硼替佐米合成工艺改进

刘灿寅[1]，文 浩[2]，祝士国[2]，张乃华[2]，张贵民[1,2]*

（1. 中南大学湘雅药学院，湖南长沙 410013；2. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：以异戊醛（**14**）和（*R*）-（+）-叔丁基亚磺酰胺（**15**）为原料，经缩合反应得希夫碱（**16**）。随后，联硼酸频哪醇酯（B_2Pin_2）在五水硫酸铜和三环己基膦四氟硼酸盐的催化下，与 **16** 选择性加成得频哪醇（*R*）-1-（*R*）-叔丁基亚磺酰胺基 -3- 甲基丁基硼酸酯（**17**），再经氯化氢 - 乙酸乙酯溶液脱保护后，得关键中间体（*R*）-1- 氨基 -3- 甲基丁烷 -1- 硼酸频哪醇酯盐酸盐（**2**）。以 L- 苯丙氨酸（**4**）为另一起始原料，与 2- 甲酸吡嗪（**5**）缩合得 *N*-（2- 吡嗪基羰基）-L- 苯丙氨酸（**12**）。**12** 与 **2** 缩合得［（1*R*）-3- 甲基 -1-［［（2*S*）-1- 氧代 -3- 苯基 -2-［（吡嗪基羰基）氨基］丙基］氨基］丁基］频哪醇硼酸酯（**18**），**18** 经酯交换反应脱保护后，得目标产物硼替佐米（**1**）。总收率 62%（以 **15** 计），液相纯度 >99.7%。该路线通过经济易得、合成难度较小的 **2** 来构建手性 *α*- 氨基硼酸 C 片段，且省略了烦琐的柱色谱分离操作，同时使用甲基硼酸替代异丁基硼酸，可有效降低成本。

关键词：硼替佐米；多发性骨髓瘤；合成；工艺改进

中图分类号：R979.1$^+$9；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2025）02-0181-06

引用：刘灿寅，文 浩，祝士国，等. 硼替佐米合成工艺改进［J］. 中国医药工业杂志，2025, 56（2）：181-186. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.005

Improved Synthetic Process of Bortezomib

LIU Canyin[1], WEN Hao[2], ZHU Shiguo[2], ZHANG Naihua[2], ZHANG Guimin[1,2]*

(*1. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: Schiff base (**16**) was obtained from isovaleraldehyde (**14**) and (*R*)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (**15**) through condensation. Pinacol (*R*)-1-(*R*)-*tert*-butylsulfonamido-3-methylbutylborate (**17**) was synthesized by selective addition of bis(pinacolato)diboron (B_2Pin_2) and **16** in the presence of copper(Ⅱ) sulfate pentahydrate and tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate, and then the deprotection with ethyl acetate solution of hydrogen chloride afforded the key intermediate (*R*)-1-amino-3-methylbutane-1-borate pinalol hydrochloride (**2**). *N*-(2-Pyrazinylcarbonyl)-L-phenylalanine (**12**) was synthesized from L-phenylalanine (**4**) and 2-pyrazinecarboxylic acid (**5**) via condensation. Compound **12** reacted with **2** to generate [(1*R*)-3-methyl-1-[[(2*S*)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarboxy)amino]propyl]amino]butyl]-pinathol borate (**18**). Compound **18** was deprotected to obtain bortezomib (**1**) by transesterification reaction. The total yield of **1** was 62% (based on **15**) with the purity more than 99.7%. In this route, the chiral *α*-aminoboronic acid C fragment was constructed from **2**, which was inexpensive and easy to be synthesized, and some complicated column chromatography operations were eliminated. Meanwhile, utilization of methylboronic acid instead of isobutylboronic acid could effectively reduce costs.

