



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102351860 B

(45) 授权公告日 2013.05.15

(21) 申请号 201110233337.3

(22) 申请日 2011.08.16

(73) 专利权人 湖南欧亚生物有限公司

地址 410000 湖南省长沙市浏阳市浏阳生物
医药园山地街

(72) 发明人 林开朝

(51) Int. Cl.

C07D 477/20 (2006.01)

C07D 477/06 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

审查员 于冶萍

权利要求书5页 说明书13页

(54) 发明名称

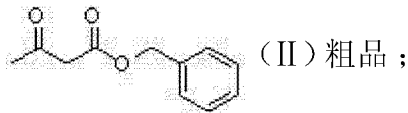
一种帕尼培南及其中间体的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种帕尼培南及其中间体的合成方法,通过合成中间体 4R-[4a,5b,6b(R)]-3-羰基-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸苄酯(即化合物VII和N-甲酸苄酯-3(S))-3-巯基吡咯烷(化合物VIII);利用碘代的方法活化一亚甲基,避免了采用高危险的叠氮化合物或者成本高的二苯基醋酸碘,用苯甲醇和氯甲酸苄酯代替传统工艺的对硝基苯甲醇和氯甲酸对硝基苯酯,最终合成帕尼培南。本发明反应效果好,成本低。

1. 一种帕尼培南的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 反应瓶中加入乙酰乙酸甲酯、苯甲醇和甲苯,搅拌下,缓慢滴加浓度为 46% 的三氟化硼乙醚溶液,回流反应 4--8 小时,反应结束后,反应液倾入到冰水中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,水层再用甲苯萃取,合并甲苯层,用水洗涤,无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物减压蒸馏除去未反应的苯甲醇,剩余物即化合物

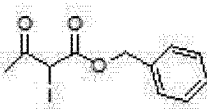


(2) 将化合物  (II) 粗品和四氢呋喃加入到反应瓶中,氮气保护下,冰

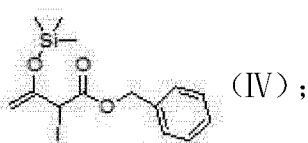
水浴冷却下,分批加入 60% 的氢化钠,加料完毕,恢复室温搅拌 20--60 分钟,然后加入无水碘化钠,回流反应过夜,反应结束后,冷却至室温,然后将反应液倾入氯化铵水溶液中,搅拌 20--60 分钟,加入乙酸乙酯,分层,下层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,用水洗涤,最后

用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物,即化合物 (III);

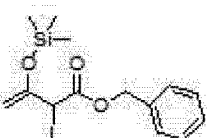
(3) 反应瓶中加入无水碘化钠、三甲基氯硅烷和乙腈,搅拌 20--60 分钟,加入溶有

化合物  (III) 的乙腈溶液,冰水浴冷却下,滴加三乙胺,滴加完毕,在该

温度下搅拌反应 3--5 小时,反应结束后,浓缩反应液至一定体积,倾入到冰水中,加入 60--90℃ 石油醚萃取,合并石油醚层,用水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物,柱色谱分离,洗脱剂为 60--90℃ 石油醚,最后得到无色油状物化合物

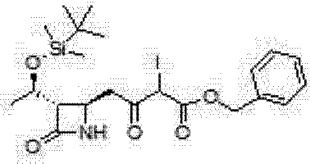


(4) 在氮气保护下,反应瓶中加入干燥的二氯甲烷和无水氯化锌,搅拌 10--20 分钟,加入 (3R,4R) - 4-乙酰氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮和化

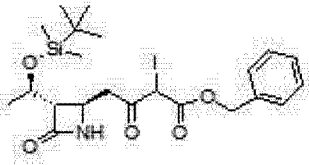
合物  (IV), 回流反应 4--10 小时,反应结束后,加入乙酸乙酯,依次用饱和

碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水溶液洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得

到灰白色油状物,柱色谱分离,得到白色固体粉末,即化合物



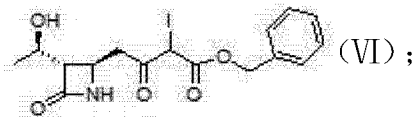
(5) 反应瓶中加入化合物



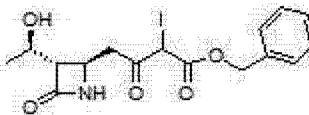
和甲醇,搅拌下,滴加 1N 盐酸,

搅拌反应 2--6 小时,反应结束后,4℃冷冻过夜,过滤,滤饼依次用冰水和无水乙醚洗涤,干

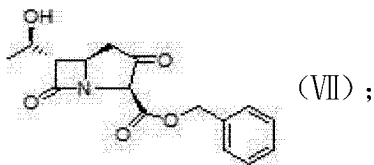
燥,得到白色固体,即化合物



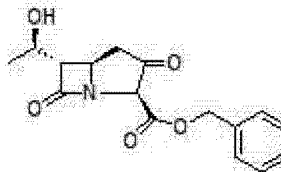
(6) 反应瓶中加入化合物



无水碳酸钾和二甲亚砜,80℃
反应 3 小时,反应结束后,冷却至室温,反应液倾入到冰水中,搅拌 10--20 分钟,加入乙酸乙酯萃取,有机层再用水洗,浓缩至干,得到棕色油状物,柱色谱分离得到淡黄色固体化合物



(7) 向反应瓶中加入化合物



和乙腈,冷却至 0℃,依次慢慢

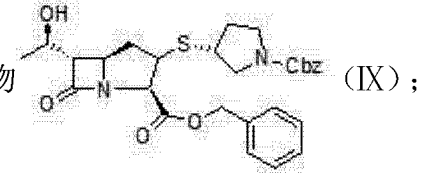
滴加二异丙基乙胺和二苯氧基磷酰氯,滴加完毕,在该温度下继续反应 0.5--1.5 小时,反

应完成后,再依次滴加二异丙基乙胺和溶有化合物

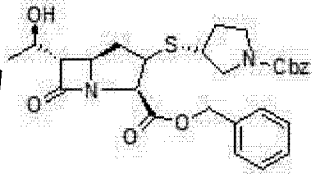


继续在该温度下反应 1--3 小时,反应结束后,滴加冰醋酸调节 pH=7,倾入冰水中,缓慢搅拌

结晶, 过滤, 滤饼用冰水洗涤, 得到浅黄色的固体, 即化合物

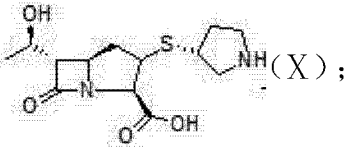


(8) 将化合物

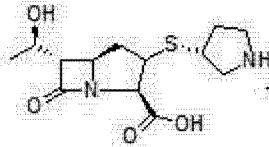


加入到高压釜中, 5atm, 40℃反应 3--5 小时, 反应结束后, 硅藻土过滤除去催化剂, 滤液中加入乙酸乙酯, 分层, 乙酸乙酯层再用磷酸盐缓冲液洗涤, 合并水层, 冷却至 -25℃, 加入乙

