〔19〕中华人民共和国专利局

[11]公开号 CN 1032443A

〔12〕发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88109034.4

[51] Int.Cl⁴
C07F 9/38

〔43〕公开日 1989年4月19日

[22]申请日 88.9.29

[30]优先权 [32]87.9.30 [33]US [31]102,694

[71]申请人 E·R·斯奎布父子公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 爱德华·W·彼得里洛 唐纳德·S·卡兰·纽斯基 约翰·K·托塔希尔 詹姆斯·E·海克斯 约翰·A·格罗索

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨剑侠

C07F 9/65

说明书页数: 19 附图页数:

[54]发明名称 用于制备ACE抑制剂的次膦酸和中间体的制备方法

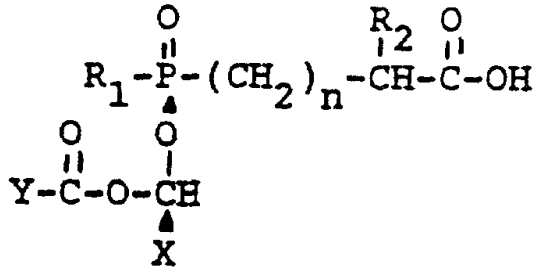
[57]摘要

一种制备次膦酸化合物及其盐和立体异构体的方法。这类化合物用于制备某些血管紧张素转化酶抑制剂，这类化合物的结构式为(Ⅰ)。

该方法包括下列步骤：在有机碱存在下，式Ⅱ结构的次膦酸酯与式Ⅲ结构的卤代酯反应，形成式Ⅳ结构的次膦酸酯，将上述酯氢解，形成式Ⅰ结构次膦酸非对映异构体混合物，经重结晶回收主要的外消旋混合物，然后用拆分剂，最好是L-辛可尼定，拆分该混合物，得到相应的经过拆分的盐，将后者酸化得到相应的酸。另外，还提供了前述酸式和盐式新中间体。

(BJ)第1456号

1.制备式IA化合物及其盐和所有立体异构体的方法，式IA为：



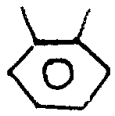
IA

式中R_1是低级烷基，芳基，芳烷基，7 环烷基或环烷基烷基；

R_2是氢，低级烷基或芳烷基；

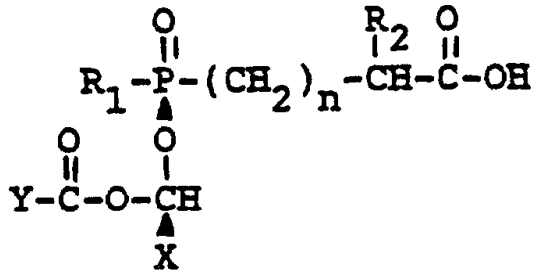
X 是氢，低级烷基，或苯基；

Y 是氢，低级烷基，苯基或烷氧基，或者X 和Y 一起为$-(CH_2)_2-$，

$-(CH_2)_3-$，-CH=CH-或  ，和

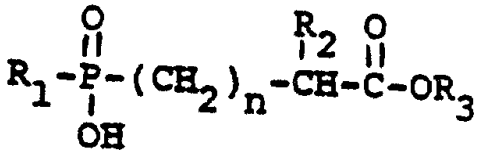
n 是0 或1，

该化合物是以其盐的形式V 制得的；

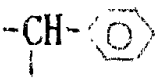


V · 拆分剂

式中R_1，R_2，n，X 和y 定义如前，该方法包括：在有机碱存在下，式Ⅱ为次膦酸酯与式Ⅲ卤代酯反应，形成式Ⅳ次膦酸酯，式Ⅱ为：

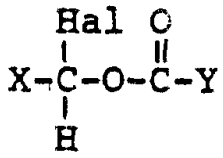


Ⅱ

式中R_3是易氢解基团，具体为苄基， 
烷基

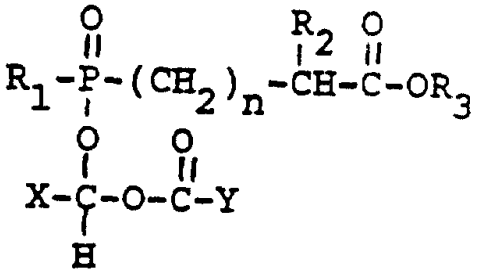
或
R'_1

式中R'是烷基，烷氧基，烷酰基，苯 基或二烷基氨基，式Ⅲ为：



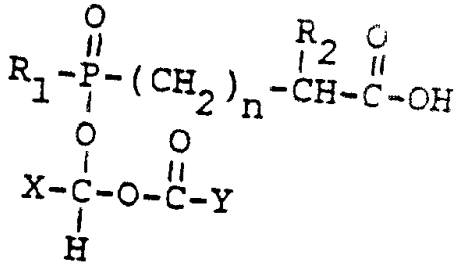
Ⅲ

式中Hal 是Cl或Br，X和Y 定义如前，式Ⅳ为：



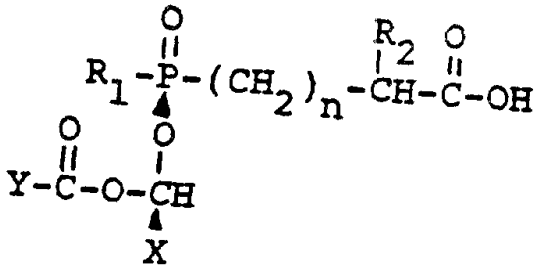
Ⅳ

通过在氢化催化剂存在下用氢处理该次膦酸酯使其氢解，形成式IA' 化合物的外消旋混合物（ 非对映异构体混合物）对，式AI' 为：

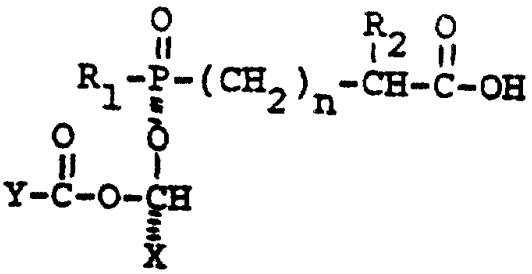


IA'

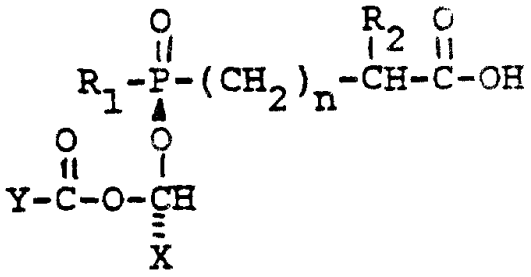
将非对映异构体混合物分离成下列外消旋对：



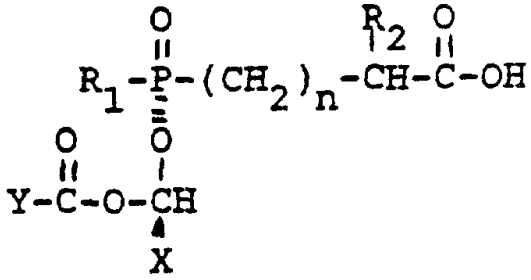
(IA)



(IB)

