

格列齐特中间体氮杂双环的工艺改进措施研究

韩 涛 石俊丽 (山东洪智生物科技有限公司, 山东 菏泽 274500)

摘要: 格列齐特是第二代磺酰脲类的降糖药, 以口服方式用于治疗非胰岛素依赖型的糖尿病, 该药具有降血糖、改善凝血等功能, 不仅可用于改善糖尿病患者代谢, 还能用于改善糖尿病患者存在的血管并发症, 氮杂双环作为格列齐特重要成分, 在精制过程部分成分难以处理, 为了提升产品收率进程工业化生产, 需要改进相关制备工艺。基于此, 本文在应用文献研究分析格列齐特制备工艺的基础上, 利用实验探寻更适合工业生产的格列齐特中间体氮杂双环的合成工艺。

关键词: 格列齐特; 氨基杂环; 工艺改进

糖尿病的形成原因多样, 糖尿病患者的临床表现有多饮、多尿、多食和、血糖高、尿液含葡萄糖等。高血糖常将对肾、神经、心血管造成长期损害, 因糖尿病难以治愈, 现已成为威胁人类健康的第三大疾病。全球糖尿病患者已接近 5 亿, 而我国糖尿病患者超过 1 亿, 引起顽固难治愈, 其治疗费十分昂贵, 近年来我国用于糖尿病相关的医疗支出以超过千亿美元, 可见该病将带来巨大的社会经济负担。糖尿病类型复杂, II 型糖尿病因环境、遗传等因素相互作用, 导致患者胰岛素的敏感性下降, 因此 B 细胞将代偿性分泌胰岛素, 会导致体内葡萄糖调节功能受损, 由于 II 型糖尿病主要因胰岛素分泌不足引起, 因此常采用口服降糖药的治疗方式。而格列齐特降糖药具有口服吸收快、活性高、引发低血糖心等不良反应概率低的优点, 加上其有降血糖、抗凝血的多层作用, 使其在国内外临床中被广泛应用, 成为国内外治疗 II 型糖尿病常用药物。格列齐特的制剂类型主要为片剂、胶囊剂。由于糖尿病是难以治愈的慢性疾病, 需患者长期服药, 这一因素可能导致患者服用普通制剂的格列齐特等药物的顺应性逐渐变差, 加上普通制剂易使患者出现明显的血药浓度波动, 可能诱发不良反应, 因此若制备成缓释制剂, 延长服药周期, 将提升该药的整体性能。目前上市的格列齐特缓释产品为达美康, 是由法国施维雅药厂与天津华津制药厂合作制备与生产, 国内药厂多生产普通制剂, 对缓释制剂的研究较少。而无论是何种机型的制备, 其中间体氨基杂环的制备都是其中重要的一环, 格列齐特中间体氨基杂环的合成工艺复杂, 不同合成工艺对合成成本、制备收率、难易程度及整体成本价格有不同的影响, 因此需要对不同的工艺进行分析, 然后合理的优化其合成工艺。

1 格列齐特的制备工艺分析

目前的制备工艺中若采用的原料不同, 合成路线也不同, 如采用缩合反应将甲基苯磺酰异氰酸酯、氨基杂环制备为格列齐特, 由于前一种材料难以购得, 加上氨基杂环容易氧化的特征, 将导致制备反应收率低、价格高, 相比而言, 以甲苯磺酰脲等原料制备格列齐特的方式, 因材料售价便宜、合成简单, 反应收率相对较高, 因此比前者更利于进行工业化生产。常见的合成工艺有:

1.1 氨基氮杂双环辛烷的合成

以环戊二甲酸为原料, 将其投入醋酸酐, 加热回流、脱水合环获得环戊二甲酸酐, 然后将其加热至熔融的状态, 通入氨气, 获得环戊二甲酰亚胺, 再用氢化铝锂进行还原, 获得氮杂双环辛烷, 于酸性条件下将其与亚硝酸钠混合, 再用锌粉还原, 最终得到氨基杂环。此合成路线十分经典, 学界对其成本问题也广泛关注, 尤其是通过还原酰亚胺合成氮杂双环辛烷的步骤中, 采用不同还原剂对还原效果、成本影响较大, 因此寻找研究出更经济的还原方法。

