

β -受体阻滞剂盐酸艾司洛尔的合成

邹 霏 罗世能 谢敏浩 刘娅灵 何拥军(无锡 214063 江苏省原子医学研究所,核医学国家重点实验室)

摘要 目的:改进超短效 β -受体阻滞剂盐酸艾司洛尔的合成方法。方法:该化合物以对羟基苯甲醛为原料,经缩合、还原、酯化、胺化、成盐等步骤制备而成。结果:产物经元素分析、红外光谱、核磁共振谱、质谱和快原子轰击质谱等确证。结论:此合成路线是完全可行的。

关键词 超短效 β -受体阻滞剂;艾司洛尔;合成

Synthesis of β -bolcking agent esmolol hydrochloride

Zou Pei(Zou P),Luo Shineng(Luo SN),Xie Minghao(Xie MH),*et al*(Jiangsu Institute of Nuclear Medicine ,
State Key Laboratory of Nuclear Medicine , Wuxi 214063)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the synthetic method of ultra-short-acting β -adrenergic blocking agent esmolol hydrochloride. **METHOD:** Es molol hydrochloride was synthesized by steps of condensation, reduction, esterification, amination, salifying from phydroxybenzaldehyde. **RESULTS:** The chemical structure of synthetic product was conformed by element analysis, IR, ^1H NMR, MS and FAB-MS. **CONCLUSION:** This synthetic route is practical.

KEY WORDS β -adrenergic blocking agent, esmolol hydrochloride, synthesis

盐酸艾司洛尔(esmolol hydrochloride),化学名(±)-3-{4-[2-羟基-(1-甲基乙胺基)丙氧基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐,是一种新的超短时作用的心肌 β_1 -受体阻滞剂,主要用于室上性心律失常和急性心肌局部缺血症的治疗,对急性心肌梗塞、不稳定性心绞痛、术后高血压等症有明显的疗效。其药动学半衰期和作用持续期都很短,所以一般不会形成严重的毒副作用。一旦发生不良反应,停药后可立即消失^[1]。文献[2]以对羟基苯丙酸(4)经甲酯化、O-环氧丙基化及异丙胺基化和成盐等四步合成1,总收率为16.9%。我们在参考文献[2]的基础上,以对羟基苯甲醛(2)为起始原料合成1。制备对羟基苯丙酸(4),采用催化氢化法,依靠水合肼和碱反应,在反应液中均匀产生氢气,而不直接通入氢气,此操作在常压下进行,操作简便,收率达86.4%。O-环氧丙基化所得的3-[4-(2,3-环氧丙氧基)苯基]丙

酸甲酯(6)不经减压蒸馏,直接与过量异丙胺进行下一步反应得7,成盐得1,收率为61.7%。1的总收率为21.2%(以对羟基苯甲醛计)。整个合成路线副反应少,操作易控制,原料易得。

实验部分

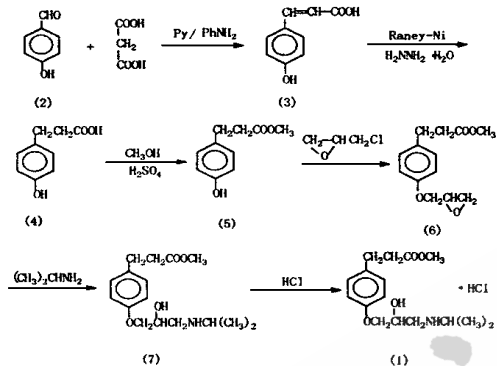
Yanadimoto 熔点仪;意大利1106型元素分析仪;Bruker AM400型核磁共振仪;MAT-312型质谱仪;Varian MAT212型质谱仪。

对羟基苯丙烯酸(3)

合成方法参照文献[3]。

对羟基苯丙酸(4)

将对羟基苯丙烯酸(3)(40g,0.24mol)溶解于氢氧化钠水溶液(60g氢氧化钠溶于600ml水中)中,再加入W-2型Raney-Ni(3g),升温至85℃,搅拌下滴加水合肼(15g,0.47mol)。加毕,在85℃继续反应2h,过滤。滤



液用盐酸调 pH 值至 1。置于冰箱内,析出针状结晶,过滤,水洗,干燥得化合物(4) (35g, 86.4%), mp 128 ~ 130 °C (文献^[4] mp 129 ~ 131 °C)。

对羟基苯丙酸甲酯(5)

投入对羟基苯丙酸(17g, 0.1 mol)、甲醇(500 ml)、浓硫酸(2 ml)、3A 分子筛,回流反应 72h。减压抽去甲醇,残留液溶于 100 ml 甲苯,用水 3 × 100 ml 洗涤,甲苯层用无水硫酸镁干燥,再用活性碳处理后,减压蒸除溶剂后,得清亮油状物(5) (15g, 80%)。

3-[4-(2,3-环氧丙氧基)苯基]丙酸甲酯(6)

以上油状物(5) (14.4g, 0.108 mol)、环氧氯丙烷(31 ml, 0.4 mol)、碳酸钾(27.6g, 0.2 mol)、丙酮(250 ml),加热回流 24h 过滤,减压抽除溶剂。残留液溶于 100 ml 甲苯,用 1.0N 氢氧化钠水溶液(100 ml)洗涤后,再用水 2 × 100 ml 洗涤。甲苯层经硫酸镁干燥后,除去溶剂,得油状物(6) (11g, 58.3%)。

艾司洛尔盐酸盐(1)

化合物(6) (50g, 0.21 mol)、异丙胺(100 ml)、甲醇(100 ml),回流 4h。减压抽去溶剂后,将油状物溶于甲醇(50 ml),冰浴冷却下滴加饱和氯化氢乙醚溶液至 pH 值为 2,静置 8h 后,过滤,用无水乙醚洗涤,经异丙醇重结晶,真空干燥得白色固体(1) (42.9g, 61.6%), mp 83 ~ 85 °C (文献^[2] mp 85 ~ 86 °C)。元素分析 C₁₆H₂₆NO₄Cl, 实测值(%): C 57.78, H 7.82, N 4.06; 计算值(%): C 57.91, H 7.90, N 4.22。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.04 (4H, m, 苯环); 4.60 (1H, t, CH₂-CH-OH); 4.05 (2H, d, Ph-O-CH₂-CH-OH); 3.63 (3H, s, COOCH₃); 3.43 (1H, s, CH₂-NH-CH); 3.16 (2H, d, CH-CH₂-NH); 2.84 (2H, t, CH₂-CH₂-COO); 2.54 (2H, t, CH₂-CH₂-COO); 1.44 (6H, d, N-CH(CH₃)₂)。MS (m/z): 57 (21%), 73 (27%), 107 (34%), 116 (22%), 251 (100%), 264 (24%), 280 (57%), 296 (M + 1-HCl) (21%)。FAB-MS (m/z): 296 (M⁺ + 1-HCl, 100%)。

参考文献

- 1 刘泽培. 国外药学——合成药、生化药、制剂分册, 1987, 8 (5): 290.
- 2 Erhardt, Paul W. EP. 1981: 0053434.
- 3 章思规. 精细有机化学品技术手册(上). 科学出版社, 1991: 539.
- 4 Aldrich catalog handbook of fine chemicals. Aldrich, 1996 ~ 1997: 935.