达芦那韦关键中间体（3a*S*,6a*R*）-9- 顺 - 四氢 -4- 甲氧基呋喃并［3,4-*b*］呋喃 -2（3*H*）- 酮的合成

龙中柱[1]，李林旺[1]，陈　勇[2]，滕大为[1]，蔡水洪[1]
（1. 上海东岳生物化工有限公司，上海 200237；2. 南通大学药学院，江苏南通 226019）

摘要：合成了抗艾滋病药达芦那韦的关键中间体（3a*S*,6a*R*）-9- 顺 - 四氢 -4- 甲氧基呋喃并［3,4-*b*］呋喃 -2（3*H*）- 酮（**1**）。以 L- 抗坏血酸（**2**）为起始原料，经缩酮化反应得 5,6-*O*- 亚异丙基 -L- 抗坏血酸（**3**）；**3** 经一锅反应（包含过氧化氢氧化、次氯酸钠氧化和 Wittig-Horner 反应）制得（*R*,*E*）-3-（2,2- 二甲基 -1,3- 二氧烯 -4- 基）丙烯酸甲酯（**6**）；**6** 经 Michael 反应、Nef 反应、环合反应，得目标产物 **1**。总收率 26.7%（以 **2** 计），纯度 99.1%，手性纯度 99.8%。该路线避免了无机盐在生产设备上的板结现象，操作简便、成本较低，适合工业化生产。

关键词：达芦那韦；抗艾滋病药；中间体；一锅法；合成
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）05-0522-05
引用：龙中柱, 李林旺, 陈　勇, 等. 达芦那韦关键中间体（3a*S*,6a*R*）-9-顺-四氢-4-甲氧基呋喃并［3,4-*b*］呋喃-2（3*H*）-酮的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 522-526. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.004

Synthesis of the Key Intermediate of Darunavir Named（3a*S*,6a*R*）-9-*cis*-Tetrahydro-4-methoxyfuro［3,4-*b*］furan-2（3*H*）-one

LONG Zhongzhu[1], LI Linwang[1], CHEN Yong[2], TENG Dawei[1], CAI Shuihong[1]
（*1. Shanghai Dongyue Biochemical Co., Ltd., Shanghai 200237; 2. School of Pharmacy, Nantong Univesity, Nantong 226019*）

ABSTRACT: The synthetic process of（3a*S*,6a*R*）-9-*cis*-tetrahydro-4-methoxyfuro［3,4-*b*］furan-2（3*H*）-one（**1**）, a key intermediate of an anti-AIDS drug darunavir, was investigated. Compound 5,6-*O*-isopropylidene-L-ascorbic acid（**3**）was prepared from L-ascorbic acid（**2**）via ketalization, which was then subjected to one pot reaction（including hydrogen peroxide oxidation, sodium hypochlorite oxidation and Wittig-Horner reaction）to obtain methyl（*R*,*E*）-3-（2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl）acrylate（**6**）. After experiencing Michael reaction, Nef reaction and cyclization, the key intermediate of darunavir **1** was obtained with the overall yield of 26.7%（based on **2**）, with the purity of 99.1% and chiral purity of 99.8%. This synthetic process avoids the hardening of mineral salt on the production device, which is simple to operate with low cost and easy to scale up for industrial production.

Key Words: darunavir; anti-AIDS drug; intermediate; one pot reaction; synthesis

达芦那韦（darunavir），又名地瑞那韦，化学名为［（1*R*,5*S*,6*R*）-2,8- 二氧双环［3.3.0］癸烷 -6- 基］-*N*-［（2*S*,3*R*）-4-［（4- 氨基苯基）磺酰基 -（2- 甲基丙基）-氨基］-3- 羟基 -1- 苯基 - 丁烷 -2- 基］氨基甲酸酯，是美国强生公司的子公司 Tibotec Therapeutics 公司研制的蛋白酶抑制剂。2006 年 7 月，达芦那韦经美国 FDA 批准上市，商品名为 Prezista®，作为第二代人类免疫缺陷病毒 1 型（human immunodeficiency virus type 1，HIV-1）蛋白酶抑制剂，可与 HIV-1 蛋白酶的活性位点特异性结合，阻止病毒多聚蛋白裂解，从而抑制成熟病毒的生成，起到抗病毒作用。达芦那韦常与利托那韦及其他抗逆转录药物联合用于 HIV 成人感染者的后期治疗[1]。

