[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 263/04 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680024969.6

[43] 公开日 2008 年 7 月 9 日

[11] 公开号 CN 101218213A

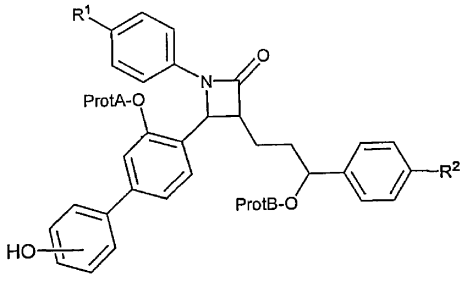
[22] 申请日 2006.5.11
[21] 申请号 200680024969.6
[30] 优先权
[32] 2005. 5.11 [33] US [31] 60/679,785
[86] 国际申请 PCT/US2006/018153 2006.5.11
[87] 国际公布 WO2006/122216 英 2006.11.16
[85] 进入国家阶段日期 2008.1.8
[71] 申请人 迈克罗比亚公司
地址 美国马萨诸塞
[72] 发明人 T·C·巴登 P·李
E·J·马丁内斯 W·C·谢勒
J·J·塔利
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东
权利要求书 18 页 说明书 37 页

[54] 发明名称

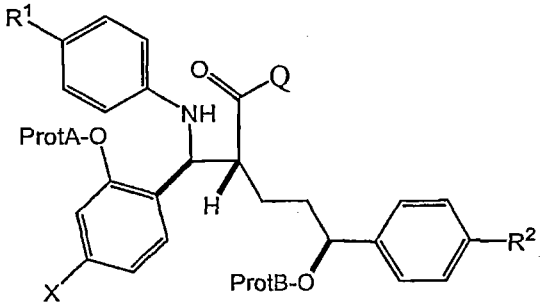
制备酚类 4 - 联苯基氮杂环丁烷 - 2 - 酮的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备式(1)酚的 4 - 联苯基氮杂环丁烷 - 2 - 酮衍生物的方法。



1、制备以下结构的化合物的方法



其中

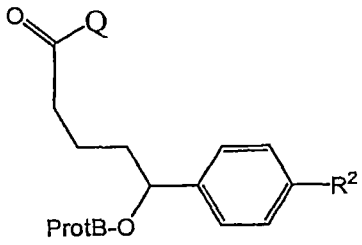
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

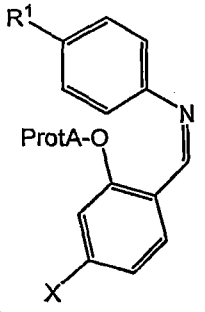
X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；

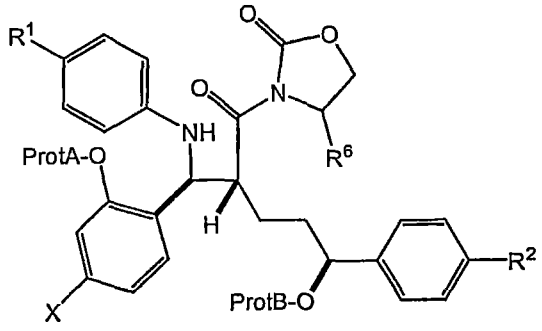
Q 是手性辅助基团，该手性辅助基团是选自三苯基乙二醇及具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮部分的单个对映异构体，

该方法包括式 

的化合物与式 

的化合物反应。

2、根据权利要求 1 的方法，其是用于制备以下结构的化合物：



其中

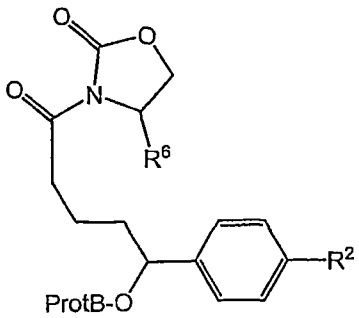
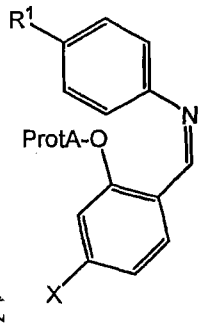
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

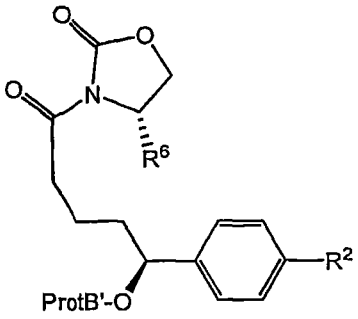
ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；且

R^6 是苯基或苄基；

该方法包括式  的化合物与式  的化合物反应。

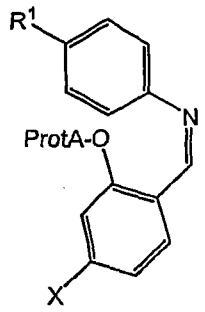
3、根据权利要求 2 的方法，其包括使下式的化合物



其中

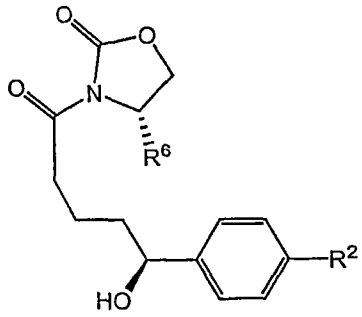
ProtB'-O-是选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基，

与路易斯酸和下式的化合物反应



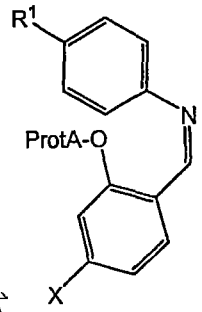
。

4、根据权利要求 2 的方法，其包括以下连续步骤：

a. 在碱存在下，式 

的化合物与三烷基卤代硅烷反应，接着

b. 与路易斯酸反应，接着

c. 与式 

的化合物反应。

5、根据权利要求 3 或 4 的方法，其中

R^1 和 R^2 是选自 H 和卤素；且

ProtA-O-选自甲氧基甲基醚、烯丙基醚、叔丁基醚、苄基醚、三甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚和叔丁基二苯基甲硅烷基醚；

