



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111423456 A

(43)申请公布日 2020.07.17

(21)申请号 202010257539.0

(22)申请日 2020.04.03

(71)申请人 南京昊绿生物科技有限公司
地址 210046 江苏省南京市栖霞区仙林街
道仙林大学城纬地路9号F7栋411室

(72)发明人 贲昊玺 于海涛 孙爱学

(74)专利代理机构 南京正联知识产权代理有限
公司 32243

代理人 卢霞

(51) Int. Cl.

C07D 498/22(2006.01)

C07B 59/00(2006.01)

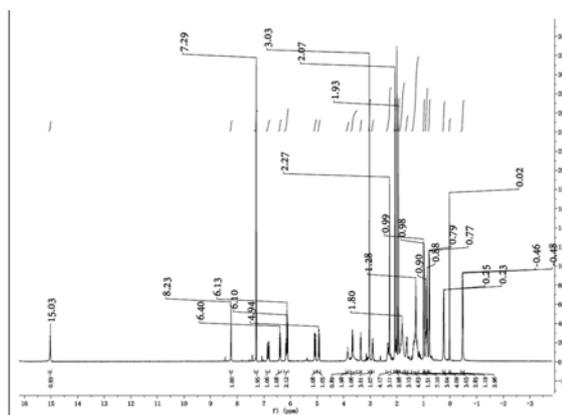
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种利福昔明-D6的合成工艺

(57)摘要

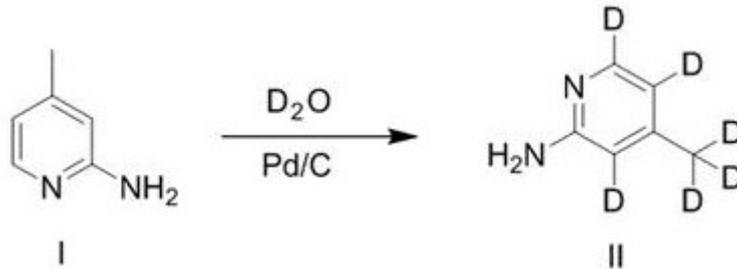
本发明提供了一种利福昔明-D6的合成工艺,包括如下步骤:步骤1),以化合物I-2-氨基-4-甲基吡啶和D₂O为原料,在5wt%钯碳存在下和氮气保护下反应,得到氘代物中间体,即化合物II-4-甲基-2-氨基吡啶-D6;步骤2),将利福霉素S和步骤1)所制备的氘代中间体化合物II-4-甲基-2-氨基吡啶-D6溶于二氯甲烷,氮气保护下,室温搅拌,滴加溶解有碘单质的二氯甲烷溶液,室温反应过夜18小时后,滴加L-抗坏血酸水溶液,搅拌,反应完全后,洗涤纯化制得产物利福昔明-D6。本发明具有如下技术效果:利福昔明-D6的中间体II的合成方法简便,原料易得;合成利福昔明-D6步骤简短、易操作。



1. 一种利福昔明-D6的合成工艺,其特征在于,包括如下步骤:

步骤1),以化合物I 2-氨基-4-甲基吡啶和D₂O为原料,在5wt%钯碳存在下和氮气保护下反应,得到氘代物中间体,即化合物II 4-甲基-2-氨基吡啶-D6;

反应路线如下:



步骤2),将利福霉素S和步骤1)所制备的氘代中间体化合物II 4-甲基-2-氨基吡啶-D6溶于二氯甲烷,氮气保护下,室温搅拌,滴加溶解有碘单质的二氯甲烷溶液,室温反应过夜18小时后,滴加L-抗坏血酸水溶液,搅拌,反应完全后,洗涤纯化制得产物利福昔明-D6。