酰亚胺还原困难, 常用的还原剂为四氢铝锂, 原剂效果好但价格昂贵, 用电解法还原酰亚胺较经济, 但受能源、电极、电解槽等条件限制明显, 用硼烷进行还原效果好, 但硼烷剧毒, 暴露于空气会自燃, 遇高温、摩擦也易燃烧爆炸, 因此其运输、贮存存在很大的危险。日本某专利中用催化加氢的方法进行还原, 需要用到铜、锌等氧化物, 还原过程较复杂, 对压力、温度等条件要求苛刻, 可见种种还原方法都因各种原因不利于实现工业化。相比以上方法, 利用硼氢化钠与乙醚反应还原酰亚胺, 由于硼氢化钾价格低, 原子经济性良好, 吸水不易出现潮解, 相应的反应工艺较成熟, 因此能降低成本, 但依然存在反应条件苛刻、副产物多、工艺路线长等不足。

以环戊二甲酰胺为原料, 将其投入乙醇中, 加热溶解、滴入磷酸, 以析出铵盐, 然后过滤固体物、烘干。加热铵盐至熔融状态, 环合反应后静置分层的上层产物即为二甲酰亚胺, 然后进行还原获得氮杂双环。该方法缺点为能耗较高、对反应装置要求较高, 同时该方法仍涉及酰亚胺的还原问题。

以 N 取代氮杂双环合成环戊烷并吡咯烷基胺的工艺避开了酰亚胺还原的问题, 但该路线存在所使用原料难得到、价格昂贵等问题, 且反应中会使用四氯化碳等毒性试剂, 会破坏环境, 因此也难以实现其工业化应用。

以甲酰胺基环戊烷甲酸为原料, 将其与氨气反应, 得到酰亚胺, 进行还原获得氮杂双环。该工艺使用的原料比二甲酸更贵, 且对氨气的运输、贮存提出了高要求。

以环戊烯为原料, 此反应可避免使用昂贵的还原剂,

但原料不易得,且反应涉及有机重金属,会导致后期成本大增,易造成污染。

以氮杂环辛烷-酮为原料,在三氯氧磷作用下生成氯取代物,于酸性条件下利用锌粉进行还原,获得氮杂环辛烷。这反应能避免使用四氢铝锂等价格高的还原剂,但对具体制备方法的研究较少。

1.2 顺式氮杂双环辛烷及中间体的合成

以环戊烯为原料制备氮杂双环,通过偶极环反应得到吡咯烷。整个合成路线将获得许多的中间体产物,反应方式多样、流程复杂,相关研究中用 KBH_4 、THF 系统等作为还原剂,可一定程度降低相关反应环节的成本。

合成二甲酸的工艺有:①将环戊酮通入羟氰化,进行脱水、醇解,与 KCN 进行加成反应,然后碱水解、酸化获得二甲酸,该方法使用的原料价格高、步骤长,且氰化物毒性大;②将环己酮与二乙酯进行缩合、脱去羰基,然后将获得的化合物进行溴化、酸化等反应,最终得到二甲酸。该方法使用的原料价便宜、条件温和、收率不高;③将庚二酸进行卤代、酯化等反应,将得到的化合物进行回流、相转移催化等反应,该方法产率较高、流程复杂。综上,可见目前合成格列齐特中间体氮杂双环的方法、工艺虽然多样,但均存在一定缺陷。

2 氮杂双环 13,3,01 辛烷的制备

本实验采用硼氢化钾-氯化镁还原体系还原酰亚胺制备氮杂双环。酰亚胺对压力、温度等还原条件要求苛刻,相比 LiAlH_4 /THF 等还原体系,能更好的控制价格和反应流程。

2.1 反应原理

利用硼氢化钾在路易斯酸催化的反应,将酰亚胺还原为亚胺。其反应机理为将氨基醇衍生物的中间体转化成亚胺盐,然后进一步还原得到成胺。

2.2 实验物质、仪器

实验用物质包括环戊烷邻二、甲酰胺、无水氯化镁、甲苯、硼氢化钾等;实验用仪器包括三口烧瓶、搅拌仪器、氮气保护装置、加热套、滴液漏斗、整流装置、pH 计、旋转蒸发仪、真空干燥箱等。

