

文章编号: 2095—0411 (2012) 01—0014—04

缬沙坦苄酯的水解反应工艺^{*}

潘 璐, 王晓东, 纪九胜

(常州四药制药有限公司 原料药厂, 江苏 常州 213004)

摘要: 以缬沙坦苄酯为原料, 经水解反应合成了缬沙坦, 对其结构进行了 IR 确证。考察了碱液浓度、反应温度、原料配比等因素对反应的影响, 采用正交试验法对缬沙坦合成工艺进行了优化。结果表明, 以乙醇为溶剂, 碱浓度 2.0 mol/L, n (缬沙坦苄酯) : n (氢氧化钠) = 1 : 8, 反应温度 40℃ 时, 缬沙坦收率达 71.5%, 产品的化学纯度达 99.90%, 光学纯度达 99.85%。

关键词: 缬沙坦苄酯; 乙醇; 缬沙坦

中图分类号: TQ 314

文献标识码: A

Study of Hydrolysis Process of Valsartan Benzyl Ester

PAN Lu, WANG Xiao—dong, JI Jiu—sheng

(Pharmaceutical Ingredient Plant, Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co. Ltd., Changzhou 213004, China)

Abstract: Valsartan was obtained by hydrolysis debenzilation of valsartan benzyl ester. The molecular structure of the product was confirmed by IR. The effects of different factors including alkali concentration, reaction temperature and raw material ratio on hydrolysis debenzilation were investigated. The process conditions of the reaction were optimized by orthogonal experiments. The result showed that when alkali concentration was 2.0 mol/L, reaction temperature was 40℃, the ratio of n (valsartan benzyl ester) to n (NaOH) was 1 : 8, the target product yield reached 71.5% with a chemical purity of 99.90% and an optical purity of 99.85%.

Key words: valsartan benzyl ester; ethanol; valsartan

缬沙坦是一种手性的非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 可用于轻中度原发性高血压的治疗, 2010 版中国药典规定缬沙坦原药中的 R—异构体含量必须小于 1.0%^[1]。与传统的血管紧张素相比, 缬沙坦竞争性地直接作用于 AT1 受体, 使血管平滑肌松弛、血管扩张, 改善心室及血管流通性。同时, 它可提高肾血流灌注量, 增加水、钠排泄, 减少血容量, 使血压下降, 降压作用可靠、安全, 副作用小^[2]。

在缬沙坦合成过程中, 缬沙坦苄酯脱苄基反应

是影响产品质量和收率的关键步骤。关于脱苄工艺, 主要分为两类: ①催化氢化法^[3-5]。该方法反应条件温和, 但对设备的要求较高, 工艺流程复杂, 且钯炭催化剂的使用大大增加了生产成本, 限制了工业化应用。②皂化水解法^[5-8]。以二氯乙烷、丙酮、甲苯、二甲苯等为溶剂, 经碱性水解合成。该方法易造成手性产物的外消旋, 使后续分离纯化困难。同时, 上述几种反应溶剂的环境友好性均较差。

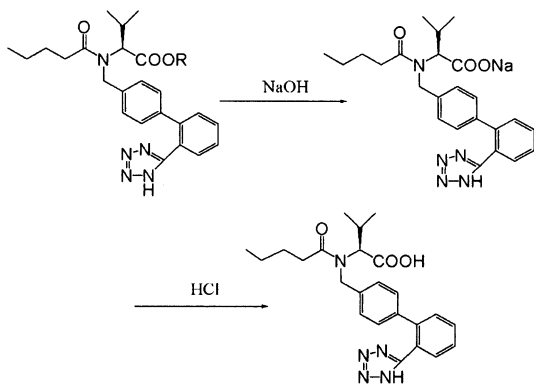
本文在前期工作基础上^[9,10], 针对传统工艺的

^{*} 收稿日期: 2011—11—12

作者简介: 潘璐 (1972—), 男, 江苏武进人, 工程师。

缺点,以乙醇为溶剂,由缬沙坦苄酯经皂化水解合成缬沙坦。通过对反应温度、原料配比、碱液浓度等因素的考察和优化,抑制了手性产物的外消旋,提高了产品的收率。缬沙坦产品的化学纯度达 99.90% 以上,光学纯度达 99.85% 以上,产物收率达 71.5%。该工艺避免了使用有毒的反应溶剂,易于实现工业化生产。

