恩替卡韦合成工艺研究

**摘要**

**抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的核心问题。但是目前治疗乙肝的药物可选择性非少，到2004年为止，国际公认的抗HBV药物仅有α一干扰素(IFN一α)、拉米夫定及阿德福韦二吡呋酯。然而临床研究表明，以上抗病毒药物导致抗药性，一旦病人产生抗药性。**

**恩替卡韦是一种能有效抑制乙肝病毒(HBV)复制的2’一脱氧鸟嘌呤碳环核苷类似物。本品由美国BMS公司研制开发，已于2005年3月首次在美国上市，并于2006年3月份在中国上市。**

**其作用机制为ETV 在细胞内磷酸化为ETV 三磷酸，它是ETV 在肝细胞内抑制HBV-DNA 聚合酶的活性成分，它的作用靶点是HBV-DNA 聚合酶和反转录酶，通过抑制该酶，而抑制前基因组RNA 逆转录复制HBVDNA负链，进而抑制正链的合成，从而阻断HBV病毒DNA的装配和延伸，最后达到阻断HBV 的复制。**

**ETV抑制乙肝病毒的速度快且不反弹，口服吸收度良好，生物利用度高，半衰期长，作用持久，耐药性低且不良反应少。**

**因此恩替卡韦的合成研究及工艺优化具有十分重要的研究意义和医学价值。**

**本文以4为起始原料，经过环氧化、上苄基进行羟基保护、环氧开环引入嘌呤、氨基保护、Dess-Martin氧化、Nysted烯化、脱氨基保护、脱苄基得到恩替卡韦水合物。**

**在环氧化阶段的产物直接用于下步反应，避免的文献[1]中的繁琐的柱层析操作；环氧开环引入嘌呤阶段时通过改变反应物配比、降低反应温度减少副反应伯胺的亲核取代反应；氨基保护采用加压快速柱层析，对文献[2]的梯度洗脱进行改进，缩短工艺周期，并加入少量三乙胺防止产物在酸性硅胶柱上的脱氨基保护；**

**本文合成路线是在现有专利和文献上的恩替卡韦合成路线的基础上进行改进，研究新的合成工艺，寻找适合于工业化生产的工艺，并尽可能选用成本较低的起始原料，设计出高效、稳定、低成本的生产工艺，为进一步生产处廉价有效的恩替卡韦制剂的研究打下基础。**

# 绪论

# 1.1乙型肝炎及抗乙肝病毒药物

## 1.1.1乙型病毒性肝炎

乙肝呈世界性流行，据世界卫生组织报道，全球现在约有20多亿人感染乙肝病毒，有2.4亿人是慢性乙肝感染者，每年估计有80多万人死于乙肝感染，其中65万人死于慢性乙肝导致的肝硬化和肝癌，全球肝硬化和肝癌患者中，由乙肝病毒感染引起比例分别为30%和45%。不同地区乙肝感染的流行强度表现出很强的地域差异性，以非洲和亚洲的感染率最高，慢性乙肝患者发生肝硬化和肝癌的危险性更高。

乙型肝炎是人体感染乙型肝炎病毒(HBV) 后，产生的细胞免疫应答和体液免疫应答，并激发自身免疫反应引起免疫调节紊乱，进而导致肝细胞损伤、肝功能损害及肝纤维化。乙型病毒性肝炎的病原体为乙肝炎病毒，即HBV，该病毒为DNA病毒。抗病毒治疗是慢性乙肝的根本治疗方法，乙肝抗病毒治疗是指在治疗乙肝患者疾病的过程中，通过的药物制剂来抑制病毒复制，并最终清除乙肝病毒，能够控制病情的治疗方法统称。对于符合抗病毒治疗的乙肝患者需要采用乙肝抗病毒治疗药物进行治疗，才能治疗疾病获得康复。

## 1.1.2抗乙肝病毒治疗药物

干扰素有固定疗程，不产生病毒耐药且具有调节免疫和抗病毒双重功效，但缺点是需皮下注射、价格较高、不良反应较多。

核苷酸类似物有效、易停、安全，易发生病毒耐药、停药后易复发。目前乙肝抗病毒药核苷（酸）类似物有6种：拉米夫定，阿德福韦酯，替比夫定，恩替卡韦，替诺福韦酯，克拉夫定等。

## 1.1.3抗乙肝病毒药物发展现状

由于研发实力和政策支持的优势，欧美国家批准上市药物以原研药为主。自1995年葛兰素史克的拉米夫定于美国批准上市后，核苷类药物成为各大药企在抗乙肝病毒药物领域的研究方向。欧美日国家约80%的原研药多为此种类型的化合物，包括索非布韦、恩替卡韦、替诺福韦酯、拉米夫定、西多福韦、达卡他韦、阿德福韦酯、替比夫定等。抗乙肝病毒药物集中在2010年后通过各国家和地区药监部门审评批准上市。多数品种预计在2012-2021时间段内面临专利悬崖期，抗乙肝病毒仿制药前景较好。

我国治疗乙肝抗病毒药物的主要为核苷类化学药品：恩替卡韦、阿德福韦酯、阿德福韦酯、拉米夫定和替诺夫韦，市场产品高度集中，市场占比接近100.00%。根据数据，相关数据表明，2014-2018年，我国核苷类抗乙肝病毒化学药市场主要品种中，排在首位的是恩替卡韦。

## 1.1.4恩替卡韦简介

恩替卡韦商品名为博路定，化学名称为2-氨基-9-[(1S,3R,4S)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1，9-二氢-6H-嘌呤-6-酮，白色粉末，易溶于热水，大部分以水合物(C12H15N5O3·H2O)形式存在。恩替卡韦（ETV）是由美国百时美施贵宝（Bristol-MyersSqubb）公司研制开发，其毒性相对其他的核苷酸类似物来说相对很低，耐药率5年不超过2%。恩替卡韦于2005年首次在美国上市，用于病毒复制活跃，血清转氨酶ALT不断升高或肝脏组织有活动性病变迹象的慢性成人乙型肝炎的治疗。

