

Recent Progress in Preparation of *S*-Pantoprazole

Ting Wang^{1,2}, Yinfeng Zeng¹, Lijun Peng³, Hongdan Wang³, Jin Zhu¹, Qingfei Huang^{1,3*}, Qiwei Wang^{1,3}

¹Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu Sichuan

²Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing,

³Changzhou Institute of Chemical Research, Changzhou Jiangsu

Email: qfhuang@cioc.ac.cn

Received: Dec. 2nd, 2015; accepted: Dec. 25th, 2015; published: Dec. 28th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Pantoprazole is one of the blockbuster gastric proton pump inhibitors (PPIs). The clinical study showed that *S*-pantoprazole provides better acid control, higher bio-availability and lower side effects compared to the racemic pantoprazole and *R*-pantoprazole. It is reported that the optical pure *S*-pantoprazole could be prepared by chiral resolution and catalytic asymmetric oxidation. This review briefly described the development of the preparation method for the optically pure *S*-pantoprazole.

Keywords

Pantoprazole, Chiral Resolution, Asymmetric Oxidation

S-泮托拉唑的研究进展

王 婷^{1,2}, 曾银凤¹, 彭丽君³, 王红丹³, 朱 槿¹, 黄晴菲^{1,3*}, 王启卫^{1,3}

¹中国科学院成都有机化学研究所, 四川 成都

²中国科学院大学, 北京

³常州化学研究所, 江苏 常州

Email: qfhuang@cioc.ac.cn

收稿日期：2015年12月2日；录用日期：2015年12月25日；发布日期：2015年12月28日

摘要

泮托拉唑是一种抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂。临床研究表明，与消旋体及其对映体相比，*S*-泮托拉唑抑酸效果好，生物利用度高，毒副作用低。目前报道的制备*S*-泮托拉唑的方法主要是手性拆分和不对称氧化。本文简要概述了*S*-泮托拉唑的制备研究状况。

关键词

泮托拉唑，手性拆分，不对称氧化

1. 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)，是二十多年来临床应用广泛、疗效较好的药物，主要用于治疗酸相关性疾病。PPIs 与以往临床应用的抑制胃酸药物如组胺 H₂ 受体拮抗剂相比，其抑酸作用强、起效快，治愈率高，这类药物可高效、快速地抑制胃酸分泌和清除幽门螺杆菌，广泛用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎和卓-艾综合征等疾病的治疗[1][2]。目前，已上市的 PPIs 主要有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。各种 PPIs 的结构类似，都是在苯并咪唑环上进行结构衍生，即在苯环和吡啶环进行不同基团修饰。

S-泮托拉唑(*S*-pantoprazole, Scheme 1)化学名为(*S*)-5-二氟甲氧基-2-[[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)-甲基]亚磺酰基]-1*H*-苯并咪唑，是一种抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂，临床主要用于治疗胃溃疡和十二指肠溃疡等消化性系统疾病。研究表明，(*S*)-构型的泮托拉唑同消旋体泮托拉唑以及(*R*)-构型的泮托拉唑相比较，其疗效更好，抑酸作用强，生物利用度高，毒副作用低[3]-[7]。

目前报道的制备 *S*-泮托拉唑主要有两种方法：(1) 对消旋体进行手性拆分；(2) 对前手性硫醚进行不对称氧化，使用这两种方法都可以获得单一对映体或富含单一对映体的产物。本文对 *S*-泮托拉唑的制备研究现状进行了概述。

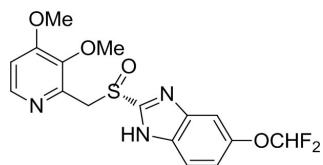
2. 拆分法制备 *S*-泮托拉唑

1992年，Kohl B.等人[8]报道了消旋体泮托拉唑钠盐与天然手性源(+)-葑醇的衍生物——葑基氯甲醚反应，合成出甲氧基位于5或6位的(+)-二氟甲氧基-2-[[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)-甲基]亚磺酰基]-1-[(+)甲氧基-葑基]-苯并咪唑，将所得到的非对映异构体经硅胶柱层析提纯、分步结晶后，再经水解得到(*S*)-泮托拉唑， $[\alpha]_D^{22} = -144.4^\circ$ ($C = 0.5$ ，乙腈/甲醇 = 1:1)，见(Scheme 2)。

