

(S)-美托洛尔的不对称合成

宋光伟 朱锦桃* 姚国新 陈刚
(浙江理工大学化学系 杭州 310018)

摘要 用自制的(*S,S*)-Salen Co(III)OAc 催化剂水解动力学拆分外消旋环氧氯丙烷得到高光学纯的(*S*)-3-氯-1,2-丙二醇和较高光学纯的(*R*)-环氧氯丙烷。以(*S*)-3-氯-1,2-丙二醇为手性原料和4-(2-甲氧基乙基)苯酚缩合,再与氯化亚砷反应得环状亚硫酸酯,最后和异丙胺反应得(*S*)-美托洛尔,光学纯度大于99%。另外以(*R*)-环氧氯丙烷为手性原料和4-(2-甲氧基乙基)苯酚反应,再与异丙胺作用得到(*S*)-美托洛尔,光学纯度大于92%。(*S*)-美托洛尔的总收率为53.9%,结构经 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 测试技术确证。该路线原料利用率高,拆分后的2种产物均能用于目标化合物的合成。

关键词 (*S*)-美托洛尔,外消旋环氧氯丙烷,催化水解拆分,(*R*)-环氧氯丙烷,(*S*)-氯丙二醇,不对称合成

中图分类号:O621.3

文献标识码:A

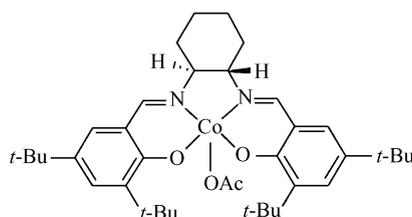
文章编号:1000-0518(2010)11-1286-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90880

美托洛尔(Metoprolol)又名美多心安,化学名为1-异丙氨基-3-[对-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-丙醇,由阿斯利康公司研发,是一种常用的 β -受体阻断剂,可用于治疗高血压、心绞痛、心律失常和心肌梗塞等疾病^[1]。目前已完成的药理学和毒理学研究报道及批准的临床用药均为其消旋体^[2]。近年来发现该药物的(*S*)-异构体阻滞 β 受体作用比(*R*)-异构体强约33倍^[3],而临床消旋体用药引起的头晕和幻觉等副作用被认为与其(*R*)-异构体相关^[4],同时2种对映体在血液中的半衰期也不同^[5]。因而采用不对称合成法制备其单一异构体不论对其药理学和毒理学研究,还是临床用药均有意义^[6]。