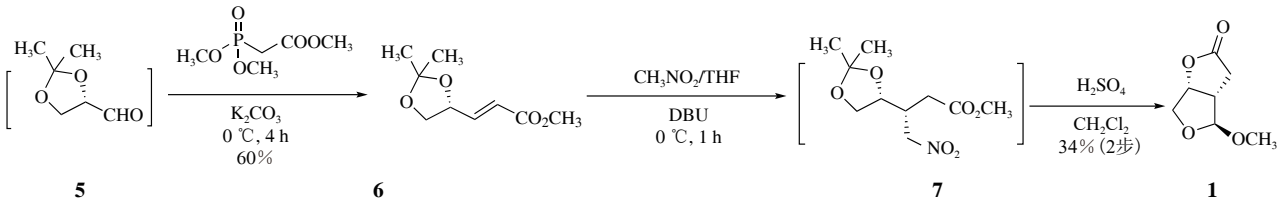
收稿日期：2025-05-01
作者简介：龙中柱，博士，工程师，从事药物合成和制剂开发的研究。

(3a*S*,6a*R*)-9- 顺 - 四氢 -4- 甲氧基呋喃并 [3,4-*b*] 呋喃 -2(3*H*)- 酮 (**1**) 是制备达芦那韦的关键中间体 [2-5]。目前，**1** 的合成工艺已有不少报道 [6-11]，其中专利 US 7126015B2[7] 报道的 Wittig 反应路线工业化前景光明。

该路线 (图 1) 以 (*S*)- 甘油醛缩丙酮 (**5**) 为起始原料，与 Wittig-Horner 试剂膦酰基乙酸三甲酯经 Wittig-Horner 反应，得 (2*E*)-3-[(4*R*)-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基]-2- 丙烯酸甲酯，经 Michael 加成、Nef 反应、环合 (内酯化和缩醛化) 反应，得目标产物 **1**。总收率 20.4%（以 **5** 计），纯度 99.1%。该路线立体选择性好，适合工业化生产，但起始原料 **5** 非常不稳定，易自身聚合 [12]。**5** 有多种合成路线 [12-14]，其中专利 US 4567282A[12] 报道了一种由 L- 抗坏血酸 (**2**)，经缩酮化、过氧化氢氧化、次氯酸钠氧化得到 **5** 的路线，工业化前景广阔。

