

# Hiyama 反应催化合成沙坦联苯<sup>Δ</sup>

郭孟萍\*, 亓亮, 张翹楚, 闻永举(宜春学院化学与生物工程学院/配位催化研究所, 江西宜春 336000)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0024-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.08

**摘要** 目的:建立沙坦联苯的新合成方法,并优选合成工艺,以简化合成路线、减少环境污染。方法:以三甲氧基(对甲苯基)硅烷和邻溴苯腈为原料、异丙醇/水为溶剂(1:1),经PdCl<sub>2</sub>/N-甲基亚氨基二乙酸原位催化体系在80℃下反应24h催化Hiyama偶联反应合成最终化合物,并对最终化合物进行核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR)表征。以收率为指标,对合成过程中氟离子量、三甲氧基(对甲苯基)硅烷和邻溴苯腈的投料比、反应温度、反应时间进行筛选。结果:表征结果显示最终化合物即为目标化合物,收率为63%,色谱纯度>99%。合成过程中氟离子量为1.5倍邻溴苯腈物质的量、三甲氧基(对甲苯基)硅烷和邻溴苯腈的投料比为1:1.2、反应温度为80℃、反应时间为24h时收率最高。结论:所建立的工艺路线具有原料易得、环保、收率高的特点,反应可在水和有机两相体系中进行,适用于沙坦联苯原料的放大制备和生产。

**关键词** Pd(II)催化剂;催化;Hiyama反应;沙坦联苯;合成

## Synthesis of Sartanbipheny Catalyzed by Hiyama Reaction

GUO Meng-ping, QI Liang, ZHANG Qiao-chu, WEN Yong-ju (Institute of Coordination Catalysis/College of Chemistry and Bio-engineering, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish new synthesis method of sartanbipheny, and to optimize synthesis technology so as to simplify synthesis route and reduce environmental pollution. METHODS: Using isopropanol/H<sub>2</sub>O (1:1) as the solvent, the target compound was synthesized from Hiyama cross-coupling reaction catalyzed by PdCl<sub>2</sub>/N-Methyliminodiacetic acid using triethoxy (p-methylphenyl) silane and bromobenzonitrile as starting material at 80 °C for 24 h. The target compound was characterized with <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR. Using yield as index, the amount of fluorine ion, ratio of triethoxy (p-methylphenyl) silane to bromobenzonitrile, reaction temperature and time were all screened. RESULTS: The final compound was target compound with yield of 63% and purity >99%. The yield of compound was the highest when the amount of fluorine ion was 1.5 times of amount of substance of bromobenzonitrile; the ratio of triethoxy (p-methylphenyl) silane to bromobenzonitrile was 1:1.2; reaction temperature and time was 80 °C and 24 h. CONCLUSIONS: The materials are available and the procedures are manipulated easily and environmental in high yields in aqueous and solvent system. It is suitable for scale-up preparation and production of sartanbipheny.

