



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105339352 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201480036398. 2

(22) 申请日 2014. 06. 19

(30) 优先权数据

13173724. 9 2013. 06. 26 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 12. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/062936 2014. 06. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/206855 EN 2014. 12. 31

(71) 申请人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·杜梅尼尔 J·克萨比

S·V·温德伯恩 H·努斯鲍默

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

C07D 231/14(2006. 01)

C07C 239/00(2006. 01)

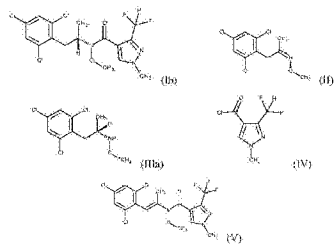
权利要求书4页 说明书12页

(54) 发明名称

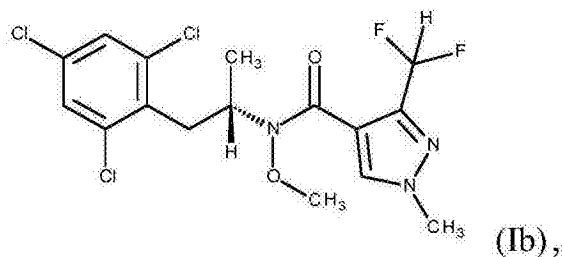
用于立体选择性制备吡啶甲酰胺的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于对映选择性地制备具有化学式 (Ib) 的化合物的方法, 该方法包括 a) 将具有化学式 (II) 的化合物的 (E)-形式或 (Z)-形式用对映选择性试剂还原为具有化学式 (IIIa) 的化合物, 并且 b) 用具有化学式 (IV) 的化合物酰化具有化学式 (IIIa) 的化合物, 或 c) 使具有化学式 (IV) 的化合物与具有化学式 (II) 的化合物进行偶联以给出具有化学式 (V) 的化合物, 并且 d) 在氢气、催化剂和手性配体的存在下, 使具有化学式 (V) 的化合物还原为具有化学式 (Ib) 的化合物。

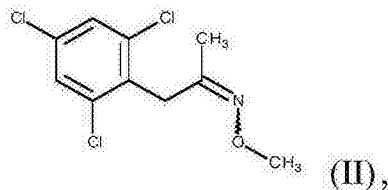


1. 一种用于对映选择性地制备具有化学式 Ib 的化合物的方法

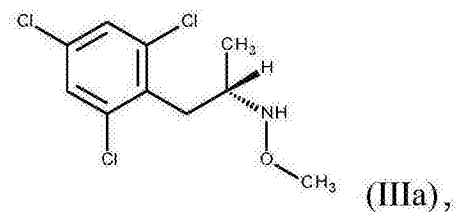


该方法包括

a) 将具有化学式 II 的化合物的 (E)- 形式或 (Z)- 形式

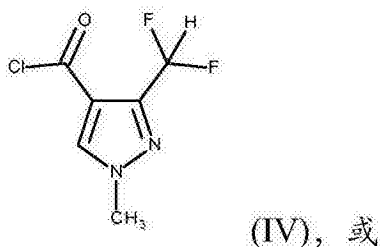


用对映选择性试剂还原为具有化学式 IIIa 的化合物

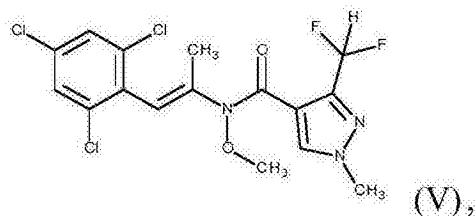


并且

b) 用具有化学式 IV 的化合物酰化具有化学式 IIIa 的化合物



c) 使具有化学式 IV 的化合物与具有化学式 II 的化合物进行偶联以给出具有化学式 V 的化合物

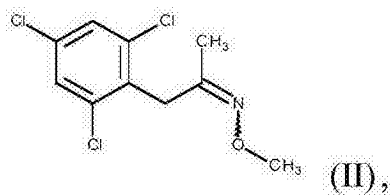


并且

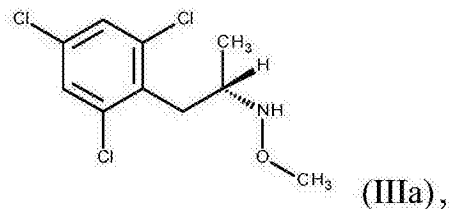
d) 在氢气、催化剂和手性配体的存在下,使具有化学式 V 的化合物还原为具有化学式 Ib 的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的用于对映选择性地制备具有化学式 Ib 的化合物的方法,该方法包括

a) 将具有化学式 II 的化合物的 (E)- 形式或 (Z)- 形式

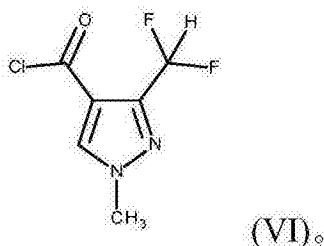


用对映选择性试剂还原为具有化学式 IIIa 的化合物



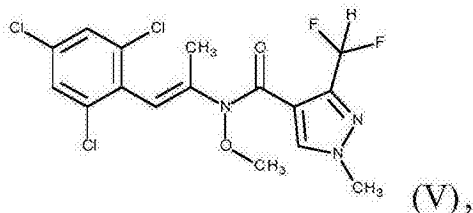
并且

b) 用具有化学式 VI 的化合物酰化具有化学式 IIIa 的化合物



3. 根据权利要求 1 所述的用于对映选择性地制备具有化学式 Ib 的化合物的方法, 该方法包括

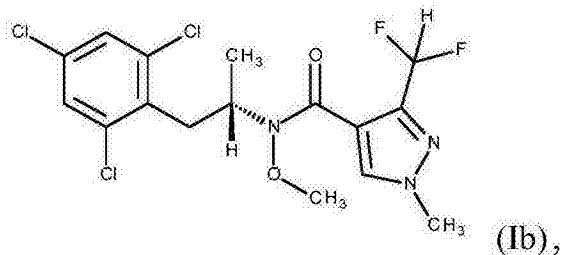
c) 使具有化学式 IV 的化合物与具有化学式 II 的化合物进行偶联以给出具有化学式 V 的化合物



