



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105461662 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 06

(21) 申请号 201410439809. 4

(22) 申请日 2014. 08. 31

(71) 申请人 复旦大学

地址 200433 上海市杨浦区邯郸路 220 号

申请人 济宁达瑞化学科技有限公司

(72) 发明人 雷新胜 刘丛丛

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事

务所(普通合伙) 31268

代理人 吴桂琴

(51) Int. Cl.

C07D 301/26(2006. 01)

C07D 303/36(2006. 01)

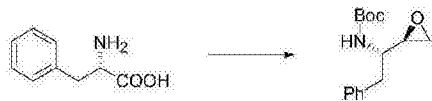
权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的合成方法

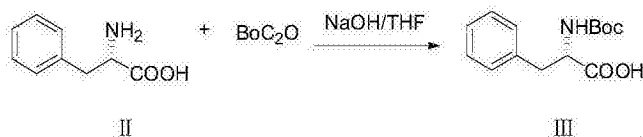
(57) 摘要

本发明属化学合成领域,具体涉及抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的制备方法。本发明的方法,按下式路线,采用专有配体进行手性环氧化合物的合成,所用的合成抗 HIV 药物中间体 L- 苯丙氨酸廉价,易得,合成方法简单易行,手性环氧化合物产率高,手性环氧化合物的合成成本与现有工艺相比明显降低。

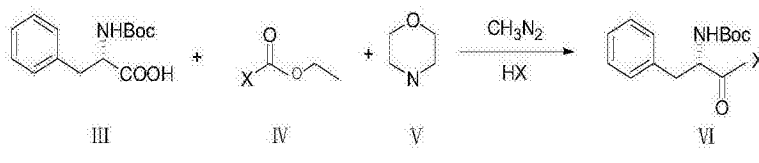


1. 一种抗 HIV 药物中间体的手性环氧化物的合成方法,其特征在于,通过下述步骤,合成式 I 化合物:

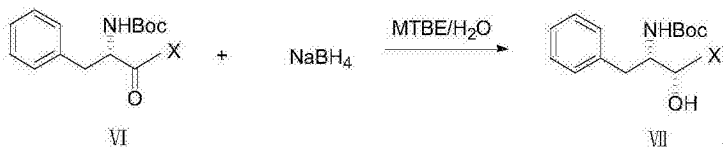
(1) 在 NaOH 和 THF 存在下,式 II 化合物与二碳酸二叔丁酯反应生成式 III 化合物



(2) 在  $\text{CH}_3\text{N}_2$  和 HX 存在下,式 III 化合物与式 IV 化合物、式 V 化合物反应生成式 VI 化合物



(3) 在 MTBE 和  $\text{H}_2\text{O}$  存在下,式 VI 化合物与  $\text{NaBH}_4$  生成式 VII 化合物



(4) 在碱存在下,式 VII 化合物生成式 I 化合物



2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的步骤 (1) 中,式 II 化合物与二碳酸二叔丁酯的摩尔比为 1:1 ~ 1:1.2;式 II 化合物与 NaOH 的摩尔比为 1:2 ~ 1:2.4;式 II 化合物与 THF 的用量比为:1g 式 II 化合物 / 3mLTHF ~ 1g 式 II 化合物 / 7mLTHF;反应时间为 2 ~ 10 小时;反应温度为  $10^\circ\text{C}$  ~  $100^\circ\text{C}$ 。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的步骤 (1) 中,式 II 化合物与二碳酸二叔丁酯的摩尔比为 1:1.1;式 II 化合物与 NaOH 的摩尔比为 1:2.2;式 II 化合物与 THF 的用量比为:1g 式 II 化合物 / 5mLTHF;反应时间为 4 ~ 7 小时;反应温度为  $20^\circ\text{C}$  ~  $50^\circ\text{C}$ 。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤 (2) 中,式 III 化合物与式 IV 化合物的摩尔比为 1:0.9 ~ 1:1.2;式 II 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:0.9 ~ 1:1.2;式 II 化合物与  $\text{CH}_3\text{N}_2$  的用量为 1g 式 II 化合物 / 3mL $\text{CH}_3\text{N}_2$  ~ 1g 式 II 化合物 / 7mL $\text{CH}_3\text{N}_2$ ;反应时间为 1 ~ 20 小时;反应温度为  $-40^\circ\text{C}$  ~  $40^\circ\text{C}$ 。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤 (2) 中,式 III 化合物与式 IV 化合物的摩尔比为 1:1;式 II 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:1;式 II 化合物与  $\text{CH}_3\text{N}_2$  的用量为 1g 式 II 化合物 / 5mL $\text{CH}_3\text{N}_2$ ;反应时间为 2 ~ 12 小时;反应温度为  $-28^\circ\text{C}$  ~  $20^\circ\text{C}$ 。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的在步骤 (3) 中,式 VI 化合物与  $\text{NaBH}_4$  的摩尔比为 1:1 ~ 1:5;式 VI 化合物与 MTBE 的用量为 1g 式 II 化合物 / 10mLMTBE ~ 1g 式 II 化合物 / 30mLMTBE;式 VI 化合物与水的用量为 1g 式 II 化合物 / 1mL 水 ~ 1g 式 II 化合物 / 3mL 水;反应时间为 10 ~ 30 小时;反应温度为  $-10^\circ\text{C}$  ~  $30^\circ\text{C}$ 。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的在步骤(3)中,式VI化合物与  $\text{NaBH}_4$  的摩尔比为 1:2.5;式VI化合物与 MTBE 的用量为 1g 式 II 化合物 /22mLMTBE;式VI化合物与水的用量为 1g 式 II 化合物 /2mL 水;反应时间为 15 ~ 20 小时;反应温度为  $0^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ 。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述碱为氢氧化钾;式VII化合物与碱的摩尔比为 1:0.8 ~ 1:1;反应时间为 2 ~ 6 小时。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述碱为氢氧化钾;式VII化合物与碱的摩尔比为 1:0.9;反应时间为 3 小时。

