

## 丙泊酚的合成工艺改进

陈 洪

(上海现代哈森药业有限公司, 河南 商丘 476000)

**摘要:**目的 合成丙泊酚。方法 在浓硫酸存在下,以对羟基苯甲酸(1)为起始原料,与异丙醇反应,生成4-羟基-3,5-二异丙基苯甲酸(2),2再与氢氧化钠条件下加热脱羧生成目标化合物丙泊酚。结果及结论 合成丙泊酚总收率大于64%(以1计),纯度大于99%。

**关键词:**丙泊酚;对羟基苯甲酸;合成

**中图分类号:**TQ460.6 **文献标识码:**A **文章编号:**2095-5375(2013)06-0328-002

### Synthesis of propofol

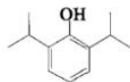
CHEN Hong

(Shanghai Modern Harsen Pharmaceutical Co., Ltd., Shangqiu 476000, China)

**Abstract:** Objective To synthesize propofol. Methods 4-hydroxy-3,5-diisopropylbenzoic acid (2) was produced with p-hydroxy benzoic acid (1) and isopropanol in the condition of concentrated sulfuric acid. Propofol was synthesized by decarboxylation of 4-hydroxy-3,5-diisopropyl benzoic acid (2) in the condition of high boiling point solvent and its purity was more than 99%.

**Key words:** Propofol; p-hydroxy benzoic acid; Synthesis

丙泊酚又名双异丙酚(propofol),化学名称:2,6-二异丙基苯酚,丙泊酚于20世纪80年代后在欧洲40多个国家上市,1996年英国Zeneca生产的丙泊酚注射液(Diprivan)进口中国。它既是一种安全有效的麻醉诱导剂,又是一种良好的静脉全麻药。其作用迅速且平稳,一次性注射维持时间短,苏醒迅速,无兴奋现象,并具有一定的镇痛作用,现已在世界各国广泛运用。由于其临床反应良好,需求量大,进而引发了中国医药市场对其仿制热潮。其化学结构如下:



传统合成工艺中丙泊酚通常用苯酚铝作催化剂,苯酚与丙烯在高温高压下烷基化反应而得<sup>[1]</sup>。在苯酚铝存在下,丙烯和苯酚在200~210℃、压力2.0 MPa以上发生反应,得到丙泊酚,收率为87%。由于反应温度及压力都很高,而且放热剧烈,反应难以精确控制,因而不可避免地会产生很多副产物,产

品纯度只有60%左右。出于用药安全的需要,世界各国对丙泊酚的纯度提出了很高的要求,对各单杂的含量也做出了严格限制。虽然现在已有多种丙泊酚的纯化方法<sup>[2,3]</sup>,但是要将丙泊酚从60%纯度提高到99.9%仍然十分困难。本研究提供了一种高纯度的丙泊酚的合成方法,本方法没有高温高压,只需要简单的蒸馏就能获得高纯度的丙泊酚。丙泊酚的合成路线见图1。

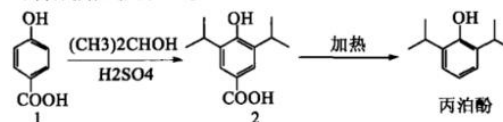


图1 丙泊酚的合成路线

### 1 仪器和药品

1.1 仪器 Bruker-DRX500核磁共振仪,PerkinElmer 2400 series型元素分析仪,LC-10AVP型高效液相色谱仪。

1.2 药品 对羟基苯甲酸,硫酸,异丙醇,氢氧化钠,乙二醇,甲苯均为分析纯。

作者简介:陈洪,男,研究方向:药物合成,E-mail:hnchenhong@126.com

@药学研究

Baidu 文库

## 2 实验部分

### 2.1 4-羟基-3,5-二异丙基苯甲酸(2)的合成

将 180 mL 硫酸慢慢地加入到 25 mL 10~15℃ 的冷水中,在低于 15℃ 搅拌的条件下,慢慢加入 100 g 的对羟基苯甲酸和 130 g 的异丙醇,反应体系升温到 60~65℃,保温反应 4 h,反应完成后,反应体系用碱溶液中和,溶液用甲苯 400 mL 洗涤两遍,水层酸化,得到的沉淀用热水洗涤两次,每次 250 mL,得到 120 g 4-羟基-3,5-二异丙基苯甲酸(2),其熔点 145~147℃,经 HPLC 测定,纯度为 97.5%。FAB-MS(*m/z*):222 NMR; $\delta$ 1.29(d,12H,-CH<sub>3</sub>), $\delta$ 3.12(d2H-CH-), $\delta$ 5.0(d1H-OH), $\delta$ 7.65(2H,Ar-H), $\delta$ 11.0(d1H,-COOH)。

