



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116217584 A

(43) 申请公布日 2023.06.06

(21) 申请号 202111511210.3

(22) 申请日 2021.12.06

(71) 申请人 南通诺泰生物医药技术有限公司
地址 226133 江苏省南通市海门区临江镇
洞庭湖路100号

(72) 发明人 徐安佗 周宁 张晓光

(51) Int. Cl.

C07D 491/22 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

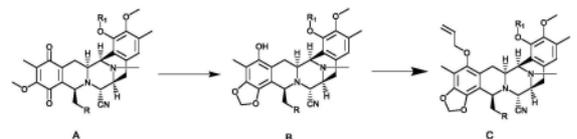
权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

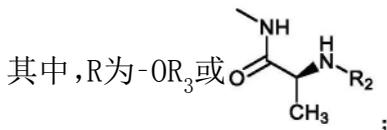
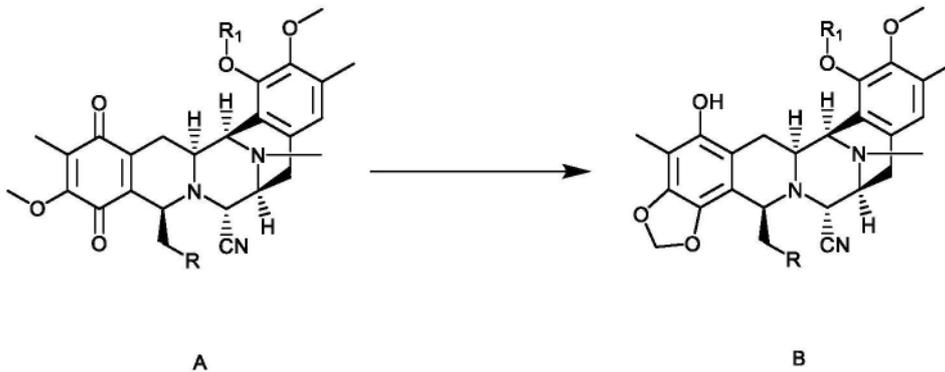
ET743及其中间体的光催化合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种全新的ET743及其关键中间体的制备方法,所述方法采用光催方法,将化合物A通过一步反应直接转化成化合物B,具有反应收率高、反应时间短、原子利用率高等多个优点。另外采用本发明提供的方法同时解决了现有技术中制备化合物B大部分为油状物,纯化困难的问题,本发明提供的方法,由于反应效率高,副反应少,反应液通过简单的硅胶垫层析,即可除去极性较大的杂质,滤液浓缩后即可得到固体。此外本发明提供的方法制备的化合物B也可以不经过纯化,直接投入下一步反应,得到化合物C,



1. 下式化合物B的制备方法,包括以下步骤:使化合物A在溶剂中,在光源辐照下进行反应,直接转化为化合物B:



R_1 和 R_3 分别为羟基保护基, R_2 为氨基保护基;

优选的,所述羟基保护基 R_1 , R_3 独立的选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,取代或未取代的乙酰基,烯丙基,取代或未取代的苄基,取代或未取代的萘基亚甲基,硅烷基,四氢吡喃基;

所述“取代”指基团中一个或多个氢原子被选自下组的一个或多个取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、硝基、苯基、苄氧基;

所述氨基保护基 R_2 选自乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,2,2,2-三氯乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,对甲氧苄氧基羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基,2-(三甲基硅基)。

2. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述羟基保护基 R_1 , R_3 独立的选自三甲基硅基、三乙基硅基,叔丁基二甲基硅基,叔丁基二苯基硅基,三异丙基硅基,甲基,苄基,对甲氧基苄基,3,4-二甲氧基苄基,烯丙基,甲氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基,苄氧基甲基,2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,四氢吡喃基,乙酰基,苯甲酰基,特戊酰基,氯乙酰基或三氟乙酰基;

所述氨基保护基 R_2 选自乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基,2-(三甲基硅基)或2,2,2-三氯乙氧基羰基;

3. 根据权利要求1所述方法,其特征在于, R_1 为甲氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基,苄氧基甲基、三乙基硅基、叔丁基二甲基硅基或乙酰基;

R_3 为三乙基硅基、叔丁基二甲基硅基或乙酰基;

R_2 为乙酰基,2,2,2-三氯乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基。

进一步优选的,所述 R_1 为甲氧基乙氧基甲基、甲氧基甲基或烯丙基;所述 R_2 为乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基或2,2,2-三氯乙氧基羰基;所述 R_3 为乙酰基,三乙基硅基或叔丁氧基羰基。

4. 根据权利要求1~3任一项所述方法,其特征在于,所述光源为LED白光或LED蓝光,优选所述光源的波长范围为450-480nm,更优选所述光源的波长范围为460-470nm。

5. 根据权利要求1~3任一项所述方法,其特征在于,所述溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙

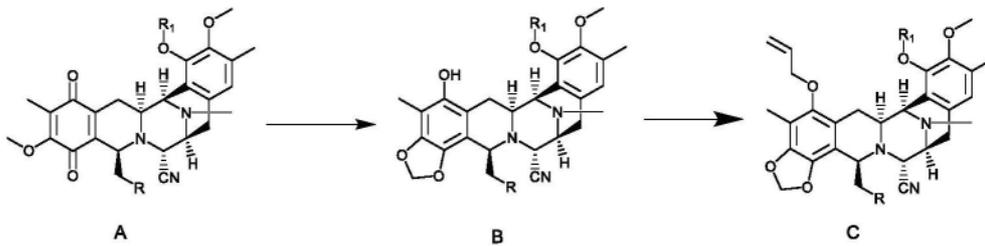
醇、叔丁醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙腈中的一种或多种混合溶剂,优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷中的一种或多种的混合溶剂。

