研究论文

盐酸屈他维林的合成工艺改进

王　凯，阎旭冉，陈冰涵，赵一玫*
（湖北大学化学化工学院，湖北武汉 430062）

摘要：用盐酸多巴胺（**12**）经 Boc 酸酐保护得 *N*-Boc- 多巴胺（**13**），**13** 经硫酸二乙酯醚化制得（3,4- 二乙氧基苯乙基）氨基甲酸叔丁酯（**14**），最后水解得到3,4- 二乙氧基苯乙胺（**4**）。另用邻苯二酚（**15**）经硫酸二乙酯醚化得1,2- 二乙氧基苯（**16**），**16** 经傅 - 克酰基化反应制得 3,4- 二乙氧基苯乙酮酸乙酯（**17**），**17** 在 KOH/ 水合肼作用下经黄鸣龙反应得 3,4- 二乙氧基苯乙酸（**5**）。**5** 经酰氯化后，再与 **4** 经缩合、成环制得盐酸屈他维林（**1**）。该路线工艺比较简单、安全易操作，总收率 60.4%（以 **12** 计），且反应过程避免使用高温、高压和剧毒原料，三废处理简单，适合工业化生产。

关键词：盐酸屈他维林；解痉药；工业化生产；工艺改进
中图分类号：R975^{+}.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)02-0192-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.004

Improved Synthetic Process of Drotaverine Hydrochloride

WANG Kai, YAN Xuran, CHEN Binghan, ZHAO Yimei*
(*College of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei University, Wuhan 430062*)

ABSTRACT: Compound *N*-Boc-dopamine(**13**) prepared by protecting dopamine hydrochloride(**12**) with $(Boc)_2O$ was ethylated with diethyl sulfate to obtain *tert*-butyl (3,4-diethyloxyphenylethyl)carbamate(**14**), and then **14** was hydrolyzed to obtain 3,4-diethyloxyphenylethylamine(**4**). In addition, 1,2-diethoxybenzene(**16**) was obtained by ethylation of catechol(**15**) with diethyl sulfate. Ethyl 2-(3,4-diethoxyphenyl)-2-oxoacetate(**17**) was prepared by Friedel-Crafts acylation of compound **16**. The key intermediate 2-(3,4-diethoxyphenyl)acetic acid(**5**) was obtained from compound **17** by Huangminglong reaction in the presence of KOH / hydrazine hydrate. The acyl chloride compound of **5** was condensed with compound **4** for a further cyclization reaction to obtain drotaverine hydrochloride(**1**) with an overall yield of 60.4%(based on **12**). The synthetic route was simple, safe and easy to operate, without high temperature, high pressure and highly toxic raw materials, and it was suitable for industrial production.

Key Words: drotaverine hydrochloride; antispasmodic; industrial production; process improvement

盐酸屈他维林（drotaverine hydrochloride，**1**），化学名为 1-(3,4- 二乙氧基苄基)-6,7- 二乙氧基 -3,4- 二氢异喹啉盐酸盐，是罂粟碱类药物，对消化性溃疡、胆绞痛、急性胰腺炎、胃痉挛、肠易激综合征、阑尾炎和尿路结石等引起的腹痛都有明显的解痉止疼和缓解症状的作用，已在全球范围内广泛应用[1—3]。

现有 **1** 的工业合成方法是从 3,4- 二羟基苯乙腈（**2**）出发，经双乙基化反应生成 3,4- 二乙氧基苯乙腈（**3**），**3** 分别在 Pd/C 作用下催化氢化生成 3,4- 二乙氧基苯乙胺（**4**）、在碱性条件下水解生成 3,4- 二乙氧基苯乙酸（**5**）。用 **4** 和 **5** 经高温缩合得到 *N*-(3,4- 二乙氧基苯乙基)-2-(3,4- 二乙氧基苯基)-

收稿日期：2021-10-26
作者简介：王　凯(1976—)，男，教授，从事原料药合成工艺研究。
通信作者：赵一玫(1978—)，女，实验师，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：gmn424@163.com

