



(10) 授权公告号 CN 111848552 B

(45) 授权公告日 2023.12.19

(21) 申请号 201910350591.8

CN 108863991 A, 2018.11.23

(22) 申请日 2019.04.28

US 2019077773 A1, 2019.03.14

WO 2017125087 A1, 2017.07.27

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111848552 A

Yi-An Guo等. Enantioselective

Synthesis of Oxetanes Bearing All-Carbon

Quaternary Stereocenters via Iridium-

Catalyzed C-C Bond Forming Transfer

Hydrogenation.《Chemistry A European

Journal》.2016,第23卷(第11期),第2557-2559页.

(43) 申请公布日 2020.10.30

(73) 专利权人 南京富润凯德生物医药有限公司

地址 210032 江苏省南京市南京高新技术

产业开发区药谷大道11号加速器二期

09栋1-2层

Olivier Bezençon等. Discovery of a

Potent, Selective T-type Calcium Channel

Blocker as a Drug Candidate for the

Treatment of Generalized Epilepsies.

《Journal of Medicinal Chemistry》.2017,第60卷(第23期),第9769-9789页.

(72) 发明人 练华文 张杰 刘贵华

(51) Int.Cl.

C07D 305/06 (2006.01)

C07D 305/08 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2018037585 A1, 2018.02.08

US 2015197509 A1, 2015.07.16

审查员 马海霞

权利要求书4页 说明书22页

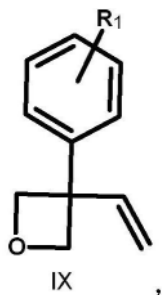
(54) 发明名称

一种3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸及其中间体的制备方法及应用

(57) 摘要

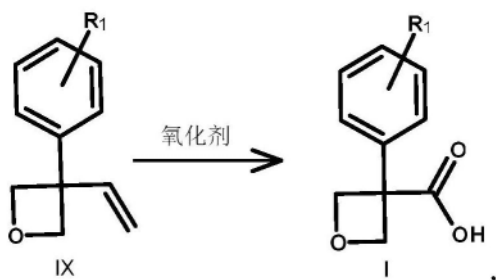
以3-氧杂环丁酮(化合物II)为起始原料,在碱性条件下与膦酰基三乙酸三乙酯经过Wittig反应得到化合物III;化合物III与硼酸化合物IV发生偶联反应得到化合物V;化合物V酯基经过还原生成化合物VI;化合物VI的羟基与磺酰氯/磺酸酐发生亲核取代反应生成化合物VII;化合物VI的羟基与卤代试剂反应生成化合物VIII;化合物VII或化合物VIII经过消除反应生成化合物IX;最后化合物IX双键经过氧化生成3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸(化合物I)。本方法操作简便、收率较高,总收率可达35%,可以实现大规模生产。

1. 结构式 (IX) 的化合物:



其中: R_1 为氢、C1 ~ C3 直链烷基、卤素、三氟甲基或者 C1 ~ C3 直链烷氧基。

2. 一种权利要求 1 所述的化合物 IX 制备化合物 I 的方法, 包括:



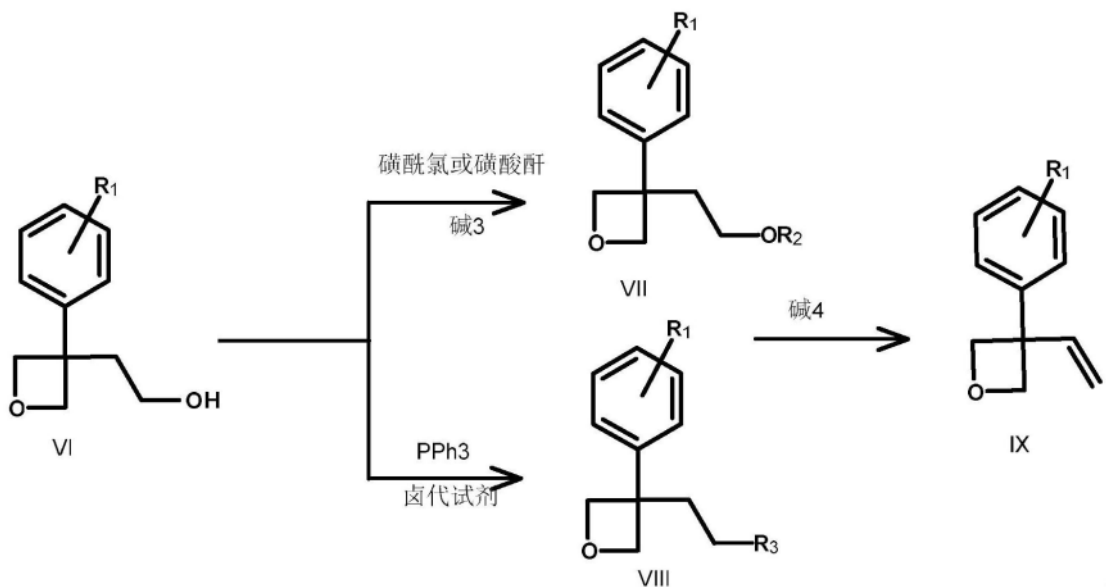
其中: R_1 为氢、C1 ~ C3 直链烷基、卤素、三氟甲基或者 C1 ~ C3 直链烷氧基;

氧化剂选自高碘酸钠、高锰酸钾或者臭氧;

当氧化剂为高碘酸钠时, 反应需要加入三氯化钨;

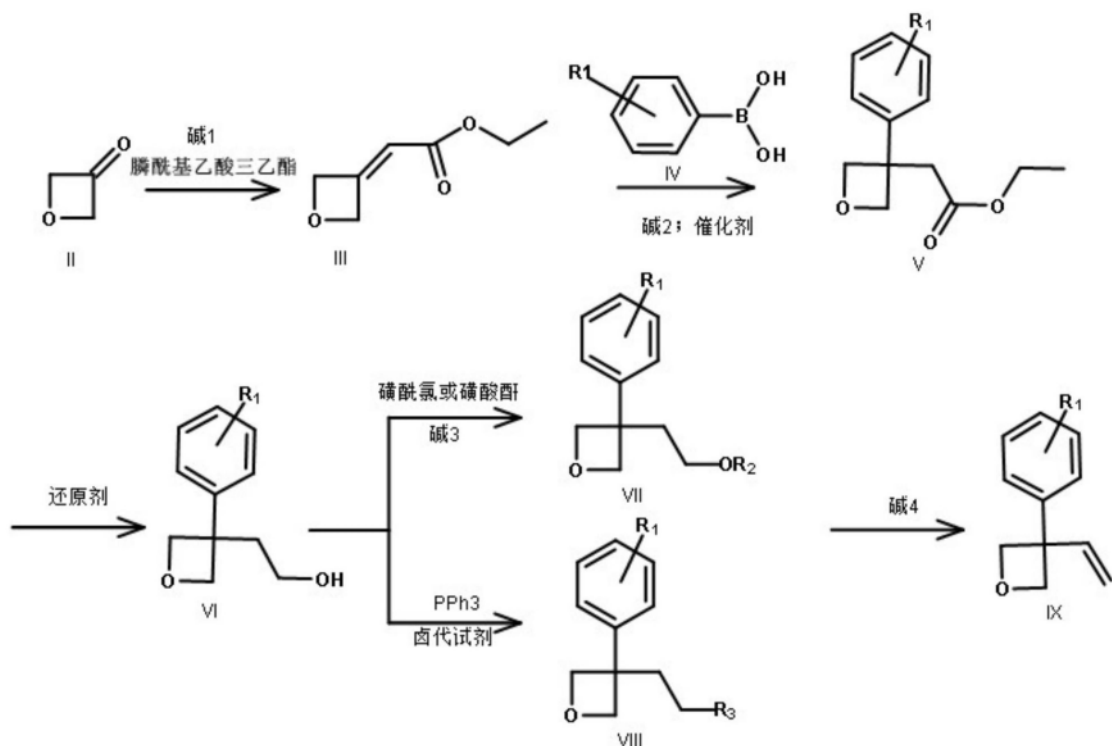
当氧化剂是臭氧时, 反应需要再加入次氯酸钠、磷酸二氢钠和 2-甲基-2-丁烯。

3. 一种权利要求 1 所述的化合物 IX 的制备方法, 包括:



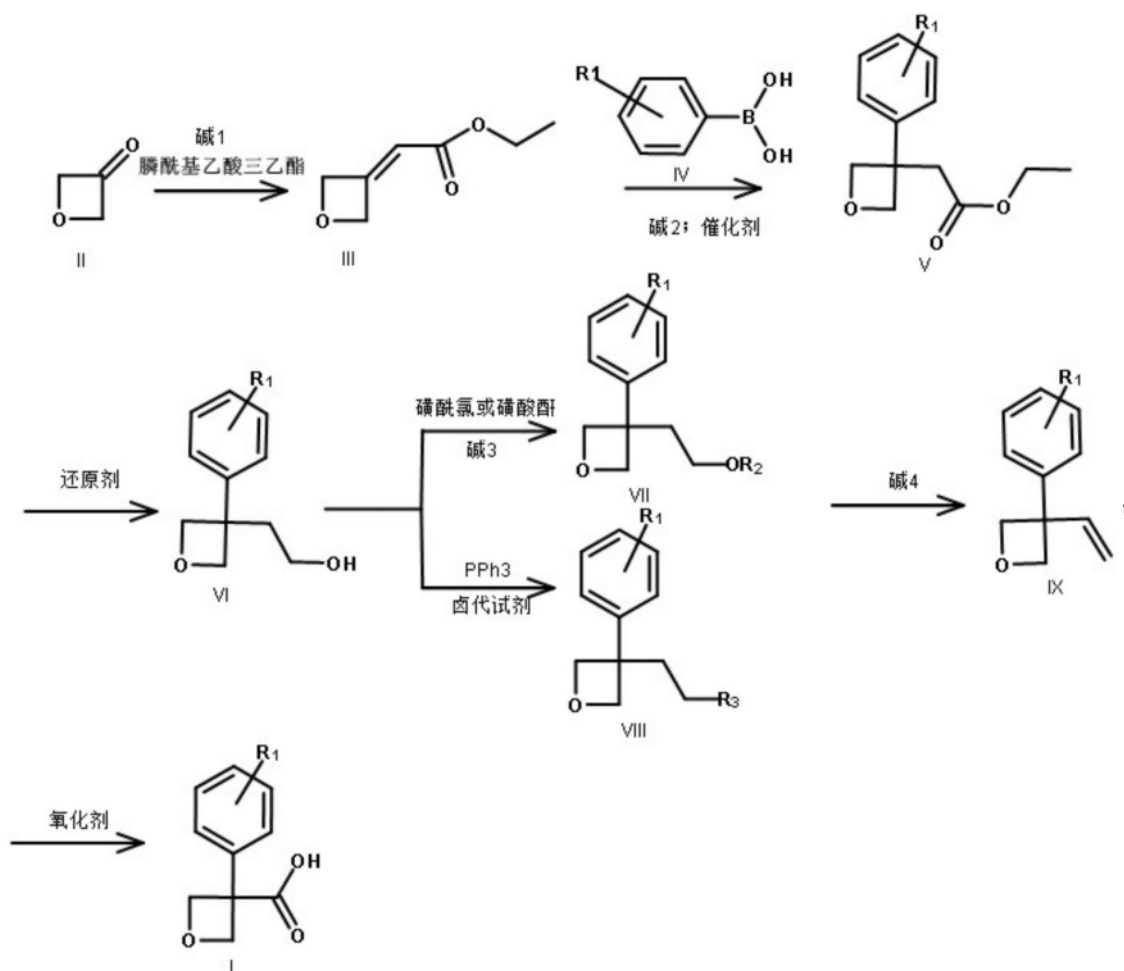
其中: R_1 为氢、C1 ~ C3 直链烷基、卤素、三氟甲基或者 C1 ~ C3 直链烷氧基; R_2 为甲基磺酰基、乙基磺酰基、对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基; R_3 为氯、溴或碘; 碱 3 选自氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠或者碳酸钾; 碱 4 选用叔丁醇钾、叔戊醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、氢氧化钾或者氢氧化钠。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物 IX 的制备方法, 其特征在于:



其中： R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基； R_2 为甲基磺酰基、乙基磺酰基、对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基； R_3 为氯、溴或碘；还原剂选用四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化锂或者硼氢化钾；碱1为叔丁醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠或者乙醇钠；碱2选自碳酸钾、碳酸铯或者碳酸钠；催化剂选用(1,5-环辛二烯)氯铯(I)二聚体、醋酸铯或者二(乙烯)氯铯二聚体；碱3选自氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠或者碳酸钾；碱4选用叔丁醇钾、叔戊醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、氢氧化钾或者氢氧化钠。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,由化合物II制备得到化合物I,其特征在于:



其中:R₁为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基;R₂为甲基磺酰基、乙基磺酰基对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基;R₃为氯、溴或碘;还原剂选用四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化锂或者硼氢化钾;碱1为叔丁醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠或者乙醇钠;碱2选自碳酸钾、碳酸铯或者碳酸钠;催化剂选用(1,5-环辛二烯)氯铯(I)二聚体、醋酸铯或者二(乙烯)氯铯二聚体;碱3选自氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠或者碳酸钾;碱4选用叔丁醇钾、叔戊醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、氢氧化钾或者氢氧化钠;氧化剂选自高碘酸钠、高锰酸钾或者臭氧;

当氧化剂为高碘酸钠时,反应需要加入三氯化钨;

当氧化剂是臭氧时,反应需要再加入次氯酸钠、磷酸二氢钠和2-甲基-2-丁烯。

6. 根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物II制备化合物III的步骤中,碱1为叔丁醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠或者乙醇钠;化合物II、碱1、膦酰基乙酸三乙酯的摩尔比范围为1:0.8~3:0.8~3;反应温度范围为-20~50℃。

7. 根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物III和化合物IV制备化合物V的步骤中,催化剂选用(1,5-环辛二烯)氯铯(I)二聚体、醋酸铯或者二(乙烯)氯铯二聚体;碱2选自碳酸钾、碳酸铯或者碳酸钠;化合物III、化合物IV和碱2的摩尔比范围为:1:0.8~3:0.5~3;反应温度的范围为-10℃~80℃。

8. 根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物V制备化合物VI

的步骤中,还原剂选用四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化锂或者硼氢化钾;化合物V和还原剂的摩尔比范围为1:0.5~1:2;反应温度范围为-30~60℃。

9.根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物VI制备化合物VII的步骤中,磺酰氯选用甲基磺酰氯、乙基磺酰氯或者对甲基苯磺酰氯;磺酸酐为甲基磺酸酐或者三氟甲磺酸酐;碱3选自氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠或者碳酸钾;化合物VI与磺酰氯/磺酸酐的摩尔比范围为1:0.8~1:2;反应温度范围为-10℃~40℃。

10.根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物VI制备化合物VIII的步骤中,卤代试剂为液溴、碘或四氯化碳;化合物VI、卤代试剂和三苯基膦的摩尔比范围为1:1~5:1~2;反应温度范围为-10℃~50℃。

11.根据权利要求4或者权利要求5所述的制备方法,其特征在于:化合物VII或化合物VIII制备化合物IX的步骤中,化合物VII或化合物VIII和碱4的摩尔比范围为1:1~1:2;反应温度为10~70℃。

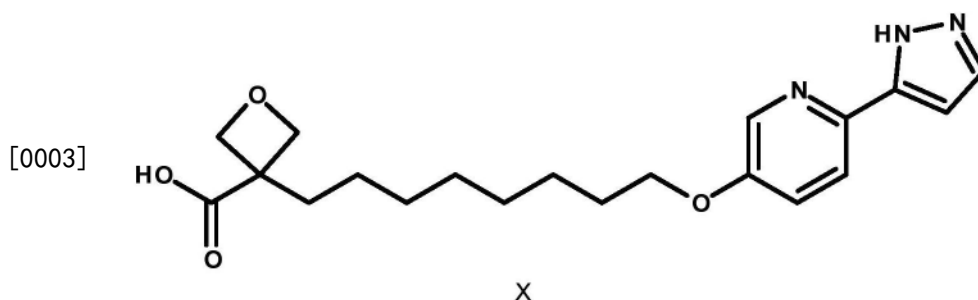
一种3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸及其中间体的制备方法及应用

技术领域

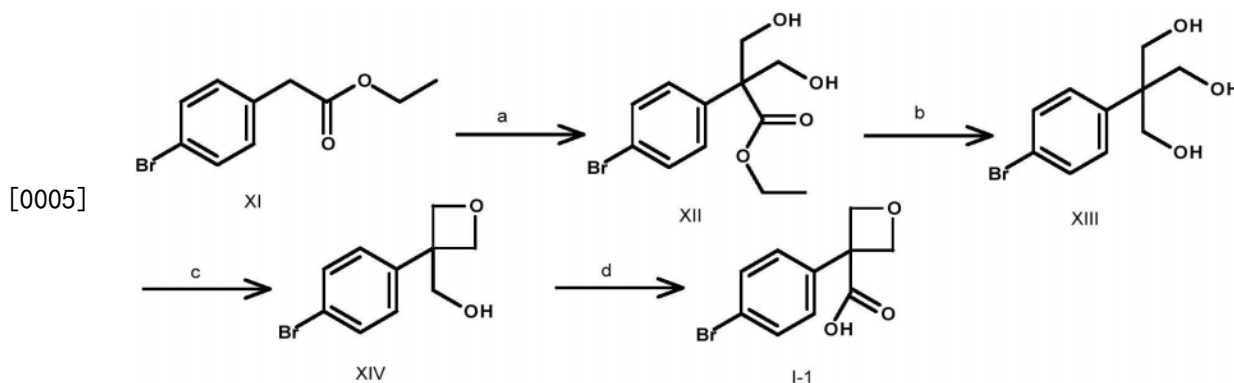
[0001] 本发明涉及药物中间体合成领域,具体地说涉及一种3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸及其中间体的制备方法及应用。

背景技术

[0002] 氧杂环丁烷由于可以作为一种代谢稳定的叔丁基生物电子等排体,可以改变药物分子酯水的分配系数以提高药物的利用度,其在新药研发中氧杂环丁烷是一种被广泛应用的分子砌块。其中,3-羧酸-氧杂环丁烷衍生物是一类非常重要的、有着广泛应用的药物中间体,专利W02019031618A1公开了化合物X,此化合物具有较好的生物活性,可以作为细胞色素P450CYP4F2抑制剂,化合物X分子中含有3-羧酸-氧杂环丁烷分子片段。近年来,在3-羧酸-氧杂环丁烷衍生物的3-位引入芳环得到是化学家们的广泛关注。



[0004] 专利W02013025733A1公开了以下合成路线:



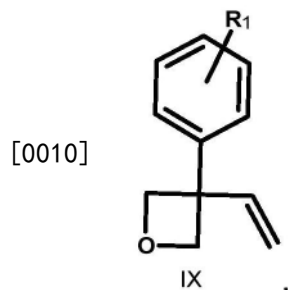
[0006] 试剂和条件:(a) 膦酰基乙酸三乙酯,乙醇钠,DMF,室温,过夜,收率:37%;(b) LiAlH_4 , THF, 室温~60℃, 2h, 收率:60%;(c) 碳酸乙酯, KOH, EtOH, 110℃~200℃, 收率14%;(d) 琼斯试剂, 丙酮, 收率:97%。

[0007] 该方法报道了以4-溴苯乙酸乙酯(化合物X)在乙醇钠作用下与膦酰基乙酸三乙酯反应得到化合物XI;化合物X的酯被还原生成化合物XII;化合物XII关环得到氧杂环丁烷化合物XIII;最后经过羟甲基在琼斯试剂作用下发生氧化反应制得化合物I-1。此路线第三步收率非常低,仅为14%,后处理较繁琐,难以纯化分离,不适合大规模生产。

发明内容

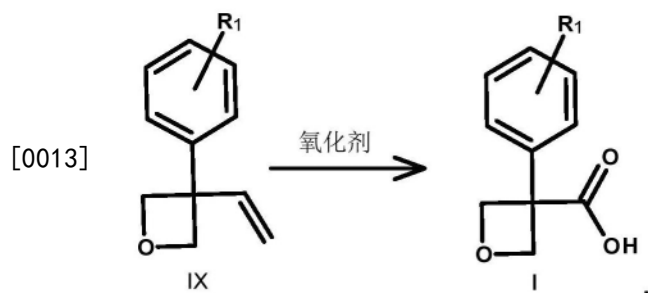
[0008] 发明目的:本发明的目的是克服上述现有技术存在的不足,提供一种3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸及其中间体的制备方法,该方法操作简便、收率较高,总收率可达35%,可以实现实验室的快速制备。

[0009] 一方面,本发明公开了结构式(IX)的化合物:



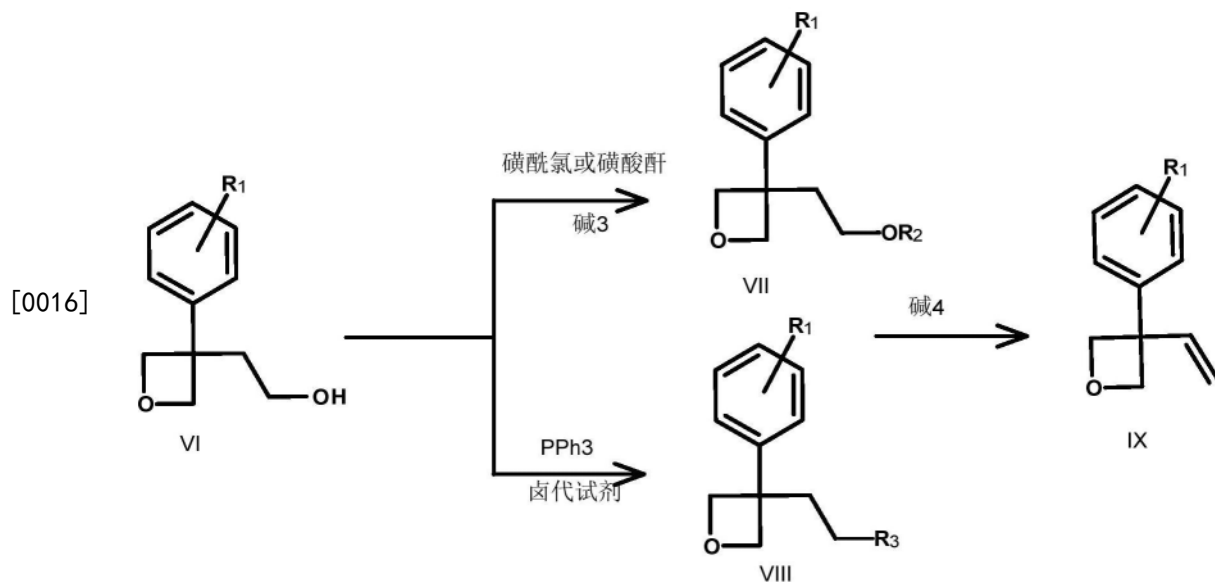
[0011] 其中: R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基。

[0012] 另一方面,本发明公开了化合物IX制备化合物I的方法,包括:



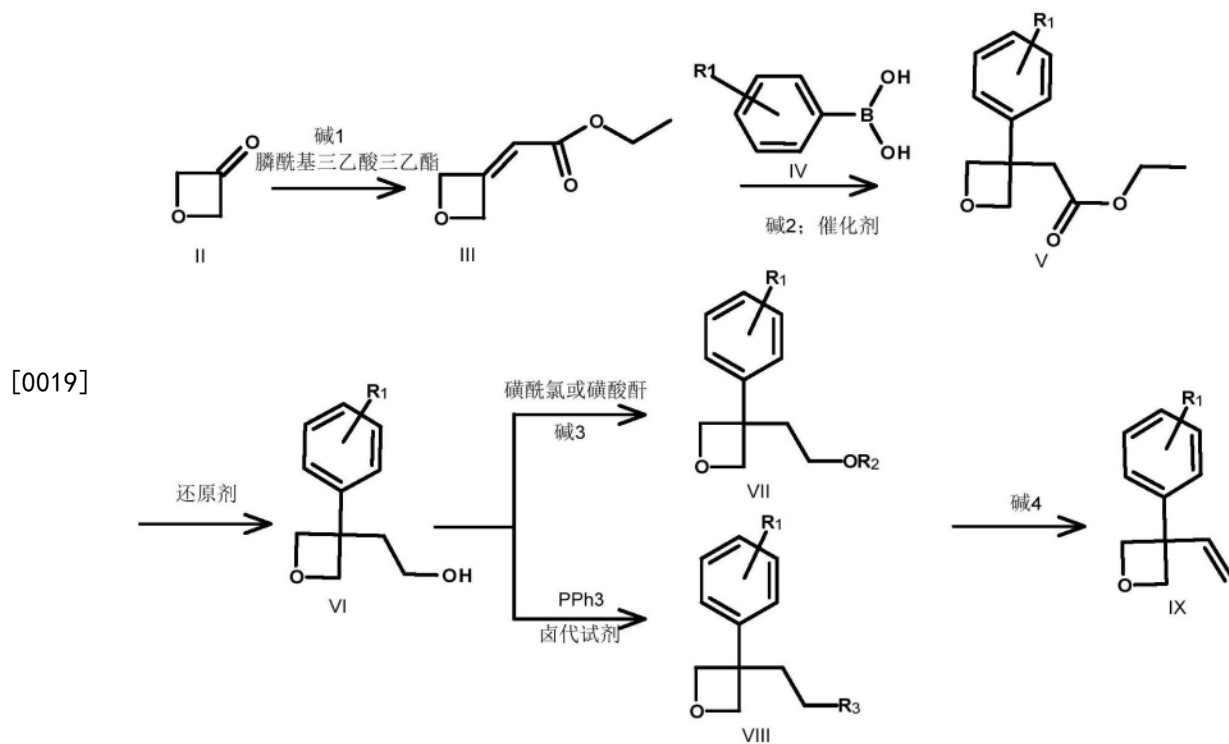
[0014] 其中: R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基。

