

盐酸沃尼妙林的工艺研究

吴汝林, 王倩茹

(青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042)

摘要:以截短侧耳素为起始原料, 首先与二甲基半胱胺盐酸盐进行相转移催化反应, 然后与氨基保护的缬氨酸进行酰胺化反应, 最后脱掉保护基, 用盐酸处理, 即得到盐酸沃尼妙林, 收率 54.9%, 产物经红外光谱和核磁氢谱进行了确证。本方法更加适合于工业化生产。

关键词:沃尼妙林; 截短侧耳素; 缬氨酸

中图分类号: S8

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)12-0060-02

Study on preparation of valnemulin hydrochloride

WU Ru-lin, WANG Qian-ru

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract: Using pleuromutilin as a starting material, dimethyl cysteamine hydrochloride as a phase transfer catalyst, through amino-protected valine reaction, and after removing the protection base with hydrochloric acid, valnemulin hydrochloride is prepared with a yield of 54.9%. The product is confirmed by IR and ¹H-NMR. This synthetic route may be suitable for the industrial production.

Key words: valnemulin; pleuromutilin; valine

沃尼妙林(Valnemulin)于 1984 年首先由 Sandoz 公司利用 Pleuromutilin 为原料合成, 其后 Novartis 公司将其作为预混剂, 商品名为 Econor, 现已在欧洲多个国家上市, 是动物专用药物。沃尼妙林化学名为 ((2-((R)-2-amino-3-methyl butylamide)-1,1-dimethyl ethyl)-SH) acetic acid, (3aS, 4R, 5S, 6S, 8R, 9R, 9aR, 10R)-octahydro-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propane-3aH-cyclopentyl cyclooctene-1(4H)-ketone-8-ester。沃尼妙林是第一个全欧洲被批准的兽用药物预混剂, 被列为兽用处方药, 用于预防与治疗由猪痢疾短螺旋体感染引起的猪痢疾和由肺炎支原体感染引起的猪地方性肺炎, 抗菌机理与泰妙菌素相似^[1], 抗菌活性很强^[2]。沃尼妙林可由截短侧耳素母体为起始原料进行合成^[3], 先对其进行苯磺酰化, 再与二甲基半胱胺反应, 最后一步合成是与氨基被保护的缬氨酸反应, 在酸性条件下脱去保护基, 经过处理后就得到产品, 文献只提供了中间体的熔点数据, 并没有提供产品的收率和分析数据。在合成中利用了氯甲酸烯丙酯和 N-甲基吗啉, 特别是氯甲酸烯丙酯在使用过程中存在较大的危险性, 使工业生产受到一定的限制。据中国专利报道沃尼妙林还可先氯化截短侧耳素^[4], 再合成支链中间体, 两部分中间体反应后再用钨碳脱保护基得产品, 质量收率达到 106.01%, 但该合成路线多处用到减压浓缩, 且得到的浓缩产物都

为黏稠状产物, 这将不利于产品的取出或下一步反应的继续进行, 由于采用了钨碳脱保护基, 增加了工业操作的难度。

笔者参考文献[3], 以截短侧耳素为起始原料, 首先与二甲基半胱胺盐酸盐进行相转移催化反应, 合成了化合物 2, 这部分的路线和反应条件与文献基本相同, 然后将缬氨酸用乙酰乙酸甲酯进行氨基保护反应, 文献中采用了对环境影响较大的甲基叔丁基醚作溶剂, 笔者则改用丙酮。化合物 2 与氨基保护的缬氨酸进行酰胺化反应合成了化合物 3, 文献采用甲基叔丁基醚作溶剂, 并加入了 N-甲基吗啉和氯乙酸烯丙酯作酰基化试剂, 特别在反应中要快速加入氯乙酸烯丙酯, 危险性加大, 笔者改用二甲苯作溶剂, 采用 N,N-二甲基乙酰胺作酰基化试剂合成了盐酸沃尼妙林(1), 简化了操作工艺, 使工艺路线更适合于工业化生产。

1 实验部分

1.1 主要仪器及试剂

截短侧耳素, 山东齐发药业公司; 缬氨酸和二甲基半胱胺盐酸盐为工业级; 其余为试剂级。Bruker Avance DPX 300 MHz 核磁共振仪(1H-NMR); Nicolet 20 OSXVFT-IR 红外光谱仪(IR)。