本研究基于上述专利及文献 [6-14]，设计了制备 **1** 的优化合成路线，具体如图 2 所示。

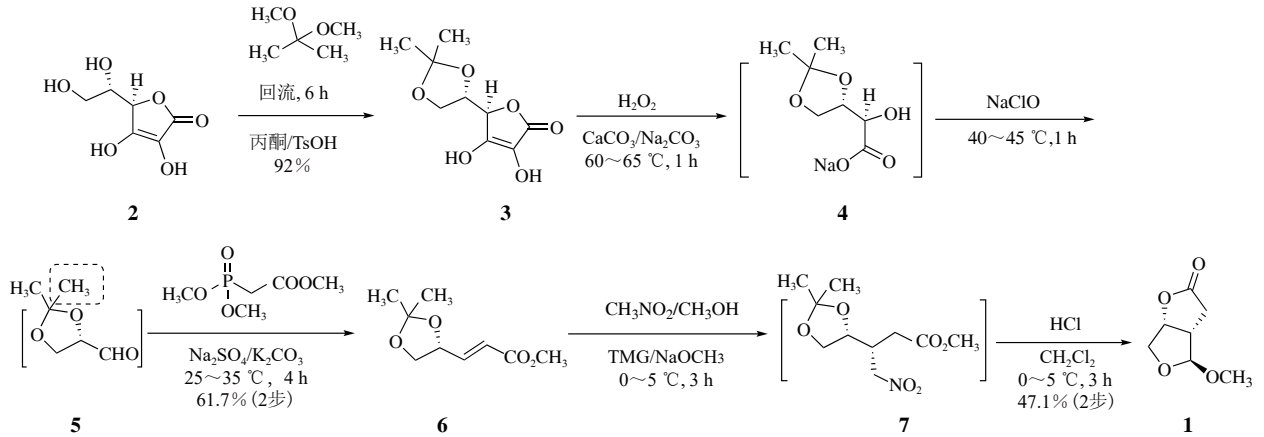
以 **2** 为起始原料，与 2,2- 二甲氧基丙烷经缩酮化反应，得 5,6-*O*- 亚异丙基 -L- 抗坏血酸 (**3**)。**3** 与过氧化氢及次氯酸钠经一锅反应，得 (*R*,*E*)-3-(2,2- 二甲基 -1,3- 二氧烯 -4- 基) 丙烯酸甲酯 (**6**)。**3** 经过氧化氢氧化，得 3,4-*O*- 亚异丙基 -L- 苏糖酸钠 (**4**)；**4** 与次氯酸钠经氧化反应得 **5**；**5** 经 Wittig-Horner 反应得 **6**。在“一锅法”中，化合物 **4** 和 **5** 均不必纯化，直接投入下步反应。化合物 **6** 与硝基甲烷经 Michael 加成反应，得硝基物 (*R*)-3-[(*R*)-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧烯 -4- 基]-4- 硝基丁酸甲酯 (**7**)。化合物 **7** 不必纯化，直接在盐酸作用下经 Nef 反应、环合 (内酯化和缩醛化) 反应，得目标产物 **1**。总收率 26.7%，纯度 99.1%。该工艺不需要单独生产并纯化不稳定化合物 **5**，因而避免将 **5** 作为反应起



5 **6** **7** **1**

图 1 1 的 Wittig 反应路线图

Fig.1 The Wittig Reaction Route of **1**



2 **3** **4** **5** **6** **7** **1**

图 2 1 的优化合成路线

Fig.2 Optimized Synthetic Route of **1**

始物生产 **1**，降低了生产成本，简化了操作，适合工业化生产。

对该路线进行了以下 4 点优化。

①在由 **2** 制备 **3** 的反应中，由于 **3** 在丙酮中有一定溶解度，单次结晶收率仅 86.5%。经分析，母液尚有 5%～ 7%的 **3** 未析出。另外，反应中 2,2- 二甲氧基丙烷相对过量 (1.7 eq)，导致该反应成本较高。因此，对反应液进行了套用研究。在母液中投入 **2** 和 1.4 eq 的 2,2- 二甲氧基丙烷，补加 0.044 eq 的对甲苯磺酸，升温至 60 ～ 65 ℃回流反应 6 h，反应结束后冷却过滤出产品，这是第一次循环。在滤出产品所剩的母液中补加 1.4 eq 的 2,2- 二甲氧基丙烷和 0.044 eq 的对甲苯磺酸 (以上均以 **2** 为 1 eq)，以此类推，连续套用 5 次，最终由 **2** 制备 **3** 的反应收率可达 92%以上。

②在由 **3** 制备 **6** 的反应中，各文献或专利路线 [12-14] 均是 **3** 在碳酸钙和过氧化氢的存在下形成 **4** 的钙盐。但本课题组在研究中发现，**5** 经 Wittig-Horner 反应制备 **6** 时会产生大量的二甲氧基膦酸钙盐沉淀，这可能阻碍反应进行。研究表明，**3** 经氧化反应形成 **4** 的钙盐后，通过加入碳酸钠，可将钙盐置换成钠盐，避免上述问题，使 Wittig-Horner 反应顺利进行。另外，研究中意外发现，在 **5** 制备 **6** 的过程中，加入无机盐可促进 Wittig-Horner 反应进行；筛选无机盐 (硫酸钠、氯化钠、氯化钾、硫酸钾以及硫酸镁) 的试验结果显示，硫酸钠效果较好。

