

医药及中间体

匹伐他汀钙中间体的合成工艺改进

单继雷¹, 汤旗¹, 李志裕², 倪春峰², 李睿婷¹, 侯仲轲¹

(1.浙江国邦药业有限公司, 浙江 上虞 312369; 2.中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘要:以L-(-)苹果酸为起始原料, 经甲酯化、硼烷选择性还原、三苯甲基保护、克莱森缩合、立体选择性还原、缩酮保护、脱三苯甲基保护、斯文氧化制得匹伐他汀钙重要中间体(3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯, 收率为21.2%。降低了生产成本, 提高了收率, 更适合于工业化生产。

关键词:匹伐他汀钙; L-(-)苹果酸; 合成

中图分类号: R914.4 文献标识码: A 文章编号: 1009-9212(2008)05-0027-03

An Improvement in Synthesis of Intermediate of Pitavastatin Calcium

SHAN Ji-lei¹, TANG Qi¹, LI Zhi-yu², NI Chun-feng², LI Rui-ting¹, HOU Zhong-ke¹

(1. Zhejiang Guobang Pharmaceutical Co., LTD, Shangyu 312369; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: This method is improved for preparing the intermediate of pitavastatin calcium by the reaction of L-(-)-malic acid through methyl esterification, selective reduction, trityl protection, Claisen condensation, stereoselective reduction, ketalization, deprotection of trityl and Swern oxidation. The total yield is 21.2%. This method reduced the production cost, enhanced yield, and suits for industrial production.

Key words: pitavastatin calcium; L-(-)-malic acid; synthesis

1 前言

匹伐他汀钙化学名为(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-噁啉基]-3,5-二羟基-6-庚烯酸钙, 系日本化学工业株式会社与兴和株式会社共同开发的第三代他汀类药物^[1], 于2003年7月在日本注册上市, 通用名为Pitavastatin Calcium, 在临床试验中以其强大的降脂效力被誉为“超级他汀”。

(3*R*,5*S*)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-噁啉基]-3,5-二)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯(**1**)是合成匹伐他汀钙重要的中间体, 文献报道主要有两条途径: 一是以非手性化合物为起始原料, 合成混旋体后再进行拆分^[2]; 二是以手性化合物为起始原料, 或经手性诱导产生手性, 再经选择性还原合成目的产物。其中文献报道的以手性原料合成主要有以下4种方法。

方法一^[3]: 以(S)-3-羟基-4-卤代丁酸酯为起始原料, 经缩合反应得到β-羰基酯, 然后微生物催化下得到顺式二羟基化合物, 再经过缩酮保护、取代、选择性水解得到(3*R*,5*S*)-3,5,6-三羟基-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯(**1**), 手性诱导合成中使用了微生物, 虽然手性选择性好, 但是微生物的选择和反应控

制较为困难、繁琐。

方法二^[4]: 以D-(-)酒石酸二异丙酯为原料, 经硅烷基保护后依次进行缩合、DIBALH还原、立体选择性还原缩酮保护、脱硅烷基保护, 最后高碘酸钠氧化得到(3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯(**1**), 其中硅烷基的脱除需要用到四丁基氟化铵(TBAF), 对玻璃具有腐蚀性, 总收率只有15.8%。

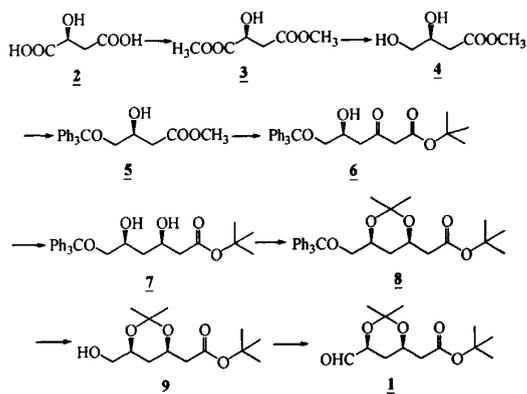
方法三^[5]: 以手性氯代丙二醇为起始原料, 经氰基取代、苄基保护、缩合、立体选择性还原、缩酮保护、脱苄得到(3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯(**1**), 路线中需用到剧毒物氯化钾, 在选择性对伯羟基进行苄基保护时条件较为苛刻, 选择性较差, 这将直接影响到整条路线的收率。