2008年，山东新时代药业有限公司[9]公开了一种通过拆分消旋体的方法获得 *S*-泮托拉唑的技术(Scheme 3)。他们采用手性拆分试剂 *S*-1,1,2-三苯基-1,2-乙二醇，与消旋泮托拉唑在合适的溶剂中反应，过滤出生成的 *S*-泮托拉唑。*S*-1,1,2-三苯基-1,2-乙二醇复合物沉淀，该复合物沉淀经过酸碱作用，得到中性的 *S*-泮托拉唑，该方法拆分收率高达38%，产品单一异构体比例高达99%或以上，工艺简单。

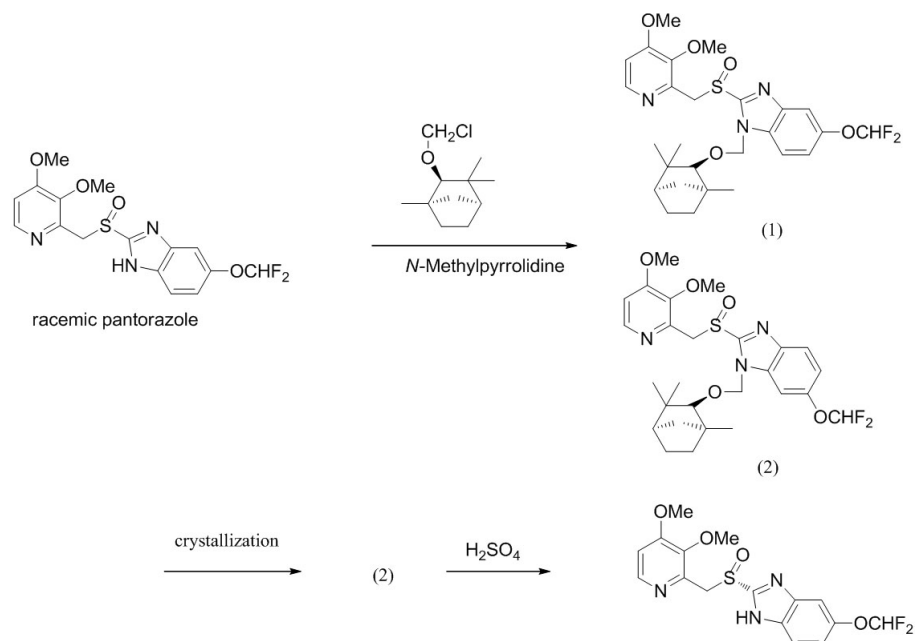
2008年，陕西新安医药科技有限公司[10]以联二萘酚化合物为包结主体，以外消旋的泮托拉唑为客体，采用包结拆分的方法制得对映选择性高达98.8%的 *S*-泮托拉唑(Scheme 4)。

2011年，专利 WO2011042910A2 [11]描述了一种用手性拆分剂 *R*-BNPPA 拆分消旋泮托拉唑获得 *S*-泮托拉唑的方法(Scheme 5)，在苯和环己烷按一定比例混合的溶剂中，消旋的泮托拉唑与手性 *R*-BNPPA

