

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C269/06



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07C271/16 C07C323/44

C07C271/22 C07B 41/02

//C07B53/00, C07M7 : 00

[21] ZL 专利号 98800734.7

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1128135C

[22] 申请日 1998.6.3 [21] 申请号 98800734.7

[30] 优先权

[32] 1997. 6. 3 [33] JP [31] 162005/1997

[32] 1997. 7. 29 [33] JP [31] 219287/1997

[86] 国际申请 PCT/JP98/02444 1998.6.3

[87] 国际公布 WO98/55452 日 1998.12.10

[85] 进入国家阶段日期 1999.2.1

[71] 专利权人 钟渊化学工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 松尾和彦 松本慎吾 井上健二

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

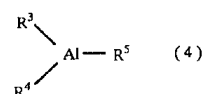
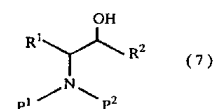
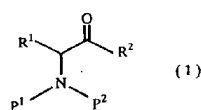
代理人 白益华

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 1 页

[54] 发明名称 还原 α - 氨基酮的方法

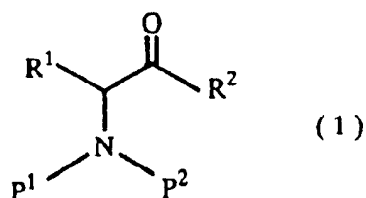
[57] 摘要

本发明的目的是提供一种在温和的条件下以高的立体选择性还原 α - 氨基酮衍生物的方法。本发明涉及一种还原 α - 氨基酮的方法, 该方法包括将通式(1)的 α - 氨基酮衍生物与由通式(4)的有机铝化合物, 通式(5)的磺酸衍生物和通式(6)的醇化合物制得的化合物反应, 制得通式(7)的 α - 氨基醇衍生物。

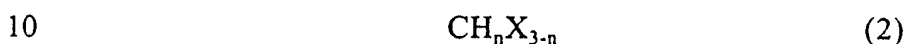


ISSN 1008-4274

1. 一种还原 α -氨基酮类的方法, 该方法包括将通式(1)的 α -氨基酮衍生物与由通式(4)的有机铝化合物, 通式(5)的磺酸衍生物和通式(6)的醇化合物制得的化合物反应, 制成通式(7)的 α -氨基醇衍生物, 通式(1)为:



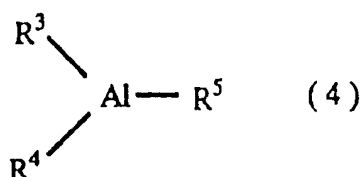
其中 R^1 代表选自含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基, 含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基, 含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基和氢原子中的一个基团; R^2 代表通式(2)的基团,



其中 X 代表卤原子, n 代表 0 至 2 的整数, 或为通式(3)的基团,



- 其中 Y 代表选自烷氧基, 芳烷氧基, 取代或未取代的氨基和烷硫基中的一个基团; P^1 和 P^2 各自独立地代表氢原子或氨基保护基团, 排除 P^1 和 P^2 相同并且各自代表氢原子的情况, 通式(4)为:



其中 R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地代表含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 或氢原子, 条件是 R^3 , R^4 和 R^5 中的至多一个基团代表氢原子, 通式(5)为:

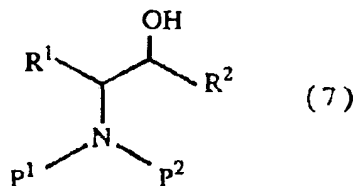


- 20 其中 R^6 代表选自含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基, 和含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基中的一个基团,

通式(6)为:



其中 R^7 代表含 1-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲烷基, 或含 7-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲芳烷基, 通式(7)为:



5

其中 R^1 , R^2 , P^1 和 P^2 的定义如上。

2. 如权利要求 1 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中通式(5)的磺酸衍生物是甲磺酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中通式(6)的醇化合物是二苯基甲醇或异丙醇。
10

4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中通式(4)的有机铝化合物是氢化二异丁基铝或三异丁基铝。

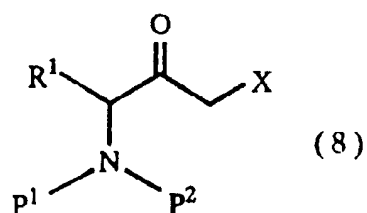
5. 如权利要求 1、2、3 或 4 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中还原反应是在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行的。