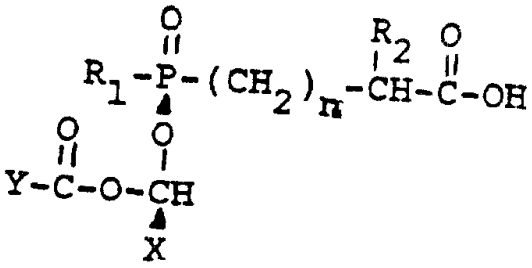


(IC)



(ID)

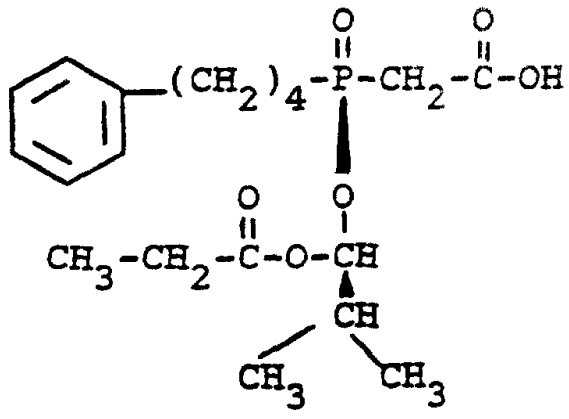
通过用拆分剂处理，拆分该外消旋混合物，形成式V 拆分后的盐

V 

拆分剂

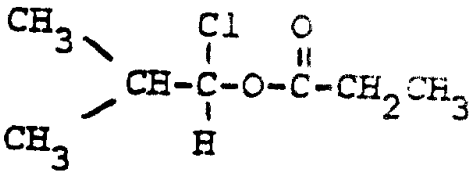
2.权利要求1 所述方法，其中拆分剂是L-辛可尼定,R 是芳烷基，R 是氢,n是0,X 是低级烷基，y 是低级烷基。

3.权利要求2 所述的方法，其中拆分后的盐的结构如下:



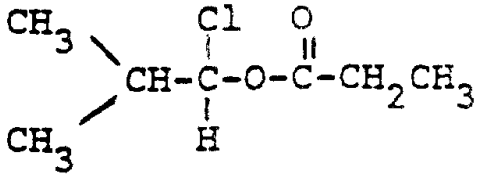
辛可尼定

4.权利要求1 所述方法，其中囟代酯是



有机碱是三乙胺，并且该反应在甲苯中进行。

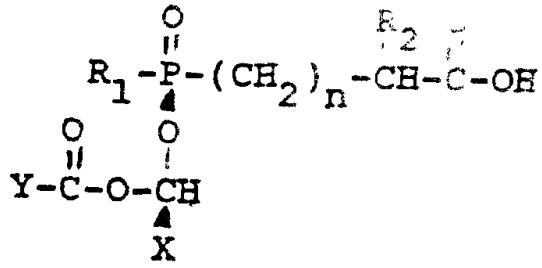
5.权利要求1 所述方法，其中囟代酯是：



该反应以氯仿作溶剂，三乙胺作有机碱，以及$(n\text{-}C_4H_9)_4NHSO_4$和NaI 作催化剂。

6.权利要求1 所述方法，其中将非对映异构体混合物重结晶，借以分离出外消旋混合物对。

7.制备式IA化合物及其盐和所有立体异构体的方法，式IA为：

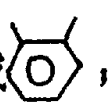


IA

式中R_1是低级烷基，芳基，芳烷基，环烷基或环烷基烷基；

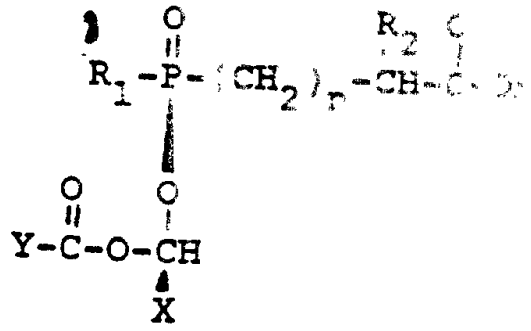
R_2是氢，低级烷基或芳烷基；

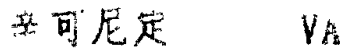
X 是氢，低级烷基或苯基；

Y 是氢，低级烷基，苯基或烷氧基，或者X 和Y 一起表示$-(CH_2)-$，$-(CH_2)_3-$，-CH=CH- 或  ，和

n 是0 或1，

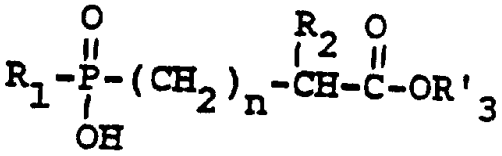
该方法包括用强酸或酸式盐处理式VA盐





VA

8.制备式Ⅱ化合物的方法，式Ⅱ为：



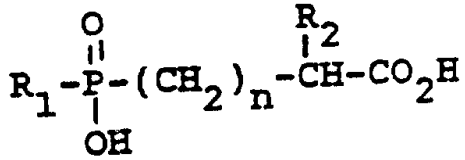
Ⅱ

式中R_1是低级烷基，芳基，芳烷基，环烷基或环烷基烷基；

R_2是氢，低级烷基或芳烷基；

R_3是氢，低级烷基或芳烷基；

n 是0 或1,该方法包括通过下述(a) 或(b) 法酯化式IVA 次膦酸化合物，式IVA 为：



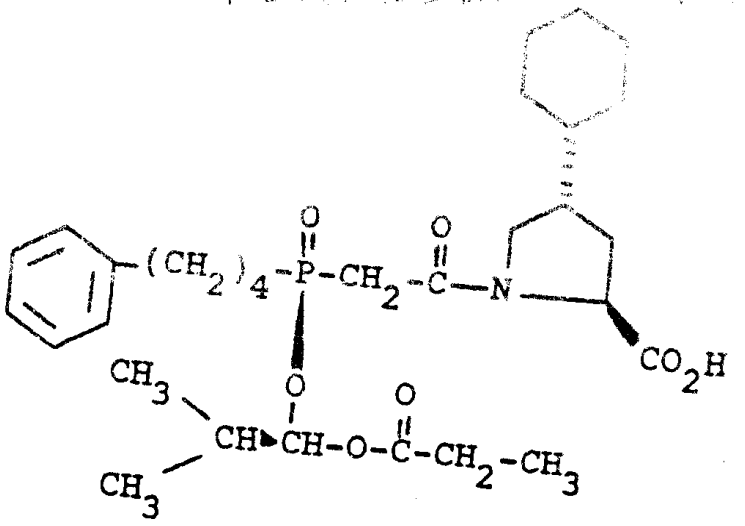
IVA

(a) 在酸性催化剂存在下，用醇处理该次膦酸化合物,(b)在碱存在下，用氯甲酸烷基酯或氯甲酸芳烷基酯处理该次膦酸化合物。

9.权利要求8 所述的方法，其中所说醇是苄醇，或者所说氯甲酸芳烷基酯是氯甲酸苄基酯。

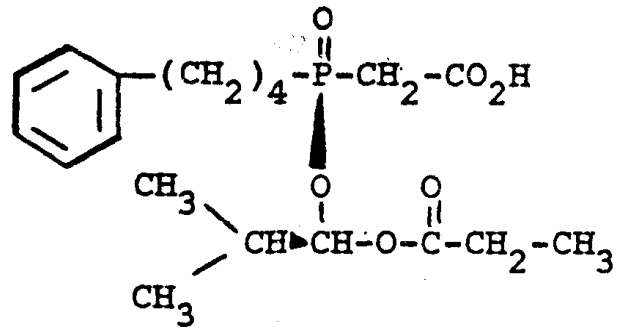
10. 权利要求8 所述方法，其中所说醇是苄醇，该酯化反应在甲苯和催化量的对甲基苯磺酸存在下进行，或者其中所说氯甲酸芳烷基酯是氯甲酸苄基酯，该酯化反应是在三乙胺存在下进行。

