兽用氟喹诺酮类药物奥比沙星的合成

陈 诚,林渝宁*,王建华
(重庆市畜牧科学院,重庆荣昌 402460)

[收稿日期]2013-05-27 [文献标识码]A [文章编号]1002-1280(2013)10-0020-03 [中图分类号]S859.796

[摘 要] 依据现有氟喹诺酮类药物的合成路线和国外奥比沙星的文献报道,以五氟苯甲酰氯为起始物,通过与丙二酸单乙酯钾盐加成、原甲酸三乙酯缩合、环丙胺取代,然后成环,水解和哌嗪基的取代反应合成出第三代动物专用氟喹诺酮类药物奥比沙星,产物结构经过核磁共振光谱、红外吸收光谱和质谱进行了表征确认。

[关键词] 奥比沙星;合成;氟喹诺酮类药物

Synthesis of Veterinary Fluoroquinolones Orbifloxacin

CHEN Cheng, LIN Yu-ning*, WANG Jian-hua
(*Chongqing Academy of Animal Sciences, Rongchang, Chongqing* 402460, *China*)

Abstract: A new synthetic method for preparing veterinary fluoroquinolones antimicrobial agents orbifloxacin which was reported on the basis of the existing synthetic routes of quinolones and its reported on the abroad was established. Pentafluorobenzoyl chloride was used as a starting material to addition react with ethyl potassium malonate, the condensation of triethyl orthoformate and the substitution reaction with cyclopropylamine. The intermediate was allowed to ring-closure, hydrolysis and substitution reaction of piperazine to yield the desired antibiotics. Orbifloxacin was confirmed by IR, ^{1}H NMR and MS spectra.

Key words: orbifloxacin; synthesis; fluoroquinolones

目前国内临床上常用的氟喹诺酮产品,主要有诺氟沙星、氧氟沙星、恩诺沙星、环丙沙星、单诺沙星和加替沙星。由日本 Danippon 公司率先研制出来的第三代动物专用氟喹诺酮类药物奥比沙星,对大多数 G^+、G^- 菌及支原体都有较强的抗菌活性,该药自 1994 年首次在日本上市以来,已先后被美国、欧洲批准制成片剂、注射液等剂型用于治疗猪、牛、狗肺炎与腹泻病。虽然奥比沙星在国内还没有上市,但因其吸收好、组织穿透性强、无体内蓄积与残留、休药期短、生物利用度高、总体效果优于其他动物专用抗菌药(如恩诺沙星和单诺沙星)等优点,已成为氟喹诺酮类药物研究开发的新热点[1-4]。

鉴于国内尚无该产品上市,国内期刊也无此产品合成报道,本文结合现有氟喹诺酮类药物的合成方法[5-6]和国外奥比沙星文献报道的相关资料[7-8],研究设计了一条奥比沙星的合成路线,合成出奥比沙星,并对其结构进行表征确认。

1 仪器与材料

丙二酸单乙酯钾盐(分析纯,苏州永拓医药科技有限公司);乙腈(分析纯,淄博百运化工有限公司);五氟苯甲酰氯(分析纯,上海邦成化工有限公

基金项目:重庆市 2011 年农发资金项目(11404)
作者简介:陈 诚,硕士研究生,从事新型原料药设计与合成研究。
通讯作者:林渝宁。E-mail:linning198@163.com

司);原甲酸三乙酯(分析纯,中国上海试剂一厂);2,6 - 二甲基哌嗪(化学纯,洛阳偃师市兴盛化工厂);甲苯、无水乙醇、环丙胺和 DMF 等其他试剂均为市售、分析纯;合成用催化剂均为自制。

VECTOR - 2 傅里叶红外光谱仪,德国 BRUKER 公司;ADVANCE III 400 MHz 核磁共振仪(以 $CDCl_3$ 为溶剂,TMS 为内标),德国 BRUKER 公司;SolariX 傅里叶离子回旋共振质谱仪,德国 BRUKER 公司;WRS - 1B 数字熔点仪,天津大学精密仪器厂;旋转蒸发仪。

