

泊沙康唑的合成工艺优化

李瑶瑶

荆楚理工学院 448000

[摘要] 目的 对优化泊沙康唑的合成工艺进行研究。**方法** 所选择的起始原料为 1-[1-(溴甲基)乙烯基]-2,4-二氟苯, 通过酯化和还原以及在脂肪酶共同催化作用下立体选择性碘加成、乙酰化、水解以及对氯苯磺酰化等众多反应之后获得泊沙康唑。**结果** 此次通过优化合成工艺对泊沙康唑进行合成, 其总体收率为 28.3%。**结论** 通过本次研究的路线进行操作, 具有简单方便、收率高等优点, 比较适合进行工业化的生产。

[关键词] 泊沙康唑; 合成工艺; 优化

[中图分类号] R914.5

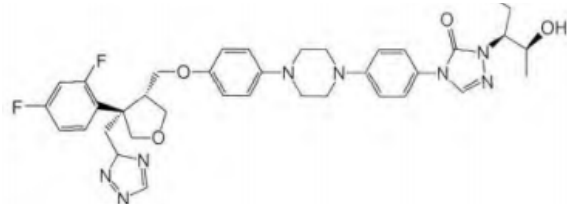
[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561 (2017) 07-002-02

[基金项目] 荆楚理工学院校级科研项目 (ZR201509)

目前, 耐药性真菌正在快速的传播, 并且导致真菌感染的疾病也日益增多, 这些疾病造成患者的死亡率持续上升, 因此, 对这类疾病进行控制和治疗成为了当前亟待解决的主要问题。三唑类药物主要对羊毛甾醇的底物进行作用, 并能够对 14 α -去甲基酶进行活性抑制, 以使羊毛甾醇在合成过程中受到阻碍, 这类药物已占领市场大部分份额, 但由于其抗菌谱较窄、存在一定的耐药性, 并且对真菌虽存在抗性, 但效果并不是很理想, 对药物功效的需求已日渐突出。

泊沙康唑 (posaconazole, POS) 是一种市场较为开阔的三唑类新型抵抗真菌类型的药物, 其抗菌谱较广、安全性较好、药效较为迅速, 并且耐药性较好, 特别是对一些耐药性较强的菌株, 效果非常明显, 其结构式参见图一以下将对其合成工艺进行综述^[1]。