制备式Ⅶ化合物的方法，式Ⅶ为：



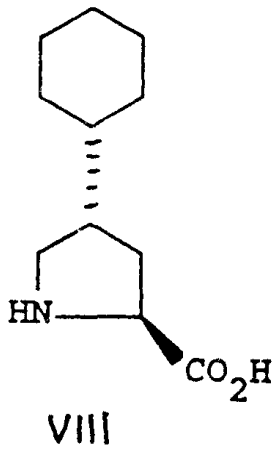
Ⅶ

该方法包括，在偶合剂，活化剂存在下，以及任意地在碱存在下，由式IA'次膦酸与式Ⅷ或式Ⅷ'化合物反应，并从反应混合物中回收所期的化合物，式IA_1'为：



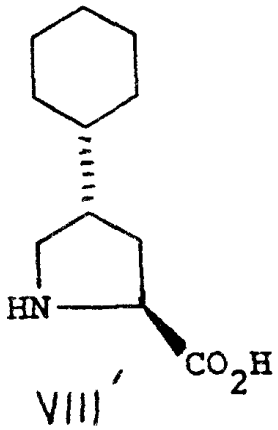
IA_1'

式Ⅷ和Ⅷ'为：



Ⅷ

HCl



Ⅷ'

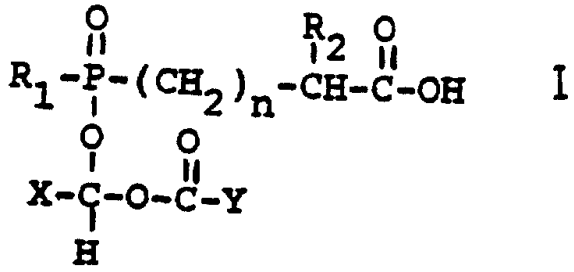
12．权利要求11所述方法，其中偶合剂是N,N-二环已基碳化亚胺，

羰基二咪唑，巯基苯并三唑或新戊酰氯　所说活化剂是羟基苯并三唑，碱是二异丙基乙胺或三乙胺。

说　　明　　书

用于制备ACE 抑制剂的次膦酸和中间体的制备方法

一种制备式I 所示次膦酸化合物及其盐和立体异构体的方法，该类化合物用于制备某些血管紧张素转化酶抑制剂，如授予(Petrillo)的美国专利4,337,201 号所述。另外还包括下文所述新的中间体。式I 为：



式中R_1是低级烷基，芳基，芳烷基，环烷基或环烷基烷基；

R_2是氢，低级烷基或芳烷基；

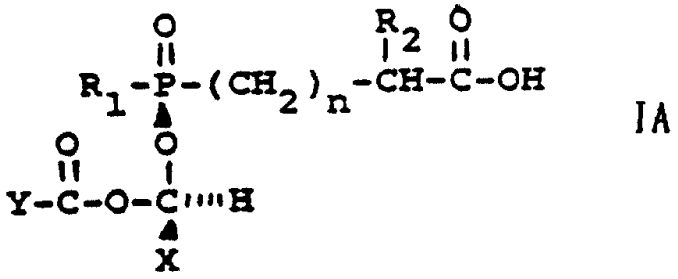
X 是氢，低级烷基或苯基；

y 是氢，低级烷基，苯基或烷氧基，或者X 和Y一起是$-(CH_2)_2-$，

$-(CH_2)_3-$，$-CH=CH-$，或 ，和

n 是0 或1 。

按照本发明，提供了制备结构式IA所示化合物及其盐和所有立体异构体的方法，式IA为：

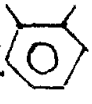


式中R_1是低级烷基，芳基，芳烷基，环烷基或环烷基烷基，

R_2是氢，低级烷基或芳烷基，

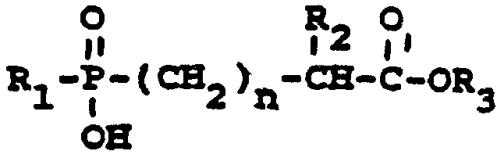
X 是氢，低级烷基或苯基，

y 是氢，低级烷基，苯基或烷氧基，或者X 和Y 一起表示$-(CH_2)_2-$

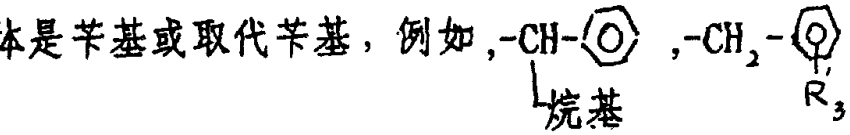
，$-(CH_2)_3-$，$-CH=CH-$或  、和

n 是0 或1，

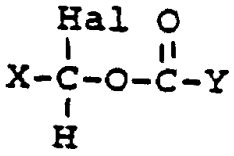
该方法包括下列步骤：在有机碱存在下，式Ⅱ结构次膦酸酯与式Ⅲ结构卤代酯反应，生成式Ⅳ结构次膦酸酯，式Ⅱ为：



（Ⅱ）

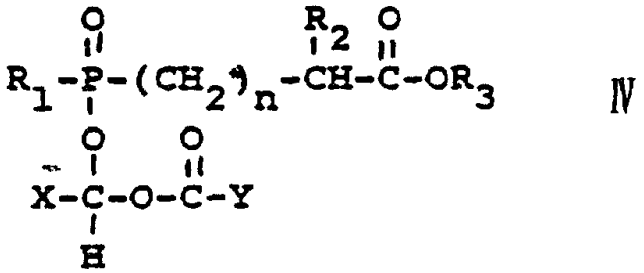
式中R_3是易氢解基团，具体是苄基或取代苄基，例如， 

（式中R_3'是在邻-，间- 或对位取代的烷基，烷氧基，烷酰基，苯基或二烷基氨基），式Ⅲ为：



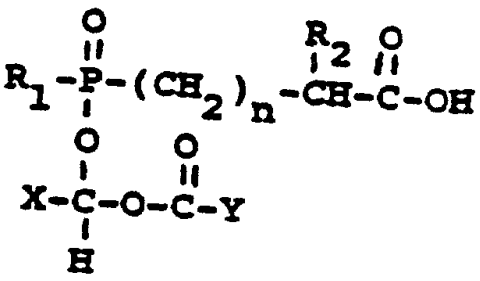
Ⅲ

式中Hal 是Cl或Br，X和y 定义如前。式Ⅳ为：



Ⅳ

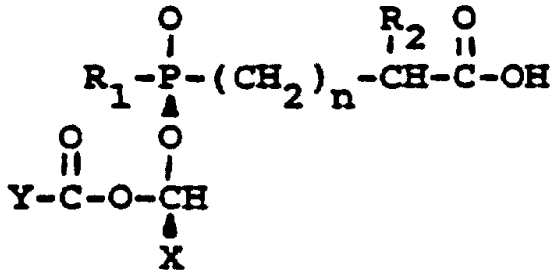
在氢化催化剂存在下（如：钯-炭或其他常用的钯催化剂）用氢处理，将式Ⅳ次膦酸酯氢解，得到一对式IA'结构化合物的外消旋混合物（或者是两个非对映异构体的混合物、IA为：