2. 根据权利要求1所述的利福昔明-D6的合成工艺,其特征在于,所述的步骤1)中,反应物2-氨基-4-甲基吡啶和D₂O的摩尔比为:1:55.36。

3. 根据权利要求1所述的利福昔明-D6的合成工艺,其特征在于,所述的步骤2)中,反应物利福霉素S和氘代物中间体的摩尔比为:1:3.05。

一种利福昔明-D6的合成工艺

技术领域

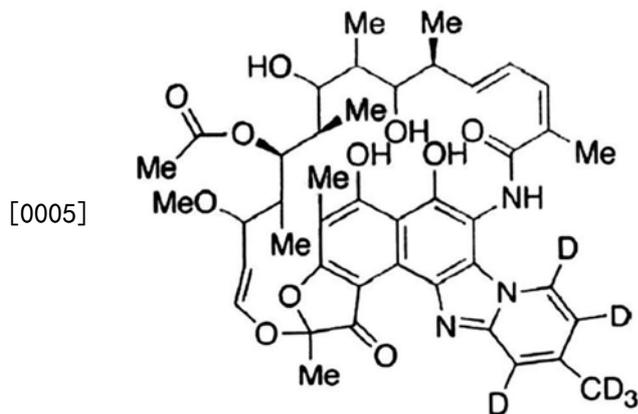
[0001] 本发明属于有机合成技术领域,特别涉及一种利福昔明-D6的合成工艺。

背景技术

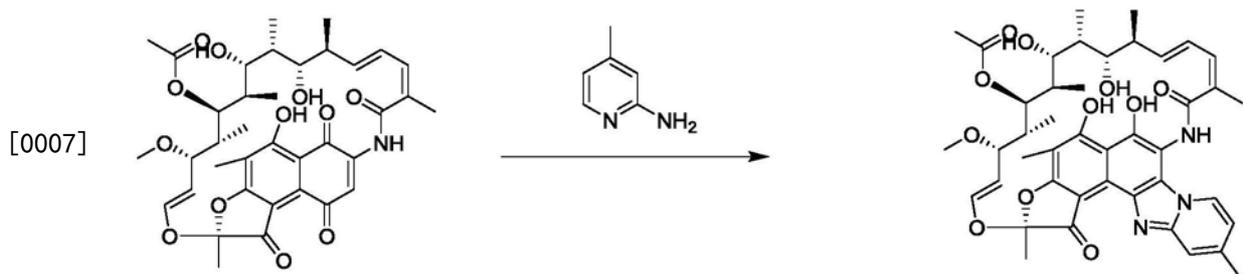
[0002] 利福昔明是利福霉素衍生物,是第一个非氨基糖甙类肠道抗生素。本品作用强,抗菌谱广。本品对革兰氏阳性需氧菌中的金黄色酿脓葡萄球菌、表皮葡萄球菌及粪链球菌;对革兰氏阴性不规则氧菌中的沙门氏菌属、大肠杆菌、志贺氏菌属、小肠结肠炎耶尔森氏菌、球菌;革兰氏阴性厌氧菌中的拟杆菌属有高度活性。

[0003] 利福昔明-D6是稳定同位素标记的利福昔明,此化合物可用作研究利福昔明毒理学,目前未见利福昔明-D6的合成方法报道。

[0004] 利福昔明-D6的结构式如下:



[0006] 现有的利福昔明的合成方法如下:



[0008] 如果按照现有的利福昔明的合成方法合成利福昔明-D6,则存在如下技术问题:

[0009] 1) 没有4-甲基-2-氨基吡啶-D6市售;

[0010] 2) 4-甲基-2-氨基吡啶-D6合成路线复杂,无合成意义。

[0011] 3) 文献General method of obtaining deuterium-labeled heterocyclic compounds using neutral D₂O with heterogeneous Pd/C报道了4-甲基-2-氨基吡啶-D6的氢氘交换,但是需要在氢气气氛下高温反应,安全性不足。

发明内容

[0012] 为了克服现有技术的不足,本发明提供了一种利福昔明-D6的合成工艺。

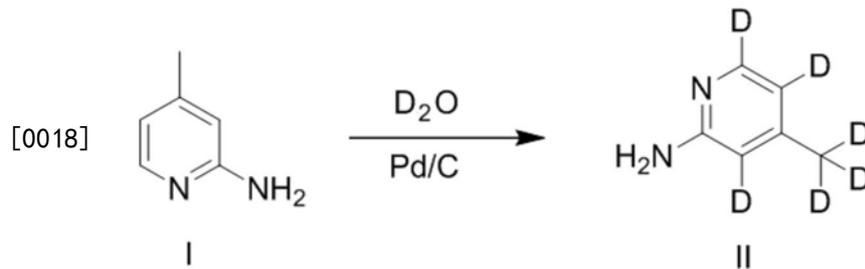
[0013] 本发明的发明人经过实验发现,以氘水为氘源,经过重金属催化,在高温条件下,可以氢氘交换得到4-甲基-2-氨基吡啶-D6,质谱显示氘代率98%以上,然后合成利福昔明-D6,最终产物氘代率达到98%以上。