乙酰胺（**6**）。**6** 在三氯乙烯中经三氯氧磷催化环合生成 **1**（图 1），总收率约 34%[4]。该法虽然步骤较少，但制备起始原料 **2** 时要用到剧毒的氰化物，环境污染较大，且存在一定操作风险；制备 **4** 时需高温高压操作。

有专利以图 2 所示路线制得 **1**[5]。以 4- 溴 -1,2- 苯二酚（**7**）为原料，与碘乙烷经乙基化反应得到 4- 溴 -1,2- 二乙氧基苯（**8**）。**8** 与双（频哪醇合）二硼发生取代反应所得 2-（3,4- 二乙氧基苯基）-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷（**9**），经过 Suzuki-Miyaura 偶联反应制得 3,4- 二乙氧基苯乙酸乙酯（**10**）。**10** 经氨解制得 3,4- 二乙氧基苯乙酰胺（**11**），再经还原制得 **4**；另用 **10** 直接水解制得 **5**。**4** 和 **5** 按上法操作制得 **1**，总收率为 32%。该法虽然避免了使用剧毒化合物且收率与上述工业化方法相当，但是乙基化反应用到的碘乙烷以及 Suzuki-Miyaura 偶联反应中用到的催化剂 1,1'- 双二苯基膦二茂铁二氯化钯［Pd（dppf）Cl_2］价格昂贵，生产成本相对较高。

4 和 **5** 是合成 **1** 的关键中间体，其高效制备是工艺路线的重点。本研究设计了一条新的合成路线（见图 3），先使盐酸多巴胺（**12**）经（Boc）$_2$O 保护得 *N*-Boc- 多巴胺（**13**），**13** 经硫酸二乙酯醚化制得（3,4- 二乙氧基苯乙基）氨基甲酸叔丁酯（**14**），最后水解得到 **4**。另外参照 3,4- 二甲氧基苯乙酸的合成方法[6]，用邻苯二酚（**15**）经硫酸二乙酯醚化得 1,2- 二乙氧基苯（**16**），**16** 经傅 - 克酰基化反应制得 3,4- 二乙氧基苯乙酮酸乙酯（**17**），**17** 在 KOH/ 水合肼作用下经黄鸣龙反应得 **5**。**5** 经酰氯化后再与 **4** 经缩合、环合得到 **1**。该路线起始原料易得，整个反应过程无需用到氰化物，生产过程和后处理都更加安全环保。制备 **4** 时直接引入氨基，无需氢气还

