

加雷沙星的合成

吴孝国, 毛亚琴(浙江诚意药业有限公司, 浙江 温州 325700)

摘要:目的 合成加雷沙星。方法 1(R)-甲基-5-溴-1H-异吲哚经 N-烷基化、硼酸化、缩合、去保护反应制得加雷沙星。结果 通过优化条件合成了加雷沙星, 总收率 51.0%, 目标化合物结构经红外、质谱、核磁共振谱、元素分析确证。结论 本工艺步骤少, 原材料价廉易得, 适合工业化生产。

关键词:1(R)-甲基-5-溴-1H-异吲哚; N-烷基化; 硼酸化; 加雷沙星

中图分类号: R916.695

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2009)03-0218-03

The Synthesis of Garenoxacin

WU Xiaoguo, MAO Yaqin (Zhejiang Chengyi Pharmaceutical Co., Ltd., Wenzhou 325700, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prove synthetic procedure of Garenoxacin. **METHODS** Garenoxacin was synthesized from 1(R)-methyl-5-Bromo-1H-isoindole via N-alkylation, boronation, condensation and deprotection. **RESULTS** Garenoxacin was prepared in an overall yield of 51.0%. The structure of the target compound was confirmed by IR spectra, MS, H-NMR and elemental analysis. **CONCLUSION** The procedure avoids the use of expensive reagents and the target compound was synthesized in a few steps, so it benefits to the production of industry.

KEY WORDS: 1(R)-methyl-5-bromo-1H-isoindole; N-alkylation; boronation; Garenoxacin

加雷沙星(Garenoxacin, **1**) 化学名为 1-环丙基-8-(二氟甲氧基)-7-[1(R)-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸。是日本富山化学药品公司(Toyama Chemical)开发的一种新型广谱 des-F6-quinolone(即喹诺酮母核 6 位去氟)抗菌药,已于 2007 年 10 月在日本上市。喹诺酮母核 6 位去除 F 不但可以改善活性,而且可以降低药物毒性^[1]。

本文参考文献^[2-5],由 1(R)-甲基-5-溴-1H-异吲哚(**2**)为起始原料,经 N-烷基化、硼酸化、缩合、去保护 5 步反应制得 **1**,见图 1。在制备 **3** 时,用金属钠作缚酸剂,甲苯作溶剂,**2** 与三苯基氯甲烷发生 N-烷基化反应,收率 92.0%(文献^[2]:83.7%)。**4** 的制备采用叔丁醇钾代替正丁基锂,提高反应温度,收率 86.3%(文献^[2]:80.7%)。在制备 **7** 时,用 PdCl₂ 加三苯基膦来替代昂贵的 Pd(PPh)₄ 作催化剂,收率为 71.7%(文献^[4]:63.3%),由 **7** 制备 **1** 的收率为 89.8%。总收率为 51.0%。(文献^[2]共 10 步反应,总收率:21.3%)。

1 实验仪器

熔点用申光 WRR 熔点仪(上海精密科学仪器

有限公司)测定,温度计未经校正;申光 WZZ-1S 数字式自动旋光仪(上海物理光学仪器厂);360FI-IR 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司);BRUKER 公司 AC-P200 型核磁共振仪(以 TMS 为内标, CDCl₃ 和 DMSO-d₆ 为溶剂);Elementar Vario EL111 型元素分析仪(德国 Elementar);美国 HP5988A 型和 Finnigan TRACE MS 质谱仪。

2 实验方法与结果

2.1 7-溴-1-环丙基-8-二氟甲氧基-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉甲酸乙酯(**6**)的制备

5 (33.0 g, 0.10 mol) 加入到二氯甲烷(700 mL)中,搅拌溶解。同时滴加醋酐(12.5 g, 0.12 mol)和 1,1-二甲氧基三甲胺(DMF-DMA, 14.0 g, 0.12 mol),滴加完后,室温搅拌 2 h。减压蒸干,残留物中加入乙醇(500 mL),溶解后,加入环丙基胺(7.0 g, 0.12 mol),室温搅拌过夜。过滤,得无色结晶 38.4 g。将其溶于 DMSO(350 mL)中,加入 K₂CO₃(22.5 g, 0.16 mol),升温至 90℃,反应 30 min。降至室温,将料液加入到冰水(1 000 mL)中,搅拌析晶。过滤,减压干燥得无色结晶 **6** (34.2 g, 收率:

88.3%)。

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}} = 0$ 1687, 1640

NMR (CDCl₃) δ values: 0.70 ~ 1.70 (7H, m), 3.70 ~ 4.70 (3H, m), 6.52 (1H, t, $J = 74.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.59 (1H, s)。

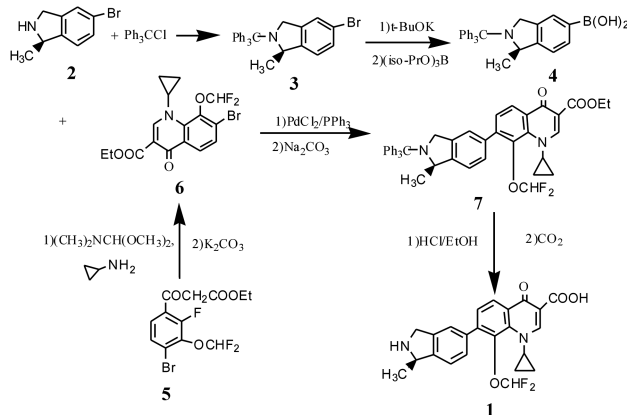


图1 加雷沙星的化学合成路线

Fig 1 Synthesis route of Garenoxacin

2.2 1(R)-甲基-5-溴-2-三苯基甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚(3)的制备

2 (21.2 g, 0.10 mol) 加入到甲苯 (300 mL) 中, 搅拌溶解。加入金属钠 (34.5 g, 0.15 mol), 加热至 90 ~ 95 °C, 通 N₂, 滴加三苯基氯甲烷 (31.0 g, 0.11 mol), 滴加完后, 保温 90 ~ 95 °C 反应 1 h。将反应液加入到水 (100 mL) 中, 分层。有机层水洗, 无水 MgSO₄ 干燥过夜。过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物中加入异丙醇 (100 mL), 加热溶解后, 降温至 0 ~ 5 °C, 静置析晶。过滤, 干燥, 得酱红色 3 (42.0 g, 收率: 92.0%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +92.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

IR (KBr) cm^{-1} : ν 1595, 1447, 749, 710

NMR (CDCl₃) δ values: 1.37 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.80 ~ 4.70 (3H, m), 6.45 ~ 7.70 (18H, m)。

2.3 1(R)-甲基-2-三苯基甲基-2,3-二氢-1H-5-异吲哚硼酸(4)的制备

3 (45.5 g, 0.10 mol) 溶于四氢呋喃 (250 mL) 中, 干冰-丙酮浴冷至 -40 °C, 通 N₂, 滴加叔丁醇钾 (13.5 g, 0.12 mol) 的正己烷 (100 mL) 溶液。滴加完后, 控温 -45 ~ -40 °C 搅拌 1 h。滴加三异丙氧基硼烷 (22.5 g, 0.12 mol), 然后搅拌反应 1 h。将反应液加到冰水 (200 mL) 中, 搅拌, 用 1N 盐酸调节 pH = 7。分层, 有机层水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥过夜。减压蒸尽溶剂, 加入环己烷析晶。过滤, 干燥, 得淡黄色 4 (36.2 g, 收率: 96.3%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{B-O}}$ 1356

NMR (CDCl₃) δ values: 1.40 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.10 ~ 4.80 (3H, m), 6.60 ~ 7.80 (18H, m)。

2.4 1-环丙基-8-二氟甲氧基-7-[1(R)-甲基-2-三苯基甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉甲酸乙酯(7)的制备

4 (42.0 g, 0.10 mol), 甲苯 (500 mL), 乙醇 (200 mL), 10% Na₂CO₃ 溶液 (100 mL), 6 (45.5 g, 0.10 mol) 加入到反应瓶中。通 N₂, 加入 PdCl₂ (0.8 g) 和三苯基膦 (2.5 g), 加热回流反应 2 h。冷至室温, 加入到水 (500 mL) 中, 以乙酸乙酯 (300 mL × 2) 萃取, 有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥过夜。过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物加入乙酸乙酯 (200 mL) 和正己烷 (400 mL) 析晶。过滤, 干燥得无色结晶 7 (49.0 g, 收率: 71.7%), mp: 138 ~ 140 °C (文献^[5]: 138 ~ 139 °C)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}} = 0$ 1734, 1690

