

- fibroblasts oxidative stress [J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2011, 31(4): 644-646.
- [24] SUDEL K M, VENZKE K, MIELKE H, et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract [J]. *Photochem Photobiol*, 2005, 81(3): 581-587.
- [25] HU J. Protective effect of Schisandrin B against oxidative damage of UVB irradiated skin cells and its molecular mechanism [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2011.
- [26] LAM P Y, YAN C W, CHIU P Y, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative stress in rat skin tissue [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(3): 393-400.
- [27] CHIU P Y, LAM P Y, YAN C W, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative injury in BJ human fibroblasts [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 682-691.
- [28] LIU W, XU Z F. Research progress on antioxidants against neurotoxicity induced by methylmercury [J]. *Chin J Ind Med* (中国工业医学杂志), 2011, 24(4): 276-279.
- [29] ZOU Q, YAN M M, CHA Y H, et al. Protective effect and probable mechanism of schisandrin B on PC12 cells [J]. *Her Med*(医药导报), 2013, 32(8): 1010-1014.
- [30] LIU W, YU R, WU J H, et al. γ -Schisandrin inhibits production of amyloid β -protein 42 in M146L cells [J]. *Acta Pharm Sin*(药理学学报), 2006, 41(12): 1136-1140.
- [31] WIRTHS O, MULTHAUP G, BAYWE T A. A modified beta2 amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta2 amyloid peptide—the first step of a fatal cascade [J]. *J Neurochem*, 2004, 91(3): 513-520.
- [32] KO K M, LAM B Y. Schisandrin B protects against tert-butylhydroperoxide induced cerebral toxicity by enhancing glutathione antioxidant status in mouse brain [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 238(1/2): 181-186.
- [33] LI B, MENG X J, XUE X, et al. Free radical-scavenging and antimicrobial activities of schisandrin B from *Schisandra chinensis* [J]. *Food Sci*(食品科学), 2011, 32(5): 79-82.
- [34] KO K M, CHEN N, LEUNG H Y, et al. Long-term schisandrin B treatment mitigates age-related impairments in mitochondrial antioxidant status and functional ability in various tissues, and improves the survival of aging C57BL/6J mice [J]. *Biofactors*, 2008, 34(4): 331-342.
- [35] LI L, WANG T, XU Z L, et al. Effects of schisandrin B on reversing multidrug resistance in human breast cancer cells transfected with *mdr1* gene [J]. *Natl Med J China*(中华医学杂志), 2005, 85(23): 1633-1636.
- [36] CHEN X M, LI J S, LI W, et al. Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rats single-pass perfusion *in situ* [J]. *Acta Pharm Sin*(药理学学报), 2010, 45(5): 652-658.
- [37] LAM P Y, KO K M. Schisandrin B as a hormetic agent for preventing age-related neurodegenerative diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012: 250825. Doi: 10.1155/2012/250825. Epub 2012 May 13.

收稿日期: 2013-07-18

HIV 蛋白酶抑制剂的关键中间体——手性氨基环氧烷合成研究进展

杨建科¹, 郑鹂¹, 金海明², 罗书平²(1.杭州华东医药集团新药研究院有限公司, 杭州 310012; 2.浙江工业大学绿色化学合成技术国家重点实验室培养基地, 杭州 310014)

摘要: 拟肽类 HIV 蛋白酶抑制剂是临床治疗艾滋病的主要药物, 它们的共性结构片段——(2*R*, 3*S*)-3-氨基-4-苯基-2-丁醇从关键中间体手性氨基环氧烷得到, 笔者对该中间体的合成研究进行归纳和总结。

关键词: HIV 蛋白酶抑制剂; 手性氨基环氧烷; 合成

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)04-0510-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.033

Research Progress of Chiral Amino Epoxide-The Important Intermediate of HIV Protease Inhibitors

YANG Jianke¹, ZHENG Mei¹, JIN Haiming², LUO Shuping²(1.Hangzhou Huadong Medicine Group Research Academy Co Ltd., Hangzhou 310012, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: Peptide analogue HIV protease inhibitors are the main drugs for clinical treatment of AIDS. They have a common structural segment (2*R*, 3*S*)-3-amino-4-phenyl-2-butanol, which is synthesized by chiral amino epoxide. In this review, the recent research process in the synthesis methods of this key intermediate is summarized.

