

消旋非洛地平的分

刘琳宁 郑国钧*

(北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100029)

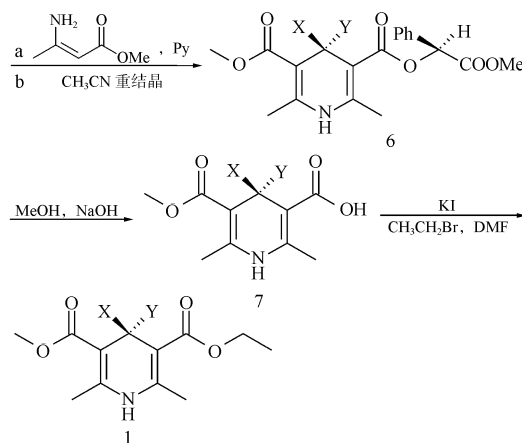
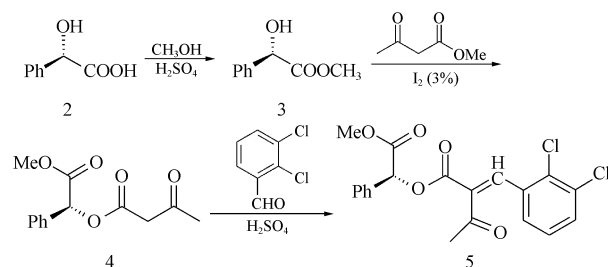
摘要: 报道了一种从 *S*-扁桃酸出发拆分得到非洛地平的绿色合成新方法。以 *S*-扁桃酸为原料, 通过酯化, 酯交换, Knoevenagel 反应和 Michael 加成环合, 得到关键中间产物 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-*R*-(2,3-二氯苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲酯 *S*-扁桃酸甲酯, 通过乙腈重结晶得到单一的异构体, 再经水解, 酯化共 6 步得到了目标产物, 用 MS, ¹H-NMR 对产物进行了表征。

关键词: 非洛地平; *S*-扁桃酸; 拆分; 钙通道拮抗剂

中图分类号: TQ463.54

非洛地平 (felodipine), 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧基甲乙酯, 是第 2 代钙通道拮抗剂, 降压疗效高, 研究结果表明该药耐受性和安全性良好, 不良反应发生率仅为 4.2%, 主要不良反应为外周水肿。非洛地平是最常用的长效钙离子拮抗剂之一。

非洛地平的左旋异构体和右旋异构体都具有药理活性^[1]。本文拆分出的非洛地平为右旋体。目前, 已经成功拆分的该类药物有: 马尼地平 (Manidipine), 尼卡地平 (Nicardipine), 尼群地平 (Nitrendipine), 伊拉地平 (Isradipine), 氨氯地平 (Amlodipine) 等^[2], 它们大多数以辛可尼丁 (Cinchonidine) 或者生物碱奎尼丁 (Quinidine) 为拆分剂。Lamm 和 Simonsson^[3]报道了以 (*R*)-1-对甲苯磺酰基-3-三苯基氧代-2-丙醇为诱导物的非洛地平对映体的不对称合成的方法。本文另辟蹊径, 以 *S*-扁桃酸甲酯为拆分剂, 成功地将消旋非洛地平进行了拆分, 合成路线为



其中 X 为 H, Y 为 2,3-Cl₂C₆H₃

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

XT-5A 型显微熔点仪, 温度未校正; AP-100 Polax-2L 半自动旋光仪, 日本 Atago 公司; AV 600 型核磁共振仪 (TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂)。岛津 LC-20AT_{VP} 型高效液相色谱仪, 色谱柱 Dikma Diamonsil C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)。

所有试剂均为分析纯。使用前均经常规处理。

1.2 实验方法

1.2.1 *S*-扁桃酸甲酯 (3) 的合成 向干燥的圆底烧瓶中加入 *S*-扁桃酸 (3.04 g, 0.02 mol), 甲醇 30 mL, 2 滴浓硫酸, 加热回流 12 h, 反应完毕后, 蒸除甲醇, 加入乙酸乙酯, 分别用饱和的 NaHCO₃ 溶液, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 除去溶剂后, 放入冰箱冷却, 得 3.20 g 白色固体, mp: 53~55 °C, 收率为 96.4%。

收稿日期: 2007-05-16

第一作者: 女, 1982 年生, 硕士生

* 通讯联系人

E-mail: zhenggj@mail.buct.edu.cn

1.2.2 乙酰乙酸 S-扁桃酸甲酯(4)的合成 在干燥的圆底烧瓶中加入 S-扁桃酸甲酯(1.66 g, 0.01 mol), 乙酰乙酸甲酯(1.16 g, 0.01 mol), (0.076 g, 0.3 mmol), 甲苯 40 mL, 加热回流, 反应过程中甲醇不断蒸出, TLC 跟踪反应, 反应完毕后, 冷却至室温, 除去溶剂, 加入乙醚溶解残留物, 用连二亚硫酸钠溶液洗涤 3 次, 再用水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 除去乙醚后得 2.20 g 淡黄色油状物, 收率为 88%。