根据权利要求 4 的方法，其中所述路易斯酸是第 3、4、13 或 14 族金属的卤化物。

6、根据权利要求 6 的方法，其中所述路易斯酸是四氯化钛。

7、根据权利要求 4 的方法，其中

R^1 是氢；

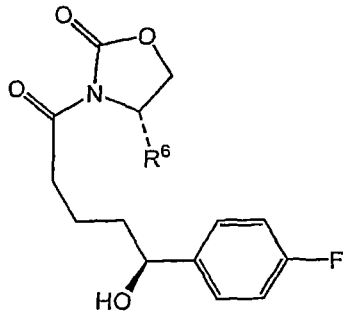
R^2 是氟；

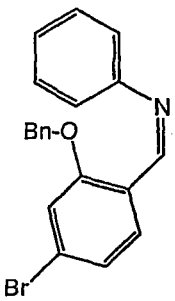
X 是溴；

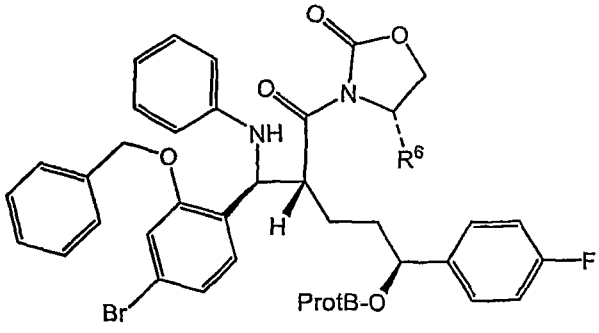
ProtA-O-是苄基醚；且

ProtB-O-是 HO-。

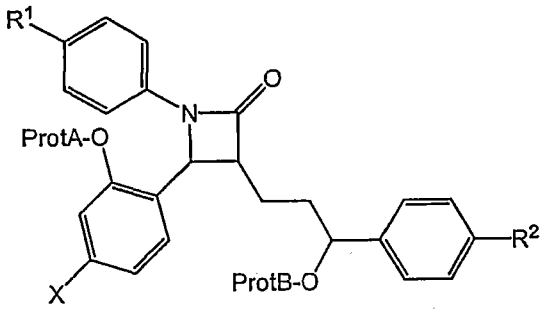
8、根据权利要求 2 的方法，包括

a. 在叔胺存在下，式  的化合物与三甲基氯硅烷反应以提供甲硅烷基保护的苯甲醇；和

b. 所述甲硅烷基保护的苯甲醇与四氯化钛及式  的亚胺反应，以得到式

 的化合物。

9、制备以下结构的化合物的方法，



其中

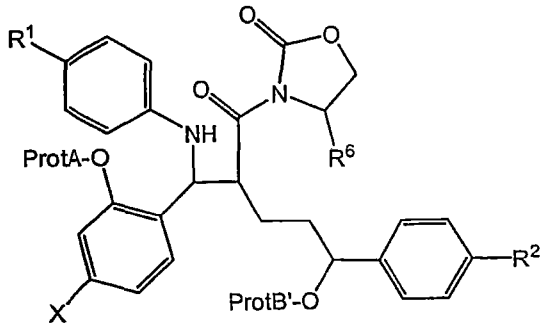
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；

该方法包括环化下式的化合物

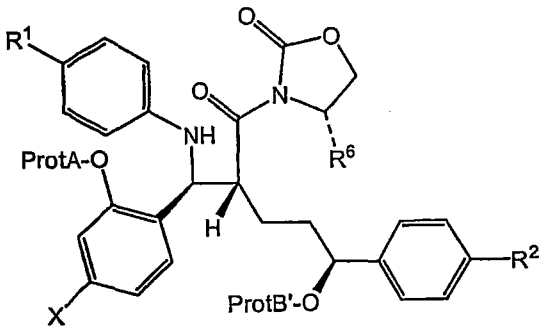


其中

R^6 苯基或苄基；且

ProtB'-O-是选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基。

10、根据权利要求 10 的方法，其包括：

使式  的化合物与 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺及氟离子源反应。

11、根据权利要求 11 的方法，其中该氟离子源是四丁基氟化铵。

12、根据权利要求 12 的方法，其中

R^1 是氢；

R^2 是氟；

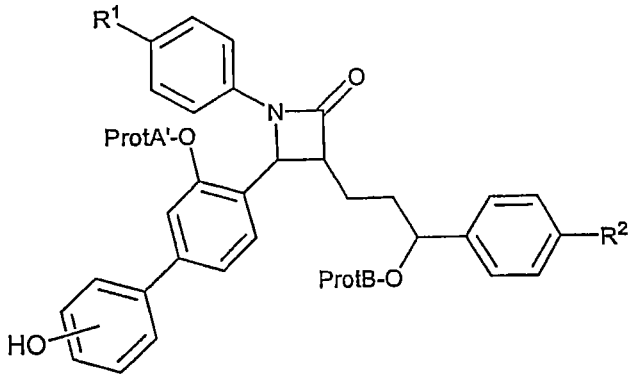
X 是溴；

ProtA 是苄基；且

ProtB'是甲硅烷基。

13、根据权利要求 13 的方法，其中 ProtB'选自叔丁基二甲基甲硅烷基及三甲基甲硅烷基。

14、制备下式的酚类 4-联苯基氮杂环丁烷酮的方法，



其中

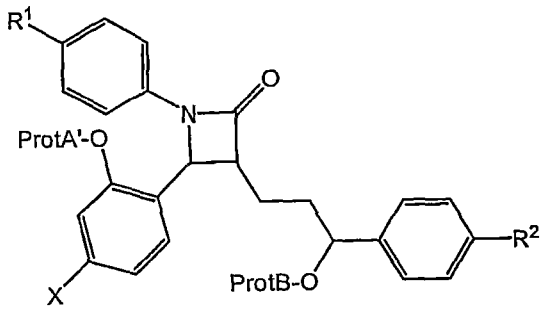
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

ProtA'-O-是酚保护基，选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚；和

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；

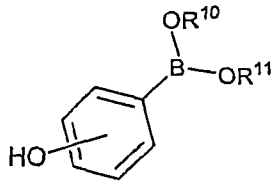
该方法包括使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

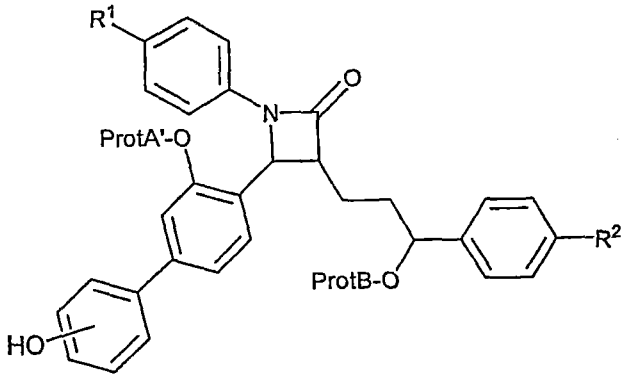
与下式的苯基化合物反应；



其中

R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。

15、制备下式的 4-联苯基氮杂环丁烷酮的方法，



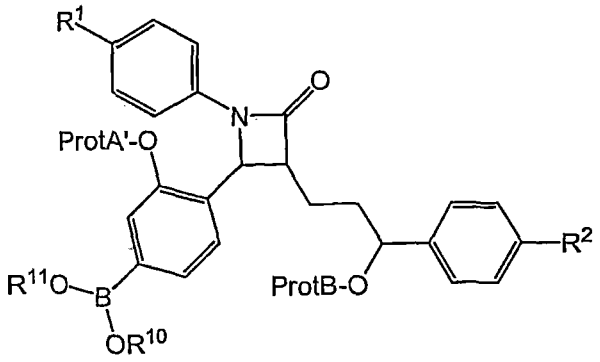
其中

R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；和

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；

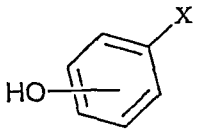
该方法包括使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

