



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107827890 B

(45)授权公告日 2020.03.27

(21)申请号 201711147876.9

B01J 31/02(2006.01)

(22)申请日 2017.11.17

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107827890 A

CN 104557936 A, 2015.04.29,
Artis Kinens 等. Development of a
Chiral DMAP Catalyst for the Dynamic
Kinetic Resolution of Azole Hemiaminals.
《J. Org. Chem.》. 2017, 第82卷(第2期), 第869-
886页.

(43)申请公布日 2018.03.23

(73)专利权人 河南师范大学
地址 453000 河南省新乡市牧野区建设路
46号

Anne Akin 等. A Scalable Route for the
Regio- and Enantioselective Preparation
of a Tetrazole Prodrug: Application to
the Multi-Gram-Scale Synthesis of a PCSK9
Inhibitor.《Org. Process Res. Dev》. 2017, 第
21卷(第12期), 第1990-2000页.

(72)发明人 谢明胜 陈阳光 武晓霞 渠桂荣
郭海明

(74)专利代理机构 青岛致嘉知识产权代理事务
所(普通合伙) 37236

代理人 庞庆芳

David W. Piotrowski 等. Regio- and
Enantioselective Synthesis of Azole
Hemiaminal Esters by Lewis Base Catalyzed
Dynamic Kinetic Resolution.《J. Am. Chem.
Soc.》. 2016, 第138卷(第14期), 第4818-4823页,
尤其是文章摘要.

(51)Int. Cl.

C07D 473/40(2006.01)

C07D 473/34(2006.01)

C07D 473/38(2006.01)

C07D 473/00(2006.01)

C07B 53/00(2006.01)

C07B 57/00(2006.01)

审查员 蒋薇薇

权利要求书1页 说明书12页

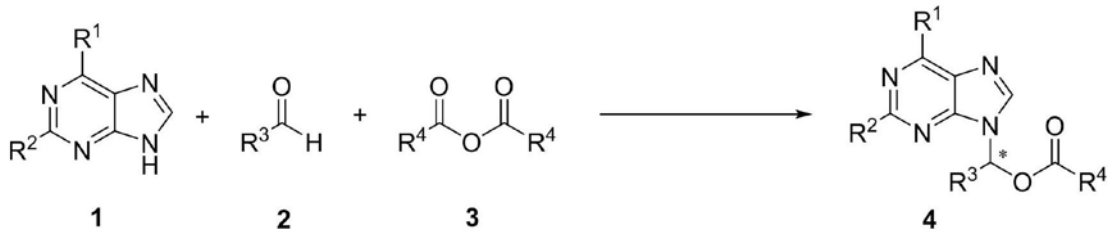
(54)发明名称

通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成
手性嘌呤非环核苷的方法

(57)摘要

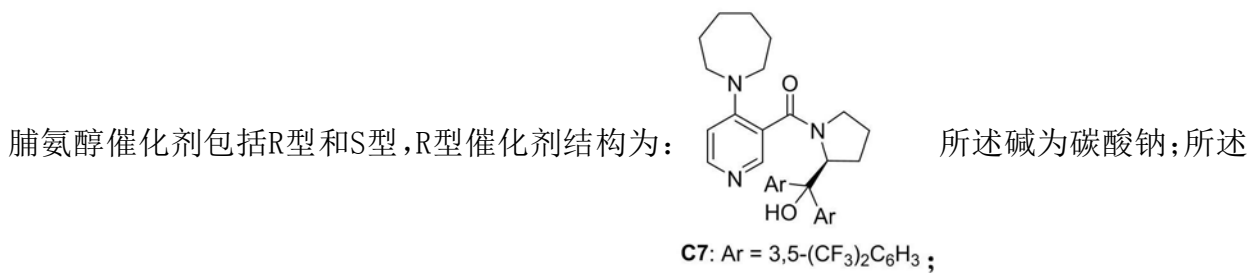
本发明公开了通过嘌呤、醛和酸酐的动态动
力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法,属于有
机化学中的不对称合成领域。以嘌呤和醛、酸酐
为原料,在PPY-3-酰基脯氨酸醇催化剂催化反应,
得到手性非环嘌呤核苷类似物。本发明为手性非
环嘌呤提供了一种简便、廉价、高效的合成方法,
反应原料易得,产物结构丰富,产物立体选择性
高。

1. 通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法, 反应方程式如下:



其中, R¹选自Cl或硫丙基; R²选自F、Cl或H; R³选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、环戊基、环己基、苯乙基、二乙基或4-戊烯基; R⁴选自甲基、乙基、丙基或异丙基;

其特征在于, 包括如下步骤: 以嘌呤1和醛2、酸酐3为原料, 加入碱和甲苯, 在PPY-3-酰基脯氨酸催化剂存在下, 添加分子筛反应得到手性非环嘌呤核苷类似物4; 所述PPY-3-酰基

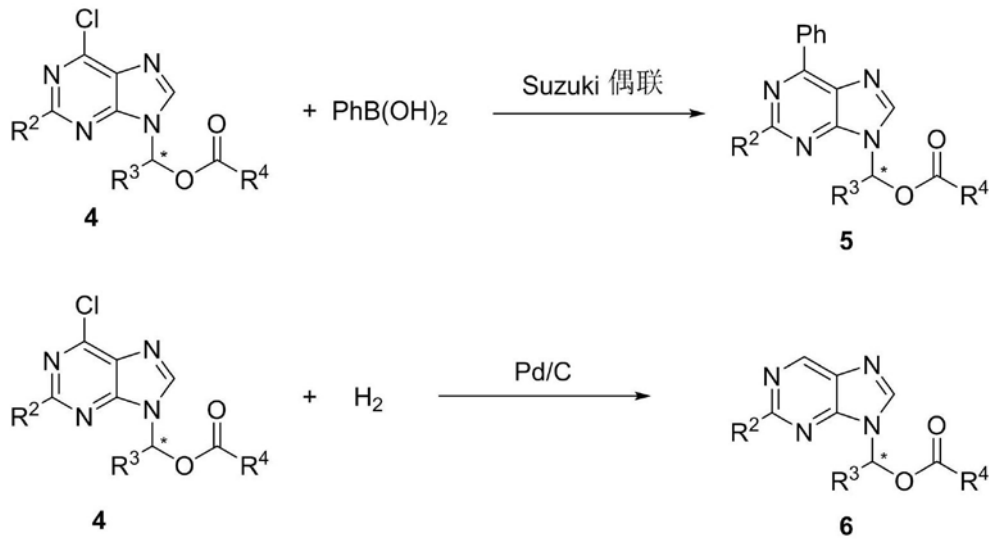


脯氨酸催化剂包括R型和S型, R型催化剂结构为: 所述碱为碳酸钠; 所述

嘌呤1、醛2、酸酐3、PPY-3-酰基脯氨酸催化剂的摩尔比为1:3:3:0.1。

2. 根据权利要求1中通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法, 其特征在于: 反应温度在-10℃至70℃。