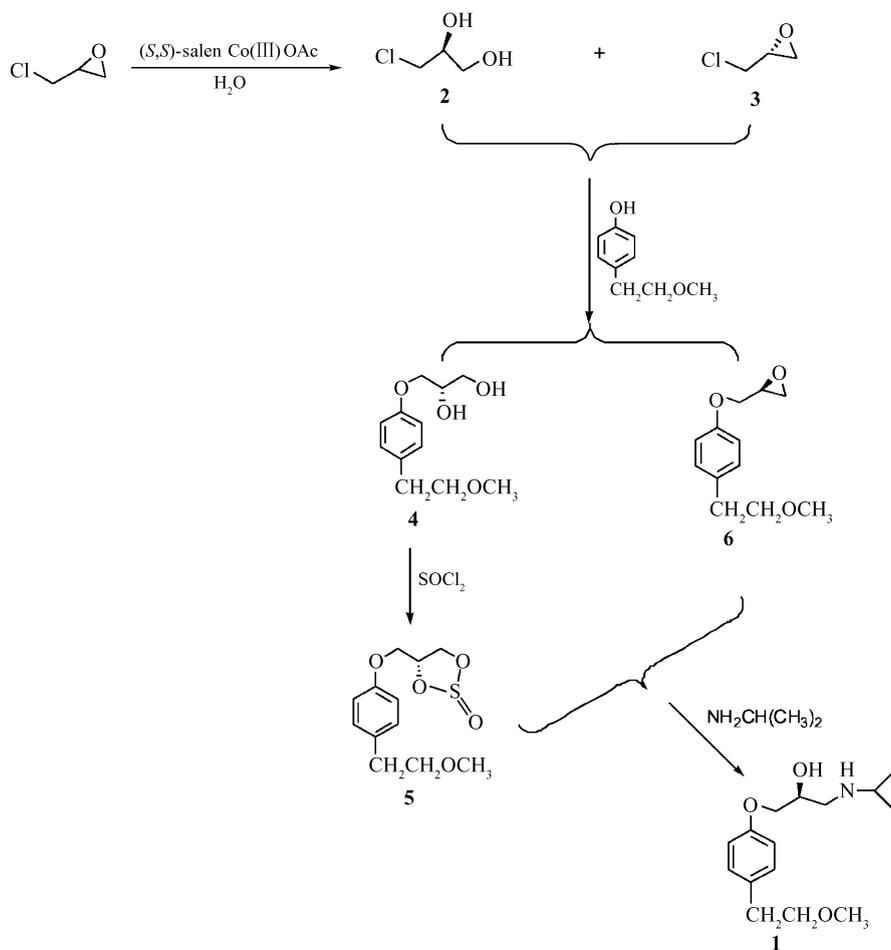
该化合物的(*S*)-异构体的不对称合成虽已报道多种方法^[7-10],但大多合成步骤多,需使用昂贵的硼试剂、铑或钨系等贵金属或 sharpless 不对称双羟化试剂,不利于其工业化生产。近年来,由 Jacobsen 等^[11]发展起来的以手性(Salen)Co 配合物为催化剂的水解动力学拆分反应(HKR),为高收率、高立体选择性得到手性环氧化物和手性1,2-二醇提供了强有力的工具。Gurjar 等^[12]和 Muthukrishnan 等^[13]以外消旋的环氧丙基苯基醚为原料, (*R,R*)-salen Co(III)OAc 为催化剂,先水解拆分得到(*S*)-环氧丙基苯基醚,再经胺化反应制得(*S*)-美托洛尔。因拆分产物分子量相对较大,反应产物与催化剂的分离,一般需要用柱层析方法而不利于工业化生产,同时拆分反应的另一产物(*S*)-1,2-二醇未得到充分利用,造成原料浪费,成本较高。

本文以外消旋环氧氯丙烷为原料,用自制的(*S,S*)-salen Co(III)OAc 为催化剂(Scheme 1),催化水解动力学拆分法分别得到(*S*)-3-氯-1,2-丙二醇和(*R*)-环氧氯丙烷。将(*S*)-3-氯-1,2-丙二醇与4-(2-甲氧基乙基)苯酚缩合后,再与氯化亚砷反应得环状亚硫酸酯,最后和异丙胺作用得到(*S*)-美托洛尔



Scheme 1 Structure of (*S,S*)-salen Co(III)OAc

(Scheme 2)。将 (*R*)-环氧氯丙烷与 4-(2-甲氧基乙基)苯酚反应得到 (*S*)-3-[4-(2-甲氧基乙基苯氧基)-1,2-环氧丙烷], 再经异丙胺化也得到目标化合物 (*S*)-美托洛尔, 其合成路线见 Scheme 2。



Scheme 2 Synthetic routes of (*S*)-metoprolol(**1**) from epichlorohydrin

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所用试剂均为分析纯,液体试剂均经过重蒸,使用的手性(*S,S*)-Salen Co(III)OAc 催化剂参照文献[11]方法制备。

X-4 型数字显示熔点测定仪,温度计未经校正; Nicolet Avator370 FT-IR 型红外光谱仪(美国 Thermo Nicolet), 固体样品用 KBr 压片法,液体样品用涂膜法; Bruker-Av-400MHz 型超导核磁共振仪(美国 Bruker 公司), TMS 为内标; Varian Saturn 2200 型质谱仪(美国 Varian 公司); Rudolph Research Analytical Autopol IV 型旋光仪,光源为 Na-D 线,测定温度 20 °C; FULIYIQI-9790 型 GC 色谱仪(温岭福立公司); Waters1525 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。