¹H-NMR (CDCl₃) δ values: 0.93 ~ 1.47 (10H, m, $J = 6.4$ Hz), 4.06 ~ 4.64 (6H, m, $J = 16.8$ Hz), 5.51 (1H, dd, $J = 75$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.14 ~ 7.19 (7H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.66 (1H, s); MS m/z 697 ($M + H$)⁺。

Anal. Calcd. for C₄₄H₃₈F₂N₂O₄: C, 75.84; H, 5.50; N, 4.02. Found: C, 75.76; H, 5.56; N, 4.02。

2.5 1-环丙基-8-二氟甲氧基-7-[1(R)-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸(1)的制备

7 (68.5 g, 0.10 mol), 乙醇 (300 mL), 6N 盐酸 (18 mL), 室温搅拌 1 h。过滤, 滤液中加入 5N NaOH (50 mL), 室温搅拌 1 h。加入水 (1 000 mL), 搅拌分散 30 min。过滤, 滤液中通入 CO₂, 有黄色沉淀析出, 继续通 CO₂, 直至反应液 pH = 6.5, 停止通 CO₂。降温至 0 ~ 5 °C, 静置析晶 1 h。过滤, 冰水洗, 滤干, 减压干燥得淡黄色 1 (90.9 g, 收率: 89.8%), mp: 226 ~ 227 °C (文献^[6] mp: 226 ~ 227 °C)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -9.0^\circ$ ($c = 0.1$, DMF)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}} = 0$ 3446, 1718, 1615 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ values: 0.28 ~ 0.53 (2H, m), 1.10 ~ 1.16 (2H, m), 1.20 ~ 1.26 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.07 ~ 4.19 (3H, m), 4.36 ~ 4.42 (1H,

m), 6.65 (1H, t, $J = 73.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.46 ~ 7.50 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.89 (1H, s)。

^{13}C -HNMR (DMSO- d_6) δ values: 9.41, 21.18, 40.88, 50.65, 58.01, 107.86, 116.79 (t, $J = 260$ Hz), 121.60, 123.05, 123.73, 126.45, 128.01, 128.28, 134.02, 136.27, 136.55, 141.70, 142.31, 146.40, 151.88, 164.73, 176.56; MS m/z 427 ($M + H$) $^+$ 。

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 64.11; H, 4.80; N, 6.50. Found: C, 63.92; H, 4.84; N, 6.47。

REFERENCES

- [1] YAMADA M, TAKAHATA M, OJIMA K, et al. T-3811, a novel des-F(6)-quinolone: Synthesis and in vitro activity of 7-(isoindolin-5-yl) derivatives [J]. 37th Intersci Conf Antimicrob

Agents Chem 2002, 46:1760-1765.

- [2] YAMADA M, HAMAMOTO S, HAYASHI K, et al. Process for production 7-isoindolinequinolonecarboxylic derivatives and intermediates therefore, salt of 7-isoindolinequinolonecarboxylic acids, hydrates thereof, and composition containing the same as active ingredient; Eur Pat, 1031569; CA, 130, 311706u [P]. 2000-02-15.
- [3] CASTALER J, RABASEDA X, GRAUL A. T-3811ME [J]. Drugs of Future, 1999, 24(12):1324.
- [4] MOSHEN DANESHTALAB. Novel synthetic antibacterial agents [M]. Top Heterocycl Chem, 2006, 2:153-206.
- [5] HAYASHI K, TAKAHATA M, KAWAMURA Y, et al. Synthesis, antibacterial activity, and toxicity of 7-(isoindolin-5-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Discovery of the novel des-F(6)-quinolone antibacterial agent garenoxacin (T-3811 or BMS-284756) [J]. Arzneimittel Forsch Drug Res, 2002, 52(12):903.
- [6] The Merck Index 14, 4986.

收稿日期:2008-04-10