

利奈唑酮的合成研究

蒋成君¹, 盛绿青²

(1. 浙江科技学院 生物与化学工程学院, 杭州 310023; 2. 浙江新东港药业股份有限公司, 浙江 台州 318000)

摘 要: 以 3,4-二氟硝基苯为起始原料,经取代、硝基还原、酰化、环合、磺化、叠氮化、叠氮基还原及乙酰化反应合成利奈唑酮。产物结构经过了 IR 和 ¹H NMR 的确证。重点研究了取代反应的缚酸剂、催化加氢还原硝基的溶剂、叠氮的亚磷酸三甲酯还原反应,确定了最佳反应条件,以总收率 49.8% 合成了目标产物。

关键词: 利奈唑酮;全合成;二氟硝基苯

中图分类号: TQ463.53;R914

文献标志码: A

文章编号: 1671-8798(2013)06-0430-05

Studies on synthesis of linezolid

JIANG Chengjun¹, SHENG Lüqing²

(1. School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, China; 2. Zhejiang Neo-Dankong Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000, China)

Abstract: Linezolid has been synthesized from the 3,4-difluoronitrobenzene through substitution, nitro reduction, acylation, condensation, sulfonation, azide, azide group reduction and acylation with acetic anhydride. The chemical structure of the product was identified by IR and ¹H NMR. The optimal reaction conditions were investigated, including substitution, nitro reduction and azide group reduction. Linezolid was synthesized with the total yield of 49.8%.

Key words: linezolid; total synthesis; difluoronitrobenzene

利奈唑酮(linezolid, 商品名为 Zyvox)为一种结构全新的化学全合成抗菌药,属噁唑烷酮类药物,是该类药物中第一只获准上市的产品^[1],用于治疗耐多种药物的 G⁺ 菌和结核菌感染,显示出极好的前

收稿日期: 2013-06-16

基金项目: 浙江省重点科技创新团队项目(2011R09028-10)

作者简介: 蒋成君(1981—),男,浙江省富阳人,高级工程师,博士,主要从事制药工程研究。

景^[2-4]。利奈唑酮的合成报道较多^[3-12],具体有 2 类合成方法:一是以 3,4-二氟硝基苯为起始原料经取代、铁粉还原后用环氧丙醇开环,用(R)-扁桃酸拆分后再闭合、磺化、叠氮化,最后用 Pd/C 还原后乙酰化得到利奈唑酮。此工艺用到拆分剂(R)-扁桃酸,价格昂贵,并且底物损失一半,收率偏低、成本偏高,不适合工业化生产。二是以(R)-环氧氯丙烷和间氟苯基异氰酸酯为起始原料,经环化、叠氮化、还原、酰化、溴代、缩合反应得到利奈唑酮。间氟苯基异氰酸酯作为起始原料具有较强的刺激性和较大的毒性,也不适合工业化生产。本研究以 3,4-二氟硝基苯为原料,通过 8 步反应合成了利奈唑酮,对取代反应的缚酸剂进行了比较,以催化加氢法代替传统的铁粉还原硝基法,采用亚磷酸三甲酯还原叠氮,确定最佳反应条件。

