文章编号:1008-1542(2010)04-0317-04

手性药物富马酸比索洛尔的合成研究

姚　军,张　显,王颖明,安红维

(河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄　050018)

摘　要:富马酸比索洛尔为选择性 β_1-肾上腺素能受体阻滞剂,介绍了一种不对称合成 *S*-富马酸比索洛尔和 *R*-富马酸比索洛尔的新方法。以 *R*-环氧氯丙烷和 *S*-环氧氯丙烷为手性原料,直接与 4-((2-异丙氧基乙氧基)甲基)-苯酚缩合,再经开环得到化合物 *S*-比索洛尔和 *R*-比索洛尔,最后与富马酸成盐制得 *S*-富马酸比索洛尔和 *R*-富马酸比索洛尔。

关键词:富马酸比索洛尔;不对称合成;环氧氯丙烷

中图分类号:TQ243.2　　**文献标志码**:A

Research in synthesis of chiral drug bisoprolol fumarate

YAO Jun, ZHANG Xian, WANG Ying-ming, AN Hong-wei

(College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: The asymmetric synthesis of *S*-and *R*-bisoprolol fumarate, a selective β_1-blocker inhibitor with extensive clinical use, is presented in this paper. Firstly *R*-and *S*-epichlorohydrin is used as chiral reagent to directly react with 4-((2-isoproxyethoxy)methyl)-phenol, then further react with isopropylamine, finally react with fumarate to give the target product *S*-and *R*-bisoprolol fumarate with a total yield of 60.8% and an ee value is higher than 92%.

Key words: bisoprolol fumarate; asymmetric synthesis; epichlorohydrin

富马酸比索洛尔,化学名称为 1-(4-(2-(1-甲基乙氧基)乙氧基)-甲基)-苯氧基-3-((1-甲基乙基)胺基)-2-丙醇富马酸盐,是新一代选择性 β_1-肾上腺素能受体阻滞剂,无内在拟交感活性和膜稳定作用,对肾上腺素分泌有抑制作用。口服富马酸比索洛尔,其几乎全部被吸收,半衰期为 10～12 h,一次服药作用可维持 24 h。富马酸比索洛尔的另一个优点则是对于不同性别、年龄及个体之间的药物动力学的差异较小,临床上容易掌握。比索洛尔具有高度选择性,与阿替洛尔、美他洛尔相比,其有较强的选择性 β_1-肾上腺素能受体阻滞作用,目前已成为治疗原发性高血压、心绞痛的首选药物之一[1-3]。

富马酸比索洛尔是由比索洛尔与富马酸成盐制得的。比索洛尔有一个手性中心,2 个对映异构体,分别为 *R* 和 *S* 构型,见图 1。目前该药物在临床用药、药理学和毒理学研究的报道中,都是以消旋体形式供给的。据文献[4]报道:富马酸比索洛尔 *S*-(－)-对映体的 β-受体阻断作用是 *R*-(＋)-对映体的 80 倍,*S*-(－)-对映体生物利用度为 *R*-(＋)-对映体的 1.5 倍。在服用比索洛尔后约有 7%的患者因出现不良反应而停止用药,由于 *S*-(－)-对映体和 *R*-(＋)-对映体在人体内有不同的药理和毒理作用,其不良反应很可能是由 *R*-(＋)-对映体引起的。据国外文献报道,研究人员采用 3-甲磺酸基-1,2-环氧丙烷及 3-对甲苯磺酸基-1,2-环氧丙烷作为手性源试剂合成了 *R*-和 *S*-比索洛尔[3-4]。但是该路线操作繁琐,收率极低,最关键的是其所用手性试

收稿日期:2010-01-04;修回日期:2010-04-13;责任编辑:张士莹
基金项目:河北省科技研究与发展计划项目(09276410D)
作者简介:姚　军(1964-),男,河北石家庄人,教授,博士,主要从事药物及中间体工艺方面的研究。

