化合物 **2**（50.0 g，0.47 mol）和 **3**（151.5 g，1.40 mol）加至 1 L 三口烧瓶中，搅拌溶清，于 10 ℃滴加 98% 浓硫酸（55 mL），滴毕升至 25 ℃反应 20 h。反应液用 10% 氢氧化钠溶液调至 pH 7.0，用 DCM（300 mL×2）萃取，分液后合并有机相，减压浓缩得黄色油状物，用 DCM（60 mL）和正庚烷（550 mL）混合溶剂重结晶，过滤，于 35 ℃减压干燥得白色固体 **4**（115.4 g，81.0 %）。mp：208.4 ～ 209.8 ℃（文献[13]：206 ～ 208 ℃），纯度为 98.5%［HPLC 归一化法：色谱柱 Gemini® NX-C_{18} 11 nm 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相 A 为磷酸二氢钾缓冲液（pH 8.3）和乙腈（体积比 70 ∶ 30），B 为甲醇和乙腈（体积比 70 ∶ 30），梯度洗脱（0—9 min，A 96%；9—21 min，A 96%—71%；21—27 min，A 71 %；27—45 min，A 71 % —43 %；45—50 min，A 43%；50—51 min，A 43%—96%；51—60 min，A 96%）；检测波长 263 nm；柱温 45 ℃；流速 1 mL/min；进样量 10 μL。**4** 的保留时间为 20.74 min，异构体杂质保留时间为 21.64 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.52（d, *J*=4.6 Hz, 1H）, 7.71（t, *J*=6.8 Hz, 1H）, 7.17 ～ 7.23（m, 2H）, 7.09（d, *J*=8.7 Hz, 4H）, 6.85（d, *J*=8.7 Hz, 4H）, 5.54（s, 1H）, 3.70（s, 6H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 306.150 4 $[M+H]^+$。

4,4'-（吡啶 -2- 基 - 亚甲基）双苯酚（5）

将 MSA（360 mL）加至 500 mL 三口烧瓶，搅拌下加入 **4**（79.5 g，0.26 mol）和 DL- 甲硫氨酸（117.0 g，0.78 mol），氮气保护下于 105 ℃反应 7 h。降至 30 ℃，缓慢加入 80% 乙醇（900 mL），用 10%氢氧化钠溶液调至 pH 7 ～ 8，析出大量固体，过滤，滤饼用饱和碳酸氢钠溶液（50 mL）洗涤，滤饼加水（90 mL）和二甲基亚砜（160 mL），于 85 ℃搅拌溶清后，缓慢降至 10 ～ 20 ℃析晶 2 h，过滤，

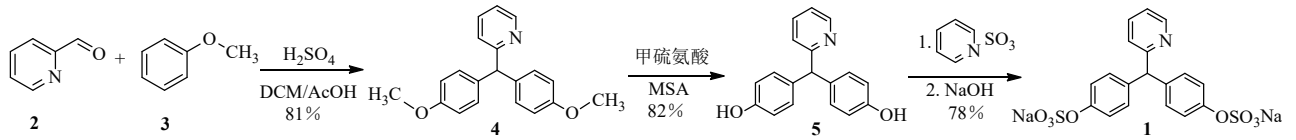


图 2　1 的合成工艺改进

Fig.2　Improved Synthesis of **1**

滤饼用水（300 mL）洗涤，于 50 ℃减压干燥得白色固体 **5**（59.2 g，82.0%）。mp 244.2 ～ 245.8 ℃（文献[3]：244.8 ～ 246.2 ℃），纯度为 99.0%［HPLC 归一化法：色谱柱 CAPCELL PAK MGII C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为磷酸二氢钾缓冲液（pH 8.5）和乙腈（体积比 80 ∶ 20），B 为乙腈，梯度洗脱（0—20 min，A 100%—81%；20—40 min，A 81%；40—45 min，A 81%—56%；45—55 min，A 56%；55—56 min，A 56%—100%；56—65 min，A 100%）；检测波长 263 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.25（s, 2H）, 8.50（d, *J*=4.9 Hz, 1H）, 7.69（t, *J*=6.7 Hz, 1H）, 7.14 ～ 7.22（m, 2H）, 6.97（d, *J*=8.5 Hz, 4H）, 6.68（d, *J*=8.5 Hz, 4H）, 5.43（s, 1H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 278.118 7［M+H］$^+$。