[0015] 另一方面,本发明公开了化合物IX的制备方法,包括:



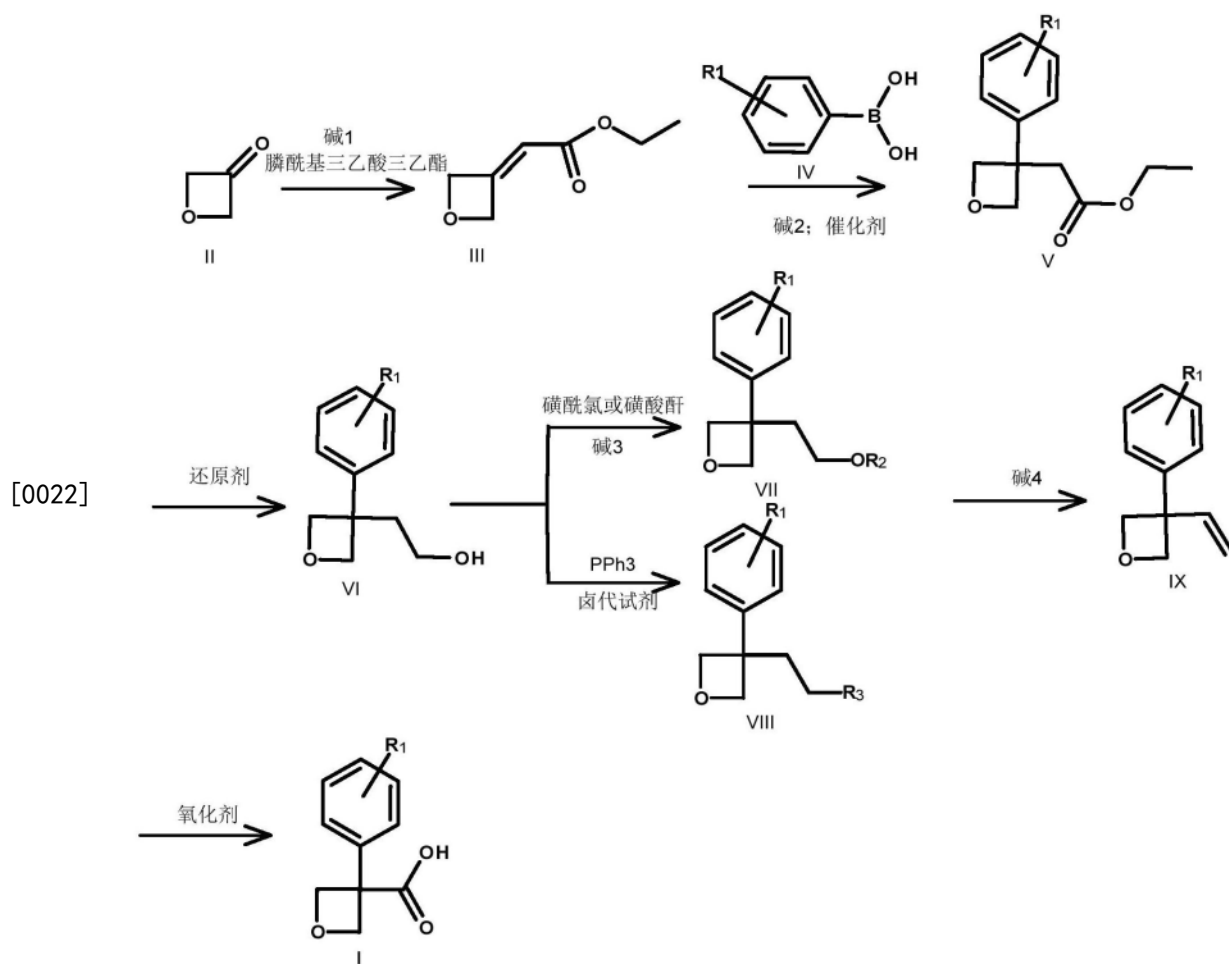
[0017] 其中: R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基; R_2 为甲基磺酰基、乙基磺酰基、对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基; R_3 为氯、溴或碘。

[0018] 优选的,化合物IX的制备方法,其特征在于:



[0020] 其中： R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基； R_2 为甲磺酰基、乙基磺酰基、对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基； R_3 为氯、溴或碘；

[0021] 优选的，由化合物II制备得到化合物I，其特征在于：



[0023] 其中： R_1 为氢、C1~C3直链烷基、卤素、三氟甲基或者C1~C3直链烷氧基； R_2 为甲磺酰基、乙基磺酰基、对甲苯磺酰基或者三氟甲磺酰基； R_3 为氯、溴或碘；

[0024] 优选的，化合物II制备化合物III的步骤中，碱1为叔丁醇钾、氢化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠或者乙醇钠；化合物II、碱1、膦酰基三乙酸三乙酯的摩尔比范围为1:0.8~3:0.8~3；反应温度范围为-20~50℃；

[0025] 优选的，化合物III和化合物IV制备化合物V的步骤中，催化剂选用(1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体、醋酸铈或者二(乙烯)氯铈二聚体，优选(1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体；碱2选自碳酸钾、碳酸铯或者碳酸钠；化合物III、化合物IV和碱2的摩尔比范围为：1:0.8~3:0.5~3；反应温度的范围为-10~80℃；

[0026] 优选的，化合物V制备化合物VI的步骤中，还原剂选用四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化锂或者硼氢化钾；化合物V和还原剂的摩尔比范围为1:0.5~1:2；反应温度范围为-30~60℃，优选为0~20℃；

[0027] 优选的，化合物VI制备化合物VII的步骤中，磺酰氯选用甲基磺酰氯、乙基磺酰氯或者对甲基苯磺酰氯；磺酸酐为甲基磺酸酐或者三氟甲磺酸酐；碱3选自氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠或者碳酸钾；化合物VI制备化合物VII的步骤中，化合物VI与磺酰氯/磺酸酐的摩尔比范围为1:0.8~1:2，优选为1:1.1；反应温度范围为-10~40℃，优选为20~30℃；

[0028] 优选的，卤代试剂为液溴、碘或四氯化碳；化合物VI、卤代试剂和三苯基磷的摩尔

比范围为1:1~5:1~2;反应温度范围为-10~50℃;

[0029] 优选的,化合物VII或化合物VIII制备化合物IX的步骤中,碱4选用叔丁醇钾、叔戊醇钾、氯化钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、氢氧化钾或者氢氧化钠;

[0030] 优选的,化合物VII或化合物VIII制备化合物IX的步骤中,化合物VII或化合物VIII和碱3的摩尔比范围为1:1~1:2;反应温度为10~70℃,优选为10~25℃;

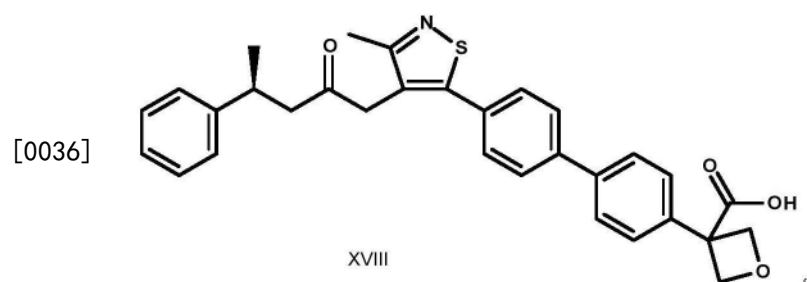
[0031] 优选的,其特征在于:由化合物IX制备化合物I的步骤中,催化剂选自三氯化钨;氧化剂选自高碘酸钠、高锰酸钾或者臭氧,优选高碘酸钠;当氧化剂为高碘酸钠时,需要加入三氯化钨;当氧化剂是臭氧时,反应中需要用到次氯酸钠、磷酸二氢钠2-甲基-2-丁烯。

[0032] 以3-氧杂环丁酮(化合物II)为起始原料,在碱性条件下与膦酰基三乙酸三乙酯经过Wittig反应得到化合物III;化合物III与硼酸化合物IV发生偶联反应得到化合物V;化合物V酯基经过还原生成化合物VI;化合物VI的羟基与磺酰氯/磺酸酐发生亲核取代反应生成化合物VII;化合物VI的羟基与卤代试剂反应生成化合物VIII;化合物VII或化合物VIII经过消除反应生成化合物IX;最后化合物IX双键经过氧化生成3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸(化合物I)。

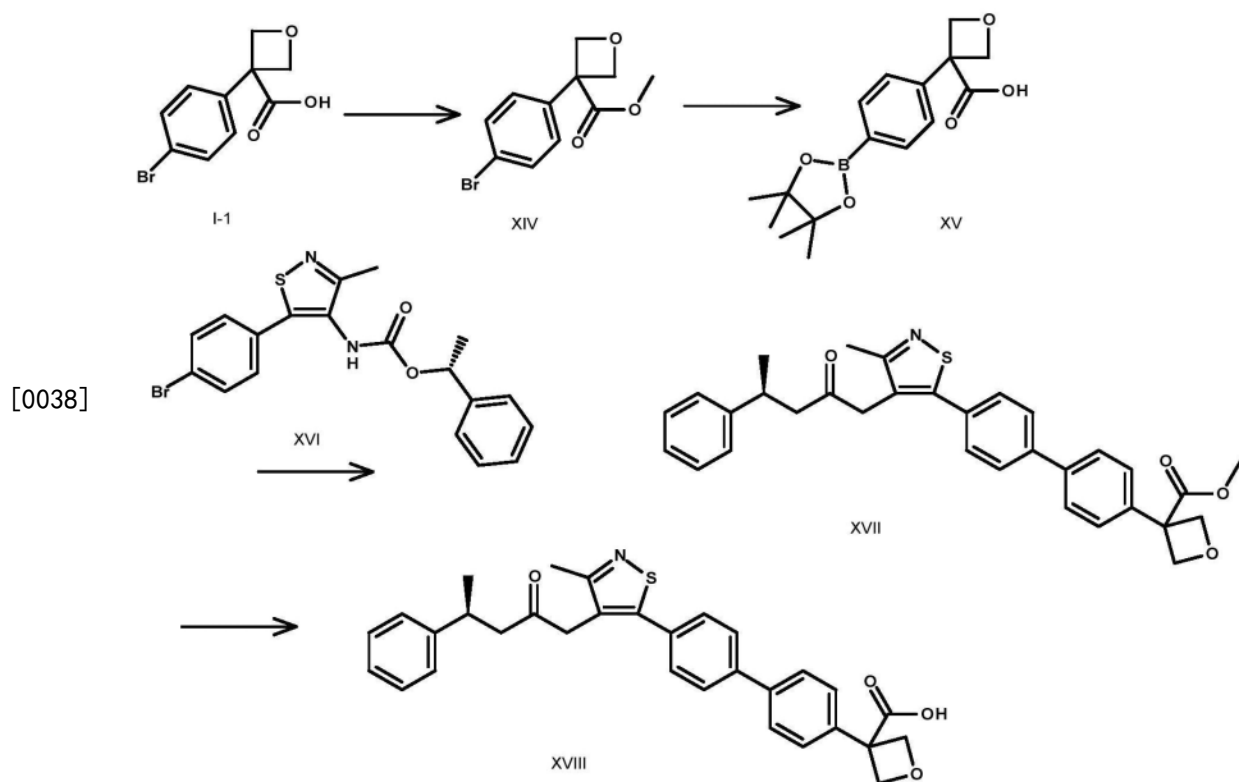
[0033] 有益效果

[0034] 以3-氧杂环丁酮(化合物II)为起始原料,在碱性条件下与膦酰基三乙酸三乙酯经过Wittig反应得到化合物III;化合物III与硼酸化合物IV发生偶联反应得到化合物V;化合物V酯基经过还原生成化合物VI;化合物VI的羟基与磺酰氯/磺酸酐发生亲核取代反应生成化合物VII;化合物VI的羟基与卤代试剂反应生成化合物VIII;化合物VII或化合物VIII经过消除反应生成化合物IX;最后化合物IX双键经过氧化生成3-(取代苯基)氧杂环丁烷-3-羧酸(化合物I)。该路线反应条件温和,操作简便,工艺稳定,收率较高,总收率可达35%,适合大规模生产。