剂价格昂贵、不易得，不适合工业化生产。而对其光学异构体的不对称合成，目前中国尚无文献报道。

针对以上问题，笔者在研究中设计了一条新的合成路线，即以 *R*-环氧氯丙烷作为手性源试剂，与4-((2-异丙氧基乙氧基)甲基)-苯酚缩合，经异丙胺化得到化合物 *S*-比索洛尔；用同样的方法得到 *R*-比索洛尔，然后与富马酸成盐，制得手性富马酸比索洛尔，并采用手性柱对其 ee 值进行了测定。*S*-富马酸比索洛尔的合成路线如图 2 所示。该路线原料廉价易得，反应条件温和，步骤少，操作简单，收率高，光学纯度好，是获得手性富马酸比索洛尔最直接的方法，有较好的工业化应用前景。同时，此方法为制备其他手性洛尔类药物提供了一个通用方法，并为制备一系列手性产品提供了良好的技术参考[5-6]。

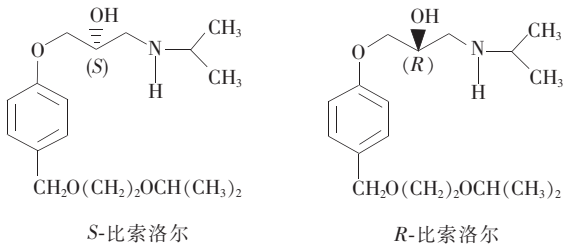


图 1 *S*-比索洛尔和 *R*-比索洛尔的分子结构

Fig. 1 Structure of *S*-and *R*-bisoprolol

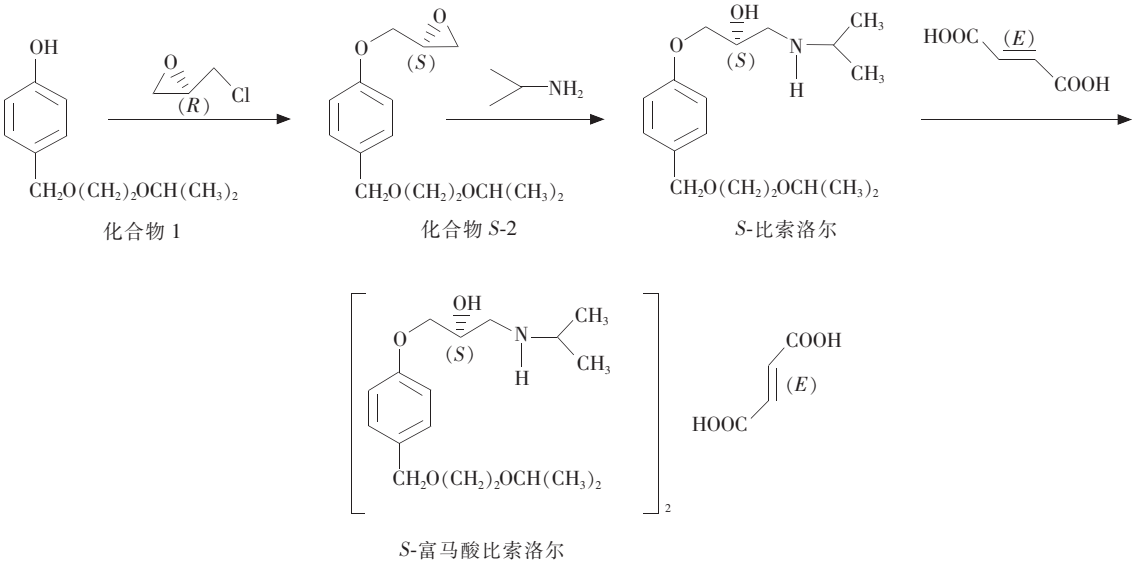


图 2 *S*-富马酸比索洛尔的合成路线

Fig. 2 Synthetic routes of *S*-bisoprolol fumarate

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所用试剂均为分析纯。岛津 LC-2010A，CHIRALCEL OD-H 柱（0.46 cm×25 cm）；NMR Bruker AV500 核磁共振谱仪；Perkin-Elmer 1730 型傅里叶变换红外光谱仪。