Key Words: bortezomib; multiple myeloma; synthesis; process improvement

硼替佐米（bortezomib，**1**），化学名为［（1*R*）-3- 甲基 -1-［［（2*S*）-1- 氧代 -3- 苯基 -2-［（吡嗪基羰基）氨基］丙基］氨基］丁基］硼酸，是美国千年（Millennium）制药公司研发的首个用于化疗的蛋白酶体抑制剂，可抑制 26S 蛋白酶体的 20S 催化核心

收稿日期：2024-09-15

作者简介：刘灿寅（2000—），女，硕士研究生，专业方向：药物制造工艺。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，硕士生导师，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

的胰凝乳蛋白酶样位点，从而诱导肿瘤细胞周期停滞和凋亡[1—3]。2003 年，**1** 经美国 FDA 获批上市，商品名为万珂 (Velcade®)。**1** 作为治疗多发性骨髓瘤的一线治疗药物，也可用于套细胞淋巴瘤的治疗[4—5]。

1 有 2 个手性中心，属于手性有机硼酸二肽化合物。经逆合成分析，**1** 由 A 片段 (L- 苯丙氨酸片段)、B 片段 (2- 甲酸吡嗪片段) 和 C 片段 (手性 *α*- 氨基硼酸片段)3 个部分构成，具体如图 1 所示。其中，C 片段的构建主要来自于 (*R*)-1- 氨基 -3- 甲基丁烷 -1- 硼酸频哪醇酯盐酸盐 (**2**) 或 (*R*)-1- 氨基 -3- 甲基丁基硼酸蒎烷二醇酯三氟乙酸盐 (**3**)。这 2 种手性 *α*- 氨基硼酸酯盐的价格都很昂贵，导致 **1** 的生产成本较高。

目前，**1** 的合成路线研究较多，使用的原料也较为相近[6—18]。各合成路线的区别主要在于手性 *α*- 氨基硼酸酯盐 (**2**[10—13] 或 **3**[6—9,14—18]) 的选择与合成，以及各部分的引入顺序。鉴于手性 *α*- 氨基硼酸酯盐的合成难度较大，采用汇聚式合成法[12—18]将其在后期引入可降低损失，提高利用率 (图 2)。此外，由于 L- 苯丙氨酸 (**4**) 分子中同时存在羧基和氨基 2 个反应位点，不利于控制；采用甲基[7—10]或 Boc[12—17] 保护 **4** 的羧基后，再与 2- 甲酸吡嗪 (**5**) 缩合成酰胺，然后脱保护制备 **1**，是各路线中常用的解决方式。但脱保护基涉及盐酸[7—10]等强酸，或氢氧化钠[13—17]、氢氧化锂[12]等强碱条件，需严格控制反应参数，否则会影响手性中心。

将异丁基溴 (**6**) 制成格氏试剂后，经取代、水解反应得异丁基硼酸 (**7**)。**7** 与 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-2,3- 蒎烷二醇 (**8**) 反应，得 (2- 甲基丙基) 硼酸 -(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-2,3- 蒎烷二醇酯 (**9**)。DCM 和二异丙基氨基锂 (lithium diisopropylamide，LDA) 反应得二氯甲基锂 ($LiCHCl_2$)，与 **9** 反应以在硼原子上引入二氯甲基，后在氯化锌作用下发生 Matteson 重排，得 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)- 蒎烷二醇 (*R*)-1- 氯 -3- 甲基丁烷 -1- 硼酸酯 (**10**)。**10** 经双三甲基硅基胺基锂 (LiHMDS) 胺解，同时手性中心发生构型翻转，然后在三氟乙酸的作用下水解，得中间体 **3**。以 **4** 为另一起始原料，羧基经 *N*,*O*- 双 (三甲基硅基) 乙酰胺 (**11**) 保护后，再与 **5** 的活性酯形式经缩合反应，得 *N*-(2- 吡嗪基羰基)-L- 苯丙氨酸 (**12**)。**3** 与 **12** 经酰化反应得 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)- 蒎烷二醇 -*N*-(吡嗪 -2- 羰基)-L- 苯丙氨酸 -L- 亮氨酸硼酸盐 (**13**)。最后，**13**

