

# 双醋瑞因杂质的合成

代泽琴<sup>1</sup>, 张毅<sup>1,2</sup>, 冯广卫<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵州 贵阳

Email: daizeqin300@163.com, \*fengguangwei@gmc.edu.cn

收稿日期: 2020年8月17日; 录用日期: 2020年8月31日; 发布日期: 2020年9月8日

## 摘要

本文以芦荟大黄素为起始原料, 经氧化、乙酰化、保护、氢解四步反应合成了双醋瑞因杂质; 该杂质的合成对仿制药的申报和质量研究有一定意义。其化合物经ESI-MS、IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR元素分析确证。

## 关键词

杂质, 分离纯化, 合成

# Synthesis of Diacerein Impurities

Zeqin Dai<sup>1</sup>, Yi Zhang<sup>1,2</sup>, Guangwei Feng<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guiyang Guizhou

Email: daizeqin300@163.com, \*fengguangwei@gmc.edu.cn

Received: Aug. 17<sup>th</sup>, 2020; accepted: Aug. 31<sup>st</sup>, 2020; published: Sep. 8<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Using aloe emodin as the starting material, the diacerein impurities were synthesized by oxidation, acetylation, protection and hydrolyzation. The synthesis of the impurity is of certain significance to the application and quality research of generic drugs. The compounds were characterized by ESI-MS, IR, <sup>1</sup>H NMR, and <sup>13</sup>C NMR.

## Keywords

Impurity, Separation and Purification, Synthesis

\*通讯作者。

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

双醋瑞因[1]可通过抑制成骨性细胞 RANKL 的表达或抑制其上游调控因子而抑制由 L-1B 刺激的骨吸收,从根本上治疗退行性关节炎等疾病。同时可诱导软骨生成,具有止痛、抗炎及退热作用,不抑制前列腺素合成,对骨关节炎有延缓疾病进程的作用[2]。有文献报道双醋瑞因的相关合成路径[3]-[8],但是没有两个已知单乙酰化(4-乙酰基-5-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸(1a); 5-乙酰基-4-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸(1b))杂质的合成报道,有关报道也只是采用制备液相分离鉴别[9] [10],也没有很好地得到产物,即使采用制备液相分离纯化,成本高昂;并且该化合物不稳定,极易水解。在仿制药的申报及生产过程中需要相关杂质作为对照品[11],然而国内目前的销售价格在 100 mg/2 万元左右,因此两个已知杂质会给双醋瑞因化学仿制药的申报带来高昂的成本,研究一条能制备出该杂质的合成工艺很有意义。

基于(1a)、(1b)化合物是一个平面结构,溶解性很差[12],很难直接通过层析硅胶柱分离纯化,因此我们从改变功能团改变其理化性质的基本原理出发,用溴苄增强羟基和羧基的酯溶性,硅胶柱层析分离纯化,再使用 10%的 Pd/C 催化氢解。本研究以芦荟大黄素为起始原料,经氧化、乙酰化、溴苄保护、钯炭催化还原 4 步反应,得到双醋瑞因的两个关键杂质(1a)、(1b),合成路径见图 1。经 ESI-MS, IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、元素分析确证。

