

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/04

C07H 17/06

/(C07D417/04,277:04,
239:36)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310108678.3

[43] 公开日 2005 年 5 月 25 日

[11] 公开号 CN 1618795A

[22] 申请日 2003.11.18

[21] 申请号 200310108678.3

[71] 申请人 博瑞生物医药技术(苏州)有限公司

地址 215011 江苏省苏州市高新技术产业开发区滨河路 233 号

[72] 发明人 袁建栋

权利要求书 2 页 说明书 29 页

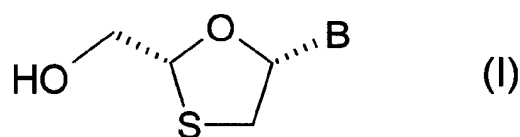
[54] 发明名称 制备 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的立体异构体的方法

[57] 摘要

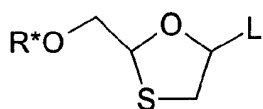
本发明涉及利用手性助剂拆分 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的立体异构体的混合物来制备顺式-2-L-1,3-氧硫杂戊烷类核苷的方法。本发明还涉及用于上述制备方法的新中间体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

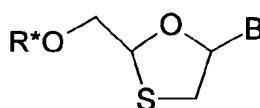
1. 一种制备式(I)所示的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一立体异构体的方法,



该方法包括用式(II)所示的中间体与任意保护的嘧啶碱及其类似物在适当的催化剂作用下缩合得到式(III)所示的中间体的立体异构体的混合物,通过分级结晶的方法分离得到式(III)所示的中间体的单一立体异构体后再除去手性助剂得到式(I)所示的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一立体异构体。



(II)

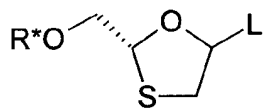


(III)

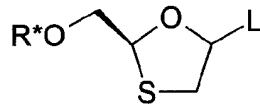
其中, R*代表手性助剂, L 代表离去基团, B 代表嘧啶碱基及其类似物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中的 B 是胞嘧啶或 5-氟胞嘧啶。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中的中间体(II)可以是如式(IIA)或(IIB)所示的立体异构体, 或者是立体异构体(IIA)和(IIB)的混合物。



(IIA)

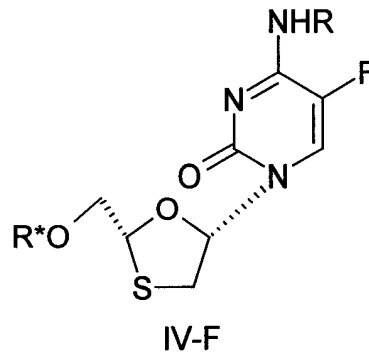


(IIB)

其中, R*代表手性助剂, L 代表离去基团。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中缩合反应所用的催化剂是三甲基碘硅烷，三甲基碘硅烷基三氟甲磺酸酯或无水四氯化锡。

5. 式(IV-F)所示的带有手性助剂的顺-L-2-羟甲基-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷的衍生物。



其中，R*是手性助剂，R 是 H 或氨基保护基。

6. 具有通式 R^*OCH_2CHO 的带有手性助剂的乙醇醛衍生物。

其中，R*是手性助剂。

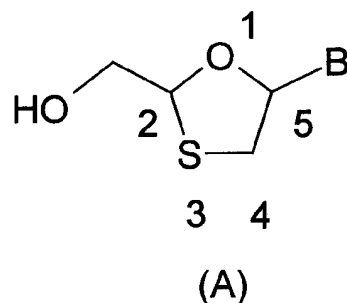
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法，其中手性助剂选自 L-扁桃酸，D-型和 L-型的薄荷醇氯甲酸酯和 (-) 樟脑酸。

制备 1, 3-氧硫杂戊烷类核苷的立体异构体的方法

本发明涉及利用手性助剂拆分 1, 3-氧硫杂戊烷类核苷的立体异构体的混合物来制备顺式-2-L-1, 3-氧硫杂戊烷类核苷的方法。本发明还涉及用于上述制备方法的新中间体。

1, 3-氧硫杂戊烷核苷是近年来新发现的具有优异的抗艾滋病毒 (HIV) 活性和抗乙型肝炎病毒 (HBV) 活性的核苷类似物。顺-L-2-羟甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷 (拉米夫定) 和顺-L-2-羟甲基-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷 (FTC) 是该类化合物中两个已经批准上市用于抗病毒治疗的药物。

1, 3-氧硫杂戊烷类核苷的结构和环上原子的编号如式 (A) 所示, 其中 B 代表嘌呤或嘧啶类碱基以及它们的类似物。1, 3-氧硫杂戊烷类核苷在环上含有 C2 位和 C5 位二个手性中心, 环中 C2 位的羟甲基和 C5 位的碱基如果处于 1, 3-氧硫杂戊环的同侧即构成顺式异构体, 处于 1, 3-氧硫杂戊环的异侧即构成反式异构体。上述的顺式和反式异构体又都以一对对映异构体的形式存在, 因此 1, 3-氧硫杂戊烷类核苷总共存在有四个立体异构体, 可以分别用顺-L, 顺-D, 反-L, 反-D 来表示。



通常只有顺式的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷具有有效的生物活性，而顺式核苷的不同对映体又往往具有不同的生理作用。例如拉米夫定的 D 型对映体虽然具有与拉米夫定相类似的抗病毒活性，但其细胞毒性远远高于拉米夫定，FTC 的 D 型对映体的抗病毒活性比 FTC 低一个数量级虽然两者的毒性特征相似。目前已经批准上市的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷抗病毒药物的活性成分都是单一的立体异构体，因此制备 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的药用单一立体异构体的方法具有很高的实用价值。

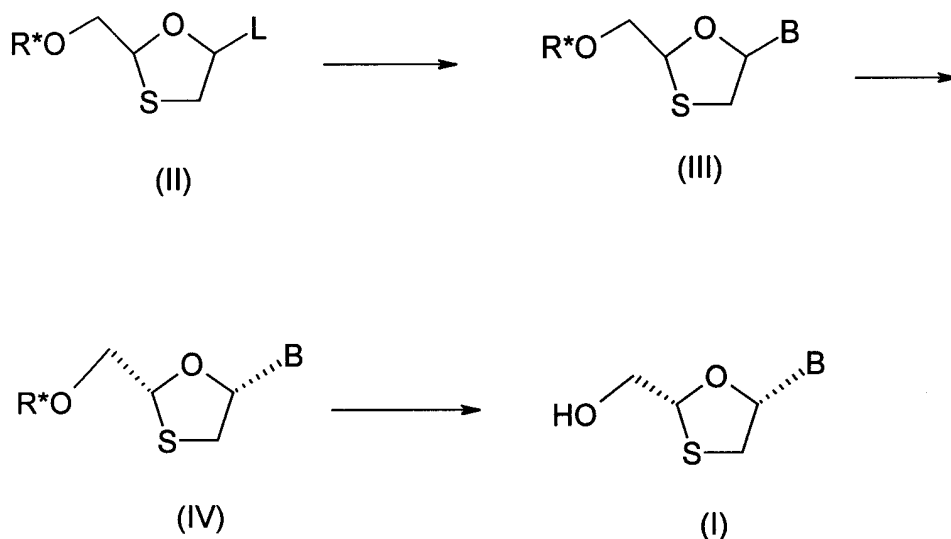
中国专利 92103921.2 披露了利用 6 位是羰基或羰基衍生物的 1,3-氧硫杂戊烷与碱基缩合后再将 6 位羰基或羰基衍生物还原成羟甲基来制备 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的方法。在该方法中如果利用带有手性助剂的 6 位羰基衍生物可以得到 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一立体异构体。

中国专利 92108995.3 披露了将 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的外消旋混合物通过手性柱或者利用核苷酶选择性水解的方法来拆分得到 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一立体异构体。

中国专利 92101981.5 也披露了利用手性 HPLC 分离或脂肪酶选择性水解的方法来得到 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一立体异构体的方法。

本发明提供了一种制备结构式 (I) 为代表的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的顺式-L 构型的立体异构体或该立体异构体富集的异构体混合物的方法。