2　合成方法

奥比沙星的合成路线如图 1 所示。

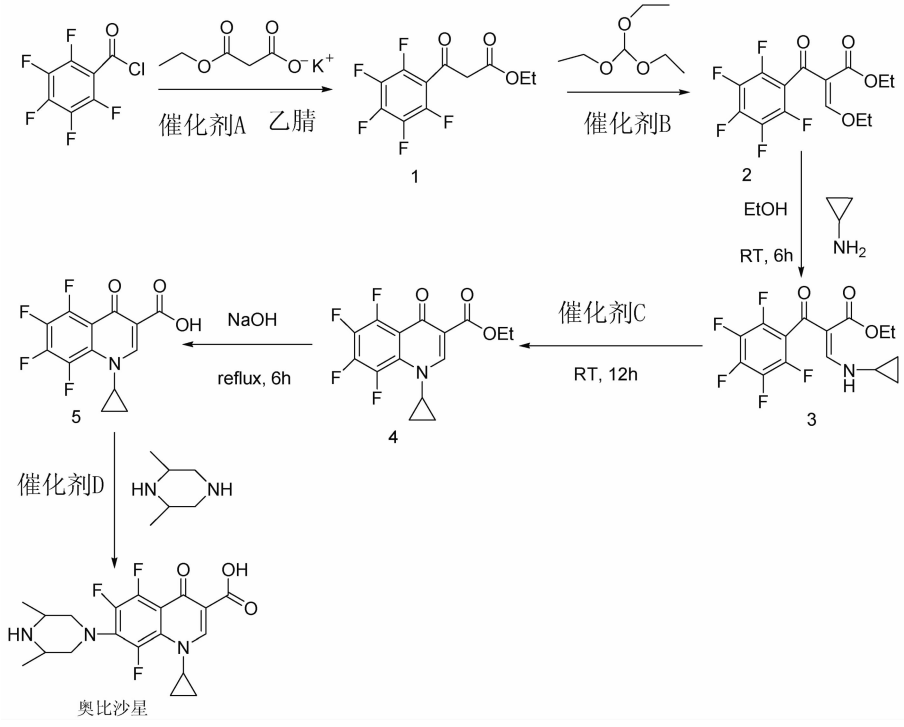

图 1　奥比沙星的合成路线

2.1　中间体 1 的合成　在氮气保护下,向 250 mL 四口瓶中加入 20.4 g 丙二酸单乙酯钾盐,200 mL 乙腈,12.5 mL 催化剂 A,保持体系温度低于 20 ℃,搅拌 5.5 h,然后将体系冷却至 - 10 ℃,通过恒压滴液漏斗将 23.0 g 五氟苯甲酰氯缓慢地滴加至体系中,滴加完毕后室温搅拌过夜。反应结束后,减压除去溶剂,然后加入 80 mL 甲苯将产物溶解,保持温度低于 30 ℃,40 mL 浓 HCl 缓慢滴加至体系,滴加完毕后继续搅拌 30 min,反应结束后用梨形分液漏斗除去水层,有机层用 36% HCl 洗涤(8 mL × 2),水洗(8 mL × 2),浓缩除去甲苯得浅黄色液体。IR (KBr 压片):3055 cm^{-1},2975 cm^{-1},1730 cm^{-1},1740 cm^{-1}, 1465 cm^{-1},1391 cm^{-1},1325 cm^{-1},1286 cm^{-1}。

2.2　中间体 2 的合成　向中间体 1 中加入 24 mL 原甲酸三乙酯,24.5 mL 催化剂 B,将油浴温度加热至 140 ℃回流反应 6 h,反应完毕后,减压除去溶剂,得橙红色液体。IR (KBr 压片):3055 cm^{-1},2975 cm^{-1},1728 cm^{-1},1740 cm^{-1},1626 cm^{-1},1465 cm^{-1},1393 cm^{-1},1325 cm^{-1},1286 cm^{-1}。

2.3　中间体 3 的合成　在反应中间体 2 中加入 200 mL 乙醇,8.4 g 环丙胺滴加至反应液后室温搅拌 6 h,反应完毕后,将产品降温至 - 10 ℃,冷却析出白色固体,过滤、真空干燥得 18.2 g 中间体 3,熔点:88 ~ 89 ℃。

2.4　中间体 4 的合成　将 18.2 g 反应中间体 3 加入到 140 mL DMF 中,6.8 g 催化剂 C 在冰浴下加入后,室温搅拌过夜。反应结束后,倒入 100 mL 冰水中,抽滤除去溶剂,得 16.5 g 白色固体中间体 4,熔点:170 ~ 171 ℃。