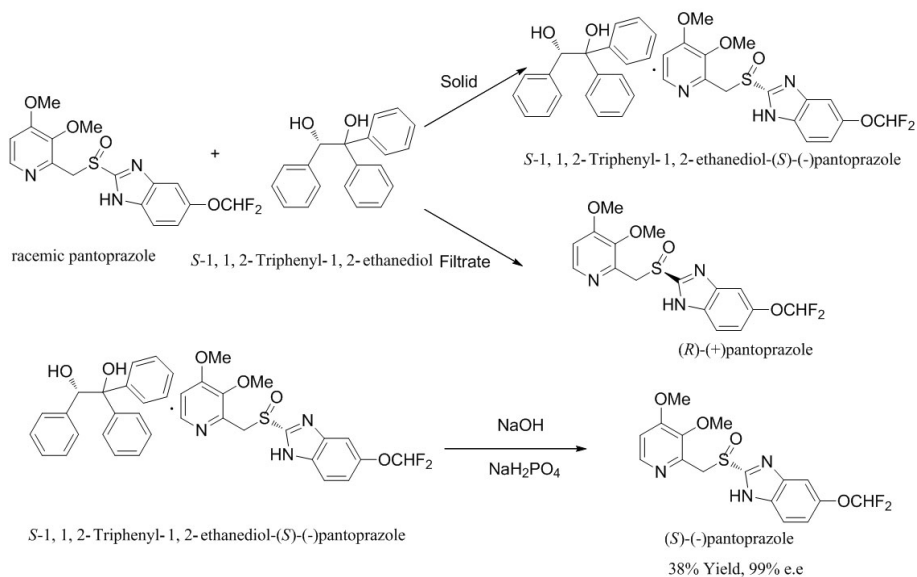


S-Pantoprazole

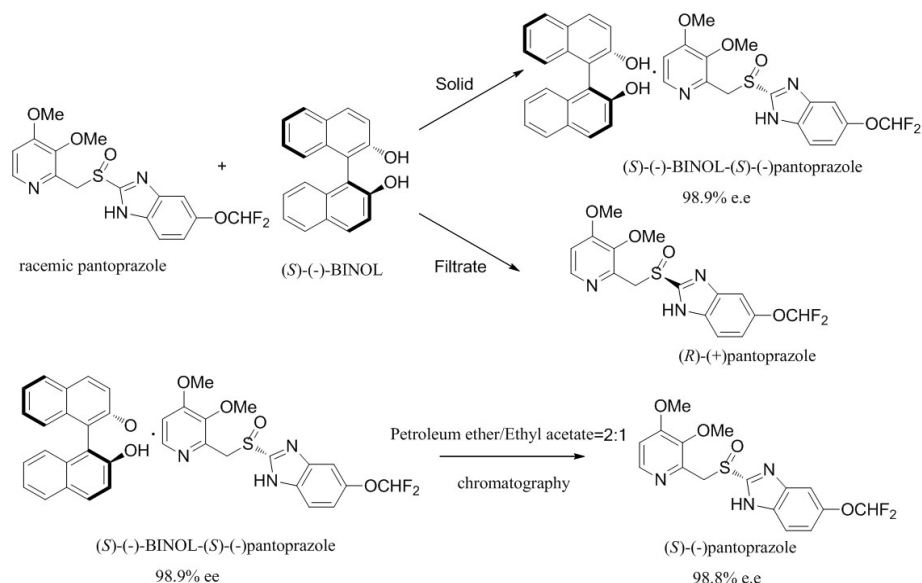
Scheme 1. S-泮托拉唑
Scheme 1. S-Pantoprazole



Scheme 2. Resolution of pantoprazole with fenchyl alcohol derivatives
Scheme 2. 萜醇衍生物拆分泮托拉唑

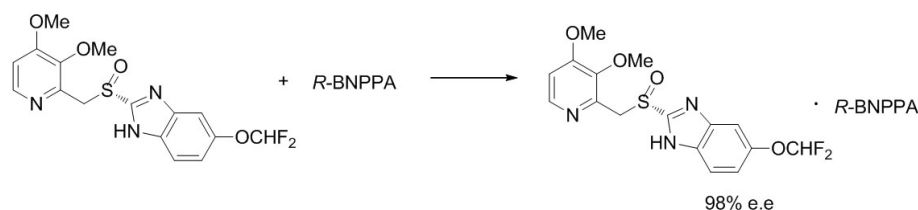


Scheme 3. Resolution of pantoprazole with S-1, 1, 2-Triphenyl-1, 2-ethanediol
Scheme 3. S-1,1,2-三苯基-1,2-乙二醇拆分泮托拉唑