## 一种抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明属化学合成领域,具体涉及抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 据报道,自从发现人类免疫缺陷病毒 (HIV) 是获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的诱因后,越来越多的相关研究集中于抗病毒治疗。因此,抗病毒药物的需求量显增,其中,手性环氧化合物的合成亦备受本领域技术人员关注。据知,手性环氧化合物在现代有机合成、手性药物合成等领域正发挥着越来越重要的作用,其主要原因是:若干手性环氧化合物本身具有重要的生理活性,而通过手性环氧化合物可完成诸多化学转化,从而可合成出若干具有生理活性的手性化合物。

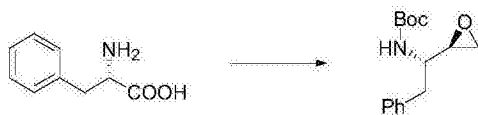
[0003] 目前的相关研究有:《Organic Process&Development2002, 6, 323-328》,其中公开了 HIV 蛋白酶抑制剂 BMS-232632 的合成方法;《J. Org. Chem. 1994, 59, 3656-3664》其中描述了 HIV 蛋白酶抑制剂 Ro31-8959 的大规模合成的研究,等。但是现有的合成方法皆因成本较高,或工艺较复杂等较难以实际操作。鉴于现状,本申请的发明人拟提供一种新的手性环氧化合物的合成方法,以供目前急需。

### 发明内容

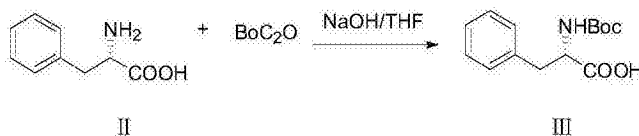
[0004] 本发明的目的旨在克服现有技术的缺陷,提供一种新的手性环氧化合物的合成方法,具体涉及一种抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的制备方法。本发明提出了专有配体进行手性环氧化合物的合成,并取得显著效果,手性环氧化合物的合成成本与现有工艺相比明显降低。

[0005] 具体而言,本发明的一种抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物的制备方法,其特征在于,按下述合成路线,由商业上廉价的 L- 苯丙氨酸合成抗 HIV 药物中间体的手性环氧化合物,包括以下步骤:

[0006]

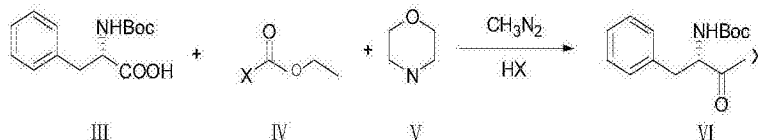


[0007] (1) 在 NaOH 和 THF 存在下,式 II 化合物与二碳酸二叔丁酯反应生成式 III 化合物,  
[0008]



[0009] (2) 在  $\text{CH}_3\text{N}_2$  和 HX 存在下,式 III 化合物与式 IV 化合物、式 V 化合物反应生成式 VI 化合物,

