



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1990458 B

(45) 授权公告日 2010.08.11

(21) 申请号 200510112040.6

(22) 申请日 2005.12.27

(73) 专利权人 上海药明康德新药开发有限公司
地址 200131 上海市浦东新区外高桥保税区
富特中路 288 号 1 号楼

(72) 发明人 尹云星 胡志刚 施一峰 马汝建
唐苏翰 陈曙辉 李革

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

代理人 张劲风

(51) Int. Cl.

C07C 227/12 (2006.01)

C07C 229/20 (2006.01)

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 219/04 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/021487 A1, 2005.03.10, 说明书第
36 页.

Jason Lamar, et al.. Phe*-Ala-
based pentapeptide mimetics are BACE
inhibitors: P2 and P3 SAR. Biorg. Med. Chem.
Lett. 14 1. 2004, 14(1), 239-243.

藤井省造, 等. オキサゾールを経由する含
フッ素 DL-アラニン誘導体の合成. 名古屋工业
技术试验所报告 35 3. 1986, 35(3), 108-116.

Dirk Winkler, Klaus Burger.
Synthesis of enantiomerically pure D-
and L-arentomycin and its difluoro
analogues from aspartic acid. Synthesis
12. 1996, (12), 1419-1421.

审查员 李亨

权利要求书 3 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应
酯的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种带有二氟甲基官能团的手性- α -氨基丁酸的制备方法, 特别涉及一种 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯的制备方法。主要解决原制备过程中试剂昂贵以及收率偏低的技术问题。本发明通过二氟乙酸酯控制性还原得到半缩醛, 半缩醛在有机酸催化下与叶立德磷盐反应得到二氟丁烯酸酯, 二氟丁烯酸酯在碱性条件下水解进一步制得二氟丁烯酸, 二氟丁烯酸通过催化加氢制得 4,4-二氟丁酸, 4,4-二氟丁酸通过 Evans 试剂 ((S)-4-R₂-1,3-氧氮-杂唑-二酮或 (R)-4-R₂-1,3-氧氮-杂唑-二酮) 的定位效应制得手性叠氮化合物, 该化合物通过氢化和氨基保护后再脱去定位基, 得到光学纯的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸, 4,4-二氟-2-氨基-丁酸再通过常规的衍生化反应可合成相应的酯。本发明提供一种有效合成 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯药物中间体的方法。

1. 光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法,其特征是,制备过程包括以下步骤:

a、将二氟乙酸酯还原得到半缩醛;

b、半缩醛在有机酸催化下与叶立德磷盐反应得到二氟丁烯酸酯;

c、二氟丁烯酸酯在碱性条件下水解得到二氟丁烯酸;

d、二氟丁烯酸通过催化加氢制得 4,4-二氟丁酸;

e、4,4-二氟丁酸氯化后与 Evans 试剂的锂盐反应,得到 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-R₂-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮或 (R)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-R₂-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮,所述的 Evans 试剂为 (S)-4-R₂-1,3-氧氮-杂唑-2-酮或 (R)-4-R₂-1,3-氧氮-杂唑-2-酮;

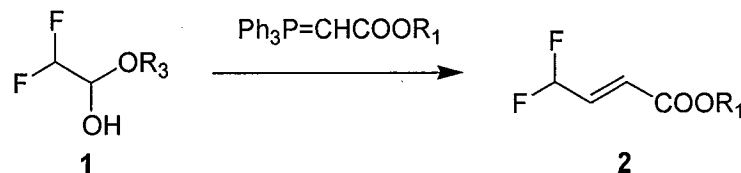
f、(S)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-R₂-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮或 (R)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-R₂-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮在碱性条件下进行立体选择性叠氮化反应,得到叠氮化合物;

g、叠氮化合物氢化及氨基保护,其中氨基保护基为 Boc;

h、在碱性条件下水解氧化脱去定位基,通过常规的脱叔丁氧羰基保护的方法得到光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸,光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸经过常规的酯化反应就可以得到光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸酯;

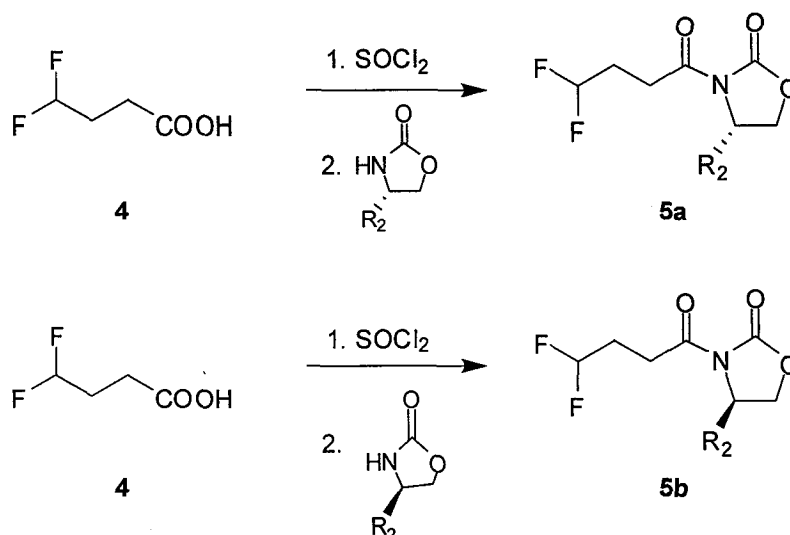
其中 R₂ 为苄基或异丙基。

2. 根据权利要求 1 所述的光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法,其特征是,b 步骤反应式为:



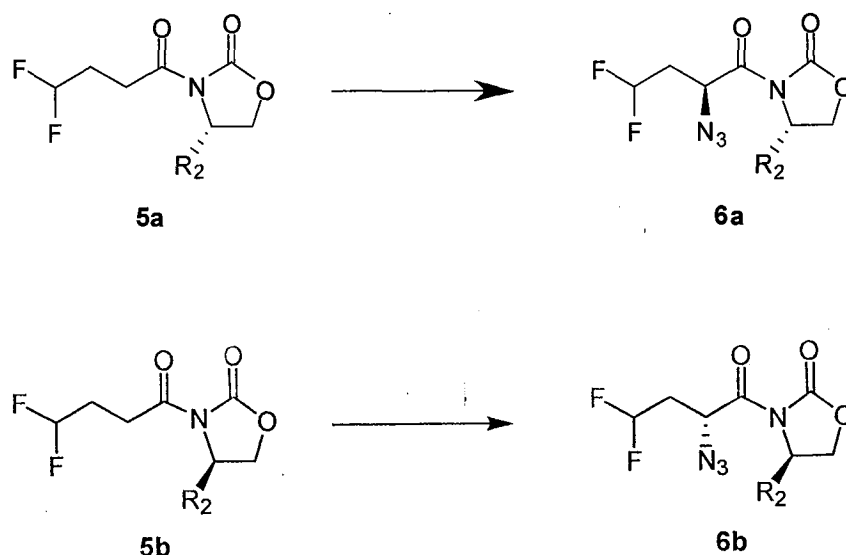
其中,R₁和R₃为C₁~C₃烷基,酸性催化剂采用有机酸,选自乙酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、邻甲基苯甲酸、对甲基苯甲酸、苯乙酸、邻甲基苯乙酸、对甲基苯乙酸、对甲苯磺酸中的一种,用量为反应底物重量的5~20%,反应溶剂为苯、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二氧六环中的一种,反应温度为25℃~120℃。

