



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105693606 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201610134004. 8

(22) 申请日 2016. 03. 09

(71) 申请人 西安科技大学

地址 710054 陕西省西安市碑林区雁塔路
58 号

(72) 发明人 陈福欣 侯彬彬 马筱娴 龚频
侯春友

(74) 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任
公司 61200

代理人 徐文权

(51) Int. Cl.

C07D 215/46(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种光学纯 (R)/(S)-羟氯喹的不对称合成
方法

(57) 摘要

本发明公开了一种光学纯 (R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,以 4-氨基-7-氯喹啉和 5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮为起始原料,在手性酸的催化下,通过不对称还原氨化反应得到光学纯的羟氯喹,手性酸的立体构型控制产物的立体构型。该方法路线简单、原料易得、产率较高、立体选择性好、操作简单、手性构建成本相对较低,适合规模化生产。

1. 一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:包括以下步骤:

1) 将硼烷类还原剂和手性酸加入有机溶剂中后于室温搅拌均匀,得混合液A,向混合液A中加入4-氨基-7-氯喹啉和5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮后于室温反应1~2h,然后升温至回流,并保持12~48h,回流结束后自然冷却至室温,得混合液B;按物质的量计算,所述硼烷类还原剂的用量为4-氨基-7-氯喹啉的1~2倍,所述手性酸的用量为4-氨基-7-氯喹啉的0.1~0.3倍,所述5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮的用量为4-氨基-7-氯喹啉的1~2倍;所述手性酸为手性碳酸、磷酸或磺酸;

2) 向混合液B中加入饱和食盐水后用乙酸乙酯萃取,然后经柱层析纯化得到产物。

2. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述硼烷类还原剂选自碱金属硼氢化物、所述碱金属硼氢化物的氰基或三乙酰氧基取代物、硼烷、硼烷三甲胺络合物或四丁基氰基硼烷化铵。

3. 根据权利要求2所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述碱金属硼氢化物选自硼氢化锂、硼氢化钠或硼氢化钾。

4. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述手性酸选自(D)或(L)-扁桃酸、(D)或(L)-酒石酸、(D)或(L)-二对甲基苯甲酰酒石酸、(D)或(L)-苹果酸、(D)或(L)-樟脑磺酸或者(+)或(-)-联萘酚磷酸酯。

5. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述有机溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、二氧六环、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷。

6. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述有机溶剂的用量为使4-氨基-7-氯喹啉的浓度达到0.1~1mol/L。

7. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述柱层析中,层析柱的填料为硅胶,层析柱中硅胶的用量为4-氨基-7-氯喹啉质量的5~20倍。

8. 根据权利要求7所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述柱层析采用等度洗脱,洗脱剂为二氯甲烷、甲醇与三乙胺的混合物,二氯甲烷:甲醇:三乙胺的体积比=95:3:2。

9. 根据权利要求1所述一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法,其特征在于:所述产物为(-)-(R)-羟氯喹和(+)-(S)-羟氯喹。

一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成、有机合成领域,涉及一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法。

背景技术

[0002] 羟氯喹(Hydroxychloroquine),化学名称2-[[4-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]戊基]乙胺基]-乙醇,有一个手性碳中心,具有(-)-(R)-羟氯喹和(+)-(S)-羟氯喹两种光学异构体,属于4-氨基喹啉类药物,临床使用是以(R)/(S)两种光学异构体等比例混合,即外消旋化合物给药。其最早用于抗疟原虫的治疗,羟氯喹的磷酸盐和硫酸盐现在广泛应用于盘状红斑狼疮及系统性红斑狼疮的临床治疗;此外,羟氯喹在免疫抑制及抗炎症反应等方面也有应用。

[0003] 最近的研究表明,羟氯喹还有望开发成为一类新型的抗糖尿病药物。在一项临床实验中,32个健康受试者,在长达14周的双盲、随机的实验中显示,羟氯喹可以有效的增加胰岛素的敏感性,提高 β -细胞的活力,通过调控糖代谢,进而达到降低HbA1c的水平,非常有望开发成为糖尿病预防的药物。

