



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105085322 B

(45)授权公告日 2017. 10. 03

(21)申请号 201510502178.0

C07C 309/66(2006.01)

(22)申请日 2015.08.15

C07C 303/28(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 263/26(2006.01)

申请公布号 CN 105085322 A

审查员 王一婷

(43)申请公布日 2015.11.25

(73)专利权人 浙江永宁药业股份有限公司

地址 318020 浙江省台州市黄岩区梅花井路4号

(72)发明人 叶天健 陆修伟 郁光亮 刘婷

(74)专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司 33212

代理人 朱莹莹

(51)Int.Cl.

C07C 271/16(2006.01)

C07C 269/06(2006.01)

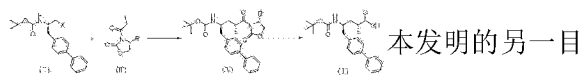
权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

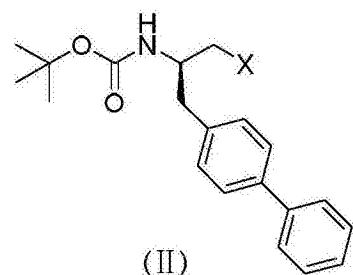
AHU-377中间体的制备方法及其中间体和中间体的制备方法

(57)摘要

本发明涉及药物化学合成领域,具体涉及一种AHU-377中间体的制备方法及其中间体和中间体的制备方法。式(I)所示AHU-377中间体的制备方法,所述的方法包括将式(II)化合物与式(III)所示的化合物通过取代反应后再经过水解制备式(I)所示的AHU-377的中间体,所述的水解反应是在双氧水和水合氢氧化锂的存在下进行:



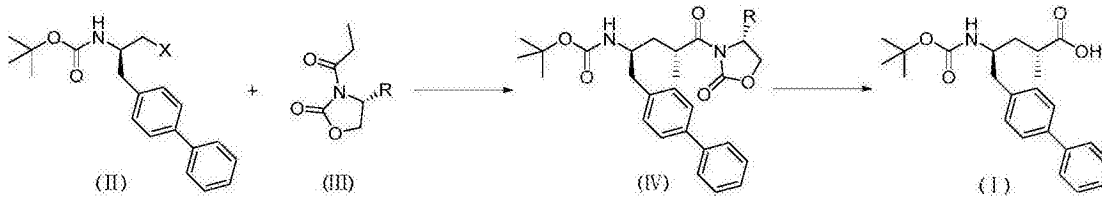
本发明的另一目的是提供一种新的化合物,结构如式(II)所示:



本发明的新路线

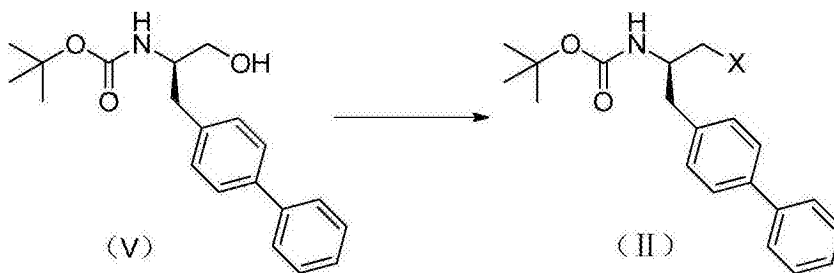
中,由于使用式(II)化合物和式(III)所示的化合物反应制备获得新的式(IV)所示化合物,选择性非常好,反应过程中生成的非对映异构体的量很少,这些极少量非对映异构体也只需经过简单的后处理即可除去。

1. 式(I)所示AHU-377中间体的制备方法,将式(II)化合物与式(III)所示的化合物通过取代反应和水解反应两步制备,其中所述取代反应在四氯化钛和三级胺的参与下进行,所述的水解反应是在双氧水和水合氢氧化锂的存在下进行



其中,R是苯基、苄基或异丙基,X是离去基团。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述式(II)所示化合物由化合物(V)与卤代试剂或取代的磺酰氯反应得到:



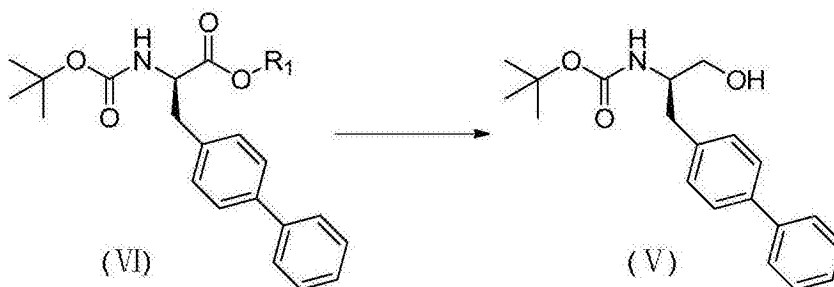
其中,

所述的卤代试剂选自碘、溴、碱金属碘化物、碱金属溴化物、N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、N-氯代丁二酰亚胺(NCS)中的一种;

所述取代的磺酰氯是甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述反应过程中,卤代试剂或取代的磺酰氯的用量为式(V)所示化合物的过量;所述反应在10℃~35℃下进行。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于:所述化合物(V)为化合物(VI)经还原得到



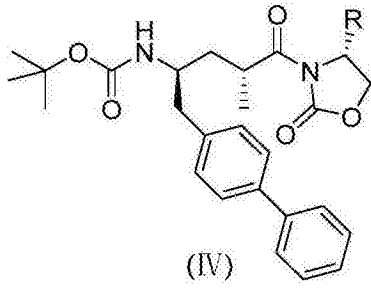
其中,R₁是烷基,

所述还原反应为碱金属硼氢化物还原或催化氢化还原;

