

米格列奈的合成工艺研究

张红梅^{1,2}, 陈立功¹, 曹小辉¹, 周小丽¹, 王伟¹

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072; 2. 山西综合职业技术学院轻工分院, 山西 太原 030013)

摘要: 双(2*S*)-2-苄基-3-(*cis*-六氢异吲哚啉-2-羰基)-丙酸-钙二水合物(米格列奈)是日本 2004 年上市的新型口服降血糖药, 其临床表现优异。本文研究建立一种以丁二酸二甲酯为起始原料、经 Stobbe 缩合等反应合成米格列奈的工艺, 并对其进行了优化, 总收率为 8.0%。关键中间体和产品结构均经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 等数据对其结构进行表征, 所测定旋光值与文献值吻合。

关键词: 米格列奈; 合成; 糖尿病

中图分类号: TQ463.25

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)08-0056-04

Study on synthetic technology of mitiglinide

ZHANG Hong-mei^{1,2}, CHEN Li-gong¹, CAO Xiao-hui¹, ZHOU Xiao-li¹, WANG Wei¹

(1. College of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Light Industry Branch, Shanxi General Vocational College, Taiyuan 030013, China)

Abstract: (+)-Monocalcium bis[(2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl)-propionate] dehydrate (viz. Mitiglinide) is a novel oral hypoglycemic agent firstly marketed in Japan in year 2004. Its clinical manifestation is excellent. In this paper the synthetic route of MTL is established with dimethyl succinate as a starting material and through Stobbe condensation. After conditions optimized the total yield can be 8.0%. The key intermediates and MTL are all characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra and optical rotation value is measured and identical with the literature.

Key words: mitiglinide (MTL); synthesis; diabetes

糖尿病^[1]已成为继心脑血管疾病及癌症之后, 严重威胁人类健康的三大疾病之一^[2-5], 全世界糖尿病患者中, 约有 90% 以上为 II 型糖尿病^[6], 目前临床上用于治疗 II 型糖尿病的口服降糖药品种较多, 米格列奈 (Mitiglinide, KAD-1229) 是由日本橘生 (Kissei) 制药公司研制的治疗糖尿病的新药, 于 2004 年 5 月在日本首次上市。该药是继瑞格列奈和那格列奈后第三个美格列奈类药物, 属于苯丙氨酸的衍生物。与瑞格列奈和那格列奈以及传统磺酰脲类药物相比, 其吸收更为迅速, 起效快, 消除也快, 不会引起低血糖反应, 且作用温和持久, 可维持在正常水平^[7]。在有葡萄糖存在时, 米格列奈促进胰岛素分泌量比无葡萄糖时约增加 50%, 有“体外胰腺”之称。笔者在本文中研究了其生产工艺。

1 实验部分

1.1 主要原料及仪器

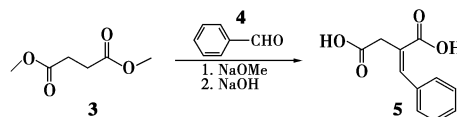
苯甲醛、丁二酸二甲酯、甲醇钠甲醇溶液、(*R*)- α -苄胺、顺式全氢异吲哚、对硝基苯酚、无水氯化

钙, 均为 AR 纯。

X4 数字显微熔点测定仪; 970CRT 紫外分光光度计; WZZ-3 自动旋光仪; LCQ Advanted MAX 质谱仪; BIO-BAD EXALIBUR FTS3000 红外光谱仪, KBr 压片; ZORBAX SB-C18 型高效液相色谱仪, 5 μ m, 4.6 \times 150 mm; BRUKER AV400 或 BRUKER DPX300 型核磁共振仪, TMS 内标, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆。

1.2 (*S*)-苄基丁二酸的合成^[8]