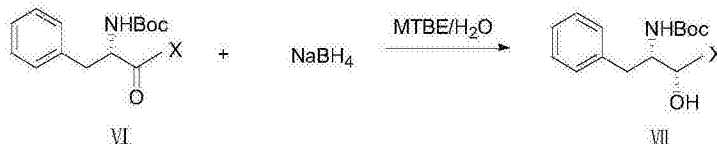
[0010]



[0011] 其中, HX 表示卤化物, 包括 HCl、HBr、HI 等;

[0012] (3) 在 MTBE 和 H<sub>2</sub>O 存在下, 式 VI 化合物与 NaBH<sub>4</sub> 生成式 VII 化合物,

[0013]



[0014] (4) 在碱存在下, 式 VII 化合物生成式 I 化合物

[0015]



[0016] 本发明所述步骤 (1) 中, 式 II 化合物与二碳酸二叔丁酯的摩尔比为 1:1 ~ 1:1.2, 优选为 1:1.1; 式 II 化合物与 NaOH 的摩尔比为 1:2 ~ 1:2.4, 优选为 1:2.2; 式 II 化合物与 THF 的用量比为 1g 式 II 化合物 / 3mL THF ~ 1g 式 II 化合物 / 7mL THF, 优选为 1g 式 II 化合物 / 5mL THF; 反应时间为 2 ~ 10 小时, 优选为 4 ~ 7 小时; 反应温度为 10°C ~ 100°C, 优选为 20°C ~ 50°C;

[0017] 本发明所述步骤 (2) 中, 式 III 化合物与式 IV 化合物的摩尔比为 1:0.9 ~ 1:1.2, 优选为 1:1; 式 II 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:0.9 ~ 1:1.2, 优选为 1:1; 式 II 化合物与 CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 的用量为 1g 式 II 化合物 / 3mL CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub> ~ 1g 式 II 化合物 / 7mL CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, 优选为 1g 式 II 化合物 / 5mL CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub>; 反应时间为 1 ~ 20 小时, 优选为 2 ~ 12 小时; 反应温度为 -40°C ~ 40°C, 优选为 -28°C ~ 20°C;

[0018] 本发明所述步骤 (3) 中, 式 VI 化合物与 NaBH<sub>4</sub> 的摩尔比为 1:1 ~ 1:5, 优选为 1:2.5; 式 VI 化合物与 MTBE 的用量为 1g 式 II 化合物 / 10mL MTBE ~ 1g 式 II 化合物 / 30mL MTBE, 优选为 1g 式 II 化合物 / 22mL MTBE; 式 VI 化合物与水的用量为 1g 式 II 化合物 / 1mL 水 ~ 1g 式 II 化合物 / 3mL 水, 优选为 1g 式 II 化合物 / 2mL 水; 反应时间为 10 ~ 30 小时, 优选为 15 ~ 20 小时; 反应温度为 -10°C ~ 30°C, 优选为 0°C ~ 20°C;

[0019] 本发明所述步骤 (4) 中, 所述碱优选为氢氧化钾; 式 VII 化合物与碱的摩尔比为 1:0.8 ~ 1:1, 优选为 1:0.9; 反应时间为 2 ~ 6 小时, 优选为 3 小时。

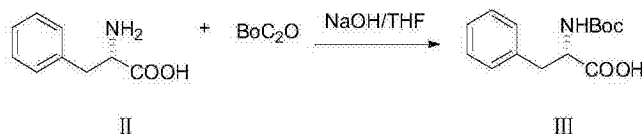
[0020] 本发明的方法, 采用专有配体进行手性环氧化物的合成, 所用的合成抗 HIV 药物中间体 L-苯丙氨酸廉价, 易得, 合成方法简单易行, 手性环氧化物产率高, 手性环氧化物的合成成本与现有工艺相比明显降低。

### 具体实施方式

[0021] 下面以具体实施例进一步说明本发明。

[0022] 实施例 1 :制备 Boc-L- 苯丙氨酸 ( 式III化合物 )

[0023]

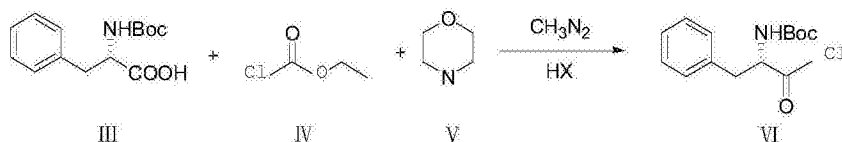


[0024] 向 3L 三口瓶中加入水 1060mL, 冰浴下, 加入 NaOH 固体 106g, 搅拌, 温度  $T_{\max} = 52^{\circ}\text{C}$ , 待温度降至  $30^{\circ}\text{C}$  以下时, 加入 L- 苯丙氨酸 ( 式 II 化合物 ) 198. 4g, 加入 THF1056mL, 当  $T = 22^{\circ}\text{C}$  时, 滴加  $\text{BoC}_2\text{O}$  289g, 22min 滴定, 此时内温  $37^{\circ}\text{C}$ , 室温下反应过夜, 体系产生大量白色固体 ;