方法四^[6,7]: 以L-(-)-苹果酸为原料, 经甲酯化后用硼烷-甲硫醚溶液和催化量的硼氢化钠还原一个酯基, 三苯甲基保护羟基, 水解、经缩合反应得β-羰基酯, 再经还原、TBDPS-Cl选择性保护羟基、三氟乙酸脱三苯甲基、PCC氧化得单一异构体(3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯(**1**), 总收率17.8%。

作者简介: 单继雷(1980-), 男, 浙江宁波人, 工程师, 主要从事药物及中间体的研究开发。

收稿日期: 2008-09-26

笔者在参考方法四的基础上进行了部分改进, 采用 *L*-(-) 苹果酸 (2) 为起始原料, 甲酯化后用硼烷选择性还原一个酯基得到化合物 4, 用三苯甲基保护 4 中的伯羟基制得化合物 5, 再和醋酸叔丁酯经 Claisen 酯缩合得到 β -羰基酯 (6), 在三乙基硼作用下 6 中的 3 位羰基被立体还原成羟基, 再以 2,2-二甲氧基丙烷将化合物 7 中的两个羟基做成缩酮 (8), 常压氢化脱三苯甲基保护得到化合物 9, 最后用 Swern 氧化法氧化 6 位羟基得到 (3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯 (1), 总收率 21.2%。优化了反应条件, 操作简便, 收率提高, 适合于工业化生产, 合成路线见下图。



2 实验部分

2.1 仪器和试剂

仪器: ACF-300.BRUKER 核磁共振仪、Perkin Elmer P-341 型旋光仪、MAT-212 型质谱仪、MEL-TEMP II 型熔点仪。

试剂: 四氢呋喃 (THF, 金属钠干燥、重蒸处理)、二氯甲烷 (五氧化二磷干燥、重蒸处理)、吡啶和二异丙胺 (氢氧化钾干燥、重蒸处理); 其它试剂均为 CP。

2.2 实验步骤

2.2.1 *L*-(-)苹果酸甲酯 (3) 的合成

将 600 mL 无水甲醇加入带干燥管的反应瓶中, 冰浴降温至 0℃ 以下, 滴加乙酰氯 75.0 g (0.96 mol), 控温在 0℃ 左右, 滴完于 0℃ 继续搅拌 0.5 h。分三批加入 *L*-苹果酸共 176.0 g (1.31 mol), 加毕, 继续在 0℃ 反应 0.5 h, 自然升至室温反应 18 h。加无水碳酸钠约 45.0 g 调 pH 至 6~7, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋转蒸发仪浓缩除去溶剂, 残留物减压蒸馏, 收集 80~86℃ 馏分, 得 187 g, $[\alpha]_D^{20}$: -3.65 ($c=1.0$, CHCl_3), 收率 88%。EI-MS: 162[M]⁺。

2.2.2 (3*S*)-3,4-二羟基丁酸甲酯 (4) 的合成

将 38.4 g (0.24 mol) 苹果酸甲酯和 400 mL 无水四氢呋喃加入反应瓶, 氮气保护下室温滴加 26 mL (0.242 mol) 硼烷甲硫醚, 搅拌 0.5 h, 加入 0.4 g 硼氢化钠 (反应液温度升至 32℃), 室温搅拌 40 min。反应液中加入 56 mL 无水甲醇, 搅拌 10 min, 反应液减压浓缩, 得粘稠液体, 直接用于下步反应。 $[\alpha]_D^{20}$: -31.15 ($c=1.0$, CHCl_3)。EI-MS: 134[M]⁺。

2.2.3 (3*S*)-4-三苯甲基-3-羟基丁酸甲酯 (5) 的合成

将上步产品溶于 280 mL 吡啶加入带有干燥管的反应瓶中, 室温滴加 70.9 g (254 mmol) 三苯基氯甲烷的二氯甲烷溶液 200 mL, 滴完回流 16 h (内温 66℃)。减压蒸去大部分溶剂, 残留物中加入 2 mol/L 盐酸 200 mL 和 600 mL 乙酸乙酯使之全部溶解, 分取有机层, 以 1 mol/L 盐酸洗至中性, 再以 100 mL 水洗 1 次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物柱层析 [$v(\text{EA}):v(\text{PE})=1:8$], 得白色固体 64 g, m.p. 80~83℃ (文献^[2]值: m.p. 80~82℃), $[\alpha]_D^{20}$: -6.70 ($c=1.0$, CHCl_3), 两步收率 72%; EI-MS: 376 [M]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 2.47~2.51 (m, 2H, 2-H), 3.16~3.18 (d, 2H, 4-H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.19~4.23 (m, 1H, 3-H), 7.20~7.44 (m, 15H, Ar-H)。