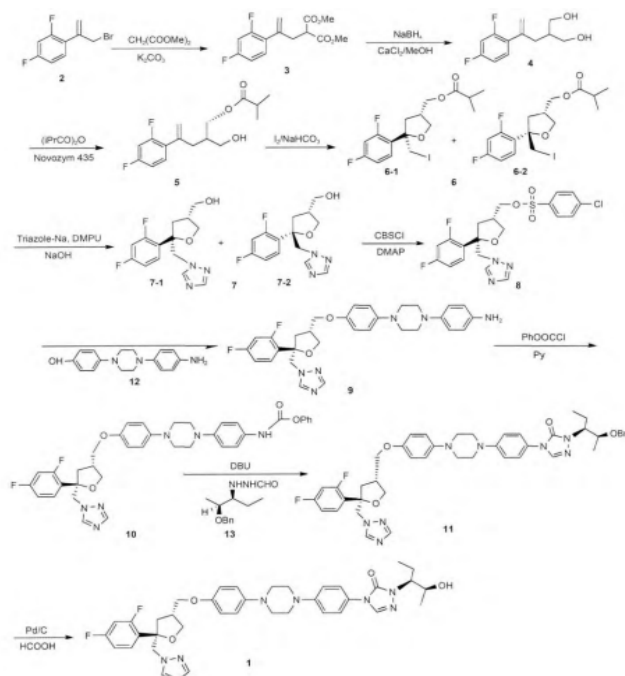


图一: 泊沙康唑 (posaconazole, POS) 结构式

泊沙康唑的手性中心主要有四个, 目前, 一般对其进行合成的方法非常有限, 并且主要都是采用汇聚式的方法进行合成的, 根据相关的报道结果显示, 已经公开成功的制备方法主要包括如下两种路线: 其一, 主要是以 1-氯代-2,4-二氟苯乙酮通过 Wittig 反应、亲核取代、Sharpless 环氧化、缩合以及还原等相关的 21 个步骤反应, 最终获得泊沙康唑; 其二, 主要是以 2-(2,4-二氟苯基)丙醇通过酯化、溴代、酶催化乙酰化以及碘加成等 17 个步骤的反应, 最后获得泊沙康唑, 通过这两种主要的合成工艺可以看出, 其中很多步骤都是通过柱层析的方法对中间体来进行分离纯化的, 这些方法都不便于进行工业化生产, 因此, 没有达到泊沙康唑合成工艺的优化标准^[2]。

本次研究主要是通过利用第二条路线, 来对其进行优化和改良, 具体的反应路线参见图二, 本次优化所选取的材料价格较为便宜, 并且很容易得到, 它就是 2,4-二氟苯乙酮通过格氏反应和脱水以及溴化得到 1-[1-(溴甲基)乙烯基]-2,4-二氟-苯 (化合物 2) 作为本次研究的起始原料, 通过和

二甲酯基还原反应和丙二酸二甲酯缩合之后得到中间体的化合物 4, 通过使用脂肪酶进行催化作用下做立体选择性的异丁酰化, 再通过碘加成, 并和三唑唑进行合并水解, 以及甲苯磺酰化操作流程后, 获得较为重要的中间体化合物 8. 然后通过中间体化合物 8 与 1-(4-羟基苯基)-4-(4-氨基苯基)哌嗪 (化合物 12) 通过亲核取代的方法得到化合物 9, 然后使之与氯甲酸本酯进行反应后得到化合物 10, 然后再同化合物 13 通过环合的方法得到化合物 11, 最后得到泊沙康唑 (即化合物 1)。本次合成路线并未采取柱层析的方法进行分离和纯化, 而是按照工业化的后处理方式以及反应条件进行操作的, 因此便于工业化生产^[3], 这种合成工艺的总收率可以达到 28.3%。



图二: 泊沙康唑的优化合成路线图

1 材料

仪器: YRT-3 熔点仪器; Varian INOVA-400 核磁共振仪器。
原料: 具体的原料参见表一

表一 泊沙康唑合成工艺原料

原料名称	制造商	含量	生产批号
1-[1-(溴甲基)乙烯基]-2,4-二氟-苯 (2)	天津诺维莱博科技有限公司	≥98.0%	201603101061
1-(4-羟基苯基)-4-(4-氨基苯基)哌嗪 (12)	天津诺维莱博科技有限公司	≥99.0%	201602276035
2-[(1S,2S)-1-乙基-2-(苄基)丙基]-甲酰胺肼 (13)	天津诺维莱博科技有限公司	≥98.0%	201604305319

2 方法与结果

2.1 方法

(1) 化合物 (3) 的合成方法

将 7.93g 的丙二酸二甲酯 (0.06mol) 与 8.28g 的碳酸钾 (0.06mol) 置于 60ml 的 DMF 中, 保持温度在 15℃ 左右, 加入 15.0g 的 1-[1-(溴甲基)乙基]-2,4-二氟-苯(2)(0.065mol), 并继续保持温度, 然后进行 2h 的搅拌。过滤, 然后对滤液进行收集, 使用 135ml 的甲苯对滤饼进行洗涤, 然后合并有基层, 加入 150ml 的水和 1.72g 的柠檬酸, 对其进行 1h 的搅拌, 然后分出有机层, 再加入氯化钠水溶液 (15%, 60ml), 进行 0.5h 的搅拌, 然后分出有机层和浓缩 (水分 < 0.5%), 得到目标物质, 通过测定, 其纯度为 96.1%, 收率为 84%。