KEY WORDS: HIV protease inhibitors; chiral amino epoxide; synthesis methods

基金项目: 浙江省重点创新团队项目(2011R09002-01)

作者简介: 杨建科, 男, 副主任药师 Tel: (0517)88472008 E-mail: yjk268@163.com

艾滋病即获得性免疫缺陷综合症(acquired immune deficiency syndrome, AIDS),是人类感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)后导致免疫机能缺陷,并易发生一系列机会性感染及肿瘤,严重者可导致死亡的临床综合征。目前,艾滋病已成为严重威胁世界人民健康的公共卫生问题。自从1986年Kramer等^[1]首次报道HIV蛋白酶可作为潜在的艾滋病药物“靶标”以

来,各种HIV蛋白酶抑制剂(HIV PI)得到了广泛的开发,如拟肽类抑制剂、环脲类抑制剂、二氢吡喃酮类抑制剂和二聚化抑制剂等。目前已获得上市的主要为拟肽类HIV PI品种,如沙奎那韦(saquinavir)^[2]、利托那韦(ritonavir)^[3]、奈非那韦(nelfinavir)^[4]、茛地那韦(indinavir)^[5]、安普那韦(amprenavir)^[6]、阿扎那韦(atazanavir)^[7-8]和达芦那韦(darunavir)^[9]等,其结构见图1。

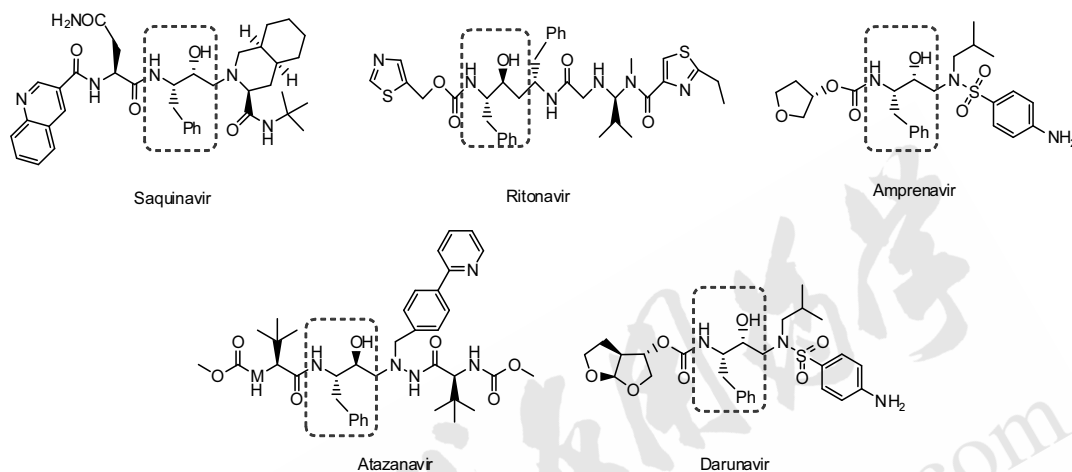


图1 具有3-氨基-4-苯基-2-丁醇结构片段的拟肽类HIV蛋白酶抑制剂

Fig 1 Peptide analogue HIV protease inhibitors having 3-amino-4-phenyl-2-butanol structure segment

这些拟肽类HIV PI都是具有多手性中心的药物,可由3到4个结构片段拼接合成,同时也可从其结构上清楚看出(2*R*, 3*S*)-3-氨基-4-苯基-2-丁醇是沙奎那韦、安普那韦、达芦那韦共有的核心结构片段,并在药理作用中具有重要影响,(2*R*, 3*S*)的手性结构为主要活性结构[利托那韦和阿扎那韦则为(2*S*, 3*S*)结构],(2*S*, 3*S*)、(2*R*, 3*R*)和(2*S*, 3*R*)等构型则表现出低活性或无药物活性^[10-12]。该结构片段可非常容易地从(2*S*, 3*S*)-2-环氧基-3-(Boc)氨基-4-苯基丁烷这个手性氨基环氧烷中间体合成得到,逆向合成路线见图2。但如何合成这样一个核心共性中间体仍然是当前该类药物研究的一个重要研究内容,笔者将对该中间体的合成方法进行分类和归纳。

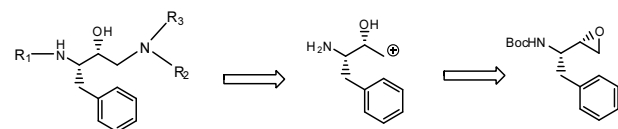


图2 (2*R*, 3*S*)-3-氨基-4-苯基-2-丁醇的合成中间体

Fig 2 The intermediate of (2*R*, 3*S*)-3-amino-4-phenyl-2-butanol

1 合成方法研究

1.1 从L-苯丙氨酸手性源出发

这类药物最早的合成方法是以来源广、价廉的L-苯丙氨酸为手性源,通过各种合成手段在羧酸碳上增加一个碳,同时利用已有手性氨基的立体诱导作用,不需要手性催化剂就可以容易地实现邻位碳的对映选择性合成。

