

β - 阻滞剂塞利洛尔的合成

何拥军 罗世能 谢敏浩 刘娅灵 邹 霏 (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 报道了 β - 阻滞剂塞利洛尔(celiprolol 1)的简便制备方法,即以对乙氧基苯胺为原料,经酰胺化,傅克反应,以环氧氯丙烷取代,最后用叔丁胺直接与环氧基反应开环等 4 步反应制得。比文献五步反应缩短了一步,产物经元素分析、红外光谱、核磁共振谱、质谱等分析确定结构。

关键词 β - 阻滞剂;塞利洛尔;合成

Synthesis of β - Receptor - Blocker celiprolol

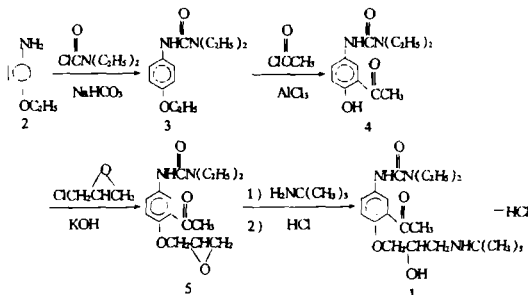
He Yongjun(He YJ), Luo Shining(Luo SN), Xie Minhao(Xie MH), et al (State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063)

ABSTRACT A simple procedure of four steps for the synthesis of celiprolol, a β - Receptor - Blocker is reported. Which starlin from 4 - ethoxybenzenamine, through acylation, Friedel - Crafts reaction, substitution reaction with Epichlorohydrin, at last direct reaction with *t* - Butylamine to get Celiprolol. The structure of Celiprolol was characterized by IR, NMR, MS and elemental analysis.

KEY WORDS β - Receptor - Blocker, celiprolol, synthesis

β - 阻滞剂是一类临床常用治疗高血压、心绞痛、心律不齐等疾病的药物。其中第 3 代 β - 阻滞剂塞利洛尔(Celiprolol 1),化学名 *N*¹ - [3 - 乙酰 - 4 - (3 - 叔丁胺基) - 2 - 羟基丙氧基]苯基 - *N, N* - 二乙基脲盐酸盐,不仅能选择性抑制心脏 β - 受体,还能扩张血管,并具有毒性低、无禁忌症、药代动力学好等特点,因而受到国外临床医生的重视^[1]。

塞利洛尔的合成,文献^[2]以对乙氧基苯胺为原料经五步反应完成,即中间体 5 与 HBr 反应生成溴化物,然后与叔丁胺反应制得 1。本文以对乙氧基苯胺为原料经 4 步反应完成,即直接用 5 与叔丁胺反应开环制得 1,缩短了反应步骤,简化了工艺。合成路线如下。



实验部分

熔点用 Yanadimoto 熔点仪, IR 用 Hitachi270 - 30 型红外分光光度仪, NMR 用 JEOLFX - 90 核磁共振仪, MS 用 MAT - 312 型质谱仪,元素分析用 MOD - 1106 型元素分析仪。

3, (4 - 乙氧基苯基) - 1,1 - 二乙基脲(3)^[2]

将(2)40g(0.29mol)和 NaHCO₃ 58.4g(0.58mol)搅拌下加到 60ml 丙酮中,氮气保护下滴加 *N, N* - 二乙胺甲酰氯 43.3g(0.32mol),保持 20 ~ 30℃反应 48h,加水 400ml,并用稀盐酸调 pH 至 6,静置 1h,过滤,滤饼用水洗涤数次。乙酸乙酯重结晶,得白色固体 55g(收率 80%),mp95 ~ 97℃(文献^[2]mp96 - 97℃,收率 91.6%)。3 - (3 - 乙酰 - 4 - 羟基苯基) - 1,1 - 二乙基脲(4)^[2,3]

将(3)36g(0.15mol)加到 100ml 硝基苯中,搅拌溶解后加入乙酰氯 16.3ml(0.23mol),于 20 ~ 25℃下,在 90min 内分批加入无水三氯化铝 61g,在 25 ~ 30℃继续反应 4.5h,冷却,将反应液倾入盛有 200g 碎冰及 100ml 浓盐酸的烧杯中,加入 50ml 氯仿,分出有机相,水蒸汽蒸馏,剩余物冷却,分出的水层用氯仿抽提,瓶中固体加 100ml 氯仿溶解,与抽提液合并。蒸去氯仿,剩余固

体用丙酮重结晶,得黄色针状晶体 25g(收率 64.5%) mp142 ~ 143℃(文献^[2] mp 142 ~ 143℃,收率 93.4%)。N'-[3-乙酰-4-(3-叔丁胺基-2-羟基丙氧基)苯基]-N,N-二乙基脲盐酸盐^[2]

将(4)37.5g(0.15mol)在氮气保护下加到 235ml 环氧氯丙烷中,搅拌下加 KOH 11g(0.17mol),于 50 ~ 55℃ 反应 4h,滤去不溶物。滤液蒸去多余环氧氯丙烷,残留液溶于 200ml 苯中,先用 2MNaOH 溶液洗涤,后用 5% NaCl 溶液洗涤数次,浓缩苯层,将该浓缩液缓慢滴加至 120ml 叔丁胺及 120ml 水的混合溶液中,室温搅拌反应 24h。蒸去多余叔丁胺,用氯仿 3 * 60ml 萃取,蒸除氯仿。剩余固体溶于 100ml 丙酮中,于 18℃ 滴加 26ml 14M 盐酸溶液,室温反应 90min,后置冰箱中过夜,滤取析出的固体,用冷丙酮洗涤数次。乙醇重结晶,得白色固体 28g(收率 45%) mp198 ~ 201℃(文献^[2] mp198 ~ 200℃,收率 40%)。IR (KBr) cm⁻¹: 3600 ~ 3000(OH,

NH); 3100 ~ 2900(Ar-H, C-H); 1674, 1638(C=O); 1266(C-NH-Ar)。MS: m/e 58(70%), 73(21%), 86(100%), 100(40%), 177(4.5%), 250(37%), 291(5.0%), 364(1.5%)¹HNMR(D₂O) δ(ppm): 1.20[t, 6H, N(C-CH₃)₂], 1.46[s, 9H, N-C(CH₃)₃], 2.70(s, 3H, COCH₃), 3.4(s, 1H, -CH-O), 7.0 ~ 7.8(m, 3h, Ar-H)。

参考文献

- 1 董颐丰. 新的强力选择性心血管 β-阻滞剂 Celiprolol. 心血管疾病进展, 1990, 11(1): 8.
- 2 Zolb G. Arznein - Forsch. Drug/Res Zur Synthese des kardioselektiven β - Rezeptoren - Blockers Celiprolol, 1983, 33 (1): 2.
- 3 王葆仁著. 有机合成反应(下). 北京: 科技出版社, 1983: 663.

收稿日期: 1997-08-29