抗乙肝候选新药替芬泰的合成工艺改进

徐佑银[1,2,3]，由 畅[1,2,3]，孟雪玲[1,2]，徐必学[1,2*]，曾晓萍[1,2*]

（1. 贵州医科大学，中药功效成分发掘与利用全国重点实验室，贵州贵阳 550014；2. 贵州省天然产物研究中心，贵州贵阳 550014；3. 贵州中医药大学药学院，贵州贵阳 550025）

摘要：文章改进了替芬泰（**1**）的合成工艺。以 L- 酪氨酸甲酯盐酸盐（**2**）为起始原料，与苯甲酰氯反应生成 *N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酸甲酯（**4**），**4** 经碱水解得 *N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酸（**6**），将 **6** 与 L- 苯丙氨醇在氯甲酸异丁酯和 *N*- 甲基吗啉作用下反应得 *N*-[*N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酰基]-L- 苯基丙氨醇（**7**），**7** 与二甲胺基氯乙烷盐酸盐经烷基化反应即得目标产物 **1**。总收率 55.0%（以 **2** 计），HPLC 纯度大于 99.0%。改进后的工艺稳定、操作简便，产生的废水较少，适合工业化生产。

关键词：替芬泰；乙肝病毒；抗病毒药；合成；工艺改进

中图分类号：R978.7；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)06-0741-06

引用：徐佑银，由 畅，孟雪玲，等．抗乙肝候选新药替芬泰的合成工艺改进［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6): 741-746．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.005

Improved Synthesis of the Anti-hepatitis B Candidate Drug Bentysrepinine

XU Youyin[1,2,3], YOU Chang[1,2,3], MENG Xueling[1,2], XU Bixue[1,2*], ZENG Xiaoping[1,2*]

(*1. State Key Lab. of Discovery and Utilization of Functional Components in Traditional Chinese Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550014; 2. Natural Products Research Center of Guizhou Province, Guiyang 550014; 3. College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025*)

ABSTRACT: An optimized synthetic process of bentysrepinine (**1**) was developed. Using methyl L-tyrosinate hydrochloride (**2**) as the starting material, the intermediate methyl *N*-benzoyl-L-tyrosinate (**4**) was synthesized by condensation with benzoyl chloride. Hydrolysis of **4** under alkaline conditions afforded *N*-benzoyl-L-tyrosine (**6**), which was reacted with L-phenylalaninol in the present of isobutyl chloroformate (IBCF) and *N*-methylmorpholine (NMM) to obtain *N*-[*N*-benzoyl-L-tyrosyl]-L-phenylalaninol (**7**), then the reaction of **7** with 2-chloro-*N*,*N*-dimethylethylamine hydrochloride provided the target **1** with an overall yield of 55.0% (based on **2**) with HPLC purity of 99.0%. The improved process is stable and easy to operate, and produces less waste water, which is suitable for industrial production.

Key Words: bentysrepinine; hepatitis B virus; antiviral drug; synthesis; synthetic process improvement

据世界卫生组织发布的《2024 年全球肝炎报告》显示，乙肝已成为仅次于结核病的全球第二大传染病“杀手”。2022 年，有 2.54 亿人感染慢性乙肝（其中约有 120 万新发感染者），约有 110 万人因乙肝导致死亡，主要是肝硬化和肝癌[1]。临床上用于治疗乙肝的免疫调节剂及核苷类似物药物，虽能有效抑制乙肝病毒复制，但无法彻底清除乙肝病毒（hepatitis B virus，HBV），达到完全治愈[2]。因此，研发高效、安全的新型乙肝治疗药物十分迫切。