1987年Luly小组^[13]报道了L-苯丙氨酸(**1**)经Boc保护、酯化后,用DIBALH还原生成醛化合物**4**,再经Wittig反应生成烯丙基胺**5**,最后用过氧间氯苯甲酸(m-CPBA)环氧化生成手性氨基环氧烷**6**,合成路线见图3。这条路线合成收率较低,同时在还原和Wittig反应中条件较苛刻。

1995年Rotella等^[14-15]报道的合成路线为:Boc保护的中间体**2**与氯甲酸异丁酯、重氮甲烷反应得到重氮甲基酮化合物,与溴化氢反应得到 α -溴代酮**7**(3步反应收率66%)。化合物**7**在邻位手性氨基的立体诱导作用下,经过NaBH₄还原选择性地生成赤式占主要的化合物**8**,收率为82%。最后在KOH/EtOH条件下以93%的收率得到手性氨基环氧烷**6**,合成路线见图4。由于该路线需要使用极易爆炸的重氮甲烷,它的实际应用受到很多限制。

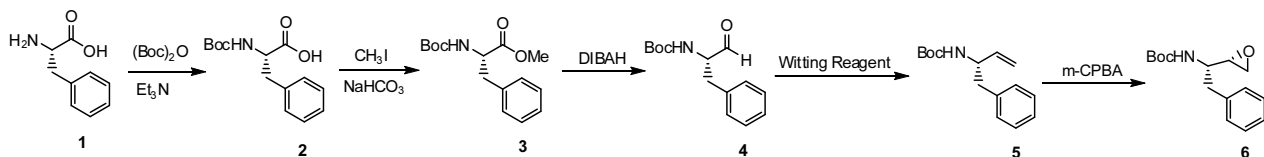


图3 Luly 报道的合成路线

Fig 3 The synthesis route reported by Luly

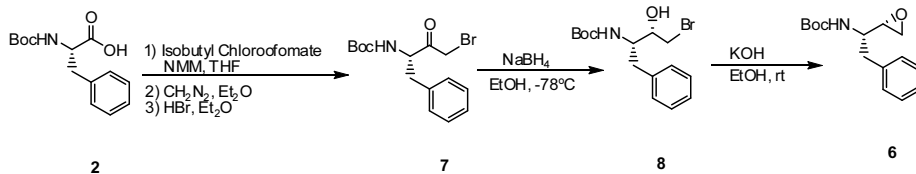


图4 Rotella 报道的合成路线

Fig 4 The synthesis route reported by Rotella

1995年 Beaulieu 等^[16-17]为了避免使用 LiAlH_4 和立体选择性差的硫叶立德亲核反应, 先在 NaBH_4/I_2 的作用下将 **1** 还原为相应氨基醇 **9**, 再用溴苄进行氨基保护后, 通过 Swern 氧化得到 (*S*)-2-(二苄基)-氨基-3-苯丙醛(**10**), 然后 -65°C 通过锂与溴氯甲烷反应原位形成的氯甲基锂对中间

体 **10** 的亲核加成反应, 盐酸酸化后以 86 : 14 的比例获得 2*S*, 3*S* 为主要构型的中间体 **11**, 最后转换氨基保护基和脱氯化氢生成产物 **6**, 合成路线见图 5。该合成路线具有试剂价廉易得、安全的特点, 并且大多数反应收率较高。但亲核加成反应收率较低 ($\leq 45\%$), 反应步骤较多, 限制了它的工业化推广。

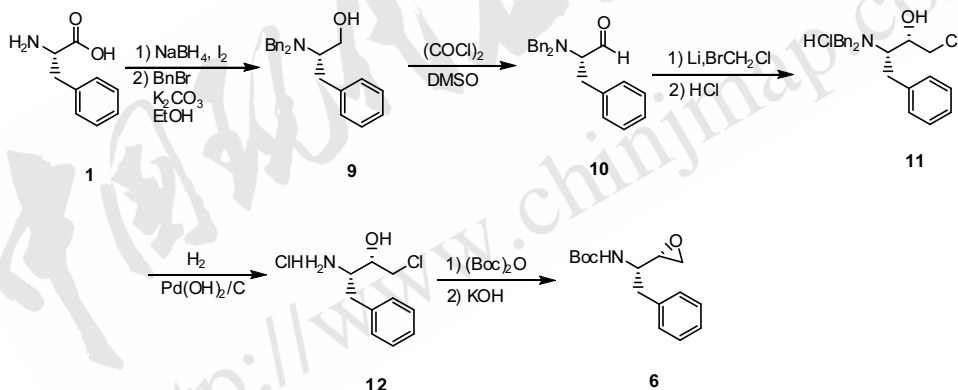


图5 Beaulieu 报道的合成路线

Fig 5 The synthesis route reported by Beaulieu

1997年 Polniaszek 小组^[18]报道了以 Boc 保护的 *L*-苯丙氨酸乙酯(**13**)为起始物, 在 LDA 催化下与 CH_2ClCl 反应生成 α -氯代酮, 然后原位经 NaBH_4 还原获得 4 : 1 的立体选择性氯代醇中间体 **14**, 经一次重结晶后碱性条件关环生成对映体过量