3. 根据权利要求 1 所述的光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法,其特征是,步骤 e 的反应式为:



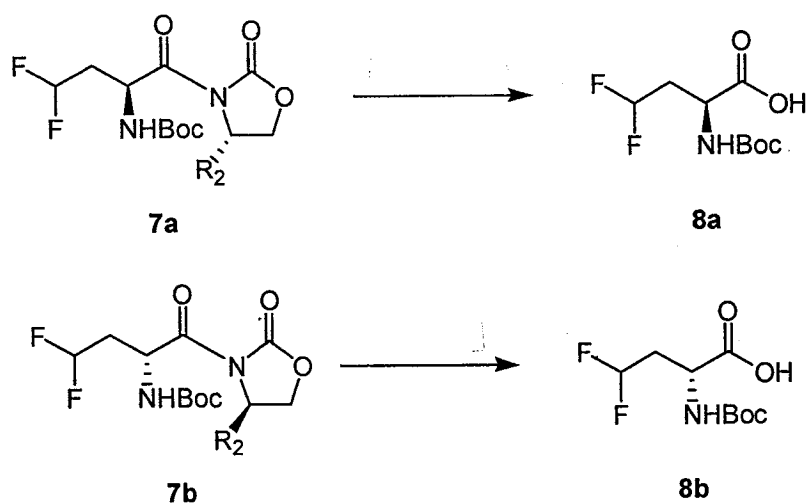
其中, Evans 试剂锂化试剂选自正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、苯锂中的一种;反应溶剂为二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃中的一种,反应温度为 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法,其特征是,步骤 f 反应式为:



其中,所述碱性条件的碱选自钠氢、叔丁醇钾、六甲基硅胺钾、六甲基硅胺钠、丁基锂中的一种,反应溶剂为二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃中的一种,反应温度为 -78°C 到 0°C ,叠氮试剂选自苯磺酰叠氮或均三异丙基苯磺酰叠氮。

5. 根据权利要求 1 所述的光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法,其特征是,步骤 h 的反应式为:



其中,所述碱性条件的碱性物质选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,溶剂为水、水和甲醇混合物、水和乙醇混合物、水和四氢呋喃混合物中的一种,氧化剂采用双氧水和过氧化叔丁醇中的一种,反应温度为 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

光学活性的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应酯的制备方法

技术领域：

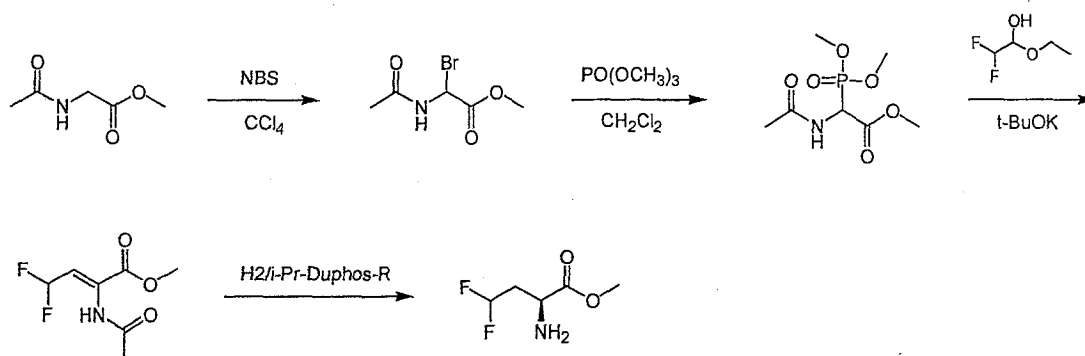
[0001] 本发明涉及一种带有二氟甲基官能团的手性- α -氨基丁酸的制备方法,特别涉及一种 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯的制备方法。

背景技术：

[0002] 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯是较为重要的药物中间体,但是目前为止并没有有效的合成方法来制备这一产品,文献中曾报道了两种制备方法,一种方法是用 N-乙酰基甘氨酸甲酯首先与 N-溴代丁二酰亚胺反应 (tetrahedron :Asymmetry ;EN ;2003 ;2919-2926), 尔后与亚磷酸三甲酯反应 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 11995 ;1603-1610), 再与 2,2-二氟乙基半缩乙醛反应 (Biorg. Chem. Lett. ;2004 ;239-244) 得到烯胺, 其在水性催化剂 *i*-Pr-Duphos-R 存在下氢化 (Biorg. Chem. Lett. ;2004 ;239-244) 得手性 4,4-二氟-2-氨基-丁酯衍生物。另一种方法是手性原料 2-苯氧羰氨基-3-碘-丙酸甲酯出发, 在锌铜合金, 二氯二三苯基磷钼存在下与二溴甲烷反应, 得到醛, 再以二乙氨基三氟化硫氟化, 再氢化得到手性 4,4-二氟-2-氨基-丁酯衍生物 (W02005/21487)。

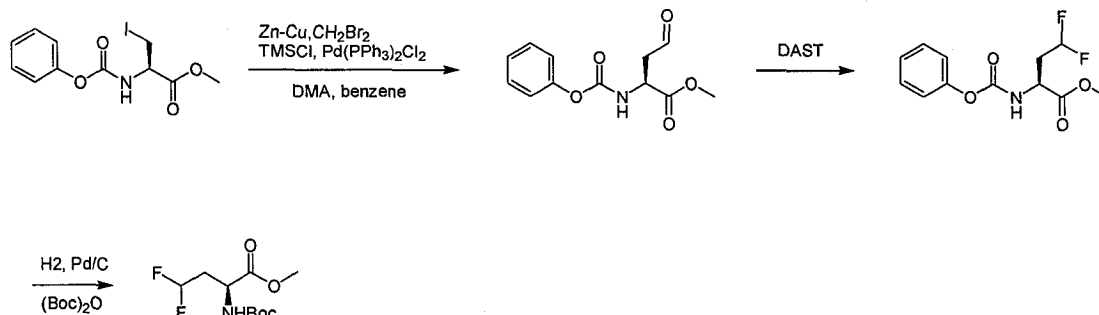
[0003] 文献合成路线 1：

[0004]



[0005] 文献合成路线 2：

[0006]



[0007] 在文献合成路线 1 中, 必须用到昂贵且难以制得的手性催化剂 *i*-Pr-Duphos-R, 无规模化制备价值。而文献合成路线 2 起始原料同样昂贵, 且生成醛的反应涉及到金属有机化合物, 条件苛刻, 反应重复性稳定性差, 产物复杂; 醛的氟化同样收率低, 产物极其复杂,

且难以纯化,不适合规模化制备。

发明内容:

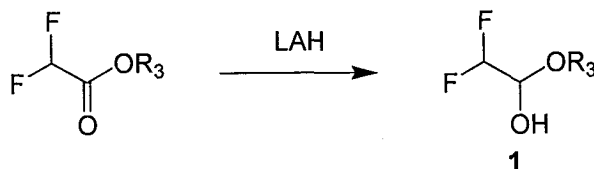
[0008] 本发明需要解决的技术问题是:在 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯制备过程中避免使用昂贵难以制备的试剂,提高收率、降低成本;提供一种制备 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯的方法。

