



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101460448 B

(45) 授权公告日 2013.05.15

(21) 申请号 200780002903.1

代理人 林柏楠 黃革生

(22) 申请日 2007.01.22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07C 215/30 (2006.01)

0601286.8 2006.01.23 GB

C07C 215/32 (2006.01)

C07D 307/87(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008. 07. 23

JP 2005247710 A, 2005.09.15, 全文.

(86) PCT 申请的申请数据

EP 1281707 A1, 2003.02.05, 实施例 9.

PCT/EP2007/000516 2007.01.22

审查员 宋蕾

(87) PCT申请的公布数据

W02007/082771 EN 2007. 07. 26

(73) 专利权人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 M·阿尔贝特 H·斯图尔姆

A · 贝格尔 P · 克雷明格

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

权利要求书4页 说明书22页

(54) 发明名称

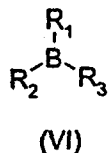
羰基不对称烷基化

(57) 摘要

本发明涉及羰基基团立构选择烷基化反应的方法和中间产物。本发明特别提供了抗抑郁药依地普伦的立构选择性制备。已经发现为了连接手性基团和含有要烷基化的羰基基团,硼酸和取代硼酸衍生物是有用的桥接元素。因此在含有羰基基团和可以与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的锚固基团的化合物中,所述硼酸酯和取代硼酸酯可用于羰基基团的不对称烷基化反应。不对称烷基化可以通过以下方式进行:将含有将要烷基化的羰基基团和可以与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的锚固基团与硼酸或取代硼酸衍生物混合,加入手性醇,并且加入有机金属化合物。在烷基化反应之后,硼酸酯和取代硼酸酯可以通过水解轻松去除。

1. 含有羰基基团和可以与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的锚固基团的化合物即化合物 K 中的羰基基团的不对称烷基化反应方法, 所述锚固基团选自羟基、单取代或未取代的胺、羧基和巯基组成的组, 包括以下步骤:

a) 将化合物 K 与硼酸或取代硼酸衍生物混合, 其中所述硼酸或取代硼酸衍生物为具有式 VI 的化合物,



其中 R_1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 烷芳基、4-10 元的杂环残基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 烷硫基、羟基或氰基;

并且其中 R_2 为卤素、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{1-10} 二烷基氨基、或通过 S、N 或 O 原子与硼原子连接在一起的 4-10 元的杂环残基;

并且其中 R_3 为卤素、氨基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{1-10} 二烷基氨基或通过 S、N 或 O 原子与硼原子连接在一起的 4-10 元的杂环残基; 或其中 R_2 和 R_3 相互连接形成包括 R_2 和 R_3 与之相连的硼原子的 5-10 元环状结构, 其中环状结构内可含有一个或两个额外的硼, 和 / 或氧, 和 / 或氮原子;

b) 加入手性辅助物即化合物 A; 和

c) 加入有机金属化合物;

其中化合物 K 选自 α -、 β -、 γ -、和 δ -羟基酮或醛、 α -、 β -、 γ -、和 δ -氨基酮或醛和 α -、 β -、 γ -、和 δ -巯基酮或醛组成的组。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其以一釜方法形式进行。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 a) 和 b) 的顺序相反, 或者其中的硼酸或取代硼酸衍生物以及手性辅助物即化合物 A 同时加入化合物 K 中。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 c) 前, 对反应混合物进行处理以基本上去除步骤 a) 和 b) 中产生的副产物。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中在步骤 c) 前, 通过蒸馏步骤对反应混合物进行处理以基本上去除步骤 a) 和 b) 中产生的副产物。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R_1 为 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基,。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R_2 和 R_3 为相同的基团且为羟基或 C_{1-10} 烷氧基。

8. 如权利要求 5 所述的方法, 反应混合物在步骤 c) 之前进行蒸馏以去除水或 C_{1-10} 烷醇。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中硼酸或取代硼酸衍生物选自苯基取代硼酸、硼酸三甲酯、硼酸三异丙酯、二异丙基丁基取代硼酸酯、二异丙基甲基取代硼酸酯、甲基取代硼酸或三甲基环硼氧烷。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中锚固基团为羟基。

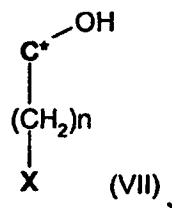
11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中羰基的碳原子与携带有锚固基团的碳原子之间的间隔为 1-6 埃。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中羰基的碳原子与携带有锚固基团的碳原子之间的

间隔为 0-4 个原子。

13. 如权利要求 1 所述的方法,其中手性辅助物为手性醇。

14. 如权利要求 13 所述的方法,其中手性醇具有式 (VII) 的结构



其中 C^* 为手性碳, n 为 0-3 的整数并且 X 为带有自由电子对的杂原子。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中 n 为 1 或其中 X 为氮。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其中 n 为 1 且 X 为氮。

17. 如权利要求 15 或 16 所述的方法,其中手性醇为手性氨基醇。

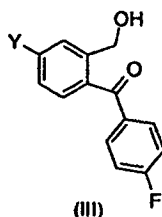
18. 如权利要求 17 所述的方法,其中手性氨基醇选自 N -甲基麻黄素、甲基伪麻黄素、2-二甲基氨基-1-苯乙醇、奎宁、奎尼丁、金鸡纳丁或金鸡纳宁。

19. 如权利要求 1 所述的方法,其中有机金属化合物为有机镁、有机锌、有机钙、有机铈、有机锂、有机钛、有机锰、有机铁、有机铝或有机锡化合物。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中有机镁化合物为烷基镁、烯基镁或炔基镁。

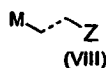
21. 如权利要求 1 所述的方法,其中化合物 K 选自 γ -羟基酮、 γ -氨基酮和 γ -巯基酮组成的组。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中化合物 K 为具有式 (III) 的化合物,



其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团,其中可以转化为氰基的基团选自以下组成的组:氯、溴、碘或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$,其中 n 为 0-8, CH_2OH 或保护的 CH_2OH 、 CH_2NH_2 或保护的 CH_2NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$,其中 R_2 为氢或 C_{1-6} 烷基羰基; CONR_3R_4 ,其中 R_3 和 R_4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基或芳基,或 R_3 和 R_4 互相连接形成 5- 或 6- 元的任选含有 S 、 O 或附加的 N 原子的环。

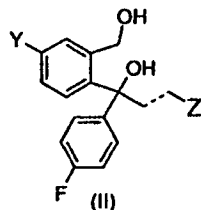
23. 如权利要求 22 所述的方法,其中有机金属化合物为具有式 VIII 的有机金属化合物,



其中虚线为单键、双键或三键,其中 M 为金属或金属衍生物, Z 为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或可以转化为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的基团,其中可以转化为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的基团是选自以下的基团: $-\text{CH}_2-\text{LG}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OPg}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{Q}_1\text{R}_{11})(\text{Q}_2\text{R}_{12})$ 、 $-\text{C}(\text{Q}_1\text{R}_{13})(\text{Q}_2\text{R}_{14})(\text{Q}_3\text{R}_{15})$ 、 $-\text{COOR}_{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{17}$ 、或 $-\text{CONHR}_{18}$ 基团,其中 Pg 为醇的保护基团, Pg_1 和 Pg_2 为氨基的保护基团, R_{11} 和 R_{12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和任选 C_{1-6} 烷基取代的芳基或芳基- C_{1-6} 烷基或 R_{11}

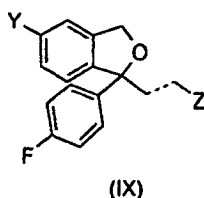
和 R_{12} 一起形成具有 2-4 个碳原子的链, R_{13} 到 R_{17} 的每一个都独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和任选 C_{1-6} 烷基取代的芳基或芳基- C_{1-6} 烷基, R_{18} 为氢或甲基并且 $Q1$ 、 $Q2$ 和 $Q3$ 选自 O 和 S ; L 为选自卤素或 $-O-SO_2-R_{11}$ 的离去基团。

24. 如权利要求 23 所述的方法, 其中 M 为 Mg 且其中 Z 为 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 或可以转化为 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 的基团, 其中具有式 (II) 的二醇以对映体富集或光学纯形式获得



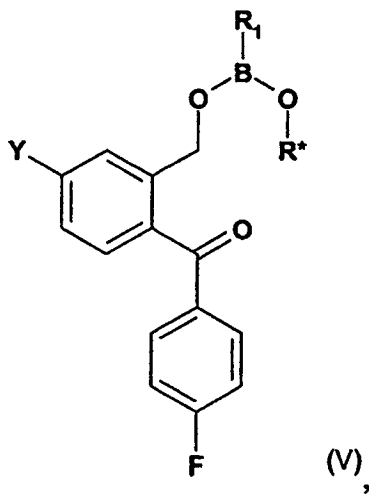
其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团, 其中可以转化为 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 的基团如以上权利要求 23 中所定义, 其中可以转化为氰基的基团如以上权利要求 22 中所定义。

25. 如权利要求 24 所述的方法, 进一步包括具有式 (II) 的二醇闭环以形成具有式 (IX) 的化合物的步骤, 其中 Y 和 Z 如权利要求 22 所定义

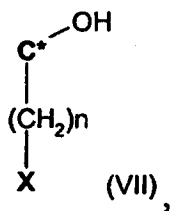


26. 如权利要求 25 所述的方法, 其中具有式 (IX) 的化合物为依地普伦。

27. 具有式 V 的化合物



其中 R_1 为 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基; 其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团, 其中可以转化为氰基的基团如以上权利要求 22 中所定义; 并且其中 $O-R^*$ 为具有式 (VII) 的结构的手性醇的残基,



其中 C^{*} 为手性碳, n 为 0-3 的整数并且 X 为带有自由电子对的杂原子。

羰基不对称烷基化

发明领域

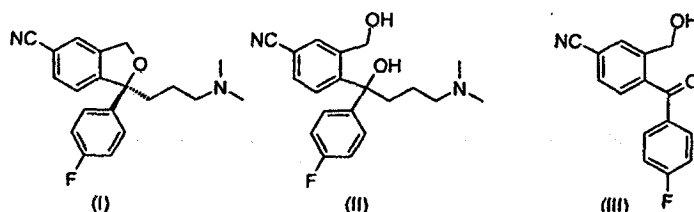
[0001] 本发明涉及羰基基团立构选择烷基化反应的方法和中间产物。本发明特别提供了抗抑郁药依地普伦 (Escitalopram) 的立构选择性制备。

[0002] 发明背景

[0003] 用于季碳原子的不对称的构造方法很少。特别是应用于叔醇的合成,至今仍是合成有机化学的一项挑战。叔醇不对称制备最直接的方法包括向酮上立构选择地加成有机金属试剂。但是,试剂控制和催化的手段仅限于几个有限的例子(参见:Ramon, D. J.; Yus, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 284-287)。因此,需要用于制备手性叔醇的方法。