醇, 静置结晶, 过滤, 滤饼用水和乙醇重结晶, 即化合物



(9) 反应瓶中 30.0 克化合物

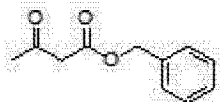


缓慢滴加 1mol/l 的氢氧化钠水溶液至 pH=8.5, 然后分批加入乙亚氨酸乙酯盐酸盐, 加料完毕, 室温搅拌反应 2--5 小时, 然后反应液过 HP-20 大孔树脂, 用 5% 的丙酮水溶液洗涤, 收集洗脱液, 冻干得到浅黄色固体用乙醇和水重结晶, 得到白色结晶性粉末, 即化合物

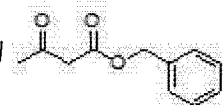


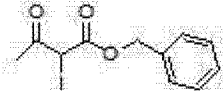
2. 根据权利要求 1 所述的一种帕尼培南的合成方法, 其特征在于, 所述的乙酰乙酸甲酯和苯甲醇的摩尔比为 1.00 : 1.10-1.00 : 1.50 ; 乙酰乙酸甲酯和三氟化

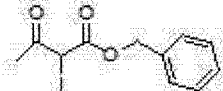
硼乙醚溶液的摩尔比为 1.00 : 0.10-1.00 : 0.30 ; 化合物

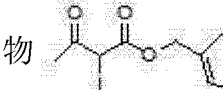


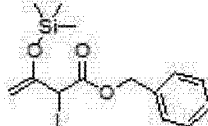
氢氧化钠的摩尔比为 1.00 : 1.05-1.00 : 1.30 ; 化合物

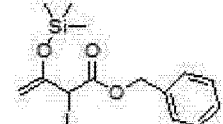


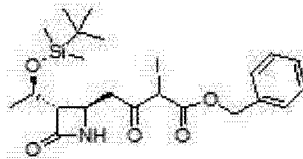
碘化钠的摩尔比为 1.00 : 1.50-1.00 : 3.00 ; 化合物  (III) 与无水

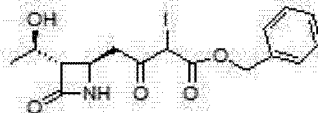
碘化钠的摩尔比为 1.00 : 1.40-1.00 : 1.60 ; 化合物  (III) 与三甲

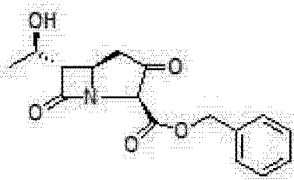
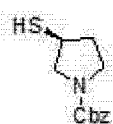
基氯硅烷的摩尔比为 1.00 : 1.40-1.00 : 1.60 ; 化合物  (III) 与三

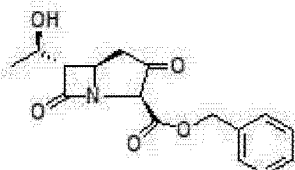
乙胺的摩尔比为 1.00 : 1.50-1.00 : 2.50 ; 化合物  (IV) 与无水氯

化锌的摩尔比为 1.30 : 1.00-1.50 : 1.00 ; 化合物  (IV) 与(3R,

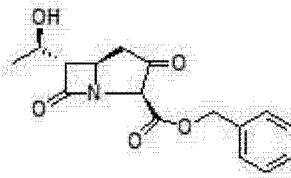
4R)-4-乙酰氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮的摩尔比
为 1.20 : 1.00-1.00 : 1.00 ; 化合物  (IV) 与盐酸的摩尔比为

1.00 : 1.10-1.00 : 1.30 ; 化合物  (VI) 与无水碳酸钾的摩尔比为

1.00 : 1.50-1.00 : 2.50 ; 所述的化合物  (VII) 与化合物  (VIII)

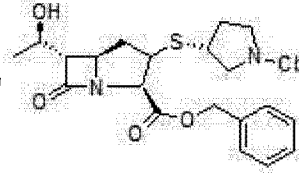
的摩尔比为 1.00 : 1.00-1.00 : 1.20 ; 化合物  (VII) 与二异丙基乙胺

的摩尔比为 1.00 : 2.20-1.00 : 2.50 ;化合物



(VII)与二苯氧基磷酰

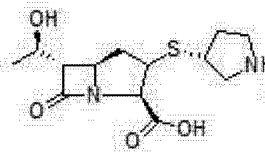
氯的摩尔比为 1.00 : 1.10-1.00 : 1.30 ;化合物



(IX)与四氢呋

喃的质量体积比为 1.00 : 12.00-1.00 : 18.00 克 / 毫升 ;10% 的 Pd/C 与四氢呋喃的质量

体积比为 0.02 : 1.00-0.05 : 1.00 克 / 毫升 ;化合物



(X)与乙亚氨

酸乙酯盐酸盐的摩尔比为 1.00 : 4.00-1.00 : 6.00。

一种帕尼培南及其中间体的合成方法

技术领域

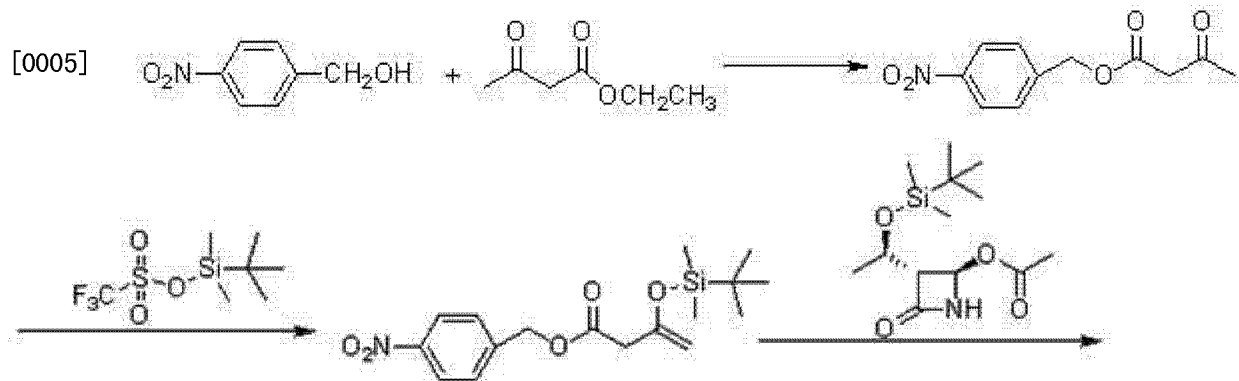
[0001] 本发明涉及碳青霉烯类抗生素药物的合成领域,具体涉及一种帕尼培南及其中间体的合成方法。