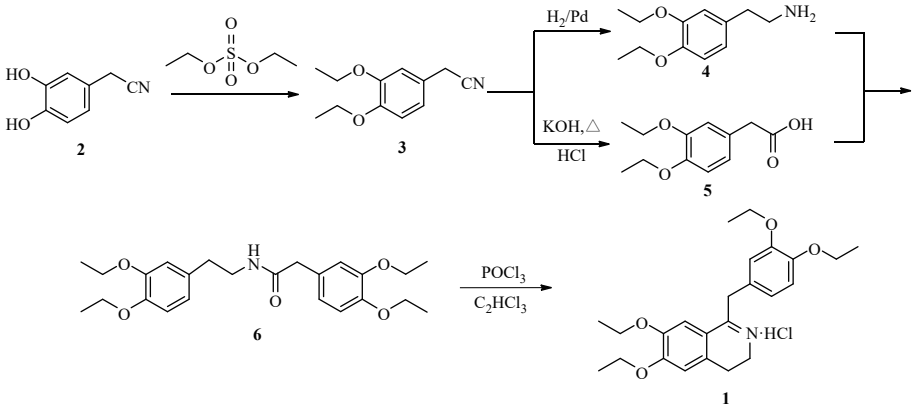


图 1　1 的工业合成方法

Fig.1　Industrial Synthetic Process of **1**

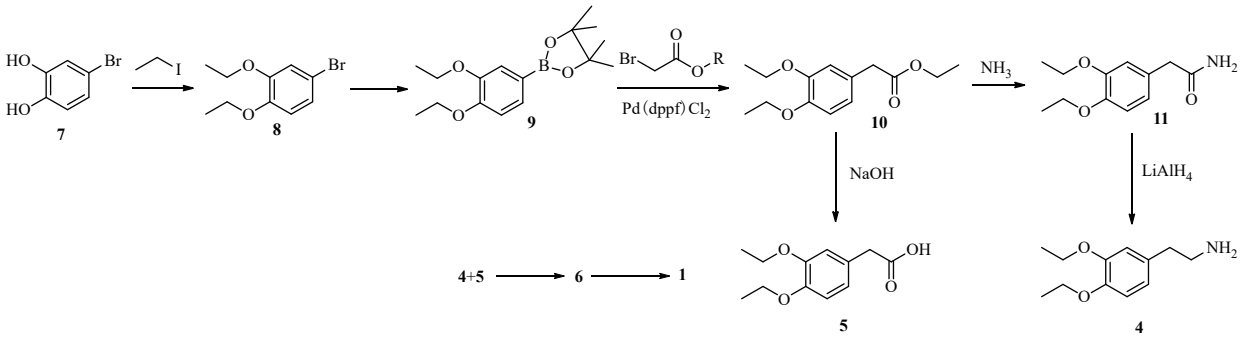


图 2　专利报道的 1 合成方法

Fig.2　Synthetic Process of **1** Reported in Patent

原氰基，避免了高压反应以及氢气易燃易爆的风险。优化后的工艺更易操作，反应条件温和，环境污染减少，总收率约 60.4%（以 **12** 计），具有一定的工业化应用前景。

实验部分

_N_-Boc- 多巴胺（13）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **12**（20 g，0.10 mol）、$(Boc)_2O$（24 g，0.11 mol）、饱和碳酸氢钠溶液（20 ml）和丙酮（30 ml），室温反应 2.5 h，减压浓缩回收溶剂，剩余物中加入水（50 ml），冰浴搅拌析晶 1 h，过滤，干燥得灰白色固体 **13**（23.7 g，95.6%），mp 128 ～ 134 ℃（文献[7]：136 ～ 138 ℃）。

（3,4- 二乙氧基苯乙基）氨基甲酸叔丁酯（14）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **13**（15 g，0.06 mol）、硫酸二乙酯（27.8 g，0.18 mol）、碳酸钾（24.8 g，0.18 mol）和丙酮（100 ml），升温至 40 ℃反应 6 h，过滤，减压回收溶剂，剩余物中加入水（50 ml），升温至 50 ℃搅拌 1 h，冰浴搅拌析晶 1 h，过滤，干燥得到白色固体 **14**（16.7 g，91.3%），mp 43 ～ 45 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 1.42 ～ 1.60（m, 15H）, 2.71（t, *J*=6.8 Hz, 2H）, 3.34 ～ 3.36（m, 2H）, 4.05 ～ 4.10（m, 4H）, 6.67 ～ 6.73（m, 2H）, 6.81（d, *J*=8.0 Hz, 1H）。

3,4- 二乙氧基苯乙胺（4）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **14**（10 g，0.03 mol）、浓盐酸（7 ml，0.08 mol）和二氯甲烷（20 ml），室温反应 3 h，加入饱和氢氧化钠溶液（20 ml），用乙酸乙酯（20 ml×3）萃取，合并有机相，经饱和氯化钠溶液（50 ml×3）洗涤、无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得黄色油状液体 **4**（6.1 g，90.2%）。^{1}H NMR（400 MHz, D_2O）δ: 1.36 ～ 1.41（m, 6H）, 2.93（t, *J*=7.3 Hz, 2H）, 3.24（t, *J*=7.3 Hz, 2H）, 4.08 ～ 4.15（m, 4H）, 6.87 ～ 6.90（m, 1H）, 6.96 ～ 7.04（m, 2H）。