3. 根据权利要求1中通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法, 其特征在于: 产物4通过苯硼酸偶联得到氯被苯基取代的嘌呤非环核苷5, 通过钯碳还原得到氯被氢取代的嘌呤非环核苷6; 采用反应方程式表示为:



通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及手性非环嘌呤核苷类似物的合成方法,具体涉及通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法,属于有机化学中的不对称合成领域。

背景技术

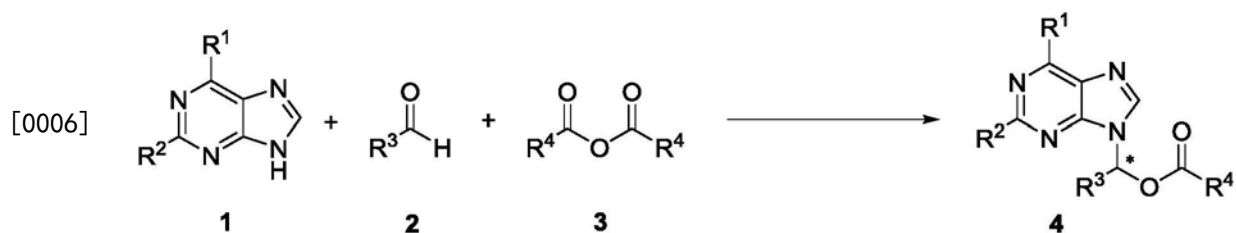
[0002] 手性嘌呤非环核苷类化合物具有广泛的生理活性,比如Acyclovir 可以治疗单纯疱疹病毒(HSV),Ganciclovir可以治疗巨细胞病毒(CMV),Adefovir and Tenofovir可以治疗乙型肝炎病毒(HBV)。同时,手性类化合物的产物构型对其生物活性具有非常大的影响,所以合成、制备光学纯的手性化合物并对其进行一些生理药理活性的测试、研究具有较大的应用前景和意义。

[0003] 目前,构建手性嘌呤非环核苷类似物的常规方法是基于嘌呤中 N9的亲核性。选用嘌呤与手性底物反应构筑手性嘌呤核苷,而且大多存在N7和N9位的区域选择性问题。手性底物相对难以制备,且成本较高。因此选用低成本的,廉价易得的非手性原料经过动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法,具有显著的意义。

发明内容

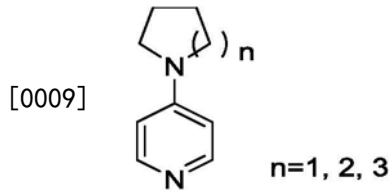
[0004] 为了克服上述缺陷,本发明采用嘌呤1和醛2、酸酐3为原料,在 PPY-3-酰基脯氨酸醇催化剂作用下合成手性嘌呤非环核苷类似物。该方法为合成手性嘌呤非环核苷类似物提供了一种简便、廉价、高效的途径。

[0005] 通过嘌呤、醛和酸酐的动态动力学拆分合成手性嘌呤非环核苷的方法,其特征在于,包括如下步骤:以嘌呤1和醛2、酸酐3为原料,加入溶剂和碱,在PPY-3-酰基脯氨酸醇催化剂的存在下,反应得到手性嘌呤非环核苷类化合物4,反应方程式如下:

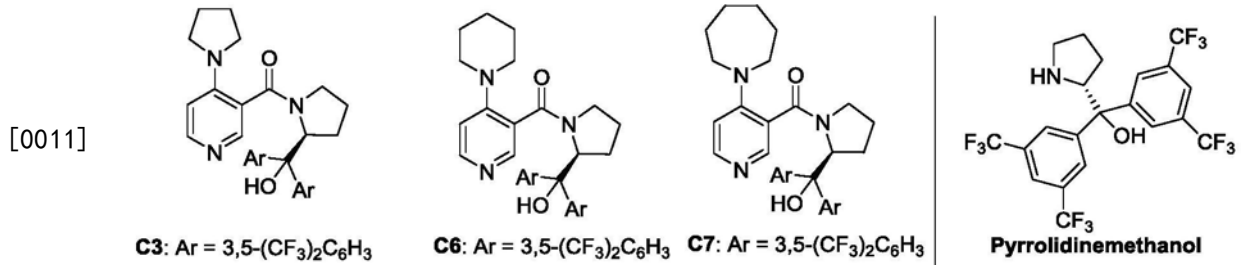


[0007] 其中,R¹代表下列基团中的一种:C1、H、Ph、硫丙基;R²代表下列基团中的一种:F、Cl、H;R³代表下列基团中的一种:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、环戊基、环己基、苯乙基、苯丙基、二乙基、4-戊烯基;R⁴代表下列基团中的一种:甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基。

[0008] PPY为4-吡咯烷基吡啶(4-Pyrrolidinopyridine)、4-哌啶基吡啶(4-Piperidinopyridine)和4-环己亚胺基吡啶{4-azepanepyridine或 1-(pyridin-4-yl)azepane}的简称,通式结构为:



[0010] 进一步地,在上述技术方案中,所述PPY-3-酰基脯氨酸催化剂选自C3、C6和C7,其母体结构取自手性脯氨酸,每种催化剂都包括R型和S型两种,R型催化剂具体结构如下:



[0012] 进一步地,在上述技术方案中,所述嘌呤1、醛2、酸酐3、PPY-3-酰基脯氨酸催化剂的摩尔比为1:1-3:1-3:0.05-0.20。

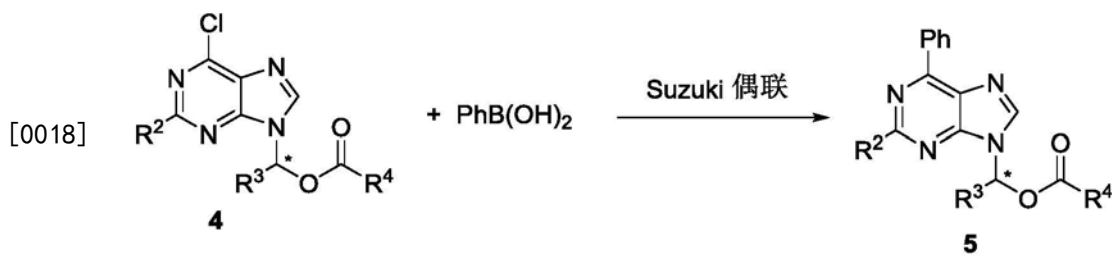
[0013] 进一步地,在上述技术方案中,所述碱选自碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾、磷酸钾、碳酸钠、叔丁醇钠、三乙胺、二异丙基乙胺、DABCO。优选碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或DABCO。

[0014] 进一步地,在上述技术方案中,反应溶剂选自二氯甲烷、乙醚、甲苯、氯苯或氟苯。优选溶剂为甲苯或氟苯。

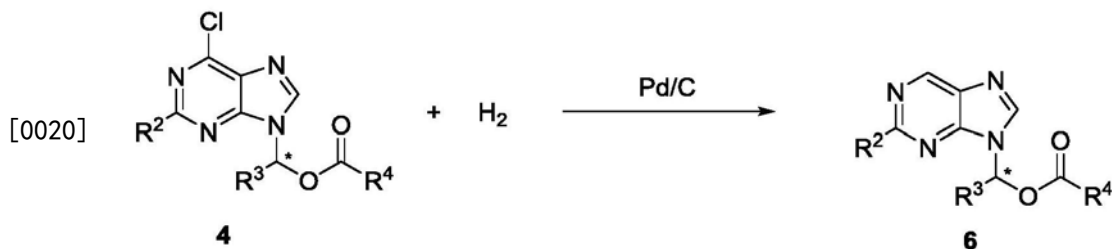
[0015] 进一步地,在上述技术方案中,整个反应过程无需在惰性气体保护下操作。反应温度在-10至70℃,添加分子筛有利于提高对映选择性。

[0016] 研究发现,在上述反应条件下,经过纯化后,对于不同的底物分离收率65%-95%,产物均为9位取代产物,未检测到7位取代产物。

[0017] 进一步地,在上述方案中,所述R1为C1的产物4可以进一步的通过苯硼酸偶联得到氯被苯基取代的嘌呤非环核苷5,反应方程式如下:



[0019] 所述R1为C1的产物4通过钯碳还原得到氯被氢取代的嘌呤非环核苷6。

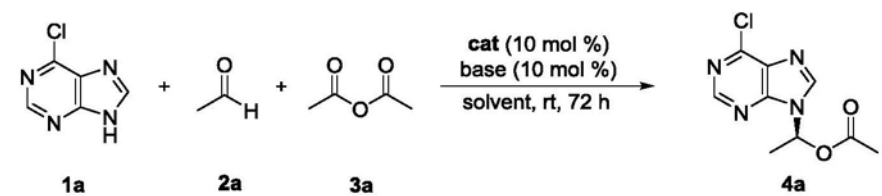


[0021] 发明有益效果:

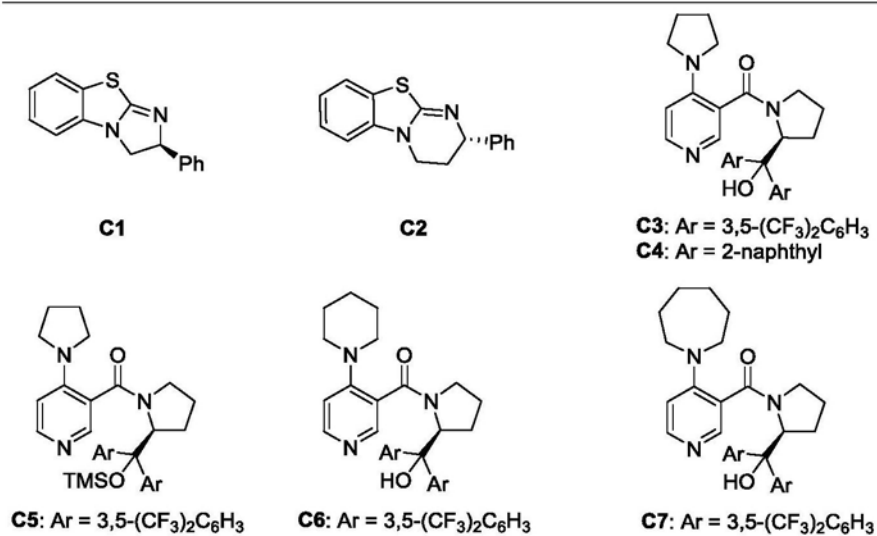
[0022] 本发明为合成手性嘌呤非环核苷类化合物的方法提供了一种简便、廉价、高效的合成方法,反应原料易得,产物结构丰富,产物立体选择性高,反应后得到手性嘌呤非环核苷类化合物,收率中等至优秀。

具体实施方式

[0023] 实施例1



[0024]



