利奈唑胺注射液中主要降解产物的合成

黄志雄^a 桑志培^a 曹海彦^a 晁若冰^a 邓勇^{*,a,b}^a 四川大学华西药学院 成都 610041)^b 靶向药物及释药系统教育部重点实验室 成都 610041)

摘要 以利奈唑胺为起始原料, 利用 LiOH 选择性水解利奈唑胺的酯键和酰胺键, 得利奈唑胺注射液中的部分水解产物 *N*-[(2*R*)-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-羟基丙基]-乙酰胺(**2**)和完全水解杂质(2*S*)-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-丙醇(**4**), 收率分别为 78.3%和 86.6%; 然后将化合物 **4** 的末端氨基用叔丁氧羰基保护, 经 *N,O*-双乙酰化后用氨水/甲醇脱除 *O*-乙酰基, 再利用饱和氯化氢乙醚溶液脱除叔丁氧羰基保护基, 得 *N*-[(2*S*)-3-氨基-2-羟基丙基]-*N*-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-乙酰胺(**3**)盐酸盐, 五步总收率 62.3%.

关键词 噁唑烷酮类抗菌药; 利奈唑胺; 注射液; 降解产物; 杂质; 合成

Synthesis of Major Degradation Products of the Injection of Linezolid

Huang, Zhixiong^a Sang, Zhipei^a Cao, Haiyan^a Chao, Ruobing^a Deng, Yong^{*,a,b}^a Department of Medicinal Chemistry, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)^b Key Laboratory of Drug Targeting and Drug Delivery System, Chengdu 610041)

Abstract The ester bond and amide bond of linezolid were selectively hydrolyzed by using LiOH to afford *N*-[(2*R*)-3-[[3-fluoro-4-(4-morpholino)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl] acetamide (**2**) and (2*S*)-1-amino-3-[[3-fluoro-4-(4-morpholino)phenyl]-amino]-2-propanol (**4**) with 78.3% and 86.6% yields respectively, which were the partially hydrolyzed impurity and fully hydrolyzed impurity of the injection of linezolid. The terminal amino group of compound **4** was then protected with *tert*-butoxycarbonyl and subjected to *N,O*-diacetylation. Subsequently, *N*-[(2*S*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-*N*-[3-fluoro-4-(4-morpholino)phenyl]acetamide (**3**) hydrochloride was synthesized by removal of *O*-acetyl with ammonia/methanol and then deprotection *tert*-butoxycarbonyl using saturated solution of hydrogen chloride in ether with 62.3% overall yield.

Keywords oxazolidinone antibacterial; linezolid; injection; degradation product; impurity; synthesis

利奈唑胺(linezolid, **1**), 化学名为(*S*)-5-(乙酰胺甲基)-3-[(3-氟-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮, 是 Pharmacia & Upjohn 公司(现 Pfizer 公司)研制的第一个噁唑烷酮类抗菌药, 2000 年 4 月首次在美国上市, 商品名 Zyvox®, 用于治疗由耐甲氧西林金葡萄球菌(MRSA)引起的肺炎和综合性皮肤感染以及由耐万古霉素肠球菌(VREF)或耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)引起的菌血症等^[1], 2009 年获准在中国上市销售. 作用机制研究表明, 本品可与细菌 50S 亚基附近界面的 30S 亚基结合, 通过阻止 70S 初始复合物的形成而发挥杀菌作用, 由于作用于细菌蛋白质合成的早期阶段, 因此本品与其它抗菌药

无交叉耐药性, 在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[2], 具有较好的市场开发前景.

在对利奈唑胺注射剂的研制中我们发现, 该注射液在高温灭菌和长期放置过程中极易产生降解杂质, 这些杂质的产生导致利奈唑胺注射液质量降低, 从而影响该药物临床使用的安全性和有效性, 为此, 需对利奈唑胺注射液进行质量控制, 而质控过程中需要采用高纯度杂质作为有关物质对照品或标准品. 目前, 文献报道的利奈唑胺注射液中的降解杂质主要有以下 4 种^[3], 即: *N*-[(2*R*)-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-羟基丙基]-乙酰胺(**2**)、*N*-[(2*S*)-3-氨基-2-羟基丙基]-*N*-[3-氟-4-(4-吗

* E-mail: dengyongy@sohu.com

Received December 25, 2013; revised January 16, 2014; published online February 10, 2014.