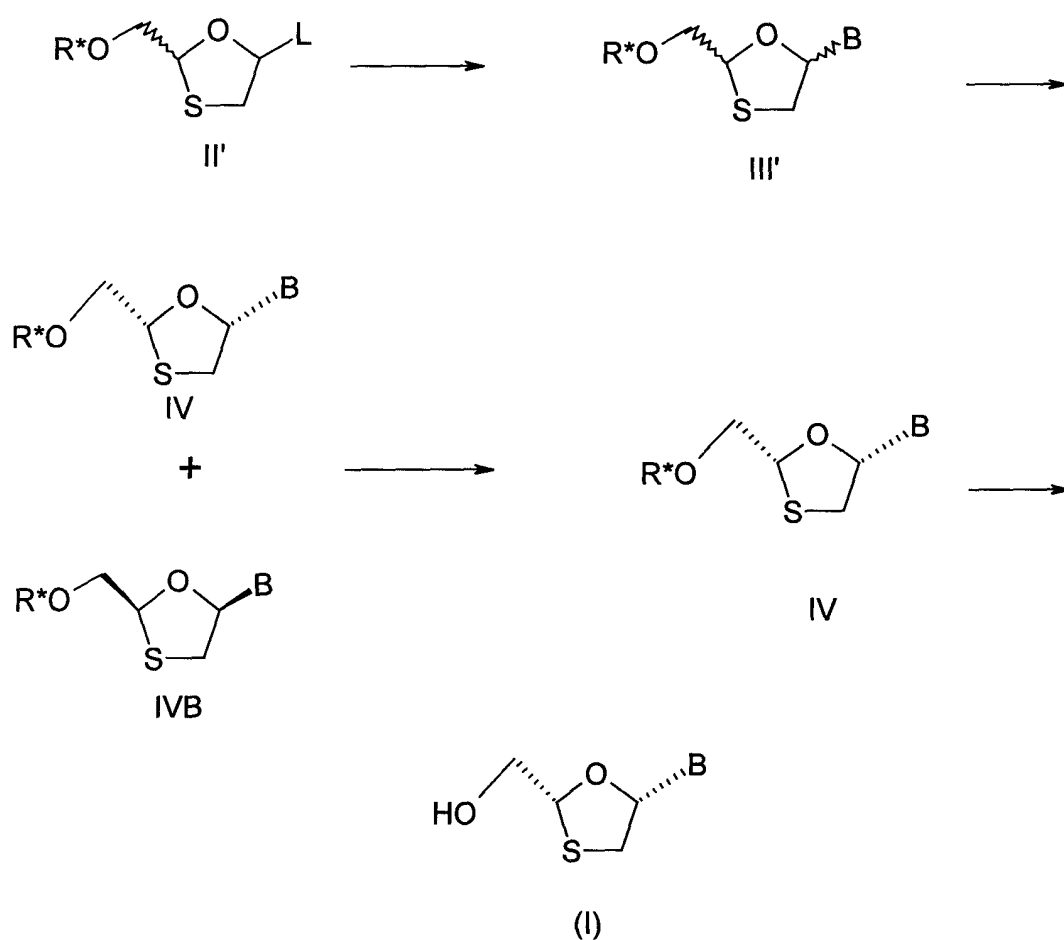
本发明方法的关键特征是将结构式 (II) 所代表的 2 位羟甲基上带有手性助剂的 1,3-氧硫杂戊烷与任意保护的嘧啶碱及其类似物缩合得到结构式 (III) 所代表的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷的立体异构体的混合物, 该混合物可以含有二到四个 1,3-氧硫杂戊烷类核苷 (III) 的可能的立体异构体。利用分级结晶的方法从上述混合物中分离得到如结构式 (IV) 所示的带有手性助剂的顺式-2-L-构型的单一异构体, 最后除去手性助剂得到所需的顺式-2-L-1,3-氧硫杂戊烷类核苷的单一光学异构体 (I)。



其中, R*代表手性助剂, L 代表离去基团, B 代表嘧啶碱及其类似物。

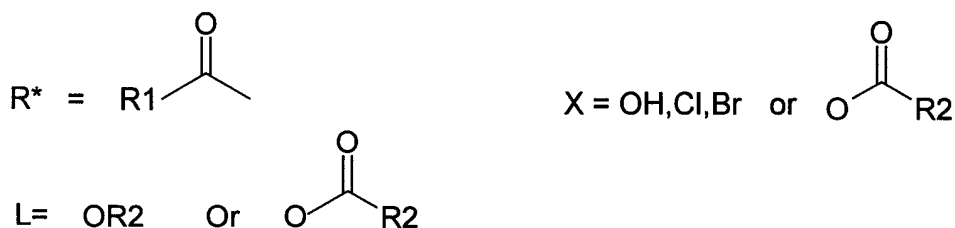
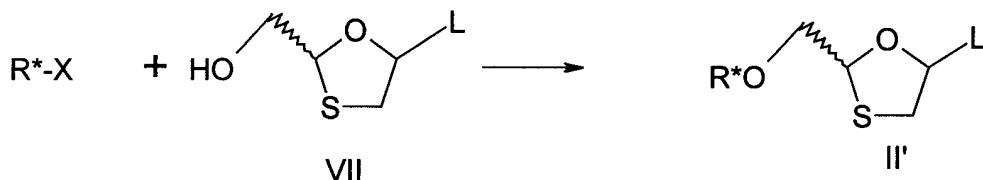
在本发明的第一个优选的方法中, 使用 2-位构型不同的 1,3-氧硫杂戊烷的立体异构体的混合物 (II') 与任意保护的嘧啶碱及其类似物在三甲基碘硅烷或三甲基碘硅烷基三氟甲磺酸酯的催化下缩合得到 1,

3-氧硫杂戊烷核苷 (III) 的所有四个立体异构体的混合物 (III')。我们发现由于手性助剂的存在, 两个顺式异构体可以方便地同两个反式异构体通过重结晶分离, 然后选择适当的溶剂和温度条件可以将两个顺式异构体通过分级结晶来分离得到单一的立体异构体 (IV), 最后除去手性助剂得到所需的 1, 3-氧硫杂戊烷类核苷的顺式-L 构型的单一光学异构体 (I)。



上述方法中使用的 2-位构型不同的 1, 3 氧硫戊烷的立体异构体混合物 (II') 可以通过下面三种方法得到:

或手性氯甲酸酯)反应得到如式(II')所示异构体混合物,其中2-羟甲基-1,3-氧硫杂戊烷(VII)可按美国专利5466806所披露的方法合成。



R1 是一个手性的基团, R2 是烷基或芳基。

在上述方法中用到的通式为 R*OCH₂CHO 乙醇醛衍生物可以通过下述方法得到:

将能够同羟基通过共价键相联的手性助剂(优选手性羧酸, 手性酰卤, 手性酸酐或手性氯甲酸酯)与丙烯醇或 1, 4-丁烯二醇反应后得到羟基上带有手性助剂的丙烯醇或 1, 4-丁烯二醇的衍生物, 然后将得到的丙烯醇或 1, 4-丁烯二醇的衍生物进行臭氧化反应得到通式为 R*OCH₂CHO 乙醇醛衍生物。

反应流程 1 显示了应用上述第一个优选的方法合成拉米夫定的一条路线, 虽然所示的合成路线中应用了特定的原料和试剂来合成特定的目标产物, 但本领域熟练的技术人员都可以意识到, 使用类似的试剂和原料可以制备类似的化合物。