背景技术

[0002] 帕尼培南(Panipenem),化学名为(5R,6S)-2-[(3S)-1-乙酰氨基吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-碳青霉烯-3-羧酸是由日本三共公司开发研制的碳青霉烯类抗生素药物,于1993年首次在日本上市。临床上与有机阳离子输送系统抑制剂倍他米隆等量配合使用,对革兰氏阳性菌、阴性菌、需氧菌以及厌氧菌都有很强的抗菌活性,且不良反应发生率低,集体耐受性良好。临床用于敏感菌引起的败血症、骨髓炎、肺部感染、脓胸、胆道感染、腹腔感染、脑膜炎等,对青霉素类、头孢菌类、氨基糖苷类治疗无效者的有效率超过80%,对重症下呼吸道、尿路和腹腔等部位的细菌感染疗效确切。

[0003] 帕尼培南的合成方法目前主要有以下两种方法:

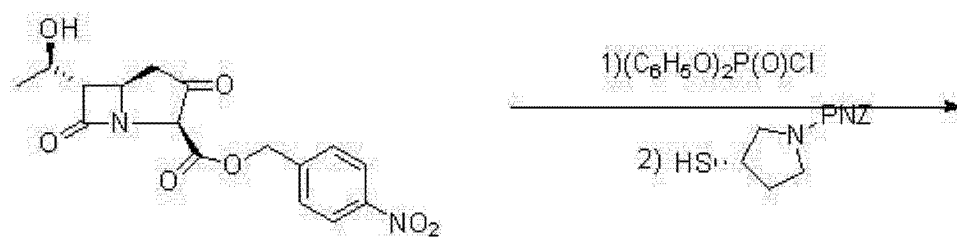
[0004] 方法一【Kume M etal, Tetrahedron Lett. 1995, 36(44), 8043-8046;张玲等,化学试剂,2009, 31(11), 941-944】



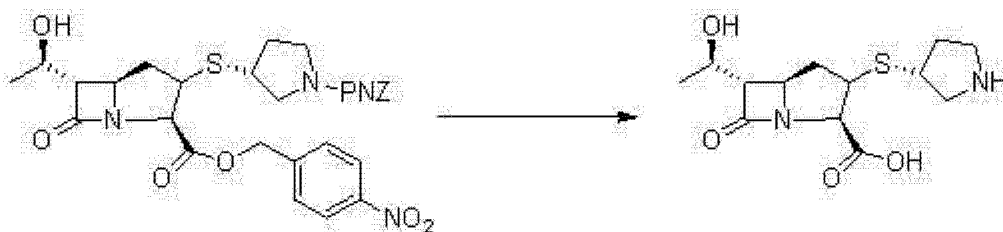
[0006]

[0007]

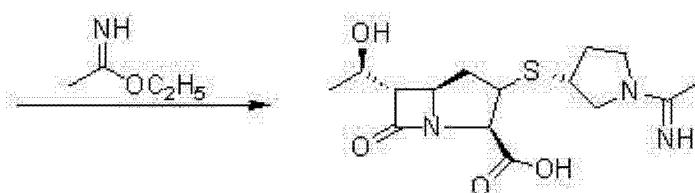
[0008]



[0009]

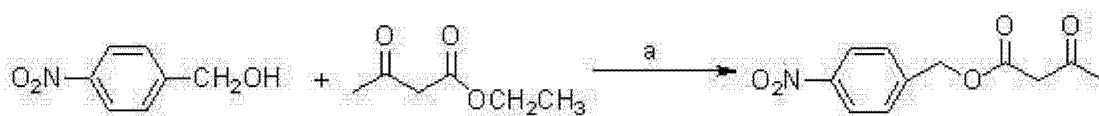


[0010]

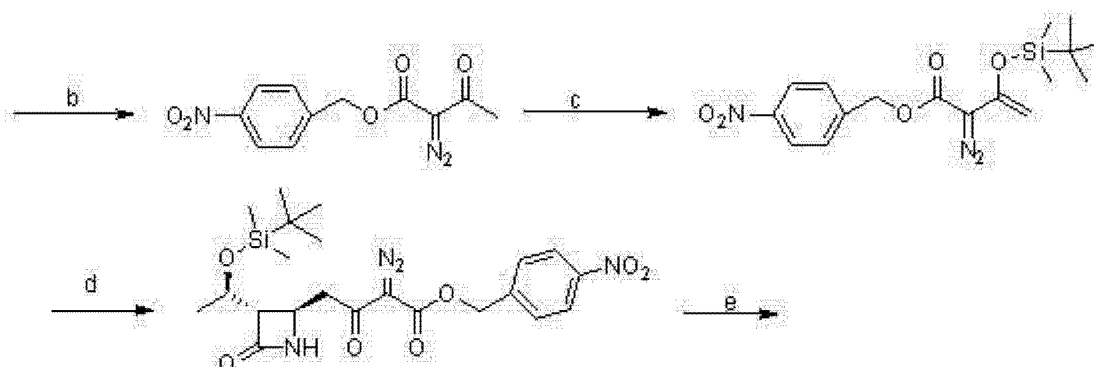


[0011] 方法二【Yoshida A etal, EP 587436; 王其军 等, 浙江化工, 2010, 41 (1), 9-17】

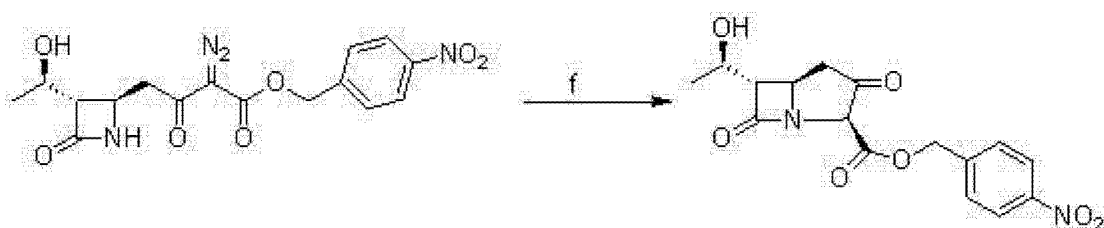
[0012]



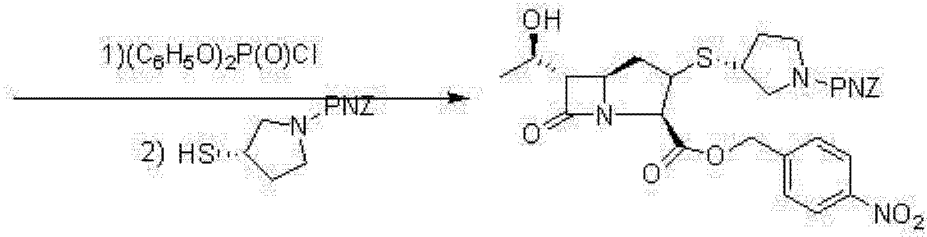
[0013]