Project supported by the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20110181110079) and the National Science and Technology Major Project (Nos. 2013ZX09301304-002, 2013ZX09202002).

教育部博士点基金(No. 20110181110079)和国家科技重大专项(Nos. 2013ZX09301304-002, 2013ZX09202002)资助项目.

啉基)苯基]-乙酰胺(**3**)、(2*S*)-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-丙醇(**4**)和(5*S*)-5-(氨甲基)-3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-噁唑烷酮(**5**), 其降解途径和降解产物的化学结构如 Scheme 1 所示. 其中, 杂质**5**为制备利奈唑胺原料药的关键中间体, 其合成方法有大量文献报道^[4-6], 杂质**2**的合成也有文献报道, 但步骤多, 收率低^[7,8]. 对于杂质**3**和**4**, 文献报道采用半制备 HPLC 从利奈唑胺注射液中分离得到^[3], 由于利奈唑胺注射液中杂质众多, 各杂质之间的保留时间非常接近, 通过层析方式获得高纯度且较大量的单一杂质非常困难, 杂质**3**纯度仅为 91%, 不能满足作为有关物质对照品或标准

品的要求. 为此, 本文将报道一种反应条件温和、操作简便、可大量制备较高纯度杂质**2**, **3**和**4**的合成方法.

1 结果与讨论

以利奈唑胺(**1**)为起始原料, 在碱性条件下通过控制水解条件, 可获得部分水解产物**2**; 在过量碱和较剧烈反应条件下, 将利奈唑胺结构中的酯键和酰胺键完全水解, 即可得到**4**; 以化合物**4**为原料, 通过叔丁氧羰基(Boc)保护末端胺基后乙酰化, 再脱除 Boc 保护基, 即可得到**3**, 其合成路线如 Scheme 2 所示.

Scheme 1

Scheme 2

Reagents and conditions: (a) 2.0 equiv. LiOH, MeOH/H₂O, reflux, 2 h, 78.3%; (b) 5.0 equiv. LiOH, MeOH/H₂O, reflux, 8 h, 86.6%; (c) Boc₂O, NaHCO₃, MeOH/H₂O, r.t., 2 h, 96.0%; (d) 2.2 equiv. CH₃COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, r.t., 3 h, 95.0%; (e) NH₃/H₂O, MeOH, r.t., 12 h, 85.0%; (f) HCl/Et₂O, 0 °C, 2 h, 92.7%.

由于利奈唑胺分子结构中存在酯键和酰胺键, 用 LiOH 水解时可通过控制其用量和反应时间达到选择性水解酯键的目的, 研究发现, 采用 1.2 和 1.5 equiv. 的 LiOH 在甲醇/水混合溶剂回流反应 2 h, 虽化合物 **2** 为主要产物, 但仍有约 20% 利奈唑胺不能水解, 继续延长反应时间, 完全水解产物化合物 **4** 的量明显增加, 当使用 2.0 equiv. 的 LiOH 回流水解 2 h, 利奈唑胺基本消失, 且化合物 **4** 的量低于 10%, 经柱层析纯化即可得到纯度为 99.56% 的化合物 **2**.

对于化合物 **4** 的合成, 采用大大过量的 LiOH (5.0 equiv.) 来水解利奈唑胺, 可得到单一产物, 经乙醇重结晶即可得到纯度为 99.8% 的化合物 **4**.