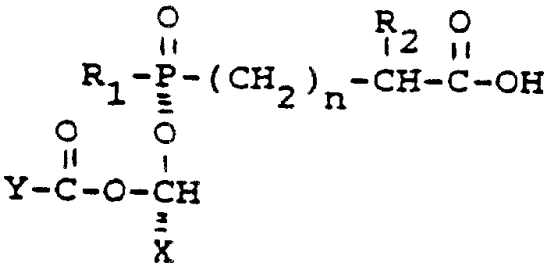
IA'

即，下列异构体的混合物：

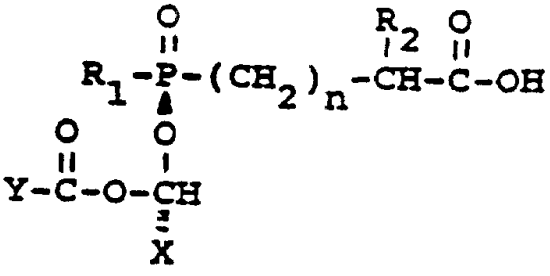
B-异构体(IA)



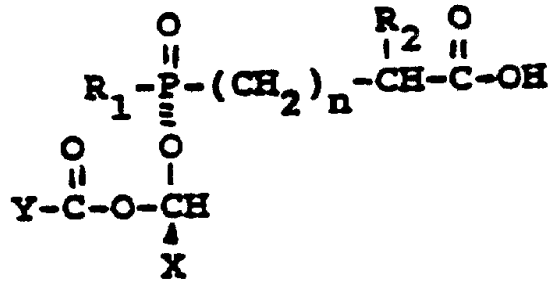
A-异构体(IB)



C-异构体(IC)



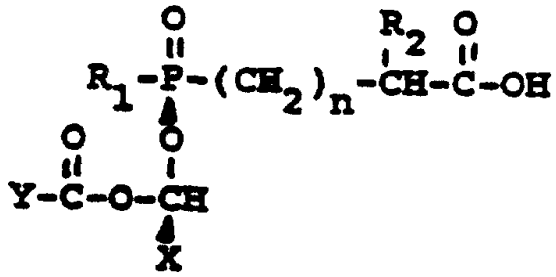
D-异构体(ID)



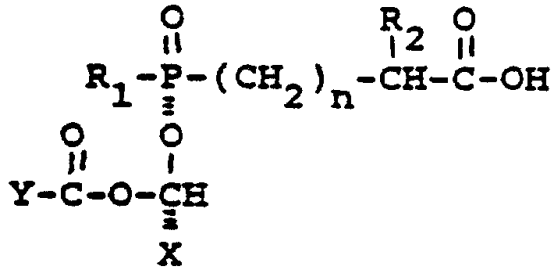
(ID)

通过用乙酸异丁基酯或甲基异丁基酮重结晶，分出IA和IB的外消旋混合物，IA 为：

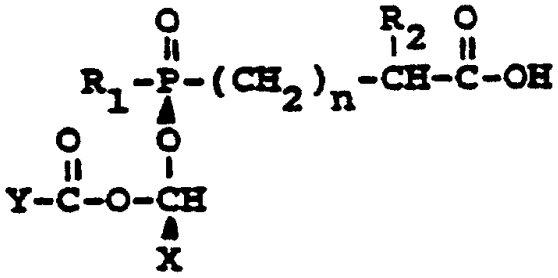
IA



IB

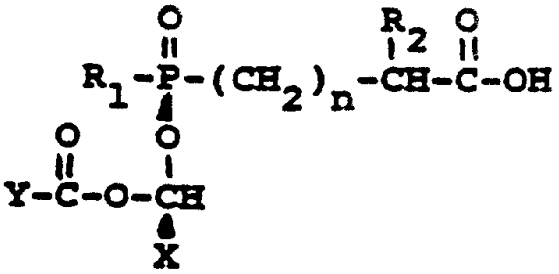


通过用析分剂，例如，L- 辛可尼定或其他惯用的析分剂（旋光活性胺），拆分该外消旋混合物，可以得到式V 结构的经过拆分的盐：



V · 拆分剂

可以用强酸或酸式盐（例如，硫酸氢钾，盐酸，或硫酸）处理经过拆分的盐Ⅱ，如：



VA · 辛可尼定

由此得到酸式IA。

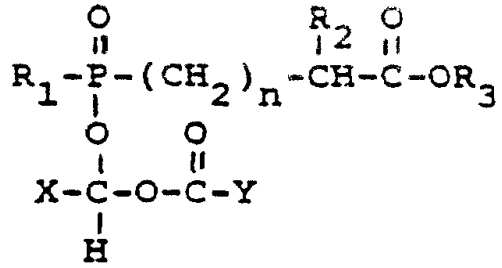
次膦酸酯Ⅲ与卤代酯Ⅲ的反应可以在有机溶剂中，并在有机碱的存在下进行，有机碱包括：三乙胺，吡啶，三丙胺，二氮杂双环十一碳烯(DBU),或任何其他普通的有机碱，但最好是三乙胺；有机溶剂包括：甲苯，氯仿，乙腈，二氯甲烷，乙醚，四氢呋喃或二噁烷，但最好是甲苯；还可以任意地加入催化剂，例如，硫酸四丁铵和碘化钠。

所使用的次膦酸酯Ⅱ与卤代酯Ⅲ的摩尔比应该在约0.1:1 至约1:1之间，但最好是约0.2:1 至约0.3:1,Ⅱ与Ⅲ的反应温度应在约50至约130 ℃之间，反应时间应在约2 至约12小时。

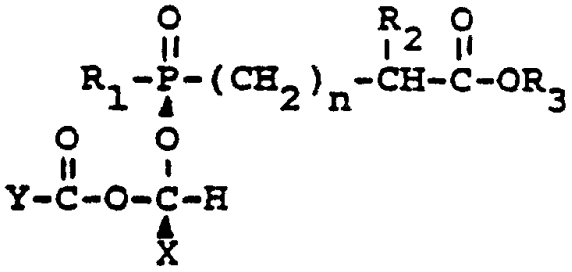
采用下述方法拆分外消旋混合物(IA-IB),(由酯Ⅳ经氢解，继之经梯度结晶制得),即：在惰性有机溶剂中用拆分剂处理IA和IB的外消旋混合物，所说拆分剂包括L-辛可尼定或其他旋光活性胺，但最好是L-辛可尼定，所说溶剂包括乙酸乙酯，乙醇，或四氢呋喃，但最好是乙酸乙酯。进行上述反应的温度为约25至约80℃之间，反应时间为约2 至约12小时，所用拆分剂与IA和IB外消旋混合物的摩尔比为约2:1 至约0.2:1,但最好是约1:1 至约0.5:1 。