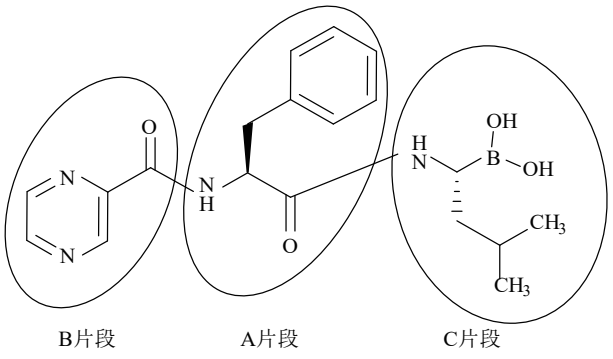


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

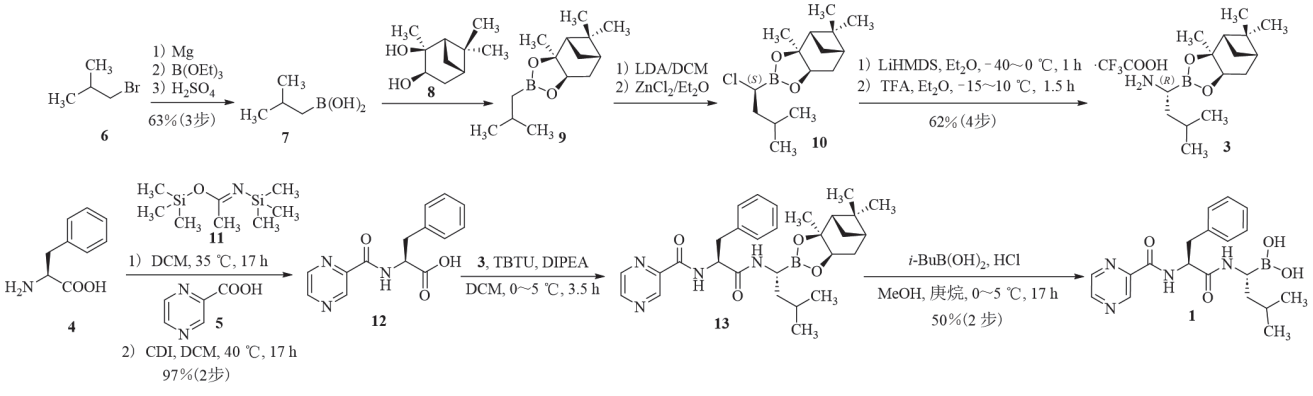


图 2　1 的文献合成路线

Fig.2　The Synthetic Route of **1** in the Literature

在酸性条件下，与异丁基硼酸发生酯交换反应脱保护后，得目标产物 **1**。总收率 18.94%（以 **6** 计），纯度 99.8%。

该路线中 **4** 与 **5** 缩合的条件及后处理均较为温和，为制备 **1** 提供了很好的参考。但仍存在以下不足：①制备 **3** 时，沿用原研工艺[9]方法，合成路线较烦琐，且其中部分反应条件比较苛刻。例如，制备格氏试剂在放大生产时有一定的危险性；制备 **10** 时，需要超低温反应（－78 ℃），对设备要求高。另外，物料 **8** 价格昂贵，生产成本较高。②合成 **12** 时，**4** 的羧基保护与 **5** 的羧基活化均需要搅拌过夜，反应时间过长。将 **4** 的羧基保护反应液滴加到 **5** 的活化态溶液中时，温度要求 －40 ～ －30 ℃，对设备要求高，能耗高；且二者需要反应 17 h 以上，生产周期过长。此外，重复文献得到的产物收率（44%）及液相纯度（72.3%）均较低。③合成 **13** 时，为了尽可能去除缩合剂副产物引入的四甲基脲、1-羟基苯并三唑（HOBt）等杂质，后处理时需要用水、3%碳酸钾水溶液和 3%枸橼酸水溶液各洗 3 次，过程烦琐。④ **13** 脱保护制备 **1** 时，反应时间较长（17 h）。