各步反应的具体步骤简单描述如下：

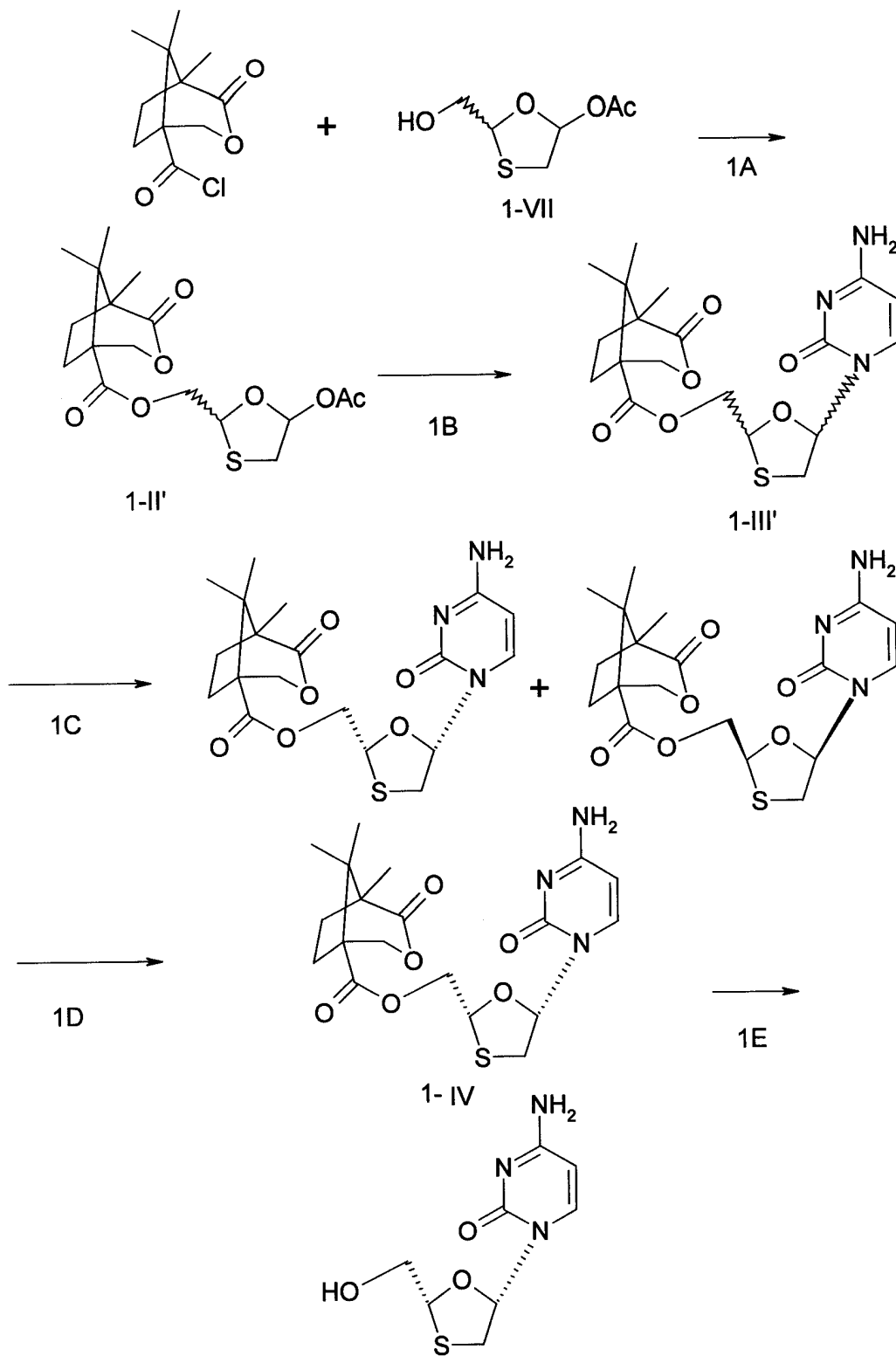
步骤 1A：在合适的有机溶剂（例如二氯甲烷，无水乙腈）中将（-）-樟脑酰氯与 2-羟甲基-5-乙酰氧基-1, 3-氧硫杂戊烷（1-VII，按照美国专利 5466806 披露的方法制备）在三乙胺和催化剂二甲基氨基吡啶的存在下反应得到结构式（1-II'）所示 2-位构型不同的非对映异构体混合物。

步骤 1B：将步骤 1A 中得到的 2-位构型不同的非对映异构体混合物（1-II'）同用六甲基二硅胺烷保护的胞嘧啶在三甲基碘硅烷或三甲基碘硅烷基三氟甲磺酸酯的催化下反应得到结构式（1-III'）所示 2-位和 5-位构型都不相同的所有四个非对映异构体的混合物。

步骤 1C：在极性溶剂（例如甲醇和乙醇）中将步骤 1B 中得到的四个异构体的混合物在零下二十度以上的温度范围内进行重结晶，分离得到两个顺式异构体的混合物。

步骤 1D：将在步骤 1C 中得到的两个顺式异构体的混合物在酯类溶剂（例如甲酸乙酯）中于低温（-78°C-0°C）下重结晶分离得到具有所需构型的拉米夫定樟脑酸酯（1-IV）。

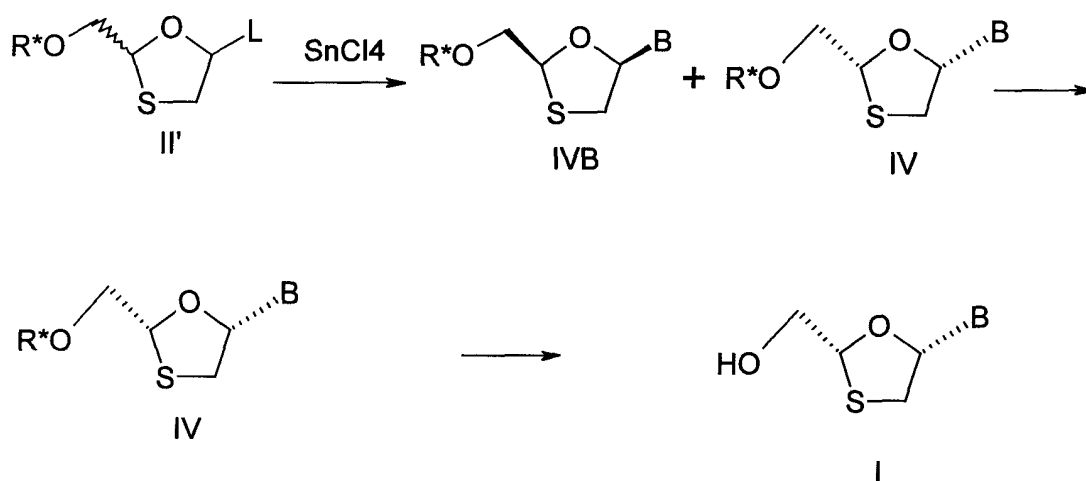
步骤 1E：将在步骤 1D 中得的拉米夫定樟脑酸酯（1-IV）在醇类溶剂中用碱（例如氨水，正丁胺和甲醇钠）水解得到拉米夫定。



反应流程 1

美国化学会志 1991 年报 113 期 9377 页报道了使用无水四氯化锡催化任意保护的嘧啶碱与 2-位羟甲基保护的 1,3-氧硫杂戊烷缩合可以立体选择性地得到顺式产物，我们发现该方法应用于 2-位羟甲基带有手性助剂的 1,3-氧硫杂戊烷的缩合反应时，也具有顺式立体选择性。

本发明的第二个优选的方法是将 2-位不同构型的异构体混合物 (II') 与任意保护的嘧啶碱及其类似物在四氯化锡的催化下反应，立体选择性地得到化合物 (III) 的两个顺式异构体的混合物，将该混合物在适当的溶剂和温度条件下分级结晶来获得单一的立体异构体 (IV)，然后除去手性助剂得到顺式-L-构型的 1,3-氧硫杂戊烷类核苷 (I)。



反应流程 2 显示了应用上述第二个优选的方法实施顺-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷 (FTC) 的合成的一条路线，虽然所示的合成路线中应用了特定的原料和试剂来合成特定的目

标产物,但本领域熟练的技术人员都可以意识到,使用类似的试剂和原料可以制备类似的化合物。

各步反应简单描述如下:

步骤 2A: 在二氯甲烷中将 D-薄荷醇氯甲酸酯与丙烯醇在三乙胺的存在下在低温反应得到碳酸酯 (2-V)。

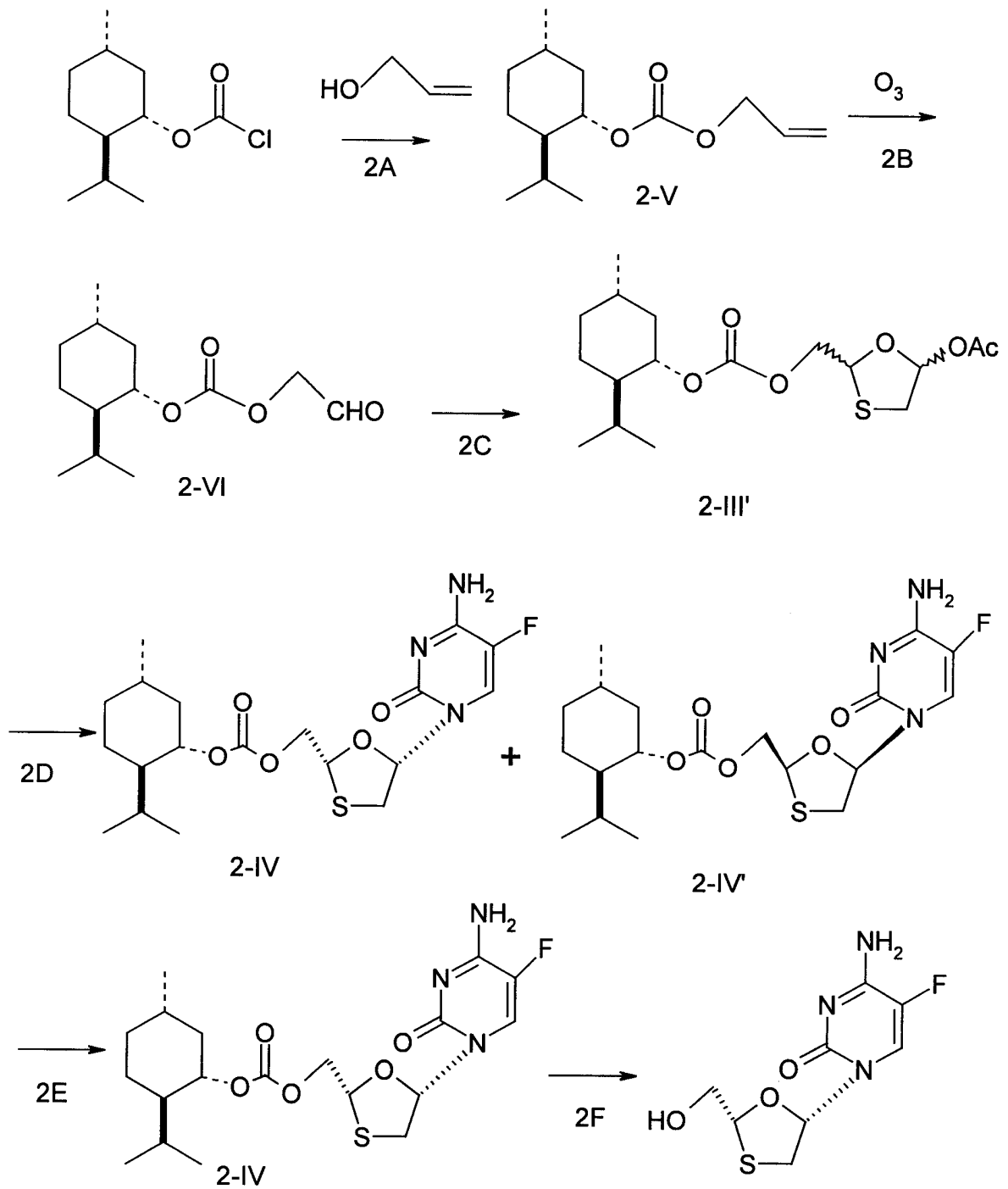
步骤 2B: 将上一步反应得到的碳酸酯在适当的温度范围内 (-78°C 到室温) 用臭氧分解得到带有 D-薄荷醇这个手性助剂的乙醇醛衍生物 (2-VI)。

步骤 2C: 将步骤 2B 中得到的乙醇醛衍生物 (2-VI) 与 1,4-二硫杂环己烷-2,5-二醇反应再乙酰化后得到 2-位构型不同的 5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷的立体异构体的混合物 (2-III')。

步骤 2D: 步骤 2C 得到的 5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷的立体异构体的混合物在无水四氯化锡的催化下与用六甲基二硅胺烷保护的 5-氟胞嘧啶缩合得到如结构式 (2-IV) 和 (2-IV') 所示的一对顺式非对映异构体。

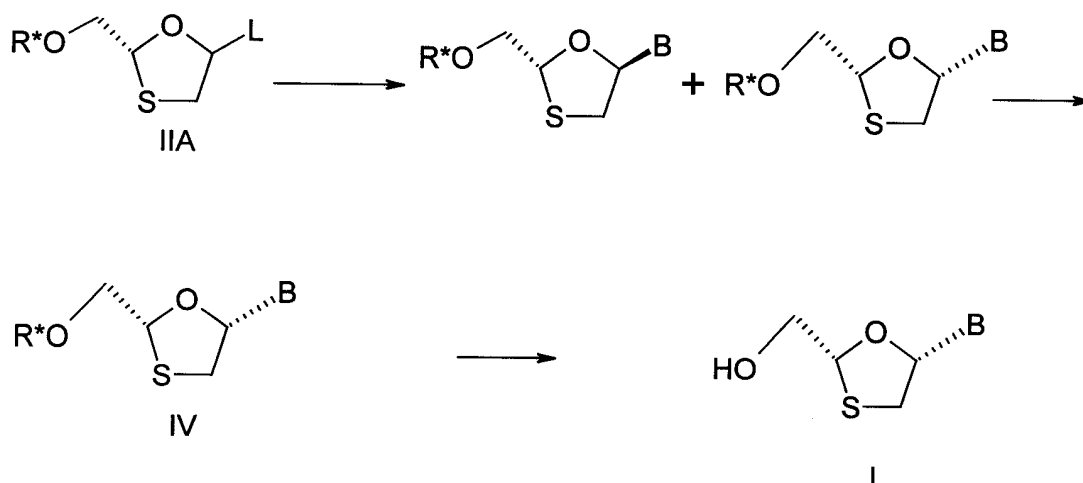
步骤 2E: 在醇类溶剂中将步骤 2D 得到的两个顺式非对映异构体的混合物在低温下分级结晶得到 2 位是 L 构型的顺式非对映异构体 (2-IV)。

步骤 2F: 在醇类溶剂中将步骤 2E 得到的 L 构型的顺式非对映异构体 (2-IV) 用碱 (例如氨水, 正丁胺和甲醇钠) 水解得到顺-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷 (FTC)



反应流程 2

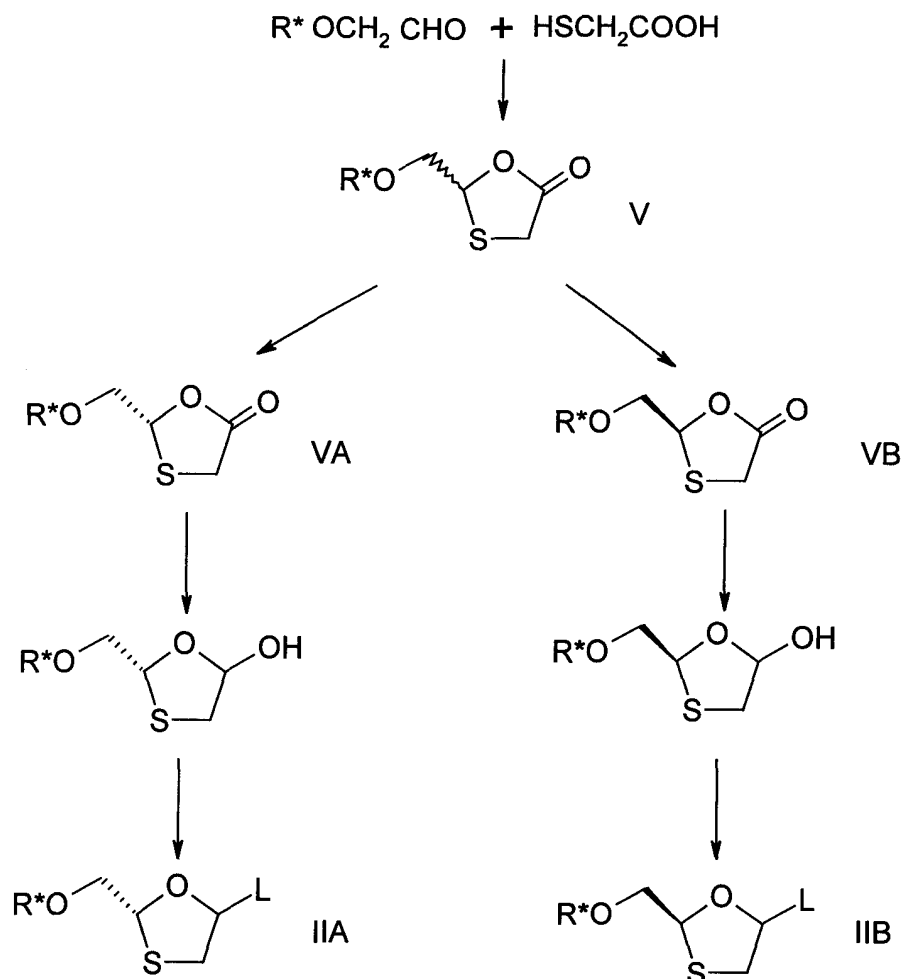
本发明的第三个优选的方法是利用化合物 (II) 的 2-位单一构型的异构体作为起始物。将式 (IIA) 所示的化合物 (II) 的 2-L 构型的异构体与任意保护的嘧啶碱及其类似物在三甲基碘硅烷或三甲基碘硅烷基三氟甲磺酸酯的催化下缩合得到 1, 3-氧硫杂戊烷核苷 (III) 的 2-位具有相同构型的顺反异构体的混合物。由于手性助剂的存在, 混合物中的反式异构体可以方便地通过分级结晶的方法除去, 从而得到如式 (IV) 所示的单一的立体异构体, 除去手性助剂后得到顺式-L 构型的单一光学异构体 (I)。