所述还原反应在醇类溶剂或醚类溶剂中常温下进行。

5. 根据权利要求1或2或3所述的方法,其特征在于:所述的离去基团是溴或碘。

6. 一种式(IV)所示化合物



其中,R是苯基、苄基或异丙基。

AHU-377中间体的制备方法及其中间体和中间体的制备方法

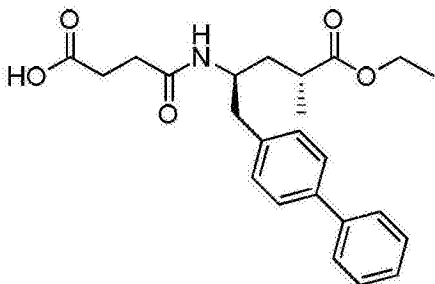
技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学合成领域,具体涉及一种AHU-377中间体的制备方法及其中间体和中间体的制备方法。

背景技术

[0002] LCZ696是由诺华研发的一种双效血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,于2015年7月7日获FDA批准,开发用于射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者的治疗。LCZ696是AHU-377和诺华的高血压药物代文(Diovan,通用名:缬沙坦)的复合物,具有独特的作用模式,被认为能够减少衰竭心脏的应变,其中AHU-377可阻断威胁负责降低血压的2种多肽的作用机制,Diovan则可改善血管舒张,刺激身体排泄钠和水。

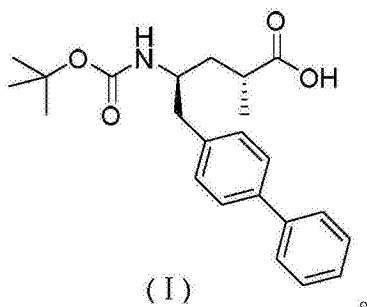
[0003] AHU-377是一种前体药物,其化学名称为:4-(((2S,4R)-1-([1,1'-二苯基]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代-2-戊基)-氨基)-4-氧代丁酸,具体结构式如下:



[0004]

AHU-377

[0005] 在AHU-377的合成过程中,式(I)所示的化合物是一个重要的中间体,具体结构如下:



[0006]

(I)

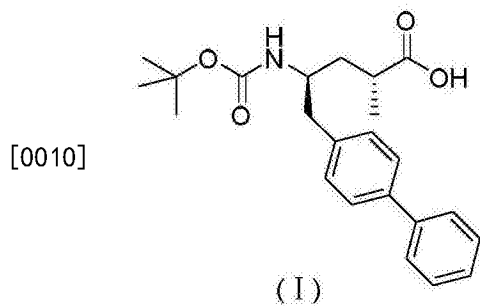
[0007] 专利US5217996中公开了N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-(2R)-甲基丁酸乙酯(即AHU-377)的制备。在所述化合物的制备中,N-叔丁氧基羰基-(4R)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2-甲基-2-烯基-丁酸乙酯在钨碳存在下被氢化得到式(I)所示化合物。所述方法的一个主要缺点是该氢化步骤不是非常具有选择性,目标产物与其非对映异构体的比例为80:20,且该非对映异构体不易除去,导致收率和纯度的降低。

发明内容

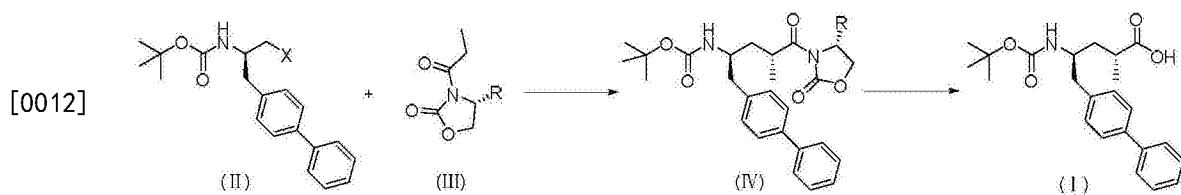
[0008] 为解决上述问题,本发明提供一种选择性好,收率高,易提纯的式(I)所示AHU-377

中间体的制备方法。

[0009] 本发明的一个目的是提供一种式(I)所示AHU-377中间体的制备方法，



[0011] 所述的方法包括将式(II)化合物与式(III)所示的化合物通过取代反应后再经过水解制备式(I)所示的AHU-377的中间体，所述的水解反应是在双氧水和水合氢氧化锂的存在下进行：



[0013] 其中,R是苯基、苄基或异丙基,优选苄基；

[0014] X是离去基团,优选是卤素或取代的磺酰基,更优选卤素；其中,所述的卤素优选溴或碘。所述的取代磺酰基包括但不限于：甲磺酰基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基或三氟甲基磺酰基；优选甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

[0015] 所述取代反应可以在四氯化钛和三级胺的参与下,反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ 时进行；或者在二异丙基胺基锂(LDA)、六甲基二硅基氨基锂(HMDSL_i)等强碱存在下,反应温度为 $-70^{\circ}\text{C}\sim -50^{\circ}\text{C}$ 时进行；所述取代反应优选在四氯化钛和三级胺的参与下,反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 时进行；

[0016] 所述四氯化钛和三级胺优选等比例投入反应；四氯化钛与式(II)化合物的摩尔当量比优选为1.1:1。

[0017] 所述取代反应中使用的三级胺优选为二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺(TEA),更优选为二异丙基乙胺；

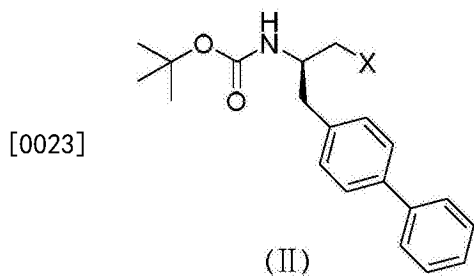
[0018] 所述取代反应在有机溶剂中进行,优选在四氢呋喃或卤代烃类溶剂中进行,更优选在四氢呋喃或二氯甲烷中进行；