替芬泰（bentysrepinine，**1**，图 1），化学名为 *N*-[*N*- 苯甲酰基 -*O*-(2- 二甲基氨基乙基)-L- 酪氨酰

收稿日期：2024-12-12

基金项目：贵州省科技计划项目（黔科合支撑［2021］一般 422）

作者简介：徐佑银（2002—），男，2021 级本科生。

通信作者：徐必学（1976—），男，博士，研究员，博士生导师，从事药物化学的研究。

E-mail：bixue_xu@126.com

曾晓萍（1985—），女，硕士，助理研究员，主要从事药物设计与合成的研究。

E-mail：apple14207@163.com

基]-L- 苯丙氨醇，是化药 1.1 类候选新药。**1** 是以抗乙肝病毒苗药马蹄金（*Dichondra repens* Forst.）的主要活性成分马蹄金素（*Matijin-Su*，MTS）为先导化合物 [3]，经结构优化而得 [4—7]，目前已完成Ⅰ期临床试验 [8]。

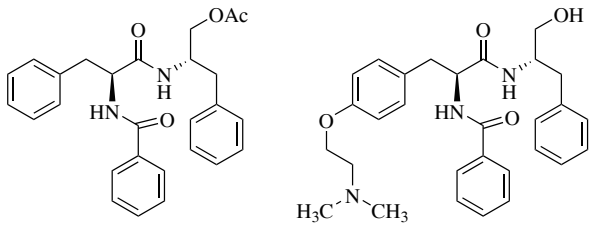


图 1　MTS 和 1 的化学结构式

Fig.1　Chemical Structures of MTS and **1**

1 的原研工艺如图 2 所示 [9]。

以 L- 酪氨酸（**14**）为起始物料，在碱性条件下与苯甲酰氯（**3a**）经酰化反应，得 *N*- 苯甲酰基 -*O*- 苯甲酰基 -L- 酪氨酸（**15**）；再将其与 L- 苯丙氨醇（**5**）在氯甲酸异丁酯（isobutyl chloroformate，IBCF）和 *N*- 甲基吗啉（*N*-methylmorpholine，NMM）作用下，经缩合反应得 *N*-（*N*- 苯甲酰基 -*O*- 苯甲酰基 -L- 酪氨酰基）-L- 苯丙氨醇（**16**）；而后经碱水解得 *N*-（*N*- 苯甲酰基 -L- 酪氨酰基）-L- 苯丙氨醇（**7**），最后再与二甲胺基氯乙烷盐酸盐（**8**）在碳酸钾条件下，经烷基化反应得目标产物 **1** [9—10]。总收率 49.5%（以 **14** 计），纯度 99%。该工艺步骤较少，无需柱色谱纯化，操作简便。但是，在放大试验中，出现了由于中间体 **15** 纯度和杂质含量波动较大，影响了 **1** 质量稳定性的状况。原研工艺的具体操作是将 **14** 溶解于氢氧化钠水溶液中，在冷却搅拌下缓慢加入苯甲酰氯，体系温度维持在 0 ～ 10 ℃。由于该反应是放热反应，需要控 制加入苯甲酰氯的速度，滴加太快时反应体系升温，会导致苯甲酰氯水解，副产物苯甲酸增多，滴加太慢则苯甲酰氯在滴毕前反应体系易出现固化，无法搅拌，导致原料反应不完全，产生较多的单酰化产物 *N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酸（**6**）。此外，原研工艺中溶剂用量大，产生的废水较多。

为克服上述问题，对 **1** 进行逆合成分析，设计了 3 种逆合成方式，具体如图 3 所示。

路线（a）在最后一步构建苯甲酰胺键，该路线需要在中间体 **12** 中引入氨基保护基，即叔丁氧羰基（Boc），至少需 4 步反应，且原料价格较高、操作烦琐，不予考虑。