**KEYWORDS** Pd(II) catalyst; Catalysis; Hiyama reaction; Sartanbipheny; Synthesis

- 志, 2008, 33(7):780.
- [3] 杨学东, 徐丽珍, 杨世林, 等. 蝉翼藤茎中有机酸成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(4):258.
- [4] 杨学东, 徐丽珍, 杨世林, 等. 蝉翼藤茎化学成分研究[J]. 药学报, 2002, 37(5):341.
- [5] 陆敏仪, 谢培德, 庾石山, 等. 五味藤化学成分研究[J]. 中药材, 2002, 25(4):258.
- [6] 李丽, 李勇文. 五味藤属药用植物的研究概况[J]. 华夏医学, 2006, 19(4):130.
- [7] 刘晓岩, 张超逸, 王银叶. 6,7-二乙酰黄芩素对四氯化碳和D-氨基半乳糖所致的急性肝损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(13):1519.
- [8] 周琼, 刘芳萍, 刘颖姝. 四氯化碳致小鼠急性肝损伤动物模型建立方法的研究[J]. 东北农业大学学报, 2012, 43(6):77.
- [9] Castro GD, Diaz Gomez ML, Castro JA. DNA bases attack by reactive metabolites produced during carbon tetrachloride biotransformation and promotion of liver microsomal lipid peroxidation[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, 95(3):253.
- [10] 江山, 李芳. 小柴胡汤对肝纤维化大鼠的抗肝纤维化作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1):17.
- [11] 任美萍, 张红, 刘艳, 等. 楸木皂苷对大鼠肝纤维化的影响及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1):80.
- [12] Jamshidzadeh A, Fereidooni F, Salehi Z, et al. Hepatoprotective activity of Gundelia tourenfortii[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101(1/2/3):223.
- [13] 杨庆芳, 刘辉, 田静, 等. 复方茵柏颗粒对四氯化碳肝损伤模型大鼠氧化应激的影响[J]. 中国药房, 2013, 24(47):4430.
- [14] Jiang W, Gao M, Sun S. Protective effect of L-theanine on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(2):344.
- [15] Liang EC, Xiao J, Lau YH. Cyclooxygenase inhibitors protect d-galactosamine/lipopolysaccharide induced acute hepatic injury in experimental mice model[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3):861.

Δ 基金项目:江西省教育厅科技计划项目(No. GJJ12597);江西省教育厅研究生创新项目(No. YC2013-S284)

\* 教授, 博士。研究方向:金属有机化学及配位催化。电话:0795-3200535。E-mail: guomengping65@163.com

(收稿日期:2014-02-23 修回日期:2014-05-08)

(编辑:张静)

沙坦联苯,化学名:2-氰基-4'-甲基联苯或邻-甲苯基苯腈,是合成血管紧张素Ⅱ拮抗药类药物的关键中间体。以沙坦联苯作为母核对其结构加成、衍生、修饰可得到许多治疗心血管类疾病的沙坦类药物,如氯沙坦钾、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、他索沙坦、替米沙坦等。此类药物降压平稳、不良反应少、作用时间长、患者耐受性好,是抗高血压一线治疗药物,且发展势头强劲,潜在市场巨大,有望主导抗高血压药物市场<sup>[1-2]</sup>。

沙坦联苯的合成方法主要分为传统有机合成法<sup>[3-4]</sup>和过渡金属催化合成法<sup>[5-7]</sup>。前者反应路线长、收率较低、环境污染严重,逐步被过渡金属催化合成法所取代。20世纪70年代以来,过渡金属催化的交叉偶联反应(如Stille反应、Suzuki反应、Hiyama反应、Kumada反应和Negishi反应等)形成C—C键构筑联苯类化合物的方法取得了长足的进展,其中,过渡金属催化卤代芳烃与有机硅试剂的交叉偶联反应生成联苯类化合物的Hiyama反应有其独特的优点,如有机硅试剂稳定、合成方法多且易于合成。硅元素是一种环保的元素,有机硅化合物最终氧化成无生物活性的硅胶,在工业应用上深受欢迎。因此,笔者采用结构简单、易于获取、性质稳定的水溶性N配体——N-甲基亚胺二乙酸与PdCl<sub>2</sub>组成原位催化体系,在水和异丙醇的混合溶剂中,催化Hiyama反应合成沙坦联苯。

## 1 材料

### 1.1 仪器

AuY220型分析天平(日本Shimadzu公司);RE52-98旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);SWQ-IB智能数字恒温控制器、ZF-20D暗箱式紫外分析仪、X-4数字显示熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司);高效液相色谱仪(美国Waters公司);Bruker Avance III(400MHz)型核磁共振仪(德国Bruker公司)。

### 1.2 药品与试剂

三甲氧基(对甲苯基)硅烷(日本TCI试剂公司);PdCl<sub>2</sub>(Pd含量:60%,批号:F502073)、邻溴苯腈、异丙醇均为市售分析纯;N-甲基亚胺二乙酸(百灵威科技有限公司,批号:127010050,分析纯);水为二次蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 沙坦联苯的合成