③在由 **6** 制备 **7** 的 Miachel 加成反应中，需要碱进行催化。专利 US 7595408B2[8] 报道，1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undecane-7-ene，DBU) 和四甲基胍 (tetramethylguanidine，TMG) 均可作为添加剂，二者催化生成 **1** 的收率基本一致。但从成本角度考虑，DBU 价格高于 TMG，因此优选 TMG。对反应液的分析表明，当减少 TMG 用量时，虽然原料 **6** 可基本完全转化为 **7**，但 **1** 收率明显降低。本课题组研究表明，补充甲醇钠可使 **1** 收率增加。推测是后续的 Nef 反应需要的碱量更大，所以在 Miachel 反应结束后补加甲醇钠，可促进 Nef 反应进行完全。甲醇钠的价格远低于 TMG，待反应结束后再补加适量甲醇钠，可降低生产成本 (TMG 用量可减少一半以上)。在 Nef 反应中通过补充强碱甲醇钠，以降低 TMG 的用量，这为首次报道。

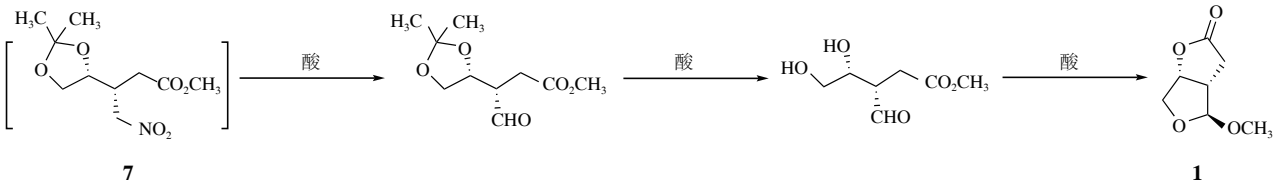
④用 35%盐酸代替硫酸作为酸性催化剂，催化 Nef 反应及后续的环合反应，可消除无机盐在生产设备上的板结现象，更适合工业化生产。Nef 反应是伯或仲硝基烷烃经酸处理生成相应羰基化合物的反应。由 **7** 制备 **1** 的过程，经历了 Nef 反应、保护基水解、环合 (内酯化和缩醛化) 这 3 个步骤，具体如图 3 所示。

专利 US 7595408B2[8] 报道，以甲醇为溶剂、硫酸为催化剂，进行 Nef 反应以及后续的水解和环合过程。该转化过程中会产生大量的硫酸钠废水，并且在废水处理过程中，硫酸钠易板结在反应釜壁以及加热盘管上，给生产操作造成极大不便。本课题组考察了不同酸 (硫酸、盐酸以及甲磺酸) 对反应的影响，最终发现选用 35%盐酸，反应温度控制在 0 ～ 5 ℃，**7** 剩余量可由 10.1%降至 1.8%，从 **6** 到 **1** 的收率由 34% [7] 升至 47.1%。

实验部分

5,6-*O*- 亚异丙基 -L- 抗坏血酸 (3)

将化合物 **2**(42.4 g，240.8 mmoL，黑龙江新和



7　　**1**

图 3　由 7 制备 1 的转化路径

Fig.3　Transformation Route from **7** to **1**

成生物科技有限公司）、丙酮（210 mL）和 2,2- 二甲氧基丙烷（43.0 g，413.0 mmoL 宁波华纳化工有限公司）加至 500 mL 三口瓶中，再加入对甲苯磺酸一水合物（7.6 mg，0.044 mmoL 苏州联业环保科技有限公司），升至 60 ～ 65 ℃回流 6 h，TLC［展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 3 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至 15 ～ 20 ℃，过滤，滤饼用丙酮（15 mL）洗涤后，于 40 ～ 45 ℃减压干燥，得白色结晶性粉末 **3**（45.0 g，86.5%）。mp 209 ～ 211 ℃（文献[15]：210 ℃）。旋光度 $[\alpha]_D^{25\,℃}$ -9.0°（*c* 1.0，MeOH）［文献[15]：$[\alpha]_D^{25\,℃}$ -9.0°（*c* 1.0，CH_3OH）］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.26（br s, 1H），8.45（br s, 1H），4.70（d, *J*=2.9 Hz, 1H），4.26（m, 1H），4.09（t, *J*=7.7 Hz, 1 H），3.88（m, 1H），1.25（s, 6H）。

