

## 特拉匹韦双环吡咯烷中间体的合成新工艺

石予白\*, 王艳芳, 马少华

(宁波卫生职业技术学院, 宁波 315100)

**摘要** 对特拉匹韦的双环吡咯烷中间体开展合成新工艺研究:以 3-氮杂双环[3.3.0]辛烷盐酸盐(**9**)为起始原料,通过亚胺基氯代、碱性消除、磺酸化、氰化和酸性水解等一系列反应得到外消旋体(3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸盐(4)。游离化合物(4)后,通过对亚胺进行 Boc 保护、化学拆分、羧基的叔丁酯化、亚胺的脱保护、成草酸盐等反应制得目标产物(1S,3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸叔丁酯草酸盐(**1**),总收率约 26.4%。本合成路线操作简单,光学纯度易于控制,适于进行工业化放大生产。

**关键词** 特拉匹韦;双环吡咯烷;合成;丝氨酸蛋白酶抑制剂

**中图分类号** TQ073;TQ460.3 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)05-0529-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140504

## A new synthetic process of bicyclic pyrrolidine intermediate in telaprevir

SHI Yubai\*, WANG Yanfang, MA Shaohua

Ningbo College of Health Sciences, Ningbo 315100, China

**Abstract** This paper described a practical process for the preparation of bicyclic pyrrolidine intermediate of telaprevir. The racemate, (3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-octahydro-cyclopenta[c]pyrrole-1-carboxylic acid hydrochloride (**4**) was synthesized from 3-azabicyclo[3.3.0]nonane hydrochloride (**9**) via chlorination of an imine, basic elimination, sulfonation, cyanation, and acid hydrolysis. The target product, (1S,3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-octahydrocyclopenta[c]pyrrole-1-carboxylic-*t*-butylester oxalate (**1**) was synthesized in an overall yield of about 26.4% from the free amino acid of compound **4** via Boc protection of the imino, chemical resolution, *t*-butyl esterification of the carboxyl group, imino deprotection, and formation of the oxalate salt. The convergent synthetic process of compound **1** highlights the ease of operation and high stereoselectivity, and thus should be applicable for large-scale production.

**Key words** telaprevir; bicyclic pyrrolidine; synthesis; serine protease inhibitor

This study was supported by the Municipal Natural Science Foundation of Ningbo (No. 2013A610089)

特拉匹韦(商品名 Incivek)化学名为(1S,3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ R)-2-[(*S*)-2-((*S*)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰胺基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-*N*-((*S*)-1-(环丙基氨基)-1,2-二氧代己-3-基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酰胺,是由美国 Vertex 制药公司研制的拟丙肝病毒(HCV)NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂,可作为三联疗法的主要药物(与聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素、利巴韦林联合使用)用于慢性丙肝、肝硬化等疾病的治疗,特别是对已经治疗失败或干扰素治疗无效的丙肝患者具有良好的疗效<sup>[1]</sup>。

通过逆合成分析,特拉匹韦可由 5 个片段分子偶联而成,其中(1S,3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸叔丁酯草酸盐(**1**)是合成过程中造价最高的关键中间体<sup>[2]</sup>。本研究对化合物 **1** 的制备方法进行了探索,以期在有效降低生产成本的同时,寻找安全高效的合成工艺路线。

## 1 化学部分

Vertex 制药公司所报道的中间体 **1** 的合成方法如路线 1 所示<sup>[3]</sup>。即从 3-氮杂双环[3.3.0]辛

烷盐酸盐(9)开始,在碱性条件下与 Boc 酸酐反应,实现亚胺基的 Boc 保护,以 90% 收率得到化合物(10);随后在  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件使用仲丁基锂去质子化,通过鼓入  $\text{CO}_2$  气体以 80% 收率得到外消旋体;再在乙酸乙酯和异丙醇的混合溶剂中,以 (*S*)-四氢萘胺为拆分试剂,通过梯度降温以 41% 收率得到光学纯的手性盐(3);化合物 3 经解离为游离酸