### 1.1.4.1 恩替卡韦抗病毒机制

转氨酶是催化氨基酸与酮酸之间氨基转移的酶，大多位于肝细胞周静。当肝细胞发生炎症、中毒、坏死等时会造成肝细胞的受损的症状时候，转氨酶便会进入到血液里，使血清转氨酶升高，转氨酶水平的高低可以比较敏感地监测到肝脏是否受到损害。

恩替卡韦为2'-脱氧鸟嘌呤碳环类似物，通过口服吸收入肝细胞后，在细胞内通过磷酸化过程迅速变成具有活性的5’-三磷酸盐，该产物既是HBV DNA聚合酶的作用底物，又是DNA聚合酶的生物成分，它在肝炎病毒在复制的起始、逆转和DNA正链合成等3个阶段以剂量依赖的方式与dGTP竞争整合入DNA，抑制乙肝病毒DNA聚合酶，进而抑制HBV复制，其抗病毒作用比其他核苷类似物要强。

### 1.1.4.2恩替卡韦药代动力学

恩替卡韦经过口服后生物利用率高，血清蛋白结合力低，通过肾脏排泄，在细胞内半衰期是0.5-15h，轻度肾功能不全患者对药物代谢无明显影响，但对于重度肾功能障碍患者需要减量使用。

## 1.1.5本文研究意义

恩替卡韦是目前国际上最有效的抗乙肝病毒药物，市场广阔，关于恩替卡韦合成的文献大多是专利路线，由于恩替卡韦分子结构中有三个手性中心，合成难度较大且周期较长，此外，由于恩替卡韦的专利到期，国内恩替卡韦原料药波动价格为150元/克，为快速抢占国内外原料药市场，开发出低成本、高产率、适合大规模生产的合成螺旋，具有重大的经济价值。

# 1.2恩替卡韦的合成路线工艺

恩替卡韦属于碳环核苷类似物，根据下图其结构，可分为五元碳环和碱基鸟嘌呤，其合成路线主要根据这两部分进行合成，如下图所示：



以下介绍常见的几种合成路线：

## 1.2.1美国百时美公司专利[1][2[路线



以环戊二烯为原料制得环戊二烯化钠(2)，由(+)-α-旅烯制备的二蒎烯绷烷配合(IPC2BH)反应得到(4)，再在乙酰丙酮氧化钒作用下得到(5)，(5)与叠氮化钠和三苯基膦反应得到(6),(6)再与20氨基-4,6-二氯吡啶反应得到(7)，亚硝酸钠催化作用下，与对氯苯胺反应的产物再在甲醇体系中引入偶氮键，用Zn-醋酸断裂偶氮键引入氨基得到(10)，氨基保护得到(11)，氧化得到(12)，烯化得到（13），脱氨基保护得到(11),最后用三氯化硼脱苄基保护得到恩替卡韦。

该制备方法在工业化生产中运用较为广泛，但存在一些缺陷：反应工艺中原料较不稳定，特别是Dess-Martin试剂盒Nysted试剂稳定性较差，放置较长时间会变质，价格比较昂贵；脱苄基保护需要用到三氯化硼，操作危险，对环境的污染严重。

## 1.2.2以克里内酯为原料路线[3]



以Corey内酯二醇为原料，溴苄作用下保护羟基得到(15)，(15)在二异丙基氨基锂和六甲基磷酰胺复合物作用下引入羟基得到(16),氢化锂铝作用下还原开环得到(17)，用2,2-二甲基丙烷保护(17)得到(18)，(15)在DEAD和TPP作用下发生光延反应，引入嘌呤基团得到构型反转的（19），再以次和乙酸反应脱羟基保护、用高碘酸钠氧化、硼氢化钠还原得到(20)，在二甲基吡啶作用下与MsCl反应引入甲磺酰基，再与甲氧基乙醇钠作用下形双键，最后脱三氯化硼脱苄基得到恩替卡韦。

## 1.2.3布里斯尔迈尔斯药物研究中心专利碳硅氧化[6]

与1.2.1和1.2.2相比，此工艺通过光延反应引入碱基鸟嘌呤基团，可避免反应条件对光学纯度的影响，但总的来说，路线较长，贴别是偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)等试剂价格昂贵，成本较高。

## 1.2.4基于碳硅氧化法的合成路线[5][6]



环戊二烯化钠依次与苯基二甲基氯化硅(PDMSCl)、二氯乙酰氯和三乙胺反应得到（21），以正丁醇和水作溶剂，三乙胺回流开环，再用硼氢化钠还原得到对映体用(R,R)-(-)-氯霉素碱在无水乙醇溶剂中析出非对映体盐(22)，(22)在甲醇中与浓硫酸酯化得到(23)，对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)催化，用2-甲氧基丙烯保护羟基，再用氢化锂铝还原得到(24)，羟基保护后并用二氮杂二环(DBU)选择性的脱去另一个羟基保护得到(25)，用(-)酒石酸二异丙酯诱导下，过氧化叔丁醇环氧化得到(26)，氢化锂作用下接嘌呤基团得到(27)，在对甲苯盐酸吡啶盐(PPTS)催化下，与乙酸二乙氧酯(DEMA)反应，再与乙酐反应构造环外双键得到(28)，最后与三氟化硼-乙酸配合物脱苄基保护，在强碱NaOH下与过氧化氢反应得到恩替卡韦。

该方法是基于1.2.3路线的改进，但最大的缺陷是化学拆分过程造成损失。

## 1.2.5 基于BMS公司专利的改进路线[7]



(5)经过钯碳催化脱苄基得到(29)，用对甲苯磺酸催化下与2,2-二甲氧基丙烷得到(30)，在氢化钠作用下接上嘌呤得到(31)，氧化得到(32)，亚甲基化得到(33)，用盐酸脱羟基保护得到恩替卡韦。

## 1.2.6各合成路线对比

在路线1.2.3和1.2.4中采用碳硅氧化法合成恩替卡韦的路线中，(25) 对映体过量为43%[6]左右，后续的(26)的合成需要采用手性催化剂(-)酒石酸二异丙酯。(21)还原的产物(对映体过量36%),需要使用光学活性的碱形成非对映得盐再经过后续的物理处理进行拆分。对映体的拆分影响实验的产率，且拆分剂和手性催化剂价格较为昂贵，对于生产中的大规模的使用不太合适。

