

DOI:10.3969/j.issn.2096-8248.2024.04.008

泊沙康唑中间体有关物质的合成*

王伊文¹, 王炫懿¹, 李建璋¹, 徐玲芬¹, 陈冉章², 程青芳¹

(1. 江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005; 2. 连云港贵科药业股份有限公司, 江苏 连云港 222000)

摘要: N' -[(2S,3S)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(**2**)为制备泊沙康唑的关键中间体,为控制泊沙康唑的质量,制备了**2**的3个有关物质: N' -[(2S,3R)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**A**)、 N' -[(2R,3S)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**B**)、 N' -[(2R,3R)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**C**),通过NMR,ESI-MS和红外对3个有关物质的结构进行了确证。

关键词: 泊沙康唑; 中间体; 有关物质; 合成

中图分类号: R194.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-8248(2024)04-0059-08

引用格式: 王伊文, 王炫懿, 李建璋, 等. 泊沙康唑中间体有关物质的合成[J]. 江苏海洋大学学报(自然科学版), 2024, 33(4): 59-66.

Synthesis of Related Substances of Posaconazole Intermediates

WANG Yiwen¹, WANG Xuanyi¹, LI Jianzhang¹, XU Lingfen¹, CHEN Ranzhang², CHENG Qingfang¹

(1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;

2. Lianyungang Guike Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China)

Abstract: N' -[(2S,3S)-2-(benzyloxy)pentane-3-yl]formylhydrazine oxalate (**2**) is the key intermediate for the preparation of posaconazole. In order to control the quality of posaconazole, three related substances of **2** were prepared: N' -[(2S,3R)-2-(benzyloxy)pentane-3-yl]formohydrazide oxalate (related substance **A**), N' -[(2R,3S)-2-(benzyloxy)pentane-3-yl]formohydrazide oxalate (related substance **B**), N' -[(2R,3R)-2-(benzyloxy)pentane-3-yl]formohydrazide oxalate (related substance **C**). The structures of three related substances were confirmed by NMR, ESI-MS and infrared spectroscopy.

Key words: posaconazole; intermediate; related substances; synthesis

0 引言

泊沙康唑(Posaconazole,**1**)商品名为Noxafil,是伊曲康唑的衍生物,化学名为4-[4-[4-[4-[(3R,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)氧杂戊环-3-基]甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]苯基]-2-

[(2S,3S)-2-羟基戊-3-基]-1,2,4-三唑-3-酮^[1-2]。系先灵葆雅(Schering-Plough)制药公司研发的第2代三唑类高亲脂性抗真菌药物,2005年10月在德国首次上市,具有抗菌效力强、抗菌谱广等特点^[3-5],可用于治疗罹患念珠菌和侵袭性曲霉菌感染,以及为长期化疗过程中嗜中性粒细胞减少的患者提供预防

* 收稿日期:2024-01-09;修订日期:2024-03-28

基金项目:连云港市科技成果转化“揭榜挂帅”专项资金项目(CA202101);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX2023-51)

作者简介:王伊文(1998—),女,江苏淮安人,硕士研究生,研究方向为药物及中间体的合成,(E-mail)3493734990@qq.com。

通信作者:程青芳(1969—),女,安徽桐城人,教授,博士,研究方向为药物及中间体的合成,(E-mail)489417058@qq.com。

性治疗^[1]。

1的合成路线报道较多,本研究参考文献[6-8],采用图1路线合成**1**,即以 N' -[(2*S*,3*S*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(**2**)为起始原料,与碳酸钾发生酸碱中和反应生成 N' -[(2*S*,3*S*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼(**3**),**3**与4-[4-(4-羟苯基)哌嗪-1-基]苯基氨基甲酸苄酯(**4**)发生加成及成环反应生成2-[(1*S*,2*S*)-1-乙基-2-苄氧基丙基]-2,

4-二氢-4-[4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(**5**),**5**与[(3*S*,5*R*)-5-[(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氢呋喃-3-基]甲醇对甲苯磺酸酯(**6**)发生缩合反应生成[4-[4-[4-5-(2,4-二氟苯基)-5-1,2,4-三唑-1-基甲基-氧杂戊-3-基甲基]-苯基]-哌嗪-1-基]-苯基]-氨基甲酸苄酯(**7**),再经过还原生成最终产物泊沙康唑(**1**)。合成路线如图1所示。