[0004] 有特别兴趣的叔醇是具有式 (II) 的化合物,该化合物为制备药物依地普伦 (I) 的重要中间产物,而该药物是已知确认的抗抑郁药。其作为一种选择性的中枢作用血清素 (5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine); 5-HT) 再摄取抑制剂,因此具有抗抑郁作用。

[0005]



[0006] 依地普伦最初在由 H. Lundbeck A/S 在 EP 347066 中公开。在该专利中要求保护依地普伦,并且进一步给出先基于分离反应中间产物的 R- 和 S- 对映体,再将光学纯 (enantiomerically pure) 二醇 (II) 或不稳定酯转化为依地普伦 (I) 的两种制备方法。

[0007] 第一种方法包括将外消旋 4-[4-二甲基氨基-1-(4-氟基-苯)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基-苄腈(式 II)) 转化为相应的两种非对映的酯(通过使用一种手性酸氯化物),其可通过非手性的固定相上的色谱或馏分结晶分离。通过碱性促进下的闭环反应将具有所需立体化学的酯转化为依地普伦。在 US4650884 中公开了具有式 (II) 的外消旋二醇及其在合成西酞普兰 (citalopram) 中的应用。

[0008] EP 347066 中描述的第二种方法基于通过使用 (+) 二-0',0'-甲苯酐酒石酸为拆解试剂的典型拆解来分离具有式 (II) 的外消旋二醇。根据 EP347066,该种拆解方法的产率为 55% (基于外消旋二醇 (II) 的产率为 27.5%)。将光学纯二醇经过后续的脱水闭环反应 (MsCl, Et₃N) 可制得依地普伦。

[0009] 在 WO 03/006449 中公开了通过在手性固定相上采用制备色谱分离二醇 (II) 的对映异构体。通过这种分离方法 Ee (对映体过量) 大于 99% 且产率大于 95% (基于外消旋二醇 (II) 计算为 47.5%)。通过在基于碳水化合物固定相上使用 SMB 技术 (SMB = 模拟移动床) 来实现大规模色谱。根据 EP 347066 来将光学纯二醇 (II) 转化为依地普伦。

[0010] 在 WO 04/014821 中公开了第四种方法,该方法依靠使用酶(酯酶和脂肪酶)来分离具有式 (II) 的外消旋二醇。外消旋二醇 (II) 或外消旋二醇 (II) 的酯的酶促酰化反应或脱酰化反应会分别导致含有优先的一种对映体为具有式 (II) 的二醇和第二种对映体为

二醇 (II) 的酯。经过分离后可进行上述的闭环反应。

[0011] 所有上述四种制备对映体纯依地普伦的方法都由具有式 (II) 的外消旋二醇开始。基于外消旋二醇 (II), 采用上述任何过程获得的依地普伦的理论总产率都在 50% 以内。

[0012] 尽管非常需要, 目前还没有报道不基于外消旋二醇 (II) 的分离的对映体富集或纯的具有式 (II) 的二醇的不对称合成。该种合成方法将会显著的增加依地普伦的总产率。

[0013] 已经发现对含有将要烷基化的羰基基团的化合物连接上手性基团来说, 硼酸 (boric acid) 或取代硼酸 (boronic acid) 衍生物是非常有用的桥接元素。因此在含有羰基基团和可以与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的官能团 (下文表述为“锚固基团”) 的化合物中, 硼酸酯 (borate) 和取代硼酸酯 (boronate) 可用于羰基基团的不对称烷基化反应。不对称烷基化可以通过 ([0014] 通过本发明的过程, 所需的二醇 (II) 的 S- 对映体 (或相应的 R- 对映体) 可以在高产率下制得。因此, 可以在无需分离外消旋二醇 (II) 的情况下合成依地普伦。

发明内容

[0015] 本发明涉及一种方法, 用于在含有羰基基团和可以与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的锚固基团的化合物 (化合物 K) 中, 对羰基基团的不对称烷基化反应, 包括以下步骤:

[0016] a) 将化合物 K 与硼酸或取代硼酸衍生物混合;

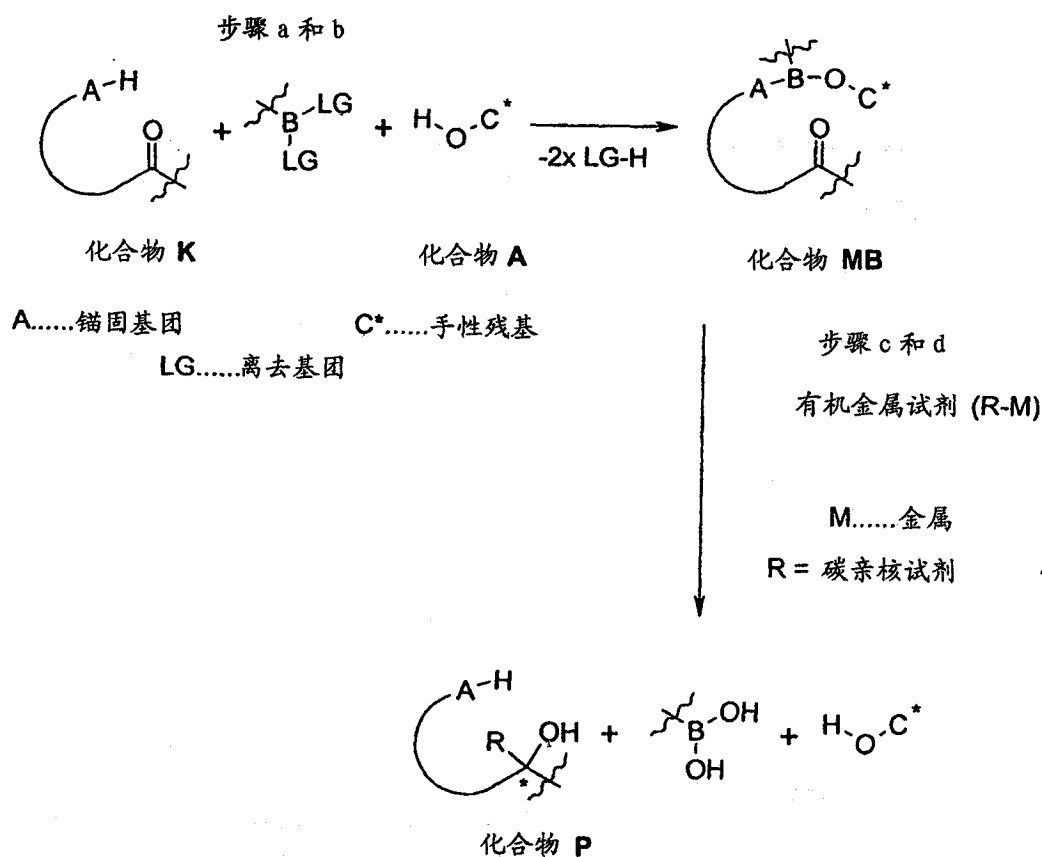
[0017] b) 加入手性辅助物 (化合物 A); 和

[0018] c) 加入有机金属化合物 (R-M);

[0019] 其中化合物 K 选自 α -、 β -、 γ -、和 δ -羟基酮或醛、 α -、 β -、 γ -、和 δ -氨基酮或醛和 α -、 β -、 γ -、和 δ -巯基酮或醛组成的组。

[0020] 方案 1 通过优选辅助物、手性醇, 例举了本发明的方法。

[0021] 本发明的方法具有快速、经济、简单并且在高产率和高对映体过量下制备手性叔醇的优点。本发明过程的更进一步的优点在于该过程可以通过一釜法 ([0022]



[0023] 方案 1

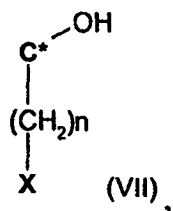
[0024] 用波浪线 (toggled line) 标明的键代表连接下面将要详述的残余物的键。化合物 K 的半圆代表锚固基团和羰基基团在相同的分子内。将这两种基团连接的优选方法在下文详细说明。

[0025] 优选的硼酸或取代硼酸衍生物为苯基取代硼酸、硼酸三甲酯、硼酸三异丙酯、二异丙基丁基取代硼酸酯、二异丙基甲基取代硼酸酯、甲基取代硼酸或三甲基环硼氧烷,特别是二异丙基甲基取代硼酸酯、甲基取代硼酸或三甲基环硼氧烷。

[0026] 优选的能够和硼酸或取代硼酸衍生物反应的锚固基团 (A-H) 为羟基、氨基、羧基和巯基,特别优选羟基。

[0027] 优选的手性辅助物 (化合物 A) 为手性醇,特别是具有式 (VII) 结构元素的手性醇,

[0028]



[0029] 式中, C* 为手性碳, n 为 1, X 为氮,并且特别优选手性氨基醇氮-甲基麻黄素、甲基伪麻黄素、2-二甲基氨基-1-苯乙醇、奎宁、奎尼丁、金鸡纳丁 (cinchonidine) 或金鸡纳宁 (cinchonine)。

[0030] 用于立体选择烷基化反应的优选有机金属化合物为有机镁化合物。特别当用于合

成具有式 (II) 的二醇时,优选的有机镁化合物为 N, N- 二甲基氨基丙基氯化镁。

[0031] 具有式 (II) 的二醇可通过进一步处理以进行闭环反应形成依地普伦。

[0032] 本发明还进一步涉及在新过程中形成的各种中间产物,以及,对含有可被碳负离子进行亲核取代的官能团的起始化合物和能够与硼酸或取代硼酸衍生物相互反应的锚固基团和能够引导羰基在起始化合物上发生立体选择反应的手性辅助物之间,通过使用硼酸或取代硼酸酯作为交联元素。本发明还进一步涉及具有式 (III) 的结晶羟基酮。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明涉及对化合物 K 上的羰基,优选为酮基进行不对称烷基化反应的过程,该化合物 K 含有羰基基团和能够和硼酸或取代硼酸衍生物互相反应的锚固基团,该过程包括如下步骤:

[0035] a) 将化合物 K 与硼酸或取代硼酸衍生物混合;

[0036] b) 加入手性辅助物,例如手性醇;和

[0037] c) 加入有机金属化合物;

[0038] 其中化合物 K 选自 α -、 β -、 γ -、和 δ - 羟基酮或醛、 α -、 β -、 γ -、和 δ - 氨基酮或醛和 α -、 β -、 γ -、和 δ - 巯基酮或醛组成的组。

[0039] 方案 1 例举了本发明过程的一个优选实施方式。优选地,在步骤 c) 中的羰基基团的烷基化之后,加入一步水解步骤 d) 来产出含有产品 (化合物 P) 的叔醇。

[0040] 不对称烷基化意味着产品二醇的两种可能的对映体中有一种优先形成。具有立体面 (stereofacial) 控制的金属有机基 (metal organyl) 加成有利于产品二醇的一种对映体。

[0041] 这就意味着向在步骤 a) 和 b) 后获得的手性混合取代硼酸酯或硼酸酯 (化合物 MB) 加成有机金属化合物 (步骤 c) 是无对映选择性的。

[0042] 向混合取代硼酸酯或硼酸酯 (化合物 MB) 中加入有机金属化物后获得的混合物的组成取决于使用的手性辅助物 (化合物 A) 和反应进行的条件。根据本发明的对不对称加成的特征是相当大量的式 (II) 的对映体,相对于另一种来说,形成了产品 (化合物 P)。S- 和 R- 对映体之间的比例 (或 R 比 S) 在 1 : 1 之间变化,通常最少为 10 : 1,优选大于 15 : 1。