[0009] 本发明的技术方案:

[0010] 本发明涉及的手性 4,4-二氟-2-氨基-丁酸及相应的酯合成工艺如下:

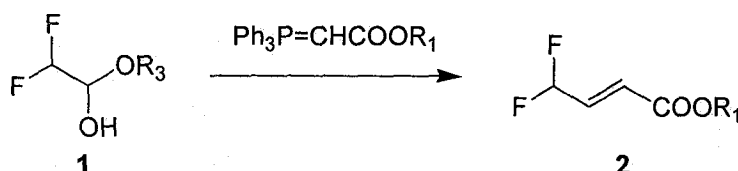
[0011] 本发明通过二氟乙酸酯控制性还原得到半缩醛,半缩醛在有机酸催化下与叶立德磷盐反应得到二氟丁烯酸酯,二氟丁烯酸酯在碱性条件下水解进一步制得二氟丁烯酸,二氟丁烯酸通过催化加氢制得 4,4-二氟丁酸,4,4-二氟丁酸通过 Evans 试剂 ((S)-4- R_2 -1,3-氧氮-杂唑-2-酮或 (R)-4- R_2 -1,3-氧氮-杂唑-2-酮) 的定位效应制得手性叠氮化合物,该化合物通过氢化和氨基保护后再脱去定位基,得到光学纯的 4,4-二氟-2-氨基-丁酸,4,4-二氟-2-氨基-丁酸再通过常规的衍生化反应可合成相应的酯。

[0012]



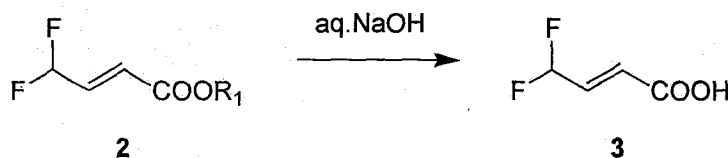
[0013] 1- R_3 -O-2,2-二氟乙醇 (1) 的制备参考 (J. Org. Chem. ;EN ;58 ;8 ;1993 ;2302-2312, J. Org. Chem. ;EN ;62 ;25 ;1997 ;8826-8833 等)。

[0014]



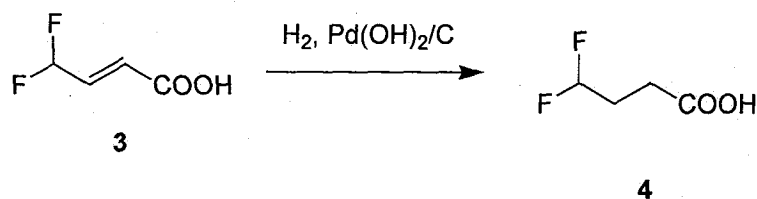
[0015] 4,4-二氟-2-丁烯酸酯 (2) 的制备反应我们采用有机酸催化,用量为反应底物的 5 ~ 20 % (W/W);反应溶剂选自苯、甲苯、四氢呋喃、二氧六环;反应温度为 25℃ ~ 120℃;取代的羰基甲烯基三苯磷的制备参考 (J. hem. Soc. Perkin Trans. 1 ;EN ;1985 ;1481-1486 ; J. Am. Chem. Soc. ;EN ;124 ;22 ;2002 ;6244-6245 等)。

[0016]



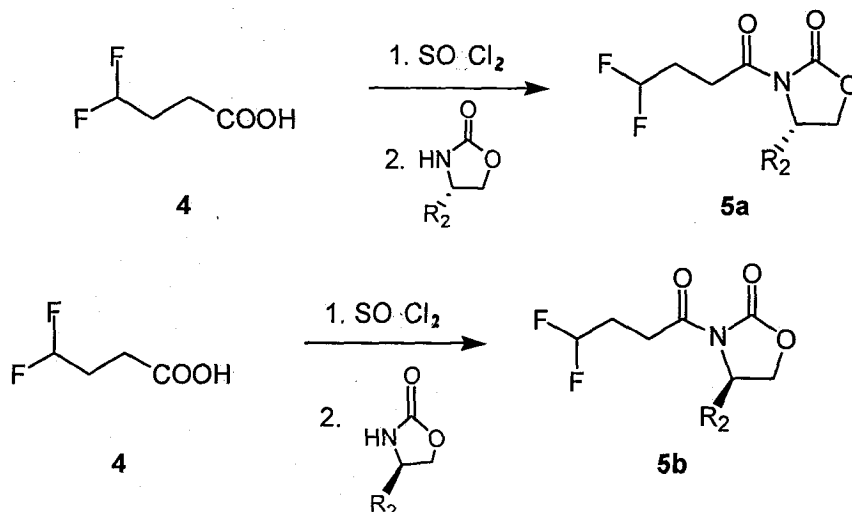
[0017] 4,4-二氟-2-丁烯酸酯 (2) 水解采用碱性物质选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾;溶剂选自水或水与四氢呋喃、甲醇、乙醇的混合物,比例为 1 : 1 ~ 1 : 2 (V/V);反应温度为 25℃ ~ 120℃。

[0018]



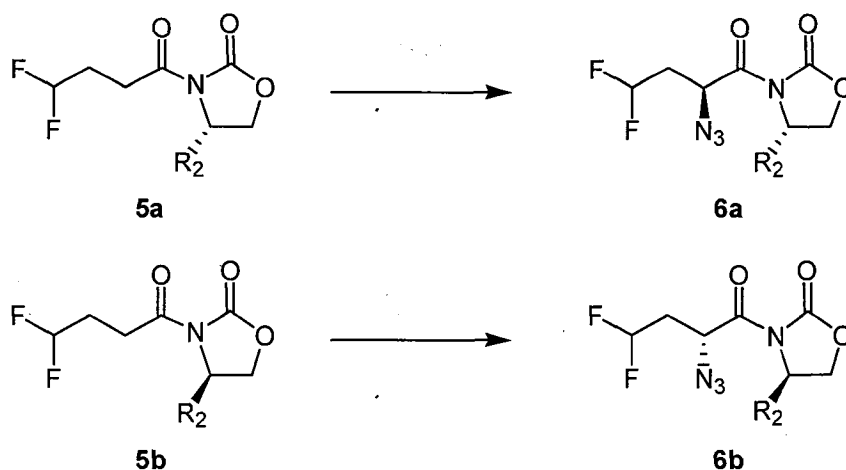
[0019] 4,4-二氟丁酸 (4) 的制备采用催化氢化, 催化剂选自雷尼镍、钯碳、氢氧化钯, 用量为反应底物的 1~10% (W/W); 反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯, 四氢呋喃中的一种或两种以上混合溶剂等; 反应压力为常压到 5 个大气压; 反应温度为 0℃~50℃。

[0020]