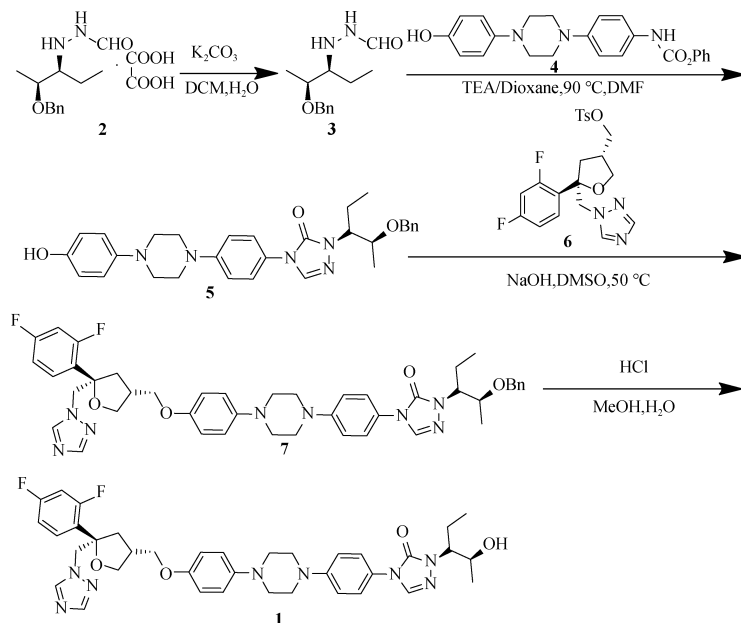


图1 泊沙康唑的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of posaconazole

从合成**1**的工艺中可以看出,**2**和**6**是合成泊沙康唑的重要中间体,泊沙康唑的4个手性中心分别来源于**2**和**6**^[9],且这两个化合物结构较为复杂,合成难度大。对于**2**,分子中有两个手性中心,由于碳原子周围的基团排列顺序不同,导致空间结构发生变化,因此易产生异构体,这两个手性中心的构型决定了泊沙康唑分子中的其中两个手性中心的构型。对于**2**的合成,文献报道了较多合成方法^[10-14],本研究采用的合成**2**的方法(见图2),主要是以廉价的L-乳酸乙酯(**8**)作为起始原料,**8**和吡咯烷发生胺酯交换生成(*S*)-2-羟基-1-(吡咯烷-1-基)丙酮(**9**),**9**和苄氯进行羟基保护生成(*S*)-2-苄氧基-1-(吡咯烷-1-基)丙酮(**10**),再经过格氏反应生成(2*S*)-2-(苄氧基)-3-戊酮(**11**),然后经过硼氢化锂/溴化锌还原后生成(2*S*)-2-(苄氧基)-3-戊醇(**12**),**12**与对氯苯磺酰氯反应生成(2*S*)-3-(4-氯苯磺酸)-2-(苄基甲氧基)-3-戊醇(**13**),**13**与水合肼氨解然后经

D-二苯甲酰基酒石酸(*D*-DBTA)拆分生成[(1*S*,2*S*)-2-苄氧基-1-乙基丙基]肼-*D*-二苯甲酰基酒石酸盐(**14**),**14**甲酰化后再与草酸成盐即得 N' -[(2*S*,3*S*)-2-(苄氧基)戊-3-基]甲酰肼草酸盐(**2**)。合成路线如图2所示。

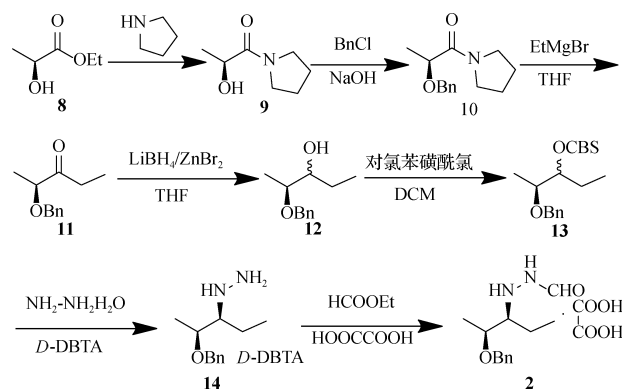


图2 文献[10]报道的化合物**2**合成路线

Fig. 2 Synthetic route of compound **2** reported in document [10]

由于泊沙康唑原料药未被药典收录,因此泊沙康唑的杂质也未被收录,已有文献^[9,13,14]报道泊沙康唑的杂质,但对杂质的合成方法报道的很少^[14]。在上述合成**2**的工艺过程中,由于手性中心的原因,存在以下3个有关物质,分别为:*N'*-[(2*S*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**A**);*N'*-[(2*R*,3*S*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**B**);*N'*-[(2*R*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质**C**)。这3个有关物质为**2**的对映异构体和非对映异构体,结构与**2**极为相似,会存在于**2**中,当**2**作为制备泊沙康唑的起始原料参与反应时,有关物质**A**、**B**、**C**也会参与泊沙康唑的制备反应中,生成泊沙康唑的一些杂质,从而对泊沙康唑的质量产生影响,所以要对这些有关物质进行结构确证,并制定检测方法与控制方法,以控制泊沙康唑这些杂质的生成。

对于**2**的这3个有关物质,其结构及合成方法均无文献报道。本研究在前期**2**合成方法的基础上^[15],参考文献[12,15-17]进一步对**2**的有关物质**A**、**B**、**C**进行了合成,并对其结构进行了确证。

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

BRUKER-400/300型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司,TMS为内标,氘代氯仿为溶剂);LC/MSD TOF型液质联用仪(美国 Agilent 公司);DC0506恒温油浴(上海方瑞仪器有限公司)。化合物**11**、**16**参考文献[12-15]合成,其余试剂和溶剂均为市售AR或CP。

