



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104418797 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201310377159. 0

C07C 269/06(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 08. 26

C07C 309/66(2006. 01)

C07C 303/28(2006. 01)

(71) 申请人 上海医药集团股份有限公司

C07C 229/34(2006. 01)

地址 201203 上海市浦东新区张江路 92 号

C07C 227/20(2006. 01)

申请人 吉林大学

C07C 227/16(2006. 01)

(72) 发明人 柏旭 张跃伟 陈晓冬 陈元晖

沈竞康 吴昊 刘学军 刘建朝

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦

(51) Int. Cl.

C07D 211/34(2006. 01)

C07C 271/22(2006. 01)

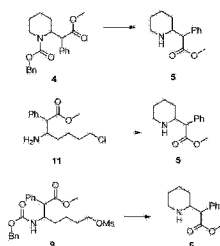
权利要求书7页 说明书35页

## (54) 发明名称

哌甲酯、右哌甲酯的制备方法、其中间体及制备方法

## (57) 摘要

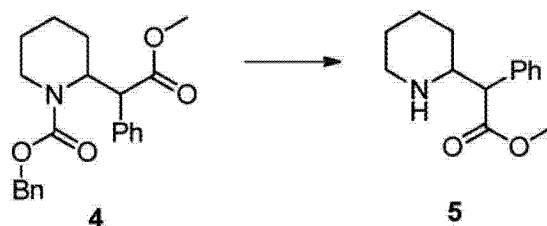
本发明公开了哌甲酯、右哌甲酯的制备方法、其中间体及制备方法。本发明提供了一种哌甲酯的制备方法,其为如下任一方法:方法1,其包括以下步骤:在溶剂中,将化合物4与氨基脱保护试剂进行脱除氨基保护基的反应,得到哌甲酯5即可;方法2,其包括以下步骤:在碱的作用下,将化合物11进行分子内亲核取代反应得到哌甲酯5即可;方法3,其包括以下步骤:在密闭体系中,溶剂中,钨碳或者氢氧化钨碳催化的条件下,将化合物9与氢气进行反应,得到哌甲酯5即可。本发明的合成方法,步骤较短,原料廉价易得,产品收率高,手性纯度好,生产成本低,原子经济性好,适合于



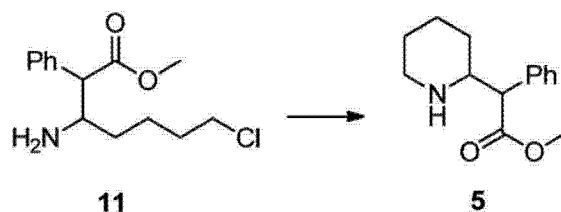
工业化生产。

1. 一种哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于为如下任一方法:

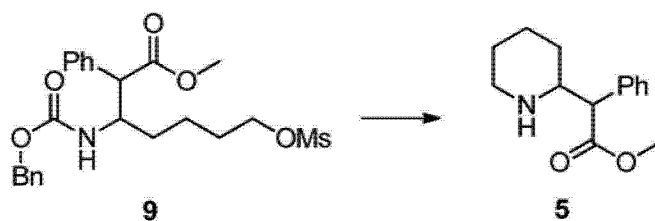
方法 1,其包括以下步骤:在溶剂中,将化合物 4 与氨基脱保护试剂进行脱除氨基保护基的反应,得到哌甲酯 5 即可;



方法 2,其包括以下步骤:在碱的作用下,将化合物 11 进行分子内亲核取代反应得到哌甲酯 5 即可;



方法 3,其包括以下步骤:在密闭体系中,溶剂中,钯碳或者氢氧化钯碳催化的条件下,将化合物 9 与氢气进行反应,得到哌甲酯 5 即可;

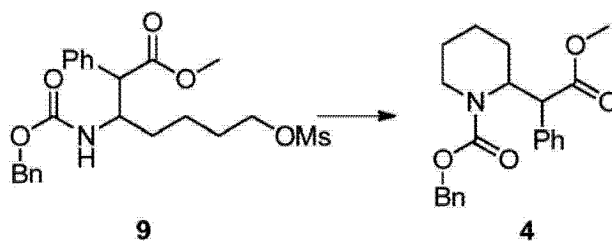


2. 如权利要求 1 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的溶剂为卤代烃类溶剂、醇类溶剂和酯类溶剂中的一种或多种;所述的氨基脱保护试剂为钯碳与氢气组合试剂、甲磺酸、三氟乙酸和三氟甲磺酸中的一种或多种;所述的氨基脱保护试剂与所述的化合物 4 的摩尔比为 1:1 ~ 20:1;所述的脱除氨基保护基的反应的温度为 0℃ ~ 40℃;

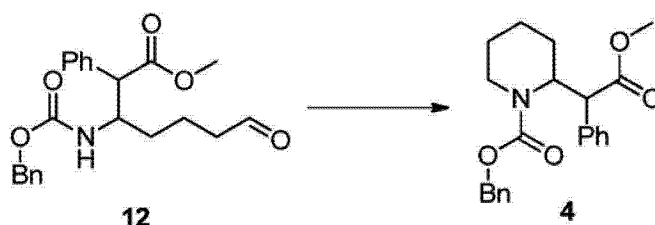
在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,当采用钯碳与氢气组合试剂做氨基脱保护试剂时,所述的钯碳与所述的化合物 4 的质量比为 0.01:1 ~ 0.5:1;所述的脱除氨基保护基的反应的压强为 0.1MPa ~ 1MPa。

3. 如权利要求 2 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的化合物 4 采用下述任一方法制备:

方法一,其包括以下步骤:在溶剂中,在碱的作用下,将化合物 9 进行分子内亲核取代反应,得到化合物 4;



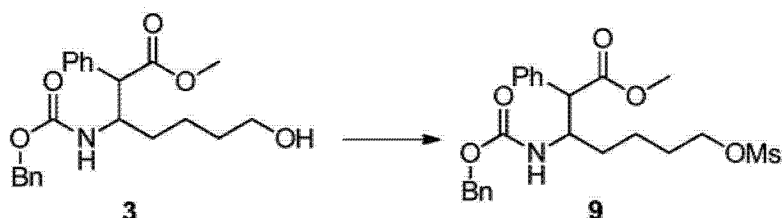
方法二,其包括以下步骤:在溶剂中,将化合物 12 与三氟化硼乙醚和三乙基硅烷进行反应,得到化合物 4;



再按照权利要求 1 所述的方法 1 制备哌甲酯 5 即可。

4. 如权利要求 3 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 4 的方法一中,所述的溶剂为醚类溶剂、卤代烃类溶剂、亚砷类溶剂、腈类溶剂、芳烃类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种;所述的碱为无机碱;所述的无机碱为氢化钠、碳酸钾、叔丁醇钾、碳酸铯、氟化铯、甲醇钠和碳酸钠中的一种或多种;所述的碱与所述的化合物 9 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的分子内亲核取代反应的温度为 0℃ ~ 40℃。

5. 如权利要求 1 或 4 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 4 的方法一中,或者制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的化合物 9 采用下述方法制备:在溶剂中,碱存在的条件下,将化合物 3 与甲基磺酰氯进行酯化反应,得到化合物 9;



再按照权利要求 3 所述的制备化合物 4 的方法一,制得哌甲酯 5;或者权利要求 1 所述的制备哌甲酯 5 的方法 3,制得哌甲酯 5 即可。

6. 如权利要求 5 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 9 的方法中,所述的溶剂为卤代烃类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂、芳烃类溶剂和酮类溶剂中的一种或多种;所述的碱为有机碱;所述的有机碱为三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶中的一种或多种;所述的碱与所述的化合物 3 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的甲基磺酰氯与所述的化合物 3 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的酯化反应的温度为 0℃ ~ 40℃;

和/或,

制备化合物 9 的方法在催化剂存在的条件下进行,所述的催化剂为 4-二甲氨基吡啶;

和/或,

制得化合物 9 之后,不经进一步纯化直接进行制备化合物 4 的反应。

7. 如权利要求 3 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:

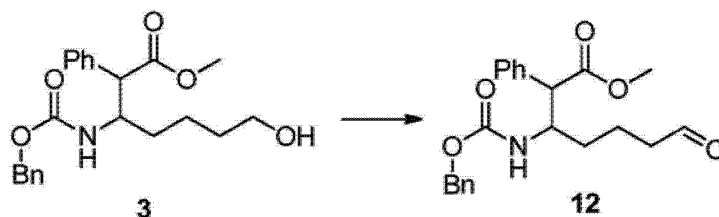
在制备化合物 4 的方法二中,所述的溶剂为腈类溶剂;

所述的三氟化硼乙醚与所述的化合物 12 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1,所述的三乙基硅烷与所述的化合物 12 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的反应的温度为 0℃ ~ 30℃;

和 / 或,

制备化合物 4 的方法二在吸水剂存在的条件下进行,所述的吸水剂为分子筛或无水硫酸镁。

8. 如权利要求 3 所述的哌甲酯的制备方法,其特征在于:在制备化合物 4 的方法二中,所述的化合物 12 通过下述方法制备:在溶剂中,氧化剂的作用下,将化合物 3 进行氧化反应,得到化合物 12;



再按照权利要求 3 所述的制备化合物 4 的方法二,制得哌甲酯 5 即可。

9. 如权利要求 8 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:

在制备化合物 12 的方法中,所述的溶剂为卤代烃类溶剂;所述的氧化剂为氯铬酸吡啶噻盐或重铬酸吡啶盐;所述的氧化剂与所述的化合物 3 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的氧化反应的温度为 0℃ ~ 40℃;

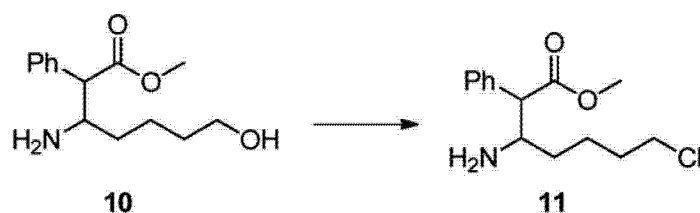
和 / 或,

制得化合物 12 后,不经进一步纯化,直接进行制备化合物 4 的反应。

10. 如权利要求 1 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:

在制备哌甲酯 5 的方法 2 中,所述的溶剂为酯类溶剂和 / 或卤代烃类溶剂;所述的碱为无机碱;所述的无机碱为氢氧化钠和 / 或氢氧化钾;所述的碱与所述的化合物 11 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的分子内亲核取代反应的温度为 0℃ ~ 40℃。

11. 如权利要求 10 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备哌甲酯 5 的方法 2 中所述的化合物 11 通过以下方法制备:在溶剂中,将化合物 10 与氯化试剂进行亲核取代反应,得到化合物 11;

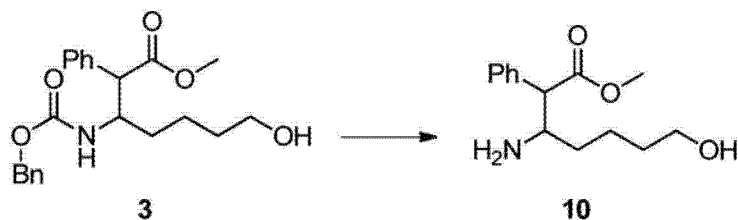


再按照权利要求 1 所述的方法 2 制得哌甲酯 5 即可。

12. 如权利要求 11 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 11 的方法中,所述的溶剂为酯类溶剂和 / 或卤代烃类溶剂;所述的氯化试剂为二氯亚砷、草酰氯或三氯氧磷;所述的氯化试剂与所述的化合物 10 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1;所述的亲核取代反应的温度为 0℃ ~ 40℃。

13. 如权利要求 12 所述的哌甲酯的制备方法,其特征在于:在制备化合物 11 的方法中,所述的化合物 10 采用下述方法制备:在密闭体系中,钨碳或氢氧化钨碳催化的条件下,

将化合物 3 与氢气进行还原反应,得到化合物 10;



再按照权利要求 11 所述的方法制得哌甲酯 5 即可。

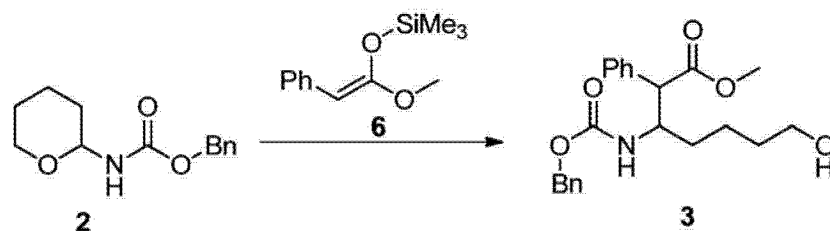
14. 如权利要求 13 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 10 的方法中,所述的溶剂为醇类溶剂;所述的钨碳或氢氧化钨碳与所述的化合物 3 的质量比值为 0.01 ~ 0.3,所述的还原反应的温度为 0℃ ~ 40℃;所述的还原反应的压强为 0.1MPa ~ 1MPa;

和/或,

在制备化合物 10 的方法中,制得化合物 10 后不经进一步纯化,直接进行制备化合物 11 的反应。

15. 如权利要求 1 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的溶剂为醇类溶剂;所述的钨碳的质量或氢氧化钨碳的质量与所述的化合物 9 的质量比值为 0.01 ~ 0.3;所述的反应的温度为 0℃ ~ 40℃;所述的反应的压强为 0.1MPa ~ 1MPa。

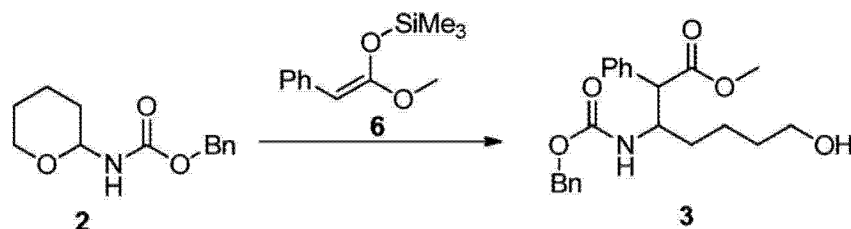
16. 如权利要求 5、6、8、9、13 或 14 所述的哌甲酯的制备方法,其特征在于:在制备化合物 9、10 或 12 的方法中,所述的化合物 3 采用下述方法制备:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3;



再按照权利要求 5、6、8、9、13 或 14 所述的方法制得哌甲酯 5 即可。

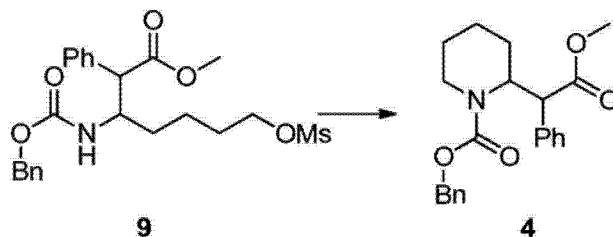
17. 如权利要求 16 所述的哌甲酯 5 的制备方法,其特征在于:在制备化合物 3 的方法中,所述的溶剂为卤代烃类溶剂、腈类溶剂、芳烃类溶剂和醚类溶剂中的一种或多种;所述的路易斯酸为三氟甲磺酸三甲基硅酯、三氟甲磺酸、三甲基氯化硅-氯酸银或氯化锡-氯酸银;所述的化合物 2 与所述的路易斯酸的摩尔比为 50:1 ~ 100:1;所述的硅基醇醚 6 与所述的化合物 2 的摩尔比为 1:1 ~ 10:1;所述的亲核取代反应的温度为 0℃ ~ 40℃。

18. 一种化合物 3 的制备方法,其特征在于包括以下步骤:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3 即可;

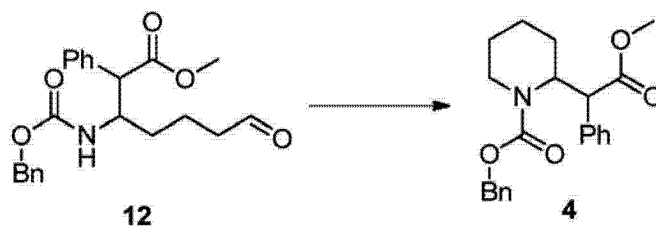


其中,反应条件如权利要求 16 或 17 所述。

19. 一种化合物 4 的制备方法,其特征在于为下述任一方法:方法一、在溶剂中,在碱的作用下,将化合物 9 进行分子内亲核取代反应,得到化合物 4 即可;

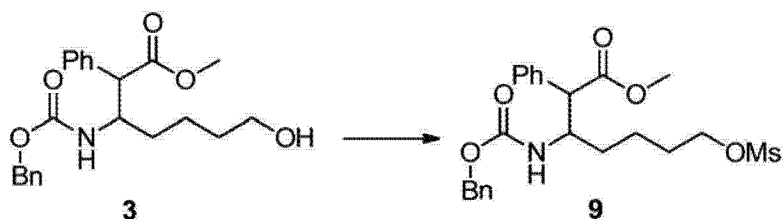


方法二、在溶剂中,将化合物 12 与三氟化硼乙醚和三乙基硅烷进行反应,得到化合物 4 即可;



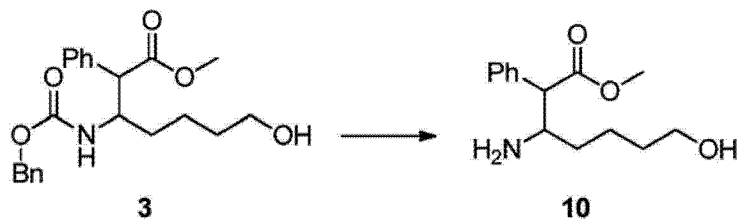
其中,反应条件如权利要求 3、4、5、6、7、8、9、16 或 17 所述。

20. 一种化合物 9 的制备方法,其特征在于包括以下步骤:在溶剂中,碱存在的条件下,将化合物 3 与甲基磺酰氯进行酯化反应,得到化合物 9 即可;