1,2- 二乙氧基苯（16）

向装有机械搅拌的反应瓶中依次加入 **15**（33 g，0.3 mol）、无水碳酸钾（103.5 g，0.75 mol）、硫酸二乙酯（115.5 g，0.75 mol）和丙酮（500 ml），加毕升温至 40 ℃反应 6 h。过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物中加入水（50 ml），于 50 ℃搅拌 1 h，冰浴搅拌析晶 1 h，过滤，滤饼干燥，得浅棕色晶体 **16**（45.4 g，91.1%），mp 42 ～ 44 ℃（文献[8]：43 ～ 45 ℃）。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 1.44 ～ 1.47（m, 6H）, 4.08 ～ 4.12（m, 4H）, 6.89（s, 4H）。

3,4- 二乙氧基苯乙酮酸乙酯（17）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入三氯化铝（19.2 g，0.14 mol）和二氯甲烷（150 ml），冰浴搅拌 0.5 h，缓慢加入草酰氯单乙酯（14 ml，0.13 mol）和 **16**（20 g，0.12 mol）。室温反应 1 h，倒入冰水中淬灭，用二氯甲烷（50 ml×2）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（50 ml×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得白色固体 **17**（29.5 g，92.4%），mp 39 ～ 40 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 1.39 ～ 1.52（m, 9H）, 4.12 ～ 4.21（m, 4H）, 4.40 ～ 4.45（m,

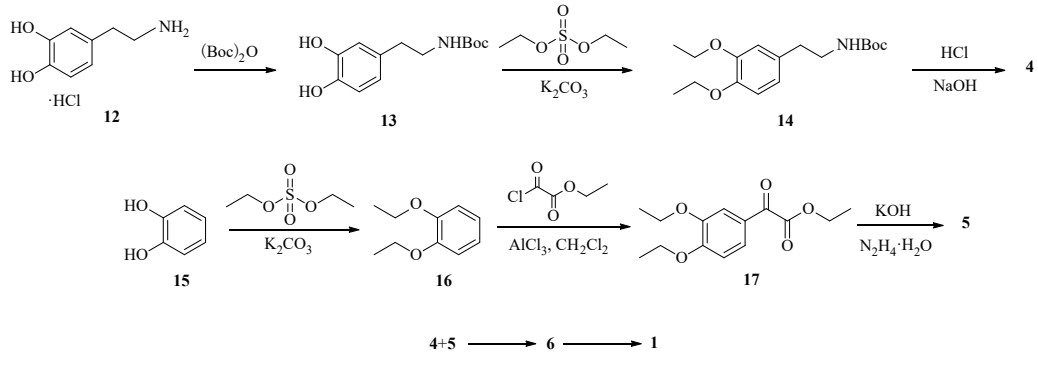


图 3　1 的改进工艺路线

Fig.3　Improved Synthetic Process of **1**

2H), 6.88 ～ 6.91(m, 1H), 7.52 ～ 7.62(m, 2H)。

3,4- 二乙氧基苯乙酸（5）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **17**(10 g，0.04 mol)、水合肼 (4.8 ml，0.08 mol) 和二乙二醇 (20 ml)，升温至 120 ℃反应 2 h，冷却至室温，加入氢氧化钾 (4.5 g，0.08 mol)，升温至 180 ℃蒸除低沸物，4 h 后结束反应，用乙酸乙酯 (20 ml×3) 萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得白色固体 **5**(7.6 g，89.4%)，mp 78 ～ 80 ℃（文献[9]：75 ～ 85 ℃）。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 ～ 1.45(m, 6H), 3.62(s, 2H), 4.09 ～ 4.16(m, 4H), 6.82 ～ 6.90(m, 3H)。

