

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 311/40 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710008767.9

[43] 公开日 2007年9月19日

[11] 公开号 CN 101037403A

[22] 申请日 2007.3.30

[21] 申请号 200710008767.9

[71] 申请人 厦门大学

地址 361005 福建省厦门市思明南路422号

[72] 发明人 郑剑峰 石国宗 苏贞夏 靳立人

[74] 专利代理机构 厦门南强之路专利事务所

代理人 陈永秀 马应森

权利要求书3页 说明书10页

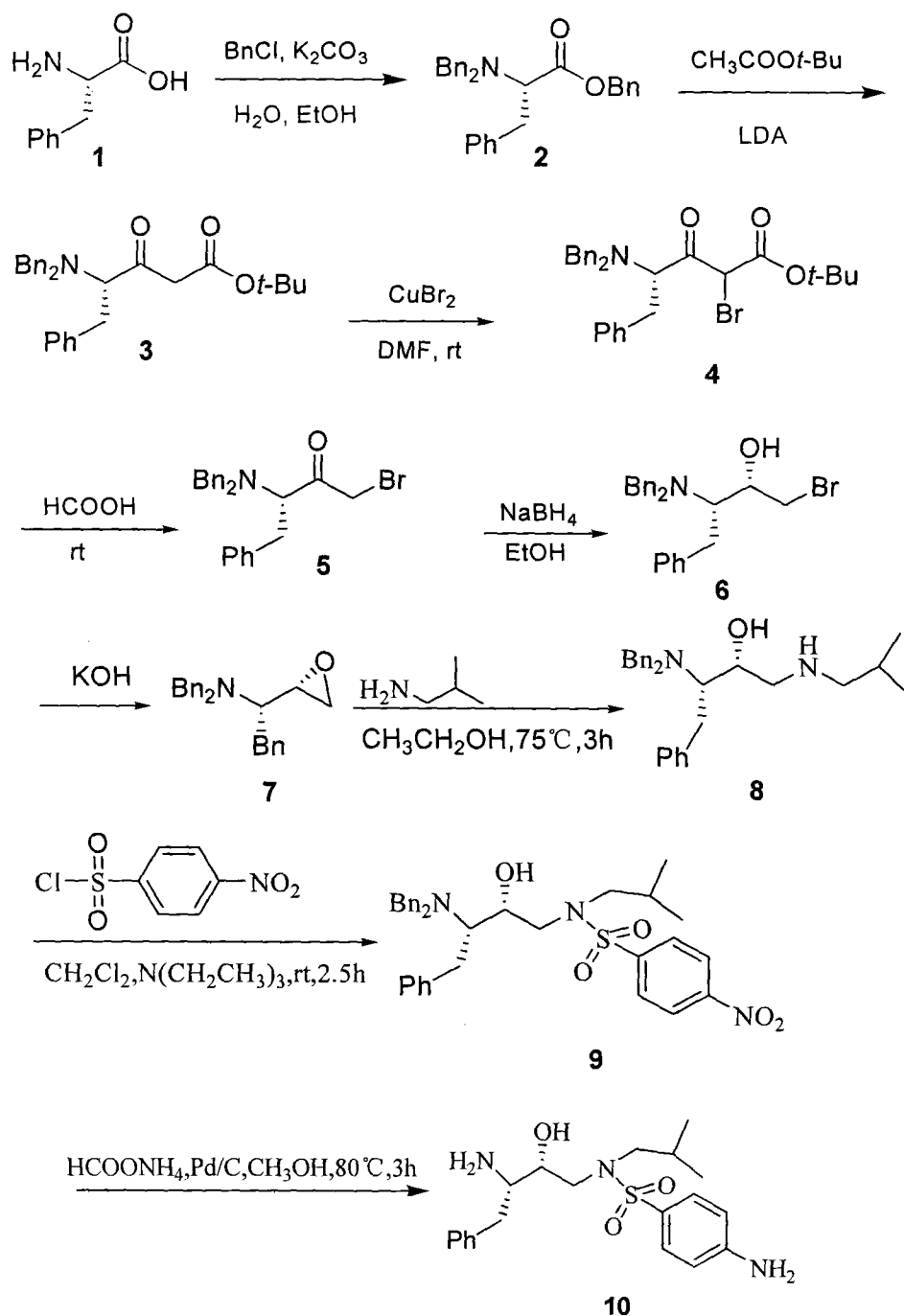
[54] 发明名称

一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法

[57] 摘要

一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法，涉及一种化合物的合成方法，尤其是合成4-氨基-N-((2R, 3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺(安普那韦中间体)的方法。以L-苯丙氨酸为原料，采用苄基保护并酯化、CuBr₂/DMF 溴代、钨炭还原等条件合成安普那韦中间体。合成路线选用较经济的苄基保护氨基，免除了氯甲酸苄酯的使用；卤代用溴化铜在常温下就可反应，避免了使用了氯溴甲烷和氯碘甲烷等昂贵试剂，且对空气没有污染，操作安全；脱苄氢化用Pd/C完成，避免使用昂贵的氢氧化钨，原料更便宜，并且整条路线产率较高，适合工业化生产的应用。

1. 一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法，其特征在于合成路线如下所示：



具体的反应过程如下：

1) L-苯丙氨酸 **1** 与 3~5 当量的卤化苄在乙醇和水中回流，加入与卤化苄等当量的碱吸收反应生成的酸，反应结束后经萃取，干燥，过滤，减压浓缩，得无色液体的二苄基保护的 (S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸苄酯 **2**；