并且

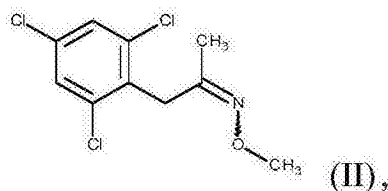
d) 在氢气、催化剂和手性配体的存在下, 使具有化学式 V 的化合物还原为具有化学式 Ib 的化合物。

4. 根据权利要求 1 所述的用于对映选择性地制备具有化学式 Ib 的化合物的方法,

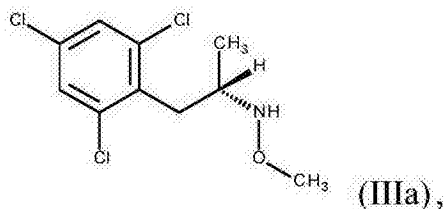


该方法包括

a) 将具有化学式 II 的化合物的 (E)- 形式或 (Z)- 形式

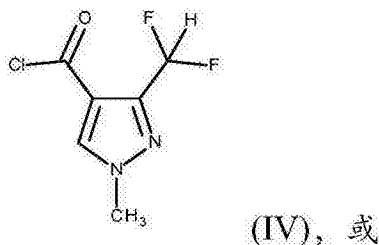


在手性 1,2-氨基醇的单一对映异构体的存在下,在惰性溶剂中并且在从 0°C 和 60°C 的范围的温度下,用硼烷络合物作为还原剂,还原为具有化学式 IIIa 的化合物

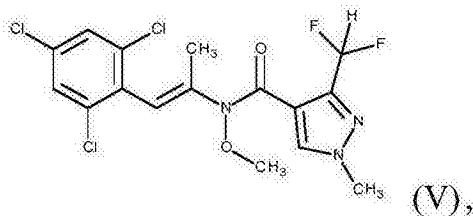


并且

b) 在惰性溶剂中,通常在弱碱例如叔胺的存在下并且在 -20°C 和 120°C 之间的范围的温度下,用具有化学式 IV 的化合物酰化具有化学式 IIIa 的化合物



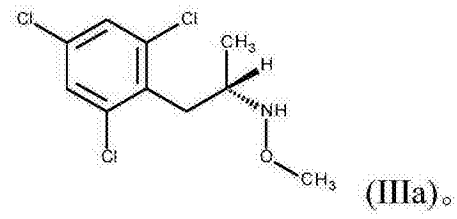
c) 在惰性非质子溶剂中,在从 -78°C 至 25°C 的范围的温度下,通过用 1.5 至 2 当量的适合的碱 ($\text{KN}(\text{iPr})_2$ 、 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ 、 $\text{KN}(\text{三甲基甲硅烷基})_2$ 、 BuLi 、 $\text{KN}(\text{iPr})_2/\text{KOtBu}$) 使具有化学式 (II) 的化合物去质子化而使具有化学式 IV 的化合物与具有化学式 II 的化合物进行偶联,随后用具有化学式 (VI) 的化合物进行处理,以给出具有化学式 V 的化合物



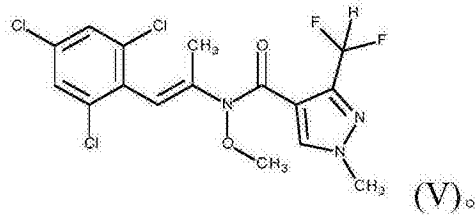
并且

d) 在氢气的存在下,在从 0.1bar 至 15MPa 的范围的压力下,在 0.1 至 0.0001 当量的金属催化剂(优选铑(I)或钌(II)络合物,如例如: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{cod})_2]\text{OTFA}$ 和 $[\text{RuCl}_2(\text{对-伞花烃})_2]$)和在适合的手性配体优选二-膦配体的单一对映异构体的存在下,以从 0.8 和 1.5 范围的金属与配体的比例,在适合的溶剂中并且在从 20°C 至 100°C 的范围的温度下,将具有化学式 V 的化合物还原为具有化学式 Ib 的化合物。

5. 具有化学式 IIIa 的化合物



6. 具有化学式 V 的化合物



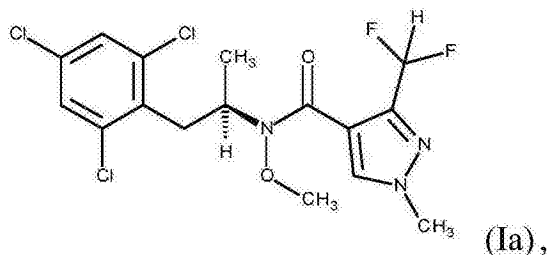
用于立体选择性制备吡唑甲酰胺的方法

[0001] 本发明涉及用于立体选择性（对映选择性）地制备 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺的方法。

[0002] 化合物 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺被描述于例如 WO 2010/063700 中。所述化合物显示出优异的杀真菌活性。

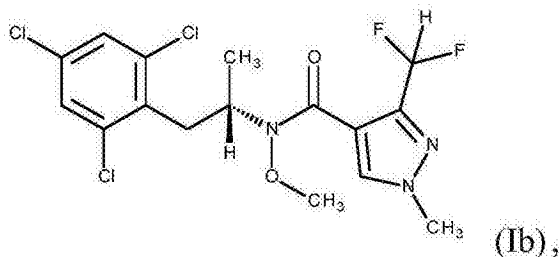
[0003] 所述化合物能以两种对映异构体的形式存在,化学式 Ia 的形式

[0004]