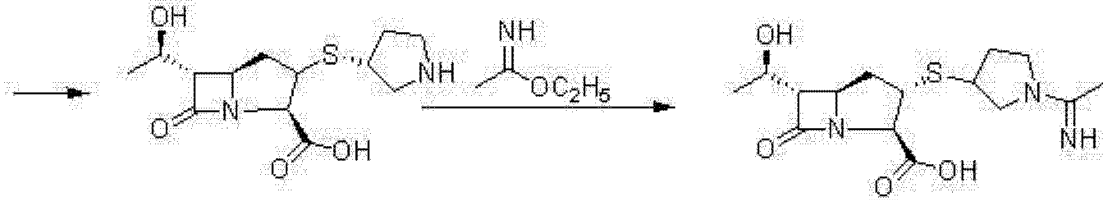
[0014]



[0015]



[0016]



[0017] 反应条件 :a: B(OH)₃, toluene

b: p-n-C₁₂H₂₅C₆H₄SO₂N₃

[0018] c: TBSOTf

d: β-内酰胺

[0019] e: HCl

f: Rh₂(OAc)₄

[0020] 方法二使用了危险的叠氮试剂 p-n-C₁₂H₂₅C₆H₄SO₂N₃, 显然不适合放大生产, 而且使用了昂贵的醋酸铑; 方法一虽然使用了相对安全的醋酸碘苯代替了危险的叠氮试剂 p-n-C₁₂H₂₅C₆H₄SO₂N₃, 但是醋酸碘苯的合成需要使用大量的苯, 对于环境和操作人员伤害特别大; 两个方法都使用了价格昂贵的三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅酯, 使得整个工艺成本较高。

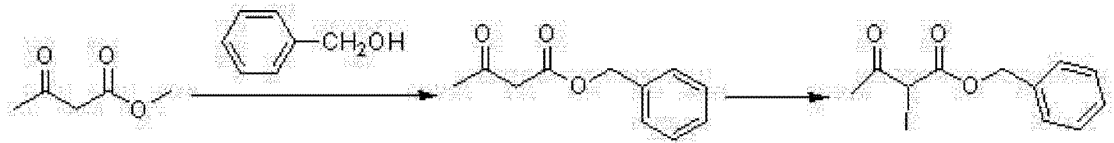
发明内容

[0021] 本发明的目的在于克服现有技术中的不足, 提供一条收率高, 绿色环保的一种帕尼培南及其中间体的合成方法。

[0022] 本发明一种帕尼培南及其中间体的合成方法, 化学反应方程式如下:

[0023] 如下:

[0024]

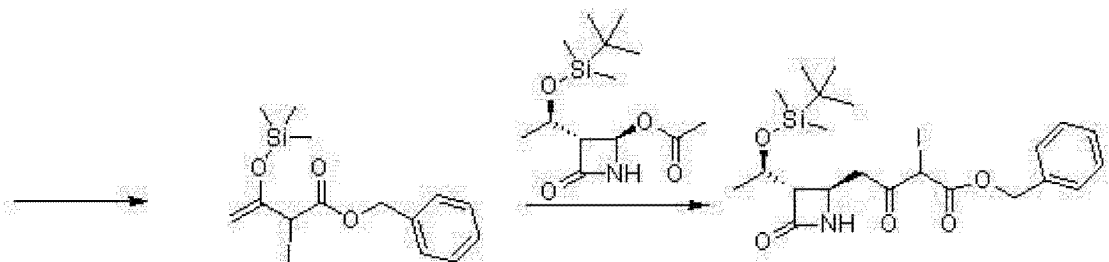


I

II

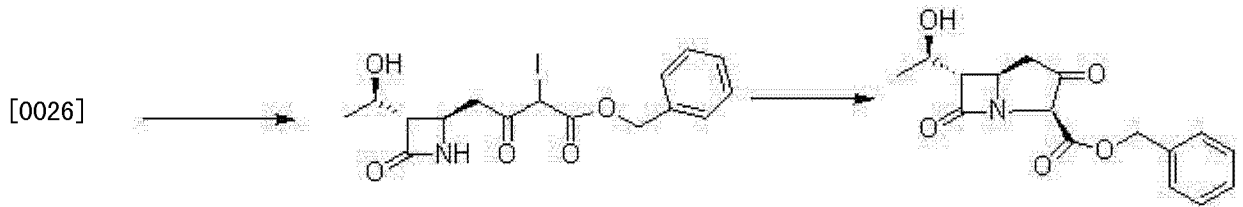
III

[0025]



IV

V

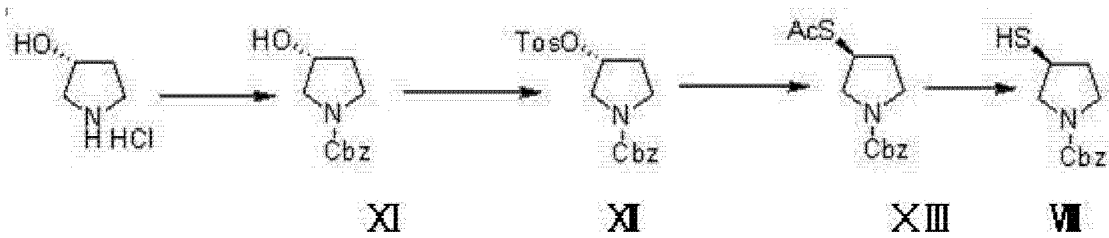


[0027]

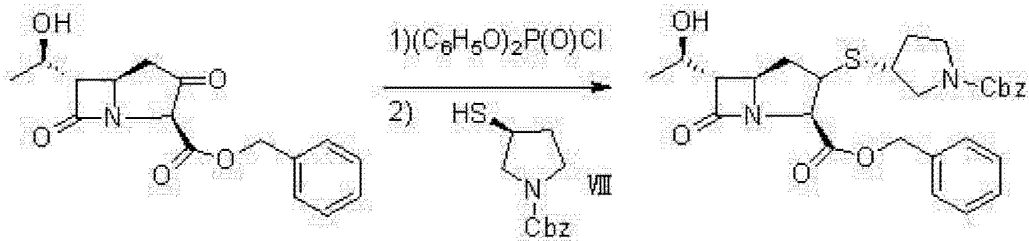
VI

VII

[0028]



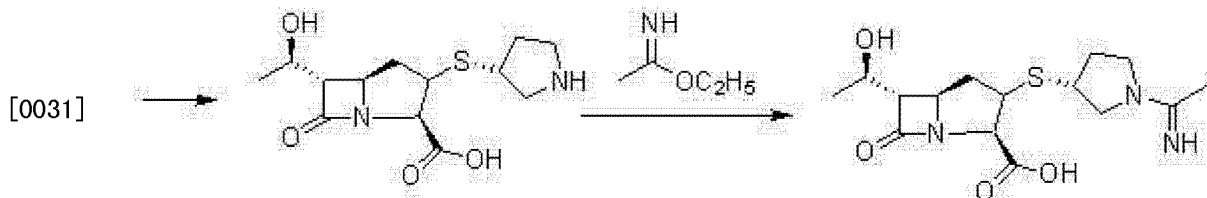
[0029]