6. 如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中对于每摩尔通式(1)的 α -氨基酮衍生物, 通式(4)的有机铝化合物的用量为 0.5-2 摩尔, 对于每摩尔通式(4)的有机铝化合物, 通式(5)的磺酸衍生物的用量为 1-1.5 摩尔, 对于每摩尔通式(4)的有机铝化合物, 通式(6)的醇化合物的用量为 2-4 摩尔。
15

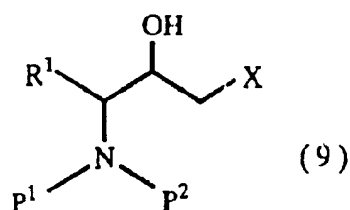
7. 如权利要求 1、2、3、4、5 或 6 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中在通式(1)的 α -氨基酮衍生物中, P^1 和 P^2 中的一个为氢原子, 而另一个是选自烷氧基羰基和芳烷氧基羰基的氨基保护基团。
20

8. 如权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中可按立体选择性制得赤型异构体形式的通式(7)的 α -氨基醇衍生物。

9. 如权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 所述的还原 α -氨基酮类的方法, 其中通式(1)的 α -氨基酮衍生物是通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物;
25



其中 X 代表卤原子； R^1 代表选自含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基，含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基，含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基，和氢原子中的一个基团； P^1 和 P^2 各自独立地代表氢原子或氨基保护基团，排除 P^1 和 P^2 相同并且各自代表氢原子的情况，而通式(7)的 α -氨基醇衍生物是通式(9)的 α -氨基卤代醇衍生物，



其中 X， R^1 ， P^1 和 P^2 的定义如上。

10. 如权利要求 9 所述的还原 α -氨基酮类的方法，其中通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物选自下述物质中的一种，光学活性的(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸四氢呋喃-3(S)-基酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸四氢呋喃-3(S)-基酯、(S)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(R)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(S)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(R)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(S)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(R)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(S)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(R)-(1-苯硫基甲基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、N-{(1R)-3-氯-2-氧代-1-[(phenylsulfanyl)甲基]丙基}-3-羟基-2-甲基苯甲酰胺和 N-{(1S)-3-氯-2-氧代-1-[(phenylsulfanyl)甲基]丙基}-3-羟基-2-甲基苯甲酰胺。

还原 α -氨基酮的方法

5 本发明的领域

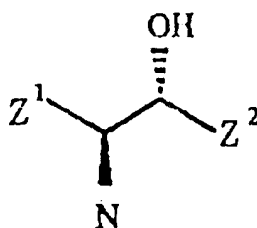
本发明涉及一种立体选择性地还原 α -氨基酮衍生物,尤其是 α -氨基卤代酮衍生物的方法。

还原产物,即 α -氨基醇衍生物,尤其是 α -氨基卤代醇衍生物是可用作制备医药化合物如 HIV(爱滋病)蛋白酶抑制剂的中间体的化合物(日本 Kokai Publication
10 Hei-8-99959; 日本 Kokai Publication Hei-5-170722)。

背景技术

在包括制备医药化合物和农业化学品的各种领域中还原羰基化合物是一项非常重要的技术,并且已使用了各种方法以解决各个特定的问题。其中,要求将
15 光学活性的 α -氨基酮衍生物经立体选择还原法转变成 α -氨基醇衍生物的技术要求其具有高的可操作性并能有效地工业化,原因是这种具有赤型构型的 α -氨基醇衍生物作为抗-HIV 药的中间体是特别重要的。

“赤”型是指一种异构体,其中连接到相邻两碳原子上的氨基和羟基具有下述相对构型。在下式中, Z_1 和 Z_2 代表其余的化学结构部分。



20

还原 α -氨基酮衍生物的已有技术例如包括,用氢化二异丁基铝(DIBAH)、硼氢化钠、三仲丁基硼氢化锂(L-Selectride)或类似物在-78 °C 的温度下还原 α -氨基酮衍生物〔四面体杂志(Tetrahedron Letters), 36, 5453(1995)〕。

使用 DIBAH 的还原技术在反应性和经济效益上是优异的,并且从工业化的
25 角度来看它是一种非常有用的方法。这种方法可用于还原如来自亮氨酸的 α -氨基氯代酮衍生物。当用 DIBAH 在-78 °C 的温度下还原所述 α -氨基氯代酮衍生物时,可以优先获得非对映异构体过量(diastereomer excess)约 75 % 的赤型。