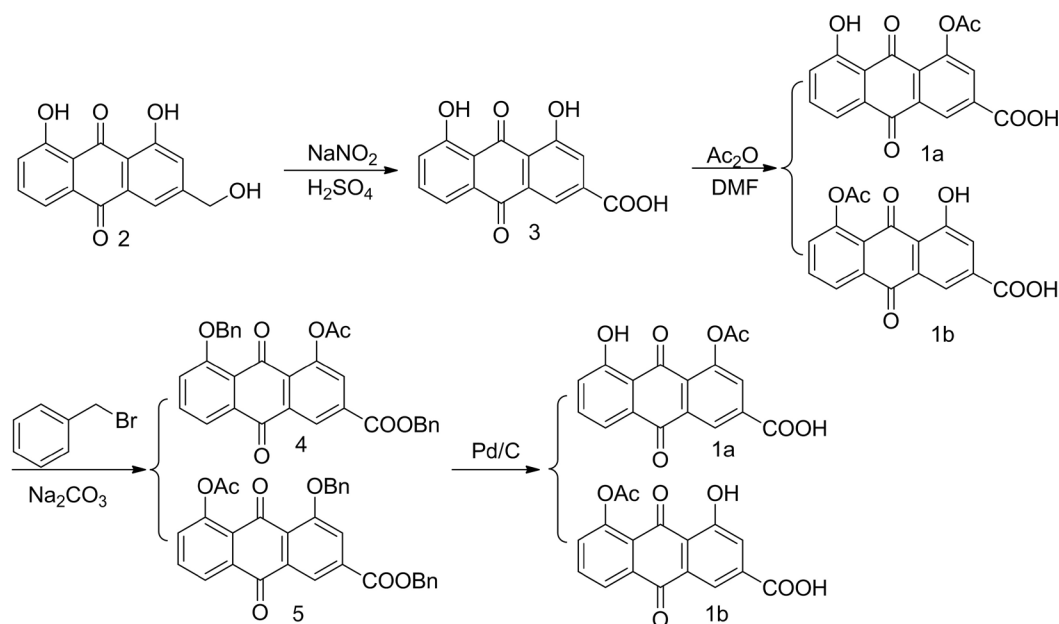


Figure 1. The synthetic route of the title compound

图 1. 合成路线图

## 2. 实验部分

### 2.1. 主要仪器与试剂

Varian Mercury-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); Vario EL 元素分析仪(德国 Elementar 元素分析系

统公司); Magna FT-IR-750 光谱仪(美国 Nicolet 公司); 1100 型高效液相色谱仪(配有二极管阵列(DAD)检测器, 美国 Agilent 公司); Xevo G2-XS QToF 高分辨质谱仪(美国 Waters 公司); 所用试剂均为分析纯。

## 2.2. 合成

### 2.2.1. 大黄酸(3)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入硫酸 120 mL, 缓慢加入亚硝酸钠 25.55 g (370.40 mmol), 加完升温至 120°C 后并保温于 120°C 缓慢加入 10.0 g (37.04 mmol) 芦荟大黄素 2, 加完保温 120°C 继续搅拌反应 4 小时; 降至室温, 将反应液缓慢倒入搅拌的 1000 mL 冰水中, 继续搅拌 0.5 小时, 抽滤, 滤饼用水  $2 \times 100$  mL 洗涤, 抽至无液体流出, 滤饼 105°C 干燥, 得粉状固体 10.0 g, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 100 mL 加热溶解澄清后, 室温放置析晶 12 小时, 抽滤, 滤饼用水  $2 \times 40$  mL 洗, 抽至无液体流出, 滤饼 105°C 干燥, 得黄色粉末状结晶 9.6 g, 收率: 91.25%。mp 316°C~318°C, 文献[3] (317°C~319°C),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 7.42 (dd,  $J$  = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.75~7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 11.93 (s, 2H, OH), 13.70 (s, 1H, COOH); IR $\nu$ : 3061, 2604, 1692, 1629, 1608, 1570, 1452, 1266, 1188, 1075; ESI-MS  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_6\text{Na}$  {[M-H] $^-$ } 284.032 1, found 284.0323。

### 2.2.2. 单乙酰化混合物(1a, 1b)的合成

于 500 mL 圆底瓶中加入 9 g (31.69 mmol) 化合物 3, 乙酸酐 7 mL (74.05 mmol), 1,4-二氧六环 90 mL, 加完油浴回流反应 20 小时, [TLC 检测(展开剂: V (石油醚):V (乙酸乙酯):V (乙酸) = 20:10:1)。降至 60°C 减压蒸出大量 1,4-二氧六环, 加入 200 mL 水搅拌 0.5 小时, 抽滤, 滤饼用 50 mL 水淋洗一次, 抽至无液体流出, 滤饼 50°C 减压蒸干得黄色粉状固体 9.5 g, 该混合固体未经纯化直接往下合成。

### 2.2.3. 4-乙酰基-5-苄氧基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸苄酯(4)与 5-乙酰基-4-苄氧基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸苄酯(5)的合成

将混合固体 9 g 加入到 250 mL 圆底瓶中, 再加入 N,N-二甲基乙酰胺 90 mL, 无水碳酸钠 5.8 g, 溴化苄 4.18 mL, 加完升温至 100°C 搅拌反应 4 小时, [TLC 检测(展开剂: V (石油醚):V (乙酸乙酯) = 2:1] 几乎无混合物(1a, 1b)点。停止加温, 降至室温加入 200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 冰水 400 mL, 加完搅拌 15 min, 分出  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  层  $2 \times 200$  mL 水洗,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  无水硫酸钠干燥, 40°C 减压回收  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  得浸膏状产物, 加入 100 mL 石油醚有红棕色固体析出, 搅拌 1 小时, 抽滤, 滤饼 25 mL 石油醚淋洗一次抽干, 滤饼 45 °C 减压干燥, 得红棕色混合粉状固体 11 g。

将 11 g 红棕色粉状固体溶于 110 mL 乙酸乙酯中, 加入 22 g 硅胶拌样干法上样过硅胶层析柱, [洗脱液, V (石油醚):V (乙酸乙酯) = 3:1] 洗脱液分别减压蒸干得化合物 4 2.6 g, ESI-MS  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$  {[M-H] $^-$ } 505.1366, found 505.1367; 化合物 5 1.2 g, ESI-MS  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$  {[M-H] $^-$ } 505.1366, found 505.1369。