本研究在上述合成路线的基础上进行优化，具体如图 3 所示。

参考文献[19]的方法，通过合成 **2** 构建手性 *α*-氨基硼酸 C 片段。以异戊醛（**14**）和（*R*）-(+)-叔丁基亚磺酰胺（**15**）为原料，经缩合反应得希夫碱（*R*,*E*）-2-甲基 -*N*-（3-甲基亚丁基）丙烷 -2-亚磺酰胺（**16**）。**16** 与联硼酸频哪醇酯（B_2Pin_2）在五水硫酸铜和三环己基膦四氟硼酸盐（$PCy_3{\cdot}HBF_4$）的催化下选择性加成，得频哪醇（*R*）-1-（*R*）-叔丁基亚磺酰胺基 -3-甲基丁基硼酸酯（**17**）。**17** 经氯化氢 - 乙酸乙酯溶液脱保护，并酸化成盐，得关键中间体 **2**。以 **4** 为另一起始原料，与 **5** 反应得中间体 **12**，**2** 与 **12** 经酰化得［（1*R*）-3-甲基 -1-［［（2*S*）-1-氧代 -3-苯基 -2-［（吡嗪基羰基）氨基］丙基］氨基］丁基］频哪醇硼酸酯（**18**）。**18** 在强酸条件下，与甲基硼酸发生酯交换反应脱保护后，得目标产物 **1**。总收率 62%（以 **15** 计），纯度 99.7%。

优化后的路线具有以下优势：①用 **2** 代替 **3** 来构建 **1** 的手性 *α*-氨基硼酸 C 片段。**2** 的合成步骤短，原料经济易得，反应条件温和。此外，与 **2** 的原有合成路线[19]相比，本路线在制备 **17** 时，通过优化调整 **16** 和 B_2Pin_2（1.0 ∶ 3.0）、**16** 和催化剂（1.0 ∶ 0.025）的反应配比，能将反应时间由 22 ～ 24 h 缩短至 3 ～ 4 h。通过优化后处理（用饱和碳酸氢钠溶液洗涤），且 **17** 在脱除保护基成盐为 **2** 后，打浆纯化除去小极性杂质，可省去柱色谱分离步骤。②合成 **12** 时，优化调整 **4** 和 **5**（1.1 ∶ 1.0）、**4** 和 **11**（1.0 ∶ 0.75）、**5** 和 *N*,*N*'-羰基二咪唑（*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI）（1.0 ∶ 1.5）的反应配比，同时将加料温度由 －40 ～ －30 ℃升至 0 ～ 5 ℃，反应温度由 20 ～ 25 ℃升至 35 ～ 40 ℃后，反应时间可缩短至 12 h。该步骤操作简单，工时缩短，收