6. 根据权利要求1~3任一项所述方法,其特征在于,溶剂用量与化合物A的重量比值为5~20 (mL/g),优选为5~12 (mL/g)。

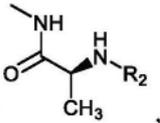
7. 根据权利要求1~3任一项所述方法其特征在于,反应温度为-10°C~35°C,优选反应温度为0~20°C。

8. 一种化合物C的制备方法,包括以下步骤:

采用权利要求1~7任一项所述方法由化合物A在光源辐照条件下制备化合物B,反应结束之后,将得到的化合物B粗品在碱性条件下直接与烯丙基溴反应,转化成化合物C:



其中R₁和R的定义如权利要求1~7任一项所述;

优选,R₁为甲氧基甲基,或甲氧基乙氧基甲基;R为  其中R₃为叔丁氧羰基,烯

丙氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基;

所述碱为碳酸铯,碳酸钾或碳酸钠;

9. 根据权利要求8所述方法,其特征在于,包括以下步骤:将化合物A溶于合适的有机溶剂中,冷却至0~10°C,使用LED白光光源或LED蓝光光源照射,于0~10°C反应,反应结束后,蒸除溶剂,将剩余物直接溶于有机溶剂中,在碱性条件下与烯丙基溴反应,转化成化合物C;

优选的,由化合物A制备化合物B的反应所述有机溶剂选自DCM或者1,2-二氯乙烷;

优选的,由化合物B与烯丙基溴反应所用溶剂为DMF或乙腈;

优选的,所述碱选自碳酸铯,碳酸钾或碳酸钠。

10. 一种曲贝替定的制备方法,其特征在于,包含权利要求1~9任一项所述的方法。

ET743及其中间体的光催化合成方法

技术领域

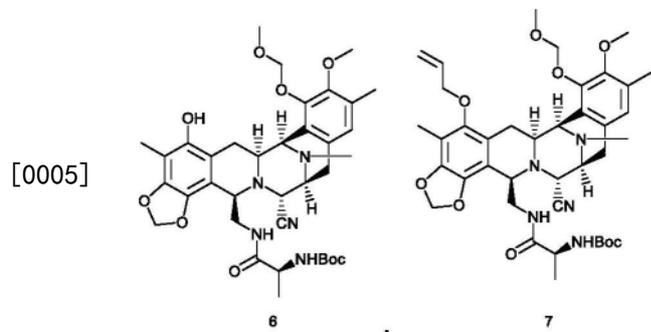
[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域,具体涉及一种ET743及其中间体的光催化合成方法。

背景技术

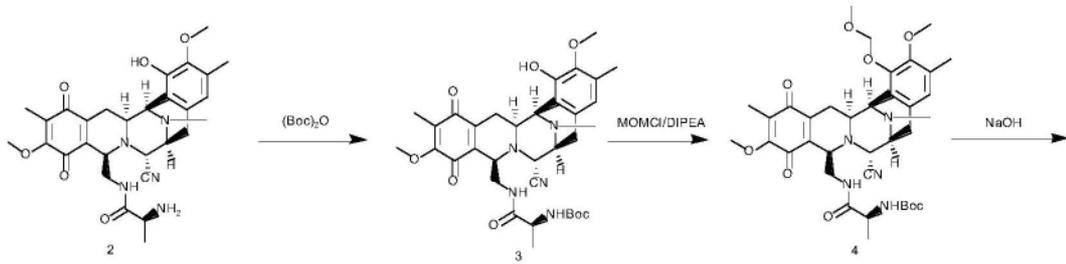
[0002] 海鞘素743 (ecteinascidin-743; ET743), 又名曲贝替定是一类结构独特的活性天然产物, 源于被囊动物红树海鞘 (Ecteinascidiaturbinata) 的首个海洋来源抗肿瘤药, 为在海鞘中提取的四氢喹啉类生物碱的半合成品。除了可阻滞肿瘤细胞在G1/G2周期的分化外, 还可抑制血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 的分泌及其受体的表达。曲贝替定于2007年9月欧盟批准用于治疗蒽环类药物和异环磷酰胺治疗失败的软组织肉瘤, 或那些不适合接受这两种药物的患者; 曲贝替定与阿奇霉素脂质体联合用于治疗铂敏感的卵巢癌。

[0003] 目前曲贝替定的主要制备方法包括生物提取法, 其中曲贝替定的最高获取量为0.0001% (ACS Chem. Biol. 2011, 6, 1244), 制备产量非常低, 不能满足产业化使用。Corey等报道的经36步反应全合成曲贝替定方法 (J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 9202-9203), 该方法步骤繁琐, 反应需要使用昂贵的手性配体和贵金属钯, 以及在-78℃进行反应等苛刻的反应条件; 并且多个中间体酚羟基和伯羟基的保护和脱保护选择性差, 导致纯化困难, 多次上保护和脱保护, 操作步骤繁琐。

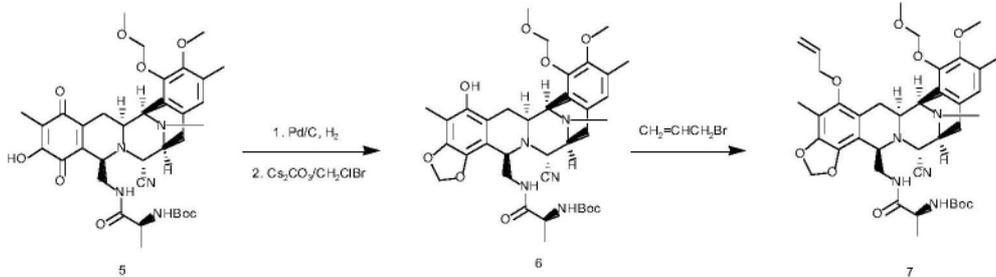
[0004] 化合物6和化合物7是制备曲贝替定的关键中间体:



[0006] US20080146580A、W02000069862、W02001077115和Cuevas, Carmen, et al (Organic Letters, 2 (16), 2545-2548; 2000) 公开了以氰基番红霉素B为起始原料半合成抗肿瘤药物曲贝替定的方法, 包括使化合物2与叔丁氧羰基酐 (butoxycarbonyl anhydride) 反应, 然后将产物浓缩, 快速柱层析得到化合物3, 再将化合物3与二异丙基乙胺、甲氧基亚甲基溴和二甲氨基吡啶反应, 得到化合物3中的酚羟基用MOM保护的化合物4, 然后使化合物4在NaOH作用下发生水解反应, 所得残留物经快速柱层析, 得到化合物5; 化合物5经Pd/C催化加氢, 再在碱的作用下和氯溴甲烷反应生成化合物6, 化合物6与烯丙基溴反应, 得到化合物7, 以及由化合物7制备曲贝替定的方法; 其中由化合物2制备化合物7的反应路线如下:



[0007]



[0008] 上述方法由化合物4制备化合物6的过程中,需要两步反应,并且得到的反应产物较为复杂,需要经过柱层析纯化,两步反应总收率约50%,由化合物4制备化合物7总收率约45%,收率较低。

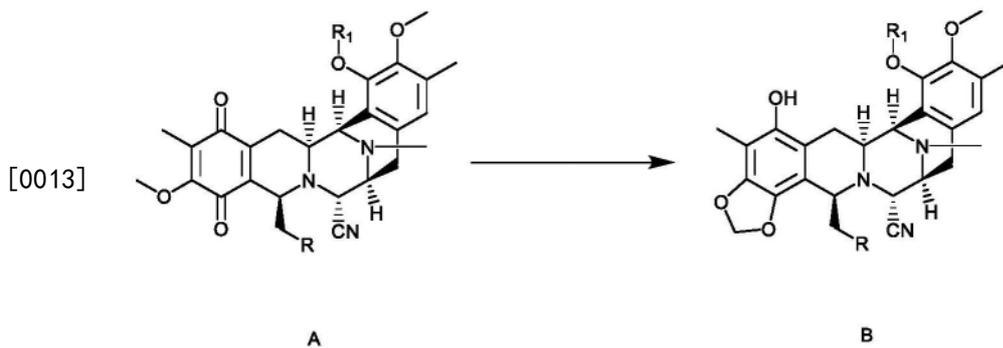
[0009] CN100475822C实施例3~5公开的由化合物4制备化合物7的方法,三步反应总收率38.08% (68%*56%)。

发明内容

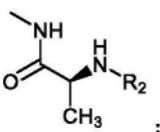
[0010] 本发明目的在于提供一种ET743及其关键中间体的制备方法,该方法具有反应收率高、反应时间短、原子利用率高的一个或多个方面的优点。

[0011] 具体本发明提供了一种化合物采用光催化合成化合物B,化合物6以及ET743的方法。

[0012] 本发明第一方面提供了一种下式化合物B的制备方法,包括以下步骤:使化合物A在溶剂中,在光源辐照下进行反应,直接转化为化合物B:



[0013]

[0014] 其中,R为-OR₃或  ;

[0015] R₁和R₃分别为羟基保护基,R₂为氨基保护基。

[0016] 本发明的一个实施方案中,所述羟基保护基R₁,R₃独立的选自取代或未取代的C₁-C₆烷基,取代或未取代的乙酰基(Ac),烯丙基,取代或未取代的苄基,取代或未取代的萘基

亚甲基,硅烷基,四氢吡喃基(THP);所述“取代”指基团中一个或多个氢原子被选自下组的一个或多个取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、硝基、苯基、苄氧基;

[0017] 所述氨基保护基 R_2 选自乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,2,2,2-三氯乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,对甲氧苄基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基,2-(三甲基硅基)。

[0018] 本发明的一个实施方案中,所述羟基保护基 R_1, R_3 独立的选自三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基,叔丁基二甲基硅基(TBS/TBDMS),叔丁基二苯基硅基(TBDPS),三异丙基硅基(TIPS),甲基,苄基,对甲氧基苄基,3,4-二甲氧基苄基,烯丙基,甲氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基,苄氧基甲基,2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,四氢吡喃基(THP),乙酰基,苯甲酰基,特戊酰基,氯乙酰基或三氟乙酰基;

[0019] 所述氨基保护基 R_2 选自乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基,2-(三甲基硅基)或2,2,2-三氯乙氧基羰基;

[0020] 本发明的一个实施方案中,所述 R_1 为甲氧基甲基(MOM),甲氧基乙氧基甲基(MEM),苄氧基甲基、三乙基硅基、叔丁基二甲基硅基(TBS/TBDMS)或乙酰基;

[0021] R_3 为三乙基硅基、叔丁基二甲基硅基(TBS/TBDMS)或乙酰基;

[0022] R_2 为乙酰基,2,2,2-三氯乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基。

[0023] 进一步优选的,所述 R_1 为甲氧基乙氧基甲基、甲氧基甲基或烯丙基;所述 R_2 为乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基或2,2,2-三氯乙氧基羰基;所述 R_3 为乙酰基,三乙基硅基或叔丁氧基羰基。