2) 化合物 **2** 在二异丙基氨基锂的存在下, 于 $-45\sim-78^{\circ}\text{C}$ 下与乙酸叔丁酯进行 claisen 缩合, 反应结束后经萃取, 干燥, 过滤减压浓缩, 得淡黄色液体, 异丙醇重结晶得白色固体 (S)-4-(二苄基氨基)-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 **3**;

3) 化合物 **3** 在 CuBr_2 的催化体系中于常温下进行反应, 反应结束后经萃取, 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得淡黄色固体, 异丙醇重结晶得白色固体 (S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 **4**;

4) 化合物 **4** 与大于 20 ~25 当量的酸常温下反应水解后脱羧, 经萃取, 干燥, 过滤减压浓缩可得到产物 (S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁酮 **5**;

5) 化合物 **5** 溶解于溶剂中, $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下加入等当量的还原剂中, 反应结束后萃取, 干燥过滤, 减压浓缩得 (2S, 3S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁醇 **6**;

6) 将化合物 **6** 溶解于低级醇中, 加入 3~4 当量的碱环合反应, 反应结束后萃取, 干燥过滤, 减压浓缩得无色液体 (2S, 3S)-3-(二苄基氨基)-3-苄基-环氧丙烷 **7**;

7) 将化合物 **7** 溶于醇中, 加入 20~25 当量的异丁胺, $60\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3~5h 结束反应, 减压旋干得到浅黄色油状液体的(2S,3S)-3-(二苄基氨基)-1-(异丁胺)-4-苯丁基-2-醇 **8**;

8) 将化合物 **8** 溶于二氯甲烷中, 在碱存在下, $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下加入 1~2 当量的溶于二氯甲烷的对硝基苯磺酰氯, 室温下反应 2~3h 结束反应, 经萃取, 干燥旋干, 得浅黄色的固体 N-((2R, 3S)-3-(二苄基氨基)-2-羟基-N-异丁基-4-硝基-苯磺酰胺 **9**;

9) 将产物 **9** 溶于甲醇中, 用 Pd/C 和甲酸铵体系或 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ 体系脱苄还原, 反应结束后过滤, 旋干甲醇, 加稀盐酸后用乙酸乙酯萃取, 再调节水层的 $\text{PH}=8\sim 10$, 用乙酸乙酯萃取, 干燥旋干, 最后用甲醇重结晶得无色晶体 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺 **10**。

2. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 1 所述的卤化苄为氯苄、溴苄; 所述的碱为无机碱。

3. 如权利要求 2 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于所述的无机碱为 K_2CO_3 、 NaOH 或 KOH 。

4. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 3 所述的 CuBr_2 的催化体系为 CuBr_2/DMF 、 $\text{CuBr}_2/\text{DMF}/\text{rt}$ 、 $\text{CuBr}_2/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}/\text{rt}$ 或 $\text{CuBr}_2/\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3/\text{reflux}$ 。

5. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 4 所述的酸为有机酸或无机酸。

6. 如权利要求 5 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于所述的有机酸为甲酸或三氟乙酸; 所述的无机酸为盐酸或稀硫酸。

7. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 5 所述的还原剂为 NaBH_4 或 KBH_4 ; 所述的溶剂为乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇中的至少一种。

8. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 6 所述的低级醇为甲醇, 乙醇, 丙醇或异丙醇; 所述的碱是 KOH 、 NaOH 、 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 。

9. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 7 所述的醇为乙醇或异丙醇。

10. 如权利要求 1 所述的一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法, 其特征在于步骤 8 所述的碱为三乙胺或 Na_2CO_3 。

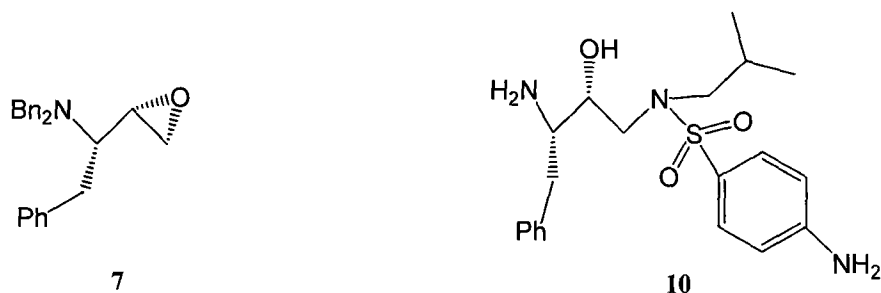
一种合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法

技术领域

本发明涉及一种化合物的合成方法，尤其是合成 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺（安普那韦中间体）的方法。

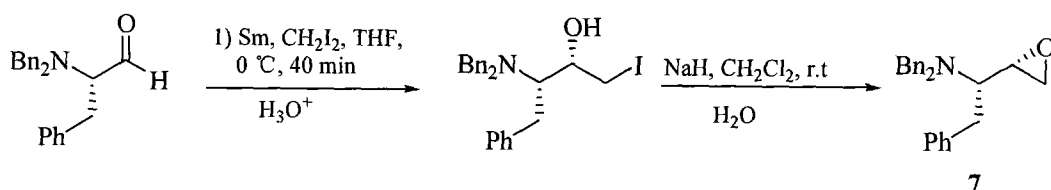
背景技术

(2S, 3S)-3-(二苄氨基)-3-苄基环氧丙烷 **7** 和 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺 **10** 都是抗艾滋病药物安普那韦的合成中间体，其分子式如下：