包括其所有立体异构体(例如,IVA，如,IVA',)在内的中间体V,和包括其所有立体异构体(例如,IA,如:IA')在内的中间体IA',以及中间体V ·拆分剂(例如,VA ·辛可尼定，如:VA'·辛可尼定)均是新化合物，它们的结构式如下：

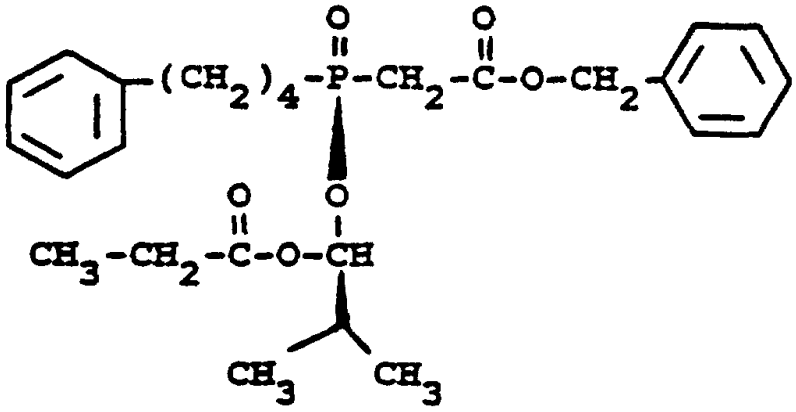
V



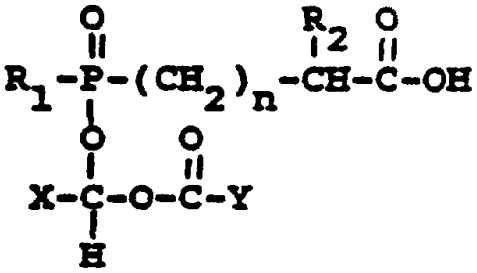
IVA



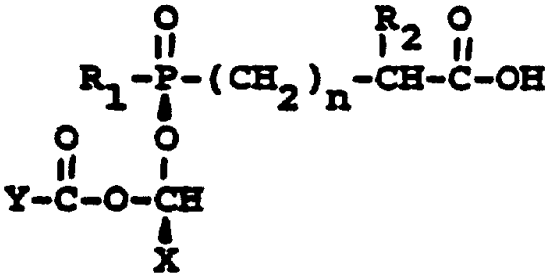
IVA'

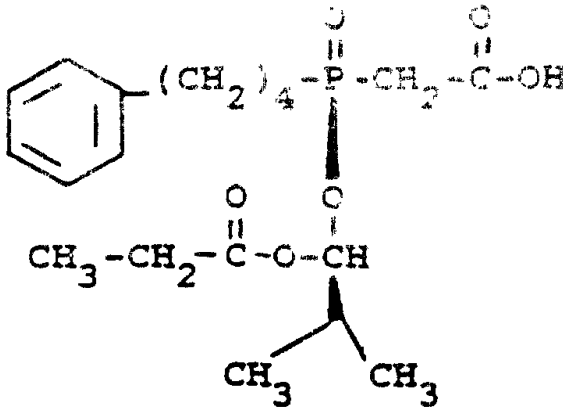


IA'

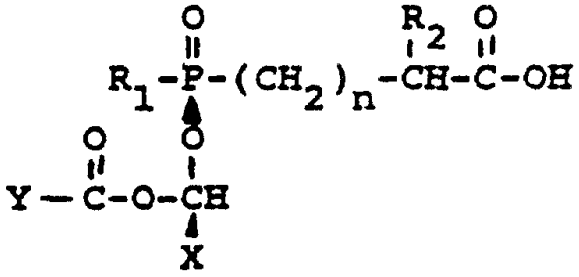


IA

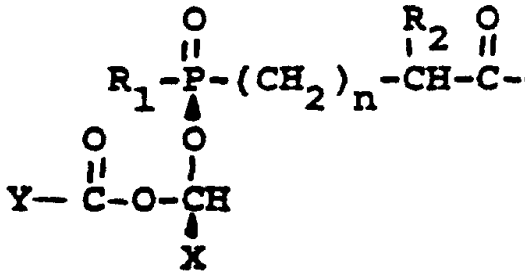


IA 

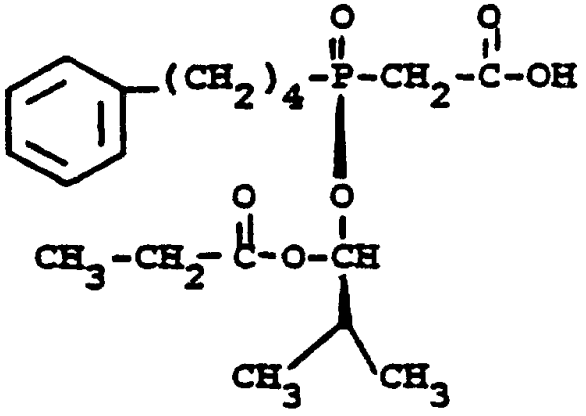
and the intermediate

V  · 拆分剂

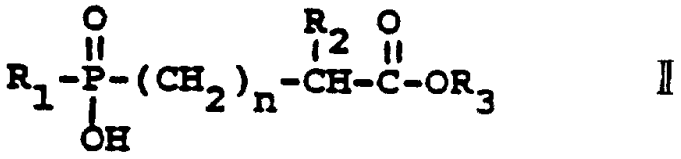
such as

VA  · 辛可尼定

for example

VA'  · 辛可尼定

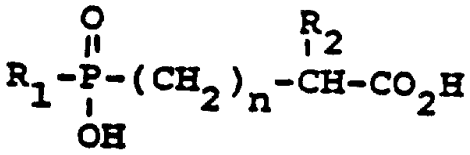
用作起始原料的Ⅱ式次膦酯是已知化合物：



Ⅱ

该化合物可按美国专利4,602,092 号所述方法制备：苄基酯可按美国专利4,602,092 号中实施例1 所述方法制备。

另外，通过将式IVA 结构次膦酸化合物酯化，也可制得次膦酸酯Ⅱ，式IVA 为：

IVA 

具体方法为：(a)用醇(如：甲醇或乙醇或苄醇，但最好是苄醇) 处理式11A 次膦酸化合物，反应温度为约25至约130 ℃，反应时间为约2 至约10小时，或者(b) 在碱存在下，于有机溶剂中，用氯甲酸烷基酯处理式11A 次膦酸化合物，所说氯甲酸烷基酯包括：氯甲酸乙酯或甲酯，或氯甲酸芳烷基酯，如：氯甲酸苄基酯，但最好是氯甲酸苄基酯，所说碱包括：三乙胺，吡啶或N,N-二乙胺，所说有机溶剂包括：甲苯，四氢呋喃或二噁烷，上述反应(b) 的反应温度为约-30 ℃至约30℃，反应时间为约1 至约4 小时。