在路线1.2.1和1.2.5的专利路线引入碱基鸟嘌呤基团的方法相同，后续工艺类似。(5)通过不同的中间体得到恩替卡韦，1.2.1中的路线是较为成熟的工艺路线，而在1.2.5中采用钯碳催化脱苄基，但文献表明可能会使环氧基开环断裂得到杂质，影响后续反应，产率40%-50%[6]，使用柱层析进行分离纯化。不同于1.2.1，羟基保护采用甲苯磺酸催化下用2,2-二甲氧基丙烷，(33)首先用盐酸同时进行脱2,2-二甲氧基丙烷保护的羟基和脱氨基，然后同样要用三氯化硼脱去碱基鸟嘌呤基团上的苄基，脱羟基保护得到的醇会在脱苄基用到的三氯化硼作用下水解，产物通过柱层析纯化，脱苄基保护产率25%-30%[2]，此步工艺严重影响整条路线恩替卡韦最终收率16-25%[6]。

## 1.2.7本文合成路线

此路线在BMS公司专利路线的基础上进行改进，以（1S-反式）-2-[(苯甲氧基)甲基]-3-环戊烯-1-醇）(5)为原料，尽可能避免使用剧毒的叠氮化钠，且此路线的原料和试剂在国内较容易购买，且BMS公司的这条路线是较为广泛的工业化路线。



# 第二章 实验部分

# 2.1中间体Ⅰ([1S-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(苯甲氧基）甲基)]-6-氧二杂环[3,1,0]己-3-醇)的合成

## 2.1.1反应机理

烯烃的环氧化会产生两个手性碳原子，产生的环氧化合物可以进行受到立体选择性控制的亲核取代反应。在烯烃的环氧化反应中，乙酰丙酮氧化钒是高效的催化剂，与助氧化剂一起使用时，V由四价变成五价便可进行相应的氧化反应。

双乙酰丙酮氧化钒在助氧化剂叔丁基过氧化氢作用下将烯丙醇氧化成环氧化合物是常见的环氧化反应，该反应条件温和、选择性好、产率较高。

该氧化机理为亲电加成机理，叔丁基过氧化氢从中间体Ⅰ双键位阻较小的面进攻，中间体Ⅰ中的羟基羟基起到立体定位的作用，此反应通常得到与羟基处于相同构型的顺式环氧化合物，反应机理如下：



## 2.1.2原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | mol量 |
| 1S-反式-2[苯甲氧基)甲基]-3-环戊烯-1-醇 | 连云港贵科药业有限公司 | 100g | 204.26 | 0.5 |
| 二氯甲烷 | 宁波巨化化工科技有限公司 | 适量溶剂 |  |  |
| 乙酰丙酮氧化钒 | 东营网化化工有限公司 | 2.15g | 265.15 | 0.008 |
| 叔丁基过氧化氢(浓度70%) | 淄博天盛化工 | 72.60g | 90.12 | 0.81 |
| 亚硫酸钠 | 武汉清江化工黄冈有限公司 | 48g |  |  |
| 氯化钠 | 江西晶盐化有限公司 | 72g |  |  |
| 无水硫酸钠 | 江苏白玫化工有限公司 | 90g |  |  |

## 

## 2.1.3实验准备

### 2.1.3.1叔丁基过氧化氢二氯甲烷溶液的配制

向72.6g的叔丁基过氧化氢中缓慢加入约220g二氯甲烷，70%的叔丁基过氧化氢稀释成15%的二氯甲烷溶液。

## 2.1.4实验过程

使用氮气保护，开启氮气瓶阀门，鼓出反应装置中的空气。向500ml四口烧瓶中首先加入适量二氯甲烷，再依次投入100g起始物料1S-反式-2[苯甲氧基)甲基]-3-环戊烯-1-醇和2.15g乙酰丙酮氧化钒，搅拌约2分钟至物料均匀，溶液颜色为深绿色，再缓慢滴加配制好的浓度15%的叔丁基过氧化氢。反应放热，控制温度在20-30℃反应。随着反应进行，溶液颜色逐渐变浅至黄棕色，继续搅拌反应。采用TLC追踪反应，点样于GF254硅胶板，展开剂采用石油醚-乙酸乙酯(3:1)，用5%磷钼酸乙醇溶液浸泡薄层板烘烤显色，约20h后起始物料消失。反应结束后冷却至0℃左右，滴加亚硫酸钠水溶液，控制温度在30℃以下，滴加完成后，搅拌约30分钟，静止分层。去下次有机相，水相用二氯甲烷再萃取两次，合并有机相，有机相再用配置好的280g饱和食盐水洗涤，静止分层，取下层有机相用无水硫酸钠干燥。减压回收二氯甲烷，回收完毕得到淡黄色蜡状固体99.20g，收率91.01%，文献[8]收率92.3%。

文献[2]中环氧化过程中采用柱层析进行分离提纯，经过多次实验发现，只要控制好双乙酰丙酮氧化钒和助氧化剂叔丁基过氧化氢与原料的比例，减少副产物的产生，且通常延长反应时间即可反应完全，叔丁基过氧化氢的还原产物叔丁醇不影响下部的苄基保护反应。

# 2.2中间体Ⅱ([1S-(1α,2α,3α,5α)]-3(苯甲氧基)-2-[(苯甲氧基)甲基]-6-氧杂二环[3,1,0]己烷)合成

## 2.2.1有机合成中的羟基保护方法

有机合成中常见的羟基保护方法有：硅醚保护、苄醚保护和烷氧基甲基醚或烷氧基甲基取代醚。

TMS, TES, TBS, TIPS, TBDPS是较为常见的硅醚保护羟基，硅醚对酸碱不稳定，通常烷基硅醚在酸性条件下容易脱保护，而酚基硅基醚在碱性条件下容易脱保护。

