

艾沙拉唑的合成和分子力场模拟研究

江银枝, 高小龙, 李文静

(浙江理工大学化学系, 杭州 310018)

摘要: 研究了艾沙拉唑(II)的合成和分子力场。以环己胺和氯乙酰氯为原料合成了 N-环己基-2-氯乙酰胺(I)。再以 I 与哌嗪为原料合成了 II。采用三因素三水平的正交法对 I 的合成条件进行了优化,发现合成 I 的最优条件为: $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰氯}} : n_{\text{NaOH}} = 1 : 1.5 : 3$, 反应温度为 15°C ; 最优条件下平行实验的 $\text{RSD} = 0.42\%$ 。采用重结晶法进行了 II 的纯化,与已有文献相比,易于工业化。利用软件 FieldTemplatre2.2.0 和 FieldAlign2.1 进行了 II 的分子力场计算,发现其与苯并咪唑类质子泵抑制剂与靶体作用的分子力场接近,显示出 II 具有质子泵抑制活性的潜力。

关键词: 艾沙拉唑; 合成; 表征; 正交优化; 分子力场

中图分类号: O622.5 **文献标识码:** A

0 引言

胃溃疡是一种常见的消化系统疾病,发病率高达 10% ^[1]。医学研究表明胃酸过多分泌和幽门螺杆菌(HP)感染是导致胃溃疡的最主要因素。HP 感染与消化器官疾病如胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃粘膜萎缩等密切相关,也是胃淋巴瘤和胃癌的第一致病因素,其与食管癌的发生亦有一定关系^[2]。治疗 HP 型胃溃疡,首先应该抑制胃酸的分泌,而根除幽门螺杆菌感染是关键。基于以上原因,消化性溃疡的治疗在临床上越来越受到关注和重视,因此开发生产安全、有效的抗消化性溃疡药物已受到关注,并成为目前药物研究开发的重点和热点之一。

目前市场上常见产品主要有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑及雷贝拉唑^[3],它们结构相似:苯并咪唑环、吡啶环和连接这两个环系之间的亚磺酰基烷(图 1)。苯并咪唑类质子泵抑制剂结构复杂,反应原料贵,合成路线长等因素限制了其进一步发展。所以寻找结构简单、合成方便的新的化学实体迫在眉睫,而艾沙拉唑类质子泵抑制剂(图 2)的出现为此带来了曙光。

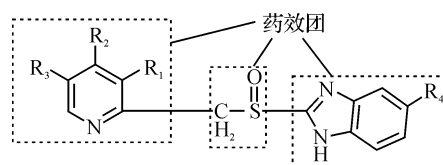


图 1 苯并咪唑型抑制剂结构通式

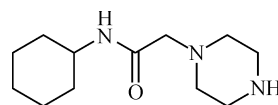


图 2 艾沙拉唑结构式

1977 年开始有关艾沙拉唑的合成及性能试验报道很多^[4-10]。目前,艾沙拉唑已经进入了 III 期临床^[5],表明了其可以有效抑制胃酸过量分泌及治疗慢性胃炎、胃溃疡等病症的潜力。目前有关艾沙拉唑及其类似物的合成均是从中间体 N-环己基-2-氯乙酰胺出发,与哌嗪衍生物进行偶联反应制备^[4-5]。有关中间体 N-环己基-2-氯乙酰胺的合成迄今未见文献报道(CA 查至 152 卷第 24 期)。所以进一步研究艾沙拉唑类化合物及其关键中间体 N-环己基-2-氯乙酰胺的合成及性能试验具有重要意义。为此本文选择环己胺和氯乙酰氯为原料合成 N-环己基-2-氯乙酰胺(I)(图 3),采用三因素三水平正交优

化设计进行了 I 的合成条件优化实验;再以 I 和哌嗪为原料(图 3),合成艾沙拉唑。用重结晶法进行 II 的纯化,代替了文献[4-5]的减压精馏纯化过程。本文也利用生物分子结构分析软件对艾沙拉唑进行构效关系的初步研究。

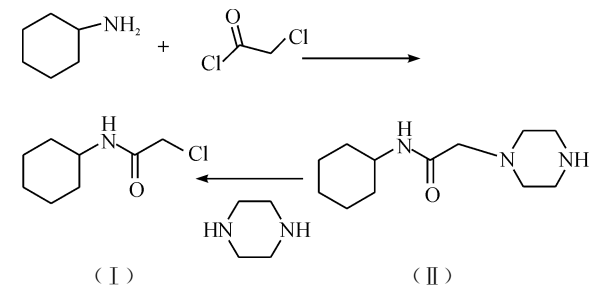


图 3 中间体与艾沙拉唑的合成路线

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:Avatar 370 FT-IR 红外光谱仪(美国尼高力仪器公司),KBr 压片;Bruker 400 UltraShield™核磁共振仪(瑞士 BRUKER 公司),TMS 为内标;XT-1 型显微熔点测定仪(上海济成分析仪器公司),温度未校正。

