

· 制药技术 ·

贝前列素钠(Beraprost)侧链中间体 3-甲基-2-氧代-5-庚炔基磷酸二甲酯的合成

许程桃¹, 张玉柳¹, 刘 婷¹, 余善宝², 李 辉²,
占 莉^{1*}, 罗 宇¹, 汤 杰¹, 杨 帆¹

(1. 华东师范大学 化学与分子工程学院 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心, 上海 200241;
2. 南京药石科技股份有限公司, 江苏 南京 210032)

摘要: 报道了一种合成贝前列素钠(Beraprost)侧链中间体的新方法。以丙酸酐和 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐为原料, 经三步反应以总收率 57% 合成了贝前列素钠中间体 3-甲基-2-氧代-5-庚炔基磷酸二甲酯, 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HR-MS(ESI) 确证。并对反应条件进行了优化。

关键词: 贝前列素钠; 丙酸酐; *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐; 1-碘代-2-丁炔; 药物合成

中图分类号: O621.3; R914.5 文献标志码: A DOI: 11.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2018.11.17318

Synthesis of A Side Chain Intermediate of Beraprost: 3-Methyl-2-oxo-5-heptynyl Phosphoric Acid Dimethyl Ester

XU Cheng-tao¹, ZHANG Yu-liu¹, LIU Ting¹, YU Shan-bao²,
LI Hui², ZHAN Li^{1*}, LUO Yu¹, TANG Jie¹, YANG Fan¹

(1. Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development,
School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China;
2. PharmaBlock Sciences(Nanjing), Inc., Nanjing 210032, China)

Abstract: A new synthetic method of beraprost's side chain intermediate was reported. (3-Methyl-2-oxo-hept-5-ynyl)-phosphonic acid dimethyl ester in 57% overall yield was synthesized *via* three steps from propionic anhydride and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride. The structure was confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HR-MS(ESI). The reaction conditions were optimized.

Keywords: beraprost; propionic anhydride; *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride; 1-iodo-2-butyne; drug synthesis

贝前列素钠(Beraprost), 化学名为(±)-2,3,3*a*,8*b*-四氢-2-羟基-1-(3-羟基-4-甲基-1-辛烯-6-炔基)-1*H*-环戊并苯并呋喃-5-丁酸钠, 是一种前列腺素的衍生物, 其在前列腺素的次级五元环上并联一个苯环, 增加了分子的稳定性。贝前列素钠

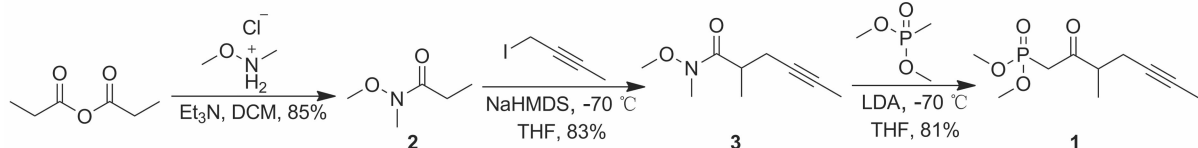
片是抗凝血药物贝前列素的钠盐, 适用于肺动脉高压、慢性动脉闭塞性疾病引起的间歇性跛行、疼痛和冷感等症状。贝前列素钠是第一个可以口服, 而且化学性质稳定的前列腺素类似物, 通过血小板和血管平滑肌的前列环素受体, 激活腺苷酸

收稿日期: 2017-12-21; 修订日期: 2018-10-30

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2015BAK45B00); 上海市科委项目(14142201200)

作者简介: 许程桃(1992-), 女, 汉族, 安徽池州人, 硕士研究生, 主要从事有机合成研究。E-mail: 940604718@qq.com

通信联系人: 占莉, 助理研究员, E-mail: lzhan@chem.ecnu.edu.cn



Scheme 1

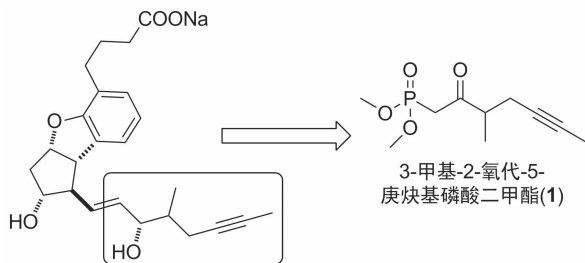


Chart 1

环化酶、使细胞内 cAMP 浓度升高,抑制 Ca^{2+} 流入及血栓素 A_2 生成等,具有抗血小板和扩张血管的作用。贝前列素钠由匈牙利奇诺英公司 (Chinoin) 和日本东丽株式会社 (Toray) 分别开发,以商品名凯那和德纳相继在中国上市^[1-7]。人们对该药品的需求量不断上升,目前国内无该原料药生产,只有合资公司从日本和匈牙利进口。所以研发一条贝前列素钠及其中间体的制备方法具有重要意义和实用价值。