1.2 实验方法

1.2.1 *S*-2 的制备

在 100 mL 三口烧瓶中，将 5.0 g(0.023 8 mol)化合物 1(4-((2-异丙氧基乙氧基)甲基)-苯酚)溶于 30 mL去离子水中，加入 1.04 g(0.026 2 mol)NaOH，室温搅拌 0.5 h。加入 2.42 g(0.026 2 mol)*R*-环氧氯丙烷，在 65～70 ℃的温度范围内反应 2 h，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗有机相至中性，减压浓缩，得油状物 6.51 g。采用柱层析纯化，得到 5.30 g 中间体化合物 *S*-2(近无色油状物)，收率为 83.7%，ee 值为 92.22%。其中色谱条件如下：CHIRALCEL OD-H 柱，检测波长为 224 nm，柱温为 25 ℃，流动相为异丙醇/正己烷，二者体积比为 99∶1，流速为 1 mL/min，进样量为 10 μL。红外光谱：3 060，2 973，2 929，2 867，2 633，1 890，1 613，1 587，1 512，1 456，1 426，1 380，1 368，1 176，1 036，971，848，826 cm^{-1}。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：1.17(*d*，6H，*J*＝6.0 Hz，$2CH_3$)，2.74(*dd*，1H，*J*＝2.0 Hz，

$J_{a\text{-}b}$=5.0(CHO)CH_a oxirane), 2.90 (*dd*, 1H, *J* = 4.0 Hz, $J_{a\text{-}b}$=5.0(CHO)CH_b oxirane), 3.35(*m*,1H,CH_2($CHCH_2O$) oxirane),3.60(*s*,4H,2OCH_2), 3.70(*s*,1H,Me_2CH),3.97(*dd*, 1H,*J*=5.5,11.0 Hz,$PhOCH_a$), 4.20(*dd*,1H,*J*=3.0,11.0 Hz, $PhOCH_b$),4.51(*s*,2H,$PhCH_2$), 6.88 和 7.28(*dd*,4H,*J* = 8.6 Hz,Ph)。*S*-2 和 *R*-2 手性分离色谱图见图 3。

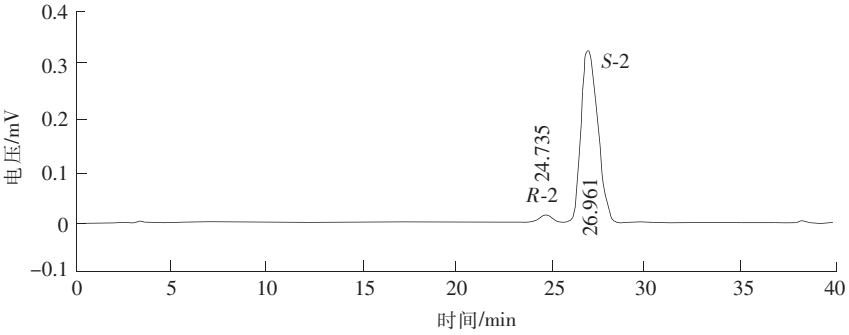


图 3　*S*-2 和 *R*-2 手性分离色谱图

Fig. 3　Chiral separation chromatgram of *S*-2 and *R*-2

1.2.2　*S*-比索洛尔的制备

在 100 mL 三口烧瓶中，将 5.30 g(0.019 9 mol)化合物 *S*-2 溶于 15 mL 甲醇中，加入 20 mL 异丙胺，在 40～45 ℃下搅拌反应 3 h，减压蒸馏至干，得到 5.59 g 中间体化合物 *S*-比索洛尔，收率为 86.2%，ee 值为 91.87%。色谱柱：CHIRALCEL OD-H 柱，检测波长为 224 nm，柱温为 35 ℃，流动相为异丙醇/正己烷，二者体积比为 85∶15，流速为 1 mL/min，进样量为 10 μL。红外光谱：3 305，2 970，2 868，1 613，1 586，1 513，1 467，1 381，1 368，1 300，1 246，1 175，1 092，1 039，971，886，850，823，611，512 cm^{-1}。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：1.16(*d*,6H,*J*=6.3 Hz,$2CH_3$),1.17(*d*,6H,*J*=2.3 Hz,$2CH_3$),2.88(*m*,3H,NCH_2),3.61(*m*,4H,O—CH_2—CH_2—O),3.95(*m*,2H,Ph—O—CH_2),4.02(*m*,1H,NH),3.96(*s*,2H,$PhCH_2$),6.87(*d*,2H,*J*=8.7 Hz,Ph),7.26(*d*,2H,*J*=8.7 Hz,Ph)。