[0043] 步骤 a)、b)、c) 以及,如果存在的话,还有 d), 优选在相同的惰性介质中进行,优选的介质为质子惰性溶剂。合适的有机溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙腈、DMF、DMSO、二噁烷、DME、二甘醇二甲醚、硝基甲烷、甲基叔丁基醚、 CH_2Cl_2 、或 NMP, 或是其混合物,其中特别优选甲苯和二甲氧基乙烷 / 四氢呋喃的混合物。

[0044] 典型地,基底化合物 K、硼酸或取代硼酸衍生物和手性辅助物 (化合物 A), 例如手性醇,在质子惰性溶剂中于温和条件下反应一段时间,以使基底的锚固基团以及手性辅助物,例如手性醇,和硼酸或取代硼酸衍生物发生连接,并因此形成取代的硼酸或取代硼酸衍生物,其中硼原子将手性辅助化合物连接在基底上。

[0045] 步骤 a) 和 b) 之间并无严格的顺序。可通过随意的顺序向反应体系中加入基底化合物 K、手性辅助化合物以及硼酸或取代硼酸的衍生物。

[0046] 化合物 K 可首先与硼酸或取代硼酸衍生物混合,然后加入手性辅助物,例如手性醇;或者化合物 K 可首先与手性辅助物,例如手性醇混合,之后加入硼酸或取代硼酸衍生物。

物；又或者手性辅助物，例如手性醇和硼酸或取代硼酸衍生物可同时加入惰性介质中的基底中。在所有的情况下，会形成取代的硼酸或取代硼酸衍生物，其中硼原子将手性辅助化合物与基底连接在一起。

[0047] 相对于基底化合物 K，基底化合物 K、手性辅助物（化合物 A）以及硼酸或取代硼酸衍生物的缩合使用 0.8–1.8 当量的硼酸或取代硼酸衍生物，优选 1.0–1.2 当量进行。

[0048] 相对于基底化合物 K，基底化合物 K、手性辅助物（化合物 A）以及硼酸或取代硼酸衍生物的缩合使用相当于 0.8–2.0 当量的手性辅助物，优选为 1.0–1.4 当量进行。

[0049] 根据步骤 a) 中使用的特别的硼酸或取代硼酸衍生物，在步骤 a) 及 b) 中会形成水、醇、胺或 HX，其中 X = 卤素。为了将平衡向混合取代硼酸酯（化合物 MB）方向移动，优选除去上述副产品，例如通过共沸蒸馏或成盐（在副产品为 HX 的情况下），之后在步骤 c) 加入有机金属化合物之前再进行过滤。本领域技术人员会理解在某些情况下并不总是需要主动去除，例如如果副产品为不溶于过程步骤中溶液的气体。但是，通常还是优选在反应混合物中对副产品基本除去。在一个优选实施方式中，副产物为水或醇，并且反应混合物在步骤 c) 之前进行共沸蒸馏，其中优选将步骤 a) 和 b) 中的副产物基本除去。如果副产物为水，通过 Karl Fischer 滴定，优选去除至低于 0.5% w/v，更为优选至低于 0.1% w/v。如果副产物为醇，通过气相色谱测定，优选去除至低于 0.5% w/v，更为优选至低于 0.1% w/v。

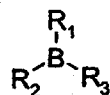
[0050] 也可通过本领域技术人员所熟知的替代方法来去除水或醇，例如通过加入分子筛或者加入能够去除水的试剂例如干燥剂来去除。

[0051] 如果副产物为 HX，优选通过成盐来去除。可通过加入合适的碱来完成，例如叔胺。

[0052] 优选在减压的条件下进行共沸蒸馏。上述蒸馏步骤典型运行 3 小时。

[0053] 本发明中过程中优选的硼酸或取代硼酸衍生物具有式 VI，

[0054]



(VI)

[0055] 其中 R_1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 烷芳基、4–10 元杂环残基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 烷硫基、羟基或氰基；并且其中 R_2 为卤素、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{1-10} 二烷基氨基、或通过 S、N 或 O 原子与硼原子连接在一起的 4–10 元杂环残基；

[0056] R_3 为卤素、氨基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{1-10} 二烷基氨基或通过 S、N 或 O 原子与硼原子连接在一起的 4–10 元杂环残基；

[0057] 或其中 R_2 和 R_3 相互连接形成包括 R_2 和 R_3 与之相连的硼原子的 5–10 元环状结构，其中环状结构内可以含有一个或两个额外的硼，和 / 或氧，和 / 或氮原子。

[0058] 更加优选 R_1 为 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基，特别优选 R_1 为 C_{1-6} 烷基，其中 R_1 为甲基或乙基，并且特别优选为甲基。

[0059] 在优选硼酸酯和取代硼酸酯中 R_2 和 R_3 为相同的基团且均为羟基或 C_{1-10} 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。在本发明一个优选实施方式中 R_1 为甲基并且 R_2 和 R_3 为羟基或 C_{1-10} 烷氧基。替换地， R_1 为 C_{1-10} 烷氧基并且 R_2 和 R_3 为羟基或 C_{1-10} 烷氧基。因此，特别优选的硼酸酯或取代硼酸酯为苯基取代硼酸、二甲氧基甲基硼烷、硼酸三甲酯、硼

酸三异丙酯、双异丙基丁基取代硼酸酯、双异丙基甲基取代硼酸酯、甲基取代硼酸酯、和三甲基环硼氧烷,其中最为优选双异丙基丁基取代硼酸酯、甲基取代硼酸和三甲基环硼氧烷。

[0060] 使用这些优选硼酸酯和取代硼酸酯的优势在于步骤 a) 和 b) 中生成的水或醇,其可以在步骤 c) 前从反应混合中轻易去除。可以通过,例如,在任选的减压环境和从室温到轻微升高的温度下(大约 35-90°C 下)或通过加入分子筛来实现。

[0061] 至于连接的锚固基团的作用,它起到了为硼酸或取代硼酸衍生物提供一个连接位的作用。本发明过程中优选的锚固基团为羟基、单或双-取代的取代或未取代胺、羧基或巯基,特别优选羟基。

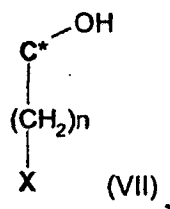
[0062] 不受任何理论约束,相信在本发明的优选实施方式中,连接辅助基团的临时硼会影响到烷基化反应过渡态的立体化学。为了促进形成适于步骤 c) 中烷基化反应立体化学控制的体系,上述基底中羰基上将要被烷基化的碳原子与携带有锚固基团的碳原子之间间隔为 1-6 埃,优选 1.3-3 埃。为了满足这个空间需要,基底分子的羰基基团和锚固基团之间可被数个原子分开,只要基底分子的构型满足上述空间需要。但是,优选地,羰基上的碳原子与携带有锚固基团的碳原子之间间隔 0-4 个原子,优选 1-4 个碳原子,更为优选 2-3 个碳原子。例如,在单词 BUT 中,字母 B 与字母 T 被一个字母分隔,即字母 U。

[0063] 化合物 K 选自 α -、 β -、 γ -和 δ -羟基酮或醛、 α -、 β -、 γ -和 δ -氨基酮或醛和 α -、 β -、 γ -和 δ -巯基酮或醛。特别优选 γ -羟基酮或醛、 γ -氨基酮或醛和 γ -巯基酮或醛。酮比醛更为优选。优选地,苯基取代基位于酮基附近。

[0064] 本领域技术人员明白基底(化合物 K)中其他不与有机金属试剂或硼酸或取代硼酸相容的基团需要保护。

[0065] 本发明过程中步骤 b) 中使用的手性辅助化合物可以为手性胺或手性硫醇,但是优选手性醇,特别是具有结构元素 (VII) 的,

[0066]

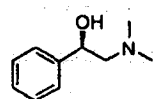


[0067] 其中 C^* 为手性碳, n 为 0-3 之间的整数并且其中 X 为带有自由电子对的杂原子。上述杂原子为,例如,氧、硫和氮,其中特别优选氮。优选 n 为 0 或 X 为氮,最为优选 n 为 1 且 X 为氮。不受任何理论约束,本发明中优选实施方式中连接硼的辅助基团上的杂原子是螯合烷基化步骤 c) 中使用的有机金属化合物中金属的体系的一部分,因此会影响烷基化反应过渡态的立体化学。

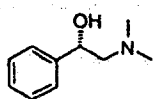
[0068] 在上述情况中, X 为氮的情况下,优选该氮为叔胺的一部分。

[0069] 优选的手性氨基醇为麻黄素衍生物,比如 1S,2S-N- 甲基伪麻黄素、1R,2R-N- 甲基伪麻黄素、1S,2R-N- 甲基麻黄素或 1R,2S-N- 甲基麻黄素,或 1S-2- 二甲基氨基 -1- 苯基乙醇或 1R-2- 二甲基氨基 -1- 苯基乙醇,或金鸡纳属生物碱(cinchona alkaloid) 比如金鸡纳丁、奎尼丁、金鸡纳宁或奎宁(其他优选手性辅助无参见如下方案,其中只显示了一种对映体,本领域技术人员能够理解可以使用另外一种对映体以获得相反的结果)。

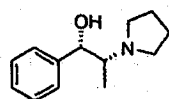
[0070]



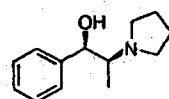
(R)-2-二甲基氨基-1-苯基-乙醇



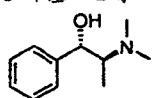
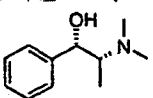
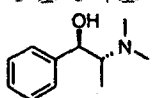
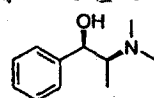
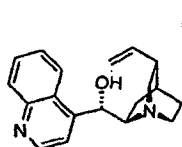
(S)-2-二甲基氨基-1-苯基-乙醇



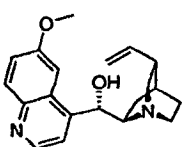
(1S,2S)-2-吡咯烷-1-基-1-苯基-1-丙醇



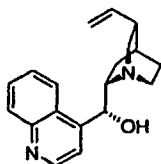
(1R,2S)-2-吡咯烷-1-基-1-苯基-1-丙醇

(1S,2S)
N-甲基伪麻黄素(1S,2R)
N-甲基麻黄素(1S,2S)
N-甲基伪麻黄素(1R,2S)
N-甲基麻黄素

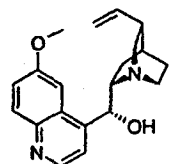
金鸡纳宁



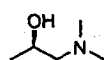
奎尼丁



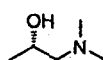
金鸡纳丁



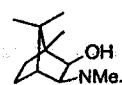
奎宁



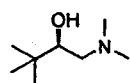
(R)-1-二甲基氨基-1-丙醇



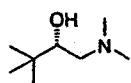
(S)-1-二甲基氨基-1-丙醇



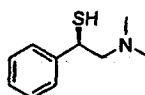
S-DAIB



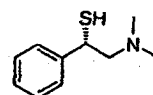
(R)-1-二甲基氨基-3,3-二甲基-丁-2-醇



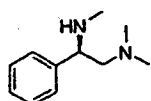
(S)-1-二甲基氨基-3,3-二甲基-丁-2-醇



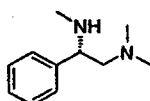
(R)-2-二甲基氨基-1-苯基-乙烷硫醇



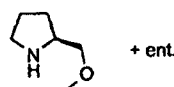
(S)-2-二甲基氨基-1-苯基-乙烷硫醇



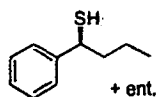
(R)-N,N',N'-三甲基-1-苯基-乙烷-1,2-二胺



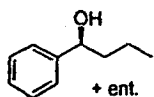
(S)-N,N',N'-三甲基-1-苯基-乙烷-1,2-二胺



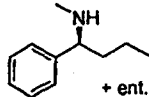
(S)-2-甲氧基甲基-吡咯烷 + ent.