[0005] 其化学名称是 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺,和化学式 Ib 的形式

[0006]



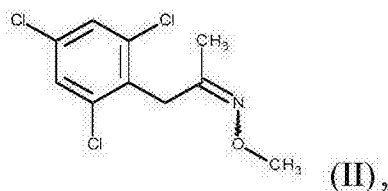
[0007] 其化学名称是 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺。

[0008] 具有化学式 Ib 的对映异构体显示了更显著的杀真菌活性。具有过量的杀真菌活性更高的对映异构体的杀真菌剂能以较低的浓度应用而与外消旋体具有相同的效率,这在经济上是有利的。因此非常希望有选择地制备所述化合物的 Ib-对映异构体。

[0009] 从 WO 2010/063700 中已知通过以下来制备 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺的外消旋形式

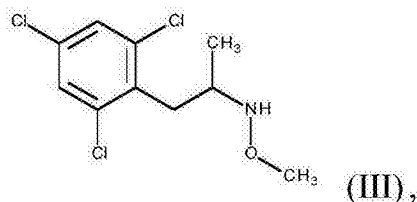
[0010] a) 将具有化学式 II 的化合物

[0011]



[0012] 在还原剂的存在下还原为具有化学式 III 的化合物

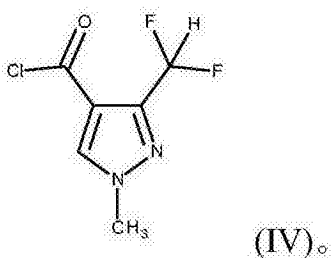
[0013]



[0014] 并且

[0015] b) 使具有化学式 III 的化合物与具有化学式 IV 的化合物发生反应

[0016]

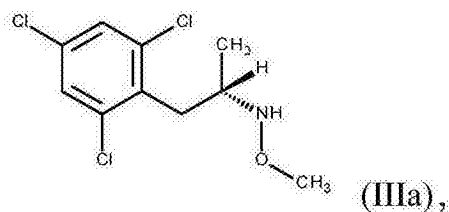


[0017] 这个方法的产物是处于外消旋体形式的 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺。

[0018] 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺的这两种对映异构体可以例如通过外消旋体的手性色谱法进行分离。然而,所述方法昂贵并且不适用于所述化合物的大规模生产。

[0019] 根据 WO 2010/063700 制备外消旋形式的具有化学式 III 的化合物。已经发现,如果该对映选择性步骤是具有化学式 III 的化合物的对映选择性合成,则可以通过这一方法生产过量于 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺(具有化学式 Ia 的对映异构体)的 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺(具有化学式 Ib 的对映异构体),这样使得具有化学式 IIIa 的对映异构体 (2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-胺

[0020]

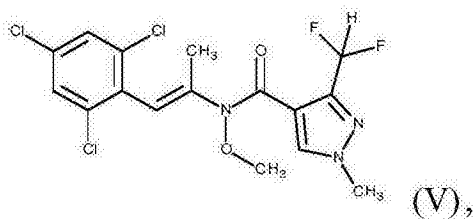


[0021] 被过量获得。具有化学式 III 的化合物的对映选择性合成允许非常有成本效益地、高产率地制备杀真菌剂 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺。

[0022] 可替代地,有可能通过以下制备化合物 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

[0023] c) 使具有化学式 IV 的化合物与具有化学式 II 的化合物进行偶联以给出具有化学式 V 的化合物

[0024]

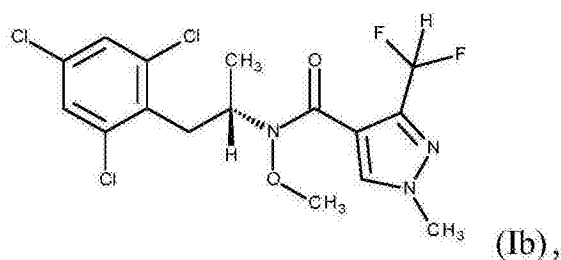


[0025] 并且

[0026] d) 在氢气、催化剂和手性配体的存在下,使具有化学式 V 的化合物还原为具有化学式 Ib 的化合物。

[0027] 因此,本发明的目标在于提供一种用于立体选择性地制备具有化学式 Ib 的 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-4-甲酰胺的新颖的方法

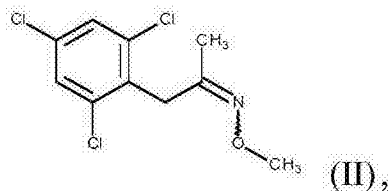
[0028]



[0029] 该方法包括

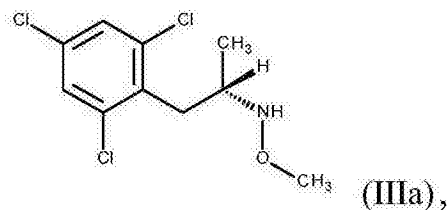
[0030] a) 将具有化学式 II 的化合物的 (E)-形式或 (Z)-形式

[0031]



[0032] 用对映选择性试剂还原为具有化学式 IIIa 的化合物

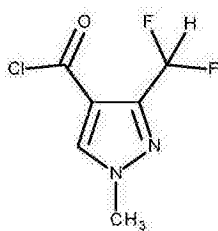
[0033]



[0034] 并且

[0035] b) 用具有化学式 IV 的化合物酰化具有化学式 IIIa 的化合物

[0036]

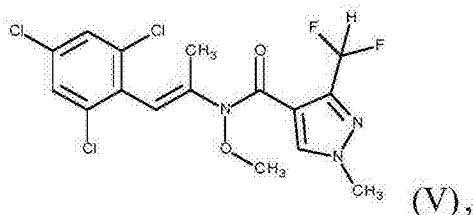


或

(IV),

[0037] c) 使具有化学式 IV 的化合物与具有化学式 II 的化合物进行偶联以给出具有化学式 V 的化合物

[0038]