[0014] 本发明的技术方案如下:

[0015] 一种利福昔明-D6的合成工艺,包括如下步骤:

[0016] 步骤1),以化合物I 2-氨基-4-甲基吡啶和D₂O为原料,在5wt%钯碳存在下和氮气保护下反应,得到氘代物中间体,即化合物II 4-甲基-2-氨基吡啶-D6;

[0017] 反应路线如下:



[0019] 步骤2),将利福霉素S和步骤1)所制备的氘代中间体化合物II 4-甲基-2-氨基吡啶-D6溶于二氯甲烷,氮气保护下,室温搅拌,滴加溶解有碘单质的二氯甲烷溶液,室温反应过夜18小时后,滴加L-抗坏血酸水溶液,搅拌,反应完全后,洗涤纯化制得产物利福昔明-D6。

[0020] 优选地,

[0021] 所述的步骤1)中,反应物2-氨基-4-甲基吡啶和D₂O的摩尔比为:1:55.36。

[0022] 所述的步骤2)中,反应物利福霉素S和氘代物中间体的摩尔比为:1:3.05。

[0023] 本发明中的“5wt%钯碳”,表示Pd载量为5wt%的Pd/C催化剂。

[0024] 发明人经过实验研究发现,在不需要氢气气氛下,亦可进行氢氘交换,并且采用5wt%钯碳催化剂催化即可到达氢氘交换目的。在氘水使用量上,也相对现有技术减少很多,而且一次交换氘代率即可达到98%以上。综合重金属催化剂、反应条件安全性以及在氘水使用量上来说,本发明具有很大的技术进步。

[0025] 本发明为了实验安全性采用氮气气氛保护反应体系,亦可采用其他惰性气体。

[0026] 本发明具有如下技术效果:利福昔明-D6的中间体II的合成方法简便,原料易得;合成利福昔明-D6步骤简短、易操作。

附图说明

[0027] 图1为利福昔明-D6的核磁图谱。

[0028] 图2为利福昔明-D6的质谱图谱。

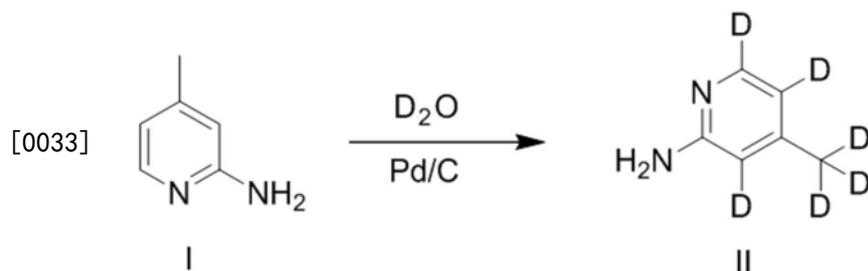
具体实施方式

[0029] 利福霉素S市售。

[0030] 下面结合具体实施例详细说明本发明。

[0031] 实施例1利福昔明-D6的合成工艺

[0032] 第一步:



[0034] 将6.5克化合物I 2-氨基-4-甲基吡啶 (60.1mmol) 加入高压釜内, 加入市售湿Pd/C 980mg (Pd载量为5wt%), D₂O (重水) 60毫升 (3.327mol), 氮气保护下, 180℃反应16小时, 冷却至室温, 二氯甲烷萃取 (30mL*3), 有机相水洗1次, 饱和食盐水洗涤1次, 干燥, 旋干, 柱层析得到4.610克化合物II 4-甲基-2-氨基吡啶-D₆的纯品。

[0035] 第二步: 将1.22克Rifamycin-S (利福霉素S) (1.75mmol)、610毫克化合物II (5.34mmol) 溶于30毫升DCM (二氯甲烷) 中, 氮气保护, 室温搅拌, 将236.2毫克碘单质溶于20毫升DCM中, 滴加至体系, 用时约45min, 而后室温反应过夜约18小时后, 将L-抗坏血酸256毫克溶于20毫升水中, 滴加至体系, 搅拌反应, 待反应结束后, 分出有机相, 有机相用水洗1次, NaHSO₃洗涤1次, 水洗2次, 饱和食盐水洗涤1次, 干燥, 旋干, 柱层析得到产物800毫克。