后,在 Boc 酸酐和 DMAP 作用下酯化得到光学纯的叔丁酯(2),随后经甲磺酸脱亚胺保护,并成草酸盐后,以 81% 收率得到中间体(1)。该路线的主要缺点是仲丁基锂的成本较高、操作危险性较大,且  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  的极低反应条件不利于规模化生产,总收率仅 24%。

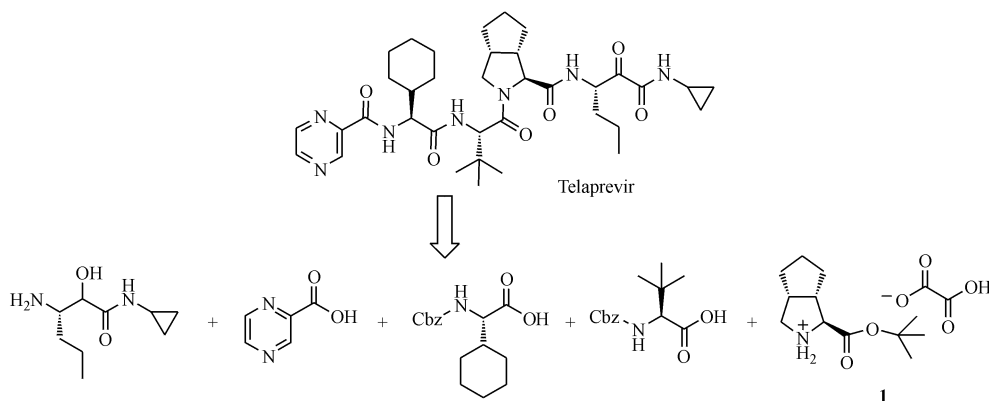
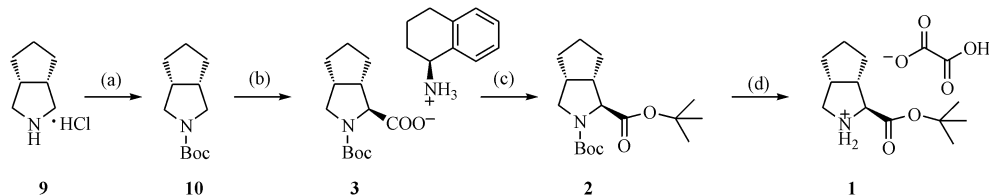


Figure 1 Chemical structure of telaprevir and its five segments



Scheme 1 First synthetic route of compound 1 in Vertex pharmaceuticals incorporated

(a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBME- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $16\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 90%; (b) (1) *sec*-BuLi,  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CO}_2$  (gas),  $\text{NaHSO}_4$ , 80%; (2) (*S*)-tetrahydro-1-naphthylamine, EtOAc,  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  slow cooling  $\sim 1\text{ h}$ , 41%, >99.5% ee; (c) (1)  $\text{NaHSO}_4$ , MTBE,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (2)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, *t*-BuOH, MTBE, r. t.; (d) (3)  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , THF, r. t.; (4) oxalic acid, *i*-PrOAc, r. t., 81% (4 steps)