羟基的苄醚保护常用苄基、对苯甲氧基苄基、三苯甲基。羟基的苄醚脱保护通常用催化加氢的方法吗，也可以用路易斯酸脱除。

用烷甲氧基醚或烷氧基甲基取代醚进行羟基的保护，在酸性条件下即可脱除。

本次实验采用苄基保护羟基。

## 2.2.2反应机理

烷基的羟基用苄基保护通常需要强碱，此反应中使用氢化钠夺取中间体Ⅰ羟基的质子生成醇钠，醇钠与卤代烃溴化苄发生亲核取代反应生成苄醚，保护羟基，即Williamson合成。

## 2.2.3原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | mol |
| 中间体Ⅰ | 实验自制 | 99g | 220.26 | 0.45 |
| 四氢呋喃 | 长春化工(江苏)有限公司 | 适量溶剂 |  |  |
| 氢化钠 | 浙江威格精细化学工业有限公司 | 16.32g | 24 | 0.68 |
| 溴化苄 | 东台鑫源化工有限公司 | 123.14g | 171.03 | 0.72 |
| 无水乙醇 | 江苏花厅生物科技有限公司 | 适量溶剂 |  |  |
| 乙酸乙酯 | 镇江索普醋酸产业有限公司 | 适量 |  |  |
| 氯化钠 | 江西晶昊盐化有限公司 |  |  |  |
| 无水硫酸钠 | 江苏白玫化工有限公司 |  |  |  |
| 石油醚 | 南京扬子石化炼化有限公司 |  |  |  |
| 硅胶100-200目 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |
| 硅胶200-300目 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |

## 2.2.4实验准备

### 2.2.4.1四氢呋喃无水处理

四氢呋喃能与水混溶，含有少量水分，需要进行无水干燥处理。取1000ml四氢呋喃于密闭容器中，将钠块放入四氢呋喃中，浸泡过夜，去除四氢呋喃中的大部分水。投入2g作用的氢化锂铝，常压下回流，收集66℃的馏分。干燥后的四氢呋喃加入钠丝密封保存。

### 2.2.4.2 无水四氢呋喃溶解中间体Ⅰ

将经过无水干燥处理后的四氢呋喃溶液倒入放有入中间体Ⅰ的烧瓶中，搅拌使固体溶解，溶液呈黄色浑浊。

## 2.2.5实验过程

氮气保护，向1000ml三口烧瓶中加入适量经过无水处理的四氢呋喃，分批缓慢投入氢化钠，用冷冻盐水降温，温度保持在10℃以下，氢化钠投料完成，搅拌5分钟。开始缓慢滴加中间体I的无水四氢呋喃溶液。有大量气泡产生，控制滴加速度，并加快搅拌速率，温度保持在20℃左右。滴加中间体I完毕，溶液呈棕色，搅拌约1小时。开始滴加溴化苄，滴加完毕后，温度控制在20℃左右，持续反应。采用TLC追踪反应。约3小时，TLC点板发现中间体I基本消失，再搅拌反应半小时。反应结束后，搅拌并缓慢滴加过量乙醇约25ml淬灭氢化钠至无气泡产生，滴加完毕再搅拌30分钟。控制温度在45℃，减压回收溶剂约15小时，回收完毕，加入400ml乙酸乙酯和300ml水，搅拌后静置分层，下层水相再用适量乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，饱和食盐水洗涤后再次分层，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液减压回收溶剂15小时，得到黄棕色油状粘稠液体，加入100-200目硅胶，45℃下旋转蒸发仪搅拌混合约2小时，混合均匀得到淡黄色粉末，准备过柱。将200-300目硅胶填入玻璃层析柱，下端真空抽10分钟。采用梯度洗脱，洗脱过程用TLC追踪，先用乙酸乙酯-石油醚(1:10)洗脱至产物，再换用乙酸乙酯-石油醚=3：1洗脱完产物，得到中间体Ⅱ96.26克，产率69.13%，文献[9]产率75.5%。

## 2.2.6中间体Ⅱ制备过程中的影响因素

实验过程中发现加入与溴化苄等摩尔量的相转移催化剂四丁基溴化铵可提高反应速率；

滴加中间体Ⅰ的四氢呋喃溶液时，必须缓慢滴加，可能时由于中间体Ⅰ醇羟基的活性较弱。

# 2.3中间体Ⅲ([1S-(1α,2β，3α，5β)]-5-[2-氨基-6-（苯甲氧基）-9H-嘌呤-9-基]-(苯甲氧基)-2[(苯甲氧基)甲基]环戊醇)的合成

### 2.3.1反应机理

环氧化合物开环，O-6-苄基鸟嘌呤的上的氨基作为亲核试剂，发生双分子亲核取代反应，且极性非质子溶剂DMF有利于双分子亲核取代反应的进行：



分析发现，由于O-6苄基鸟嘌呤上同时存在伯胺和仲胺，都可以参加亲核取代反应，考虑到环氧化合物本身的空间位阻效应，应该通过改变反应条件尽量避免副产物的产生。

### 2.3.2原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 恩替卡韦中间体Ⅱ | 自制 | 96g | 310.39 | 0.31 |
| O-6-苄基鸟嘌呤(OBG) | 浙江华纳药业有限公司 | 150g | 241.25 | 0.62 |
| DMF | 安阳九天精细化工有限公司 |  |  |  |
| 氢化锂 | 安徽省沃土化工有限公司 | 2.4g | 7.95 | 0.30 |
| 乙酸乙酯 | 镇江索普醋酸产业有限公司 |  |  |  |
| 无水硫酸钠 | 江苏白玫化工有限公司 |  |  |  |
| 硅胶100-200目 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |
| 硅胶200-300目 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |
| 二氯甲烷 | 宁波巨化化工科技有限公司 |  |  |  |
| 甲醇 | 镇江索普醋酸产业有限公司 |  |  |  |
| 石油醚 | 南扬子石化炼化有限公司 |  |  |  |