[0019] 所述水解反应中双氧水优选质量百分比为30%的双氧水；

[0020] 所述水解反应是在 $15^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下进行；

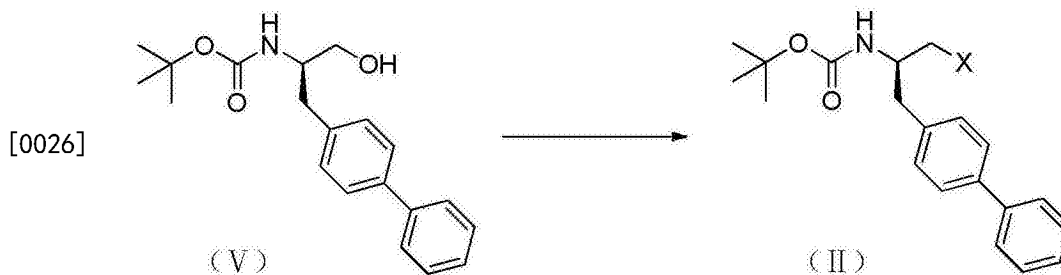
[0021] 所述式(II)化合物和式(III)所示的化合物的摩尔当量比为1.0:1.0~1.0:1.5,优选1.0:1.1。

[0022] 本发明的另一目的是提供一种新的化合物,结构如式(II)所示：



[0024] 其中,X是离去基团,为卤素或取代的磺酰基,优选卤素;所述的取代磺酰基包括但不限于:甲磺酰基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、三氟甲基磺酰基,优选甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

[0025] 本发明的另一目的是提供一种式(II)所示化合物的制备方法,化合物(II)由化合物(V)与卤代试剂或取代的磺酰氯反应得到:



[0027] 其中,X是离去基团,为卤素或取代的磺酰基,优选卤素。所述的取代磺酰基包括但不限于:甲磺酰基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基或三氟甲基磺酰基;优选甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

[0028] 所述的卤代试剂选自碘、溴、碱金属碘化物、碱金属溴化物、N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、N-氯代丁二酰亚胺(NCS)等常用卤代试剂中的一种;优选选自碘化钠、碘、溴化锂、N-溴代丁二酰亚胺中的一种;

[0029] 所述取代的磺酰氯优选是甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯;更优选是甲磺酰氯;

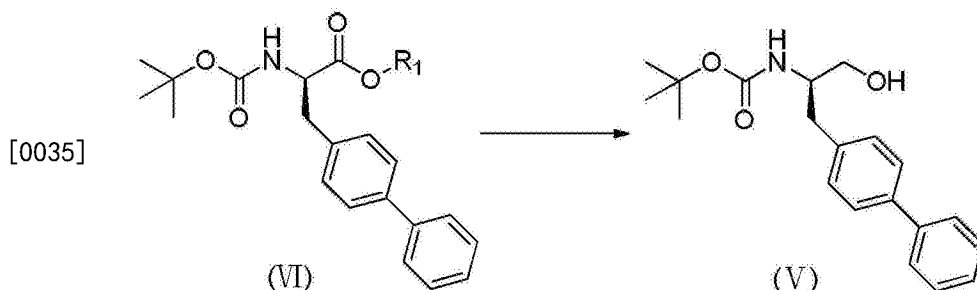
[0030] 所述反应过程中,卤代试剂或取代的磺酰氯的用量为式(V)所示化合物的过量;所述反应在10℃~35℃下进行,优选反应温度为20℃~25℃;

[0031] 所述反应使用的溶剂可以选自卤代烃类溶剂、酯类溶剂、四氢呋喃、乙腈、丙酮等常用溶剂中的一种;所述溶剂优选为二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、丙酮

[0032] 当X是卤素时,所述反应在三苯基膦的参与下进行,根据本领域常规技术手段,所述三苯基膦的用量为式(V)所示化合物的过量;

[0033] 当X是取代的磺酰基时,所述反应在磺酰氯和碱的存在下进行;所述碱优选有机碱,更优选三乙胺。

[0034] 进一步的,上述式(II)所示化合物的制备方法还包括化合物(V)的制备,化合物(VI)经还原得到化合物(V)



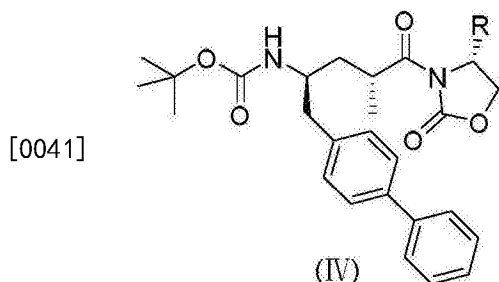
[0036] 其中, R_1 是烷基; 优选的, R_1 是C1-C6的烷基; 更优选的, R_1 是甲基、乙基;

[0037] 所述还原反应为碱金属硼氢化物还原或催化氢化还原等常规技术手段, 所述还原优选为碱金属硼氢化物还原, 更优选为硼氢化钠或硼氢化锂还原;

[0038] 所述还原反应在醇类溶剂、醚类溶剂等常用有机溶剂中常温下进行, 所述有机溶剂优选醇类溶剂, 所述有机溶剂更优选为甲醇、乙醇或异丙醇。

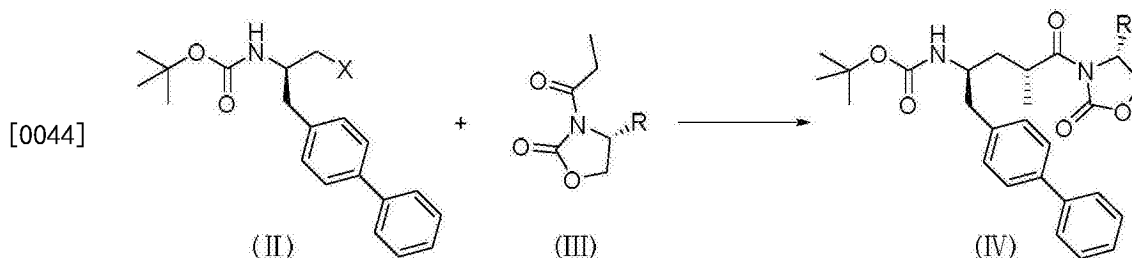
[0039] 所述化合物(VI)的制备还可以参考文献US5217996。

[0040] 本发明的另一目的是提供一种新的化合物, 该化合物是制备化合物(I)所需的关键中间体, 结构如式(IV)所示:



[0042] 其中, R 是苯基、苄基或异丙基, 优选苄基。

[0043] 本发明的另一目的是提供一种式(IV)所示化合物的制备方法, 包括如下步骤: 所述式(IV)化合物由式(II)化合物与式(III)所示的化合物进行取代反应,



[0045] 其中, R 是苯基、苄基或异丙基, 优选苄基; X 是离去基团, 优选是卤素或取代的磺酰基, 更优选卤素;

[0046] 所述的卤素优选溴或碘; 所述的取代磺酰基包括但不限于: 甲磺酰基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、三氟甲基磺酰基, 优选甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

[0047] 所述取代反应优选在四氯化钛和三级胺的参与下、反应温度为 -20°C ~ 10°C 时进行, 或者在二异丙基胺基锂(LDA)、六甲基二硅基氨基锂(HMDSL_i)等强碱存在下、反应温度为 -70°C ~ -50°C 时进行; 所述取代反应更优选在四氯化钛和三级胺的参与下、反应温度为 -20°C ~ 0°C 时进行;

[0048] 所述四氯化钛和三级胺优选等比例投入反应; 四氯化钛与式(II)化合物的摩尔当

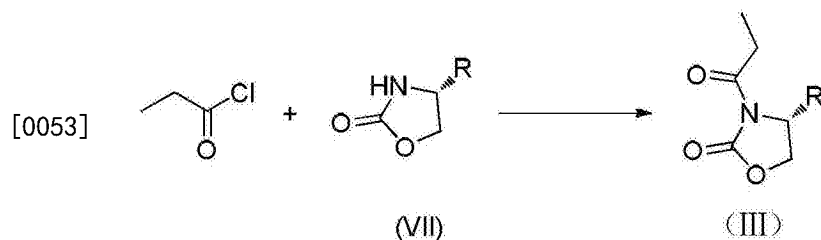
量比优选为1.1:1。

[0049] 所述取代反应中使用的三级胺优选为二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺 (TEA), 更优选为二异丙基乙胺;

[0050] 所述取代反应在有机溶剂中进行, 优选在四氢呋喃或卤代烃类溶剂中进行, 更优选在四氢呋喃或二氯甲烷中进行;

[0051] 所述式 (II) 化合物和式 (III) 所示化合物的摩尔当量比为1.0:1.0~1.0:1.5, 优选1.0:1.1。

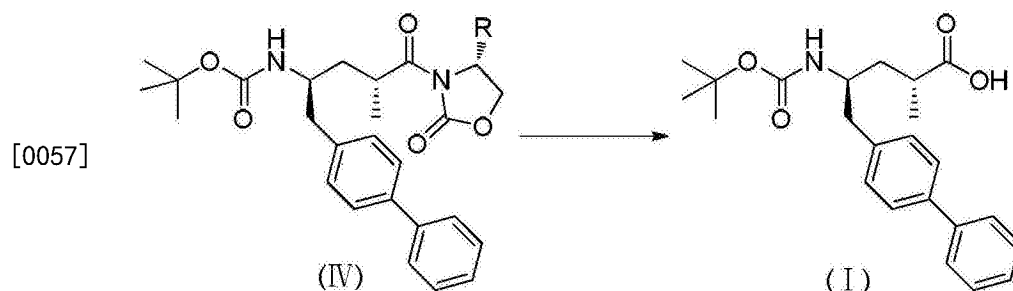
[0052] 本发明中, 所述式 (III) 化合物可由下述方法制备, 化合物 (III) 由丙酰氯与式 (VII) 所示的化合物进行酰胺化反应得到:



[0054] 所述酰胺化反应在有机碱的存在下, 反应温度为 -5°C ~ 5°C 下进行, 所述有机碱优选三乙胺或吡啶。

[0055] 或者, 所述式 (III) 化合物还可以市售获得。

[0056] 更进一步的, 上述式 (IV) 化合物可用于制备式 (I) 化合物, 包括将式 (IV) 化合物在双氧水和水合氢氧化锂的存在下进行水解反应得到式 (I) 化合物, 具体反应式如下:



[0058] 其中, R是苯基、苄基或异丙基, 优选苄基。

[0059] 所述水解反应中双氧水优选质量百分比为30%的双氧水;

[0060] 所述水解反应是在 15°C ~ 30°C 下进行;

[0061] 申请人在研究过程中发现, 本发明的新路线中, 由于使用式 (II) 化合物和式 (III) 所示的化合物反应制备获得新的式 (IV) 所示化合物, 选择性非常好, 反应过程中生成的非对映异构体的量很少, 这些极少量非对映异构体也只需经过简单的后处理即可除去。尤其是当R为苄基取代, X为卤素时, 反应甚至没有非对映异构体生成, 产物手性纯度高达100%, 而且反应收率都能达到95%以上。极大程度上解决了现有技术中反应选择性不好, 非对映异构体难以除去的问题。

[0062] 研究发现, 新的路线制备式 (I) 中间体时, 化合物 (IV) 在双氧水和水合氢氧化锂存在下进行水解反应时, 也不会造成化合物 (IV) 的构型翻转, 整条路线由于引入新的化合物 (IV), 很好的控制了重要中间体式 (I) 所示化合物的构型, 克服了现有技术缺陷。