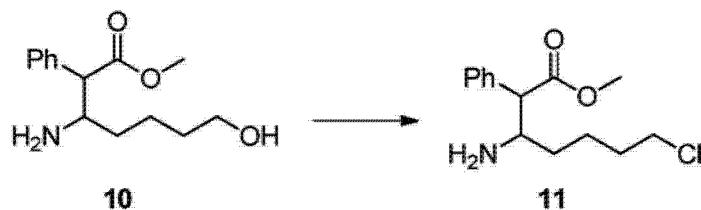
其中,反应条件如权利要求 5、6、16 或 17 所述。

21. 一种化合物 10 的制备方法,其特征在于包括以下步骤:在密闭体系中,钨碳或氢氧化钨碳催化的条件下,将化合物 3 与氢气进行还原反应,得到化合物 10 即可;



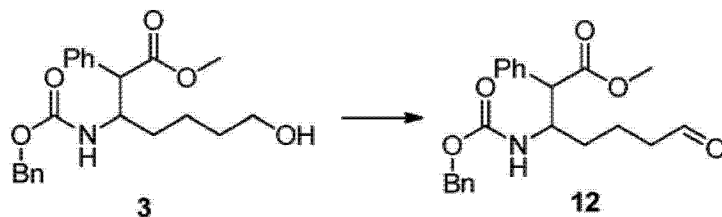
其中,反应条件如权利要求 13、14、16 或 17 所述。

22. 一种化合物 11 的制备方法,其特征在于包括以下步骤:在溶剂中,将化合物 10 与氯化试剂进行亲核取代反应,得到化合物 11 即可;



其中,反应条件如权利要求 11、12、13、14、16 或 17 所述。

23. 一种化合物 12 的制备方法,其特征在于包括以下步骤:在溶剂中,氧化剂的作用下,将化合物 3 进行氧化反应,得到化合物 12 即可;

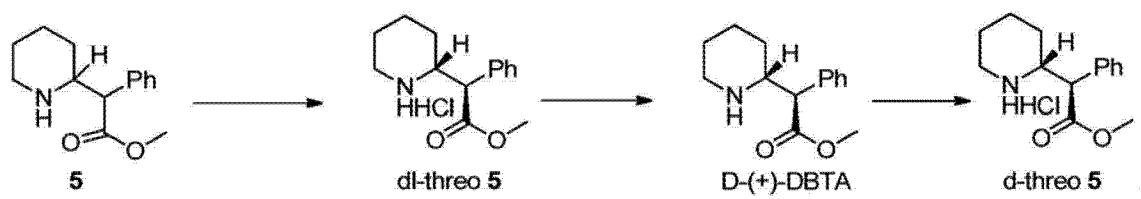


其中,反应条件如权利要求 8、9、16 或 17 所述。

24. 一种右哌甲酯的制备方法,其特征在于包括以下步骤:步骤 1)在溶剂中,碱存在的条件下,将哌甲酯 5 进行差向异构化反应,得到 dl-苏型哌甲酯;所述的溶剂为水,或者水与醇类溶剂形成的混合溶剂;

步骤 2)将步骤 1)制得的 dl-苏型-哌甲酯与右旋二苯甲酰酒石酸进行成盐反应,结晶拆分,得到右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐;

步骤 3)在溶剂中,将步骤 2)制得的右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐与碱进行中和反应,得到右哌甲酯即可;



步骤 1)中,所述的水与醇类溶剂形成的混合溶剂中,所述的醇类溶剂为甲醇;所述的碱为无机碱;所述的无机碱为氢氧化钾和/或氢氧化钠;所述的碱与所述的哌甲酯 5 的摩尔比为 1:1 ~ 20:1;所述的差向异构化反应的温度为 40℃ ~ 110℃。

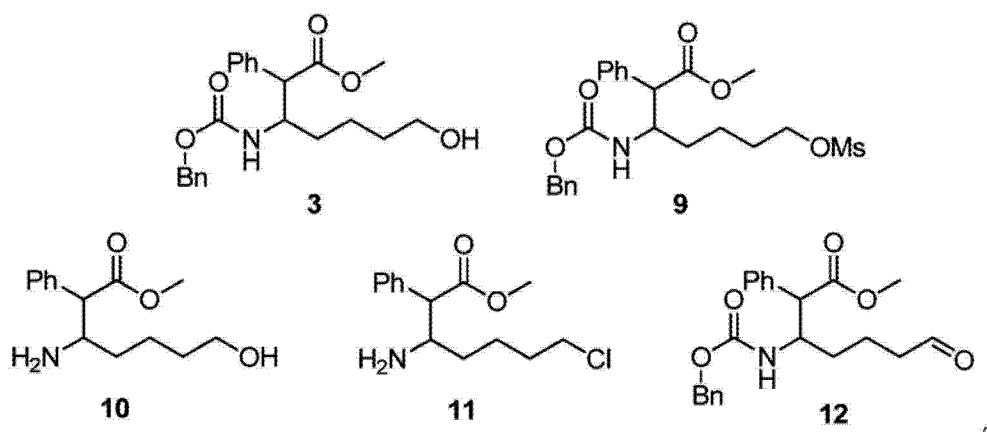
25. 如权利要求 24 所述的右哌甲酯的制备方法,其特征在于:步骤 1)中,所述的碱以水溶液的形式参与反应,且碱的水溶液的质量百分浓度为 10% ~ 95%;所述的质量百分浓度是指碱的质量占碱的水溶液的总质量的百分比。

26. 如权利要求 24 或 25 所述的右哌甲酯的制备方法,其特征在于:所述的哌甲酯 5 按照权利要求 1 ~ 17 任一项所述的方法制备;

和/或,

在制备右哌甲酯的步骤 1)中,当所述的碱以其水溶液的形式参与反应时,碱的水溶液的质量百分浓度为 10% ~ 60%。

27. 一种化合物 3、化合物 9、化合物 10、化合物 11 或化合物 12,其结构式如下:





## 哌甲酯、右哌甲酯的制备方法、其中间体及制备方法

### 技术领域

[0001] 哌甲酯、右哌甲酯的制备方法、其中间体及制备方法。

### 背景技术

[0002] 哌甲酯 (Methylphenidate), 又称利他林 (Ritalin), 是一种人工合成药, 其化学结构与交感胺类药物苯丙胺相似, 具有兴奋精神、减轻疲乏、活跃情绪、消除困意及缓解抑郁症状的作用。

[0003] 哌甲酯类化合物是一类中枢神经系统兴奋剂, 其药用价值却主要在于治疗儿童注意力缺乏或者多动综合征 (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)。(Deutsch, H. M. ; Shi, Q. ; Gruszecka-Kowalik, E. ; Schweri, M. M. Journal of Medicinal Chemistry 1996, 39, 1201. ) 此外也有报道哌甲酯的某些衍生物可以有效治疗注意力障碍以及其他一些神经疾病。(Jerome B. Zeldis, H. F., Vikram Khetani US64861772001. )

[0004] 哌甲酯类化合物分子内含有 2 个手性中心, 因此存在 4 种异构体 (1-4)

[0005]

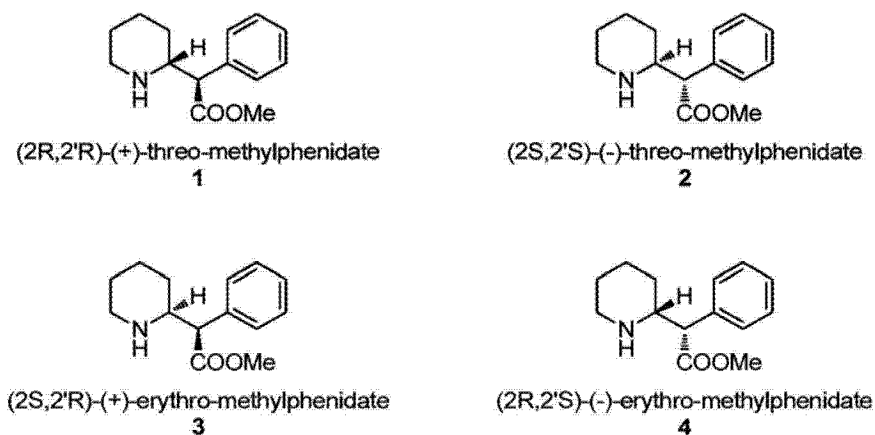


Figure 1

[0006] 临床研究表明, 只有 threo- 构型的一对对映异构体 1, 2 对上述的疾病有治疗作用, 而其中 (2R, 2'R)-(+)-哌甲酯, d-threo-methylphenidate) 在临床表现为其对映异构体 5 ~ 38 倍。因此, 单一地合成或者分离到特定的这一种单体, 对于这种药物的推广和应用具有重要意义。

[0007] 据报道, 在美国哌甲酯类药物是应用最广泛的面向儿童的治疗精神异常的药物。(Axten, J. M. ; Krim, L. ; Kung, H. F. ; Winkler, J. D. The Journal of Organic Chemistry 1998, 63, 9628. ) 药物盐酸右哌甲酯由 Celgene 公司研制, 授权给诺华 (Novartis) 制药公司, 并于 2002 年 1 月首次在美国上市, 商品名为 Focalin。2008 年, FDA 批准了诺华制药公司 (Novartis) 出品的盐酸右哌甲酯缓释胶囊 (Focalin XR) 上市, 其起效时间更短 (30min), 控制症状时间更长 (12h), 将这类药物的发展推向了一个新的高度。综上, 盐酸右哌甲酯作为一种高效的中枢神经药物具有广阔的发展前景和巨大的商业价值,

但目前其专利权属在外国大型制药公司名下。

[0008] 哌甲酯化合物最早是由 Panizzon 等人在 1944 年合成得到 (Panizzon, L. Helvetica Chimica Acta 1944, 27, 1748.), 但当时只是得到了四种异构体 [(±)-erythro/(±)-threo] 的混合物, 并于 1950 年以商品名 Ritalin 在美国上市, 目前此类药物销售额仍为世界前列。

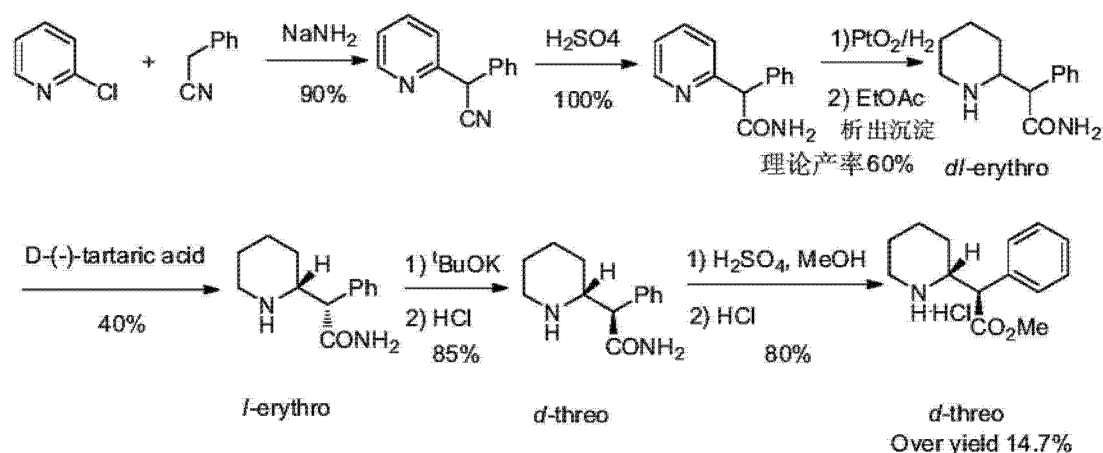
[0009] 自从美国食品与药品安全局 (FDA) 提出凡是存在对映异构体的药物在其批准上市前, 需要申报每一组异构体临床表现的完整数据之后, 人们开始更为关注如何手性合成单一光学纯的药物分子, 针对 d-threo- 哌甲酯的合成与拆分的研究也逐渐丰富起来, 分析它们的优缺点对于新工艺路线的设计和评估具有重要意义。制备 d-threo- 哌甲酯单体的方法主要分为两大类: 拆分方法和非拆分方法。

#### [0010] 1 拆分方法

##### [0011] 1.1 用酒石酸及其衍生物的进行化学拆分的方法

[0012] 美国 celgene 公司最早研究并以专利的形式报道了工业化生产 d-threo- 哌甲酸盐的方法 (Ramaswamy, S. k., V. US5965734 1999. 和 Ramaswamy, S. W099/61425 1999.), 在其合成路线中, 原料量可达百克级别, 具体合成路线见 Scheme 1。

[0013]



Scheme 1

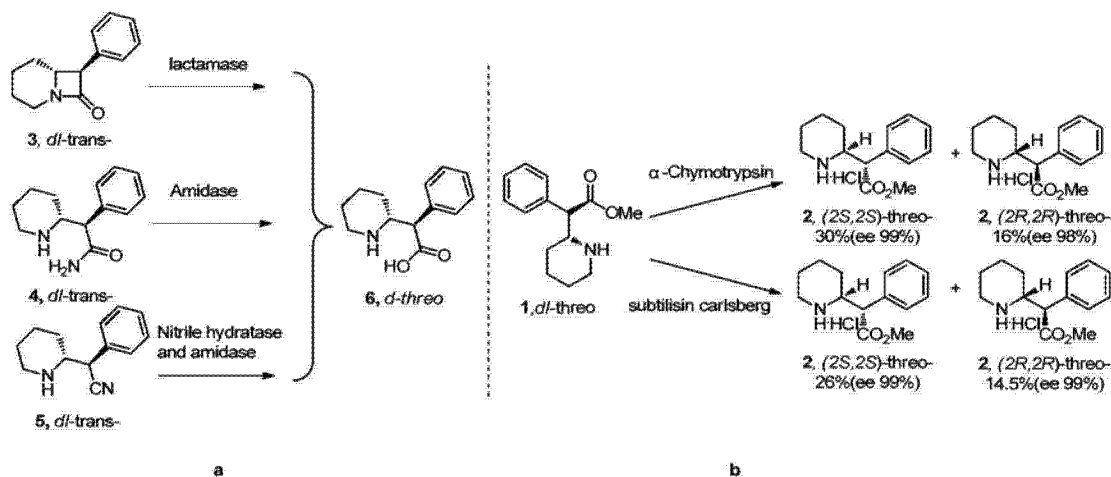
[0014] 原料 2-氯吡啶和苯乙腈在强碱作用下发生取代反应得到吡啶取代的苯乙腈, 水解氰基成酰胺, 二氧化铂催化氢化后重结晶得到 dl-erythro 的一对对映异构体, 用 D(-) 酒石酸拆分得到 l-erythro 单体, 在强碱作用下 2'-C 处发生构型翻转, 最后经过酯化和成盐得到目标产物, 路线总产率为 14.7%。这条路线存在着明显的局限性: 首先, 催化氢化步骤的立体选择性不佳, 导致得到对映体的理论产率仅为 60%, 对映体又经过酒石酸拆分步骤, 理论产率仅为 50%, 仅这两步就使整条路线的产率降低了约 60%; 其次, 另外在反应和后处理过程中, 大量用到了强酸强碱, 不可控性和危险性增加; 最后, 工艺整体上来看过于冗长, 反应步骤过多。

#### [0015] 1.2 用酶拆分对映异构体的方法

[0016] Mahavir 小组 (Prashad, M.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J.; Giannousis, P. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2133.) 和 Zeitlin (Stirling, A. L. Z. a. D. I. US5733756 1996.) 小组分别报道了用不同的酶对已合成的对映异构体混合物进

行了拆分的方法,具体合成路线见 Scheme2。

[0017]



Scheme 2

[0018] 这种生物拆分的方法不可控因素较多,重复性差,成本较高,不适合工业化生产。

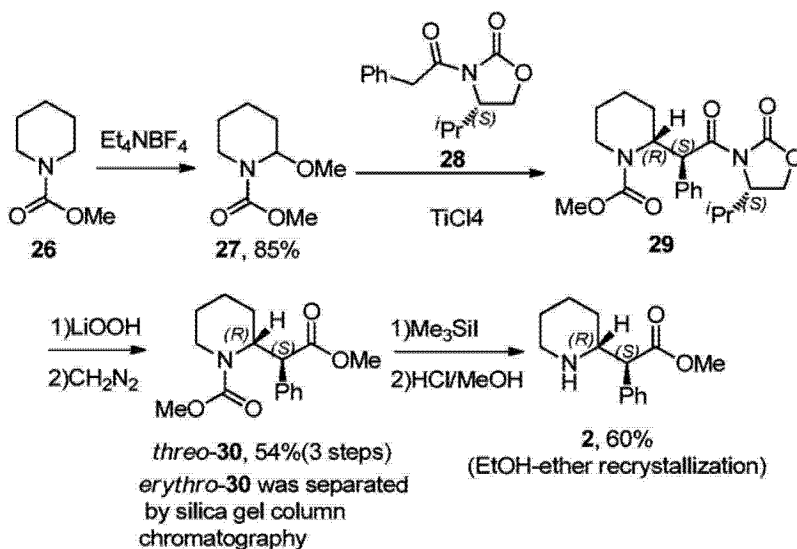
[0019] 2 不涉及拆分的方法

[0020] 这一类的方法主要是在合成的过程中对产物的手性中心进行控制。

[0021] 2.1 利用手性辅助基团控制新手性中心的方法

[0022] 4-位带有手性基团的噁唑啉酮类化合物是一种很常用的手性辅助基团,在不对称合成中有着广泛的应用。Yoshihiro 小组由 N-酰化的哌啶出发,经过 2-位甲氧基化、上手性辅助基团、脱手性辅助基团,脱 N-保护基等步骤,实现了手性控制地合成哌甲酯的方法,产率中等偏上。Maharvir(Prashad, M.; Kim, H.-Y.; Lu, Y.; Liu, Y.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J.; Giannousis, P. The Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1750.) 和 Pilli (Pilli, R. A.; Bockelmann, M. A.; Alves, C. d. F. Journal of the Brazilian Chemical Society 2001, 12, 634.) 等研究组也用噁唑啉酮类结构作为手性助剂对哌甲酯类化合物进行了类似的不对称合成。具体合成路线见 Scheme3。(Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. Organic Letters 1999, 1, 175. Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. Tetrahedron 2000, 56, 7411.) 此路线,利用电化学氧化、手性助剂等方法,导致操作复杂、成本高不适合工业生产。

