



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103936564 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 23

(21) 申请号 201410121622. X

(22) 申请日 2014. 03. 28

(71) 申请人 济南康和医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新区颖秀路
2766 号 8 层济南康和医药科技有限公
司

(72) 发明人 张颖 刘元鑫 刘鹏 孙丽梦
李洪爽 孙健 王学斌 曲延伟
朱玉正 杨延昆

(51) Int. Cl.

C07C 43/178(2006. 01)

C07C 41/26(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

泊沙康唑中间体 (2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇
的制备方法

(57) 摘要

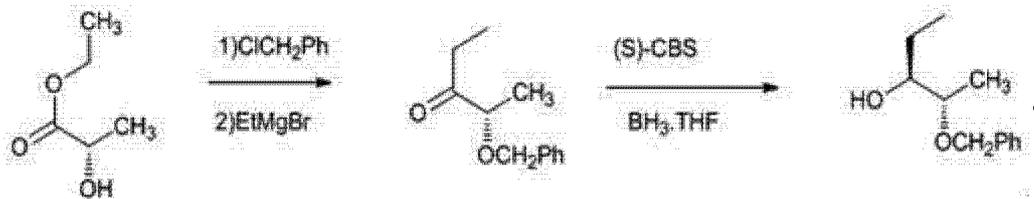
本发明涉及一种泊沙康唑中间体 (2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇的制备方法, 采用来源广泛, 价格低廉的 S- 乳酸乙酯为起始原料, 直接用苄基氯保护 S- 乳酸乙酯的羟基后, 进行格式反应即可得到 (2S)-2- 苄氧基 -3- 戊酮, 减少了反应步骤, 提高了收率, 可有效节约成本; 然后在手性催化剂下直接用 BH_3 进行手性还原得到 (2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇。本发明原料成本低, 环保, 污染小, 起始原料 S- 乳酸乙酯来源广泛, 价格低廉; 产品光学选择性强, 产品 ee 值大于 99%; 纯度大于 99%, 产品中杂质少, 无需精制可以直接使用; 反应条件比较温和; 收率高, 极大的降低了成本。

1. 一种泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将 S-乳酸乙酯先在相转移催化剂的催化下与苄基氯、碱、溶剂 A 在 $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 反应 20h \sim 48h,反应完毕过滤减压蒸除溶剂;剩余物滴加到冷却到 $-30^{\circ}\text{C} \sim$ 室温的乙基溴化镁的 THF 的溶液中,并在此温度保温反应 5h \sim 10h,进行萃灭反应,后处理得到(2S)-2-苄氧基-3-戊酮;

(2) 氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入手性催化剂室温搅拌反应,控温 -10°C 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮的溶剂 B 溶液和 BH_3/THF ,再搅拌反应完全后,加入甲醇盐酸溶液淬灭反应;减压蒸干后往剩余物中加入乙酸乙酯搅拌过滤,滤液后处理得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇;

本发明的合成路线如下:



2. 根据权利要求 1 所述的泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述的 S-乳酸乙酯、苄基氯、碱的摩尔比为 $1:(0.9 \sim 1):(1.5 \sim 2)$;所述相转移催化剂为聚醚、环状冠醚类、季铵盐、叔胺、季铵碱、季膦盐;所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮与相转移催化剂的摩尔比为 $1:(0.01 \sim 1)$;所述溶剂 A 为是甲苯、THF 和 DMF 中的一种或 THF 与 DMF 的混合液;所述的碱为是氢氧化钠粉末、碳酸钾、氯化钠、氢氧化钾粉末中的一种。

3. 根据权利要求 2 所述的泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵(TEBA)、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵(TBAB)、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、十四烷基三甲基氯化铵一种或多种混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述手性催化剂为(S)-CBS、(S)-2-甲基-CBS、(S)-2-乙基-CBS、(S)-2-异丙基-CBS;所述溶剂 B 为四氢呋喃、乙腈、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚中的一种或两种混合;所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮和手性催化剂的摩尔比为 $1:(0.1 \sim 10)$;所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮和 BH_3 的摩尔比为 $1:(1 \sim 20)$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述手性催化剂为(S)-CBS 或(S)-2-甲基-CBS;所述溶剂 B 为四氢呋喃。