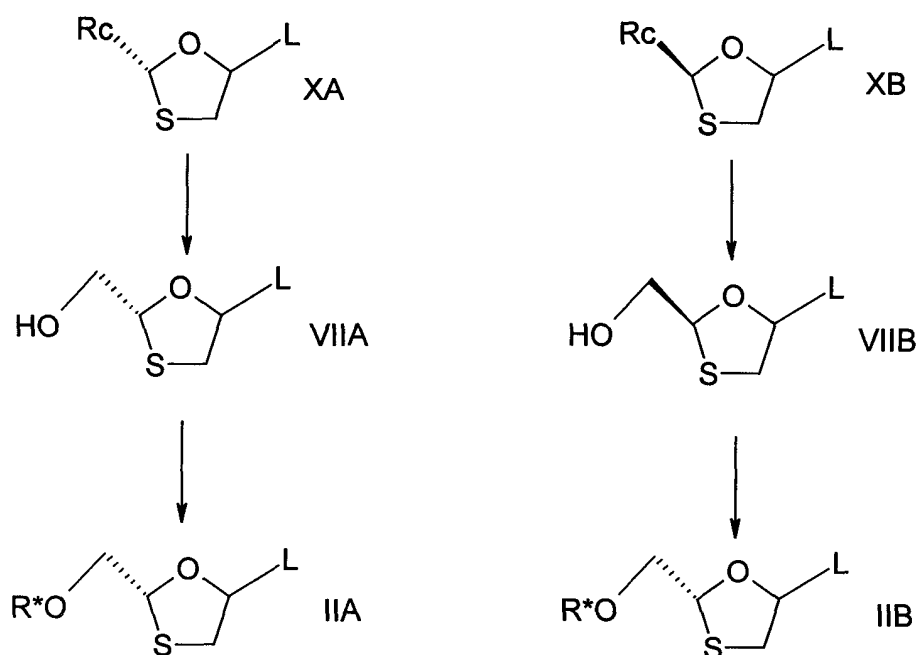
作为上述方法起始物的化合物 (II) 的 2-位单一构型的异构体 IIA 和 IIB 可以用下列方法获得:

一种方法是通式为 R^*OCH_2CHO 的乙醇醛衍生物与巯基乙酸在酸催化 and 加热的条件下反应得到如结构式 (V) 所示的 2-位消旋的 1, 3-氧硫杂戊烷-5-酮 (V), 然后利用分级结晶的方法将 2-位构型不同的两个异构体分离分别得到 L 型的 1, 3-氧硫杂戊烷-5-酮 (V) 和 D 型的 1, 3-氧硫杂戊烷-5-酮 (VB)。将这两种异构体用适当的还原剂 (例如三叔

丁氧基氢化铝锂, Dibal, 硼烷-二甲硫醚络合物等) 还原后再用适当的试剂如酰化剂或卤化剂转化成 2-位单一构型的异构体 IIA 和 IIB。



另一种方法是通过还原已知的 2-位具有单一构型的带有羰基或羧基衍生物化合物 XA 和 XB 得到 2-L-羟甲基-1,3-氧硫杂戊烷 (VIIA) 和它的 2-D-构型的异构体 (VIIB) 与能够同羟基通过共价键相联的手性助剂(优选手性羧酸, 手性酰卤, 手性酸酐或手性氯甲酸酯) 反应得到化合物 IIA 和 IIB。



其中 Rc 代表羰基或羰基衍生物。

反应流程 3 显示了将第三种优选的方法应用于合成顺式-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷时的具体路线,各步反应简单描述如下:

步骤 3A: 在芳香烃溶剂(例如甲苯)中将特戊酰氯与 L-型扁桃酸反应生成 L-型扁桃酸的 2-羟基特戊酯,然后再加入二甲亚砷或草酰氯将其转化成酰氯,得到的酰氯同 1,4-丁烯二醇反应生成如结构式所示的二酯(3-XI)。

步骤 3B: 将步骤 3A 中生成的二酯(3-XI)溶于醇类溶剂中,在-78°C 到室温这个温度范围内通入臭氧,在二酯完全消耗完后,停止通入臭氧,用适当的还原剂(例如硫脲,二甲基硫醚)还原臭氧加成物得到如结构式(3-VI)所示的醛。

臭氧化反应通常需要在极低的温度（低于 -70°C ）下进行，但我们所选用的溶剂和反应物系统使得反应可以在 0°C 到室温这个温度范围内进行，大大降低了对反应装置的要求，能够适用于工业化生产。

步骤 3C：将步骤 3B 中得到的乙醇醛衍生物（3-VI）在质子酸或路易斯酸的催化下与巯基乙酸反应，反应选择在芳香烃溶剂中进行，并通过加热共沸除去水分。在此条件下，反应高产率地生成如结构式（3-V）所示的 2-位构型不同的 1,3-氧硫杂戊烷-5-酮的非对映异构体的混合物。

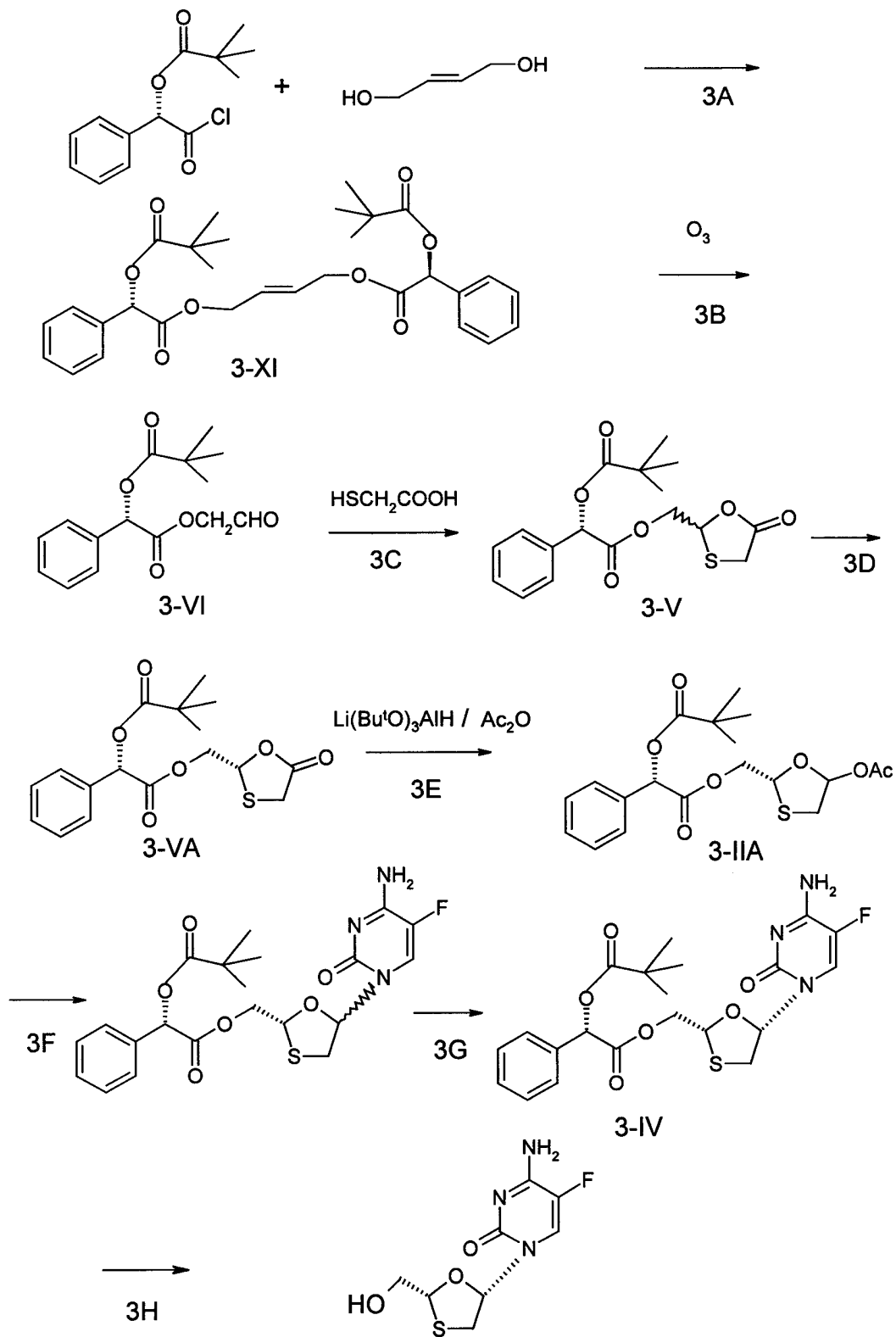
步骤 3D：将步骤 3C 中得到的 1,3-氧硫杂戊烷-5-酮的非对映异构体的混合物在由甲苯和石油醚组成的混合溶剂中分级结晶得到 2-L 构型的单一异构体（3-VA）。