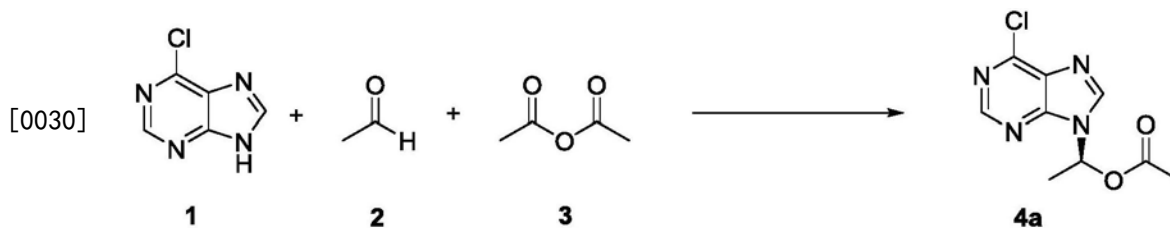
标号 ^a	催化	溶剂	碱	底物比例	产率 (%) ^b	ee (%) ^c
1	C1	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	46	53
2	C2	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	51	-63
3	C3	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	67	85
4	C4	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	45	-42
5	C5	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	45	23
6	C6	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	60	87
7	C7	toluene	Et ₃ N	1:1.1:1.1	62	88
8	C7	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	1:1.1:1.1	63	70
9	C7	Et ₂ O	Et ₃ N	1:1.1:1.1	58	84
10	C7	THF	Et ₃ N	1:1.1:1.1	48	42
[0025] 11	C7	PhF	Et ₃ N	1:1.1:1.1	74	72
12	C7	PhCl	Et ₃ N	1:1.1:1.1	48	78
13	C7	toluene	ⁱ Pr ₂ EtN	1:1.1:1.1	52	46
14	C7	toluene	DABCO	1:1.1:1.1	57	89
15	C7	toluene	K ₂ CO ₃	1:1.1:1.1	59	82
16	C7	toluene	Cs ₂ CO ₃	1:1.1:1.1	54	90
17	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:1.1:1.1	61	91
18	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:1.1:3	69	91
19	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:2:3	72	90
20	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:3:3	88	91
21 ^d	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:3:3	87	91
22 ^e	C7	toluene	Na ₂ CO ₃	1:3:3	85	94

[0026] 反应条件:1a (0.1mmol), catalyst (10mol%), and base (10mol%) were added in a test tube, followed by adding 3a, 2a, and solvent (2mL) at room temperature.^b Isolated yield based on 1a.^c Determined by chiral HPLC analysis.^d At 50°C. ^e 4ÅMS (60mg) was added.

[0027] 在反应条件的筛选过程中,首先考察了PPY类型的手性催化剂对反应的影响(标号1-7)。同时通过对照不同催化剂对反应的影响,确定了催化剂C7最佳催化剂。

[0028] 反应条件的考察:在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1a (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠 (1mg, 0.10mmol) 和乙醛2a (16μL, 0.3mmol)、乙酸酐3a (24μL, 0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4a收率85%,94% ee。

[0029] 在其它条件固定的情况下,仅考察催化剂的用量对反应的影响,以1a和2a、3a反应生成4a为例,反应方程式如下:

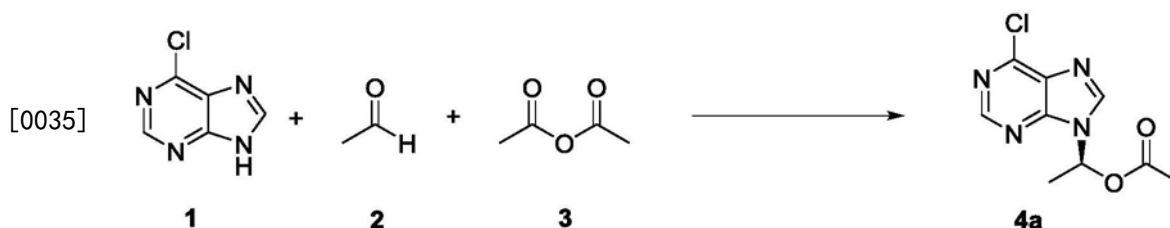


[0031] 5%mmol PPY类型手性催化剂yield:55%;ee:82%;

[0032] 10%mmol PPY类型手性催化剂yield:80%;ee:90%;

[0033] 15%mmol PPY类型手性催化剂yield:80%;ee:84%;

[0034] 在其它条件固定的情况下,仅考查醛、酸酐的用量对反应的影响,以1a和2a、3a反应生成4a为例,反应方程式如下:



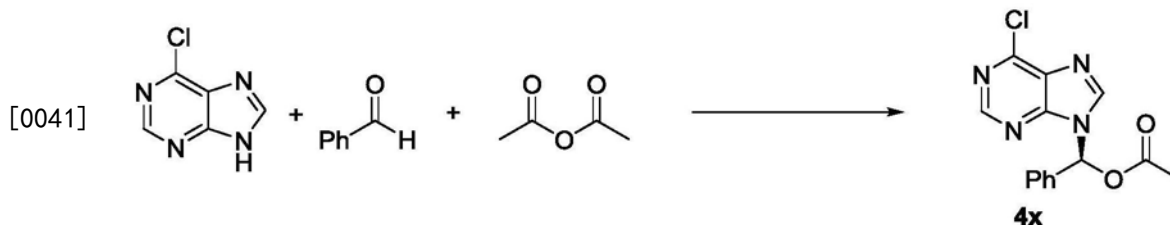
[0036] 0.1mmol 1a,0.1mmol 2b,0.1mmol 3a yield:62%;ee:90%;

[0037] 0.1mmol 1a,0.1mmol 2b,0.3mmol 3a yield:68%;ee:90%;

[0038] 0.1mmol 1a,0.2mmol 2b,0.3mmol 3a yield:70%;ee:90%;

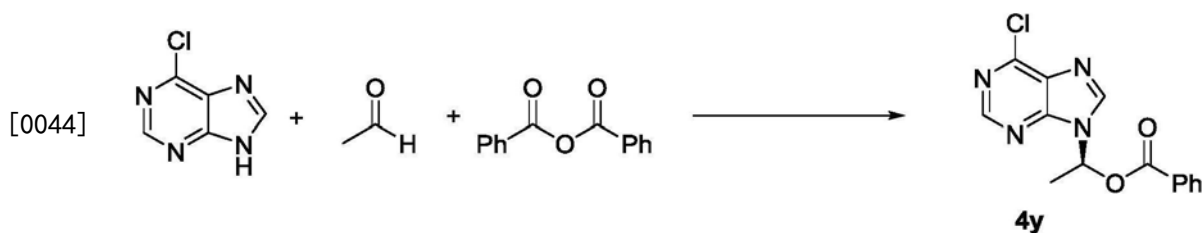
[0039] 0.1mmol 1a,0.3mmol 2b,0.3mmol 3a yield:86%;ee:93%;