R^{10}和R^{11}是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或R^{10}和R^{11}一起形成 5-6 元环，

与下式的苯基化合物反应

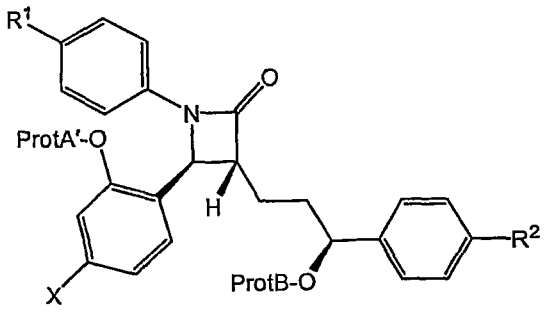


其中

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基。

16、根据权利要求 15 或 16 的方法，其中所述 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮与苯基化合物的反应是用膦、钯盐和碱完成的。

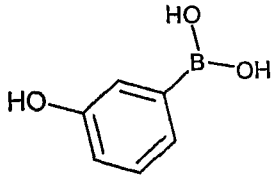
17、根据权利要求 15 的方法，其包括使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

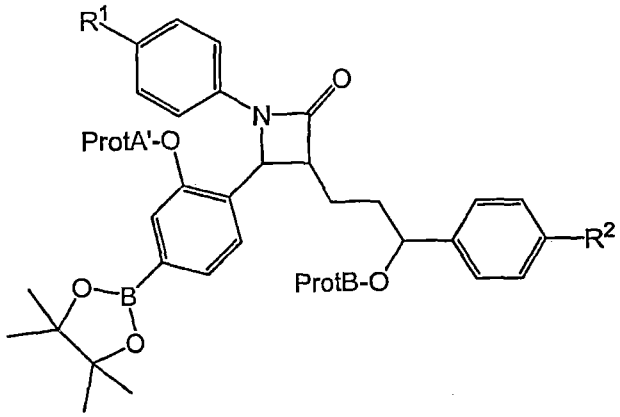
ProtA'-O-选自甲氧基甲基醚、叔丁基醚、甲硅烷基醚及苄基醚；且

ProtB-O-选自 HO-和甲硅烷基醚；



与 在膦、钯盐和碱存在下反应。

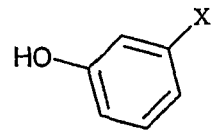
18、根据权利要求 16 的方法，其包括使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

ProtA'-O-选自甲氧基甲基醚、叔丁基醚、甲硅烷基醚和苄基醚；且

ProtB-O-选自 HO-和甲硅烷基醚；

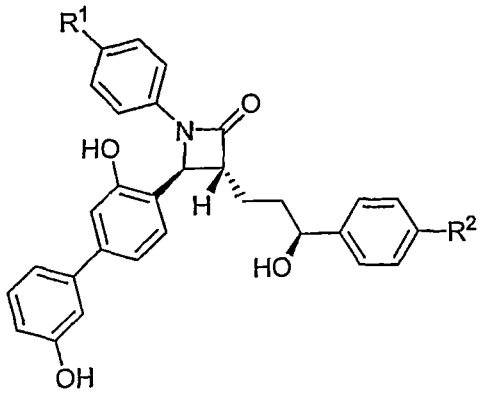


与 在膦、钯盐和碱存在下反应。

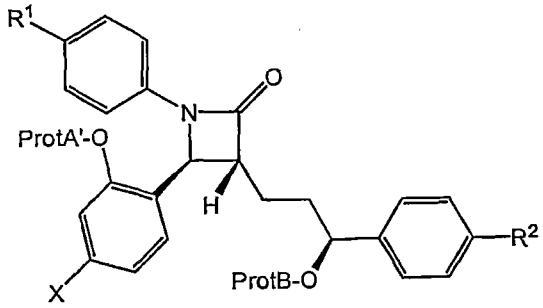
19、根据权利要求 17、18 或 19 的方法，其中所述膦是三苯基膦，所述钯盐是 $PdCl_2$，而所述碱是碱金属氢氧化物或碳酸盐的水溶液。

20、根据权利要求 15-20 任一项的方法，其中 R^1 是氢，而 R^2 是氟。

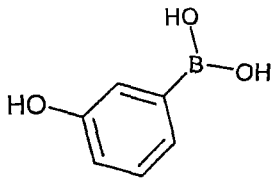
21、制备下式化合物的方法，



其包括使下式的氮杂环丁烷酮



与下式的硼酸反应，然后脱保护，



其中

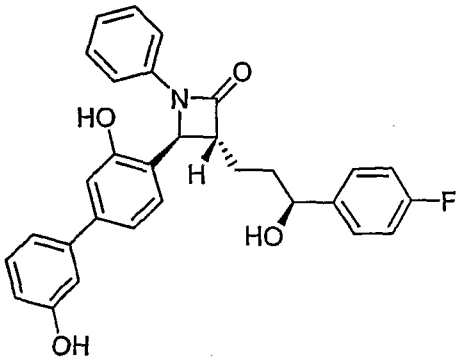
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

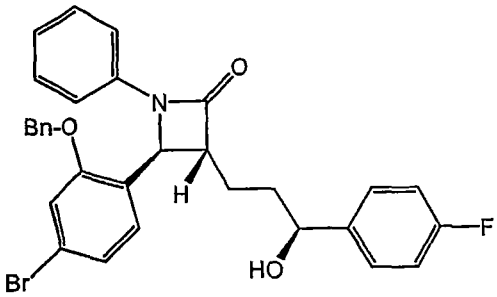
ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；且

ProtB-O-是-OH 或甲硅烷基醚。

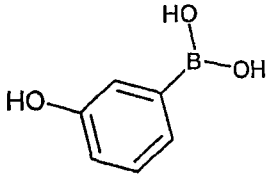
22、根据权利要求 22 的方法，其是用于制备以下化合物，



其包括使下式的氮杂环丁烷酮



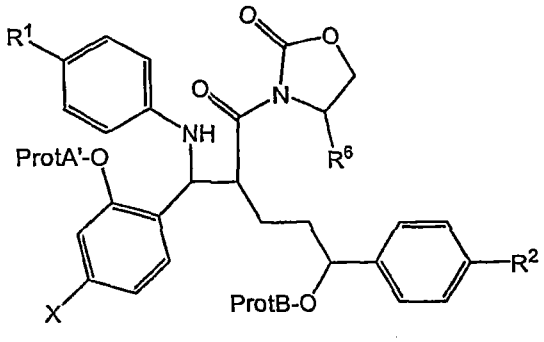
与下式的硼酸反应，



然后脱保护。

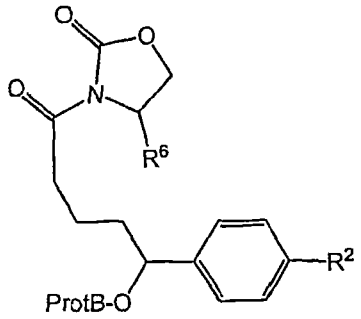
23、根据权利要求 22 的方法，其中所述氮杂环丁烷酮是与该硼酸是在膦、钯盐及碱金属碳酸盐存在下与所述硼酸反应；ProtA'是苄基，且该脱保护是通过催化氢解完成的。