1.2.1 亚苄基丁二酸的合成



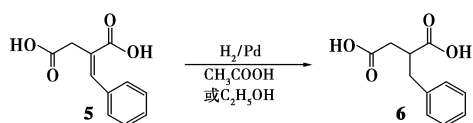
向装有电磁搅拌的 500 mL 的四口瓶中加入 50 g 30% 甲醇钠 (0.28 mol) 的 100 mL 甲醇溶液, 慢慢滴加 21.2 g 苯甲醛 (0.20 mol, 4)、35 g 丁二酸二甲酯 (0.24 mol, 3) 的 30 mL 甲醇溶液, 回流反应 3 h, 停止反应, 减压蒸除甲醇, 得棕黄色油状液体, 加 200 mL 的水溶解, 然后加入 50 mL 乙酸乙酯萃取, 留水相, 倒入 500 mL 单口瓶中, 加入 21 g NaOH 的水溶

收稿日期: 2008-05-10.

作者简介: 张红梅 (1967-), 女, 硕士, 讲师, 主要从事精细化工方面的研究, tyzhm@yahoo.cn; 陈立功 (1962-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事医药中间体及药物的合成, 天然产物的合成和生物制品方面的研究, 通讯联系人, 022-27406314, lgchen@tju.edu.cn.

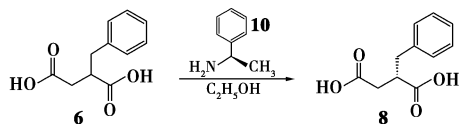
液,回流反应 12 h,薄层色谱监测反应(二氯甲烷/乙酸乙酯体积比 3:1)。水解完全后,冷却至室温,滴加浓盐酸至 pH = 2 ~ 3,析出白色固体,乙酸乙酯萃取(60 mL × 3),饱和食盐水洗涤 1 次,有机相用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得白色固体,乙酸乙酯重结晶,得 26.7 g 白色固体(5),收率 65.1%,熔点 163 ~ 165 °C (文献值 174 ~ 176 °C^[9])。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 3.48 (2H, s), 7.36 ~ 7.42 (5H, m), 7.88 (1H, s)。

1.2.2 2-苄基丁二酸的合成^[8-10]



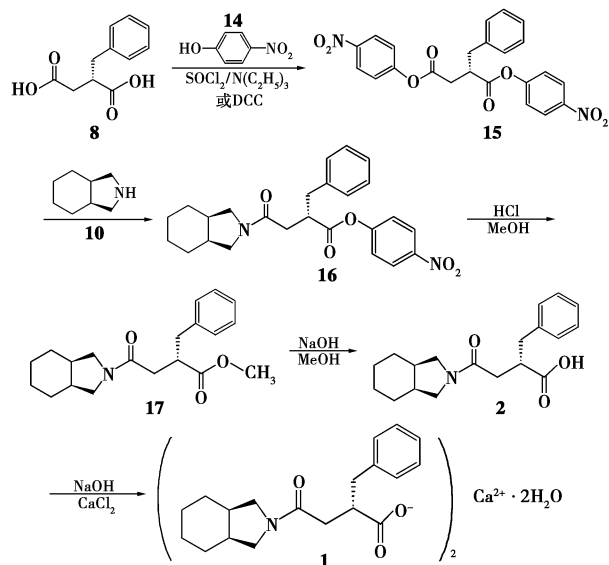
取亚苄基丁二酸 5.16 g (8 mmol, 5), 10% 粉末 Pd/C 0.5 g, 冰醋酸 50 mL 加入 100 mL 单口烧瓶, 电磁搅拌, 加热至 75 °C 加氢反应 3 h, 停反应, 慢慢冷却至室温, 抽滤去掉 Pd/C, 减压蒸馏蒸除乙酸, 得白色固体, 乙酸乙酯重结晶, 得苄基丁二酸(6) 4.6 g, 收率为 92%, 熔点 159 ~ 160 °C (文献值 160 ~ 161 °C^[9])。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 2.41 ~ 2.35 (1H, m), 2.54 ~ 2.57 (1H, m), 2.81 ~ 2.85 (1H, m), 3.02 ~ 3.06 (2H, m), 7.20 ~ 7.43 (5H, m)。