然而,为达到高的选择性,这种方法要求-78 °C 的极低的温度。

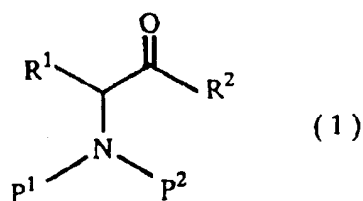
在日本 Kokai Publication Hei-8-99959 中,披露了一种使用三烷氧基铝作为还原剂的方法。

然而,在上述出版物中披露的技术要求在不低于 50 °C 的温度下加热以提高反应速度,尽管立体选择性是高的。这样,所述技术仍然存在着待解决的问题,例如它不适于还原热不稳定的物质。因此,需要一种实用的技术,用它可以在温和的条件下经立体选择还原将羰基化合物,尤其是光学活性的 α -氨基酮衍生物转变成赤型 α -氨基醇衍生物。

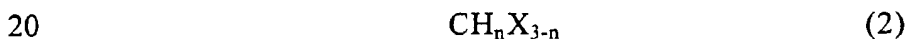
本发明的概述

鉴于上述所披露的内容,本发明的一个目的是提供一种在温和的条件下还原 α -氨基酮衍生物,尤其是 α -氨基卤代酮衍生物获得具有高度立体选择性的 α -氨基醇衍生物,尤其是 α -氨基卤代醇衍生物的方法。

本发明涉及一种还原 α -氨基酮类的方法,该方法包括将通式(1)的 α -氨基酮衍生物与由通式(4)的有机铝化合物,通式(5)的磺酸衍生物和通式(6)的醇化合物制得的化合物反应,制成通式(7)的 α -氨基醇衍生物,通式(1)为:



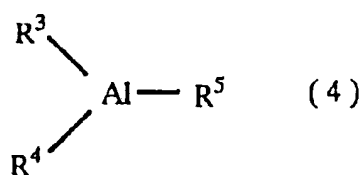
其中 R^1 代表选自含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基,含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基,含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基,和氢原子中的一个基团; R^2 代表通式(2)的基团,



其中 X 代表卤原子, n 代表 0 至 2 的整数,或为通式(3)的基团,



其中 Y 代表选自烷氧基,芳烷氧基,取代或未取代的氨基和烷硫基中的一个基团; P^1 和 P^2 各自独立地代表氢原子或氨基保护基团,排除 P^1 和 P^2 相同并且各自代表氢原子的情况,通式(4)为:



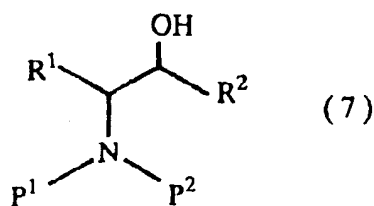
其中 R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地代表含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 或氢原子, 条件是 R^3 , R^4 和 R^5 中的至多一个基团代表氢原子, 通式(5)为:



- 5 其中 R^6 代表选自含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基, 和含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基中的一个基团, 通式(6)为:



- 10 其中 R^7 代表含 1-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲烷基, 或含 7-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲芳烷基, 通式(7)为:



其中 R^1 , R^2 , P^1 和 P^2 的定义如上。

附图的简要说明

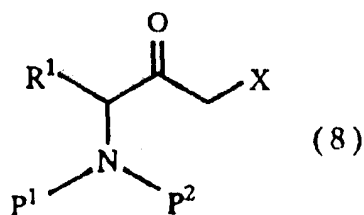
- 15 图 1 是说明参考例 2 获得的还原剂的 NMR 谱图。

本发明的详细描述

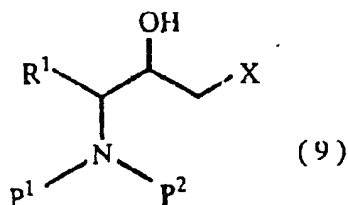
下面, 对本发明作详细描述。

- 20 采用本发明的还原 α -氨基酮类的方法, 可以从通式(1)的 α -氨基酮衍生物制得通式(7)的 α -氨基醇衍生物。

在本发明的实践中, 通式(1)的 α -氨基酮衍生物是通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物;



〔其中 X 代表卤原子；R¹ 代表含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基，含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基，含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基，或氢原子；P¹ 和 P² 各自独立地代表氢原子或氨基保护基团，排除 P¹ 和 P² 相同并且各自代表氢原子的情况〕，可以获得作为通式(7)的α-氨基醇衍生物的通式(9)的α-氨基卤代醇衍生物，