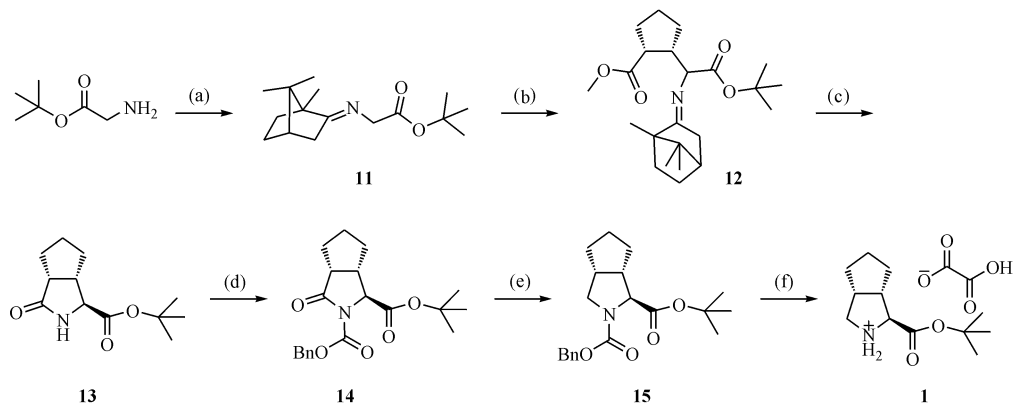
此外,Vertex 制药公司也提供了另一条合成中间体 1 的思路(路线 2)<sup>[4]</sup>。该方法采用甘氨酸叔丁酯为原料,在路易斯酸下与 (1*S*)-(−)樟脑反应后得到樟脑亚胺(11),然后通过 Michael 加成至环戊烯甲酸甲酯上得到手性产物 12;脱除樟脑亚胺后得到光学纯内酰胺酯 13,采用苄氧羰基保护酰亚胺基得到化合物 14;此后采用硼烷还原内酰胺可得氨基甲酸酯 15,最后采用氢氧化钡催化还原脱除苄氧羰基保护基得到目标产物 1。该路线过程繁琐,涉及保护、脱保护、还原等众多环节,且各种主要试剂的成本较高。此外,该路线仅仅是提供了一条合成思路,并没有赋予实验数据支持。

针对上述不足,本研究以 3-氮杂双环[3.3.0]辛烷盐酸盐(9)为起始原料(路线 3),在弱碱条件

下加入次氯酸钠溶液使亚胺发生氯代反应得到中间体 8;随后在强碱氢氧化钾的甲醇溶液中,消除得到烯亚胺 7;化合物 7 可在亚硫酸氢钠水溶液加成得到磺酸盐 6<sup>[5]</sup>,再在碱性条件下与三甲基氰基硅烷(TMCSN)发生取代得到氰基化的外消旋体 5,氰基经酸性水解后可得到羧基衍生物 4;随后对化合物 4 的亚胺基进行了 Boc 保护,得到化合物 3 的外消旋体;在化合物 3 的手性拆分过程中,可先采用 (*S*)- $\alpha$ -甲基苄胺对外消旋体进行反拆分,去除大部分的顺式鎓盐,再选用 (*S*)-四氢萘胺进行拆分,能够显著提升反式 (*S*)-四氢萘胺鎓盐(3)的拆分效率,经重结晶后化合物 3 的对映体过量可高达 99.7%;化合物 3 经游离后,游离的羧基在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下,与二碳酸二叔丁酯反

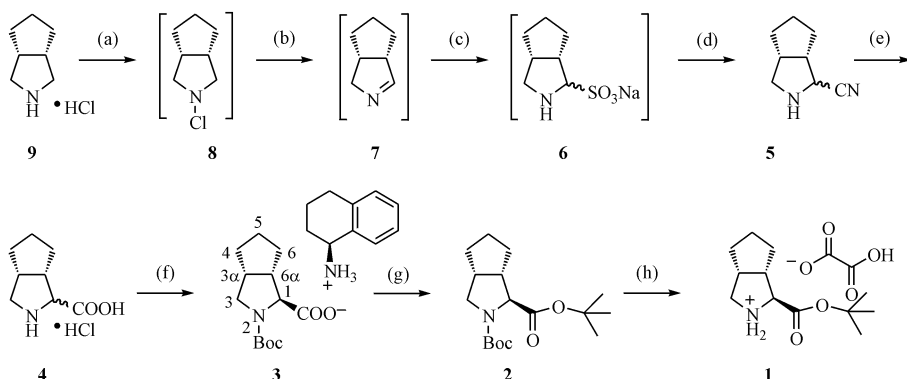
应得到叔丁酯 **2**; 化合物 **2** 在无水硫酸镁的干燥条件下, 由甲磺酸脱除亚胺的 Boc 保护基, 随后亚胺与草酸结合成盐, 经重结晶后可得到高纯度高对映体过量的目标产物 **1**。本路线操作简单, 易于控制, 产物易于纯化。其中, 由化合物 **9** 制备化合物 **4** 的过程可由一锅法实现, 原料价廉易得, 反应条