2.3 实验操作

室温下将 15g 无水氯化镁、30mL 甲苯、10mL THF、4.5g 硼氢化钾按一定顺序投入反应瓶。氮气保护下,按一定批次加入 5g 环戊二甲酰亚胺,然后进行搅拌,反应物缓缓升温并回流,监测到反应结束后,将反应物冷却至室温,再缓慢加入 100mL NaOH 溶液,对水蒸气蒸馏的馏出液酸碱度进行测量,要求 pH 值小于 8.0,然后用盐酸将馏出液酸化至 pH 值处于 5-6 间,然后加压浓缩,获得高浓度的氮杂环盐酸盐浓溶液。最后进行静置分层等操作来处理母液,对实验产生的碱水层、甲苯层,通过循环套用来减少尾废。

2.4 结果与讨论

本实验原料为硼氢化钾,使用的溶剂有甲苯等,催

化剂为无水氯化镁。先将还原剂、催化剂投入混合溶剂进行活化,再投入二甲酰亚胺进行回流。相比 LiAlH_4 /THF 等还原体系反应后复杂的处理流程,本工艺中反应后,可加稀酸分解溶液,利于分离,整个还原工艺是可行的,且具有加强的经济学。可进一步改良该工艺:

硼氢化钾、氯化镁投料比的优化:相比氯化镁,硼氢化钾价格更高,因此反应投入成本高,但调整硼氢化钾比例对产率影响明显。相关条件试验显示,二者投料小于 1:1 时,还原反应较慢,等于 1:1 时,还原速率提升,大于 1:1 时,增加硼氢化钾用量不再明显影响反应速率和收率。因此可将二者投料比确定为 1:1。

投料方式、温度控制的优化:该反应获得的溶液稠厚且不易传热,整个反应为放热反应,导致操作时易冲料,为使该工艺更便于应用于工业化生产,需确定分步投料的投料量,控制每个阶段对温度条件的要求。

反应产物提纯的优化:相关研究在反应结束后对反应液进行热抽滤、THF 洗涤等操作,而实际操作时若将反应液进行热滤抽干,容易导致溶液着火燃烧,因此大生产时会存在较大的生产危险性。因此需要先将反应后得到的溶液冷却至一定的温度,然后才能缓慢加入水、NaOH 溶液,进行搅拌等操作,再利用蒸馏装置将溶液同水蒸出收集,这样一来反应安全性得到提升,有利于进行工业化生产。

3 结束语

综上所述,本文对格列齐特中间体氮杂双环的多种制备工艺的工艺流程进行了简要的叙述,对各工艺的优缺点进行了分析,然后根据实验研究了如何优化氮杂双环的工艺,实验结果表明利用硼氢化钾、氯化镁还原体系可有效的通过还原环戊二甲酰亚胺合成氮杂双环,且收率十分高,并对各材料的投料比及投料方式、温度控制、反应物提纯等方面进行了优化分析,最终提升了该工艺的反应效率和反应安全性,使该工艺具有较强的收率和经济型,并通过合理的尾废处理方式减少对反应对环境的污染,加之该工艺对材料获取途径、反应环节的要求也较小,大大提升了该技术应用于工业化生产的可能性。但本文因多种原因在实验等环境仍存在一些不足,后续还应在此基础上不断优化格列齐特的制备工艺,使得该药能被低成本、安全的工业化生产,以降低 II 型糖尿病患者的治疗费用。

参考文献:

- [1] 刘小成,余丹,李翔,等.格列齐特的合成研究[J].化学与生物工程,2017(7):14-17.
- [2] 王聪颖,韩涛.格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐甲苯提取氮杂环的方法[J].山东化工,2015(24):16-19.
- [3] 宋学军,董海长.格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐二次母液合成亚硝基物的方法[J].山东化工,2011,40(11):63-66.
- [4] 林沅.格列齐特的合成新技术研究[D].济南:济南大学,2013.