[0040] 实施例2:



[0042] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和苯甲醛2 (30μL,0.3 mmol)、乙酸酐3 (24μL,0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4x收率35%,40%ee。

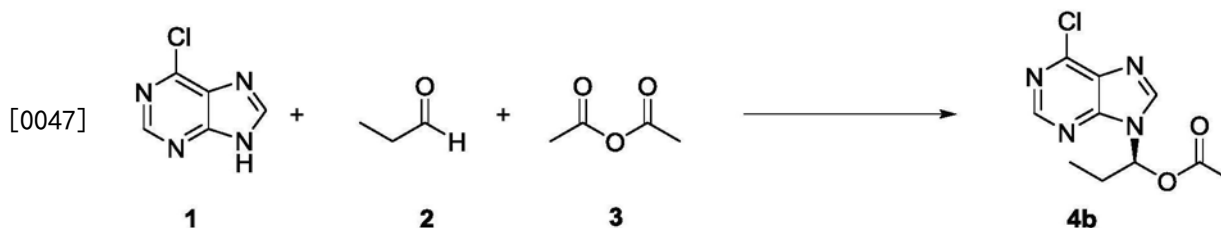
[0043] 实施例3:



[0045] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和乙醛2 (16μL,0.3 mmol)、苯甲酸酐3 (60mg,0.3mmol)。然后加入2mL

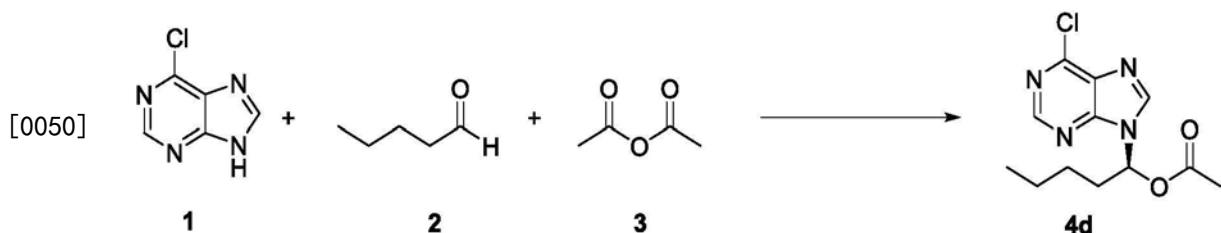
的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4y收率38%,36% ee。

[0046] 实施例4:



[0048] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1a (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和乙醛2a (18μL,0.3 mmol)、乙酸酐3a (24μL,0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4b收率82%,91% ee。

[0049] 实施例5:

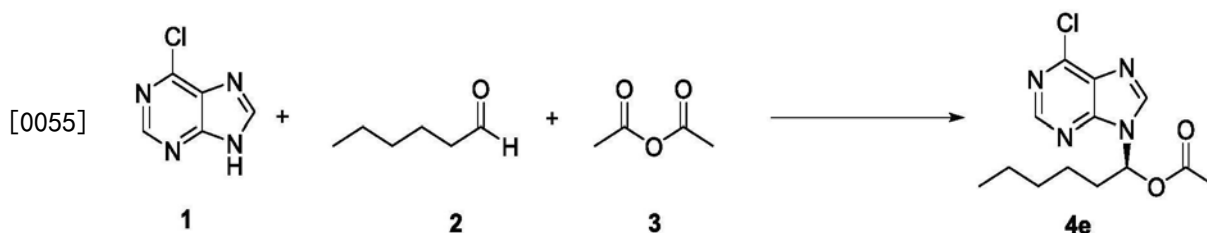


[0051] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和戊醛2 (20μL,0.3 mmol)、乙酸酐3 (24μL,0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4d收率80%,93% ee。

[0052] 代表性化合物表征数据如下:

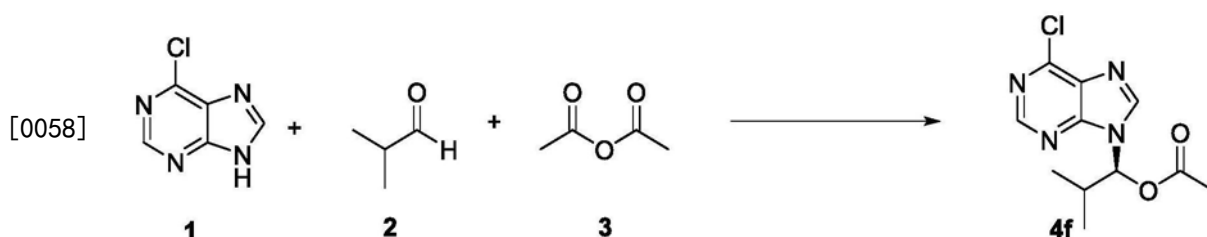
[0053] 4d无色油状液体,80%yield,93% ee. $[\alpha]_D^{25} = -18.2$ ($c = 1.06, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:13.260min,16.173 min.); $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) $\delta = 8.76$ (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.91 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.33-2.41 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 3H), 1.18-1.23 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 169.6, 152.4, 151.4, 151.2, 144.3, 131.7, 78.0, 50.5, 32.9, 26.7, 22.0, 20.7, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 305.0776$, found 305.0784.