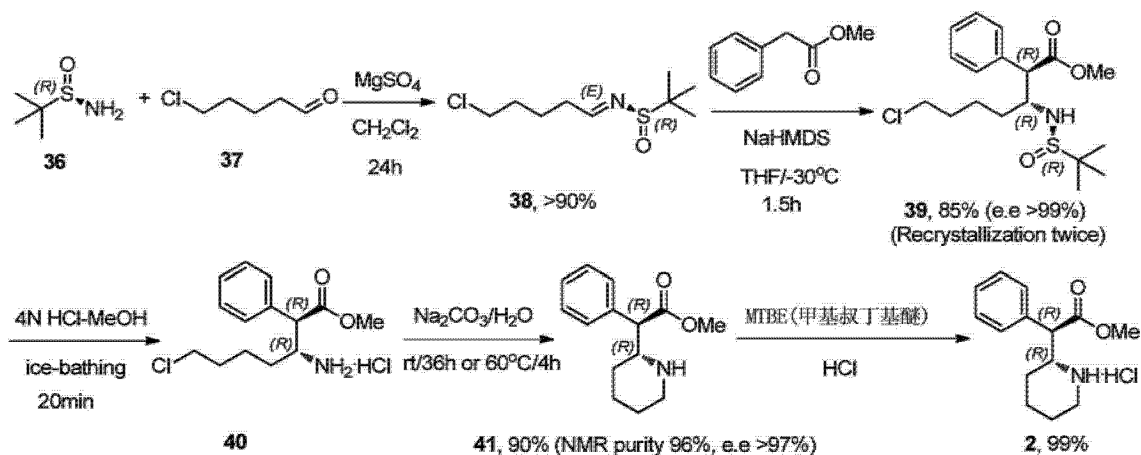
[0023]



Scheme 3

[0024] 孙韶光等人在 2011 年报道了用手性的亚硫酰胺作为手性助剂不对称合成哌甲酯及其类似物的方法,具体合成路线见 Scheme4。(SUN, S. CN1021342082011.)

[0025]



Scheme 4

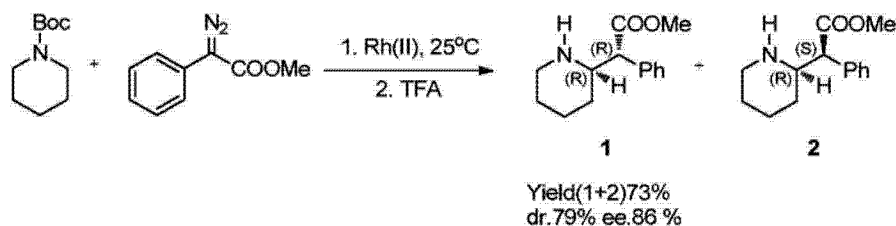
[0026] 从 5-氯戊醛出发,与手性的亚硫酰胺生成亚胺,在连接苯乙酸甲酯片段的过程中原手性基团实现了对新生成的两个手性中心的控制,脱去手性诱导基团后氯与胺关环形成哌啶环从而得到目标产物。

[0027] 通过手性辅助基团诱导生成特定的光学异构体的方法其局限性很明显。第一,手性辅助试剂的价格高、用量大、不可重复利用,非常不利于成本控制;第二,手性辅助基团的添加和去除是必须的两个反应步骤,使得整个工艺路线或与冗长,总收率降低。

[0028] 2.2 利用金属试剂不对称合成 d-threo 单体的方法

[0029] 过渡金属-手性配体催化体系也是不对称合成中的一种重要策略,同样可以应用于手性合成右哌甲酯的实例中,1999 年, Davies 小组从 N-Boc 哌啶出发,在 Rh 试剂和手性配体的催化下,通过不对称卡宾插入反应和脱简单的脱保护基反应合成了目标产物单体,具体合成路线见 Scheme5。(Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Hopper, D. W.; Panaro, S. A. Journal of the American Chemical Society 1999, 121, 6509.)

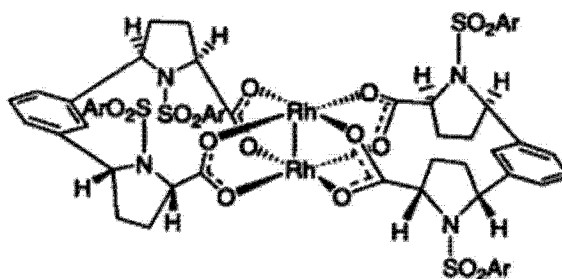
[0030]



Scheme 5

[0031] 所用的手性配体是作者所在的研究小组的系列工作之一。(Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 5287.)

[0032]



[0033] 虽然这种方法可以从工业品 N-Boc 哌啶出发,通过一步反应不对称合成 d-threo- 哌甲酯目标产物,但是 Rh 试剂的价格昂贵,配体的合成难度较大,反应步骤较多,从成本和效率的角度考虑不宜用作工业生产的路线。

[0034] 3 合成方法小结

[0035] 以上所列举的合成方法中都存在着各种不同的缺点,例如:现有拆分方法原子经济性差,不环保;贵金属不对称催化方法反应成本高;有些合成方法则路线太长,收率低,且原料不易得到。因此开发一条新颖的不需要拆分的手性合成路线,同时控制催化剂和配体的成本,是十分必要的。

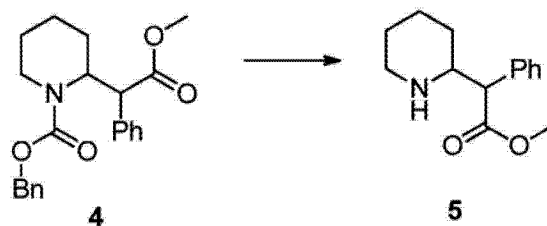
## 发明内容

[0036] 本发明所要解决的技术问题是,为了克服现有 d-threo 单体(即右哌甲酯)合成路线较长,反应步骤繁琐,反应原子经济性差,产率低,手性纯度差,生产成本低,不适合工业化生产等缺陷,而提供了一种哌甲酯、右哌甲酯的制备方法、其中间体及制备方法。本发明的合成方法,步骤较短,原料廉价易得,产品收率高,手性纯度好,生产成本低,原子经济性好,适合于工业化生产。

[0037] 本发明提供了一种哌甲酯 5 的制备方法,其为如下任一方法:

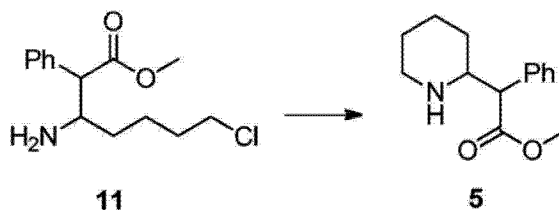
[0038] 方法 1,其包括以下步骤:在溶剂中,将化合物 4 与氨基脱保护试剂进行脱除氨基保护基的反应,得到哌甲酯 5 即可;

[0039]



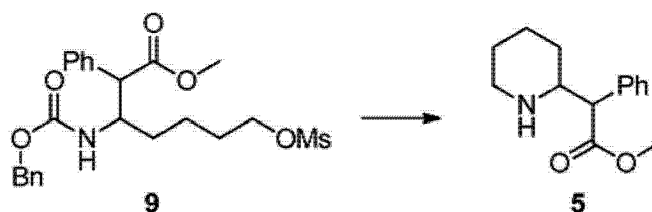
[0040] 方法 2,其包括以下步骤:在碱的作用下,将化合物 11 进行分子内亲核取代反应得到哌甲酯 5 即可;

[0041]



[0042] 方法 3,其包括以下步骤:在密闭体系中,溶剂中,钯碳或者氢氧化钯碳催化的条件下,将化合物 9 与氢气进行反应,得到哌甲酯 5 即可;

[0043]



[0044] 制备哌甲酯 5 的方法 1 可以为本领域中该类脱除氨基保护基的常规反应,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0045] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的溶剂优选卤代烃类溶剂、醇类溶剂和酯类溶剂中的一种或多种;所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂,所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷;所述的醇类溶剂优选甲醇和 / 或乙醇;所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。

[0046] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的溶剂与所述的化合物 4 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g,进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0047] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的氨基脱保护试剂优选钯碳与氢气组合试剂、甲磺酸、三氟乙酸和三氟甲磺酸中的一种或多种,进一步优选钯碳与氢气组合试剂或甲磺酸。所述的钯碳优选本领域中常规市售钯碳试剂,通常为质量百分比为 5% 或 10% 的钯碳,所述的质量百分比是指钯的质量占钯碳试剂总质量的百分比。

[0048] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的氨基脱保护试剂与所述的化合物 4 的摩尔比优选 1:1 ~ 20:1,进一步优选 1:1 ~ 5:1。

[0049] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的脱除氨基保护基的反应的温度优选 0℃ ~ 40℃,进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0050] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的脱除氨基保护基的反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 4 消失时为反应终点,反应时间优选 10min ~ 6h,进一步优选 20min ~ 1h。

[0051] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,当使用钨碳与氢气组合试剂做氨基脱保护试剂时,是指在钨碳催化的条件下,将氢气与化合物 4 进行脱除氨基保护基的反应。

[0052] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,当采用钨碳与氢气组合试剂做氨基脱保护试剂时,所述的钨碳与所述的化合物 4 的质量比优选 0.01:1 ~ 0.5:1,进一步优选 0.01:1 ~ 0.15:1。

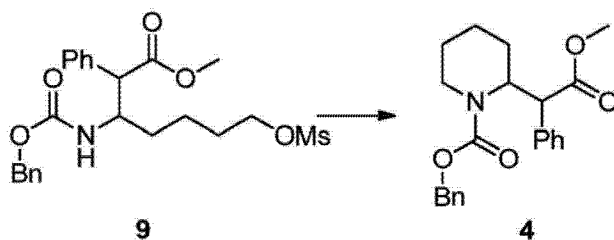
[0053] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,当采用钨碳与氢气组合试剂做氨基脱保护试剂时,所述的脱除氨基保护基的反应的压强优选 0.1MPa ~ 1MPa,进一步优选 0.1MPa ~ 0.3MPa。

[0054] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,当采用钨碳与氢气组合试剂做氨基脱保护试剂时,所述的脱除氨基保护基的反应优选包括以下后处理步骤:反应结束后,加入盐酸水溶液萃取,水相加碱调节 pH8 ~ 9,萃取,得到所述的哌甲酯 5;萃取所用的溶剂优选卤代烃类溶剂,所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂,所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的盐酸水溶液的摩尔浓度优选 1N,即 1mol/L,1L 的盐酸水溶液中含有氯化氢 1mol。所述的碱优选无机碱,所述的无机碱优选氢氧化钠和 / 或氢氧化钾。所述的碱的摩尔浓度优选 2N,即 2mol/L,1L 的碱的水溶液中含有碱 2mol。

[0055] 在制备哌甲酯 5 的方法 1 中,所述的化合物 4 可以采用下述任一方法制备:

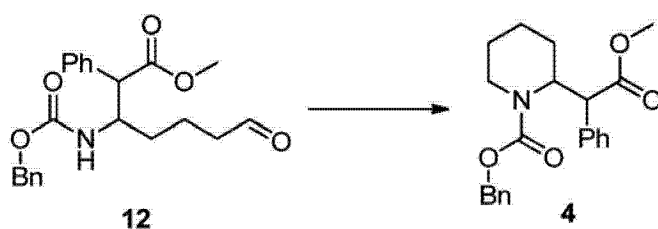
[0056] 方法一,其包括以下步骤:在溶剂中,在碱的作用下,将化合物 9 进行分子内亲核取代反应,得到化合物 4;

[0057]



[0058] 方法二,其包括以下步骤:在溶剂中,将化合物 12 与三氟化硼乙醚和三乙基硅烷进行反应,得到化合物 4;

[0059]



[0060] 再按照所述的制备哌甲酯 5 的方法 1 制得哌甲酯 5 即可。

[0061] 制备化合物 4 的方法一可以为本领域中该类分子内亲核取代反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0062] 在制备化合物 4 的方法一中,所述的溶剂优选醚类溶剂、卤代烃类溶剂、亚砷类溶剂、腈类溶剂、芳烃类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种,进一步优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂,所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷;所述的亚砷类溶剂优选二甲亚砷;所述的腈类溶剂优选乙腈;所述的芳烃类溶剂优选甲苯;所述的酰胺类溶剂优选 N, N- 二甲基甲酰胺。

[0063] 在制备化合物 4 的方法一中,所述的溶剂与所述的化合物 9 的体积质量比优选

1mL/g ~ 50mL/g, 进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0064] 在制备化合物 4 的方法一中, 所述的碱优选无机碱; 所述的无机碱优选氢氧化钠、碳酸钾、叔丁醇钾、碳酸铯、氟化铯、甲醇钠和碳酸钠中的一种或多种, 进一步优选氢氧化钠; 所述的氢氧化钠优选常规市售氢氧化钠试剂, 所述的市售氢氧化钠试剂优选质量百分比为 5% ~ 95% 的氢氧化钠试剂, 进一步优选质量百分比为 40% ~ 80% 的氢氧化钠试剂; 所述的质量百分比是指氢氧化钠的质量占氢氧化钠试剂总质量的百分比。

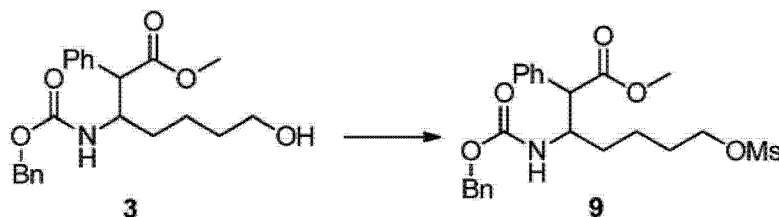
[0065] 在制备化合物 4 的方法一中, 所述的碱与所述的化合物 9 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1, 进一步优选 1:1 ~ 3:1。

[0066] 在制备化合物 4 的方法一中, 所述的分子内亲核取代反应的温度优选 0℃ ~ 40℃, 进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0067] 在制备化合物 4 的方法一中, 所述的分子内亲核取代反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC) 进行监控, 一般以化合物 9 消失时为反应终点, 反应时间优选 1h ~ 10h, 进一步优选 3h ~ 6h。

[0068] 在制备化合物 4 的方法一中, 或者制备哌甲酯 5 的方法 3 中, 所述的化合物 9 可以采用下述方法制备: 在溶剂中, 碱存在的条件下, 将化合物 3 与甲基磺酰氯进行酯化反应, 得到化合物 9;

[0069]



[0070] 再按照所述的制备化合物 4 的方法一制得化合物 4; 所述的制备哌甲酯 5 的方法 1 制得哌甲酯 5 即可; 或者制备哌甲酯 5 的方法 3 制得哌甲酯 5 即可。

[0071] 制备化合物 9 的方法可以为本领域中该类酯化反应的常规方法, 本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0072] 在制备化合物 9 的方法中, 所述的溶剂优选卤代烃类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂、芳烃类溶剂和酮类溶剂中的一种或多种, 进一步优选卤代烃类溶剂; 所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂; 所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷和 / 或三氯甲烷; 所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯; 所述的醚类溶剂优选乙醚和 / 或四氢呋喃; 所述的芳烃类溶剂优选甲苯; 所述的酮类溶剂优选丙酮。

[0073] 在制备化合物 9 的方法中, 所述的溶剂与所述的化合物 3 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g, 进一步优选 15mL/g ~ 30mL/g。

[0074] 在制备化合物 9 的方法中, 所述的碱优选有机碱; 所述的有机碱优选三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶中的一种或多种。

[0075] 在制备化合物 9 的方法中, 所述的碱与所述的化合物 3 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1, 进一步优选 1:1 ~ 2:1。

[0076] 在制备化合物 9 的方法中, 所述的甲磺酰氯与所述的化合物 3 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1, 进一步优选 1:1 ~ 2:1。



[0077] 在制备化合物 9 的方法中,所述的酯化反应的温度优选  $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选  $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

[0078] 在制备化合物 9 的方法中,所述的酯化反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 3 消失时为反应终点,反应时间优选 1h  $\sim$  10h,进一步优选 2h  $\sim$  6h。

[0079] 制备化合物 9 的方法也可以在催化剂存在的条件下进行,所述的催化剂优选 4-二甲氨基吡啶。

[0080] 制得化合物 9 之后,优选不经进一步纯化直接进行制备化合物 4 的反应。所述的进一步纯化是指重结晶、柱色谱分离等复杂纯化步骤。

[0081] 制备化合物 4 的方法二可以为本领域中该类反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0082] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的溶剂优选腈类溶剂;所述的腈类溶剂优选乙腈。

[0083] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的溶剂与所述的化合物 12 的体积质量比优选  $1\text{mL/g} \sim 50\text{mL/g}$ ,进一步优选  $5\text{mL/g} \sim 20\text{mL/g}$ 。

