

· 研究简报 ·

伊贝沙坦的合成

应佳妮¹, 王兴飞², 万浩芳^{1*}

(1. 浙江中医药大学 中医药科学院, 浙江 杭州 310051; 2. 浙江岚之山科技发展有限公司, 浙江 湖州 313200)

摘要: 以环戊酮为起始原料, 与氰胺、戊酰化物反应得到 *N*-(1-氰基环戊基)戊酰胺(**2**); **2** 经双氧水水解得到 1-戊酰胺基环戊烷-1-羟酰胺(**3**); 化合物 **3** 依次经分子内环合、酸化和缩合制得 4'-[(2-丁基-4-氧-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]联苯-2-甲腈(**5**); 化合物 **5** 与叠氮钠发生叠氮化反应合成了伊贝沙坦(**6**), 总收率 40.7%, 纯度 99.5%, 其结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HR-MS(ESI) 确证。

关键词: 环戊酮; 氰胺; 水解; 环合; 伊贝沙坦; 合成

中图分类号: O625.42; R914.5

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.20248

Synthesis of Irbesartan

YING Jia-ni¹, WANG Xing-fei², WAN Hao-fang^{1*}

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, China;

2. Zhejiang Lanzhishan Science and Technology Development Co., Ltd., Huzhou 313200, China)

Abstract: Irbesartan has been obtained through six steps from cyclopentanone, which is easily transformed into *N*-(1-cyanocyclopentyl) pentanamide by reacting with cyanamide and valeryl compound. Treatment of *N*-(1-cyanocyclopentyl) pentanamide with hydrogen peroxide, followed by intramolecular cyclization, acidification and condensation provided 4'-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]biphenyl-2-carbonitrile(**5**). Irbesartan was obtained by the azide reaction between compound **5** and sodium azide with total yield of 40.7% and purity of 99.5%. The structure was confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HR-MS(ESI).

Keywords: cyclopentanone; cyanamide; hydrolysis; cyclization; Irbesartan; synthesis

随着老龄化社会的到来, 高血压患者数目呈逐年上升的趋势。高血压会带来包括卒中、心梗等心脑血管并发症, 给社会和家庭造成较重的医疗负担。伊贝沙坦^[1-2]作为一种高选择性血管紧张素 II(Ang II)受体拮抗药, 在治疗原发性高血压上疗效显著, 且有治疗充血性心力衰竭、左心室肥厚、糖尿病肾病等作用, 患者耐受性好, 给药方

便, 降压安全、有效、平稳, 适合治疗老年高血压患者, 符合我国国情, 有较好的市场前景。

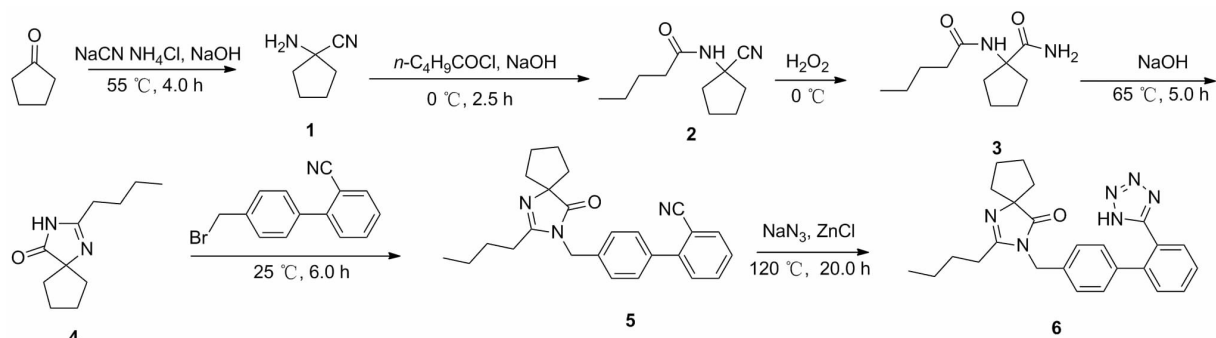
目前对伊贝沙坦的合成报道较多^[3-7]。Kumar 等^[8]以环戊酮为起始原料, 与氰化钠、氨水反应生成 1-氨基环戊腈草酸盐, 再经浓硫酸水解成酰胺后, 与正戊酰氯发生脱水关环反应, 得到 2-丁基-1-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮, 该化合物又