就进行上述反应(a) 或(b) 而言，所使用的式11A 次膦酸化合物与醇或氯甲酸酯化合物之摩尔比应为约0.2:1 至约1:1,最好是约0.5:1 至

1:1 。

贯穿于本说明书中所采用的术语“芳基”，无论其本身还是作为大基团的部分，意指苯基或萘基，或者是由下述基团取代的苯基或萘基：卤素，烷基，烷氧基，烷硫基，羟基，烷酰基、硝基，氨基、二烷基氨基，或三氟甲基。优选者是苯基或单取代苯基，最佳者是苯基。

贯穿于本说明书中所采用的术语“烷基”或“低级烷基”，无论其本身还是作为大基团的部分，意指含有1 至10个碳原子的基团，并且该基团可以含有1 或2 个卤素(Cl ,I ,Br或CF_3)，低级烷氧基，芳基或环烷基取代基。优选者是含1 至4 个碳原子的烷基。

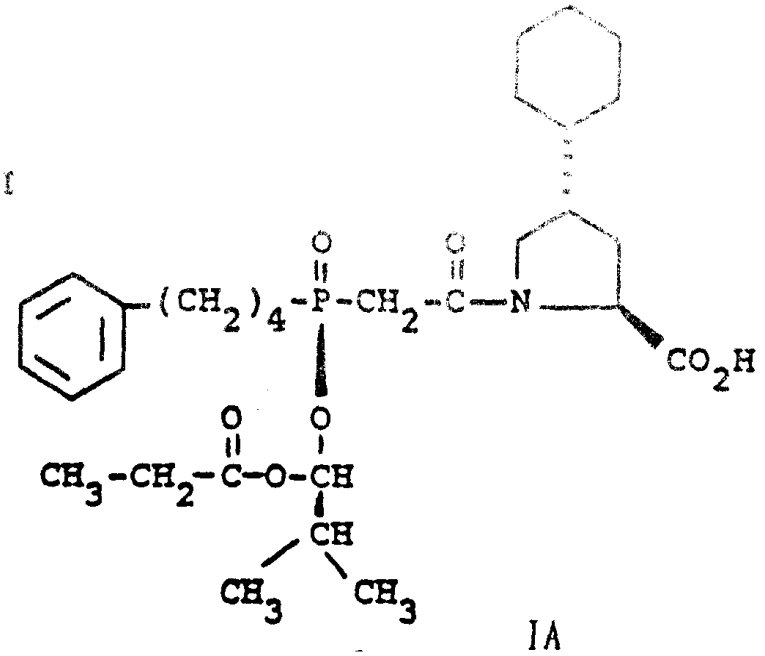
贯穿于本说明书中所采用的术语“环烷基”，无论其本身还是作为大基团的部分，意指含有3 至7 个碳原子的基团，例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基或环庚基。

贯穿于本说明书中所采用的术语“烷氧基”或“烷硫基”，无论其本身还是作为大基团的部分，意指含1 至8 个碳原子的基团，优选者是含1 至3 个碳原子的烷氧基或烷硫基。

贯穿于本说明书中所采用的术语“芳烷基”或“环烷基烷基，无论其本身还是作为大基团的部分，意指定义如前的，含有“芳基”或“环烷基”取代基的“烷基”。

如美国专利4,337,201 号所公开的，式IA次膦酸化合物可用于制备ACE 抑制剂，例如：在偶合剂和致活剂以及碱的存在下，式IA次膦酸，如IA',与式Ⅷ结构化合物或其游离氨基酸反应，并从该反应混合物中回收所期产物，由此制得式Ⅶ化合物，式Ⅶ为：

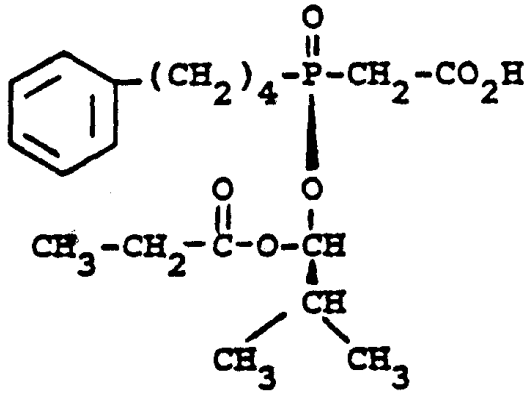
VII



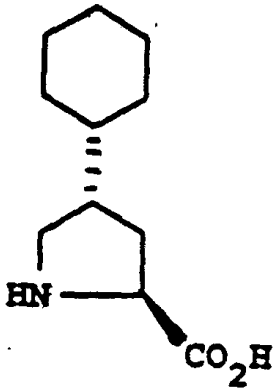
IA

式IA_1'为：

IA_1'



式Ⅷ为：



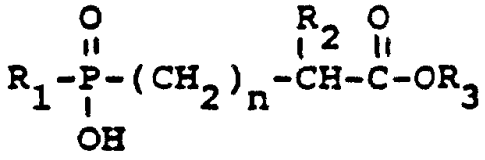
Ⅷ

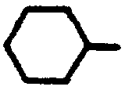
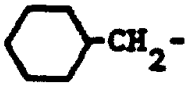
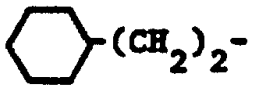
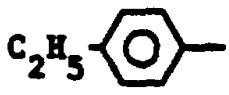
HCl

所说偶合剂包括:N,N'-二环己基碳化二亚胺，混合酐试剂，如：新戊酰氯，羰基二咪唑或巯基苯并三唑或其他常用的偶合剂，所说活化剂包括：N- 羟基琥珀酰胺或羟基苯并三唑，所说的碱包括：二异丙基乙胺或三乙胺。

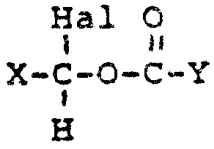
在进行上述反应时，所采用的IA' 与Ⅷ的摩尔比为约0.5:1 至约2:1,反应温度为约-20 至约30℃，反应时间为约2 至约12小时。

在实施本发明时，可用作起始原料的次膦酸酯包括，但不限于下列化合物：



R_1	n	R_2	R_3
C_2H_5	0	H	$-CH_2-C_6H_4-p-C_2H_5$
C_3H_7	1	CH_3	$-CH_2-C_6H_5$
C_6H_5	0	$C_6H_5CH_2-$	$-CH_2-C_6H_4-p-CH_3$
$C_6H_5CH_2-$	1	C_2H_5	$-CH_2C_6H_5$
$C_6H_5(CH_2)_4-$	0	H	$-CH_2-C_6H_5$
	1	CH_3	$-CH_2-C_6H_4-o-CH_3$
	0	H	$-CH_2-C_6H_4-p-N(CH_3)_2$
	1	C_2H_5	$-CH_2-C_6H_4-p-OCH_3$
	0	H	$-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-C_6H_5$
	1	$C_6H_5CH_2-$	$-CH_2-C_6H_4-m-\overset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle ||}{C}}-CH_3$

适用于本文的卤代酯Ⅲ包括但不限于下列化合物：



X	Y	Hal
CH_3	H	Cl
C_6H_5	CH_3	Br
H	C_6H_5	I
C_2H_5	CH_3O	F
C_6H_5	C_6H_5	Cl
$-(CH_2)_2-$		Br
$-(CH_2)_3-$		Br
$-CH=CH-$		Br
		Cl