件温和, 避免了前文献在引入羧基过程中所需的极端条件, 利于实现工业化放大生产。另外, 手型拆分试剂 (*S*)-四氢萘胺由 (*S*)-四氢萘胺酒石酸盐游离制得, 该原料市场价格较高, 但可通过回收套用降低生产成本。通过优化, 本路线的总收率可达到 26.4%。



**Scheme 2** Second synthetic route of compound **1** in Vertex pharmaceuticals incorporated

(a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , (1*S*)-(−)-camphor; (b) methyl 1-cyclopentenolate; (c) sodium acetate, succine anhydride; (d) NaH, benzyl chloroformate; (e) borane-methyl sulfide, piperidine; (f)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , oxalic acid



**Scheme 3** New synthetic route of compound **1**

(a)  $\text{NaClO}$ , toluene, 10% NaOH, *t*-butanol,  $-10-0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b) KOH, methanol,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (c) 15%  $\text{NaHSO}_3$ , r. t.; (d) 30% NaOH, TMSCN, methanol, r. t.; (e) 6 mol/L HCl,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ; (f) (1) 30% NaOH; (2) methanol,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; (3) (*S*)- $\alpha$ -phenylethylamine, ethyl acetate; (4) (*S*)-tetrahydro-1-naphthylamine, ethyl acetate, isopropanol, 32.7% (from **9** to **3**); (g) 5%  $\text{NaHSO}_4$ , *t*-butanol, DMAP,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , ethyl acetate, 95.3%; (h) (1) THF,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , 30%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $<20\text{ }^\circ\text{C}$ ; (2) isopropanol, oxalic acid, 88.1%

## 2 实验部分

### 2.1 材料

Bruker DPX400 或 AV600 型核磁共振仪 (TMS 为内标); Nexus 470 傅里叶红外光谱仪; 安捷伦 1290 Infinity 高效液相色谱仪; 安捷伦 7820A 气相色谱仪; 安捷伦 HP1100 质谱联用仪; 高效薄层板为青岛海洋化工厂产品, 采用碘缸熏制显色。

3-氮杂双环[3.3.0]辛烷盐酸盐 (大连美仑生物技术有限公司); (*S*)-四氢萘胺由 (*S*)-四氢萘胺酒石酸盐 (上海衢茂生物科技有限公司) 游离而得; 无水四氢呋喃经钠回流干燥后蒸馏新制; 其他溶剂或试剂均为市售分析纯或化学纯, 用前不经处理。

### 2.2 合成实验

(3 $\alpha$ *R*, 6 $\alpha$ *S*)-八氢环戊二烯并[*c*]吡咯-1-甲腈 (**5**) 实验将 3-氮杂双环[3.3.0]辛烷盐酸盐

(88.5 g, 0.6 mol) 和甲苯(1.0 L)加入到 2 L 四口瓶中, 冷却至  $-10 \sim 0$  °C 之间。搅拌下缓慢滴加 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 8 ~ 9 左右, 控制内温不超过 0 °C, 使固体完全溶解。再加入叔丁醇(22.2 g, 0.3 mol), 缓慢滴加 9.2% 次氯酸钠溶液(510.0 g, 0.63 mol), 控制内温不超过 0 °C。反应 1 h 后, TLC(乙酸乙酯-正己烷, 1:1) 监测原料反应完全。静置分层, 水层用甲苯(300 mL) 萃取后, 收集甲苯层(含中间体 **8**)。