Scheme 4. Resolution of pantoprazole with BINOL

Scheme 4. 联二萘酚拆分泮托拉唑



Scheme 5. Resolution of pantoprazole with chiral R-BNPPA

Scheme 5. 手性 R-BNPPA 拆分消旋泮托拉唑

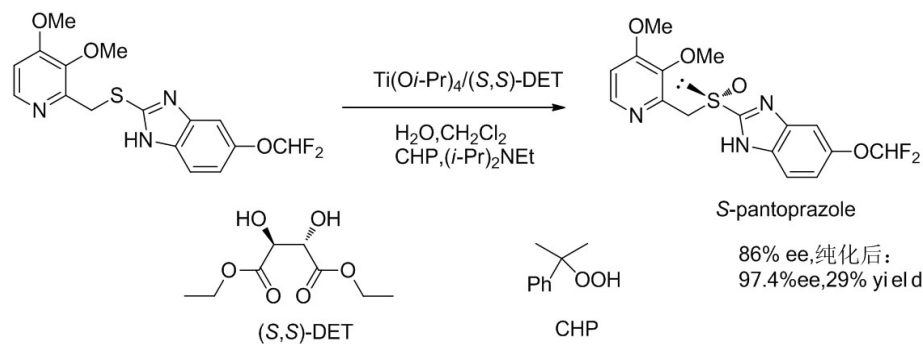
反应生成非对映异构体复合物，其手性纯度高达 98%。对此复合物进行部分重结晶，从而获得 *S*-泮托拉唑。*R*-BNPPA 的复合物。然后将分离出来的异构体在乙酸乙酯和水的混合溶剂中用碱解离得到 *S*-泮托拉唑。

3. 不对称氧化

S-泮托拉唑属于手性亚砷类化合物，其手性中心是亚砷基团的硫原子。目前报道的构建手性亚砷的方法主要有：(1) 手性亚磺酰衍生物的亲核取代[12]；(2) 硫醚的不对称氧化，包括酶催化氧化[13]、硫醚的非对映选择性氧化[14]、手性氧化剂对映选择性氧化[15]、手性金属络合物催化的潜手性硫醚不对称氧化[16]。以上所述的手性亚砷的制备方法，除了酶催化氧化硫醚和金属催化剂催化的硫醚不对称氧化之外，其他方法需要化学计量的手性助剂。迄今为止，制备具有光学活性的亚砷，最有效、最经济的方法是对映选择性的催化氧化硫醚，而各种酶和各类手性金属催化剂因其具有高效的催化作用，一直得到人们的关注。通过对泮托拉唑前体硫醚的不对称催化氧化获得单一构型的泮托拉唑是效率最高、最经济的方法。

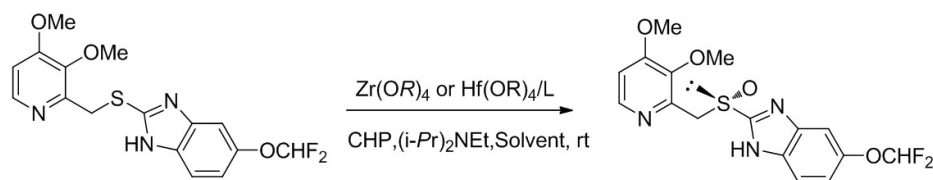
1996 年，Larsson 等[17]以 Kagan 体系(Ti(O-*i*Pr)₄/(*S,S*)-DET/H₂O = 1/2/1(摩尔比)，在一个当量的金属钛手性络合物存在下，用叔丁基过氧化氢作氧化剂[18] [19]为基础，在反应体系中加入适量的碱，大大提高了反应效果。将该体系用于制备 *S*-泮托拉唑时(Scheme 6)，得到化学含量为 89%，光学纯度为 86%的亚砷粗产物，经过一定的后处理和重结晶步骤后对映体过量能够达到 97.4%。

2003 年，Kohl, B. *et al.* [18]报道了一种利用手性锆络合物或手性钪络合物制备 *S*-泮托拉唑的新方法，获得了光学纯度大于 90%的 *S*-泮托拉唑(Scheme 7)。他们用(+)-*L*-酒石酸衍生物作为手性配体，异丙苯过



Scheme 6. Preparation of *S*-pantoprazole with chiral Titanium complexes

Scheme 6. 手性钛络合物制备 *S*-泮托拉唑



R: isopropyl group, n-propyl, ethoxy group

Ligand: (+)-L-酒石酸衍生物

如 (+)-L-酒石酸双(N,N-二甲基酰胺)、

(+)-L-酒石酸双(N-吡咯烷酰胺)等

Solvent: Toluene, Methyl isobutyl ketone

S-pantoprazole

>95% ee, 65-80% yield

Scheme 7. Preparation of *S*-pantoprazole with chiral Zirconium or Hafnium complexes