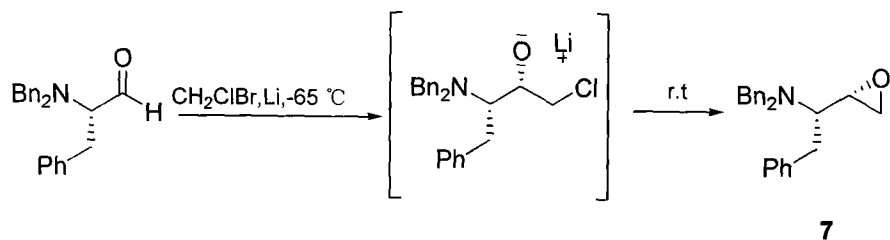


已经报道的有工业应用价值的合成化合物 **7** 的方法主要有以下几种：

(1) 以(S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙醛为原料，经过两步反应得到化合物 **7** (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8902)，合成路线如下：

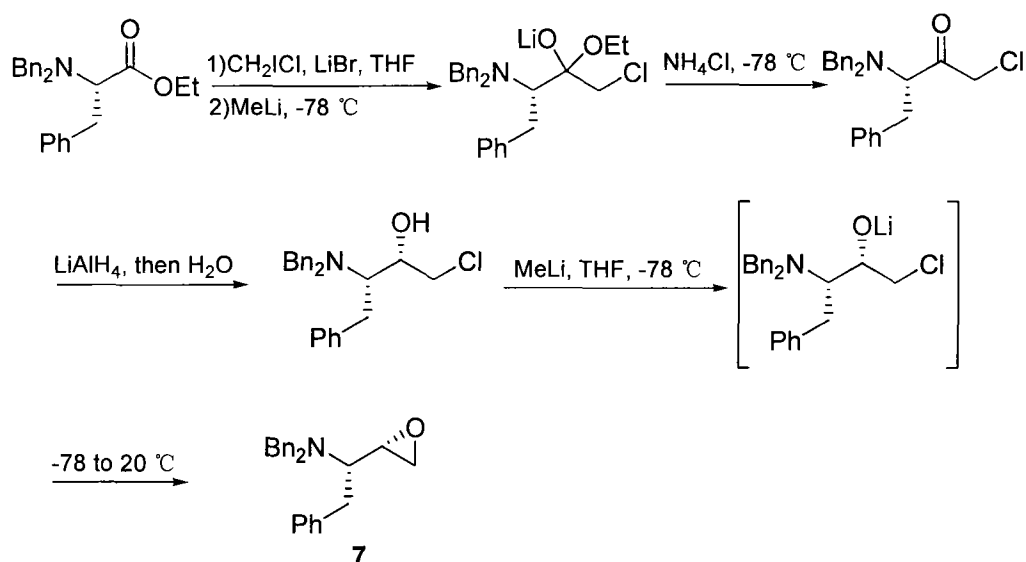


(2) 以(S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙醛为原料，经过两步反应得到化合物 **7** (*J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635)，合成路线如下：



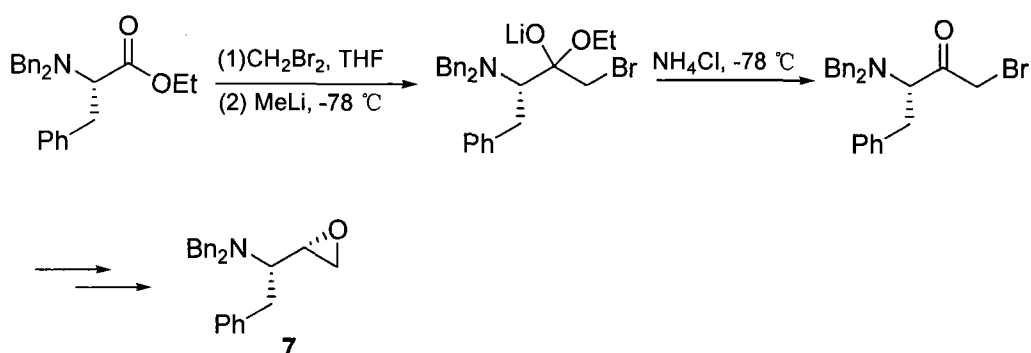
(3) 以(S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸乙酯为原料，经过 5 步反应得到产物 **7** (*J. Org.*

Chem. 1995, 60, 6696) 合成路线如下:

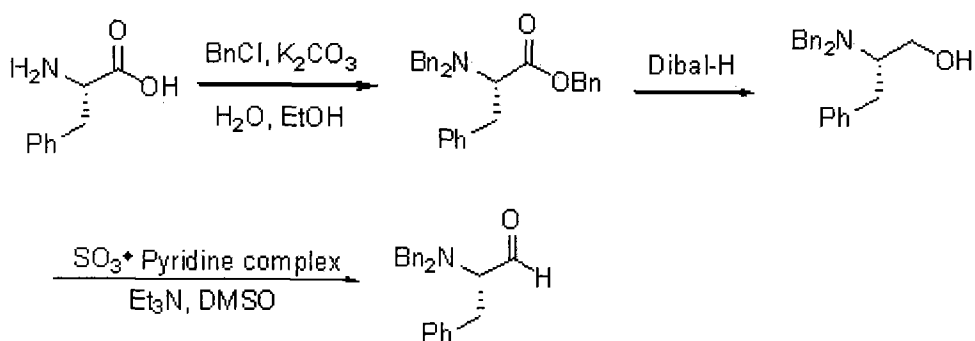


(4) 以(S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸乙酯为原料,经过多步反应得到产物 7(J. Org.