合成路线见图1。

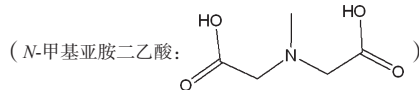
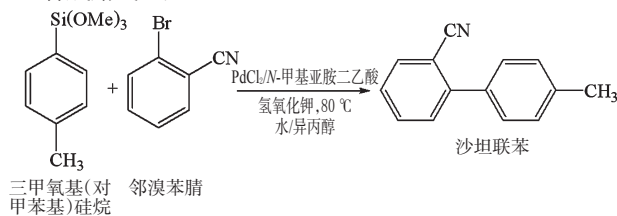


图1 沙坦联苯的合成路线

Fig 1 The synthesis route of sartanbiphenyl

### 2.2 无氟参与的Hiyama反应合成沙坦联苯

在反应器中加入2.1 mmol的三甲氧基(对甲苯基)硅烷、2 mmol的邻溴苯腈、6 mmol氢氧化钾、6 ml水和6 ml异丙醇,催化剂(PdCl<sub>2</sub> 0.007 g,配体:N-甲基亚胺二乙酸0.056 g)加入量为2%,加热到80 °C,反应24 h。反应结束后加入饱和氯化钠溶液终止反应,后用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,滤过,蒸干溶剂,得到产物粗品。向固体产物中加入80 °C热水50 ml,

搅拌5 min后趁热过滤,将过滤后所得固体溶于10 ml乙醇-正庚烷(1:1, V/V)混合溶液中,加热至50 °C,滤过,滤液自然冷却至室温,不溶物再溶于6 ml乙醇-正庚烷混合溶液中,重复操作,合并两次滤液,在-5~0 °C条件下加入晶种结晶24 h。低温下迅速过滤不溶物,将母液重复上述操作重结晶,得最终化合物0.16 g,再经过石油醚重结晶,最终收率为41.4%。

### 2.3 有氟参与的Hiyama反应合成沙坦联苯

在反应器中加入2.10 mmol的三甲氧基(对甲苯基)硅烷、2.52 mmol的邻溴苯腈、6 mmol氢氧化钾、6 ml水和6 ml异丙醇,催化剂(PdCl<sub>2</sub> 0.007 g,配体:N-甲基亚胺二乙酸0.056 g)加入量为2%,加入3.78 mmol的氟化钠,加热到80 °C,反应24 h。重复“2.2”项下相应操作,最终化合物的收率达到63%,色谱纯度大于99%,熔点为48~50 °C(文献熔点:50~52 °C<sup>[6]</sup>)。

### 2.4 表征

取合成的最终化合物进行氢核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)和碳核磁共振(<sup>13</sup>C-NMR)表征。结果<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.41(s, 3H), 7.24-7.30(t, 2H), 7.38-7.50(m, 4H), 7.59-7.63(t, 1H), 7.73-7.75(d, 1H); <sup>13</sup>C-NMR: 21.29, 111.24, 118.91, 127.32, 128.66, 128.90, 129.49, 130.02, 132.80, 133.75,与文献<sup>[7]</sup>一致,表明最终化合物为目标化合物。

## 3 讨论

### 3.1 氟离子的量对合成的影响

硅烷化合物活性低,氟离子可以活化硅原子形成高价态的硅活性中心,使偶联反应更有效地进行。氟离子的来源主要有三(二甲氨基甲基)硫二氟三甲基硅酸盐(TASF)、四丁基氟化铵(TBAF)、氟化钠等,但是TBAF和TASF价格比较昂贵,不利于大量使用。本研究以氟化钠为氟离子源,考察了相对于底物邻溴苯腈0、1、1.5、2.5倍物质的量的氟离子对沙坦联苯合成收率的影响,合成方法和条件同“2.2”和“2.3”项。结果沙坦联苯合成收率依次为40%、51%、60%、55%,表明氟离子的参与使偶联反应收率提高,加入1.5倍于邻溴苯腈的物质的量的氟化钠对反应的促进作用最大。