试剂:无水哌嗪,环己胺,氯乙酰氯,氢氧化钠,浓盐酸,苄基三乙基氯化铵,苯无水硫酸镁,三氯甲烷,石油醚,乙酸乙酯,甲醇,冰乙酸,所用试剂均为商品购买,分析纯;所用水为蒸馏水。

1.2 中间体 N-环己基-2-氯乙酰胺的合成条件优化实验

在一定的温度条件下,依次向反应器中加入一定量的环己胺、苯和 NaOH,搅拌混匀。在搅拌情况下向反应混合物中滴加一定量的氯乙酰氯苯溶液,控制滴加速度 1 h 滴加完毕,继续反应至反应结束。结束反应向反应混合物中加入 20 mL 水,搅拌 30 min 后静置分液,水相继续用苯萃取,合并有机相,真空除溶剂,得粗产品,乙醇水重结晶,得产品 N-环己基-2-氯乙酰胺,熔点:107~109℃;IR(KBr, cm⁻¹): 3 279、3 079、1 651、1 556、1 447。¹H-NMR(CDCl₃,δ): 1. 18~1. 23(10H, 环己烷 5 个亚甲基),2. 98(1H, 环己烷 1 个次亚甲基),4. 19(2H, 酰亚甲基)。

采用上述实验过程,利用正交优化实验方法进行中间体的合成条件优化实验,考察了 $n_{\text{氯乙酰氯}}/n_{\text{环己胺}}$ 、 $n_{\text{氢氧化钠}}/n_{\text{环己胺}}$ 、反应温度对中间体产率的影响。设计了三因素三水平的正交实验,方案见表 1。

表 1 正交因素实验因素水平表

水平	因素		
	$n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰氯}}$	$n_{\text{环己胺}}/n_{\text{氢氧化钠}}$	反应温度/℃
1	1 : 1	1 : 1	5
2	1 : 1. 5	1 : 2	10
3	1 : 2	1 : 3	15

1.3 艾沙拉唑的合成

在 30℃条件下,向反应器中依次加入无水哌嗪(1. 72 g, 20 mmol)、水(20 mL)、浓盐酸(37%, 2. 1 mL),搅拌溶解后向反应混合物中加入苄基三乙基氯化铵(0. 02 g)和 N-环己基-2-氯乙酰胺(1. 76 g, 10 mmol),升温至回流,继续反应 4. 5 h 结束反应。冷却至室温,向反应混合物中加入 NaOH(质量分数为 30% 的水溶液)至 pH = 9~10,氯仿萃取(15 mL×3 次),合并有机相,无水硫酸镁干燥,真空除溶剂,得粗产品。用水醇重结晶,得艾沙拉唑 1. 13 g,淡黄色针状晶体。产率 43%,熔点:170~172℃;IR(KBr, cm⁻¹): 3 293、3 065、1 654、1 523、1 450;¹H-NMR(CDCl₃,δ): 1. 18~1. 23(10H, 环己烷 5 个亚甲基),2. 55(t, 4H, 哌嗪 2 个亚甲基),2. 98(t, 4H, 哌嗪 2 个亚甲基),3. 00(1H, 环己烷 1 个次亚甲基),3. 72~3. 78(2H, 酰亚甲基),7. 06(1H, 哌嗪 NH)。

1.4 艾沙拉唑的分子力场模拟计算

用生物分子结构分析软件 Field Templatre 2. 2. 0 中分析已经临床使用的质子泵抑制剂发生药效作用的可能分子力场(与靶体作用的电荷区、氢键区、疏水区等)。以上述力场为模板,用生物分子结构分析软件 Field Align2. 1. 1 计算合成的艾沙拉唑与模板分子力场的相似性,从而讨论化合物的可能活性。

2 结果与讨论

2.1 中间体的正交优化实验及反应条件对中间体产率的影响

利用表 1 的实验方案,考察了 $n_{\text{氯乙酰氯}}/n_{\text{环己胺}}$ 、 $n_{\text{氢氧化钠}}/n_{\text{环己胺}}$ 、反应温度对中间体产率的影响,实验结果见表 2。从表 2 中的数据发现 R 值最大的为 15. 7,对应的因素为温度,说明温度为最显著因素。