1.2.3 2-((2,3-二氯苯基)亚甲基)-3-氧代-1-(2S-苯基羧甲基)丁酸酯(5)的合成 向圆底烧瓶中加入乙酰乙酸 S-扁桃酸甲酯(4)(2.00 g, 8 mmol), 搅拌下加入浓硫酸 4~5 滴, 再加入 2,3-二氯苯甲醛(1.40 g, 8 mmol), 在 45~65℃ 间搅拌 2~3 h, 冷却, 放置过夜, 析出晶体, 抽滤, 滤饼用 95% 乙醇重结晶得化合物 5(2.73 g, 67%), mp: 91.6~95.2℃, $[\alpha]_D^{20} + 6.25^\circ$ (c, 0.04, MeOH), MS: m/z 429.1 (M^+), $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.92(s, 1H, CH), 7.33(s, 5H), δ 7.30, 7.25, 7.04(dd, 1H, $\text{C}_4\text{—H}$, $\text{C}_5\text{—H}$, $\text{C}_6\text{—H}$), 6.00(s, 1H, CH—O), 3.71(s, 3H, $\text{CH}_3\text{—CO}$), 2.48(s, 3H, $\text{CH}_3\text{—O}$)。

1.2.4 1,4-二氢-2,6-二甲基-4R-(2,3-二氯苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲酯 S-扁桃酸甲酯(6-b)的合成 5(1.22 g, 3 mmol)与 3-氨基丁烯酸甲酯(0.35 g, 3 mmol)在 20 mL 乙醇中回流反应, 反应完后, 将乙醇除去, 得粗产品混合物 1.5 g, TLC 显示两个点的比例大约是 1:1, 用乙腈重结晶 3 次得黄色固体 6-b 0.38 g, 收率为 25%。mp: 91.6~95.2℃, $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (c, 0.05, MeOH), MS: m/z 504.2 (M^+), $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.34(s, 5H), δ 7.16, 7.09, 7.05(dd, 1H, $\text{C}_4\text{—H}$, $\text{C}_5\text{—H}$, $\text{C}_6\text{—H}$), 5.94(s, 1H, Ph—CH), 5.81(s, 1H, NH), 5.47(s, 1H, $\text{C}_4\text{—H}$), 3.67(s, 3H, O— CH_3), 2.30(s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.08(s, 3H, CH_3)。

非对映体的 HPLC 分析。流动相为 $V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}}:V_{\text{甲酸}} = 400:100:0.18$ 的混合液, 流速为 0.1 mL/min, 柱温为 45℃, 检测波长为 254 nm, 进样量为 5 μL 。

1.2.5 1,4-二氢-2,6-二甲基-4R-(2,3-二氯苯基)-3,5-吡啶二羧酸单甲酯(7)的合成 往 6(0.50 g, 1 mmol)中加入 NaOH(0.12 g, 3 mmol)的甲醇(20 mL)溶液, 室温下搅拌 2 h, 蒸出甲醇, 加入水 30 mL,

用乙醚洗 3 次, 水层用 38% 的 HCl 酸化至 pH 值在 1~2 之间, 然后用乙酸乙酯洗 3 次, 用无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 蒸出溶剂后得黄色晶体 0.2 g (55.3%), mp: 205~206℃。

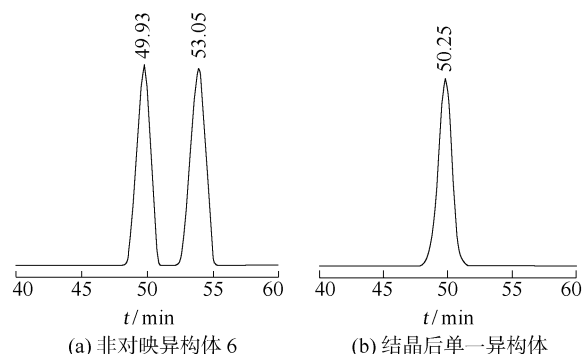


图 1 化合物 6 非对映异构体的 HPLC 分析

Fig. 1 HPLC analysis of diastereoisomer 6

1.2.6 1,4-二氢-2,6-二甲基-4R-(2,3-二氯苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲乙酯(1)的合成 向烧瓶中加入 7(0.2 g, 0.56 mmol), KI(0.1 g, 0.56 mmol), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ (0.1 mL, 0.56 mmol), DMF(10 mL), 常温下搅拌, 反应完后, 加入水 40 mL, 乙酸乙酯洗涤, 有机相再用水, 饱和食盐水洗, 干燥, 蒸出溶剂后得黄色晶体 0.19 g (90%)。mp: 144~146℃ (文献值 145.4℃^[3]), $[\alpha]_D^{20} + 6.67^\circ$ (c, 0.03, MeOH) (文献值 6.8°^[3]) $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.30(dd, 1H, $\text{C}_6\text{—H}$), δ 7.28(dd, 1H, $\text{C}_4\text{—H}$), 7.07(dd, 1H, $\text{C}_5\text{—H}$), 5.58(brs, 1H, NH), 5.45(s, 1H, $\text{C}_4\text{—H}$), 4.05(q, 2H, CH_2O), 3.60(s, 3H, O— CH_3), 2.30(s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.14(t, 3H, CH_3)。