### 2.2.4. 4-乙酰基-5-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸 (1a)的合成

将 2.5 g 化合物 4 加入到 50 mL 圆底瓶中, 加入 THF 25 mL, 10%的 Pd/C 0.25 g, 加完氢气真空切换 3 次, 后通氢气室温搅拌反应 12 小时, [TLC 检测(展开剂: V (石油醚):V (乙酸乙酯):V (乙酸) = 20:10:1)。抽滤, 滤液 40°C 减压蒸干得浅红棕色固体 1.6 g, 加入乙酸乙酯 16 mL 搅拌 1 小时后抽滤, 滤饼 5 mL 乙酸乙酯淋洗一次, 抽干, 滤饼 45°C 减压干燥, 得浅红棕色粉状固体 1.2 g。收率: 75.16%, mp: 246°C~247°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.35 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz, Ar-H), 7.77 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz, Ar-H), 8.01 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz, Ar-H), 8.54 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz, Ar-H), 12.17 (1H,

s, OH)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 20.67, 116.40, 118.91, 124.45, 125.11, 126.82, 130.14, 132.33, 134.99, 137.04, 137.07, 150.17, 161.37, 164.75, 168.82, 180.44, 186.58; IR $\nu$ : 3445, 3074, 1770, 1691, 1640, 1609, 1578, 1459, 1419, 1372, 1353, 1331, 1312, 1278, 1245, 1225, 1193, 1155, 1097, 1075, 1051, 1021; ESI-MS  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{Na}$  {[M-H] $^-$ } 325.0427, found 325.0426; Anal calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_7$ : C 62.34, H 3.32, O 34.46; found C 62.58, H 3.09, O 34.33。

### 2.2.5. 5-乙酰基-4-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸(1b)的合成

将 1.2 g 化合物 5 加入到 50 mL 圆底瓶中, 加入 THF 12 mL, 10% 的 Pd/C 0.12 g, 加完氢气真空切换 3 次, 后通氢气室温搅拌反应 12 小时, [TLC 检测(展开剂: V(石油醚):V(乙酸乙酯):V(乙酸) = 20:10:1)]。抽滤, 滤液 40 $^\circ\text{C}$  减压蒸干得浅红棕色固体 0.7 g, 加入乙酸乙酯 10 mL 搅拌 1 小时后抽滤, 滤饼 5 mL 乙酸乙酯淋洗一次, 抽干, 滤饼 45 $^\circ\text{C}$  减压干燥, 得浅红棕色粉状固体 0.5 g。收率: 69.44%, mp: 238 $^\circ\text{C}$ ~239 $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.41 (3H, s, CH $_3$ ), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.71 (1H, d, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.08 (1H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H), 12.14 (1H, s, OH)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 20.67, 118.39, 118.67, 124.02, 124.13, 125.21, 130.56, 132.85, 134.53, 136.14, 137.94, 150.01, 161.06, 165.15, 168.80, 180.60, 186.77; IR $\nu$ : 3442, 3096, 2989, 2853, 2608, 2545, 1764, 1705, 1677, 1645, 1591, 1567, 1484, 1445, 1417, 1368, 1339, 1270, 1236, 1205, 1193, 1155, 1094, 1045, 1020, 996。ESI-MS  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{Na}$  {[M-H] $^-$ } 325.0427, found 325.0426; Anal calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_7$ : C 62.19, H 3.32, O 34.34; found C 62.58, H 3.09, O 34.33。

## 3. 结果与讨论

通过相关实验验证, 本研究很容易得到双醋瑞因的两个关键杂质 4-乙酰基-5-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸和 5-乙酰基-4-羟基-9,10-二氧-9,10-二氢蒽-2-羧酸; 在混合物(1a, 1b)的制备过程中, 主要产物为二乙酰大磺酸和(1a, 1b), 其 HPLC 见图 2。