1 合成路线

经比较分析,确定了本项研究的合成路线,见图 1。

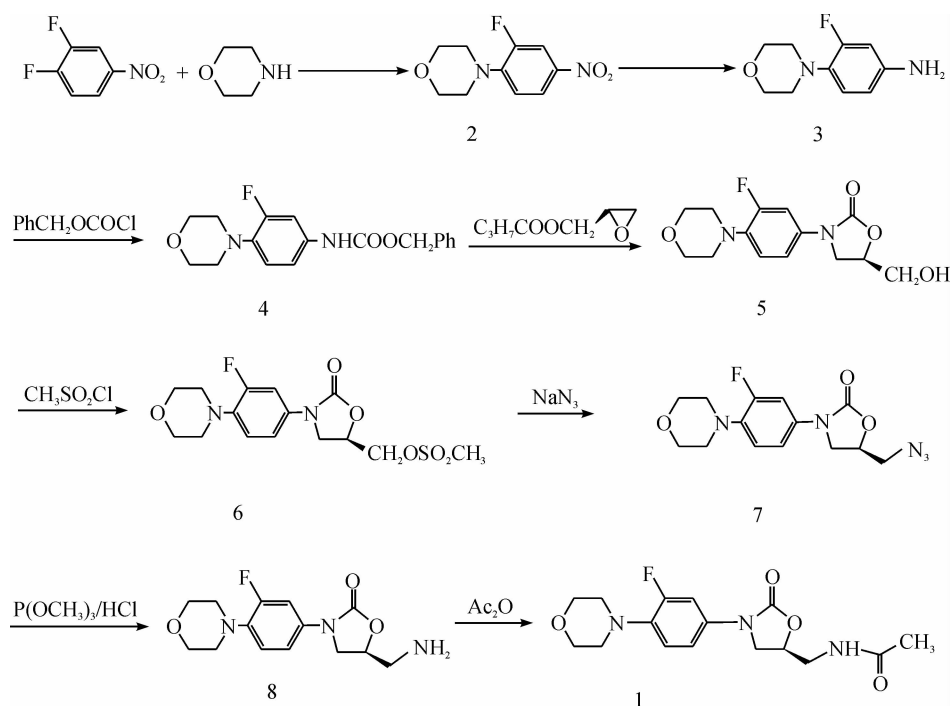


图 1 利奈唑酮的合成路线

Fig. 1 Synthetic route for linezolid

2 实 验

2.1 试剂及仪器

试剂:所有实验原料为工业品。

仪器:RY-1 型熔点仪(瑞来特公司),LC-2010C 高效液相色谱仪(日本岛津公司),500 MHz 核磁共振仪(Bruker 公司),红外光谱仪(Bruker 公司)。

2.2 3-氟-4-吗啉硝基苯(化合物 2)的合成

在 500 mL 四口瓶中,加入 20 mL 乙酸乙酯,35 g 吗啉,12 g 二异丙基胺,机械搅拌,缓慢滴加 50 g 3,4-二氟硝基苯,搅拌 24 h,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得黄色固体,重结晶(丙酮与水的质量比为 1:1),得黄色晶体 71 g,收率 99.4%,mp112~113 °C

(文献[7]收率 99.2%, mp 111~112 °C)。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.982(dd, 1H, Ar-H)、7.894(dd, 1H, Ar-H)、6.921(t, 1H, Ar-H), 3.874(t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3.279(t, 4H, -CH₂-NCH₂-)。

2.3 N-苄基羰基-3-氟-4-吗啉苯胺(化合物 4)的合成

在 1 000 mL 高压釜中投入 35 g 3-氟-4-吗啉硝基苯, 250 g 甲醇, 充氮气置换空气后加入 3.5 g 雷氏镍, 通入氢气, 升温至 40~45 °C, 保温, 保持压力 1.5 MPa。通氢气至压力不再下降, 再保温 1 h。保温结束, 过滤雷氏镍, 滤液转移至另一个反应瓶中, 在反应瓶中加入 10 g 纯碱, 滴加 34.5 g 苄氧羰酰氯, 控制温度在 30~40 °C, 滴完后保温 6~8 h, 保温结束, 氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅白色固体 47 g 化合物 4, 收率 92%, mp 123~124.5 °C (文献[7]收率 91.7%, mp 123~124 °C)。IR(film) cm⁻¹: 3 321, 2 848, 1 705, 1 591, 1 533, 1 435, 1 238, 930, 744。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.362(m, 5H, Ar-H), 6.957(t, 2H, Ar-H), 6.669(s, 1H, Ar-H), 5.189(s, 2H, -CO-O-CH₂-Ar), 3.873(t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3.043(t, 4H, -CH₂-N-CH₂-)。

2.4 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(化合物 5)的合成

在 500 mL 的反应瓶中投入化合物 N-苄基羰基-3-氟-4-吗啉苯胺 35 g 及二氯甲烷 250 mL, 降温至 -20 °C, 滴加 2 mol/L 正丁基锂溶液 73 mL, 滴完后在 -20 °C 以下保温 1 h, 保温结束, 在 -20 °C 以下滴加 18 g (R)-丁酸缩水甘油酯, 30 min 滴完, 保温 3 h, 加入 1 mol/L 盐酸水溶液析晶、过滤、烘干得白色无定形固体 26.4 g 化合物 5, 收率 84%, mp 112~113 °C (文献[5]收率 85%, mp 112~113 °C)。IR(film) cm⁻¹: 3 560, 3 357, 2 954, 2 860, 1 751, 1 518, 1 448, 1 414, 1 246, 111。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.429(dd, 1H, Ar-H), 7.094(dd, 1H, Ar-H), 6.957(t, 1H, Ar-H), 4.731(m, 1H, H-5), 4.018(m, 3H, -CH₂-OH), 3.874(t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3.758(d, 1H, H-4), 3.057(t, 4H, -CH₂-N-CH₂-)。

