

文章编号: 1000-5862(2017)05-0507-03

莫西沙星侧链合成方法改进

喻理德¹, 徐其雄², 王 星¹

(1. 江西中医药大学药物设计合成中心, 江西 南昌 330004;

2. 南昌森腾医药生物科技有限公司, 江西 南昌 330012)

摘要: 以2,3-吡啶二羧酸为原料, 经过环合、催化氢化、拆分、消旋、化学还原、脱苄基等反应步骤, 合成得到莫西沙星侧链。该合成线路比现有常规合成路线污染小, 收率较高。

关键词: 莫西沙星侧链; 合成方法; 改进

中图分类号: TQ 463.53 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2017.05.11

0 引言

盐酸莫西沙星是德国 Bayer 公司研发的新型 8-甲氧基氟喹诺酮类第四代抗菌药人工合成的喹诺酮类抗菌药^[1-5], 是一类较新的抗菌药, 具有抗菌性强、抗菌谱广、不易产生耐药性并对常见耐药菌有

效、半衰期长、不良反应少等优点。莫西沙星剂型较多, 市场用量大, 前景广阔。其合成难点在于侧链合成工艺复杂, 操作步骤多, 收率不高^[6-7]。目前常用合成线路^[8]见图 1。

本文对莫西沙星侧链的合成线路提出了较大改进, 收率有较大提高。其反应合成线路见图 2。

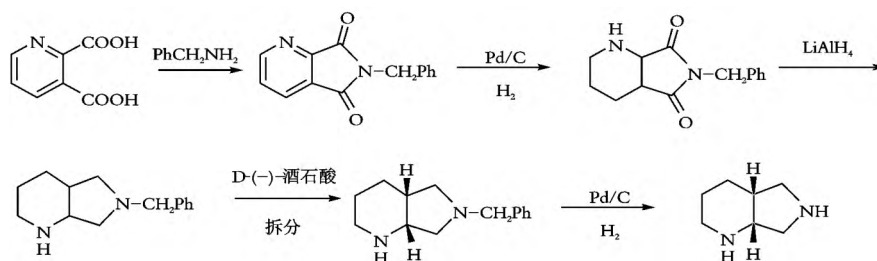


图 1 中间体 1 的常用合成线路

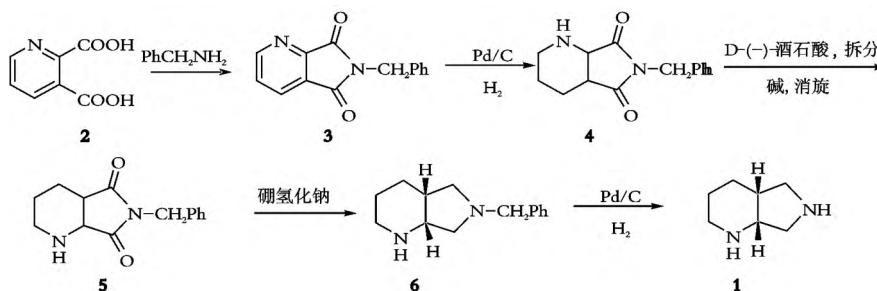


图 2 中间体 1 的改进合成线路

1 实验部分

1.1 反应仪器及试剂

Agilent 液相色谱仪, WR-2 微机熔点测定仪(上

海笛柏, 温度计未校正), Bruker-Avance DPX 400 MHz 核磁共振仪(瑞士); 岛津 LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津)。试剂均为市售分析纯。