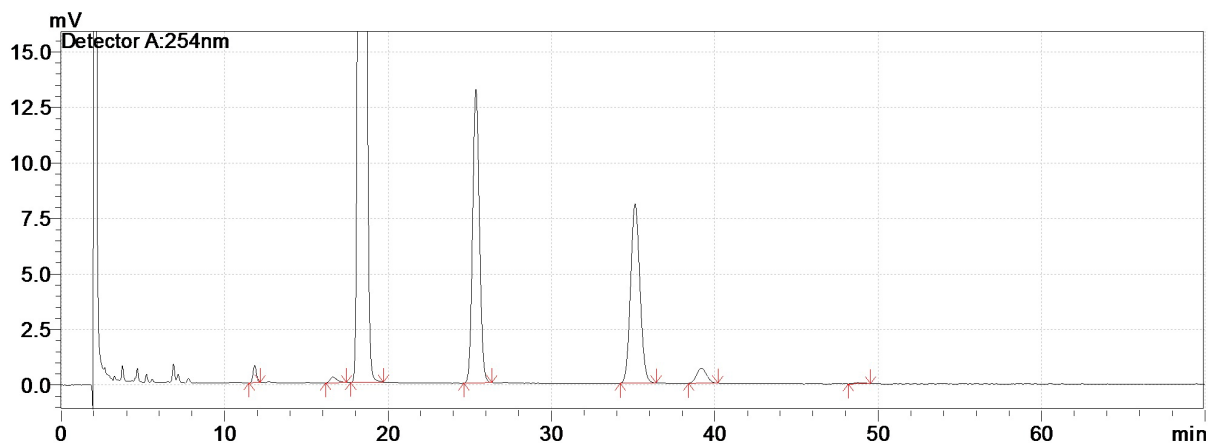


Figure 2. Mixture of HPLC

图 2. 混合物 HPLC 图

[HPLC 面积归一化法, 色谱柱: 用十八烷基键合硅胶(ZORBAX SB-C18)为填充剂(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 甲醇-乙腈-0.005 mol/L 磷酸二氢钾, 用磷酸溶液调节至 pH 1.6 (38:10:52); 检测波长为 254 nm; 柱温为 35 $^\circ\text{C}$ ; 流速为 1.0 mL/min。]

由于该混合物的化学结构决定其化学性质, 并且 1a、1b 只是位置不一样, 理化性质相似, 溶解性也

很差,在改变功能团来改变其理化性质的过程中使用过三甲基硅醚、叔丁基二苯基硅醚、叔丁醇和溴苄、对甲氧基溴苄、三苯甲基醚,通过实验验证前三个试剂保护时脱保护采用酸水解其酯键也会断裂,后三个保护试剂比较后溴苄效果最好。但是在用 10%的 Pd/C 催化氢解制备 1a、1b 时,所使用的溶剂 THF 一定为无水,通过实验得出普通 THF 作为溶剂时产物为大黄酸 3。

## 基金项目

贵州省化学药物开发利用工程实验室;贵州省普通高等学校药物化学工程研究中心(黔教合 KY 字 [2014]219 号)。

## 参考文献

- [1] 王霖,毛昱嘉,王文杰. 双醋瑞因对破骨细胞性骨破坏的抑制作用及机制[J]. 药学报, 2006, 41(6): 555-560.
- [2] 吕茜茜,夏冬辉,李华. 荧光光谱法研究双醋瑞因与人血清白蛋白的相互作用[J]. 应用化学, 2011, 28(7): 836-840.
- [3] Tisserand, S., Baati, R., Nicolas, M., *et al.* (2004) Expedient Total Syntheses of RHE in and Diacerhein via Fries Rearrangement. *Journal of organic Chemistry*, **69**, 8982-8983. <https://doi.org/10.1021/jo049228l>
- [4] 朱兴一,郭巧凤,吴雪玲. 合成双醋瑞因的新方法[J]. 化学合成, 2010,18(2): 269-270.
- [5] Di Napoli. (1994) A Process for the Preparation of Diacerein. EP0636602, 1994-07-07.
- [6] 马燕如,赵肖玉,徐正. 大黄酚和大黄酸的合成[J]. 化学合成, 2007, 15(2): 244-246.
- [7] 夏士朋. 大黄酸合成新工艺[J]. 四川化工与腐蚀控制, 2001, 5(4): 1-2.
- [8] Tisserand, S., Baati, R., Nicolas, M., *et al.* (2004) Expedient Total Syntheses of Rhein and Diacerhein via Fries Rearrangement. *Journal of Organic Chemistry*, **69**, 8982-8983. <https://doi.org/10.1021/jo049228l>
- [9] 黄巧巧,陈雪帆,李会林. 高效液相色谱法测定双醋瑞因含量与有关物质[J]. 医药导报, 2007, 26(9): 1077-1078.
- [10] Ashok, C., Golak, M., Adwait, D., *et al.* (2009) Isolation and Structural Elucidation of Two Impurities from a Diacerein Bulk Drug. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **49**, 525-528. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.11.015>
- [11] 张毅,王建塔,汤磊. 双醋瑞因的合成及质量研究[J]. 化学试剂, 2014, 26(3): 273-275.
- [12] Gonnot, V., Tisserand, S., Nicolas, M., *et al.* (2007) Total Synthesis of Rhein and Diacerhein via a Directed Ortho Metalation of an Aromatic Substrate. *Tetrahedron Letters*, **48**, 7117-7119. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.07.218>