

文章编号:1674-2869(2012)12-0001-03

# 波生坦的合成

杨艺虹,尹迪,张珩

(武汉工程大学绿色化工过程教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘要:**波生坦作为非选择性内皮激素受体拮抗剂,具有可以口服,耐受性较好的特点,能明显改肺动脉高压患者的运动能力,提高患者的存活率.以5-(2-甲氧基-苯氧基)-丙二酸二乙酯为起始原料,经氯化、磺酰化、醚化得到波生坦.目标产物和中间体结构经IR、<sup>1</sup>H-NMR、MS确认.采用单因素分析法确定了各步反应的最佳工艺条件,优化后反应的总收率可达71.5%.该工艺的氯化反应去除了缚酸剂,同时三氯氧磷的用量大幅度削减;磺酰化反应引入相转移催化剂,缩短了反应时间,提高了反应收率;醚化反应一步引入羟乙氧基,缩短了反应步骤,具有路线简捷、环保经济的特点.

**关键词:**抗肺动脉高压药物;波生坦;合成

**中图分类号:**O626.411

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2012.12.001

## 0 引言

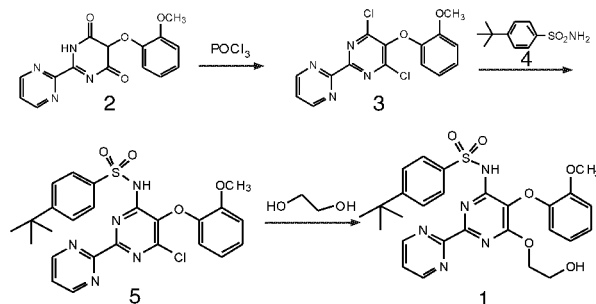
波生坦(Bosentan, **1**)为治疗肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)药物,化学名为N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-基-嘧啶-4-基]-4-叔丁基-苯磺酰胺,由瑞士Aetelion公司研制开发,是第一个用于PAH治疗的口服内皮素受体双重抑制剂<sup>[1]</sup>,是目前治疗肺动脉高压的一线药物,该药口服方便,副作用小,可以较好改善PAH患者的临床症状,有效地防止病情的恶化,并提高患者的长期生存率<sup>[2]</sup>.

关于波生坦**1**的合成国内报道不多,主要有以下二条路线:路线一<sup>[3]</sup>由**2**为原料,经氯代得到4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2,2'-联吡啶**3**,与侧链4缩合制得**5**,再与乙二醇单叔丁基醚醚化后脱保护基、水解得到**1**;路线二<sup>[4]</sup>是先由**3**与乙二醇单叔丁基醚醚化,再与对叔丁基苯磺酰胺缩合,最后经脱保护基、水解后得到目标产物**1**.由于路线二在醚化反应连接侧链时,选择了单叔丁基保护的乙二醇,从而增加了脱保护、水解这两步反应,使反应步骤增加,总收率降低,合成成本较高.因此笔者选择路线一进行研究,改进了合成工艺,简化了操作.

## 1 实验部分

### 1.1 合成路线

合成路线如下方程式所示.



### 1.2 仪器和试剂

仪器:AB204-N 电子天平(Metter-Toledo Group)、RY-1 熔点测定仪(天津市分析仪器厂)、ZF3 紫外分析仪(巩义市英峪予华仪器厂)、101A-2S 电热恒温鼓风干燥箱(上海锦屏仪器仪表有限公司)、Nicolet 5PC FT-IR 红外光谱仪(溴化钾压片法,美国Nexus公司)、AVANCE III 500MHz 型核磁共振仪、Axima CFR MALDI-TOF 质谱仪(美国Axima公司).

原料及试剂:原料**2**自制<sup>[5]</sup>,所用其它化学试剂均为市售化学纯试剂.

### 1.3 实验步骤

#### 1.3.1 4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2,2'-联吡啶(**3**)的制备

氮气保护下,依次向干燥的250 mL三口烧瓶中加入15.60 g(0.05 mol)**2**,150 mL乙腈,23 mL(0.25 mol)POCl<sub>3</sub>,搅拌升温至85℃,停止通氮气,保温反应6 h,停止反应.降温至25℃,将反应液缓缓倒入大量碎冰中,有大量固体析出.过滤,40℃下干燥,得到**3**的浅黄色针状固体15.90 g, m. p. 156~158℃,收率

收稿日期:2012-10-23

作者简介:杨艺虹(1954-),女,山东长清人,教授,硕士研究生导师.研究方向:药物合成及设计.

91.2%.  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$ (化学位移): 9.073~9.084(d, 2H)、7.713~7.737(t, 1H)、7.184~7.136(t, 2H)、6.966~6.969(d, 1H)、6.876(s, 1H)、3.857(s, 3H). MS(m/z): 349.2[M+H]<sup>+</sup>.