[0025] 次日取样 TLC, 原料已反应完毕, 减压 ( $45^{\circ}\text{C}$ ) 除去 THF, 剩余水相呈乳白色, 向其中加入 HCL 调节  $\text{pH} = 1$ , 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1+1) 萃取 2 次, TLC 水相无产品, 有机相用 brine500mL 洗涤一次, 硫酸钠干燥。旋干有机相, 得 332g 油状液体, 将油状液体中加入 1. 2L 正己烷, 加入回流至溶清, 回流 5min 后置于室温下搅拌, 过滤, 晾干得式 III 化合物 311. 58g, HPLC 纯度 99. 44%, 产率 98. 5%。

[0026] 实施例 2 :制备 Boc-L- 苯丙氨酸的氯代酮化合物 ( 一种式 VI 化合物 )

[0027]



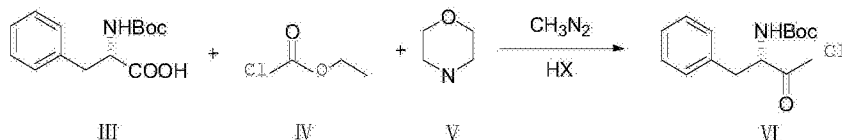
[0028] 向 1L 三口瓶中加入式 III 化合物 66. 3g, THF500mL, 降温至  $-25^{\circ}\text{C}$ , 向三口瓶中滴加式 IV 化合物 29. 15g, 搅拌 30 分钟。滴加式 V 化合物 27. 18g, 反应 92 分钟, 保温  $-25$  到  $-28^{\circ}\text{C}$ , 滴加过程中产生大量白色固体。在  $-5^{\circ}\text{C}$  下快速过滤, 滤饼用 THF (50+50)mL 洗涤两次, 滤液转移至 2L 三口瓶中, 降温在  $0^{\circ}\text{C}$  左右, 氮气置换三次, 向体系滴加  $\text{CH}_3\text{N}_2$  370mL, 反应 90 分钟, 温度维持在  $0^{\circ}\text{C}$  左右, 体系由无色变为黄绿色, 向体系中加入 HCl400mL 反应过夜 ( 室温 ) ;

[0029] 次日分液, 收集有机相, 水相用 MTBE (200+200)mL 萃取 2 次至水相 TLC 无产品, 有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  与饱和 NaCl 分别洗涤一次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥 ;

[0030] 旋干有机相得 695g 白色固体 VI。将以上固体溶于 650mL 石油醚, 加热回流直至溶清, 之后降温置于冰箱冷藏。2 小时后过滤, 晾干得 55. 6g 白色固体, 产率 74%, HPLC94%。

[0031] 实施例 3 :制备 Boc-L- 苯丙氨酸的氯代酮化合物 ( 一种式 VI 化合物 )

[0032]



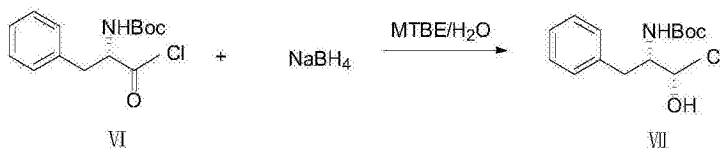
[0033] 向 1L 三口瓶中加入式 III 化合物 70. 4g, THF530mL, 降温至  $-28^{\circ}\text{C}$  以下, 向三口瓶中滴加式 IV 化合物 30g, 滴毕搅拌 30 分钟, 滴加式 V 化合物 27. 5g, 反应 85 分钟, 保温  $-28^{\circ}\text{C}$  到  $-30^{\circ}\text{C}$  体系产生大量白色固体, 在  $-5^{\circ}\text{C}$  下快速过滤, 滤液转移至 2L 三口瓶中, 氮气保护, 向体系中滴加  $\text{CH}_3\text{N}_2$  400mL, 反应 50 分钟, 温度维持在  $0^{\circ}\text{C}$  左右, 体系呈黄色, 1 小时后向体系中滴加 HCl700mL, 室温反应过夜 ;