收稿日期: 2020-09-16; 修订日期: 2020-10-15

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LQ20H270017); 浙江中医药大学校级科研基金资助项目(2019ZY30)

第一作者简介: 应佳妮(1992-), 女, 汉族, 浙江杭州人, 硕士, 助理实验师, 主要从事化学合成及分析研究。E-mail: yingjiani2012@zcmu.edu.cn

通信联系人: 万浩芳, 硕士, 实验师, E-mail: 20181035@zcmu.edu.cn



Scheme 1

与4'-(溴甲基)-2-氰基联苯偶联,最后与叠氮化钠发生叠氮化反应得到伊贝沙坦。本路线中用到剧毒氰化钠以及叠氮化钠,另外使用了大量的浓硫酸进行水解,该工艺产生大量酸性废水,不符合绿色生产要求。许伟等^[9]以环亮氨酸为起始原料,与正戊酰氯进行反应后,再与4-氨基-2'-氰基-联苯进行缩合环化,制得伊贝沙坦中间体,最后再与叠氮化钠反应获得伊贝沙坦。该方法避免了氰化钠的使用,且为伊贝沙坦合成提供了新的思路。但该法中所用原料成本偏高,不利于工业化的生产。

本文在文献^[10-12]方法基础上,开发了一条以环戊酮为起始原料的合成工艺路线,经氰化、戊酰化、水解、环合、缩合、叠氮化等6步反应最终合成目标产物伊贝沙坦(Scheme 1),其结构经¹H NMR、¹³C NMR和HR-MS(ESI)确证。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker 500 MHz 型核磁共振仪(TMS 为内标);Agilent ITQ 110 型离子阱质谱仪;Agilent GC-2014 型气相色谱仪;Agilent 1260 型高效液相色谱仪。

氰化钠,含量 98%,安庆市曙光化工股份有限公司;环戊酮,含量 > 99%,氯化铵,含量 99.5%,正戊酰氯,含量 98%,上海阿拉丁试剂有限公司;其余所用试剂均为分析纯或工业品。

1.2 合成

(1) *N*-(1-氰基环戊基)戊酰胺(**2**)的合成

向装有机械搅拌的三口烧瓶中加入 7.9 g (0.161 mol)氰化钠,9.2 g (0.172 mol)氯化铵和 45.0 mL 水,搅拌溶解完全后,依次加入 60.0 mL

甲醇,12.0 g (0.143 mol)环戊酮,12.0 g (0.341 mol)的 20% 氨水,于 45 °C 反应 4 h (GC 检测)。分液,用 CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)萃取水层,合并有机层,旋干回收溶剂,干燥得淡黄色液体化合物 M。在三口烧瓶中加入 M 和 120 mL CH₂Cl₂,搅拌使其完全溶解,于 0 °C 加入 16.7 g (0.157 mol)碳酸钠,缓慢滴加 19.0 g (0.157 mol)戊酰氯,滴完,保温反应 2 h (HPLC 检测)。加水淬灭反应,分液,用 CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)萃取水层,合并有机层,旋干回收溶剂,干燥得黄棕色油状液体 **2** 24 g, HPLC 检测纯度 97.5%,收率 87.0% (以环戊酮计);¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.52 (s, 1H), 2.37 ~ 2.31 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 13.4 Hz, 6.7 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.69 ~ 1.56 (m, 3H), 1.36 (h, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H);¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 174.05, 121.44, 54.80, 38.69, 35.60, 27.61, 22.96, 22.18, 13.70; HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₈N₂O₂Na⁺ { [M + Na]⁺ } 217.2623, found 217.2678。

(2) 1-戊酰胺基环戊烷-1-羟酰胺(**3**)的合成

向装有机械搅拌的三口烧瓶中加入 20 g (0.103 mol)化合物 **2**, 1.5 g (0.037 mol)氢氧化钠,120 mL 甲醇,搅拌使其完全溶解,于 0 °C 缓慢滴加 21.0 g (0.618 mol)双氧水与 20 mL 甲醇的混合液,滴毕,保温反应 6 h (HPLC 检测)。分液,用 CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)萃取水层,合并有机层,旋干回收溶剂得白色固体 **3** 20.2 g, HPLC 检测纯度 98.0%,收率 92.5% (以化合物 **2** 计), m. p. 169 ~ 171 °C (m. p. 170 ~ 171 °C^[13]);¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.79 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (dt, *J* = 12.7 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.89 ~ 1.76