[0039] 并且

[0040] d) 在氢气、催化剂和手性配体的存在下,使具有化学式 V 的化合物还原为具有化学式 Ib 的化合物。

[0041] 这个方法的产物是处于具有化学式 Ia 和 Ib 的混合物的形式的 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡啶-4-甲酰胺 I, 其中 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡啶-4-甲酰胺 (Ib) 是以超过具有化学式 Ia 的化合物 55% -99% 的量存在于该混合物中。

[0042] 根据本发明,以对映异构体富集形式或者以过量的制备意味着所希望的产物(化学式 IIIa、以及化学式 Ib) 的摩尔比例大于反应混合物中存在的所有异构体的总量的 50% (例如大于 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%)。

[0043] 反应步骤 a) :

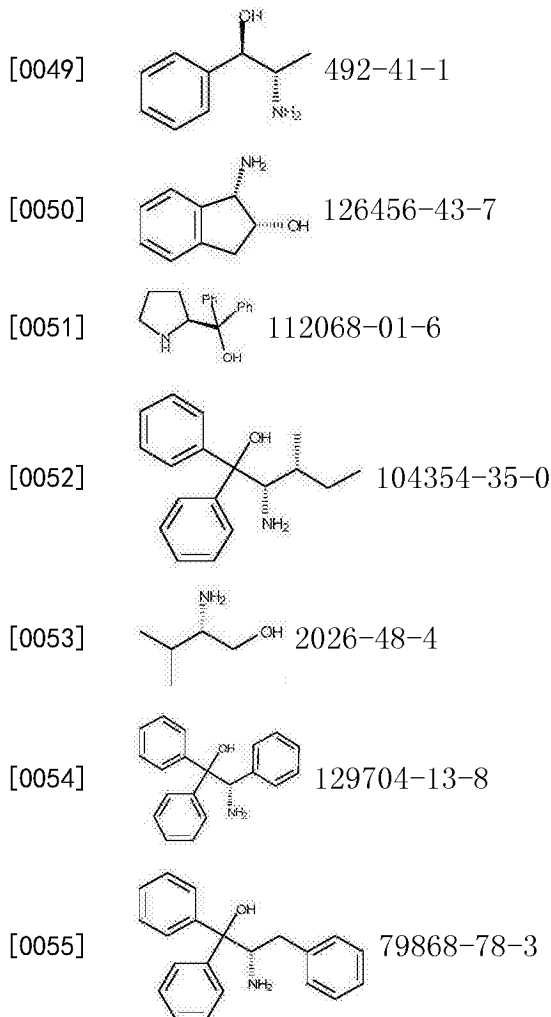
[0044] 脞醚的不对称还原被描述于文献中,但是通常它不是被还原为 N-烷氧基-胺:所获得的产物是完全被还原的胺。在手性 1,2-氨基醇的存在下,这通常需要硼烷络合物作为还原剂(化学会志柏尔金汇刊第 1 辑(J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I),1985,2039)。使脞醚不对称还原为 N-烷氧基-胺的第一个实例可以在描述了不对称硼烷试剂的用途的文章(有机化学期刊(J. ORG. CHEM.),1997,5385) 中发现。同年,同一小组发表了一篇描述此反应的范围的论文(四面体:不对称性(TETRAHEDRON:ASYMMETRY),1997,497),其中手性氨基醇以多于化学计算量(1.32 当量)来使用并且该脞醚是在一种环内并且直接连接到芳环上。在以下年份中,很少有描述此反应报道出现,但是该还原作用总是导致完全还原的胺和 N-烷氧基-胺的混合物,后者有时是混合物中的小量组分(四面体:不对称性(TETRAHEDRON:ASYMMETRY),2001,2185;四面体:不对称性(TETRAHEDRON:ASYMMETRY),2003,1463;氟化学杂志(JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY),2007,34;四面体:不对称性(TETRAHEDRON:ASYMMETRY),2008,788)。这些小组总是使用多于 1 当量的手性氨基醇。2008 年只有单个报道报道了重大发现中的相似结果(未提到混合物),即,在脞醚直接连接到芳环(在此情况下是杂-)的情况下,在多于化学计算量的手性氨基醇作为不对称性来源(1.2 当量)的情况下,可以从脞醚的不对称还原中获得一种无杂质的 N-烷氧基胺(四面体:不对称性(TETRAHEDRON:ASYMMETRY),2008,956)。

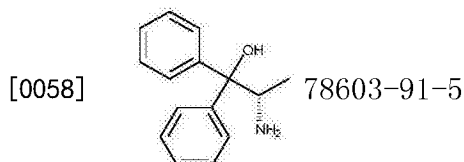
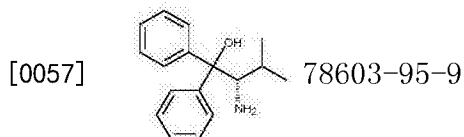
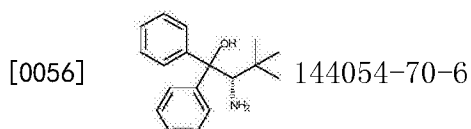
[0045] 从所有这些参考中,发现(1)可以将手性氨基醇和硼烷络合物用作不对称还原剂并且通常需要(不利地)以多于化学计算量出现,来获得满意的对映异构体过量和转化,并且(2)因为脞醚构型将对从还原获得的胺的绝对构型影响很大,所以脞醚必须以(E)-或以(Z)-的形式出现。因此,在反应步骤 a) 中并不推荐使用脞的(E)-和(Z)-形式的混合物。

[0046] 结合本发明出人意料地发现,有利的是,(1) 可以使用催化量的手性氨基醇并且保持良好的转化和对映异构体过量,(2) 通过使用硼烷二乙基苯胺络合物作为在将脞醚不对称还原为N-烷氧基-胺的过程中硼烷的来源,可以将伴随形成的所不希望的胺(完全还原的化合物)降低至百分之几或避免形成,(3) 脞类化合物(II)(其中脞基团的碳原子并不是直接连接到芳香族或杂芳香族环上也不是在环内)仍可以被对映选择性还原,同时避免形成所不希望的完全还原的胺。