[0004] 与此同时,人体内的羟氯喹代谢研究表明,(-)-(R)-羟氯喹和(+)-(S)-羟氯喹的吸收、分布、代谢和排泄均表现出明显的差异性。(-)-(R)-羟氯喹的血浆蛋白结合率是37%,而(+)-(S)-羟氯喹的血浆蛋白结合率是64%;以外消旋化合物给药时,(-)-(R)-羟氯喹的血药浓度总是高于(+)-(S)-羟氯喹,其比值在动物和人体内也是不同的。此外,这对光学异构体的半衰期、达峰时间、药时曲线面积等多个代谢速率常数均不同。更为关键的是(-)-(R)-羟氯喹的肾脏清除速率只有(+)-(S)-羟氯喹的40%左右。两个异构体在人体内巨大的生理、生化性质促使人们需要更加深入的研究(R)/(S)-羟氯喹的不同;同时,按照国家新药的申报要求,不同的光学异构体应按照不同的化学实体来对待。因此,开发一种新的光学纯羟氯喹的合成方法,对该类药物在新领域的应用具有积极的意义。

[0005] 羟氯喹的化学合成方法研究较早,路线成熟,但却仅局限于外消旋体的合成,而关于(R)或(S)-羟氯喹的合成方法较少。以5-(N-乙基-N-2-羟乙基胺)-2-戊胺为起始原料,经(+)-(S)-扁桃酸的多次拆分和重结晶,可以得到(R)和(S)-5-(N-乙基-N-2-羟乙基胺)-2-戊胺,产率为55%;然后再与4,7-二氯喹啉反应得到羟氯喹。该合成方法路线繁琐、操作复杂。因此,设计、合成新的光学纯羟氯喹的合成方法不仅是药物化学的要求,同时也是有机化学的需要。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种光学纯(R)/(S)-羟氯喹的不对称合成方法。

[0007] 为达到上述目的,本发明采用了以下技术方案:

[0008] 1)将硼烷类还原剂和手性酸加入有机溶剂中后于室温搅拌均匀(10~30min,使溶液澄清或均匀悬混),得混合液A,向混合液A中加入4-氨基-7-氯喹啉和5-乙基(2-羟乙基)

胺-2-戊酮(已知化学品CAS:74509-79-8)后于室温反应1~2h,然后升温至回流,并保持12~48h,回流结束后自然冷却至室温,得混合液B;按物质的量计算,所述硼烷类还原剂的用量为4-氨基-7-氯喹啉的1~2倍,所述手性酸的用量为4-氨基-7-氯喹啉的0.1~0.3倍,所述5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮的用量为4-氨基-7-氯喹啉的1~2倍;所述手性酸为手性碳酸、磷酸或磺酸;

[0009] 2)向混合液B中加入饱和食盐水后用乙酸乙酯萃取,然后经柱层析纯化得到产物。

[0010] 所述硼烷类还原剂选自碱金属硼氢化物、所述碱金属硼氢化物的氰基或三乙酰氧基取代物、硼烷、硼烷三甲胺络合物或四丁基氰基硼烷化铵。

[0011] 所述碱金属硼氢化物选自硼氢化锂、硼氢化钠或硼氢化钾。

[0012] 所述手性酸选自(D)或(L)-扁桃酸、(D)或(L)-酒石酸、(D)或(L)-二对甲基苯甲酰酒石酸、(D)或(L)-苹果酸、(D)或(L)-樟脑磺酸或者(+)或(-)-联萘酚磷酸酯。

[0013] 所述有机溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、二氧六环、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷。

[0014] 所述有机溶剂的用量为使4-氨基-7-氯喹啉的浓度达到0.1~1mol/L(反应物浓度对产率、光学纯度均有一定影响,该浓度范围是实验结果的总结)。

[0015] 所述柱层析中,层析柱的填料为硅胶,层析柱中硅胶的用量为4-氨基-7-氯喹啉质量的5~20倍。

[0016] 所述柱层析采用等度洗脱,洗脱剂为二氯甲烷、甲醇与三乙胺的混合物,二氯甲烷:甲醇:三乙胺的体积比=95:3:2。

[0017] 所述产物为(-)-(R)-羟氯喹和(+)-(S)-羟氯喹。

[0018] 本发明的有益效果体现在:

[0019] 与现有方法相比,本发明以4-氨基-7-氯喹啉和5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮为原料,硼烷类化合物为还原剂,手性酸提供不对称催化环境,通过不对称还原氨化反应一步合成光学纯羟氯喹,手性酸的立体构型控制产物的立体构型,避免了外消旋化化合物的拆分,具有合成路线短、产率和选择性较高、操作简单、手性仲胺构建成本相对较低、环境友好,适用于规模化合成的技术优势。

[0020] 本发明采用的还原剂为硼烷类化合物,还原能力适中且价格便宜,使不对称还原反应具有更高的产率并且适合于工业化的合成。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施例对本发明作详细说明。

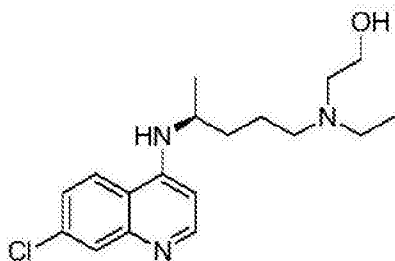
[0022] 羟氯喹含有一个手性碳中心,其不同的光学异构体有不同的药理、药代性质,按照国家新药的申报要求,不同的光学异构体应按照不同的化学实体来对待,因此,该手性中心的构建对于该类化合物在新药领域的应用是非常重要的。

[0023] 实施例1

[0024] 反应过程:向500mL配有恒压漏斗和回流冷凝管的三口烧瓶中加入180mL二氧六环、3.3g(0.15mol)硼氢化锂(还原剂)和3.5g(0.015mol)(D)-樟脑磺酸(手性试剂),室温搅拌10min,得混合液,向恒压漏斗中加入17.8g(0.1mol)4-氨基-7-氯喹啉、15.7g(0.12mol)5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮和100mL的二氧六环(溶剂),并由恒压漏斗缓慢滴入混合液

(约30min),滴完后继续于室温反应2h,然后升温至回流(110℃),并保持12h(TLC检测反应)。反应完后,自然冷却至室温,向反应体系中加入400mL饱和食盐水,然后用乙酸乙酯萃取,每次150mL,萃取3次,萃取得到的有机相用无水硫酸钠干燥,干燥后用旋转蒸发除去溶剂(真空度10KPa,操作温度50℃),然后加入装有150g硅胶(200~300目)的硅胶柱中,以洗脱剂(二氯甲烷:甲醇:三乙胺的体积比=95:3:2)等度洗脱,TLC检测,合并相同流出液后,旋转蒸发除去溶剂(真空度10KPa,操作温度50℃)得淡黄色液体(+)-(S)-羟氯喹(式1,产物)18.5g,产率为55%。

[0025]



式1

[0026] 产物处理:少量产物溶于丙酮中,加入2倍量的磷酸,过夜反应,抽滤,丙酮洗涤,干燥后得到羟氯喹磷酸盐(磷酸盐更稳定,易操作;磷酸盐的旋光值等参数已有文献报道,便于对照)。

[0027] 羟氯喹磷酸盐对映选择性经手性HPLC分析,ee%=78%, $[\alpha]^{20}_D=+79.1^\circ$ (磷酸盐,c=0.96,H₂O)。ESI-MS:336(M+H),¹HNMR(CDCl₃ 300MHz) δ ppm:0.97-0.99(3H,t);1.26-1.29(3H,d);1.44-1.80(4H,m);2.33-2.73(6H,m);3.40-3.91(3H,m);5.15(1H,br s);6.35(1H,d);7.26(1H,dd);7.73(1H,d);7.93(1H,d);8.49(1H,d)。¹³CNMR(CDCl₃ 75MHz) δ ppm:11.4;20.2;23.7;34.2;47.4;48.1;53.1;54.8;58.4;99.1;117.3;121.2;124.9;128.5;134.6;149.0;151.8。与文献报道一致。