***N*-(3,4- 二乙氧基苯乙基)-2-(3,4- 二乙氧基苯基)乙酰胺（6）**

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **5**(10 g，0.05 mol) 和二氯甲烷 (20 ml)，然后滴加氯化亚砜 (10.9 ml，0.15 mol)，室温反应 1 h，减压浓缩除去多余氯化亚砜，再加入如上所得 **4**(9.3 g，0.05 mol)、吡啶 (8.2 ml，0.10 mol) 和二氯甲烷 (20 ml)，室温反应 1 h，反应完成后减压浓缩，得白色固体 **6** (16.7 g，90.1%)，mp 99 ～ 103 ℃（文献[9]：102 ～ 103 ℃）。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 ～ 1.47 (m, 12H), 2.63(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.36 ～ 3.48(m, 4H), 3.97 ～ 4.11(m, 8H), 6.48 ～ 6.62(m, 1H), 6.61 ～ 6.68(m, 3H), 6.71(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.79(d, *J*=8.0 Hz, 1H)。

盐酸屈他维林（1）

向装有搅拌装置的反应瓶中加入 **6**(10 g，0.02 mol)、三氯氧磷 (2.8 ml，0.03 mol) 和甲苯 (20 ml)，升温至 110 ℃反应 2 h，反应结束后减压浓缩，剩余黄色固体用乙醇 (15 ml) 重结晶，得淡黄色晶体 **1**(8.9 g，85.1%)，mp 211 ～ 214 ℃（文献[10]：211 ～ 212 ℃）。纯度 99.6%［HPLC 归一化法：色谱柱 Supersil ODS 柱 (4.6 mm×200 mm，5 μm)；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液（加磷酸调至 pH 3)，B 为流动相 A ：乙腈 (1 ：4)，等度洗脱（A ：B=38 ：62)；流速 1.5 ml/min；柱温 30 ℃；检测波长 242 nm］。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 ～ 1.43(m, 9H), 1.48(t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.95(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.91(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.96 ～ 4.19(m, 8H), 4.50(s, 2H), 6.70 ～ 6.76(m, 2H), 6.82 ～ 6.85(m, 1H), 7.09(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.27(s,1H)；ESI-HRMS(*m/z*): 398.244 5[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] TARDOS L, CSEH G. The pharmacodynamics of drotaverine［J］. *Ther Hung*, 1989, (Special Issue): 30.

[2] 黄慧军. 屈他维林drotaverine［J］. 新医学, 1999, **30**(9): 558.

[3] SHARMA S, SHARMA M C. Development and validation of new analytical methods for simultaneous estimation of drotaverine hydrochloride in combination with omeprazole in a pharmaceutical dosage form［J］. *Arab J Chem*, 2017, **10**(3): S397-S403.

[4] 朱丽丹. 盐酸屈他维林杂质的合成与表征研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学硕士学位论文, 2008.

[5] 黄 坤, 李 威, 王冬军, 等. 一种盐酸屈他维林中间体的制备新方法: 中国, 109796351A［P］. 2019-05-24.

[6] 姚国新, 陈 刚, 卢 勇, 等. 3,4-二甲氧基苯乙酸的合成新工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(10): 730-731.

[7] GARCÍA-ALVAREZ I, GARRIDO L, MAYORALAS A F. Studies on the uptake of glucose derivatives by red blood cells［J］. *ChemMedChem*, 2007, **2**(4): 496-504.

[8] PLATONOVA Y B, VOLOV A N, TOMILOVA L G. Palladium(Ⅱ) octaalkoxy-and octaphenoxyphthalocyanines: synthesis and evaluation as catalysts in the Sonogashira reaction［J］. *J Catal*, 2019, **373**: 222-227.

[9] 黄 坤, 褚青松, 李 威, 等. 一种制备盐酸屈他维林中间体的新方法: 中国, 111170847A［P］. 2020-05-19.

[10] KUZ'MINA N E, MOISEEV S V, KHOROLSKIY M D, *et al*. The structural determination of drotaverine hydrochloride using NMR studies［J］. *ChemistrySelect*, 2020, **5**(19): 5815-5823.