2.2 丙泊酚的合成 将 100 g 4-羟基-3,5-二异丙基苯甲酸加入到 300 mL 乙二醇中,在氮气保护下加入氢氧化钠 45 g。加热到 130℃,保温反应 7 h,将反应体系降至室温,加入 5 倍量的水,用酸调节至 pH 1~2,用甲苯提取,减压蒸馏除甲苯,真空分馏,得到丙泊酚 75 g,纯度为 99.5% [HPLC 归一化法:色谱柱 Spherisorb C<sub>18</sub> 不锈钢柱,(4.6 mm×250 mm,10 μm),流动相:醋酸钠-醋酸溶液(醋酸 0.3 mL,加水稀释至 1 000 mL,用醋酸钠调 pH 6.0)-甲醇(30:70);流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;紫外检测波长 270 nm;灵敏度 0.1 AUFS;进样量 10 μL];元素分析(C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O)测量值(计算值,%):C:80.83(80.85),H:10.10(10.13),O:8.99(8.97)。FAB-MS(*m/z*):179[M+H]<sup>+</sup>·<sup>1</sup>H-NMR(CCl<sub>4</sub>): $\delta$ 1.20[d,12H,-CH<sub>3</sub>], $\delta$ 3.08[m,2H,CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], $\delta$ 4.69(s,1H,OH); $\delta$ 6.5~7.1(m,3H,Ar-H)。

2.3 温度对(2)反应的影响 表 1 是在不同温度下(2)的反应结果,可见在其他条件[对羟基苯甲酸:浓硫酸:异丙醇=1:4.6:3]不变时收率随温度升高而增高,当温度达到 60℃ 时,收率可达 80%,此后,

随着温度升高而下降。

表 1 温度对(2)反应的影响

编号	1	2	3	4
温度(℃)	40	50	60	70
收率(%)	50	60	80	60

2.4 浓硫酸用量对于(2)反应的影响 表 2 是不同的浓硫酸用量下对(2)反应的结果,可见在 60℃、其他条件不变时,收率随着浓硫酸用量的升高,呈现先升后降的趋势,当浓硫酸达到 180 mL 时,质量收率达到 80%,此后随着浓硫酸用量的增大,收率下降。

表 2 浓硫酸用量对(2)反应的影响

编号	1	2	3	4
浓硫酸用量(mL)	80	160	180	260
收率(%)	22.3	68.6	80	65

2.5 氢氧化钠的用量对丙泊酚收率的影响 结果见表 3。

表 3 氢氧化钠用量对丙泊酚(3)收率的影响

编号	1	2	3	4
氢氧化钠用量(g)	35	40	45	50
收率(%)	31.9	62.7	84	78

## 3 结论

在本研究中,以对羟基苯甲酸(1)和异丙醇为原料,在硫酸的作用下,反应生成 4-羟基-3,5-二异丙基苯甲酸(2);2 在氢氧化钠存在下在乙二醇中加热脱羧生成丙泊酚,该方法反应条件温和,生成的丙泊酚副反应少,易于提纯,适合工业化生产。

### 参考文献:

- [1] 彭短,贾振飞,程刚. 丙泊酚及其制剂的研究进展[J]. 中国药理学杂志,2012,10(1):17-22.
- [2] Ecker GG, Fernald, Kolka AJ, et al. Phenol alkylation process; US,2831898[P]. 1958-04-22.
- [3] 傅经国,关京钢,杨文辉. 一种高纯度的丙泊酚的合成方法:中国,101538191[P]. 2009-09-23.

(上接第 327 页)

- [3] 张云端,吴世福,吕建涛. 胃脘合剂的药理研究[J]. 齐鲁药事,2012,31(11):629-630.
- [4] 朱丽娜,刘贤斌,徐芳,等. 五种不同基源石斛对小鼠胃粘膜损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药与临床,2012,3(1):7-10.

- [5] 邓家刚,郝二伟,郑作文,等. 芒果苷对两种不同炎症模型前列腺素 E<sub>2</sub> 含量的影响[J]. 中华中医药学刊,2008,26(10):2085-2086.
- [6] 施华秀,任建林. 氧自由基与胃粘膜损伤[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(21):2582-2585.