2.2.4 (3*S*)-5-羟基-3-氧代-6-三苯甲基己酸叔丁酯 (6) 的合成

氮气保护下在反应瓶中加入 23.5 mL (166.2 mmol) 二异丙胺和 125 mL 无水 THF, 降温至 -70℃, 滴加 2.5 mol/L 正丁基锂 53 mL (132.5 mmol), 在 -10℃ 左右搅拌 30 min, 降温至 -70℃, 滴加 18 mL (139.5 mmol) 醋酸叔丁酯的 THF 溶液 40 mL, 控温在 -70℃ 左右, 滴完在此温度下搅拌反应 40 min。滴加 12.5 g (33.24 mmol) (3*S*)-4-三苯甲基-3-羟基丁酸甲酯的 THF 溶液 80 mL, 滴完继续维持搅拌 1 h, 自然升温, 于 -10℃ 反应 1 h, 点板, 反应完全。加入饱和氯化铵 150 mL 中止反应, 分取有机层, 水层用乙酸乙酯 150 mL 萃取 2 次, 合并有机层, 用 1 mol/L 盐酸洗至中性, 150 mL 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 油泵抽干, 粘稠状残留物用于下步反应, $[\alpha]_D^{20}$: -13.7 ($c=1.0$, CHCl_3)。EI-MS: 460[M]⁺。

2.2.5 (3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-三苯甲基己酸叔丁酯 (7) 的合成

氮气保护下用 222 mL 无水 THF 将上步产物转移至反应瓶中, 室温滴加 55.5 mL 无水甲醇和 55.5 mL 三乙基硼的混合溶液, 滴完向反应液中鼓入少量空气, 继续搅拌 30 min。将反应液降温到 -80℃, 分批加入硼氢化钠共 1.1 g (29 mmol), 加毕, 在此温度继

续反应 30 min, 自然升温至 0℃, 滴加 30% 双氧水 75 mL 和 5% 碳酸氢钠溶液 57 mL, 搅拌 15 min, 分取有机层, 水层用 100 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 50 mL 饱和食盐水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粘状残留物直接用于下步反应, $[\alpha]_D^{20}$: -6.70 (c=1.0, CHCl₃)。EI-MS: 462[M]⁺。

2.2.6 (3R,5S)-3,5-二羟基-6-三苯甲基-3,5-O-亚异丙基己酸叔丁酯 (8) 的合成

将上步所得产物用 180 mL 二氯甲烷转移至反应瓶中, 加入 2,2-二甲氧基丙烷 34 g (325.5 mmol) 以及 1.62 g (6.5 mmol) 对甲苯磺酸吡啶盐, 室温搅拌 5 h。反应液依次用饱和碳酸氢钠 100 mL、饱和食盐水 100 mL 洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 高真空浓缩, 残留物用甲醇重结晶, 得白色固体 6.9 g, $[\alpha]_D^{20}$: -14.8 (c=1.0, CHCl₃), 三步反应总收率 41%; EI-MS: 502 [M]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 12H, C(CH₃)₂, C(CH₃)₃), 1.54-1.65 (m, 2H, 4-H), 2.19-2.34 (m, 2H, 2-H), 2.86-3.17 (m, 2H, 6-H), 3.94-3.96 (m, 1H, 3-H), 4.18-4.21 (m, 1H, 5-H), 7.11-7.38 (m, 15H, Ar-H)。