[0054] 实施例6:



[0056] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和己醛2 (22 μ L,0.3 mmol)、乙酸酐3 (24 μ L,0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4e收率82%,93% ee。

[0057] 实施例7:

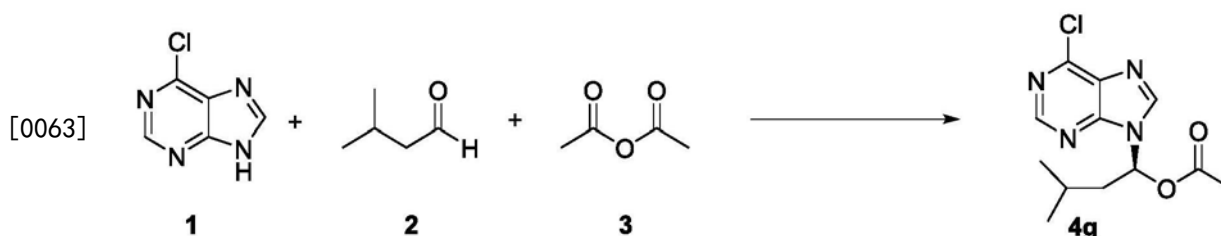


[0059] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和异丁醛2 (20 μ L,0.3 mmol)、乙酸酐3 (24 μ L,0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4f收率76%,94% ee。

[0060] 代表性化合物表征数据如下:

[0061] 4f无色油状液体,76%yield,94%ee。[α]_D²⁵ = -21.3 (c=0.95,CH₂Cl₂); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:14.360min,16.450 min.); ¹H NMR (600MHz,CDCl₃) δ =8.77 (s,1H),8.23 (s,1H),6.60 (d, J=9.0Hz,1H),2.82-2.88 (m,1H),2.09 (s,3H),1.12 (d, J=6.0Hz,3H),0.80 (d, J=6.0Hz,3H); ¹³C NMR (100MHz,CDCl₃) δ :169.5,152.5,151.5,151.4,144.1,131.7,82.3,31.9,20.7,18.3,17.7; HRMS calcd for C₁₁H₁₃ClN₄O₂Na [M+Na]⁺291.0619,found 291.0627.

[0062] 实施例8:



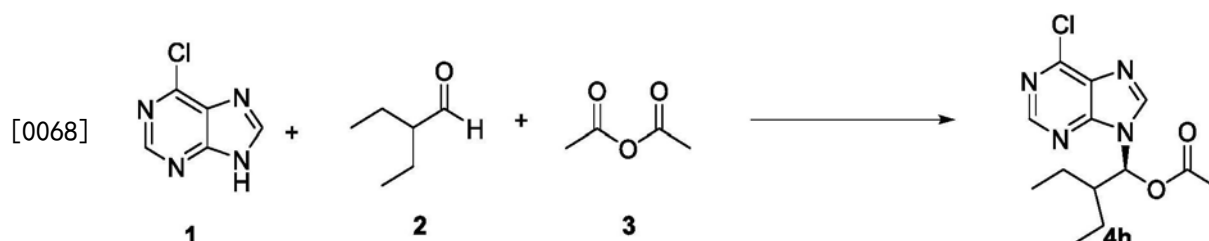
[0064] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg,0.1mmol),C7 (7.7mg,10mol%),碳酸钠(1mg,0.10mmol)和异戊醛2 (22 μ L,0.3 mmol)、乙酸酐3 (24 μ L,0.3mmol)。然后加入2mL

的甲苯,60mg 的4Å 分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应 3天。用 TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4g收率72%, 91% ee。

[0065] 代表性化合物表征数据如下:

[0066] 4g无色油状液体,72%yield,91% ee. $[\alpha]_D^{25} = -19.9$ ($c = 1.15, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:12.623min,15.463 min.); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.78$ (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.35 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 169.5, 152.5, 151.5, 151.4, 144.2, 131.9, 77.7, 53.6, 41.8, 24.6, 22.3, 22.2, 20.8; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na} [\text{M} + \text{Na}]^+ 305.0776$, found 305.0776.

[0067] 实施例9:

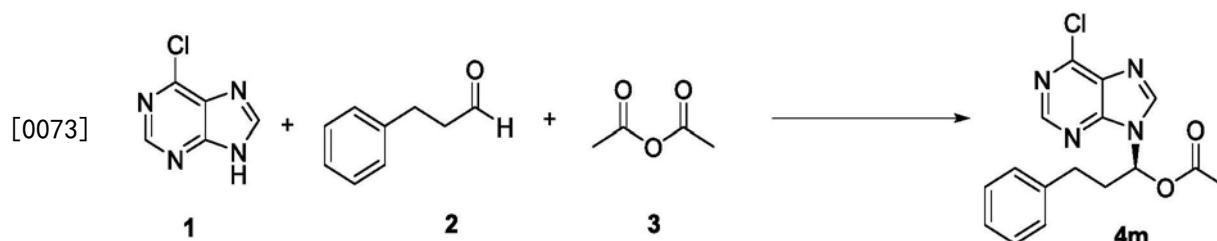


[0069] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠(1mg, 0.10mmol) 和二乙基丁醛2 (24μL, 0.3mmol)、乙酸酐3 (24μL, 0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å 分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应 3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4h收率82%, 92% ee。

[0070] 代表性化合物表征数据如下:

[0071] 4h无色油状液体,82%yield,92% ee. $[\alpha]_D^{25} = -31.1$ ($c = 0.55, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:11.907min,15.410 min.); $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) $\delta = 8.76$ (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.06-1.21 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.78 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 169.5, 152.5, 151.4, 144.1, 131.6, 79.7, 42.9, 20.7, 20.7, 20.4, 10.0, 9.9; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na} [\text{M} + \text{Na}]^+ 319.0932$, found 319.0936.