[0024] 上述方法中,所述光源为LED白光或LED蓝光,优选所述光源的波长范围为450-480nm,更优选所述光源的波长范围为460-470nm。

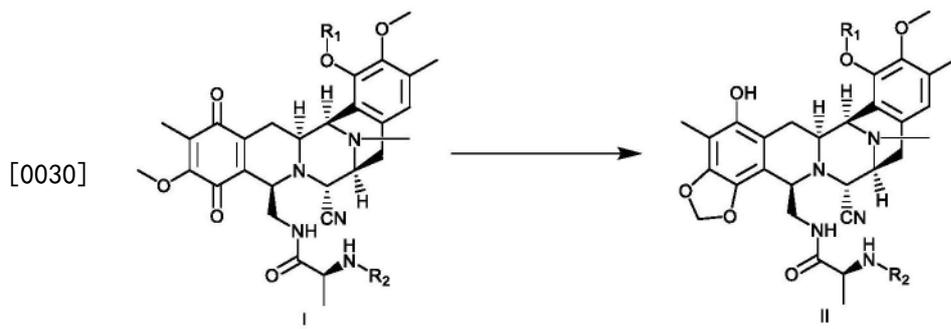
[0025] 进一步优选的,所述溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙腈中的一种或多种混合溶剂,优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷中的一种或多种的混合溶剂,最优选为二氯甲烷(DCM)或1,2-二氯乙烷。

[0026] 进一步优选的,溶剂用量与化合物A的重量比值为5~20(mL/g),优选为5~12(mL/g)。

[0027] 进一步优选的,所述在光源辐照条件下反应的反应温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$,优选反应温度为 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$,例如 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 或 $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

[0028] 在本发明的一个优选实施方案中,提供了一种化合物II的制备方法,包括以下步骤:

[0029] 使化合物I在有机溶剂中,在光源辐照下进行反应,直接转化为化合物II:



[0031] 其中, R_1 为甲氧基甲基 (MOM), 甲氧基乙氧基甲基 (MEM), 苄氧基甲基, 三乙基硅基或叔丁基二甲基硅基 (TBS/TBDMS);

[0032] R_2 为 2,2,2-三氯乙氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 苄氧基羰基, 烯丙氧基羰基或 9-苄基甲氧基羰基;

[0033] 进一步优选的, R_1 为甲氧基甲基 (MOM), 甲氧基乙氧基甲基 (MEM), 或苄氧基甲基, R_2 为 2,2,2-三氯乙氧基羰基或叔丁氧基羰基; 如 R_1 为甲氧基甲基 (MOM), R_2 为 Boc, 或者 R_1 为苄氧基甲基, R_2 为 2,2,2-三氯乙氧基羰基等;

[0034] 所述有机溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯或四氢呋喃;

[0035] 所述光源为 LED 白光或 LED 蓝光;

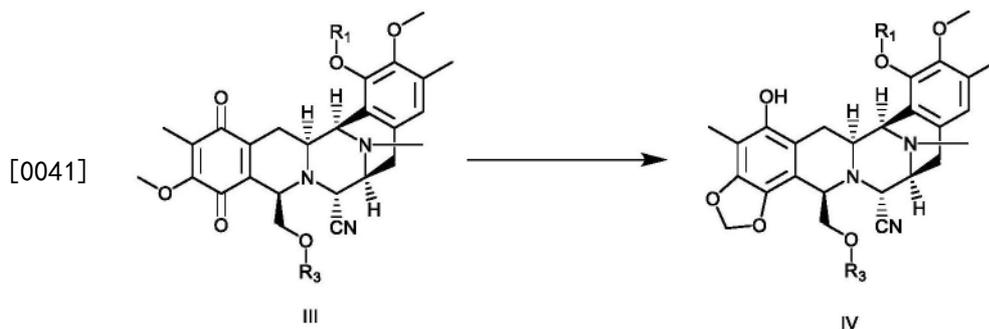
[0036] 所述反应温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$, 优选 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$, 更优选 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

[0037] 所述溶剂用量与化合物 I 的重量比值为 $5 \sim 20$ (mL/g), 优选为 $5 \sim 12$ (mL/g)。

[0038] 例如, 在惰性气体 (如氮气或者氩气) 条件下, 将化合物 I 溶于合适的有机溶剂 (如 THF, 乙酸乙酯或二氯甲烷) 中, 冷却至 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$, 使用 LED 白光光源或 LED 蓝光光源照射, 于 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 反应, 反应结束后, 分离得到化合物 II。

[0039] 在本发明的另一个优选实施方案中, 提供了一种化合物 IV 的制备方法, 包括如下步骤:

[0040] 使化合物 III 在有机溶剂中, 在光源辐照下进行反应, 直接转化为化合物 IV:



[0042] 其中, R_1 和 R_3 独立的选自乙酰基、为甲氧基甲基 (MOM), 甲氧基乙氧基甲基 (MEM), 苄氧基甲基, 三乙基硅基或叔丁基二甲基硅基 (TBS/TBDMS);

[0043] 优选 R_1 和 R_3 独立的选自乙酰基和三乙基硅基;

[0044] 所述有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或四氢呋喃;

[0045] 所述光源为 LED 白光或 LED 蓝光;

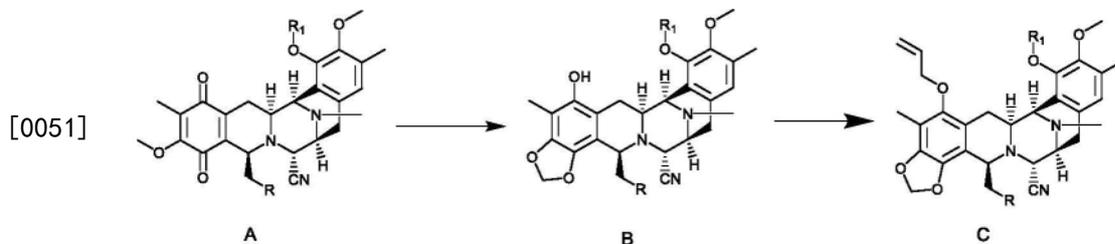
[0046] 所述反应温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$, 优选 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$, 更优选 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