2.5 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯(化合物 6)的合成

在反应瓶中投入 25 g 化合物 5, 17.5 g 三乙胺及 150 g 二氯甲烷, 搅拌溶解升温至有少量回流, 滴加 15 g 甲磺酰氯, 滴加完后, 20~30 °C 保温 4~6 h, 保温结束冷却至 0~5 °C。过滤得类白色固体 28.7 g, 收率 91% (文献[5]收率 96.9%)。IR(film) cm⁻¹: 3 097, 2 966, 2 823, 1 751, 1 516, 1 421, 1 356, 1 320, 1 128, 999, 976, 831, 746, 526。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.455(dd, 1H, Ar-H), 7.116(m, 2H, Ar-H), 4.926(m, 1H, H-5), 4.473(m, 2H, -CH₂-OH), 4.125(t, 1H, H-4), 3.949(d, 1H, H-4), 3.103(t, 7H, -CH₃-SO₂-CH₂-O-CH₂-), 3.080(t, 4H, -CH₂-N-CH₂-)。

2.6 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基叠氮(化合物 7)的合成

在反应瓶中投入 25 g 化合物 6, 8.7 g 叠氮化钠及 150 g DMSO, 搅拌升温至内温 90~110 °C, 保温反应 5~6 h 后加水过滤得类白色固体 18.7 g, 收率 87% (文献[3]收率 93%)。IR(film) cm⁻¹: 3 111, 2 964, 2 862, 2 831, 2 096, 1 747, 1 518, 1 413, 1 223, 1 113, 924, 872, 810, 750。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.462(dd, 1H, Ar-H), 7.109(dd, 1H, Ar-H), 7.062(t, 1H, Ar-H), 4.781(m, 1H, H-5), 4.053(t, 1H, H-4), 3.899(t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3.830(dd, 1H, H-4), 3.604(d, 2H, -CH₂-OH), 3.092(t, 4H, -CH₂-N-CH₂-)。

2.7 (S)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺(化合物 1)的合成

在 250 mL 反应瓶中投入 18 g 化合物 7 及 100 mL 乙醇, 室温滴加 11.5 g 亚磷酸三甲酯, 滴加完毕保温反应 5 h, 并滴加醋酸 6 g, 滴加完毕保温 2 h, 保温结束, 滴加 10% 氢氧化钠水溶液, 调节 pH 值为 7

后加入 11.5 g 醋酐,加完后反应 2 h,离心烘干得利奈唑酮。收率 85%, mp 182~183 °C (文献[1]收率 72.1%, mp 181.5~182.5 °C, $[\alpha_D^{20}] = -8.8^\circ (c=1.0, \text{CHCl}_3)$)。IR (film) cm^{-1} : 3 338, 2 968, 2 862, 1 743, 1 664, 1 518, 1 425, 1 228, 1 117, 937。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.474 (dd, 1H, Ar-H), 7.061 (dd, 1H, Ar-H), 6.999 (t, 1H, Ar-H), 6.133 (bs, t, 1H, -NH-), 4.769 (m, 1H, H-5), 4.018 (t, 1H, H-4), 3.881 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3.747 (dd, 1H, H-4), 3.650 (m, 2H, -CH₂-OH), 3.092 (t, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 2.019 (s, 3H, -COCH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 171.102, 157.257, 154.396 (d), 136.768, 133.156, 119.080, 114.124, 107.917 (d), 72.130, 67.228, 51.331 (d), 47.968, 42.316, 23.500。

3 结果与讨论

3.1 不同缚酸剂对合成 3-氟-4-吗啉硝基苯的影响

该步反应的关键是选择合适的缚酸剂,而二异丙基乙基胺、吡啶、二异丙基胺都是首选有机碱。从表 1 可以看出,采用二异丙基乙基胺或二异丙基胺为缚酸剂,收率均可以达到 95% 以上。但从成本及反应效果上进行考虑选择,用二异丙基胺作反应有机碱,代替进口的二异丙基乙基胺,能降低成本,且反应收率较高,更适合工业化生产。采用无机碱氢氧化钠时,收率最低,仅为 86%,这是由于无机碱氢氧化钠不溶于反应体系,反应物之间的接触受到了影响。

