

سنتز آسان و عملی لوودوپا، داروی بیماری پارکینسون

علی صابری

استادیار، گروه شیمی، دانشگاه پیام نور

(تاریخ وصول: ۹۷/۰۲/۰۲ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۲۱)

A Practical and Facile Synthesis of Parkinson's Disease Drug Levodopa

Ali Saberi

Assistant Professor, Department of Chemistry, Payame Noor University, Tehran, Iran

(Received: Apr. 22, 2018 - Accepted: Sept. 12, 2018)

Abstract

An efficient process for the synthesis of levodopa, one of the most potent drugs for the treatment of Parkinson's disease, has been developed. The synthesis route was accomplished from inexpensive and commercially available raw materials and consists of two general steps. First Friedel Crafts acylation of amino acid L-tyrosine in ortho position in presence of zinc oxide powder and Acetyl chloride was occurred and then Dakin oxidation of the ortho carbonyl group to hydroxyl group using hydrogen peroxide and sodium hydroxide was taken place. The overall yield was found 70% which is reasonable for industrial scale compare to other reported methods. Purification of the product was done very easy and efficient. As mentioned above the second step Dakin oxidation was completed in water. It means 50% of the process is environmentally friendly.

Keywords

Levodopa; L-dopa; Synthesis; Parkinson's Disease Drug.

چکیده

در این مقاله فرایندی کارآمد برای سنتز لوودوپا، یکی از قوی‌ترین داروهای درمان بیماری پارکینسون، پیشنهاد شده است. مسیر سنتز از مواد اولیه ارزان قیمت و تجاری در دسترس بوده است و شامل دو مرحله کلی می‌شود. در ابتدا آسیلاسیون فریدل کرافتس در موقعیت اورتو آمینواسید ال-تیروزین در حضور پودر اکسید روی و استیل کلرید انجام پذیرفت و پس از آن، با استفاده از پراکسید هیدروژن و هیدروکسید سدیم، اکسیژن گروه اورتو کربونیل به گروه هیدروکسیل تبدیل شد. عملکرد کلی واکنش‌ها ۷۰٪ بود که برای مقیاس صنعتی، در مقایسه با سایر روش‌های گزارش شده، معقول است. خالص‌سازی محصول بسیار آسان و کارآمد بود. همان‌طور که در بالا ذکر شد، مرحله دوم اکسیداسیون داکین در آب تکمیل شد؛ یعنی ۵۰٪ این روند با محیط‌زیست سازگار است.

واژگان کلیدی

لوودوپا، ال‌دوپا، سنتز، دارو، بیماری پارکینسون.

مقدمه

نوبل سال ۲۰۰۱ در شیمی نیز مربوط به لوودوپا بود: کمیته نوبل یک چهارم جایزه را به ویلیام س. نولز به کار او در مورد واکنش‌های هیدروژناسیون کراتالیزه اختصاص داد، که بیشترین نمونه آن برای سنتز لوودوپا استفاده شد [۵-۱۲].

در این گزارش، یک روش کارآمد و مقرون به صرفه و سازگار با محیط زیست و مناسب برای تهیه لوودوپا ارائه شده است.

مواد و روش‌ها

تمام واکنش‌هایی که نیاز به شرایط بدون آب دارند در شعله یا دستگاه خشک کردن تحت اتمسفر آرگون انجام یافتند. واکنش‌ها توسط TLC (کروماتوگرافی لایه نازک) در دسترس بررسی شد. کروماتوگرافی ستون بر روی سیلیکا ژل ۶۰ (۴۰-۶۳ میلی‌متر، ۲۳۰-۴۰۰ مش، Merck) انجام پذیرفت.