2.5　中间体 5 的合成　将 16.5 g 上步产物 4 加入到 30 mL、2 mol/L NaOH 溶液中,80 ℃下加热反应 6 h,反应结束后,将体系调节至中性,静置沉淀,过滤得白色固体,真空干燥得 13.5 g 中间体 5,熔

点:181~182 ℃。

2.6 奥比沙星的合成 将13.5 g上步中间体5产物,5.2 g 2,6-二甲基哌嗪,10 mL催化剂D,加入到30 mL DMF中,室温搅拌过夜,待反应结束后,静置沉淀,得浅黄色固体,过滤用乙腈洗涤,干燥得奥比沙星产物12.4 g,熔点:254~255 ℃(与文献报道一致,熔点:254~260 ℃)[9]。IR(KBr压片):3055 cm^{-1},2960 cm^{-1},1728 cm^{-1},1625 cm^{-1},1393 cm^{-1},1115 cm^{-1};^{1}HNMR($CDCl_3$),δ:8.72-8.56(m,1H),7.79-7.62(m,1H),4.70(s,2H),3.68-3.17(m,4H),1.34(d,4H);MS:M^++Na:413。

3 结果与讨论

本反应以五氟苯甲酰氯为起始原料,与丙二酸单乙酯钾盐发生反应,由于丙二酸单乙酯钾盐α-H受两个羰基吸电子影响,具有一定酸性,相当活泼,在反应中,可加入弱碱性物质与其中和,形成碳负离子,与催化剂A进行络合反应,形成类似格氏试剂的化合物。然后通过滴液漏斗缓慢将五氟苯甲酰氯滴加至反应体系中,进行亲核取代,该反应为放热反应,需将反应体系调节至低温下进行,防止爆沸以及副反应的发生。反应结束后,将体系调节至酸性,进行脱羧反应,得到反应中间体1。

在反应第二步中,提高体系内反应温度使原甲酸三乙酯消去反应顺利进行,若反应温度过低,则活化能不足,反应主要生成醚键,副反应增加。

在反应第四步分子内取代反应中,应注意降低反应液浓度以及控制反应温度,若反应液浓度或温度过高,容易发生分子间取代,增加副反应。同理,在第六步合成反应中,提高反应液浓度并使2,6-二甲基哌嗪过量有助于提高转化率。亲核取代反应中,反应温度和离去基团的离去性能是影响反应的重要因素,在合成奥比沙星时,反应中间体7位卤素受其对位羰基吸电子作用的影响,相对其6、8位氟原子而言是较易离去的基团,当温度降低时,2,6-二甲基哌嗪氮的孤对电子首先进攻7位碳,取代氟原子使其离去,若升高温度,则反应受热力学影响,副反应增加,转化率下降。

参考文献:

[1] 李玉兰,娄耀军.氟喹诺酮类药物的临床应用[J].临忻医学专科学校学报,2002,24(4):291-292.

[2] 江善祥.新兽药的种类及开发[J].北方牧业,2012,11(2):102-105.

[3] Marin P, Escudero E, Fernandez-Varon E. Pharmacokinetics and milk penetration of difloxacin after intravenous, subcutaneous and intramuscular administration to lactating goats[J]. J Dairy Sci, 2007, 90(9):19-25.

[4] 李彩云,扶亚祥,隆雪明,等.奥比沙星对水生生物病原菌的体外抑菌作用[J].动物医学进展,2008,29(1):46-49.

[5] 严 智,郑国钧.麻保沙星的合成工艺研究[J].化学试剂,2007,29(11):701-703.

[6] 程青芳,王启发,许兴友,等.莫西沙星的合成[J].中国医药工业杂志,2010,41(8):561-563.

[7] Davis J L, Papich M G, Weingarten A. The pharmacokinetics of orbifloxacin in the horse foll owing oral and intravenous administration[J]. J Vet Pharmacol Therap, 2006, 29: 191-197.

[8] Heinen E. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration[J]. J Vet Pharmacol Therap, 2002, 25: 1-5.

[9] 戴述诚,李名芳,刘亚楠.兽用喹诺酮类药物-奥比沙星[J].中国兽药杂志,2003,37(2):46-48.

(责任编辑:侯向辉)