1.2 合成路线

本文所设计的**2**的有关物质**A**、**B**、**C**的合成路线如图3所示。

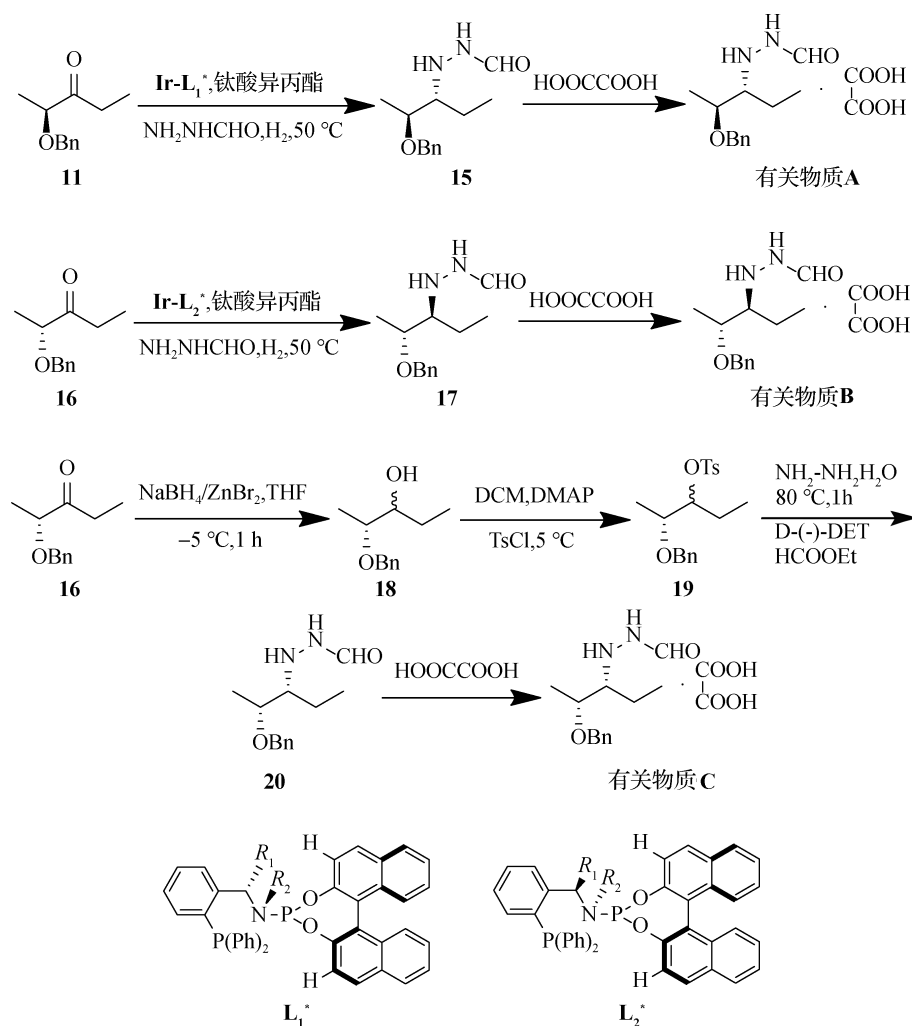


图3 有关物质**A**、**B**、**C**的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of related substances **A**, **B**, **C**

1.3 实验方法

1.3.1 合成 N' -[(2*S*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质 **A**) N_2 保护下,将1,5-环辛二烯氯化铱二聚体($[Ir(COD)Cl]_2$) 0.17 g (0.25 mmol)、手性膦-亚膦酰胺配体 L_1^* ($R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$) 0.27 g (0.55 mmol) 和 50 mL 干燥的甲苯加入反应釜中,室温下搅拌 0.5 h 后,将化合物 **11** 1.26 g (10 mmol) 和甲酰肼 0.90 g (15 mmol) 分别溶于 50 mL 甲苯中后加入反应釜中,再加入 20 mL 钛酸异丙酯,经过氢气置换 3 次后,再通入氢气至 4 053 kPa,搅拌升温至 50 °C 后反应 4 h,停止反应。冷却至室温后缓慢释放氢气,放出反应混合液,过滤,有机相用 30 mL 饱和氯化铵溶液和 50 mL 食盐水各洗涤 1 次,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,向残留物中加入 50 mL 甲基叔丁基醚,搅拌后再加入 50 mL 1 mol/L 盐酸,继续搅拌 0.5 h,静置,分液,分出有机相。有机相用 50 mL 1 mol/L HCl 洗涤 1 次,再继续分出有机相,用无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂,并用饱和碳酸钠调节 pH 至 8,用 50 mL 甲基叔丁基醚萃取,合并有机相,干燥后减压蒸去溶剂,得黄色油状化合物,不用提纯直接进行下一步反应。将二水草酸 1.95 g (13 mmol) 溶于 20 mL 丙酮中后加入至上述的油状化合物中,室温搅拌,再加入 50 mL 乙酸乙酯,继续搅拌 0.5 h,过滤,滤饼用 100 mL 乙酸乙酯洗涤 2 次,真空干燥后得白色固体,即有关物质 **A** 2.19 g,收率 67%,HPLC 法测定含量为质量分数 98.6%,*ee* 值 99.2%。

1.3.2 合成 N' -[(2*R*,3*S*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质 **B**) N_2 保护下,将 $[Ir(COD)Cl]_2$ 0.17 g (0.25 mmol)、手性膦-亚膦酰胺配体 L_2^* ($R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$) 0.27 g (0.55 mmol) 和 50 mL 干燥的甲苯加入反应釜中,室温下搅拌 0.5 h 后,将化合物 **16** 1.26 g (10 mmol) 和甲酰肼 0.90 g (15 mmol) 分别溶于 50 mL 甲苯中后加入反应釜中,再加入 20 mL 钛酸异丙酯,经过氢气置换 3 次后,再通入氢气至 4 053 kPa,搅拌升温至 50 °C 后反应 4 h,停止反应。冷却至室温后缓慢释放氢气,放出反应混合液,过滤,有机相用 30 mL 饱和氯化铵溶液和用 50 mL 食盐水各洗涤 1 次,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,向残留物中加入 50 mL 甲基叔丁基醚,搅拌后再加入 50 mL 1 mol/L 盐酸,继续搅拌 0.5 h,静置,分液,分出有机相。有机相用 50 mL 1 mol/L HCl 洗涤 1 次,再继续分出有机