3.2 不同溶剂对合成 N-苄基羰基-3-氟-4-吗啉苯胺的影响

按照文献[1]的方法,以四氢呋喃为溶剂,用甲酸铵和质量分数为 10% 的 Pd/C 还原 3-氟-4-吗啉硝基苯,室温反应 16 h,只有极少量的预期产物生成。本工艺以氢气为氢源,雷氏镍为催化剂,比较甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯对加氢反应的影响,结果如表 2 所示。

结果表明,采用以甲醇为溶剂雷氏镍还原硝基,并且过滤后不用处理直接用于下一步酰化反应,收率为 90%;以四氢呋喃为溶剂是收率仅仅为 70%。根据溶剂的极性顺序,甲醇>乙醇>乙酸乙酯>四氢呋喃。由此可见,反应的收率可能与溶剂的极性大小有关。

表 1 不同缚酸剂对合成 3-氟-4-吗啉硝基苯的影响

| 碱 | 收率/% |
|---------|------|
| 二异丙基乙基胺 | 97 |
| 吡啶 | 90 |
| 二异丙基胺 | 98 |
| 氢氧化钠 | 86 |

表 2 不同溶剂对合成 N-苄基羰基-3-氟-4-吗啉苯胺的影响

| 溶剂 | 收率/% |
|------|------|
| 甲醇 | 90 |
| 乙醇 | 85 |
| 四氢呋喃 | 70 |
| 乙酸乙酯 | 82 |

3.3 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基叠氮的还原

按照文献[5]的方法,采用无水乙醇作溶剂, Pd/C 催化氢化,反应 16 h 才反应完全,并且收率低。按照文献[9]的方法,采用无水乙醇作溶剂,加入三氯化铁,用水合肼还原叠氮,对环境污染大,不利于清洁生产,同样也不适合工业化生产。叠氮还原是向有机分子中引入氨基的重要方法,本工艺采用乙醇为溶剂,采用亚磷酸三甲酯还原叠氮,产物调酸后可直接用于下一步酰化反应,因而缩短了反应时间;并且收率可达到 85%,比文献[5]高出 10%~20%。

4 结 语

以 3,4-二氟硝基苯为起始原料,经取代、硝基还原、酰化、环合、磺化、叠氮化、叠氮基还原及乙酰化反应,以总收率 49.8%合成利奈唑酮,具有原料廉价易得、操作简单、收率高的优点,并且适合于放大生产,具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Lizondo L, Rabasseda X, Castaner J. Linezolid [J]. *Drugs Future*,1996,21(11):1116-1123.
- [2] Brickners S J, Hutchinson D K, Barbachyn M R, et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*,1996,39(3):673-679.
- [3] Ford C W, Hamel J C, Wilson D M, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,1996,40(6):1508-1513.
- [4] Jorgensen J H, McElmeen M L, Trippy C W. In vitro activities of the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococcus species[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,1997,41(2):465-467.
- [5] 孟庆国,刘浚. 利奈唑酮的合成工艺改进[J]. *中国药物化学杂志*,2003,13(1):28-30.
- [6] 陈炜,胡建良,张兴贤. 利奈唑酮合成路线图解[J]. *中国医药工业杂志*,2010,41(1):62-63,69.
- [7] 赵肖玉,马燕如,徐正. 利奈唑酮合成工艺的改进[J]. *华西药学杂志*,2007,22(2):179-181.
- [8] 张慧,杜鲲,桑志培,等. 利奈唑酮的合成[J]. *中国医药工业杂志*,2011,42(4):245-247.
- [9] 张益坤,贾贵鹏,刘志凌,等. 利奈唑酮的合成[J]. *中国医药工业杂志*,2012,43(2):81-83.
- [10] Perrault W R, Pearlman B A, Godrej D B, et al. The synthesis of N-aryl-5-(S)-aminomethyl-2-oxazolidinone antibacterials and derivatives in one step from aryl carbamates[J]. *Organic Process Research & Development*,2003,7(4):533-546.
- [11] 赵宇欣,陈国华,王杰. 合成利奈唑酮的工艺改进[J]. *合成化学*,2013,21(2):248-250,256.
- [12] 徐辉,汤有坚,魏丹. 利奈唑酮合成工艺的优化[J]. *浙江化工*,2013,44(2):10-13.