将上述甲苯层转入 2 L 四口瓶中, 搅拌下缓慢滴加氢氧化钾(40.3 g, 0.72 mol) 的甲醇溶液(200 mL), 控制内温不超过 20 °C, 逐渐有大量白色固体生成。滴毕升温至 60 °C 反应 2 ~ 3 h, TLC(乙酸乙酯-正己烷, 1:1) 监测中间体 **8** 反应完全后, 冷却后过滤, 并用少量甲苯(40 mL) 洗涤沉淀, 收集滤液(含中间体 **7**)。

将上述滤液转入 2 L 四口瓶中, 室温下缓慢滴入新鲜配制的 15%  $\text{NaHSO}_3$  水溶液(458.0 g, 0.66 mol), 此时体系 pH 约为 7.0 ~ 7.5, 再加入乙酸调节 pH 至 6.0 ~ 7.0。室温搅拌过夜后, TLC(乙酸乙酯-正己烷, 1:1) 监测中间体 **7** 反应完全, 静置分层后收集水层。甲苯层用水(90 mL) 萃取, 合并水层(含磺酸盐 **6**)。

在 2 L 四口瓶中加入上述磺酸盐水溶液, 加入 30% NaOH 水溶液调节 pH 至 10.0 左右, 再于冰浴下滴加 TMSCN(65.3 g, 0.66 mol) 的甲醇溶液(200 mL), 内温控制在 10 °C 以下。室温下搅拌反应 1.5 h 后, 用乙酸异丙酯(400 mL  $\times$  4) 萃取。萃取液经减压浓缩后收集得到棕色油状物(**5**, 67.1 g), 粗品无需纯化直接进行下一步反应。

(3 $\alpha$ R, 6 $\alpha$ S)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸盐(4) 将上步所得油状物 **5**(67.1 g) 加入到装有机械搅拌器、回流冷凝管的 1 L 三口瓶中, 冰浴下加入 6 mol/L 盐酸(590 mL), 控制内温低于 20 °C。滴毕后回流反应 24 h 后, 用甲苯(30 mL) 萃取, 收集水层。水层经滤去黑色的悬浮物后, 经减压浓缩得棕色油状物(**4**, 85.1 g), 粗品无需纯化直接进行下一步反应。粗品中顺式(1R) 和反式(1S) 两异构体含量 45:55 [HPLC 归一化法, 色谱柱为 Chirex 3126 (D)-Penicillamine 柱(4.6 mm  $\times$  50 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为乙腈-水(1:9); 检测波长为 247 nm; 流速为 0.8 mL/min; 柱温为 25 °C; 进样