1.2.3 (S)-2-苄基丁二酸的合成^[11-12]



向装有电磁搅拌的 500 mL 的单口瓶中加入 10.0 g 苄基丁二酸(48 mmol, 6)和 100 mL 无水乙醇, 加热至 70 °C 搅拌, 滴加 (R)-α-苯乙胺 11.5 g (96 mmol, 10) 的乙醇溶液, 滴加完生成大量白色固体, 继续滴加乙醇至固体全部溶解, 停反应, 将反应液冷却至室温, 析出白色晶体, 抽滤, 真空干燥之后, 将固体放入 250 mL 烧杯, 滴加 2 mol/L HCl 约 30 mL 调至酸性, 溶解后析出白色固体, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸镁干燥 1 h, 减压蒸除溶剂, 所得产品水重结晶 1 次, 真空干燥, 得 (S)-2-苄基丁二酸(8) 3.1 g, 收率 31%, 熔点 162 ~ 163 °C, 比旋光度 $[\alpha]^{20} = -25.86^\circ$ ($c = 1.0$, 乙酸乙酯), 文献值分别为 159 ~ 161 °C, $[\alpha]^{20} = -26.0^\circ$ ($c = 1.0$, 乙酸乙酯)^[11]。IR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3 023, 1 695, 1 498, 1 409, 1 225, 914, 703; ¹H-NMR 数据同上。

1.3 米格列奈的合成



1.3.1 化合物 15(活性酯)的合成

取 100 mL 的单口瓶, 加入 (S)-2-苄基丁二酸 2.08 g (10 mmol, 8)、对硝基苯酚 2.78 g (20 mmol, 14), 二环己基碳二亚胺(DCC)6.18 g (30 mmol)、二氯甲烷 40 mL, 室温下搅拌约 24 h, 停反应, 抽滤掉不溶物, 滤液减压浓缩, 柱层析(二氯甲烷为洗脱剂), 得淡黄色黏稠物, 乙酸乙酯/石油醚体积比 1:3 重结晶, 得类白色固体(15), 真空 40 °C 干燥, 得产品 3.94 g, 收率 87.5%, 熔点 126 ~ 128 °C, 比旋光度 $[\alpha]^{20} = +15.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃), 文献值: 熔点 129 °C, $[\alpha]^{20} = -16.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)^[10]。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 2.88 (1H, dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 16.5$ Hz), 3.03 ~ 3.06 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz), 3.48 ~ 3.54 (1H, m), 7.10 ~ 7.12 (2H, m), 7.24 ~ 7.41 (7H, m), 8.22 ~ 8.28 (4H, m)。

1.3.2 化合物 16 的合成

取 100 mL 的单口瓶, 加入对硝基苯酚酯 2.25 g (5 mmol, 15), 二氯甲烷 15 mL, 电磁搅拌, 冰盐浴冷却, 缓慢滴加顺式全氢异吲哚 0.69 g (5.5 mmol, 10) 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕之后, 保持低温反应 2 ~ 3 h, 薄层色谱监测反应(3 mL 二氯甲烷 + 2 滴醋酸)。当酯点基本消失后停反应。0.5 mol/L HCl 15 mL 洗涤反应液, 0.5 mol/L NaOH 15 mL × 3 洗涤, 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸镁干燥 1 h, 减压浓缩, 得浅黄色黏稠状物, 乙酸乙酯/石油醚体积比 1:5 重结晶, 真空干燥, 得类白色固体 1.26 g, 收率 57.7%, 熔点 102 ~ 104 °C (文献值 114 °C^[10])。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 1.31 ~ 1.52 (8H, m), 2.10 ~ 2.12 (2H, m), 2.17 ~ 2.22 (1H, m), 2.44 ~ 2.50 (1H, m),