2.2.7 (3R,5S)-3,5,6-三羟基-3,5-O-亚异丙基己酸叔丁酯 (9) 的合成

于单口瓶中加入 10.0 g (19.9 mmol) (3R,5S)-3,5-二羟基-6-三苯甲基-3,5-O-亚异丙基己酸叔丁酯, 200 mL 甲醇, 50 mL 乙酸乙酯, 1.0 g 10% Pd/C, 在 40℃ 常压氢化至不吸氢。将反应液过滤, 用 60 mL 甲醇洗 Pd/C, 滤液减压浓缩, 残留物加入 120 mL 甲醇, 不溶物滤除, 滤液用石油醚 (50 mL×2) 洗, 甲醇层减压浓缩, 得油状物 4.56 g, $[\alpha]_D^{20}$: -10.25 (c=1.0, CHCl₃), EI-MS: 260 [M]⁺。收率 89%。

2.2.8 (3R,5S)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-O-亚异丙基己酸叔丁酯 (1) 合成

将 2.16 mL 草酰氯溶于 83 mL 无水二氯甲烷, 于 -50℃ 滴加 3.6 mL 二甲基亚砷的 17 mL 二氯甲烷溶液, 滴毕, 保温搅拌 2 min, 在此温度下滴加 5.4 g (3R,5S)-3,5,6-三羟基-3,5-O-亚异丙基己酸叔丁

酯的 33 mL 二氯甲烷溶液, 保温搅拌 15 min, 加入三乙胺 17 mL, 继续搅拌 5 min。自然升温至 0℃, 反应液倒入 100 mL 水中, 分取有机层, 水层用 80 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 用 60 mL 饱和氯化钠洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析得产物 4.9 g, $[\alpha]_D^{20}$: -23.65 (c=0.58, CHCl₃), 收率 91.5%; EI-MS: 258 [M]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 1.31 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40 (s, 3-H, C(CH₃)₂), 1.54-1.65 (m, 2H, 4-H), 2.26-2.41 (m, 2H, 2-H), 3.91-3.96 (m, 1H, 3-H), 4.20-4.22 (m, 1H, 5-H), 9.51 (s, 1H, CHO)。

3 结论

以 L-(-) 苹果酸为原料, 经甲酯化、硼烷选择性还原、三苯甲基保护、Claisen 酯缩合、立体选择性还原、缩酮保护、脱三苯甲基保护、swern 氧化制得匹伐他汀中间体 **1**, 收率从文献的 17.8% 提高到 21.2%, 并简化了实验操作, 降低了反应成本, 更适合工业化生产。

参考文献:

- [1] 董亚琳, 董卫华. 他汀类药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12 (3): 175-178.
- [2] Reinhold O, Gabriele B. Process for the preparation of intermediates useful in the synthesis of statin derivatives especially [P]. WO: 03 004 450, 2003-01-16.
- [3] Noriyuki K, Yukio Y, Yoshihiko Y. Process for the preparation of optically active 2-[6-(substituted alkyl)-1,3-dioxan-4-yl] acetic acid derivatives [P]. US: 6 472 544, 2002-10-29.
- [4] 井上健二, 米津敬一. Production of 3,5,6-trihydroxyhexanoic acid derivative [P]. JP: 2 262 537, 1990-10-25.
- [5] 陈志荣, 王志华, 颜剑波. 一种 (4R-cis)-6-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧己基-4-乙酸叔丁酯的合成方法 [P]. CN: 1 876 644, 2006-12-13.
- [6] Srinivasulu G, Srinivas K. Processes to produce intermediates for rosuvastatin [P]. US: 20 060 004 200, 2006-01-05.
- [7] 高晶, 王健, 王丹丹. (3R,5S)-6-氧代-3,5-O-亚异丙基-3,5-二羟基己酸叔丁酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37 (8): 515-517.

(上接第 26 页)

n (硫酸二甲酯)=1:1^[3]和 1:1.1^[4] 但产物的收率明显提高。该合成工艺反应条件温和, 原料价廉易得, 收率高, 有很好的再现性和重复性, 有利于实现工业化生产。

参考文献:

- [1] John P, Nanuet D. [7-(3-Disubstituted amino)phenyl]

pyrazolo[1,5-A]pyrimidines [P]. US: 4 626 538, 1986-12-02.

- [2] Feugeas G, Olschwans dand chatzopoulos M [J]. C R Acad Sci Paris, Ser C, 1967, 265 (2): 113.
- [3] 张海峰, 李媛, 王昭煜. N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛的制备 [J]. 化学试剂, 1990, 12 (2): 124-125.
- [4] 陈梅筠, 陈文健, 王文杰. N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛的制备 [J]. 山东化工, 2003, 32 (1): 5, 7.