量为 10  $\mu$ L; 反式(1S) 保留时间为 6.38 min, 顺式(1R) 保留时间为 9.57 min]。

(S)-四氢萘胺鎓(1S, 3 $\alpha$ R, 6 $\alpha$ S)-2-(叔丁氧基羰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸酯(**3**) 将上述所得盐酸盐 **4**(85.1 g, 以 0.44 mol 计) 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加入水(140 mL) 搅拌使其溶解, 用 30% NaOH 水溶液调节 pH 至 11.0 ~ 12.0, 再用甲苯(20 mL  $\times$  2) 萃取, 将水层转入 1 L 三口瓶中。向瓶中加入甲醇(250 mL) 和二碳酸二叔丁酯(106.5 g, 0.49 mol), 加热至 50 °C 反应 4 ~ 5 h。在加热过程中, 体系的 pH 会逐渐降低。通过缓慢加入固体碳酸钠, 维持体系 pH 在 10.0 ~ 11.0 左右。TLC(正丁醇-乙酸-水, 4:1:1) 监测反应完全后, 用乙酸调节 pH 至 4.0 左右, 用乙酸乙酯(200 mL  $\times$  3) 萃取, 有机层经减压浓缩后得棕色油状物(约 102.5 g, 为化合物 **3** 游离酸的外消旋体)。将该棕色油状物溶于乙酸乙酯(250 mL), 并转移至 1L 的三口瓶中, 滴加 (S)- $\alpha$ -甲基苄胺(24.3 g, 0.20 mol) 的乙酸乙酯溶液(400 mL)。滴毕回流反应 0.5 h 后, 自然冷却至 10 °C, 逐渐有白色固体(为顺式(S)- $\alpha$ -甲基苄胺鎓盐)析出。滤饼经抽滤遗弃后, 向滤液中加入 15% 的  $\text{NaHSO}_4$  水溶液调节 pH 为 2.5, 用乙酸乙酯(250 mL  $\times$  3) 萃取后收集有机层。有机层浓缩得棕色油状物(约 67.3 g, 以 0.26 mol 计)。将该棕色油状物溶于乙酸乙酯(150 mL), 并转移至 500 mL 的三口瓶中, 搅拌下快速滴入 (S)-四氢萘胺(38.2 g, 0.26 mol) 的乙酸乙酯(66 mL) 溶液。滴毕, 在 50 °C 保温反应 0.5 h, 关闭加热自然搅拌冷却过夜。抽滤烘干滤饼得反式的(S)-四氢萘胺鎓盐(**3**)粗品 100.2 g。向粗品中加入乙酸乙酯(330 mL) 和异丙醇(380 mL) 的混合溶剂, 升温至 70 ~ 75 °C, 搅拌至澄清, 此温度下保温反应 0.5 h。关闭加热搅拌下自然冷却至  $-5 \sim -10$  °C, 保温反应 1 h 后抽滤, 滤饼经烘干后得到反式(S)-四氢萘胺鎓盐(**3**, 78.8 g), 以化合物 **9** 起始计总收率为 32.7%。HPLC 纯度 99.4%, 99.7% ee [HPLC 归一化法, 检测条件同化合物 **4**; 保留时间 6.28 min(顺式异构体为 9.55 min)]。

(1S, 3 $\alpha$ R, 6 $\alpha$ S)-2-(叔丁氧基羰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸叔丁酯(**2**) 取化合物 **3**(67.5 g, 0.17 mol) 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加入水(70 mL) 搅拌使其溶解, 加入 5%  $\text{NaHSO}_4$  水溶

液调节 pH 为 2.5,在室温下搅拌 15 min,使其彻底游离,用乙酸乙酯(150 g $\times$ 3)萃取。从水相中可回收得到(S)-四氢萘胺 24.5 g,有机相经减压浓缩得到浅棕色油状物(化合物 3 的游离酸,42.0 g)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.55 (1H, s, -COOH), 4.15 ~ 4.12 (1H, d,  $J$  = 12.5 Hz, 1-H), 3.74 ~ 3.64 (1H, m, 3-H), 3.38 ~ 3.25 (1H, m, 3-H), 2.96 ~ 2.83 (2H, m,  $J$  = 11.4 Hz, 3 $\alpha$ R-H 和 6 $\alpha$ S-H), 1.94 ~ 1.47 (6H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.45 (9H, s, -NCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

将上述油状物(42.0 g, 0.16 mol)和叔丁醇(150 mL)置于 500 mL 三口瓶中,搅拌使其完全溶解,常温下加入 DMAP(2 g, 0.016 mol),再滴入二碳酸二叔丁酯(38.0 g, 0.17 mol)的乙酸乙酯溶液(25 mL)。搅拌反应 4 h 后,经 TLC(正己烷-丙酮, 3:1)检测原料反应完全。向体系中加入 5% NaHSO<sub>4</sub> 水溶液调节 pH 至 2.5 左右,待 pH 稳定后萃取收集有机层,水层再用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相,用饱和 NaCl 溶液(15 mL $\times$ 2)洗涤至水层 pH 为 7,再加入无水硫酸镁干燥,经过滤浓缩后得浅棕色油状物(2, 48.8 g),收率 95.3%。产品无需进一步纯化,直接投入下步反应。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 ~ 3.99 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz, 1-H), 3.72 ~ 3.63 (1H, m, 3-H), 3.32 ~ 3.19 (1H, m, 3-H), 2.68 ~ 2.57 (2H, m,  $J$  = 11.4 Hz, 3 $\alpha$ R-H 和 6 $\alpha$ S-H), 2.02 ~ 1.54 (6H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.47 (9H, s, -NCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (9H, s, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