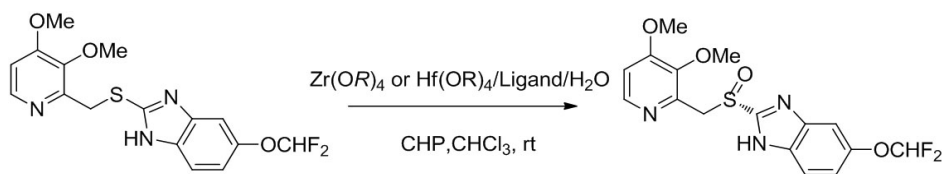
Scheme 7. 手性锆络合物或手性铪络合物制备 *S*-泮托拉唑

氧化氢作为氧化剂，使用金属锆络合物，在室温下进行反应，加入三乙胺或者 *N,N'*-二异丙基乙胺，得到对映选择性大于 95% 的 *S*-泮托拉唑。

2007 年，沈阳药科大学^[19]在专利 CN 200710010273.4 中报道了一种在手性氨基醇和烷氧基钛或烷氧基锆化合物存在下催化氧化相应前手性硫醚化合物得到单一对映体或对映体富集形式的手性亚砜类质子泵抑制剂，包括 *S*-泮托拉唑的合成方法(Scheme 8)。此方法用到了一种新颖的手性氨基醇配体(如 *S*-2-氨基丙醇、*S*-2-氨基-1-丁醇、*S*-苯甘氨酸等)，可得到光学纯度大于 90% 的 *S*-泮托拉唑，经过结晶纯化可使光学纯度达到 97% 以上。

2008 年，Emcure House^[20]报道了一种用手性氮氧丙烷作为氧化剂，在合适的溶剂和碱的条件下，选择性的氧化硫醚制备手性亚砜的方法。该方法指出，针对具有不同官能团的前手性硫醚需用不同溶剂条件，需使用特定的碱以及特定的氧化剂。在异丙醇中，用特定碱 1,8-二氮双环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)，氧化剂为((*R*)-(-)-樟脑磺酰基)氮氧环丙烷，氧化泮托拉唑硫醚，经过一定的纯化后处理，可以得到 98.62% 的对映体过量的 *S*-泮托拉唑(Scheme 9)。

2008 年，中科院上海有机所姜标等^[21]，通过对 Rosini 用于苯基甲基硫醚不对称催化氧化的 (1*R*,2*R*)-1,2-二苯基乙二醇-钛体系进行改进，实现了对 *S*-泮托拉唑等其他质子泵抑制剂的不对称氧化合成(Scheme 10)。该小组首先对各种苯环邻位取代的(1*R*,2*R*)-1,2-二苯基乙二醇配体进行了系统的筛选，发现当该手性二醇配体的苯环上 2-位被溴原子取代时效果最好。再对溶剂、温度、时间、氧化剂等进行优化。在 -20°C，0.5% 的催化剂存在下，不加入有机碱，用 2 当量的 70% 的 TBHP 作氧化剂，在甲苯溶剂中将