〔其中 X，R¹，P¹ 和 P² 的定义如上〕。

通式(7)的α-氨基醇衍生物和通式(9)的α-氨基卤代醇衍生物是可用作医药化合物中间体的化合物。

关于通式(1)的α-氨基酮衍生物和通式(8)的α-氨基卤代酮衍生物，R¹ 代表常规α-氨基酸如组成蛋白质结构的氨基酸的侧链，或为加工这种常规α-氨基酸而获得的α-氨基酸衍生物的侧链，这样它代表含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基，含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基，含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基，或氢原子。

在所述侧链上的取代基并不局限于任何特定的种类，但它包括如卤原子、烷氧基羰基、烷氧基、经过保护的氨基、氰基、硝基、亚磺酰基、磺酰基和烷硫基。在侧链中可以引入两个或多个这种取代基。

所述含 1-20 个碳原子的取代或未取代的烷基并不局限于任何特定的种类，但它包括如甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、羟甲基、巯基甲基、甲硫基甲基和苯硫基甲基。所述基团较好地包含 1-10 个碳原子。

所述含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基并不局限于任何特定的种类，但它包括如苄基、对羟基苄基、对甲氧基苄基和α-苯乙基。所述基团较好地包含 7-15 个碳原子。

所述含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基并不局限于任何特定的种类，但

它包括如苯基、萘基、对羟基苯基、对硝基苯基和对氯苯基。所述基团较好地包含 6-15 个碳原子。

关于通式(1)的 α -氨基酮衍生物， R^2 代表上述通式(2)的基团或上述通式(3)的基团。

5 关于通式(2)的基团，X 代表卤原子，n 代表 0 至 2 的整数。

所述卤原子并不局限于任何特定的种类，但它包括如氯原子、溴原子、碘原子和氟原子。较好的是氯原子。

通式(2)的基团并不局限于任何特定的种类，但它包括如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、碘甲
10 基、二碘甲基和三碘甲基。其中，氯甲基、二氯甲基和三氯甲基是较好的。

关于通式(3)的基团，Y 代表烷氧基、芳烷氧基、取代或未取代的氨基或烷硫基。

所述烷氧基并不局限于任何特定的种类，但它包括如甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。所述基团较好地包含 1-10 个碳原子。

15 所述芳烷氧基并不局限于任何特定的种类，但它包括如苄氧基和对硝基苄氧基。所述基团较好地包含 7-20 个碳原子。

所述取代或未取代的氨基并不局限于任何特定的种类，但它包括如氨基和二甲基氨基。

所述烷硫基并不局限于任何特定的种类，但它包括如甲硫基和苯硫基。

20 通式(3)的基团并不局限于任何特定的种类，但它包括如甲氧基羰基、乙氧基羰基、苄氧基羰基、叔丁氧基羰基和氨基甲酰基。其中，甲氧基羰基和乙氧基羰基是较好的。关于通式(1)的 α -氨基酮衍生物和通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物， P^1 和 P^2 各自独立地代表氢原子或氨基保护基团，排除 P^1 和 P^2 相同并且各自代表氢原子的情况。

25 所述氨基保护基团并不局限于任何特定的种类，只要它在还原反应中具有保护的作用即可。作为例子，可以述及的有 Theodora W. Green 在“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”，第 2 版，John Wiley & Sons，1990，pp. 309-384 中所述的那些保护基团，例如乙氧基羰基、甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、乙酰基、甲苯磺酰基和苯甲酰基。保护基团还包括这样
30 的情况，即氨基保护基团在分子内形成噁唑啉酮(oxazolinone)或噁唑啉二酮(oxazolidinone)环。(3S)-四氢呋喃氧基羰基、3-羟基-2-甲基苯甲酰基和类似的基团也在保护基团的选择范围内。

关于通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物, X代表卤原子。

所述卤原子并不局限于任何特定的种类, 但它包括如氯原子、溴原子、碘原子和氟原子。其中, 氯原子是较好的。

通式(1)的 α -氨基酮衍生物并不局限于任何特定的种类, 但它包括如 1(S)-苄基-2-氧代-3,3-二氯丙基氨基甲酸叔丁酯、1(R)-苄基-2-氧代-3,3-二氯丙基氨基甲酸叔丁酯、1(S)-苄基-2-氧代-3,3,3-三氯丙基氨基甲酸叔丁酯、1(R)-苄基-2-氧代-3,3,3-三氯丙基氨基甲酸叔丁酯、3(S)-(N-苄氧基羰基氨基)-2-氧代-4-苯基丁酸甲酯和 3(R)-(N-苄氧基羰基氨基)-2-氧代-4-苯基丁酸甲酯。