相,用无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂,并用饱和碳酸钠调节 pH 至 8,用 50 mL 甲基叔丁基醚萃取,合并有机相,干燥后减压蒸去溶剂,得黄色油状化合物。不用提纯直接进行下一步反应。将二水草酸 1.95 g (13 mmol) 溶于 20 mL 丙酮中后加入至上述的油状化合物中,室温搅拌,再加入 50 mL 乙酸乙酯,继续搅拌 0.5 h,过滤,滤饼用 100 mL 乙酸乙酯洗涤 2 次,真空干燥后得白色固体,即有关物质 **B** 2.26 g,收率 69%,HPLC 法测定含量为质量分数 99.5%,*ee* 值 99.7%。

1.3.3 合成 (2*R*)-3-(4-甲基苯磺酸)-2-(苯基甲氧基)-3-戊醇(**19**) N_2 保护下,向三口烧瓶中,加入硼氢化钠 0.87 g (23 mmol) 和 20 mL 四氢呋喃,冷却至 -5 °C,加入溴化锌 4.50 g (20 mmol),-5 °C 下保温搅拌反应 1 h。将化合物 **16** 2.52 g (20 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃,缓慢滴加至上述反应液中,将体系温度维持在 -5 °C,TLC($V(PE):V(EA)=2:1$) 监测反应完全,反应完成后滴入 20 mL 丙酮和 30 mL 水以终止反应,继续滴加 50 mL 2 mol/L 盐酸溶液,分出有机层。水层用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,有机相用 50 mL 蒸馏水洗 2 次,再用 50 mL 饱和食盐水洗涤 1 次,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂得黄色油状物,即化合物 **18**,向化合物 **18** 中加入 50 mL 二氯甲烷,待用。

向上述待用混合物中加入对二甲氨基吡啶(DMAP) 2.54 g (20 mmol),搅拌,将反应体系温度冷却至 5 °C,加入对甲苯磺酰氯 4.77 g (25 mmol),将体系温度维持在 5 °C,继续搅拌反应,TLC($V(PE):V(EA)=2:1$) 监测反应完全后向反应体系中加入 50 mL 水,搅拌 0.5 h,静置,分出有机层,水层用 30 mL 二氯甲烷分 2 次萃取,合并有机层,分别用 50 mL 质量分数 10% NaOH,50 mL 1 mol/L 稀盐酸和 50 mL 饱和食盐水各洗涤 1 次,分出有机层,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂得黄色油状物,即化合物 **19** 4.69 g,产率 74%(以化合物 **16** 计),该化合物不用纯化,直接进行下一步实验。

1.3.4 合成 N' -[(2*R*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质 **C**) N_2 保护下,向三口烧瓶中,加入上述制备的化合物 **19** 和 50 mL 体积分数 95% 的乙醇,搅拌后再加入体积分数 80% 水合肼 1.50 g (30 mmol),缓慢升温至 80 °C 并保温搅拌反应,TLC($V(PE):V(EA)=2:1$) 监测反应完成后,减压蒸去乙醇,再加入 30 mL 纯化水,用 20 mL 乙酸乙酯萃取,合并有机层。有机层用 50 mL 饱和食

盐水洗涤1次,干燥,过滤,向滤液中加入柠檬酸3.84 g(20 mmol),搅拌析晶,过滤得该化合物消旋体的柠檬酸盐,再向滤液中加入50 mL饱和碳酸钾水溶液中和酸,用20 mL乙酸乙酯萃取,将上述产生的化合物的消旋体溶于50 mL甲基叔丁基醚中,将D-(-)-酒石酸二乙酯(D-(-)-DET)4.12 g(20 mmol)溶于30 mL甲基叔丁基醚中后,将该溶液加入上述反应液中,缓慢析出固体,搅拌析晶2 h,过滤,以PE/MTBE(聚乙烯/甲基叔丁基醚)重结晶得到该化合物为白色固体。再加入50 mL甲酸乙酯,搅拌加热至回流,TLC(V(PE):V(EA)=2:1)监测反应完全,向反应液中加入20 mL甲基叔丁基醚和30 mL饱和碳酸钠溶液,分层,萃取有机相。有机相用50 mL碳酸氢钠溶液洗涤,再用50 mL饱和食盐水洗涤,干燥浓缩得黄色油状化合物。不用提纯直接进行下一步反应,将二水草酸1.95 g(13 mmol)溶于20 mL丙酮中后加入至上述的油状化合物中,室温搅拌,再加入50 mL乙酸乙酯,继续搅拌0.5 h,过滤,滤饼用100 mL乙酸乙酯洗涤2次,真空干燥后得白色固体,即有关物质C 0.96 g,收率37%,HPLC法测定含量为质量分数99.8%,*ee*值99.8%(以化合物16计)。