### 3.2 三甲氧基(对甲苯基)硅烷和邻溴苯腈的投料比对合成的影响

分别考察三甲氧基(对甲苯基)硅烷和邻溴苯腈的投料比为1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3时对沙坦联苯合成收率的影响,合成方法和条件同“2.3”项。结果沙坦联苯合成收率依次为49%、63%、63%、63%、66%,表明投料比为1:1时收率明显较低,投料比为1:1.2、1:1.5、1:2、1:3时收率较1:1时明显增加,且各比例间收率差异不明显。考虑综合经济效益,确定最佳投料比为1:1.2。

### 3.3 反应温度对合成的影响

分别考察反应温度为25(室温)、50、80、100、120 °C时对沙坦联苯合成收率的影响,合成方法和条件同“2.3”项。结果沙坦联苯合成收率依次为<10%、<15%、61%、60%、56%,表明反应温度对合成收率影响很大,在温度较低时反应非常不理想,升高温度收率提高,但是温度过高收率反而会下降。综合考虑确定最佳反应温度为80 °C。

### 3.4 反应时间对合成的影响

分别考察反应时间为6、12、18、24、30 h时对沙坦联苯合成收率的影响,合成方法和条件同“2.3”项。结果沙坦联苯合成收率依次为29%、41%、59%、63%、62%,表明反应时间对收率影响很大,随着反应时间延长收率提高,到达最高收率后再延长反应时间也不能有效地提高收率。综合考虑确定最佳反应时间为24 h。

# 静脉注射乌苯美司/5-氟尿嘧啶在大鼠体内的药动学研究<sup>Δ</sup>

荆凡波<sup>1\*</sup>, 徐文<sup>1</sup>, 龚伟玲<sup>2</sup>, 刘东华<sup>1</sup>, 隋忠国<sup>1#</sup> (1. 青岛大学附属医院, 山东青岛 266003; 2. 青岛大学医学院 2011 级研究生, 山东青岛 266071)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0026-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.09

**摘要** 目的: 建立大鼠静脉注射乌苯美司/5-氟尿嘧啶(Bes/5-FU)后血药浓度的检测方法, 并研究其药动学特征。方法: 取 6 只大鼠股静脉注射 Bes/5-FU 生理氯化钠溶液 84 mg/kg, 给药后 0.033、0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、3、4、6、8、10 h 经眼底静脉丛取血, 高效液相色谱法分别检测 Bes/5-FU 和 5-FU 的血药浓度, 用 DAS 2.0 分析软件计算给药后代谢产物 5-FU 的药动学参数。色谱柱为 Venusil ASB C<sub>18</sub>, 流动相为乙腈-0.05% 甲酸(22:78)(Bes/5-FU)、甲醇-水(5:95)(5-FU), 流速为 1 ml/min, 检测波长为 262.7 nm (Bes/5-FU)、266 nm(5-FU), 柱温为 25 °C, 进样量为 30 μl(Bes/5-FU)、20 μl(5-FU)。结果: Bes/5-FU 给药后 2 h 在大鼠体内已基本代谢完全。5-FU 药动学参数  $t_{1/2}$  为(0.14 ± 0.04) h, MRT<sub>0-10h</sub> 为(0.17 ± 0.04) h, AUC<sub>0-10h</sub> 为(17.73 ± 6.27) μg·h/ml, AUC<sub>0-∞</sub> 为(17.78 ± 6.31) μg·h/ml。结论: 本方法可快速、准确地检测 Bes/5-FU 及其代谢产物 5-FU 在大鼠体内的血药浓度; Bes/5-FU 在大鼠体内迅速代谢为 5-FU。