3-甲基-2-氧代-5-庚炔基磷酸二甲酯(**1**)是合成贝前列素钠侧链的关键中间体 (Chart 1)。文献^[8-13]报道其合成路线为:以丙酸为起始原料在二异丙基氨基锂 (LDA) 或正丁基锂 (*n*-BuLi) 作用下,与 1-溴代-2-丁炔反应生成 2-甲基己-4-炔酸;将羧基经进行活化后,与甲基磷酸二甲酯在碱的作用下反应得目标化合物 **1**。由于 2-甲基己-4-炔酸中还有一个羧基,在碱性条件下,羧酸根容易与 1-溴代-2-丁炔发生烷基化反应,导致反应收率偏低,不利于工业化的生产。

本文对文献合成方法进行优化,首先将丙酸酐和 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐经缩合反应得到 *N*-甲基-*N*-甲氧基丙酰胺(**2**);在低温 ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) 条件下,以二(三甲基硅基)氨基钠 (NaHMDS) 为碱,与 1-碘代-2-丁炔反应制得 *N*,2-二甲基-*N*-甲氧基己-4-炔酰胺(**3**);**3** 与甲基磷酸二甲酯在二异丙基氨基锂作用下反应合成 **1** (Scheme 1),其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HR-MS (ESI) 表征。并对反应条件进行了优化。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker 400 MHz 型核磁共振谱仪 (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); Waters UPLC-TOFMS 型高分辨质谱仪;岛津 LC-16 型高效液相色谱仪。

1-碘代-2-丁炔按文献^[13]方法合成;二(三甲基硅基)氨基钠 (NaHMDS, $1.0\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 四氢呋喃溶液),阿法埃莎(中国)化学有限公司;二异丙基氨基锂 (LDA, $1.0\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 四氢呋喃溶液),西格玛奥德里奇有限公司;正丁基锂 (*n*-BuLi, $1.6\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 正己烷溶液),阿法埃莎(中国)化学有限公司;其余所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) **2** 的合成^[8]

将丙酸酐 150.0 g (1.15 mol) 溶于干燥的二氯甲烷 800 mL 中,分批加入 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐 111.9 g (1.15 mol),冰浴冷却下,缓慢加入三乙胺 291.3 g (2.88 mol) (随着三乙胺的加入析出大量白色固体),加毕,升温至回流,反应 1.5 h (TLC 监测原料反应完全)。加入 $2\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸 500 mL 调至 $\text{pH}=1$,分液,有机相依次用水 ($2 \times 100\text{ mL}$) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸干得无色油状液体 **2** 114.7 g ,收率 85% ; ^1H NMR δ : $3.59(\text{s}, 3\text{H})$, $3.08(\text{s}, 3\text{H})$, $2.35(\text{q}, J=7.4\text{ Hz}, 2\text{H})$, $1.04(\text{t}, J=7.5\text{ Hz}, 3\text{H})$; ^{13}C NMR δ : 175.2 , 76.7 , 60.9 , 32.0 , 24.9 ; HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $\{[\text{M}+\text{H}]^+\}$ 118.0863 , found 118.0860 。

(2) **3** 的合成

氮气保护下,将 **2** 20.0 g (171.0 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 100 mL 中,冷却至 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$,缓慢滴加 $2.0\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaHMDS (102.6 mL),滴毕,搅拌 10 min ,缓慢加入 1-碘代-2-丁炔^[13] 40.0 g (222.2 mmol),于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 4 h 。自然升至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$,用 $1\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 稀盐酸调至酸性 $\text{pH}=1$,加入乙酸乙酯 (200 mL),分液,有机层依次用饱