(m, 2H), 1.60(td, $J=8.4$ Hz, 7.5 Hz, 5.0 Hz, 4H), 1.47(p, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.27(hept, $J=7.8$ Hz, 7.3 Hz, 2H), 0.87(t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.48, 172.73, 66.46, 36.51, 35.60, 27.74, 24.38, 22.29, 14.24; HR-MS(ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $\{[\text{M} + \text{Na}]^+\}$ 235.2810, found 235.2810。

(3) 2-丁基-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮(**4**)的合成

向装有机机械搅拌的三口烧瓶中加入 20 g (0.094 mol) 化合物 **3**, 11.3 g (0.282 mol) 氢氧化钠, 120 mL 甲醇, 升温至 65 °C, 保温反应 5 h (HPLC 检测)。旋干回收溶剂, 用 100 mL 水洗涤, 分液, 用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50 mL) 萃取水层, 合并有机层, 旋干回收溶剂得黄色油状液体 **4** 13.9 g, HPLC 检测纯度 98.5%, 收率 76.0% (以化合物 **3** 计); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.80(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.30 ~ 1.59(m, 11H), 1.36(h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.92(t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.10, 173.73, 72.60, 36.99, 27.83, 27.05, 25.44, 21.91, 13.86; HR-MS(ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ $\{[\text{M} + \text{Na}]^+\}$ 217.2701, found 217.2678。

(4) 4'-[(2-丁基-4-氧-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]联苯-2-甲腈(**5**)的合成

向装有机机械搅拌的三口烧瓶中加入 10.0 g (0.051 mol) 化合物 **4**, 13.8 g (0.051 mol) 4'-(溴甲基)-2-氰基联苯, 0.5 g 四丁基溴化铵, 6.5 g (0.061 mol) 碳酸钠和 100 mL 甲苯, 升温至 80 °C, 保温反应 6.0 h (HPLC 检测)。加入 100 mL 水, 旋干回收溶剂, 分液, 用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50 mL) 萃取水层, 合并有机层, 旋干回收溶剂, 残余物用混合溶剂 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚) = 1/6] 重结晶得白色固体 **5** 16.8 g, HPLC 检测纯度 98.3%, 收率 85.5% (以化合物 **4** 计); m. p. 93 ~ 95 °C (m. p. 92 ~ 93 °C^[14]); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.95(dd, $J=7.9$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79(td, $J=78$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.68 ~ 7.53(m, 4H), 7.33(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.79(s, 2H), 2.37(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.87(q, $J=5.3$ Hz, 4.8 Hz, 6H), 1.77 ~ 1.61(m, 2H), 1.50(p, $J=7.6$

Hz, 2H), 1.35 ~ 1.18(m, 2H), 0.80(t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 186.21, 161.50, 138.25, 137.42, 134.30, 133.96, 130.53, 129.64, 128.71, 127.21, 110.64, 76.35, 42.77, 37.29, 27.98, 27.14, 25.94, 22.01, 14.06; HR-MS(ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}$ $\{[\text{M} + \text{Na}]^+\}$ 408.4992, found 408.5008。

(5) 伊贝沙坦(**6**)的合成

向装有机机械搅拌的三口烧瓶中加入 15.0 g (0.039 mol) 化合物 **5**, 5.6 g (0.041 mol) 氯化锌, 5.0 g (0.078 mol) 叠氮钠, 0.5 g 四丁基溴化铵和 120 mL 二甲苯, 与 120 °C 保温反应 20.0 h (HPLC 检测)。冷却至室温, 缓慢滴加 20 mL 30% 氢氧化钠溶液, 搅拌 0.5 h; 分液, 用水 (2 $\times$ 30 mL) 萃取有机层, 合并水层, 缓慢滴加 10 % 盐酸至 pH = 3.5, 搅拌 0.5 h; 加入饱和碳酸钠溶液至 pH = 7.5, 过滤, 滤饼用 95% 乙醇重结晶得白色固体 **6** 13.0 g, HPLC 检测纯度 99.5%, 收率 78.0% (以化合物 **5** 计); m. p. 179 ~ 181 °C (m. p. 180 ~ 181 °C^[14]); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.71 ~ 7.64(m, 2H), 7.57(dd, $J=18.2$ Hz, 7.4 Hz, 2H), 7.10(s, 4H), 2.53 ~ 2.47(m, 1H), 2.30(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.84(d, $J=8.0$ Hz, 6H), 1.74 ~ 1.61(m, 2H), 1.49(p, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.27(h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.81(t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.49, 136.79, 131.56, 131.05, 129.73, 128.31, 126.75, 123.95, 42.70, 37.26, 27.93, 27.05, 25.90, 21.98, 14.07; HR-MS(ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{ONa}$ $\{[\text{M} + \text{Na}]^+\}$ 451.5230, found 451.5298。