[0084] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的三氟化硼乙醚与所述的化合物 12 的摩尔比优选  $1:1 \sim 5:1$ ,进一步优选  $1:1 \sim 2:1$ 。

[0085] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的三乙基硅烷与所述的化合物 12 的摩尔比优选  $1:1 \sim 5:1$ ,进一步优选  $1:1 \sim 2:1$ 。

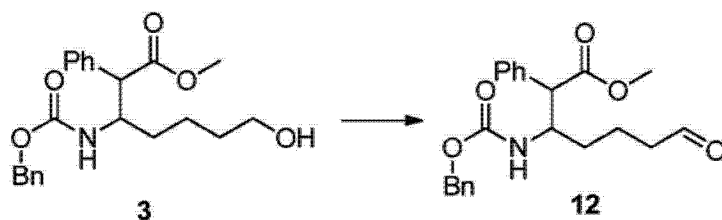
[0086] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的反应的温度优选  $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选  $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

[0087] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 12 消失时为反应终点,反应时间优选 10min  $\sim$  3h,进一步优选 10min  $\sim$  50min。

[0088] 制备化合物 4 的方法二优选在吸水剂存在的条件下进行,所述的吸水剂优选分子筛或无水硫酸镁;所述的分子筛优选 4 Å 型分子筛。

[0089] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的化合物 12 可以通过下述方法制备:在溶剂中,氧化剂的作用下,将化合物 3 进行氧化反应,得到化合物 12;

[0090]



[0091] 再按照所述的制备化合物 4 的方法二制得化合物 4;所述的制备哌甲酯 5 的方法 1 制得哌甲酯 5 即可。

[0092] 制备化合物 12 的方法可以为本领域中该类氧化反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0093] 在制备化合物 12 的方法中,所述的溶剂优选卤代烃类溶剂;所述的卤代烃类溶剂

优选氯代烃类溶剂；所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。

[0094] 在制备化合物 12 的方法中，所述的溶剂与所述的化合物 3 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g，进一步优选 20mL/g ~ 40mL/g。

[0095] 在制备化合物 12 的方法中，所述的氧化剂优选氯铬酸吡啶盐(PCC, CAS:26299-14-9)或重铬酸吡啶盐(PDC, CAS:20039-37-6)。

[0096] 在制备化合物 12 的方法中，所述的氧化剂与所述的化合物 3 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1，进一步优选 1:1 ~ 2:1。

[0097] 在制备化合物 12 的方法中，所述的氧化反应的温度优选 0℃ ~ 40℃，进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0098] 在制备化合物 12 的方法中，所述的氧化反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控，一般以化合物 12 消失时为反应终点，反应时间优选 10min ~ 3h，进一步优选 20min ~ 50min。

[0099] 制得化合物 12 后，优选不经进一步纯化，直接进行制备化合物 4 的反应。所述的进一步纯化是指重结晶、柱色谱分离等复杂纯化步骤。

[0100] 制备哌甲酯 5 的方法 2 可以为本领域中该类分子内亲核取代反应的常规方法，本发明中特别优选下述反应方法和条件：

[0101] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的溶剂优选酯类溶剂和 / 或卤代烃类溶剂；所述的酯类溶剂优选乙酸异丙酯和 / 或乙酸乙酯；所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂，所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。

[0102] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的溶剂与所述的化合物 11 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g，进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0103] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的碱优选无机碱；所述的无机碱优选氢氧化钠和 / 或氢氧化钾，进一步优选氢氧化钠；所述的碱优选以水溶液的形式参与反应，当所述的碱以水溶液的形式参与反应时，碱的水溶液的摩尔浓度优选 1N ~ 10N，进一步优选 3N ~ 6N；所述的摩尔浓度是指碱的摩尔数与碱的水溶液的体积的比值。

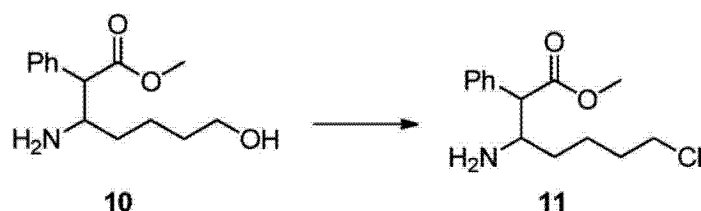
[0104] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的碱与所述的化合物 11 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1，进一步优选 1:1 ~ 2:1。

[0105] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的分子内亲核取代反应的温度优选 0℃ ~ 40℃，进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0106] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中，所述的分子内亲核取代反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控，一般以化合物 11 消失时为反应终点，反应时间优选 5h ~ 20h，进一步优选 8h ~ 15h。

[0107] 在制备哌甲酯 5 的方法 2 中所述的化合物 11 可以通过以下方法制备：在溶剂中，将化合物 10 与氯化试剂进行亲核取代反应，得到化合物 11；

[0108]



[0109] 再按照所述的制备哌甲酯 5 的方法 2 制得哌甲酯 5 即可。

[0110] 制备化合物 11 的方法可以为本领域中该类亲核取代反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0111] 在制备化合物 11 的方法中,所述的溶剂优选酯类溶剂和/或卤代烃类溶剂;所述的酯类溶剂优选乙酸异丙酯和/或乙酸乙酯;所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂,所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。

[0112] 在制备化合物 11 的方法中,所述的溶剂与所述的化合物 10 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g,进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0113] 在制备化合物 11 的方法中,所述的氯化试剂优选二氯亚砷、草酰氯或三氯氧磷。

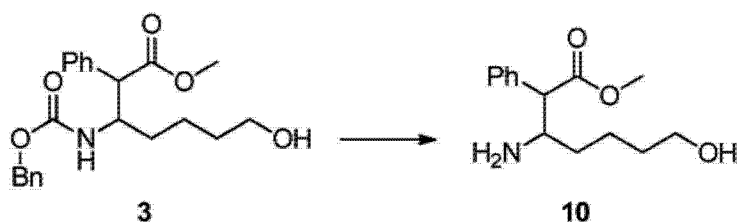
[0114] 在制备化合物 11 的方法中,所述的氯化试剂与所述的化合物 10 的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1,进一步优选 1:1 ~ 2:1。

[0115] 在制备化合物 11 的方法中,所述的亲核取代反应的温度优选 0℃ ~ 40℃,进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0116] 在制备化合物 11 的方法中,所述的亲核取代反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 10 消失时为反应终点,反应时间优选 20h ~ 30h,进一步优选 22h ~ 26h。

[0117] 在制备化合物 11 的方法中,所述的化合物 10 可以采用下述方法制备:在密闭体系中,钨碳或氢氧化钨碳催化的条件下,将化合物 3 与氢气进行还原反应,得到化合物 10;

[0118]



[0119] 再按照所述的制备化合物 11 的方法制得化合物 11,所述的制备哌甲酯 5 的方法 2 制得哌甲酯 5 即可。

[0120] 制备化合物 10 的方法可以为本领域中该类还原反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0121] 在制备化合物 10 的方法中,所述的溶剂优选醇类溶剂;所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。

[0122] 在制备化合物 10 的方法中,所述的溶剂与所述的化合物 3 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g,进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0123] 在制备化合物 10 的方法中,所述的钨碳优选本领域中常规市售钨碳试剂,通常为质量百分比为 5% 或 10% 的钨碳,所述的质量百分比是指钨的质量占钨碳试剂总质量的百分

比。所述的氢氧化钪碳优选常规市售氢氧化钪碳试剂,所述的氢氧化钪碳试剂的质量百分比优选 10% ~ 20%,所述的质量百分比是指氢氧化钪的质量占氢氧化钪碳试剂总质量的百分比。

[0124] 在制备化合物 10 的方法中,所述的钪碳的质量或氢氧化钪碳的质量与所述的化合物 3 的质量比值优选 0.01 ~ 0.3,进一步优选 0.05 ~ 0.15;所述的质量比值为钪碳试剂的质量或氢氧化钪碳试剂的质量与化合物 3 的质量的比值。

[0125] 在制备化合物 10 的方法中,所述的还原反应的温度优选 0℃ ~ 40℃,进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0126] 在制备化合物 10 的方法中,所述的还原反应的压强优选 0.1MPa ~ 1MPa,进一步优选 0.1MPa ~ 0.3MPa。

[0127] 在制备化合物 10 的方法中,所述的还原反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 3 消失时为反应终点,反应时间优选 10min ~ 5h,进一步优选 20min ~ 3h。

[0128] 在制备化合物 10 的方法中,优选制得化合物 10 后不经进一步纯化,直接进行制备化合物 11 的反应。所述的进一步纯化是指重结晶、柱色谱分离等复杂纯化步骤。

[0129] 制备哌甲酯 5 的方法 3 可以为本领域中该类反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0130] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的溶剂优选醇类溶剂;所述的醇类溶剂优选甲醇和 / 或乙醇。

[0131] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的溶剂与所述的化合物 9 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g,进一步优选 5mL/g ~ 20mL/g。

[0132] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的钪碳优选本领域中常规市售钪碳试剂,通常为质量百分比为 5% 或 10% 的钪碳,所述的质量百分比是指钪的质量占钪碳试剂总质量的百分比。所述的氢氧化钪碳优选常规市售氢氧化钪碳试剂,所述的氢氧化钪碳试剂的质量百分比优选 10% ~ 20%,所述的质量百分比是指氢氧化钪的质量占氢氧化钪碳试剂总质量的百分比。

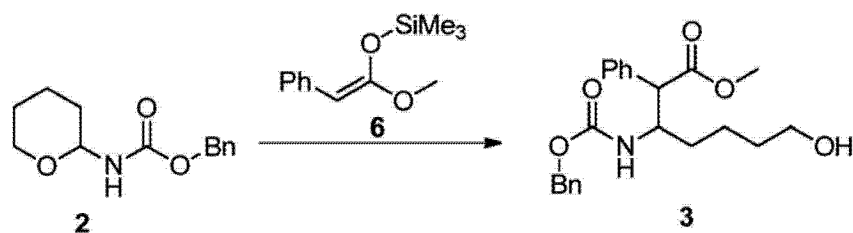
[0133] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的钪碳的质量或氢氧化钪碳的质量与所述的化合物 9 的质量比值优选 0.01 ~ 0.3,进一步优选 0.05 ~ 0.15;所述的质量比值为钪碳试剂的质量或氢氧化钪碳试剂的质量,与化合物 10 的质量的比值。

[0134] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的反应的温度优选 0℃ ~ 40℃,进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0135] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的反应的压强优选 0.1MPa ~ 1MPa,进一步优选 0.1MPa ~ 0.3MPa。

[0136] 在制备哌甲酯 5 的方法 3 中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以化合物 9 消失时为反应终点,反应时间优选 10min ~ 5h,进一步优选 20min ~ 3h。

[0137] 在制备化合物 9、10 或 12 的方法中,所述的化合物 3 可以采用下述方法制备:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3;  
[0138]



[0139] 再按照所述的制备化合物 9、10 或 12 的方法制得化合物 9、10 或 12；所述的制备化合物 4 的方法制得的化合物 4 或者所述的制备化合物 11 的方法制得的化合物 11；所述的制备哌甲酯 5 的方法制得的哌甲酯 5 即可。

[0140] 制备化合物 3 的方法可以为本领域中该类亲核取代反应的常规方法，本发明中特别优选下述反应方法和条件：

[0141] 在制备化合物 3 的方法中，所述的溶剂优选卤代烃类溶剂、腈类溶剂、芳烃类溶剂和醚类溶剂中的一种或多种。所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂，所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷；所述的腈类溶剂优选乙腈；所述的芳烃类溶剂优选甲苯；所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。

[0142] 在制备化合物 3 的方法中，所述的溶剂与所述的化合物 2 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g，进一步优选 10mL/g ~ 30mL/g。

[0143] 在制备化合物 3 的方法中，所述的路易斯酸优选三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)、三氟甲磺酸 (TfOH)、三甲基氯化硅 - 氯酸银 (TMSCl-AgClO<sub>4</sub>) 或氯化锡 - 氯酸银 (SnCl<sub>4</sub>-AgClO<sub>4</sub>)，进一步优选三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)。

[0144] 在制备化合物 3 的方法中，所述的化合物 2 与所述的路易斯酸的摩尔比优选 50:1 ~ 100:1，进一步优选 70:1 ~ 90:1。

[0145] 在制备化合物 3 的方法中，所述的硅基醇醚 6 与所述的化合物 2 的摩尔比优选 1:1 ~ 10:1，进一步优选 1:1 ~ 2:1。

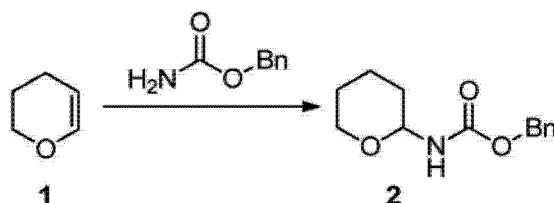
[0146] 在制备化合物 3 的方法中，所述的亲核取代反应的温度优选 0℃ ~ 40℃，进一步优选 10℃ ~ 30℃。

[0147] 在制备化合物 3 的方法中，所述的亲核取代反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法 (如 TLC 或 HPLC) 进行监控，一般以化合物 2 消失时为反应终点，反应时间优选 5h ~ 15h，进一步优选 7h ~ 10h。

[0148] 制备化合物 3 的方法优选包括以下后处理步骤：反应结束后，萃取，有机相柱色谱分离得到化合物 3；所述的柱色谱分离可以采用本领域中的常规方法，柱色谱分离所用的溶剂优选石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂和 / 或正己烷与乙酸乙酯的混合溶剂；所述的石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂中，石油醚与乙酸乙酯的体积比优选 5:1 ~ 1:1，进一步优选 1:1 ~ 3:1；所述的正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂中，正己烷与乙酸乙酯的体积比优选 5:1 ~ 1:1，进一步优选 1:1 ~ 3:1。

[0149] 在制备化合物 3 的方法中，所述的化合物 2 可以采用下述方法制备：在溶剂中，酸催化的条件下，将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应，得到化合物 2；

[0150]



[0151] 再按照所述的制备化合物3的方法制得化合物3;所述的制备化合物9、10或12的方法制得化合物9、10或12;所述的制备化合物4的方法制得化合物4或者所述的制备化合物11的方法制得化合物11;所述的制备哌甲酯5的方法制得的哌甲酯5即可。

[0152] 制备化合物2的方法可以为本领域中该类加成反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0153] 在制备化合物2的方法中,所述的溶剂优选卤代烃类溶剂、醚类溶剂和芳烃类溶剂中的一种或多种,所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂,所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷;所述的醚类溶剂优选1,4-二氧六环;所述的芳烃类溶剂优选甲苯。

[0154] 在制备化合物2的方法中,所述的溶剂与所述的二氢吡喃1的体积质量比优选1mL/g~50mL/g,进一步优选5mL/g~15mL/g。

[0155] 在制备化合物2的方法中,所述的酸优选路易斯酸;所述的路易斯酸优选对甲苯磺酸、四氯化锡、三氟乙酸和三氟化硼乙醚中的一种或多种。

[0156] 在制备化合物2的方法中,所述的酸与所述的二氢吡喃1的摩尔比优选0.01:1~1:1,进一步优选0.01:1~0.2:1。

[0157] 在制备化合物2的方法中,所述的二氢吡喃1与所述的氨基甲酸苄酯的摩尔比优选1:1~5:1,进一步优选1:1~2:1。

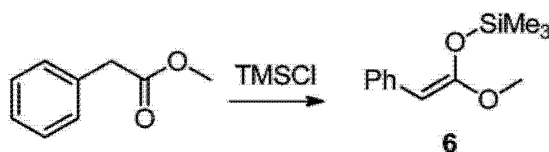
[0158] 在制备化合物2的方法中,所述的加成反应的温度优选0℃~40℃,进一步优选10℃~30℃。

[0159] 在制备化合物2的方法中,所述的加成反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如TLC或HPLC)进行监控,一般以氨基甲酸苄酯消失时为反应终点,反应时间优选1h~10h,进一步优选2h~5h。

[0160] 制备化合物2的方法优选包括以下后处理步骤:反应结束后,萃取,有机浓缩后重结晶得到化合物2;重结晶所用的溶剂优选甲苯与正己烷的混合溶剂;所述的甲苯与正己烷的混合溶剂中甲苯与正己烷的体积比优选1:10~10:1。

[0161] 在制备化合物3的方法中所述的硅基醇醚6可以采用下述方法制备:在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚6;

[0162]



[0163] 再按照所述的制备化合物3的方法制得化合物3;所述的制备化合物9、10或12的方法制得化合物9、10或12;所述的制备化合物4的方法制得的化合物4或者所述的制备化合物11的方法制得的化合物11;所述的制备哌甲酯5的方法制得的哌甲酯5即可。

[0164] 制备硅基醇醚 6 的方法可以为本领域中该类亲核取代反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0165] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的惰性气体优选氮气和 / 或氩气。

[0166] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的溶剂优选醚类溶剂,所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。

[0167] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的溶剂与所述的苯甲酸乙酯的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g,进一步优选 1mL/g ~ 10mL/g。

[0168] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的碱优选有机碱;所述的有机碱优选二异丙基胺锂;所述的二异丙基胺锂优选采用二异丙基胺与正丁基锂反应制得。

[0169] 当所述的二异丙基胺锂采用二异丙基胺与正丁基锂反应制得时,所述的二异丙基胺与正丁基锂的摩尔比优选 2:1 ~ 5:1,进一步优选 2:1 ~ 3:1。

[0170] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的碱与所述的苯甲酸乙酯的摩尔比优选 1:1 ~ 3:1,进一步优选 1:1 ~ 1.5:1。

[0171] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的亲核取代反应的温度优选  $-78^{\circ}\text{C}$  ~  $40^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选  $-78^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$ 。