泊沙康唑中间体(2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成领域,具体涉及一种用于合成泊沙康唑的中间体(2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇的制备方法。

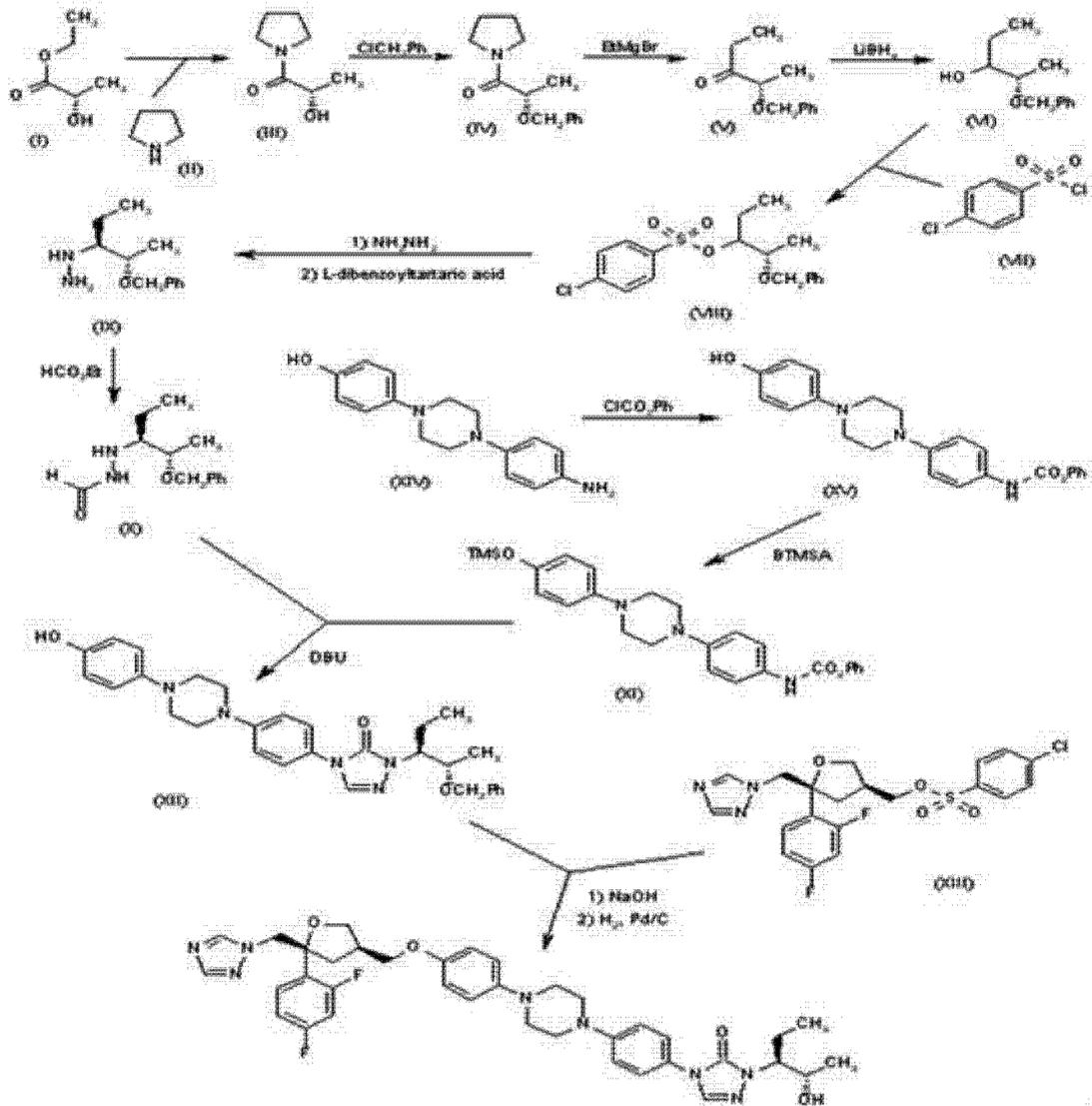
技术背景

[0002] 泊沙康唑(posaconazole, 商品名为 Noxafil, CAS 登记号 171228-49-2, 化学名称:4-[4-[4-[4-[(3R, 5R)-5-(2, 4- 二氟苯基)-5-(1, 2, 4- 三唑-1-基甲基)氧杂戊环-3-基]甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]苯基]-2-[(2S, 3S)-2-羟基戊-3-基]-1, 2, 4-三唑-3-酮)是 Schering-Plough 制药有限公司研发的第三代抗真菌药,2005年12月在德国首次上市,2006年3月在英国上市,2006年9月18日,获得FDA已经批准。泊沙康唑抗菌谱广,对于念珠菌属、荚膜组织胞浆菌、塞多孢子菌、双极菌接合菌、镰刀菌、酵母菌。包括耐氟康唑的非白色念珠菌株、新型隐球菌和曲霉菌都有强大的抑制活性;尤其是对比较罕见、但威胁生命的真菌疾病(接合菌病、镰刀菌病和球孢子菌病等)也有效。

[0003] 泊沙康唑是一个具有4个手性中心的小分子化合物,现有技术条件下的合成方法都是采用的汇聚式合成方法。(2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇是一种制备泊沙康唑的中间体,现有文献报道的(2S, 3R)-2- 苄氧基 -3- 戊醇的制备方法,均是先形成一对非对应异构体,然后在手性助剂的作用下进行拆分。由于第二个手性中心的形成,没有光学选择性,因此至少有一半的不需要的异构体产生,导致收率低,生产成本大大增加。