下列实施例代表本发明的优选实施例。除另外说明外，所有温度均以摄氏温度表示。

实施例1

[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基）丙氧基](4-苯基丁基）氧膦基］乙酸（异构体B)辛可尼定盐(1:1)

A.[羟基(4- 苯基丁基）氧膦基]-乙酸苄基酯

将三乙胺(3.2 ml,0.022 mole）加到4-苯基丁基次膦酸(2.0 g，0.01mole）的氯仿(40 ml）溶液中，将该混合物在冰浴中冷却至0 ℃，

将氯代三甲基硅烷(2.8 ml,0.022 mole) 滴加到上述溶液中，继之加入溴乙酸苄基酯(1.6 ml,0.011 mole)，去掉冰浴，并将该混合物在室温下搅拌5 小时，然后倒入10% 盐酸(30 ml) 和碎冰(20 g)中。该混合物经在分液漏斗中振荡后，分出氯仿层，并用二氯甲烷(2×50 ml)提取水层，合并提取液，并用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，旋转蒸发除去溶剂。将所得粗制粘油(3.5 g) 溶于30 ml 醚中，滴加已烷，得到一混浊溶液，将该混合物在室温下放置过夜使之完全结晶，在冰柜中冷却2 小时，过滤，依次用已烷(50 ml),乙醚(50 ml),已烷(50 ml),乙醚(50ml) 将固体充房洗涤，将该固体真空干燥，得到2.48 g(71%) 题目化合物，m.p. 68-70℃,TLC(硅胶)CH_2Cl_2:MeOH:HOAc(20:1:1) 在R 0.25处显示单斑点。

元素分析$C_{19}H_{23}O_4R$:

计算值：C,65.88;H,6.69;P.8.94;

实验值：C,65.88;H,6.77;P.8.5。

B.[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基) 丙氧氧](4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸苄基酯。

将50 g(0.14 mole) 前文A 中制得的酯化合物溶于300 ml无水$CHCl_3$中，并用28.6 g(0.28 mole)Et_3N,35.6 g(0.21 mole) 丙酸1-氯异丁基酯,12.0 g(0.035 mole)$(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$,5.3 g(0.035 mole)NaI 处理该溶液。

搅拌上述混合物，并加热使之温和回流20小时，然后冷却，真空蒸除溶剂。将油状残留物溶于150 ml乙醚中，并用150 ml H_2O洗涤。用150 ml乙醚(4X) 提取水洗液。合并醚溶液，依次用5% $NaHCO_3$(3 × 150 ml),10% $NaHSO_4$和盐水洗涤。经干燥($MgSO_4$) 后，真空蒸掉乙醚，得到57.0 G(83%) 粗制油状产物。

元素分析$C_{26}H_{35}O_6P$:

计算值：C,65.80;H,7 43，

实验值；C,64.56;H,7.40

C.[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基）丙氧基](4-苯基丁基）氧膦基］乙酸（外消旋混合物对或非对映异构体混合物）

将前文B 中制得的化合物57 0 g(0.12 mole）溶于300 ml乙酸乙酯中，用3.0 g 10% pd/c 处理之，并在Parr装置中(45 psi)氢化4 小时。该混合物通过Hyflo 过滤，并用5%$NaHCO_3$(3×150 ml）提取该溶液。用醚洗涤该水提取液，冷至5 ℃，用36 ml HOAc处理。用乙酸乙酯(2×200ml)提取该产物，干燥($MgSO_4$),真空蒸发溶剂。将残留物溶于300 ml甲苯中，真空蒸除溶剂，除去最后痕量的HOAc。室温下放置，该油状残留物变为半固体，得量为39.8 g（按A 酯计算，收率为72%)。

元素分析：$C_{19}H_{29}O_6P$:

计算值:C,59.36;H,7.60;

实验值:C,59.30;H,7.62 。

D.[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基）丙氧基](4-苯基丁基）氧膦基］乙酸(A/B异构体，外消旋混合物）。

将前文C 中制得的化合物混合物10.0 g(0.026 mole)悬浮于50 ml异丙醚中，将该悬浮液猛烈地搅拌15分钟，然后于5 ℃放置20小时。

滤出无色产物，用少量冷异丙醚洗涤，得到5.0 g A/B 异构体，m.p.87-89 ·。真空蒸发滤液，并留作分离C/D 异构体。

将上述物质溶于110 ml热异丙醚中，通过热玻璃漏斗（玻璃棉）过滤，冷却溶液，得到4.6 g(92%)所期产物,m.mp.90-92 ·。

E.[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基）丙氧基](4-苯基丁基）氧膦基］乙酸（拆分：异构体B)辛可尼定盐(1:1)

猛烈搅拌980 g(3.33 mol)L- 辛可尼定于6 升乙酸乙酯的悬浮液，并将温度维持在45℃，在此条件下，逐步加入1275.5g(3.33mol)前文D

中A/B 异构体混合物，然后再连续搅拌2.5 小时，同时将形成的盐悬浮液渐热到70℃，此时形成完全溶液。经过滤(Hyflo) 除去少量的不溶性物质，并将该溶液接种，冷却，过滤分离结晶产物，用1200 ml 乙酸乙酯/ 异丙醚(1:1) 洗涤，真空干燥，得到1897.2 g富 B- 异构体的辛可尼定盐，m.p.106-109℃，$[\alpha]_D$ --59.3°(C=1，甲醇)，$[\alpha]_{365}$ =-237.6°(c=1，甲醇)。将该物质与136.8 g 以类似方法制得的物质(由0.412 mol 前文D 中A/B 异构体制得) 混合，将混合后的所有物质(2014 g)用10.18 升煮沸乙酸乙酯重结晶，过滤，用1500 ml 与前面所使用的同一溶剂混合物洗涤，真空干燥，得到1162 g(92%) 题目B-异构体辛可尼定盐，m.p.120-122 ℃(分解)，$[\alpha]_D$ --45.2°(C=1，甲醇)，$[\alpha]_{365}$ =-185.5°(C=1，甲醇)。

将样品(10 g)再用乙腈重结晶两次，用乙酸乙酯重结晶三次，得到盐，m.p.125-126℃(分解)，$[\alpha]_D$ --42.2°，$[\alpha]_{360}$ =-178.8°，Rf 0.38) SiO_2-$CHCl_3$/MeoH，1:9)。

元素分析 $C_{19}H_{29}OP \cdot C_{19}H_{22}N_2O$:

计算值：C，67.23；H，7.57；N，4.13；

实验值：C，67.17；H，7.62；N，4.14。

实施例2

[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基) 丙氧基](4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸

A.[羟基(4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸苄基酯

将[羟基-(4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸(按美国专利4,602,092 实施例23所述方法制得)(422.5 g，1.65 mole)溶于四氢呋喃(4700 ml，经矾土纯化) 中，充分搅拌，并将温度维持在-5℃至-10 ℃，然后逐步加入三乙胺(290 ml，2.08mole)。继之滴加氯甲酸苄基酯(275 ml，1.93 mole) 的纯化四氢呋喃(1320 ml) 溶液。撤去冷浴后，继续搅拌3 小时。此后，将该反应混合物过滤。用乙酸乙酯(2×1000ml) 洗涤固体。合并