通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物并不局限于任何特定的种类, 但它包括如光学活性的(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸四氢呋喃-3(S)-基酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸四氢呋喃-3(S)-基酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸苄酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸甲酯、(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、(R)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸乙酯、N-{(1R)-3-氯-2-氧代-1-[(phenylsulfanyl)甲基]丙基}-3-羟基-2-甲基苯甲酰胺和 N-{(1S)-3-氯-2-氧代-1-[(phenylsulfanyl)甲基]丙基}-3-羟基-2-甲基苯甲酰胺。

关于通式(4)的有机铝化合物, R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地代表含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 或氢原子, 条件是 R^3 , R^4 和 R^5 中的至多一个基团代表氢原子。

所述含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基并不局限于任何特定的种类, 但它包括如甲基、乙基、正丙基、异丙基和异丁基。其中, 乙基和异丁基是较好的。

通式(4)的有机铝化合物并不局限于任何特定的种类, 但它包括如氢化二异丁基铝、三异丁基铝和三乙基铝。其中, 氢化二异丁基铝和三异丁基铝是较好的。

关于通式(5)的磺酸衍生物, R^6 代表含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基, 含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基, 或含 6-20 个碳原子的取代或未

取代的芳基。

所述含 1-10 个碳原子的取代或未取代的烷基并不局限于任何特定的种类,但它包括如甲基、乙基、异丙基、正丁基和三氯甲基。其中,甲基是较好的。

所述含 7-20 个碳原子的取代或未取代的芳烷基并不局限于任何特定的种类,但它包括如苄基和 3-苯基-1-丙基。所述基团较好地包含 7-15 个碳原子。

所述含 6-20 个碳原子的取代或未取代的芳基并不局限于任何特定的种类,但它包括如苯基、对甲基苯基、对硝基苯基、间氯苯基和萘基。所述基团较好地包含 6-15 个碳原子。

通式(5)的磺酸衍生物并不局限于任何特定的种类,但它包括如甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸和樟脑磺酸。其中,甲磺酸是较好的。

关于通式(6)的醇化合物, R^7 代表含 1-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲烷基,或含 7-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲芳烷基。

所述含 1-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲烷基并不局限于任何特定的种类,但它包括如甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环己基和 2,4-二甲基-3-戊基。所述基团较好地包含 1-10 个碳原子,并且异丙基和仲丁基更好。

所述含 7-20 个碳原子的取代或未取代的伯或仲芳烷基并不局限于任何特定的种类,但它包括如二苯甲基、苄基、苯基丙基、 α -苯基乙基和对甲氧基苄基。所述基团较好地包含 7-15 个碳原子,并且二苯甲基更好。

通式(6)的醇化合物并不局限于任何特定的种类,但它包括如异丙醇、二苯基甲醇、仲丁醇和环己醇。其中,异丙醇和二苯基甲醇较好。

本发明所用的还原剂可通过将通式(4)的有机铝化合物与通式(5)的磺酸衍生物和通式(6)的醇化合物反应制得。

所述还原剂具有非常高的还原活性,并且可以在不需要加热或冷至极低温度的温和条件下以非常高的立体选择性将 α -氨基酮衍生物或 α -氨基卤代酮衍生物转变成羟基化合物如 α -氨基卤代醇或 α -氨基羟基酯。

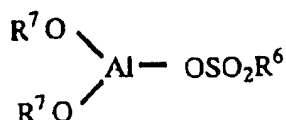
可对待还原的通式(1)的羰基化合物,所选择的通式(4)的有机铝化合物,所选择的通式(5)的磺酸衍生物,所选择的通式(6)的醇化合物,制备还原剂的温度和制备还原剂的步骤来适当地选择通式(4)的有机铝化合物的加入量,通式(5)的磺酸衍生物的加入量和通式(6)的醇化合物的加入量。然而,较好的是如下所述的以当量为基准计的那些加入量。