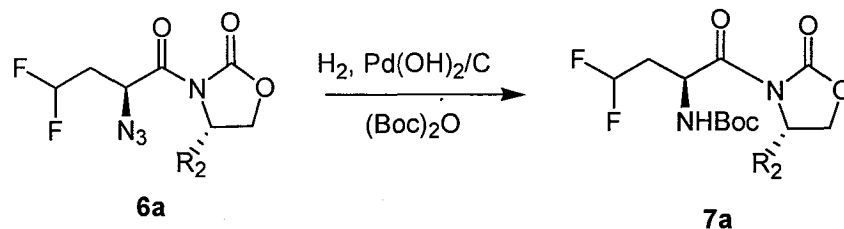
[0021] (S)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4- R_2 -1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (5a) 和 (R)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4- R_2 -1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (5b) 制备是将 4,4-二氟丁酸 (4) 氯化后与 Evans 试剂 (商品化试剂, 合成参考: Synth. commun.; EN; 21; 1; 1991; 1-9; Tetrahedron; EN; 50; 9; 1994; 2703-2714; J. Am. Chem. Soc.; EN; 125; 40; 2003; 12137-12142 等) 的锂盐反应得到, 其中 R_2 为苄基或异丙基。4,4-二氟丁酸 (4) 的氯化采用氯化亚砷或草酰氯为氯化试剂; 反应溶剂选自氯化亚砷、草酰氯、二氯甲烷、四氢呋喃等; 反应温度为 20℃~90℃; Evans 试剂的锂化采用正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、苯锂中的一种试剂; 反应溶剂选自二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃; 反应温度为 -78℃~0℃。

[0022]

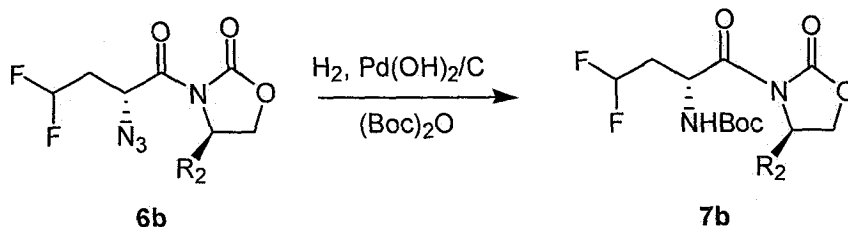


[0023] 3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (6a), 3-[(R)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (6b) 的制备所用的碱选自钠氢、叔丁醇钾、六甲基硅胺钾、六甲基硅胺钠、二异丙基胺锂 (LDA), 用量为底物的 50%~200% (mol/mol); 反应溶剂选自二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃; 反应温度为 -78℃~40℃; 叠氮试剂选自苯磺酰叠氮或均三异丙基叠氮。

[0024]

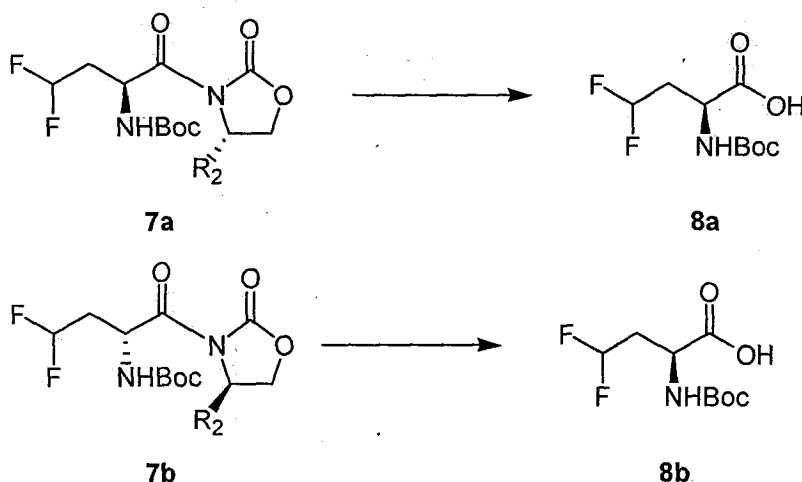


[0025]



[0026] 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (7a) 和 3-[(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (7b) 的制备采用催化氢化, 催化剂选自雷尼镍、钯碳或氢氧化钯, 用量为反应底物的 1~10% (W/W); 在反应体系中直接加入 (Boc)₂O, 使氢化和氨基保护一锅进行, 不仅缩短了反应时间, 而且使反应产物更纯粹; 反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯, 四氢呋喃中的一种或两种以上混合溶剂; 反应压力为常压到 5 个大气压; 反应温度为 0℃~50℃。

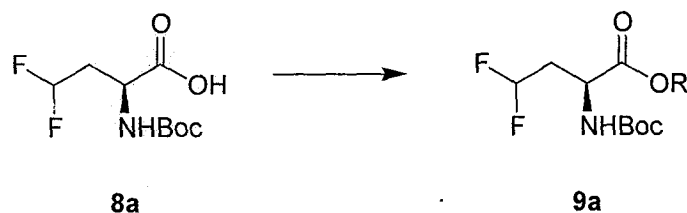
[0027]



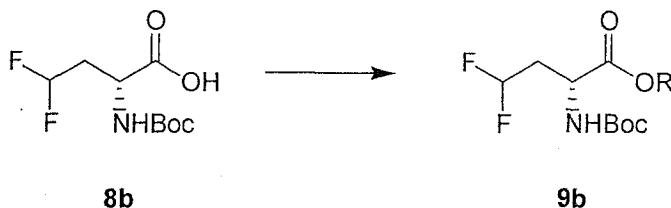
[0028] 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (7a) 和 3-[(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-R₂-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (7b) 的水解采用的碱性物质选自氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾; 氧化剂选自双氧水或过氧化叔丁醇; 溶剂为水或水与四氢呋喃、甲醇、乙醇的混合物, 比例为 1:1~

1 : 2 (V/V) ; 反应温度为 0℃ ~ 30℃。

[0029]



[0030]



[0031] (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸酯 (9a) 和 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸酯 (9b) 的制备采用有机酸催化, 有机酸选自对甲苯磺酸或浓硫酸, 用量为反应底物的 5 ~ 20% (W/W); 反应溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇; 或者以乙醚为溶剂, 加重氮甲烷、重氮乙烷的乙醚溶液。

[0032] 上述工艺中, R_1 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基, R 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基, R_2 为苄基或异丙基, R_3 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

[0033] 其中 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8a), (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8b) 和 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸酯 (9a) 和 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸酯 (9b) 通过常规的脱叔丁氧羰基 (Boc) 保护的方法 (酸性条件), 可以得到相应的氨基化合物。该系列的氨基化合物还可以通过常规的方法制备出其他氨基保护的系列化合物 (如 Cbz, 苄基, 乙酰基等)。

[0034] 本发明的有益效果: 本发明虽然反应步数较长, 但反应工艺选择合理, 采用了易得、工业化生产的原料-二氟乙酸乙酯等为起始原料, 不仅大大降低了合成成本, 保证了反应的重现性和稳定性, 并可大规模进行生产。

具体实施方式:

[0035] 实施例 1

[0036] 1、(S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸的合成

[0037] 第一步: 1-乙氧基-2,2-二氟乙醇的合成

[0038] 将二氟乙酸乙酯 (300mL, 3mol) 溶于无水四氢呋喃 (600mL), 氮气保护下冷却至 -78°C , 滴加 LAH (29g, 0.75mol) 的无水四氢呋喃 (800mL) 悬浊液。滴加完毕后继续在 -78°C 下搅拌 3h, 加入 98% 乙醇 (75mL)。然后使反应液自然升温至 25°C , 倒入冰水中, 搅拌下加入浓硫酸 (230mL)。以乙醚 (2000mL*4) 提取反应液, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压旋干 (保持水浴温度在 30°C 以下)。残余物减压蒸馏 (真空度 0.95MPa, $50\sim 65^{\circ}\text{C}$ 。) 得无色透明液体, 为 1-乙氧基-2,2-二氟乙醇 (150g, 1.79mol, 产率: 62.7%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.597 (t, $J = 108.8\text{Hz}$, 1H),

δ 5.12(s, 1H), δ 4.689(m, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), δ 3.891(m, $J = 30.4\text{Hz}$, 1H); δ 3.643(m, $J = 67.4\text{Hz}$, 1H); δ 1.234(t, $J = 25.2\text{Hz}$, 3H), Ms ($M^+ + 1$, 127).