(S)-1-苯基-丁烷-1-硫醇 + ent.



(S)-1-苯基-丁-1-醇 + ent.



甲基-((S)-1-苯基-丁基)-胺 + ent.

[0071] 已经发现本发明方法中的这些手性辅助物可通过有机金属化合物,比如格氏试剂,在高的立构选择性下引导羰基的烷基化。

[0072] 步骤 a) 和 b) 中基底(化合物K)、手性辅助物(化合物A)和硼酸或取代硼酸衍生物的缩合通常在 10 到 140°C 间进行,更为优选在 20-120°C 间进行,并且得到混合硼酸酯或取代硼酸酯和分别的一当量的 HR₂ 和 HR₃。R₂ 和 R₃ 取决与上述使用的硼酸或取代硼酸衍生物。

[0073] HR₂ 和 HR₃ 优选通过蒸馏、共沸蒸馏、化学反应或吸附/吸收来去除。去除 HR₂ 和 HR₃ 典型在室温或轻微升高的温度,比如在 30-70°C 间进行。如果需要也可在减压下去除 HR₂ 和 HR₃。根据处理量蒸馏过程典型需要进行 3 小时。

[0074] 在本发明一个优选实施方式中,R₂ 和 R₃ 为羟基,并且在基底(化合物K)、手性辅助物(化合物A)以及硼酸或取代硼酸衍生物的缩合中会形成 H₂O,其通过共沸蒸馏或加入分子筛来去除。也可通过本领域技术人员所知的其他方法来去除水。

[0075] 在另一个优选实施方式中 R_2 和 R_3 为 C_{1-10} 烷氧基。在基底（化合物 K）、手性辅助物（化合物 A）以及硼酸或取代硼酸衍生物的缩合中会形成相应的醇，其通过蒸馏或共沸蒸馏去除。也可通过本领域技术人员所知的其他方法来去除 R_2H 和 R_3H 。

[0076] 本发明的一个主要有点在于可以使用普通的反应装置来进行过程。相对于有机金属试剂非不对称的加成到羰基基团，在有机金属试剂加入前化合物 MB 的形成只需要稍微长的处理时间。

[0077] 步骤 c) 中使用的有机金属化合物优选为有机镁、有机锌、有机钙、有机铈、有机锂、有机钛、有机锰、有机铝、有机铁或有机锡化合物。有机金属化合物。其已知在螯合控制下反应（并且含有金属比如镁、钛、铈、铁、锰、锌、锡、铝），比含有例如锂或铝的非螯合试剂更为优选。优选有机金属化合物对羰基基团显示出相对高的反应活性。出于这个原因，最为优选有机镁化合物，比如烷基镁、烯基镁或炔基镁（alkynylmagnesium）为有机金属化合物。

[0078] 如果有有机金属试剂将转移烷基或烯基残基到羰基基团上，则步骤 c) 的烷基化通常在 -100 到 20°C 间进行，更为优选在 -60 到 -30°C 间进行。可观察到温度越低，将有机金属化合物加成到基底化合物 K 的羰基基团上的选择性越高。但是，由于现实原因优选反应温度在 -80 到 -30°C 之间。

[0079] 为了达到完全转化需要使用 1-3 当量的有机金属化合物。优选加入 2 当量的有机金属化合物。加入的有机金属化合物可以为纯形式或溶液。

[0080] 在一个优选实施方式中加入的有机金属化合物为溶液。溶剂可以是任何有机质子惰性溶剂。合适的有机溶剂为甲苯、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚或二甲氧基甲烷。最为优选的溶剂为四氢呋喃。

[0081] 在一个优选实施方式中使用了格氏试剂。通过使用该种试剂羰基的加成时间缩短并且典型地根据处理量需要大约 30 分钟。

[0082] 加入有机金属化合物后向反应中随后加入水、盐的水溶液、酸的水溶液或碱的水溶液会产生对映体富集的产物化合物 P、手性辅助化合物 A 以及硼酸或取代硼酸。

[0083] 加入水、酸的水溶液或碱的水溶液会立刻导致混合硼酸酯或取代硼酸酯的水解。除了水，也可使用过量的 C_{1-10} 醇。因此，除化合物 P 和化合物 A 之外还会产生相应的硼酸或取代硼酸的 C_{1-10} 的烷基酯。

[0084] 可通过本领域技术人员所知的方法将产物化合物 P 从反应混合物中分离出来，其中分离过程取决与使用的手性辅助化合物。上述方法包括萃取、蒸馏、结晶或色谱。

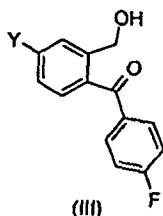
[0085] 向步骤 a) 和 b) 中获得的硼酸酯或取代硼酸酯中加入有机金属化合物后获得的产物混合物的准确组成取决与使用的特定手性辅助化合物以及反应进行的条件。根据本发明进行不对称加成的特征在于，相对与另一对映体，生成了相当大量的产物化合物 P 的一种对映体。通常获得的产物（化合物 P）的对映体过量 (ee) $> 50\%$ 。在一个优选实施方式中 ee 为大于 90% 。

[0086] 基底（化合物 K）向产物（化合物 P）的转化率大于 50% ，通常大于 95% ，最为优选大于 98% 。加入超过 1 当量的有机金属试剂（步骤 c）可以提高转化率。优选地，加入 2 当量的有机金属化合物。加入的有机金属化合物可以为纯形式或溶液。

[0087] 分离后产物二醇的光学纯度可以在下一步处理之前进一步提高。可以例如通过如

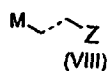
US4953590 中公开的与光学活性的酸的非对映体酯或盐的结晶或如 W003/011278 中公开的色谱方法或其他方法来提高光学纯度。

[0088] 本发明涉及, 在一个优选实施方式中, 制备合成依地普伦中关键中间产物或具有式 (II) 二醇的过程。因此, 在一个优选实施方式中, 步骤 a) 中使用的化合物 K 具有式 (III)



[0090] 其中 Y 为氰基或可转化为氰基的基团, 在步骤 c) 中使用的有机金属化合物具有式 (VIII)

[0091]



[0092] 其中 M 为一种金属; 并且

[0093] Z 基团为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或可以转化为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的基团, 比如 $-\text{CH}_2-\text{LG}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OPg}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{Q}_1\text{R}_{11})(\text{Q}_2\text{R}_{12})$ 、 $-\text{C}(\text{Q}_1\text{R}_{13})(\text{Q}_2\text{R}_{14})(\text{Q}_3\text{R}_{15})$ 、 $-\text{COOR}_{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{17}$ 、或 $-\text{CONHR}_{18}$ 基团, 其中 Pg 为醇的保护基团, Pg_1 和 Pg_2 为氨基的保护基团, R_{11} 和 R_{12} 独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和任选 C_{1-6} 烷基取代的芳基或芳基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 R_{11} 和 R_{12} 一起形成具有 2-4 个碳原子的链, R_{13} 到 R_{17} 的每一个都独立选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基和任选 C_{1-6} 烷基取代的芳基或芳基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, R_{18} 为氢或甲基并且 Q_1 、 Q_2 和 Q_3 选自 O 和 S; L 为比如卤素或 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ 的离去基团, 并且 R_{11} 如上文所定义。上述转化 (Z 向 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 转化) 在 W001/43525, W001/51478, W001/68631, 和 W004/014821 中详述。

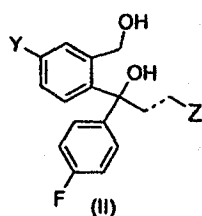
[0094] 具有式 (VIII) 的有机金属化合物中的虚线可以为单键、双键或三键, 并且 M 为任何金属或金属衍生物, 并且优选为 Mg, 并且式中的 Z 为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或可以转化为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的基团。优选地, 虚线为单键并且 M 为镁或氯化镁并且 Z 为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0095] 在另一个优选实施方式中具有式 VIII 的有机金属试剂中的虚线为三键并且 M 为镁或氯化镁或溴化镁。

[0096] 如果虚线为双键或三键, 将混合取代硼酸酯 V 转化为产物二醇在 -40 到 40°C 之间进行, 更为优选在 $0-30^\circ\text{C}$ 之间进行。通过还原反应可使获得的化合物转化为具有式 (II) 的二醇。

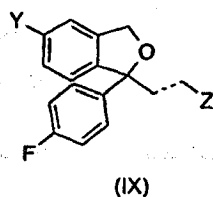
[0097] 通过本发明特别优选过程可以获得对映体富集或对映体纯形态的具有式 (II) 的二醇,

[0098]



[0099] 其中 Y 为氰基或可转化为氰基的基团。具有式 (II) 的二醇可用于依地普伦的合成。因此, 本发明更进一步涉及具有式 (II) 的二醇的闭环反应形成具有式 (IX) 的化合物的步骤, 其中 Y 和 Z 如本文所定义。

[0100]



[0101] 具有式 (IX) 的化合物优选为依地普伦。

[0102] 可通过 US 4, 943, 590 所描述的将具有式 (II) 的二醇转化为依地普伦。更为优选地, 可以在低温下, 在惰性有机溶剂比如四氢呋喃、甲苯、DMSO、DMF、甲基叔丁基醚、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷、二噁烷、乙腈或 CH_2Cl_2 下用碱比如 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 和其他醇盐、NaH 或其他氢化物、叔胺比如三乙胺、乙基二异丙胺或吡啶处理化合物的碳酸、羧酸、亚磺酸或磺酸酯衍生物来进行具有式 (II) 的化合物的闭环。