从表 2 中的数据可以发现,环己胺与氯乙酰氯的物料比 $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰氯}} = 1 : 1. 5$ 时,中间体产率最高;氢氧化钠与环己胺的物料比升高,产率增加,考虑原料成本,选择 $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{NaOH}} = 1 : 3$ 为适宜条件;温度的升高有利于中间体的生成,选择反应温度

为 15℃ 为最优合成温度。即合成中间体的最适宜条件为: 反应温度 15℃, $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{NaOH}} = 1 : 3$ 时, $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰胺}} = 1 : 1.5$ 。为了检验最适宜条件的稳定性, 在最优反应条件下, 重复 3 次进行中间体的合成, 实验结果见表 3。

表 2 中间体的正交优化实验极差分析

试验号	$n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰胺}}$	$n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氢氧化钠}}$	反应温度/℃	产率/%
1	1 : 1	1 : 3	15	82.4
2	1 : 1	1 : 2	10	75.2
3	1 : 1	1 : 1	5	66.1
4	1 : 1.5	1 : 3	15	89.8
5	1 : 1.5	1 : 2	5	69.4
6	1 : 1.5	1 : 1	10	76.3
7	1 : 2	1 : 3	5	62.6
8	1 : 2	1 : 2	15	86.3
9	1 : 2	1 : 1	10	74.8
k_1	74.6	72.4	66.0	
k_2	78.5	77.0	79.9	
k_3	74.6	78.3	81.7	
R	3.9	5.9	15.7	

注: k_1 、 k_2 、 k_3 分别表示水平 1、0、-1 的实验结果的平均值, R 为极差。

表 3 正交优化稳定性试验结果

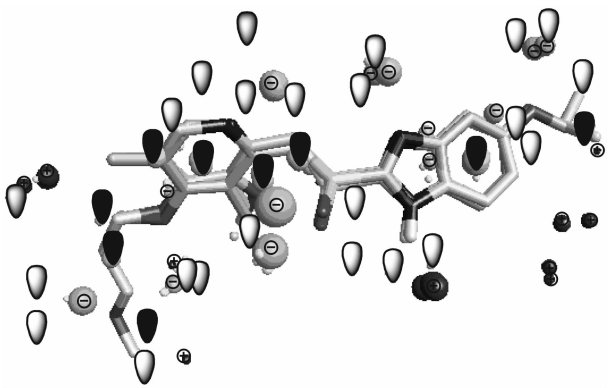
实验次数	产率/%	平均产率/%	相对标准偏差
1	92.4		
2	93.0	93.0%	0.4%
3	93.5		

从表 3 的结果发现, 3 次结果的相对标准偏差为 0.4%, 说明所选最优合成条件是稳定可行的。

2.2 艾沙拉唑的分子力场模拟计算

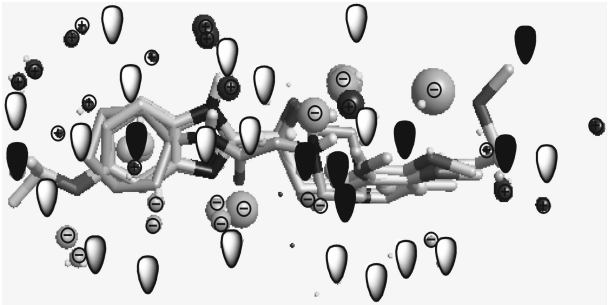
在无需蛋白质结构, 且假设具有相似区域构型的分子可能作用于同一目标位点的前提下, 对于配体分子区域相似性的研究具有重要意义。这种方法成功运用于胆囊收缩素 2 拮抗剂^[11]的结合形式的研究。选择一线质子泵抑制剂奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑导入生物分子结构分析软件 Field Templater 2.2.0, 计算其发挥药效的最优空间力场(图 4)。以图 4 的空间力场为模板导入, 通过 FieldAlign 2.1.1 软件计算艾沙拉唑的空间力场(图 5)。

依从药物与靶体作用的三区理论, 从图 4、图 5 可以发现, 艾沙拉唑的这种三平面的空间作用构型分布与已知活性较好的空间作用构型相似, 这种相似性表现出了活性的相似, 说明艾沙拉唑具有抑制质子泵的活性。