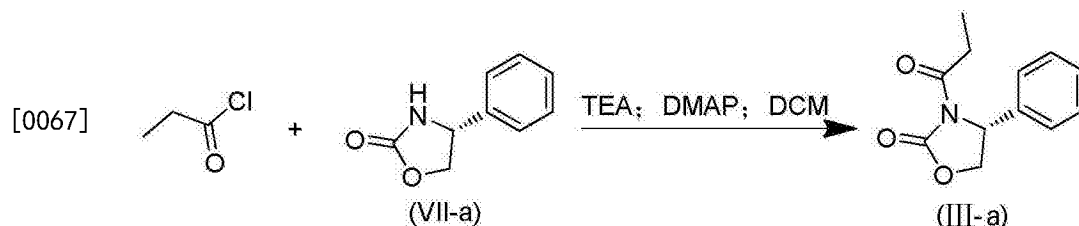
具体实施例

[0063] 下面结合实施例对本发明作进一步的描述,但本发明的保护内容不仅限于这些实施例。

[0064] 下列实施例中所用方法如无特别说明,均为常规方法。以下实施例中所需要的材料或试剂,如无特殊说明均为市场购得。

[0065] 实施例1

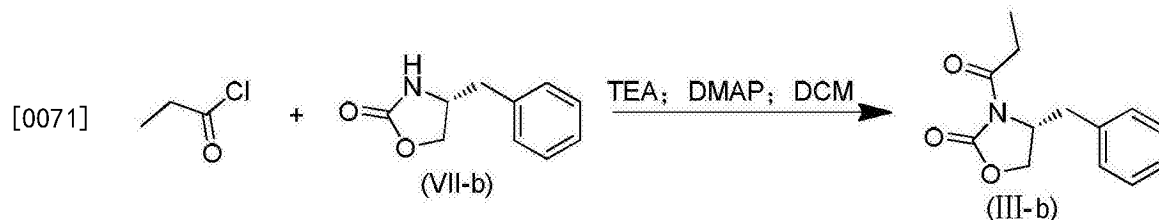
[0066] 化合物(III-a)的合成



[0068] 将(R)-4-苄基-2-唑烷酮(16.3g,1当量)溶解于180ml二氯甲烷中,0℃冰浴搅拌下加入三乙胺(15.2g,1.5当量),4-二甲氨基吡啶(DMAP)(366mg,0.03当量),随后逐滴加入丙酰氯(9.2g,1当量),维持0℃搅拌1小时,加入二氯甲烷稀释,水洗,饱和碳酸氢钠洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(III-a)(20.1g,收率92%)。

[0069] 实施例2

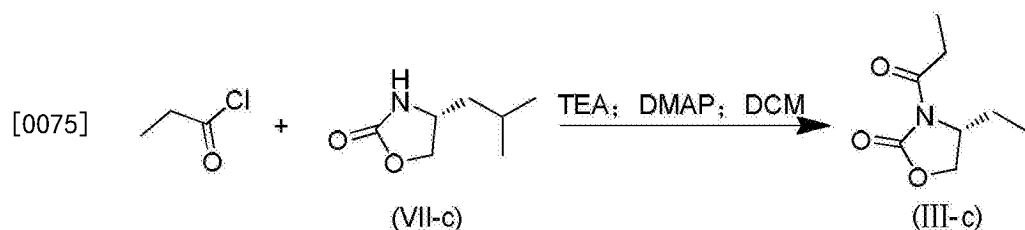
[0070] 化合物(III-b)的合成



[0072] 将(R)-4-苄基-2-唑烷酮(20g,1当量)溶解于200ml二氯甲烷中,0℃冰浴搅拌下加入三乙胺(17.1g,1.5当量),4-二甲氨基吡啶(414mg,0.03当量),随后逐滴加入丙酰氯(10.4g,1当量),维持0℃搅拌1小时,加入二氯甲烷稀释,水洗,饱和碳酸氢钠洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(III-b)(24.3g,收率93%)。

[0073] 实施例3

[0074] 化合物(III-c)的合成

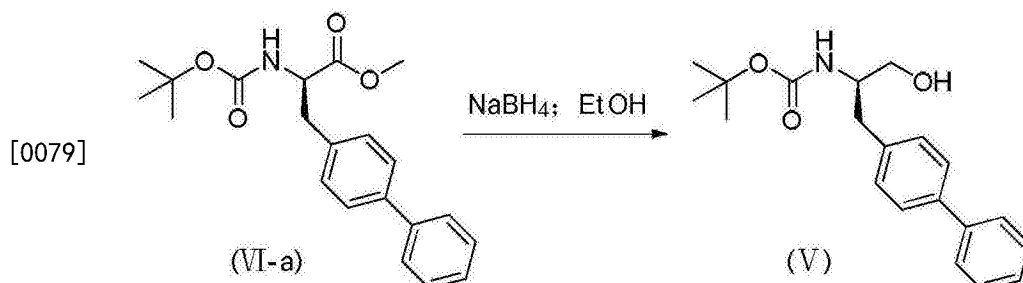


[0076] 将(R)-4-异丙基-2-唑烷酮(14.3g,1当量)溶解于150ml二氯甲烷中,0℃冰浴搅拌

下加入三乙胺 (15.2g, 1.5当量), 4-二甲氨基吡啶 (366mg, 0.03当量), 随后逐滴加入丙酰氯 (9.2g, 1当量), 维持0℃搅拌1小时, 加入二氯甲烷稀释, 水洗, 饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 得到粗品。粗品经过柱层析纯化, 得到目标化合物 (III-c) (18.3g, 收率92%)。