1.2 外消旋环氧氯丙烷的拆分

在 500 mL 反应瓶中加入 350 mL (4.473 mol) 外消旋环氧氯丙烷和 2.97 g (0.00447 mol) (*S,S*)-Salen Co(III)OAc 催化剂, 0 °C 冰浴, 缓慢滴加 36.2 mL (2.01 mol) 水, 滴毕维持 0 ~ 5 °C 反应 48 h。反应完毕(用气相色谱检测环氧氯丙烷和氯二醇的含量比不再变化), 减压蒸馏(60 ~ 62 °C/13.3 kPa) 得到无色透明液体 (*R*)-环氧氯丙烷 (**3**), 收率 42.3%, bp 116 °C, 气相色谱含量为 99.0%, $[\alpha]_D^{20} = -29$ (*c* 1.27, MeOH) (文献^[11]值: $[\alpha]_D^{20} = -33$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.69 (dd, 1H, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, ring CH₂O), 2.89 (dd, 1H, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, ring CH₂O), 3.22 ~ 3.27 (m, 1H, ring

CHO), 3.55 ~ 3.60 (m, 2H, CH₂Cl); IR (film), σ/cm^{-1} : 3063, 2927, 2875, 1478, 1444, 1267, 1136, 1040, 930, 815, 761, 696。

再用油泵减压 (130 ~ 132 °C/2.67 kPa) 蒸出 (*S*)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**), 收率 37.2%, 气相色谱含量为 99.3%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 11.1$ (*c* 2.0, ethanol) (文献^[14]值: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 11$ (*c* 2.0, ethanol)); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.76 ~ 2.78 (m, 1H, ring CH₂O), 2.90 ~ 2.92 (m, 1H, ring CH₂O), 3.35 ~ 3.38 (m, 1H, ring CHO), 3.95 ~ 3.99 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H, CH₂O), 4.21 ~ 4.24 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H, CH₂O), 6.84 ~ 7.31 (m, 5H, ArH); IR (film), σ/cm^{-1} : 3359, 2955, 2879, 1707, 1645, 1431, 1299, 1075, 1039, 948, 921, 894, 746, 699。

1.3 (2*S*)-3-[4-(2-甲氧基乙基苯氧基)-丙烷-1,2-二醇] (**4**) 的合成

在装有回流冷凝管、滴液漏斗、温度计的 500 mL 四口瓶中加入 30.4 g (0.2 mol) 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚和 250 mL 无水乙醇, 控制反应温度不超过 5 °C 冰浴中分批加入 8.8 g (0.22 mol) NaOH, 加毕, 滴加 24.3 g (0.22 mol) (*S*)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 和 20 mL 无水乙醇的混合液。滴毕, 于室温反应 5 h, 再升温至 70 °C 反应 5 h。反应完毕, 趁热过滤, 滤液浓缩的粗品, 加入正己烷回流至透明清亮, 置冰箱中冷却, 析出固体, 抽滤得 40 g 白色针状物 **4**, 收率 88.5%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 9.1$ (*c* 2.28, MeOH) (文献^[12]值: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.0$, 其 (*2R*) 构型); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.82 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂Ph), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH₂OCH₃), 3.71 ~ 3.77 (m, 1H), 3.80 ~ 3.86 (m, 1H), 4.01 ~ 4.03 (m, 2H, OCH₂CH), 4.08 ~ 4.13 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar—H); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3365, 2929, 2875, 1600, 1510, 1456, 1246, 1127, 1040, 916, 837, 744。