本文的合成路线为:



1 实验部分

1.1 实验原料与仪器

缬沙坦苄酯,工业级,99.0% (HPLC),常州四药制药公司;无水乙醇、氢氧化钠、盐酸、乙酸乙酯、氯化钠、无水硫酸钠,AR 试剂,国药集团上海化学试剂公司;乙腈、冰醋酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、异丙醇,HPLC 级。

傅立叶红外光谱仪,Nicolet-iS10 型,美国尼高力科学仪器公司;高效液相色谱 (HPLC) 仪,Agilent 1100 型,美国安捷伦仪器公司;紫外-可见分光光度计,TU-1810 型,北京普析通用仪器公司。

十八烷基硅烷键合硅胶填充 HPLC 柱; α -酸性糖蛋白柱 (AGP, 100mm \times 4.0mm)。

1.2 实验步骤

取适量缬沙坦苄酯溶解于溶剂和氢氧化钠水溶液中,一定温度下搅拌反应,以 TLC (展开剂:V (二氯甲烷):V (甲醇):V (醋酸)=30:10:1) 跟踪反应进程。反应结束后,静置冷却,盐酸调节 pH 至 2-3,2 \times 300mL 的乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸钠干燥。蒸发脱除溶剂,用乙酸乙酯重结晶得到缬沙坦成品。定量分析产物的纯度,计算反应收率,并对产物进行定性表征。

1.3 分析方法

1.3.1 产品的定性分析

根据中国药典 2010 年版标准^[1],采用紫外-可见分光光度法及傅立叶红外光谱法对缬沙坦样品进行定性分析。

1.3.2 产品纯度的定量分析

采用 HPLC 法对缬沙坦产品纯度进行定量分析。化学纯度分析采用十八烷基硅烷键合硅胶填充柱,乙腈-水-冰醋酸 (V (乙腈):V (水):V (冰醋酸)=500:500:1) 为流动相,检测波长为 225nm。光学纯度分析采用 α -酸性糖蛋白柱 (AGP, 100mm \times 4.0mm),以 Na₂HPO₄-KH₂PO₄ 磷酸盐缓冲液-异丙醇 (V (磷酸盐缓冲液):V (异丙醇)=49:1) 为流动相,检测波长为 227nm。

2 结果与讨论

2.1 缬沙坦样品的定性分析

采用紫外-可见分光光度法检测产物缬沙坦,结果显示在 249nm 处有最大吸收峰,与标准品在 250 \pm 2nm 处有最大吸收峰的性质相符。对制得的缬沙坦产物进行红外测试,结果见图 1。该图与缬沙坦标准品的红外吸收图谱一致^[11]。

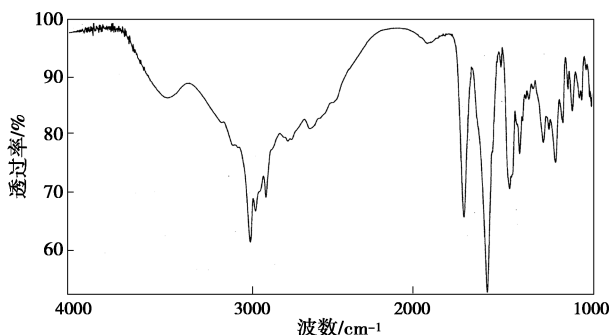


图 1 产品的红外光吸收图谱

Fig. 1 IR absorption spectrum of product

2.2 反应溶剂的选择

甲苯与二甲苯是良好的非极性溶剂,乙醇是极性稍强的良溶剂。实验研究了 3 种不同溶剂中缬沙坦苄酯的水解反应,结果见表 1。

缬沙坦苄酯的水解脱苄基反应经历碱催化下的亲核加成和消除过程,OH⁻进攻酯的羰基碳,形成四面体中间体,然后消除酯基上的醇基生成产物。以芳烃为反应溶剂时,水解反应在非均相体系