（*R*,*E*）-3-（2,2- 二甲基 -1,3- 二氧烯 -4- 基）丙烯酸甲酯（6）

将水（500 mL）、化合物 **3**（44.0 g，203.7 mmoL）和碳酸钙（39.0 g，390 mmoL）加至 1 000 mL 三口瓶中，控温 15 ～ 25 ℃，滴加 27.5%过氧化氢（63.0 g，510 mmoL），滴毕，15 ～ 25 ℃保温反应 2 h，后升至 60 ～ 65 ℃保温反应 1 h，破坏过量的过氧化氢。加入碳酸钠（11.3 g，106.7 mmoL）和活性炭（1.0 g），降至 40 ～ 45 ℃，脱色过滤，滤液用 10%稀盐酸调至 pH 5.0 ～ 5.2，得到含有 **4** 的水溶液。控温 40 ～ 45 ℃，滴加含有 12%有效氯的次氯酸钠溶液（132.0 g，223 mmoL）和 5%盐酸水溶液，调至 pH 5.0 ～ 6.2。滴毕，于 40 ～ 45 ℃保温 1 h，再降至 30 ～ 35 ℃，用 10%碳酸钠水溶液调至 pH 7.0 ～ 7.5，得到含有 **5** 的水溶液，加入硫酸钠（110 g）至溶液近饱和，再加膦酰基乙酸三甲酯（33.3 g，183 mmoL，江西盛伟科技股份有限公司），控温 25 ～ 35 ℃，滴加 50%碳酸钾水溶液，滴毕，保温反应 4 h。反应液静置分层，上层有机相加入水（20 mL），搅拌 30 min，静置分层，上层淡黄色液体即为产品 **6**（23.4 g，61.7%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.89（dd, *J*=15.57、5.57 Hz, 1H），6.10（dd, *J*=15.63、1.38 Hz, 1H），4.63 ～ 4.69（m, 1H），4.18（dd, *J*=8.25、6.63 Hz, 1H），3.74（s, 3 H），3.67（dd, *J*=8.25、7.13 Hz, 1H），1.44（s, 3H），1.40（s, 3H）。

（3a*S*,6a*R*）-9- 顺 - 四氢 -4- 甲氧基呋喃并［3,4-*b*］- 呋喃 -2（3*H*）- 酮（1）

将硝基甲烷（11.0 g，176.3 mmoL）、12 mL 甲醇和化合物 **6**（22.0 g，118.2 mmoL）加至 250 mL 三口瓶中，降至 0 ～ 5 ℃，滴加 TMG（11.2 g，97.2 mmoL，潍坊市思远化工有限公司），滴毕，保温反应 3 h。加入 30%甲醇钠的甲醇溶液（19.2 g），控制 0 ～ 5 ℃继续搅拌 1 h，再补加甲醇（23 mL），得含 **7** 的甲醇溶液，待下步反应备用。

将 35%盐酸（85.5 g）加至 500 mL 三口瓶中，冷却至 0 ～ 5 ℃，滴加上述含 **7** 的甲醇溶液，滴毕，保温 0 ～ 5 ℃反应 3 h 后，加入二氯甲烷（100 mL）和水（100 mL），搅拌 30 min，静置分层。水相用二氯甲烷（50 mL）萃取，有机相合并后加 10%碳酸氢钠水溶液（50 mL）洗涤，有机相减压蒸除溶剂，向剩余物中加入甲醇（30 mL），冷却至 0 ～ 10 ℃保温 1 h，过滤，滤饼用甲醇（10 mL）洗涤，于 60 ～ 65 ℃鼓风干燥，得白色结晶性粉末 **1**（8.8 g，47.1%）。mp 126 ～ 128 ℃（文献[11]：126 ～ 128 ℃）。旋光度 $[\alpha]_D^{20\,℃}$133°（*c* 1.22，$CHCl_3$）［文献[12]：$[\alpha]_D^{20\,℃}$133°（*c* 1.22，$CHCl_3$）］。