[0035] 专利W02013025733A1中公开了化合物XVIII,化合物I-1可以用来制备化合物XVIII:



[0037] 可以采用以下合成路线:



[0039] 化合物XVIII是一种溶血磷脂酸 (LPA) 受体拮抗剂。

[0040] 说明书中涉及到的反应试剂的缩写如下所示:

[0041] DBU:1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯;

[0042] LAH:四氫鋁鋰:

[0043] MeOH: 甲醇;

[0044] EtOH:乙醇;

[0045] THF:四氢呋喃;

[0046] DCM:二氯甲烷;

[0047] DMSO:二甲基亚砜;

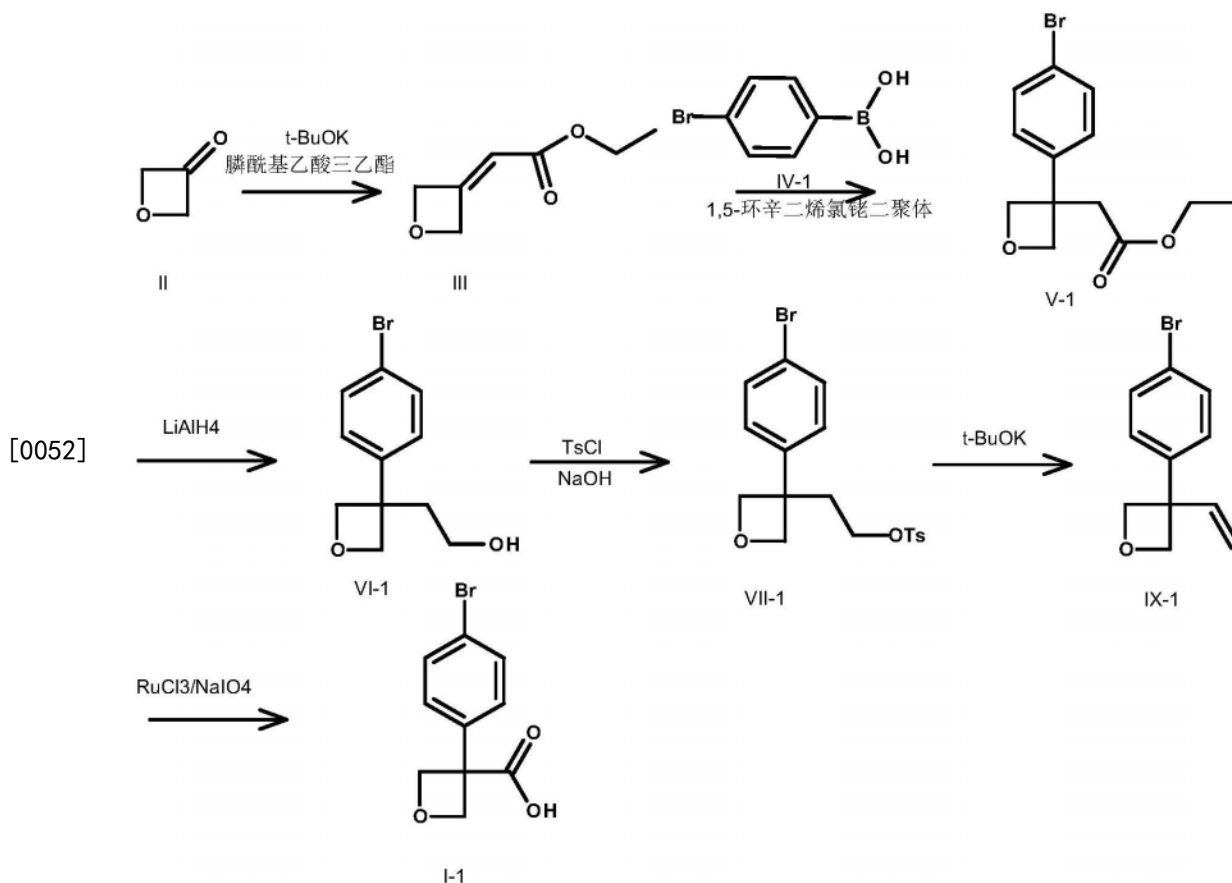
[0048] TEA:三乙胺;

[0049] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺。

具体实施方式

[0050] 下面结合具体实施例,进一步阐明本发明,本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,应理解这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。

[0051] 实施例1



[0053] 化合物III的制备

[0054] 将膦酰基乙酸三乙酯 (684.4g, 3.05mol, 1.1eq.), THF (10L) 投入反应瓶中, 降温至 0~5℃, 分批加入叔丁醇钾 (342.2g, 3.05mol, 1.1eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应 30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物II (200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应 17h。GC 检测显示原料反应完。将反应液倒入 5L 饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩得黄色油状物 430.2g, 油泵减压蒸馏, 收集 48~50℃ 的馏分得化合物 III 为无色油状物 331.2g, 收率 84%, GC 纯度 93%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63~5.65 (m, 1H), 5.50~5.53 (m, 2H), 5.30~5.33 (m, 2H), 4.15~4.20 (m, 2H), 1.26~1.30 (m, 3H)。

[0055] 化合物V-1的制备

[0056] 将化合物 III (300.7g, 2.11mol, 1.0eq.), 化合物 IV-1 (4-溴苯硼酸) (524.6g, 2.61mol, 1.3eq.), 甲苯 (2.3L), 水 (0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入 K₂CO₃ (179.6g, 1.30mol, 0.65eq.), 搅拌反应 30min。将 (1,5-环辛二烯) 氯铈 (I) 二聚体 (9.86g, 0.02mol, 0.01eq.) 溶于甲苯 (150mL), 加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.91g, 0.04mol, 0.02eq.), 搅拌 15min。将配置好的催化剂分批加至反应瓶中, 温度升至 60~70℃, 加毕。在 60~70℃ 下搅拌反应 1.5h。GC 显示原料消失。降温至室温, 加入 750mL 水, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物 V-1 为褐色油状物 677.4g。GC 纯度 94%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.98 (d, J=6Hz, 2H), 4.86 (d, J=6Hz, 2H), 4.00~4.05 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.13~1.17 (m, 3H)。

[0057] 化合物VI-1的制备:

[0058] 将LAH(68.65g,1.81mol,0.9eq.)悬浮于THF(3.5L)中,降温至0℃,滴加化合物V-1(601.3g,2.01mol,1.0eq.)的THF(1L)溶液,滴加完毕,搅拌反应30min,GC显示原料消失。于0~5℃下滴加68.65g水,滴加15%氢氧化钠溶液68.65g,再滴加68.65g水,再加入硅藻土,搅拌20min,抽滤,滤饼以500mL THF洗涤,减压浓缩得化合物VI-1为褐色油状物497.5g,收率96%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.49(d,J=8.2Hz,2H),6.98(d,J=8.2Hz,2H),4.97(d,J=5.7Hz,2H),4.81(d,J=5.7Hz,2H),3.51~3.54(m,2H),2.31~2.34(m,2H)。

[0059] 化合物VII-1的制备

[0060] 将化合物VI-1(497.5g,1.93mol,1.0eq.),TsCl(442.6g,2.32mol,1.2eq.),DCM(2L),投入反应瓶中,室温下,分批加入NaOH(78.2g)固体,加毕,室温下搅拌反应14h。TLC显示原料消失。向反应液中加入2L水,分液,水相以DCM萃取2次,合并有机相,以食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得褐色固体792.5g。EA/PE重结晶,得化合物VII-1为黄色固体552.6g,收率70%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.72(d,J=8.2Hz,2H),7.28~7.41(m,4H),6.82(d,J=8.2Hz,2H),4.92(d,J=8.2Hz,2H),4.92(d,J=6.0Hz,2H),4.73(d,J=6.0Hz,2H),3.83~3.86(m,2H),2.49(s,3H),2.41~2.44(m,2H)。

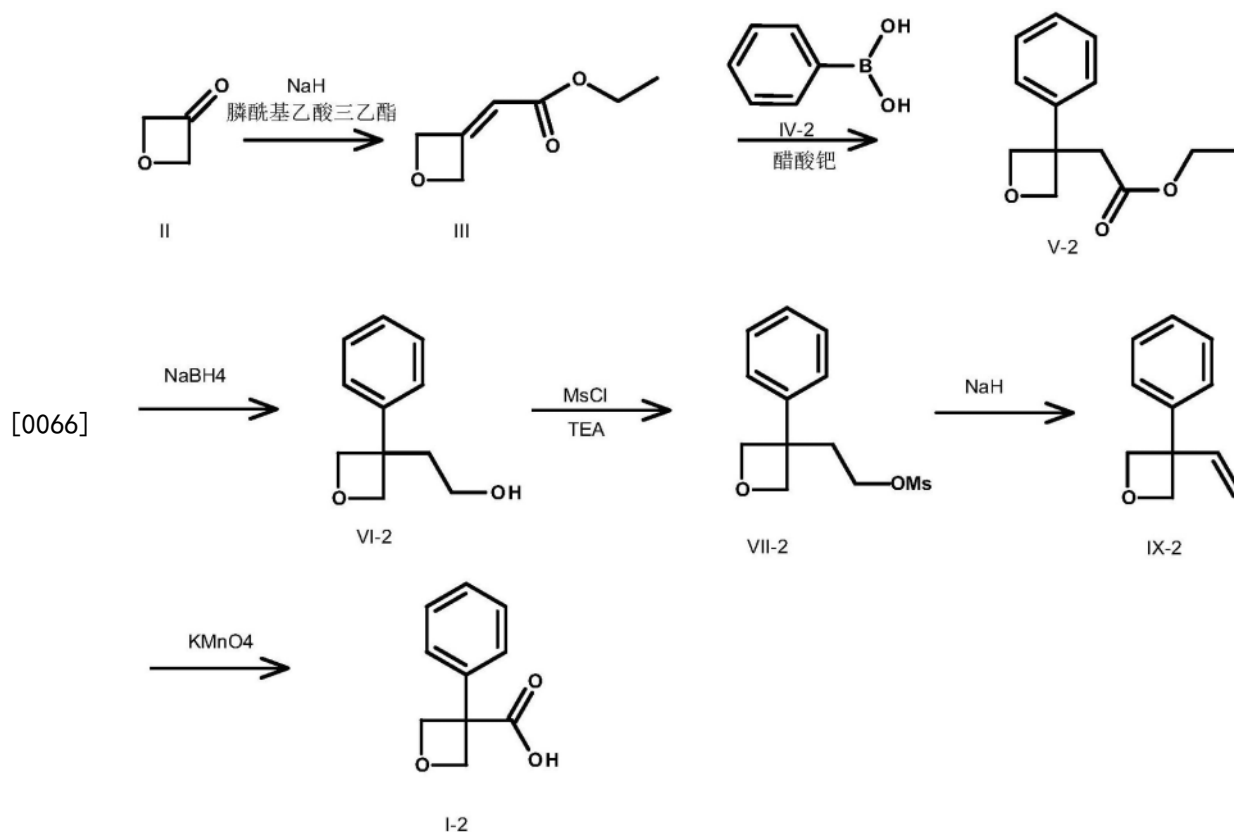
[0061] 化合物IX-1的制备

[0062] 将化合物VII-1(552.6g,1.34mol,1.0eq.)溶于DMSO(1770mL),室温下分批加入叔丁醇钾(166.3g,1.48mol,1.1eq.),加毕,室温下搅拌反应30min,TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠(1.7L)中,加入乙酸乙酯,搅拌后分液,水相以EA萃取,合并有机相,食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,制砂柱层析纯化(PE/EA淋洗),得化合物IX-1为褐色油状物273.3g,收率:85.3%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.52(d,8.4Hz,2H),7.06(d,8.4Hz,2H),6.39~6.46(m,1H),5.24~5.21(d,5.6Hz,1H),5.01~5.02(d,5.6Hz,2H),4.87~4.91(m,3H)。

[0063] 化合物I-1的制备

[0064] 将化合物IX-1(273.3g,1.143mol,1.0eq.),EA(1.5L),乙腈(1.5L),水(2.5L),水合三氯化钨(11.85g,0.057mol,0.05eq.),投入反应瓶中,搅拌20min。冰浴下,分批加入高碘酸钠(929.01g,4.34mol,3.8eq.),加毕,搅拌反应1.5h。GC显示原料消失。垫硅藻土过滤,抽滤,EA洗涤残渣,分液,EA萃取水相,合并所有有机相,以食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得褐色油状物,加入600mLEA溶解,倒入1.5L碳酸钠水溶液中,搅拌后分液,水相再以EA萃取,弃去有机相,水相以6N盐酸调节pH至1~2,析出大量固体,加入EA萃取,合并有机相,食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得化合物I-1为紫色固体262.1g,制砂柱层析纯化(正庚烷/EA淋洗),得化合物I-1为白色固体225.6g,收率76.8%。纯度98%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.55~7.52(m,2H),7.16~7.13(m,2H),5.30~5.27(t,9.04Hz,2H),5.02~5.01(d,6.36Hz,2H)。(ESI-TOF)m/z:[M-H]⁺calcd for C₁₀H₉O₃Br:257;found:256。