[0030]

VII

IX

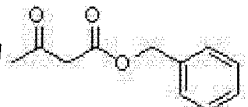


X

I

[0032] 一种帕尼培南及其中间体的合成方法,包括以下步骤:

[0033] (1) 反应瓶中加入乙酰乙酸甲酯、苯甲醇和甲苯,搅拌下,缓慢滴加浓度为 46% 的三氟化硼乙醚溶液,回流反应 4—8 小时,反应结束后,反应液倾入到冰水中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,水层再用甲苯萃取,合并甲苯层,用水洗涤,无水硫酸钠干燥;过滤,

滤液浓缩至干,残余物减压蒸馏除去未反应的苯甲醇,剩余物即化合物 

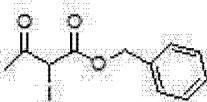
(II) 粗品;

[0034] (2) 将化合物  (II) 粗品和四氢呋喃加入到反应瓶中,氮气保

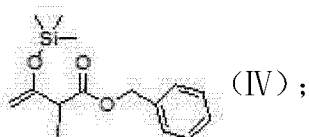
护下,冰水浴冷却下,分批加入 60% 的氢化钠,加料完毕,恢复室温搅拌 20--60 分钟,然后加入无水碘化钠,回流反应过夜,反应结束后,冷却至室温,然后将反应液倾入氯化铵水溶液中,搅拌 20--60 分钟,加入乙酸乙酯,分层,下层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,用水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物,即化合物



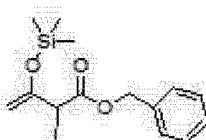
[0035] (3) 反应瓶中加入无水碘化钠、三甲基氯硅烷和乙腈,搅拌 20--60 分钟,加入

溶有化合物  (III) 的乙腈溶液,冰水浴冷却下,滴加三乙胺,滴加完毕,在

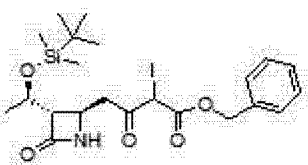
该温度下搅拌反应 3--5 小时,反应结束后,浓缩反应液至一定体积,倾入到冰水中,加入 60--90℃ 石油醚萃取,合并石油醚层,用水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物,柱色谱分离,洗脱剂为 60--90℃ 石油醚,最后得到无色油状物化合物



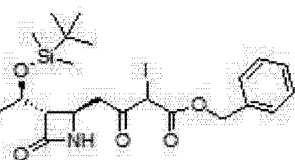
[0036] (4) 在氮气保护下,反应瓶中加入干燥的二氯甲烷和无水氯化锌,搅拌 10--20 分钟,加入 (3R,4R)-4-乙酰氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮

和化合物  (IV), 回流反应 4--10 小时,反应结束后,加入乙酸乙酯,依次

用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水溶液洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至

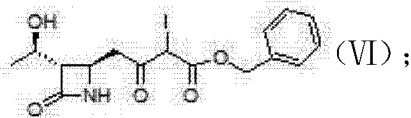
干,得到灰白色油状物,柱色谱分离,得到白色固体粉末,即化合物 

(V);

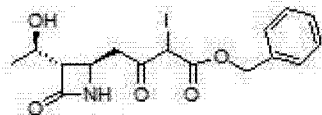
[0037] (5) 反应瓶中加入化合物  (V) 和甲醇,搅拌下,滴加 1N 盐

酸,搅拌反应 2--6 小时,反应结束后,4℃ 冷冻过夜,过滤,滤饼依次用冰水和无水乙醚洗

涤,干燥,得到白色固体,即化合物

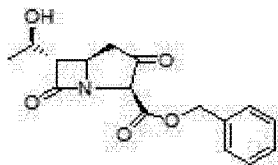


[0038] (6) 反应瓶中加入化合物

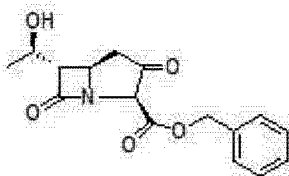


80°C 反应 3 小时,反应结束后,冷却至室温,反应液倾入到冰水中,搅拌 10—20 分钟,加入乙酸乙酯萃取,有机层再用水洗,浓缩至干,得到棕色油状物,柱色谱分离得到淡黄色固体化

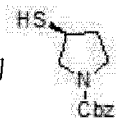
合物



[0039] (7) 向反应瓶中加入化合物

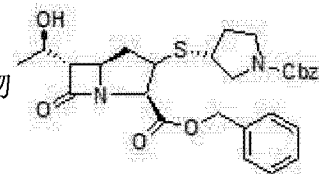


反应完成后,再依次滴加二异丙基乙胺和溶有化合物



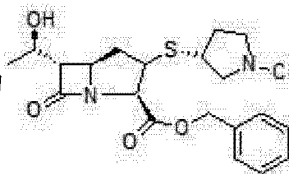
毕后,继续在该温度下反应 1—3 小时,反应结束后,滴加冰醋酸调节 PH=7,倾入冰水中,缓

慢搅拌结晶,过滤,滤饼用冰水洗涤,得到浅黄色的固体,即化合物



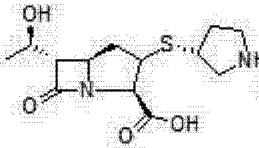
(IX);

[0040] (8) 将化合物

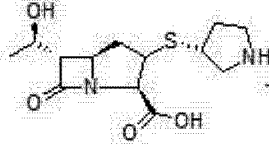


呋喃加入到高压釜中,5atm,40°C 反应 3—5 小时,反应结束后,硅藻土过滤除去催化剂,滤液中加入乙酸乙酯,分层,乙酸乙酯层再用磷酸盐缓冲液洗涤,合并水层,冷却至 -25°C,加

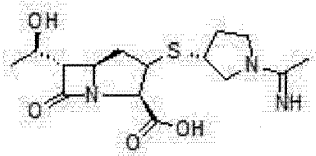
入乙醇,静置结晶,过滤,滤饼用水和乙醇重结晶,即化合物



[0041] (9) 反应瓶中 30.0 克化合物



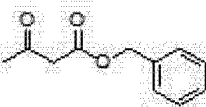
缓慢滴加 1mol/l 的氢氧化钠水溶液至 PH=8.5, 然后分批加入乙亚氨酸乙酯盐酸盐, 加料完毕, 室温搅拌反应 2--5 小时, 然后反应液过 HP-20 大孔树脂, 用 5% 的丙酮水溶液洗涤, 收集洗脱液, 冻干得到浅黄色固体用乙醇和水重结晶, 得到白色结晶性粉末, 即化合物