### 2.3.3实验准备

### 2.3.3.1 DMF无水干燥处理

通常N，N-二甲基甲酰胺含有少量水分，常压蒸馏时会发生少量分解，产生二甲胺和一氧化碳。在有酸或碱存在时，分解加快，本实验用大量无水硫酸钠干燥处理。

### 2.3.3.2配制氢化锂的DMF悬浊液

取干燥的烧瓶，投入所需的氢化锂铝，再缓慢滴加DMF，搅拌获得浑浊液体。

### 2.3.4实验过程

#### 2.3.4.1 中间体Ⅲ粗品制备

氮气保护，向2000ml四口烧瓶中投入800mlN,N-二甲基甲酰胺，O-6-苄基鸟嘌呤，搅拌均匀。滴加配置好的氢化锂悬浊液，滴加过程中有少量气泡产生，继续搅拌约10分钟，开始加热，温度到60℃左右，投入中间体Ⅱ。升温到120℃反应，采用TLC追踪反应(展开剂乙酸乙酯-石油醚=1:1)至原料中间体Ⅱ消失。约3小时后，原料消失。降温到90℃左右，保持在此温度附近减压回收DMF。约15小时后，加入乙酸乙酯和饱和食盐水水搅拌后，静置分层，水相再用乙酸乙酯萃取两次。合并到有机相中，无水硫酸钠干燥有机层。有机层用柱层析分离(洗脱剂：二氯甲烷-甲醇=50:1)，柱层析完成，得到橙黄色油状液体162.15g。

#### 2.3.4.2中间体Ⅲ粗品的重结晶

向油状液体中加入85ml左右乙酸乙酯，升温到60℃搅拌得到淡黄色液体，再加入50ml石油醚，保持搅拌约2小时析晶，过滤得到白色固体恩替卡韦中间体Ⅳ，50℃烘干，得到中间体Ⅳ质量为151.29g，熔点203℃，收率61%。

### 2.3.5反应影响因素的方法

#### 2.3.5.1投料比例

通过多次试验发现，环氧化物（中间体Ⅱ）：OBG：氢化锂=1:2:1.2时，能尽量避免O-6鸟嘌呤上伯胺的对环氧化物的双分子亲核取代，产率较高。

2.3.5.2反应温度

根据文献[1]，反应温度为125℃左右为宜，实验中根据TLC追踪反应，温度为125℃反应3小时反应完成即可取代较好的产率，且能较少伯胺的的亲核取代引起的副反应的产生。

### 2.3.6 产物提纯分离方法改进

经过试验发现，反应完成后，溶剂回收完毕得到的油状物加入与油状物质质量(以千克为单位)相当的乙酸乙酯(以升为单位)，搅拌均匀后，加入乙酸乙酯体积量一半的石油醚，降温至15℃，搅拌，可得到浅黄色固体，再次在相同的混合溶剂中精制可得到白色固体，经过液相色谱检测产物含量达到99%。

# 2.4中间体Ⅳ([1S-(1α,2β,3α,5β)]-[2-[4-甲氧基苯基]-二苯甲基]氨基-6-(苯甲氧基)-9H-嘌呤-9-基)-3-(甲氧基)-2-[(苯甲氧基)甲基]环戊醇的制备

### 2.4.1常见的氨基保护方法

#### 2.4.1.1烷氧羰基类氨基保护基

用Cbz-Cl与游离氨基在用NaOH 或NaHCO3 控制的碱性条件下可以很容易同Cbz-Cl反应得到N-苄氧羰基氨基化合物。氨基酸酯同Cbz-Cl的反应则是在有机溶剂中进行，并用碳酸氢盐或三乙胺来中和反应所产生的HCl。此外，Cbz-ONB（4-O2NC6H4OCOOBn）等苄氧羰基活化酯也可用来作为苄氧羰基的导入试剂，该试剂使伯胺比仲胺易被保护，苯胺由于p-π共轭效应导致亲核性不足，与Cbz-Cl反应效果不好。

固相有机合成中，氨基的保护多用Boc而不用Cbz，引入叔丁氧羰基的方法：游离氨基在用NaOH 或NaHCO3 控制的碱性条件下用二氧六环和水的混合溶剂中很容易与Boc2O反应得到Boc保护的胺。

#### 2.4.1.2酰基类氨基保护基

酰胺类保护氨基，将胺转变成取代酰胺是应用较为广泛的氨基保护方法，常用的酰胺类保护氨基有邻苯二甲酰基(Pht)、对甲苯磺酰基(Tos)、苯甲酰基等。

邻苯二甲酰基作氨基保护基时，肽链的羧基末端则不能用甲酯（或乙酯）保护，而只能用苄酯或叔丁酯保护，以避免将来用皂化去酯的步骤。引入邻苯二甲酰基的方法是是N-乙氧羰基邻苯二甲酰亚胺与氨基酸在Na2CO3水溶液中于25℃反应10-15分钟，就可以得到85-95%的Pht-氨基衍生物，并且可在仲胺的存在时选择性地保护伯胺。

对甲苯磺酰胺一般可由胺和对甲苯磺酰氯在吡啶或水溶性碱存在下制得，它是最稳定的氨基保护基之一，对碱性水解和催化还原稳定。通常情况下对甲苯磺酰氯在NaOH、NaHCO3或其他有机碱存在下同氨基酸、吡咯和吲哚等反应很容易得到良好产率的Tos-衍生物。

邻(对)甲苯磺酰基(Ns)作为氨基的保护基也很常见，其主要优点在于是易于引入，并且可在室温条件下脱除，反应条件温和。

三氟乙酰基（Tfa）通常可用三氟醋酐导入，在稀碱液中即可很容易脱去。

#### 2.4.1.3烷基作氨基保护基

烷基类氨基保护基有三苯甲基(Trt)、对甲氧基苄基(PMB)、苄基(Bn)等。

三苯甲基（Trt）作氨基保护基保护得到的酯不易水解， N-Trt-α-氨基酸的酯不能发生水解，需要较强的去保护条件，这是因为α位的质子不易脱去。

2,4-二甲氧基苄基（DMB）是较稳定的氨基保护基之一, 对催化氢解较Cbz、PMB和Bn稳定，故用H2/8%Pd-C/EtOH处理，则可除去Bn，而保留N-DMB。注意不要用3,４-二甲氧基苄基、3,５－二甲氧基苄基代替2,4-二甲氧基苄基。