R: isopropyl group, n-propyl, ethoxy group

Ligand: Chiral amino alcohols, S-2-Alaninol

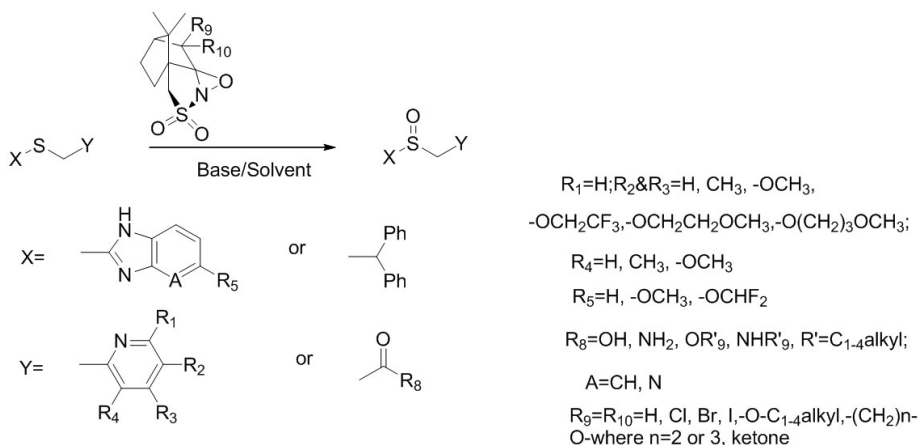
S-2-amino-1-butanol, S-Phenylglycinol

S-pantoprazole

>90% ee, 55% yield

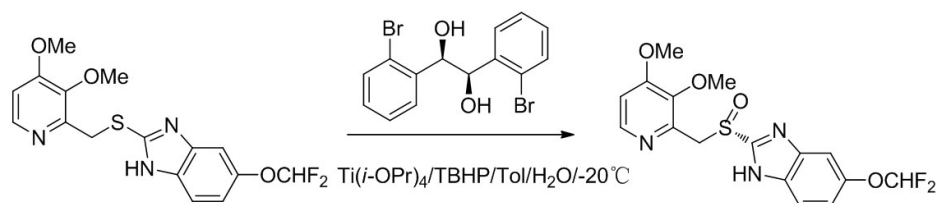
Scheme 8. Preparation of *S*-pantoprazole with chiral amino alcohols

Scheme 8. 手性氨基醇制备 *S*-泮托拉唑



Scheme 9. Preparation of *S*-pantoprazole with chiral nitrogen oxygen propane

Scheme 9. 手性氮氧丙烷制备 *S*-泮托拉唑



S-pantoprazole

92% ee, 90% yield

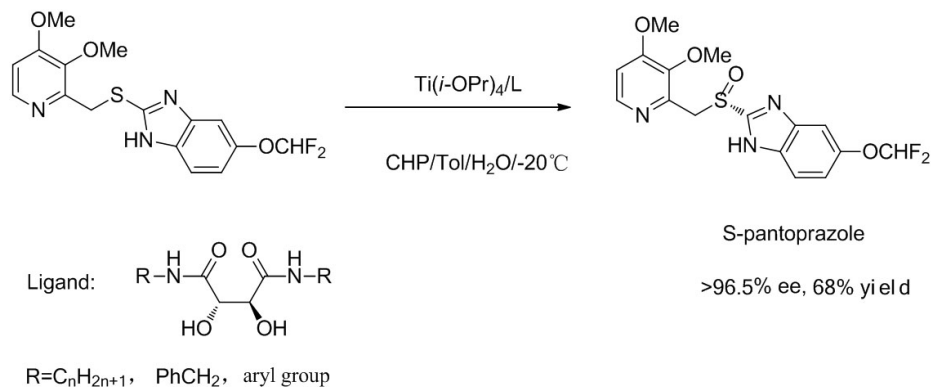
Scheme 10. Preparation of *S*-pantoprazole with (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane glycol-Titanium system

Scheme 10. (1*R*,2*R*)-1,2-二苯基乙二醇-钛体系制备 *S*-泮托拉唑

泮托拉唑硫醚前体氧化 24 小时，对映体过量可达 92%，产率 90%。

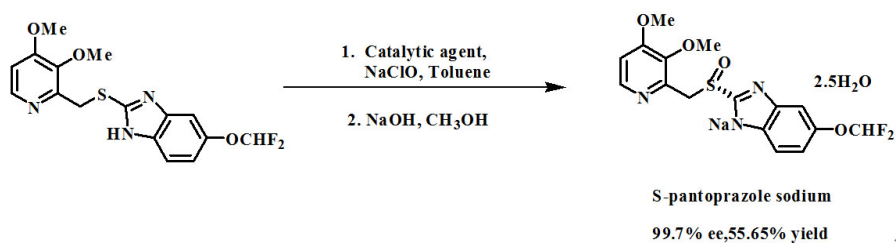
邓金根等^{[22]-[24]}发展了一种用于不对称催化氧化制备手性亚砜类产品的有效方法。2009 年，其报道了以四异丙基钛酸酯和酒石酸正丙酰胺形成的手性络合物，用枯烯酸过氧化氢作氧化剂氧化前手性泮托拉唑硫醚，其对映选择性只有 70%。之后邓金根小组先后报道了以一系列酒石酸酰胺为配体，不对称氧化泮托拉唑硫醚，可得到对映选择性达到 96.5% 以上的(*S*)-泮托拉唑(Scheme 11)。