[0065] 实施例2



[0067] 化合物III的制备

[0068] 将膦酰基乙酸三乙酯 (497.79g, 2.22mol, 0.8eq.), THF (10L) 投入反应瓶中, 降温至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$, 分批加入 NaH (88.8g, 2.22mol, 0.8eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应 30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物 II (200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应 15h。GC 检测显示原料反应完。将反应液倒入 5L 饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 油泵减压蒸馏, 收集 $48 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 的馏分得化合物 III 为无色油状物 276.81g, 收率 70.3%, GC 纯度 94%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.63 ~ 5.65 (m, 1H), 5.50 ~ 5.53 (m, 2H), 5.30 ~ 5.33 (m, 2H), 4.15 ~ 4.20 (m, 2H), 1.26 ~ 1.30 (m, 3H)。

[0069] 化合物V-2的制备

[0070] 将化合物 III (200.7g, 1.41mol, 1.0eq.), 化合物 IV-2 (苯硼酸) (137.24g, 1.128mol, 0.8eq.), 甲苯 (2.0L), 水 (0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入 Cs_2CO_3 (229.7g, 0.705mol, 0.5eq.), 搅拌反应 30min。往反应中加入醋酸钙 (15.82g, 0.0706mol, 0.05eq.), 温度升至 $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$, 加毕。在 $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 18h。GC 显示原料消失。降温至室温, 加入 750mL 水, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物 V-2 为褐色油状物 253g。GC 纯度 92%。

[0071] 化合物VI-2的制备:

[0072] 化合物 V-2 (200.1g, 0.908mol, 1.0eq.) 溶于 THF (1L) 中, 降温至 0°C , 分批加入 NaBH_4 (51.52g, 1.362mol, 1.5eq.), 加毕, 升至室温, 搅拌反应 2h, GC 显示原料消失。于 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 往反应液中滴加甲醇 50mL, 加完, 抽滤除去残渣, 母液减压浓缩得化合物 VI-2 为褐色油状物 133.1g, 收率 82.2%。

[0073] 化合物VII-2的制备

[0074] 将化合物VI-2 (100.1g, 0.562mol, 1.0eq.) 溶于DCM (1L) 中, 0℃下, 滴加入MsCl (115.8g, 1.01mol, 1.8eq.), 加完, 室温下, 加入TEA (102.2g, 1.01mol, 1.8eq.) 加毕, 室温下搅拌反应5h。TLC显示原料消失。向反应液中加入2L水, 分液, 水相以DCM萃取2次, 合并有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色固体792.5g。EA/PE重结晶, 得化合物VII-2为黄色固体103.7g, 收率72%。

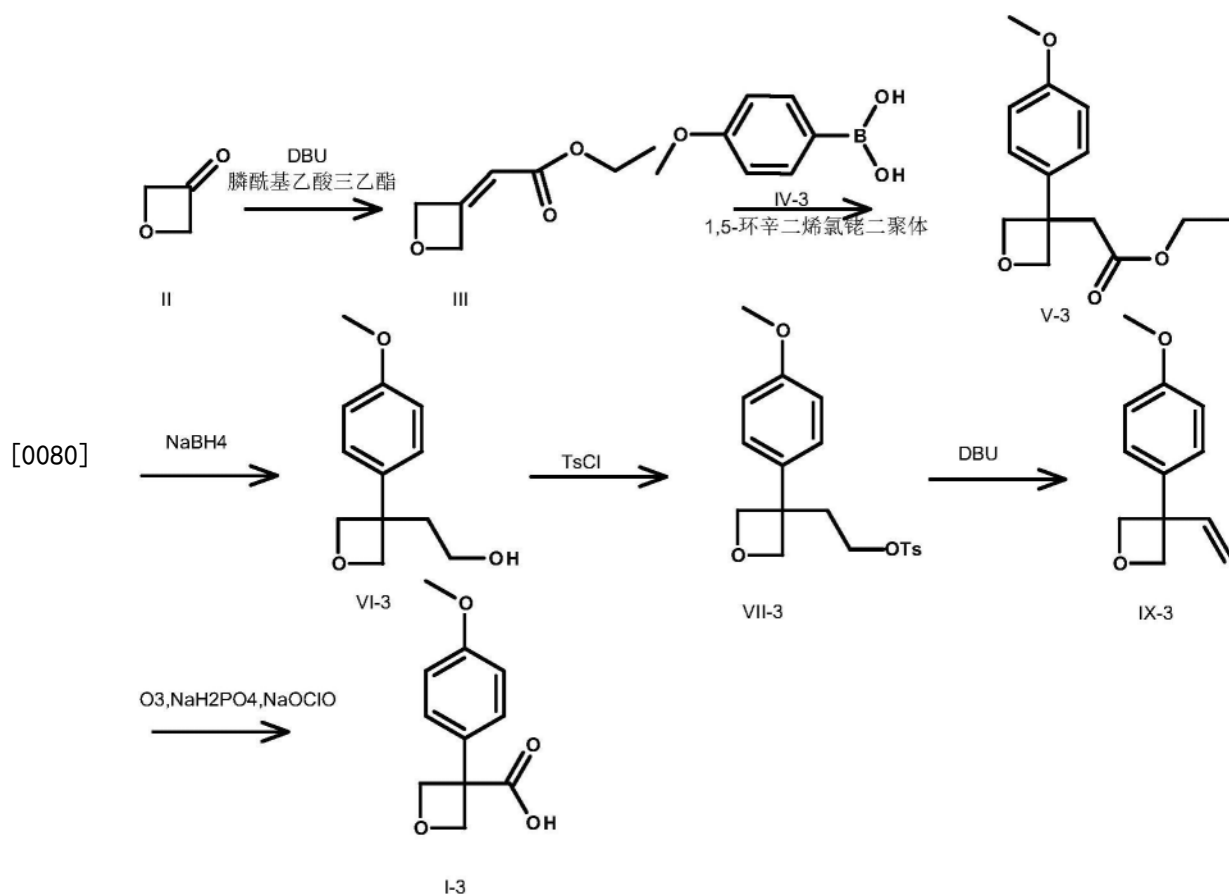
[0075] 化合物IX-2的制备

[0076] 将化合物VII-2 (100.3g, 0.391mol, 1.0eq.) 溶于DMSO (1000mL), 0℃下, 分批加入NaH (23.5g, 0.587mol, 1.5eq.), 加毕, 室温下搅拌反应30min, TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (1.2L) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA淋洗) 得化合物IX-2为淡黄色固体50.15g, 收率80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.29~6.36 (m, 1H), 5.03~5.05 (d, 1H), 5.01~5.02 (d, 2H), 4.87~4.91 (m, 3H)。(ESI-TOF)m/z: [M+H]⁺calcd for C₁₁H₁₂O: 160; found: 161。

[0077] 化合物I-2的制备

[0078] 将化合物IX-2 (5.01g, 0.0313mol, 1.0eq.), 溶于DCM (500mL) 中, 加入KMnO₄ (24.74g, 0.156mol, 5.0eq.), 四丁基溴化铵 (5.0g) 加毕, 30℃下, 搅拌反应15h。GC显示原料消失。将反应液缓慢倒至亚硫酸氢钠水溶液中, EA萃取水相, 合并所有有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色油状物, 加入50mLEA溶解, 倒入1.5L碳酸钠水溶液中, 搅拌后分液, 水相再以EA萃取, 弃去有机相, 水相以6N盐酸调节pH至1~2, 析出大量固体, 加入EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA淋洗), 得化合物I-2为粉色固体3.57g, 收率64.2%。纯度98%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.44~7.35 (m, 3H), 7.29~7.26 (m, 2H), 5.30~5.29 (d, 6.32Hz, 2H), 5.09~5.07 (d, 6.32Hz, 2H)。(ESI-TOF)m/z: [M-H]⁺calcd for C₁₀H₁₀O₃: 178; found: 177。

[0079] 实施例3



[0081] 化合物III的制备

[0082] 将膦酰基乙酸三乙酯 (932.6g, 4.16mol, 1.5eq.), THF (10L) 投入反应瓶中, 降温至 0~5℃, 分批加入 DBU (633.8g, 4.16mol, 1.5eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应 30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物 II (200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应 17h。GC 检测显示原料反应完。将反应液倒入 5L 饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩后, 油泵减压蒸馏, 收集 48~50℃ 的馏分得化合物 III 为无色油状物 338.6g, 收率 86%, GC 纯度 93%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63~5.65 (m, 1H), 5.50~5.53 (m, 2H), 5.30~5.33 (m, 2H), 4.15~4.20 (m, 2H), 1.26~1.30 (m, 3H)。

[0083] 化合物V-3的制备

[0084] 将化合物 III (300.7g, 2.11mol, 1.0eq.), 化合物 IV-3 (4-甲氧基苯硼酸) (482.1g, 3.17mol, 1.5eq.), 甲苯 (2.3L), 水 (0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入 Na₂CO₃ (336.0g, 3.17mol, 1.5eq.), 搅拌反应 30min。将 (1,5-环辛二烯) 氯铯 (I) 二聚体 (9.86g, 0.02mol, 0.01eq.) 溶于甲苯 (150mL), 加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.91g, 0.04mol, 0.02eq.), 搅拌 15min。将配置好的催化剂分批加至反应瓶中, 温度升至 60~70℃, 加毕。在 60~70℃ 下搅拌反应 1.5h。GC 显示原料消失。降温至室温, 加入 750mL 水, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物 V-3 为褐色油状物 530g。

[0085] 化合物VI-3的制备:

[0086] 化合物 V-3 (500.3g, 2.00mol, 1.0eq.) 溶于 THF (1L) 中, 降温至 0℃, 分批加入 KBH₄ (215.8g, 4.01mol, 2.0eq.), 加毕, 升至室温, 滴加完毕, 搅拌反应 3h, GC 显示原料消失。于 0

~5℃往反应液中滴加甲醇50mL,加完,抽滤除去残渣,母液减压浓缩得化合物VI-3为褐色油状物354.8g,收率85.2%。

[0087] 化合物VII-3的制备

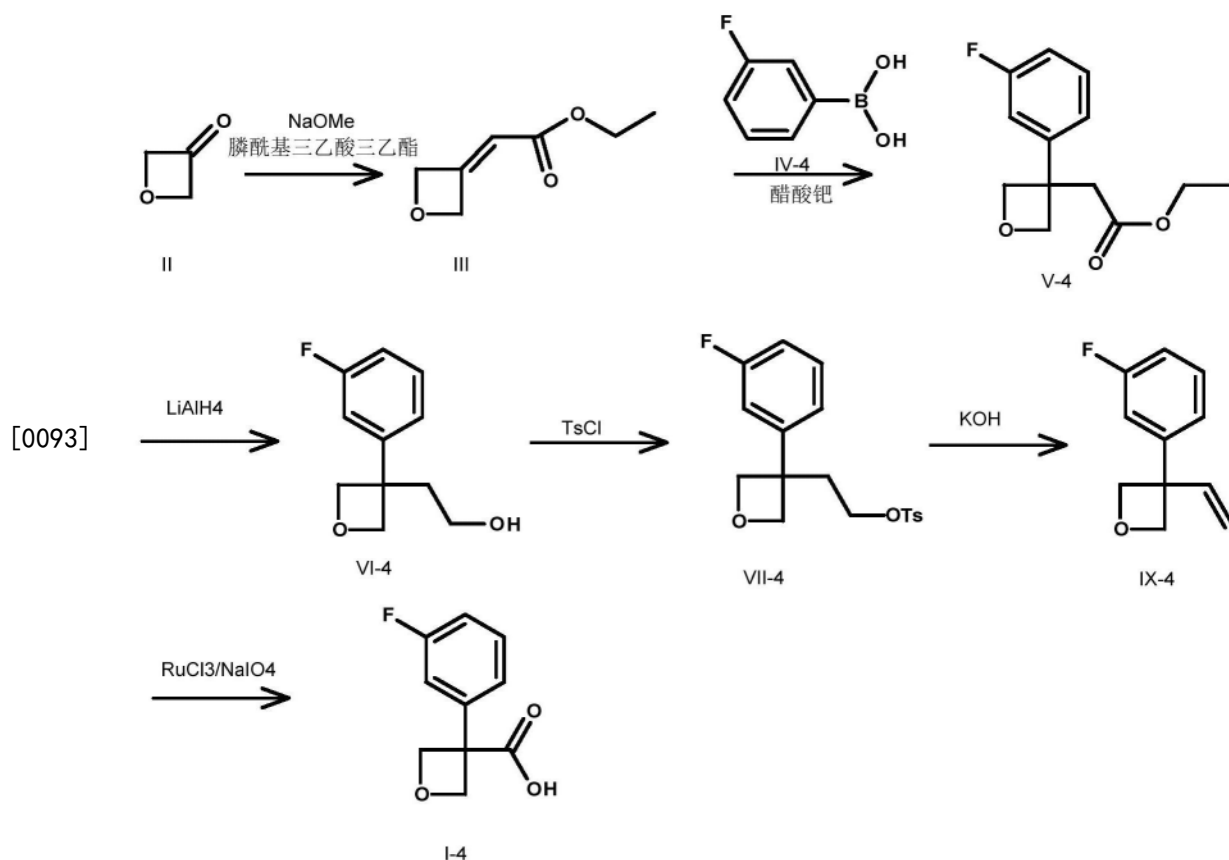
[0088] 将化合物VI-3(300.1g,1.44mol,1.0eq.),TsCl(549.07g,2.88mol,2.0eq.),DCM(2L),投入反应瓶中,室温下,分批加入KOH固体(162g),加毕,室温下搅拌反应14h.TLC显示原料消失。向反应液中加入1.8L水,分液,水相以DCM萃取2次,合并有机相,以食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得褐色固体,EA/PE重结晶,得化合物VII-3为黄色固体398.5g,收率76.3%。