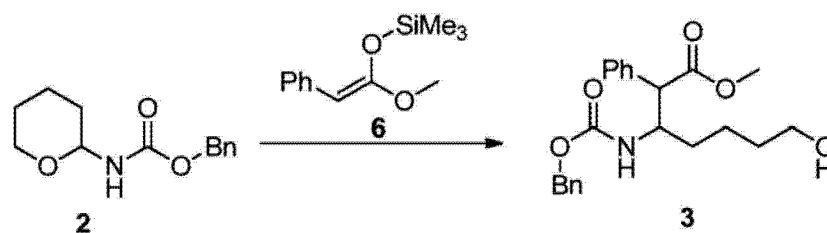
[0172] 在制备硅基醇醚 6 的方法中,所述的亲核取代反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC)进行监控,一般以苯甲酸乙酯消失时为反应终点,反应时间优选 1h ~ 30h,进一步优选 10h ~ 20h。

[0173] 制备硅基醇醚 6 的方法优选采用以下步骤:惰性气体保护下,向 THF 和二异丙基胺的混合溶液冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ ,滴加正丁基锂,滴完保持  $0^{\circ}\text{C}$  反应 10 分钟,保持  $-78^{\circ}\text{C}$  左右滴入苯甲酸乙酯,滴加完成后,  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1h,保持  $-78^{\circ}\text{C}$  左右滴入三甲基氯硅烷,滴加完成后将反应液温度自然升至室温,反应。

[0174] 制备硅基醇醚 6 的方法优选采用以下后处理步骤:反应结束后,加入正己烷溶解,硅藻土滤去不溶物,减压除去溶剂,得硅基醇醚 6。

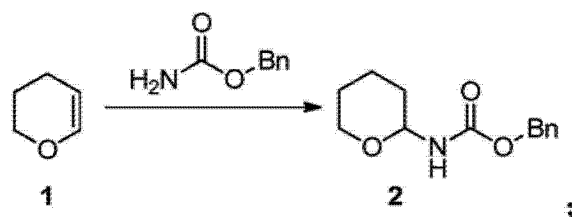
[0175] 本发明还提供了化合物 3 的制备方法:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3 即可;

[0176]



[0177] 在制备化合物 3 的方法中,所述的化合物 2 可以采用下述方法制备:在溶剂中,酸催化的条件下,将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应,得到化合物 2;

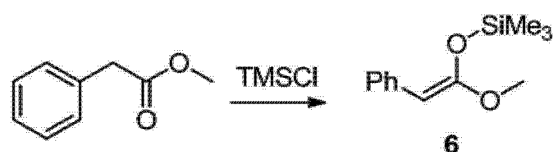
[0178]



[0179] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 即可；

[0180] 在制备化合物 3 的方法中所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备：在惰性气体保护下，溶剂中，碱和催化剂存在的条件下，将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应，得到硅基醇醚 6；

[0181]



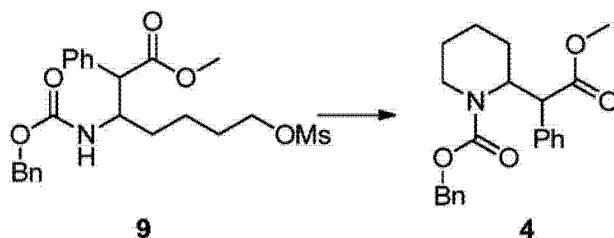
[0182] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 即可；

[0183] 其中，由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件，由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

[0184] 本发明还提供了化合物 4 的制备方法，其为下述任一方法：

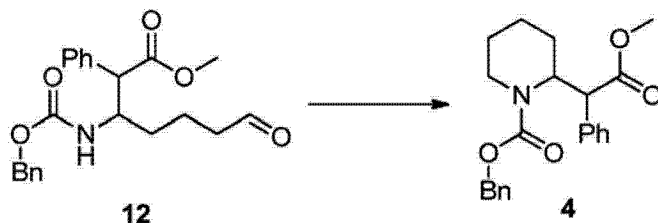
[0185] 方法一，其包括以下步骤：在溶剂中，在碱的作用下，将化合物 9 进行分子内亲核取代反应，得到化合物 4 即可；

[0186]



[0187] 方法二，其包括以下步骤：在溶剂中，将化合物 12 与三氟化硼乙醚和三乙基硅烷进行反应，得到化合物 4 即可；

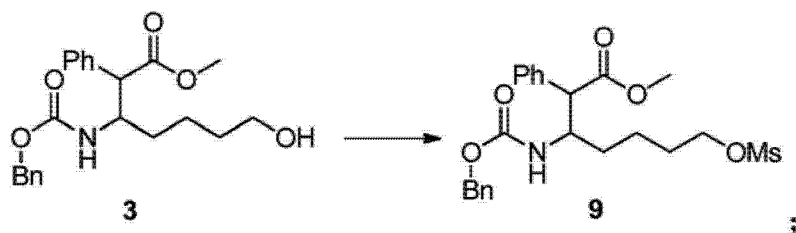
[0188]



[0189] 在制备化合物 4 的方法一中，所述的化合物 9 可以采用下述方法制备：在溶剂中，碱存在的条件下，将化合物 3 与甲基磺酰氯进行酯化反应，得到化合物 9；

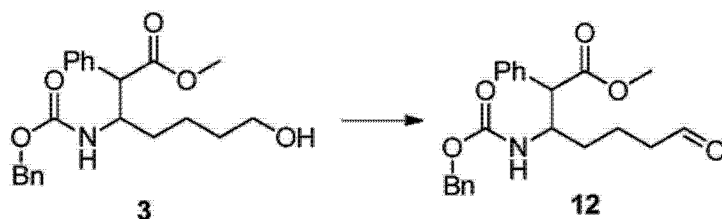
[0190]





[0191] 在制备化合物 4 的方法二中,所述的化合物 12 可以通过下述方法制备:在溶剂中,氧化剂的作用下,将化合物 3 进行氧化反应,得到化合物 12;

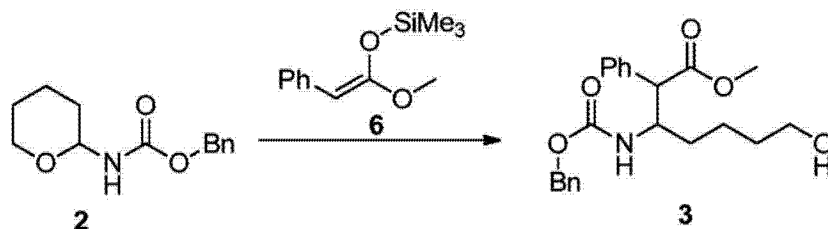
[0192]



[0193] 再按照所述的制备化合物 4 的方法制得化合物 4 即可;

[0194] 在制备化合物 9 或 12 的方法中所述的化合物 3 可以采用下述方法制备:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3;

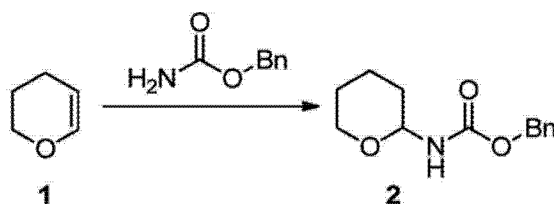
[0195]



[0196] 再按照所述的制备化合物 9 或 12 的方法制得化合物 9 或 12,所述的制备化合物 4 的方法制得化合物 4 即可;

[0197] 在制备化合物 3 的方法中所述的化合物 2 可以采用下述方法制备:在溶剂中,酸催化的条件下,将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应,得到化合物 2;

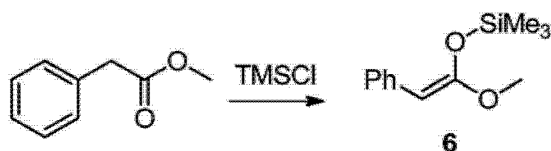
[0198]



[0199] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3,所述的制备化合物 9 或 12 的方法制得化合物 9 或 12,所述的制备化合物 4 的方法制得化合物 4 即可;

[0200] 在制备化合物 3 的方法中所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备:在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚 6;

[0201]

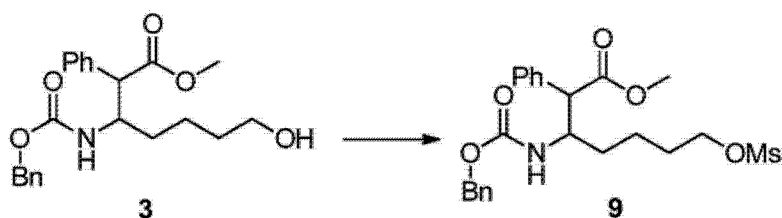


[0202] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3,所述的制备化合物 9 或 12 的方法制得化合物 9 或 12,所述的制备化合物 4 的方法制得化合物 4 即可;

[0203] 其中,由化合物 9 制备化合物 4 的反应条件,由化合物 12 制备化合物 4 的反应条件,由化合物 3 制备化合物 9 的反应条件,由化合物 3 制备化合物 12 的反应条件,由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件,由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件,以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

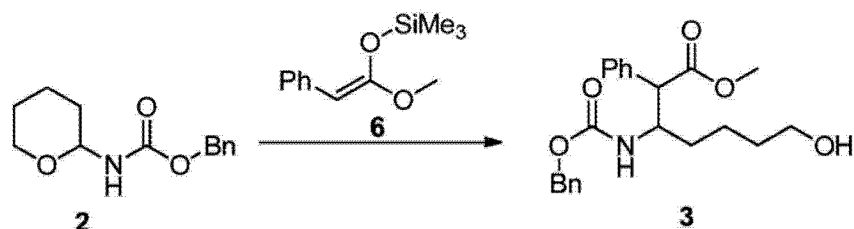
[0204] 本发明还提供了化合物 9 的制备方法:在溶剂中,碱存在的条件下,将化合物 3 与甲基磺酰氯进行酯化反应,得到化合物 9 即可;

[0205]



[0206] 在制备化合物 9 的方法中所述的化合物 3 可以采用下述方法制备:在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3;

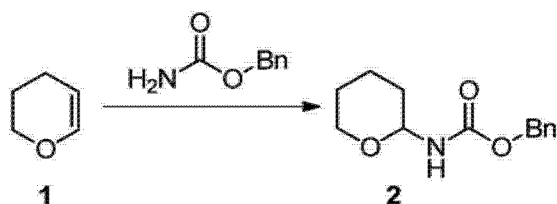
[0207]



[0208] 再按照所述的制备化合物 9 的方法制得化合物 9 即可;

[0209] 在制备化合物 3 的方法中所述的化合物 2 可以采用下述方法制备:在溶剂中,酸催化的条件下,将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应,得到化合物 2;

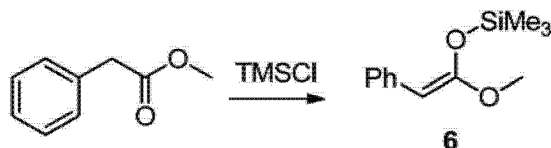
[0210]



[0211] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3;所述的制备化合物 9 的方法制得化合物 9 即可;

[0212] 在制备化合物 3 的方法中所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备:在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚 6;

[0213]

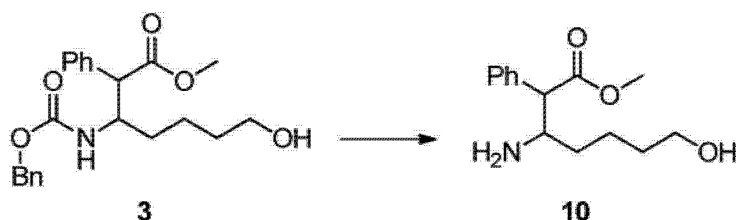


[0214] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 9 的方法制得化合物 9 即可 ;

[0215] 其中,由化合物 3 制备化合物 9 的反应条件,由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件,由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件,以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

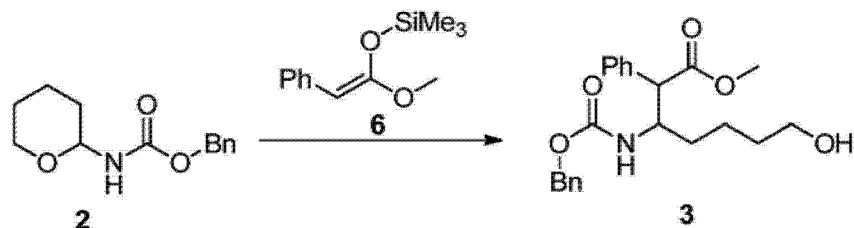
[0216] 本发明还提供了化合物 10 的制备方法 :在密闭体系中,钯碳或氢氧化钯碳催化的条件下,将化合物 3 与氢气进行还原反应,得到化合物 10 即可 ;

[0217]



[0218] 在制备化合物 10 的方法中,所述的化合物 3 可以采用下述方法制备 :在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3 ;

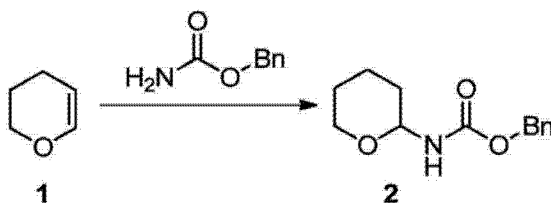
[0219]



[0220] 再按照所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10 即可 ;

[0221] 在制备化合物 3 的方法中,所述的化合物 2 可以采用下述方法制备 :在溶剂中,酸催化的条件下,将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应,得到化合物 2 ;

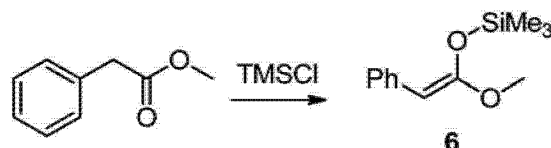
[0222]



[0223] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10 即可 ;

[0224] 在制备化合物 3 的方法中,所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备 :在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚 6 ;

[0225]

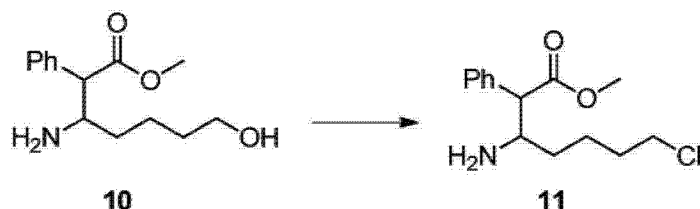


[0226] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3；所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10 即可；

[0227] 其中，由化合物 3 制备化合物 10 的反应条件，由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件，由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件，以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

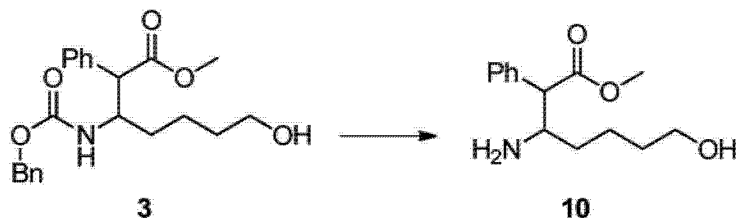
[0228] 本发明还提供了化合物 11 的制备方法：在溶剂中，将化合物 10 与氯化试剂进行亲核取代反应，得到化合物 11 即可；

[0229]



[0230] 在制备化合物 11 的方法中，所述的化合物 10 可以采用下述方法制备：在密闭体系中，钨碳或氢氧化钨碳催化的条件下，将化合物 3 与氢气进行还原反应，得到化合物 10；

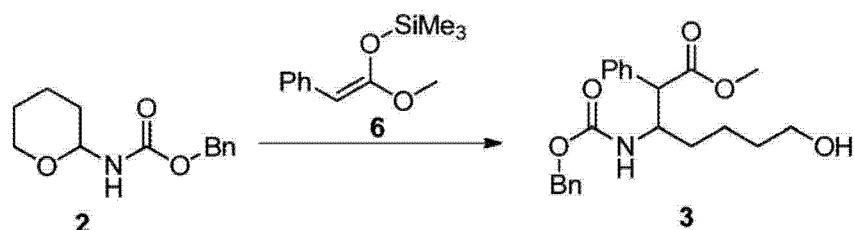
[0231]



[0232] 再按照所述的制备化合物 11 的方法制得化合物 11 即可；

[0233] 在制备化合物 10 的方法中，所述的化合物 3 可以采用下述方法制备：在溶剂中，路易斯酸催化的条件下，将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应，得到化合物 3；

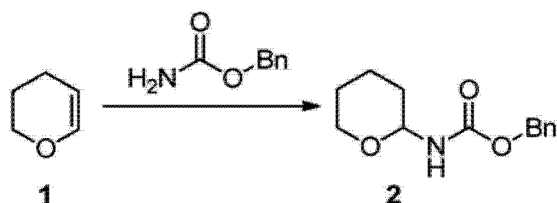
[0234]



[0235] 再按照所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10；所述的制备化合物 11 的方法制得化合物 11 即可；

[0236] 在制备化合物 3 的方法中，所述的化合物 2 可以采用下述方法制备：在溶剂中，酸催化的条件下，将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应，得到化合物 2；

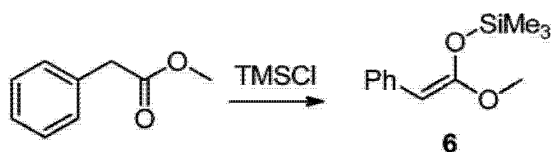
[0237]



[0238] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10 ;所述的制备化合物 11 的方法制得化合物 11 即可 ;

[0239] 在制备化合物 3 的方法中,所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备 :在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚 6 ;

[0240]