[0072] 实施例10:



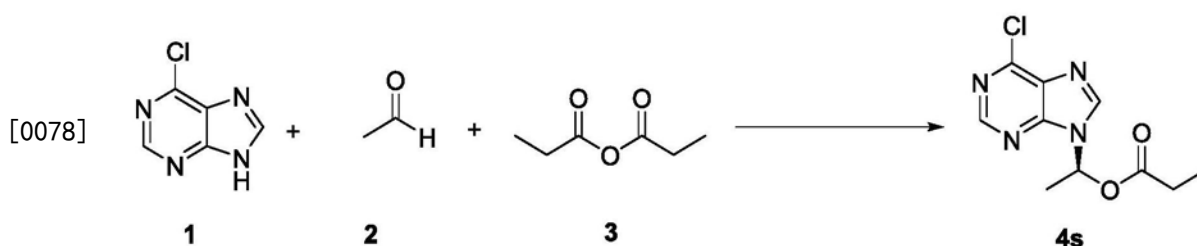
[0074] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠(1mg, 0.10mmol) 和苯丙醛2 (28μL, 0.3 mmol)、乙酸酐3 (24μL, 0.3mmol)。然后加入2mL

的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应 3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4m收率83%,95% ee。

[0075] 代表性化合物表征数据如下:

[0076] 4m无色油状液体,83%yield,95% ee. $[\alpha]_D^{25} = -27.9$ ($c = 1.60, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:20.537min,26.617 min.); $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) $\delta = 8.79$ (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 169.6, 152.4, 151.6, 151.3, 144.7, 138.9, 132.0, 128.8, 128.3, 126.8, 77.8, 34.1, 31.1, 20.8; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 353.0781$, found 353.0776.

[0077] 实施例11:

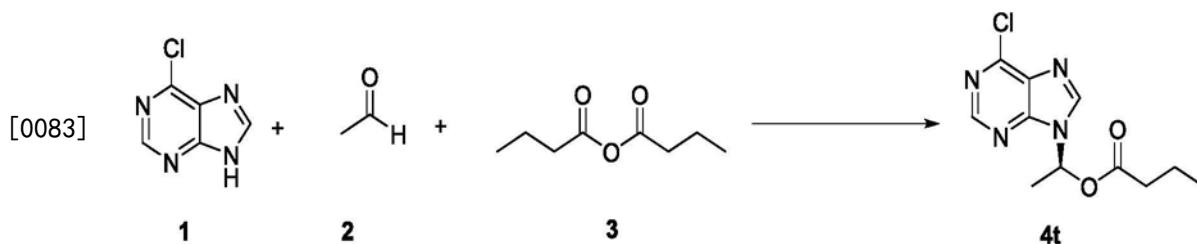


[0079] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠(1mg, 0.10mmol) 和乙醛2 (16 μL , 0.3 mmol)、丙酸酐3 (26 μL , 0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应 3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4s收率84%,93% ee值。

[0080] 代表性化合物表征数据如下:

[0081] 4s无色油状液体,84%yield,93% ee. $[\alpha]_D^{25} = -14.5$ ($c = 1.05, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:17.567min,21.420 min.); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.78$ (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.11 (q, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 173.0, 152.0, 151.0, 144.4, 131.4, 74.9, 49.6, 27.0, 19.4, 8.3; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 277.0470$, found 277.0463.

[0082] 实施例12:



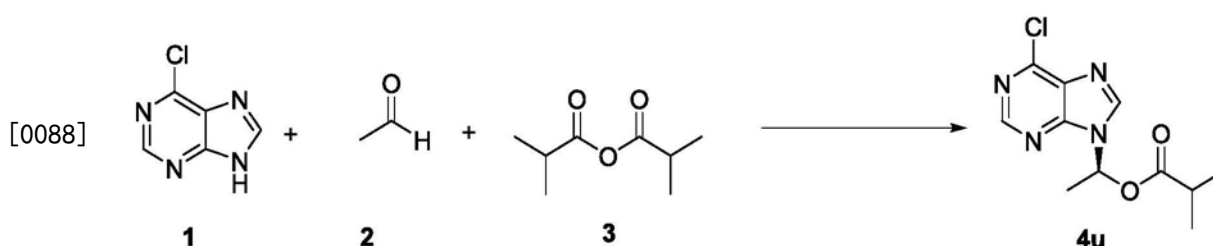
[0084] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠(1mg, 0.10mmol) 和乙醛2 (16 μL , 0.3 mmol)、丁酸酐3 (28 μL , 0.3mmol)。然后加入2mL的

甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4t收率74%,92% ee。

[0085] 代表性化合物表征数据如下:

[0086] 4t无色油状液体,74%yield,92%ee. $[\alpha]_D^{25} = -13.2$ (c=0.60, CH₂Cl₂); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:14.753min,18.790 min.); ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ=8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.11 (q, J=6.0Hz, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.20 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), .0.87 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ172.1, 152.4, 151.5, 151.2, 143.9, 131.9, 74.8, 35.8, 20.0, 18.1, 13.5; HRMS calcd for C₁₁H₁₃ClN₄O₂Na [M+Na]⁺291.0619, found 291.0607.