2,4-二甲氧基苄基（DMB）一般由ArCHO/NaBH3CN或NaBH(OAc)3还原胺化类引入。或2,4-二甲氧基苄胺作为氨基的等价体引入。

### 2.4.2反应机理

氨基上的氮原子含有孤对电子，容易作为亲核试剂，进攻带有部分正电荷的碳原子，容易发生亲核反应，也容易被氧化生成氮氧化物，因此通常对氨基进行保护，在下步中会使用Dess-Martin试剂将醇氧化成酮，由于中间体Ⅲ上的伯胺容易被氧化成氮氧化物，因此必须对中间体Ⅲ进行氨基保护。

此步反应采用在较为温和的条件下用三苯甲基衍生物进行氨基保护，DMAP作催化剂,

DMAP中的二甲氨及有供电子效应，增加了吡啶环上的电子云密度，使得吡啶环上氮原子的碱性和亲核性增强。

采用三苯甲基保护氨基，对酸敏感，对碱稳定，由于三苯甲基较大的空间位阻，可以对氨基起到很好的保护作用，且很容易在较为温和的酸性条件下脱除。

### 2.4.3原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 中间体Ⅲ | 自制 | 150g | 551.64 | 0.27 |
| 三乙胺 | 浙江新化化工股份有限公司 | 48.29g | 101.19 | 0.48 |
| 4-甲氧基三苯基氯甲烷 | 苏州百事特生物科技有限公司 | 93g | 308.8 | 0.30 |
| 4-二甲氨基吡啶 | 潍坊市鸣冉化工有限公司 | 1.5g | 122.17 |  |
| 乙酸乙酯 | 镇江索普醋酸产业有限公司 | 适量 |  |  |
| 石油醚 | 南京扬子石化炼化有限责任公司 | 适量 |  |  |
| 100-200目硅胶 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |
| 200-300目硅胶 | 乳山市上邦新材料有限公司 | 适量 |  |  |

### 2.4.4实验过程

氮气保护下，在2000ml四口烧瓶中加入自制的中间体Ⅲ和1000ml二氯甲烷，搅拌溶解，再依次投入DMAP和TEA，搅拌均匀后，投入4-甲氧基三苯基氯甲烷，反应放热，温度升高，溶液呈黑色，继续搅拌，用TLC追踪反应进度，展开剂正己烷-乙酸乙酯=1：1，反应约2小时，中间体Ⅲ消失，反应完全，反应液用活性炭脱色，得到反应液为紫红色液体。

采用柱层析纯化，紫红色液体拌入硅胶，搅拌均匀，蒸干得到深黄色粉末，上柱，洗脱液采用乙酸乙酯-石油醚=1：1，并加入少量的三乙胺。柱层析完成后得到固体产品中间体Ⅵ169g，产率75.63%。

### 2.4.5注意事项

#### 2.4.5.1 反应追踪

用三甲氧基保护氨基得到的中间体Ⅳ与原料中间体Ⅲ极性相差较少，较难追踪反应，可在展开剂中滴加几滴或在柱层析过程中加入适量三乙胺，能明显地区分产物和原料在硅胶板上的展开位置，监测反应。

#### 2.4.5.2柱层析

由于硅胶显弱酸性，可能会对三甲氧基氨基保护的产物产生影响，因此柱层析过程中需要向洗脱剂中加入少量的三乙胺；文献[2]采用梯度洗脱的方法，本次实验发现，采用乙酸乙酯-石油醚=1：1，加入少量三乙胺的加压快速柱层析同样可以达到分离效果，并且快速柱层析能减少长时间的梯度淋洗造成中间体Ⅳ在硅胶柱上的分解。

# 2.5中间体Ⅴ合成([2R-(2α,3β，5α)]-5-[2-[[4-甲氧基苯基]-二苯甲基]氨基-6-（苯甲氧基）-9H-嘌-9基]-3-(苯甲氧基)-2-[(苯甲氧基)甲基]环戊酮)

## 2.5.1常见的醇氧化成醛或酮的方法

### 2.5.1.1铬试剂

常用的铬试剂主要有三氧化铬（CrO3）、重铬酸、铬酸酯[CrO2(OCOR)2]、铬酰氯（CrO2Cl2）等，常见的方法有Jones氧化法、Collins氧化、PCC氧化、PDC氧化。

### 2.5.1.2 DMSO氧化

DMSO可被各种亲电试剂活化后与醇反应，先生存烷氧基的硫盐，再反生消除反应生成醛或酮，此种氧化反应可用醋酸酐、DCC、酰氯等亲电试剂活化，通常用草酰氯活化DMSO用于醇的氧化。

### 2.5.1.3 氧铵盐氧化

氧铵盐是新型的氧化剂，可用于氧化酚、醇成相应的醛酮[10]。

### 2.5.1.4 TPAP氧化

TPAP ([n-Pr4N][RuO4])是比较温和的将醇氧化为醛酮的方法，反应为均相，收率较高，常用于对复杂分子的氧化。

### 2.5.1.5高价碘试剂氧化

高价碘氧化剂可以在中性或接近中性的条件下，在室温很温和的将伯醇和仲醇氧化为醛酮。一般用二氯甲烷作溶剂。

常见的高价碘试剂有DIB、IBX、DMP，DMP即本次氧化反应所用的Dess-Martin试剂。

### 2.5.2反应机理

Dess-Martin试剂属于高价碘氧化剂。

Dess-Martin试剂中的乙酰氧基置换醇的烷氧基，另外一个乙酰氧基离去，与醇羟基相连的碳原子的质子被转移到乙酰氧基上，醇被氧化成相应的醛和酮，此氧化过程避免过度氧化反应的发生，而且具有相当高的化学选择性。





### 2.5.3原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 中间体Ⅳ | 自制 | 169g | 823.89 | 0.20 |
| Dess-Martin试剂 | 苏州百事特生物科技有限公司 | 95g | 424.14 | 0.22 |
| 二氯甲烷 | 宁波巨化化工科技有限公司 |  |  |  |
| 碳酸氢钠 | 杭州龙山化工有限公司 |  |  |  |
| 硫代硫酸钠 | 浙江长征化工有限公司 |  |  |  |

