技术方法

文章编号:1000-5404(2007)23-2294-02

川芎嗪的新合成路线

张 锋[1],车 玲[2] ([1]第三军医大学医学检验系药物化学教研室,重庆 400038;[2]中国人民解放军第309医院药剂科,北京 100091)

提 要:目的 合成川芎嗪。**方法** 以3-羟基-2-丁酮(别名已偶姻)和乙酸铵为原料合成川芎嗪。**结果** 川芎嗪收率达72%,产物的化学结构经核磁共振氢谱、炭谱确证。**结论** 所设计的合成川芎嗪技术简单易行。

川芎嗪是从中药川芎中提取的生物碱——四甲基吡嗪(tetramethyl pyrazine, TMP),具有降压、扩张血管、溶栓的作用而被广泛用于心脑血管病变[1]。近年发现其具有钙离子阻滞作用,以及化疗增敏逆转肿瘤细胞多药耐药的作用[2]。其相对分子质量为138.20,为无色针晶,溶点80~82 ℃,沸点190 ℃,密度1.080 g/cm^3。川芎嗪具特殊芳香气味,有吸湿性,易升华,易溶于热水、石油醚,溶于氯仿稀盐酸,微溶于乙醚,不溶于冷水。川芎嗪可从川芎中提取分离,但提取过程繁琐、耗时、收率低,且需耗费大量的有机溶剂,生产成本高。我们对其结构进行分析,认为可用化学合成的方法制备。为此我们对川芎嗪的合成路线进行探索,以3-羟基-2-丁酮和乙酸铵为原料合成,收率可达72%。本方法采用常规的试剂和生产设备制备川芎嗪,与其他制备川芎嗪方法[1,3]相比较收率高,且制备过程中的有机物反应完全,排放物中有机物残留小,利于环保。因此本合成技术有生产成本低,操作简单的优点,并且为工业化生产高产率提供了可靠的技术途径。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

WRR熔点仪(上海精密科学仪器有限公司),WS70-1型红外线快速干燥器(上海浦东荣丰科学仪器有限公司),电子天平(上海精天电子仪器厂),ZF-2型三用紫外仪(上海市药品检验所),循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂)。ZX-98旋转蒸发仪(上海有机化学研究所),磁力搅拌器、核磁共振谱仪(Meralry Plus-400, Varian公司)。3-羟基-2-丁酮(大连金菊香料有限公司),乙酸铵(分析纯,上海试四赫维化工有限公司),乙醇(分析纯,重庆东试化工有限公司),正己烷(分析纯,重庆医药股份有限公司化玻分公司),乙酸乙酯(分析纯,重庆东试化工有限公司),正己烷(分析纯,重庆医药股份有限公司化玻分公司),二氧化锰(分析纯,重庆北碚化学试剂厂),薄层硅胶G板(25 mm×100 mm,上海仕元科学器材有限公司四川分公司),川芎粉(四川省中药饮片有限责任公司)。