Chem. 1999, 64, 5048) 合成路线如下:

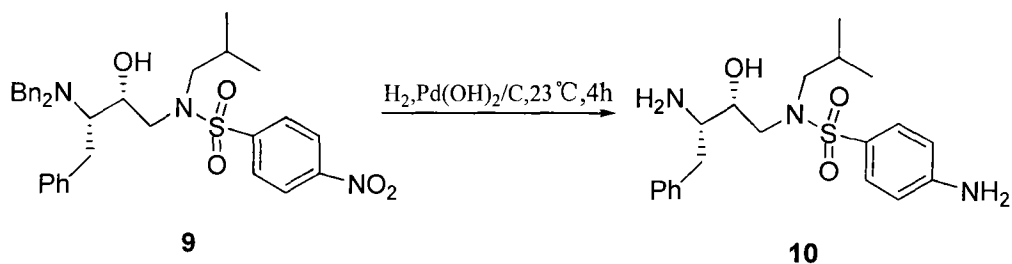


方法 1 和 2 的路线较为简单,但工业生产上一般不将醛做为起始原料,而且以 L-苯丙氨酸为原料合成醛本身就需要几个步骤,最简单的操作步骤如下:



方法 3 和 4 相似,但反应中用到了比较昂贵的试剂二卤代甲烷和 LiAlH_4 ,其中 LiAlH_4 操作过程比 NaBH_4 危险很多,且反应的温度都很低,不是大规模工业化生产的理想条件。

已经报道的化合物 10 的合成是由氢氧化钾在氢气条件下得到(Angew. Chem.Int.Ed. 1999, 38, 1931), 合成路线如下:

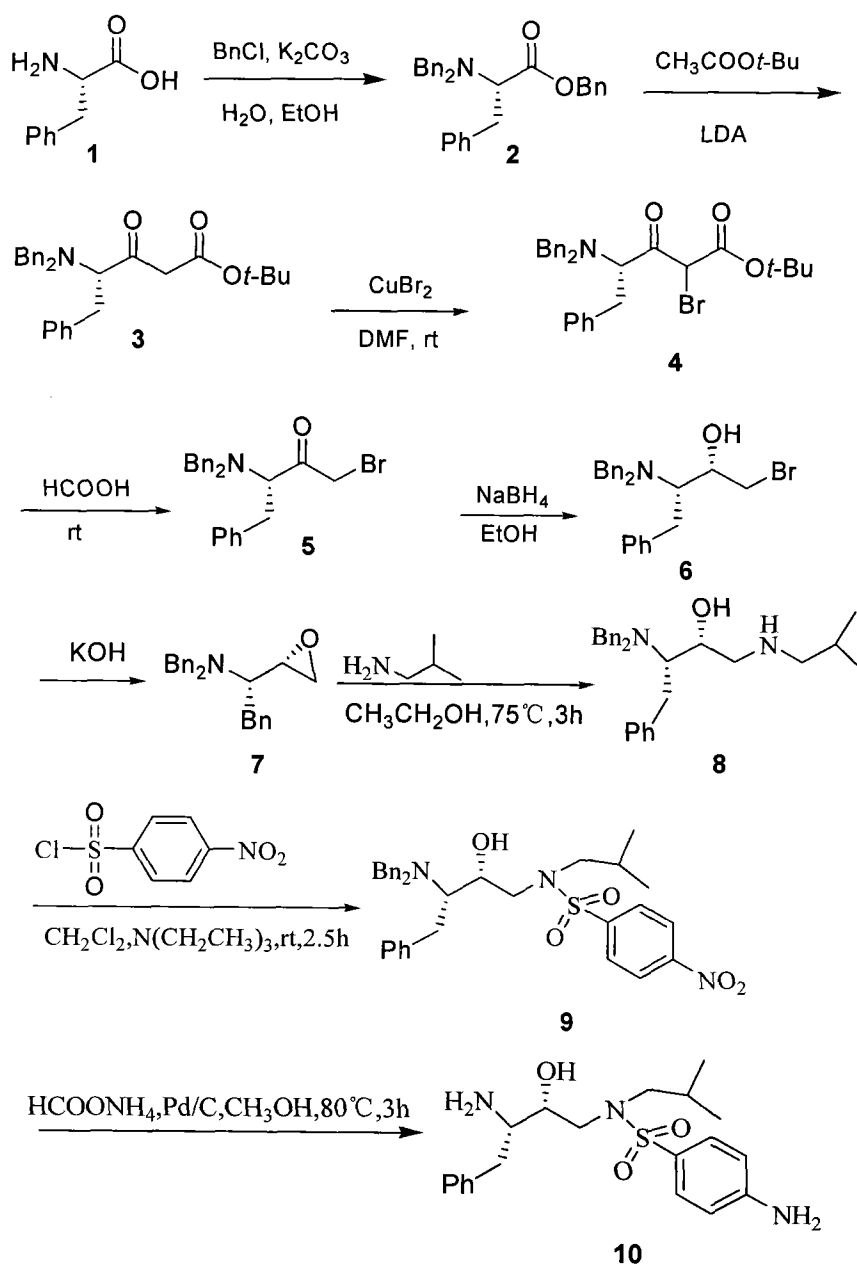


所用的催化剂 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 比较昂贵。

发明内容

本发明的目的在于提供一种以 L-苯丙氨酸为原料，采用苄基保护、 CuBr_2/DMF 溴代、钯炭还原等条件合成抗艾滋病药物安普那韦中间体的方法。

本发明的合成路线如下所示：



具体的反应过程如下：

1) L-苯丙氨酸 **1** 与 3~5 当量的卤化苄在乙醇和水中回流，加入与卤化苄等当量的碱吸收反应生成的酸。反应结束后经萃取，干燥，过滤，减压浓缩，得无色液体的二苄基保护的 L-苯丙氨酸苄酯 ((S)-2-(二苄基氨基)-3-苄基-丙酸苄酯) **2**。所述的卤化苄为氯苄、溴苄；所述的碱为无机碱，如 K_2CO_3 、NaOH，KOH 等。