2.67 ~ 2.72(1H, m), 2.87 ~ 2.93(1H, m), 2.99 ~ 3.05(1H, m), 3.11 ~ 3.18(1H, m), 3.26 ~ 3.40(3H, m), 7.01 ~ 7.05(2H, m), 7.16 ~ 7.29(5H, m), 8.11 ~ 8.14(2H, m)。

1.3.3 化合物 2 的合成

取 100 mL 的单口瓶, 加入化合物(16) 1.26 g (2.89 mmol)、对甲基苯磺酸 1 g(5.78 mmol)、精制甲醇 30 mL, 电磁搅拌, 30℃ 保温反应 12 h 至化合物(16)基本消失, 高效液相色谱监测反应。反应结束后, 用饱和 NaHCO₃ 将反应液调至中性, 减压蒸除溶剂, 浓缩所得的油状物用二氯甲烷溶解, 水洗 1 次, 0.5 mol/L NaOH(15 mL × 3)洗涤, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥 1 h, 减压浓缩, 得化合物(17)的粗品 1 g。继续加入 18 mL 精制甲醇以及 3 mL 0.5 mol/L NaOH 溶液, 室温下搅拌反应 24 h, 停止反应, 减压蒸除溶剂, 加水溶解, 乙酸乙酯洗涤 1 次, 水层用浓盐酸酸化, 乙酸乙酯 25 mL × 3 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到目标化合物(7)粗品, 为无色油状液体, 0.90 g, 收率 98.7%, 比旋光度 $[\alpha]^{20} = +1.5^\circ (c = 1.0, \text{甲醇})$, 文献值 $[\alpha]^{20} = +1.1^\circ (c = 1.0, \text{甲醇})$ ^[10]。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃), δ : 1.21 ~ 1.63(8H, m), 2.14 ~ 2.24(2H, m), 2.42 ~ 2.53(2H, m), 2.74 ~ 3.41(5H, m), 7.18 ~ 7.32(5H, m)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃), δ : (22.64, 22.71, 22.75, 22.85), (25.72, 25.78, 25.81), 25.89, 33.97, 36.05, (36.07, 37.05, 37.08, 37.56, 37.59), (43.44, 43.49), (50.21, 50.41), (50.86, 51.03), 126.86, 128.85, (128.86, 129.30), (138.84, 138.85), (171.99, 172.03), 176.61。

1.3.4 米格列奈钙盐(1)的合成

向 0.90 g(3 mmol)化合物(7)的乙醇溶液中加入 1.7 mL 2 mol/L NaOH 溶液, 搅拌, 然后浓缩, 产物加水溶解, 剧烈搅拌条件下, 滴加 0.67 g(6 mmol)的 CaCl₂ 溶液, 生成大量白色固体, 继续室温搅拌 1 h, 停止反应后, 氯仿萃取反应液, 饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸除溶剂, 得钙盐粗品 1.98 g, 95% 乙醇重结晶, 干燥, 得 1.70 g 产品 1, 收率 80%, 熔点 175 ~ 180℃, $[\alpha]^{20} = +5.8 \sim 6.2^\circ (c = 1.0, \text{甲醇})$, 文献值: 熔点 179 ~ 185℃, $[\alpha]^{20} = +5.7^\circ (c = 1.0, \text{甲醇})$ ^[10]。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD), δ : 1.29 ~ 1.51(16H, m), 2.07 ~ 2.33(6H, m), 2.58 ~ 3.31(16H, m), 7.16 ~ 7.27(10H, m)。¹³C-NMR(125 MHz, CD₃OD), δ : (23.52, 23.57, 23.65, 23.75), (26.52, 26.72, 26.76), (36.71, 37.01,

38.62, 38.65, 39.35, 39.44), (46.90, 47.01), (51.03, 51.57), 127.33, (129.47, 129.49), (130.28, 130.31), 141.39, (173.85, 173.94), 185.02。