1.3.2 N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)[2,2'-二噻啉]-4-基]-4-(1,1-二甲基乙基)-苯磺酰胺(**5**)的制备 依次向 250 mL 三口烧瓶中加入 16.37 g (0.047 mol) **3**, 10.00 g (0.047 mol) 对叔丁基苯磺酰胺(**4**)、0.45 g (1.41 mmol) 四丁基溴化铵(TEAB)、7.79 g (0.056 mol) 碳酸钾、50 mL 甲苯, 搅拌升温至回流, 回流反应 8 h, 停止反应. 反应液可直接同于下步反应.

该步反应也可经如下处理得到中间体 **5**.

将上述反应液降温至 25 °C, 加入适量稀盐酸酸化, 过滤, 滤饼用水洗至滤液显中性, 40 °C 下干燥, 得到 **5** 的类白色固体 21.90 g, m. p. 228~230 °C, 收率 88.6%. IR(KBr)  $\delta$ (cm<sup>-1</sup>): 3434.66 (二级胺 νN-H).  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$ (化学位移): 12.114(s, 1H)、9.126~9.139(d, 2H)、8.278(s, 2H)、7.727(s, 1H) 7.564~7.585(t, 2H)、7.080~7.110(t, 2H)、6.780~6.777(d, 1H)、6.757~6.761(d, 1H)、3.719(s, 3H)、1.269(s, 9H). MS(m/z): 526.2[M+H]<sup>+</sup>.

1.3.3 N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-噻啉-2-基-噻啉-4-基]-4-叔丁基-苯磺酰胺(**1**)的合成 直接向上步未处理的反应液中加入 25 mL 乙二醇、11.17 g (0.035 mol) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, 回流反应 2 h, 加入 11.17 g (0.035 mol) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, 回流 5 h, 停止反应. 降温至 25 °C, 减压浓缩回收甲苯, 向剩余物中加入约 150 mL 蒸馏水, 稀盐酸酸化, 加入适量的二氯甲烷, 分出有机层, 适量二氯甲烷萃取水层, 合并有机层, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 **1** 的黄色固体, 重结晶, 过滤, 干燥后得到 **2** 的黄色针状晶体 22.94 g, m. p. 118~120 °C, 收率 88.5%. IR(KBr)  $\delta$ (cm<sup>-1</sup>): 3629.96(羟基 νO-H), 3437.80 (二级胺 νN-H).  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$ (化学位移): 11.390(s, 1H)、9.098~9.110(d, 2H)、8.229~8.320(d, 2H)、7.681(s, 1H) 7.551~7.572(d, 2H)、7.041~7.082(t, 2H)、6.812(t, 1H)、6.688~6.706(d, 1H)、4.684(s, 1H)、4.312~4.333(d, 2H)、3.797(s, 3H)、3.364~3.481(m, 2H)、1.231~1.267(d, 9H). MS(m/z): 552.2[M+H]<sup>+</sup>.

## 2 结果与讨论

### 2.1 4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2,2'-联噻啉(**3**)的制备工艺研究

2.1.1 摩尔比对收率的影响 由于该步反应中常需要用到过量的三氯氧磷, 因此设定反应物摩尔比  $n(\mathbf{2}) : n(\text{三氯氧磷})$  的考察范围定为 1 : 1.2~1.6, 保持反应时间为 6 h. 考察反应物摩尔比的变化对反应收率的影响.

表 1 反应物摩尔比对 **3** 收率的影响

Table 1 The influence of reaction molar ratio on yield of **3**

实验号	$n(\mathbf{2}) : n(\text{三氯氧磷})$	收率/%
1	1 : 2	68.5
2	1 : 3	74.4
3	1 : 4	86.0
4	1 : 5	91.2
5	1 : 6	91.3

实验结果见表 1 可知: 三氯氧磷适当过量收率较高, 当其摩尔比小于 1 : 1.5 时收率较低, 大于 1 : 1.4 收率明显提高, 而大于或等于 1 : 1.5 时反应基本趋于平稳. 由此可见, 反应物摩尔比  $n(\mathbf{2}) : n(\text{三氯氧磷}) = 1 : 5$  较佳.

2.1.2 反应时间对收率的影响 保持摩尔比  $n(\mathbf{2}) : n(\text{三氯氧磷}) = 1 : 5$  不变, 其它反应条件同实验部分, 考察了反应时间的变化对反应收率的影响, 实验结果如表 2 所示.

表 2 反应时间对 **3** 收率的影响

Table 2 The influence of reaction time on yield of **3**

实验号	反应时间/h	收率/%
1	4	81.6
2	5	86.4
3	6	91.2
4	7	91.3
5	8	91.2

由上表 2 可知, 该步反应速度较快, 反应 4 h 即可达到 81.6% 的收率, 当反应时间达到 6 h, 反应就基本趋于稳定, 再延长反应时间已对反应无明显影响, 由此可见, 6 h 为较优的反应时间.