2 结果与讨论

化合物 3 与乙酰乙酸甲酯的反应为酯交换反应。传统酯交换反应多采用质子酸做催化剂, 此方法存在副反应多、收率低、设备腐蚀严重、催化剂必须中和才能除去等缺点^[4]。文献报道碘具有催化酯化或酯交换的作用^[5]。本文以碘为催化剂, 甲苯作为共沸剂蒸出生成的甲醇的方法成功得到了化合物 4, 收率为 88%。

化合物 4 与 2,3-二氯苯甲醛的反应为 Knoevenagel 缩合反应, 文献大多采用均相的碱性催化剂, 如吡啶或哌啶, 其缺点是不易与产物分离, 在完成催化作用后, 需用化学方法将其除去^[6]; 以硫酸为催化剂虽然在反应结束后, 要用大量的水洗涤, 但反应时间从 8 h 缩短为 2~3 h, 反应温度从 110℃ 降低为

45~60℃, 无溶剂反应, 重结晶后的收率为 67%。

化合物 5 的合成成为 Michael 反应的一种, 是碱催化下的共轭加成反应。经典的 Michael 加成反应常使用催化剂如醇钠, 三苯基钠等强碱。文献[7]就使用碱性沸石催化剂催化 Michael 加成也取得了很好的结果。

在不添加催化剂的情况下, 用乙醇做溶剂回流, 反应也能顺利完成, 原因是由于 3-氨基丁烯酸酯呈弱碱性, 可以通过加热自行完成反应, 免去了后处理的步骤。

化合物 5 与 3-氨基丁烯酸乙酯反应合成化合物 6, 尽管反应可以顺利完成, 但得到的产物是油状物, 必须先通过柱层析纯化后才能固化, 改用 3-氨基丁烯酸甲酯为反应物, 可以直接得到固体, 薄层层析检测发现两种异构体的比例大约为 1:1。用乙腈重结晶 3 次, 成功得到了单一的异构体。

酯的选择性水解的方法有: DBU 法^[8], 对甲苯磺酸酸性水解法, 碱性水解等。DBU 价格昂贵, 而且反应不能进行完全; 用对甲苯磺酸进行酸性水解, 温度不好控制。因此选用了氢氧化钠水溶液与化合物 6 反应, 得到单一的化合物 7。

用溴乙烷, KI 对化合物 7 进行酯化, 得化合物 1。收率为 90%。

参考文献:

- [1] 陈亮, 何凤慈. 光学活性药物的药动学和药效学差异[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(6): 377-379.
- [2] 张静. 西尼地平的合成与拆分[D]. 天津: 天津大学药物科学与技术学院, 2003.
- [3] LAMM B, SIMONSSON R. Synthesis of enantiomers of felodipine determination of their absolute configuration[J]. Tetrahedron Letters, 1989, 30(46): 6423-6426.
- [4] 张占辉, 刘庆彬. 分子碘催化的有机化学反应[J]. 化学进展, 2006, 18(2-3): 270-280.
- [5] 王宏社, 苗建英, 赵立芳. 碘作为催化剂在有机合成中的应用[J]. 有机化学, 2005, 25(6): 615-618.
- [6] 左伯军, 王琪琰, 王远, 等. 酸性沸石分子筛催化 Knoevenagel 缩合反应[J]. 催化学报, 2002, 23(6): 555-556.
- [7] 刘军. 酸性沸石分子筛催化合成二氢吡啶类化合物的研究[D]. 山东: 山东大学, 2001.
- [8] SHAN R, HOWLETT S E, KNAUS E E. Synthesis, Calcium Channel Agonist-Antagonist Modulation Activities, Nitric Oxide Release and Voltage-Clamp Studies of 2-Nitrooxyethyl 1, 4-Dihydro-2, 6-dimethyl-3-nitro-4-(2-trifluoromethylphenyl) pyridine-5-carboxylate Enantiomers[J]. J Med Chem, 2002, 45: 955-961.

Resolution of racemic felodipine

LIU LinNing ZHENG GuoJun

(College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: A novel green method is reported for the resolution of racemic felodipine. S-mandelic acid was esterified to give a methyl ester, and then transesterified with methyl acetoacetate, for which process iodine was found to be a practical and useful Lewis acid catalyst. Sulfuric acid was found to be an efficient catalyst for the subsequent Knoevenagel condensation of the active methylene S-mandelic methyl acetoacetate with 2,3-dichlorobenzaldehyde under solvent free conditions. A subsequent Michael addition reaction gave diastereomers of the compound 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4R-(2, 3-dichlorobenzene)-3, 5-pyridinecarboxylic acid methyl S-mandelic methyl ester. Recrystallization from acetonitrile afforded the diastereomer which was converted into the target product felodipine. by hydrolysis and esterification. The intermediates and final product were characterized by MS and ¹H-NMR spectroscopy.

Key words: felodipine; S-mandelic acid; resolution; calcium channel blocker