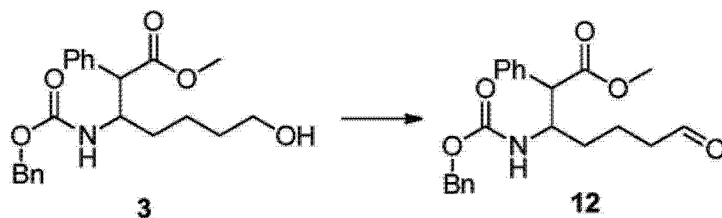


[0241] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 10 的方法制得化合物 10 ;所述的制备化合物 11 的方法制得化合物 11 即可 ;

[0242] 其中,由化合物 10 制备化合物 11 的反应条件,由化合物 3 制备化合物 10 的反应条件,由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件,由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件,以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

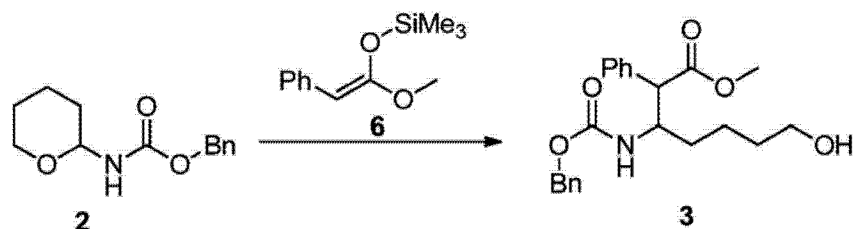
[0243] 本发明还提供了化合物 12 的制备方法 :在溶剂中,氧化剂的作用下,将化合物 3 进行氧化反应,得到化合物 12 即可 ;

[0244]



[0245] 在制备化合物 12 的方法中,所述的化合物 3 可以采用下述方法制备 :在溶剂中,路易斯酸催化的条件下,将化合物 2 与硅基醇醚 6 进行亲核取代反应,得到化合物 3 ;

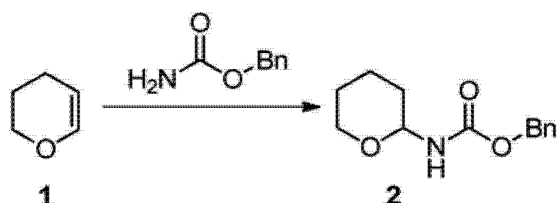
[0246]



[0247] 再按照所述的制备化合物 12 的方法制得化合物 12 即可 ;

[0248] 在制备化合物 3 的方法中,所述的化合物 2 可以采用下述方法制备 :在溶剂中,酸催化的条件下,将二氢吡喃 1 与氨基甲酸苄酯进行加成反应,得到化合物 2 ;

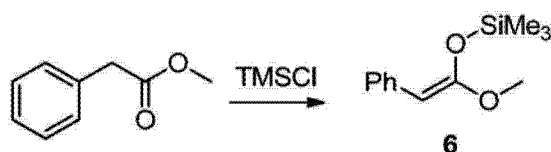
[0249]



[0250] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 12 的方法制得化合物 12 即可 ;

[0251] 在制备化合物 3 的方法中,所述的硅基醇醚 6 可以采用下述方法制备 :在惰性气体保护下,溶剂中,碱和催化剂存在的条件下,将苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷进行亲核取代反应,得到硅基醇醚 6 ;

[0252]

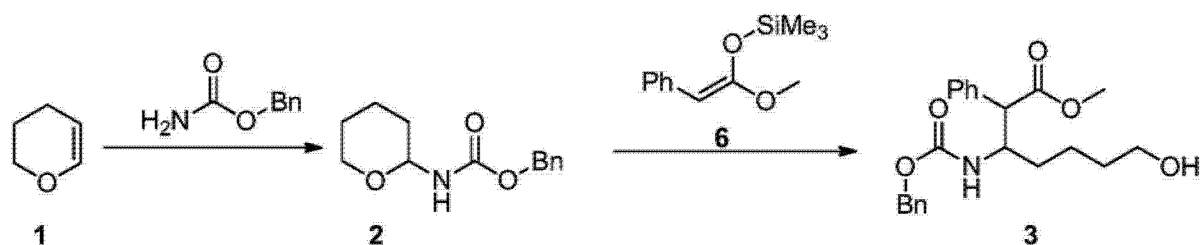


[0253] 再按照所述的制备化合物 3 的方法制得化合物 3 ;所述的制备化合物 12 的方法制得化合物 12 即可 ;

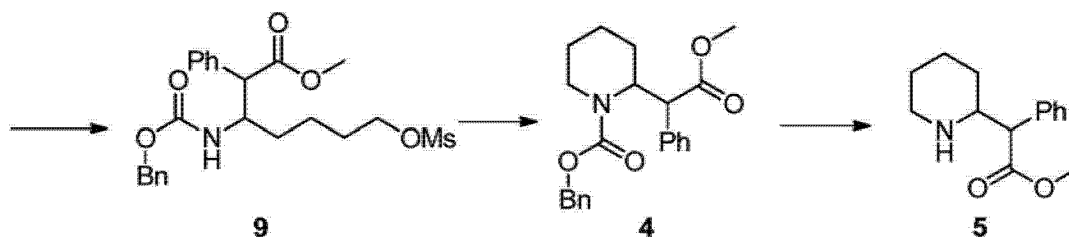
[0254] 其中,由化合物 3 制备化合物 12 的反应条件,由化合物 2 制备化合物 3 的反应条件,由化合物 1 制备化合物 2 的反应条件,以及由苯甲酸乙酯与三甲基氯硅烷制备硅基醇醚 6 的反应条件均如前所述。

[0255] 本发明中所述的哌甲酯的制备方法优选如下所示的反应路线 :

[0256]



[0257]



[0258] 本发明还提供了右哌甲酯的制备方法,其包括以下步骤 :

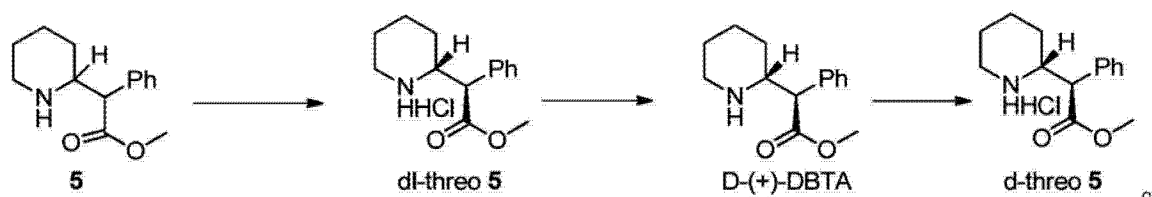
[0259] 步骤 1) 在溶剂中,碱存在的条件下,将哌甲酯 5 进行差向异构化,得到 d1- 苏型 - 哌甲酯 (d1-threo 哌甲酯);所述的溶剂为水,或者水与醇类溶剂形成的混合溶剂 ;

[0260] 步骤 2) 将步骤 1) 制得的 d1- 苏型 - 哌甲酯 (d1-threo 哌甲酯) 与右旋二苯甲酰酒石酸进行成盐反应,结晶拆分,得到右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐 ;

[0261] 步骤 3) 在溶剂中,将步骤 2) 制得的右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐与碱进行

中和反应,得到右哌甲酯即可;

[0262]



[0263] 制备右哌甲酯的步骤 1) 可以为本领域中该类差向异构化反应的常规方法, 本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0264] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的水与醇类溶剂形成的混合溶剂中, 所述的醇类溶剂优选甲醇。

[0265] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的溶剂与所述的哌甲酯 5 的体积质量比优选 1mL/g ~ 50mL/g, 进一步优选 25mL/g ~ 50mL/g。

[0266] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的碱优选无机碱; 所述的无机碱优选氢氧化钾和 / 或氢氧化钠; 所述的碱优选以水溶液的形式参与反应; 当所述的碱以其水溶液的形式参与反应时, 碱的水溶液的质量百分浓度优选 10% ~ 95%, 进一步优选 10% ~ 60%, 再进一步优选 50% ~ 60%; 所述的质量百分浓度是指碱的质量占碱的水溶液的总质量的百分比。

[0267] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的哌甲酯 5 优选通过所述的制备哌甲酯 5 的方法制得。

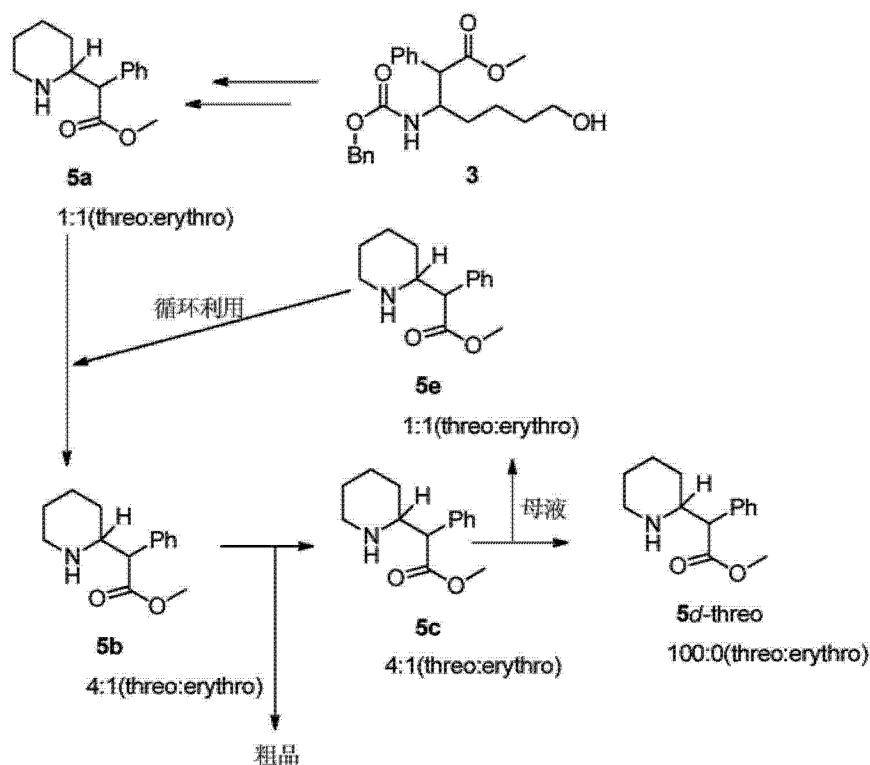
[0268] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的碱与所述的哌甲酯 5 的摩尔比优选 1:1 ~ 20:1, 进一步优选 1:1 ~ 10:1。

[0269] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的差向异构化反应的温度优选 40℃ ~ 110℃, 进一步优选 60℃ ~ 90℃。

[0270] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 所述的差向异构化反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法 (如 TLC 或 HPLC) 进行监控, 反应时间优选 10h ~ 72h, 进一步优选 12h ~ 20h。

[0271] 在制备右哌甲酯的步骤 1) 中, 可以将差向异构化反应过程中除右哌甲酯之外的其他三种构型的哌甲酯, 按照步骤 1) 至步骤 3) 循环反应, 重复利用。这样可以提高反应的产率, 产率可达到 45% ~ 76%。具体循环利用的步骤如下式所示:

[0272]



[0273] 制备右哌甲酯的步骤2)可以为本领域中该类成盐反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0274] 在制备右哌甲酯的步骤2)中,所述的溶剂优选醇类溶剂,所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。

[0275] 在制备右哌甲酯的步骤2)中,所述的溶剂与所述的d1-苏型-哌甲酯(d1-threo 哌甲酯)的体积质量比优选1mL/g~50mL/g,进一步优选1mL/g~10mL/g。

[0276] 在制备右哌甲酯的步骤2)中,所述的d1-苏型-哌甲酯(d1-threo 哌甲酯)与所述的右旋二苯甲酰酒石酸的摩尔比优选1:1~5:1,进一步优选1:1~3:1。

[0277] 在制备右哌甲酯的步骤2)中,所述的成盐反应的温度优选20℃~80℃,进一步优选30℃~50℃。

[0278] 在制备右哌甲酯的步骤2)中,所述的成盐反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如TLC或HPLC)进行监控,反应时间优选1h~5h,进一步优选1h~3h。

[0279] 制备右哌甲酯的步骤2)优选在催化剂存在的条件下进行,所述的催化剂优选N-甲基吗啡啉。

[0280] 制备右哌甲酯的步骤2)优选采用以下后处理方式:反应结束后,优选采用加入晶种的方式进行析晶。所述的加入晶种的方式进行析晶是指,反应结束后,向反应混合液中,加入右旋哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸的晶种,使得右旋哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐晶体在反应液达到过饱和状态,而析出的方法。

[0281] 制备右哌甲酯的步骤3)可以为本领域中该类中和反应的常规方法,本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0282] 在制备右哌甲酯的步骤3)中,所述的溶剂优选醇类溶剂,所述的醇类溶剂优选甲醇。

[0283] 在制备右哌甲酯的步骤3)中,所述的溶剂与所述的右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石



酸盐的体积质量比优选 1mL/g ~ 15mL/g, 进一步优选 4mL/g ~ 10mL/g。

[0284] 在制备右哌甲酯的步骤 3) 中, 所述的碱优选无机碱; 所述的无机碱优选氢氧化钠和 / 或请氧化钾, 进一步优选氢氧化钠; 所述的碱优选以水溶液的形式参与反应, 当所述的碱以水溶液的形式参与反应时碱的水溶液的质量百分浓度优选 1% ~ 95%, 进一步优选 5% ~ 15%; 所述的质量百分比是指碱的质量与碱的水溶液的总质量的百分比。

[0285] 在制备右哌甲酯的步骤 3) 中, 所述的碱与所述的右哌甲酯的右旋二苯甲酰酒石酸盐的摩尔比优选 1:1 ~ 5:1, 进一步优选 1.5:1 ~ 2:1。

[0286] 在制备右哌甲酯的步骤 3) 中, 所述的中和反应的温度优选 -10℃ ~ 30℃, 进一步优选 0℃ ~ 10℃。

[0287] 在制备右哌甲酯的步骤 3) 中, 所述的中和反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC) 进行监控, 反应时间优选 5h ~ 20h, 进一步优选 8h ~ 15h。

[0288] 制备右哌甲酯的步骤 3) 优选包括以下后处理步骤: 反应结束后, 萃取, 浓缩, 得到右哌甲酯。所述的萃取所有的溶剂优选酯类溶剂; 所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。

[0289] 本发明还提供了右哌甲酯盐酸盐的制备方法, 其包括以下步骤: 在有机溶剂, 将上述制得的右哌甲酯与氯化氢进行反应, 得到右哌甲酯的盐酸盐。

[0290] 制备右哌甲酯盐酸盐的方法可以为本领域中该类中和反应的常规方法, 本发明中特别优选下述反应方法和条件:

[0291] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的有机溶剂优选醚类溶剂; 所述的醚类溶剂优选甲基叔丁基醚。

[0292] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的氯化氢可以为氯化氢气体、氯化氢与有机溶剂形成的溶液或者氯化氢的水溶液; 所述的氯化氢与有机溶剂形成的溶液中, 所述的有机溶剂优选酯类溶剂, 所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。

[0293] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的氯化氢与所述的右哌甲酯的摩尔比优选 1:1 ~ 20:1, 进一步优选 5:1 ~ 10:1。

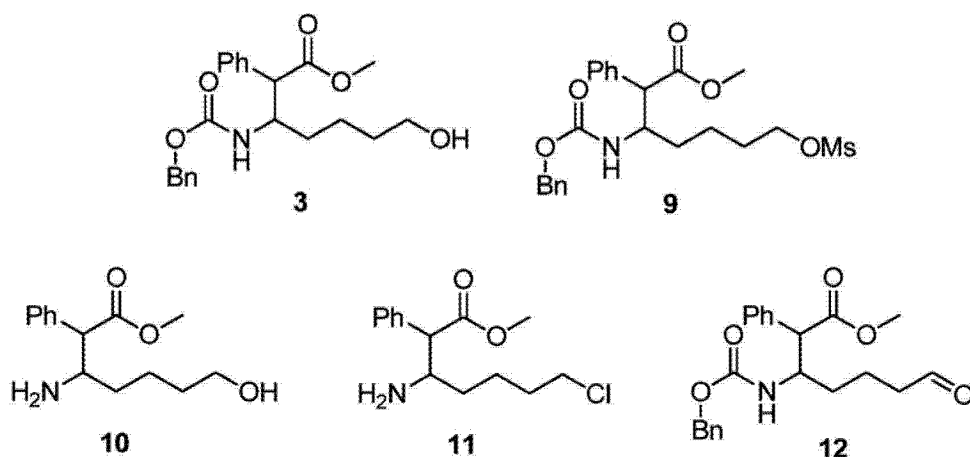
[0294] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的溶剂与所述的右哌甲酯的体积质量比优选 1mL/g ~ 20mL/g, 进一步优选 5mL/g ~ 10mL/g。

[0295] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的中和反应的温度优选 -10℃ ~ 40℃, 进一步优选 0℃ ~ 10℃。

[0296] 在制备右哌甲酯盐酸盐的方法中, 所述的中和反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC 或 HPLC) 进行监控, 反应时间优选 1h ~ 10h, 进一步优选 1h ~ 5h。

[0297] 本发明还提供了一种化合物 3、化合物 9、化合物 10、化合物 11 或化合物 12, 其结构式如下所示:

[0298]



[0299] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0300] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0301] 本发明中所述的密闭体系是指与周围环境只有能量交换没有物质交换的体系。

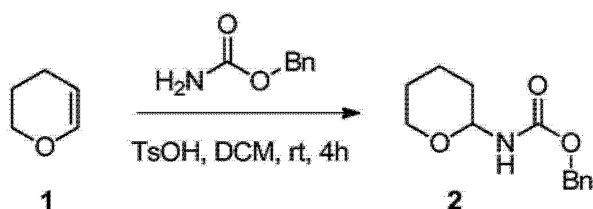
[0302] 本发明的积极进步效果在于:本发明的合成方法,步骤较短,原料廉价易得,产品收率高,手性纯度好,生产成本低,原子经济性好,适合于工业化生产。

