

S-美托洛尔的不对称合成

纪德华, 姚 军, 贾永辉, 张 显, 耿建宁

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018)

摘要:介绍了一种不对称合成选择性 β -受体阻断剂 S-美托洛尔的方法, 以 R-表氯醇为手性原料直接与对羟基苯乙醇反应, 经过碘甲烷的烷基化, 最后与异丙胺作用得 S-美托洛尔, 总收率 79.6%, 光学纯度达 97%。

关键词: S-美托洛尔; R-表氯醇; 不对称合成

中图分类号: TQ463

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)11-0058-02

Asymmetric synthesis of S-metoprolol

Ji De-hua, Yao Jun, Jia Yong-hui, Zhang Xian, Geng Jian-ning

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

Abstract: The asymmetric synthesis of S-metoprolol, a selective β -blocker inhibitor with clinical extensive use, is presented in this paper. Firstly R-epichlorohydrin is used as chiral reagent to directly react with p-hydroxyphenylethanol, and after the alkylation by iodomethane and then reaction with isopropylamine, S-metoprolol can be synthesized in a total yield of 79.6% with an e. e. % higher than 97%.

Key words: S-metoprolol; R-epichlorohydrin; asymmetric synthesis

美托洛尔(metoprolol)是一种选择性的 β -受体阻断剂, 化学名为 1-[4-(2-甲基乙基)苯氧基]-3-异丙氨基丙醇。美托洛尔是具 1 个手性碳原子的手性分子。临床主要用于治疗轻、中度高血压、稳定性心绞痛及心律失常。据文献报道 S-美托洛尔对离体心脏的抑制效应是 R-美托洛尔的 33 倍, 而美托洛尔右旋体改变眼内压效应却比左旋药物高, 而且 R-美托洛尔会产生一些副作用。这也许是因为光学异构体的差异影响了药物分布、代谢或与受体的结合, 故不对称合成 S-美托洛尔的工作有着重要意义^[1]。其不对称合成国外文献已有报道, 然而这些合成方法路线冗长、收率低, 而且对映选择性差。笔者以对羟基苯乙醇为原料, 采用与手性试剂 R-表氯醇不对称合成, 然后经过碘甲烷的烷基化, 最后与异丙胺作用制备 S-美托洛尔, 其收率和对映选择性都有了很大的提高。

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, DAICEL CHIRALCEL OD-H(0.46 × 25 cm)柱; 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

采用了如下合成路线, 经 3 步反应得到了 S-美

托洛尔(S-4)。合成路线见图 1。

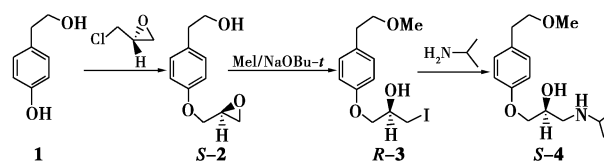


图 1 S-美托洛尔合成路线

1.2.1 S-2 的制备^[2]

将 10 g(0.073 mol)对羟基苯乙醇溶解在 80 mL 无水乙腈中, 加入 4.38 g(0.110 mol)NaOH 和 13.51 g(0.146 mol)R-表氯醇, 剧烈搅拌, 加热回流 11 h, 停止加热, 趁热过滤, 除去溶剂, 残留物用柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯体积比 3:1)纯化, 得白色固体 11.95 g, 收率 85%。

熔点 57 ~ 58 °C (文献值 56 ~ 58 °C)。[α]_D = +2.75 (c1, MeOH), e. e. % (对映体过量) = 100%。红外光谱 (IR), ν/cm^{-1} : 3 305, 3 079, 3 003, 2 929, 2 863, 1 725, 1 612, 1 583, 1 512, 1 454, 1 379, 1 297, 1 244, 1 179, 1 096, 1 036, 937, 829。核磁共振氢谱 (¹H-NMR), δ : 2.75 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 2.90 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 6.89 (d, 2H); 7.18 (d, 2H)。

1.2.2 R-3 的制备^[3]

在烧瓶中加入 15 mL N,N-二甲基乙酰胺, 加入 2 g(0.01 mol)S-2 溶解。在氮气保护和避光条件

下,加入 0.72 mL (0.012 mol) 碘甲烷,室温搅拌 30 min,冷却到 -10°C ,缓慢加入 1.35 g (0.014 mol) 叔丁醇钠,然后继续搅拌 3 h。加入 10 mL 盐酸水溶液 (7 mol/L),混合液用 50 mL 乙醚萃取三次,合并有机相并用 15 mL 水洗 2 次,然后加入无水硫酸钠干燥,除去溶剂,残留物用柱层析(硅胶,石油醚/乙酸乙酯体积比 10:1)纯化,得无色固体 3.23 g,收率 96%, e.e. % = 97%。IR, ν/cm^{-1} : 3 079, 3 006, 2 925, 2 863, 1 723, 1 613, 1 584, 1 515, 1 455, 1 377, 1 297, 1 245, 1 179, 1 095, 1 037, 937, 827。 $^1\text{H-NMR}$, δ : 2.85 (t, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.49 (m, 2H); 3.57 (t, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.03 (m, 2H); 6.86 (d, 2H); 7.16 (d, 2H)。