[0004] WO 9633178 公开了一种形成第二个手性中心的方法,是通过将羰基加成还原的方式得到一对非对应异构体,羟基保护以后再进行手性拆分。产率非常低。

Synthesis of SCH-56592



[0005] US 5661151 公开了另一种形成第二个手性中心的方法,是通过格式试剂的加成得到,但常规的格式加成,没有光学选择性,现有研究文献报道有多种手性试剂可以与格式试剂一起进行手性加成,比如手性酒石酸衍生物,手性二胺试剂,手性联二萘酚试剂等等,这些手性试剂都非常贵重,不容易得到,而且在现有技术条件下,不容易实现放大生产。

[0006] 手性催化诱导对格式反应进行不对称加成,在现有的技术条件下,一般通过以下两种途径:

(1) 通过使用化学计量或者大于化学计量的手性诱导剂,如 TADDOL-Ti、手性二胺等。

[0007] (2) 在较低的温度下 (-78°C 或 -30°C) 把 RMgBr 完全转化成烷基钛、烷基锌或其他的烷基金属等活性比较弱的烷基金属试剂。

[0008] 以上两种途径都可以实现格式试剂对酮的高选择性不对称加成,但是,也具有显著的缺点。第一条途径需要的手性诱导剂不容易得到,因此价格相当昂贵,其来源成了最大的缺陷;第二条途径需要与格式试剂等量或者大于格式试剂剂量的金属化合物与格式试剂进行金属交换,操作相当繁琐,难以控制,并且原子经济性较差。

[0009] 泊沙康唑是一种规格较大的药品,其原料药成本占整个生产成本的比例,而价格

高昂的中间体势必不利于泊沙康唑原料药的生产成本,因此,有必要选择一种可以实施的不对称加成方法,来降低产品的成本,提高其经济价值。

发明内容

[0010] 本发明的目的是针对现有技术的不足,提供一种绿色的,安全的,低成本的,适合工业化生产的泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法。