### 具体实施方式

[0303] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0304] 实施例 1 化合物 2 的制备

[0305]



[0306] 向二氢吡喃 1 (2.016g, 24mmol) 的二氯甲烷(20mL)溶液中加入氨基甲酸苄酯(3.020g, 20mmol), 对甲苯磺酸(0.038g, 0.2mmol), 室温搅拌 6hr, TLC 监测反应完全。向反应混合物中加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液淬灭, 乙酸乙酯(3×25mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。减压蒸干有机相, 甲苯/正己烷, 重结晶得到 3.8g 白色固体化合物 2, 收率 82%, mp: 79℃~81℃, HPLC 纯度 97%。

[0307]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38~7.33(m, 4H), 7.32(d, J=5.7, 1H), 5.29(br, 1H), 5.11(q, J=12.3Hz, 2H), 4.89(t, J=10.2Hz, 1H), 3.97(d, J=11.7Hz, 1H), 3.70~3.44(m, 1H), 1.94~1.74(m, 2H), 1.69~1.44(m, 4H), 1.35(m, 1H). ES-MS  $m/z$  192.0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0308] 二氢吡喃制备化合物 2 的反应条件优化见表 1 和表 2。

[0309] 表 1 室温条件下, 二氢吡喃制备化合物 2 的反应中酸和溶剂的优化表

[0310]

编号	路易斯酸及用量 (以氯甲酸苄酯为标准)	溶剂	反应时间 (h)	收率 (%)
1	对甲苯磺酸 (TsOH) (0.2eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	3	82
2	四氯化锡 (SnCl <sub>4</sub> ) (0.2eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	5	30
3	三氟化硼乙醚 (BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O) (0.2eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	5	28
4	三氟乙酸 (TFA) (0.2eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	5	51
5	对甲苯磺酸(0.2eq)	1,4-二氧六环 (Dioxane)	4.5	63
6	三氟乙酸 (TFA) (0.2eq)	1,4-二氧六环 (Dioxane)	4.5	55
7	对甲苯磺酸(0.2eq)	甲苯 (toluene)	3	80
8	三氟乙酸 (TFA) (0.2eq)	甲苯 (toluene)	5	45
9	对甲苯磺酸(0.05eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	4	80
10	对甲苯磺酸(0.01eq)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	4	81

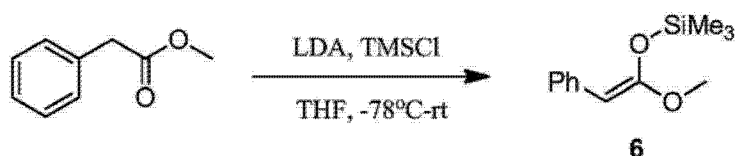
[0311] 表 2 二氢吡喃制备化合物 2 的反应

[0312]

编号	二氢吡喃 1	氨基甲酸苄酯	反应条件	收率 (%)
1	2.166g, 24mmol	3.02g, 20mmol	TsOH(0.01eq), DCM, rt, 4h	82
2	2.166g, 24mmol	3.02g, 20mmol	TsOH(0.01eq), toluene, rt, 4h	80
3	12.6g, 150mmol	15.1g, 100mmol	TsOH(0.01eq), DCM, rt, 4h	71

[0313] 实施例 2 硅醚的合成

[0314]



[0315] 向干燥的 100mL 三颈烧瓶中加入干燥的 THF(50mL), 二异丙基胺 (7.0mL, 48mmol), 两个恒压滴液漏斗中分别加入苯甲酸乙酯 (6.0g, 40mmol), 三甲基氯硅烷 (6.66mL, 50mmol), 通入 N<sub>2</sub>, 将体系冷却至 0℃, 用注射器缓慢注入正丁基锂 (18.4mL, 22mmol), 注入完成后保持 0℃ 反应 10 分钟, 将体系冷却至 -78℃ 度, 滴入苯甲酸乙酯, 保持温度在 -70℃ 以下; 滴加完成后, -78℃ 下搅拌 1h, 缓慢滴入三甲基氯硅烷, 滴加完成后将反应液温度自然升至室温, 反应 15h; 反应结束后, 加入 300mL 正己烷溶解, 硅藻土滤去不溶物, 减压除去溶剂, 得淡黄色液体 (8.9g, 收率 100%), HPLC 纯度 98%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.32 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.01 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 0.28 (s, 9H)。

[0316] 制备硅醚 6 的反应见表 3。

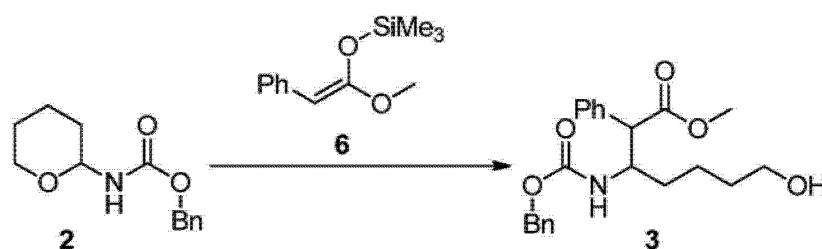
[0317] 表 3 制备硅醚 6 的反应

[0318]

编号	苯乙酸甲酯	正丁基锂	二异丙胺	三甲基氯硅烷(TMSCl)	收率 (%)
1	3.0g, 20 mmol	9.2 mL, 22 mmol	3.5mL, 24 mmol	3.33mL, 25 mmol	100
2	6.0g, 40 mmol	18.4mL, 22 mmol	7.0mL, 48 mmol	6.66mL, 50 mmol	100

[0319] 实施例 3 化合物 3 的制备

[0320]



[0321] 化合物 2 与硅醚 6 制备化合物 3 的反应条件优化见表 4。

[0322] 表 4 化合物 2 与硅醚 6 制备化合物 3 的反应条件优化表

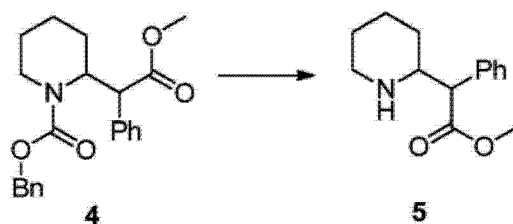
[0323]

编号	路易斯酸(0.2 eq)	溶剂	时间	收率 (%)
1	三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)	二氯甲烷 (DCM)	3h	88
2	三氟甲磺酸 (TfOH)	二氯甲烷 (DCM)	4h	35
3	三甲基氯化硅-氯酸银 (TMSCl-AgClO <sub>4</sub> )	二氯甲烷 (DCM)	3.5h	43
4	氯化锡-氯酸银 (SnCl <sub>4</sub> -AgClO <sub>4</sub> )	二氯甲烷 (DCM)	3.5h	47
5	三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)	甲苯 (toluene)	3h	80
6	三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)	乙腈 (CH <sub>3</sub> CN)	5h	19
7	三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)	四氢呋喃 (THF)	5h	33
8	三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf)	1,4-二氧六环(dioxane)	7h	31

[0324] 向 N, O 缩醛 2 (3.920g, 16.7mmol) 的二氯甲烷(70mL) 溶液中加入硅基醇醚 (4.440g, 20mmol), 三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf) (0.62mL, 0.2mmol), 室温搅拌 8h, TLC 监测反应完全。向反应混合液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭, 乙酸乙酯(3×25mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸干有机相, 柱层析(石油醚 / 乙酸乙酯 =2:1) 得到 5.6g 化合物 3, 收率 88%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.22 (m, 10H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.59-3.58 (m, 2H), 1.53 (br, 6H), 非对映异构体混合物。

[0325] 实施例 4 由化合物 4 制备哌甲酯

[0326]



[0327] 脱氨基保护基的反应条件优化见表 5。

[0328] 表 5 脱氨基保护基的反应条件优化表

[0329]

编号	反应条件	时间	收率 (%)
1	钯碳(10%, w/w), 氢气, 甲醇, 室温	1 h	95
2	钯碳(10%, w/w), 氢气, 甲醇, 一滴浓盐酸, 室温	0.5h	83
3	钯碳(10%, w/w), 氢气, 甲醇, 一滴醋酸, 室温	0.5h	85
4	钯碳(10%, w/w), 氢气, 乙酸乙酯, 室温	16h	80
5	Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20 %, w/w), 氢气, 甲醇, 室温	12h	75
6	三氟乙酸 (CF <sub>3</sub> COOH), 室温	6h	55
7	一水合对甲苯磺酸 (PTSA·H <sub>2</sub> O), 二氯甲烷/三氟乙酸 (DCM/TFA), 室温	1h	47
8	甲磺酸, 室温	0.5h	95
9	三氟甲磺酸 (CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H), 苯甲醚/二氯甲烷 (anisole/DCM)	20min	82
10	甲磺酸 (CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H), 室温, 氯化氢/乙酸乙酯 (HCl/EtOAc)	0.5h	93

[0330] 1) Pd/C 催化加氢方法：

[0331] 将化合物 4 (120mg, 0.33mmol) 溶于干燥的甲醇 (2mL) 中, 向体系中通入 N<sub>2</sub> 排除空气后, 加入 Pd/C (12mg, 质量比为 0.1, 所述的质量比是 Pd/C 的质量与底物的质量的比例; 所用 Pd/C 的质量百分比为 10%, 所述的质量百分比时指 Pd 的质量占 Pd/C 试剂总质量的百分比), 通入 H<sub>2</sub> (1atm), 室温搅拌 1h。TLC 监测反应完全, 硅藻土过滤, 甲醇洗 (3×10mL), 蒸干甲醇加入二氯甲烷 (10mL) 溶解, 1N HCl 水溶液萃取 (3×10mL) 合并水层, 冰水浴条件下 2N NaOH 调 PH 至碱性, 二氯甲烷萃取 (3×10mL) 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干得到哌甲酯 5 (72mg, 收率 95%), HPLC 纯度 97%。

[0332] 2) 甲磺酸法：

[0333] 向 25mL 烧瓶中加入原料化合物 4 (184mg, 0.5mmol), 将反应体系冷却至 0℃, 缓慢加入甲磺酸 (5mL), 室温反应 0.5h, TLC 监测反应完全后, 冰浴下滴入水 (10mL), 用二氯甲烷 (DCM) 洗涤水相 (2×20mL), 向水相中加入 50%NaOH 溶液至 pH=13, 二氯甲烷 (DCM) 萃取 (2×15mL), 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸干, 得无色油状物 5 (109mg, 收率 95%), HPLC 纯度 98%。

[0334] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45–7.26 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (dd, J=9.9, 2.7Hz, 2H), 3.19–3.00 (m, 2H), 2.92 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.69 (td, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 2.56–2.44 (m, 1H), 1.81–0.94 (m, 12H), 非对映异构体混合物。

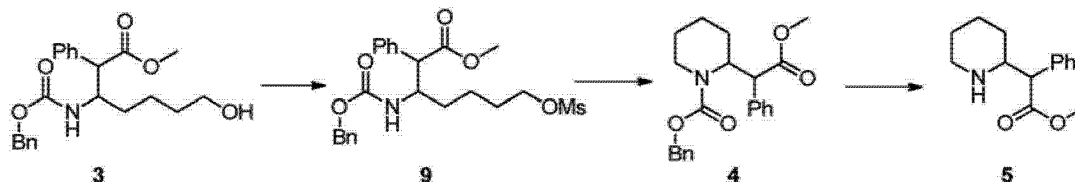
[0335] 实施例 5 化合物 4 的制备

[0336] 将化合物 3 (518mg, 1.5mmol) 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) 中, 加入 4A 分子筛 (600mg), PCC (810mg, 3.75mmol) 室温搅拌, 30 分钟反应完全。向反应混合液中加入硅藻土和乙酸

乙酯,短的硅胶柱过滤掉固体残渣,乙酸乙酯洗脱,蒸干反应液,得到化合物 12。将得到的化合物 12 溶解在 5mL 乙腈(MeCN)中,0℃下加入三乙基硅烷(0.495mL, 3mmol),三氟化硼乙醚(0.39mL, 3mmol),30min 反应完全。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (7mL)淬灭反应,乙酸乙酯萃取(3×15mL),饱和食盐水洗,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,蒸干柱层析(PE:EtOAc=2:1, V/V),得到 290mg 产物化合物 4, 收率 52%, HPLC 纯度 95%。

[0337] 实施例 6 哌甲酯 5 的制备

[0338]

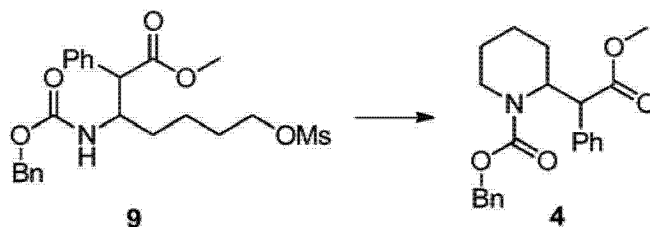


[0339] 将化合物 3, (5.058g, 13mmol) 的二氯甲烷溶液中加入三乙胺(3.66mL 26mmol), 甲基磺酰氯(MsCl) (19.5mmol), 室温搅拌 4h, TLC 监测反应完全。向反应混合物中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭, 二氯甲烷(3×25mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸干有机相得到化合物 9 粗产物直接投入下一步使用。将化合物 9 粗产物溶解在干燥的 THF (130mL) 中, 0℃条件下分批加入 NaH (39mmol, 1.572g, NaH 的质量百分比为 60%, 分散在矿物油中; 所述的质量百分比时指氢化钠的质量占氢化钠试剂总质量的百分比) 时间超过 20 分钟。加完后升至室温搅拌 4h, TLC 监测反应完全, 加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 淬灭反应, 水层乙酸乙酯(3×40mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。蒸干有机相得到化合物 4 粗产物直接投入下一步使用。

[0340] 将化合物 4 (4.250g, 11mmol) 溶于干燥的甲醇(22mL)中, 向体系中通入 N<sub>2</sub> 排除空气后, 加入 Pd/C (0.425g, 质量比为 0.1, 所述的质量比是 Pd/C 的质量与底物的质量的比例; 所用 Pd/C 的质量百分比为 10%, 所述的质量百分比时指 Pd 的质量占 Pd/C 试剂总质量的百分比), 通入氢气, 室温搅拌 5h。TLC 监测反应完全, 硅藻土过滤, 甲醇洗(5×25mL), 蒸干甲醇加入二氯甲烷(50mL) 溶解, 1M HCl 水溶液萃取(3×25mL) 合并水层, 冰水浴条件下 2N NaOH 调 PH 至碱性, 二氯甲烷萃取(3×25mL) 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸干得到 2.3g 哌甲酯 5, 三步产率 75%。

[0341] 化合物 9 制备化合物 4 的反应条件优化见表 6。

[0342]



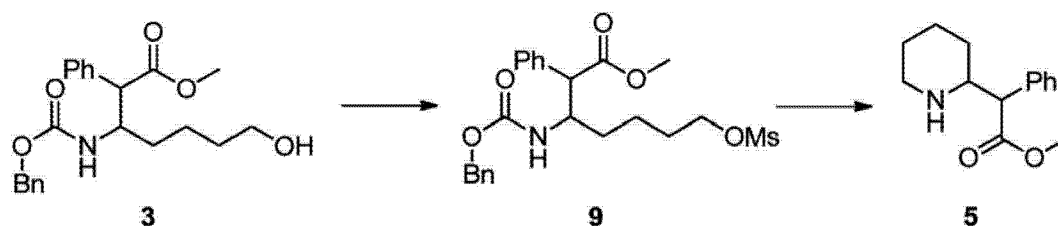
[0343] 表 6 化合物 9 制备化合物 4 的反应条件优化表

[0344]

编号	碱	溶剂	反应温度	反应时间 (h)	收率 (%)
1	碳酸钾 ( $K_2CO_3$ )	乙腈 (MeCN)	回流	24	30
2	叔丁醇钾 ( $KOBu^t$ )	四氢呋喃 (THF)	室温~回流	18	42
3	叔丁醇钾 ( $KOBu^t$ )	甲苯 (toluene)	回流	16	39
4	碳酸铯 ( $Cs_2CO_3$ )	乙腈 (MeCN)	回流	48	57
5	氟化铯 (CsF)	N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)	110℃	2	67
6	甲醇钠 (NaOMe)	甲醇 (MeOH)	回流	36	45
7	氢化钠 (NaH)	N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)	0℃~室温	2	80
8	氢化钠 (NaH)	四氢呋喃 (THF)	0℃~室温	2	85

[0345] 实施例 7 哌甲酯 5 的制备

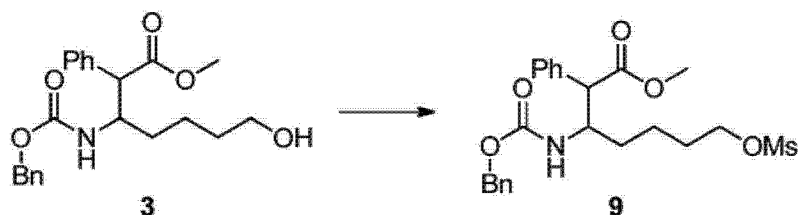
[0346]