(enantiomeric excess, ee)值为 99.9%的产物, 总收率达 39%, 合成路线见图 6。该路线虽然需要使用 LDA 强碱和 -80°C 低温, 但避免了重氮甲烷的使用, 增加了合成操作的安全性。

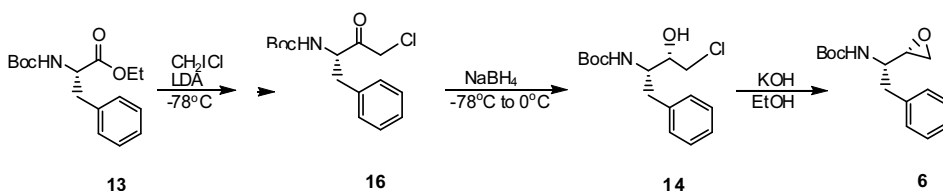


图6 Polniaszek 报道的合成路线

Fig 6 The synthesis route reported by Polniaszek

2004年Nugent小组^[19]为避免使用重氮甲烷这个危险化合物，开发了以硫叶立德为亲核试剂的合成路线，见图7。三甲基亚砷酸盐在强碱作用下形成硫叶立德，与Boc保护的L-苯丙氨酸酯反

应得到中间体15，水解获得 α -氯代酮16，以2.3:1的立体选择性还原获得反式产物为主的 α -氯代醇中间体14，碱性条件关环获得产物。

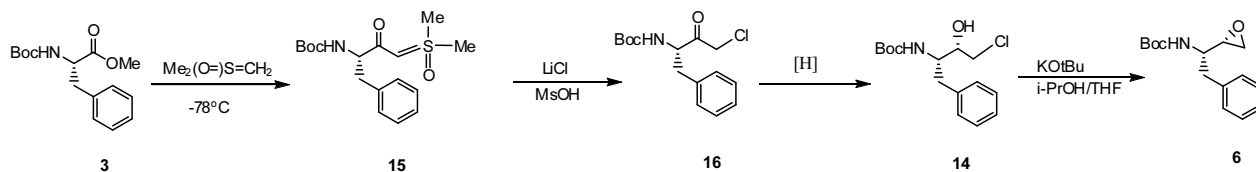


图7 Nugent 报道的合成路线

Fig 7 The synthesis route reported by Nugent

从上述以L-苯丙氨酸为起始物的合成路线研究可以看出，关键技术在于如何有效安全地增加一个碳和如何提高立体选择性。重氮甲烷和甲基锂虽然能有效地实现碳链的增加，但其高危险性和较苛刻的反应条件限制了其工业化应用。而Nugent小组开发的以硫叶立德为亲核试剂的合成路线，原料易得，合成步骤少，选择性较好，在规模化生产中可操作性更强，但 α -氯代酮中间体

的还原选择性较差，怎样提高其立体选择性是该路线的重要研究课题。

1.2 从其他手性源出发

2001年Kim等^[20]以D-酒石酸为手性底物经八步反应合成得到手性吡啶中间体，然后与苄基锂进行反应得到 α -氯代醇中间体，最后关环得到产物，合成路线见图8。