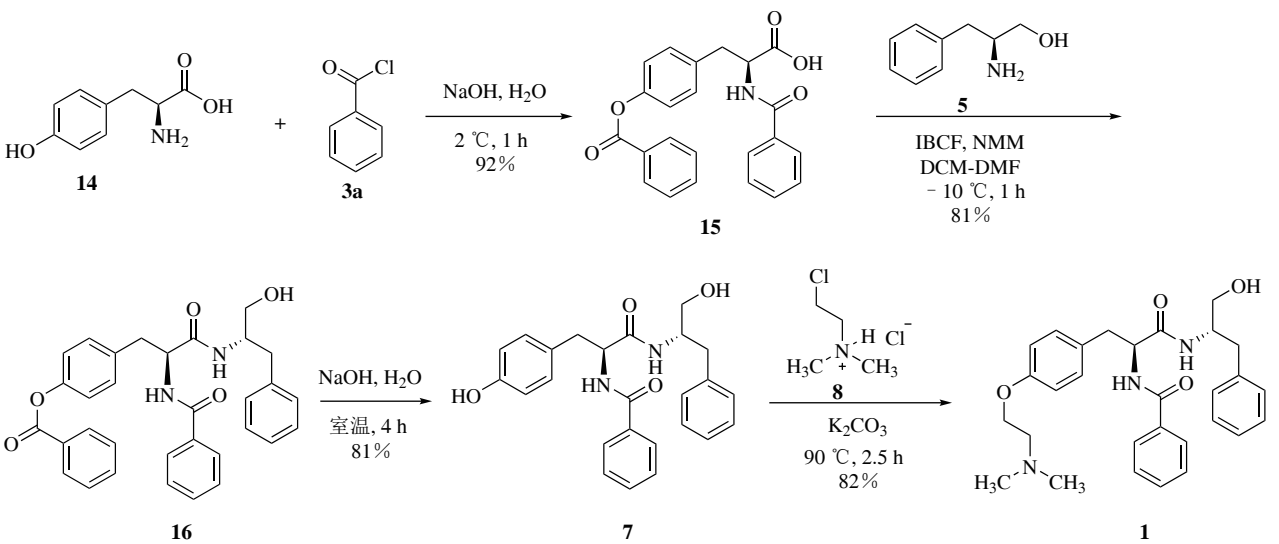


图 2　1 的原研工艺

Fig.2　The Original Synthetic Route of **1**

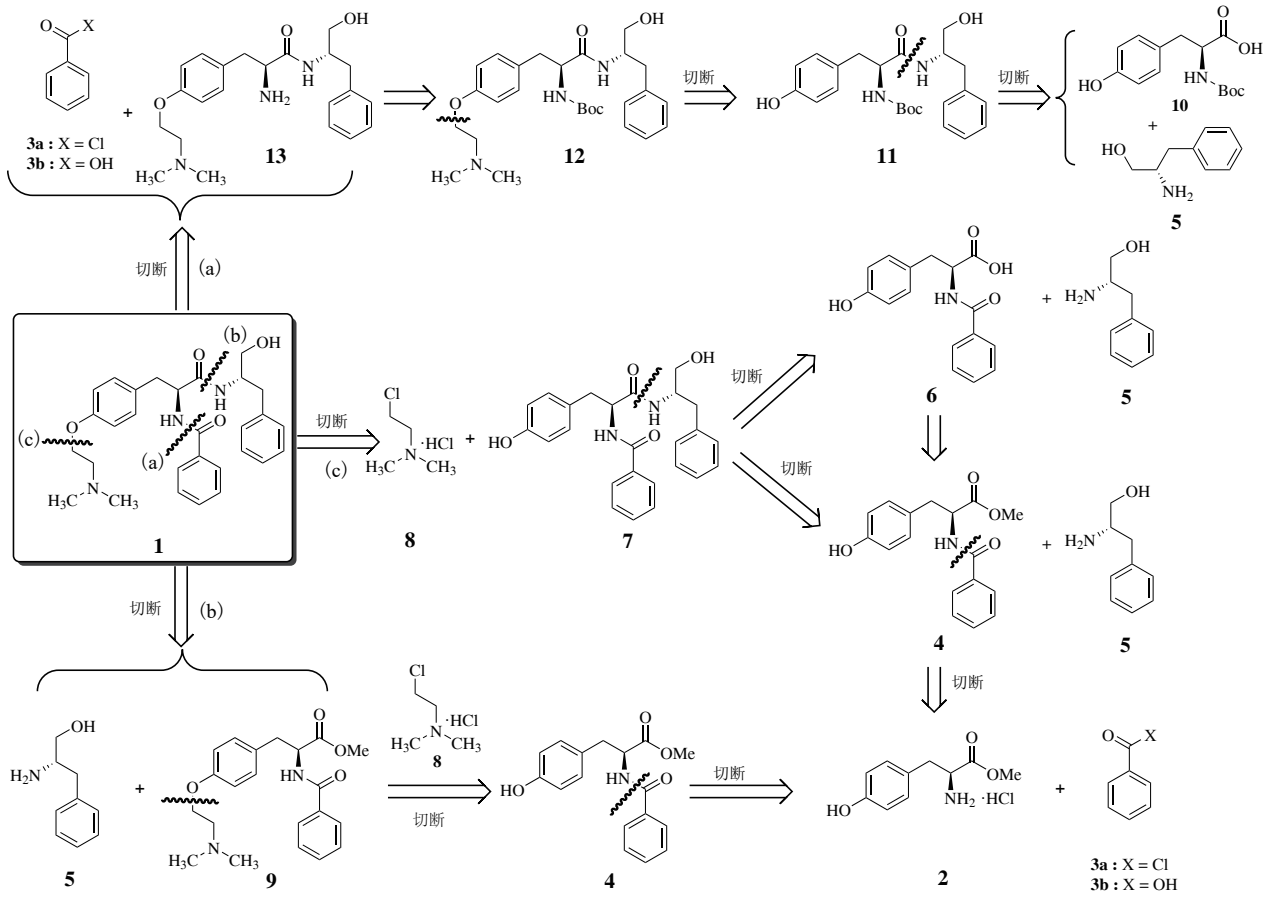


图 3　1 的逆合成分析

Fig.3　Retrosynthetic Analysis of **1**

路线 (b) 在最后一步构建 L- 酪氨酰胺键，涉及 3 步合成反应，路线较短。为使 **9** 与 **5** 进行氨解反应，前期尝试了包括碘化铟 [11]、三氯化铁 [12]、三氟甲磺酸镧 [13] 等路易斯酸催化，结果均不理想。后改用叔丁醇钠 [14]、氢化钠 [15] 或甲醇钠催化，氨解反应均能进行，但差向异构化副产物较多。另外，由 **4** 合成 **9** 的过程中，所得产物也会发生部分消旋，因此也不予考虑。

路线 (c) 在最后一步引入二甲胺基乙基侧链，根据倒数第二步反应构建酰胺键的方法，有 2 种选择。其中的三步合成法，是将 L- 酪氨酸甲酯盐酸盐 (**2**) 与苯甲酰氯 (**3a**) 或苯甲酸 (**3b**) 反应，得中间体 **4**，**4** 与 **5** 经氨解反应得 **7**，**7** 与 **8** 经烷基化，得目标产物 **1**。前期，在 **4** 和 **5** 的氨解反应中尝试了不同的路易斯酸或各类碱催化效果，结果均不理想。因此，最终选定 4 步合成法作为 **1** 的合成路线进行工艺参数优化，具体如图 4 所示。

以 **2** 为起始物，与 **3a** 经酰化反应，得 **4**；**4** 经水解反应得 **6**，将 **6** 与 **5** 在 IBCF 和 NMM 作用下反应得 **7**，**7** 与 **8** 反应即得目标产物 **1**。总收率 55.0%（以 **2** 计），纯度 99.0%。