[0039] 第二步: 4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯的合成

[0040] 将 1-乙氧基-2,2-二氟乙醇 (147g, 1.167mol)、乙氧基羰基甲烯基三苯膦 (487g, 1.400mol)、苯甲酸 (14.5g, 0.140mol) 和无水苯 (2.5L) 加热至 75℃, 回流过夜。减压蒸出溶剂, 向残余物加入乙醚 (500mL), 过滤, 滤层以乙醚 (200mL) 洗涤。合并滤液, 减压蒸出溶剂, 残余物减压蒸馏 (0.95Mpa), 收集 50℃ 以上馏分, 得无色透明液体, 为 4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯 (112g, 0.747mol, 收率: 64%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.675(m, $J = 60.8\text{Hz}$, 1H), δ 6.200(m, $J = 120\text{Hz}$, 1H), δ 4.209(m, $J = 28.0\text{Hz}$, 2H), δ 3.891(m, $J = 30.4\text{Hz}$, 1H); δ 3.643(m, $J = 67.4\text{Hz}$, 1H); δ 1.296(t, $J = 69.6\text{Hz}$, 1H), Ms ($M^+ + 1$, 151).

[0041] 第三步: 4,4-二氟-2-丁烯酸的合成

[0042] 将 4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯 (255g, 1.700mol) 加入到 10% 的氢氧化钠溶液 (1L) 中, 加热至 110℃, 回流 3h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 1) 反应完全。待反应液冷却至 25℃ 后先以乙醚提取 (500mL*2), 有机层弃去。水相以稀盐酸酸化至 pH 1~2, 乙酸乙酯 (500mL) 提取。重复酸化、提取操作 (500mL*2)。合并有机相, 饱和食盐水 (500mL) 洗涤后无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液减压旋干得红褐色油状物, 为 4,4-二氟-2-丁烯酸 (205g, 1.680mol, 收率: 97.6%), Ms ($M^+ + 1$, 151).

[0043] 第四步: 4,4-二氟丁酸的合成

[0044] 将 4,4-二氟-2-丁烯酸 (205g, 1.680mol) 溶于四氢呋喃 (1000mL), 加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20g), 30psi 氢气压力下 25℃ 搅拌过夜。滤出催化剂滤液减压旋干溶剂得灰白色油状物, 为 4,4-二氟丁酸 (202g, 1.629mol, 收率: 97%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.934(m, $J = 120\text{Hz}$, 1H), δ 2.562(m, $J = 14.8\text{Hz}$, 2H), δ 2.146(m, $J = 53.6\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 125).

[0045] 第五步: (R)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0046] 搅拌下向重蒸过的氯化亚砷 (350mL) 中加入 4,4-二氟丁酸 (124g, 1.000mol), 加热至 80℃, 回流 3h。常压下蒸出过量的氯化亚砷, 待温度下降至 25℃ 后减压蒸馏 (0.95Mpa, 51~70℃), 得无色透明液体, 二氟丁酰氯 (125g, 0.883mol, 收率 88.3%)。

[0047] 将 (S)-Evans((S)-4-苄基-1,3-氧氮-杂唑-二酮) 试剂 (188g, 1.065mol) 溶于无水四氢呋喃 (1800mL), 干冰/丙酮浴冷却至 -40℃。氮气保护下滴加正丁基锂 (460mL 正己烷溶液, 2.5M)。滴毕, 保温搅拌 0.5h, 再滴加二氟丁酰氯 (138g, 0.986mol)。加完后保温搅拌 0.5h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 反应完全。使反应液自然升温至 25℃, 然后倒入冰水中, 以乙酸乙酯 (1500mL*2) 提取。合并有机相, 饱和食盐水 (1000mL) 洗涤后无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液减压浓缩得浅黄色油状 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品 (280g, 收率大于 100%), 该化合物直接用于下一步反应。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.284(m, $J = 67.8\text{Hz}$, 5H), δ 5.924(m, $J = 120.6\text{Hz}$, 1H), δ 4.678(m, $J = 20.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.165(m, $J = 64.4\text{Hz}$, 2H); δ 3.236(d, $J = 63.2\text{Hz}$, 1H); δ 3.105(t, $J = 31.6\text{Hz}$, 2H), δ 2.243(m, $J = 61.2\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 284).

[0048] 第六步: 3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0049] 将 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (33g, 0.117mol)

溶于无水四氢呋喃 (800mL), 氩气保护下, 干冰 / 丙酮浴冷却至 -40°C , 滴加六甲基硅胺钾溶液 (186mL, 15% 的甲苯溶液)。滴毕, 保温搅拌 1h。另将均三异丙基苯磺酰叠氮 (48.7g, 0.158mol) 溶于无水四氢呋喃 (400mL), 氩气保护下, 干冰 / 丙酮浴冷却至 -40°C 。将预冷的均三异丙基苯磺酰叠氮的四氢呋喃溶液以氩气压入上述反应液中, 保温搅拌 1.5h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 已基本完全生成中间态。向该反应液中加入冰醋酸 (18g), 并立即升温至 30°C 左右, 保持该温度搅拌 2h, TLC (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 检测反应完全。将该反应液倒入食盐水中 (2000mL), 乙酸乙酯提取 (1000mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水 (1000mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物柱纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 15) 得浅黄色油状 3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品 (22g, 0.068mol, 收率: 58.2%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.305(m, $J = 75.2\text{Hz}$, 5H), δ 6.045(m, $J = 120.4\text{Hz}$, 1H), δ 5.332(m, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), δ 4.711(m, $J = 23.6\text{Hz}$, 1H); δ 4.288(m, $J = 30.8\text{Hz}$, 1H); δ 3.312(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), δ 2.883(t, $J = 30.8\text{Hz}$, 2H), δ 2.402(m, $J = 79.6\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 325)。

[0050] 第七步: 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0051] 将 3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品 (22g, 0.068mol) 溶于甲醇 (200mL), 加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16g, 0.075mol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3g, 10%), 50psi 氢气压力, 50°C 下搅拌过夜。减压旋干溶剂, 加入无水乙醚, 过滤析出的白色固体, 并以少许乙醚洗涤。减压干燥该固体得 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (19.5g, 0.050mol, 收率: 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.284(m, $J = 62\text{Hz}$, 5H), δ 6.007(m, $J = 116.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.488(m, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), δ 4.760(m, $J = 80.6\text{Hz}$, 1H); δ 4.253(m, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H); δ 3.405(m, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), δ 2.756(d, $J = 23.2\text{Hz}$, 2H), δ 2.370(dd, $J = 128\text{Hz}$, 2H), δ 2.370(t, $J = 128\text{Hz}$, 2H), δ 1.460(s, 9H), Ms ($M^+ + 1$, 399)。