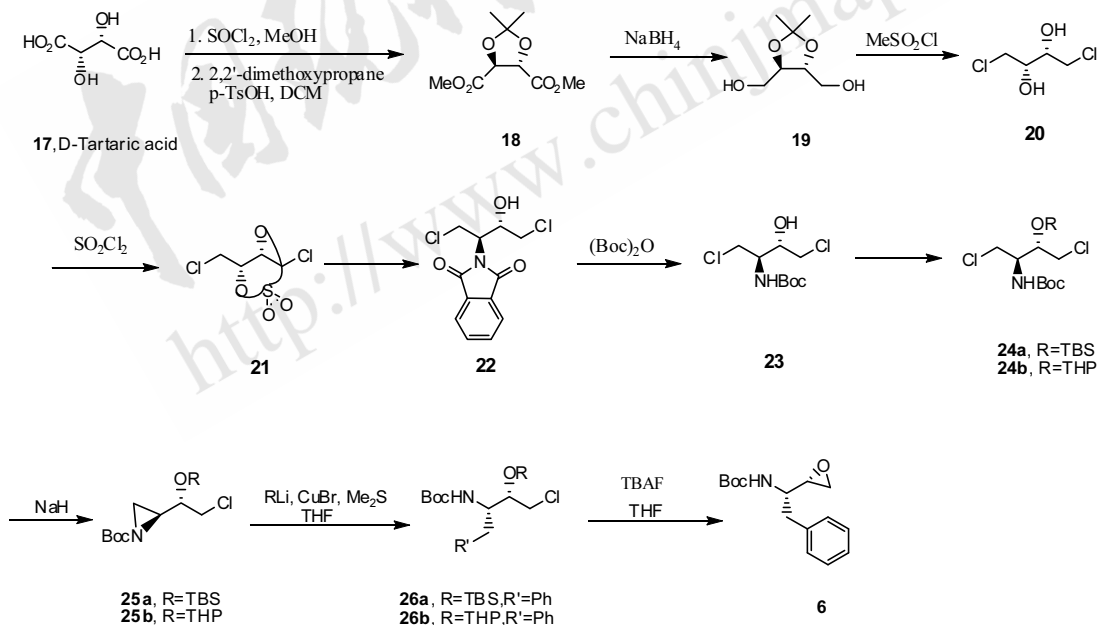


图8 Kim 报道的合成路线

Fig 8 The synthesis route reported by Kim

Galvez课题组^[21-22]选择D-甘露醇衍生的(R)-2,3-二异丙氧基丙醛与苄胺缩合的亚胺为原料，低温下格立雅试剂立体选择性地进攻亚胺的Re面，然后经上Boc保护基、氢化脱苄基、酸水

解缩酮得到二醇衍生物，最后关环获得产物，合成路线见图9。该路线虽然使用了价廉易得的D-甘露醇为手性源，但合成路线较长，需要较多繁琐的保护与去保护反应，合成路线并不成熟。

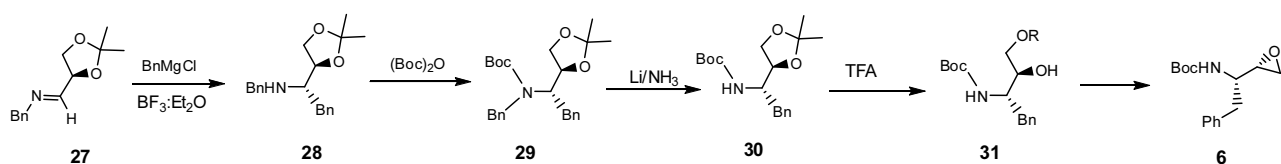


图 9 Galvez 报道的合成路线

Fig 9 The synthesis route reported by Galvez

1.3 手性拆分

Roy 等^[23-24]从丙烯胺出发,先与二苯甲酮缩合形成亚胺,低温条件下格立雅试剂对其进攻后直接水解脱保护得到消旋的 3-氨基-4 苯基丁烯,用 *L*-乙酰亮氨酸进行拆分获得 *S* 构型中间体,上 Boc

保护基后利用臭氧进行环氧化反应,以 77:23 的选择性得到 *RS* 构型为主的产物,并通过简单的结晶就可以分离获得纯 *SS* 构型和纯 *RS* 构型的产物,合成路线见图 10。

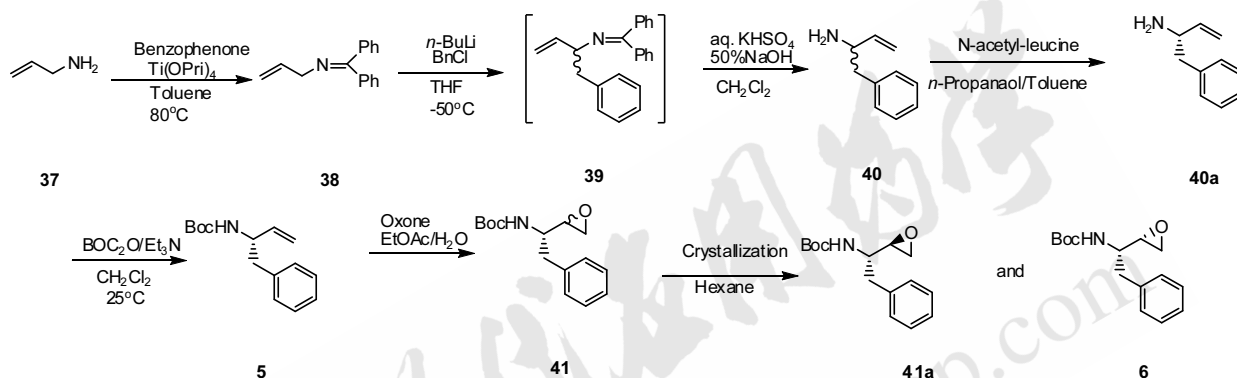


图 10 Roy 报道的合成路线

Fig 10 The synthesis route reported by Roy

1.4 不对称合成方法

1998 年 Ghosh 等^[25]以苯丙酸为起始物,先与手性氨基醇衍生物生成酯,再立体诱导苄氧基乙醛进行不对称 aldol 缩合反应,以 83% 的收率得到

syn 式产物,然后用过氧化锂脱去手性诱导官能团,加入 $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ 使其发生 Curtius 重排反应,得到氨基醇类衍生物,上 Boc 后脱苄基保护基,关环得到产物 6,合成路线见图 11。