(1S,3 $\alpha$ R,6 $\alpha$ S)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸叔丁酯草酸盐(1) 在 500 mL 的三口瓶中依次加入油状物 2(46.0 g, 0.15 mol)、新制的无水四氢呋喃(160 mL)和无水硫酸镁(18.0 g, 0.15 mol)。搅拌均匀后,在冰浴中缓慢滴加甲磺酸(42.6 g, 0.44 mol),控制内温低于 20℃。在此温度反应 12 h 后,TLC(正己烷-丙酮,3:1)检测原料反应完全。过滤后,冰浴下向滤液中滴加 30% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液调节 pH 为 9~10,控制内温不超过 20℃。待静置分层后,收集上层四氢呋喃层,用乙酸乙酯(70 mL $\times$ 3)萃取水层。合并有机层,经无水硫酸镁干燥后,过滤减压浓缩得到浅棕色油状物(化合物 1 的游离碱,28.8 g)。水层含有化合物 4 的反式游离体羧酸钠盐,重复上述亚胺 Boc 基保

护、羧酸成叔丁酯、脱亚胺 Boc 基保护等步骤,另外可制得浅棕色油状物(化合物 1 的游离碱,2.1 g)。合并两部分化合物 1 的游离碱(30.9 g)并置于 500 mL 三口瓶中,加入异丙醇(40 mL)搅拌溶解均匀,再滴加无水草酸(18.8 g, 0.23 mol)的异丙醇溶液(100 mL)。加毕升温至 50℃搅拌反应 2 h,随后缓慢搅拌下自然冷却至 10℃,经抽滤烘干得到白色粗品粉末 1(41.96 g)。粗产品经异丙醇(300 mL)重结晶并抽滤烘干后可得白色固体 1(39.8 g, 88.1%)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 436, 2 956, 2 876, 1 730, 1 627, 1 157;  $^1\text{H}$  NMR(600 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3.85 ~ 3.84 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz, 1-H), 3.60 ~ 3.59 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz, 3-H), 2.85 ~ 2.84 (3H, m,  $J$  = 7.2, 3.4 Hz, 3-H, 3 $\alpha$ R-H 和 6 $\alpha$ S-H), 1.78 ~ 1.67 (6H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.66 ~ 1.43 (9H, s, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR(150 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 168.5, 165.6, 85.9, 65.2, 50.6, 46.5, 41.2, 30.9, 30.7, 27.0, 24.0; ESI-MS  $m/z$ : calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> ([M - C<sub>2</sub>HO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) 212.31; found 212.13 ([M - C<sub>2</sub>HO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)。取化合物 1(2.0 g)溶于水(6 mL)中,加入 30% 碳酸钾溶液调节 pH 至 12,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸镁干燥过滤浓缩后,得浅棕色糖浆状化合物 1 游离碱(0.13 g, 96.2%)。GC 纯度 99.3%, 99.7% ee[GC 归一化法: Cyclosil B 手性色谱柱(30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$ ); 氮气流速 2.6 mL/min; 柱温 100℃, 进样器温度 250℃, FID 检测器温度 250℃; 运行时间 35 min; 保留时间 21.3 min(另一个异构体为 21.0 min)]。