[0052] 第八步: (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸的合成

[0053] 将 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (16g, 0.040mol) 溶于四氢呋喃 / H_2O (240mL/120mL) 溶液, 冰水冷却至 15°C , 加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.40g, 0.080mol), 再滴加 30% 双氧水 (20g, 0.200mol)。滴毕, 保温搅拌 1h, TLC (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 检测反应完全。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (200mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200mL), 搅拌 0.5h。反应液以二氯甲烷提取 (300mL*2), 有机相弃去。水相以稀盐酸 (2N) 酸化至 pH 2 ~ 3, 以乙酸乙酯 (300mL*3) 提取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水 (300mL) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残余物得白色固体 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8.8g, 0.036mol, 收率: 92%)。

[0054] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.085(br, 1H), δ 7.015(d, $J = 40\text{Hz}$, 0.5H), δ 5.985(t, $J = 112.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.299(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), δ 4.500(dd, $J = 112.5\text{Hz}$, 1H); δ 4.253(m, $J = 68.4\text{Hz}$, 2H); δ 2.375(dd, $J = 144.1\text{Hz}$, 2H), δ 1.449(s, 9H), Ms ($M^+ + 1$, 240)。

[0055] 实施例 2

[0056] 1、(S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸的合成

[0057] 第二步:4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯的合成

[0058] 将 1-乙氧基-2,2-二氟乙醇 (147g, 1.167mol)、乙氧基羰基甲烯基三苯膦 (487g, 1.400mol)、对甲苯磺酸 (24g, 0.140mol) 和无水甲苯 (2.5L) 加热至 120℃, 回流过夜。减压蒸出溶剂, 向残余物加入乙醚 (500mL), 过滤, 滤层以乙醚 (200mL) 洗涤。合并滤液, 减压蒸出溶剂, 残余物减压蒸馏 (0.95Mpa), 收集 50℃ 以上馏分, 得无色透明液体, 为 4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯 (136g, 0.858mol, 收率: 78%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.675 (m, J = 60.8Hz, 1H), δ 6.200 (m, J = 120Hz 1H), δ 4.209 (m, J = 28.0Hz, 2H), δ 3.891 (m, J = 30.4Hz, 1H); δ 3.643 (m, J = 67.4Hz, 1H); δ 1.296 (t, J = 69.6Hz, 1H), Ms (M⁺+1, 151).

[0059] 实施例 3

[0060] 第二步:4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯的合成

[0061] 将 1-乙氧基-2,2-二氟乙醇 (147g, 1.167mol)、乙氧基羰基甲烯基三苯膦 (487g, 1.400mol)、乙酸 (8.4g, 0.140mol) 和无水四氢呋喃 (2.5L) 25℃ 搅拌过夜。减压蒸出溶剂, 向残余物加入乙醚 (500mL), 过滤, 滤层以乙醚 (200mL) 洗涤。合并滤液, 减压蒸出溶剂, 残余物减压蒸馏 (0.95Mpa), 收集 50℃ 以上馏分, 得无色透明液体, 为 4,4-二氟-2-丁烯酸乙酯 (106.8g, 0.712mol, 收率: 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.675 (m, J = 60.8Hz, 1H), δ 6.200 (m, J = 120Hz 1H), δ 4.209 (m, J = 28.0Hz, 2H), δ 3.891 (m, J = 30.4Hz, 1H); δ 3.643 (m, J = 67.4Hz, 1H); δ 1.296 (t, J = 69.6Hz, 1H), Ms (M⁺+1, 151).

[0062] 实施例 4

[0063] 第五步:(S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮)的合成

[0064] 二氟丁酰氯的制备见实施例 1.

[0065] 将 (S)-Evans 试剂 ((R)-4-苄基-1,3-氧氮-杂唑-二酮) (188g, 1.065mol) 溶于无水二氧六环 (1800mL), 干冰/丙酮浴冷却至 -78℃。氮气保护下滴加仲丁基锂 (460mL 正己烷溶液, 2.5M)。滴毕, 保温搅拌 0.5h, 再滴加二氟丁酰氯 (138g, 0.986mol)。加完后保温搅拌 0.5h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 2) 反应完全。使反应液自然升温至 25℃, 然后倒入冰水中, 以乙酸乙酯 (1500mL*2) 提取。合并有机相, 饱和食盐水 (1000mL) 洗涤后无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液减压浓缩得浅黄色油状 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮) 粗品 (280g, 收率大于 100%), 该化合物直接用于下一步反应。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.284 (m, J = 67.8Hz, 5H), δ 5.924 (m, J = 120.6Hz 1H), δ 4.678 (m, J = 20.0Hz, 1H), δ 4.165 (m, J = 64.4Hz, 2H); δ 3.236 (d, J = 63.2Hz, 1H); δ 3.105 (t, J = 31.6Hz, 2H), δ 2.243 (m, J = 61.2Hz, 2H), Ms (M⁺+1, 284).

[0066] 实施例 5

[0067] 第五步:(S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮)的合成

[0068] 二氟丁酰氯的制备见实施例 1.

[0069] 将 (S)-Evans 试剂 ((S)-4-苄基-1,3-氧氮-杂唑-二酮) (188g, 1.065mol) 溶于无水甲基叔丁基醚 (1800mL), 冰水浴冷却至 0℃。氮气保护下滴加仲丁基锂 (460mL 正己烷溶液, 2.5M)。滴毕, 保温搅拌 0.5h, 再滴加二氟丁酰氯 (138g, 0.986mol)。加完后保温搅拌 0.5h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 2) 反应完全。使反应液自然升温至 25℃, 然后倒入冰水中, 以乙酸乙酯 (1500mL*2) 提取。合并有机相, 饱和食盐水 (1000mL) 洗涤后无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液减压浓缩得浅黄色油状 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮) 粗品 (280g, 收率大于 100%), 该化合物直接用于下一步反应。

基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品(280g,收率大于100%),该化合物直接用于下一步反应。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.284(m, $J = 67.8\text{Hz}$, 5H), δ 5.924(m, $J = 120.6\text{Hz}$, 1H), δ 4.678(m, $J = 20.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.165(m, $J = 64.4\text{Hz}$, 2H); δ 3.236(d, $J = 63.2\text{Hz}$, 1H); δ 3.105(t, $J = 31.6\text{Hz}$, 2H), δ 2.243(m, $J = 61.2\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 284).