滤液，真空浓缩。将所得残留物溶于乙酸乙酯(4000 ml) 中，依次用水(2×1000 ml)2.5 % 盐酸(2×600 ml),盐水(2×1000 ml)洗涤。有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩。用乙醚/ 已烷(1:1)(2 ×500 ml) 研究残残留物，过滤收集产物，在玻璃滤板上用乙醚/ 已烷(1:1) 洗涤固体，然后于30℃真空干燥过夜，得到509 g 无色结晶产物,m.p.68-70℃。

元素分析$C_{19}H_{23}O_4P$:

计算值:C,65.89; H,6.69;P,8.94;

实验值:C,65.80; H,6.80;P,9.10 。

B.丙酸1-氯异丁基酯

将氯化锌(7.4 g) 加到猛列搅拌，冰冷却的丙酰氯(140 g,14.8 mole) · 氯仿(经3A分子筛干燥)(3000 ml)溶液中，继之滴加异丁醛(1132 g,14.8 mole)(放热),滴加速度应使反应温度保持在25℃(3小时) 。

在不间断冰浴冷却的条件下，将该反应混合物再搅拌30分钟。然后撤去冰浴，并连续搅拌1 小时。然后依次用水(3×1500 ml)洗涤反应混合物，经硫酸镁干燥后，将有机层过滤，真空浓缩。残留油状经蒸馏得到2269 g无色液体,b.p.46-48℃(4.5 mm)。

C.[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基) 丙氧基)(4-苯基丁基) 氧膦基) 乙酸。

将实施例1 第E 部所制得的盐(406.8 g,0.6 mole)悬浮于乙酸乙酯(4800 ml) 和水(2700 ml) 的混合物中，搅拌下滴加硫酸氢钾(180 g) 水(700 ml)溶液(pH-2.3)。分离有机层，用盐水(1×1000 ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥(2小时) 。合并后的水层用乙酸乙酯(3×1500 ml)再提取，并按上述操作处理提取液。将合并后的乙酸乙酯洗液过滤，真空浓缩。残留物与甲苯(3×1300 ml)共沸，然后真空干燥3 天，得到230.4 g 题目游离酸。

实施例3

[1(±)-4-环己基-1-[[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基)丙氧基](4-苯基丁基)氧膦基]乙酰基]-L-脯氨酸单钠盐：异构体B)

在冰/丙酮浴中冷却由下列物质组成的浆状混合物：实施例2酸(经室温下真空干燥72小时)(230.4 g,0.6 mole),羟基苯并三唑水合物(经80℃真空干燥24小时)(101.1 g,0.66 moles),Burdick & Jackson二氯甲烷(经分子筛干燥)(6升)。然后用N,N-二环己基碳化二亚胺(DCC)(136 g,0.66 mole)处理上述混合物。将该混合物温热至室温，搅拌3小时。然后在冰/丙酮中冷却该混合物，并用反-4-环己基-1-脯氨酸盐酸盐(154.2 g,0.66 mole)处理之，继之加入二异丙基乙胺(170.7 g,1.32 mole)。将该反应混合物在室温搅拌18小时。然后将该混合物冷却，用水(1升)处理，真空浓缩除去二氯甲烷。用乙醚(3600 ml)和水(3600 ml)稀释残余物，过滤。用10%的盐酸将滤液调至pH-1.8。分离醚层，用乙酸乙酯(3×2升)洗涤水层。合并有机层，依次用5%$KHSO_4$(3×1升),水(3×1升),盐水(1升)洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩，得到398.9 g粗产品。

将该粗产品溶于丙酮(4393 ml)中，用2-乙基己酸钠(117.3 g)的丙酮(1468 ml)溶液处理，然后在室温搅拌过夜。过滤收集所得沉淀，用丙酮(3×400 ml)和己烷(1升)洗涤，然后真空干燥，得到产品277 g,m.p.195-196 ℃[α]$_D$=-5.(meOH,C=2)HI=99.8%，未发现异构体"A"。

合并分四批偶合反应而得到的产物，由此得到所有题目产物，并通过采用实施例2酸使所形成的钠盐沉出(四步分别为38.4 g,115 g,230 g,230 g)。合并四步偶合反应所得固体，并将其置于4000 ml异丙醇(预热至40℃))中再浆化，然后在40℃猛烈搅拌15分钟。将该浆状物冷至室温，过滤，该过滤过程非常缓慢，几乎需要6小时。该滤饼再先后用异丙醇和乙醚洗涤。该固体于室温下真空干燥，得到710 g题目产物。

m.p.195-196 ℃。[α]$_D$=-5 ' ° (MeOH,C=2)HI=99.9,未见异构体"A"。

实施例4

[羟基(4- 苯基丁基) 氧膦基] 乙酸苄基酯

在18.75 ml甲苯中混合[羟基-(4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸(5 g), 苄醇(2.21 g), 催化量的对甲苯磺酸(44 mg) 。将该混合物加热至回流(+108 ℃),维持回流, 直到HPLC分析表明不再消耗起始酸为止(约7 小时) 。将在该反应过程中产生的水滞留于回流系统的支路。反应完全后, 如起始酸稍有变色(棕黄色),可于80℃至90℃在该混合物中加入DARCO G-60(2.2 g, 按起始酸计算,4.5 wt%) 。在结晶前, 从混合物中滤除DARCO 。

将澄清的反应溶液冷却至60℃, 加入戊烷(19.53 ml), 使其结晶。将该反应物冷至结晶温度(25 ℃至29℃),并在该温度下至少保温90分钟。将所得浆状物冷至0 ℃至5 ℃, 过滤前在该温度下至少保温2 小时。用3 ×0.5 滤饼体积的已烷/ 甲苯(2:1 V/V) 洗涤滤饼, 真空下于40℃干燥该结晶产物, 直到残留溶剂低于0.5 w+% 。

这一方法的收率约为88 M% 。

如果需要将题目化合物进行重结晶, 在55℃至60℃, 将其溶于10ml甲基异丁基酮中。将该溶液净化过滤, 然后冷却至25℃至30℃, 以使题目酸化合物结晶。然后将该浆状物冷却至0 ℃至5 ℃过滤。用2 ×0.5 滤饼体积的冷(0℃至5 ℃) 甲基·异丁基酮洗涤滤饼。真空下, 干35℃干燥产物, 直到残留溶剂完全消失为止。

实施例5

[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基) 丙氧基](4-苯基丁基) 氧膦基] 乙酸。

在12 ml 甲苯中, 将4 g 实施例4 化合物与2.34 g三乙胺和3.80 g实施例2B部分的酯一起回流(112 ℃) 近8 小时, 形成题目酸的苄基酯。

冷却后，滤掉三乙胺盐酸盐，用氢和0.2 g 5%(50%水湿剂) 钯- 炭处理该富甲苯滤液，借以使该苄基酯去保护。

滤出催化剂后，将产品萃取入16 ml 5%碳酸氢钠溶液中。用近1.32 ml浓盐酸将该水溶液酸化至pH3.0,然后将该产物萃取入16 ml 乙酸异丁酯(IBA) 中。通过浓缩和冷却IBA,分离湿结晶固体状题目酸(IA/IB) 异构体对)。

该湿滤饼在甲基·异丁基酮(MIBK)中重结晶，得到含0.1%或更少IC/ID 异构体对的产物(1.3 g)。