(I), 即为帕尼培南。

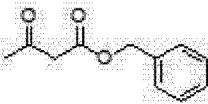
[0042] 在本发明中, 所述的乙酸乙酰甲酯和苯甲醇的最佳摩尔比为 1.00 : 1.10-1.00 : 1.50 ; 乙酰乙酸甲酯和三氟化硼乙醚溶液的最佳摩尔比为

1.00 : 0.10-1.00 : 0.30 ; 化合物



(II) 与氢化钠的最佳摩尔比为

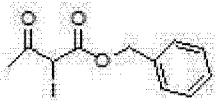
1.00 : 1.05-1.00 : 1.30 ; 化合物



(II) 与无水碘化钠的最佳摩尔比为

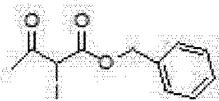
1.00 : 1.50-1.00 : 3.00。

[0043] 在本发明中, 化合物



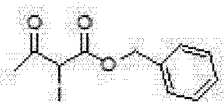
(III) 与无水碘化钠的最佳摩尔比为

1.00 : 1.40-1.00 : 1.60 ; 化合物



(III) 与三甲基氯硅烷的最佳摩尔比

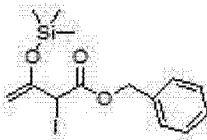
为 1.00 : 1.40-1.00 : 1.60 ; 化合物



(III) 与三乙胺的最佳摩尔比为

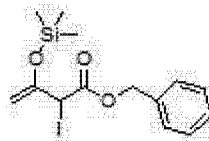
1.00 : 1.50-1.00 : 2.50。

[0044] 在本发明中, 化合物



(IV) 与无水氯化锌的最佳摩尔比

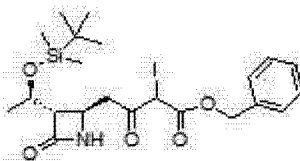
为 1.30 : 1.00-1.50 : 1.00 ; 化合物



(IV) 与(3R,4R)-4-乙酰

氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮的最佳摩尔比为

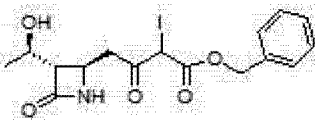
1.20 : 1.00-1.00 : 1.00 ; 化合物



(IV) 与盐酸的最佳摩尔比为

1.00 : 1.10-1.00 : 1.30。

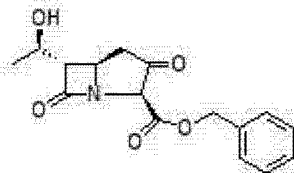
[0045] 在本发明中, 化合物



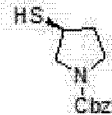
(VI) 与无水碳酸钾的最佳摩尔比为

1.00 : 1.50-1.00 : 2.50。

[0046] 在本发明中, 所述的化合物

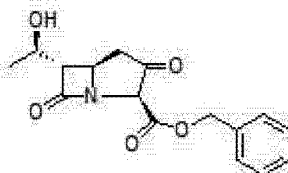


(VII) 与化合物



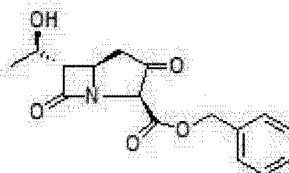
(VIII) 的最

佳摩尔比为 1.00 : 1.00-1.00 : 1.20 ; 化合物



(VII) 与二异丙基乙胺

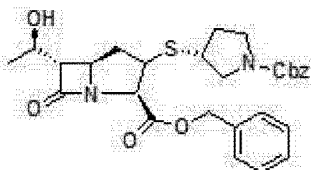
的最佳摩尔比为 1.00 : 2.20-1.00 : 2.50 ; 化合物



(VII) 与二苯氧基

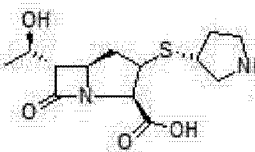
磷酰氯的最佳摩尔比为 1.00 : 1.10-1.00 : 1.30。

[0047] 在本发明中, 化合物



(IX) 与四氢呋喃的质量体积比(克 /

毫升) 最佳为 1.00 : 12.00-1.00 : 18.00 ;10% 的 Pd/C 与四氢呋喃的质量体积比最佳为

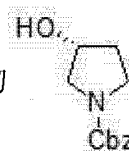
0.02 : 1.00-0.05 : 1.00 ;化合物  (X) 与乙亚氨酸乙酯盐酸盐的最

佳摩尔比为 1.00 : 4.00-1.00 : 6.00。

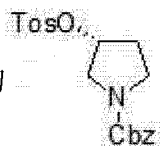
[0048] 本发明同时提供了 N- 甲酸苄酯 -3 (S) -3- 巯基吡咯烷 (化合物 VIII) 的制备方法, 具体步骤如下 :

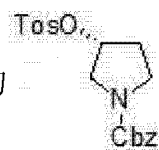
[0049] (1) 反应瓶中加入 3 (R) -3 羟基吡咯烷盐酸盐、无水碳酸钾和水, 冰水浴冷却下, 慢慢滴加溶有氯甲酸苄酯的甲苯溶液, 滴加完毕, 恢复室温搅拌反应 2 小时, 反应结束后, 分层, 水层再用甲苯萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥 ; 过滤, 滤液浓缩至干得到棕黄色油

状物, 即化合物  (XI) ;

[0050] (2) 反应瓶中加入化合物  (XI)、三乙胺、4,4- 二甲基氨基吡啶和二氯甲

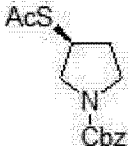
烷, 冰水浴冷却下, 分批加入对甲苯磺酰氯, 加料完毕, 回复室温搅拌反应 4--8 小时, 反应结束后, 反应液倾入到冰水中, 搅拌 20--60 分钟, 分层, 水层再用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 依次用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水溶液洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥 ;

过滤, 滤液浓缩至干, 得到橘黄色油状物即化合物  (XII) ;

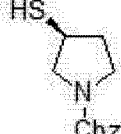
[0051] (3) 反应瓶中加入化合物  (XII)、硫代乙酸钾和 N,N- 二甲基甲酰胺,

80°C 搅拌反应 6--10 小时, 反应结束后, 反应液倾入到冰水中, 用体积比为 2 : 1 的石油醚和乙酸乙酯萃取, 有机层再用水洗, 最后用无水硫酸钠干燥 ; 过滤, 滤液浓缩至干, 得到棕色

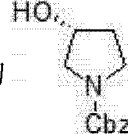
油状物即化合物  (XIII) 粗品, 直接投入下步反应 ;