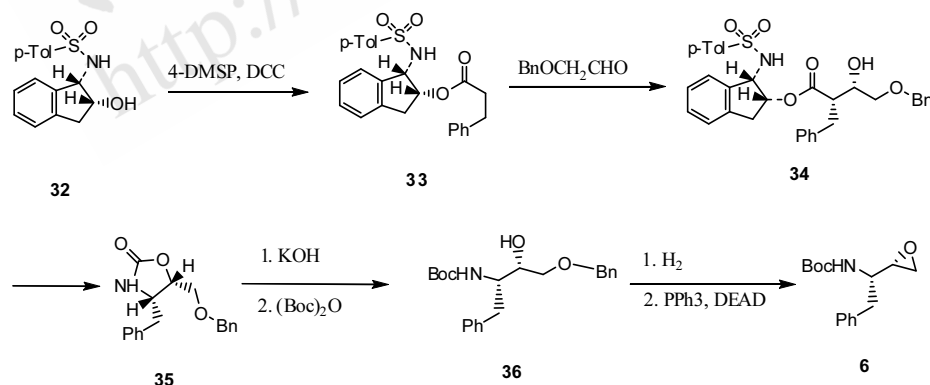


图 11 Ghosh 报道的合成路线

Fig 11 The synthesis route reported by Ghosh

Moyano 等^[26]以 *(E)*-4-苯基-2-烯丁醇为起始物,通过 *D*-(-)-酒石酸酯和钛酸酯原位形成的手性 Sharpless 催化剂,可以 88% 的收率和 94% ee 值合成 *(2R, 3R)* 环氧化中间体,然后利用大位阻的二苯

基甲胺进行开环反应,在氢气条件下脱二苯基甲胺,上 Boc 保护基后关环得到产物,合成路线见图 12。该路线各步反应条件温和,收率都较高,但合成原料和反应试剂较贵,不利于规模化应用。

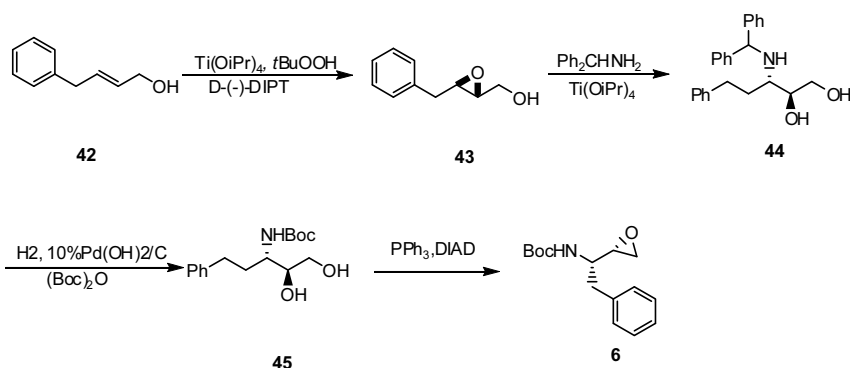


图 12 Moyano 报道的合成路线

Fig 12 The synthesis route reported by Moyano

Harried 等^[27]对上述路线进行改进,通过 Sharpless 不对称双羟基反应获得(*R*)-二羟基丙醛,再与(*S*)构型的叔丁基亚磺酰胺缩合,苄基镁氯在低

温条件下立体选择性从 *Re* 面进攻亚胺(5.5 : 1),然后在酸性条件下脱亚磺酰基和伯醇的 TBS 保护基,上 Boc 保护基后闭环得到产物,合成路线见图 13。