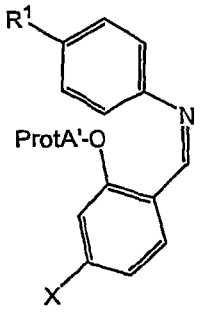
24、根据权利要求 22 的方法，其中所述氮杂环丁烷酮是通过环化下式的 β-氨基酰基噁唑啉酮获得的，



其中，R^6是苯基或苄基。

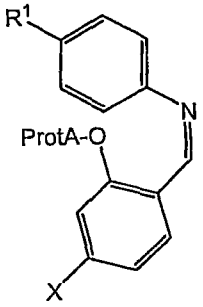
25、根据权利要求25的方法，其中所述β-氨基酰基噁唑啉酮是通过下式的化合物





与式 的化合物反应获得的。

26、制备以下式的亚胺的方法，

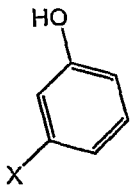


其中

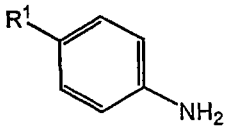
R^1是选自H、卤素-OH和甲氧基；

X选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；且

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基，

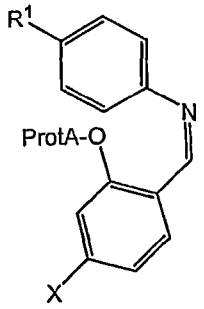


该方法包括使式 的酚与甲醛源反应，接着

通过与式  的苯胺反应形成希夫碱，然后用 ProtA 进行保护。

27、根据权利要求 27 的方法，其中 ProtA 是苄基，X 是溴且 R^1 是氢。

28、下式的化合物



其中

R^1 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

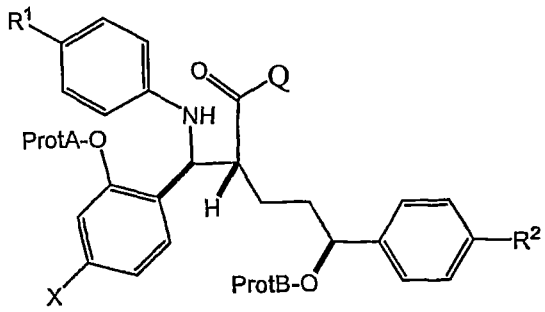
X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰、甲磺酰和三氟甲磺酰；和

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基，

条件是：当 ProtA-是苄基，R^1 是 H 且 X 是 Br 时，此化合物是固体，纯度大于 95%。

29、根据权利要求 29 的化合物，其中 R^1 是 H 或氟；X 是溴；且 ProtA-O-是苄基醚或甲硅烷基醚。

30、下式的化合物



其中

R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

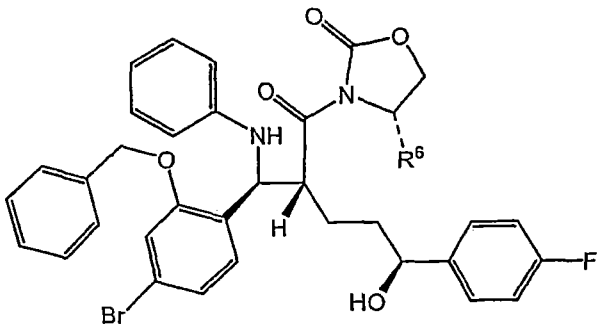
X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；且

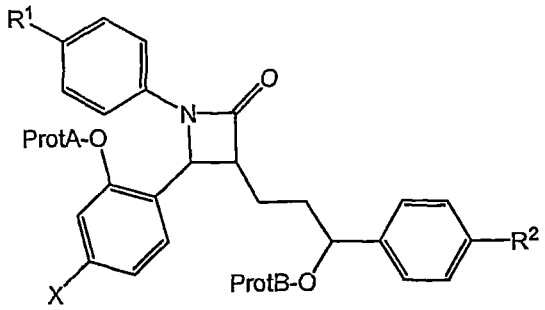
Q 是氮上连接的手性辅助基团，该手性辅助基团是选自具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮部分的单个对映异构体。

31、根据权利要求 31 的化合物，其具有下式：



其中 R^6 是苯基或苄基。

32、下式的化合物



其中

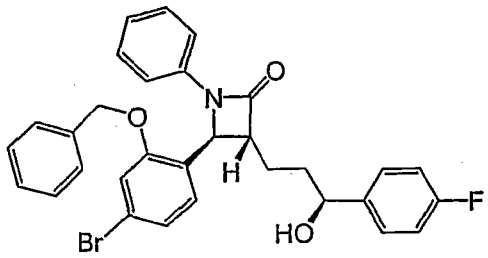
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

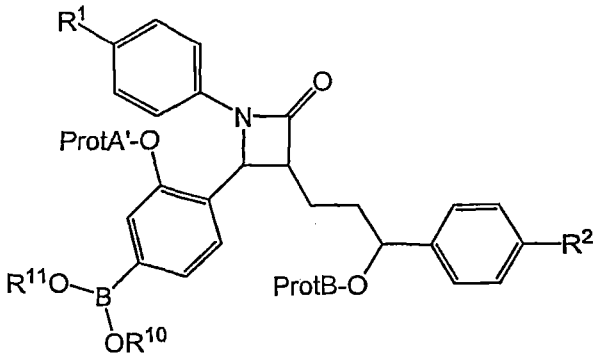
ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基。

33、根据权利要求 33 的化合物，其具有下式：



。

34、以下式的化合物，



其中

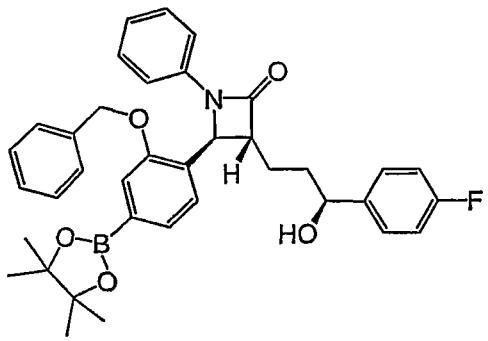
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基；且

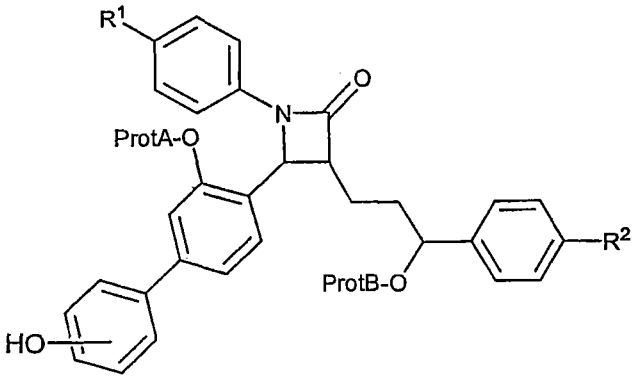
R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。