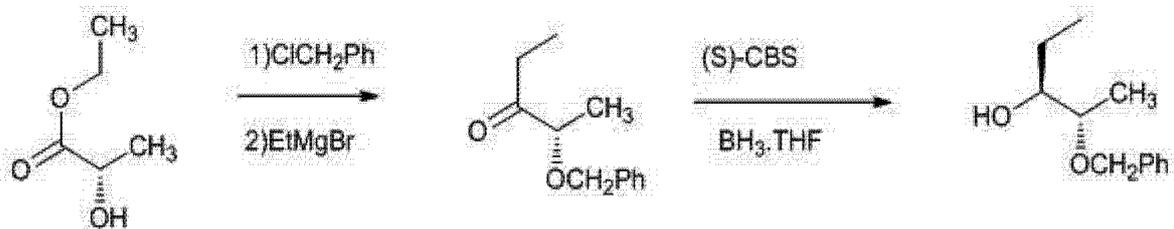
[0011] 本发明的目的可以通过以下的技术方案来实现:

一种泊沙康唑中间体(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将 S-乳酸乙酯先在相转移催化剂的催化下与苄基氯、碱、溶剂 A 在 $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 反应 20h \sim 48h,反应完毕过滤减压蒸除溶剂;剩余物滴加到冷却到 $-30^{\circ}\text{C} \sim$ 室温的乙基溴化镁的 THF 的溶液中,并在此温度保温反应 5h \sim 10h,进行萃灭反应,后处理得到(2S)-2-苄氧基-3-戊酮;其中化合物(2S)-2-苄氧基-3-戊酮的收率 78% \sim 80%,纯度大于 99%。

[0012] (2) 氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入手性催化剂室温搅拌反应,控温 -10°C 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮的溶剂 B 溶液和 BH_3/THF ,再搅拌反应完全后,加入甲醇盐酸溶液淬灭反应;减压蒸干后往剩余物中加入乙酸乙酯搅拌过滤,滤液后处理得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇;其中(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的收率:70% \sim 90%,纯度大于 99%,ee 值大于 99%。

[0013] 本发明的合成路线如下:



步骤(1)中,所述的 S-乳酸乙酯、苄基氯、碱的摩尔比为 1:(0.9 \sim 1):(1.5 \sim 2);所述相转移催化剂为聚醚、环状冠醚类、季铵盐、叔胺、季铵碱、季膦盐;所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮与相转移催化剂的摩尔比为 1:(0.01 \sim 1);所述溶剂 A 为是甲苯、THF 和 DMF 中的一种或 THF 与 DMF 的混合液;所述碱为是氢氧化钠粉末、碳酸钾、氯化钠、氢氧化钾粉末中的一种。

[0014] 进一步优选的,步骤(1)中,所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵(TEBA)、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵(TBAB)、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、十四烷基三甲基氯化铵一种或多种混合物。

[0015] 步骤(2)中,所述手性催化剂为(S)-CBS、(S)-2-甲基-CBS、(S)-2-乙基-CBS、(S)-2-异丙基-CBS中的一种或几种混合物;所述溶剂 B 为四氢呋喃、乙腈、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚中的一种或两种混合物;所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮和手性催化剂的摩尔比为 1:(0.1 \sim 10);所述(2S)-2-苄氧基-3-戊酮和 BH_3 的摩尔比为 1:(1 \sim 20)。

[0016] 进一步优选的,步骤(2)中,所述手性催化剂为(S)-CBS 或(S)-2-甲基-CBS;所述溶剂 B 为四氢呋喃。

[0017] 本发明以 S-乳酸乙酯为起始原料合成(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇,起始原料 S-乳酸乙酯来源广泛,价格低廉,每公斤的价格约 25 元/kg(吨位价),并且 S-乳酸乙酯已含有一个手性中心,在此基础上,我们只需要再构建另一个手性中心即可。

[0018] 本发明不需要像专利 WO 9633178 中提到的合成路线使 S-乳酸乙酯先与四氢吡咯反应得到酰胺,然后苄基保护羟基后再进行格式反应得到(2S)-2-苄氧基-3-戊酮;而是直接用苄基氯保护 S-乳酸乙酯的羟基后,进行格式反应即可得到(2S)-2-苄氧基-3-戊酮,减少了反应步骤,提高了收率,可有效节约成本。