○表示负电荷, ⊕表示正电荷, 表示范德华力, 表示疏水区

图 4 奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑三个化合物形成的最优区域场点模板



○表示负电荷, ⊕表示正电荷, 表示范德华力, 表示疏水区

图 5 艾沙拉唑的最相似空间场构型

3 结 论

采用三因素三水平的正交实验方法研究了中间体 N-环己基-2-氯乙酰胺的最优合成条件, 发现最优条件为: $n_{\text{环己胺}} : n_{\text{氯乙酰胺}} : n_{\text{NaOH}} = 1 : 1.5 : 3$, 反应温度为 15℃。最优条件下平行实验的相对标准偏差为 0.4%, 说明条件稳定可行。进而将 N-环己基-2-氯乙酰胺与哌嗪偶联得到了艾沙拉唑, 选择重结晶方法进行了纯化, 与文献减压蒸馏相比^[4-5], 改进了产物的纯化过程, 更易于工业化。首次采用分子力场模拟计算, 发现艾沙拉唑和传统苯并咪唑类质子泵抑制剂与靶体作用的分子力场接近, 说明了艾沙拉唑具有抑制质子泵的潜在活性。

参考文献:

[1] 郭伦锋, 郭庆东, 王四旺. 胃溃疡治疗药物的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2008, 4(8): 78-80.
[2] 许良中. 胃癌的元凶: 幽门螺杆菌[J]. 抗癌, 2005(2): 16-17.
[3] Corvi-Mora, Camillo. N-Cyclohexyl-piperazineacetamides: 德国, DE2702537[P]. 1977-07-28.

- [4] Corvi-Mora, Camillo. Piperazine derivatives and their homologs; 美国, US4278796[P]. 1981-07-14.
- [5] Meisel, Gerard M, Ciociola, Arthur A. Gastrointestinal compositions for treating or preventing gastrointestinal disorders; 美国, US20040013741[P]. 2004-01-22.
- [6] 杨继红, 王培民, 周 力. 质子泵抑制剂研究进展[J]. 中国药房, 2000(4): 412-417.
- [7] Corvi-Mora, Camillo. Organometal complexes of N-cyclohexyl piperazinoacetamides or-propionamides and their use as ulcer- and secretion-prevention and buffering agents; 德国, DE3310584[P]. 1983-10-13.
- [8] Kokai Tokkyo Koho. 1-(2, 3, 4-Trimethoxycinnamoyl)-4-aminocarbonyl alkylpiperazine and homopiperazine derivatives; 日本, JP58216170[P]. 1983-12-15.
- [9] Del Soldato, Piero. Synthesis, activity and formulations of pharmaceutical compounds for treatment of oxidative stress and/or endothelial dysfunction; 国际, WO2001012584[P]. 2001-02-22.
- [10] Blandizzi C, Natale G, De Bona M, et al. Gastric anti-secretory effects of esaprazole in rats[J]. Digestion, 1992, 51(4): 226-232.
- [11] Low C M R, Vinter J G. Rationalizing the activities of diverse cholecystokinin 2 receptor antagonists using molecular field points[J]. J Med Chem, 2008, 51(3): 565-573.

Study on the Synthesis Properties of Esaprazole

JIANG Yin-zhi, GAO Xiao-long, LI Wen-jing

(Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: N-cyclohexyl-2-chloroacetamide was prepared from cyclohexylamine and chloroacetylchloride. Esaprazole is prepared from N-cyclohexyl-2-chloroacetamide and piperazine. They are characterized by IR spectra and $^1\text{H-NMR}$ spectra. The orthogonal optimization method of three factors and three levels is designed and used to optimize the synthesis route of N-cyclohexyl-2-chloroacetamide. It is found that the optimal materials mol-ratio : $n_{\text{cyclohexylamine}} : n_{\text{chloroacetylchloride}} : n_{\text{NaOH}} = 1 : 1.5 : 3$, and the optimal temperature is at 15°C . Under the optimal conditions, N-cyclohexyl-2-chloroacetamide is prepared three times with the high average yield 93% and the $\text{RSD} = 0.42\%$, which prove that the synthesis route is stable. Esaprazole is purified by re-crystallization method, which is much easy to industry than the literature method vacuum distillation. The molecular force field of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole is counted by FieldTemplater2.2.0, which is used as a model to count the molecular force field of esaprazole by FieldAlign2.1.1. It is found that it is similar between the molecular force field of esaprazole and benzimidazoles, which shows that the bio-activities of esaprazole and benzimidazoles is similar.

Key words: esaprazole; synthesis; characterization; orthogonal optimization design; molecular force field

(责任编辑: 许惠儿)