[0047] 所述溶剂用量与化合物 III 的重量比值为 $5 \sim 20$ (mL/g), 优选为 $5 \sim 12$ (mL/g)。

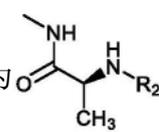
[0048] 例如,在惰性气体(如氮气或者氩气)条件下,将化合物III溶于合适的有机溶剂(如THF,乙酸乙酯或二氯甲烷)中,冷却至0~10℃,使用LED白光光源或LED蓝光光源照射,于0~10℃反应,反应结束后,分离得到化合物IV。

[0049] 本发明第二方面提供了一种化合物C的制备方法,包括以下步骤:

[0050] 采用本发明所述方法由化合物A在光源辐照条件下制备化合物B,反应结束之后得到的化合物B粗品在碱性条件下直接与烯丙基溴反应,转化成化合物C,反应式如下:



[0052] 其中R₁和R的定义如前述;

[0053] 优选的,R₁为甲氧基甲基,或甲氧基乙氧基甲基(MEM);R为  其中R₃为叔

丁氧羰基,烯丙氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基;

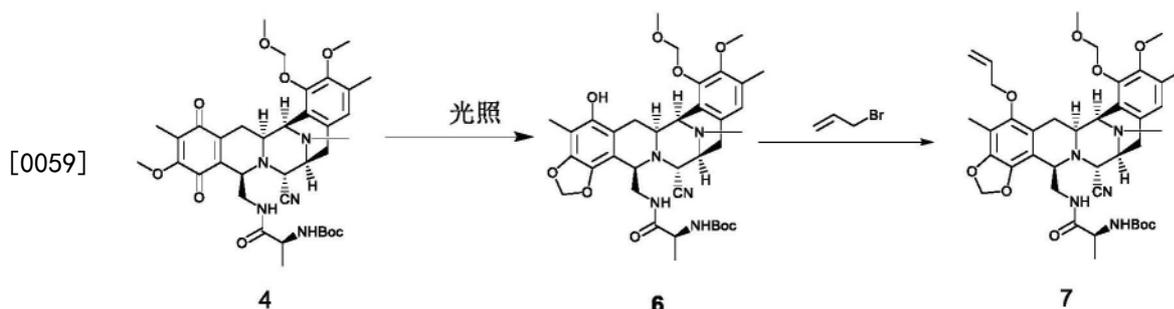
[0054] 所述碱为碳酸铯,碳酸钾或碳酸钠;

[0055] 在本发明的一个具体实施方案中提供了一种化合物C的制备方法,包括:将化合物A溶于合适的有机溶剂中,冷却至0~10℃,使用LED白光光源或LED蓝光光源照射,于0~10℃反应,反应结束后,蒸除溶剂,将剩余物直接溶于有机溶剂中,在碱性条件下与烯丙基溴反应,转化成化合物C;

[0056] 优选的,所述有机溶剂选自DMF或乙腈,所述碱选自碳酸铯,碳酸钾或碳酸钠。

[0057] 本发明的一个具体实施方案中,提供了一种化合物7的制备方法,包括以下步骤:

[0058] 在惰性气体(如氮气或者氩气)条件下,将化合物4溶于合适的有机溶剂中,冷却至0~10℃,使用LED白光或LED蓝光照射,于0~10℃反应,反应结束后,蒸除溶剂,将剩余物直接溶于有机溶剂中,在碱性条件下与烯丙基溴反应,转化成化合物7,反应路线如下:



[0060] 优选的,由化合物A制备化合物B的反应所述有机溶剂选自DCM或者1,2-二氯乙烷;

[0061] 优选的,由化合物B与烯丙基溴反应所用溶剂为DMF或乙腈;

[0062] 优选的,所述碱选自碳酸铯,碳酸钾或碳酸钠。

[0063] 在本发明的第三方面还提供了一种曲贝替定的制备方法,所述方法包括本发明所述的制备化合物B,化合物C、化合物6和/或化合物7的方法。

[0064] 其中本发明所给定的典型或优选方法条件(如反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂、功率等),除非另有说明,可以理解为其它方法条件也可以使用。最佳反应条件可能随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是这些条件可由熟悉该技术领域的科技人员用常规优化程序确定。在本发明所述的方法中,其中所述光源辐照的输入功率与反应的规模(即底物的投料量)有关,在反应规模相同的条件下,输入功率越大反应也越快,因此当反应规模增大时,相应的输入功率应当增大;但输入功率不能无限制增大,超过一定数值时,会导致副反应增多,相反,如果光照辐射输入功率过小,会导致反应速率过慢或反应转化率过低,甚至不反应;本领域技术人员在本发明公开的内容基础上,可以根据具体反应情况和需求选择合适的输入功率。例如当反应规模为0.1~1g级时,输入功率一般为1~5W(如2W),当反应底物为100g~500g规模时,为了加快反应,可以适当提高光照辐射的输入功率,例如可以使用20~80W,优选40~60W,更优选50W的照射功率。

[0065] 本发明所用术语及缩写:

[0066] “MOM”是指甲氧基甲基醚;“MEM”是指甲氧基乙氧基甲基;Boc是指叔丁氧羰基;Alloc是指烯丙氧羰基;Cbz是指苄氧羰基;Troc是指2,2,2三氯乙氧羰基;TMS是指三甲基硅基;TBS或TBDMS是指叔丁基二甲基硅基;TBDPS是指叔丁基二苯基硅基;TIPS是指三异丙基硅基;THP是指四氢吡喃基;