这样,以通式(1)的羰基化合物为基准计,通式(4)的有机铝化合物的用量较好为 0.5-2 摩尔当量。

以通式(4)的有机铝化合物为基准计, 通式(5)的磺酸衍生物的用量较好为 1-1.5 摩尔当量, 更好为 1-1.2 摩尔当量。

以通式(4)的有机铝化合物为基准计, 通式(6)的醇化物的用量较好为 2-4 摩尔当量, 更好为 2-2.4 摩尔当量。

- 5 在本发明的还原方法中, 估计上述还原剂具有下式这种基本结构的可能性是高的。



在上式中, R^6 和 R^7 的定义如上。

- 10 形成具有有机铝化合物的缔合度(degree of association)不大于 3 的活性还原物种可能是使本发明制得的还原剂显示出高还原活性的因素之一。

本发明还原 α -氨基酮类的方法例如可按下述方式进行。还原剂可经下述方法制得, 首先将通式(4)的有机铝化合物与通式(5)的磺酸衍生物在溶剂如甲苯、苯或二甲苯中在-20 °C 至 30 °C, 较好为-10 °C 至 25 °C 的温度下混合, 然后加入二苯基甲醇作为通式(6)的醇化合物, 随后再搅拌。

- 15 接着, 将通式(1)的 α -氨基酮衍生物加入反应体系中, 搅拌混合物以进行通式(1)的 α -氨基酮衍生物的还原反应。并不一定要将上述化合物的加入顺序限制为上述的顺序, 但除非破坏本发明的目的, 该顺序可以变化。反应温度较好为-20 °C 至 30 °C, 更好为-10 °C 至 25 °C。

- 20 通式(1)的 α -氨基酮衍生物作为起始物料可由各种方法合成。例如, 通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物一般可通过将 α -氨基酸衍生物如 α -氨基酸酯与诸如 α -氯乙酸烯醇镁(α -chloroacetic acid magnesium enolate)(WO 96/23756)反应制得。

按本发明, 在不需要极低温度或高温的温和条件下可以还原 α -氨基酮衍生物, 并且可以通过适当地选择氨基保护基团, 或通过选择通式(5)的磺酸与通式(6)的醇化物的组合可以达到非常高的立体选择性。

- 25 考虑到还原反应的立体选择性, 对所述氨基保护基团进行选择。通过使用烷氧基羰基如甲氧基羰基、叔丁氧基羰基或乙氧基羰基或芳烷氧基羰基如苄氧基羰基作为氨基保护基团, 可以使还原反应以朝着赤型的高度选择性进行。

- 30 这样, 例如使用甲磺酸作为通式(5)的磺酸, 二苯基甲醇作为通式(6)的醇化合物, 可以以不小于 97 % 的非常高的非对映异构体过量(d. e.)来还原(S)-(1-苄基-3-氯-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯。

而且, 通过采用二苯基甲醇和诸如(S)-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-4-苯基丁酸甲酯之类的 α -氨基酮酯衍生物, 可以以高的赤型选择性获得相应的光学活性的 α -羟基酯。

这样, 可以从通式(1)的 α -氨基酮衍生物以赤型异构体形式的立体选择性获得通式(7)的 α -氨基醇衍生物。当通式(1)的 α -氨基酮衍生物是通式(8)的 α -氨基卤代酮衍生物时, 可以立体选择性地获得作为通式(7)的 α -氨基醇衍生物的通式(9)的 α -氨基卤代醇衍生物的赤型异构体。

所有这些化合物都可以用作 HIV 蛋白酶抑制剂的中间体(日本 Kokai Publication Hei-8-99959; 日本 Kokai Publication Hei-5-170722)。

10

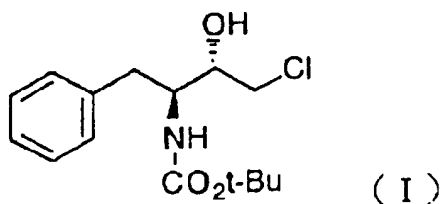
实施本发明的最佳方式

下述实施例进一步详细地说明本发明。然而, 它们决不限本发明的范围。

实施例 1

15

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)



在 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(12.7 ml; 12.1 mmol)中加入 1.277 g(13.29 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 2 小时。然后, 加入 1.566 g(26.06 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 1 小时。

20

在这样制得的还原剂中加入 2.99 g(10.04 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯溶于 13.9 ml 甲苯加上 5.6 ml 四氢呋喃的溶液, 在 25 °C 时搅拌混合物 4 小时。用 10 % 的硫酸水解, 用乙酸乙酯萃取, 干燥并浓缩, 获得 3.13 g 白色晶体。

所得的晶体经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

25

HPLC 分析条件:

柱: YMC-ODS A-303, 4.6 × 250 mm

流动相: CH₃CN/H₂O=45/55

流动速度: 1.0 ml/min

温度: 30 °C

保留时间: (1S, 2S)型-17 分钟; (1S, 2R)型-21 分钟.