(2) 化合物 (4) 的合成方法

经 31.23g 的氯化钙 (0.28mol) 分批次的置于 160ml 的甲醇之中, 进行 1h 的搅拌。冷却至 28℃ 左右, 加入 16.0g 的 (3) (0.056mol), 加入 10.6g 的硼氢化钠 (0.28mol), 共分 5 次加入, 控制温度在 23℃ 左右, 3h 内加完, 进行 2h 的搅拌, 继续控温。通过 2mol·L⁻¹ 的盐酸水溶液进行调节 pH (6~7), 继续控温, 再加入冰醋酸调节 pH (3~4), 继续控温, 再加入 65ml 水进行稀释, 加入 160ml 的甲苯, 进行 1h 的搅拌, 然后分层, 在进行保留有机层, 甲苯萃取, 合并有机层, 加 90ml 碳酸钠水, 进行 0.5h 的搅拌, 分出有机层。浓缩后加入 32ml 正己烷, 冷却至 3℃ 左右后进行 2h 的搅拌, 过滤, 使用甲苯及正己烷混合液对滤饼洗涤, 得出目标产物, 通过测定, 纯度 99.0%, 收率 86.4%。

(3) 化合物 (6) 的合成方法

将 11.0g 的化合物 (4) (0.048mol) 置于 55ml 的丙酮之中, 控制温度在 25℃ 左右, 再置入 6.05g 的碳酸氢钠 (0.072mol), 温度降至 -3℃ 左右, 在置入 0.55g 的酶, 继续控温, 加入 9.11g 的异丁酸酐 (0.058mol), 继续控温并搅拌 0.5h, 然后过滤, 对滤液进行收集, 通过 55ml 的丙酮对滤饼洗涤, 得到化合物 (5), 经检测, 纯度为 99.0%, 收率为 92.0%。

向滤液之中置入碳酸氢钠、碘、亚硫酸钠溶液, 在置入的过程中注意控制温度在 -8℃ 左右, 加注完将温度提升至 23℃ 左右, 然后过滤, 对滤液进行收集, 向滤饼中置入甲苯进行 0.5h 的搅拌, 然后过滤, 合并滤液使其浓缩至 40ml 左右, 对其进行分层, 并收集有机层, 置入 20ml 食盐水, 进行 0.5h 的搅拌, 然后分层, 并保留有机层, 得出化合物 (6), 经测定, 其纯度为 99.4%, 收率为 74.2%。

(4) 化合物 (7) 的合成办法

将 (6) 置入 DMF 中, 并加入 DMPU、三氮唑钠, 加热至 95℃ 左右, 进行 24h 的搅拌, 冷却至 25℃ 左右后加入氢氧化钠水溶液并进行 1h 的搅拌。之后加入盐酸水溶液调整 pH (6~7), 然后浓缩并加水至 90ml, 保持温度在加入盐酸水溶

液调整 pH (1~2), 控温 25℃ 左右, 进行 0.5h 的搅拌, 然后加入二氯甲烷, 减半后合并有机层, 得出目标物质, 经检测, 其纯度为 94.6%, 收率为 89.7%。

(5) 化合物 (8) 的合成办法

将二氯甲烷、(7)、三乙胺、DMAP 进行混合, 将其降温至 13℃ 左右并控制, 在加入对氯苯磺酰氯、二氯甲烷溶液, 进行 2h 搅拌, 加入 10ml 水, 控制温度在 23℃ 左右并 0.5h 的搅拌, 分层后在家如碳酸钠水溶液, 进行控温并 0.5h 搅拌, 同样的方法依次加入氯化氨水溶液、乙醇、正己烷。然后过滤, 并对滤饼进行收集并洗涤得出目标物质, 化合物 (8), 经检测纯度为 99.3%, 收率为 91.7%。

(6) 化合物 (9) 的合成办法

将 (12) 加入 75ml 的 DMSO 中进行搅拌, 再加入 NaOH 和 (8) 进行搅拌 12h, 然后置入水进行搅拌和过滤, 得到目标物质, 纯度为 99.7%, 收率 80.9%。