[0019] 专利 WO 9633178 在构建第二个手性中心时直接用硼氢化锂还原得到的产物没有光学选择性,需要再用手性助剂如 L-二苯甲酰酒石酸等进行拆分。而拆分收率通常较低,不利于工业化生产。本发明在手性手性催化剂的催化下直接用 BH_3 进行手性还原一步得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇,不经过手性拆分,大大提高了产率,可进行规模化生产。

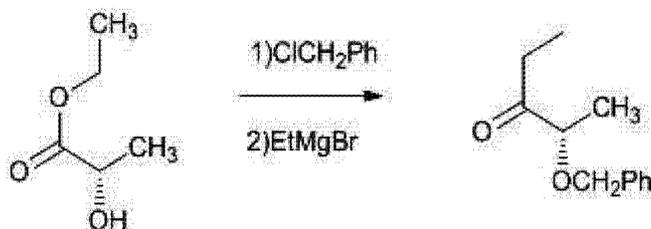
[0020] 本发明的较现有技术的改进创新如下:

- (1) 原料成本低,环保,污染小,起始原料 S-乳酸乙酯来源广泛,价格低廉;
- (2) 光学选择性强,产品 ee 值高(ee 值大于 99%);纯度大于 99%,产品中杂质少,无需精制可以直接使用;
- (3) 反应条件比较温和;
- (4) 收率高,极大的降低了成本。

具体实施方式

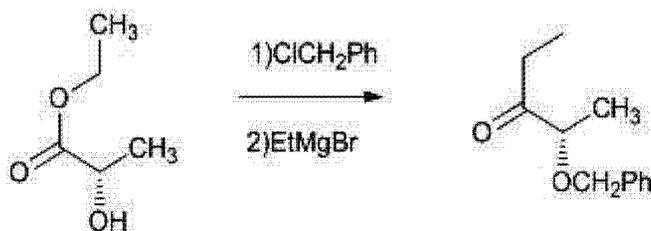
[0021] 下面用具体实施例对本发明进行详细说明,但不限于此。

[0022] 实施例 1:(2S)-2-苄氧基-3-戊酮的制备



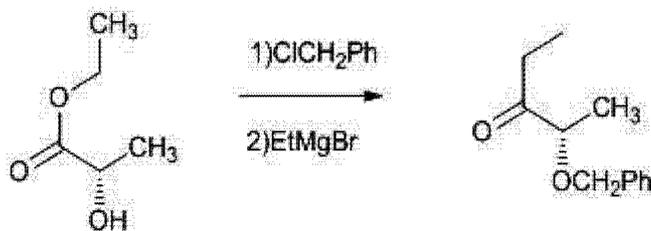
反应瓶中加入氢氧化钠粉末 8g (0.2mol), 甲苯 118ml, 搅拌下加入 1.5g 四丁基碘化铵, 然后控温 $10^{\circ}C$ 以下滴加 S-乳酸乙酯 11.8g (0.1mol), 滴毕, 继续保温搅拌 20min。控温 $10^{\circ}C$ 以下滴加苄基氯 12.6g (0.1mol), 滴毕, 控温 $0^{\circ}C \sim 10^{\circ}C$ 搅拌反应约 30h。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物滴加到预先制备好并冷却到 $-10^{\circ}C$ 以下的乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 110ml) 保持温度在 $-10^{\circ}C \sim -5^{\circ}C$, 约 0.5h 滴加完毕, 继续维持此温度反应 6 小时, 停止反应, 用饱和氯化铵萃灭反应, 用乙酸乙酯提取, 有机相分别用盐水和水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 15.4g, 收率: 80%, 纯度: 99.5%。

