

## 新药替米沙坦的绿色合成

周 勇<sup>1</sup>, 郝二军<sup>2</sup>, 徐桂清<sup>2</sup>, 李 伟<sup>2</sup>, 胡志国<sup>2</sup>, 渠桂荣<sup>2</sup>

(1. 新乡学院化学与环境工程系, 河南 新乡 453003;

2. 河南师范大学化学与环境科学学院, 河南 新乡 453002)

**摘要:** 在绿色溶剂离子液体介质中, 以 3-甲基-4-硝基苯甲酸为起始原料, 合成了新药替米沙坦。结果合成了新药替米沙坦, 总产率 65.8%。该方法反应条件温和, 操作简便, 产率高, 环境友好, 且反应介质离子液体可方便回收并重复利用。

**关键词:** 替米沙坦; 绿色合成; 离子液体

中图分类号: R914.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)04-0047-03

### Green synthesis of Telmisartan

ZHOU Yong<sup>1</sup>, HAO Er-jun<sup>2</sup>, XU Gui-qing<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, HU Zhi-guo<sup>2</sup>, QU Gui-rong<sup>2</sup>

(1. Department of Chemistry and Environment Engineering, Xinxiang University, Xinxiang 453003, China;

2. College of Chemistry and Environmental Science, Henan Normal University, Xinxiang 453002, China)

**Abstract:** Using 3-methyl-4-nitrobenzoic acid as a starting material, a novel drug, Telmisartan, is synthesized in ionic liquids with a total yield of 65.8%. The process has the advantages of mild conditions, simple operation, easy isolation, high yield and environment-friendliness. The ionic liquid can be easily recycled and reused for several times efficiently.

**Key words:** telmisartan; green synthesis; ionic liquid

替米沙坦(Telmisartan), 商品名 Micardis, 化学名为 4'-{[1,4'-二甲基-2'-丙基(2,6'-二-1-氢-苯并咪唑)-1'基]甲基}-(1,1'-联苯基)-2-羧酸, 是非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 于 1999 年首次在美国上市<sup>[1-2]</sup>。近年来, 室温离子液体作为一种新型的环境友好反应介质, 已在多种有机合成反应中得到了广泛应用<sup>[3-4]</sup>。笔者参考文献<sup>[1-2,5]</sup>, 根据我国原料供应的实际情况以及中试的实际情况对合成路线做了优化, 使之适合工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 离子液体的制备

在干燥的 250 mL 三颈瓶中称取 14.8 g *N*-甲基咪唑(0.18 mol), 放在磁力搅拌器上的水浴锅中, 安装回流及滴加装置, 加入 80 mL 三氯乙烷作溶剂, 搅拌使二者混合均匀, 在滴液漏斗中加入 20.4 mL 新蒸的正溴丁烷(26.03 g, 0.19 mol), 滴加约 30 min, 回流反应 4~5 h, 回流温度(78±1)℃。随着反应进行, 反应液由无色透明转变为白色浑浊、淡黄色浑浊, 颜色逐渐变深, 直至棕红色。反应完毕后, 液体

分层, 上层颜色较淡, 为三氯乙烷层; 下层颜色较深(棕红色), 为离子液体。将制得的 [bmim]Br 和三氯乙烷分液, 并将离子液体分别用 30 mL 的三氯乙烷洗 2 次, 目的是除去离子液体中残留的未反应完的原料。洗后 [bmim]Br 为棕红色有黏性的透明液体, 其中有许多小液滴(为没有分液完全的三氯乙烷), 因此先用水泵将 [bmim]Br 中的三氯乙烷抽走, 一直抽到 [bmim]Br 液体不再浑浊为止。而后将 [bmim]Br 在真空干燥箱中于 90℃ 干燥 10~12 h, 得到较为纯净的 [bmim]Br(见图 1)。

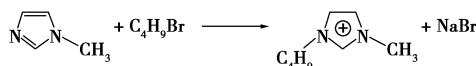


图 1 [bmim]Br 的合成

然后配制 0.03 mol NaBF<sub>4</sub> 的水溶液: 在烧杯中取 1.2 g NaOH, 加入 10 mL 水使之溶解, 小心缓慢加入 4.7 mL 40% NaBF<sub>4</sub> 溶液, 振动烧杯使之混合反应(反应放热)。在 100 mL 圆底单径烧瓶中加入 6.58 g(约 0.03 mol) [bmim]Br, 加入 5~10 mL 水, 搅拌, 外加冰水浴, 滴加 NaBF<sub>4</sub> 溶液(约 5 min 滴加完