### 2.5.4实验过程

在2L四口瓶中加入适用量二氯甲烷做溶剂，加入Dess-Martin试剂，搅拌均匀，冷冻盐水降温至0℃。中间体Ⅳ用二氯甲烷溶解，缓慢滴加到四口瓶中，滴加完毕，控制温度在10-20℃，继续反应，TLC点板追踪反应，至恩替卡韦中间体Ⅳ消失。称取300g碳酸氢钠和180g硫代硫酸钠，搅拌均匀后滴加到反应液中继续搅拌反应约1小时。静置分层，取有机相，水相用适量二氯甲烷再萃取，合并有机相，用元明粉干燥后，浓缩后得到淡黄色固体161g，收率95.26%。

# 2.6中间体Ⅵ([1S-(1α,3α，4β)]-N-[(4-甲氧基)-9-[2-亚甲基-4-苯甲氧基-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-9H-嘌呤-2-胺）)的合成

### 2.6.1实验准备

### 2.6.1.1二氯甲烷无水处理

加适量无水氯化钙，搅拌后过滤，蒸馏收集40℃的馏分，保存在干燥的试剂瓶中备用。

### 2.6.2反应机理

Nysted亚甲基化方法是利用活泼的金属锌粉和二溴甲烷及四氢呋喃制备生存Nysted烯烃化试剂，用于四氢呋喃溶剂中在四氯化钛的催化作用下，与相应的醛酮进行亚甲基化。

### 2.6.2原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 中间体Ⅴ | 自制 | 160g | 821.96 |  |
| 烯化试剂 |  | 800ml | 456.14 |  |
| 四氢呋喃 |  | 适量 |  |  |
| 四氯化钛 |  | 45g | 189.71 |  |
| 二氯甲烷 | 宁波巨化化工科技有限公司 | 适量 |  |  |
| 碳酸氢钠 | 杭州龙山化工有限公司 | 500g |  |  |
| 无水硫酸钠 | 无水硫酸钠 | 江苏白玫化工有限公司 |  |  |

### 2.6.3实验过程

氮气保护下，在2L四口瓶中加入适量四氢呋喃，投入烯化试剂，搅拌均匀后用乙醇冷冻浴槽降温至-30℃，开始滴加四氯化钛的二氯甲烷溶液，发现温度上升较快，控制滴加速度，缓慢滴加，控制温度保持在-30℃附近，四氯化钛的二氯甲烷溶液滴加完毕，开始滴加中间体Ⅴ的二氯甲烷溶液，滴加完毕后撤去乙醇浴，温度逐渐升高，用TLC追踪反应，搅拌反应后点板，反应完全。向反应液加入碳酸氢钠溶液，搅拌后过滤，水相再用二氯甲烷萃取两次，有机相用元明粉干燥后浓缩，再进行柱层析纯化，洗脱剂乙酸乙酯-石油醚=4:1，回收洗脱液，浓缩后得到固体81g，收率51.13%。

# 2.7中间体Ⅶ([1S-(1α,3β,4β)]-2氨基-1,9-二氢-9-[2-亚甲基-4-苯甲氧基-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-6H-嘌呤-6-6酮)的合成

### 2.7.1常见的氨基保护基脱方法

#### 2.7.1.1烷氧羰基的脱去

苄氧羰基的脱去实验室最常用的方法是催化氢解(用H2或其它供氢体,一般常温常压氢化即可)，当分子中存在对催化氢解敏感(有苄醚,氯溴碘等)或钝化催化剂的基团时，需要采用化学方法如酸解裂解HBr或Na/NH3（液）还原的方法去除苄氧羰基。苄氧羰基的用强酸或Lewis酸脱除时，会产生苄基的碳正离子，可能产生相应的副产物。

叔丁氧羰基脱保护酸解时产生的是叔丁基阳离子再分解为异丁烯，它一般不会带来副反应；对碱水解、肼解和许多亲核试剂稳定；Boc对催化氢解稳定，但比Cbz对酸要敏感得多。当Boc和Cb**z**同时存在时，可以用催化氢解脱去Cbz，Boc保持不变，或用酸解脱去Boc而Cbz不受影响，因而两者能很好地搭配使用。

芴氧羰基对酸稳定，对碱敏感，因此常用胺用来脱氨基保护。

烯丙氧羰基对酸碱都很稳定，烯丙氧羰基的脱去通常在钯的存在条件下如Pd(0)、Pd(PPh3)4等进行。

三甲基硅乙氧羰基对酸、碱以及贵金属催化剂都很稳定，三甲基硅乙氧羰基的脱除需要在氟负离子下进行。

#### 2.7.1.2常见的酰基保护基的脱去

对甲苯磺酰基Tos基非常稳定，它经得起一般酸解(TFA和HCl等）、皂化、催化氢解等多种条件得处理比受影响，常用萘钠、Na/NH3(液)和 Li/NH3(液)处理脱去。HBr/苯酚和Mg/MeOH 也是比较好的去保护方法。

邻苯二甲酰基的脱去，即Pht-氨基衍生物通常可用用肼处理脱去。一般使用水合肼的醇溶液回流2 小时或用肼的水或醇溶液室温下放置1-2 天缓慢反应可比较彻底地脱去Pht保护基。在此条件下Cbz、Boc、甲酰基、Trt、Tos等其他常见的氨基保护基团均可不受影响。使用肼效果差的情况下，用NaBH4/*i*-PrOH-H2O(6:1)和AcOH在80℃反应5-8小时是很有效的。另外，浓HCl回流也容易脱去Pht保护基，此种方法也是较常用的脱氨基保护的方法。

Tfa基可以在水或乙醇水溶液中用0.1-0.2 N NaOH处理或者用1 M 哌啶溶液处理很容易地脱去。在K2CO3或Na2CO3/MeOH/H2O条件下，Tfa可在甲基酯存在下于室温去保护。也可在NH3/MeOH，HCl/MeOH或通过相转移水解(KOH/Et3Bn+Br-/H2O/CH2Cl2或乙醚)脱去。

#### 2.7.1.3烷基类氨基保护基的脱去

Trt容易用酸脱去，如用HOAc或50%（或75%）HOAc的水溶液在30℃或回流数分钟顺利除去。这时N-Boc和O-But可以稳定不动。其他如HCl/MeOH、HCl/CHCl3、HBr/HOAc和TFA都能很方便的脱去Trt。