匹可硫酸钠（1）

将吡啶（120 mL）、化合物 **5**（31.0 g，0.11 mol）和三氧化硫吡啶（70.0 g，0.44 mol）依次加至 250 mL 三口烧瓶中，氮气保护下于 25 ℃反应 20 h，加入甲醇（550 mL）和氢氧化钠（6.8 g，0.67 mol）淬灭三氧化硫吡啶，搅拌 1 h 后过滤，滤液减压浓缩后得淡黄色固体 **1** 粗品。将 **1** 粗品和 85%异丙醇水溶液（400 mL）加至 1 L 三口烧瓶中，于 80 ℃搅拌溶清，缓慢降至 0 ～ 5 ℃析晶 2 h，过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥得白色固体 **1**（43.6 g，78.0%），经卡尔费休水分仪测得水分值 3.78%，纯度为 99.9%［HPLC 归一化法：色谱柱 CAPCELL PAK MGII C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为磷酸二氢钾缓冲液（pH 8.0）和乙腈（体积比 60 ∶ 40），B 为乙腈，梯度洗脱（0—15 min，A 100%；15—37 min，A 100%—78%；37—45 min，A 78%；45—46 min，A 78%—100%；46—55 min，A 100%）；检测波长 263 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；进样量 40 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 8.46（d, *J*=4.0 Hz, 1H）, 7.75（t, *J*=7.8 Hz, 1H）, 7.26 ～ 7.30（m, 1H）, 7.22 ～ 7.26（m, 4H）, 7.19（dd, *J*=7.9、1.1 Hz, 1H）, 7.07 ～ 7.13（m, 4H）, 5.67（s, 1H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 438.031 2［M+H］$^+$。

参考文献：

[1] 董金华, 孙冰洋. Prepopik［J］. 中国药物化学杂志, 2013, **23**(1): 76.

[2] 陈年根, 林景美, 钟　霞, 等. 匹可硫酸钠的合成工艺研究［J］. 广州化工, 2022, **50**(5): 94-96.

[3] 孙晋瑞, 李　丹, 王洪臣, 等. 匹可硫酸钠的合成工艺改进［J］. 中国药房, 2017, **28**(31): 4404-4406.

[4] 陈　雨, 王　瑞, 杨林林. 一种高纯度匹可硫酸钠的制备方法: 中国, 105294544A［P］. 2016-02-03.

[5] 严津津, 王昌军, 刘　飞, 等. 一种制备高纯度匹可硫酸钠中间体及匹可硫酸钠的方法: 中国, 112851574A［P］. 2021-05-28.

[6] 欧阳征鹏, 刘行仁. 一种制备缓泻剂匹可硫酸钠的方法: 中国, 105175316B［P］. 2017-11-14.

[7] PALA G, CRESCENZI E, BIETTI G. Sur une nouvelle synthèse et les caractéristiques chimico-physiques du picolylidène-2-*bis*-(*p*-phénylsulfate de sodium) (DCI: «Picosulfate de sodium»)［J］. *Helv Chim Acta*, 1968, **51**(5): 1164-1168.

[8] 郎　然, 董　丹, 王晓平. 一种制备匹可硫酸钠的方法: 中国, 105175317B［P］. 2017-08-04.

[9] PALA G. Certain 4,4'-dioxy-diphenyl-(2-pyridyl)-methanes: US, 3558643［P］. 1972-01-26.

[10] BUZAS A, VINCENNES, DUFOUR C, *et al*. Process of preparation of 4,4'-diacetoxy-diphenyl-2-pyridyl-methane: US, 2827465A［P］. 1958-03-18.

[11] 陈德宝, 丁建圣, 刘艳华. 一种制备匹可硫酸钠的新方法: 中国, 109651238A［P］. 2019-04-19.

[12] GENOVESE S, EPIFANO F, PELUCCHINI C, *et al*. Preparation of triaryl- and triheteroarylmethanes under ytterbium triflate catalysis and solvent-free conditions［J］. *Eur J Org Chem*, 2009, **2009**(8): 1132-1135.

[13] SCHULTZ O E, GELLER L. Chemical constitution and pharmacological effect of laxatives with special reference to compounds with two *p*-hydroxyphenyl groups in the same carbon atom (Ⅱ)［J］. *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges*, 1955, **288**(5): 234-246.