收稿日期: 2009-01-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(20473026)

作者简介: 周勇(1967-), 男, 硕士, 副教授, 主要从事药物合成研究; 郝二军(1979-), 男, 博士, 讲师, 主要从事新药研究与开发, 通讯联系人, 0373-3326335, erjunh@163.com。

毕),继续搅拌 10~20 min,溶液呈黄色透明状,倒入分液漏斗中,加入 50 mL 二氯甲烷萃取(二氯甲烷在下层,呈淡黄色),分液后,再用 50 mL 二氯甲烷进行第二次萃取,合并二氯甲烷层,用 50 mL 水洗二氯甲烷层 2 次(以除去无机离子),而后将二氯甲烷层用无水  $MgSO_4$  干燥以进一步除去残留水分,过滤后,水浴(50~52℃)常压下将二氯甲烷蒸去,剩下少量深黄色黏稠液体,即  $[bmim]BF_4$ (见图 2)。而后将得到的离子液体在真空干燥箱中于 90℃ 干燥 10~12 h。

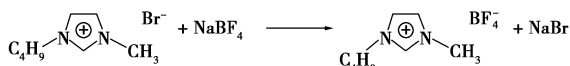


图 2  $[bmim]BF_4$  离子液体的合成

### 1.2 3-甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯(3)

替米沙坦的合成路线见图 3。产物 2(181 g, 1.00 mol)加至甲醇(800 mL)中,搅拌,加热溶解,导入 HCl 气体(由 120 g 氯化钠和 100 mL 浓硫酸制备),1 h 后除去导气管,维持回流状态 6 h,冷至室温,倒入 2 500 mL 冰水中,用饱和碳酸钠调 pH = 8,过滤,水洗至中性,干燥得浅黄色固体 3(180 g, 92.3%)。甲醇重结晶,熔点 81~83℃。

### 1.3 3-甲基-4-氨基-苯甲酸甲酯(4)

产物 3(130 g, 0.67 mol)、甲醇(1 300 mL)、雷尼镍 45 g,电磁搅拌,油浴加热至 40℃,通入氢气 55 L,

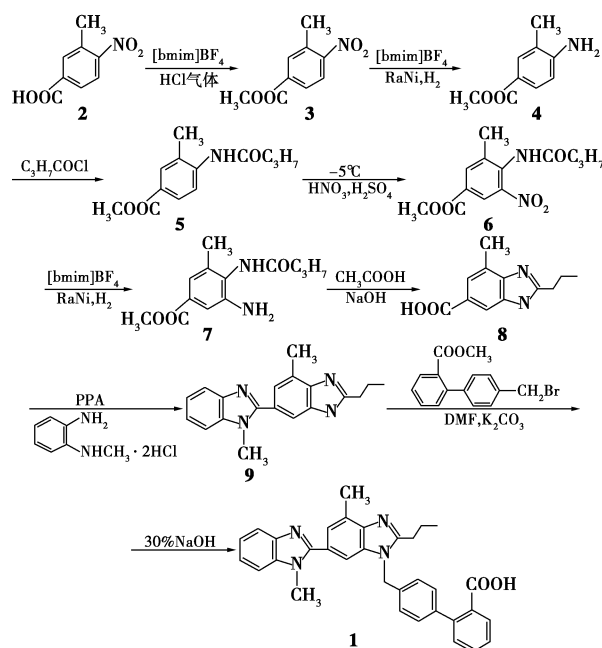


图 3 替米沙坦的合成路线

反应。过滤,滤液浓缩得白色结晶 4(105 g, 95.4%),熔点 119~120℃。

### 1.4 3-甲基-4-丁酰胺基-苯甲酸甲酯(5)

产物 4(104 g, 0.63 mol)、三乙胺(90 mL)、乙腈(480 mL),加热至 60℃,滴加正丁酰氯 72.6 mL(1.1 mol)。加热回流 2 h,回收溶剂至干,加入 1 500 mL 水,

(上接第 46 页)