2 结果

2.1 表征

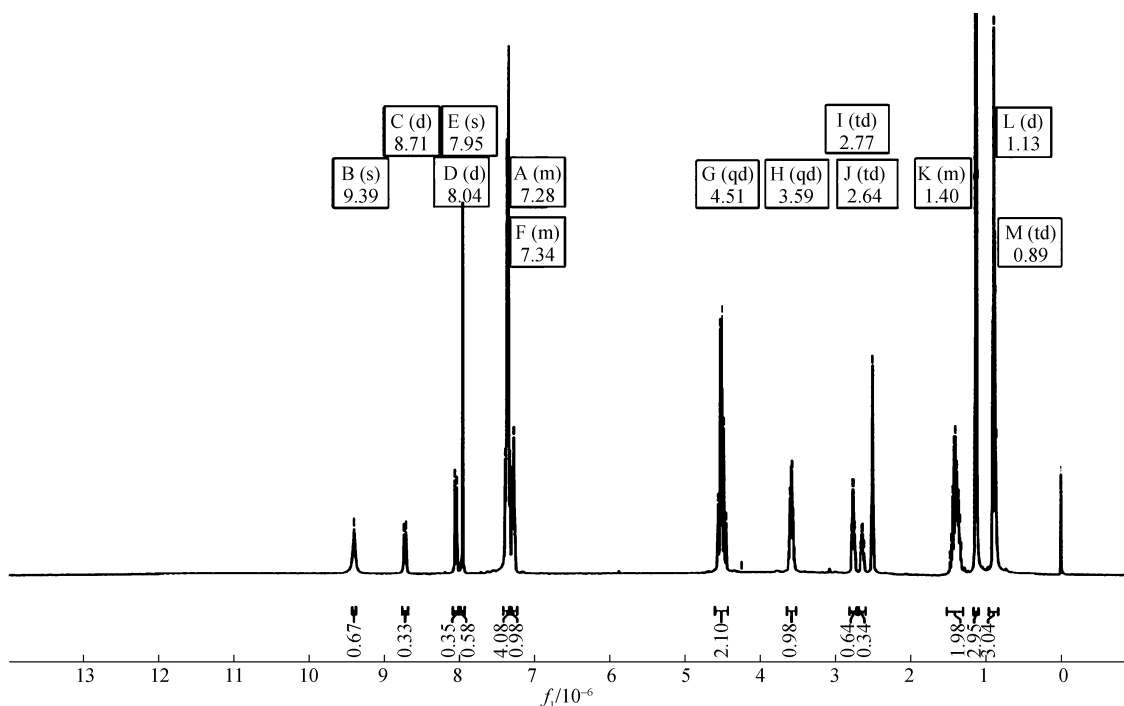
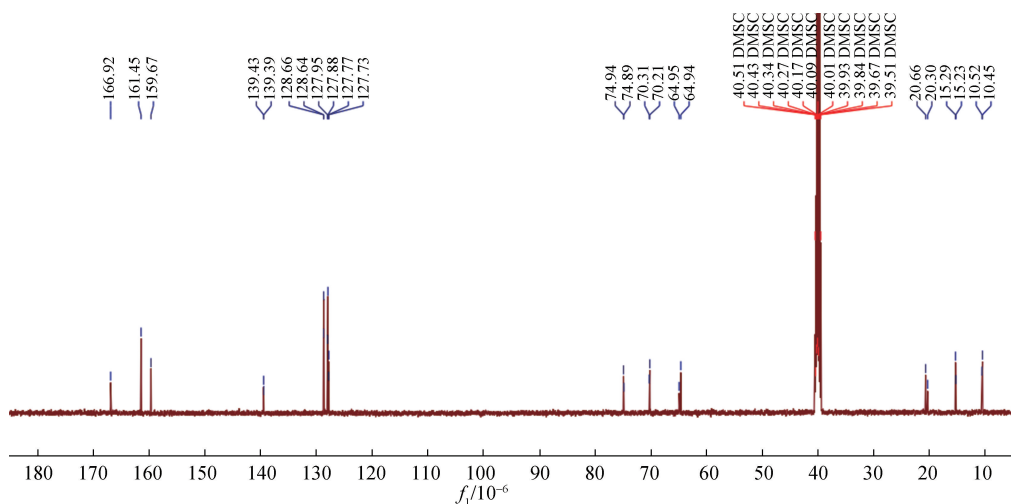
2.1.1 N' -[(2*S*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质A)结构表征 IR(KBr), ν (cm^{-1}): 3 133.06, 2 977.17, 2 959.66, 1 690.92, 1 540.94, 1 455.06, 1 368.82, 1 198.24, 1 049.91, 708.55, 535.25。HPLC测试含量为质量分数98.6%,*ee*值99.2%。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.39(s, 1H, O=C-H), 8.71(d, J = 4.6 Hz, 1H, N-H), 8.05 ~ 7.95(m, 1H, N-H), 7.75(s, 1H, O-H), 7.38 ~ 7.25(m, 5H, -C₆H₅), 4.56 ~ 4.46(m, 2H, -CH₂O), 3.62 ~ 3.59(m, 1H, -CH-O), 2.79 ~ 2.62(m, 1H, -CHN), 1.46 ~ 1.33(m, 2H, -CH₂), 1.13(d, J = 4.8 Hz, 3H, -CH₃), 0.89(t, J = 6.6 Hz, 3H, -CH₃) (见图4); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6), δ : 166.92, 159.67, 139.43, 128.66, 127.95, 127.73, 74.94, 70.31, 64.95, 40.51, 40.09, 39.51, 20.66, 15.29, 10.52(见图5)。ESI-MS,