35、根据权利要求 35 的化合物，其具有下式：



。

36、下式的化合物，



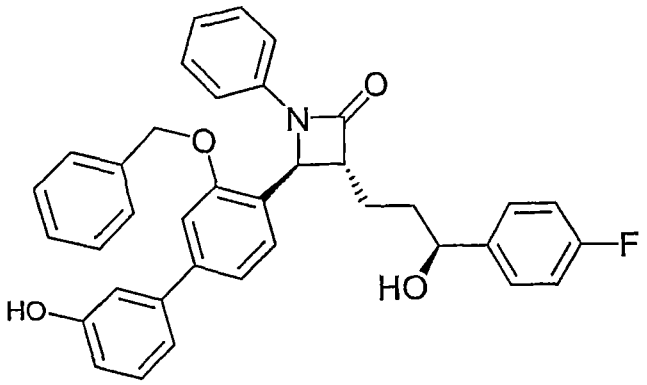
其中

R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；

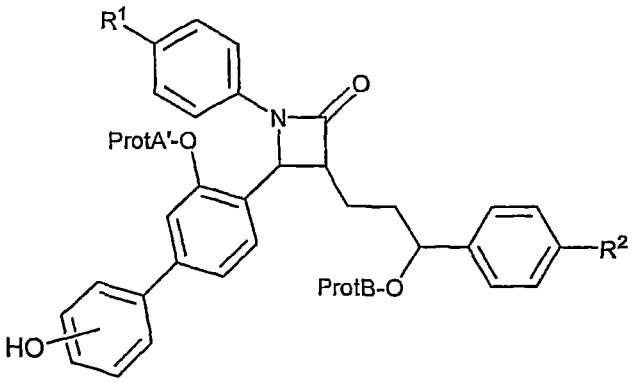
ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基。

37、根据权利要求 37 的化合物，其具有下式：



。

38、制备下式的酚类 4-联苯基氮杂环丁烷酮的方法，



其中

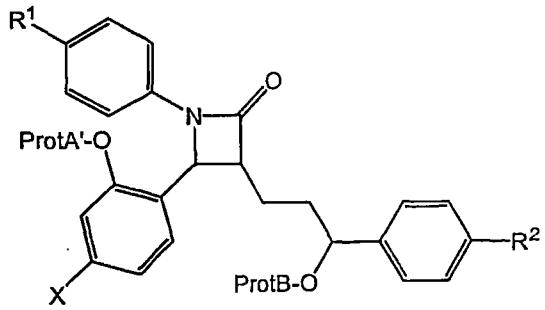
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；和

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基，

该方法包括：

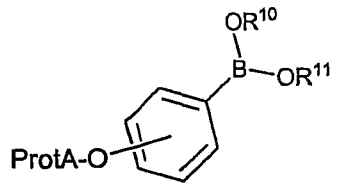
(a) 使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

与下式的苯基化合物反应



，

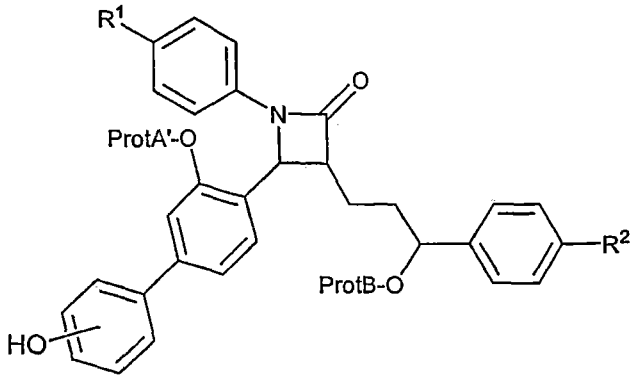
其中

R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环；且

ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；以及

(b) 断裂 ProtA 形成酚。

39、制备下式 4-联苯基氮杂环丁烷酮的方法，



其中

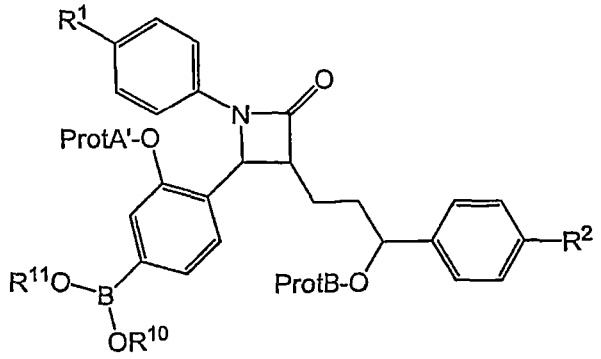
R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；和

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基，

该方法包括：

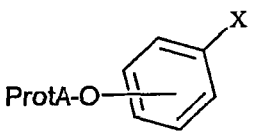
(a) 使下式的 4-苯基氮杂环丁烷-2-酮



其中

R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环；

与下式的苯基化合物反应



，

其中

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；且

ProtA 是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；及

(b) 断裂 ProtA 形成酚。

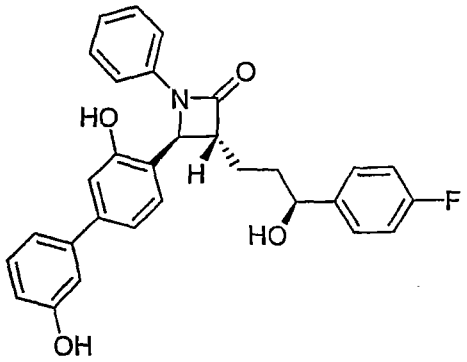
制备酚类4-联苯基氮杂环丁烷-2-酮的方法

技术领域

本发明涉及生产酚类4-联苯基氮杂环丁烷-2-酮衍生物的方法。

背景技术

(3*R*,4*S*)-4-(3,3'-二羟基联苯-4-基)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮(DFPA) 已被证实为有效的胆固醇吸收抑制剂。(参见共未决的美国申请10/986,570，其在此引入作为参考。)



DFPA

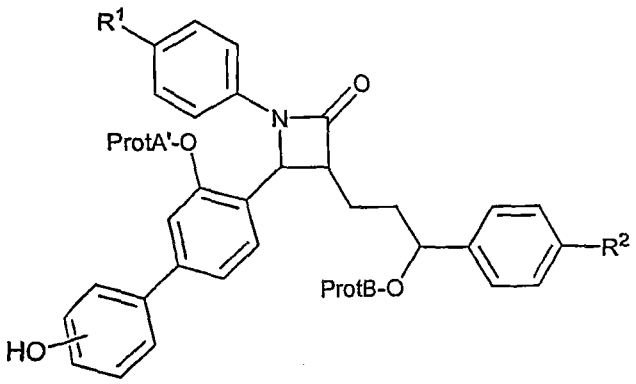
DFPA是氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂家族中的一员。1,4-二苯基氮杂环丁烷-2-酮类化合物及其治疗脂类代谢的应用描述于美国专利6,498,156和PCT申请WO02/50027中，这些文献的公开内容在此引入作为参考。1,4-二苯基氮杂环丁烷-2-酮降血胆固醇药中最熟知的成员大概是依泽替米贝，其作为ZETIA™销售。