[0067] 本发明所述“羟基保护基”是指可用于保护羟基(-OH)的保护基。合适的羟基保护基以及特定官能团保护和去保护的合适条件为该技术领域众所周知。例如,由T.W.Greene和P.G.M.Wuts所著《有机合成中的保护基团》(Protecting Groups in Organic Synthesis),第三版,1999,Wiley,New York中所述的许多此类保护基。在本发明的优选实施方案中所述羟基保护基包括但不限于:取代或未取代的 C_1-C_6 烷基,取代或未取代的乙酰基(Ac),烯丙基,取代或未取代的苄基,取代或未取代的萘基亚甲基,硅烷基,四氢吡喃基(THP);所述“取代”指基团中一个或多个氢原子被选自下组的一个或多个取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、硝基、苯基、苄氧基;在本发明的更优选实施方案中所述羟基保护基选自三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基,叔丁基二甲基硅基(TBS/TBDMS),叔丁基二苯基硅基(TBDPS),三异丙基硅基(TIPS),甲基,苄基,对甲氧基苄基,3,4-二甲氧基苄基,烯丙基,甲氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基,苄氧基甲基,2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,四氢吡喃基(THP),乙酰基,苯甲酰基,特戊酰基,氯乙酰基或三氟乙酰基。

[0068] 本发明所述“氨基保护基”为防止氨基不想要参与化学反应而进行干扰的一个基团,当需要时,其能被除掉而释放自由的氨基。氨基保护基为该技术领域所知,例如乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,2,2,2-三氯乙氧基羰基,叔丁氧基羰基,对甲氧苄羰基,苄氧基羰基,烯丙氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基,2-(三甲基硅基)等,以及由T.W.Greene和P.G.M.Wuts所著《有机合成中的保护基团》(Protecting Groups in Organic Synthesis),第三版,1999,Wiley,New York所述的保护基及其中所引用的参考文献。

[0069] 本发明所述“ C_1-C_6 烷基”指的是具有1到6个碳原子的单价饱和脂肪烃基。包括,用以下例子举例,直链和支链的烃基如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、异丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、异丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、仲丁基($(CH_3)(CH_3)CH_2-$)、叔丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)和新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。

[0070] 本发明所述“卤原子”或“卤素”指的是氟、氯、溴和碘,优选为氟或氯。

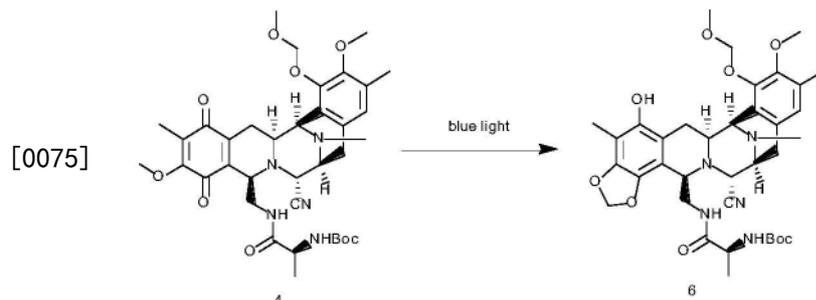
[0071] 本发明所述的“LED白光”、“LED蓝光”是指由LDE提供的白光或蓝光,LED不同的发光颜色对应一定的发光波长范围,光色几乎覆盖太阳光谱,目前已经成功制备了紫外、蓝、绿、黄、红、红外发光二极管。此外,LED的工作电压低、工作电流小、易组装,是新一代节能低碳光源,其中LED蓝光对应的波长范围:450-480nm,所述LED白光属于组合波长,本发明所述的LED白光使用的是正白光光源,波长为450-465nm。本发明所述的“正白光”、“LED白光”具有相同的含义,可以相互替换,均是指波长为450-465nm的LED白光。

[0072] 本发明的优点在于,提供了一种全新的化合物B和C的制备方法以及曲贝替定的制备方法,本发明提供的方法,与现有技术相比,反应步骤缩短,同时反应收率显著提高,原子转化效率高,容易纯化,从而大大提高后续步骤中反应收率,进而显著的提高了曲贝替定的总体收率。同时还解决了现有技术中制备的化合物B大部分为油状物,纯化困难的问题。本发明提供的方法,将化合物A经过光照反应后,由于反应效率高,副反应少,反应液通过简单的硅胶层析(flash column),即可把极性大的杂质留在硅胶上,滤液浓缩后即可得到固体。此外本发明提供的方法制备的化合物B也可以不经过纯化,直接投入下一步反应,得到化合物C。

具体实施例

[0073] 以下结合具体实施例对本发明的内容以及优选实施方式做进一步阐释。

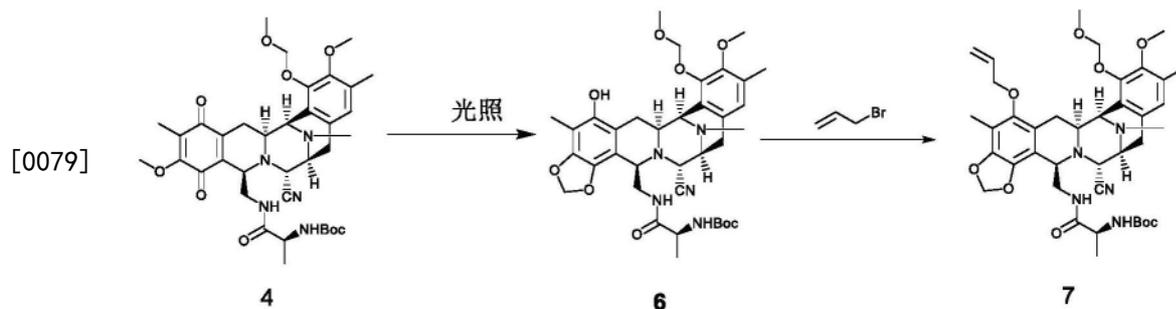
[0074] 实施例1:化合物6的制备



[0076] 氮气保护下,将200mg化合物4溶解于2.4mL四氢呋喃中,冷至5℃,剧烈搅拌下,使用LED蓝光(波长:450-480nm)光源照射,输入功率为2W,在5-10℃下反应6小时,TLC检测显示原料反应完全,将反应液减压下旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到171mg目标化合物6,收率85%。