步骤 3E：将步骤 3D 中得到的 2-L-1,3-氧硫杂戊烷-5-酮（3-VA）用还原剂（优选三叔丁氧基氢化铝锂）还原，在加入乙酸酐酰化得到相应的 5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷（3-IIA）。

步骤 3F：将步骤 3E 中得到的 5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷（3-IIA）与用六甲基二硅胺烷保护的 5-氟胞嘧啶在三甲基碘硅烷或三甲基碘硅烷基三氟甲磺酸酯的催化下缩合得到 2-位是 L 构型的一对顺反异构体。

步骤 3G：将步骤 3E 中得到的一对顺反异构体在甲醇中进行分级结晶。反式异构体在室温下结晶析出，过滤除去后得到顺式异构体（3IV）。

步骤 3H：将步骤 3G 中得到化合物（3IV）溶于甲醇中后用正丁胺水解除去扁桃酸残基，得到顺-2-L-5-（5'-氟胞嘧啶-1'-）-1,3-氧硫杂戊烷。



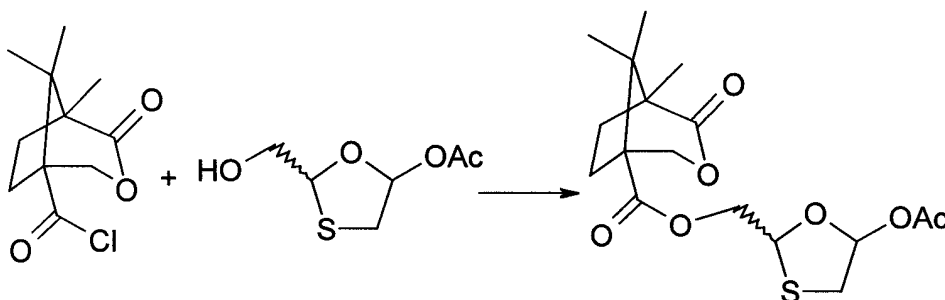
反应流程 3

在上述各方法中用到的手性助剂是任意的可以和羟基通过共价键相联的手性基团，它们在整个合成过程中应该不影响到中间体或最终产物的生成，也应该不受各步合成反应的影响，例如在用到臭氧的合成路线中应该避免用含有双键官能团的手性助剂。在本发明中优选的手性助剂有 L-扁桃酸，D-型和 L-型的薄荷醇氯甲酸酯和 (-) 樟脑酸。

以下实施例可以帮助更好地说明本发明，但这些实施例并不限制本发明的范围。

实施例 1

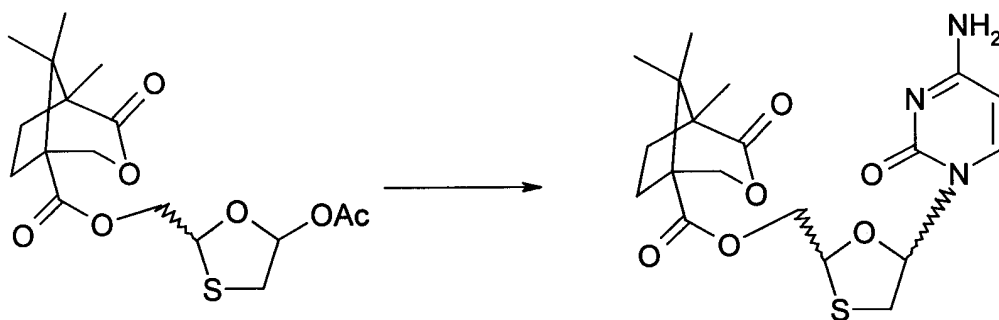
合成 2-(-)-樟脑酰氧甲基-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷



向装有 17.8 克 2-羟甲基-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷, 10 毫升吡啶和 200 毫升二氯甲烷的圆底烧瓶中, 在 0°C 的温度条件和氮气保护下缓慢滴入 13.2 克 (-)-樟脑酰氯. 滴加完后继续搅拌 8 小时. 用甲醇 1 毫升终止反应后所得溶液用稀盐酸(100mlX3)洗涤后用无水硫酸钠干燥. 除去溶剂后得到一淡黄色油状物, 用硅胶柱层析分离后得到 22 克 2-(-)-樟脑酰氧甲基-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷。

实施例 2

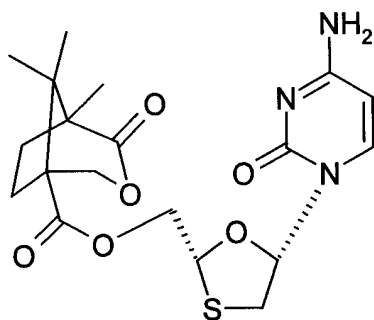
2-(-)-樟脑酰氧甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷



在氮气保护下将胞嘧啶 9.8 克，六甲基二硅胺烷 20 毫升和少量硫酸铵加入到一个 500 毫升的圆底烧瓶中，再加入 250 毫升的 1,2-二氯乙烷中，将此混合物加热回流约四个小时后白色固体消失形成澄清溶液。将此溶液冷却到 0℃ 后加入 22 克 2-(-)-樟脑酰氧甲基-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷，然后再加入三甲基碘硅烷 10.8 毫升。将反应液搅拌过夜并让反应液的温度逐渐升到室温。用亚硫酸氢钠水溶液洗涤反应液后在真空下除去溶剂得到 30 克糖浆状残余物。该残余物不经过纯化直接用于下一步的重结晶。

实施例三

顺-2-L-(-)-樟脑酰氧甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷

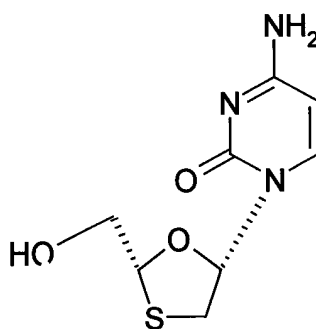


将实施例 2 中得到的粗的 2-(-)-樟脑酰氧甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷的立体异构体混合物加热溶于 50 毫升甲醇中，冷却到室温后有固体析出。将过滤除去固体后的母液再加热浓缩到 30 毫

升后冷却到室温，有更多的固体析出。过滤除去固体后将滤液在真空下蒸发除去甲醇，得到黄色固体 17 克。将此黄色固体加热溶于 200 毫升甲酸乙酯中，待冷却至室温后在放置于 -80°C 的冰柜中冷却结晶。2 小时后过滤收集到 8.5 克白色固体，熔点： $176-178^{\circ}\text{C}$ ，旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-96^{\circ}$ (c 0.25, CH_2Cl_2)。

实施例四

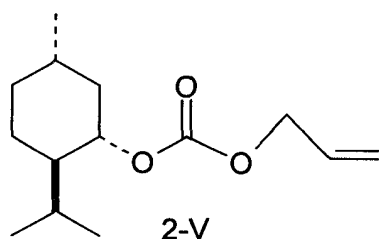
顺-L-2-羟甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷 (拉米夫定)



将顺-2-L-(-)-樟脑酰氧甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷 8.5 克溶于 150 毫升甲醇中，然后慢慢加入 1N 的甲醇钠的甲醇溶液 20 毫升，室温搅拌反应 2 小时。真空除去溶剂后，将所得残余物用硅胶柱层析分离后得到顺-L-2-羟甲基-5-(胞嘧啶-1'-)-1, 3-氧硫杂戊烷 (拉米夫定) 3.8 克，熔点： $156-158^{\circ}\text{C}$ ，旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-116^{\circ}$ (c 0.35, 甲醇)。手性 HPLC 分析测定其对映体纯度为 94.5%。

实施例五

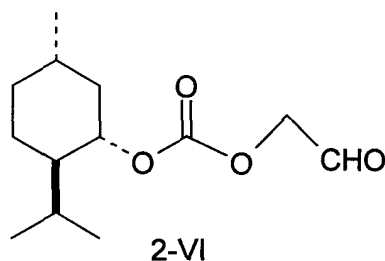
D-薄荷醇丙烯氧基甲酸酯 (2-V)



在用冰浴冷却的 5 升反应瓶中加入二氯甲烷 2500 毫升，DMAP 0.5 克，三乙胺 50 毫升和丙烯醇 26 克。启动搅拌，在氮气保护下滴加 D-薄荷醇氯甲酸酯 118 毫升。滴加完毕后让反应液温度自动升到室温并搅拌过夜。反应液用 1N 盐酸（2000 毫升 X3）洗涤，用无水硫酸钠干燥后真空除去溶剂，得到淡黄色液体 130 克，收率 89%。