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, m/z : 237.4[M+H]⁺。

2.1.2 N' -[(2*R*,3*S*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质B)结构表征 IR(KBr), ν (cm^{-1}): 3 132.91, 2 977.21, 2 959.58, 1 690.91, 1 540.64, 1 454.97, 1 368.84, 1 198.33, 1 049.93, 708.56, 535.28。HPLC测试含量为质量分数99.5%,*ee*值99.7%。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.39(s, 1H, O=C-H), 8.72(d, J = 4.6 Hz, 1H, N-H), 8.06 ~ 7.92(m, 1H, N-H), 7.72(s, 1H, O-H), 7.39 ~ 7.25(m, 5H, -C₆H₅), 4.56 ~ 4.46(m, 2H, -CH₂O), 3.62 ~ 3.59(m, 1H, -CH-O), 2.78 ~ 2.62(m, 1H, -CHN), 1.48 ~ 1.32(m, 2H, -CH₂), 1.14(d, J = 4.8 Hz, 3H, -CH₃), 0.88(t, J = 6.6 Hz, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6), δ : 166.97, 159.70, 139.43, 128.58, 127.89, 127.63, 75.10, 70.41, 64.80, 55.22, 40.48, 39.64, 20.78, 15.32, 10.33。ESI-MS, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, m/z : 237.3[M+H]⁺。

2.1.3 (2*R*)-3-(4-甲基苯磺酸)-2-(苄基甲氧基)-3-戊醇(19)结构表征 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ : 7.76 ~ 7.40(m, 5H, -C₆H₅), 7.33 ~ 7.19(m, 4H, -C₆H₄), 4.61(d, J = 11.7 Hz, 1H, -CH), 4.46 ~ 4.28(m, 2H, -CH₂O), 3.61 ~ 3.58(m, 1H, -CH-O), 2.50(s, 3H, -CH₃), 1.83 ~ 1.74(m, 2H, -CH₂), 1.05(t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 0.84 ~ 0.65(m, 3H, -CH₃)。

2.1.4 N' -[(2*R*,3*R*)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐(有关物质C)结构表征 IR(KBr), ν (cm^{-1}): 3 133.23, 2 977.30, 2 959.72, 1 690.96, 1 541.08, 1 455.18, 1 368.84, 1 198.29, 1 049.95, 708.50, 535.20。HPLC测定含量为质量分数99.8%,*ee*值99.8%。 ^1H NMR(300 MHz, D₂O- d_6), δ : 8.01(s, 1H, N-H), 7.77(s, 1H, O-H), 7.35(s, 5H, -C₆H₅), 4.69 ~ 4.58(m, 2H, -CH₂O), 3.68(t, J = 5.5 Hz, 1H, -CH-O), 3.04(s, 1H, -CHN), 1.62 ~ 1.46(m, 2H, -CH₂), 1.18(d, J = 4.8 Hz, 3H, -CH₃), 0.84(t, J = 6.6 Hz, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6), δ : 166.95, 159.74, 139.45, 128.61, 128.30, 127.72, 75.05, 69.82, 65.15, 55.22, 40.48, 39.64, 20.59, 15.46, 10.94。ESI-MS, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, m/z : 237.4[M+H]⁺。

图 4 有关物质 A ^1H NMR 谱图Fig. 4 ^1H NMR spectra of related substance A图 5 有关物质 A ^{13}C NMR 谱图Fig. 5 ^{13}C NMR spectra of related substance A

2.2 有关物质 A, B, C 的生成途径

在图 2 所示的 **2** 的合成路线中, **2** 的 3 位 S 构型的手性构建是通过 D-二苯甲酰基酒石酸(D-DBTA)与 **13** 成铵盐拆分得到的, 在通过拆分得到 3 位 S 构型的手性中心过程中, 不可避免会产生 3 位为 R 构型的异构体, 该异构体经甲酰化后再与草酸成盐生成 N' -[(2S, 3R)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐, 即有关物质 **A**。同时, 在图 2 所示的 **2** 的合成过程中, 2 位的 S 构型在发生各步反应时可能会发生构型

转化, 变成 2 位为 R 构型的异构体, 最终与草酸成盐会生成 N' -[(2R, 3S)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐, 即有关物质 **B** 和 N' -[(2R, 3R)-2-(苄氧基)戊烷-3-基]甲酰肼草酸盐, 即有关物质 **C**。

2.3 有关物质 A, B 的制备工艺讨论

制备有关物质 **A, B** 时, 参考文献[14-18], 将化合物 **11/16** 与甲酰肼在手性催化剂催化下发生不对称还原胺化反应后再与草酸成盐即制得。选择的手性催化剂为广泛使用的铱(**D**)-二苯基膦-亚

膦酰胺络合物,该铱(I)络合物通过 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与手性二苯基膦-亚膦酰胺配体 L_1^* 或 L_2^* 在实验中原位生成,属于不对称胺化还原反应,其作用机理是胺与羰基加成,缩合,生成羰基的结构类似物西弗碱,后者接受氢供体的氢传递生成最终产物胺。反应在弱酸条件下进行,因为弱酸条件一方面使羰基质子化增强亲电性促进反应,另一方面也避免了胺过度质子化造成亲核性下降的发生。同时为了增加反应的立体选择性,反应中还增加