1.2 原理

以3-羟基-2-丁酮和乙酸铵为原料,以二氧化锰为氧化剂反应合成川芎嗪。合成路线见图1。

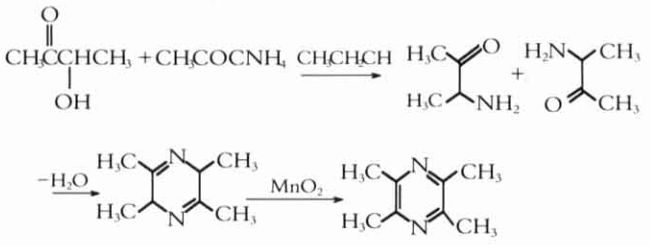


图1 川芎嗪的新合成路线

1.3 方法

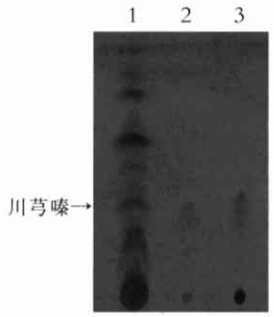
在100 ml圆底烧瓶中加入10 g 3-羟基-2-丁酮(0.072 mol)、30 ml乙醇和7.15 g乙酸铵(0.108 mol),并通入氮气保护,油浴加热至79~89 ℃时磁力搅拌5~8 h,使其充分环合,结束时敞口磁力搅拌12 h,使空气中的氧气缓慢氧化后,再加入6.29 g二氧化锰(0.072 mol)磁力搅拌1~2 h,用布氏漏斗减压抽滤剩余二氧化锰,减压蒸馏在0.072 MPa 32 ℃至0.078 MPa 20 ℃收取针晶,用乙酸乙酯重结晶,烘干,共收到针晶7.2 g(0.052 mol),熔点为80.9~81.1 ℃。

2 结果

取本品针晶0.1 g加2 ml乙酸乙酯作为供试品溶液,在薄层硅胶G板上点样,以川芎粉末1 g,加乙醚20 ml,加热回流1 h,滤过,滤液挥干,残渣加乙酸乙酯2 ml使溶解,作为对照品溶液。照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各1~2 μl,分别点于同一硅胶G(25 mm×100 mm)薄层板上,以正己烷-乙酸乙酯(9:1)为展开剂[4],展开取出晾干,溶剂前沿是2.9 cm,喷以改良碘化铋钾试液,置紫外灯下(365 nm)检视。在薄层板1.5 cm处出现共同的绿色荧光斑点,样品无杂点。计算Rf=0.362,证实所得川芎嗪针晶与对照药材川芎粉提取物成分位移值完全相同,见图2。取所得的川芎嗪针晶10 mg,加入氘代氯仿,用核磁共振氢谱和炭谱检测:^{1}HNMR($CDCl_3$,400 MHz) δ_{ppm}:2.470(s,12H,-CH_3);^{13}CNMR ($CDCl_3$,400 MHz) δ_{ppm}:21.296、148.175,与川芎Ⅰ号结晶核磁共振谱图[5]比较,确证合成的化合物与川芎嗪结构一致。

作者简介:张 锋(1982-),男,山东省枣庄市人,助教,主要从事药物化学教学和天然药物合成方面的研究。电话:(023)68771834

收稿日期:2006-10-30;修回日期:2007-01-21



1：对照品；2：合成针晶；3：反应液

图 2　本法合成川芎嗪针晶和川芎粉对照品薄层层析图谱

3　讨论

本合成方法从反应最终蒸馏底物和薄层层析图谱看，反应完全，合成仅能得到令人满意的产率（72%），认为这是在操作过程中，川芎嗪易升华馏失一部分所致。

本合成方法的氧化剂先采用空气中的氧气，为了使氧化彻底，加入了适量二氧化锰作为氧化剂，最终底物可以灼烧回收重复使用。

本合成方法较其他方法[3]工序步骤少，节省有机溶剂，环保无污染且操作简单可行，因此可以使生产成本降低，为工业化大规模生产提供了可靠的技术途径。

关键词：川芎嗪；有机合成

中图法分类号：R284.3　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 王立英，娄卫东，段大航. 川芎嗪对心脑血管系统的药理作用研究进展[J]. 中国民康医学杂志，2006，18(2)：151－152.

[2] 迟文俊，李爱华，迪丽达尔. 肿瘤多药耐药性逆转剂的研究新进展[J]. 中国基层医药，2004，11(1)：101－102.

[3] 赵剑华. 川芎嗪合成方法改进[J]. 中草药，1980，11(5)：198.

[4] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典 2005 年版一部[S]. 北京：化学工业出版社，2005：28.

[5] 北京制药工业研究所. 川芎Ⅰ号结晶四甲基吡嗪的结构研究[J]. 中草药通讯，1977，(3)：6.