优化后的路线有以下 4 点优势。

①合成 **4** 时，参照文献 [16]，通过优化反应溶剂和缚酸剂种类，变换加料顺序等方法，结果表明将 **2** 和 **3a** 等当量地溶解于 DCM，在室温搅拌下缓慢滴加 2.1 倍当量的 NMM 后，仅需简单萃取，即可得纯度高于 95%的 **4**。

②合成 **6** 时，以 DCM- 水作为反应液，用氢氧化钠对其进行非均相水解反应得 **6** 样品。该步骤的优势在于，**4** 中的酚羟基能与氢氧化钠快速成盐并

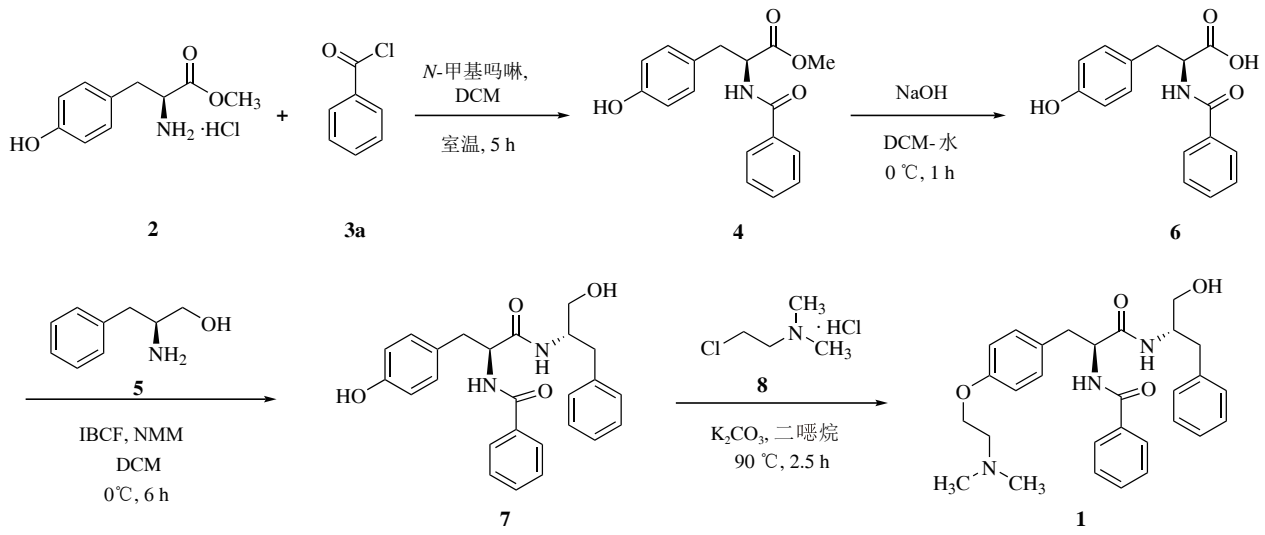


图 4　1 的优化合成路线

Fig.4　The Optimized Synthetic Route of **1**

转移至水相水解得 **6**，而 **4** 样品中微量的双苯甲酰化杂质则保留在 DCM 层中，可被分离除去。

③合成 **7** 时，通过优化反应溶剂和缚酸剂，最终筛选出以 DCM 和 DMF（体积比 5 ∶ 4）的混合液作为反应溶剂，在 IBCF 和 NMM 存在下，于 0 ℃反应所得的中间体 **7** 纯度较高（97.8%），差向异构化副产物较少（占比小于 0.8%，且该副产物在重结晶过程中可被除去）。

④合成 **1** 时，合成反应条件与文献[9]的原研工艺一致，通过优化后处理纯化方法，采用向 **1** 的乙酸乙酯溶液中滴加 4.0 mol/L 氯化氢的二噁烷溶液（1.05 eq）制备 **1** 盐酸盐，替换了原研工艺中反萃取纯化步骤所采用的 0.1 mol/L 盐酸水溶液，减少了废水排放量。