了钛酸酯类化合物为添加剂,钛酸酯催化剂是重要的酸性催化剂,具有良好的催化活性和选择性,其酸性主要来自中心钛原子和羰基氧的作用,形成酸性位点,这些反应位点能够与反应物发生相互作用,从而有利于化学反应的进行。

实验中,对 L_1^* 或 L_2^* 的结构、钛酸酯的种类以及反应温度均进行了筛选,催化剂、钛酸酯的结构和反应温度对有关物质 A/B 的收率及 ee 值的影响情况如表 1 所示。

表 1 催化剂、钛酸酯的结构和反应温度对有关物质 A/B 的收率及 ee 值的影响

Table 1 Effects of the structure of catalyst, titanate and reaction temperature on the yield and ee value of related substances A/B

| 实验号 | R_1 | R_2 | 催化剂及量/% | 温度/°C | 添加剂 | 收率/% | ee /% |
|-----|-------|-------|---------------------|-------|-------|------|---------|
| 1 | H | H | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 69 | 86.4 |
| 2 | Me | H | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 67 | 90.3 |
| 3 | Et | H | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 63 | 93.4 |
| 4 | i-Pr | H | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 60 | 95.7 |
| 5 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 65 | 97.8 |
| 6 | Me | Et | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 61 | 98.1 |
| 7 | Me | i-Pr | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 55 | 98.6 |
| 8 | Cl | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 56 | 86.1 |
| 9 | Me | Cl | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 57 | 87.9 |
| 10 | Me | Br | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸甲酯 | 50 | 87.3 |
| 11 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸乙酯 | 67 | 98.9 |
| 12 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 67 | 99.2 |
| 13 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 50 | 钛酸异丁酯 | 66 | 98.4 |
| 14 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 40 | 钛酸异丙酯 | 62 | 99.7 |
| 15 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/5$ | 60 | 钛酸异丙酯 | 68 | 98.8 |
| 16 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/3$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 60 | 96.8 |
| 17 | Me | Me | $\text{Ir-L}_1^*/7$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 67 | 99.1 |
| 18 | Me | Me | $\text{Ir-L}_2^*/5$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 69 | 99.7 |
| 19 | Me | Me | $\text{Ir-L}_2^*/7$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 69 | 98.1 |
| 20 | Me | i-Pr | $\text{Ir-L}_2^*/5$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 63 | 98.3 |
| 21 | Me | Cl | $\text{Ir-L}_2^*/5$ | 50 | 钛酸异丙酯 | 60 | 87.6 |
| 22 | Me | Me | $\text{Ir-L}_2^*/5$ | 60 | 钛酸异丙酯 | 70 | 93.9 |
| 23 | Me | Me | $\text{Ir-L}_2^*/5$ | 50 | 钛酸异丁酯 | 63 | 96.3 |

从表 1 中可以看出, L_1^* 或 L_2^* 中的 R_1 和 R_2 结构、钛酸酯的种类以及反应温度对有关物质 A 或 B 的收率和 ee 值都有较明显的影响。在催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 5%, 添加剂为钛酸甲酯, 反应温度为 50 °C 的条件下, 首先考察了 L_1^* 结构式上 R_1 和 R_2 结构的影响, 分别考察了 R_1 为 H, Me, Et, i-Pr, Cl 以及 R_2 为 H, Me, Et, i-Pr, Cl, Br 时对有关物质 A 收率和 ee 值的影响。实验结果表明: R_1 和 R_2 的结构对有关物质 A 的收率和 ee 值有较明显的影响, 其中当 R_1 和 R_2 都为 H 时, 收率是 69%, ee 值为 86.4%; 当 R_1 和 R_2 都为 Me 时, 收率是 65%, ee 值为 97.8%; 而当 R_1 变为 Me, R_2 为 Et 时, 收率为 61%, ee 值为

98.8%, 因此, 选择 L_1^* 结构式上的 R_1 和 R_2 都为 Me。当确定了催化剂 Ir-L_1^* 的 R_1 和 R_2 都为 Me 后, 在反应温度为 50 °C, 催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 5% 的条件下, 又对添加剂钛酸酯的种类进行了考察。当将添加剂改为钛酸乙酯时, 收率提高到 67%, ee 值提高到 98.9%; 当将添加剂调整为钛酸异丙酯时, 收率仍为 67%, ee 值提高到 99.2%; 再将添加剂调整为钛酸异丁酯时, 收率为 66%, ee 值降为 98.4%, 因此, 优选添加剂为钛酸异丙酯。当确定了 Ir-L_1^* 的 R_1 和 R_2 都为 Me, 添加剂为钛酸异丙酯后再对反应温度进行了考察。在催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 5% 条件下, 当将反应温度降为 40 °C 时, 产率降为 62%, ee 值略有提高, 为