[0023] 实施例 2:(2S)-2-苄氧基-3-戊酮的制备



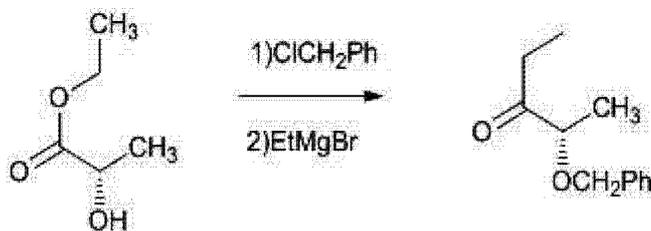
反应瓶中加入氢氧化钠粉末 8g (0.2mol), 甲苯 118ml, 搅拌下加入 1.5g 四丁基溴化铵, 然后控温 10℃ 以下滴加 S- 乳酸乙酯 11.8g (0.1mol), 滴毕, 继续保温搅拌 20min。控温 10℃ 以下滴加苄基氯 11.3g (0.09mol), 滴毕, 控温 0℃ ~ 10℃ 搅拌反应约 30h。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物滴加到预先制备好并冷却到 -10℃ 以下的乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 110ml) 保持温度在 -10℃ ~ -5℃, 约 0.5h 滴加完毕, 继续维持此温度反应 10 小时, 停止反应, 用饱和氯化铵淬灭反应, 用乙酸乙酯提取, 有机相分别用盐水和水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得 (2S)-2- 苄氧基 -3- 戊酮 15.1g, 收率 :78.2%, 纯度 :99.2%。

[0024] 实施例 3 : (2S)-2- 苄氧基 -3- 戊酮的制备



反应瓶中加入氯化钠 3.6g (0.15mol), 四氢呋喃 50ml, DMF 25ml, 冰浴搅拌下滴加 S- 乳酸乙酯 11.8g (0.1mol), 滴毕, 继续保温搅拌 30min。控温 10℃ 以下滴加苄基氯 12.6g (0.1mol), 滴毕, 控温 0℃ ~ 10℃ 搅拌反应约 20h。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物滴加到预先制备好并冷却到 -10℃ 以下的乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 110ml) 保持温度在 -10℃ ~ -5℃, 约 0.5h 滴加完毕, 继续维持此温度反应 6 小时, 停止反应, 用饱和氯化铵淬灭反应, 用乙酸乙酯提取, 有机相分别用盐水和水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得 (2S)-2- 苄氧基 -3- 戊酮 15.2g, 收率 :78.8%, 纯度 :99.1%。

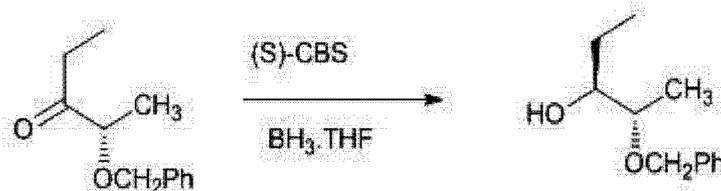
[0025] 实施例 4 : (2S)-2- 苄氧基 -3- 戊酮的制备



反应瓶中加入氯化钠 3.6g (0.15mol), 四氢呋喃 50ml, DMF 25ml, 冰浴搅拌下滴加 S- 乳酸乙酯 11.8g (0.1mol), 滴毕, 继续保温搅拌 30min。控温 10℃ 以下滴加苄基氯 11.3g (0.09mol), 滴毕, 控温 0℃ ~ 10℃ 搅拌反应约 48h。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物滴加到预先制备好并冷却到 -10℃ 以下的乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 110ml) 保持温度在 -10℃ ~ -5℃, 约 0.5h 滴加完毕, 继续维持此温度反应 5 小时, 停止反应, 用饱和氯化铵淬灭反应, 用乙酸乙酯提取, 有机相分别用盐水和水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩,

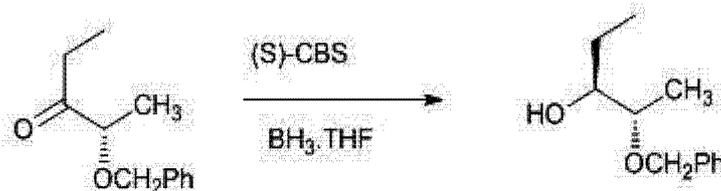
得(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 14.9g, 收率:77.2%, 纯度:99.4%。