2) L-苯丙氨酸苄酯 **2** 在二异丙基氨基锂 (LDA) 的存在下，于 $-45\sim-78^\circ C$ 下与乙酸叔丁酯进行 claisen 缩合，反应结束后经萃取，干燥，过滤减压浓缩，得淡黄色液体，异丙醇重结晶得白色固体 β -酮酯 ((S)-4-(二苄基氨基)-3-氧代-5-苄基戊酸叔丁酯) **3**。

3) β -酮酯 **3** 在 $CuBr_2$ 的催化体系中于常温下进行反应，反应结束后经萃取，干燥，过滤，减压浓缩，得淡黄色固体，异丙醇重结晶得白色固体一溴代物 ((S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苄基戊酸叔丁酯) **4**。所述的 $CuBr_2$ 的催化体系为 $CuBr_2/DMF$ 、 $CuBr_2/DMF/rt$ 、 $CuBr_2/EtOAc/Et_3N/rt$ 或 $CuBr_2/EtOAc/CHCl_3/reflux$ 等。

4) 溴代物 **4** 与大于 20 ~25 当量的酸常温下反应水解后脱羧，经萃取，干燥，过滤减压浓缩可得到产物溴甲基酮 ((S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苄基-2-丁酮) **5**。所述的酸为有机酸或无机酸，所述的有机酸为甲酸或三氟乙酸；所述的无机酸为盐酸或稀硫酸。

5) 溴甲基酮 **5** 溶解于溶剂中， $-10\sim 0^\circ C$ 下加入等当量的还原剂中，反应结束后萃取，干燥过滤，减压浓缩得溴乙醇类似物 ((2S, 3S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苄基-2-丁醇) **6**。所述的还原剂为 $NaBH_4$ 或 KBH_4 ；所述的溶剂为乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇中的至少一种。

6) 将溴乙醇类似物 **6** 溶解于低级醇中，加入 3~4 当量的碱环合反应，反应结束后萃取，干燥过滤，减压浓缩得无色液体环氧化物 ((2S, 3S)-3-(二苄基氨基)-3-苄基-环氧丙烷) **7**。所述的低级醇为甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇等，所用的碱除了是 KOH 外，还可以是 NaOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等无机碱。

7) 将环氧化物 **7** 溶于醇中，加入 20~25 当量的异丁胺， $60\sim 80^\circ C$ 下搅拌 3~5h 结束反应，减压旋干得到浅黄色油状液体的胺羟基化合物 ((2S,3S)-3-(二苄基氨基)-1-(异丁胺)-4-苄基-2-醇) **8**。所述的醇为乙醇或异丙醇。

8) 将胺羟基化合物 **8** 溶于二氯甲烷中，在碱存在下， $-10\sim 0^\circ C$ 下加入 1~2 当量的溶于二氯甲烷的对硝基苯磺酰氯，室温下反应 2~3h 结束反应。经萃取，干燥旋干，得浅黄色的固体 (N-((2R, 3S)-3-(二苄基氨基)-2-羟基-N-异丁基-4-硝基-苯磺酰胺) **9**。所述的碱为三乙胺或无机碱 Na_2CO_3 等。

9) 将产物 **9** 溶于甲醇中，用 Pd/C 和甲酸铵体系或 $Pd(OH)_2/H_2$ 体系脱苄还原，反应结束

后过滤，旋干甲醇，加稀盐酸后用乙酸乙酯萃取，再调节水层的 PH=8~10，用乙酸乙酯萃取，干燥旋干，最后用甲醇重结晶得无色晶体（4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺）10。

本发明以 L-苯丙氨酸为原料，用便宜的苄基保护氨基，免除了氯甲酸酯的使用；卤代用溴化铜在常温下就可反应，对空气没有污染，操作安全；脱苄氢化用 Pd/C 完成，原料更便宜，并且整条路线产率较高，适合工业化生产的应用。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明作进一步的说明。

实施例 1

步骤 1 (S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸苄酯 2

将 L-苯丙氨酸 1 (20.0 g, 122.7 mmol)、K₂CO₃ (60.0 g, 606 mmol)、H₂O (90 mL)、EtOH (45 mL)、BnCl (50.0 g, 393.7 mmol) 混合液加热到 90 °C，15 h 后停止反应。反应结束后除去水层，向有机层中加入 100 mL 正己烷并用 500 mL 水洗涤，干燥、过滤、旋干得淡黄色液体化合物 2 (51.2 g, 96%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.20 (dd, *J* = 8.4, 14.4 Hz, 2H, PhCH₂C), 3.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 3.80 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 1H, NCH), 4.00 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 5.20 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, PhCHaHbO), 5.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, PhCHaHbO), 7.50 ~ 7.00 (m, 20H, 4PhH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 35.6, 54.3, 62.3, 66.0, 126.2, 126.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.4, 135.9, 138.0, 139.2, 172.0 ppm. MS (ESI, *m/z*): 436.0 (MH⁺).

步骤 2 (S)-4-(二苄基氨基)-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 3

-45 °C 下，向 LDA 溶液 (30 mmol, 新制备) 中加入乙酸叔丁酯 (4 mL, 10 mmol)。0.5 h 后向体系中加入化合物 2 (4.35 g, 10 mmol, in 15 mL THF 中)，1 h 后结束反应。水层用 EtOAc (2×40 mL) 萃取，合并有机层，干燥，过滤、旋干得淡黄色液体，异丙醇重结晶得到白色固体化合物 3 (4.04 g, 91%)。m.p.: 67.0 ~ 68.5 °C (isopropanol). ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.95 (dd, *J* = 3.5, 14.0 Hz, 1H, PhCHaHb), 3.22 (dd, *J* = 9.0, 13.5 Hz, 1H, PhCHaHb), 3.39 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CHaHbCO₂*t*-Bu), 3.55 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 3.57 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CHaHbCO₂*t*-Bu), 3.80 (dd, *J* = 3.5, 9.0 Hz, 1H, CHN), 3.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 7.14 ~ 7.34 (m, 15H, PhH) ppm. MS (ESI, *m/z*): 454.5 (MH⁺), 476.7 (MNa⁺).