[0047] 可以由本领域技术人员从不同的商业来源例如二甲基硫醚、四氢呋喃、三乙胺、三甲胺、二乙基苯胺络合物中选择硼烷的来源。优选的来源是二甲基硫醚、四氢呋喃和二乙基苯胺络合物,并且特别优选地用于停止在还原中的烷氧基-胺阶段的是二乙基苯胺-硼烷络合物。可替代地,硼烷-络合物可以由本领域技术人员从硼氢化钠和例如三甲基甲硅烷基氯化物或硫酸二甲酯原位制备,随后其与二乙基苯胺络合。

[0048] 手性1,2-氨基醇可以由本领域技术人员从不同的来源,以单一对映异构体的形式,例如像在化学摘要登录号CAS 492-41-1、126456-43-7、112068-01-6、104354-35-0、2026-48-4、129704-13-8、79868-78-3、144054-70-6、78603-95-9、78603-91-5(它们的结构在下文描述)下所描述的,进行选择:





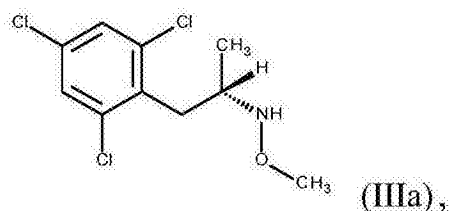
[0059] 可以使用本领域的普通技术人员已知的用于此目的的所有惰性溶剂；也可以使用这些溶剂以任意组成的混合物。溶剂的优选种类包括醚、烃、芳香族烃、氯化烃和硝基烷。根据本发明特别优选的溶剂选自下组，该组由以下各项组成：四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、乙醚、二噁烷、甲苯、二甲苯、氯苯、硝基甲烷和硝基乙烷以及这些的混合物。

[0060] 在还原反应期间的温度原则上可以由本领域的普通技术人员任意地选择，只要实现足够迅速且具足够选择性的反应。因此，该反应优选地在 -10°C 与 100°C 之间的温度下进行，更优选是 0°C 与 80°C 之间并且特别优选是 25°C 与 60°C 之间。

[0061] 还原的反应时间是在 10 分钟与 48 小时之间，优选是 30 分钟与 24 小时之间，最优选是 1 小时与 12 小时之间。

[0062] 具有化学式 IIIa 的化合物

[0063]



[0064] 是新颖的，被尤其开发用于根据本发明的方法并且因此构成本发明的另外的对象。

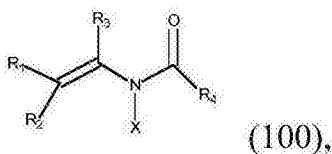
[0065] 在本发明的一个优选实施例中，具有化学式 II 的化合物的对映选择性还原是在手性氨基醇的单一对映异构体的存在下，经由硼烷的作用进行的。

[0066] 反应步骤 b) 可以如在 WO 2010/063700 中所述的类似地进行。给出具有化学式 Ib 的化合物的反应有利地在非质子的惰性有机溶剂中进行。这样的溶剂是烃，例如苯、甲苯、二甲苯或环己烷，氯化烃，例如二氯甲烷、三氯甲烷、或氯苯；醚，例如二烷基醚、乙二醇二甲基醚、二乙二醇二甲基醚、四氢呋喃或二噁烷；酰胺，例如 N, N-二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。反应温度有利地是在 -20°C 和 $+120^{\circ}\text{C}$ 之间。总的来说，这些反应是轻微的放热反应，并且它们可以在环境温度下进行。该反应通常在弱碱（具体地而言，叔胺如三乙胺）的存在下进行。

[0067] 反应步骤 c) 可以如下进行：然而烯酰胺（化合物 100, X = H）的制备和用途在本领域中是熟知的，用于制备经 N-O-烷基取代的烯酰胺（化合物 100, X = OMe, O 烷基）的实

例

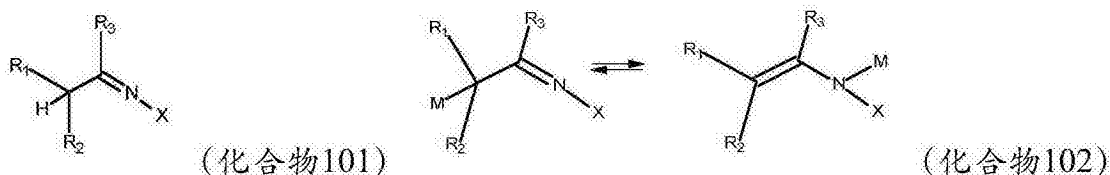
[0068]



[0069] 是很少见的,并且此外,可供用于制备此类化合物的普遍适用的程序并不存在。所报道的实例包括:用 NaOCH₃取代 N-溴化烯酰胺(化合物 100, X = Br)(日本化学学会通报(Bull. Chem. Soc. Jpn.) 1975, 48, 2492)。在 DMAP 的存在下,用 (CF₃C(O)O)₂对脞进行原位三氟酰化(欧洲有机化学杂志(Eur. J. Org. Chem.) 2007, 1491)。已经用多种不同的酰基氯酰化环状的脞醚(有机化学期刊(J. Org. Chem.) 1979, 44, 2487)。

[0070] 很少实例描述在 α 位携带酸性质子的 O-烷基脞(化合物 101, X = OCH₃或 O-烷基)的去质子化以制得相应的阴离子型种类(化合物 102, X = OCH₃, O-烷基, M = Li、K)

[0071]