和碳酸氢钠溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸干,残余物经硅胶柱层析(洗脱剂:A = 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)纯化得无色油状液体 **3** 24.0 g,收率 83%; ¹H NMR δ: 3.66(s, 3H), 3.13(s, 3H), 3.97(s, 1H), 2.11~2.42(m, 2H), 1.69(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.09~1.12(m, 3H); ¹³C NMR δ: 176.3, 76.4, 61.4, 35.4, 32.1, 22.8, 16.8, 8.6, 3.3; HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₉ H₁₅ NO₂ Na [*M* + Na]⁺ 192.099 5, found 192.099 2。

(3) **1** 的合成^[11-12]

氮气保护下,将甲基磷酸二甲酯 3.3 g(26.6 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(40 mL)中,降温至 -70 ℃,缓慢滴加 2.0 mol · L⁻¹二异丙基氨基锂(14.7 mL),滴毕,搅拌 10 min,缓慢加入 **3** 5.9 g(34.9 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液,加毕,于 -70 ℃反应 1 h。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,自然升至室温,加入乙酸乙酯(100 mL),分液,有机层依次用饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸干,残余物经硅胶柱层析(A = 5/1)纯化得无色油状液体 **1** 5.0 g,纯度 95%(HPLC),收率 81%; ¹H NMR δ: 3.71(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.03~3.19(m, 2H), 2.79~2.84(m, 1H), 2.16~2.33(m, 2H), 1.6(t, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.10(d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR δ: 204.1, 77.4, 75.7, 52.8, 46.3, 40.4, 39.2, 22.0, 15.5, 3.2; HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₀ H₁₇ O₄ PNa [*M* + Na]⁺ 255.075 7, found 255.076 6。

2 结果与讨论

在 **3** 的合成中,由于 **2** 的亚甲基与酰胺相连,该亚甲基氢具有一定酸性,在碱的作用下可形成碳负离子,与卤代烃发生亲核取代反应生成目标化合物 **3**。本文探究了反应温度、反应时间、**2** 的用量、碱、卤代物及其用量对收率的影响,结果见表 1。由表 1 可见,No. 1~4 为温度对收率的影响,可见反应温度为 -70 ℃时收率最高 (No. 1, 83%)。No. 1 和 No. 5 为不同卤代烃对收率的影响,由于 1-碘-2-丁炔活性高于 1-溴-2-丁炔,原料转化更为完全,收率更高。No. 1, 6, 7 为碱对反应的影响,比较发现,以 NaHMDS 作为碱时,收率最高 (No. 1, 83%), *n*-BuLi 次之 (No. 7, 64%),

LDA 最低 (No. 6, 52%)。No. 1, 8, 9 为反应时间的影响。可以看出反应时间为 4 h,收率最高 (No. 1, 83%)。No. 1, 10, 11 为不同用量 NaHMDS 对反应的影响。研究发现,NaHMDS 1.2 eq. 效果最好 (No. 1, 83%)。No. 1, 12 和 13 为不同用量 1-碘代-2-丁炔的影响。结果显示 1-碘代-2-丁炔用量为 1.3 eq. 时,收率最高 (No. 1, 83%)。

表 1 反应条件对 **3** 收率的影响

Table 1 The effects of reaction conditions on the yield of **3**

No.	温度 /℃	碱(用 量/eq.)	卤代物 (用量/eq.)	时间 /h	收率 /%
1	-70	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	83
2	-30	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	20
3	0	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	0
4	25	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	0
5	-70	NaHMDS(1.2)	1-溴-2-丁炔(1.3)	4	61
6	-70	LDA(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	52
7	-70	<i>n</i> -BuLi(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	64
8	-70	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	2	58
9	-70	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.3)	6	80
10	-70	NaHMDS(1.0)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	70
11	-70	NaHMDS(2.0)	1-碘-2-丁炔(1.3)	4	82
12	-70	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(1.0)	4	73
13	-70	NaHMDS(1.2)	1-碘-2-丁炔(2.0)	4	81

在 **1** 的合成中,参考文献方法,对碱性条件进行了优化,文献方法以 *n*-BuLi 为碱,收率 90~95%^[11-12];本研究按照文献方法实验,收率达到 84%,但产品纯度偏低,仅为 76%(HPLC)。因此,改用 LDA 为碱,纯度可以达到 95%,收率 81%。可见,用 LDA 为碱反应效果更佳。