步骤 3 (S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 4

将溴化铜 (0.9 g, 4.0 mmol) 溶解于 DMF 中 (4 mL) 中, 室温下, 向体系中逐滴加入化合物 **3** 溶液 (0.44 g, 1.0 mmol, in 1.5 mL DMF) 搅拌 2.5 h 后停止反应。反应结束后, 向体系中加入水 (10 mL), 所得溶液用 Et₂O (5×10 mL) 萃取, 合并有机层, 干燥、过滤、旋干得淡黄色固体, 异丙醇重结晶得白色固体化合物 **4** (0.44 g, 90%)。m.p. : 146–151 °C (isopropanol). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.90(s, 7.5H, 5/6C(CH₃)₃), 1.44 (s, 1.5H, 1/6C(CH₃)₃), 2.99 (dd, J=3.2, 13.2Hz, 1H, PhCHaHb*C), 3.16-3.24 (m, 1H,, PhCHaHb*C), 3.47-3.53 (m, 2H, (PhCHaHb)₂N), 3.79-3.85(m, 14/5H, (PhCHaHb)₂N, 4/5 PhCH₂*CH), 4.03 (dd, J= 3.2, 9.6Hz, 1/5PhCH₂*CH), 5.42 (s, 1/5H, 1/5*CHBr), 5.51 (s, 4/5H, 4/5*CHBr), 7.12-7.37 (m, 15H, PhH) ppm. MS (ESI, m/z): 522.0, 523.9(MH⁺)。

步骤 4 (S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁酮 **5**

将化合物 **4** (0.522 g, 1 mmol) 溶解于甲酸中 (2 mL, 90%), 常温下搅拌 15 h 后停止反应。反应结束后, 直接旋干得淡黄色固体化合物 **5** (0.36 g, 86%)。m.p. : 67.0~68.5 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.99(dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H, PhCHaHb*C), 3.21, (dd, J = 9.6, 13.2 Hz, 1H, PhCHaHb*C), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 3.71-3.81 (m, 1H, N*CH), 3.81 (d, J = 13.2 Hz, CHaHbBr), 3.83(d, J = 14.0 Hz, 2H, 2PhCHaHbN), 4.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CHaHbBr), 7.00-7.50(m, 15H, PhH) ppm MS (ESI, m/z): 422.0, 424.1 (MH⁺)。

步骤 5 (2S, 3S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁醇 **6**

将化合物 **5** 溶液 (4.22 g, 10 mmol, in 20 mL EtOH) 置于-3 °C 下的冰浴中, 向体系中分批加入 NaBH₄ (0.37 g, 10 mmol), 加毕继续反应 0.5 h 后停止反应。将所得的溶液旋干后用 20 mLCH₂Cl₂ 溶解, 并用水 (2×10 mL) 洗涤, 干燥、过滤、旋干得粗产物化合物 **6**。

步骤 6 (2S, 3S)-3-(二苄基氨基)-3-苄基-环氧丙烷 **7**

将步骤 5 中所得的粗产物化合物 **6** 用甲醇(100 mL)溶解, 向体系中加入 KOH (0.78 g, 20 mmol), 室温下搅拌 1 h 停止反应。将所得溶液旋干后用 CH₂Cl₂ (30 mL)和盐酸溶液(20 mL, 0.5 M)溶解, 水层再用 CH₂Cl₂ (30 mL)萃取, 合并有机层, 干燥、过滤、旋干得无色液体化合物 **7**(2.70 g, 7.87mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.19(dd, J=2.8Hz, 5.2Hz, 1H, *CCHaHbO), 2.583(dd, J = 4.4, 4.8Hz, 1H *CCHaHbO), 2.70-2.78 (m, 2H, PhCH₂*C), 2.93-3.01 (m, 1H, *CHO), 3.12-3.15 (m, 1H, *CHN), 3.82 (d, J = 14.0Hz, 2PhCHaHbN), 3.87 (d, 2H, J = 13.6Hz, 2PhCHaHbN), 6.99-7.33 (m, 15H, PhH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 35.07, 44.44, 52.14, 54.35, 61.29, 126.04, 126.72, 128.09, 128.018, 128.64, 129.28, 139.20, 139.87 ppm. MS (ESI, m/z): 344.0(MH⁺)。

步骤7 (2S,3S)-3-(二苄氨基)-1-(异丁胺)-4-苯丁基-2-醇 8

将化合物7(1.03 g, 3.0mmol)用乙醇20ml溶解,向里面加入异丁胺(6.97ml,72mmol),加热到80℃下,搅拌回流2.5h,所得产物在65℃下减压旋干,然后在油泵下抽16h得浅黄色油状液化合物8(1.17g, 2.81mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.81 (dd, *J*=2.0, 2.2Hz, 3H, CH(CH₃)_a(CH₃)_b), 0.83(dd, *J*=2.0, 2.2Hz, 3H, CH(CH₃)_a(CH₃)_b), 1.59(ddd, *J*=6.4, 12.0, 19.2Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.17(ddd, *J*=1.6, 7.0, 11.6Hz, 1H, CH_aH_bCH(CH₃)₂), 2.18(ddd, *J*=1.6, 7.0, 11.6Hz, 1H, CH_aH_bCH(CH₃)₂), 2.39(ddd, *J*=1.2, 3.6, 11.2Hz, 1H, NHCH_aCH_b), 2.48(m, 1H, NHCH_aCH_b), 2.79 (dd, *J*=7.6, 13.6Hz, 1H, CH_aH_bPh), 2.95(dd, *J*=5.6, 12.8Hz, 1H, CHOH), 3.10(dd, *J*=7.2, 11.6Hz, CH_aH_bPh), 3.42(d, *J*=13.2Hz, 2H, PhCH₂N), 3.65 (m, 1H, NCH), 4.00(d, *J*=13.6Hz, 2H, PhCH₂N), 7.23-7.31(m, 15H, Ar-H)ppm. MS (ESI, *m/z*): 417.1(MH⁺).