例如，第5,631,365、6,093,812、5,306,817和6,627,757号美国专利公开并要求保护制备与依泽替米贝相关的氮杂环丁烷酮衍生物的方法。

本发明是针对制备DFPA和类似的酚类4-(联苯基)氮杂环丁烷-2-酮化合物的方法。

发明内容

本发明涉及制备式Ia的DFPA相关化合物的方法：



Ia

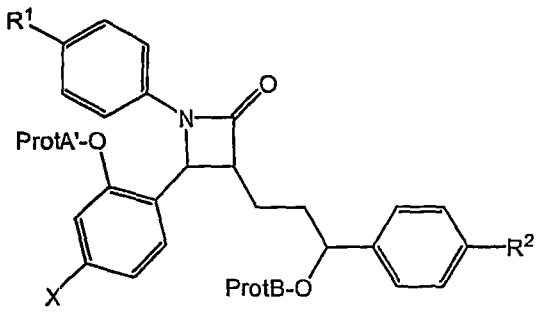
其中：

R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基；和

ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇(benzylic alcohol)保护基。

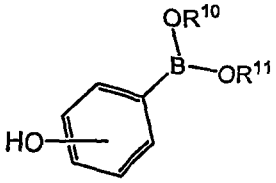
在第一方面，本发明涉及一种方法，其包括使式 IIa 的化合物



IIa

其中 X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基，

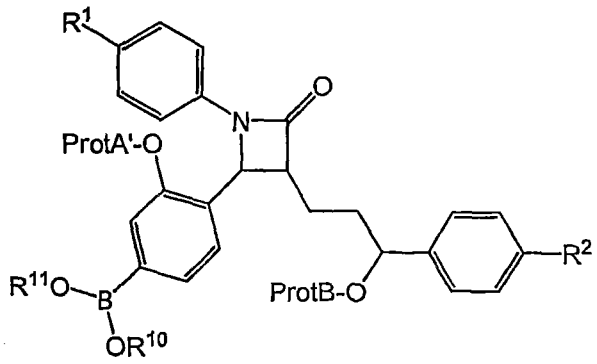
与式 III 的化合物反应，



III

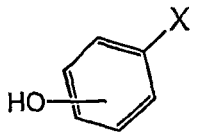
其中 R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。

相反地，还可使式 IIb 的化合物



IIb

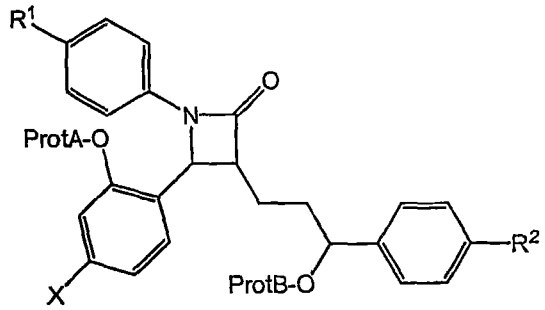
与式 IIIa 的化合物反应



IIIa

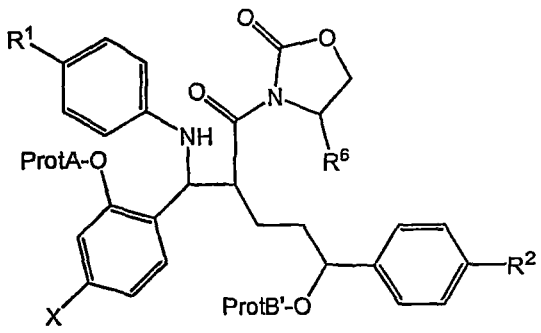
。

在第二个方面，本发明涉及制备结构 II 的化合物的方法，



II

其中 ProtA-O-是选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚的酚保护基。此方法包括环化式 IVa 的化合物，

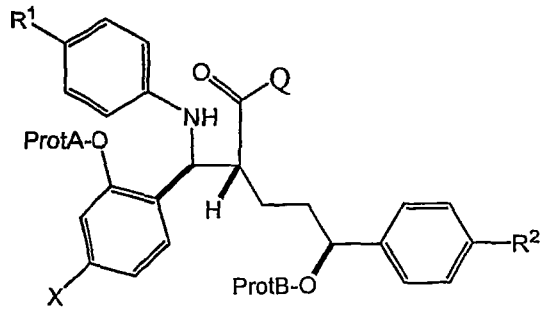


IVa

其中 R^6 是苯基或苄基，ProtB'-O-是选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、

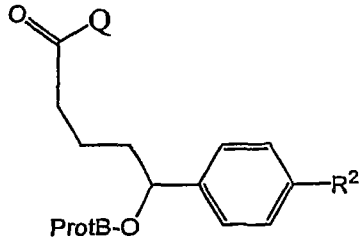
甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄醇保护基。

在第三个方法方面，本发明涉及制备结构 IV 的化合物的方法，



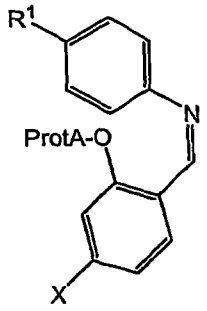
IV

其中 Q 是手性辅助基团。该手性辅助基团是选自三苯基乙二醇及具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮部分的单个对映异构体。此方法包括使式 V 的化合物



V

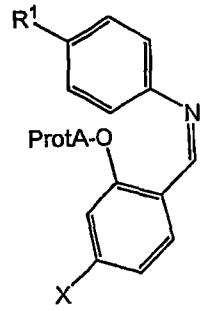
与式 VI 的化合物反应



VI.