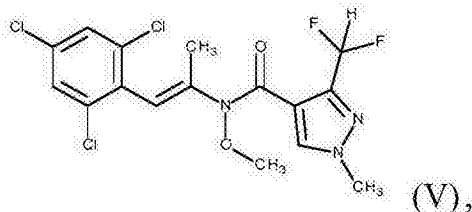


[0072] 实例包括 BuLi 的用途(利比希化学纪事(Liebigs Ann. Chem.) 1991, 189;利比希化学纪事(Liebigs Ann. Chem.) 1991, 381)。已经报道当与 Li(N(iPr)₂)₂和 BuLi 相比时,KN(iPr)₂是一种优越的试剂(四面体快报(Tetrahedron Lett.) 1980, 21, 3115)。

[0073] 反应步骤 c) 可以在适合的惰性非质子溶剂(例如苯、甲苯、二甲苯或环己烷,醚例如二烷基醚、乙二醇二甲基醚、二乙二醇二甲基醚、四氢呋喃或二噁烷)中,在适合的温度(-78℃至 20℃,溶剂依赖型的)下,通过用适合的碱(KN(iPr)₂、LiN(iPr)₂、KN(三甲基甲硅烷基)₂、BuLi、KN(iPr)₂/KOtBu)(1-5 当量,优选 2 当量)使具有化学式 II 的化合物(单一异构体或 E/Z 异构体的混合物)去质子化来进行。将由此方法产生的阴离子用化合物 VI 处理,以给出化合物 V。该反应可以分批地或流动地或二者的组合进行。

[0074] 具有化学式 V 的化合物

[0075]

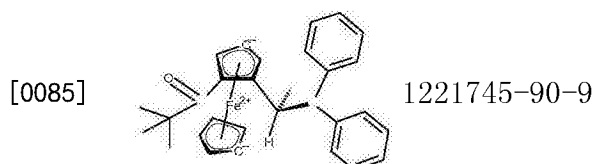
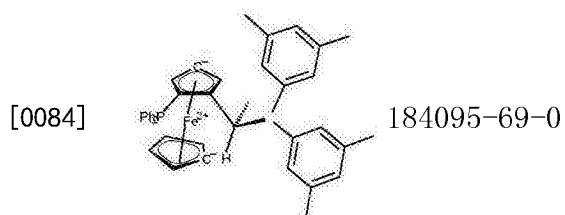
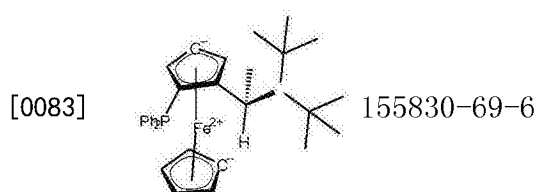
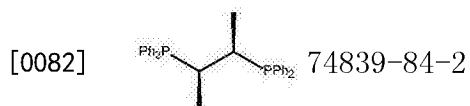
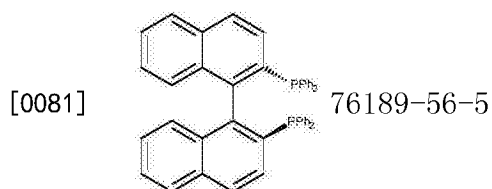
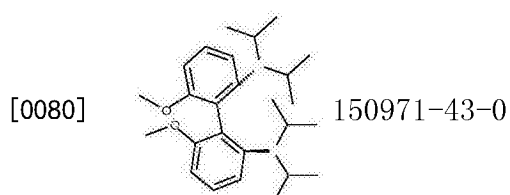
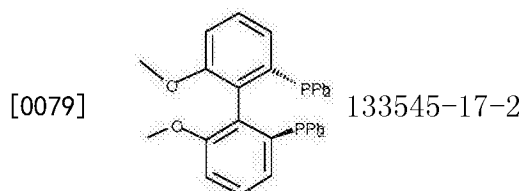


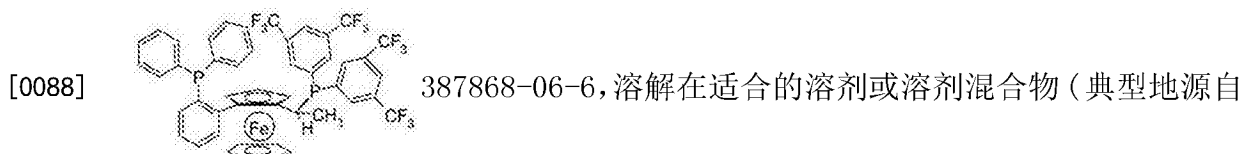
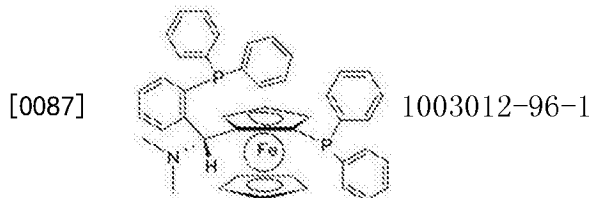
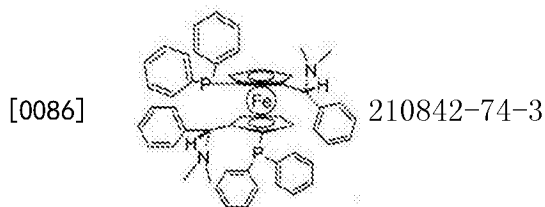
[0076] 是新颖的,并且被尤其开发用于根据本发明的方法并且因此构成本发明的另外的对象。

[0077] 在本发明另一个优选的实施例中,可以进行具有化学式 V 的化合物的对映选择性还原。烯酰胺的对映选择性氢化在文献中有很好的先例,并且经常以高产率进行,并且当使用适合的手性配体时,得到了良好的对映异构体过量。相比之下,没有 N-O 烷基烯酰胺(化合物 100, X = O 烷基)的氢化描述于现有技术中。避免了还原氮-氧键的(1)烯键的对映