对于化合物 **3** 的合成, 由于乙酰基位于亲核能力低的苯胺氮原子, 不能将化合物 **4** 直接乙酰化得到, 为此, 我们先利用 Boc 保护化合物 **4** 末端氨基, 所得中间体 **6** 再与乙酰氯反应, 可将苯胺氮原子乙酰化, 我们发现, 使用 1.2 和 1.5 equiv. 的乙酰氯反应时, 反应主产物为 *N*-乙酰化的化合物 **8**, 但存在一定数量的 *O*-乙酰化和 *N,O*-双乙酰化副产物, 分离纯化困难, 为此, 我们将乙酰氯用量增加到 2.2 equiv., 使化合物 **6** 发生 *N,O*-双乙酰化, 得单一化合物 **7**, 不需纯化直接用于下步反应. 所得化合物 **7**, 采用常规方法氨解, 脱除 *O*-乙酰基, 得化合物 **8**, 再利用饱和氯化氢乙醚溶液脱除 Boc 保护基, 得化合物 **3** 的盐酸盐, 纯度为 98.6%. 实验发现, 化合物 **3** 的盐酸盐在碱性条件下极易重排为化合物 **2**, 其反应式如 Eq. 1 所示, 因此, 制备得到的化合物 **3** 需以盐的形式保存.

2 结论

以利奈唑胺(**1**)为起始原料, 利用 LiOH 选择性水解利奈唑胺结构中的酯键和酰胺键, 制得利奈唑胺注射液中的部分水解杂质 **2** 和完全水解杂质 **4**, 收率分别为 78.3% 和 86.6%; 然后以化合物 **4** 为原料, 通过 Boc 保护其末端氨基, 经 *N,O*-双乙酰化后用氨水/甲醇脱除 *O*-乙酰基, 再利用饱和氯化氢乙醚溶液脱除 Boc 保护基, 得化合物 **3** 的盐酸盐, 总收率约 62.3% (以利奈唑胺计); 研究发现, 化合物 **3** 的盐酸盐在碱性条件下极易重排为化合物 **2**. 上述各中间体和目标物的化学结构经 ^1H

NMR, ^{13}C NMR 和 ESI-MS 确证, 其纯度经 HPLC 测定.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

TYR-3 熔点仪, 温度计未经校正; Varian INOVA-400 核磁共振仪(溶剂为 D_2O , CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$, 内标 TMS); Agilent-6210 TOF LC/MS 高分辨质谱仪. 利奈唑胺原料为工业品(纯度 99.9%, *ee* 为 99.9%), 所用其它试剂均为市售分析纯或化学纯, 并根据需要进行常规处理. HPLC 纯度测定条件: 色谱柱为 Gemini C18 (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为三氟醋酸乙腈溶液(10% 三氟醋酸 10 mL 加入 1000 mL 乙腈中); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 254 nm.

3.2 *N*-[(2*R*)-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-羟基丙基]-乙酰胺(**2**)的制备

将利奈唑胺(10.12 g, 0.03 mol)、甲醇(75 mL)、去离子水(30 mL)和氢氧化锂(2.6 g, 0.06 mol)加入反应瓶中, 升温回流搅拌反应 2 h, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷(75 mL)溶解, 依次用去离子水(30 mL)及饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化[洗脱液: *V*(二氯甲烷): *V*(甲醇)=30:1], 得 7.3 g 白色固体, 收率 78.3%, 纯度 99.56% (HPLC 归一化法). *m.p.* 124.5~125.7 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ -0.9 (*c* 1.0, CH_3OH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.86 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, NHCO), 6.82 (t, *J*=9.6 Hz, 1H, ArH), 6.41 (dd, *J*=2.4, 15.2 Hz, 1H, ArH), 6.33 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H, ArH), 5.47 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, ArNH), 4.97 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 3.69 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.65~3.60 (m, 1H, CHOH), 3.18~3.12 (m, 1H, CH_2NHCO), 3.07~3.00 (m, 1H, CH_2NHCO), 3.00~2.96 (m, 1H, CH_2NHAr), 2.89~2.85 (m, 1H, CH_2NHAr), 2.82 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 1.82 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 169.8, 156.7 (d, *J*=240.7 Hz), 146.1 (d, *J*=10.5 Hz), 129.2 (d, *J*=9.8 Hz), 120.7 (d, *J*=4.5 Hz), 108.0 (d, *J*=2.3 Hz), 100.5 (d, *J*=24.2 Hz), 68.2, 66.6, 51.8, 47.7, 43.4, 22.8; HRMS (ESI) *calcd* for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$ [*M* + *H*] $^+$ 312.1723, *found* 312.1716.