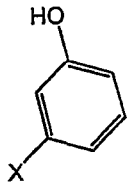
。

在第四个方法方面，本发明涉及制备式 VI 亚胺的方法

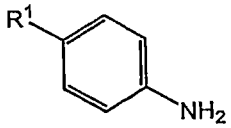


VI

此方法包括：

(1)式 

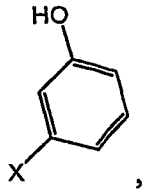
的酚与甲醛源反应，接着

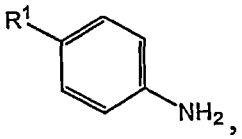
(2)通过与式 

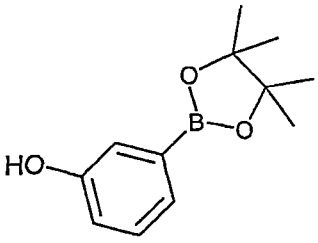
的苯胺反应形成希夫碱，接着

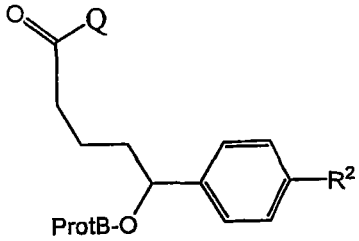
(3)用 ProtA 进行保护。

通过组合，本发明的方法提供

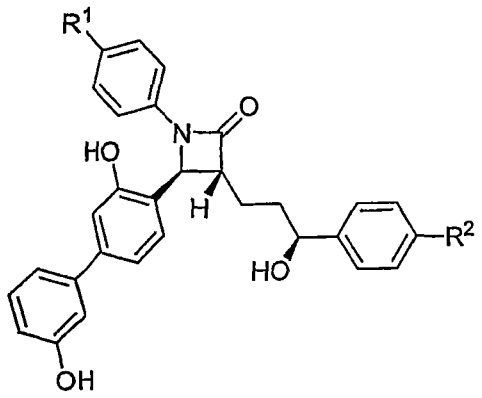
从 

，

，

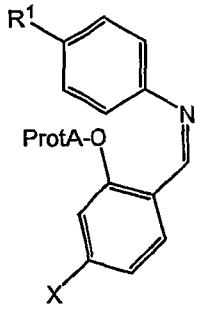
和 

制备 DFPA 的完整方法：



(其中 R^1 是 H 且 R^2 是 F)。

在产品方面，本发明涉及式 VI 的化合物



VI

当 R^1 是 H，X 是 Br 且 ProtA 是苄基时，该化合物必须是固体形式且纯度大于 95%。

具体实施方式

遍及本申请，引用了多种参考文献。这些出版物的公开内容在此以全文引入作为参考，好像本文所写的。

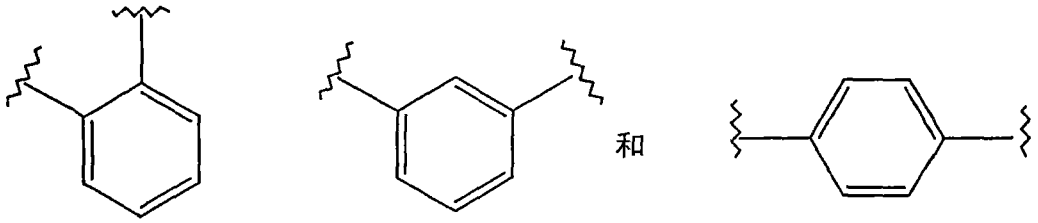
定义

在该说明书中，当被引入时，对术语和取代基进行定义并且在整个文本中保持它们的定义。为了方便读者，对本发明物质和种类的结构性描述进行了编号。通常，共用通用核的化合物共用通用罗马数字标记。没有进一步扩展的罗马数字通常以其全部宽度表示“母体”属；而字母扩展表示其中至少一种取代基具有受限定范围的亚属

烷基是指包括直链、支链或环状的烃结构及其组合。当无另外限制时，该术语指的是 20 或更少碳原子的烷基。低级烷基指的是 1、2、3、4、5 和 6 个碳原子的烷基。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基等等。优选的烷

基和亚烷基是 C_{20} 或以下者(例如，C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20})。环烷基是烷基的子集，包括 3、4、5、6、7 和 8 个碳原子的环状烃基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、降冰片基(norbornyl)、金刚烷基(adamantly)等等。

C_1-C_{20} 烃基(例如，C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20})包括烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基及其组合。实例包括苄基、苯乙基、环己基甲基、樟脑基和萘乙基。术语“亚苯基”指的是下式的邻、间或对残基：



烷氧基是指通过氧连接至母体结构的直链、支链、环状构型的 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的基团及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环己基氧基等。低级烷氧基是指含有 1-4 个碳原子的基团。

氧杂烷基是指其中一个或多个碳(及其结合的氢)已经被氧置换的烷基基团。实例包括甲氧基丙氧基、3,6,9-三氧杂癸基等。术语氧杂烷基是指本领域所理解的[参见 Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, American Chemical Society 出版, 1196 年,但是没有¶127(a)的限制]，即其指的是其中氧通过单键结合于邻近的原子(形成醚键)的化合物。相似地，硫杂烷基和氮杂烷基是指其中一个或多个碳已经分别被硫或氮置换的烷基基团，其实例包括乙氨基乙基和甲硫基丙基。

酰基是通过羰基官能团连接于母体结构的 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的直链、支链、环状构型的饱和、不饱和及芳香族的基团。酰基基团中的一个或多个碳可以被氮、氧或硫置换，只要连接母体的点留在羰基上。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧羰基、苯甲酰基、苄氧羰基等等。低级酰基指的是含有 1-4 个碳的基团。

芳基和杂芳基分别指的是作为取代基的芳香或杂芳香环。杂芳基包含选自 O、N 或 S 的 1、2 或 3 个杂原子。两者指的是单环的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，双环的 9-或 10-元芳香或杂芳香环，以及三环的 13-或 14-元的芳香或杂芳香环。芳香族的 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14-元的碳环例如包括苯、萘、茚满、四氢萘和芴，而 5、6、7、8、9 和 10-元的芳香杂环例如包括咪唑、吡啶、吲哚、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、

苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。

芳烷基是指连接芳环的烷基基团。实例是苄基、苯乙基等等。

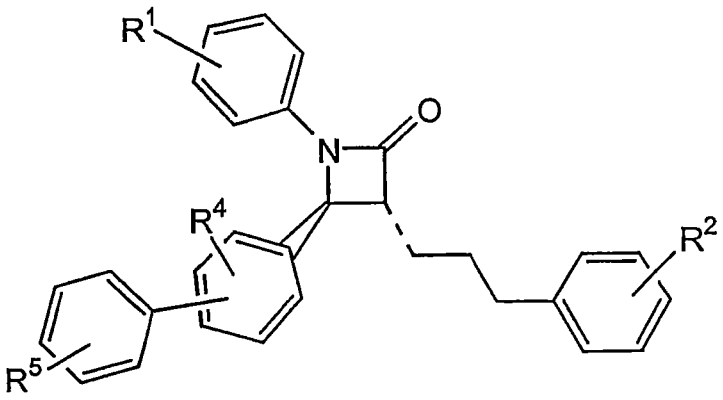
取代的烷基、芳基、环烷基、杂环基等指的是其中各个基团上多达 3 个 H 原子被卤素、卤代烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、碳烷氧基(也是指烷氧基羰基)、羧氨基(carboxamido)(也是指烷基氨基羰基)、氰基、羰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、亚砜、砜、酰基氨基、脒基、苯基、苄基、杂芳基、苯氧基、苯甲氧基或杂芳基氧基取代的烷基、芳基、环烷基或杂环基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