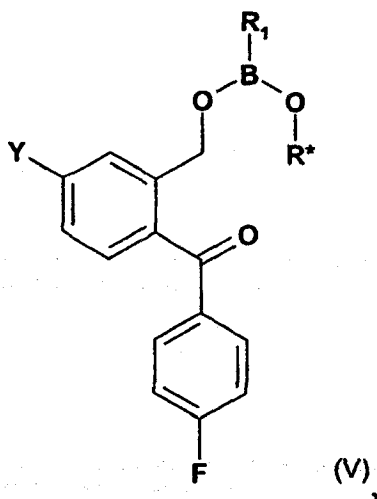
[0103] 如果 Z 不是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 则 Z 基团向 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的转化可以根据本领域技术人员所知手段在闭环之前或之后进行。

[0104] 如果 Y 不是氰基, 则 Y 向氰基基团的转化可以根据本领域技术人员所知手段在闭环之前或之后进行。

[0105] 如果虚线为双键或三键, 则加氢反应可以根据本领域技术人员所知手段在闭环之前或之后进行。

[0106] 本发明进一步涉及本发明过程的中间产物, 比如具有式 (V) 的化合物, 该化合物为依地普伦合成的有利中间产物,

[0107]



[0108] 其中 R_1 为 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基, 更有优选其中 R_1 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$; 其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团; 并且其中 $O-R^*$ 为手性醇的残基。可以转化为氰基的基团可以为氯、溴、碘或 $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$, 其中 n 为 0-8、 CH_2OH 或保护的 CH_2OH 、 CH_2NH_2 或保护的 CH_2NH_2 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHR_2$ 、 $-OR_2$ 其中 R_2 为氢或 C_{1-6} 烷基羰基; $CONR_3R_4$ 其中 R_3 和 R_4 选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳基 $-C_{1-6}$ 烷基或芳基、或 R_3 和 R_4 互相连接形成 5- 或 6- 元的任选含有 S、O 或附加的 N 原子的环; 或 $CHOR_5OR_6$ 其中 R_5 和 R_6 独立选自烷基、芳基、杂芳基、或 R_5 和 R_6 互相连接形成 5- 或 6- 元环; 或其他保护的 $-CHO$ 基团。任选的 Y 可以为取代噁唑、4,5- 二氢噁唑、噻唑或 4,5- 二氢噻唑基团。

[0109] 具有式 (V) 混合硼酸酯或取代硼酸酯可以分离或者通过一釜反应不经过分离转化为具有式 (II) 的二醇。

[0110] 可通过本领域技术人员所知的手段对具有式 V 的化合物进行分离。在一个优选实施方式中, 可通过减压去除溶剂并且加入另一种溶剂使化合物结晶来分离具有式 V 的硼酸酯或取代硼酸酯。上述结晶溶剂可以为, 例如二乙醚或甲基叔丁基醚。但是, 本发明并不局限于这两种溶剂。根据形成化合物 V 所用的氨基醇和硼酸或取代硼酸分离过程可以不同。

[0111] 混合取代硼酸酯 (V) 可以被分离或原位转化为具有式 (II) 的二醇。在本发明一个优选实施方式中混合取代硼酸酯 / 硼酸酯 (V) 直接转化为二醇 (II)。

[0112] 在另一个实施方式中, 本发明涉及具有式 (III) 的结晶形式的羟基酮。

[0113] 羟基酮 (III) 可通过 5- 取代的苯并 [c] 呋喃酮衍生物制备, 其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团。

[0114] 可以转化为氰基的基团包括卤素比如氯、溴或碘、优选氯或溴。其他可以转化为氰基的基团包括 $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$, 其中 n 为 0-8、 $-OH$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHR_8$ 、 $-CHNOH$ 、 $-COOR_9$ 、 $-CONR_9R_{10}$, 其中 R_8 为氢或 C_{1-6} 烷基羰基, 并且 R_9 和 R_{10} 选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳基 $-C_{1-6}$ 烷基和芳基。

[0115] 可以转化为氰基的基团还包括任选取代的取代噁唑、4,5- 二氢噁唑、噻唑或 4,5- 二氢噻唑基团。

[0116] 羟基酮 (III) 可以通过, 例如, 如 EP0171943 描述的那样从 5- 氰基 -2- 苯并 [c] 呋喃酮通过加入 4- 氟苯基镁卤化物制得。卤化物可以为氯化物、溴化物或碘化物。反应可以在醚溶剂、醚溶剂的混合物、脂族或芳族溶剂、其混合物中进行。

[0117] 根据本发明的一个实施方式, 在水溶液后处理后通过结晶可以分离羟基酮 (III)。结晶使用的溶剂可以为醚溶剂、脂族或芳族溶剂、醇、水或其混合物。

[0118] 在一个优选实施方式中 Y 为氰基基团并且羟基酮 (III) 从二异丙基醚、甲苯或乙苯中结晶出来。最为优选化合物 (III) 从甲苯中结晶出来。

实施例

[0119] 以下实施例详细描述了本发明, 但它们不应从任何方面被认为限制了本发明。

[0120] 实施例 1: 1S, 2S-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, $-80^\circ C$ 在甲苯中, 二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂, 分离 4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丁基]-3-羟甲基苯甲腈, 半 (+)-二-O- 甲苯酰 - 酒石酸盐

[0121] 在惰性气体 (N_2) 保护下, 在装有 20mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 1.44g 4-(4-氟

苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(5.6mmol, 1.0 当量)和 1.01g 1S, 2S-N-甲基伪麻黄素(5.6mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 1.17mL 97%二异丙氧基甲基硼烷(6.3mmol, 1.13 当量)。经过 2 分钟可获得澄清溶液。将反应混合物加热至 70°C 30 分钟。之后将反应混合物冷却至 45°C 并且在减压下(大约 60mbar) 经过 30 分钟温和地去除大约 18mL 甲苯/2-丙醇的混合物。加入 20mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80°C。缓慢加入(加入时间: 5 分钟) 4.16mL(2 当量) 2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80°C 下继续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 98%。S-二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R-二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 95.0 : 5.0(对映体过量为 90.0%)。将反应混合物缓慢加入 12mL 冷的 2M₂SO₄ 水溶液中。分层后将甲苯层用 3mL 冷的 2M H₂SO₄ 水溶液洗涤一次。舍弃甲苯层。混合水层并加入 15mL 的 MTBE。用 5M NaOH 水溶液调整 pH 为 9。减压下去除 MTBE。在硅胶上使用柱色谱(乙酸乙酯洗脱液/环己烷/Et₃N 1/1/0.1)来提纯粗产物。混合含有产物的馏分并且在减压条件下去除溶剂。在 12mL 2-丙醇中和 1.05g(+)-二-O-甲苯酰-酒石酸结晶会在 71%的产率下(ee = 99%, mp 134°C)生产 2.3g(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基-3-羟甲基苯甲腈、半(+)-二-O-甲苯酰-酒石酸盐(含有 0.5 当量的 2-丙醇和水)。

[0122] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.04(d, 2xCH₃_{ISO}, 6/2H, J 6Hz), 1.26(m, CH₂-二醇, 1H), 1.53(m, CH₂-二醇, 1H), 2.13(m, CH₂-二醇, 1H), 2.27(m, CH₂-二醇, 1H), 2.37(bs, 2xCH₃_{DTTA}+N(CH₃)₂-二醇, 9H) 2.71(m, CH₂-二醇, 2H), 3.78(m, CH_{ISO}, 1/2H), 4.02(d, CH₂OH-二醇, 1H, J 15.7Hz), 4.57(d, CH₂OH-二醇, 1H, J 15.7Hz), 5.70(s, CHOR_{DTTA}, 2/2H), 7.07(t, 2H, J 8.7Hz), 7.21(m, 2H), 7.33(d, 2H, J 9Hz), 7.74-7.91(m, 5H)。

[0123] 实施例 2: 1S, 2S-N-甲基伪麻黄素作为氨基醇, -60°C 在甲苯中, 二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0124] 在惰性气体(N₂)保护下, 在装有 5mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 143mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.56mmol, 1.0 当量)和 101mg 1S, 2S-N-甲基伪麻黄素(0.56mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 118 μL 97%二异丙氧基甲基硼烷(0.63mmol, 1.14 当量)。将反应混合物加热至 70°C 30 分钟。之后将反应混合物冷却至 45°C 并且在减压下(大约 60mbar) 经过 30 分钟温和地去除大约 4.5mL 甲苯/2-丙醇的混合物。加入 20mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -60°C。缓慢加入(加入时间: 5 分钟) 420 μL(2 当量) 2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-60°C 下继续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 98%。S-二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R-二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 91.0 : 9.0(对映体过量为 82.0%)。

[0125] 实施例 3: 1S, 2S-N-甲基伪麻黄素作为氨基醇, -60°C 在 THF 中, 二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0126] 在惰性气体(N₂)保护下, 在装有 5mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 278mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(1.09mmol, 1.0 当量)和 250mg 1S, 2S-N-甲基伪麻黄素(1.39mmol, 1.3 当量)。在室温下, 加入 286 μL 97%二异丙氧基甲基硼烷(1.55mmol, 1.4 当量)。将澄清溶液加热至 70°C 30 分钟。之后将反应混合物冷却至 45°C 并且在减压下(大

约 60mbar) 经过 30 分钟温和地去除大约 4.5mL 甲苯 /2- 丙醇的混合物。加入 5mL 四氢呋喃并且将反应混合物冷却至 -60°C 。缓慢加入 (加入时间 :5 分钟) $840\ \mu\text{L}$ (2 当量) 2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。 -60°C 下继续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 98%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 91.9 : 8.1 (对映体过量为 83.8%)

[0127] 实施例 4 :1S,2S-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, 分离取代硼酸酯混合物, 甲基取代硼酸作为交联剂

[0128] 在惰性气体 (N_2) 保护下, 在装有 20mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 1.44g 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (5.6mmol, 1.0 当量) 和 1.01g 1S,2S-N- 甲基伪麻黄素 (5.6mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 348mg 甲基取代硼酸 (5.81mmol, 1.03 当量)。将非均匀混合物加热至 70°C 。30 分钟内溶液变为均匀。之后将混合物冷却至 45°C 并加入 12mL 甲苯并且在减压下 (大约 60mbar) 经过 30 分钟温和地去除大约 12mL 甲苯 / 水的混合物。加入 20mL 乙醚并且将反应混合物冷却至 0°C 。30 分钟后开始沉淀出白色的晶体。15 小时后结晶完成。在惰性气体下对晶体进行分离获得 2.3g (91%) 的混合取代硼酸酯。

[0129] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ -0.2 (s, 3H), 0.99 (d, 3H, J 7.0Hz), 2.31 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J 9.6Hz), 4.64 (d, 1H, J 14.9Hz), 4.71 (d, 1H, 14.9Hz), 7.0-8.1 (m, 12H)。

[0130] 将 2.3g 混合取代硼酸酯溶解在 20mL 的甲苯中。在 -60°C 下缓慢加入 2.8mL (2.0 当量) 3.6M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。在 -60°C 下继续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 95%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 89.1 : 10.9 (对映体过量为 78.2%)。

[0131] 实施例 5 :1S,2S-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, -65°C 在甲苯中, 二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂, 分离 4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟丁基]-3- 羟甲基苯甲腈, 半 (+)- 二 -O- 甲苯酰 - 酒石酸盐