中进行；以醇类为反应溶剂时，水解反应在均相体系中进行，传质阻力大幅度降低。同时，乙醇为溶剂时，碱性条件下可部分发生酯交换反应，从而活化中心羰基碳原子，加快反应速率。由表 1 可见，乙醇为溶剂时反应时间缩短了约 6h。考虑到在碱性条件下反应时间过长易造成手性产物的消旋^[6]，本文选择乙醇为反应溶剂。

表 1 不同溶剂条件下的反应结果

Table 1 Reaction results under the condition of different solvents reaction solvents

溶剂	光学纯度/%	收率/%	反应时间/h
甲苯	94.4	62.5	20
二甲苯	94.8	61.2	22
乙醇	98.9	71.3	6

2.3 碱浓度的影响

以乙醇为反应溶剂，考察了碱液浓度对反应的影响，结果见表 2。

表 2 不同碱浓度条件下的反应结果

Table 2 Reaction results under the condition of different alkali concentrations

碱浓度/(mol/L)	光学纯度/%	收率/%	反应时间/h
1.0	99.1	70.2	12.0
1.5	99.0	69.8	9.0
2.0	99.0	70.5	6.0
2.5	98.9	70.1	6.0
3.0	98.8	69.6	6.0
3.5	98.4	68.1	5.5
4.0	97.7	65.1	5.0
4.5	97.1	64.3	4.5

碱性水解反应中，随着 OH⁻ 浓度的增大，羰基碳活性中间体的生成几率增加，加快了反应速率，缩短了反应时间。活性中间体的增加也引起副反应增多，使缬沙坦产物的收率及光学纯度降低。由表 2 可见，随着碱浓度的增大，产物的光学纯度呈逐渐下降趋势，收率先不变后缓慢下降，反应时间逐渐缩短。综合考虑产品收率、光学纯度和反应时间，本文选择碱浓度范围为 2.0—3.0mol/L。

2.4 反应温度的影响

反应温度对缬沙坦苄酯水解反应的影响见表 3。

由表 3 可见，随着反应温度的升高，缬沙坦产物的光学纯度呈逐渐下降趋势，收率也有所下降，反应时间缩短。反应温度升高可加快反应速率，缩短反应时间，但也使副反应增加，产品收率下降。同时，高温还会促进缬沙坦 S—异构体的外消旋

化，降低产物的光学纯度。综合考虑产品收率、光学纯度和反应时间，本文选择反应温度范围为 40—50℃。

表 3 不同温度条件下的反应结果

Table 3 Reaction results under the condition of different reaction temperatures

反应温度/℃	光学纯度/%	收率/%	反应时间/h
25	99.1	69.7	13
30	99.0	70.1	10
35	99.0	68.9	7
40	98.8	70.2	6
45	98.9	69.6	6
50	98.7	70.5	6
55	98.2	65.7	5
60	96.8	62.1	4

2.5 原料配比的影响

通过改变 n （缬沙坦苄酯）： n （氢氧化钠）配比，考察了其对缬沙坦苄酯水解反应的影响，结果见表 4。

表 4 不同原料配比条件下的反应结果

Table 4 Reaction results under the condition of different raw material ratios

n （缬沙坦苄酯）： n （氢氧化钠）	光学纯度/%	收率/%	反应时间/h
1：6.0	98.8	70.2	11.0
1：7.0	98.9	70.5	8.5
1：7.5	99.0	70.3	7.0
1：8.0	98.8	69.9	6.0
1：8.5	98.9	69.2	6.0
1：9.0	98.7	70.1	6.0
1：9.5	98.5	68.2	5.5
1：10.0	98.2	67.8	5.5

由表 4 可见，随着 n （缬沙坦苄酯）： n （氢氧化钠）的减小，缬沙坦产物的光学纯度和收率都呈缓慢下降趋势，反应时间缩短。随着 n （缬沙坦苄酯）： n （氢氧化钠）的减小，碱液浓度增大，反应体系中活性中间体的浓度增加，从而加快了反应速率，减少了反应时间。活性中间体浓度的增加也使副反应增加，使缬沙坦产物的收率及光学纯度降低。综合考虑产品收率、光学纯度和反应时间，本文选择 n （缬沙坦苄酯）： n （氢氧化钠）为 1：（8—9）。