[0077] 实施例4

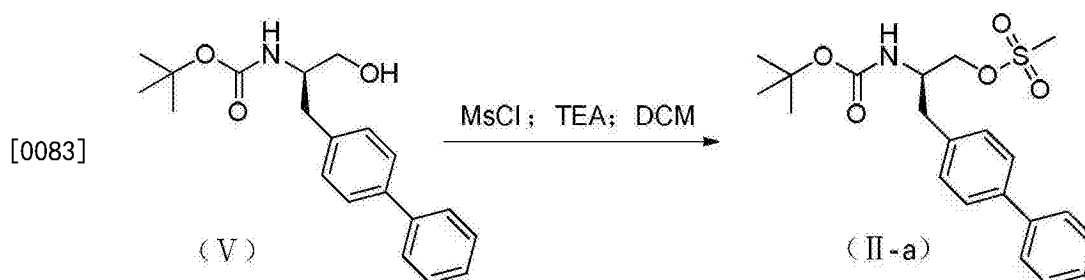
[0078] 化合物(V)的合成



[0080] 将化合物 (VI-a) (100g, 1当量) 溶于300ml乙醇中, 0℃搅拌下, 分批次加入硼氢化钠 (12.8g, 1.2当量), 加毕后移至20-25℃搅拌2.5小时。用2N的盐酸调节PH值至酸性, 随后用乙酸乙酯/水萃取, 得到的有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 得到粗品。粗品经过柱层析纯化, 得到目标化合物 (V) (81g, 收率88%)。

[0081] 实施例5

[0082] 化合物 (II-a) 的合成

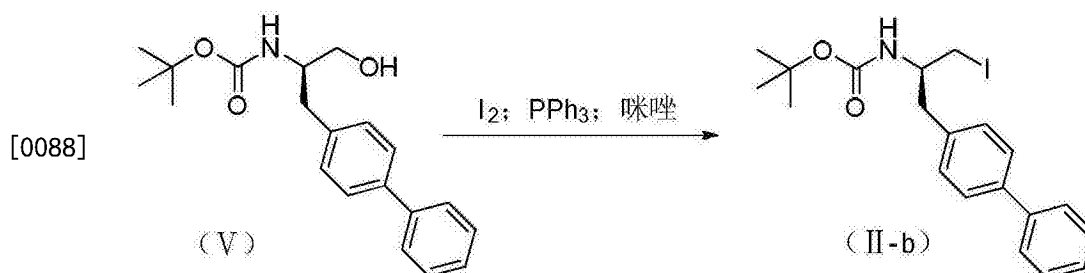


[0084] 将化合物 (V) (50g, 1当量) 溶于150ml二氯甲烷中, 加入三乙胺 (17g, 1.1当量), 0℃搅拌下, 逐滴加入甲基磺酰氯 (19.2g, 1.1当量) 滴毕后移至20-25℃搅拌3小时。体系加水稀释, 盐酸酸化后二氯甲烷萃取, 得到的有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 得到粗品。粗品经过柱层析纯化, 得到目标化合物 (II-a) (56.9g, 收率92%)。

[0085] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 7.65 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=7.4$, 1H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (dd, $J=10.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=10.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.92 (dd, $J=13.7, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=13.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 1.33 (s, 9H).

[0086] 实施例6

[0087] 化合物 (II-b) 的合成

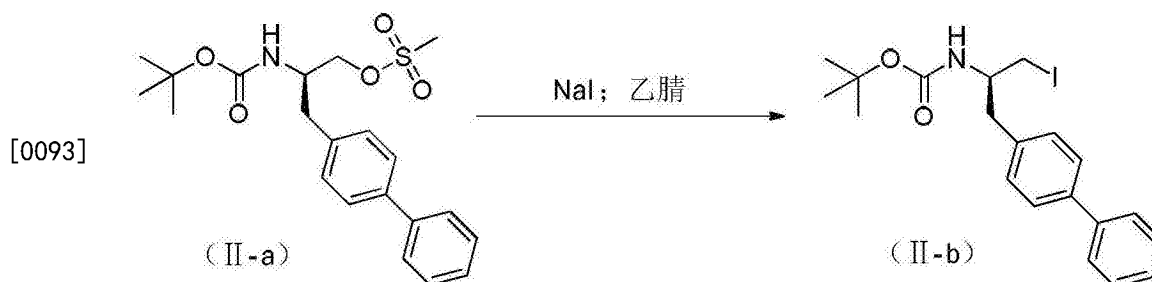


[0089] 将三苯基膦(56g,1.4当量),咪唑(18.7g,1.8当量)加入二氯甲烷中,0℃搅拌下,逐滴加入碘(58g,1.5当量)的二氯甲烷溶液,滴毕后维持0℃搅拌30min。逐滴加入化合物(V)(50g,1当量)的二氯甲烷溶液,滴毕后移至20-25℃搅拌6小时。向反应体系中加入90ml的1N亚硫酸钠溶液,搅拌0.5小时,随后用二氯甲烷萃取,得到的有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(II-b)(59g,收率90%)。

[0090] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.35 (dd, $J=9.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.24 (dd, $J=9.9, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=13.5, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=13.5, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.34 (s, 9H) .

[0091] 实施例7

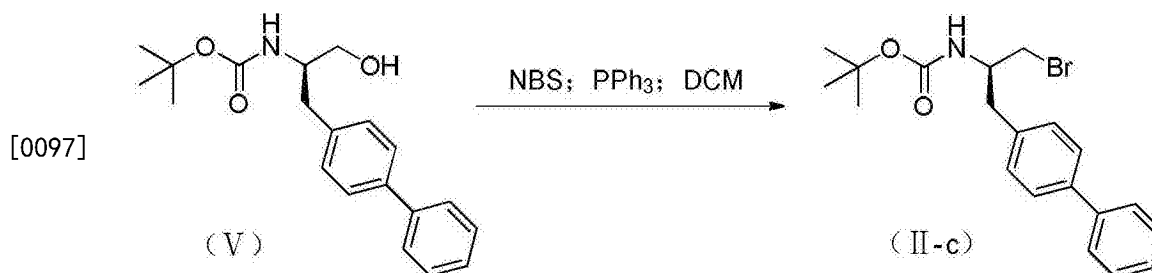
[0092] 化合物(II-b)的合成



[0094] 取化合物(II-a)(40g,1当量)加入100ml乙腈溶解,并向该溶液中加入碘化钠(55g,3当量),加毕后体系于30℃搅拌3小时。减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯/水萃取,得到的有机相用饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(II-b)(35g,收率82%)。