（编辑　张大春）

（上接 2291 页）

中静滴，12 h 后给维持量 2 mg/kg 加入 10% GS 10 ml 中静滴，每 12 小时给药 1 次，每次维持 1～2 h；纳络酮首剂 0.1 mg/kg，间隔 12 h 后予维持量 0.03～0.05 mg·kg^{-1}·h^{-1}，每 12 小时给药 1 次，每次维持 1～2 h 与氨茶碱交替使用，连续用药 3～5 d。

1.4　统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 PEMS 3.1 统计软件行 t 检验。

2　结果

对照组中有 3 例因突发呼吸暂停抢救无效死亡，另 19 例在出现症状后予纳络酮与氨茶碱治疗；观察组入院即予预防用药后未有患儿死亡。经统计学处理，发作次数：对照组为（3.27 ± 1.64）次，治疗组为（1.56 ± 1.26）次，组间比较，差异显著（$P < 0.01$）；间隔时间：对照组为（11.09 ± 2.51）h，治疗组为（20.56 ± 9.03）h，组间比较，差异显著（$P < 0.01$），治疗组出现呼吸暂停的频率较对照组低，间隔时间较对照组长。

3　讨论

AOP 是早产儿常见的临床症状，但发病的确切机制目前还不十分清楚。文献[2]报道早产儿原发性 AOP 发病率约 23%，在极低出生体质量儿中约为 49%，胎龄较小的患儿发生率约为 90% 。呼吸暂停如不及时处理，严重缺氧可引起脑损伤，反复发作可造成耳聋、脑性瘫痪、智能落后等神经系统后遗症，甚至可猝死。早产儿呼吸暂停大多数发生在生后 1 周内；表明存在潜在的呼吸调节的发育不成熟，但随胎龄增大会得以改善[1]。有些患儿在第 1 次出现症状时就很严重，甚至错过抢救时机。本组资料中就有 3 例入院时一般情况好，但在入院后的 2～3 d 凌晨 2:00～5:00 突发呼吸暂停而抢救无效死亡。预防用药能阻断这一现象，观察组较对照组发生呼吸暂停的次数显著降低，发生的间隔时间延长（$P < 0.01$），可使早产儿减少吸氧时间，早日出院。

氨茶碱作为兴奋呼吸中枢药物，多年来一直用于治疗新生儿呼吸暂停，其通过兴奋呼吸中枢、提高通气量、增加呼吸中枢对二氧化碳的反应能力，增加膈肌对频刺激的收缩力，防止膈肌疲劳。有关研究提示内啡肽主要是通过作用于某些脑核产生呼吸抑制作用，同时还能降低脑干神经元对二氧化碳的敏感性，抑制其通气功能[3]，纳络酮是阿片受体特异性拮抗剂，能有效地阻止内源性阿片样物质所介导的各种效应，明显增加早产儿呼吸频率，改善通气障碍，纠正呼吸暂停，同时还可改善脑血流，减轻脑水肿，防止脑性瘫痪[4]。即使给予了预防用药，对每例早产儿，尤其极低出生体质量儿都必需进行呼吸监测，及时发现呼吸暂停，妥善处理以减少中枢损害，减少致残率。总之，纳洛酮联合氨茶碱预防早产儿原发性呼吸暂停疗效确切，未见明显副作用。

关键词：婴儿，早产；原发性呼吸暂停；纳洛酮；氨茶碱

中图法分类号：R725.638.05　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 胡淑芬，谢朝德. 早产儿呼吸暂停 48 例临床分析[J]. 华夏医学，2004，17(4)：603.

[2] 沈玉才，黄维本，张晓红，等. 纳洛酮与氨茶碱联合应用治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效[J]. 广州医学院学报，2006，34(1)：47－49.

[3] 张学锋. 早产儿原发性呼吸暂停研究进展[J]. 国外医学：儿科学分册，2004，31(3)：134－137.

[4] 夏雪梅，李晓春，孔少云. 纳洛酮与氨茶碱并用治疗早产儿呼吸暂停疗效观察（附 50 例报告）[J]. 临床肺科杂志，2006，11(6)：723－724.

（编辑　王　红）