2 结果与讨论

2.1 (S)-苄基丁二酸的合成

2.1.1 亚苄基丁二酸的合成

实验中考察了加料次序对反应的影响, 结果表明将丁二酸二甲酯与甲醇钠直接混合在一起的方案得到的收率最低, 这是由于原料丁二酸二甲酯(3)在同样的反应条件下会发生 Claisen 缩合反应。为了提高其中价格相对较为昂贵的原料苯甲醛的利用率, 适当的增加了丁二酸二甲酯的比例, 并确定丁二酸二甲酯、苯甲醛、甲醇钠最终投料摩尔比为 1.20:1.00:1.25。

2.1.2 苄基丁二酸的合成

亚苄基丁二酸经 Pd/C 催化氢化, 还原双键即得苄基丁二酸。实验中尝试了 2 种方法: ①乙酸为溶剂, 常压下加氢; ②乙醇为溶剂, 高压下还原。考察了温度对这 2 种还原反应的影响, 从表 1 和表 2 看出, 无论在常压还是高压下, 随着反应温度的升高, 反应时间都会大大缩短, 但对反应收率影响较小, 且 2 种方法的收率相当。

表 1 温度对常压还原反应的影响

反应温度/℃	反应时间/h	收率/%
40	60	80
50	20	88
60	12	87
70	6	89

注: 乙酸为溶剂, 常压下加氢, 钯/碳催化剂。

表 2 温度对高压还原反应的影响

反应温度/℃	反应时间/h	收率/%
20	10	90
40	3	91

注: 乙醇为溶剂, 高压(0.8 ~ 1.0 MPa)下还原, 钯/碳催化剂。

通过对这 2 种方法的考察发现: 常压反应中, 乙酸作为溶剂, 但反应结束后需减压蒸馏蒸除乙酸, 且乙酸易腐蚀反应设备, 对工业生产不利; 加压反应中, 溶剂为乙醇, 采用高压釜反应, 在工业上易实现, 且溶剂还可以回收利用。因此在 2 种方法收率相当的前提下, 选择高压还原的方法进行研究。

2.1.3 苄基丁二酸的拆分

使用手性试剂(*R*)- α -苄乙胺对苄基丁二酸进行拆分,考察重结晶次数对产品旋光值的影响。将(*R*)- α -苄乙胺滴加到苄基丁二酸的乙醇溶液中,析出大量白色固体,继续滴加乙醇,回流至固体正好全溶,冷却,析出胺盐,将其抽滤出来,乙醇重结晶2次,之后加盐酸调至酸性,乙酸乙酯萃取,处理后将所得固体用水重结晶1次,比旋光值 $[\alpha]^{20} = -25.81^\circ$,与文献值相同。

2.2 化合物 16 的制备

制备化合物 16 时首先把对硝基苯酚活性酯溶于二氯甲烷溶液,冰盐浴冷却,滴加顺式全氢异吲哚, -5°C 下反应约 3 h,反应结束。考察该反应的物料比发现:吲哚用量应稍微过量,反应才能进行得比较完全,确定中间体 15、顺-八氢异吲哚、三乙胺较佳的摩尔比为 1:1.15:2。

2.3 钙盐的制备

采用 2 种方法制备钙盐:①将化合物 2 溶于乙醇中,加入等摩尔量 NaOH(2 mol/L 水溶液)处理,减压旋除乙醇,残留物加水溶解,滴加 4 倍摩尔量的 CaCl_2 水溶液,析出大量白色固体。三氯甲烷萃取,所得有机层用饱和食盐水洗涤后干燥。旋干溶剂得玻璃状固体,95%乙醇重结晶,得白色絮状固体,收率 60%;②将化合物 2 溶于乙醇中,加入等摩尔量 NaOH(2 mol/L),直接滴加 2 倍摩尔量的 CaCl_2 水溶液,析出白色固体,抽滤,95%乙醇重结晶,收率 63%。