3.3 (2*S*)-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-丙醇(**4**)的制备

将利奈唑胺(10.12 g, 0.03 mol)、甲醇(75 mL)、去离子水(30 mL)和氢氧化锂(6.3 g, 0.15 mol)加入反应瓶中, 升温回流搅拌反应 8 h, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷(75 mL)溶解, 依次用去离子水(30 mL)

和饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经乙醇重结晶, 得 7.0 g 白色固体, 收率 86.6%, 纯度 99.8% (HPLC 归一化法)。m.p. 99.5~100.5 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.4$ (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.81 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, ArH), 6.41 (dd, $J=2.4, 15.2$ Hz, 1H, ArH), 6.34 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H, ArH), 5.46 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, ArNH), 4.72 (brs, 1H, OH), 3.69 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.51~3.47 (m, 1H, CHOH), 3.06~3.00 (m, 1H, CH_2NHAr), 2.87~2.82 (m, 1H, CH_2NHAr), 2.81 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 2.59 (dd, $J=4.8, 12.8$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 2.47 (dd, $J=4.8, 12.8$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 1.55 (brs, 2H, NH_2); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 156.7 (d, $J=240.7$ Hz), 146.3 (d, $J=10.6$ Hz), 129.0 (d, $J=9.8$ Hz), 120.7, 107.9, 100.4 (d, $J=24.5$ Hz), 70.7, 66.6, 51.8, 47.7, 46.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1618, found 270.1610.

3.4 (2R)-N-叔丁氧羰基-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-丙醇(6)的制备

在反应瓶中依次加入中间体 4 (5.39 g, 0.02 mol)、甲醇(60 mL)、去离子水(30 mL)和碳酸氢钠(2.1 g, 0.025 mol), 搅拌均匀后, 加入 Boc_2O (5.46 g, 0.025 mol), 室温搅拌反应 2.0 h, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷(75 mL)溶解, 有机层依次用去离子水(30 mL)和饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥后减压蒸除溶剂, 得 7.1 g 无色油状物, 收率 96.0%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.4$ (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.85 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.45~6.38 (m, 2H, ArH), 4.95 (brs, 1H, NHCO), 3.95~3.91 (m, 1H, CHOH), 3.87 (t, $J=4.4$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.35~3.24 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NHAr}+\text{CH}_2\text{NHCO}$), 3.23 (brs, 2H, OH+NH), 2.99 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 1.46 (s, 9H, CH_3); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.2142, found 370.2139.

3.5 (2S)-N-叔丁氧羰基-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]乙酰氨基]-2-丙醇乙酸酯(7)的制备

将中间体 6 (5.54 g, 0.015 mol)、二氯甲烷(60 mL)和三乙胺(5.6 mL, 0.04 mol)加入反应瓶中, 搅拌均匀后, 置冰浴中冷却至 0~5 °C, 滴加乙酰氯(2.4 mL, 0.033 mol), 控制反应温度不超过 10 °C, 滴毕, 室温搅拌反应 3 h, 反应液依次用 NaHCO_3 水溶液(30 mL)和饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 得 6.46 g 淡黄色油状物, 收率 95.0%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.1$ (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.94~6.91 (m, 3H, ArH), 5.36 (brs, 1H, NHCO), 4.92~

4.89 (m, 1H, CHOH), 3.95 (dd, $J=5.6, 14.4$ Hz, 1H, CH_2NAr), 3.88 (t, $J=4.4$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.83 (dd, $J=5.6, 14.4$ Hz, 1H, CH_2NAr), 3.46~3.41 (m, 1H, CH_2NHCO), 3.27~3.22 (m, 1H, CH_2NHCO), 3.11 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 1.87 (s, 3H, CH_3CO), 1.44 (s, 9H, CH_3); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.2353, found 454.2358.