实施例六

2- (D-薄荷氧甲酰氧基) 乙醛 (2-VI)



在带有尾气吸收装置的三口圆底烧瓶中加入 D-薄荷醇丙烯氧基甲酸酯 (2-V) 130 克和 2000 毫升甲醇。用冰水浴冷却反应液到 5 °C 后通入臭氧并保持反应温度在 20 °C 以下。通入臭氧 5 小时后薄层层析（硅胶板，用乙酸乙酯：正己烷=1：4 展开，1%的硫酸甲醇溶液显色）检测发现反应原料已经消失。通入氮气 10 分钟清除臭氧后，启动搅拌，用冰水浴将反应液到冷却到 5 °C 后以每分钟 1 克的速度加入硫脲

(32g, 0.4mol)，加完硫脲后，反应搅拌过夜，过滤除去固体后，滤液在真空下浓缩后得到粘稠固体，用石油醚重结晶后得到白色固体 96

克，收率为 85%，熔点：46-48°C， $[\alpha]_D^{20} +90.8^\circ$ (c 0.35, 二氯甲烷)。

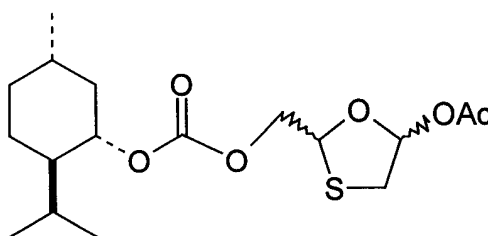
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

0.77 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$), 0.86-2.06 (m, 9H),

4.68 (s, 2H), 9.86 (s, 1H)。

实施例七

2-(D-薄荷氧甲酰氧甲基)-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷(2-III')

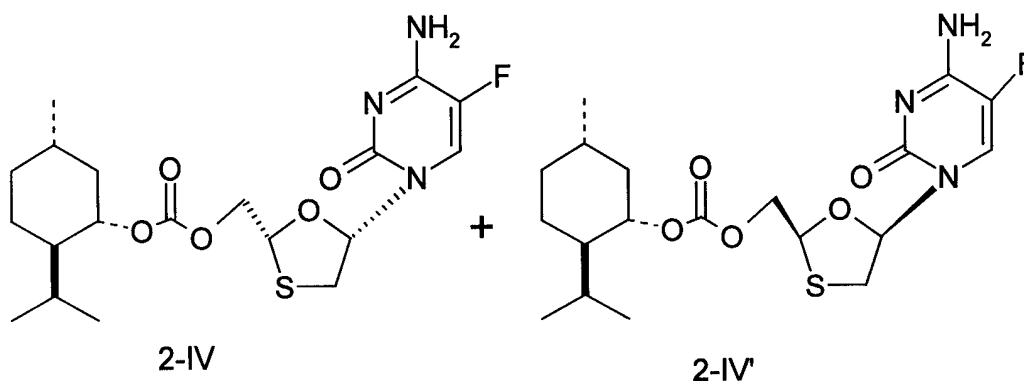


2-III'

将 2-(D-薄荷氧甲酰氧基)乙醛(2-VI) 98 克溶于 500 毫升吡啶，然后加入 1,4-二硫杂环己烷-2,5-二醇 23 克，反应混合物在 60°C 下搅拌反应 2 小时后过滤除去悬浮物。滤液在真空下浓缩除去 80% 的吡啶后加入 1000 毫升二氯甲烷，然后用冰水浴将反应液冷却到 5°C。乙酸酐在氮气保护的条件下慢慢滴加，反应继续在室温下进行 2 小时。反应液用 1N 盐酸(1000 毫升 X3)洗涤后用无水硫酸钠干燥，真空除去溶剂，得到黄色粘稠固体 139 克，用石油醚重结晶后得到白色固体 116 克，收率为 83%。

实施例八

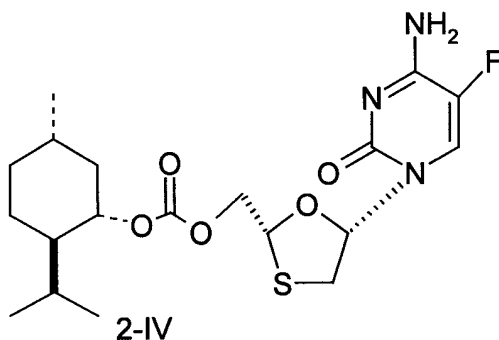
顺-2-(D-薄荷氧甲酰氧甲基)-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷



在氮气保护下将 5-氟胞嘧啶 27.8 克，六甲基二硅胺烷 150 毫升，1,2-二氯乙烷 1000 毫升和少量固体硫酸铵加入到一个 2000 毫升的圆底烧瓶中，将此混合物加热回流约四个小时后白色固体消失形成澄清溶液。将此溶液冷却到 0°C 后加入 2-(D-薄荷氧甲酰氧甲基)-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷 (2-III') 69 克。在氮气保护下加入 1M 的无水四氯化锡在二氯甲烷中的溶液 450 毫升。反应 5 小时后，向反应液中慢慢加入 2N 的氨水 500 毫升。搅拌十分钟后分去水相，有机相过滤后真空浓缩除去溶剂得到的残余物用硅胶柱层析纯化得到粘稠固体 83 克，收率 89%。

实施例九

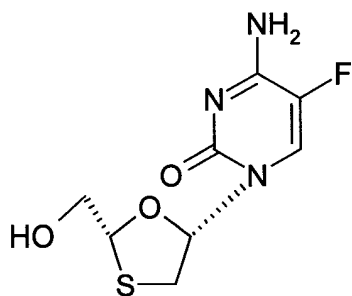
顺-2-L-(D-薄荷氧甲酰氧甲基)-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷 (2-IV)



将实施例八中得到的 2-IV 和 2-IV' 的混合物 83 克加热溶于 1500 毫升甲醇中后置于 -20°C 冷冻结晶过夜，过滤得到白色固体 32 克。将得到的 32 克固体再次加热溶于 700 毫升甲醇中后置于 -20°C 冷冻结晶，过滤得到白色固体 26 克，收率为 63%，熔点： $153-155^{\circ}\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{20} -10.8^{\circ}$ (c 0.35, 二氯甲烷)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.78 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$), 0.96-2.06 (m, 9H), 3.12 (dd, $J=12, 4\text{Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J=11, 5\text{Hz}$, 1H), 3.78 (m, 2H), 5.13 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H, NH), 7.89 (br s, 1H, NH), 8.35 (d, Ar-H).

实施例九

顺-2-L-5- (5'-氟胞嘧啶-1'-) -1, 3-氧硫杂戊烷 (FTC)

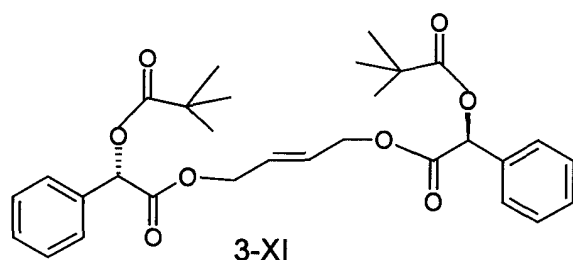


将顺-2-L- (D-薄荷氧甲酰氧甲基) -5- (5'-氟胞嘧啶-1'-) -1, 3-氧硫杂戊烷 (2-IV) 26 克溶于 250 毫升甲醇中，然后慢慢加入 1N 的甲醇钠的甲醇溶液 80 毫升，室温搅拌反应 2 小时。用醋酸中和反应液

到中性后在真空中除去溶剂。将残余物用石油醚洗涤后所得的固体用甲醇重结晶，得到顺-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷 (FTC) 12.8 克，收率为 93%。熔点：184-186°C，旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -116.8° (c 1.03, 甲醇)。手性 HPLC 分析测定其对映体纯度为 97.5%。

实施例十

1,4-二(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧基)-2-丁烯 (3-XI)

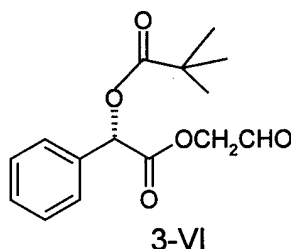


L-扁桃酸 100 克与特戊酰氯 100 毫升在 200 毫升甲苯中在通入氮气的情况下在 50 °C 反应 8 个小时。将得到的反应液冷却到室温后加入 DMF 10 毫升，然后缓慢滴加氯化亚砷。反应在 35 °C 持续三小时后真空浓缩得到油状液体。将该油状液体用二氯甲烷 500 毫升稀释后缓慢加入到装有 1,4-丁烯二醇 28ml，三乙胺 110ml，DMAPO. 4g 和二氯甲烷 1600ml 的三口瓶中，滴加的过程中持续搅拌，并保持反应温度在 10 °C 以下。滴加完毕后搅拌半小时后向反应液中加入饱和碳酸氢钾水溶液 40ml，继续搅拌半小时后，用 5% 的盐酸 (1000ml) 洗 3 次，0.1M 碳酸钠 (1000ml) 洗 1 次，水 (1000ml) 洗 1 次后，旋转蒸发抽干溶剂得黄色油状液体 180 ml。¹H-NMR (CDCl₃)