نقاط ذوب بر روی میکروسکوپ مرحله‌ای گرمایی Reichert Thermovar اندازه‌گیری شدند و اصلاح نشده‌اند. طیف‌سنجی IR بر روی طیف‌سنج Perkin-Elmer FT Spectrum-1000 اندازه‌گیری شد. طیف $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ در CDCl_3 ، DMSO [D6] یا [D6] استون با استفاده از Bruker ARX 300، Bruker AMX یا Varian VXR 400S 600 طیف‌سنجی ثبت شد. تغییرات شیمیایی نسبت به CDCl_3 (dH 7.26، dC 77.0)،

لوودوپا یا ال‌دوپا (ال ۳ و ۴-دی‌هیدروکسی فنیل‌آل‌انین) یک ماده شیمیایی است که به‌عنوان بخشی از زیست‌شناسی طبیعی انسان‌ها و برخی حیوانات و گیاهان ساخته شده است. این ماده در بدن برخی از حیوانات و انسان‌ها از طریق بیوسنتز از اسیدآمینه ال-تیروزین ساخته می‌شود [۱]. لوودوپا پیش‌ماده مواد واسطه سیستم عصبی مانند دوپامین، نوراپینفرین (نورآدرنالین) و اپینفرین (آدرنالین) است. از این ترکیب به‌عنوان یک دارو در درمان بالینی بیماری پارکینسون استفاده می‌کنند [۲].

لوودوپا با حضور آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز از اسیدآمینه ال-تیروزین تولید می‌شود. دوپامین توسط کربوکسیلاز از لوودوپا تشکیل می‌شود [۳]. لوودوپا می‌تواند به‌طور مستقیم توسط آنزیم کاتکول اورتو متیل ترانسفراز به اورتو متیل دوپا متابولیزه و سپس به اسید وانیلاکاست تبدیل شود. این مسیر متابولیک در بدن سالم اتفاق نمی‌افتد، اما بعد از مصرف لوودوپای محیطی در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون یا در موارد نادر بیماران مبتلا به کمبود آنزیم آمینوآسید آروماتیک دکربوکسیلاز، به‌علت کمبود یا نقص آنزیم مورد نظر، اتفاق می‌افتد.

آنزیم تیروزیناز، اکسیداسیون لوودوپا را به دوکویون متوسط واکنش‌دهنده تبدیل می‌کند که بیشتر واکنش می‌دهد و در نهایت منجر به الیگومرهای ملانین می‌شود [۴]. جایزه

را به صورت سوزن‌های زرد ارائه می‌کند [۱۰].
مشخصات ترکیب حد واسط به دست آمده
به صورت زیر است:

mp 220-224 °C, $[\alpha]_D^{25} = -3.2^\circ$, NMR (DMSO- d_6): 2.7 (s, CH_3CO -, 3H); 3.2 (d, $J=6$ Hz, $-\text{CH}_2-$, 2H); 4.2 (t, $J=6$ Hz, CH-N, 1H), 7 (d, $J=8$ Hz, aromatic, 3H); 8.8 ($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, 2H); 12.2 ($-\text{OH}$, 1H), MS ($M+1 = 223$)

واکنش زیر گاز بی‌اثر انجام می‌یابد و سپس تا منفی ۱۰ درجه سانتی‌گراد خنک می‌شود. محلول ۱۰ گرم (۰,۰۳۸ مول) ترکیب ۳-استیل-۱-تیروسین هیدروکلراید در ۳۰ میلی‌لیتر آب و ۳۰ میلی‌لیتر (۰,۵ مول) محلول ۵ نرمال سود و ۵ میلی‌لیتر آب اکسیژنه ۳۰ درصد تهیه شد.

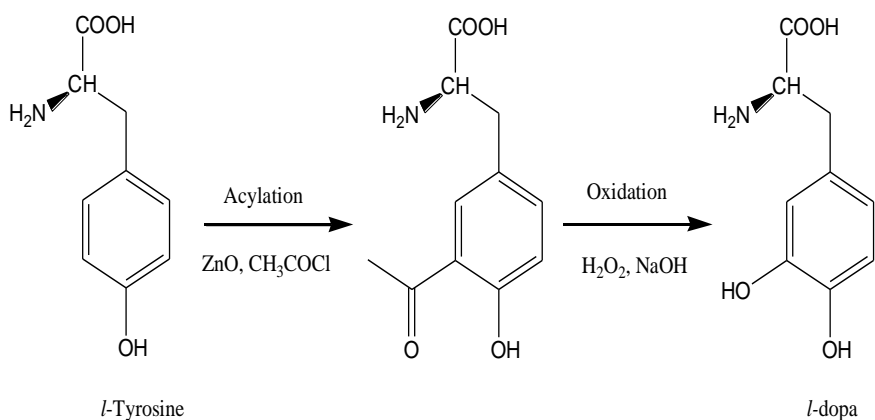
مخلوط واکنش قهوه‌ای می‌شود و دمای آن به سرعت به ۴۴ درجه سانتی‌گراد می‌رسد. بعد از حدود ۵ دقیقه درجه حرارت دوباره شروع به کاهش می‌کند. حمام خنک‌کننده برداشته می‌شود و پس از آن، با افزودن دی‌اکسید گوگرد، پراکسید هیدروژن بیش از حد کاهش می‌یابد.