漂洗水。该工艺还有效提高了银盐利用率,实现了漂洗废液近零排放,符合绿色化工的要求。整个工艺流程操作简单,易于控制,具有工业化的潜力。

### 参考文献

- [1] Pillai K C, Chung S J, Moon S. Studies on electrochemical recovery of silver from simulated waste water from  $Ag(II)/Ag(I)$  based mediated electrochemical oxidation process [J]. *Chemosphere*, 2008, 73 (9): 1505 - 1511.
- [2] Chen J P, Lim L L. Recovery of precious metals by an electrochemical deposition method [J]. *Chemosphere*, 2005, 60(10): 1384 - 1392.
- [3] Kononova O N, Kholmogorov A G, Danilenko N V, et al. Recovery of silver from thiosulfate and thiocyanate leach solutions by adsorption on anion exchange resins and activated carbon [J]. *Hydrometallurgy*, 2007, 88(1/2/3/4): 189 - 195.
- [4] Hanzlik J, Jehlicka J, Šebek O, et al. Multi-component adsorption of  $Ag(I)$ ,  $Cd(II)$  and  $Cu(II)$  by natural carbonaceous materials [J]. *Water Research*, 2004, 38(8): 2178 - 2184.
- [5] Norasikin O, Hanapi M, Masahiro G. Separation of silver from photographic wastes by emulsion liquid membrane system [J]. *Journal of Membrane Science*, 2006, 282(1/2): 171 - 177.
- [6] 周定,尹平河. RMDC 法回收氰化镀银漂洗水中银的研究 [J]. 环

境化学, 1990, 9(2): 34 - 40.

- [7] Abou-Elela S I, Haleem H A, Abou-Taleb E, et al. Application of cleaner production technology in chemical industry: A near zero emission [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2007, 15: 1852 - 1858.
- [8] Chun D, Xiao F, Jie B. Graphically based analysis of water system with zero liquid discharge [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2008, 86(2): 165 - 171.
- [9] Fresner J, Schnitzer H, Gwehenberger G, et al. Practical experiences with the implementation of the concept of zero emissions in the surface treatment industry in Austria [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2007, 15(13/14): 1228 - 1239.
- [10] Schnitzer H, Ulgiati S. Less bad is not good enough: Approaching zero emissions techniques and systems [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2007, 15(13/14): 1185 - 1189.
- [11] Vishnu G, Palanisamy S, Joseph K. Assessment of fieldscale zero liquid discharge treatment systems for recovery of water and salt from textile effluents [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2008, 16 (10): 1081 - 1089.
- [12] Dhodapkar R S, Pophali G R, Nandy T, et al. Exploitation results of seven RO plants for recovery and reuse of treated effluents in textile industries [J]. *Desalination*, 2007, 217(1/2/3): 291 - 300.
- [13] Asquar M N, Khan S, Mushtaq S. Management of treated pulp and paper mill effluent to achieve zero discharge [J]. *Journal of Environmental Management*, 2008, 88(4): 1285 - 1299. ■

过滤,水洗至中性,滤饼干燥得白色固体 **5** (131.2 g, 88.6%), 熔点 117 ~ 118℃。

### 1.5 3-甲基-4-丁酰胺基-5-硝基苯甲酸甲酯(6)

在 1 000 mL 反应瓶中,加入混酸(由发烟硝酸 40 mL 和浓硫酸 440 mL 组成)80 mL,冷至 -5℃,搅拌下分次加入 **5** (23.5 g, 0.1 mol), 室温反应 1 h, 加到 3 000 mL 冰水中,过滤,水洗至中性,湿品用甲醇重结晶得浅黄色晶体 **6** (24.0 g, 85.7%), 熔点 153 ~ 155℃。

### 1.6 3-甲基-4-丁酰胺基-5-氨基-苯甲酸甲酯(7)

产物 **6** (140 g, 0.5 mol)、甲醇(1 500 mL)、雷尼镍(50 g),在 45℃ 下通入氢气氢化,吸收氢气 45 L,反应 12 h,过滤,浓缩,过夜结晶,过滤得白色晶体 **7** (100 g, 80%), 熔点 142 ~ 145℃。

### 1.7 2-正丙基-4-甲基-苯并咪唑-6-羧酸(8)

产物 **7** (112.5 g, 0.45 mol)、乙酸(240 mL),搅拌加热回流 2 h,回收乙酸后倒入 5% 氨水(800 mL),乙酸乙酯提取,有机层水洗至中性,浓缩后加入甲醇(300 mL)、15% 氢氧化钠(300 mL),回流 2 h,蒸去甲醇,活性炭脱色过滤,盐酸调 pH 3 ~ 4 得灰色固体 **8** (76.5 g, 78%)。