1.2.3　*S*-富马酸比索洛尔的制备

在 50 mL 三口烧瓶中，加入 5.59 g(0.017 2 mol)*S*-比索洛尔、15 mL 丙酮，升温至回流，加入 0.996 g(0.008 6 mol)的富马酸，搅拌 3 h。再于室温下搅拌 1 h，冰浴(0～5 ℃)下搅拌，溶液中有白色固体析出，过滤，即得产物 *S*-富马酸比索洛尔，干燥，称重为 4.89 g，收率为 84.3%，ee 值为 92.17%。色谱柱：CHIRALCEL OD-H 柱，检测波长为 224 nm，柱温为 35 ℃，流动相为异丙醇/正己烷，二者体积比为 90∶10，流速为 1 mL/min，进样量为 10 μL。红外光谱：3 148，2 981，2 924，2 858，2 727，2 356，1 612，1 575，1 477，1 386，1 346，1 245，1 179，1 083，1 045，982，855，654 cm^{-1}。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：1.15(*d*,6H,*J*=6.0 Hz,$2CH_3$),1.30(*dd*,6H,*J*=6.0 Hz,$2CH_3$),3.00(*dd*,1H,*J*=8.0,12.0 Hz,N—CH_a),3.11(*dd*,1H,*J*=12.0,3.3 Hz,NCH_b),3.24(*m*,1H,NCH),3.56(*s*,4H,O—CH_2—CH_2—O),3.61(*m*,1H,O—CH),3.96(*m*,2H,Ph—O—CH_2),4.02(*m*,1H,CH—OH),4.48(*s*,2H,$PhCH_2$),6.65(*s*,1H,CHCOO—),6.90(*d*,2H,*J*=8.7 Hz,Ph),7.22(*d*,2H,*J*=8.7 Hz,Ph)。

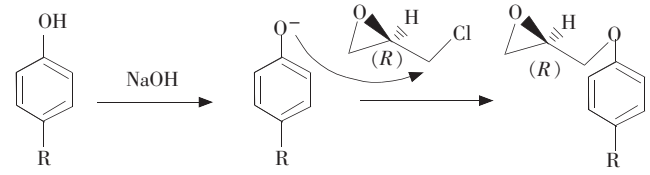
2　结果与讨论

目标化合物 *S*-富马酸比索洛尔和 *R*-富马酸比索洛尔互为光学异构体，理化性质差异不大，且二者是采用同一种方法获得，故在实验过程中情况基本相同。在此，仅以合成 *S*-富马酸比索洛尔为例，对实验进行讨论。

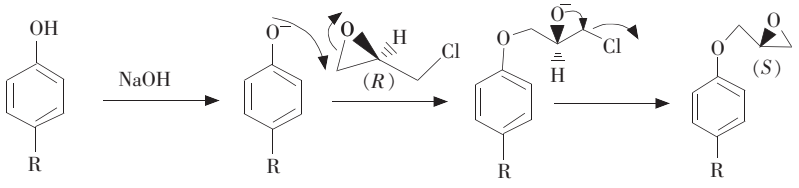
通过实验发现在制备化合物 *S*-2 的反应过程中同时存在 2 种反应机理，参见图 4。路径 1 是亲核试剂直接进攻环氧环，然后构型翻转环合得到产物；路径 2 是亲核试剂直接进攻取代基团，保持构型不变。这 2 种机理的优势性选择是决定产物光学纯度的关键，后面的氨化和成盐，手性碳并未参与反应，对最终产品的光学纯度影响不大。因此，化合物 1 与环氧氯丙烷缩合制备化合物 *S*-2 的反应是该路线中决定产物光学纯度的关键步骤。