[0132] 在惰性气体 (N_2) 保护下, 在装有 20mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 1.42g 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (5.6mmol, 1.0 当量) 和 1.00g 1S,2S-N- 甲基伪麻黄素 (5.6mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 1.17mL 97% 二异丙氧基甲基硼烷 (6.3mmol, 1.13 当量)。经过 2 分钟可获得澄清溶液。将反应混合物加热至 50°C 30 分钟。之后将反应混合物冷却至 45°C 并且在减压下 (大约 70mbar) 经过 20 分钟温和地去除大约 20mL 甲苯 /2- 丙醇的混合物。加入 20mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -65°C 。缓慢加入 (加入时间 :10 分钟) 3.36mL (2 当量) 3.25M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。 -65°C 下继续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 99%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 95.2 : 4.8 (对映体过量为 90.4%)。将反应混合物缓慢加入 12mL 冷的 $2\text{M H}_2\text{SO}_4$ 水溶液中。分层后将甲苯层用 3mL 冷的 2M H_2SO_4 水溶液洗涤一次。舍弃甲苯层。水层混合并加入 15mL 的甲基叔丁基醚。用 5M NaOH 水溶液调整 pH 为 9。用 0.2M 的新戊酸水溶液洗涤混合有机层两次。用 5mL 5M NaOH 水溶液溶液洗涤混合甲基叔丁基醚 (大约 40mL) 层。相分离后, 在减压下去除大部分甲基叔丁基醚。加入 12mL

2-丙醇。在 35℃ 下加入 1.04g(+)-二-O-甲苯酰-酒石酸。5 分钟内晶体开始形成。4 小时后使用过滤去除白色的沉淀获得 2.2g 标题化合物(产率 69%, ee 为 99%, mp 134℃)。

[0133] 实施例 6:1S,2R-N-甲基伪麻黄素作为氨基醇,-80℃,甲基取代硼酸作为交联剂

[0134] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 142mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.56mmol,1.0 当量)和 100mg1S,2R-N-甲基伪麻黄素(0.56mmol,1.0 当量)。在室温下,加入 36.1mg 甲基取代硼酸(0.60mmol,1.08 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 5 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯并且在减压下再次进行去除。加入 2mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:10 分钟)410 μL(2 当量)2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃ 下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 90%。S-二醇(4-[(S-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R-二醇(4-[(R-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 88.0 : 12.0(对映体过量为 76.0%)。

[0135] 实施例 7:1S,2R-N-甲基伪麻黄素作为氨基醇,-80℃,三甲基环硼氧烷作为交联剂

[0136] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 142mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.56mmol,1.0 当量)和 100mg1S,2R-N-甲基伪麻黄素(0.56mmol,1.0 当量)。在室温下,加入 26 μL 三甲基环硼氧烷(0.60mmol,0.3 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 5 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯并且在减压下再次进行去除。加入 2mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 80℃。缓慢加入(加入时间:10 分钟)410 μL(2 当量)2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃ 下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 98%。S-二醇(4-[(S-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R-二醇(4-[(R-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 84.2 : 15.8(对映体过量为 68.4%)。

[0137] 实施例 8:(-)-金鸡纳丁作为氨基醇,-80℃,二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0138] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 83mg4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.28mmol,1.0 当量)和 100mg 96%的(-)-金鸡纳丁(0.32mmol,1.16 当量)。在室温下,加入 81 μL 97%的二异丙氧基甲基硼烷(0.36mmol,1.3 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:10 分钟)240 μL(2 当量)2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃ 下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 96%。S-二醇(4-[(S-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R-二醇(4-[(R-4-(二甲氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 15.9 : 84.1(对映体过量为 68.2%)。

[0139] 实施例 9:奎尼丁作为氨基醇,-80℃在甲苯/二氯甲烷中,二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0140] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 79mg4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.31mmol,1.0 当量)和 100mg 96%的(-)-奎尼丁(0.31mmol,1.0 当量)。在室温下,加入 62 μL97%的二异丙氧基甲基硼烷(0.32mmol,1.03

当量)。反应混合物加热至 70℃并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯和 2mL 二氯甲烷并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:10 分钟)230 μL(2 当量)2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 97%。S- 二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R- 二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 86.3 : 13.7(对映体过量为 72.7%)。

[0141] 实施例 10 :R-2- 二甲基氨基 -1- 苯基 - 乙醇作为氨基醇,-80℃在甲苯中,二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0142] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 5mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 131mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.51mmol,1.0 当量)和 85mgR-2- 二甲基氨基 -1- 苯基 - 乙醇(0.46mmol,0.9 当量)。在室温下,加入 108 μL97%的二异丙氧基甲基硼烷(0.57mmol,1.1 当量)。反应混合物加热至 70℃并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 5mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:1 分钟)312 μL(2 当量)3.3M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 97%。S- 二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R- 二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 8.5 : 91.5(对映体过量为 83.0%)。

[0143] 实施例 11 :S-1- 二甲基氨基 -2- 丙醇作为氨基醇,-80℃在甲苯中,二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0144] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 3mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 202mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.79mmol,1.0 当量)和 105 μL98%的 S-1- 二甲基氨基 -2- 丙醇(0.80mmol,1.02 当量)。在室温下,加入 160 μL 97%的二异丙氧基甲基硼烷(0.86mmol,1.1 当量)。反应混合物加热至 45℃并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 3mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:1 分钟)2.5mL(3.1 当量)0.8M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 95%。S- 二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R- 二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 75.5 : 24.5(对映体过量为 51.0%)。

[0145] 实施例 12 :1S,2R-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇,-80℃,三甲基硼酸酯作为交联剂

[0146] 在惰性气体(N₂)保护下,在装有 3mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 145mg 4-(4-氟苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(0.56mmol,1.0 当量)和 100mg99%的 1S,2R-N- 甲基伪麻黄素(0.56mmol,1.0 当量)。在室温下,加入 160 μL 的二异丙氧基甲基硼烷(0.59mmol,1.1 当量)。反应混合物加热至 70℃并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 3mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入(加入时间:1 分钟)800 μL(2 当量)1.3M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 90%。S- 二醇(4-[(S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)与 R- 二醇(4-[(R)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基]-3-羟甲基苯甲腈)的比例为 71.6 : 28.4(对映体过量为 43.2%)。大约生成了 10%作为副产物的 4-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟甲基-苯甲腈。

[0147] 实施例 13 :1S,2R-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, -80℃, 三异丙基硼酸酯作为交联剂

[0148] 在惰性气体 (N₂) 保护下, 在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 142mg 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (0.56mmol, 1.0 当量) 和 100mg 99% 的 1S,2R-N- 甲基伪麻黄素 (0.56mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 135 μL 的二异丙氧基甲基硼烷 (0.59mmol, 1.05 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -80℃。缓慢加入 (加入时间 :2 分钟) 412 μL (2 当量) 2.7M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-80℃ 下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 50%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 72.2 : 27.8 (对映体过量为 44.4%)。

[0149] 实施例 14 :1S,2S-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, -80℃ 在甲苯中, 3,3- 二甲氨基-1- 丙炔作为亲核试剂, 二异丙氧基甲基硼烷作为交联剂

[0150] 将 120 μL 的 3,3- 二甲氨基-1- 丙炔 (1.13mmol, 2.0 当量) 溶解在 1mL 的 THF 中。0℃ 下加入 372 当量 3M 的二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。将获得的溶液搅拌 20 分钟。

[0151] 在第二个烧瓶中, 在惰性气体 (N₂) 保护下, 在装有 2mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 142mg 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (0.56mmol, 1.0 当量) 和 100mg 99% 的 1S,2R-N- 甲基伪麻黄素 (0.56mmol, 1.0 当量)。在室温下, 加入 135 μL 的二异丙氧基甲基硼烷 (0.59mmol, 1.05 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 2mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -20℃。5 分钟内加入含有 3,3- 二甲氨基-1- 丙炔镁盐的溶液。反应混合物加热至室温并搅拌 24 小时。HPLC 控制显示转化率大于 70%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁-2- 炔基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁-2- 炔基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 90 : 10 (对映体过量为 80%)。

[0152] 实施例 15 :合成 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈

[0153] 在 3 小时内将 1048g 10% 的 4- 氟苯基溴化镁的四氢呋喃溶液加入 60.0g 的 5- 氟基-2- 苯并 [c] 呋喃酮 90mL 1,2- 乙二醇二甲醚的悬浮液中。搅拌 30 分钟后, 用大约 5 分钟将冷却的反应混合物倒入 1L NH₄Cl 的水溶液 (180g NH₄Cl 溶解在 1000mL 水中, 20℃) 中。分层后将水层用 300mL 四氢呋喃萃取。将有机层混合并且在 45℃ 下通过减压去除挥发物。将剩余物溶解在含有 2.5g 碳酸钠的 1000mL 的 CH₂Cl₂ 和 200mL 水的混合物中 (pH 为 9)。分层后将有机物与 40g 碳酸钠干燥。用 6g 碳处理干的 CH₂Cl₂ 溶液, 搅拌 10 分钟后过滤去除碳。用 50mL CH₂Cl₂ 洗涤滤饼。混合过滤和洗涤液并在减压条件下去除溶剂。向残留物中加入 300mL 二异丙醚。22℃ 下搅拌 1 小时后将晶体悬浮液冷却至 0℃ 并另外搅拌 2 小时, 之后冷却至 -10℃ 并搅拌 14 小时。通过过滤分离产物并用 40mL 冷冻的二异丙醚、80mL 二乙丙醚 / 环己烷 1 : 1 的混合物、80mL 环己烷清洗。50℃ 真空下干燥 3 小时后制得题目标注的 83.0g (86.2% 理论量, 纯度 (HPLC) : 99.8% 面积%) 白色、晶体粉末化合物 (mp. 85℃)。

[0154] ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 3.01 (t, J = 6.30, 0.8H, OH), 3.66 (s, 0.2H, OH), 4.66 (d, J = 6.11Hz, 1.6H, CH₂-O), 5.33 (m, CH₂-O, 0.4H, 乳醇异构体), 7.03-7.93 (m, 7H,

ArH)。

[0155] 实施例 16 :1S,2S-N- 甲基伪麻黄素作为氨基醇, -60℃, 甲基取代硼酸作为交联剂

[0156] 在惰性气体 (N_2) 保护下, 在装有 15mL 甲苯的双颈圆底烧瓶中溶解 250mg 4-(4- 氟苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (0.98mmol, 1.0 当量) 和 263mg99% 的 1S,2R-N- 甲基伪麻黄素 (1.45mmol, 1.48 当量)。在室温下, 加入 67mg 的甲基取代硼酸 (1.12mmol, 1.14 当量)。反应混合物加热至 70℃ 并在此温度下搅拌 30 分钟。减压下经过 15 分钟温和去除溶剂。加入 10mL 甲苯并且再次在减压下去除。加入 5mL 甲苯并且将反应混合物冷却至 -60℃。缓慢加入 (加入时间 :2 分钟) 2.3mL (2 当量) 0.84M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液。-60℃ 下持续搅拌 10 分钟。HPLC 控制显示转化率大于 98%。S- 二醇 (4-[(S)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 与 R- 二醇 (4-[(R)-4-(二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟基- 丁基]-3- 羟甲基苯甲腈) 的比例为 96.3 : 3.7 (对映体过量为 92.6%)。