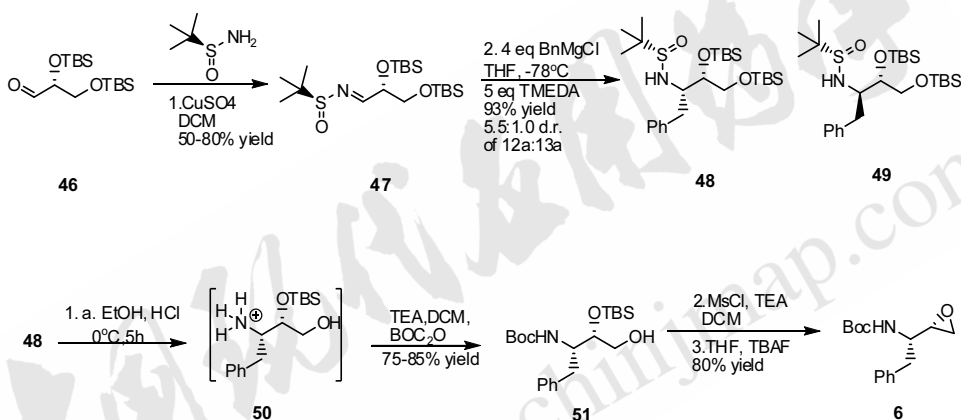


图 13 Harried 报道的合成路线

Fig 13 The synthesis route reported by Harried

2 总结与展望

拟肽类 HIV 蛋白酶抑制剂作为世界抗艾滋病治疗的主要药物,医药企业对其关键共性中间体手性氨基环氧烷的需求量非常大,如何利用廉价的原料,设计和选择简洁高效的合成路线,获得高收率、高品质的中间体,是企业降低生产成本、提高市场竞争力的重要策略,也是国内外合成研究者关注的重要课题。以 *L*-苯丙氨酸为起始物的合成反应研究较多,也是现在规模化生产的主要方法。同时值得关注的是,随着不对称催化研究的不断发展,通过手性催化开辟成本更低、更有效合成单一构型产物的方法,必将为手性中间体和手性药物的最好合成方法。

REFERENCES

[1] KRAMER R A, SCHABER M D, SKALKA A M, et al. HTLV-III gag protein is processed in yeast cells by the virus

pol-protease [J]. Science, 1986(231): 1580-1584.

- [2] ROBERTS N A, MARTIN J A, KINCHINGTON D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase-inhibitors [J]. Science, 1990(248): 358-361.
- [3] DORSEY B D, LEVIN R B, MCDANIEL S L, et al. L-735,524-the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor [J]. J Med Chem, 1994, 37(21): 3443-3351.
- [4] KALDOR S W, KALISH V J, DAVIES J F, et al. Viracept (nelfinavir mesylate, AG1343): A potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease [J]. J Med Chem, 1997, 40(24): 3979-3985.
- [5] KEMPFF D J, SHAM H L, MARSH K C, et al. Discovery of ritonavir, a potent inhibitor of HIV protease with high oral bioavailability and clinical efficacy [J]. J Med Chem, 1998, 41(4): 602-617.
- [6] ADKINS J C, FAULDS D. Amprenavir [J]. Drugs, 1998, 55(6): 837-842.
- [7] SHAM H L, KEMPFF D J, MOLLA A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(12): 3218-3224.
- [8] PILIERO P J. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor [J]. Expert Opin Inv Drug, 2002, 11(9): 1295-1301.
- [9] SORBERA LA, CASTANER J, BAYES M. Darunavir-Anti-