1.2 合成路线

合成路线见图 1。

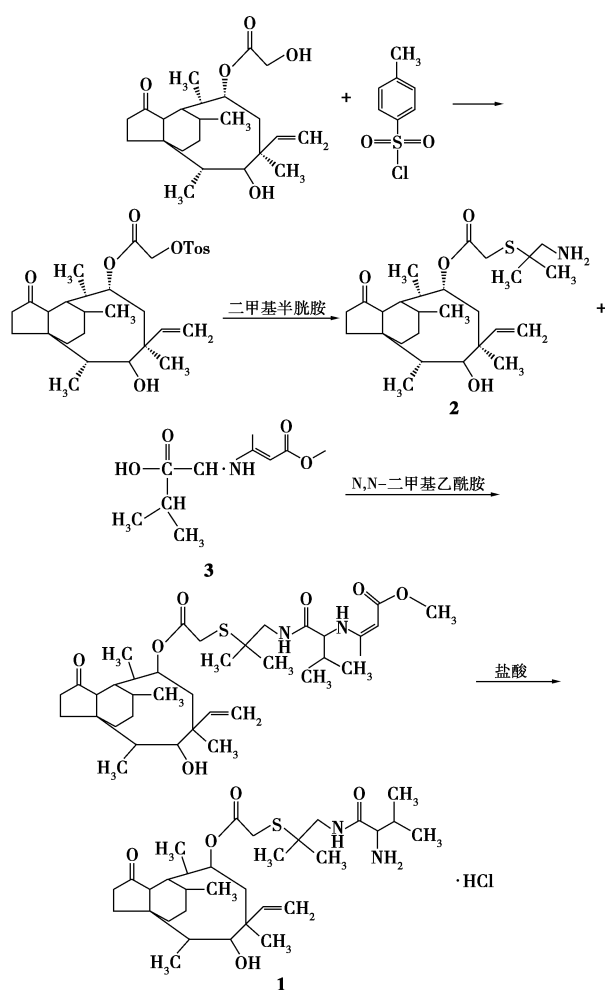


图1 盐酸沃尼妙林新合成路线

1.3 化合物3的合成

在250 mL三口烧瓶中加入异丙醇(135 mL)、氢氧化钠(3.3 g, 0.0825 mol)、缬氨酸(8.0 g, 0.0684 mol)、乙酰乙酸甲酯(9 mL),水浴加热至33~35℃,分馏出异丙醇(100 mL),加入丙酮80 mL,搅拌结晶1 h,抽滤,适量丙酮洗涤,干燥,得白色结晶性粉末3(7.4 g, 收率50.5%)。熔点211~216℃(文献值212~216℃^[3])。¹H-NMR(D₂O, TMS), δ: 0.8~0.9, m, —CH₃, —CH₂—; 1.8, s, —CH—, 双键甲基上氢; 2.0, m, —NH—; 2.2, m, —CH₂—, 丙基上亚甲基峰; 3.2, s, 氨基和羧基所连接的碳上的氢; 3.5, m, —OCH₃; 4.7, s, —CH₂=CH₂—。IR(KBr), ν/cm⁻¹: 3 285.30, 2 955.89, 2 873.45, 羧基上羟基和氨基振动; 1 640, 双键伸缩振动; 1 558.18, 仲胺—NH—弯曲振动; 1 393.33, 异丙基 C—H 弯曲振动; 1 287.94, 1 142.25, 酯分子中 C—O—C 伸缩振动; 783.28, 双键面外弯曲振动。

1.4 化合物1的合成

在150 mL烧瓶中加入二甲苯(50 mL), *N,N*-二

甲基乙酰胺(7 mL), 化合物3(1.6 g, 0.0074 mol), 化合物2(2.4 g, 0.0049 mol), 加热到40~43℃搅拌反应2 h。加盐酸, 调pH=2.5~3.0, 室温反应1 h。用30 mL二氯甲烷进行萃取, 分液后重新用15 mL二氯甲烷洗涤, 水相旋转蒸干, 45℃以下干燥, 得白色结晶状产品1(2.0 g, 收率69.3%)。¹H-NMR(D₂O, TMS), δ: 1~2, m, 甲基、六圆环、七圆环上不与氧相连碳上的氢; 2.5~3, m, —CH₂—; 3~4, m, —CH₂—; 4.7, s, —CH₂=CH₂—; 7.6, m, —NH—。IR(KBr), ν/cm⁻¹: 3 424.79, 2 965.75, 2 882.75, 羟基、氨基、以及羧基氢; 1 729.99, 酯基—C=O; 1 656.71, 羰基; 1 467.11, 1 389.47, —C—H; 1 000~1 300, —C—O—。

2 分析与讨论

化合物3的合成在文献[3]中结晶过程要用到甲基叔丁基醚, 而甲基叔丁基醚是一种有强烈刺激性的醚类, 易燃, 对环境有害。为此笔者改用了对环境影响较小的丙酮作溶剂, 使用丙酮后较短时间内就可大量析出, 产品易于过滤, 产品色泽明显比使用甲基叔丁基醚改观, 使用量比用甲基叔丁基醚减少了60%, 反应时间比文献中减少了2 h, 并且由原来的冰浴结晶条件, 改为室温操作, 能降低能耗。

化合物1的合成, 原文献[3]中反应溶剂为叔丁基甲醚、氯甲酸烯丙酯为羧基活化剂、*N*-甲基吗啉为催化剂, 在室温条件下反应, 经实验验证无法生成产物1。经过改进用二甲苯为溶剂, *N,N*-二甲基甲酰胺作酰基化试剂, 采用绿色溶剂二氯甲烷作萃取剂, 操作条件由文献中室温操作改为40~43℃的反应条件, 反应顺利进行生成了目标化合物1。结构经图谱进行了确证。

综上, 在文献[3]的基础上, 通过优化反应条件和改进反应的溶剂, 完善了盐酸沃尼妙林的工艺条件。以截断侧耳素为起始原料, 整个合成路线的收率达到54.9%, 并且操作简单易控, 对环境污染小, 易于工业化生产。

参考文献

- [1] Poulsen S, Karlsson M, Johansson L, et al. The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome[J]. Mol Microbiol, 2001, 1091-1099.
- [2] Novartis AG. Formulation of valnemulin: US, 6284792[P]. 2001-09-04.
- [3] Sandoz L. Pleuromutilin derivatives process for their preparation and their use: US, 4675330[P]. 1987-06-23.
- [4] 陈剑慧, 韩勤更, 邓京, 等. 沃尼妙林的制备方法: 中国, 200810022972.5[P]. 2008-12-10. ■