1.4 (4*R*)-4-[4-(2-甲氧基乙基苯氧基)-1,3,2-二氧硫戊环-2-氧化物] (**5**) 的合成

将 22.6 g (0.1 mol) 化合物 **4** 溶于 100 mL 二氯甲烷中, 加入 14 mL 三乙胺, 并用冰盐浴冷至 -10 °C, 缓慢滴加 17.85 g (0.15 mol) SOCl₂ 和 20 mL 二氯甲烷的混合液。滴毕于 -10 °C 继续反应 4 h, 向反应液中缓慢加入 100 mL 水, 分出有机层, 水层再用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取, 合并二氯甲烷相, 分别用水 (50 mL × 2)、盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得 23.1 g 油状物 **5**, 收率 85.0%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 37.4$ (*c* 0.66, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.81 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂Ph), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂OCH₃), 4.41 ~ 4.47 (m, 1H), 4.60 ~ 4.63 (m, 1H), 4.78 ~ 4.83 (m, 2H), 5.13 ~ 5.22 (m, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar—H); IR (film), σ/cm^{-1} : 2925, 2867, 2824, 1610, 1513, 1454, 1240, 1200, 1108, 960, 835, 749, 680; MS *m/z*: 272 [M]⁺; HRMS C₁₂H₁₆O₅S 计算值 272.1847, 实测值 272.1848。

1.5 (2*S*)-3-[4-(2-甲氧基乙基苯氧基)-1,2-环氧丙烷] (**6**) 的合成

在配有搅拌器和温度计的 500 mL 三口瓶中加入 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚 30.4 g (0.2 mol) 和 250 mL DMSO, 冰浴中滴加 8.8 g (0.22 mol) 质量分数 5% 的 NaOH 溶液, 控制反应温度不超过 5 °C, 滴加 55.5 g (0.6 mol) (*R*)-环氧氯丙烷 (**3**), 撤去冰浴, 室温反应 12 h 后, 加入 100 mL 蒸馏水, 用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取。合并有机层, 用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸馏, 收集 122 ~ 124 °C/0.66 kPa 的馏分, 得 32.6 g 无色油状物 **6**, 收率 78.4%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 4.3$ (*c* 1.27, CHCl₃) (文献^[12]值: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 4.9$); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.74 (dd, 1H, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, ring CH₂O), 2.83 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂Ph), 2.91 (t, 1H, $J = 4.6$ Hz, ring CH₂O), 3.34 ~ 3.36 (m, 4H, OCH₃ and ring CHO), 3.55 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂OCH₃), 3.92 (dd, 1H, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, OCH₂CH), 4.19 (dd, 1H, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, OCH₂CH), 6.86 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar—H); IR (film), σ/cm^{-1} : 2984, 2923, 2876, 2826, 1610, 1582, 1492, 1453, 1114, 1037, 915, 834。

1.6 (*S*)-美托洛尔的制备 (**1**)

分别由中间体 **5** 和 **6** 合成。由中间体 **5** 合成: 在 100 mL 三口瓶中加入 13.6 g (0.05 mol) 化合物 **5**、18.9 g (0.32 mol) 异丙胺, 加热回流 2 h, 反应完全后蒸出过量的异丙胺, 用石油醚重结晶得 11.6 g 白色固体化合物 **1**, 收率 87.1%, mp 41 ~ 42 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.2$ (*c* 10.0, CHCl₃) (文献^[13]值: mp 39 ~ 40 °C,

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$ 。由中间体 **6** 合成: 在 100 mL 三口瓶中加入 16.6 g (0.08 mol) 化合物 **6**、18.9 g (0.32 mol) 异丙胺, 加热回流 5 h, 反应完全后蒸出溶剂和过量的异丙胺, 用石油醚重结晶多次得 19.0 g 白色固体化合物 **1**, 收率 89.0%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.6$ (c 10.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 1.09 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.26 (brs, 2H, OH and NH), 2.80 ~ 2.90 (m, 5H), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2OCH_3), 3.94 ~ 3.99 (m, 2H), 3.99 ~ 4.02 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar—H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 157.1, 131.3, 129.8, 114.4, 73.9, 70.5, 68.5, 49.2, 48.9, 35.3, 23.1, 23.0; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3289, 2967, 2924, 2866, 1611, 1583, 1513, 1458, 1383, 1244, 1176, 1114, 1025, 969, 824; MS m/z : 267 [M] $^+$ 。