3 结论

报道了以丙酸酐和 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐为起始原料合成了合成贝前列素钠侧链的关键中间体 3-甲基-2-氧代-5-庚炔基磷酸二甲酯,总收率 57%,纯度 95%。并对反应条件进行了优化,为贝前列素钠药物的获得提供了另一种途径。

参考文献

[1] MELIAN E B, GOA K L. Beraprost: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment

- of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension[J]. *Drugs*, 2002, **62**(1): 107–133.
- [2] WAKITA H, YOSHIWARA H, KITANO Y, *et al.* Preparative resolution of 2-methyl-4-hexynic acid for the synthesis of optically active *m*-phenylene PGI 2, derivatives and determination of their absolute configuration[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, **11**(14): 2981–2989.
- [3] UMEMIYA S, SAKAMOTO D, KAWAUCHI G, *et al.* Enantioselective total synthesis of beraprost using organocatalyst[J]. *Organic Letters*, 2017, **19**(5): 1112–1115.
- [4] KOBAYASHI Y, KURAMOTO R, TAKEMOTO Y. Catalytic asymmetric formal synthesis of beraprost[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2015, **11**: 2654–2660.
- [5] HIGUCHI K, SAWADA K, NAMBU H, *et al.* A convenient synthesis of the beraprost intermediate; A useful method for introducing a C3 unit at the benzyl position[J]. *Organic Letters*, 2003, **5**(20): 3703–3704.
- [6] JOHNSON R A, LINCOLN F H, NIDY E G, *et al.* Synthesis and characterization of prostacyclin, 6-keto-prostaglandin F₁α, prostaglandin I₂, and prostaglandin I₃[J]. *Journal of the American Chemical Society* 1978, **100**(24): 7690–7705.
- [7] REDDY N K, VIJAYKUMAR B V, CHANDRASEKHAR S. Formal synthesis of antiplatelet drug, beraprost[J]. *Organic Letters*, 2012, **14**(1): 299–301.
- [8] MONCADA S, HIGGS E A, VANE J R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation[J]. *Lancet*, 1977, **1**(8001): 18–20.
- [9] MASSE C E, HARBESON S L, TUNG R D. Prostacyclin derivatives; WO 2011003058[P]. 2011.
- [10] UENO S, SHIMIZU R, KUWANO R. Nickel-catalyzed formation of a carbon-nitrogen bond at the beta position of saturated ketones[J]. *Angewandte Chemie*, 2009, **48**(25): 4543–4545.
- [11] SHARMA V, BATRA H, TULADHAR S. Method of producing beraprost; US2012323025[P]. 2012.
- [12] WAKITA H, YOSHIWARA H, TAJIMA A, *et al.* Preparative resolution of a key intermediate for the synthesis of optically active *m*-phenylene PGI 2, derivatives[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1999, **10**(21): 4099–4105.
- [13] 维贾伊·沙玛, 海特史·巴特拉, 苏德尔散·图拉达尔. 贝前列素的生产方法; CN 105315247[P]. 2016.



(上接第 855 页)

- [5] 刘涛, 陈新志. 5-羟基-4-甲氧基-2-取代基苯甲醛合成研究[J]. *高等化学工程学报*, 2007, **21**(6): 1019–1023.
- [6] 曾明高, 王林, 彭涛, 等. 微波辐射下 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛选择性脱甲基反应[J]. *化学试剂*, 2013, **35**(2): 173–175.
- [7] OLIVERA R, SANMARTIN R, DOMINGUEZ E, *et al.* A convenient strategy for the synthesis of 4,5-bis(*o*-haloaryl)isoxazoles[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2000, **65**(20): 6398–6411.
- [8] KOLEHMAINEN E, LAIHIA K, KNUUTINEN J, *et al.* ¹H, ¹³C and ¹⁷O NMR study of chlorovanillins and some related compounds[J]. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1992, **30**(3): 253–258.
- [9] KOBAYASHI S, KIHARAM, YAMAHARA Y, *et al.* Cleavage of the methylenedioxy-group with sodium methoxide in dimethyl sulfoxide[J]. *ChemPharmBull*, 1978, **26**(10): 3113–3116.
- [10] 鄢明, 蒋耀忠, 宓爱巧. 甲基醚脱甲基反应[J]. *化学试剂*, 1996, (3): 151–156.