实验部分

***N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酸甲酯（4）**

将 **2**（23.17 g，100 mmol）加至 500 mL 圆底烧瓶中，加入 DCM（180 mL），室温搅拌 10 min 后，缓慢加入苯甲酰氯（11.6 mL，100 mmol），间隔 10 min 后，缓慢滴加 *N*- 甲基吗啉（23.1 mL，210 mmol）的 DCM（20 mL）混合溶液，2 h 滴毕，室温搅拌反应 5 h，TLC［展开剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］跟踪反应。向反应液中加入水（2 mL），搅拌 5 min 后减压浓缩，加入乙酸乙酯（200 mL）和水（100 mL），静置分层，有机相依次用 1.0 mol/L 稀盐酸（50 mL）、水（50 mL）、饱和碳酸氢钠（50 mL）和饱和氯化钠（50 mL）洗涤，减压浓缩至干，得白色粉末状 **4**（29.58 g，98.7%）。mp 158.6 ～ 159.5 ℃。纯度 97.0%［HPLC 归一化法：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} 柱 MGII（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为 0.1% 的甲酸水，梯度洗脱（0—50 min，A 60%—90%）；柱温 30 ℃；检测波长 228 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.22（s, 1H）, 8.78（d, *J*=7.8 Hz, 1H）, 7.79 ～ 7.83（m, 2H）, 7.53（t, *J*=7.3 Hz, 1H）, 7.46（t, *J*=7.7 Hz, 2H）, 7.09（d, *J*=8.5 Hz, 2H）, 6.66（d, *J*=8.5 Hz, 2H）, 4.58（ddd, *J*=10.0、7.7、5.3 Hz, 1H）, 3.63（s, 3H）, 3.05（dd, *J*=13.8、5.3 Hz, 1H）, 2.98（dd, *J*=13.8、10.0 Hz, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 172.83, 166.94, 156.41, 156.38, 134.18, 131.94, 130.47, 128.75, 128.15, 127.87, 115.52, 115.50, 55.16, 52.35, 35.98；MS-ESI（*m*/*z*）: 322.1［M+Na］$^+$。

***N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酸（6）**

将 **4**（29.58 g，98.8 mmol）加至 500 mL 圆底瓶中，加入无水 DCM（100 mL），0 ℃搅拌 10 min 后，

缓慢滴加 2.05 mol/L 氢氧化钠水溶液 (98.8 mL)，滴毕，控温于 0 ℃搅拌反应 1 h，TLC[展开剂：DCM 和甲醇（体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。静置分层，水相用浓盐酸调至 pH 1 ～ 2，再用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取，有机层合并后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，经无水硫酸镁干燥后减压浓缩至干，于 60 ℃减压干燥得白色粉末状固体 **6**(26.56 g，93.1%)，HPLC 纯度 96.0%（条件同化合物 **6**)。mp 165.7 ～ 167.4 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.70(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.62(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.80(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.52(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.45(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.10(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.65(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.53(ddd, *J*=10.6、8.1、4.4 Hz, 1H), 3.07(dd, *J*=13.9、4.5 Hz, 1H), 2.95(dd, *J*=13.9、10.6 Hz, 1H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 173.81, 166.83, 156.28, 134.44, 131.81, 130.45, 128.71, 128.65, 127.81, 115.45, 55.06, 35.98；MS-ESI(*m*/*z*): 308.0[M+Na]$^{+}$。