2014 年，卢进城^[25]报道了对(*S*)-泮托拉唑钠的不对称氧化合成工艺的改进(Scheme 12)，用(1*S*,2*S*)-(+)-2-氨基环己烷二酸盐与 Mo-HTC 钼离子与对甲苯磺酸根预柱撑的镁铝类水滑石进行离子交换



Scheme 11. Preparation of *S*-pantoprazole with chiral Titanium complexes

Scheme 11. 手性钛络合物制备 *S*-泮托拉唑



Scheme 12. Preparation of *S*-pantoprazole sodium with catalytic asymmetric oxidation

Scheme 12. (*S*)-泮托拉唑钠的不对称氧化合成

而得到催化体系，替代了酒石酸/异丙酸钛，使催化活性更高，用次氯酸钠氧化制备泮托拉唑，进而将其制备成 *S*-泮托拉唑钠盐，其对映选择性高达 99.7%。

4. 结语

(*S*)-泮托拉唑的制备经过二十多年的探索与研究，已经取得了很大的发展。通过手性拆分的方法获得光学纯的泮托拉唑是一种比较有效、快速的方法。但此方法具有很多不可避免的缺点：操作复杂、产率不高、理论产率最高只能达到 50%，分离步骤复杂繁琐，分离出来的相反异构体回收循环使用困难而形成浪费。

随着不对称催化技术的发展，多种手性金属络合物催化剂被应用于(*S*)-泮托拉唑的制备，包括手性钛络合物、手性锆络合物和手性钪络合物等。相对而言，手性钛络合物的研究较为深入。

总之，目前对于 *S*-泮托拉唑的制备技术，特别是不对称催化氧化制备技术已经取得了突破性成果，实现了大规模制备。但目前使用的手性金属络合物和手性配体仍有一些不足之处，如环境污染，可重复使用率低，价格昂贵等。因此，寻找高效、绿色、环保且经济实用的催化体系进行泮托拉唑硫醚的不对

基金项目

常州市应用基础研究计划项目。

参考文献 (References)

- [1] 宋伟国, 夏艳. 质子泵抑制剂研究进展[J]. 中国药业, 2011, 20(9): 80-82.
- [2] Mullin, J.M., Gabello, M., Murray, L.J., *et al.* (2009) Proton Pump Inhibitors: Actions and Reactions. *Drug Discovery Today*, **14**, 648-660.