[D6] ،dC 49.3), CD_3OD (dH 3.35 [D6] DMSO (dC 39.5 ،dH 2.49) یا استون (dC 29.8 ،dH 2.06) گزارش شده‌است. طیف‌های جرمی (ESI ،FAB ،EI) بر روی طیف‌سنجی MATI 90 یا MAT 95Q ثبت شد.

روش آزمایش

ال-تیروزین (۱ میلی‌مول) در مخلوطی از ZnO (پودر، ۰/۰۴ گرم، ۰,۵ میلی‌مول) و کلرید اسید (۱ میلی‌مول) در دمای اتاق و با یک همزن مغناطیسی متصل شد. با پیشرفت واکنش رنگ مخلوط تیره شد. مخلوط واکنش در دمای اتاق با مخلوط شدن به مدت ۲۰ دقیقه برای تکمیل واکنش (تحت کنترل TLC) نگهداری شد. سپس جامد با ۲۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان شسته شد. سپس مخلوط دی‌کلرومتان با یک محلول آبی بی‌کربنات سدیم شسته شد و روی سولفات سدیم بی‌آب خشک شد.

تبخیر حلال عملاً محصول خالص مربوطه



شکل ۱. خلاصه مراحل واکنش سنتز لوودوپا (ال‌دوپا)

موقعیت اورتو رخ می‌دهد [۱۴] و سپس اکسیداسیون داکین گروه کربونیل و تبدیل آن به گروه هیدروکسیل، با استفاده از پراکسید هیدروژن و هیدروکسید سدیم، انجام می‌پذیرد [۱۳].

اکسیداسیون داکین با افزودن نوکلئوفیلی از آنیون هیدروپروکسید به کربن کربونیل شروع می‌شود و یک حد واسط چهاروجهی تشکیل می‌دهد. مهاجرت ۱ و ۲ آریل به از بین رفتن حد واسط به وجود آمده منجر می‌شود که پس از حذف هیدروکسید به تشکیل یک فنیل استر می‌انجامد. پس از آن، فنیل استر هیدرولیز می‌شود: افزودن نوکلئوفیلی هیدروکسید از محلول به کربن کربونیل استر، یک حد واسط چهاروجهی دوم را تشکیل می‌دهد که پس از فروپاشی و حذف فنوکسید، باعث تشکیل یک اسید کربوکسیلیک می‌شود. در نهایت، فنوکسید هیدروژن اسیدی را از اسید کربوکسیلیک استخراج می‌کند و محصول مورد نظر این مرحله به دست می‌آید [۱۳].

همان‌طور که در بالا ذکر شد، مرحله دوم اکسیداسیون داکین در آب اتفاق می‌افتد. این بدین معنی است که ۵۰٪ از این روند با محیط‌زیست سازگار است. خالص‌سازی محصول نیز بسیار آسان و کارآمد است. عملکرد کلی ۷۰٪ بود که برای مقیاس صنعتی، در مقایسه با سایر روش‌های گزارش شده [۵-۱۲]، معقول است. تمام

پس از آن مخلوط واکنش تا صفر درجه سانتی‌گراد خنک شد و با اسید هیدروکلریک اسید شده به pH پنج رسید. پس از تنظیم دما در ۵ درجه سانتی‌گراد کریستال‌ها فیلتر و با کمی آب سرد شسته شدند. لوودوپای خام به ۲۰ میلی‌لیتر آب جوش اضافه شد. با افزودن یک میلی‌لیتر اسید هیدروکلریک حل شده و ۱/۰ گرم سولفیت سدیم و سپس افزودن دو گرم کربن فعال، مخلوط ۳۰ دقیقه در ریفلاکس گرم می‌شود.