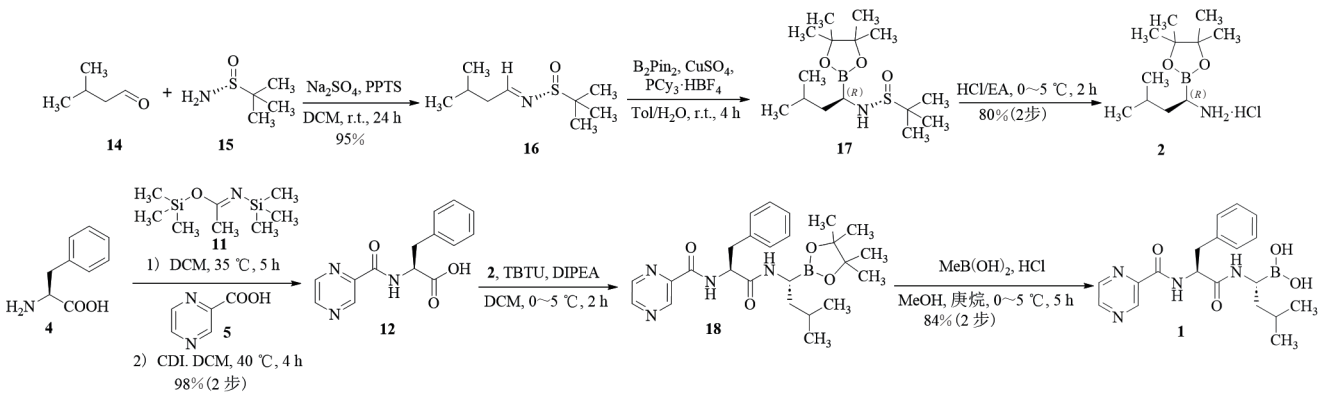


图 3　1 的优化合成路线

Fig.3　The Improved Synthetic Route of **1**

率达 98%以上，液相纯度达 99.5%以上。③ **18** 进行后处理时，用水、3%碳酸氢钠水溶液和 10%枸橼酸水溶液各洗涤 1 次（残留的四甲基脲等杂质可在后续反应及精制过程中除去），简化了操作。④在合成 **1** 时，受文献[20]启发，将酯交换试剂异丁基硼酸（每 1 kg 4 000 元）替换为甲基硼酸（每 1 kg 1 600 元），后者相对分子质量较小，原子经济性提高。后进一步优化，在保证反应进行完全的前提下，将甲基硼酸的用量由 10 当量[20]降至 1.5 当量；同时，将反应时间由 17 h 缩短至 5 h。⑤与原有路线[19]相比，用乙酸乙酯对 **1** 粗品的精制由 2 次改为 1 次，得到的白色粉末状固体，性状及纯度均达到标准（液相纯度 >99.7%，单杂 <0.1%），总收率 62%（以 **15** 计）。

改进后的合成工艺，原料价廉易得，条件温和，操作简便，经 2 批次中试放大，验证工艺稳定可控。

实验部分

（*R*,*E*）-2- 甲基 -*N*-（3- 甲基亚丁基）丙烷 -2- 亚磺酰胺（16）

室温下，将 **14**（47.4 g，0.55 mol，安徽泽升科技有限公司）、**15**（60.6 g，0.50 mol，安徽泽升科技有限公司）、4- 甲基苯磺酸吡啶鎓（pyridinium p-toluenesulfonate，PPTS，6.28 g，0.025 mol，安徽泽升科技有限公司）、无水硫酸钠（191.8 g，1.35 mol）和 DCM（2 000 mL）加至 5 000 mL 反应瓶中，控温于 20 ～ 25 ℃反应 24 h。反应液过滤，滤液经硅胶（100 g）柱再次过滤，滤液于 35 ～ 40 ℃减压浓缩至干，得无色油状物 **16**（89.8 g，95 %）。HRMS-ESI（*m*/*z*）：190.126 8[M+H]$^+$。直接用于下步反应。

频哪醇（*R*）-1-（*R*）- 叔丁基亚磺酰胺基 -3- 甲基丁基硼酸酯（17）

室温下，将 $PCy_3 \cdot HBF_4$（3.7 g，0.01 mol，安徽泽升科技有限公司）、五水硫酸铜（2.5 g，0.01 mol）的水溶液（160 mL）和甲苯（80 mL）加至 2 000 mL 反应瓶中，剧烈搅拌 15 min 后加入 B_2Pin_2（305 g，1.20 mol，安徽泽升科技有限公司）的甲苯（320 mL）溶液，控温于 20 ～ 25 ℃滴加 **16**（76.0 g，0.40 mol）的甲苯（400 mL）溶液，保温反应 3 ～ 4 h，TLC[展开剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）]跟踪反应。反应液经硅藻土过滤，滤液用饱和碳酸氢钠水溶液（800 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液于 40 ～ 45 ℃减压浓缩至干，得黄褐色油状物 **17**（147.9 g）。HRMS-ESI（*m*/*z*）：318.229 5[M+H]$^+$。直接用于下步反应。