晶体在上述条件下的分析给出下述结果.

5 [1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 2.829 g(9.44 mmol); 产率 94.0 %.

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 0.059 g(0.20 mmol); 产率 2.0 %.

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=98.0/2.0

10 实施例 2

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)

用 6 ml 甲苯稀释 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(1.05 ml; 1.0 mmol), 然后加入 100 mg(1.04 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 30 分钟. 然后, 加入 393 mg(2.13 mmol)二苯基甲醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟.

15 在这样制得的还原剂中加入 298 mg(1.0 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时. 用 1N 的盐酸水解, 用乙酸乙酯萃取, 干燥并浓缩, 获得 300 mg 白色晶体.

所得的晶体在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性.

20 晶体的分析给出下述结果.

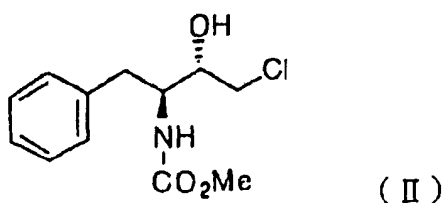
[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 278 mg(0.927 mmol); 产率 92.6 %.

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 3.1 mg(0.01 mmol); 产率 1.0 %.

25 选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=98.9/1.1

实施例 3

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸甲酯(II)



用 15 ml 甲苯稀释 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(2.6 ml; 2.47 mmol), 然后加入 250 mg(2.60 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后, 加入 317 mg(5.27 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟。

5 在这样制得的还原剂中加入 620 mg(2.43 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸甲酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时。用 1N 的盐酸水解, 用乙酸乙酯萃取, 干燥并浓缩, 获得 631 mg 白色晶体。

所得的晶体在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

晶体的分析给出下述结果。

10 [1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸甲酯: 580 mg(2.27 mmol); 产率 93.6 %.

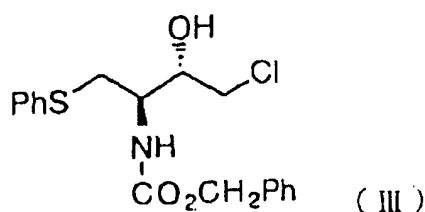
[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸甲酯: 22 mg(0.08 mmol); 产率 3.5 %.

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=96.4/3.6

15

实施例 4

制备[1(R)-苯硫基甲基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸苄酯(III)



20 用 15 ml 甲苯稀释 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(2.6 ml; 2.47 mmol), 然后加入 242 mg(2.52 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后, 加入 296 mg(4.93 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟。

在这样制得的还原剂中加入 662 mg(2.42 mmol)[1(R)-苯硫基甲基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸苄酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时。用 1N 的盐酸水解, 用乙酸乙酯萃取, 干燥并浓缩, 获得 784 mg 淡黄色晶体。

25 所得的晶体在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

晶体的分析给出下述结果。

[1(R)-苯硫基甲基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸苄酯: 625 mg(2.27 mmol);

产率 93.7 %.

[1(R)-苄硫基甲基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸苄酯: 26 mg(0.09 mmol);
产率 3.9 %.

选择性: (1R, 2S)型/(1R, 2R)型=96.0/4.0

5

实施例 5

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)

用 6 ml 甲苯稀释 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(1.05 ml; 1.0 mmol), 然后加入 101 mg(1.05 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 30 分钟. 然后, 加入 124
10 mg(2.07 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟.

在这样制得的还原剂中加入 298 mg(1.0 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时. 在用 1N 的盐酸水解后, 用乙酸乙酯萃取反应混合物.

所得的溶液在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和
15 选择性.

溶液的分析给出下述结果.

[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 290 mg(0.967 mmol); 产率
96.8 %.

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 5.5 mg(0.02 mmol); 产率
20 1.8 %.