پس از آن مخلوط واکنش داغ فیلتر شد. محلول فیلتر شده شفاف تا دمای صفر درجه سانتی‌گراد خنک و سپس اسید هیدروکلریک اضافه می‌شود تا pH به پنج برسد. پس از حدود ۱۴ ساعت در دمای صفر درجه سانتی‌گراد، کریستال‌ها فیلتر شدند و با یک آب یخ کوچک و سپس با متانول و در نهایت با اتر شسته شدند.

مشخصات محصول نهایی به دست آمده به صورت زیر است:

(85%), mp: 278 °C, $[\alpha]_D^{25} = -12.3^\circ$, (M+1 = 198).

بحث و نتیجه گیری

این استراتژی شامل دو مرحله کلی است:

۱. آسیلاسیون فریدل کرافت ال تیروزین؛
۲. اکسیداسیون داکین گروه آسیل حلقه بنزن.

ابتدا در حضور پودر اکسید روی و استیل کلرید آسیل دار شدن فریدل کرافتس در

صنعتی، استفاده کرد. روش سنتزی مورد بحث شامل مواد شیمیایی اولیه در دسترس و ارزان قیمت است. بازده بالای محصول به دست آمده، نسبت به سایر روش‌های گزارش شده، یکی دیگر از مزایای روش بررسی شده در این مقاله است.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حمایت‌های مادی و معنوی دانشگاه پیام‌نور قدردانی می‌شود.

روش‌های گزارش شده دیگر معرف مواد شیمیایی با فرایند آماده‌سازی طولانی چندمرحله‌ای اند [۵-۱۲]، اما در این روش، ماده اولیه ال تیروزین است که یک محصول بیولوژیکی ارزان قیمت و بدون هیچ گونه خطر زیست محیطی است و تولید ایزومر ال دوپا را به راحتی ترجیح می‌دهد.

در این مقاله یک روش سنتز دومرحله‌ای آسان و اقتصادی را ارائه کرده‌ایم که می‌توان از آن برای تولید داروی لوودوپا، در مقیاس

References

- [1] S. Tanya and H. Howard, *Levodopa: A Pharmacologic Miracle Four Decades Later, in Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*. Demos Medical Publishing, New York (2008). 21-49.
- [2] A.K. Singh, R.C. Bharati, N.C. Manibhushan, A. Pedpati, *African Journal of Agricultural Research*, 8, 50 (2013). 6634-6641.
- [3] R.A. Hauser, *Eur Neurol* (2009). 62, 1-8.
- [4] A. Abbott, *Nature*, 466 (2010). S6-S7.
- [5] H. Ehringer and O. Hornykiewicz, *Wien Klin Wochenschr* 38 (1960). 1236-1239.
- [6] W. Birkmayer and O. Hornykiewicz, *Wien Klin Wochenschr* 73 (1961). 787-788.
- [7] Q. Huang, M. Liu, R. Guo, L. Mao, Q. Wan, G. Zeng, H. Huang, F. Deng, X. Zhang, Y. Wei, *Journal of Materials Science* 51, 21 (2016). 9625-9637.
- [8] G.C. Cotzias, P.S. Papavasiliou, R. Gellene, *The New England Journal of Medicine* 5 (1969). 272-278.
- [9] U.W. Madison, Synthetic scheme for total synthesis of DOPA, L-(Monsanto). Available from: URL: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/syntheses/dopa-monsanto-knowles.htm> (2013).
- [10] S.K. William, *Accounts of Chemical Research* 16 (1983). 106-112.
- [11] K. Min, D.H. Park, Y.J. Yoo, *J Biotechnol* 146, 1-2 (2010). 40-44.
- [12] Luigi Bernardi, Via Pinerolo, Onofrio Goffredo, Via Cremosano, *US Patent 3717673* (1979).
- [13] Dakin oxidation from: URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Dakin_oxidation (2016).
- [14] M.H. Sarvari and H. Sharghi, *J.*

علی صابری: سنتز آسان و عملی لئودوپا، داروی بیماری پارکینسون

Org. Chem. 69 (2004). 6953-695.

COPYRIGHTS



© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)