纯度 99.1%［GC 法：色谱柱 Agilent HP-5 柱（30 m×0.32 mm×0.25 μm）；进样口温度 250 ℃；分流比 18 ∶ 1，载气（N_2）；载气流速 1.8 mL/min，恒流；柱温程序 起始温度为 50 ℃，维持 5 min，后以 15 ℃ /min 的速率升温至 270 ℃，维持 5 min；氢火焰检测器温度 300 ℃；H_2 流速 30 mL/min；空气流速 350 mL/min；尾吹气（N_2）流速 20 mL/min；进样量 1 μL］。手性纯度 99.8%［GC 法：色谱柱 Cyclodex ™-B 型柱（30 m×0.25 mm×0.25 μm）；进样口温度 200 ℃；分流比 4 ∶ 1，载气（N_2）；载气流速 3.0 mL/min，恒流；柱温程序 140 ℃，维持 30 min；氢火焰检测器温度 250 ℃；H_2 流速 30 mL/min；空气流速 350 mL/min；尾吹气（N_2）流速 20 mL/min；进样量 1 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 5.10（m, 1H），4.84（s, 1H），4.05（d, *J*=10.9 Hz, 1H），3.91（m, 1H），3.28（s, 3H），2.99（m, 1H），2.80（m, 1H），2.47（m, 1H）。

参考文献：

[1] 王彩娟, 林　材. 抗艾滋病药 达芦那韦(darunavir)[J]. 世界临床药物, 2008, (3): 191-192.

[2] 姚　瑜, 马　燕. 欧盟批准达芦那韦可联合用药初治HIV-1成人感染者[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2009, **30**(2): 96.

[3] 杨　璐, 王辉强, 李玉环. COVID-19治疗药物的研究进展[J]. 药学学报, 2020, **55**(6): 1081-1090.

[4] 赵紫楠, 郭思瑞, 金鹏飞, 等. 蛋白酶抑制剂达芦那韦的研究进展[J]. 中国合理用药探索, 2020, **17**(6): 1-4.

[5] MALLOLAS J. Darunavir stands up as preferred HIV protease inhibitor [J]. *AIDS Rev*, 2017, **19**(2): 105-112.

[6] VAZQUEZ M L, MUELLER R A, TALLEY J J, *et al*. Hydroxyethylamino sulphonamides useful as retroviral protease inhibitors: WO, 1995006030A1 [P]. 1995-03-02.

[7] Tibotec Pharmaceuticals Ltd. Method for the preparation of hexahydro-furo-[2,3-*b*]furan-3-ol: US, 7126015B2 [P]. 2006-10-24.

[8] Tibotec Pharmaceuticals Ltd. Methods for the preparation of (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahydro-furo[2,3-*b*]furan-3-ol: US, 7595408B2 [P]. 2009-09-29.

[9] QUAEDFLIEG P J L M, KESTELEYN B R R, WIGERINCK P B T P, *et al*. Stereoselective and efficient synthesis of (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol [J]. *Org Lett*, 2005, **7**(26): 5917-5920.

[10] 龙中柱, 蔡水洪, 张　平, 等. 地瑞那韦中间体(3a*S*,6a*R*)-9-顺-四氢-4-甲氧基呋喃并[3,4-*b*]呋喃-2(3*H*)-酮产品中微量杂质的分析和形成机理[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2010, **36**(6): 792-795.

[11] 龙中柱, 李林旺, 李晓斌, 等. 4-甲氧基呋喃并呋喃-2-酮的纯化方法: 中国, 101024646A [P]. 2007-08-29.

[12] KEIICHI S, YUKIO M. Method of producing (*S*)-glyceraldehyde acetonide: US, 4567282A [P]. 1986-01-28.

[13] JUNG M E, SHAW T J. Total synthesis of (*R*)-glycerol acetonide and the antiepileptic and hypotensive drug (－)-*γ*-amino-*β*-hydroxybutyric acid(GABOB): use of vitamin C as a chiral starting material [J]. *J Am Chem Soc*, 1980, **102**(20): 6304-6311.

[14] TAKANO S, NUMATA H, OGASAWARA K. A simple synthesis of (*R*)-glycerol acetonide from ascorbic acid [J]. *Heterocycles*, 1982, **19**(2): 327-328.

[15] VOISIN-CHIRET A S, BAZIN M A, LANCELOT J C, *et al*. Synthesis of new L-ascorbic ferulic acid hybrids [J]. *Molecules*, 2007, **12**(11): 2533-2545.