[0034] 次日分液,收集有机相,水相用 MTBE(200+200)mL 至水相 TLC 无产品,有机相分别用饱和  $\text{NaHCO}_3$  与饱和  $\text{NaCl}$  各 100mL 洗涤一次,  $\text{NaSO}_4$  干燥。;

[0035] 旋干得 71.3g 白色固体即式 VI 化合物,将以上固体溶于 680mL 石油醚,加热回流至溶清,降温析晶,置于冰箱冷藏,4 小时过滤,晾干得 55g 白色固体,产率 70%。

[0036] 实施例 4:制备 Boc-L-苯丙氨酸的氯代酮化合物的还原物(一种式 VII 化合物)

[0037]

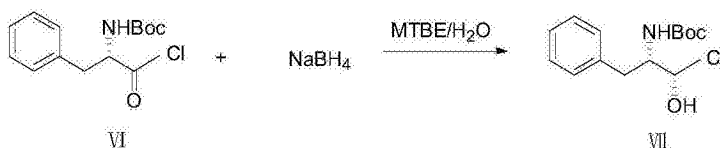


[0038] 向 2L 三口瓶中加入式 VI 化合物 55g, MTBE1220mL,  $\text{H}_2$ 096mL, 降温至  $0^\circ\text{C}$ , 冰盐浴, 磁力搅拌, 分批加入  $\text{NaBH}_4$ 19.4g, 以温度不超过  $0^\circ\text{C}$  为宜, 反应 45 分钟, 约加完后 1 小时, 体系产生白色固体, 保温反应。1 小时后 TLC, 式 VI 化合物几乎无剩余, 升至室温过夜;

[0039] 次日, 将上述体系旋蒸除去 MTBE, 加入  $\text{H}_2$ 01L, EA2.2L, 饱和  $\text{NaHSO}_3$  调至 pH6-7, 此时体系澄清, 分液, 收集有机相, 水相用 EA(500+500)mL 萃取 2 次, 至 TLC 水相无产品, 有机相分别用  $\text{H}_2$ 0 和 Brine 各 1L 洗涤一次,  $\text{NaSO}_4$  干燥, 2 小时后过滤, 旋蒸, 得 54.2g 白色固体即式 VII 化合物, 2 小时后过滤晾干得 29.2g 白色固体, 产率 52.8%。

[0040] 实施例 5:制备 Boc-L-苯丙氨酸的氯代酮化合物的还原物(一种式 VII 化合物)

[0041]



[0042] 向 2L 三口瓶中加入式 VI 化合物 52g, MTBE1150mL,  $\text{H}_2$ 090mL, 降温至  $0^\circ\text{C}$  以下。内温  $-4^\circ\text{C}$  时, 向体系分批加入  $\text{NaBH}_4$ 20.5g, 1.5 小时后取样 TLC, 式 VI 化合物反应完毕, 处理反应液, 旋蒸 ( $40^\circ\text{C}$ ) 除去 MTBE, 加入水 1L, EA2L, 搅拌下滴加  $\text{NaHSO}_3$  的饱和溶液至 pH = 6-7, 之后分散收集有机相, 水相用 EA(500+500)mL 萃取两次, TLC 水相无产品, 有机相用  $\text{H}_2$ 0、 $\text{NaCl}$  饱和溶液各 1L 洗一次,  $\text{NaSO}_4$  干燥, 旋干有机相, 得 51.4g 白色固体即式 VII 化合物。

[0043] 实施例 6:合成手性环氧化合物(式 I 化合物)

[0044]



[0045] 将式 VII 化合物 27mmol 加入到甲醇 (270mL) 中进行搅拌成悬浮液并在冰上冷却, 同时在 5 分钟内加入 50mL 含有氢氧化钾 (30mmol) 的甲醇溶液, 室温下混合 3 小时, 然后浓缩去除甲醇, 沉淀用二氯甲烷 (300mL) 和水 (2\*100mL) 进行萃取分离, 将含有萃取物的二氯甲烷溶液依次进行干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 蒸发, 获得熔点为  $122-125^\circ\text{C}$  的白色固体, 即为式 I 化合物 (7.1g, 100%), 利用 n-正己烷进行再结晶, 获得分析纯的 I, 熔点  $122-124.5^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.1^\circ$  ( $c = 1.0\%$  in MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39(s, 9H), 2.77-3.02(m, 5H), 3.70(bs, 1H), 7.2-7.4(m, 5H). 分析.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  的计算值: C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. 基

---

础值 :C, 68.42 ;H, 8.05 ;N, 5.08。MS (FAB)  $m/z$  264  $[M+H]^+$ 。