（*R*）-1- 氨基 -3- 甲基丁烷 -1- 硼酸频哪醇酯盐酸盐（2）

将 **17**[147.9 g，0.40 mol（按收率 100%计）]和乙酸乙酯（160 mL）加至 3 000 mL 反应瓶中，控温于 0 ～ 5 ℃滴加 4 mol/L 氯化氢的乙酸乙酯溶液（1 200 mL），滴加完毕，保温反应 2 h 后，反应液于 35 ～ 40 ℃减压浓缩至黏稠状，剩余物用乙酸乙酯和甲醇（体积比 10 ∶ 1）的混合溶液（165 mL）稀释，加正庚烷和甲基叔丁基醚（体积比 2 ∶ 1）的混合溶液（1 600 mL），控温于 20 ～ 30 ℃打浆 4 h。抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚（160 mL）洗涤，得白色固体 **2**（79.7 g，80%）。mp 190.2 ～ 190.8 ℃（文献[12]：190 ～ 191 ℃）。$[\alpha]_D^{25\,℃}$ －47°（*c* 1.0，甲醇）[文献[13]：$[\alpha]_D^{25\,℃}$ －47°（*c* 1.0，甲醇）]。^{1}H NMR（600 MHz，DMSO-d_6）δ：7.95（s，3H），2.63 ～ 2.68（dd，*J*=12.06、6.54 Hz，1H），1.66 ～ 1.74（m，1H），1.47 ～ 1.52（m，1H），1.40 ～ 1.45（m，1H），1.24（d，*J*=4.14 Hz，12H），0.86（d，*J*=6.54 Hz，6H）；^{13}C NMR（150 MHz，DMSO-d_6）δ：84.47，38.18，34.57，24.62，24.41，24.36，22.42，22.20；HRMS-ESI（*m*/*z*）：214.197 8[M+H]$^+$。

ee 值测定方法：将 **2**（0.6 g，2.4 mmol）、三乙胺（0.83 mL，6.0 mmol）和 DCM（6 mL）加至 50 mL 反应瓶中，控温于 0 ～ 5 ℃缓慢滴加苯甲酰氯（0.42 mL，3.6 mmol）的 DCM（2 mL）溶液，反应 1 h。依次用纯化水（6 mL）、1 mol/L 盐酸（6 mL）、饱和碳酸氢钠水溶液（6 mL）和饱和食盐水（6 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，于 40 ℃减压浓缩，得白色固体（0.70 g，收率 92%）。*ee* 值 98%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK AD-H 手性柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 正己烷和异丙醇（体

积比 98 ∶ 2)；柱温 35 ℃；检测波长 240 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 4 μL。保留时间为 13.21 min，异构体保留时间为 11.02 min]。

***N*-(2-吡嗪基羰基)-L-苯丙氨酸（12）**

将 **4**(64.4 g，0.39 mol，安徽泽升科技有限公司)、**11**(59.0 g，0.29 mol，安徽泽升科技有限公司)和 DCM(400 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，控温于 35 ～ 40 ℃反应 4 ～ 6 h，保温待用。

在 **4** 投料的同时，将 **5**(43.4 g，0.35 mol，安徽泽升科技有限公司)、CDI(85.9 g，0.53 mol，上海浩登材料股份有限公司)和无水 DCM(440 mL) 加至 2 000 mL 反应瓶中，控温于 35 ～ 40 ℃反应 3 ～ 5 h。**5** 活化完成后，于 0 ～ 5 ℃滴加上述 **4** 和 **11** 的反应液(约 500 mL)，于 20 ～ 25 ℃反应 4 ～ 6 h。控温于 0 ～ 5 ℃缓慢加入纯化水 (500 mL)，搅拌 5 ～ 10 min，静置分层，水相控温于 0 ～ 5 ℃流加至 2 mol/L 盐酸 (465 mL) 中，继续搅拌 2 ～ 3 h。抽滤，滤饼用纯化水 (150 mL) 洗涤，于 55 ～ 60 ℃减压干燥，得白色固体 **12**(93.6 g，98％)。mp 168.7 ～ 190.5 ℃(文献[12]：166 ～ 169 ℃)。纯度 99.5％[HPLC 归一化法：色谱柱 YMC Triart C_{18} 柱 (150 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相 A 为 0.1％磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—3 min，A 75％；3—21 min，A 75％—20％；21—24 min，A 20％；24—25 min，A 20％—75％；25—30 min，A 75％)；柱温 30 ℃；检测波长 270 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 9.24 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.04(s, 1H), 9.14(d, *J*=1.44 Hz, 1H), 8.88(d, *J*=2.46 Hz, 1H), 8.85(br d, *J*=8.22 Hz, 1H), 8.73(dd, *J*=2.46、0.96 Hz, 1H), 7.23 ～ 7.26(m, 4H), 7.16 ～ 7.19(m, 1H), 4.75(td, *J*=8.34、5.16 Hz, 1H), 3.19 ～ 3.26(m, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 172.38, 162.62, 147.86, 144.07, 143.46, 137.49, 129.11, 128.24, 126.50, 53.44, 36.10；HRMS-ESI(*m*/*z*): 272.104 7[M+H]$^+$。