3.6 (2S)-N-叔丁氧羰基-1-氨基-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]乙酰氨基]-2-丙醇(8)的制备

将中间体 7 (5.44 g, 0.012 mol)、甲醇(60 mL)和浓氨水(30 mL)加入反应瓶中, 室温搅拌反应 12 h, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于二氯甲烷(60 mL)中, 用饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化[洗脱液: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$], 得 4.2 g 淡黄色油状物, 收率 85.0%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.8$ (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.94~6.91 (m, 3H, ArH), 5.23 (brs, 1H, NHCO), 3.89 (t, $J=4.4$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.86~3.83 (m, 2H, CHOH+ CH_2NAr), 3.60~3.57 (m, 1H, CH_2NAr), 3.39~3.30 (m, 1H, CH_2NHCO), 3.12 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 3.08~3.04 (m, 1H, CH_2NHCO), 1.89 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 172.8, 156.8, 154.5 (d, $J=248.1$ Hz), 139.9 (d, $J=8.3$ Hz), 137.1 (d, $J=9.1$ Hz), 123.9 (d, $J=3.1$ Hz), 118.9 (d, $J=4.1$ Hz), 115.7 (d, $J=21.5$ Hz), 79.4, 69.9, 66.7, 53.5, 50.5, 44.1, 28.3, 22.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.2248, found 412.2250.

3.7 N-[(2S)-3-氨基-2-羟基丙基]-N-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-乙酰胺二盐酸盐(3)的制备

反应瓶中加入中间体 8 (4.10 g, 0.01 mol)和无水乙醚(20 mL), 搅拌均匀后, 置冰浴中冷却至 -10 °C, 加入饱和氯化氢乙醚溶液(20 mL), 0 °C 保温搅拌反应 2 h, 反应结束后, 过滤析出的白色固体并用少量无水乙醚洗涤, 所得滤饼置 P_2O_5 干燥器中真空干燥, 得 3.5 g 白色粉末固体, 收率 92.7%, 纯度 98.6% (HPLC 归一化法)。m.p. 136.5~138.1 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.5$ (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 7.52 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 4.17~4.14 (m, 1H, CHOH), 4.07 (brs, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.94 (dd, $J=4.4, 14.4$ Hz, 1H, CH_2NAr), 3.77 (dd, $J=8.0, 14.4$ Hz, 1H, CH_2NAr), 3.45 (brs, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 3.22 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 2.99 (dd, $J=9.6, 13.2$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 1.97 (s, 1H, CH_3); ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ : 176.7, 157.4 (d, $J=251.2$ Hz),

146.7 (d, $J=9.4$ Hz), 131.8, 128.1, 125.6, 120.0 (d, $J=31.2$ Hz), 68.1, 66.9, 56.2, 54.9, 44.7, 24.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{23}FN_3O_3$ $[M+H-2HCl]^+$ 312.1723, found 312.1710.

3.8 *N*-[(2*R*)-3-[[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]氨基]-2-羟基丙基]-乙酰胺(2)的制备

将化合物 **3** (2.0 g, 5.2 mmol)、三乙胺(2.2 mL, 15.6 mmol)和甲醇(20 mL)加入反应瓶中, 升温回流搅拌反应 3 h, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷(25 mL)溶解, 依次用去离子水(20 mL), 饱和 NaCl 水溶液(20 mL)洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经乙醇重结晶, 得 1.81 g 白色固体, m.p. 124.6~125.5 °C, 收率 90.5%.

References

- [1] Zhang, H.; Du, K.; Shang, Z. P.; Deng, Y. *Chin. J. Pharm.* **2011**, *42*, 245 (in Chinese).
(张慧, 杜鲲, 桑志培, 邓勇, 中国医药工业杂志, **2011**, *42*, 245.)
- [2] Clemett, D.; Markham, A. *Drugs* **2000**, *59*, 815.
- [3] Hadden, C. E.; Bowman, P. B.; Duholke, W. H.; Guido, J. E.; Kaluzny, B. D.; Robins, R. H.; Russell, S. M.; Sims, S. M.; Thammann, T. J.; Martin, G. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1623.
- [4] Wang, G. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* **2008**, *7*, 32.
- [5] Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010.
- [6] Wang, S. Q.; Deng, Y.; Chen, Z. X.; Zhang, H.; Sang, Z. P.; Mao, B. Y.; Xia, Z. J. *WO 2012171248*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *158*, 77243].
- [7] Babu, K. C.; Reddy, R. B.; Gangaiah, L.; Madhusudhan, G.; Mukkanti, K. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 219.
- [8] Li, H. W.; Li, X. D.; Xie, W. B.; Zhang, L.; Wang, L. X. *CN 102516191*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 165559].

(Zhao, C.)