2 结果与讨论

在 (S,S)-Salen Co(III)OAc 催化剂的作用下水解拆分环氧氯丙烷是动力学控制的竞争性反应。水分别能与外消旋体中的 (S)-环氧氯丙烷和 (R)-环氧氯丙烷发生水解反应, 但与 (S)-环氧氯丙烷反应速度要快的多。发现水的用量对反应结果有重要影响: 当水量与原料摩尔比大于 0.55 时, 拆分得到的 (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 的光学纯度高于 99%; 而当水量与原料摩尔比小于 0.45 时, 拆分得到 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 的光学纯度高于 98%; 当水量与原料摩尔比等于 0.50 时, 有时 (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 光学纯度较高, 有时 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 光学纯度较高。理论上当水量与原料配比等于 0.50 时, (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 和 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 光学纯度均应较高, 但实际生产中受溶剂、大气中的水分等影响很难停留在外消旋体中 (S)-环氧氯丙烷刚好水解完而 (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 不水解的阶段。因而可以通过控制水量来分别得到光学纯度高的化合物 **2** 或者 **3**。本文分别用高光学纯度的化合物 **2** 或者 **3**, 按不同路线分别得到了目标物 (S)-美托洛尔。但考虑到拆分所得的 (R)-环氧氯丙烷在与 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚缩合反应时易发生消旋作用, 为此, 消旋的环氧氯丙烷在催化水解中, 通过选择水量与原料投料摩尔比为 0.45 来进行水解动力学拆分反应, 从而得到高光学纯的 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 用其制备 (S)-美托洛尔; 同时将拆分留下的光学纯度稍低的 (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 用于目标物的合成, 最后通过反复重结晶来提高目标物的光学纯度。

由拆分而得的 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (**2**) 和 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚缩合, 形成化合物 **4**, 再将化合物 **4** 与氯化亚砷在低温下反应得到环状亚硫酸酯 (**5**), 该亚硫酸酯在异丙胺存在下反应得到 (S)-美托洛尔, 其光学纯度为 99%, 总收率为 24.4%。该路线避免了化合物 **4** 中 2 位羟基的消旋化, 副产物少, 提纯方便。

在拆分得到的 (R)-环氧氯丙烷 (**3**) 与 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚的缩合反应中, 发现不同反应体系的缩合反应结果存在较大的差异。在 K_2CO_3 /丁酮体系中, 即使长时间回流反应转化率也不高; 而在 CsF/DMF 体系中, 50 ~ 60 °C 反应 10 h 后 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚则基本消失, 得到的中间体 **6** 的对映体过量 (enantiomeric excess, 简称 ee) 值, 为 71%; 而在 5% NaOH 溶液/DMSO 中, 让 4-(2-甲氧基乙基) 苯酚形成酚氧负离子, 再在室温下与 (R)-环氧氯丙烷 (**2**) 缩合, 得到的化合物 **6** 光学纯度最高, ee 值为 82%。后一反应体系中如果选择各反应物一次性加入或者反应在较高的温度下进行均会造成化合物 **6** 的光学纯度偏低。作者认为, 在该缩合反应中同时存在酚氧负离子先进攻环氧环末端 C 原子, 然后再发生 β 消去反应生成环氧化物 **6** 以及酚氧负离子进攻与 Cl 原子相连的 C 原子而直接生成环氧化物的副反应, 后一反应产物立体结构正好和前者相反, 因而导致产物 **6** 的光学纯度下降。因此本文中选择在 5% NaOH 溶液/DMSO 反应体系进行缩合反应。将所得到的中间体 **6** 在异丙胺存在下回流反应开环, 得 (S)-美托洛尔, 总收率为 29.5%。由中间体 **3** 制备目标物的光学纯度稍差, 但通过多次重结晶, 可将 (S)-美托洛尔的光学纯度提高至 92%。