此二法收率相当,且比旋光值均符合药典要求,但是由于 GMP 标准中规定,生产原料药时,对氯仿溶剂的残留要求比较严格,故可选方法②作为生产路线。

3 结语

以丁二酸二甲酯为起始原料,经 Stobbe 缩合、水解、氢化还原后得化合物苄基丁二酸,通过手性试剂

对其拆分,得到(*S*)-2-苄基丁二酸,与顺式全氢异吲哚低温下反应,高选择性地得到了化合物 2-(*S*)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢异吲哚-2-基)丁酸(2),再经过氢氧化钠水溶液和氯化钙水溶液处理后得到米格列奈钙盐 2-(*S*)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢异吲哚-2-基)丁酸钙二水合物(1)。路线总收率为 8.0%。其中关键中间体及最终产物均经比旋光、 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据表征,并测定相应旋光值,与文献值吻合。

参考文献

- [1] 尤启冬. 药物化学[M]. 北京:化学工业出版社,2004:550-552.
- [2] 姚明辉. 基础与临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:300.
- [3] 佟东升. 口服降糖药物治疗糖尿病的若干进展[J]. 华夏医学, 2003,16(2):261-264.
- [4] Saliel A R, Olefsky J M. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 1996,45:1661-1669.
- [5] 戴为信. 糖尿病药物治疗[J]. 临床药物治疗,2004,2(4):25-29.
- [6] Haffner S M, Stern M P, Hazude H P, et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome[J]. Diabetes, 1992,41:715-722.
- [7] Beth E D. New non-sulfonylurea insulin secretagogues[J]. Exp Opin Invest Drugs, 1997,6(8):1041-1048.
- [8] Yolanda C, Christian F. Preparation of (*R*)-(-)- and (*S*)-(+)-3-hydroxymethyl-1-tetralone tosylates, key intermediates in the synthesis of new CNS drugs, via resolution of precursors[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2003(14):381-387.
- [9] Yamaguchi T, Yanagi T, Hokari H, et al. Preparation of optically active succinic acid derivatives. I. Optical resolution of 2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl)-propionic acid[J]. Chem Pharm Bull, 1997,45(9):1518-1520.
- [10] 苏国强, 柴雨柱, 纪安成, 等. 米格列奈的合成方法研究[J]. 中国药科大学学报, 2006,37(1):86-87.
- [11] Yasuo C, Taizo F, Masaya I, et al. (*S*)-3-methyl-2-phenylbutylamine, a versatile agent to resolve chiral, racemic carboxylic acids[J]. Organic Process Resetch & Development, 2002,6:291-296.
- [12] 黄伟, 岑均达, 姚岚. 米格列奈的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2005,36(5):257-259. ■

新劲油漆提供创新设计辅助工具——色盲转换设计工具

全球有 8% 的男性和 0.4% 的女性患有色盲,这是一种不治之症,给患者生活带来不便,然而目前在设计和建筑领域几乎没有任何法规,照顾色盲人士的需要。不能分辨红色和绿色是最普遍的色盲类型,占有色盲症的 99% 以上。

色盲所带来的生活不便有时是带危险性的,例如色盲人士可能无法分辨两种不同的药片,又或者在过马路时不自觉地闯红灯。

阿克苏诺贝尔公司(AkzoNobel)的全球油漆品牌新劲(Sikkens)和荷兰咨询单位 Blind Color 携手合作,设计出了一种

革新性的色盲转换设计工具,为建筑师、设计师和其他涉及设计过程的人员提供参考,使他们在着手每一个设计环节时,能了解其选择的颜色是否不利色盲人士。Blind Color 专门研究如何提高社会对色盲问题的关注及建议各种解决方案。

色盲转换工具目前已经分发给欧洲各地的建筑师和设计师,使设计专家马上知道其颜色搭配是否会令红绿色盲人士“视而不见”,同时为设计师提供了一个指南,了解怎样的颜色搭配才令红绿色盲人士更易识别。(刘仲)