通过改变反应条件，采用不同物料配比、溶剂、温度、酸碱度、加入反应催化剂，对路线中关键步骤即化合物 1 与光学纯环氧氯丙烷缩合反应进行优化。从中发现水为溶剂时收率最好，反应温度对产物的光学纯度

几乎没有影响。反应时间是影响其光学纯度的主要因素，但是反应时间短，必然影响产物的收率。为了使两者达到平衡，实验中采用较高的反应温度，大大缩短了反应时间，最终确定了较佳的反应条件：4-((2-异丙氧基乙氧基)甲基)-苯酚、光学纯环氧氯丙烷、NaOH 的物质的量比为 1∶1.1∶1.1，水为溶剂，反应温度为65～70 ℃，保温时间为 2 h。分别合成了 *R*-和 *S*-富马酸比索洛尔，光学纯度均可达到 92%以上，该路线原料廉价易得，反应条件温和，操作简单方便，有较好的工业化应用前景。



a)路径 1



b)路径 2

图 4 制备 *S*-2 的 2 种反应机理

Fig 4 Two paths of reaction mechanism for synthesis of *S*-2

参考文献：

[1] 张仕清，刘运德. 长效 β_1 受体阻断药——康可(比索洛尔)[J]. 心血管病学进展(Advances in Cardiovascular Diseases)，1997，18(4)：216-218.

[2] 皇甫丰田，唐龙骞，唐龙滨. 比索洛尔的药理作用及临床应用[J]. 山东医药工业(Shandong Medical Industry)，2001，20(1)：31-32.

[3] SOLOVIEV D，MATARRESE M，MARIA R，et al. Asymmetric synthesis and preliminary evaluation of *R*- and *S*-[^{11}C]bisoprolol，putative b_1-selective adrenoceptor radioligand[J]. Neurochemistry International，2001，38(2)：169-180.

[4] KITAORI K，FURUKAWA Y，YOSHIMOTO H，et al. CsF in organic synthesis：The first and convenient synthesis of enantiopure bisoprolol by use of glycidyl nosylate[J]. Tetrahedron Letters，1998，39(20)：3 173-3 176.

[5] 张宝华，陈向民，史兰香. 美普他酚合成工艺改进[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology)，2009，30(2)：163-165.

[6] 武 彤，李朝阳，李巧玲. 三唑类手性农药高效液相色谱分离的研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology)，2008，29(4)：279-291.

2010 年河北省获国家创新基金项目支持金额超亿元

近日，2010 年第一批国家创新基金项目立项公告，河北省共有 136 个项目获得立项支持，获资金支持金额达 10 005 万元，争取资金数额位居全国第 9 位。

创新基金是一项专门用于鼓励、培育、支持和促进科技型中小企业技术创新项目的政府专项基金，重点支持产业化初期(初创期和成长期)、技术含量高、市场前景好、风险较大、尚不具备商业资本进入条件的项目，为中小企业进入产业化扩张和商业资本的介入起到铺垫作用。特别是从 2009 年以来，国家进一步加大了对中小企业的支持力度，积极帮助企业应对当前全球金融风暴的冲击。

获国家立项的 136 个项目与河北省当前产业结构调整和主导产业关联密切。项目涉及 6 个领域，其中电子信息项目 11 项，光机电一体化项目 40 项，新材料项目 35 项，生物医药项目 13 项，新能源与高效节能项目 23 项，资源与环境项目 14 项。首批项目获得资金支持超 1 000 万元的有石家庄市、保定市和衡水市，其中石家庄和保定两市获资金资助总额超 2 000 万元。立项项目将引导企业及社会投资 8.1 亿元。项目完成后，将实现新增产值 35 亿元左右，新增就业人数 4 500 余人。同时，预计项目实施还将产生新专利 60 多项，极大提高企业的自主知识产权竞争力，为企业发展打下坚实基础。

(本刊编辑部)