步骤8 N-((2R,3S)-3-(二苄氨基)-2-羟基-N-异丁基-4-硝基-苯磺酰胺 9

将化合物8(1.10g, 2.81mmol)溶于10ml的CH₂Cl₂中,置于-10℃的冰盐里,往里面逐滴加入0.47ml的Et₃N,搅拌10分钟。向体系中逐滴加入溶解在15ml的CH₂Cl₂的0.64g的对硝基苯磺酰氯,加完后温度慢慢上升到室温。反应3h后结束,加入20ml的水和10ml的CH₂Cl₂,分离出有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,减压旋干得到黄色油状液化合物9(1.62g, 2.70mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.71 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.65(ddd, *J*=6.8, 13.6, 6.8Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.71 (ddd, *J*=5.2, 4.9, 8.0Hz, 1H, NCH_aH_b CH(CH₃)₂), 2.84-2.89(m, 1H, NCH_aH_b CH(CH₃)₂), 2.81-2.93(m, 2H, NHCH₂CH), 2.90(dd, *J*=4.8, 13.6Hz, 1H, PhCH_aH_b), 3.02(dd, *J*=8.8, 15.2Hz, 1H, CHOH), 3.17(dd, *J*=4.8, 14.0Hz, 1H, PhCH_aH_b), 3.42(d, *J*=13.6Hz, 2H, PhCH₂N), 3.65(m, 1H, NCH), 3.87(s, 1H, OH), 4.00(d, *J*=13.6Hz, 2H, PhCH₂N), 7.22-7.35(m, 15H, CH₂Ar-H), 7.79(d, *J*=8.8Hz, 2H, NO₂-Ar-H_a), 8.25(d, *J*=8.8Hz, 2H, NO₂-Ar-H_b)ppm. MS (ESI, *m/z*):602.1(M+1)。

步骤9 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯磺酰胺 10

将甲酸铵(0.94g, 15mmol)和Pd/C(75mg)混合后,将化合物9(1.50g, 2.50mmol)溶于20ml的甲醇中并在氮气的保护下加入到上述体系中,80℃下搅拌3h结束反应,硅藻土过滤后旋干里面的甲醇,加入2mol/L的稀盐酸32ml至PH=3,加入(2×20ml)的乙酸乙酯萃取,水相用2mol/L的NaOH调至PH=10,再用(2×20ml)的乙酸乙酯萃取,有机相用(2×20ml)饱和NaCl溶液洗涤,无水Na₂SO₄干燥,旋干,用甲醇重结晶得到无色针状晶体化合物10(0.71g, 47% from 4)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.80 (dd, *J*=4.0, 6.4Hz, 6H,

CH(CH₃)₂) , 1.69(ddd, *J*=6.4, 14.0, 7.2Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.63-2.69(m, 1H, NHCHaHbCH), 2.66(dd, *J*=6.8, 13.2Hz, 1H, NCHaHb CH(CH₃)₂), 2.85-2.93(m, 1H, NHCHaHbCH), 2.90(dd, *J*=6.8, 14.4Hz, 1H, PhCHaHb), 3.22(dd, *J*=7.2, 14.4Hz, 1H, PhCHaHb), 3.29(m, 1H, H₂NCH), 3.58(ddd, *J*=1.6, 8.8, 10.8Hz, 1H, CHOH), 4.12(s, 2H, Ar-NH₂), 6.67(dd, 2.0, 6.8Hz, 2H, NH₂-Ar-Ha), 7.21-7.33(m, 5H, CH₂-Ar-H), 7.55(dd, 2, 6.8Hz, 2H, NH₂-Ar-Hb)ppm. MS (ESI, *m/z*):392.6(MH⁺).

实施例 2

步骤 1 (S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸苄酯 **2**

将 L-苯丙氨酸 (50.0g,302.1mmol)、NaOH(24.2g,605.0mmol)和 K₂CO₃ 溶解于 500ml 的水中,加热到 97℃,将 BnBr (219.0ml, 1210mmol) 慢慢滴加到上述溶液中,氮气保护下在此温度下反应 10h,待反应结束后加入甲苯 (2×250ml),有机层依次用水和饱和食盐水洗涤,干燥,过滤,旋干得淡黄色液体化合物 **2**(124.8g, 95%)。

步骤 2 (S)-4-(二苄基氨基)-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 **3**

同实施例 1。

步骤 3 (S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 **4**

将溴化铜 (0.9 g, 4.0 mmol)、化合物 **3** (0.44 g, 1.0 mmol) 和 Et₃N(1.7 mL, 1.2 g, 12 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (4 mL) 中,室温下,搅拌 40h 后停止反应。反应结束后,向体系中加入水 (10 mL),所得溶液用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取,合并有机层,干燥、过滤、旋干得淡黄色固体。柱层析得 0.23 g 白色固体 **4** (48%)。