[0347] 将化合物 3 (385mg, 1mmol) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中加入三乙胺 (0.278mL, 2mmol),  $MsCl$  (0.116mL, 1.5mmol), 室温搅拌 2h, TLC 监测反应完全。向反应混合物中加入饱和  $NaHCO_3$  水溶液淬灭, 二氯甲烷 ( $3 \times 15mL$ ), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水  $Na_2SO_4$  干燥。减压蒸干有机相得到化合物 9 粗产物直接投入下一步使用。将化合物 9 溶于干燥的甲醇 (5mL) 中, 向体系中通入  $N_2$  排除空气后, 加入  $Pd/C$  (47mg, 质量比为 0.1, 所述的质量比是  $Pd/C$  的质量与底物的质量的比例; 所用  $Pd/C$  的质量百分比为 10%, 所述的质量百分比指  $Pd$  的质量占  $Pd/C$  试剂总质量的百分比), 通入氢气 (1atm), 室温搅拌 6h。硅藻土过滤, 甲醇洗 ( $3 \times 10mL$ ), 蒸干甲醇加入二氯甲烷 (20mL) 溶解, 1N  $HCl$  水溶液萃取 ( $3 \times 10mL$ ) 合并水层, 冰水浴条件下 2N  $NaOH$  调 PH 至碱性, 二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10mL$ ) 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸干得到 95mg 哌甲酯 5, 2 步反应总产率 41%, HPLC 纯度 97%。

[0348] 化合物 3 制备化合物 9 的反应条件优化见表 7。

[0349]



[0350] 表 7 化合物 3 制备化合物 9 的反应条件优化表

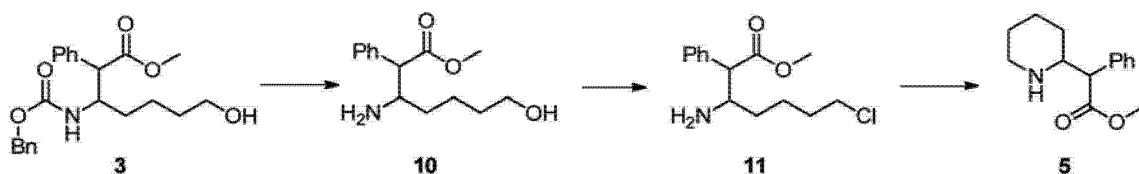
[0351]

编号	碱	溶剂	反应时间 (h)	收率 (%)
1	N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	1	87
2	吡啶 (pyridine)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	3	88
3	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.5	95
4	三乙胺, 4-二甲氨基吡啶 (Et <sub>3</sub> N, DMAP)	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.5	94
5	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	乙酸乙酯 (EtOAc)	1	92
6	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	乙醚 (Et <sub>2</sub> O)	1	83
7	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	丙酮 (acetone)	1	85
8	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	三氯甲烷 (CHCl <sub>3</sub> )	0.5	90
9	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	四氢呋喃 (THF)	1.5	80
10	三乙胺 (Et <sub>3</sub> N)	甲苯 (toluene)	2	81

[0352]

[0353] 实施例 8 哌甲酯 5 的制备

[0354]

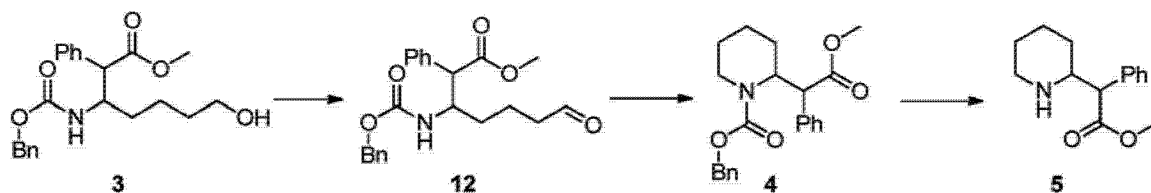


[0355] 将化合物 3 (120mg, 0.3mmol) 溶于甲醇 (2mL) 中, 充 N<sub>2</sub> 排除空气后加入 Pd/C (12mg, 质量比为 0.1, 所述的质量比是 Pd/C 的质量与底物的质量的比例; 所用 Pd/C 的质量百分比为 10%, 所述的质量百分比是指 Pd 的质量占 Pd/C 试剂总质量的百分比), 随后通入 H<sub>2</sub> (1atm), 室温反应 1h, 滤除 Pd/C, 蒸干得到化合物 10, (71mg, 收率 95%), HPLC 纯度 95%。

[0356] 将化合物 10 (251mg, 1mmol) 溶解在 iPrOAc (6mL) 中, 向混合液中滴加 SOCl<sub>2</sub> (0.149mL, 2mmol) 的 iPrOAc (2mL) 溶液, 滴加时间超过 0.5h, 室温反应 24h, 得到化合物 11。随后加入 5N NaOH, 室温环合 12h, 乙酸乙酯 (EtOAc) 萃取 (3×15mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥。蒸干柱层析 (PE:EtOAc=2:1, V/V), 得到 158mg 哌甲酯 5, 收率 64%, HPLC 纯度 97%。

[0357] 实施例 9 哌甲酯 5 的制备

[0358]



[0359] 将化合物 3 (518mg, 1.5mmol) 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) 中, 加入 4A 分子筛 (518mg, 1:1, w/w), 氯铬酸吡啶盐 (PCC) (810mg, 3.75mmol) 室温搅拌, 0.5h。TLC 监测反应完全。

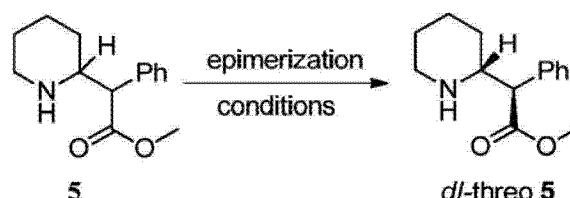


向反应混合液中加入硅藻土和乙酸乙酯,短的硅胶柱过滤掉固体残渣,乙酸乙酯洗脱,蒸干反应液得到化合物 12。将化合物 12 溶解在 5mL 乙腈(MeCN)中,0℃下加入三乙基硅烷(0.495mL, 3mmol),三氟化硼乙醚(0.39mL, 3mmol),0.5h 反应完全。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (7mL)淬灭反应,乙酸乙酯萃取(3×15mL),饱和食盐水洗,无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥,蒸干柱层析(PE: EtOAc=2:1, V/V),得到 290mg 化合物 4, 收率 52%, HPLC 纯度 95%。

[0360] 将化合物 4 (290mg, 0.79mmol) 溶解在 MeOH(5mL) 中, 向体系中通入 N<sub>2</sub> 排除空气后, 加入 Pd/C (29mg, 质量比为 0.1, 所述的质量比是 Pd/C 的质量与底物的质量的比例; 所用 Pd/C 的质量百分比为 10%, 所述的质量百分比时指 Pd 的质量占 Pd/C 试剂总质量的百分比), 通入氢气, 室温搅拌 1h。TLC 监测反应完全, 硅藻土过滤, 甲醇洗(3×10mL), 蒸干甲醇加入二氯甲烷(10mL)溶解, 1M HCl 水溶液萃取(3×10mL)合并水层, 冰水浴条件下 2N NaOH 调 PH 至碱性, 二氯甲烷萃取(3×10mL)合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸干得到 175m 哌甲酯 5, 三步总产率 49%, HPLC 纯度 98%。

[0361] 实施例 10 差向异构化制备 dl- 苏型哌甲酯

[0362]



[0363] 差向异构后处理方法的优化及成酯产率见表 8。

[0364] 表 8 差向异构后处理方法的优化及成酯产率

[0365]

编号	反应条件	后处理方法	结果
1	50%KOH aq	反应结束后, 分离出反应液上层油状物用 MeOH 溶解, 加入 conc.HCl 至 pH=1, 蒸干, 残余物用于成甲酯。	成酯产率 82%。
2	NaOH, MeOH	反应结束后, 蒸干反应液, 加水溶解, 加入 conc.HCl 至 pH=1, 蒸干, 用甲醇溶解, 滤掉不溶物, 滤液用于成甲酯。	成酯产率 75%。
3	NaOH, MeOH	反应结束后, 蒸干反应液, 加入 MeOH 后通入 HCl, 蒸干, 用甲醇溶解, 滤掉不溶物, 滤液用于成甲酯。	成酯产率 55%。

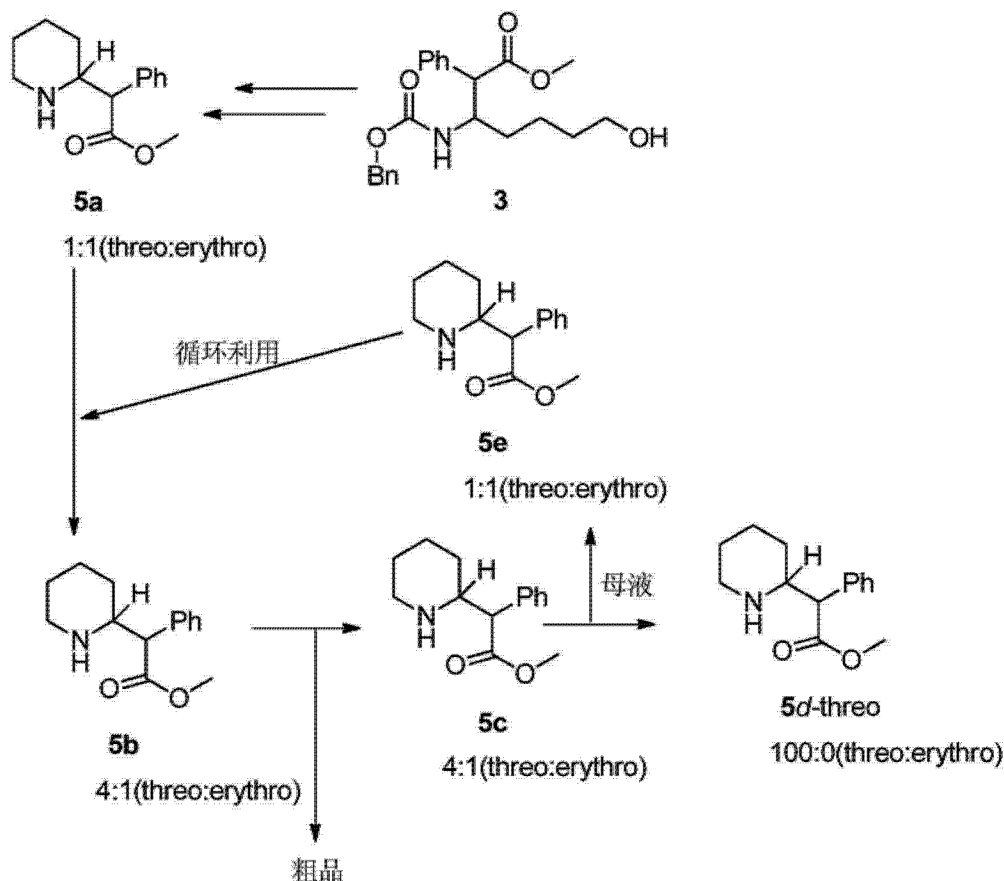
[0366] 方法 1): 将哌甲酯 5 (2.0g, 8.6mmol) 溶于 50%KOH aq (50mL), 回流 3 天, 分液漏斗分取上层油, 溶解在甲醇(48mL)中, 加入浓盐酸(5mL), 蒸干得到固体。将固体与甲醇(48mL)、二氯亚砷(SOCl<sub>2</sub>) (3.2mL, 43mmol) 混合, 室温搅拌 24h。反应完全后蒸干, 加入水(85mL)溶解, 冰水浴下 10%NaOH 调 PH 至 12, 乙酸乙酯萃取(3×30mL), 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干得到粗产物 1.634g, 收率 82%。

[0367] 方法 2): 将哌甲酯 5 (1.16g, 5mmol) 溶于 50mL 甲醇中, 加入 NaOH(2.0g, 50mmol), 回流 12h。反应结束后, 将反应液蒸干, 加入水(10mL), 加入 conc. HCl 调至 pH=1, 蒸干, 用甲醇(30mL)溶解, 滤掉不溶物, 滤液蒸干溶于甲醇(20mL), 加入 SOCl<sub>2</sub>(1.8mL, 25mmol), 室温搅拌 24h。反应完全后蒸干, 加入水(50mL)溶解, 冰水浴下 10%NaOH 调 PH 至 12, 乙酸乙酯萃取(3×15mL), 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干得到粗产物 0.87g, 收率 75%。

[0368] 方法3):将哌甲酯5 (1.16g, 5mmol) 溶于50mL 甲醇中,加入NaOH (2.0g, 50mmol), 回流12h。反应结束后,将反应液蒸干,加入 MeOH (20mL)后通入 HCl, 蒸干,用甲醇 (30mL) 溶解,滤掉不溶物,滤液蒸干溶于甲醇 (20mL),加入  $\text{SOCl}_2$  (1.8mL, 25mmol), 室温搅拌24h。反应完全后蒸干,加入水 (50mL) 溶解,冰水浴下 10%NaOH 调 PH 至 12, 乙酸乙酯萃取 ( $3 \times 15\text{mL}$ ), 水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,蒸干得到粗产物 0.638g, 收率 55%。

[0369] 实施例 11 循环法提高差向异构化产率具体方法和步骤:

[0370]



[0371] 1) 差向异构化及成酯: 哌甲酯 5a 粗品 (1:1 (threo:erythro) by LC-MS) (2.0g, 8.6mmol) 溶于 50%KOH aq (50mL), 回流 3 天, 分液漏斗分取上层油, 溶解在甲醇 (48mL) 中, 加入浓盐酸 (5mL), 蒸干得到固体。将固体与甲醇 (48mL)、 $\text{SOCl}_2$  混合, 室温搅拌 24h。反应完全后蒸干, 加入水 (85mL) 溶解, 冰水浴下 10%NaOH 调 PH 至 12, 乙酸乙酯萃取 ( $3 \times 30\text{mL}$ ), 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干得到 1.634g 粗产物 5b, (4:1 (threo:erythro) by LC-MS), 收率 82%。

[0372] 2) 成盐初步提纯产物: 将粗产物溶于甲基叔丁基醚 (MBTE) (16mL) 中, 通入干燥 HCl 气体成盐得到 1.70g 产物 5c, (4:1 (threo:erythro) by LC-MS),  $y=90\%$ 。

[0373] 3) 甲醇重结晶纯化得到单体: 5c 用甲醇 (1mL) 重结晶, 得到白色固体 5d (threo (100:0) by LC-MS), 1.04g, 收率 60%。一次循环后, 1), 2), 3) 步总产率为 45%。

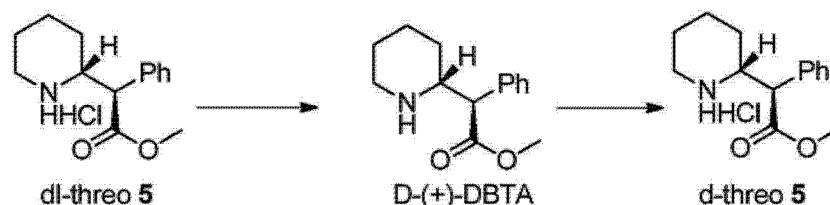
[0374] 4) 将回收原料循环进入下一次差向异构化循环中: 甲醇重结晶母液蒸干得到 5e (1:1 (threo:erythro) by LC-MS), 550mg, 回收率 5a  $\rightarrow$  5e 为 27%。这 27% 的 5e 投入到下一个差向异构循环中, 循环 3 次后产率达 67%。随着循环次数的增加, 差向异构化的产率也

逐渐增加。

[0375] m. p. 220–222°C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49–7.35 (m, 3H), 7.34–7.26 (m, 2H), 3.90–3.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.12 (m, 1H), 1.91–1.66 (m, 3H), 1.55–1.34 (m, 3H)。

[0376] 实施例 12 酒石酸拆分 (按照文献 Prashad, M.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J.; Giannousis, P. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 3111–3116, 报道的方法制备)

[0377]



[0378] 将 哌 甲 酯 5 (dl-threo) (0.538g, 2mmol) 和 二 苯 甲 酰 -D-(+)-酒 石 酸 (0.717, 2mmol) 与 甲 醇 (2.6mL) 混 合 室 温 搅 拌, 向 反 应 液 中 加 入 N- 甲 基 吗 啡 啉 (0.22mL, 2mmol) 控 制 内 部 温 度 29°C –31°C, 升 高 温 度 至 40°C –45°C, 向 反 应 液 中 加 入 水 (1.3mL), 并 加 入 二 苯 甲 酰 -D-(+)-酒 石 酸 晶 种, 室 温 搅 拌 2 小 时。之 后 0–5°C 搅 拌 2 小 时。抽 滤 收 集 固 体, 用 冷 却 的  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1v/v) 洗 (3×1mL), 干 燥 后 得 到 酒 石 酸 盐 391mg。将 酒 石 酸 盐 与 乙 酸 乙 酯 (25mL) 混 合, 冰 水 浴 下 向 其 中 加 入 质 量 百 分 比 为 10%NaOH (所 述 的 质 量 百 分 比 是 指 氢 氧 化 钠 的 质 量 占 氢 氧 化 钠 水 溶 液 总 质 量 的 百 分 比) 使 固 体 全 部 溶 解, 分 离 有 机 相, 乙 酸 乙 酯 萃 取 (2×25mL), 合 并 有 机 相, 饱 和 食 盐 水 洗, 无 水 硫 酸 钠 干 燥, 蒸 干 后 得 到 产 物 145mg, 将 产 物 溶 解 在 甲 基 叔 丁 基 醚 中, 通 入  $\text{HCl}$  气 体 成 盐, 得 到 盐 酸 右 哌 甲 酯 166mg, 收 率 31%, HPLC 纯 度 98%。

[0379] m. p. 223–224.

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46–7.33 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 3.93–3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 3.11 (td,  $J=12.6, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 1.82 (dt,  $J=22.4, 13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.73–1.59 (m, 1H), 1.51–1.34 (m, 3H). ES-MSm/z 233.9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $[\alpha]_D^{25} = +84.0$  (c=1, MeOH)。