### 1.8 2-正丙基-4-甲基-6-[1-甲基苯并咪唑-2-基]苯并咪唑(9)

称取 **8** (86.5 g, 0.4 mol),多聚磷酸(800 g),加热至 150℃,分次加入 92.4 g (0.476 mol) *N*-甲基邻苯二胺,反应 10 h,冷却倒入 1 500 mL 冰水中,用氨水调 pH 10,过滤,用乙酸乙酯重结晶得白色固体 **9** (101.1 g, 83%), 熔点 193 ~ 194℃。

### 1.9 替米沙坦的合成(1)

将产物 **9** (61 g, 0.2 mol)溶于离子液体(200 mL)中,加入无水碳酸钾 55.4 g (0.402 mol),4'-溴甲基联苯-2-羧酸甲酯 68.5 g (0.221 mol),加热至 65℃,反应 6 h,倒入 1 000 mL 冰水中,过滤,固体溶于浓盐

酸(300 mL)、冰乙酸(250 mL)中,加热至 100℃ 反应 6 h,浓缩至 150 mL,用氨水调至中性。过滤得替米沙坦粗品 **1** (92 g, 93.8%)。向 50 g 粗品中加入二甲基甲酰胺(250 mL),加热溶解,加入活性炭脱色,冷却,过滤得白色粉末 **1** 纯品(45 g, 精制收率 90%), 熔点 264 ~ 266℃ (文献[3]: 268 ~ 269℃); 元素分析(C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 理论值(实测值, %): C 77.05 (77.05), H 5.85 (5.79), N 10.89 (10.86); 核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR, DMSO-D<sub>6</sub>), δ: 1.02(3H, t), 1.85(2H, m), 2.64(3H, t), 2.93(2H, t), 3.85(3H, s), 5.64(2H, s), 7.19 ~ 7.74(14H, m)。

## 2 结语

在离子液体介质中合成新药替米沙坦,具有反应条件温和、操作简单、产品易于分离纯化、产率高、对环境友好等优点,而且反应结束后,离子液体可以方便地回收、有效地多次重复利用,为药物合成提供了一条绿色有效的合成新途径。该工艺具有一定的工业价值,已在河南天方药业股份有限公司中试投产。

## 参考文献

- [1] 朱珠. 抗高血压新药: 替米沙坦[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(12): 855 - 856.
- [2] 付焱, 郭毅, 杨双革, 等. 替米沙坦的合成[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(7): 538 - 539.
- [3] Dupont J, De Souza R F, Suarez P A Z. Ionic liquids (molten salt) phase organometallic catalysis[J]. Chem Rev, 2002, 102(10): 3667 - 3691.
- [4] 职慧珍, 罗军, 吕春绪, 等. 离子液体在两相催化反应中的应用[J]. 现代化工, 2007, 27(8): 67 - 70.
- [5] Ries U J, Mihm G, Nar B, et al. 6-Substituted benzimidazoles as new non-peptide angiotensin I receptor antagonists: Synthesis, biological activity and stuture-activity relationships [J]. J Med Chem, 1993, 36 (25): 4040 - 4051. ■

## NOVACEL 公司采取有效措施为环保继续努力

法国 NOVACEL 公司是工业表面保护领域的世界领先企业。该公司刚刚取得 ISO 14001 认证。通过这一具有国际意义的新的认证,进一步证实了该公司在环保方面的愿望,要将业务活动对环境的影响减到最低,预防事故的发生,制定行动计划,继续改善环境保护的水平。

NOVACEL 公司成立于 1980 年,是 Chargeurs 集团的子公司。该公司的生产工厂位于鲁昂附近的戴维尔(Dévilleles-Rouen)。建立这一工厂的目的就是为了保证能生产高质量的产品。

该企业 1995 年已取得了 ISO 9001 认证,从那时起该公司对所有的员工和外分包商就进行了环境保护的培训,以便在环境保护方面成为模范。

该公司组织了很多环保行动,比如:选择性收集废品,以便对废品进行回收利用,或者焚烧废品,以生产能源,同时优化成本;通过开发无溶剂的技术,并回收最常使用的溶剂,减少 COV 的排放;通过减少水和能源的消耗,保护自然资源;通过批量组织生产,以减少机器的停机和重新启动次数,从而减少机器的能源消耗;采取大量预防和保护措施,以加强火灾风险的管理。

2009 年,NOVACEL 公司将继续执行“品质,安全和环境”的政策,并制定了以下目标:①继续减少 COV 的排放。②减少溶剂回收厂的废水排放,并通过净化站对废水进行处理。③通过 2008 年底的投资,减少涂料生产线的能源消耗。(邹晓文)