**关键词** 乌苯美司/5-氟尿嘧啶; 高效液相色谱法; 大鼠; 药动学

## Pharmacokinetic Study of Bestatin/5-Fluorouracil in Rats with Intravenous Administration

JING Fan-bo<sup>1</sup>, XU Wen<sup>1</sup>, GONG Wei-ling<sup>2</sup>, LIU Dong-hua<sup>1</sup>, SUI Zhong-guo<sup>1</sup> (1. The Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Graduate Student of Grade 2011, Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266071, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for determining plasma concentrations of Bestatin (Bes)/5-Fluorouracil (5-FU), and to study its pharmacokinetic characteristics. METHODS: 6 rats were given Bes/5-FU sodium chloride solution 84 mg/kg via femoral vein. Plasma samples were collected from retinal vein plexus 0.033, 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 10 h after medication. The plasma concentrations of Bes/5-FU and 5-FU were detected with HPLC, and DAS 2.0 software was used to calculate the main pharmacokinetics parameters of 5-FU. The determination was performed on Venusil ASB C<sub>18</sub> with mobile phase consisted of acetonitrile-0.05% formic acid (22:78) for Bes/5-FU, methanol-water (5:95) for 5-FU at the flow rate of 1 ml/min. The detection wavelength was set at 262.7 nm for Bes/5-FU and 266 nm for 5-FU. The column temperature was 25 °C, and sample size was 30 μl for Bes/5-FU and 20 μl for 5-FU. RESULTS: Bes/5-FU had been metabolized completely 2 h after medication. The  $t_{1/2}$  was (0.14 ± 0.04) h, MRT<sub>0-10h</sub> was (0.17 ± 0.04) h, AUC<sub>0-10h</sub> was (17.73 ± 6.27) μg·h/ml, AUC<sub>0-∞</sub> was (17.78 ± 6.31) μg·h/ml for 5-FU. CONCLUSIONS: The method can detect plasma concentration of Bes/5-FU and its metabolite 5-FU in rats rapidly and accurately. Bes/5-FU is metabolized as 5-FU rapidly *in vivo*.

**KEYWORDS** Bestatin/5-Fluorouracil; HPLC; Rats; Pharmacokinetics

## 4 结语

综上所述, PdCl<sub>2</sub> 与 N-甲基亚胺二乙酸组成的原位催化体系能在水和异丙醇的混合溶剂中有效催化邻溴苯腈与三甲氧基(对甲苯基)硅烷的偶联反应, 合成目标化合物。水和异丙醇的混合溶剂反应体系与纯有机溶剂反应体系相比, 减少了有机溶剂的用量, 降低了对环境的污染和生产成本; 并且本文的合成方法操作简单、绿色环保、催化剂价格便宜、无毒性、产物易于分离纯化, 是一条适宜工业化生产需求的合成路线。

## 参考文献

- [1] 高迎春, 庄红林, 李香梅. 沙坦类药物的发展及市场状况[J]. 河北化工, 2011, 34(3): 39.
- [2] 杨万兴, 温悦, 舒玲玲. “沙坦”类药物研究进展[J]. 中国药房, 2001, 12(8): 497.

Δ 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(No. ZR2011HQ032)

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 抗肿瘤药物的基础与临床研究。电话: 0532-82913098。E-mail: jingbf178@sina.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0532-82911277。E-mail: sz\_guo@tom.com

- [3] Carini DJ, Dunea JV, Aldrich PE, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of n-(biphenylmethyl)imidazole as potent, orally active antihypertensives[J]. *J Med Chem*, 1991, 34(8): 2525.
- [4] Sain B, Sandhu JS. A facile one-pot synthesis of unsymmetrical biaryl-2-carbonitril by novel reaction of ylidenemalonitriles with dienamines[J]. *J Org Chem*, 1990, 55(8): 2545.
- [5] Qian HX, Peng XH, Wu XR. An efficient preparation for 2-cyano-4'-methylbiphenyl in toluene-tetrahydrofuran solvents over transition-metal catalysts[J]. *Asian J Chem*, 2010, 22(8): 6341.
- [6] 李有桂, 吴祥瑞, 何伟. 2-氰基-4'-甲基联苯的合成研究[J]. 化学研究与应用, 2010, 22(7): 948.
- [7] 张卫军, 吴运东, 刘西洋, 等. MnCl<sub>2</sub> 催化交叉偶联合成沙坦联苯的工艺改进[J]. 合成化学, 2009, 17(3): 388.

(收稿日期: 2014-07-29 修回日期: 2014-11-04)

(编辑: 邹丽娟)