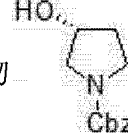
[0052] (4) 化合物  (XIII) 粗品加入到甲醇中, 冷却至 -15°C , 分批加入甲醇

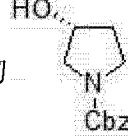
钠, 在该温度下搅拌反应 0.5—1.5 小时, 反应结束后, 浓缩反应液至一定体积, 残余物加入到冰水中, 搅拌, 滴加 3N 盐酸调节 $\text{PH}=6-7$, 然后加入二氯甲烷萃取, 水洗有机层, 最后有机层用无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液浓缩至干, 硅胶柱分离, 得到浅黄色油状物即化合物

 (VIII)。

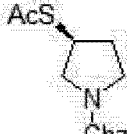
[0053] 在本发明中, 所述的 3 (R)-3 羟基吡咯烷盐酸盐与无水碳酸钾的最佳摩尔比为 1.00 : 2.00—1.00 : 2.50 ; 3 (R)-3 羟基吡咯烷盐酸盐与氯甲酸苄酯的最佳摩

尔比为 1.00 : 1.00—1.00 : 1.10 ; 化合物  (XI) 与三乙胺的最佳摩尔比为

1.00 : 1.10—1.00 : 1.30 ; 化合物  (XI) 与 4,4-二甲基氨基吡啶的最佳摩尔

比为 1.00 : 0.03—1.00 : 0.06 ; 化合物  (XI) 与对甲基苯磺酰氯的最佳摩尔

比为 1.00 : 1.00—1.00 : 1.10 ; 化合物  (XII) 与硫代乙酸钾的最佳摩尔比

为 1.00 : 1.00—1.00 : 1.20 ; 化合物  (XIII) 与甲醇钠的最佳摩尔比为

1.00 : 1.00—1.00 : 1.20。

[0054] 有益效果:

[0055] 本发明利用碘代的方法活化一亚甲基, 避免了采用高危险的叠氮化合物或者成本高的二苯基醋酸碘, 采用了活性高的碘化物, 在关环的时候可以采用比较便宜和温和的无水碳酸钾 / 二甲亚砷体系, 避免了采用昂贵的醋酸铯试剂, 使用了价格低廉的三甲基氯硅烷代替昂贵的叔丁基二甲基氯硅烷, 保护烯醇式的羟基, 用苯甲醇和氯甲酸苄酯代替传统工艺的对硝基苯甲醇和氯甲酸对硝基苯酯; 反应效果好, 成本低。

具体实施方式

[0056] 为了使本发明的技术手段、创作特征、工作流程、使用方法达成目的与功效易于明白了解,下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。

[0057] 化合物II的合成:

[0058] 反应瓶中加入乙酰乙酸甲酯 232 克(2.00mol)、苯甲醇 237.6 克(2.20mol)和甲苯 3000 毫升,搅拌下,缓慢滴加浓度为 46% 的三氟化硼乙醚溶液 45 克(0.30mol),回流反应 6 小时,反应结束后,反应液倾入到冰水中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,水层再用甲苯 1 升萃取,合并甲苯层,用水洗涤,无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物减压蒸馏除去未反应的苯甲醇,剩余物测含量 >95%,可以直接投入下步反应,得浅棕色油状物 357 克,收率:93% (以乙酰乙酸甲酯计算)。

[0059] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.18-7.23 (m, 5H); 5.32 (s, 2H); 3.40 (s, 2H);

[0060] 2.10 (s, 3H)。

[0061] 化合物III的合成:

[0062] 反应瓶中加入化合物II 192 克(1.00mol) 和四氢呋喃 1500 毫升,氮气保护下,冰水浴冷却下,分批加入 60% 的氢化钠 44 克(1.10mol),加料完毕,恢复室温搅拌 30 分钟,然后加入无水碘化钠 300 克(2.00mol),回流反应过夜,反应结束后,冷却至室温,然后将反应液倾入 2000 毫升 10% 的氯化铵水溶液中,搅拌 30 分钟,加入乙酸乙酯 2000 毫升,分层,下层再用乙酸乙酯 1000 毫升萃取,合并有机层,用水 1200 毫升洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物 273.4 克,收率:86.0% (以化合物II 计算)。

[0063] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.19-7.23 (m, 5H); 5.33 (s, 2H); 5.09 (s, 1H);

[0064] 2.13 (s, 3H)。

[0065] 化合物IV的合成:

[0066] 反应瓶中加入无水碘化钠 112.5 克(0.75mol)、三甲基氯硅烷 82.1 克(0.75mol) 和乙腈 350 毫升,搅拌 30 分钟,加入溶有化合物III 159 克(0.50mol)的乙腈溶液 400 毫升,冰水浴冷却下,滴加三乙胺 101 克(1.00mol),滴加完毕,在该温度下搅拌反应 4 小时,反应结束后,浓缩反应液至体积为 250-300 毫升,倾入到 2000 毫升冰水中,加入 60-90°C 石油醚 3000 毫升和 2000 毫升萃取,合并石油醚层,用 1200 毫升水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到黄色油状物 187 克,柱色谱分离,洗脱剂为 60-90°C 石油醚,最后得到无色油状物 170.5 克,收率:87.4% (以化合物III 计算)。

[0067] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.18-7.23 (m, 5H); 5.33 (s, 2H);

[0068] 5.15-5.18 (d, 1H); 5.03 (s, 1H); 4.98-5.00 (d, 1H); 0.12 (s, 9H)。

[0069] 化合物V的合成:

[0070] 氮气保护下,反应瓶中加入干燥的二氯甲烷 800 毫升和无水氯化锌 18.9 克(0.14mol),搅拌 15 分钟,加入 51.7 克(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮(0.18mol) 和化合物IV 78 克(0.20mol),回流反应 8 小时,反应结束后,加入乙酸乙酯 1000 毫升,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水溶液洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到灰白色油状物,柱色谱分离,得到白色固体粉末 76.6 克,收率 78.0% (以化合物(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲

基硅氧基)乙基]氮杂环丁酮计算)。

[0071] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.18-7.23 (m, 5H); 5.32 (s, 2H); 5.20 (s, 1H);

[0072] 3.57-3.61 (m, 1H); 3.63-3.64 (m, 1H); 3.10-3.13 (m, 1H); 2.62-2.71 (dd, 2H);

[0073] 1.30-1.32 (d, 3H); 1.02 (s, 9H); 0.09 (s, 6H)。

[0074] 化合物VI的合成:

[0075] 反应瓶中加入化合物V 54.5 克(0.10mol)和 80 毫升甲醇,搅拌下,滴加 1N 盐酸 120 毫升,搅拌反应 4 小时,反应结束后,4℃冷冻过夜;过滤,滤饼依次用冰水 200 毫升和无水乙醚 300 毫升洗涤,干燥,得到白色固体 41.9 克,收率 97.2% (以化合物V 计算)。