[0070] 实施例 6

[0071] 第六步:3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0072] 将(S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮(33g,0.117mol)溶于无水乙醚(800mL),氩气保护下,干冰/丙酮浴冷却至 -78°C ,滴加六甲基硅胺钾溶液(186mL,15%的甲苯溶液)。滴毕,保温搅拌1h。另将均三异丙基苯磺酰叠氮(48.7g,0.158mol)溶于无水四氢呋喃(400mL),氩气保护下,干冰/丙酮浴冷却至 -78°C 。将预冷的均三异丙基苯磺酰叠氮的四氢呋喃溶液以氩气压入上述反应液中,保温搅拌1.5h, TLC检测(乙酸乙酯:石油醚=1:2)已基本完全生成中间态。向该反应液中加入冰醋酸(18g),并立即升温至 30°C 左右,保持该温度搅拌2h, TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2)检测反应完全。将该反应液倒入食盐水中(2000mL),乙酸乙酯提取(1000mL*2),合并有机相,饱和食盐水(1000mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:15)得浅黄色油状3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品(25g,0.072mol,收率:66.1%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.305(m, $J = 75.2\text{Hz}$, 5H), δ 6.045(m, $J = 120.4\text{Hz}$, 1H), δ 5.332(m, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), δ 4.711(m, $J = 23.6\text{Hz}$, 1H); δ 4.288(m, $J = 30.8\text{Hz}$, 1H); δ 3.312(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), δ 2.883(t, $J = 30.8\text{Hz}$, 2H), δ 2.402(m, $J = 79.6\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 325).

[0073] 实施例 7

[0074] 第六步:3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0075] 将(R)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮(33g,0.117mol)溶于无水四氢呋喃(800mL),氩气保护下,冰水浴冷却至 0°C ,滴加LDA溶液(47mL,2.5M,四氢呋喃溶液)。滴毕,保温搅拌1h。另将均三异丙基苯磺酰叠氮(48.7g,0.158mol)溶于无水四氢呋喃(400mL),氩气保护下,冰水浴冷却至 0°C 。将预冷的均三异丙基苯磺酰叠氮的四氢呋喃溶液以氩气压入上述反应液中,保温搅拌1.5h, TLC检测(乙酸乙酯:石油醚=1:2)已基本完全生成中间态。向该反应液中加入冰醋酸(18g),并立即升温至 30°C 左右,保持该温度搅拌2h, TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2)检测反应完全。将该反应液倒入食盐水中(2000mL),乙酸乙酯提取(1000mL*2),合并有机相,饱和食盐水(1000mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:15)得浅黄色油状3-[(S)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品(22g,0.068mol,收率:58.2%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.305(m, $J = 75.2\text{Hz}$, 5H), δ 6.045(m, $J = 120.4\text{Hz}$, 1H), δ 5.332(m, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), δ 4.711(m, $J = 23.6\text{Hz}$, 1H); δ 4.288(m, $J = 30.8\text{Hz}$, 1H); δ 3.312(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), δ 2.883(t, $J = 30.8\text{Hz}$, 2H), δ 2.402(m, $J = 79.6\text{Hz}$, 2H), Ms ($M^+ + 1$, 325).

[0076] 实施例 8

[0077] 第八步：(S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸的合成

[0078] 将 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (16g, 0.040mol) 溶于四氢呋喃/H₂O(240mL/120mL) 溶液, 冰水冷却至 0℃, 加入 LiOH·H₂O(3.40g, 0.080mol), 再滴加 30% 双氧水 (20g, 0.200mol)。滴毕, 保温搅拌 1h, TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2) 检测反应完全。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (200mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200mL), 搅拌 0.5h。反应液以二氯甲烷提取 (300mL*2), 有机相弃去。水相以稀盐酸 (2N) 酸化至 pH 2~3, 以乙酸乙酯 (300mL*3) 提取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水 (300mL) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残余物得白色固体 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8.9g, 0.037mol, 收率:93.1%)。

[0079] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 11.085(br, 1H), δ 7.015(d, J = 40Hz, 0.5H), δ 5.985(t, J = 112.0Hz, 1H), δ 5.299(d, J = 5.6Hz, 1H), δ 4.500(dd, J = 112.5Hz, 1H); δ 4.253(m, J = 68.4Hz, 2H); δ 2.375(dd, J = 144.1Hz, 2H), δ 1.449(s, 9H), Ms (M⁺+1, 240)。

[0080] 实施例 9**[0081] 第八步：(S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸的合成**

[0082] 将 3-[(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(S)-苄基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (16g, 0.040mol) 溶于甲醇/H₂O(240mL/120mL) 溶液, 30℃ 下加入 LiOH·H₂O(3.40g, 0.080mol), 再滴加 30% 双氧水 (20g, 0.200mol)。滴毕, 保温搅拌 1h, TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2) 检测反应完全。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (200mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200mL), 搅拌 0.5h。反应液以二氯甲烷提取 (300mL*2), 有机相弃去。水相以稀盐酸 (2N) 酸化至 pH 2~3, 以乙酸乙酯 (300mL*3) 提取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水 (300mL) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残余物得白色固体 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8.8g, 0.036mol, 收率:92%)。

[0083] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 11.085(br, 1H), δ 7.015(d, J = 40Hz, 0.5H), δ 5.985(t, J = 112.0Hz, 1H), δ 5.299(d, J = 5.6Hz, 1H), δ 4.500(dd, J = 112.5Hz, 1H); δ 4.253(m, J = 68.4Hz, 2H); δ 2.375(dd, J = 144.1Hz, 2H), δ 1.449(s, 9H), Ms (M⁺+1, 240)。

[0084] 实施例 10**[0085] 2. (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯的合成**

[0086] 将 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (10g, 0.040mol) 溶于乙醚 (50mL), 冰浴冷却下滴加重氮甲烷的乙醚溶液直至溶液变成黄色。保温搅拌 0.5h, 加入冰乙酸淬灭过量的重氮甲烷, 减压旋干溶液得近白色固体 (S)-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯 (10.5g, 0.040mol, 收率:100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.944(m, J = 118.0Hz, 1H), δ 5.200(br, 1H), δ 4.477(br, 1H), δ 3.779(s, 3H), δ 2.350(m, J = 140.6Hz, 2H); δ 1.447(s, 9H); , Ms (M⁺+1, 254)。

[0087] 3. (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯的合成

[0088] 将 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g, 0.008mol) 溶于无水甲醇 (30mL), 加入 0.3 毫升硫酸, 加热回流 6 小时, 冷却至 25℃, 加入碳酸钠至无气泡冒出, 再加入 (Boc)₂O (1.744g, 0.008mol), 25℃ 搅拌 3 小时, 反应混合物先过滤, 滤饼以甲醇 (20mL) 洗

涤,合并滤液,浓缩干,残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤,有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯 (1.9g,0.007mol,收率:93.5%)。

[0089] 实施例 11

[0090] 4. (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯

[0091] 将 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (10g,0.040mol) 溶于乙醚,冰浴冷却下滴加重氮乙烷的乙醚溶液直至溶液变成黄色。保温搅拌 0.5h,加入冰乙酸淬灭过量的重氮乙烷,减压旋干溶液得 (S)-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯 (10.7g,0.008mol,收率:100%)。Ms (M^+1 , 268)。

[0092] 5. (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯

[0093] 将 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g,0.008mol) 溶于无水乙醇 (30mL),加入 0.3 毫升硫酸,加热回流 6 小时,冷却至 25℃,加入碳酸钠至无气泡冒出,再加入 (Boc)₂O (1.744g,0.008mol),25℃搅拌 3 小时,反应混合物先过滤,滤饼以乙醇 (20mL) 洗涤,合并滤液,浓缩干,残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤,有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯 (1.85g,0.007mol,收率:86.6%)。