1.2 6-苄基吡咯并[3,4-b]吡啶-5,7-二酮(3)的合成
在烧瓶中加入 120 g 2,3-吡啶二羧酸, 110 g 醋

收稿日期: 2016-12-06

基金项目: 国家自然科学基金(81360629)和江西中医药大学自然科学基金(2012ZR030)资助项目。

作者简介: 喻理德(1966-), 男, 江西南昌人, 副教授, 主要从事药物及中间体合成研究。E-mail: 414872873@qq.com

酸酐,搅拌加热升温,固体逐渐溶解,当内温达 92 ℃ 时,固体全部溶解,控制温度在 92 ~ 95 ℃ 反应 2 ~ 3 h,至 2,3-吡啶二羧酸的含量 $\leq 0.1\%$ (HPLC). 反应毕,降温至 50 ~ 60 ℃,减压蒸至馏分很小,升温至 80 ~ 85 ℃ (外温不超过 100 ℃),继续减压蒸至无馏分流出,降温至 50 ~ 60 ℃,加入甲苯 40 g,搅拌升温,减压蒸甲苯至干,再用 40 g 甲苯同法夹带 1 次,蒸毕,加入甲苯 169 g,加热至 40 ~ 50 ℃ 搅拌均匀,降温至 30 ~ 40 ℃ 后缓慢滴加苄胺 92.3 g,滴加过程控制温度不超过 55 ℃,2 h 内滴完,滴毕,在 40 ~ 50 ℃ 下反应 3 ~ 4 h,至 2,3-吡啶二羧酸酐含量 $\leq 0.1\%$ (HPLC). 反应毕,水浴加热,控制外温 85 ℃ 减压蒸干,残余物加入 110 g 醋酸酐,搅拌加热升温,控制温度 92 ~ 95 ℃ 反应 1 ~ 2 h,至有固体析出,继续搅拌反应 1 ~ 2 h 至开环物含量 $\leq 0.1\%$ (HPLC). 反应毕,降温至 50 ~ 60 ℃ 减压蒸至馏分很小,再升温至 80 ~ 85 ℃ (外温不超过 100 ℃),继续减压蒸至无馏分流出,降至室温,加入 200 mL 95% 的乙醇,降温至 0 ℃ 左右搅拌 5 h,过滤,滤饼用 5 ℃ 的 95% 乙醇洗涤 3 次 (28 mL \times 3),抽干,真空干燥得类白色固体 150 g,收率 88% ~ 90%,m. p.: 163 ~ 165 ℃,HPLC 含量 $\geq 97\%$.

1.3 6-苄基-六氢-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-5,7-二酮(4)的合成

在高压釜中加入甲苯 400 mL、胺化物 100 g、10% Pd/C 5 g,氮气加压至 5 kg \cdot cm²,保持 30 min,检测高压釜不泄漏,氮气置换 3 次,氢气置换 3 次,开动搅拌 (200 r \cdot min⁻¹),用氢气加压至 20 kg \cdot cm²,关氢气,升温至约 90 ℃ (87 ~ 93 ℃),温度稳定后补氢至 30 kg \cdot cm²,搅拌氢化至压力降至 20 ~ 25 kg \cdot cm²,补氢至压力 35 ~ 40 kg \cdot cm²,如此补氢氢化至不吸氢为止,继续在 87 ~ 93 ℃ 搅拌 2 h,氢化毕,降温至 20 ~ 25 ℃,氮气压滤,用 5 g 甲苯漂洗 Pd/C 1 次, Pd/C 回收套用,滤液水浴加热,减压回收甲苯至干,降温至室温,加异丙醇 200 L,加热至 50 ~ 60 ℃ 搅拌溶清,降温至 -5 ~ 0 ℃ 结晶 6 h,过滤,滤饼用冷异丙醇漂洗 2 次 (10 g \times 2),抽干,真空干燥得氢化物 82 ~ 87 g,收率 80% ~ 85%,m. p.: 60 ~ 62 ℃,HPLC 纯度 $\geq 98\%$.

异丙醇母液减压回收异丙醇,残余物加 2 倍量异丙醇同法结晶可得部分氢化物.

1.4 (S,S)-6-苄基-六氢-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-5,7-二酮(5)的合成

在反应瓶中加入 620 g 纯化水和 22.1 g D-(-)-酒石酸,搅拌控温 19 ~ 21 ℃ 溶清,加入经粉碎的氢化物 80 g,搅拌溶清,控温 19 ~ 21 ℃ 加入于 11.3 g D-(-)-酒石酸溶于 20 g 纯化水的溶液(溶

液温度 25 ~ 30 ℃),加毕,搅拌 30 s,体系如依然澄清,加入少量晶种,搅拌 3 次,静置析晶 3 h (如搅拌 30 s,体系变浑浊,不加晶种,立即静置析晶 3 h). 析晶毕,缓慢搅拌析晶 2 ~ 3 h,降温至 8 ℃,保持 7 ~ 9 ℃ 缓慢搅拌 2 h,过滤,用二氯甲烷漂洗 3 次 (20 g \times 3),抽干得酒石酸盐.