(7) 泊沙康唑 (化合物 1) 的合成办法

通过上述递推的方法将化合物 (10) 及化合物 (11) 推出, 通过酯化和还原以及在脂肪酶共同催化作用下立体选择性碘加成、乙酰化、水解以及对氯苯磺酰化等众多反应之后获得泊沙康唑 (化合物 1) [4]。

2.2 结果

通过上述递推的方式, 能够确定出泊沙康唑的总体收率为 28.3%, 证明此优化合成工艺的效果较好, 并且能够进行工业化生产, 其改变了以往汇聚式生产方式所存在的缺陷。

3 讨论

从当前的研究情况来看, 国内有关泊沙康唑的合成工艺优化的研究方面甚少, 大多数都是有关其如何进行应用的文献, 本次研究主要对柱层析的分离提纯法所产生的困难进行克服 [5]。而是按照工业化的后处理方式以及反应条件进行操作的, 因此便于工业化生产, 这种合成工艺的总收率可以达到 28.3%。即简化了操作的流程, 又使生产的成本得以降低, 达到了优化泊沙康唑合成工艺的效果, 已达到研究的最终目的, 这种方法值得进行推广。

[参考文献]

- [1] 刘冲. 泊沙康唑的合成工艺优化 [D]. 华中科技大学, 2014.
- [2] 韩晓丹. 泊沙康唑中间体的合成工艺研究 [D]. 沈阳药科大学, 2014.
- [3] 闫新创. 泊沙康唑重要中间体的合成与表征 [J]. 广州化工, 2013, 41 (10): 107-109.
- [4] Satyanarayana RM, Thirumalai RS, Eswaraiah S, et al. Process For The Preparation Of Triazole antifungal drug, its intermediates and polymorphs there of: WO, 2013042138A2[P]. 2013-3-28.
- [5] 郝继红, 陈志忠, 郝婷, 等. 泊沙康唑干混悬剂的制备及稳定性研究 [J]. 北方药学, 2014 (8): 77-78.

(上接第 1 页)

瘘管重复进行残余结石的治疗, 但由于人为皮肾通道的建立, 并发症的发生率也相对较高, 而且操作过程中的穿刺扩张操作会对肾实质造成一定的损伤, 因此术后要严密观察患者的病情并对并发症进行及时的处理。

随着腹腔镜技术的而不断发作及广泛应用, 腹腔镜技术在泌尿外科得到广泛的应用。Less-RU 经后腹腔镜入路, 不需切开后腹膜, 手术操作不受腹腔内脏器的干扰, 暴露简单, 能够有效降低腹腔内并发症的发生率, 但手术空间及术野相对狭小, 给手术操作带来一定的困难, 一旦出现尿漏后果较为严重。

综上所述: Less-RU 和 MPCNL 都是治疗输尿管结石的有效手术方式, 但是 Less-RU 能够有效降低患者术中出血, 缩短患者肠道功能恢复时间及住院时间, 虽然手术时间与 MPCNL 相比明显更长, 但清石率及碎石率明显高于 MPCNL, 且患者术

后并发症较少, 有利于患者的康复及预后, 是治疗输尿管结石的首选治疗方案, 具有临床推广价值。

[参考文献]

- [1] 林立国, 吴国忠, 孙忠凯, 等. 微创经皮肾镜取石术和单孔后腹腔镜输尿管切开取石术治疗输尿管上段结石的对比研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 22(17):2050-2053.
- [2] 徐挺, 朱永锋, 胡俊彪, 等. 微创经皮肾镜取石术和单孔后腹腔镜输尿管切开取石术治疗输尿管上段结石的对比研究 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(6):968-969.
- [3] 陈乐仲, 张宇, 何思挺, 等. 后腹腔镜输尿管切开取石术 (RLU) 与微创经皮肾镜取石术 (MPCNL) 治疗复杂性输尿管上段结石的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(3):101-102.
- [4] 兰嵘. 后腹腔镜输尿管切开取石术与微创经皮肾镜取石术治疗复杂性输尿管上段结石的比较 [J]. 实用临床医学, 2015, 16(11):48-49.