- HIV agent HIV protease inhibitor [J]. Drug Future, 2005, 30(5): 441-449.
- [10] DELLARIA J F, MAKI R G, BOPP B A, et al. Optimization and *in vivo* evaluations of a series of small, potent, and specific renin inhibitors containing a novel Leu-Val replacement [J]. J Med Chem, 1987, 30(11): 2137-2144.
- [11] BARRISH J C, GORDON E, ALAM M, et al. Aminodiol HIV protease inhibitors. 1. Design, synthesis, and preliminary SAR [J]. J Med Chem, 1994, 37(12): 1758-1768.
- [12] BAKSHI P, WOLFE M S. Stereochemical analysis of (hydroxyethyl) urea peptidomimetic inhibitors of gamma-secretase [J]. J Med Chem, 2004, 47(26): 6485-6489.
- [13] LULY J R, DELLARIA J F, PLATTNER J J, et al. A synthesis of protected aminoalkyl epoxides from α -amino acids [J]. J Org Chem, 1987, 52(8): 1487-1492.
- [14] ROTELLA D P. Stereoselective synthesis of erythro alpha-amino epoxides [J]. Tetrahedron Lett, 1995, 36(31): 5453-5456.
- [15] HEINSOO A, RAIDARU G, LINASK K, et al. Synthesis of N-protected erythro-phenylalanyl epoxides [J]. Tetrahedron Asymmetr, 1995, 6(9): 2245-2247.
- [16] BEAULIEU P L, WERNIC D, DUCEPPE J S, et al. Large-scale preparation of (2S, 3S)-N-Boc-3-amino-1,2-epoxy-4-phenylbutane - a key building-block for HIV-protease inhibitors [J]. Tetrahedron Lett, 1995, 36(19): 3317-3320.
- [17] BEAULIEU P L, WERNIC D. Preparation of aminoalkyl chlorohydrin hydrochlorides: Key building blocks for hydroxyethylamine-based HIV protease inhibitors [J]. J Org Chem, 1996, 61(11): 3635-3645.
- [18] CHEN P, CHENG P T W, SPERGEL S H, et al. A practical method for the preparation of alpha'-chloroketones of N-carbamate protected-alpha-aminoacids [J]. Tetrahedron Lett, 1997, 38(18): 3175-3178.
- [19] WANG D J, SCHWINDEN M D, RADESCA L, et al. One-carbon chain extension of esters to alpha-chloroketones: A safer route without diazomethane [J]. J Org Chem, 2004, 69(5): 1629-1633.
- [20] KIM B M, BAE S J, SO S M, et al. Synthesis of a chiral aziridine derivative as a versatile intermediate for HIV protease inhibitors [J]. Org Lett, 2001, 3(15): 2349-2351.
- [21] BADORREY R, CATIVIELA C, DIAZ-DE-VILLEGAS M D, et al. Highly convergent stereoselective synthesis of chiral key intermediates in the synthesis of Palinavir from imines derived from L-glyceraldehyde [J]. Tetrahedron, 2002, 58(2): 341-354.
- [22] BADORREY R, DIAZ-DE-VILLEGAS M D, GALVEZ J A. Expedient asymmetric synthesis of (2S,3S)-Boc-phenylalanine epoxide, a key intermediate for the synthesis of biologically active compounds [J]. Tetrahedron Asymmetr, 2009, 20(19): 2226-2229.
- [23] BLACKER A J, ROY M, HARIHARAN S, et al. Convenient method for synthesis of N-protected alpha-amino epoxides: Key intermediates for HIV protease inhibitors [J]. Org Process Res Dev, 2010, 14(6): 1364-1371.
- [24] BLACKER A J, ROY M, HARIHARAN S, et al. Convenient method for synthesis of N-protected alpha-amino epoxides: Key intermediates for HIV protease inhibitors [J]. Org Process Res Dev, 2011, 15(2): 331-338.
- [25] GHOSH A K, FIDANZE S. Transition-state mimetics for HIV protease inhibitors: Stereocontrolled synthesis of hydroxyethylene and hydroxyethylamine isosteres by ester-derived titanium enolate syn and anti-aldol reactions [J]. J Org Chem, 1998, 63(18): 6146-6152.
- [26] PICO A, MOYANO A, PERICAAS M A. Enantiodivergent, catalytic asymmetric synthesis of gamma-amino vinyl sulfones [J]. J Org Chem, 2003, 68(13): 5075-5083.
- [27] HARRIED S S, CROGHAN M D, KALLER M R, et al. Stereoselective synthesis of anti-N-protected 3-amino-1,2-epoxides by nucleophilic addition to N-tert-butanesulfonyl imine of a glyceraldehyde synthon [J]. J Org Chem, 2009, 74(16): 5975-5982.

收稿日期: 2013-07-22

关于推荐第 17 届中国药学会-施维雅青年药物化学奖候选人和 专项研究资助项目的通知

中国药学会-施维雅青年药物化学奖和专项研究资助项目是由中国药学会与法国施维雅研究院共同设立, 每年评选一次, 旨在鼓励我国优秀青年药物化学工作者立足于国内, 致力于新药研究。设奖十七年来, 有力推动了优秀青年药物化学工作者的健康成长和科学发展。2014 年第 17 届奖项推荐评选工作已经开始, 现将有关事宜通知如下。

根据设奖宗旨和国内药物化学学科发展的实际情况, 2014 年奖励办法为: (1)继续面向全国, 奖励 3 名从事药物化学研究的青年药物化学(合成药物和天然药物)学者; 获奖者每人可获得奖金(含税)22000 元人民币、奖杯和证书。(2)面向边远地区的专项资助项目, 资助 1 项研究课题, 经费为 50000 元人民币, 二年内完成; 并颁发专项资助项目证书。(3)如专项资助项目空缺, 则青年药物化学奖奖励名额为 5 名。

申请人条件和申报材料报送要求请从中国药学会网站(www.cpa.org.cn)查询。

评审委员会由中国药学会和法国施维雅研究院共同推荐的中外著名药物化学专家组成, 获奖者由评委会投票产生候选人, 上报法方终审审定。

2014 年颁奖时间和地点另行通知。可从中国药学会网站(www.cpa.org.cn)查询有关事宜。

申报截止时间: 2014 年 4 月 30 日, 以邮戳为准。