[0036] 图1为利福霉素-D₆的核磁图谱。

[0037] 图2为利福霉素-D₆的质谱图谱。

[0038] 从图1和图2, 可以看出得到的产物为利福霉素-D₆。

[0039] 需要说明的是上述实施例仅仅是本发明的较佳实施例, 并没有用来限定本发明的保护范围, 在上述基础上做出的等同替换或者替代均属于本发明的保护范围。

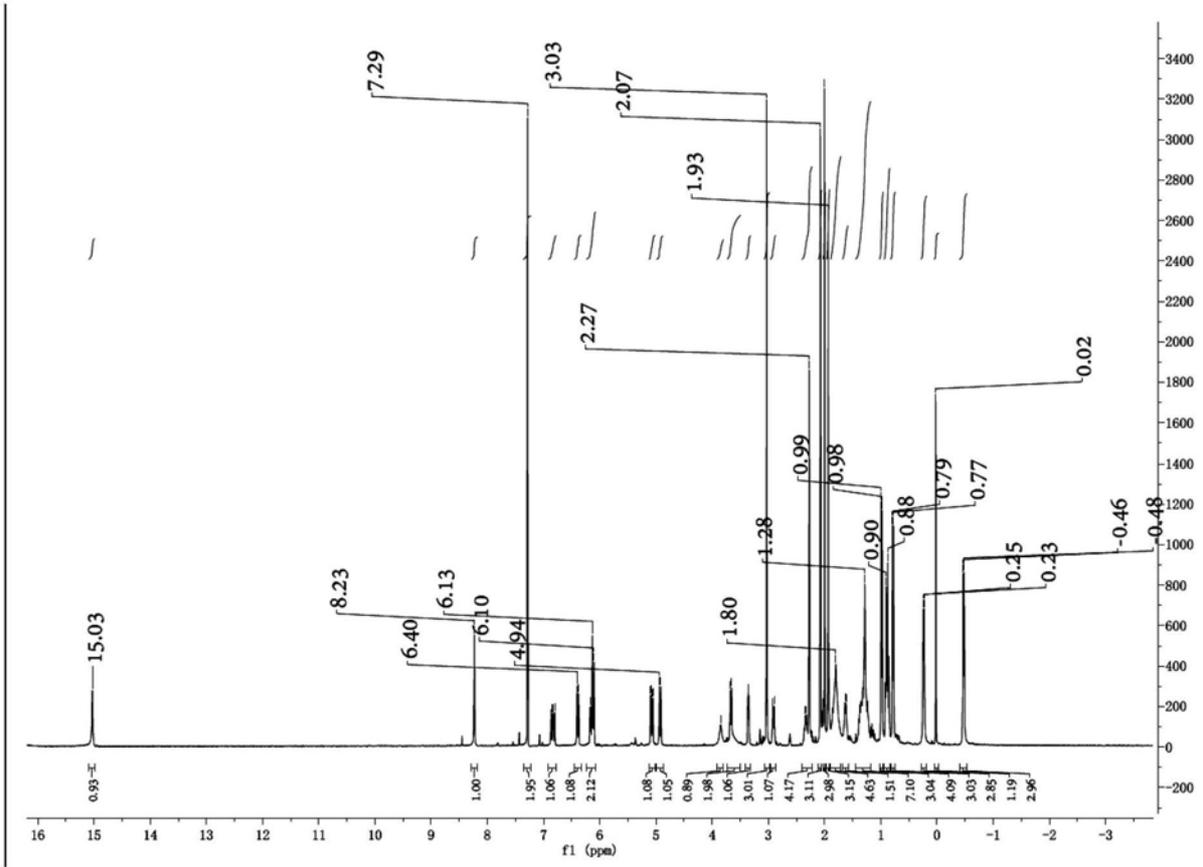


图1

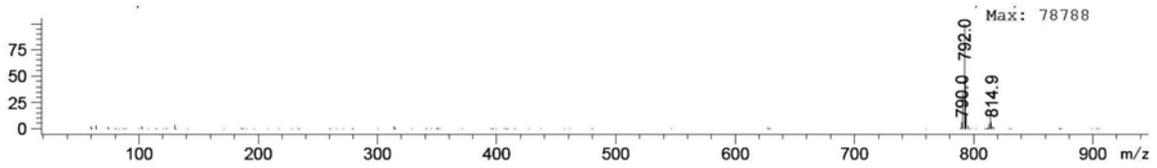


图2