***N*-[*N*- 苯甲酰 -L- 酪氨酰基]-L- 苯丙氨醇 (7)**

将 **6**(26.56 g，93.1 mmol)、**5**(14.78 g，97.75 mmol)、无水 DMF(140 mL) 和无水 DCM(112 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，溶清，加入 NMM(12.4 mL，112 mmol)，控温于 0 ℃搅拌 10 min 后，缓慢滴加 IBCF(12.7 mL，97.7 mmol) 和无水 DCM(20 mL) 的混合液，约 1 h 滴毕，于 0 ℃搅拌 5 h，TLC(条件同化合物 **6**) 跟踪反应。反应液减压浓缩至干，剩余物中加入乙酸乙酯 (1 000 mL)，静置分层，有机相依次用水 (200 mL×3)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL)、1.0 mol/L 稀盐酸 (100 mL×2)、饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤，减压浓缩至析出大量晶体，室温放置 5 h，过滤，滤饼用少许干燥的乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤后，于 60 ℃减压干燥得白色粉末状固体 **7**(28.44 g，73.0%)。纯度 97.8%[HPLC 归一化法：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} 柱 MGII(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇和水（体积比 60 ∶ 40) 的混合溶液，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 225 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。mp 213 ～ 214 ℃（文献[9]：213 ～ 214 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16(s, 1H), 8.44(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.89(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.51(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.44(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.18(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.12(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.09(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.62(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.82(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.60(ddd, *J*=10.2、8.5、4.7 Hz, 1H), 3.90(ddt, *J*=13.8、8.2、5.6 Hz, 1H), 3.34(dt, *J*=10.3、5.1 Hz, 1H), 3.28(dt, *J*=11.0、5.8 Hz, 1H), 2.92(dd, *J*=13.8、4.7 Hz, 1H), 2.80 ～ 2.90 (m, 2H), 2.68(dd, *J*=13.7、8.0 Hz, 1H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.08, 166.04, 155.69, 139.05, 134.17, 131.25, 130.09, 129.21, 128.38, 128.18, 128.06, 127.42, 125.88, 114.84, 62.24, 55.26, 52.50, 36.55, 36.44；MS-ESI(*m*/*z*): 441.2[M+Na]$^{+}$。

***N*-[*N*- 苯甲酰基 -*O*-(2- 二甲氨基乙基)-L- 酪氨酰基]-L- 苯丙氨醇 (1)**

将 **7**(20.92 g，50.0 mmol)、**8**(7.92 g，55.0 mmol) 和碳酸钾 (48.37 g，350.0 mmol) 加至 500 mL 反应瓶中，加入二噁烷 (200 mL)，氩气置换，加水 (4.84 mL)，于 90 ℃搅拌反应 2.5 h，TLC(条件同化合物 **6**) 跟踪反应。向反应液加入乙酸乙酯 (500 mL) 和水 (400 mL)，静置分层，水相再用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取，有机相合并后用水 (100 mL×2) 洗涤，移至 1 000 mL 反应瓶中，室温搅拌下缓慢加入 4.0 mol/L 氯化氢的二噁烷溶液 (13 mL)，室温放置 10 min 后。抽滤，滤饼用少许干燥的乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤得 **1** 盐酸盐，加入乙酸乙酯 (600 mL) 和水 (100 mL)，搅拌下缓慢加入 1.0 mol/L 氢氧化钠溶液 (55 mL)，室温搅拌 5 min 后，静置分层，有机相依次用水 (100 mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤，经无水硫酸镁干燥后减压浓缩至干，得白色粉末状固体 **1**(20.08 g，82%)。mp 177 ～ 179 ℃（文献[9]：177 ～ 179 ℃)。纯度 99.0%[HPLC 归一化法：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} 柱 MGII(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇和 0.1%三乙胺水溶液（体积比 65 ∶ 35)，用 10%稀磷酸调至 pH 8.0，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 226 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.85(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80(d,