[0095] 实施例8

[0096] 化合物(II-c)的合成



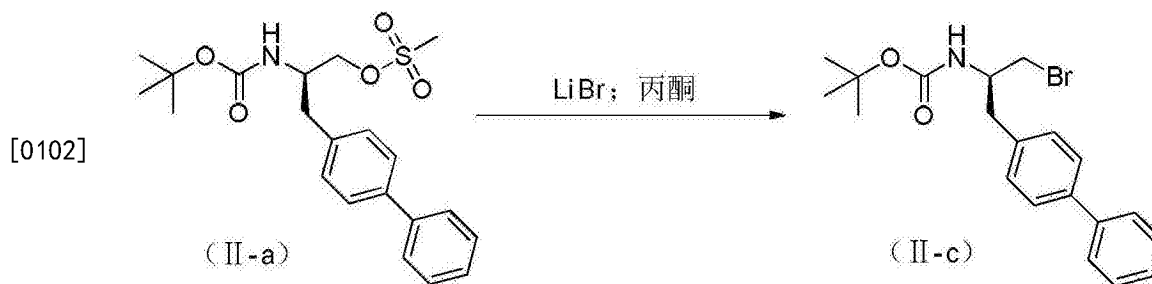
[0098] 将化合物(V)(50g,1当量)溶解于150ml二氯甲烷中,0℃冰浴搅拌下加入三苯基膦(56g,1.4当量),维持0℃搅拌30min,分批次加入NBS(37g,1.36当量),加毕后移至20-25

℃搅拌2小时。向反应体系中加入二氯甲烷稀释,随后加入大量水洗,得到的有机相经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品用乙酸乙酯打浆纯化,得到目标化合物(II-c)(57.6g,收率97%)。

[0099] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.4$, 1H), 7.32 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.58 (dd, $J=9.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J=9.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.91 (dd, $J=13.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=13.7, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.33 (s, 9H) .

[0100] 实施例9

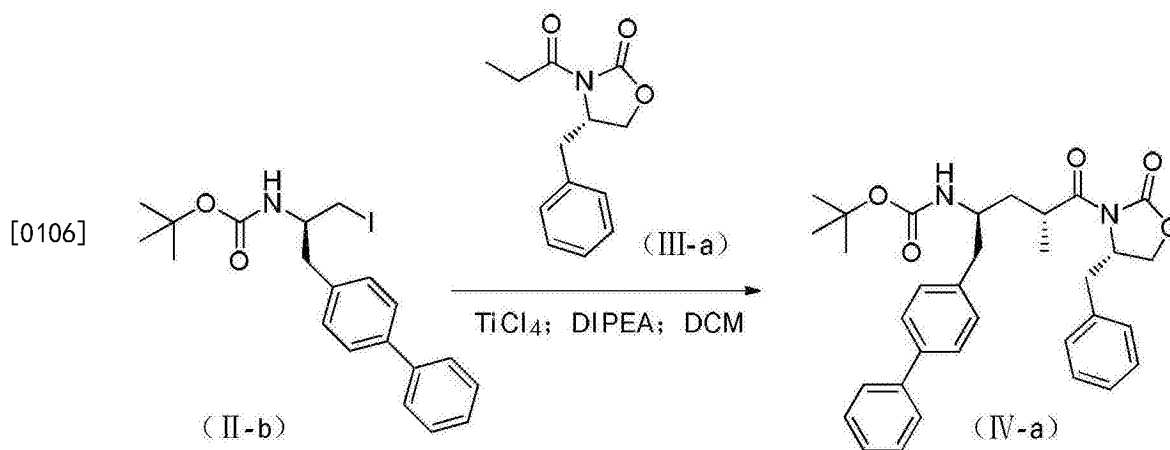
[0101] 化合物(II-c)的合成



[0103] 取化合物(II-a)(40g,1当量)加入98ml丙酮溶解,并向该溶液中加入溴化锂(26g,3当量),加毕后体系于30℃搅拌3小时。减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯/水萃取,得到的有机相用饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(II-c)(31g,收率80%)。

[0104] 实施例10

[0105] 化合物(IV-a)的合成

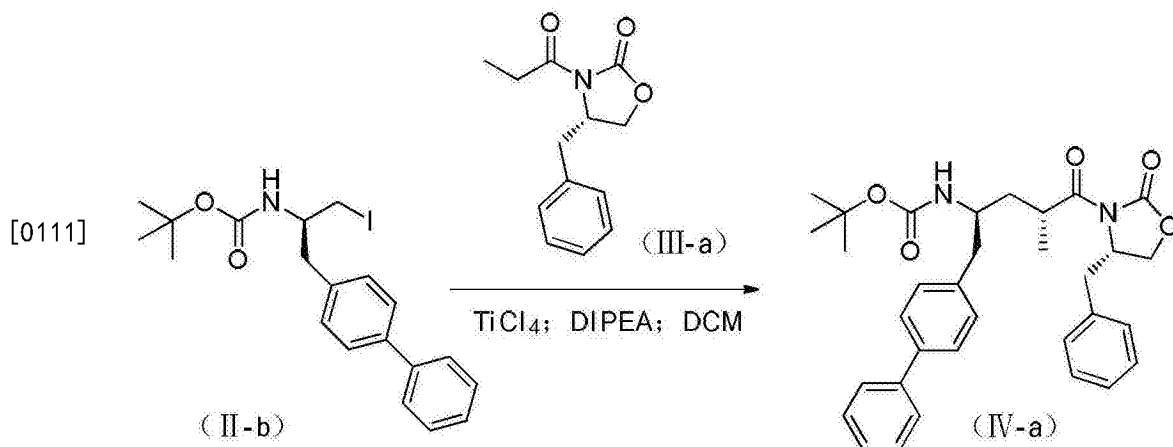


[0107] 取(S)-4-苄基-3-丙酰基恶唑烷酮(16.5g,1.1当量)溶解于40ml二氯甲烷中,冷却至0℃下,逐滴加入四氯化钛(14g,1.1当量)的二氯甲烷溶液,滴毕后维持0℃以下搅拌10min。逐滴加入二异丙基乙胺(9.7g,1.1当量),滴毕后维持0℃以下搅拌30min。将化合物(II-b)(30g,1当量)溶解于二氯甲烷中,逐滴加至反应体系中,滴毕后移至20-25℃搅拌10小时。向反应体系中加入饱和氯化铵的水溶液,用二氯甲烷萃取,得到的有机相分别用水和饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(IV-a)(33.9g,收率91%)。HPLC检测,无非对映异构体检出,即手性纯度100%。

[0108] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7.65 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=7.4$, 1H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 4.86-4.71 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=22.7, 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=22.6, 15.9\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=13.7, 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.76 (dd, $J=13.7, 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.56 (dd, $J=13.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 1.51 (dd, $J=13.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.12 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 3H).