合并滤液及洗液,搅拌下加入固体碳酸氢钠进行游离(约用碳酸氢钠 26.8 g),调节 pH 值为 7 ~ 8,静置分层,水层用二氯甲烷 40 g \times 3 提取,合并有机层,用无水硫酸钠 8 g 干燥 5 h,过滤,滤液减压蒸干,得 48 g 固体,回收率 60%,HPLC 纯度 $\geq 99\%$,保留用于消旋.

将酒石酸盐投入 50 g 水中,搅拌下加入饱和碳酸氢钠水溶液进行游离(约用碳酸氢钠 14.5 g),调 pH 值为 7 ~ 8,用二氯甲烷 40 g \times 4 提取,合并有机层,用无水硫酸钠 5.5 g 干燥 5 h,过滤,滤液减压蒸干,得拆分物 26.5 ~ 28.0 g,收率 33% ~ 35%,HPLC 纯度 $\geq 98\%$.

回收固体 96 g (2 批) 投入 167 g 甲苯中,加入某碱 9 g,搅拌加热溶解,升温至 105 ℃ 回流 9 h,消旋毕,降温至室温,用水 70 g \times 4 洗涤,至某碱洗净,有机层水浴加热,减压回收甲苯至干,降温至室温,加异丙醇 126 g,加热至 50 ~ 60 ℃ 搅拌溶清,降温至 -5 ~ 0 ℃ 结晶 3 h,过滤,滤饼用冷异丙醇 20 g \times 2 漂洗,抽干,真空干燥得氢化物 48 ~ 54 g, HPLC 纯度 $\geq 99\%$,母液减压回收异丙醇至干,残留物可用异丙醇继续纯化.

1.5 (S,S)-6-苄基-八氢-吡咯并[3,4-*b*]吡啶(6)的合成

在氮气保护下,往反应瓶中加入乙二醇二甲醚 74 g,搅拌降温至 -5 ℃,分 3 批加入硼氢化钠 10.5 g,控制温度不超过 10 ℃,加毕,搅拌降温至 0 ℃;分 3 批加入无水三氯化铝 12.0 g,加毕,降温至 -5 ℃,滴加拆分物溶液 (17 g 拆分物溶于 15 g 乙二醇二甲醚,降至室温),控制温度不超过 10 ℃,2 ~ 3 h 加完,加毕,缓慢升温至室温搅拌 2 h,缓慢升温至 50 ℃ 保温 2 h,稳定后升温至 85 ℃,回流 5 h,回流毕,常压蒸出乙二醇二甲醚,当流出很小时,减压蒸馏至干,降温至室温,加入 30 g 甲苯搅拌均匀备用.

在反应瓶中加入 40.5 g 浓盐酸和 68 g 纯水,冷至 -5 ℃,滴加上述甲苯液,控制温度不超过 10 ℃,1 ~ 2 h 加完,加毕,升温至室温搅拌 2 h,保温毕,升温至 50 ℃ 保温 0.5 h,稳定后升温至 90 ℃,搅拌 1 ~ 2 h 至澄清,澄清后 90 ℃ 搅拌 2 h,降温至室温,静置分层,水层用甲苯 10 g \times 2 提取,甲苯层去回收甲苯,水层降温至 -5 ℃,用片碱调节 pH 值至 14,温度不超过 10 ℃,调毕,用甲苯 21 g \times 4 提取,合并

甲苯层,用4 g无水硫酸钠干燥5 h,过滤,减压蒸馏至干得淡黄色油状物13.5 g,收率90%,HPLC纯度 $\geq 98.3\%$,手性98.7%。

1.6 (S,S)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶的合成(1)^[9]