参 考 文 献

- 1 Nathanson J A. *J Pharmacol Exp Ther* [J], 1988, 245(1): 94
- 2 Stoschitzky K, Koshucharova G, Zweiker R, Maier R, Watzinger N, Fruhwald F M, Klein W. *Eur J Heart Fail* [J], 2001,

3;343

- 3 Jung S H, Linh P T, Lim H K, Kim H J, Kiml K H, Kang J S. *Arch Pharm Res*[J], 2000, **23**:226
- 4 Melgar-Fernandez R, Demare P, Hong E, Rosas M A, Escalante J, Munoz-Muniz O, Juaristid E, Reglaa I. *Bioorg Med Chem Lett*[J], 2004, **14**:191
- 5 Murthy S S, Shetty H U, Nelson W L, Jackson P R, Lennard M S. *Biochem Pharmacol*[J], 1990, **40**:1637
- 6 Klibanov A M. *Acc Chem Res*[J], 1990, **23**:114
- 7 Takahashi H, Sakuraba S, Tadeka H, Achiwa K. *J Am Chem Soc*[J], 1990, **112**:5876
- 8 Rama Rao A V, Gurjar M K, Joshi S V. *Tetrahedron:Asymmetry*[J], 1990, **1**:697
- 9 Keding B I, Lindqvist B A R, Samuelsson B B. US 5034535 [P], 1991
- 10 Sasai H, Suzuki T, Iton N, Shibasaki M. *Appl Organomet Chem*[J], 1995, **9**:421
- 11 Tokunaga M, Larrow J F, Kakiuchi F, Jacobsen E N. *Science*[J], 1997, **277**:936
- 12 Gurjar M K, Sadalapure K, Adhikari S, Talukdar A, Sharma B V N B S, Chorghade M S. *Heterocycles*[J], 1998, **48**:1471
- 13 Muthukrishnan M, Garud D R, Joshi R R, Joshi R A. *Tetrahedron*[J], 2007, **63**:1872
- 14 Sigma-Aldrich Co. :Powoll J. (S)-(+)-3-Chloro-1,2-propanediol[DB/OL]. [2010-06-28]. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DataSheetPage.do?brand-Key=ALDRICH&symbol=540064>

Asymmetric Synthesis of (S)-Metoprolol

SONG Guang-Wei, ZHU Jin-Tao*, YAO Guo-Xin, CHEN Gang

(Department of Chemistry, Zhejiang Science-Technology University, Hangzhou 310018)

Abstract Enantioenriched (S)-3-chloro-1,2-propanediol and (R)-epichlorohydrin were obtained from the kinetic hydrolysis resolution of racemic epichlorohydrin by (S,S)-salen Co(III)OAc. (S)-Metoprolol with optical purity higher than 99% could be prepared *via* the reaction of 4-(2-methoxyethyl)phenol with (S)-3-chloro-1,2-propanediol followed by an amination reaction using isopropyl amine. When (R)-epichlorohydrin was used as the chiral precursor, (S)-metoprolol could be also prepared but with less optical purity (>92%). The overall yield of (S)-metoprolol was 53.9%. The structure of the product was determined by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and MS. This procedure is effective, simple and has a high utilization rate of raw material. The optical purity and yield of the product are satisfactory. The process is promising for scaling-up industrial potential applications.

Keywords (S)-metoprolol, racemic epichlorohydrin, catalyzed hydrolysis resolution, (R)-epichlorohydrin, (S)-chloropropanediol, asymmetric synthesis