### 3 结果与讨论

在制备中间体 8 时,会有微量化合物 7 生成,可能是由于碱性体系导致部分氯代亚胺发生消除反应,但对下步反应并无影响;此外,次氯酸钠溶液的浓度会影响到其投料量,使用前需经浓度标定,否则投料不足会导致原料 9 反应不全;滴加氢氧化钾溶液和次氯酸钠溶液时,放热较明显,需控制体系中温度低于 20℃,以避免化合物 7 的烯亚胺基团间发生聚合反应,减少黑色絮状副产物的产生。化合物 7 经磺酸化可加成得到磺酸钠盐 6。在由化合物 6 制备氰化物 5 的过程中,pH 和反应时间对异构体的立体选择性影响较大。实验表明,pH 控制 10 左右为宜,过低或过高都会导致顺式异构

体比例增多;氰化反应时间不宜过长,否则顺式异构体含量增大明显,经 TLC 监控反应 1.5 h 时,原料已经反应完全,此时需及时采用乙酸异丙酯进行萃取;经优化后产物 **5** 中顺式和反式异构体的比例为 45:55。由化合物 **5** 在 6 mol/L 盐酸条件下制得羧酸盐 **4** 时,需经历氰基水解为酰胺中间体的过程,因此需要在 100 °C 条件下反应 24 h,待 TLC 监控酰胺中间体反应完全才可以停止反应。化合物 **4** 经强碱溶液调节 pH 为 11.0 ~ 12.0 后,与二碳酸二叔丁酯反应可以实现亚胺基团的 Boc 保护,该反应的副产物叔丁醇需尽量减压蒸除,以保证后续拆分过程的计量准确;拆分过程,可先对外消旋体使用 (*S*)- $\alpha$ -甲基苄胺进行反拆分,以游离出绝大部分的顺式 (*S*)- $\alpha$ -甲基苄胺鎓盐,再采用 (*S*)-四氢萘胺拆分制得反式 (*S*)-四氢萘胺鎓盐 (**3**);拆分过程采取梯度降温,析晶时搅拌需缓慢,同时还需保持体系的流动性;分别尝试异丙醇和乙酸乙酯不同比例的混合溶剂对化合物 **3** 的粗品进行重结晶,发现异丙醇-乙酸乙酯 (1:1.15) 时重结晶效果较好,经一次重结晶可达到较高的光学纯度要求 ( $ee > 99.5\%$ ),重结晶收率为 78.6%。光学活性的化合物 **3** 游离酸经酯化后可制得叔丁酯衍生物 **2**。在由化合物 **2** 制备草酸盐 **1** 的过程中,体系中需尽可

能控制无水的反应条件,在不加无水硫酸镁的条件下,该步脱保护的收率仅为 55%;甲磺酸的滴加速度不宜过快,四氢呋喃溶液中溶质的浓度也不宜过浓,反应温度需控制在 20 °C 以下,反应完毕后不宜在调节碱性前减压蒸除四氢呋喃,否则都容易引起叔丁酯的水解,形成反式化合物 **4** 的羧酸钠盐,使反应的收率降低;该钠盐存在于水相中,可重新通过后续的反应过程进一步制得化合物 **1**;粗品草酸盐 **1** 在 6 倍质量的异丙醇中重结晶,可较高纯度高光学活性的获得目标产品。

### 参考文献

- [1] Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor[J]. *Clin Ther*, 2012, **34**(9): 1 857 - 1 882.
- [2] Ding HX, Liu KKC, Sakya SM, et al. Synthetic approaches to the 2011 new drugs[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, **21**(11): 2 795 - 2 825.
- [3] Tanoury GJ, Chen M, Cochran JE, et al. Processes and intermediates; US, 2010126881[P]. 2010-04-11.
- [4] Tanoury GJ, Chen M, Cochran JE. Processes and intermediates; US, 2007022459[P]. 2007-02-22.
- [5] Berranger T, Demonchaux P. Process for the preparation of 6,6-dimethyl-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexane compounds utilizing bisulfite intermediate; US, 2008082508[P]. 2008-07-10.