[0089] 化合物IX-3的制备

[0090] 将化合物VII-3(300.1g,0.83mol,1.0eq.)溶于DMF(1500mL),室温下分批加入DBU(126.1g,0.83mol,1.0eq.),加毕,室温下搅拌反应30min,TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠(1.7L)中,加入乙酸乙酯,搅拌后分液,水相以EA萃取,合并有机相,食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,制砂柱层析纯化(PE/EA淋洗),得化合物IX-3为褐色油状物126.8g,收率:80.3%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.02(d,2H),6.69(d,2H),6.29~6.36(m,1H),5.04(d,1H),5.01(d,2H),4.87~4.91(m,3H),3.73(s,3H)。(ESI-TOF)m/z:[M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₄O₂:190;found:191。化合物I-3的制备

[0091] 将化合物IX-3(50.3g,0.264mol,1.0eq.)溶于500mL DCM中,冷却至-78℃,往反应液中通O₃,30min后,升温至室温搅拌反应12h,LC-MS显示原料反应完,浓缩反应液,用500mL乙腈溶解,0℃,往反应液中加入2-甲基-2-丁烯(14.8g),磷酸二氢钠(28.5g,0.237mol,0.9eq.)100mL水溶液,25%亚氯酸钠(47.75g,0.132mol,0.5eq.),加毕,室温搅拌反应1.5h.GC显示原料消失。往反应液中加入亚硫酸氢钠水溶液淬灭反应,倒入饱和碳酸钠水溶液中,搅拌后分液,水相再以EA萃取,弃去有机相,水相以6N盐酸调节pH至1~2,析出大量固体,加入EA萃取,合并有机相,食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩制砂柱层析纯化(正庚烷/EA淋洗),得化合物I-3为白色固体36.72g,收率66.8%。纯度98%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ(ppm):12.92(s,1H),7.21~7.19(d,8.56Hz,2H),6.96~6.94(d,8.56Hz,2H),5.05~5.04(d,6.12Hz,2H),4.83~4.81(d,6.08Hz,2H),3.75(s,3H)。(ESI-TOF)m/z:[M-H]⁺ calcd for C₁₁H₁₂O₄:208;found:207。

[0092] 实施例4



[0094] 化合物III的制备

[0095] 将膦酰基乙酸三乙酯(1242g, 5.54mol, 2.0eq.), THF(10L)投入反应瓶中, 降温至0~5℃, 分批加入甲醇钠(299.3g, 5.54mol, 2.0eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物II(200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应18h。GC检测显示原料反应完。将反应液倒入5L饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩得黄色油状物, 油泵减压蒸馏, 收集48~50℃的馏分得化合物III为无色油状物316.2g, 收率80.3%, GC纯度93%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.63~5.65(m, 1H), 5.50~5.53(m, 2H), 5.30~5.33(m, 2H), 4.15~4.20(m, 2H), 1.26~1.30(m, 3H)。

[0096] 化合物V-4的制备

[0097] 将化合物III(300.7g, 2.11mol, 1.0eq.), 化合物IV-1(3-氟苯硼酸)(590.5g, 4.22mol, 2.0eq.), 甲苯(2.3L), 水(0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入K₂CO₃(437.4g, 3.165mol, 1.5eq.), 搅拌反应30min。加入醋酸钯(23.68g, 0.106mol, 0.05eq.), 在60~70℃下搅拌反应8h。GC显示原料消失。降温至室温, 加入750mL水, 分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物V-4为褐色油状物422.3g。GC纯度84%。

[0098] 化合物VI-4的制备:

[0099] 将LAH(31.86g, 0.84mol, 0.5eq.)悬浮于THF(3.5L)中, 降温至0℃, 滴加化合物V-4(400.1g, 1.68mol, 1.0eq.)的THF(1L)溶液, 滴加完毕, 搅拌反应30min, GC显示原料消失。于0~5℃下滴加31.86g水, 滴加15%氢氧化钠溶液31.86g, 再滴加31.86g水, 再加入硅藻土, 搅拌20min, 抽滤, 滤饼以500mL THF洗涤, 减压浓缩得化合物VI-4为褐色油状物303.3g, 收率92%。

[0100] 化合物VII-4的制备

[0101] 将化合物VI-4 (300.5g, 1.53mol, 1.0eq.), TsCl (233.5g, 1.22mol, 0.8eq.), DCM (2L), 投入反应瓶中, 室温下, 分批加入NaOH固体 (60g), 加毕, 室温下搅拌反应14h。TLC显示原料消失。向反应液中加入2L水, 分液, 水相以DCM萃取2次, 合并有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色固体。EA/PE重结晶, 得化合物VII-4为黄色固体387.6g, 收率72.3%。

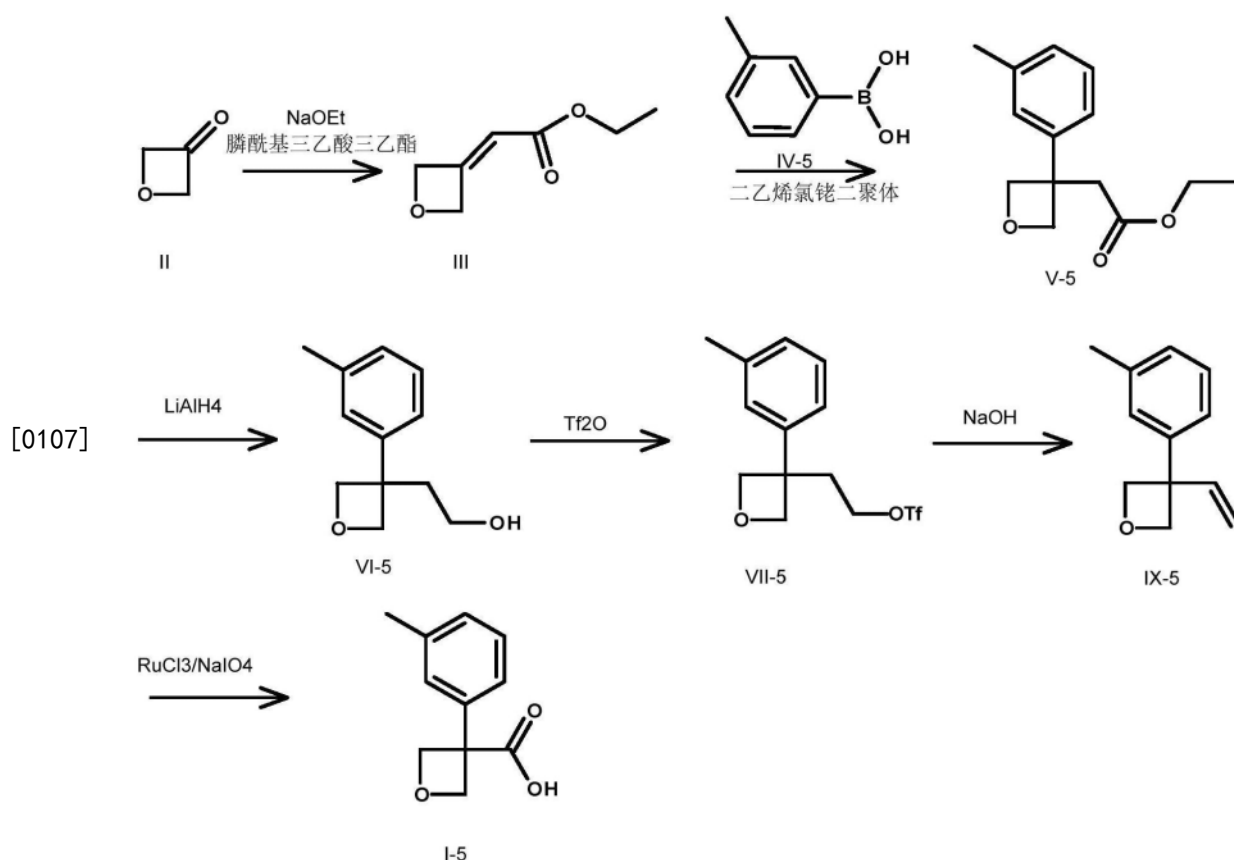
[0102] 化合物IX-4的制备

[0103] 将化合物VII-1 (350.6g, 1.01mol, 1.0eq.) 溶于DMSO (1770mL), 室温下分批加入氢氧化钾 (113.3g, 2.02mol, 2.0eq.), 加毕, 室温下搅拌反应30min, TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (1.5L) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA淋洗), 得化合物IX-4为淡黄色油状物144.5g, 收率: 80.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 ~ 6.90 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.29 ~ 6.36 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.87 ~ 4.91 (m, 3H)。 (ESI-TOF) m/z: [M-H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁OF: 178; found: 177。

[0104] 化合物I-4的制备

[0105] 将化合物IX-4 (140.3g, 0.787mol, 1.0eq.), EA (1.5L), 乙腈 (1.5L), 水 (2.5L), 水合三氯化钨 (8.18g, 0.039mol, 0.05eq.), 投入反应瓶中, 搅拌20min。冰浴下, 分批加入高碘酸钠 (505.4g, 2.31mol, 3.0eq.), 加毕, 搅拌反应1.5h。GC显示原料消失。垫硅藻土过滤, 抽滤, EA洗涤残渣, 分液, EA萃取水相, 合并所有有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色油状物, 加入600mLEA溶解, 倒入1.5L碳酸钠水溶液中, 搅拌后分液, 水相再以EA萃取, 弃去有机相, 水相以6N盐酸调节pH至1 ~ 2, 析出大量固体, 加入EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA淋洗), 得化合物I-4为白色固体128.8g, 收率83.8%。纯度98%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 ~ 6.91 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.27 (d, 2H), 5.21 (d, 2H)。 (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉O₃F: 196; found: 197。

[0106] 实施例5



[0108] 化合物III的制备

[0109] 将膦酰基乙酸三乙酯 (684.4g, 3.05mol, 1.1eq.), THF (10L) 投入反应瓶中, 降温至 0~5℃, 分批加入叔丁醇钾 (342.2g, 3.05mol, 1.1eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应 30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物II (200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应 17h。GC 检测显示原料反应完。将反应液倒入 5L 饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩得黄色油状物 430.2g, 油泵减压蒸馏, 收集 48~50℃ 的馏分得化合物 III 为无色油状物 331.2g, 收率 84%, GC 纯度 93%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63~5.65 (m, 1H), 5.50~5.53 (m, 2H), 5.30~5.33 (m, 2H), 4.15~4.20 (m, 2H), 1.26~1.30 (m, 3H)。

[0110] 化合物V-5的制备

[0111] 将化合物 III (300.7g, 2.11mol, 1.0eq.), 化合物 IV-1 (3-甲基硼酸) (719g, 5.29mol, 2.5eq.), 甲苯 (2.3L), 水 (0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入 K₂CO₃ (291.5g, 2.11mol, 1.0eq.), 搅拌反应 30min。将二(乙烯)氯铈二聚体 (7.78g, 0.02mol, 0.01eq.) 溶于甲苯 (150mL), 加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.91g, 0.04mol, 0.02eq.), 搅拌 15min。将配置好的催化剂分批加至反应瓶中, 温度升至 60~70℃, 加毕。在 60~70℃ 下搅拌反应 1.5h。GC 显示原料消失。降温至室温, 加入 750mL 水, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物 V-5 为褐色油状物 500.3g。GC 纯度 94%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.98 (d, J=6Hz, 2H), 4.86 (d, J=6Hz, 2H), 4.00~4.05 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.13~1.17 (m, 3H)。