2.6 正交条件实验

设计了 4 因素 2 水平正交试验条件表，见表 5。依 1.2 方法进行水解实验，结果见表 6。

表 5 L₈ (2⁴) 正交试验因素水平表

Table 5 L ₈ (2 ⁴) Factors and levels of orthogonal experiments				
因素	A	B	C	D
	浓度/ (mol/L)	温度/℃	转速/ (r/min)	原料配比
1	2.0	40	50	1 : 8
2	3.0	50	70	1 : 9

表 6 L₈ (2⁴) 正交实验结果

Table 6 Results of the L ₈ (2 ⁴) orthogonal experiments					
实验号	A	B	C	D	收率/%
1	2	1	2	2	65.1
2	1	2	2	1	68.3
3	2	1	2	1	62.2
4	2	2	1	1	65.4
5	1	2	2	2	67.1
6	1	1	1	1	71.5
7	2	2	1	2	61.5
8	1	1	1	2	69.0
K ₁	275.9	267.8	263.4	267.4	
K ₂	254.2	262.3	266.7	262.7	
K _{1/4}	69.0	67.0	65.9	66.9	
K _{2/4}	63.6	65.5	66.7	65.7	
R	5.4	1.4	0.8	1.2	

说明: K₁ 为水平 1 实验收率之和; K₂ 为水平 2 实验收率之和; R 为 K_{1/4} 与 K_{2/4} 的差值。

由表 6 可知, 各因素对目的产物收率的影响程度顺序为: A>B>D>C。4 个因素中, 碱浓度影响最大, 搅拌转速影响最小。确定的最佳工艺参数组合为 A₁B₁C₂D₁, 即碱浓度为 2.0mol/L, 反应温度为 40℃, 搅拌转速为 70r/min, 原料配比 n (缬沙坦苄酯) : n (氢氧化钠) =1 : 8。

采用正交实验的优化工艺条件进行重复性试验, 所得成品的一次收率平均为 71.5%, 化学纯度为 99.90%, 光学纯度为 99.85%。

3 结 论

以缬沙坦苄酯为原料, 低毒的乙醇为溶剂, 经

皂化水解制备缬沙坦。考察了碱液浓度、反应温度、原料配比等因素对反应的影响。采用正交试验法对合成工艺进行了优化, 结果表明, 碱液浓度为 2 mol/L, n (缬沙坦苄酯) : n (氢氧化钠) 为 1 : 8, 反应温度为 40℃ 时, 缬沙坦产品的收率达 71.5%, 化学纯度达 99.90%, 光学纯度达 99.85%。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二部 (2010 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1 136—1 137.

[2] 张勇涛, 彭应心, 王秀萍, 等. 缬沙坦的临床应用进展 [J]. 河北医药, 2008, 30 (12): 1 955—1 957.

[3] Verardo G, Geatti P, Castaldi G, et al. A Process for the Preparation of Valsartan and Intermediates Thereof: EP, 1533305 [P]. 2005—05—25.

[4] 贾庆忠, 马桂林, 黎文志, 等. 抗高血压药缬沙坦的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32 (9): 385—387.

[5] 许萌, 俞卫峰, 高建荣. 抗高血压药物缬沙坦的合成方法研究进展 [J]. 广东化工, 2011, 38 (8): 78—80.

[6] Harel Z, Rukhman I, Dolitzky B Z, et al. Process for the Preparation of Valsartan: WO, 2004094392 [P]. 2004—04—21.

[7] 邹江, 杨琰, 鲁峰, 等. 抗高血压药缬沙坦的新合成方法 [J]. 化学试剂, 2009, 31 (4): 303—304.

[8] 任洪发. 缬沙坦的合成 [J]. 广东化工, 2011, 38 (6): 80, 88.

[9] 王晓东, 葛纪龙, 屠永锐. 一种合成缬沙坦的改进方法: CN, 1317485 [P]. 2000—04—07.

[10] 王晓东. 缬沙坦合成工艺改进及产业化 [D]. 南京: 南京理工大学, 2004.

[11] 国家药典委员会. 药品红外光谱集第四卷 (2010 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.