

硫普罗宁的合成

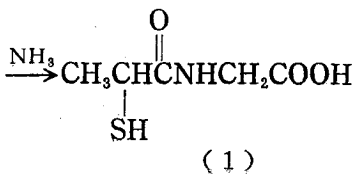
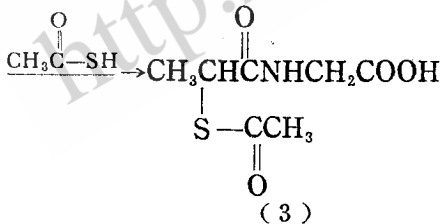
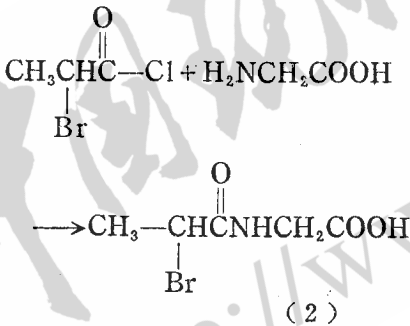
同济医科大学药理学系 (湖北省武汉市 430030) 戴华成 舒平 熊自萍

提要 用 α -溴丙酰氯作为起始物经3步反应合成硫普罗宁。通过 α -溴丙酰甘氨酸和硫代乙酸反应, 然后脱去乙酰基而引入巯基, 研究了脱保护方法。

关键词 硫普罗宁; 保肝; 解毒; 合成

硫普罗宁(Tiopronin)(1)是一种新型的含巯基化合物, 可广泛用作化疗及放疗保护剂、保肝剂及重金属解毒剂, 具有毒付作用低的特点^{[1],[2]}, 国外在临床上广泛的应用。

硫普罗宁的合成可根据引入巯基的方法和试剂不同有多条途径^[3]。我们采用下面路线合成(1):



(3) 脱乙酰基如用氢氧化钠水解, 其反应时间和温度对产率有影响。我们用浓氨水脱乙酰基, 产率相对稳定, 收率达60%。

实验部分

一、 α -溴代丙酰甘氨酸(2), 24 g 碳酸钠溶于200 ml 水, 加入32 g 甘氨酸, 完全溶解后将混和液倒入500 ml 三颈瓶中, 在冰盐冷却及剧烈搅拌下, 同时滴加70 g 溴代丙酰氯及120 g 10% 碳酸钠溶液, 保持溶液弱碱性, 滴加完毕后继续搅拌1小时, 调 pH 酸性, 减压浓缩, 用乙醇-乙醚混和液处理, 滤去不溶物, 滤液加石油醚, 放置, 析出固体, 过滤, 用石油醚洗涤, 得72 g (2)。MP. 100—102°C(文献值100—103°C^[4])。

二、 α -乙酰巯基丙酰甘氨酸(3)、21 g (2)加入250 ml 三颈瓶中, 加50 ml 乙醇使溶解, 在搅拌下滴加30 ml 含5.8 g 氢氧化钾的乙醇溶液, 控制温度不超过15°C, 滴加完毕后加入8 g 硫代乙酸, 室温搅拌48小时, 滤去沉淀, 滤液浓缩, 加入乙醚, 滤去不溶物, 醚溶液干燥, 过滤, 加石油醚析出结晶, 放置, 过滤, 用石油醚洗涤, 干燥, 得12 g (3)。MP. 84—86°C(文献值85—87°C^[3])。

三、硫普罗宁(1)、10 g (3)用含5.5 g 碳酸钠的25 ml 水溶液溶解, 加入12 ml 浓氨

水, 室温搅拌过夜, 用乙醚提取, 水层在减压下尽量抽去氨后用盐酸酸化, 减压浓缩, 用乙醇处理, 过滤, 滤液减压浓缩, 加入热的乙酸乙酯使完全溶解, 放置, 析出结晶, 过滤, 真空干燥, 得 4.9g(1), MP. 95—97°C(文献值 95—97°C^[1]), IR(KBr cm⁻¹)

3300(-NH-) 2500—3000(-OH) 1742(-C(=O)-)
 1630, 1545(-C(=O)-NH-), ¹HNMR (DMSO
 d₆, ppm) δ1.20 (d 3H CH₃) δ3.30 (q 1H

>CH-) δ3.60(d 2H -NH-CH₂-)
¹HNMR 用 Bruker AC-80 IR 用 IR-460 温度计未经校正

参 考 文 献

- [1] Martindale The Extra Pharmacopoeia 28 Ed P1764
- [2] Yukihide Iwamoto et al Cancer Chemother Pharmacol. 1986, 17(3):247—250
- [3] US 3, 246, 025
- [4] Albert F. Chadwich J. Am. Chem. Soc. 1943, 65:402

Synthesis of Tiopronin

Dai Hua Cheng Shu Ping Xiong Zi Ping

(School of Pharmacy Tongji Medical University Wuhan 430030)

Abstract

Tiopronin was synthesized by 3 steps with α-bromopropionyl chloride as starting material. Mercapto group was introduced by treating α-bromopropionyl glycine with thioacetic acid and then removing the acetyl group. The process was studied.

Key words Tiopronin Hepatocyte protection Antidote Synthesis