将上步合成的淡黄色油状物13.5 g加甲醇100 mL搅拌溶解,置高压釜中,加入10% Pd/C 2.5 kg,氮气加压至 $5\text{ kg}\cdot\text{cm}^2$,保持30 min,检测高压釜是否泄漏。若不泄漏,氮气置换3次,氢气置换3次,开动搅拌($200\text{ r}\cdot\text{min}^{-2}$),用氢气加压至 $20\text{ kg}\cdot\text{cm}^2$,关氢气,升温至约90℃(87~93℃),温度稳定后补氢至压力 $90\text{ kg}\cdot\text{cm}^2$,搅拌氢化,补氢氢化至不吸氢为止。继续在87~93℃搅拌2 h,氢化毕,降温至20~25℃,抽滤5 g,甲醇漂洗Pd/C 1次,Pd/C回收套用,滤液水浴加热,减压蒸干,残余物溶于50 mL水,用环己烷50 mL $\times 3$ 提取,合并环己烷层用水60 mL $\times 3$ 反提,合并水层。加入NaOH 4.5 g,用氯仿60 mL $\times 3$ 提取,合并氯仿层用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液减压蒸干,得浅黄色粘液7 g左右。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.40~1.45(m, 1H), 1.49~1.59(m, 1H), 1.70~1.74(m, 2H), 1.75~1.77(m, 1H), 2.00~2.10(s, 2H), 2.65(td, 1H), 2.80(d, 1H), 2.99~3.04(m, 4H), 3.19(t, 1H)。 ^1H NMR测试结果证实实验产物为目标产物。

2 结果讨论

2.1 利用消旋提高收率

常规方法在合成化合物4后,进行化学还原,然后拆分,得到化合物6的收率低于45%;本文在合成化合物4后,利用化合物4的结构特点,先拆分,再消旋,然后化学还原,化合物6的收率达80%以上。

2.2 用硼氢化钠做还原剂

本研究先拆分,再化学还原,减少了还原剂的用量,用硼氢化钠代替危险性高的氢化铝锂,用三氯化

铝作催化剂,比用硫酸作催化剂催化效果好,减少了环境污染^[7],提高了反应收率,降低了生产成本,反应条件更温和。

3 结论

本研究以2,3-吡啶二羧酸为原料,经过环合、催化氢化、拆分、消旋、化学还原、脱苄基等反应步骤,得到莫西沙星侧链。本研究优化了反应条件,特别是进行了消旋,极大地提高了反应收率。

4 参考文献

- [1] 张卫东. 一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法: CN 102399219A [P]. 2012-04-04.
- [2] Schaerrer A J. The expending role of fluoroquinolones [J]. Am J Med 2002, 113: 45-54.
- [3] Schmitz F J, Boss M, Mayr S. Propensity of fluoroquinolones with different moieties at position 8 to cause resistance development in clinical isolates of streptococcus pneumoniae [J]. Antimicrob Agents Chemother 2002, 45(9): 2666-2667.
- [4] Wakefield B. Fluorinated pharmaceuticals [J]. Pharmaceut Tech 2000, 74(1): 76-78.
- [5] Mather R, Karenchak I M, Romanowski E G. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics [J]. Am J Ophthalmol 2002, 133(4): 463-466.
- [6] 徐丹丹. 莫西沙星中间体的合成 [J]. 精细与专用化学品 2011, 19(1): 43-44.
- [7] 崔栋. 莫西沙星侧链的合成 [J]. 浙江化工 2013, 44(8): 5-9.
- [8] 郭勇. 一种莫西沙星中间体的制备方法: CN 103588772 A [P]. 2014-02-19.
- [9] 喻理德. 受体酪氨酸激酶抑制剂的合成 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2013, 37(2): 152-154.

The Improved Synthesis of Moxifloxacin Side Chain

YU Lide¹, XU Qixiong², WANG Xing¹

(1. Drug Design & Synthesis Center, Jiangxi Chinese Medicine University, Nanchang Jiangxi 330004, China;

2. Nanchang Certain Biological Technology Company Limited, Nanchang Jiangxi 330004, China)

Abstract: Moxifloxacin side chain is synthesized from 2,3-pyridinedicarboxylic acid as raw material, through cyclization, catalytic hydrogenation, resolution, racemization, chemical reduction, debenzylation. Compared with the existed synthesis routes, the improved synthesis has advantages of small pollution and high yield.

Key words: moxifloxacin side chain; synthesis; improvement

(责任编辑: 刘显亮)