1.28 (s, 9H), 4.62 (t, J=1.6Hz, 2H), 5.61 (t, J=4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H)。

实施例十一

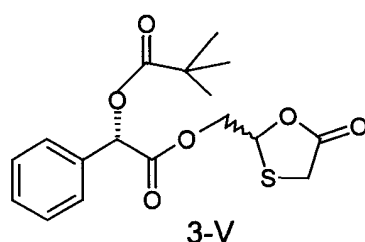
2-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧基)乙醛 (3-VI)



在带有尾气吸收装置的三口圆底烧瓶中加入 1,4-二(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧基)-2-丁烯 (3-XI) 180 毫升和甲醇 2000 毫升。用冰盐浴冷却反应液到 -5°C 后通入臭氧并保持反应温度在 10°C 以下。通入臭氧 8 个小时后薄层层析(硅胶板,用乙酸乙酯:正己烷=1:2 展开,1%的硫酸甲醇溶液显色)显示反应原料已经消失。通入氮气 10 分钟清除臭氧后,启动搅拌,用冰水浴将反应液冷却到 5°C 后以每分钟 1 克的速度加入硫脲 12.6g,加完硫脲后,反应搅拌过夜,过滤除去固体后,滤液在真空下浓缩除去甲醇后再加入二氯甲烷 500ml,用水 500ml 洗涤 2 次除去残留硫脲后,抽干得黄色油状液体 150 克。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.29 (s, 9H), 4.62 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H), 9.52 (s, 1H)。

实施例十二

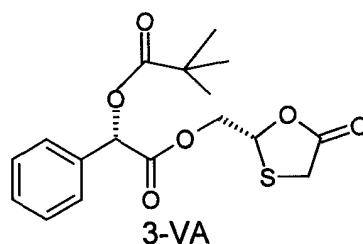
2-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-1,3-氧硫杂戊烷-5-酮 (3-V)



将 2-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧基)乙醛 (3-VI) 150 克, 巯基乙酸 35.8ml, 对甲苯磺酸 1 克和甲苯 800ml 加入到一个 2000 毫升的圆底烧瓶中。装上带有冷凝管的分水器后反应用油浴加热到 120°C 回流两个小时, 其间共有 18 毫升水被分出。薄层层析 (硅胶板, 用乙酸乙酯: 正己烷=1: 2 展开, 1%的硫酸甲醇溶液显色) 显示反应已经完全。将反应液冷却到室温后用 1M 碳酸钠 1000ml 洗 3 次, 旋转蒸发除去溶剂后得到黄色油状液体 200 毫升, 将其加热溶于 1000 毫升异丙醇: 水的 6: 1 的混合溶剂中, 然后放置于 5 °C 12 小时白色晶体析出, 过滤得到固体 180 克。

实施例十三

2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-1,3-氧硫杂戊烷-5-酮 (3-VA)

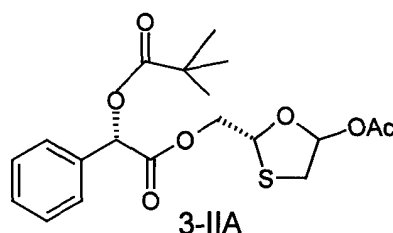


将 2-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-1,3-氧硫杂戊烷-5-酮 (3-V) 180 克在 60 °C 溶于 600 毫升甲苯: 石油醚=2: 1 的混合溶剂中, 溶液放置于室温 8 小时后过滤收集析出的晶体。在同样条件下重复重结晶两次后得到白色晶体 58 克。¹H-NMR

(CDCl_3) : 1.29 (s, 9H), 3.54 (s, 2H), 4.28-4.43 (m, 2H), 5.52-5.55 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H)。

实施例十四

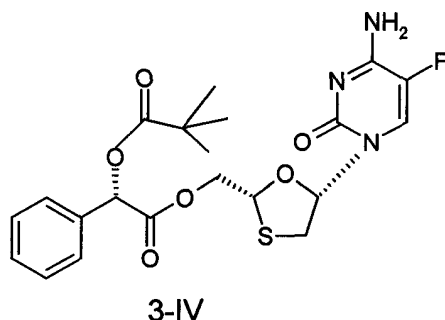
2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷 (3-IIA)



向一个 2L 的三口烧瓶中加入氢化锂铝 12.8g, 无水四氢呋喃 328 毫升, 在 0℃ 和氮气保护下滴加叔丁醇 82ml 和四氢呋喃 82ml 的混合物。滴加速度为每分钟 2ml。滴加完毕后移走冰浴, 待反应体系的温度上升到室温后再将反应装置置于 30 度的水浴中, 继续搅拌反应, 直至反应体系中停止释放气泡。换上冰水浴, 在加液漏斗中加入 2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-1,3-氧硫杂戊烷-5-酮 (3-VA) 58 克和 THF160ml 的混合物, 以每秒钟 1 滴的速度加入此混合物, 加完后继续搅拌反应 2 小时, 薄层层析 (硅胶板, 乙酸乙酯: 正己烷=1:4 展开, 1% 的硫酸的甲醇溶液显色) 显示原料已经消耗完全。向加液漏斗中加入乙酸酐 270ml, 在冰水浴中以每秒钟 2-3 滴的速度加入到反应物中, 继续搅拌反应过夜, 薄层层析显示反应完毕。加入硅藻土 100 克, 搅拌反应半小时, 混合物过滤, 滤液用饱和碳酸氢钾 (500ml) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥后, 真空除去溶剂后得淡绿色油状液体 65 毫升。

实施例十五

顺-2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷 (3IV)



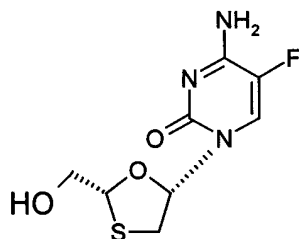
将 5-氟胞嘧啶 20g，六甲基二硅烷 100ml，硫酸铵固体少许和无水 1,2-二氯乙烷 460ml 在氮气保护下加热回流约四个小时后白色固体消失形成澄清溶液。将此溶液冷却到 0℃ 后加入 2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-5-乙酰氧基-1,3-氧硫杂戊烷 (3-IIA) 65 毫升。在氮气保护下加入三甲基碘硅烷 21.8 毫升。将反应液搅拌过夜并让反应液的温度逐渐升到室温。用亚硫酸氢钠水溶液 300 毫升洗涤反应液后在真空下除去溶剂得到 100 克糖浆状棕色残余物。将该残余物加热溶于 200 毫升甲醇后冷却至室温，放置 12 小时后有固体析出。过滤除去固体后将母液浓缩三分之一，放置于室温 12 小时又有固体析出。过滤除去固体，母液在真空下除去甲醇，残余物溶于 300 毫升乙酸乙酯后放置于 -20℃ 冷冻结晶，过滤得到白色固体 32 克，收率为 43%，熔点：56-58℃， $[\alpha]_D^{20} +97.8^\circ$ (c 0.45, 二氯甲烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

1. 29 (s, 9H), 3. 19 (d, J=12Hz, 1H), 3. 43 (dd, J=5. 2, 12. 8Hz, 1H), 4. 25 (dd d, J=4, 12. 4, 16. 4Hz, 2H), 5. 46 (br s, NH, 1H), 5. 90 (s, 1H), 6. 27 (d, J=4. 8Hz, 1H), 7. 18 (br s, NH, 1H), 7. 27-7. 51 (m, 5H)。

实施例十六

顺-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷。



将顺-2-L-(2'-特戊酰氧基-L-扁桃酰氧甲基)-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷(3IV) 32克溶于200毫升甲醇中,然后加入正丁胺20毫升,室温搅拌反应2小时。真空除去溶剂,将所得残余物用石油醚洗涤后,所得灰色固体。用甲醇重结晶,得到顺-2-L-5-(5'-氟胞嘧啶-1'-)-1,3-氧硫杂戊烷(FTC) 12.8克,收率为89%。熔点: 184-186°C,旋光度 $[\alpha]_D^{20} -119.8^\circ$ (c 0.98, 甲醇)。手性HPLC分析测定其对映体纯度为99.5%。