### 2.7.2原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 中间体Ⅵ | 自制 |  |  |  |
| 四氢呋喃 |  |  |  |  |
| 甲醇 |  |  |  |  |
| 稀盐酸 |  |  |  |  |
| 乙酸乙酯 |  |  |  |  |
| 氢氧化钠 |  |  |  |  |
| 水 |  |  |  |  |

### 2.7.3实验过程

向四口烧瓶中投入上个步骤制备的恩替卡韦Ⅵ，再依次投如适量的四氢呋喃-甲醇=1:1的液，缓慢滴加配置好的10%的稀盐酸50g，控制反应温度保持在50-60℃，采用TLC追踪反应，约5小时后原料点中间体消失，冷却至室温，用5%的稀氢氧化钠溶液中和盐酸，调节反应液的PH为7左右。反应液在45℃下减压浓缩约4小时，去除大部分的甲醇和四氢呋喃，加乙酸乙酯，搅拌，分层取有机相，下层再用乙酸乙酯萃取至少三次。上层乙酸乙酯再在45℃下减压回收至剩余适量液体，加适量无水硫酸钠赶在后，降温，搅拌结晶，过滤，滤饼再用冷的乙酸乙酯洗涤，烘干得到白色固体40g。

# 2.8 恩替卡韦的制备

### 2.8.1实验准备

### 2.8.1.1二氯甲烷的无水处理

加适量无水氯化钙，搅拌后过滤，蒸馏收集40℃的馏分，保存在干燥的试剂瓶中备用。

### 2.8.1.2 三氯化硼的二氯甲烷溶液的配置

将含有高纯的三氯化硼试剂瓶放入温水中，水温约30℃，打开试剂瓶阀门，导管插入盛有无水二氯甲烷的密闭容器中，待试剂瓶升温后，三氯化硼气体鼓入二氯甲烷并溶解，待试剂瓶质量减少到所需的试剂量时，停止鼓气，得到的三氯化硼的二氯甲烷溶液，保存备用。

### 2.8.2原料及溶剂

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 厂家 | 用量 | 分子量 | 摩尔量 |
| 中间体Ⅶ |  | 40g |  |  |
| 二氯甲烷 |  |  |  |  |
| 三氯化硼 |  | 800ml(1140g) |  |  |
| 甲醇 |  |  |  |  |
| 乙酸乙酯 |  |  |  |  |
| 碳酸钠 |  |  |  |  |
| 药用活性炭 |  | 适量 |  |  |

### 2.8.3实验过程

#### 2.8.3.1恩替卡韦水合物制备

氮气保护下，向四口4000毫升四口烧瓶中投入中间体Ⅶ和1000ml二氯甲烷，搅拌，用乙醇冷冻浴槽浴冷却到-30℃，开始滴加配制好的三氯化硼的二氯甲烷溶液，滴加过程中，注意控制温度，控制反应温度保持在-30℃左右，滴加完毕，升温到-20℃，保持反应三个小时，采用TLC追踪反应，约三个小时后，中间体Ⅶ原料消失，反应完全。降温至-75℃，缓慢滴加甲醇约1000ml，淬灭剩余的三氯化硼，控制温度在-75℃。滴加完毕，自然升温到室温，控制温度在40摄氏度回收二氯甲烷和甲醇，约3小时后，无液体流出。浓缩完毕，加入乙酸乙酯和水搅拌均匀，分层，取下层水层，下层水层再用乙酸乙酯萃取，萃取至乙酸乙酯层无色为止，下层水层为浅绿色，水回收完毕得到黄绿色粘稠固体。

#### 2.8.3.2 精制

水层加用饱和碳酸钠溶液调节至溶液为中性，加入药用活性炭，加热并搅拌脱色，过滤后，水层无色透明，回收掉部分水，控制温度在5℃左右搅拌结晶过夜，过滤得到白色固体15.53g，得到的白色固体加入约50ml左右温度为80℃的热水中，搅拌溶解，冷却至室温后，再保持温度5℃左右结晶再次精制，过滤后烘干得到白色固体14.45g。

**参考文献**

[1]Improved process for preparing the antiviral agent[1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one. Bisacchi GS. WO9809964 . 1998

[2]BMS-200475,a novel carbocyclic2’-deoxyguanosine analog with potent and selective anti-hepatitis B virus activity in vitro.Bisacchi GS,Chao ST,Bachard C,et al.Bioorganic and Medicinal Chemistry . 1997

[3]杨守宁,张磊,胡文浩,杨琍苹.恩替卡韦的合成[J].中国医药工业杂志,2013,44(07):657-659.

[4]Y.R.彭德里,陈中冰,S.S.帕特尔,J.M.埃文斯,梁劲,D.R.克罗嫩塔尔,G.L.波维尔斯,S.J.普拉萨德,J.T.比恩,石中平,R.N.帕特尔,陈扬宇,S.K.里沃尼,A.K.辛,S.王,M.斯托亚诺维克,R.波尔尼亚什克,C.路易斯,J.托塔蒂尔,D.克里什纳穆尔蒂,M.X.周,P.维尔谢蒂,A.巴纳吉,D.J.库塞拉. 制备抗病毒药的方法[P]. 瑞士：CN104788485A,2015-07-22.

[5]沈国兵,张庆文,时惠麟.恩替卡韦合成路线图解[J].中国医药工业杂志,2007(10):749-752.

[6]Maotang Z X , Reiff E A , Vemishetti P , et al. Process for Preparation of Entecavir and Novel Intermediates Thereof Via Carbon-Silicon Oxidation[J]. 2009.

[7]郭理维. 抗乙肝新药Entecavir的合成新路线研究[D]. 华东师范大学, 2006.

[8]李荣东,乔娟,王福东, 等.抗乙肝病毒药物恩替卡韦的合成[J].中南药学,2008,6(3):292-295.

[9]Pennington RZ, Slusarchyk WA, Skillman, et al. Hydroxym­ ethyl (methylenecyclopentyl) purines and pyrimidines [ P].us5206244.1993-04-27.

[10]刘有成, 郭宏勋, 刘中立. 哌啶氧铵盐对醇氧化反应的活性和选择性[J]. 化学学报, 1991(2):187-192.

# 附录