99.7%;再将温度提高到 60 °C 后,产率为 68%,但是 *ee* 值开始下降,为 98.8%,因此确定反应温度为 50 °C。当确定了 Ir-L_1^* 的 R_1 和 R_2 都为 Me,添加剂为钛酸异丙酯,反应温度为 50 °C,最后对催化剂 Ir-L_1^* 的量也进行了考察。当催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 3% 时,收率为 60%,*ee* 值降为 96.8%;催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 7% 时,收率为 67%,*ee* 值为 99.1%;因此,确定催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 5%。最终选择合成有关物质 **A** 的最优条件为: L_1^* 结构上 R_1 和 R_2 都为 Me,催化剂 Ir-L_1^* 的物质的量为 **11** 的 5%,添加剂为钛酸异丙酯,反应温度为 50 °C,在最优条件下,收率达 67%,*ee* 值为 99.2%。在合成有关物质 **A** 优化条件基础上,最终选择合成有关物质 **B** 的最优条件为: L_2^* 结构上 R_1 和 R_2 都为 Me,催化剂 Ir-L_2^* 的物质的量为 **16** 的 5%,添加剂为钛酸异丙酯,反应温度为 50 °C,在最优条件下,收率达 69%,*ee* 值为 99.7%。

3 结论

本文中化合物 **2** 是合成泊沙康唑的重要中间体,其具有两个手性中心,在拆分构建化合物 **2** 的同时,不可避免地产生对映异构体和非对映异构体,本研究设计合成了化合物 **2** 的有关物质 **A, B, C**。以廉价的化合物 **11** 为起始原料,在金属铱(**I**)络合物为催化剂、钛酸异丙酯为添加剂和反应温度为 50 °C 条件下,发生不对称胺化还原反应,以 67% 的产率制得有关物质 **A**, HPLC 测试含量为质量分数 98.6%,*ee* 值 99.2%;以廉价的(2*R*)-2-(苄氧基)-3-戊酮(**16**)为起始原料,在金属铱(**I**)络合物为催化剂、钛酸异丙酯为添加剂和反应温度为 50 °C 条件下,发生不对称胺化还原反应,以 69% 的产率制得有关物质 **B**, HPLC 测试含量为质量分数 99.5%,*ee* 值 99.7%;以化合物 **16** 为起始原料,在硼氢化钠/溴化锌体系中进行羰基的还原,发生还原反应,再经过对甲苯磺酰氯的活化后与水合肼氨解以及 *D*-(-)-DET 拆分成盐,最后甲酰化后再与草酸成盐,以 37% 的产率制得有关物质 **C**, HPLC 法测定其含量为质量分数 99.8%,*ee* 值 99.8%。该设计的合成路线原料价廉易得,反应条件温和,操作过程简便易控制,产率较高,并且能减少环境污染,更适合工业化生产。

参考文献:

[1] 田秦秦,张佳,陈峙,等.泊沙康唑的合成、检测及其临床

应用研究进展[J].应用化学,2022,39(8):1177-1189.

- [2] SULEYMAN G, ALANGADEN G J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2021, 35(4): 1027-1053.
- [3] 马骁,赵莉,王晓星,等.抗真菌新药泊沙康唑的药动学特征及治疗药物监测研究进展[J].中国药学杂志,2016,51(6):433-436.
- [4] 郎涛,徐艳芳,王增胜,等.泊沙康唑在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中的应用研究[J].现代生物医学进展,2021,21(1):108-111.
- [5] TORRES H A, HACHEM R Y, CHEMALY R F, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal [J]. Lancet Infectious Diseases, 2005, 5(12): 775-776.
- [6] SATYANARAYANAR M, THIRUMALAI S, ESWARAISH S, et al. Process for the preparation of triazole antifungal drug, its intermediates and polymorphs thereof: WO2013042138A2[P]. 2013-03-28.
- [7] 杨祥龙,李金凤,邵伟,等.泊沙康唑合成工艺研究进展[J].化工实刊,2019,33(11):22-37.
- [8] 李驰,王欣.泊沙康唑合成路线图解[J].中国药物化学杂志,2020,30(3):182-187.
- [9] 郭彦飞,曹卫,包玉盛,等.泊沙康唑(API)生产工艺研究及杂质谱分析[J].山东化工,2018,47(23):47-51.
- [10] ANDREWS D R, GALA D, GOSTELI J, et al. Process for the preparation of triazolones: US 5625064[P]. 1997-04-29.
- [11] 安敏,王伟,邓洪丽,等.泊沙康唑关键中间体合成的新方法[J].化工与医药工程,2019,40(2):31-35.
- [12] 陆一菱,马晴,徐敏.抗真菌药物泊沙康唑关键中间体的工艺开发[J].中国抗生素杂志,2019,44(5):552-557.
- [13] 孙井龙,游凤,倪冬胜,等. HPLC 法在泊沙康唑及其 15 种异构体杂质拆分中的应用[J].中国医药工业杂志,2021,52(3):395-399.
- [14] 蔡建光,林塘煊,张衡,等.泊沙康唑潜在有关物质的合成[J].中国医药工业杂志,2022,53(4):486-490.
- [15] 程青芳,李善金,戚路姚,等.泊沙康唑关键中间体的合成工艺研究[J].江苏海洋大学学报(自然科学版),2022,31(1):51-56.
- [16] 秦超,侯传金,初婷婷.手性膦-亚磷酰胺配体在 *N*-芳基亚胺不对称氢化反应中的应用[J].大连工业大学学报,2019,38(5):365-369.
- [17] 胡向平,胡信虎.一种酮的不对称还原胺化制备手性胺的方法:CN201810547088[P]. 2018-05-31.
- [18] 高雪闽,邹巧根. LC-MS/MS 测定舒必利原料药中基因毒性杂质(E)-1-乙基-2-(硝基亚甲基)吡咯烷[J].生物加工过程,2022,20(6):672-677.

(责任编辑:李琴 实习编辑:张昌保)