

• 研究简报 •

伏立康唑拆分方法的改进

Improved resolution of voriconazole

姚 斌, 金永生, 潘亚菊 (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

[关键词] 抗真菌药物; 伏立康唑; 拆分; 方法

[中图分类号] R 914.4 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)06-0691-01

伏立康唑^[1,2] [voriconazole, (2R, 3S)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(5-氟-4-咪唑基)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-丁醇, 结构式见图 1] 是美国 Pfizer 公司 2002 年 8 月上市的三氮唑类抗真菌药物, 是目前临床上治疗曲霉菌等严重真菌感染最有效的药物之一, 也是目前抗真菌药物中惟一具有单一光学活性的药物。

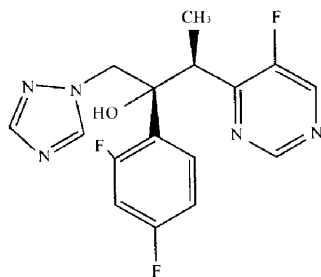


图 1 伏立康唑的结构式

Fig 1 Structure of (2R, 3S)-voriconazole

文献^[3]报道由三氮唑中间体 1-(2, 4-二氟苯基)-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酮通过亲核加成得到伏立康唑二对对映体, 共 4 个光学活性产物 (2R, 3S/2S, 3R, 2R, 3R/2S, 3S), 其中 (2R, 3S/2S, 3R) 含量占 90% 以上。用盐酸成盐再浓缩使浓度较高的 (2R, 3S/2S, 3R) 这一对对映体析出, 然后用化学拆分法拆分。我们参考文献方法, 改变拆分溶剂和粒化时间, 提高了收率。

1 材料

Yamato Model Mp-21 型熔点测定仪 (温度计未经校正); Bruke Spectrospin AC-P300 型核磁共振仪; WZZ-2A 自动旋光仪 (数字显示), 上海物理光学仪器厂。R-(-)-10-樟脑磺酸, 上海绿源精细化工厂, 批号 20020212; 丙酮 (分析纯, 上海试剂一厂, 批号 20020101); 甲醇 (化学纯, 批号 20020810), 三氯甲烷 (分析纯, 批号 20020923), 氢氧化钠 (化学纯, 批号 20020810) 均购自中国医药集团上海化学试剂公司; 石油醚 (分析纯), 杭州炼油厂, 批号 20000604; 无水乙醚 (分析纯), 上海马陆制药厂, 批号 20010233。

2 方法和结果

2.1 (2R, 3S/2S, 3R)-伏立康唑的制备 参见文献^[3], 制得白色固体, 收率 70% (最后一步), m. p. 126~127°C (文献^[3]

收率 85%, m. p. 127°C)。

2.2 (2R, 3S)-伏立康唑-R-(-)-10-樟脑磺酸盐的制备 取 (2R, 3S/2S, 3R)-伏立康唑 (自制) 2 g (5.7 mmol) 溶于丙酮与乙酸乙酯混合溶液 (3:1) 100 ml, 加入 R-(-)-10-樟脑磺酸的甲醇溶液 150 ml [其中含 R-(-)-10-樟脑磺酸 1.9 g, 8.1 mmol]; 混合物以磁力搅拌 30 min, 将溶液置于冰箱中于 0°C 粒化 16 h, 得白色固体 (1), 称重为 1.4 g。

2.3 (2R, 3S)-伏立康唑的制备 取白色固体 (1) 1.4 g, 用蒸馏水 10 ml 溶解, 用 40% (W/W) NaOH 溶液调 pH=11, 用石油醚与 CH₂Cl₂ 的混合溶液 (1:2) 15 ml 提取, 用水洗 3 次 (每次 5 ml), 过滤, 减压浓缩至原体积一半, 加入无水乙醚约 5 ml, 0°C 磁力搅拌 30 min, 冰箱放置 2 h, 得白色结晶 0.82 g, m. p. 126~127°C, $[\alpha]_D^{25} = -61.3^\circ (c=1 \text{ mg/mol, 甲醇})$ 。文献值 (c=1 mg/mol, 甲醇)^[4] 为 $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ, \text{m. p. } 127^\circ\text{C}$ 。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 5.95 (s, 1H); 4.80 (d, 1H); 4.33 (d, 1H); 3.88 (q, 1H); 1.10 (d, 3H)。

3 讨论

文献^[3]报道 (2R, 3S/2S, 3R, 2R, 3R/2S, 3S) 伏立康唑溶于丙酮溶液中与 R-(-)-10-樟脑磺酸的甲醇溶液混合回流, 室温过夜, 粒化 20 h 收集得 (1), 加入 CH₂Cl₂, 用 40% NaOH 调 pH=11, 取 CH₂Cl₂ 层浓缩后加入异丙醇, 再浓缩, 0°C 粒化 2 h 得产品伏立康唑, 收率 40%。作者在实际操作中发现通过改变溶剂 (用丙酮与乙酸乙酯混合溶剂代替丙酮, 无水乙醚代替异丙醇), 减少 CH₂Cl₂ 和水等溶剂用量等可以大大缩短粒化时间, 提高产品最终产量, 产率 43.3%。

[参考文献]

- [1] Pfizer. Voriconazole[J]. *Drugs Fut*, 2001, 26(3): 318-324.
- [2] 刘 萍. 抗真菌药伏立康唑 (voriconazole) [J]. *世界临床药物*, 2002, 24(1): 55-56.
- [3] Pfizer Research and Development Company. Preparation of triazoles by organometallic addition to ketones and intermediates therefor[P]. WO Pat 97/06160, 1997-02-20.
- [4] Ray SJ, Richardson K. Triazole antifungal agents[P]. US Pat 5278175, 1994-01-11.

[收稿日期] 2003-10-26

[修回日期] 2003-12-02

[本文编辑] 尹 茶

[作者简介] 姚 斌 (1969-), 男 (汉族), 硕士, 讲师。