[0077] 当式II结构中R1为MEM等其他羟基保护基团,R2为Cbz,Alloc等氨基保护基时,可采用实施例1类似的方法制备。

[0078] 实施例2:化合物7的制备



[0080] 氮气保护下,将200mg化合物4溶解于2.4mL四氢呋喃中,冷至10℃,搅拌下,使用LED白光(波长450-465nm)光源照射,输入功率2W,反应体系在10-15℃下反应约8小时,TLC检测显示原料反应完全;反应液减压下旋蒸至干,所得浓缩物溶解于5mL DMF中,加入187mg碳酸铯和42mg烯丙基溴,常温下搅拌4小时,TLC显示原料消失。反应液过滤后减压浓缩至干,剩余物经硅胶柱层析纯化,得到170mg化合物7,收率80%。

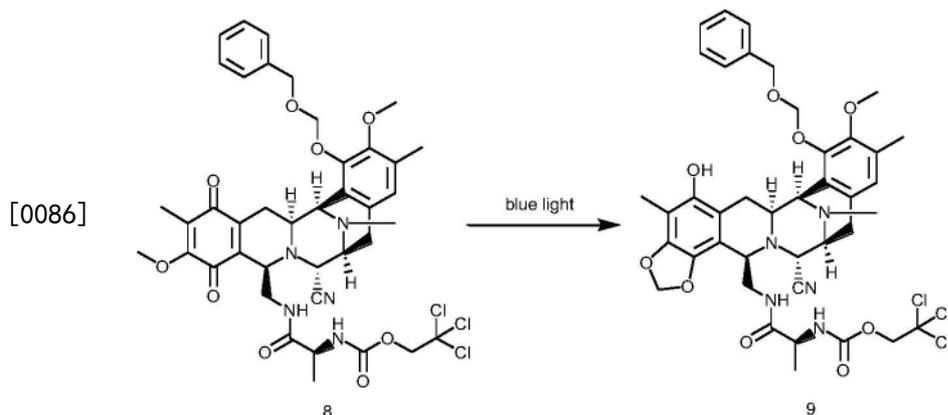
[0081] 实施例3:化合物7的制备

[0082] 氮气保护下,200mg化合物4溶解于2mL二氯甲烷中,冷至0℃。剧烈搅拌下,使用LED白光(波长450-465nm)光源照射,输入功率2W,反应体系在0-5℃下反应约8小时,TLC检测显示原料反应完全;将反应液减压下旋蒸至干,所得浓缩物溶解于5mL乙腈中,加入187mg碳酸铯和42mg烯丙基溴,常温下搅拌约4小时,TLC显示原料消失。将反应液过滤后减压条件下旋蒸至干,浓缩物经硅胶柱层析纯化,得到150mg目标化合物7,收率71%。

[0083] 实施例4:化合物6的制备

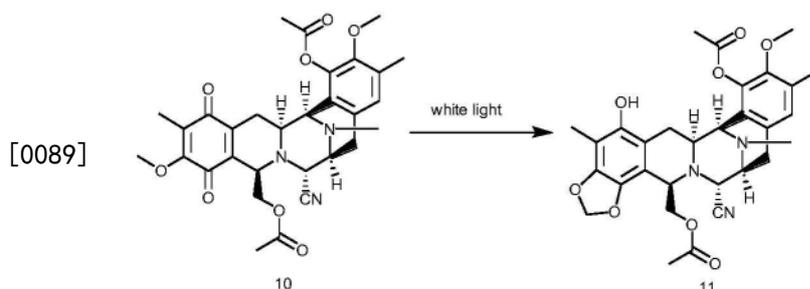
[0084] 氮气保护下,200mg化合物4溶解于3mL异丙醇中,冷至5℃,剧烈搅拌下,使用LED蓝光(波长:450-480nm)光源照射,输入功率2W,反应体系在5-10℃下反应约6小时,TLC检测显示原料反应完全;将反应液减压下旋蒸至干,浓缩物经过硅胶柱层析纯化,得到124mg目标化合物6,收率62%。

[0085] 实施例5:化合物9的制备



[0087] 氮气保护下,200mg化合物8溶解于3mL 1,2-二氯乙烷中,冷至5℃。搅拌下,使用LED白光(波长450-465nm)光源照射,输入功率2W。5-10℃下反应8小时,TLC显示原料反应完全。反应液减压下直接旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到产品(化合物9)156mg,收率78%。