[0109] 实施例11

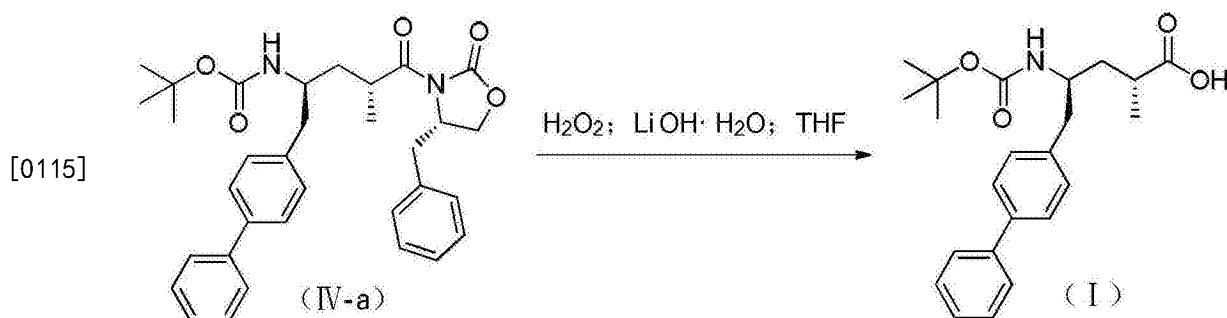
[0110] 化合物(IV-a)的合成



[0112] 取(S)-4-苄基-3-丙酰基恶唑烷酮(22.5g, 1.5当量)溶解于55ml二氯甲烷中,冷却至0℃下,逐滴加入四氯化钛(14g, 1.1当量)的二氯甲烷溶液,滴毕后维持0℃以下搅拌10min。逐滴加入(9.7g, 1.1当量)二异丙基乙胺,滴毕后维持0℃以下搅拌30min。将化合物(II-b)(30g, 1当量)溶解于二氯甲烷中,逐滴加至反应体系中,滴毕后移至20-25℃搅拌10小时。向反应体系中加入饱和氯化铵的水溶液,用二氯甲烷萃取,得到的有机相分别用水和饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品经过柱层析纯化,得到目标化合物(IV-a)(32.4g, 收率87%)。HPLC检测,无非对映异构体检出,即手性纯度100%。

[0113] 实施例12

[0114] 化合物(I)的合成

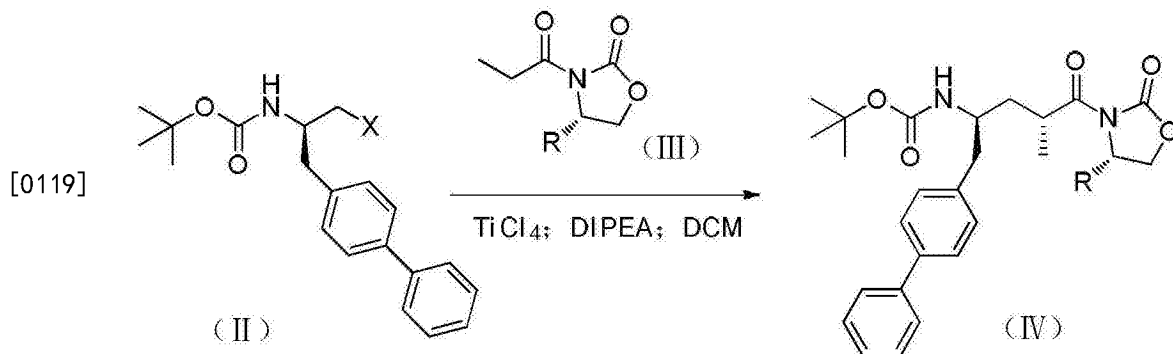


[0116] 将化合物(IV-a)(30g, 1当量)溶解于77ml四氢呋喃中,冷却至0℃,搅拌下加入30%的双氧水(25g, 4当量),加完后搅拌30min。维持该温度逐滴加入水合氢氧化锂(4.6g, 2当量),滴毕后移至20-25℃搅拌3小时。停止搅拌后除去水相,有机相用饱和亚硫酸氢钠溶液除去多余的过氧化物,再除去水相,有机相减压蒸发除去溶剂,得到粗品。粗品加水,用氢氧化钠溶液调节PH值至12-13,水相用叔丁基甲醚洗涤3次,随后用浓盐酸调节pH值至3-4,

乙酸乙酯萃取产物,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,母液减压蒸发除去溶剂,得到目标化合物(I) (18.9g,收率90%,手性纯度100%)。

[0117] 实施例13

[0118] 按照实施例10的方法制备化合物(IV),不同的底物按同样的用量比例投料获得产物的收率及手性纯度如下表所示:



[0120]

X	R	收率	手性纯度
碘	苯基	90%	99.1%
	异丙基	88%	95.3%
溴	苯基	89%	98.7%
	苄基	91%	100%
	异丙基	89%	96.0%
甲磺酰基	苯基	75%	98.1%
	苄基	78%	99.3%
	异丙基	76%	95.1%
对甲苯磺酰基	苯基	69%	97.5%
	苄基	70%	99.2%
	异丙基	68%	94.9%