[0094] 实施例 12

[0095] 6. (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸异丙酯

[0096] 将 (S)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g,0.008mol) 溶于无水异丙醇 (30mL),加入 0.3 毫升硫酸,加热回流 6 小时,冷却至 25℃,加入碳酸钠至无气泡冒出,再加入 (Boc)₂O (1.744g,0.008mol),25℃搅拌 3 小时,反应混合物先过滤,滤饼以乙酸乙酯 (20mL) 洗涤,合并滤液,浓缩干,残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤,有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (S)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸异丙酯 (1.80g,0.006mol,收率:80.1%)。

[0097] 实施例 13

[0098] 7. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸的合成

[0099] 第一步:(R)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮)的合成

[0100] 搅拌下向重蒸过的氯化亚砷中加入 4,4-二氟丁酸 (124g,1.000mol),加热回流 3h。常压下蒸出氯化亚砷,待温度下降后减压蒸馏 (0.95Mpa,51℃~70℃),得无色透明液体,二氟丁酰氯 (125g,0.883mol,收率 88.3%)。

[0101] 将 (R)-Evans 试剂 ((R)-4-异丙基-1,3-氧氮-杂唑-二酮) (188g,1.065mol) 溶于无水乙醚 (1800mL),干冰/丙酮浴冷却至 -78℃。氮气保护下滴加正丁基锂 (460mL 正己烷溶液,2.5M)。滴毕,保温搅拌 0.5h,再滴加二氟丁酰氯 (138g,0.986mol)。加完后保温搅拌 0.5h,TLC 检测 (乙酸乙酯:石油醚=1:2) 反应完全。使反应液自然升温至 25 度,然后倒入冰水中,以乙酸乙酯 (1500mL*2) 提取。合并有机相,饱和食盐水 (1000mL) 洗涤后无水硫酸镁干燥。过滤,滤液减压浓缩得浅黄色油状 (S)-3-(4,4-二氟丁酰基-4-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮)粗品 (280g,收率大于 100%),该化合物直接用于下一步反应。

[0102] 第二步:3-[(R)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0103] 将 (R)-3-(4,4-二氟丁酰基)-4-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (33g, 0.117mol) 溶于无水四氢呋喃 (800mL), 氩气保护下, 干冰 / 丙酮浴冷却至 -78°C , 滴加 LDA 溶液 (47mL, 2.5M, 四氢呋喃溶液)。滴毕, 保温搅拌 1h。另将均三异丙基苯磺酰叠氮 (48.7g, 0.158mol) 溶于无水四氢呋喃 (400mL), 氩气保护下, 干冰 / 丙酮浴冷却至 -78°C 。将预冷的均三异丙基苯磺酰叠氮的四氢呋喃溶液以氩气压入上述反应液中, 保温搅拌 1.5h, TLC 检测 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 已基本完全生成中间态。向该反应液中加入冰醋酸 (18g), 并立即升温至 30°C 左右, 保持该温度搅拌 2h, TLC (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 检测反应完全。将该反应液倒入食盐水中 (2000mL), 乙酸乙酯提取 (1000mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水 (1000mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物柱纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 15) 得浅黄色油状 3-[(R)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品 (22g, 0.068mol, 收率: 58.2%)。

[0104] 第三步: 3-[(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮的合成

[0105] 将 3-[(R)-2-叠氮-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮粗品 (22g, 0.068mol) 溶于甲醇 (200mL), 加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16g, 0.075mol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3g, 10%), 50psi 氢气压力, 50°C 下搅拌过夜。减压旋干溶剂, 加入无水乙醚, 过滤析出的白色固体, 并以少许乙醚洗涤。减压干燥该固体得 3-[(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (19.5g, 0.050mol, 收率: 72%)。

[0106] 第四步: (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸的合成

[0107] 将 3-[(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-4,4-二氟丁酰基]-4-(R)-异丙基-1,3-氧氮杂戊烷-2-酮 (16g, 0.040mol) 溶于四氢呋喃/ H_2O (240mL/120mL) 溶液, 冰水冷却下加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.40g, 0.080mol), 再滴加过氧化叔丁醇 (18g, 0.200mol)。滴毕, 保温搅拌 1h, TLC (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 检测反应完全。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (200mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200mL), 搅拌 0.5h。反应液以二氯甲烷提取 (300mL*2), 有机相弃去。水相以稀盐酸 (2N) 酸化至 pH 2 ~ 3, 以乙酸乙酯 (300mL*3) 提取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水 (300mL) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残余物得白色固体 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (8.8g, 0.036mol, 收率: 92%)。

[0108] 实施例 14

[0109] 8. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯的合成

[0110] 将 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (10g, 0.040mol) 溶于乙醚 (50mL), 冰浴冷却下滴加重氮甲烷的乙醚溶液直至溶液变成黄色。保温搅拌 0.5h, 加入冰乙酸淬灭过量的重氮甲烷, 减压旋干溶液得近白色固体 (R)-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯 (10.5g, 0.040mol, 收率: 100%)。

[0111] 9. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯的合成

[0112] 将 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g, 0.008mol) 溶于无水甲醇 (30mL), 加入 0.3 毫升硫酸, 加热回流 6 小时, 冷却至 25°C , 加入碳酸钠至无气泡冒出, 再加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.744g, 0.008mol), 25°C 搅拌 3 小时, 反应混合物先过滤, 滤饼以甲醇 (20mL) 洗涤, 合并滤液, 浓缩干, 残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸甲酯 (1.9g, 0.007mol, 收率:

93.5%)。

[0113] 实施例 15

[0114] 10. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯

[0115] 将 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (10g, 0.040mol) 溶于乙醚, 冰浴冷却下滴加重氮乙烷的乙醚溶液直至溶液变成黄色。保温搅拌 0.5h, 加入冰乙酸淬灭过量的重氮乙烷, 减压旋干溶液得 (R)-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯 (10.7g, 0.008mol, 收率: 100%)。Ms ($M^+ + 1$, 268)。

[0116] 11. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯

[0117] 将 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g, 0.008mol) 溶于无水乙醇 (30mL), 加入 0.3 毫升硫酸, 加热回流 6 小时, 冷却至 25℃, 加入碳酸钠至无气泡冒出, 再加入 (Boc)₂O (1.744g, 0.008mol), 25 度搅拌 3 小时, 反应混合物先过滤, 滤饼以乙醇 (20mL) 洗涤, 合并滤液, 浓缩干, 残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸乙酯 (1.85g, 0.007mol, 收率: 86.6%)。

[0118] 实施例 16

[0119] 12. (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸异丙酯

[0120] 将 (R)-2-叔丁氧羰基-4,4-二氟丁酸 (2g, 0.008mol) 溶于无水异丙醇 (30mL), 加入 0.3 毫升硫酸, 加热回流 6 小时, 冷却至 25℃, 加入碳酸钠至无气泡冒出, 再加入 (Boc)₂O (1.744g, 0.008mol), 25 度搅拌 3 小时, 反应混合物先过滤, 滤饼以乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 合并滤液, 浓缩干, 残余物再以乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥浓缩得 (R)-N-叔丁氧羰基-4,4-二氟-2-氨基-丁酸异丙酯 (1.80g, 0.006mol, 收率: 80.1%)。