- [3] Gray, N.M. and Mass, M. (1999) Methods and Compositions for Treating Gastric Disorders Using Optically Pure (-) Pantoprazole. US Patent 5888535.
- [4] Cao, H., Wang, M.W., Sun, L.X., *et al.* (2005) Pharmacodynamic Comparison of Pantoprazole Enantiomers: Inhibition of Acid-Related Lesions and Acid Secretion in Rats and Guinea-Pigs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **57**, 923-927. <http://dx.doi.org/10.1211/0022357056361>
- [5] Cao, H., Wang, M.W., Jia, J.H., *et al.* (2004) Comparison of the Effects of Pantoprazole Enantiomers on Gastric Mucosal Lesions and Gastric Epithelial Cells in Rats. *Journal of Health Science*, **50**, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1248/jhs.50.1>
- [6] 魏云, 唐映红, 吉兰, 等. 泮托拉唑钠抗胃溃疡药理研究[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(3): 116-118.
- [7] Konstanz, R., Leinfelden-Echterdingen, I.A.K., Radolfzell, M.S., *et al.* (2011) Dosage Form Containing (S)-Pantoprazole as Active Ingredient. US Patent 20110171303A1.
- [8] Bernhard, K. and Jorg, S.-B. Separation of Enantiomers. DE4035455.
- [9] 赵志全. S-泮托拉唑及盐的新制备方法[P]. 中国专利, CN200810110447. 2008-09.
- [10] 苏晓霞. 光学纯泮托拉唑的制备方法[P]. 中国专利, CN200810150111. 2009-01-14.
- [11] Bandi, P.R., Rapolu, R.R., Rapolu, R.R., Dasari, R.R., Bandi, V.K. and Ayalasomayajula, S.S. (2014) Optical Resolution of Substituted 2-(2-Pyridinylmethylsulphonyl)-1H-benzimidazoles. Patent No. WO2011042910A2.
- [12] Maria, A.M., Capozzi, C.C., Giuseppe, F., Francesco, N. and Paolo, T. (1999) Enantioselective Catalytic Oxidation of (Arylthio)-or (Alkylthio)methylphosphonates as a Route to Enantiomeric Pure Aryl Alkyl or Dialkyl Sulfoxides. *The Journal of the American Chemical Society*, **121**, 4708-4709. <http://dx.doi.org/10.1021/ja982836w>
- [13] Holland, H.L. (2001) Biotransformation of Organic Sulfides. *Natural Product Reports*, **18**, 171-181. <http://dx.doi.org/10.1039/b002681f>
- [14] Hoveyda, A.H., Evans, D.A. and Fu, G. (1993) Substrate-Directable Chemical Reactions. *Chemical Reviews*, **93**, 1307-1370. <http://dx.doi.org/10.1021/cr00020a002>
- [15] Adam, W., Korb, M.N. and Roschmann, K.J. (1998) Titanium-Catalyzed Asymmetric Sulfoxidation of Alkyl Aryl Sulfides with Optically Active Hydroperoxides. *The Journal of Organic Chemistry*, **63**, 3423-3428. <http://dx.doi.org/10.1021/jo980243y>
- [16] Schenk, W.A. (1997) Synthesis of (R)-Sulforaphane Using [CpRu(R, R)-CHIRAPHOS]⁺ as Chiral Auxiliary. *Chemistry—A European Journal*, **3**, 713-716. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.19970030510>
- [17] Larsson, E.M., Stenhede, U.J., Sorensen, H., von Unge, P.O.S. and Cotton, H.K. (1996) Patent No. WO 9602535.
- [18] Kohl, B., Muller, B. and Steffen, R. (2006) Process for Preparing (S)-Pantoprazole. US Patent No. 20060167262A1.
- [19] 王庆和, 程卯生. 手性亚砷类化合物的制备方法[P]. 中国专利, 200710010273.4, 2012.
- [20] Moreshwar, G.M., Sudarshan, M.G., Dagesing, M.R., Ramanlal, M.S., Keshav, G.M., Ramsing, R.M. and Sadashiv, G.P. (2008) A Process of Sulfoxidation of Biologically Active Compounds. Patent No. WO 2008152462A1.
- [21] Jiang, B., Zhao, X.L., Dong, J.J. and Wang, W.J. (2009) Catalytic Asymmetric Oxidation of Heteroaromatic Sulfides with *tert*-Butyl by Droperoxide Catalyzed by a Titanium Complex with a New Chiral 1,2-Diphenylethane-1,2-diol Ligand. *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 987-991. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200801139>
- [22] Liao, J., Tian, T., Huan, Q.F., Deng, J.G. and Zhu, J. (2009) Process for Preparing Sulfoxide Compounds. Patent No. WO 2009114981.
- [23] Che, G.Y., Xiang, J., Tian, T., Huang, Q.F., Cun, L.F., Liao, J., Wang, Q.W., Zhu, J. and Deng, J.G. (2012) Catalytic Asymmetric Oxidation of 1H-Benzimidazolyl Pyridinylmethyl Sulfides with Cumene Hydroperoxide Catalyzed by Titanium Complex with (S,S)-N,N'-Dibenzyl Tartramide Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 457-460. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.03.017>
- [24] 曾银凤, 黄晴菲, 邹胜, 向静, 朱槿, 邓金根, 王启卫. 不对称催化氧化制备(S)-泮托拉唑[J]. 合成化学, 2013, 21(5): 627-629.
- [25] 卢进城. S-泮托拉唑钠的合成工艺改进[J]. 药学研究, 2014, 33(10): 617-618.