[0157] 实施例 17 : (S)-4-(4- 二甲氨基)-1-(4- 氟苯基)-1- 羟丁基-3- 羟甲基- 苯甲腈, 半 (+)- 二- 对- 甲苯酰- 酒石酸盐的制备和分离; (S)-2-N, N- 二甲氨基苯乙醇作为辅助物

[0158] 将 10.0g 4-4(氟基- 苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈 (MW :255.25, 分析 :96.7%; 37.9mmol) 溶解在 140mL 甲苯中。加入 7.77g (S)-2-N, N- 二甲氨基苯乙醇 (MW :165.24, 47.0mmol, 1.24 当量) 和 2.51g 甲基取代硼酸 (MW :59.86, 分析 :98%; 41.1mmol, 1.08 当量)。溶液变为轻微浑浊并且快速生成水滴。将混合物加热至 50℃。在减压下 (大约 60-70mbar) 下小心去除大约 100mL 甲苯 / 水。加入 100mL 甲苯并且去除大约 100mL 甲苯 / 水。加入 100mL 甲苯并且去除大约 100mL 甲苯 / 水。加入 120mL 甲苯并且去除大约 20mL 甲苯 / 水以获得大约 250mL 的混合取代硼酸酯 (大约 80mmol)。通过 Karl Fischer 滴定测定水的含量低于 0.1%。将反应混合物冷却 -65℃。在大约 10-20 分钟内加入 38.0mL 大约 2M 二甲氨基丙基氯化镁的 THF 溶液 (大约 2 当量)。由此温度没有超过 -50℃。溶液继续搅拌 30 分钟。通过 HPLC 控制反应 (ee = 90%)。转化完全后 (4-4(氟基- 苯甲酰基)-3- 羟甲基- 苯甲腈面积% 小于 2%) 将反应混合物后处理。

[0159] 加入 20mL 水和 35mL 2M 的硫酸水溶液 (70mmol) 来获得 pH 为大约 1.5 的水层。分层后, 用 20mL 水清洗有机层, 并用 2M H_2SO_4 水溶液调整 pH 为 1。向混合水层中加入 150mL CH_2Cl_2 。加入 7M NH_3 (29mL) 直到 pH 为大约 9.0。分层后用 25mL MED 将水层清洗两次 (pH 9.0 下)。用 15mL 水清洗混合 CH_2Cl_2 层。加入 70mL 水。加入 10.7mL 2M 的硫酸水溶液调整 pH 为 6.4。搅拌 10 分钟后分层 (pH 6.4)。向 CH_2Cl_2 层加入 35mL 水。加入 1.5mL 2M H_2SO_4 水溶液调整 pH 为 6.4。搅拌 10 分钟后分层。向混合的水层加入 80mL CH_2Cl_2 。加入 2mL 7M 的氨水调整 pH 为 6.4 (达到平衡后)。分层。用 20mL 水清洗混合有机层。分层。混合 CH_2Cl_2 层含有对映体富集二醇。混合水层含有大约 90% 手性辅助物。去除 200mL CH_2Cl_2 。加入 60mL 2- 丙醇。减压下去除 30mL 2- 丙醇 / CH_2Cl_2 。加入 30mL 2- 丙醇来获得在 60mL ISO 中的大约 13g 的 CIT-DIOL。向该溶液加入溶解在 42mL 2- 丙醇中的 6.59g (+)- 二对甲苯酰酒石酸 (MW. 386.36; 分析 :99%; 17.1mmol, 0.45 当量) 和 8mL CH_2Cl_2 。5 分钟后产物开始结晶 (或加入晶种后立刻结晶)。将混合物在 35℃ 搅拌 90 分钟, 在 60℃ 搅拌 10 分钟, 之后缓慢冷却至室温 (在大约 5 小时内) 并且在无搅拌下结晶 10 小时。产物通过过滤分

离,并且在在 40℃和 20mbar 下干燥 10 小时后获得 17.2gS-CIT-DIOL. 1/2(+)-DTTA. 1/2ISO. 1/2H₂O(产率 81.0%;ee = 99.0%,分析:61.0%)。

[0160] 实施例 18:(S)-4-(4-二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟基-丁基-3-羟甲基-苯甲腈,半(+)-二-对-甲苯酰-酒石酸盐的制备和分离;1S,2S-N-甲基伪麻黄素作为辅助物

[0161] 将 20.68g 4-(4-氟基-苯甲酰基)-3-羟甲基-苯甲腈(255.25,分析:96.7%;81.0mmol)溶解在 280mL 甲苯中。加入 16.05g 1S,2S-N-甲基伪麻黄素(MW:179.26,分析:99.1%,89.5mmol,1.1 当量)和 5.02g 甲基取代硼酸(MW:59.86,分析:98%;82.2mmol,1.02 当量)。溶液变为轻微浑浊并且快速生成水滴。将混合物加热至 50℃。在减压下(大约 60-70mbar)下小心去除大约 200-220mL 甲苯/水。加入 200mL 甲苯并且去除大约 190-210mL 甲苯/水。加入 200mL 甲苯并且去除大约 30mL 甲苯以获得大约 250mL 的混合取代硼酸酯(大约 80mmol)在 250mL 溶剂中(水含量低于 0.1%)的溶液。将反应混合物冷却 -40℃。在大约 10-20 分钟内加入 78.5mL 大约 2M 二氨基丙基氯化镁的 THF 溶液(大约 2 当量)。由此温度没有超过 -35℃。溶液继续搅拌 30 分钟。通过 HPLC 控制反应(ee = 大约 92%)。转化完全后将反应混合物后处理。在 5 分钟之内加入 85mL 2M H₂SO₄ 的水溶液(170mmol)。水层的最终 pH 大约为 2。用 5mL 2M H₂SO₄ 的水溶液清洗有机层 2 次。向混合水层加入 300mL 甲基叔丁基醚。现在加入 7M 的氨水调整 pH 为 9.2。相分离后用甲基叔丁基醚(在 pH 9.2 下)清洗水层两次。用 20mL 7M 氨水清洗混合甲基叔丁基醚层 2 次。减压下去除大约 400mL 甲基叔丁基醚。加入的甲基叔丁基醚使得总体积为大约 250mL。将 24.8g 新戊酸(MW:102.14;242mmol,3.0 当量)溶解在 80mL 甲基叔丁基醚中。将该溶液加入二醇在甲基叔丁基醚的溶液中。1S,2S-N-甲基伪麻黄素新戊酸盐快速结晶。在室温下小心搅拌混合物 30 分钟并且在 0℃下搅拌 30 分钟。通过过滤去除 NMPE. PIVOH。用 75mL 甲基叔丁基醚清洗滤饼。干燥(20mbar,40℃,1 小时)后获得 19.8g 1S,2S-N-甲基伪麻黄素新戊酸盐(产率 79%;分析:98.9%)。

[0162] 用 60mL 7M 氨水溶液和 20mL 水清洗混合甲基叔丁基醚层。将层分离。在减压下去除大约 2/3 的甲基叔丁基醚来获得浓缩的对映体富集二醇的甲基叔丁基醚(60mL)溶液。加入 100mL 2-丙醇并去除甲基叔丁基醚/2-丙醇使体积达到大约 60mL。加入 90mL 2-丙醇来获得在大约 120mL 2-丙醇中的大约 26g 二醇。将 15.5g(+)-二甲苯酰酒石酸(MW:386.36;分析:99%;40.1mmol,0.49 当量.)溶解在 80mL 2-丙醇中并加入上述溶液。5 分钟后产物开始结晶(或加入晶种后立刻结晶)。将混合物在 35℃搅拌 1 小时,在 60℃搅拌 10 分钟,之后缓慢冷却至室温(在大约 5 小时内)并且在无搅拌下结晶 10 小时。产物通过过滤分离,并且在 40℃和 20mbar 下干燥 6 小时后获得 33.86g(S)-4-(4-二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丁基-3-羟甲基-苯甲腈,半(+)-二-对-甲苯酰-酒石酸盐(产率 76.7%;ee:99.3%;分析:60.7%)。

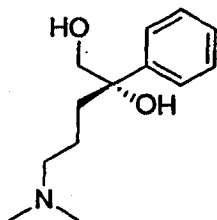
[0163] 实施例 19:依地普伦的合成和分离

[0164] (S)-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丁基-3-羟甲基-苯甲腈,半(+)-二-对-甲苯酰-酒石酸盐(16.64g;29.7mmol)在 180mL 水和 180mL 二氯甲烷的混合物中悬浮。在用氨水水溶液调整 pH 到 9 后分层。向冷却和干燥的有机相(100mL)加入三乙胺(5.7ml;41mmol),之后加入 p-甲苯磺酰氯(6.1g;32mmol),之后在低于 5℃下搅拌

获得的溶液。随后在 pH 6 和 pH 12 下用水清洗反应混合物,之后在减压下浓缩并用丙酮稀释。向最终溶液中加入草酸 (2.52g ;28mmol) 并且依地普伦开始结晶。通过过滤收集晶体并用冷丙酮清洗。湿滤饼在真空下干燥获得 11.4g 依地普伦 (纯度 HPLC :99.7% ;ee = 98.8%)。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) : δ 1.39-1.60 (m, 2H, CH_2), 2.21-2.27 (t, 2H, CH_2) 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.94-2.99 (t, 2H, CH_2), 5.13-5.26 (q, 2H, CH_2), 7.11-7.19 (m, 2H, 芳基), 7.54-7.61 (m, 2H, 芳基), 7.61-7.68 (m, 3H, 芳基)。

[0166] 实施例 20 :对映体富集 5-(二甲基氨基)-2-苯基戊烷-1,2-二醇的不对称合成
[0167]



[0168] 将 500mg 2-羟基苯乙酮 (3.60mmol, 1.00 当量)、798mg (1S,2S)-2-二甲基氨基-1-苯基丙烷-1-醇 (1S,2S-NMPE, 4.45mmol, 1.20 当量) 和 231mg 甲基取代硼酸 (3.89mmol, 1.05 当量) 溶解在 10mL 甲苯中。15mbar 减压下浴温度为 25℃ 下去除甲苯/水。加入 8mL 甲苯和 800mg 5Å 型分子筛。在 -20℃ 下搅拌悬浮液 15 小时。

[0169] 通过过滤去除分子筛并且在浴温度为 -70℃ 下在 130 分钟之内加入 5.8mL 1.5M 二甲基氨基丙基氯化镁的 THF 溶液 (8.7mmol, 2.42 当量)。加入 17mL 1M KHSO_4 的水溶液来停止反应。分层。通过加入 5M 的 NaOH 来将水层的 pH 调整至 10, 并且用 5mL 二氯甲烷萃取两次。混合有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并在减压下去除溶剂。