1.2.3 *S*-4 的制备

将 1 g (0.003 mol) *R*-3 和 1.77 g (0.030 mol) 异丙胺加入烧瓶中,在室温下搅拌 5 h,除去溶剂,然后在残留物中加入 5 mL 的 6% 氨水搅拌 30 min,过滤,用石油醚重结晶,得到无色固体 0.78 g,收率 97%。熔点 $52 \sim 53^{\circ}\text{C}$ (文献值 $52 \sim 53^{\circ}\text{C}$)。 $[\alpha]_{\text{D}} = -8.6$ (c10, CHCl_3) (文献值: $[\alpha]_{\text{D}} = -8.7$ (c10, CHCl_3))。e.e. % = 97%。IR, ν/cm^{-1} : 3 326, 3 043, 2 979, 2 866, 1 613, 1 585, 1 515, 1 472, 1 384, 1 298, 1 243, 1 217, 1 179, 1 092, 933, 828, 757。 $^1\text{H-NMR}$, δ : 1.19 (d, 6H); 2.83 (m, 5H); 3.37 (s, 3H); 3.58 (t, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.08 (m, 1H); 6.86 (d, 2H); 7.16 (d, 2H)。

2 结果与讨论

2.1 合成 *S*-2 的反应历程

在碱性条件下,对羟基苯乙醇首先与 *R*-表氯醇的 C_3 反应得到开环中间体,然后构型翻转闭环,得到 *S*-2。在无水和 H^+ 的条件下,此过程不会产

生开环副产物,并且没有消旋化的现象产生, e.e. % 值高达 100%。如图 2 所示。

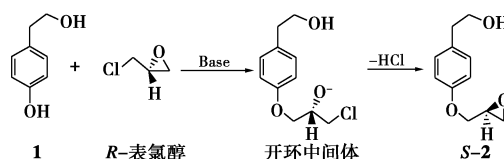


图 2 *S*-2 反应合成历程

2.2 合成 *R*-3 过程中的消旋化

在使用碘甲烷对 *S*-2 的醇羟基进行 *O*-烷基化的过程中,发现 *S*-2 的环氧环会被强亲核试剂碘负离子打开,得到开环产物 *R*-3。然而最重要的是在开环过程中,有大约 1.5% 的消旋化的产生,最终 *R*-3 的 e.e. % 值为 97%。

3 结语

以对羟基苯乙醇为原料,通过与廉价易得手性试剂 *R*-表氯醇的不对称合成,然后经过碘甲烷的 *O*-烷基化,以及胺化合成 *S*-美托洛尔,此合成方法未见文献报道。与已有的合成路线相比,此路线步骤简短,收率高,而且对映选择性良好。

参考文献

- (上接第 57 页)
- [10] Stolberg A K, Duisburg H L, Odenthal H U, et al. Process for the preparation of *p*-aminophenols: US, 5545754[P]. 1996-08-13.
 - [11] 左东华, 张志琨. 纳米镍在硝基苯加氢中催化性能的研究[J]. 分子催化, 1995, 9(4): 298-302.
 - [12] Nagaoka K, Sato K, Nishiguchi H, et al. Influence of support on catalytic behavior of nickel catalysts in oxidative steam prereforming of *n*-butane for fuel cell applications[J]. Appl Catal A: Gen, 2007, 327(2): 139-146.
 - [13] Haan R, Joorst G, Mokoena E, et al. Non-sulfided nickel supported on silicated alumina as catalyst for the hydrocracking of *n*-hexadecane and of iron-based Fischer-Tropsch wax[J]. Appl Catal A: Gen, 2007, 327(2): 247-254.
 - [14] Diskin A M, Cunningham R H, Ormerod R M. The oxidative chemistry of methane over supported nickel catalysts[J]. Cat Today, 1998, 46(2/3): 147-154.
 - [15] Unmuth E, Schwartz L H, Butt J B. Iron alloy Fischer-Tropsch catalysts: I. Oxidation-reduction studies of the Fe-Ni system[J]. J Catal, 1980, 61: 242.
 - [16] Mile B, Stirling D, Zammit M A, et al. The location of nickel oxide and nickel in silica-supported catalysts: Two forms of "NiO" and the assignment of temperature-programmed reduction profiles[J]. J Catal, 1988, 114(2): 217-219.
 - [17] Murthy K V, Patterson P M, Jacobs G, et al. An exploration of activity loss during hydrodechlorination and hydrodebromination over Ni/SiO₂[J]. J Catal, 2004, 223(1): 74-85.
 - [18] Louis C, Cheng Z X, Che M. Characterization of Ni/SiO₂ catalysts during impregnation and further thermal activation treatment leading to metal particles[J]. J Phys Chem, 1993, 97: 5703-5712.
 - [19] Chen R Z, Du Y, Xing W H, et al. The effect of titania structure on Ni/TiO₂ catalysts for *p*-nitrophenol hydrogenation[J]. Chi Jou of Chem Eng, 2006, 14(5): 665-669. ■