选择性还原和 (2) 该还原的化学选择性是两个必须同时满足的用于从具有化学式 V 的化合物制备化合物 1b 的要求。

[0078] 反应步骤 d) 可以通过将金属催化剂 (优选铑 (I) 或钌 (II) 络合物, 如例如: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{cod})_2]\text{OTFA}$ 和 $[\text{RuCl}_2(\text{对-伞花烃})_2]$) 和适合的手性配体, 优选二膦配体如例如在化学摘要登录号 CAS 133545-17-2、150971-43-0、76189-56-5、74839-84-2、155830-69-6、184095-69-0、1221745-90-9、210842-74-3、1003012-96-1、387868-06-6 下所描述且具有如下化学式的:





醚例如二烷基醚、乙二醇、二乙二醇、四氢呋喃或二噁烷和醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和异丙醇)中进行。

[0089] 以从 0.5 至 2 的范围的比例优选在 0.8 和 1.5 之间的比例,使用金属催化剂和配体。然后将以此方式制备的催化体系与具有化学式 V 的化合物(10 至 10000 过量)组合并且转移至适合的反应器中,如例如不锈钢高压釜中,允许用氢气增压并且快速搅拌。需要从 0.1bar 至 15MPa 范围的压力,并且在那些条件下反应时间可以从 0.5 小时至 24 小时变化。反应温度范围可以从 20°C 至 200°C,优选在 20°C 至 100°C 范围的温度。当进行此类反应时,应用典型安全预防措施。原位制备催化体系的可替代方案可以使用分离的金属手性配体络合物。在此类反应条件下,以高达 95% 的产率并且在高达 95% 的对映异构体过量下获得具有化学式 Ib 的化合物(基于 HPLC 迹线)。

[0090] 制备实例:

[0091] GCMS

[0092] 在一台赛默(Thermo)MS:DSQ 和 GC:TRACE GC ULTRA 上用来自塞夫龙菲罗门(Zebron phenomenex)的柱进行 GCMS:相 ZB-5ms 15m,直径:0.25mm,0.25 μm,H₂流 1.7ml/min,注射器温度:250°C,检测器温度:220°C,方法:在 70°C 开始,25°C/min 直至 320°C,在 320°C 保持 2min,总时间 12min。CI 试剂气体:甲烷,流速 1ml/min。

[0093] 手性 HPLC 分析:方法 A

[0094] 来自沃特斯(Waters)的自动纯化系统:2767 样品管理器,2489 紫外/可见检测器,2545 四元梯度模块。柱:大赛璐手性柱(DaiceI CHIRALPAK)[®] AS-3R,3 μm,0.46cm x 15cm。流动相:ACN/MeOH/水 35/5/60。流速:1.0ml/min。检测:DAD

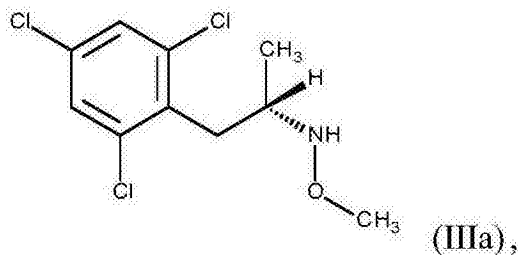
[0095] 样品浓度:1mg/mL,在 ACN/水 80/20 中。注射:5 μL

[0096] 手性 HPLC 分析:方法 B

[0097] HPLC:沃特斯 UPLC-Hclass。DAD 检测器:沃特斯 UPLC。柱:大赛璐手性柱(DaiceI CHIRALPAK)[®] IC,3 μm,0.46cm x 10cm。流动相:EtOH/MeOH 50/50。流速:1.0ml/min。检测:DAD。样品浓度:1mg/mL,在庚烷/iPrOH 70/30 中。注射:2 μL。

[0098] 实例 P1:对映异构性富集的具有化学式 IIIa 的 (2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-胺的制备:

[0099]



[0100] 在氩气的气氛下,将(-)-降麻黄碱-(1R,2S)-2-氨基-1-苯基-丙-1-醇-(76mg, 0.5mmol)溶解于四氢呋喃(5ml)中,并且冷却至0°C。然后添加硼烷-N,N-二乙基苯胺络合物(0.18ml,0.5mmol),并且将所得混合物在0°C下搅拌2小时,此后滴加在3ml的四氢呋喃中的(E)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-亚胺(0.267g,1mmol)的溶液。当加热至35°C时,滴加额外的硼烷-N,N-二乙基苯胺络合物(0.18ml,0.5mmol),并且然后在35°C下将反应混合物搅拌2小时并且在环境温度下搅拌16小时。当用1ml甲醇淬灭该反应混合物(滴加)时,在旋转蒸发器上去除挥发性组分,并且将该混合物用盐酸(10ml,2M)处理并且在环境温度下搅拌2小时。

[0101] 随后用醚洗涤该水性溶液,用NaOH(2M)进行碱化并且用tBuOMe萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且蒸发以给出呈黄色油的富集的N-甲氧胺(0.271g, 0.827mmol,82%产率,通过定量HNMR估算)

[0102] $^1\text{HNMR}$: (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.91-0.93 (d, 3H); 2.72-2.77 (dd, 1H); 2.98-3.03 (dd, 1H); 3.25-3.30 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 7.15 (s, 2H)。

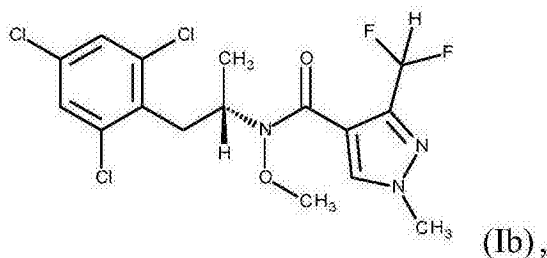
[0103] 对映异构体过量:方法A

[0104] R立体异构体:峰1:26.89min;3.94%

[0105] S立体异构体:峰2:28.35min;96.06%

[0106] 实例 P2:对映异构体富集的、具有化学式 Ib 的化合物的制备:

[0107]



[0108] 在0°C下,将在二氯甲烷(5ml)中的3-二氟甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯(0.91g; 4.7mmol)溶液滴加至N-[2-(2,4-二氯苯基)-1-甲基-乙基]-O-甲基羟胺(1.0g; 4.27mmol)-如上述制备的-和在二氯甲烷(7ml)中的三乙胺(0.90ml;6.4mmol)的搅拌溶液中。去除冷却水浴并且将反应混合物在环境温度下搅拌1.5小时。然后将反应混合物顺序地用1M NaOH(20ml)、1M HCl(20ml)、盐水(20ml)洗涤,并且然后经硫酸钠干燥。在去除溶剂后,将残余物通过快速色谱法经硅胶(洗脱液:己烷/乙酸乙酯7:3)进行纯化,给出了呈白色固体的1.35g的3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸[2-(2,4-二氯苯基)-1-甲

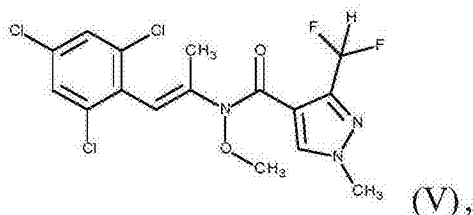
基-乙基]-甲氧基-酰胺 (m. p. 98-102°C)。

[0109] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz): 1.41-1.46 (d, 3H); 2.99-3.04 (dd, 1H); 3.17-3.23 (dd, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.68-4.70 (m, 1H); 7.10-7.62 (m, 5H)。MS[M+H] $^+$ +392/394/396。

[0110] 在酰化(S)-富集的O-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)-乙基]羟胺的情况下,保留时间是(S)-立体异构体(2.41min)、(R)-立体异构体(2.97min)并且对映异构体比例从(S)-富集的O-甲基-N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)-乙基]羟胺至(S)-富集的3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸[2-(2,4-二氯苯基)-1-甲基-乙基]-甲氧基-酰胺是保守的。

[0111] 实例 P3:具有化学式 V 的化合物的制备:

[0112]



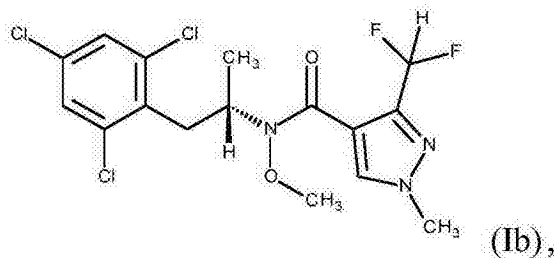
[0113] 在氩气下将具有化学式 II 的化合物(异构体 E/Z = 1:1,5 的混合物)(2.67g)溶解于 THF(20ml)中并且冷却至 -30°C 。向该溶液以允许温度保持在低于 -25°C 的速率添加 0.5M 的 $\text{KN}(\text{三甲基甲硅烷基})_2$ 的甲苯溶液(40ml)。将得到的溶液搅拌额外的 10min 并且将溶解于 THF(10ml)中的具有化学式 VI 的化合物(3.89g)以允许温度保持在低于 -20°C 的速率添加。将所得溶液在 -20°C 至 -30°C 下搅拌 0.3 小时。添加 NH_4Cl (100ml) 的饱和水溶液,将该反应搅拌额外的 10min。

[0114] 将所得到的混合物用 EtOAc (2x 70ml) 萃取并且将合并的有机层用盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。通过快速色谱法(硅胶, EtOAc : 庚烷 = 1:1) 纯化得到的棕色物质。将包含级分的产物在真空下浓缩,并且将得到的油从醚中结晶以给出化合物 V 的无色晶体(1.93g)。该反应针对(E)-异构体非常具有选择性,因为在反应后没有观察到大量的具有化学式 V 的化合物的(Z)-异构体。

[0115] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ = 7.94 (t, J = 1.46Hz, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.30 (t, J = 54.20Hz, 1H); 6.41 (s, 1H); 4.00 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 1.91 (s, 3H)。

[0116] 实例 P4:对映异构体富集的、具有化学式 Ib 的化合物的制备:

[0117]



[0118] 将 16.9mg(0.031mmol) SL-J002-1 和 10.6mg(0.028mmol) $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 置于 10ml 施兰克烧瓶中,该施兰克烧瓶预先设置在氩气气氛下。然后添加 4ml 脱气甲醇并且将该有机溶液在室温下搅拌 30min。在第二个 25ml 施兰克烧瓶中,放置 0.3g(0.706mmol) 的化合

物 V, 随后放置 3.5ml 脱气的 THF 和 10ml 脱气的 MeOH。将透明溶液搅拌 10min。然后通过套管将底物和催化剂溶液两者转移至 50ml 的预先设置在氩气氛围下的不锈钢反应器中。密封该反应器, 用氮气吹扫三个循环 (1bar/20bar) 并且最后由氢气替代氩气 (4 个循环 0.1MPa/2MPa)。将反应器压力设置为 5MPa 氢气, 加热至 50℃ 并且开始搅拌。在 1.5 小时、6 小时和 21 小时后收集 IPC 样品。48 小时反应时间之后, 释放压力。针对转化率、化学选择性和对映异构体过量使用 HPLC 对粗产物分析。在 48 小时后转化率为 99.8%, 以 87% 化学选择性和 69% 对映异构体过量形成产物 Ib。

[0119] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz):

[0120] 1.41-1.46 (d, 3H) ; 2.99-3.04 (dd, 1H) ; 3.17-3.23 (dd, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.95 (s, 3H) ; 4.68-4.70 (m, 1H) ; 7.10-7.62 (m, 5H)。

[0121] MS[M+H] $^+$ +392/394/396。