2 结果与讨论

2.1 合成 **2** 的反应条件优化

(1) 反应温度

反应过程中, 其他条件同 1.2(1), 考察不同的反应温度对酰化反应的影响。该反应为亲核取代反应, 反应为放热反应, 温度过高, 反应越剧烈, 将导致反应过度酰化, 温度过低, 反应速度减慢, 因此控制合适的温度有利于反应的正常进行, 由表 1 可知, 反应温度为 0 °C 时反应收率最高, 因此优选 0 °C 为反应温度。

表 1 反应温度对收率的影响

Table 1 The influences of reaction temperature on yield						
反应温度/℃	-10	-5	0	5	10	25
收率/%	86.4	86.7	87.0	86.1	85.5	84.0

(2) 戊酰氯用量

反应过程中,其他条件同 1.2(1),考察戊酰氯的用量对反应的影响。反应过程中,当戊酰氯的量较少时,因溶剂以及空气中有部分水,戊酰氯部分水解,随着戊酰氯的量增加,将导致反应过度酰化,副产物增加,收率降低,由表 2 可知,当环戊酮与戊酰氯的物质质量比(r)为 1.00/1.10 时,反应收率最高,因此该反应的最佳摩尔比为 1.00/1.10。

表 2 戊酰氯的量对反应收率的影响

Table 2 Effect of the amount of valeryl chloride on the reaction yield				
r	1.00/1.00	1.00/1.05	1.00/1.10	1.00/1.15
收率/%	84.5	86.1	87.0	86.4

2.2 合成 3 的反应条件优化

(1) 反应温度

反应过程中,其他条件同 1.2(2),考察不同的反应温度对水解反应的影响。温度是该反应的关键因素,温度过高,将导致化合物 2 过度水解生成羧酸,同时温度过高将加速双氧水的分解,因此控制合适的反应温度有利于提高产物产率及纯度。由表 3 可知,反应温度为 0℃ 时反应收率最高,因此优选 0℃ 为反应温度。

表 3 反应温度对收率的影响

Table 3 The influences of reaction temperature on yield						
反应温度/℃	-10	-5	0	5	10	25
收率/%	92.2	92.0	92.5	92.1	91.6	90.3

(2) 双氧水用量

反应过程中,其他条件同 1.2(2),考察双氧水的用量对反应的影响。由表 4 可知,当环化合物 2 与双氧水的物质质量比(r)为 1.00/6.00 时,反应收率最高。这是因为双氧水的碱性条件下,双氧水易分解,当双氧水量小于 6 摩尔当量时,反应不完全,产率较低,当双氧水量过高时,致化合物 2 进一步水解生成羧酸。

表 4 双氧水的量对反应收率的影响

Table 4 Effect of the amount of valeryl chloride on the reaction yield					
r	1.00/	1.00/	1.00/	1.00/	1.00/
	2.00	4.00	5.00	6.00	7.00
收率/%	70.6	82.2	90.1	92.5	92.3

2.3 合成化合物 5 的反应条件优化

反应过程中,其他条件同 1.2(4),考察不同的碱对反应的影响,该反应历程中,每分子原料反应会生成一分子 HBr,需要用碱中和生成的 HBr 加快反应速度,结果见表 5。由表 5 可知,氢氧化钠,乙醇钠碱性过强,长时间反应下,易造成化合物 4 的水解,生成副产物,三乙胺为有机碱,该反应条件下催化效果不明显,故采用碱性适中,收率较高的碳酸钠作为缚酸剂。

表 5 碱对 5 收率的影响

Table 5 Effect of base on the yield of 5				
碱	三乙胺	碳酸钠	氢氧化钠	乙醇钠
收率/%	81.2	85.5	80.8	72.1