[(1*R*)-3-甲基-1-[[(2*S*)-1-氧代-3-苯基-2-[(吡嗪基羰基)氨基]丙基]氨基]丁基]频哪醇硼酸酯（18）

将 **12**(81.4 g，0.30 mol) 和 DCM(1 600 mL) 加至 5 000 mL 反应瓶中，控温于 0 ～ 5 ℃依次加入 *O*-苯并三氮唑-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲四氟硼酸酯[*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium tetrafluoroborate，TBTU，106.0 g，0.33 mol，吉尔生化有限公司]和 **2**(74.9 g，0.30 mol)，再缓慢滴加 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA，130.6 mL，0.75 mol，浙江建业化工股份有限公司)，保温反应 1 ～ 2 h。反应液依次用纯净水 (1 350 mL)、3％碳酸氢钠水溶液 (1 350 mL) 和 10％枸橼酸水溶液 (1 350 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后，滤液于 40 ～ 45 ℃减压浓缩至干，得黄色糖浆状物 **18**(153.5 g)。HRMS-ESI(*m*/*z*): 467.290 7[M+H]$^+$。直接用于下步反应。

硼替佐米（1）

将 **18**(153.5 g，0.30 mol) 和无水甲醇 (1 000 mL) 加至 5 000 mL 反应瓶中，溶清，控温于 0 ～ 5 ℃依次加入甲基硼酸 (26.9 g，0.45 mol，安徽泽升科技有限公司) 和正庚烷 (1 000 mL)，缓慢流加 2 mol/L 盐酸 (1 000 mL)，保温反应 4 ～ 6 h。静置分层，将甲醇相于 40 ～ 50 ℃减压浓缩至 1/3 左右体积(出现油状浑浊)。向剩余物中加 DCM(800 mL)，控温于 0 ～ 5 ℃用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调至 pH 13 ～ 14，静置分层，水相用 DCM(800 mL) 洗涤后，再加入 DCM(800 mL)，控温于 0 ～ 5 ℃用 2 mol/L 盐酸调至 pH 2 ～ 4，静置分层，水相用 DCM(400 mL) 萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液于 40 ～ 45 ℃减压浓缩至干，得淡黄色 **1** 粗品 (108.4 g，94％)。

粗品精制：氮气保护下，将上述 **1** 粗品 (108.4 g，0.28 mol) 和乙酸乙酯 (650 mL) 加至 2 000 mL 反应瓶中，升至 40 ～ 50 ℃溶清后，降至 －15 ～ －10 ℃，静置析晶 6 ～ 8 h，搅拌 1 ～ 2 h 后抽滤，滤饼用 0 ～ 5 ℃乙酸乙酯 (65 mL) 淋洗，于 35 ～ 40 ℃减压干燥得三聚体形式的白色固体 **1**(96.4 g，89％)。mp 122.4 ～ 123.5 ℃(文献[12]：122 ～ 125 ℃)。纯度 99.7％[HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Symmetry C_{18} 柱 (250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相 A 为 1％甲酸水溶液和乙腈(体积比 30 ∶ 70)，B 为 1％甲

酸水溶液和乙腈（体积比 80 ∶ 20），梯度洗脱（0—15 min，A 100%；15—30 min，A 100%—0；30—45 min，A 0；45—47 min，A 0—100%；47—55 min，A 100%）；柱温 30 ℃；检测波长 270 nm；流速 1 mL/min；进样量 20 μL］。［α］$_D^{20℃}$ －52.2°（*c* 1，甲醇）［文献[13]：［α］$_D^{20℃}$ －52°（*c* 1，甲醇）］。^{1}H NMR（600 MHz，DMSO-d_6）δ：9.08（d，*J*=1.38 Hz，1H），8.88（d，*J*=8.52 Hz，2H），8.83（d，*J*=2.46 Hz，1H），8.70（dd，*J*=2.46、1.56 Hz，1H），7.17 ～ 7.22（m，4H），7.11 ～ 7.14（m，1H），4.88 ～ 4.92（m，1H），3.08 ～ 3.16（m，2H），2.60 ～ 2.64（m，1H），1.49 ～ 1.56（m，1H），1.27 ～ 1.31（m，1H），1.16 ～ 1.20（m，1H），0.76（d，*J*=3.54 Hz，3H），0.74（d，*J*=3.54 Hz，3H）；^{13}C NMR（150 MHz，DMSO-d_6）δ：172.75，162.52，147.73，144.06，143.50，143.33，136.89，129.28，128.08，126.44，51.68，42.94，39.99，37.24，25.02，22.98，22.48；HRMS-ESI（*m*/*z*）：1 099.548 8［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ NUNES A T, ANNUNZIATA C M. Proteasome inhibitors: structure and function［J］. *Semin Oncol*, 2017, **44**(6): 377-380.