[0087] 实施例13

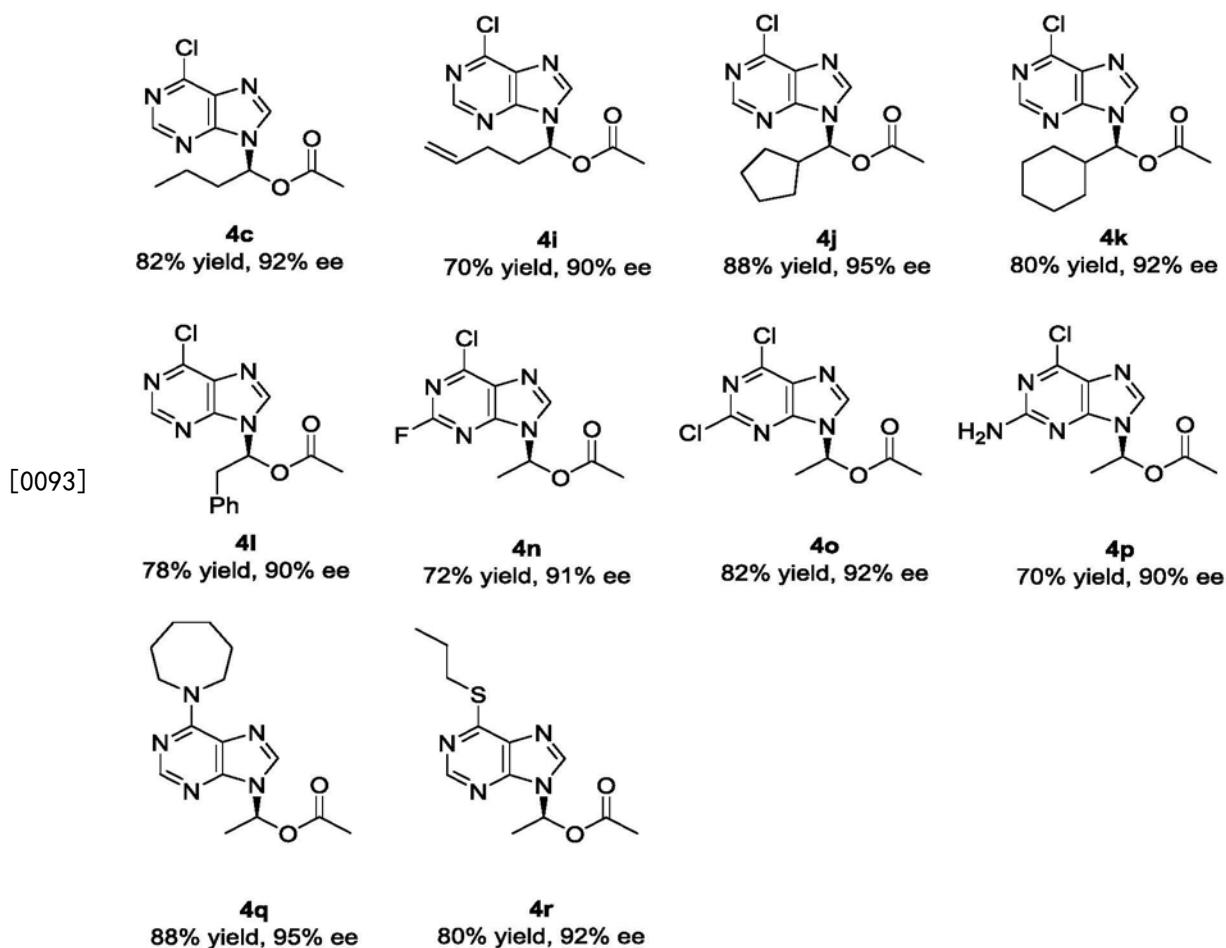


[0089] 在10mL的真空管中,加入6-氯嘌呤1 (15.4mg, 0.1mmol), C7 (7.7mg, 10mol%), 碳酸钠(1mg, 0.10mmol) 和乙醛2 (16μL, 0.3 mmol)、异丁酸酐3 (28μL, 0.3mmol)。然后加入2mL的甲苯,60mg 的4Å分子筛。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应3天。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物4u收率71%, 92% ee。

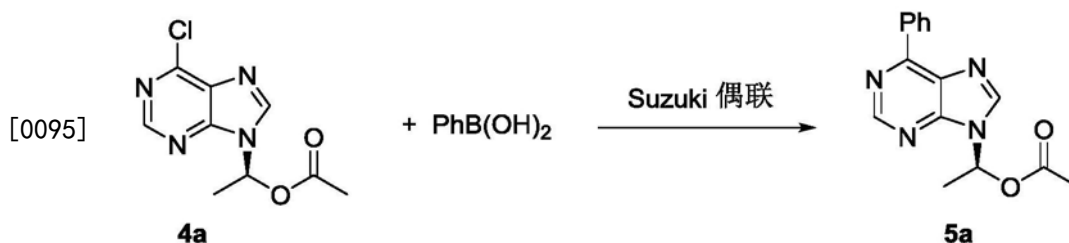
[0090] 代表性化合物表征数据如下:

[0091] 4u无色油状液体,71%yield,92%ee. $[\alpha]_D^{25} = -15.9$ (c=1.10, CH₂Cl₂); Ee值通过手性HPLC检测(流动相,n-hexane/2-propanol=90/10,流速:0.6mL/min,检测波长:256nm,保留时间:13.677min,21.090 min.); ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ=8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.08 (q, J=6.0Hz, 1H), 2.00 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ175.5, 152.4, 151.5, 151.2, 143.8, 131.9, 74.9, 33.8, 20.0, 18.7; HRMS calcd for C₁₁H₁₃ClN₄O₂Na [M+Na]⁺291.0619, found 291.0625.

[0092] 根据实施例4中的反应条件,仅仅将反应底物进行改变,得到如下反应结果:

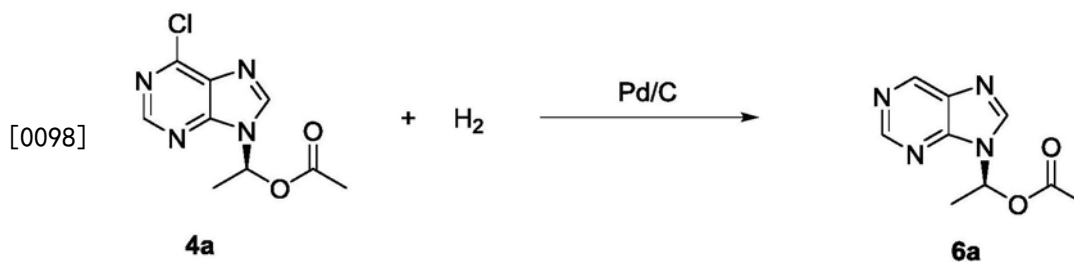


[0094] 实施例14



[0096] 在10mL的真空管中,加入4a (43.4mg, 0.17mmol), 苯硼酸 (30 mg, 0.25mmol) 和碳酸钾 (34mg, 0.25mmol)、四三苯基磷钯 (18, 0.016mmol)。然后加入2mL的甲苯。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应12小时。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物5a收率84%, 95% ee。

[0097] 实施例15



[0099] 在10mL的真空管中,加入4a (62.5mg, 0.26mmol), 钯碳 (4.15 mg, 15% mmol) 和氢

气。然后加入2mL的乙醇。密封反应管,将反应管置于常温的磁力搅拌器下反应12小时。用TLC跟踪反应,终止反应后,真空浓缩反应液,然后经柱层析获得目标化合物6a收率82%,95% ee。

[0100] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明原理的范围下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。