[0076] ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz) δ (ppm): 7.18-7.23 (m, 5H); 5.34 (s, 2H);

[0077] 5.20 (s, 1H); 3.62-3.64 (m, 1H); 3.57-3.60 (m, 1H); 3.10-3.13 (m, 1H);

[0078] 2.65-2.73 (dd, 2H); 1.19-1.21 (d, 3H)。

[0079] 化合物VII的合成:

[0080] 反应瓶中加入化合物VI 43.1 克(0.10mol)、无水碳酸钾 20.7 克(0.15mol)和二甲基亚砜 250 毫升,80℃反应 3 小时,反应结束后,冷却至室温,反应液倾入到 1500 毫升冰水中,搅拌 15 分钟,加入乙酸乙酯 600 毫升萃取,有机层再用水洗,浓缩至干,得到棕色油状物 48.6 克,柱色谱分离得到淡黄色固体 26.7 克,收率:88.1% (以化合物VI 计算)。

[0081] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.19-7.25 (m, 5H); 5.32 (s, 2H);

[0082] 5.27-5.30 (m, 1H); 3.58-3.61 (m, 1H); 3.37-3.40 (m, 1H); 2.84-2.88 (m, 1H);

[0083] 2.64-2.72 (dd, 2H); 1.18-1.20 (d, 3H)。

[0084] 化合物XI的合成:

[0085] 反应瓶中加入 247 克 3 (R) -3 羟基吡咯烷盐酸盐(2.00mol)、无水碳酸钾 552 克(4.00mol)和水 600 毫升,冰水浴冷却下,慢慢滴加溶有 341 克氯甲酸苄酯的甲苯溶液 500 毫升,滴加完毕,恢复室温搅拌反应 2 小时,反应结束后,分层,水层再用甲苯 300 毫升萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干得到棕黄色油状物 420.4 克,收率 95.1% (以 3 (R) -3 羟基吡咯烷盐酸盐计算)。

[0086] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.16-7.21 (m, 5H); 5.39 (s, 2H);

[0087] 3.47-3.60 (m, 2H); 3.30-3.41 (m, 3H); 1.67-1.82 (m, 2H)。

[0088] 化合物XII的合成:

[0089] 反应瓶中加入化合物XI 221 克(1.00mol)、三乙胺 121.2 克(1.20mol)、4-二甲氨基吡啶 30.1 克(0.05mol)和二氯甲烷 600 毫升,冰水浴冷却下,分批加入对甲苯磺酰氯 200.0 克(1.05mol),加料完毕,回复室温搅拌反应 6 小时,反应结束后,反应液倾入到 1000 毫升冰水中,搅拌 30 分钟,分层,水层再用二氯甲烷 500 毫升萃取,合并有机层,依次用 1N 盐酸 150 毫升、饱和碳酸氢钠水溶液 300 毫升和饱和食盐水溶液 300 毫升洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到橘黄色油状物 354.1 克,收率 94.4%。

[0090] 化合物XIII的合成:

[0091] 反应瓶中加入 225 克(0.60mol) 化合物XII、硫代乙酸钾 75.2 克(0.66mol)和 N, N- 二甲基甲酰胺 850 毫升, 80℃搅拌反应 8 小时,反应结束后,反应液倾入到 3500 毫升冰水中,用体积比为 2 : 1 的石油醚和乙酸乙酯萃取,有机层再用水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到棕色油状物 175.4 克,直接投入下步反应;

[0092] 化合物VIII的合成：

[0093] 上步得到的粗品产物 175.4 克加入到甲醇 600 毫升中，冷却至 -15°C ，分批加入甲醇钠 35.6 克(0.66mol)，在该温度下搅拌反应 1 小时，反应结束后，浓缩反应液至 150 毫升，残余物加入到 1200 毫升冰水中，搅拌，滴加 3N 盐酸调节 PH=6-7，然后加入二氯甲烷 1200 毫升萃取，水洗有机层，最后有机层用无水硫酸钠干燥；过滤，滤液浓缩至干，硅胶柱分离，得到浅黄色油状物 115.3 克，两步总收率：81.1%。

[0094] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7.17-7.23 (m, 5H); 5.38 (s, 2H);

[0095] 3.38-3.65 (m, 4H); 2.51-2.63 (m, 1H); 1.78-1.93 (m, 2H)。

[0096] 化合物IX的合成：

[0097] 反应瓶中加入 58.0 克化合物VII(0.20mol)和乙腈 600 毫升，冷却至 0°C ，依次慢慢滴加 31.0 克二异丙基乙胺(0.24mol)和 64.4 克二苯氧基磷酰氯(0.24mol)，滴加完毕，在该温度下继续反应 1 小时，反应完成后，再依次滴加 31.0 克二异丙基乙胺(0.24mol)和溶有 52.1 克的化合物VIII(0.22mol)的乙腈溶液 150 毫升，滴加完毕后，继续在该温度下反应 2 小时，反应结束后，滴加冰醋酸调节 PH=7，倾入 3000 毫升冰水中，缓慢搅拌结晶，过滤，滤饼用冰水洗涤，得到浅黄色的固体 85.1 克，收率 81.2% (以化合物VII计算)。

[0098] 化合物X的合成：

[0099] 将 52.4 克化合物IX(0.10mol)、24 克 10%Pd/C、800 毫升磷酸盐缓冲液 (PH=7) 和 800 毫升四氢呋喃加入到高压釜中，5atm, 40°C 反应 3.5 小时，反应结束后，硅藻土过滤除去催化剂，滤液中加入乙酸乙酯 1500 毫升，分层，乙酸乙酯层再用磷酸盐缓冲液 500 毫升洗涤，合并水层，冷却至 -25°C ，加入乙醇 2200 毫升，静置结晶，过滤，滤饼用水和乙醇重结晶，得到 24.4 克类白色固体，收率 81.3% (化合物IX计算)。

[0100] 化合物 I 即帕尼培南的合成：

[0101] 反应瓶中 30.0 克化合物 X(0.10mol)、600 毫升磷酸盐缓冲液 (PH=7)， 0°C 缓慢滴加 1mol/l 的氢氧化钠水溶液至 PH=8.5，然后分批加入 61.8 克乙亚氨酸乙酯盐酸盐(0.50mol)，加料完毕，室温搅拌反应 3 小时，然后反应液过 HP-20 大孔树脂，用 5% 的丙酮水溶液洗涤，收集洗脱液，冻干得到浅黄色固体 31.3 克，用乙醇和水重结晶，得到白色结晶性粉末 26.7 克，收率 78.3% (以化合物 X 计算)，含量：98.6% (外标法)。

[0102] 以上显示和描述了本发明的基本原理和主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解，本发明不受上述实施例的限制，上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理，在不脱离本发明精神和范围的前提下，本发明还会有各种变化和改进，这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。