[0112] 化合物VI-5的制备:

[0113] 将 LAH (83.9g, 2.21mol, 1.1eq.) 悬浮于 THF (3.5L) 中, 降温至 0℃, 滴加化合物 V-1

(470.3g, 2.01mol, 1.0eq.) 的 THF (1L) 溶液, 滴加完毕, 搅拌反应 30min, GC 显示原料消失。于 0~5℃ 下滴加 83.9g 水, 滴加 15% 氢氧化钠溶液 83.9g, 再滴加 83.9g 水, 再加入硅藻土, 搅拌 20min, 抽滤, 滤饼以 500mL THF 洗涤, 减压浓缩得化合物 VI-5 为褐色油状物 332.3g, 收率 86%。

[0114] 化合物 VII-5 的制备

[0115] 将化合物 VI-5 (300.5g, 1.56mol, 1.0eq.), Ti_2O_3 (529.2g, 1.87mol, 1.2eq.), DCM (2L), 投入反应瓶中, 室温下, 分批加入 Na_2CO_3 (165.4g) 固体, 加毕, 室温下搅拌反应 14h。TLC 显示原料消失。向反应液中加入 2L 水, 分液, 水相以 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色固体, EA/PE 重结晶, 得化合物 VII-5 为黄色固体 380.9g, 收率 75.3%。

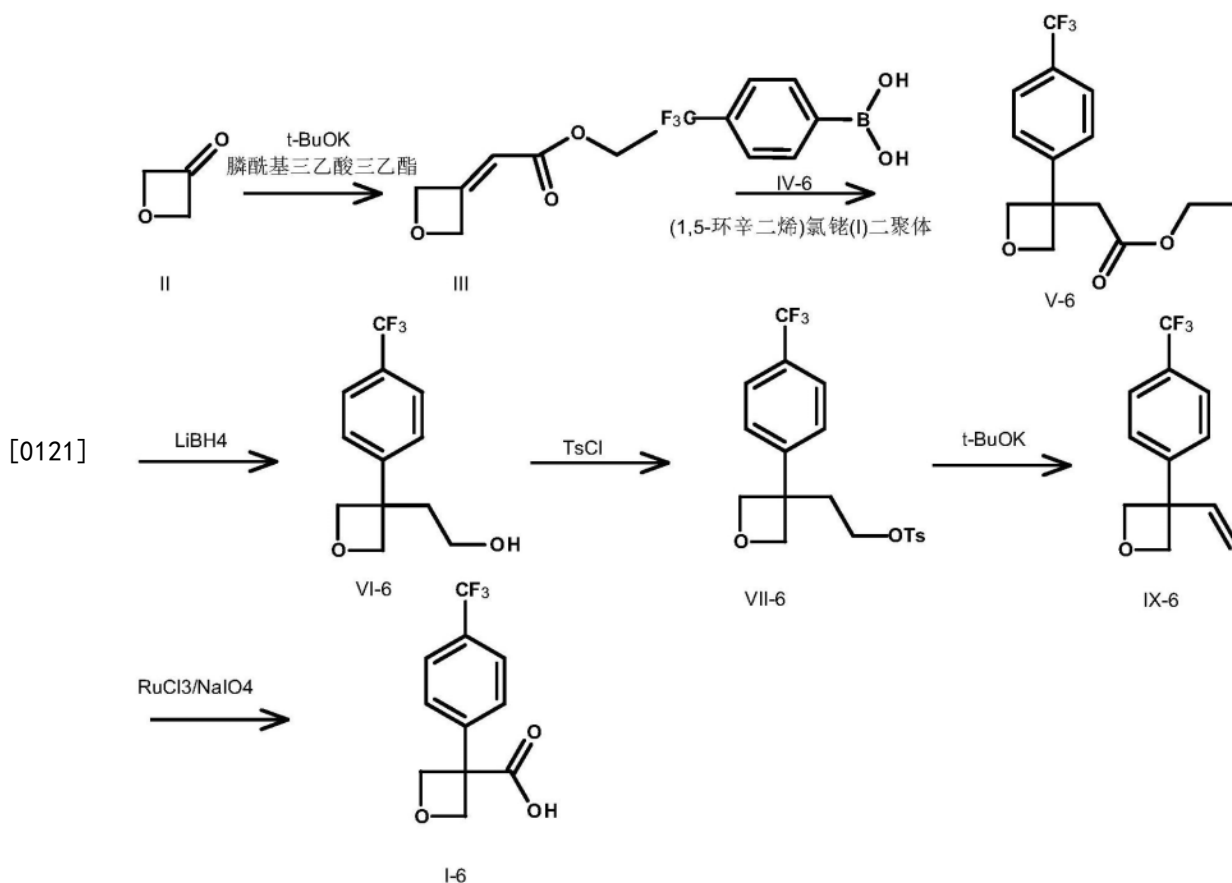
[0116] 化合物 IX-5 的制备

[0117] 将化合物 VII-5 (300.3g, 0.926mol, 1.0eq.) 溶于 DMSO (1770mL), 室温下分批加入叔丁醇钾 (208.1g, 1.85mol, 2.0eq.), 加毕, 室温下搅拌反应 30min, TLC 显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (1.7L) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA 淋洗), 得化合物 IX-1 为褐色油状物 129.6g, 收率: 80.3%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.06 (d, 1H), 6.88~6.94 (m, 3H), 6.29~6.36 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.87~4.96 (m, 3H), 2.35 (s, 3H)。(ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: 174; found: 175。

[0118] 化合物 I-5 的制备

[0119] 将化合物 IX-5 (120.3g, 0.69mol, 1.0eq.), EA (1.5L), 乙腈 (1.5L), 水 (2.5L), 水合三氯化钨 (7.18g, 0.035mol, 0.05eq.), 投入反应瓶中, 搅拌 20min。冰浴下, 分批加入高碘酸钠 (295.4g, 1.38mol, 2.0eq.), 加毕, 搅拌反应 2.5h。GC 显示原料消失。垫硅藻土过滤, 抽滤, EA 洗涤残渣, 分液, EA 萃取水相, 合并所有有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色油状物, 加入 500mL EA 溶解, 倒入 1.0L 碳酸钠水溶液中, 搅拌后分液, 水相再以 EA 萃取, 弃去有机相, 水相以 6N 盐酸调节 pH 至 1~2, 析出大量固体, 加入 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得化合物 I-5 制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA 淋洗), 得化合物 I-5 为白色固体 104.5g, 收率 78.8%。纯度 98%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31~7.28 (m, 1H), 7.17~7.15 (d, 8Hz, 1H), 7.07~7.06 (m, 2H), 5.28~5.27 (d, 6.24Hz, 2H), 5.07~5.05 (d, 6.24Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。(ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 192; found: 191。

[0120] 实施例 6



[0122] 化合物III的制备

[0123] 将膦酰基乙酸三乙酯 (684.4g, 3.05mol, 1.1eq.), THF (10L) 投入反应瓶中, 降温至 0~5℃, 分批加入叔丁醇钾 (342.2g, 3.05mol, 1.1eq.), 加毕, 冰浴下搅拌反应 30min, 析出大量固体。冰浴下, 滴加化合物II (200.0g, 2.77mol, 1.0eq.), 滴加完毕。自然升至室温搅拌反应 17h。GC 检测显示原料反应完。将反应液倒入 5L 饱和碳酸钠溶液中, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去大部分溶剂, 食盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩得黄色油状物 430.2g, 油泵减压蒸馏, 收集 48~50℃ 的馏分得化合物 III 为无色油状物 331.2g, 收率 84%, GC 纯度 93%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63~5.65 (m, 1H), 5.50~5.53 (m, 2H), 5.30~5.33 (m, 2H), 4.15~4.20 (m, 2H), 1.26~1.30 (m, 3H)。

[0124] 化合物V-6的制备

[0125] 将化合物 III (300.7g, 2.11mol, 1.0eq.), 化合物 IV-6 (4-三氟甲基苯硼酸) (1202.3g, 6.33mol, 3.0eq.), 甲苯 (2.3L), 水 (0.5L), 投入反应瓶中, 室温下加入 K₂CO₃ (291.5g, 2.11mol, 1.0eq.), 搅拌反应 30min。将 (1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体 (9.86g, 0.02mol, 0.01eq.) 溶于甲苯 (150mL), 加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.91g, 0.04mol, 0.02eq.), 搅拌 15min。将配置好的催化剂分批加至反应瓶中, 温度升至 60~70℃, 加毕。在 60~70℃ 下搅拌反应 1.5h。GC 显示原料消失。降温至室温, 加入 750mL 水, 分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得化合物 V-6 为褐色油状物 610.4g。GC 纯度 90%。(ESI-TOF)m/z: [M+H]⁺calcd for C₁₄H₁₅O₃F₃:288; found:289。

[0126] 化合物VI-6的制备:

[0127] 将 LAH (68.65g, 1.81mol, 0.9eq.) 悬浮于 THF (3.5L) 中, 降温至 0℃, 滴加化合物 V-6

(578.7g, 2.01mol, 1.0eq.) 的 THF (1L) 溶液, 滴加完毕, 搅拌反应 30min, GC 显示原料消失。于 0~5℃ 下滴加 68.65g 水, 滴加 15% 氢氧化钠溶液 68.65g, 再滴加 68.65g 水, 再加入硅藻土, 搅拌 20min, 抽滤, 滤饼以 500mL THF 洗涤, 减压浓缩得化合物 VI-6 为褐色油状物 460.3g, 收率 93%。

[0128] 化合物 VII-6 的制备

[0129] 将化合物 VI-6 (400.5g, 1.63mol, 1.0eq.), TsCl (465.5g, 2.44mol, 1.2eq.), DCM (2L), 投入反应瓶中, 室温下, 分批加入 NaOH (70g) 固体, 加毕, 室温下搅拌反应 14h。TLC 显示原料消失。向反应液中加入 2L 水, 分液, 水相以 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色固体, EA/PE 重结晶, 得化合物 VII-6 为黄色固体 476.4g, 收率 73%。(ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₉O₄F₃S: 400; found: 401。

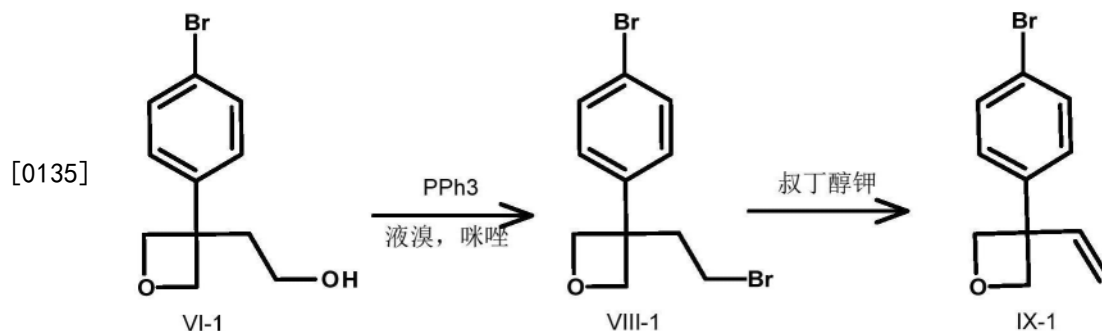
[0130] 化合物 IX-6 的制备

[0131] 将化合物 VII-6 (450.6g, 1.125mol, 1.0eq.) 溶于 DMSO (1500mL), 室温下分批加入叔丁醇钾 (189.7g, 1.69mol, 1.5eq.), 加毕, 室温下搅拌反应 30min, TLC 显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (1.5L) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA 淋洗), 得化合物 IX-6 为褐色油状物 208.7g, 收率: 81.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36~7.37 (d, 8.3Hz, 2H), 7.06~7.05 (d, 8.4Hz, 2H), 6.29~6.36 (m, 1H), 5.03~5.04 (d, 10.4Hz, 1H), 4.97~5.01 (m, 3H), 4.92~4.91 (d, 5.6Hz, 2H)。(ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁OF₃: 228; found: 229。