步骤 4 (S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁酮 **5**

化合物 **4** (0.522 g, 1 mmol) 溶解于盐酸中 (2 mL, 37%), 室温下搅拌 2-3h 后停止反应。反应结束后,向体系中加入 10 mL 水,并用 EtOAc (3×10 mL) 萃取,合并有机层,干燥、过滤、旋干得淡黄色固体,柱层析得 0.28 g 白色固体 **5** (68%)。

步骤 5 (2S, 3S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁醇 **6**

同实施例 1。

步骤 6 (2S, 3S)-3-(二苄基氨基)-3-苄基环氧丙烷 **7**

将步骤 5 中所得的粗产物用 MeOH(100 mL) 溶解,向体系中加入 Na₂CO₃ (2.12 g, 20 mmol). 室温下搅拌 2-3 h 停止反应。将所得溶液旋干后用 CH₂Cl₂ (30 mL) 和盐酸溶液 (20 mL, 0.5 M) 溶解,水层再用 CH₂Cl₂ (30 mL) 萃取,合并有机层,干燥、过滤、旋干的无色液体 **7**(1.31 g, 39% 两步)。

步骤 7 (2S, 3S)-3-(二苄氨基)-1-(异丁胺)-4-苯丁基-2-醇 8

将步骤 6 所得的粗产物 7 (1.12 g, 3.26mmol) 用异丙醇 20ml 溶解, 向里面加入异丁胺 (7.00ml, 72mmol), 加热到 80℃下, 搅拌回流 2.5h, 所得产物在 65℃下减压旋干, 然后在油泵下抽 16h 得浅黄色油状液 8 (1.05g, 77%)。

步骤 8 N-((2R, 3S)-3-(二苄胺基)-2-羟基-N-异丁基-4-硝基-苯硫酰胺 9

将步骤 7 所得的粗产物 8 (1.10g, 2.81mmol) 溶于 10ml 的 CH₂Cl₂中, 降至 0℃, 往里面逐滴加入 5ml 的 15%的 Na₂CO₃, 搅拌 10 分钟。向体系中逐滴加入溶解在 15ml 的 CH₂Cl₂的 (0.93g, 4.21mmol) 的对硝基苯硫酰氯, 加完后温度慢慢上升到室温。反应 3h 后结束, 加入 20ml 的水和 10ml 的 CH₂Cl₂, 分离出有机相后, 用无水 Na₂SO₄干燥, 减压旋干得到黄色油状液 9 (1.20g, 71.0%)。

步骤 9 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基)-N-异丁基苯硫酰胺 10

同实施例 1。

实施例 3**步骤 1 (S)-2-(二苄基氨基)-3-苯基-丙酸苄酯 2**

同实施例 1。

步骤 2 (S)-4-(二苄基氨基)-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 3

同实施例 1。

步骤 3 (S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 4

同实施例 1。

步骤 4 (S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁酮 5

将(S)-4-(二苄基氨基)-2-溴-3-氧代-5-苯基戊酸叔丁酯 4 溶液 (0.522 g, 1 mmol) 溶解于稀硫酸中 (4 mL, 15%), 常温下搅拌 15 h 后停止反应。反应结束后, 向体系中加入 10 mL 水并用 EtOAc (3×10 mL) 萃取, 合并有机层, 干燥、过滤、旋干得白色固体 5 (0.23 g, 56%)。

步骤 5 (2S, 3S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁醇 6

将(S)-1-溴-3-(二苄基氨基)-4-苯基-2-丁酮 5 溶液 (4.22 g, 10 mmol, in 20 mL EtOH) 置于-3℃下得冰盐浴中, 向体系中分批加入 KBH₄ (1.06 g, 20 mmol), 加毕继续反应 0.5 h 后停止反应。将所得的溶液旋干后用 20 mLCH₂Cl₂溶解, 并用水 (2×10 mL) 洗涤, 干燥、过滤、旋干得粗产物 6。

步骤 6 (2S, 3S)-3-(二苄氨基)-3-苄基环氧丙烷 7

将步骤 5 中所得的粗产物 **6** 用甲醇(100 mL)溶解,向体系中加入 KOH (0.78 g, 20 mmol). 室温下搅拌 1 h 停止反应。将所得溶液旋干后用 CH₂Cl₂ (30 mL)和盐酸溶液(20 mL, 0.5 M)溶解,水层再用 CH₂Cl₂ (30 mL)萃取,合并有机层,干燥、过滤、旋干的无色液体 **7**(2.43 g, 72%, two steps)。

步骤 7 (2S, 3S)-3-(二苄氨基)-1-(异丁胺)-4-苄丁基-2-醇 8

将步骤 6 所得的粗产物 **7** (1.03 g, 3.00mmol) 用乙醇 18ml 溶解, 向里面加入异丁胺 (6.00ml, 61.7mmol), 加热到 65℃下, 搅拌回流 5.0h, 所得产物在 65℃下减压旋干, 然后在油泵下抽 16h 得浅黄色油状液 **8** (0.95g, 76%)。

步骤 8 N-((2R, 3S)-3-(二苄氨基)-2-羟基-N-异丁基-4-硝基-苯硫酰胺 9

同实施例 1。

步骤 9 4-氨基-N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苄丁基)-N-异丁基苯硫酰胺**10**

将 Pd(OH)₂/C(70mg)加入两颈瓶中,抽干空气后通 1 atm H₂,将化合物 **9**(1.50g, 2.00mmol)溶于 15ml 的甲醇中并在氮气的保护下加入到上述体系中,室温下搅拌 4h 结束反应,硅藻土过滤后旋掉里面部分的甲醇,置于低温下重结晶得到无色晶体 **10** (0.73g, 94%从 **9**)。