### 2.2 N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)[2,2'-二噻啉]-4-基]-4-(1,1-二甲基乙基)-苯磺酰胺(**5**)的制备工艺研究

2.2.1 摩尔比对收率的影响 该反应属于磺酰胺氮上的烃化反应, 加入少量的 TBAB 催化有利于反应的进行. 若 **4** 过量易发生双取代副反应, 因此控制反应物的摩尔比  $n(\mathbf{4}) : n(\mathbf{3}) = 1 : 1$ , 催

化剂摩尔比为  $n(4) : n(\text{TBAB}) = 1 : 0.03$ . 考察了碳酸钾的用量对收率的影响,其他反应条件同实验部分,其结果见表 3.

表 3 反应物摩尔比对 5 收率的影响

Table 3 The influence of reaction molar ratio on yield of 5

实验号	$n(4) : n(\text{碳酸钾})$	收率/%
1	1 : 1.0	77.2
2	1 : 1.1	83.1
3	1 : 1.2	88.6
5	1 : 1.3	88.6

由表 3 可知碳酸钾适当过量有利于反应,  $n(4) : n(\text{碳酸钾}) = 1 : 1.2$  为较优的反应条件.

2.2.2 反应时间对收率的影响 保持摩尔比  $n(4) : n(\text{碳酸钾}) = 1 : 1.2$  不变,改变反应时间. 考察不同反应时间对反应收率的影响,实验结果如表 4 所示.

表 4 反应时间对 5 收率的影响

Table 4 The influence of time on yield of 5

实验号	反应时间/h	收率/%
1	5	72.1
2	6	81.7
3	7	85.2
4	8	88.5
5	9	88.6
6	10	88.6

由表 4 可知:当反应时间低于 8 h 时,延长反应时间可以较好的提高反应收率;反应 8 h 后,延长反应时间已对反应无明显影响. 由此可见,8 h 为该步反应的较优反应条件.

### 2.3 N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-噻啉-2-基-噻啉-4-基]-4-叔丁基-苯磺酰胺 (1) 的制备工艺研究

2.3.1 反应物摩尔比对 1 的收率的影响 为保证 5 反应完全,常选择使乙二醇过量,保持其它实验条件同实验部分,改变  $n(5) : n[\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ ,考察反应物摩尔比的变化对反应收率的影响,实验结果如表 6 所示.

表 6 反应物摩尔比对 1 收率的影响

Table 6 The influence of reaction molar on yield of 1

实验号	$n(5) : n[\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$	收率/%
1	1 : 0.5	67.4
2	1 : 1.0	79.1
3	1 : 1.5	87.7
4	1 : 2.0	87.7

由表 6 可知:适当增加  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  的用量,可以较好的提高反应收率;以反应物摩尔比  $n(5) : n[\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}] = 1 : 1.5$  为较佳.

2.3.2 反应时间对 1 的收率的影响 保持其他实验条件不变,改变反应时间,考察反应时间的变化对反应收率的影响,实验结果如下.

表 7 反应时间对 1 收率的影响

Table 7 The influence of feeding time interval of 1

实验号	反应时间/h	收率/%
1	3	65.4
2	4	78.2
3	5	87.6
4	6	87.7
5	7	87.7

由表 7 可知:延长反应时间可以较好的提高反应收率,再延长反应时间,已对反应无明显影响. 因此,5 h 为该反应的较优反应时间.

## 3 结 语

本研究对波生坦的合成工艺进行了改进,在氯化过程中选用乙腈为溶剂,控制反应在 85 °C 下进行,得到了色泽较好的产品,且后处理方法简单易操作. 在引入两个侧链时,采用了“一勺烩”的工艺方法,节约了溶剂,降低了原料成本. 在引入对叔丁基苯磺酰胺时加入相转移催化剂 TBAB,对反应有良好的催化作用,得到了较高的收率,优化后 5 的制备反应收率可达 80.71%. 改进后的工艺简单可行,收率较高,适合工业化生产.

### 参考文献:

- [1] 王勇,潘磊,石志华,等. 波生坦一线治疗特发性肺动脉高压的临床疗效及安全性评价[J]. 解放军医学杂志,2010,35(10):1245-1247.
- [2] 肖仁杰. 波生坦治疗肺动脉高压药物的临床疗效[J]. 国际医药卫生导报,2012,18(9):1246-1247.
- [3] 杨宁,董俊军,刘克良. 内皮素受体阻断剂波生坦的合成[J]. 中国药物化学杂志,2005,15(4):230-233.
- [4] Abhay G, Bindu M, Sandeep Mekde, et al. Process for preparing Bosentan; US, 20110039871A1 [P]. 2011-02-17.
- [5] 黄娇娇,张珩,杨艺虹,等. 4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2,2'-联吡啶的合成[J]. 合成化学,2011,19(6):809-811.

(下转第 7 页)