[0028] 实施例2

[0029] 反应过程及产物处理与实施例1相似,不同之处在于:溶剂、还原剂及手性试剂分别为:250mL甲苯(三口烧瓶中用150mL,恒压漏斗中用100mL)、11g(0.14mol)氰基硼氢化钾和1.89g(0.014mol)(D)-苹果酸。4-氨基-7-氯喹啉以及5-乙基(2-羟乙基)胺-2-戊酮由恒压漏斗缓慢滴入还原剂及手性试剂的混合液后继续于室温反应1h。回流中温度为130℃,并保持24h。

[0030] 产物为(+)-(S)-羟氯喹15.1g,产率为45%;对映选择性经手性HPLC分析,ee%=70%, $[\alpha]^{20}_D=+74.3^\circ$ (磷酸盐,c=0.94,H₂O)。

[0031] 实施例3

[0032] 反应过程及产物处理与实施例1相似,不同之处在于:溶剂、还原剂及手性试剂分别为:280mL二甲基亚砜(三口烧瓶中180mL,恒压漏斗100mL)、34g(0.16mol)三乙酰氧基硼氢化钠和2.4g(0.016mol)(D)-扁桃酸。回流中温度为160℃,并保持12h。

[0033] 产物为(+)-(S)-羟氯喹13.5g,产率为40%。对映选择性经手性HPLC分析,ee%=69%, $[\alpha]^{20}_D=+74^\circ$ (磷酸盐,c=1.0,H₂O)。

[0034] 实施例4

[0035] 反应过程及产物处理与实施例1相似,不同之处在于:溶剂、还原剂及手性试剂分

别为:200mL四氢呋喃(三口烧瓶中用100mL,恒压漏斗中用100mL)、140mL硼烷(0.14mol)的四氢呋喃溶液(1.0M,溶剂还可以为乙醚或二甲硫醚)和4.2g(0.028mol)(D)-酒石酸。回流中温度为80℃,并保持48h。

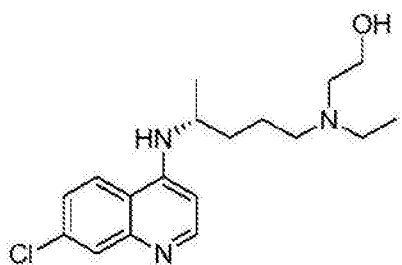
[0036] 产物为(+)-(S)-羟氯喹13.9g,产率为43%。对映选择性经手性HPLC分析,ee%=88%, $[\alpha]^{20}_D=+95.7^\circ$ (磷酸盐,c=1.02,H₂O)。

[0037] 实施例5

[0038] 反应过程及产物处理与实施例1相似,不同之处在于:溶剂、还原剂及手性试剂分别为:240mL二氯甲烷(三口烧瓶中用140mL,恒压漏斗中用100mL)、10.2g(0.14mol)硼烷三甲胺络合物和2.1g(0.014mol)(L)-扁桃酸。回流中温度为75℃,并保持40h。

[0039] 产物为淡棕色固体,(-)-(R)-羟氯喹(式2)16.8g,产率为50%。

[0040]



式2

[0041] 对映选择性经手性HPLC分析,ee%=80%, $[\alpha]^{20}_D=-82.8^\circ$ (磷酸盐,c=1.06,H₂O)。

[0042] 实施例6

[0043] 反应过程及产物处理与实施例1相似,不同之处在于:溶剂、还原剂及手性试剂分别为:160mL二甲基甲酰胺(三口烧瓶中用100mL,恒压漏斗中用60mL)、45.1g(0.16mol)四丁基氨基硼烷化铵和5.97g(0.02mol)(+)-联萘酚磷酸酯。回流中温度为150℃,并保持18h。

[0044] 产物为(+)-(S)-羟氯喹13.1g,产率为39%。对映选择性经手性HPLC分析,ee%=66%, $[\alpha]^{20}_D=+70.1^\circ$ (磷酸盐,c=0.98,H₂O)。