[0026] 实施例 5:(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备



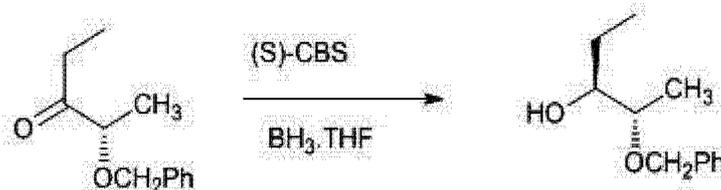
氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入 40mL1mol/L (S)-CBS 四氢呋喃溶液 (0.04mol), 室温搅拌 15 分钟。控温 -10°C 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 15.4g (0.08mol) 的四氢呋喃溶液 40mL 和 BH_3/THF (50mL, 0.2mol), 约 30 分钟加完,再搅拌 30 分钟, TLC 检测。待反应完全,加入甲醇 20mL, 搅拌 5min, 再加入 1mol/L 的 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液至 $\text{pH}=5-6$, 搅拌 30 分钟。减压蒸干, 往剩余物中加入 100mL 乙酸乙酯搅拌 30min。过滤, 滤液依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇 10.6g, 收率:68%, 纯度:99.1%, ee 值:99.2%。

[0027] 实施例 6:(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备



氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入 80mL1mol/L (S)-CBS 四氢呋喃溶液 (0.08mol), 室温搅拌 15 分钟。控温 -10°C 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 15.4g (0.08mol) 的四氢呋喃溶液 40mL 和 BH_3/THF (200mL, 0.8mol), 约 30 分钟加完,再搅拌 30 分钟, TLC 检测。待反应完全,加入甲醇 20mL, 搅拌 5min, 再加入 1mol/L 的 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液至 $\text{pH}=5-6$, 搅拌 30 分钟。减压蒸干, 往剩余物中加入 100mL 乙酸乙酯搅拌 30min。过滤, 滤液依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇 11.6g, 收率:75%, 纯度:99.3%, ee 值:99.5%。

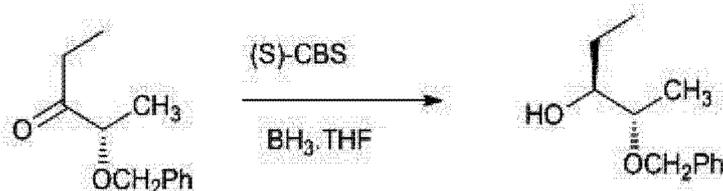
[0028] 实施例 7:(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备



氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入 40mL1mol/L (S)-2-甲基-CBS 四氢呋喃溶液 (0.04mol), 室温搅拌 15 分钟。控温 -10°C 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 15.4g (0.08mol) 的四氢呋喃溶液 40mL 和 BH_3/THF (50mL, 0.2mol), 约 30 分钟加完,再搅拌 30 分钟, TLC 检测。待反应完全,加入甲醇 20mL, 搅拌 5min, 再加入 1mol/L 的 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液至 $\text{pH}=5-6$, 搅拌 30 分钟。减压蒸干, 往剩余物中加入 100mL 乙酸乙酯搅拌 30min。过滤, 滤液

依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇 10.9g,收率:70%,纯度:99.4%,ee值:99.3%。

[0029] 实施例 8:(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇的制备



氮气保护下,往干燥的反应瓶中加入 160mL1mol/L (S)-2-甲基-CBS 四氢呋喃溶液 (0.16mol),室温搅拌 15 分钟。控温 -10℃ 以下同时滴加(2S)-2-苄氧基-3-戊酮 15.4g (0.08mol) 的四氢呋喃溶液 40mL 和 BH₃/THF (250ml, 1.2mol), 约 30 分钟加完,再搅拌 30 分钟, TLC 检测。待反应完全,加入甲醇 20mL,搅拌 5min,再加入 1mol/L 的 HCl/CH₃OH 溶液至 pH=5-6,搅拌 30 分钟。减压蒸干,往剩余物中加入 100ml 乙酸乙酯搅拌 30min。过滤,滤液依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到(2S,3R)-2-苄氧基-3-戊醇 12.1g,收率:78%,纯度:99.3%,ee值:99.2%。