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=98.1/1.9

实施例 6

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)

用 6 ml 甲苯稀释 0.95 M 的三异丁基铝的己烷溶液(1.05 ml; 1.0 mmol), 然后加入 202 mg(1.06 mmol)对甲苯磺酸水合物, 在室温下搅拌混合物 30 分钟. 然后,
25 加入 135 mg(2.25 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟.

在这样制得的还原剂中加入 299 mg(1.0 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时. 在用 1N 的盐酸水解后, 用乙酸
30 乙酯萃取反应混合物.

所得的溶液在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和
选择性.

溶液的分析给出下述结果。

[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 208 mg(0.69 mmol); 产率 68.9 %.

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 12.1 mg(0.04 mmol); 产率 4.0 %.

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=94.5/5.5

实施例 7

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)

10 用 6 ml 甲苯稀释 1.01 M 的氢化二异丁基铝的甲苯溶液(1.0 ml; 1.01 mmol), 然后加入 97.2 mg(1.01 mmol)甲磺酸, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后, 加入 125 mg(2.08 mmol)异丙醇, 搅拌所得的混合物 30 分钟。

在这样制得的还原剂中加入 301 mg(1.01 mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小时。在用 1N 的盐酸水解后, 用乙 15 酸乙酯萃取反应混合物。

所得的溶液在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

溶液的分析给出下述结果。

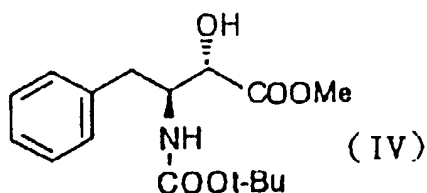
[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 289 mg(0.96 mmol); 产率 20 95.4 %.

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 5.9 mg(0.02 mmol); 产率 1.9 %.

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=98.0/2.0

25 实施例 8

制备(2S, 3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯(IV)



用 1 ml 甲苯稀释 1.01 M 的氢化二异丁基铝的甲苯溶液(0.5 ml; 0.5 mmol), 在冰中冷却稀释液, 然后加入 50.8 mg(0.52 mmol)甲磺酸, 搅拌混合物 30 分钟。然

后, 加入 295 mg(1.56 mmol)二苯基甲醇, 在使混合物回至室温后, 搅拌混合物 30 分钟。

在这样制得的还原剂中加入 81.0 mg(0.26 mmol)(3S)-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代-4-苯基丁酸甲酯, 在室温下搅拌混合物 5 小时。在用 1N 的盐酸水解后,

5 用乙酸乙酯萃取反应混合物。

所得的溶液在实施例 1 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

溶液的分析给出下述结果。

(2S, 3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯: 53.3 mg(0.17
10 mmol); 产率 66.3 %。

(2R, 3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯: 3.4 mg(0.01
mmol); 产率 4.2 %。

选择性: (2S, 3S)型/(2R, 3S)型=94.0/6.0

15 参考例 1

制备[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯(I)

用 6 ml 甲苯稀释三异丙氧基铝(200 mg, 0.98 mmol)。在其中加入 285 mg(0.96
mmol)[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯, 在 25 °C 时搅拌混合物 16 小
时。在用 1N 的盐酸水解后, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。所得的溶液在实施例 1
20 所用的同样条件下经 HPLC 定量分析, 并计算产率和选择性。

溶液的分析给出下述结果。

[1(S)-苄基-2(S)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 17 mg(0.06 mmol); 产率
6.0 %。

[1(S)-苄基-2(R)-羟基-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 1.2 mg(0.004 mmol); 产率
25 0.4 %。

[1(S)-苄基-2-氧代-3-氯丙基]氨基甲酸叔丁酯: 246 mg(0.83 mmol); 回收率
86.3 %

选择性: (1S, 2S)型/(1S, 2R)型=93.4/6.6

30 参考例 2

在减压下浓缩氢化三异丁基铝(1M 的己烷溶液: 1 ml, 1mmol)。在用氩气替
代后, 用 2 ml 氩代的甲苯稀释浓缩液, 再加入 0.064 ml(1 mmol)甲磺酸。40 分钟

后, 加入 0.23 ml(3 mmol)异丙醇, 获得还原剂。1 小时过后, 对该还原剂进行 $^1\text{H-NMR}$ 光谱测定分析, 从而获得图 1 所示的图。

本发明的效果

- 5 具有上述组成的本发明可以在温和的条件下由氨基卤代酮衍生物以高的立体选择性制成有用医药化合物的中间体氨基卤代醇衍生物。

图 1