2.4 合成 6 的反应条件优化

(1) 催化剂用量

反应过程中,其他条件同 1.2(5),考察不同的催化剂的量对反应的影响,具体结果见表 6。由表 6 可知,当化合物 5 与氯化锌的物质质量比(r)为 1.00/1.05 时,反应达到较佳条件,此时继续增加催化剂用量收率不再有明显改变,但是催化剂用量低于该值时,收率降低。因此,催化剂投料比 $r = 1.00/1.05$ 为较优的反应条件。

表 6 戊酰氯的量对反应收率的影响

Table 6 Effect of the amount of valeryl chloride on the reaction yield					
r	1.00/	1.00/	1.00/	1.00/	1.00/
	0.80	1.00	1.05	1.10	1.10
收率/%	72.1	76.8	78.0	77.6	77.9

3 结论

以环戊酮为起始原料,经氰化、戊酰化、水解、环合、缩合、叠氮化反应合成伊贝沙坦,总收率 40.7%,纯度 99.5%。

参考文献

- [1] 杨晓东. 厄贝沙坦/氢氯噻嗪复方片剂治疗原发性高血压的有效性及其药理作用[J]. 中国医药指南, 2014, **12**(4):142-143.
(YANG X D. Efficacy and pharmacological effects of irbesartan/hydrochlormethazone compound tablets in the treatment of essential hypertension[J]. Guide of China Medicine, 2014, **12**(4):142-143.)
- [2] 钱华. 厄贝沙坦氢氯噻嗪复方片剂治疗原发性高血压的有效性及其药理作用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, **17**(79):93-100.
(QIAN H. Efficacy and pharmacological analysis of irbesartan hydrochlorothiazide compound tablets in treatment of essential hypertension[J]. World Latest Medicine Information, 2017, **17**(79):93-100.)
- [3] PARTHASARADHI R, RATHNAKAR R, RAJI R, *et al.* Process for pure irbesartan; WO 2009072137[P]. 2009.
- [4] 岑均达, 马霞. 厄贝沙坦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2007, **38**(3):239-240.
(CEN J D, MA X. Synthesis of Irbesartan[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2007, **38**(3):239-240.)
- [5] 沈敬山, 严铁马, 李卉君, 等. 伊贝沙坦的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2001, **11**(2):104-106.
(SHEN J S, YAN T M, LI H J, *et al.* Improvement of irbesartan synthesis process[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2001, **11**(2):104-106.)
- [6] 王建军, 江跃, 陈小恩, 等. 一种厄贝沙坦的合成路线及制备方法; CN 102898420A[P]. 2013.
(WANG J J, JIANG Y, CHEN X E, *et al.* Synthetic route and preparation method of Irbesartan; CN 102898420A[P]. 2013.)
- [7] PRAKASH Y. Process for preparation of irbesartan from 2-butyl-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one in 1 pot; WO 2006073376[P]. 2010.
- [8] KUMAR Y, PRASAD M, NATH A, *et al.* Processes for the preparation of highly pure irbesartan; WO 2005051943[P]. 2005.
- [9] 许伟, 郑睿, 沈健. 厄贝沙坦的合成研究[J]. 科学技术与工程, 2011, **11**(21):1671-1815.
(XU W, ZHENG R, SHEN J F. Research on the synthesis of Irbesartan[J]. Science Technology and Engineering, 2011, **11**(21):1671-1815.)
- [10] QIAN H. Efficacy and pharmacological analysis of irbesartan hydrochlorothiazide compound tablets in treatment of essential hypertension[J]. World Latest Medicine Information, 2017, **17**(79):93-100.
- [11] DESHPANDE P B, LUTHRA P K, RATHOD D M, *et al.* Process for preparation of irbesartan; WO 2007052301[P]. 2007.
- [12] PANDURANG B D, PARBEN K L, *et al.* Process for preparation of irbesartan; WO 2005051943[P]. 2005.
- [13] 金灿, 王川, 涂国良, 等. 合成 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4,4]壬-1-烯-4-酮的工艺改进[J]. 合成化学, 2013, **21**(1):106-108.
(JIN C, WANG C, TU G L, *et al.* Process improvement on the synthesis of 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2013, **21**(1):106-108.)
- [14] BEMHART C, BRELIERE J C. *N*-substituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present; US 5270317[P]. 1993.