［2］ MANASANCH E E, ORLOWSKI R Z. Proteasome inhibitors in cancer therapy［J］. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, **14**(7): 417-433.

［3］ RAEDLER L. Velcade(bortezomib) receives 2 new FDA indications: for retreatment of patients with multiple myeloma and for first-line treatment of patients with mantle-cell lymphoma［J］. *Am Health Drug Benefits*, 2015, **8**: 135-140.

［4］ DIMOPOULOS M A, MOREAU P, TERPOS E, *et al*. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up［J］. *Ann Oncol*, 2021, **32**(3): 309-322.

［5］ COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, *et al*. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review［J］. *JAMA*, 2022, **327**(5): 464-477.

［6］ 丛艳伟, 栾春芳, 陈　宏, 等. 硼替佐米的合成［J］. 中国新药杂志, 2014, **23**(6): 698-700.

［7］ 郑亚东, 和　龙, 贾志丹, 等. 抗肿瘤药硼替佐米的合成［J］. 山东化工, 2015, **44**(24): 1-3.

［8］ 陈　波, 黄　渝. 抗肿瘤药硼替佐米的合成［J］. 化学与生物工程, 2014, **31**(6): 42-44.

［9］ ADAMS J. Boronic ester and acid compounds, synthesis and uses: US, 6083903A［P］. 2000-07-04.

［10］ BEENEN M A, AN C, ELLMAN J, *et al*. Asymmetric copper-catalyzed synthesis of α-amino boronate esters from *N*-tert-butanesulfinyl aldimines［J］. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(22): 6910-6911.

［11］ 孙江涛, 孔　立. 一种硼替佐米的合成方法：中国, 101812026A［P］. 2010-08-25.

［12］ 李润涛, 葛泽梅, 孙　琦, 等. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米及其类似物的合成方法：中国, 103030656A［P］. 2013-04-10.

［13］ 纪安成, 韩　航, 王超群, 等. 硼替佐米的合成工艺改进［J］. 药学与临床研究, 2014, **22**(2): 121-123.

［14］ 郑德强, 张利剑, 张治云. 硼替佐米的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(3): 227-229.

［15］ 李　惠. 硼替佐米和醋酸氟轻松工艺研究［D］. 上海：华东理工大学硕士学位论文, 2014.

［16］ 付雪姣. 硼替佐米中间体的合成［D］. 杭州：浙江大学硕士学位论文, 2012.

［17］ NAGARAPU L K, SUDHAKAR C, KONDAPALLI R. A simpler and more effective process for the synthesis of bortezomib from commercially available molecules［J］. *Tetrahedron Lett*, 2023, **125**: 154627.

［18］ IVANOV A S, ZHALNINA A A, SHISHKOV S V. A convergent approach to synthesis of bortezomib: the use of TBTU suppresses racemization in the fragment condensation［J］. *Tetrahedron*, 2009, **65**(34): 7105-7108.

［19］ BUESKING A W, BACAUANU V, CAI I, *et al*. Asymmetric synthesis of protected α-amino boronic acid derivatives with an air- and moisture-stable Cu(Ⅱ) catalyst［J］. *J Org Chem*, 2014, **79**(8): 3671-3677.

［20］ HINKES S P A, KLEIN C D P. Virtues of volatility: a facile transesterification approach to boronic acids［J］. *Org Lett*, 2019, **21**(9): 3048-3052.