J=7.5 Hz, 2H), 7.49 ～ 7.54 (m, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.15 ～ 7.24 (m, 6H), 7.09 ～ 7.15 (m, 1H), 6.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.80 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.63 (td, *J*=9.4、4.5 Hz, 1H), 3.96 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.90 (qd, *J*=7.7、4.2 Hz, 1H), 3.31 ～ 3.38 (m, 1H), 3.29 (dt, *J*=11.0、5.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*=13.9、4.6 Hz, 1H), 2.83 ～ 2.92 (m, 2H), 2.67 (dd, *J*=13.7、8.0 Hz, 1H), 2.56 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.01, 166.08, 156.96, 139.00, 134.12, 131.26, 130.23, 130.17, 129.19, 128.18, 128.06, 127.41, 125.89, 113.99, 65.63, 62.21, 57.74, 55.07, 52.46, 45.55, 36.44；MS-ESI (*m*/*z*): 490.3 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1] WHO. Hepatitis B [EB/OL]. https://www. who. int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.

[2] LOK A S, ZOULIM F, DUSHEIKO G, *et al*. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval [J]. *J Hepatol*, 2017, **66**(4): 1296-1313.

[3] XU B X, HUANG Z M, LIU C X, *et al*. Synthesis and anti-hepatitis B virus activities of Matijing-Su derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(8): 3118-3125 .

[4] HU Z X, AN Q, LI K F, *et al*. Identification, synthesis, and strategy for minimization of potential impurities in the preclinical anti-HBV drug Y101 [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(9): 1156-1167 .

[5] FAN H R, LI R X, GU Y, *et al*. Quantitation of bentysrepinine (Y101) in rat plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, **889-890**: 103-109 .

[6] MENG F C, XU W R, LI Y Z, *et al*. *In silico* molecular docking study of repensine and bentysrepinine against HBV DNA polymerase [J]. *Chin Herb Med*, 2015, **7**(1): 39-44 .

[7] FAN H R, HU Z X, LI R X, *et al*. Metabolite identification of bentysrepinine (Y101), a novel anti-HBV agent in rats using a five-step strategy based on a combined workflow with two different platforms of liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, **1040**: 118-128.

[8] LIU X X, XUE L, ZHANG H, *et al*. Phase Ⅰ, first-in-human, single and multiple ascending dose- and food-effect studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel anti-hepatitis B virus drug, bentysrepinine (Y101), in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, **40**(6): 555-566.

[9] HU Z X, ZHAGN Y G, AN Q, *et al*. Development of a practical and scalable synthesis of anti-HBV drug Y101 [J]. *Tetrahedron*, 2014, **70**(51): 9592-9600.

[10] HU Z X, LIANG H J, AN Q, *et al*. Process development of clinical anti-HBV drug Y101: identification and synthesis of novel impurities [J]. *Res Chem Intermed*, 2015, **42**(3): 2577-2595.

[11] RANU B C, DUTTA P. A simple and convenient procedure for the conversion of esters to secondary amides [J]. *Synth Commun*, 2003, **33**(2): 297-301.

[12] MKHONAZI B D, SHANDU M, TSHINAVHE R, *et al*. Solvent-free iron (Ⅲ) chloride-catalyzed direct amidation of esters [J]. *Molecules*, 2020, **25**(5): 1040.

[13] MORIMOTO H, FUJIWARA R, SHIMIZU Y, *et al*. Lanthanum (Ⅲ) triflate catalyzed direct amidation of esters [J]. *Org Lett*, 2014, **16**(7): 2018-2021.

[14] ZHANG R, YAO W Z, QIAN L, *et al*. A practical and sustainable protocol for direct amidation of unactivated esters under transitionmetal-free and solvent-free conditions [J]. *Green Chem*, 2021, **23**(11): 3972-3982.

[15] RZHEVSKIY S A, AGESHINA A A, CHESNOKOV G A, *et al*. Solvent- and transition metal-free amide synthesis from phenyl esters and aryl amines [J]. *RSC Adv*, 2019, **9**(3): 1536-1540.

[16] 杨方红, 曾晓萍, 徐　峰, 等. 抗乙肝候选新药替芬泰代谢产物M8和M9的合成工艺研究 [J]. 贵州医科大学学报, 2018, **43**(10): 1198-1202.