[0132] 化合物 I-6 的制备

[0133] 将化合物 IX-6 (208.7g, 0.915mol, 1.0eq.), EA (1.5L), 乙腈 (1.5L), 水 (2.5L), 水合三氯化钨 (9.5g, 0.046mol, 0.05eq.), 投入反应瓶中, 搅拌 20min。冰浴下, 分批加入高碘酸钠 (783.5g, 3.66mol, 4.0eq.), 加毕, 搅拌反应 1.5h。GC 显示原料消失。垫硅藻土过滤, 抽滤, EA 洗涤残渣, 分液, EA 萃取水相, 合并所有有机相, 以食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得褐色油状物, 加入 600mL EA 溶解, 倒入 1.5L 碳酸钠水溶液中, 搅拌后分液, 水相再以 EA 萃取, 弃去有机相, 水相以 6N 盐酸调节 pH 至 1~2, 析出大量固体, 加入 EA 萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA 淋洗), 得化合物 I-6 为白色固体 195.5g, 收率 86.8%。纯度 98%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36~7.38 (d, 8.4Hz, 2H), 7.05~7.07 (d, 8.4Hz, 2H), 5.24~5.26 (d, 6.0Hz, 2H), 5.35~5.37 (d, 6.0Hz, 2H)。(ESI-TOF) m/z: [M-H]⁺ calcd for C₁₁H₉O₃F₃: 246; found: 245。

[0134] 实施例 7



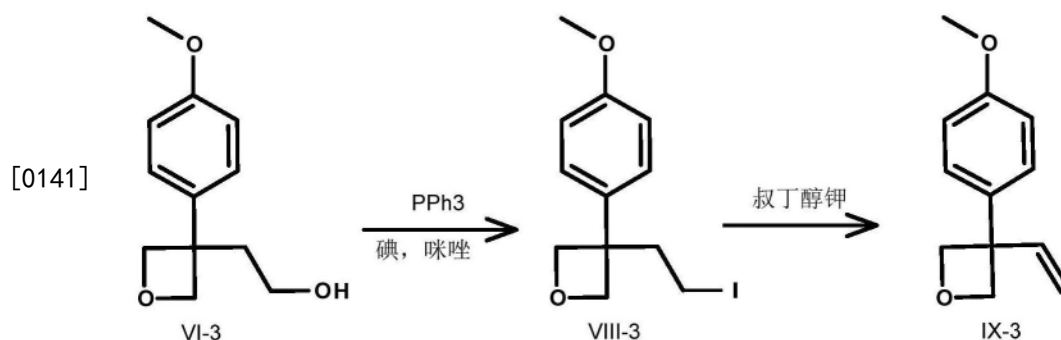
[0136] 化合物 VIII-1 的制备

[0137] 将 PPh_3 (23.08g, 0.117mol, 1.0eq.) 溶于200mL 1,2-二氯乙烷中, 置于500mL四颈瓶中, 加入咪唑 (11.95g, 0.176mol, 1.5eq.), 冷却至 -10°C , 滴加入 Br_2 (18.62g, 0.117mol, 1.0eq.), 15min滴完, 滴毕后升温至室温搅拌1h, 降温至 10°C 左右, 滴加化合物VI-1 (30.00g, 0.117mol, 1.0eq.) 的50mL 1,2-二氯乙烷的溶液, 滴加完毕后, 加热至 50°C 搅拌反应3h后, TLC检测原料反应完全。将反应液冷却, 减压浓缩除去溶剂, 用正庚烷/EA打浆, 搅拌30min后, 抽滤除去黄色固体, 残渣用正庚烷冲洗两次, 母液浓缩得化合物VIII-1粗品为黄色粘稠固体43g, 直接投下一步反应。

[0138] 化合物IX-1的制备

[0139] 将化合物VIII-1 (42.88g, 0.134mol, 1.0eq.) 溶于DMF (200mL), 室温下分批加入叔丁醇钾 (16.63g, 0.148mol, 1.1eq.), 加毕, 室温下搅拌反应30min, TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (200mL) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA淋洗), 得化合物IX-1为褐色油状物22.93g, 收率: 91.9%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.39~6.46 (m, 1H), 5.24 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.87~4.91 (m, 3H)。

[0140] 实施例8

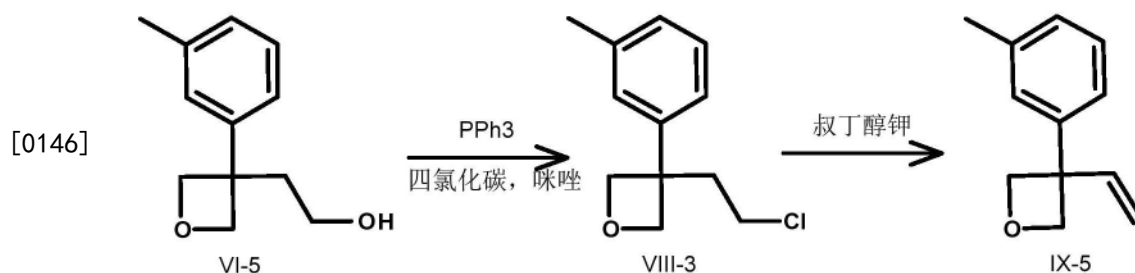


[0142] 将 PPh_3 (34.60g, 0.175mol, 1.5eq.) 溶于500mL 1,2-二氯乙烷中, 置于四颈瓶中, 加入咪唑 (11.95g, 0.176mol, 1.5eq), 冷却至 -10°C , 分批加入碘 (44.51g, 0.175mol, 1.5eq.), 加完, 升温至室温搅拌1h, 降温至 10°C 左右, 滴加化合物VI-3 (24.36g, 0.117mol, 1.0eq.) 的50mL 1,2-二氯乙烷的溶液, 滴加完毕后, 加热至 50°C 搅拌反应3h后, TLC检测原料反应完全。将反应液冷却, 减压浓缩除去溶剂, 用正庚烷/EA打浆, 搅拌30min后, 抽滤, 残渣用正庚烷冲洗两次, 母液浓缩得化合物VIII-3粗品为黄色油状物40g, 直接投下一步反应。

[0143] 化合物IX-3的制备

[0144] 将化合物VIII-3 (37.22g, 0.117mol, 1.0eq.) 溶于DMF (1500mL), 室温下分批加入DBU (17.78g, 0.117mol, 1.0eq.), 加毕, 室温下搅拌反应30min, TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (200L) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA淋洗), 得化合物IX-3为褐色油状物15.65g, 收率: 70.3%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.02 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.29~6.36 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.87~4.91 (m, 3H), 3.73 (s, 3H)。(ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 190; found: 191。

[0145] 实施例9



[0147] 化合物VIII-3的制备

[0148] 将 PPh_3 (20.76g, 0.105mol, 2.0eq.) 溶于30mL四氯化碳中, 加入化合物VI-5 (10.10g, 0.0525mol, 1.0eq.), 反应液加热至35℃搅拌反应10h后, TLC检测原料反应完全。将反应液冷却, 减压浓缩除去溶剂, 用正庚烷/EA打浆, 搅拌30min后, 抽滤, 残渣用正庚烷冲洗两次, 母液浓缩得化合物VIII-3粗品为黄色油状物12.3g, 直接投下一步反应。

[0149] 化合物IX-5的制备

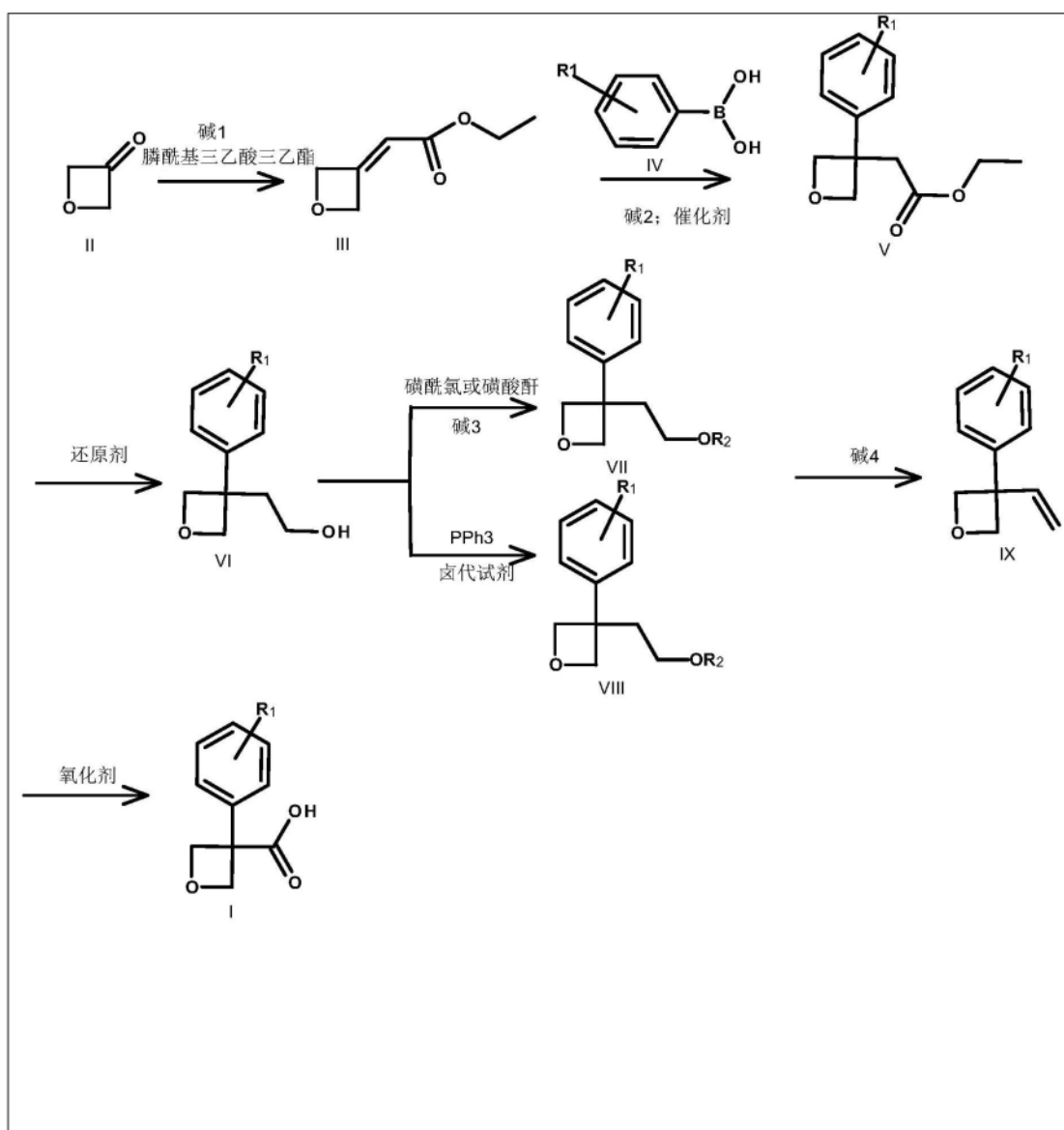
[0150] 将化合物VII-5 (11.06g, 0.0525mol, 1.0eq.) 溶于DMSO (100mL), 室温下分批加入叔丁醇钾 (11.5g, 0.105mol, 2.0eq.), 加毕, 室温下搅拌反应30min, TLC显示原料消失。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (200mL) 中, 加入乙酸乙酯, 搅拌后分液, 水相以EA萃取, 合并有机相, 食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 制砂柱层析纯化 (PE/EA淋洗), 得化合物IX-5为褐色油状物6.43g, 收率: 70.3%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.06 (d, 1H), 6.88~6.94 (m, 3H), 6.29~6.36 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.87~4.96 (m, 3H), 2.35 (s, 3H)。(ESI-TOF)m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: 174; found: 175。

[0151] 实施例10-12

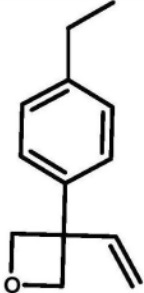
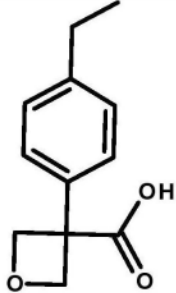
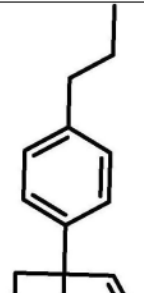
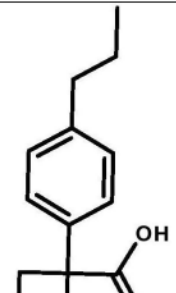
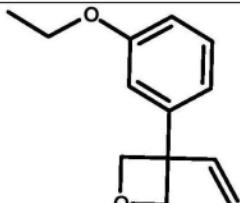
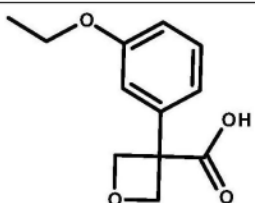
[0152] 参考实施例1-9的方法制备化合物IX和化合物I

[0153] 表一: 实施例10-12的化合物IX和化合物I结构及MS数据

[0154]



[0155]

	化合物 IX	MS [M+H] ⁺	化合物 I	MS [M+H] ⁺
实施例 10	 IX-7	189	 I-7	207
实施例 11	 IX-8	203	 I-8	221
实施例 12	 IX-9	204	 I-9	223