[0170] 粗产物溶解在 10mL Et_2O 中。加入 1.6g **Celite**[®] 并且在减压下去除溶剂。**Celite**[®] 上的粗产物用硅胶上的柱色谱纯化 (20g SiO_2 , 洗脱液 :乙酸乙酯 / 三乙胺 200+5)。

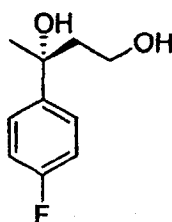
[0171] 产率 :760mg, 95% ;白色晶体固体 ;熔点 :50℃

[0172] ee = 80% (衍生化后通过 Kelly, A. M. ;Pérez-Fuertes, Y. ;Arimori, S. ;Bull, S. D. Org. Lett. 2006, 8, 1971 叙述的方法测定)。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23-1.40 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.53 (d, 1H, $J = 10.8\text{Hz}$), 3.55 (d, 1H, $J = 10.8\text{Hz}$), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 2H)。

[0174] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 21.8, 37.6, 44.9 (2C), 60.0, 72.3, 75.6, 126.0 (2C), 126.5, 128.2 (2C), 145.3。

[0175] 实施例 21 :对映体富集 3-(4-氟苯基)丁烷-1,3-二醇的不对称合成
[0176]



[0177] 将 500mg 4-羟基-2-丁酮 (5.39mmol, 1.00 当量)、1990mg (R)-(喹啉-4-基)

((2R,4S,5R)-5-乙基奎宁环-2-基)甲醇(金鸡纳丁,6.47mmol,1.20当量)、340mg 甲基取代硼酸(5.66mmol,1.05当量)溶解在15mL 甲苯中。25℃下通过减压(10mbar)共沸地去除大约8mL 甲苯/水。加入大约8mL 甲苯并且再次在减压下去除。加入5mL 甲苯和300mg **5Å**型分子筛。在-20℃下搅拌悬浮液10-15小时。

[0178] 通过过滤去除分子筛。在温度为-60℃下加入13mL 0.83M 氟基苯溴化镁的THF溶液(10.8mmol,2.00当量)。通过TLC(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷1+1)测定转化率。45分钟后加入10mL 2.5M NaOH的水溶液来停止反应。分层后用10mL 1M KHSO₄的水溶液清洗有机层两次,用10mL 饱和NaHCO₃水溶液清洗一次。

[0179] 混合有机层用Na₂SO₄干燥、过滤,并在减压下去除溶剂。

[0180] 粗产物溶解在10mL Et₂O中。加入2.0g **Celite**[®]并且在减压下去除溶剂。**Celite**[®]上的粗产物用硅胶上的柱色谱纯化(14g SiO₂,洗脱液:乙酸乙酯/三乙胺1+10)。

[0181] 产率:665mg,83%;白色晶体固体;熔点:73℃

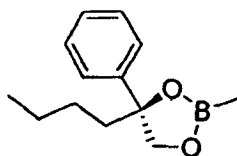
[0182] ee = 55% (HPLC)

[0183] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.42(s,3H),1.90(t,2H,J = 7.3Hz),2.50(s,OH,1H),3.27(m,1H),3.42(m,1H),7.09(m,2H),7.44(m,2H)。

[0184] ¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ 30.8,46.2,57.8,72.7,114.3,114.6,126.9,127.0,142.0,161.7(d,J_{CF} = 242.6Hz)。

[0185] 实施例22:对映体富集4-丁基-2-甲基-4-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷不对称合成

[0186]



[0187] 将500mg 2-羟基苯乙酮(3.60mmol,1.00当量)、798mg(1S,2S)-2-甲基氨基-1-苯基丙烷-1-醇(1S,2S-NMPE,4.45mmol,1.20当量)、231mg 甲基取代硼酸(3.89mmol,1.05当量)溶解在10mL 甲苯中。25℃下通过减压(10-15mbar)共沸地去除大约8mL 甲苯/水。加入大约8mL 甲苯并且再次在减压下去除。加入5mL 甲苯和400mg **5Å**型分子筛。在20℃下搅拌悬浮液5小时。

[0188] 温度为-70℃下加入3.6mL 2M 丁基氯化镁的THF溶液(7.20mmol,2.00当量)。通过TLC(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷1+10)测定转化率。45分钟后加入15mL 1M KHSO₄的水溶液来停止反应。分层后用10mL 1MKHSO₄的水溶液清洗有机层1次,用饱和NaHCO₃水溶液清洗2次。

[0189] 混合有机层用Na₂SO₄干燥、过滤,并在减压下去除溶剂。

[0190] 粗产物溶解在10mL Et₂O中。加入1.1g **Celite**[®]并且在减压下去除溶剂。**Celite**[®]上的粗产物用硅胶上的柱色谱纯化(20g SiO₂,洗脱液:乙酸乙酯/环己烷1+10)。

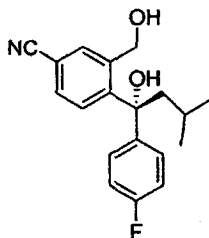
[0191] 产率:110mg;油状。

[0192] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.44(s,3H),0.89(t,3H,J = 7.0Hz),1.15(m,1H),1.36(m,3H),1.91(m,2H),4.24(d,1H,J = 8.8Hz),4.33(d,1H,J = 8.8Hz),7.34(m,5H)。

[0193] ^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ 14.1, 22.9, 25.8, 42.8, 77.2, 85.4, 124.6, 125.6, 127.1, 127.4, 128.4, 145.7。

[0194] 为测定 ee 使用 H_2O_2 水解取代硼酸酯。通过 HPLC 来测定 ee (ee = 40%)。实施例 23 : 对映体富集 4-(1-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丁基)-3-(羟甲基)苯甲腈的不对称合成

[0195]



[0196] 将 500mg 4-(4-氟苯甲酰)-3-(羟甲基)苯甲腈 (1.96mmol, 1.00 当量)、425mg (1S, 2S)-2-二甲基氨基-1-苯基丙烷-1-醇 (1S, 2S-NMPE, 2.37mmol, 1.20 当量)、126mg 甲基取代硼酸 (2.10mmol, 1.05 当量) 溶解在 10mL 甲苯中。35℃ 下通过减压 (10-15mbar) 共沸地去除大约 7mL 甲苯/水。加入大约 7mL 甲苯并且再次在减压下去除。加入 5mL 甲苯和 200mg **5Å** 型分子筛。在 25℃ 下搅拌悬浮液 3 小时。

[0197] 温度为 -70℃ 下加入 2.5mL 2M 异丁基氯化镁的 THF 溶液 (5.0mmol, 2.6 当量)。通过 TLC (洗脱液 : 乙酸乙酯 / 环己烷 1+1) 测定转化率。120 分钟后加入 15mL 1M KHSO_4 的水溶液来停止反应。分层后用 10mL 1M KHSO_4 的水溶液清洗有机层, 用 10mL 饱和 NaHCO_3 水溶液清洗 2 次。

[0198] 混合有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并在减压下去除溶剂。

[0199] 粗产物溶解在 10mL Et_2O 中。加入 1.1g **Celite**[®] 并且在减压下去除溶剂。

Celite[®] 上的粗产物用硅胶上的柱色谱纯化 (20g SiO_2 , 洗脱液 : 乙酸乙酯 / 环己烷 1+10)。

[0200] 产率 : 180mg 4-(1-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丁基)-3-(羟甲基)苯甲腈 ; ee = 60%, 白色固体晶体 ; 熔点 82℃。

[0201] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.73 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.96 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.51 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 3.60 (s, OH), 4.21 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 4.29 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 6.99 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.58-7.74 (m, 3H)。

[0202] ^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ 23.8, 24.9, 27.0, 51.5, 63.6, 79.2, 111.6, 115.0, 115.3, 118.5, 127.5, 127.5, 127.6, 131.4, 135.0, 140.7, 141.4, 151.0, 161.7 (d, $J_{\text{CF}} = 247.2\text{Hz}$)。

[0203] 295mg 4-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-3-(羟甲基)-苯甲腈, 无色油状 ; ee = 60% (衍生化后通过 Kelly, A. M. ; Pérez-Fuertes, Y. ; Arimori, S. ; Bull, S. D. Org. Lett. 2006, 8, 1971 叙述的方法测定)。

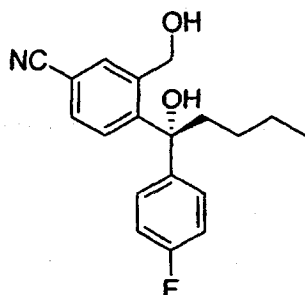
[0204] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.73 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.96 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.51 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 3.60 (s, OH), 4.21 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 4.29 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 6.99 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.58-7.74 (m, 3H)。

[0205] ^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ 23.78, 24.87, 27.00, 51.53, 63.57, 79.18, 111.58, 115.04, 115.33, 118.50, 127.48, 127.54, 127.58, 131.42, 134.96, 140.66, 141.37, 150.95,

161.74(d, $J_{\text{CF}} = 247.2\text{Hz}$)。

[0206] 实施例 24: 对映体富集 4-(1-(4-氟苯基)-1-羟苯基)-3-(羟甲基)-苯甲腈的不对称合成

[0207]



[0208] 将 1000mg 4-(4-氟苯甲酰)-3-(羟甲基)苯甲腈 (3.92mmol, 1.00 当量)、840mg (1S,2S)-2-二甲基氨基-1-苯基丙烷-1-醇 (1S,2S-NMPE, 4.68mmol, 1.20 当量)、250mg 甲基取代硼酸 (4.20mmol, 1.05 当量) 溶解在 30mL 甲苯中。65℃ 下通过减压 (85-110mbar) 共沸地去除大约 20mL 甲苯/水。加入 20mL 甲苯和 500mg **5Å** 型分子筛。在 25℃ 下搅拌悬浮液 60 分钟。

[0209] 温度为 -50℃ 下加入 3.9mL 2M 丁基氯化镁的 THF 溶液。通过 TLC (洗脱液: 乙酸乙酯/环己烷 1+1) 测定转化率。50 分钟后加入 10mL 1M KHSO_4 的水溶液来停止反应。分层后用 10mL 饱和 NaHCO_3 水溶液清洗有机层 2 次。

[0210] 混合有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并在减压下去除溶剂。

[0211] 粗产物溶解在 15mL 二氯甲烷中。加入 4g **Celite**[®] 并且在减压下去除溶剂。**Celite**[®] 上的粗产物用硅胶上的柱色谱纯化 (40g SiO_2 , 洗脱液: 乙酸乙酯/环己烷 1+5)。

[0212] 产率: 675mg (57%) ; ee = 91% ; 微黄色的油状物。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.90 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.11 (m, 1H), 1.32 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.14 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 4.26 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$), 6.97 (t, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.20 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.64 (m, 2H)。

[0214] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ 14.0, 23.0, 25.5, 42.9, 63.4, 78.6, 111.4, 114.8, 115.1, 118.5, 127.3, 127.4, 127.6, 131.4, 134.8, 140.8, 141.3, 150.5, 161.7 (d, $J_{\text{CF}} = 247.2$)。