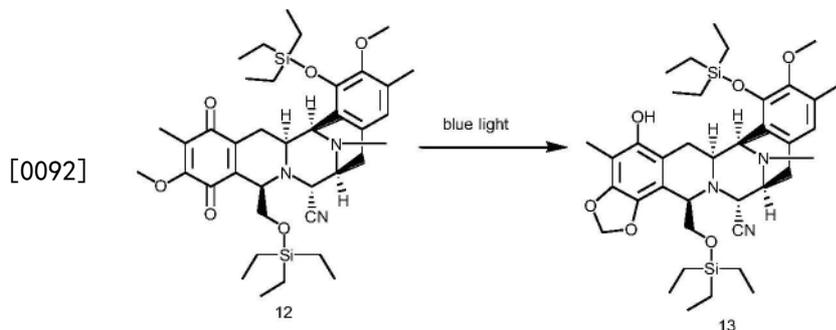
[0088] 实施例6:化合物11的制备



[0090] 氮气保护下,200mg化合物10溶解于3mL乙酸乙酯中,冷至5℃。搅拌下,使用LED白

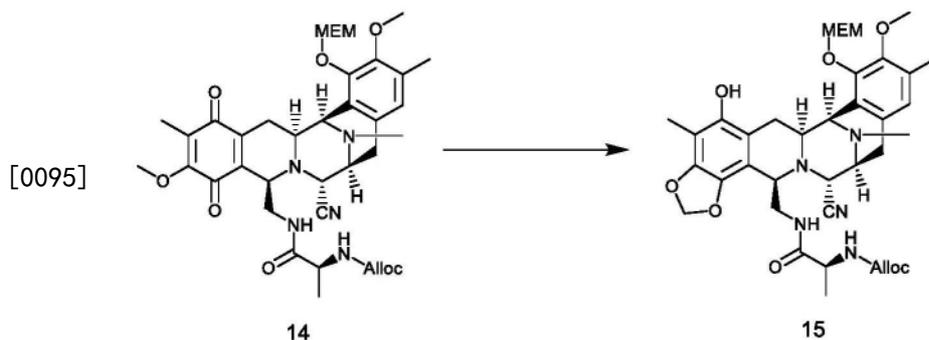
光(波长450-465nm)光源照射,输入功率2W。5-10℃下反应8小时,TLC显示原料反应完全。反应液减压下直接旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到产品(化合物11) 146mg,收率73%。

[0091] 实施例7:化合物13的制备



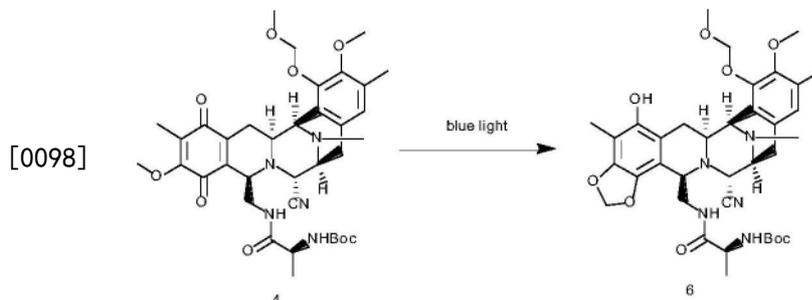
[0093] 氮气保护下,200mg化合物12溶解于2.4mL 1,2-二氯乙烷中,冷至10℃。搅拌下,使用LED蓝光(波长:450-480nm)光源照射,输入功率2W。10-15℃下反应6小时,TLC显示原料反应完全。反应液减压下直接旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到产品(化合物13) 164mg,收率82%。

[0094] 实施例8:化合物15的制备



[0096] 氮气保护下,200mg化合物14溶解于1mL 1,2-二氯乙烷中,冷至10℃。搅拌下,使用LED蓝光(波长:450-480nm)光源照射,输入功率5W。10-15℃下反应6小时,TLC显示原料反应完全。反应液减压下直接旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到产品(化合物15) 160mg,收率80%。

[0097] 实施例9:化合物6的制备



[0099] 氮气保护下,将100g化合物4溶解于800mL二氯甲烷中,冷至5℃,剧烈搅拌下,使用LED蓝光(波长:450-480nm)光源照射,输入功率为50W,在5-10℃下反应10小时,TLC检测显示原料反应完全,将反应液减压下旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化,得到76g目标化

合物6,收率76%。

[0100] 由化合物7制备曲贝替定的方法可以参考现有技术公开的方法,包括但不限于 Cuevas等报道的海鞘素类似物的制备方法(J.Org Chem,Vol.68,No.23,2003,8859~8866),Manzanares等报道的一种曲贝替定的制备方法(Org.Lett.,Vol.2,No.16,2000,2545-2548),以及专利文献CN100475822C公开的由化合物7制备曲贝替定的方法,这些文献内容公开的内容通过引用结合到本发明中。

[0101] 对比例:光源波长和温度对反应的影响

[0102] 参考实施例1的类似方法由化合物4制备化合物6,研究不同反应条件对实验结果的影响:

[0103] 氮气保护下,将200mg化合物4溶解于2.4mL四氢呋喃中,冷至5℃左右,剧烈搅拌下,使用不同波长的光源照射,输入功率为2W,在5-10℃下反应,反应结束后,将反应液减压下旋蒸至干,剩余物经过硅胶柱层析纯化。

[0104] 试验分别考察了LED紫光(370-410nm)、正白光(450-465nm)、LED蓝光(450-480nm)、LED绿光(495-530nm)对反应结果影响,试验结果显示,当光源为LED绿光(495-530nm)时,没有得到目标产物,反应生成了未知产物;光源为LED紫光(370-410nm)时,反应成分复杂,有较多杂质,得到的目标化合物收率很低;光源为LED蓝光(450-480nm),反应收率和纯度均较好,为最优光源。其次为正白光,正白光包含较多的蓝光的成分,作用与蓝光类似,用于反应时反应速度比用LED蓝光慢,甚至在剩余少量原料时反应不再进行,这时需要继续用蓝光照射,才能使原料转化完全。

[0105] 试验还考察了不同温度对反应的影响,分别设计反应温度-15~-10℃,-10~0℃,0~5℃,5~10℃,15~20℃,30~35℃,35~40℃的平行试验,除温度外其他反应条件相同,试验结果显示-15~-10℃反应缓慢,反应不完全,需要延长反应时间才能反应完;35~40℃反应温度太高,随着时间的延长,副产物会增多,反应生成较多杂质,0~5℃,5~10℃,15~20℃,30~35℃四个批次的反应效果较佳,反应收率在60%~85%之间,其中反应温度为0~20℃为最优反应温度。

[0106] 上述实施例中,所用白光也可以用蓝光替换,羟基和氨基上的取代基也可以用本发明定义的取代基进行替换,均可得到与上述实施例相近的收率。以上列举的仅是本发明的若干个具体实例。显然,本发明不限于以上实施案例。本领域的普通技术人员能从本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形,均应认为是本发明的保护范围。