与“保护”、“脱保护”和“（受）保护的”官能团相关的专有名词对于本领域普通技术人员来说根据上下文很容易推断，其包含用一系列的试剂连续处理。在上下文中，保护基指一种在反应过程中通常用于保护官能团的基团，否则就会发生其他的反应，但是这种反应是不需要的。保护基在反应步骤中阻止了这种反应，但随后会移除保护基以释放原始官能团。除去或“脱保护”发生在反应完成或该官能团介入反应之后。因而当指定一系列的试剂时，如在本发明的过程中那样，本领域普通技术人员可以预料到那些作为“保护基”的适当基团是显而易见的。适合这一目的的基团在化学领域的标准教材中都有提及[参见例如 Protective Groups in Organic Synthesis，T. W. Greene 和 P.G.M.Wuts，第二版；John Wiley & Sons，New York (1991)]。

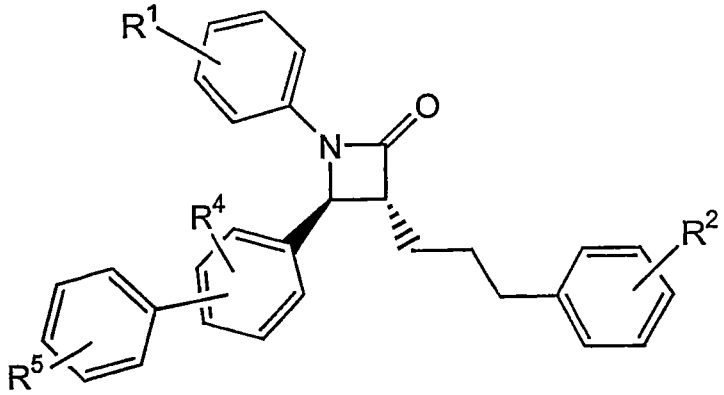
缩略语 Me、Et、Ph、Tf、Ts 和 Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、甲苯磺酰基和甲磺酰基。由有机化学家(即本领域普通技术人员)使用的缩写一览表出现于 Journal of Organic Chemistry 各卷第一版中。该一览表通常出现在名为“标准略语表”(Standard List of Abbreviations)的表格当中，在此全文引用。如本领域熟练技术人员所理解，术语“异丙醇”、“异丙基醇”和“2-丙醇”是等价的，由 CAS 登记 67-63-0 表示。

在此使用的外消旋、ambiscalemic 和 scalemic 或者光学异构纯化合物的图示采用 Maehr L Chem. Ed. 62，114-120（1985）中所述：实心和不连续的楔形用于表示手性元素的绝对构型；波状线和单细线表示它代表的键不能产生任何立体化学含意；实心和不连续的粗线是表示所示相对构型而非表示外消旋性质的几何符号；和楔形线和点线或者虚线表示不确定绝对构型的光学异构纯化合物。由此，式 XI 意图包括以下一对纯对映异构体：

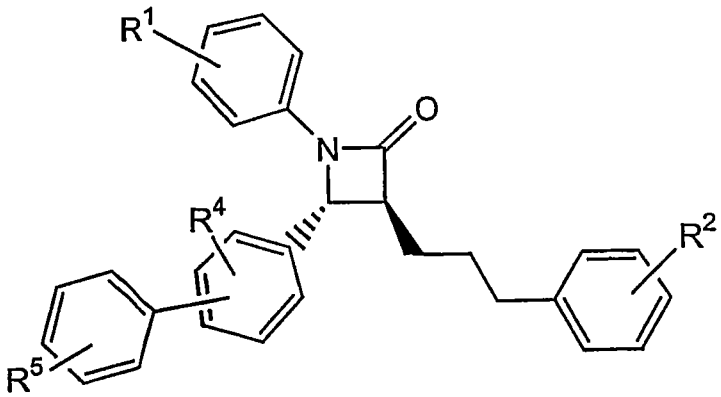


XI

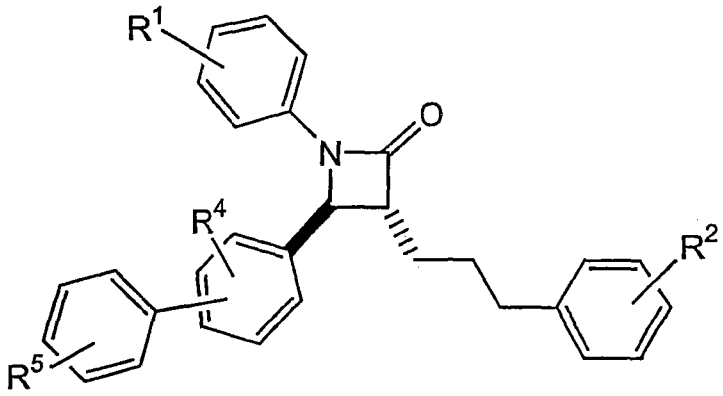
表示纯 3R,4S：



或纯 3S,4R：



然而



指的是 R,S 和 S,R 的外消旋混合物，即在 β 内酰胺环上具有反式相对构型。

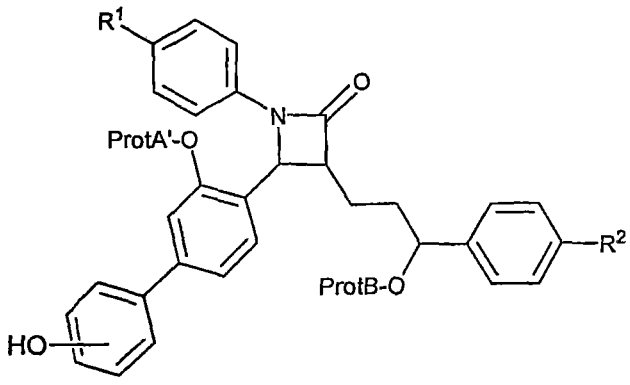
术语“对映体过量”是本领域熟知的，根据 ab 拆分成 a + b 定义，如

$$ee_a = \left(\frac{\text{a的浓度} - \text{b的浓度}}{\text{a的浓度} + \text{b的浓度}} \right) x \quad 100$$

。

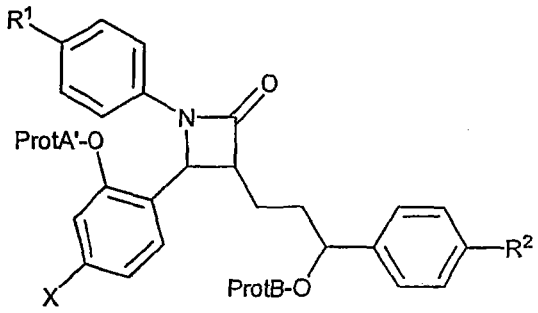
术语“光学异构体过量”与较早的术语“光学纯度”相关，它们是相同表象的量度。ee 值为 0～100 的数字，0 为外消旋，而 100 为纯的、单一对映异构体。在过去可以被称为 98%光学纯的化合物现在更确切地描述为 96% ee；换言之，90% ee 反映在所述物质中存在 95%的一种对映异构体和 5%的另一种异构体。

式 Ia 的 DFPA 相关化合物



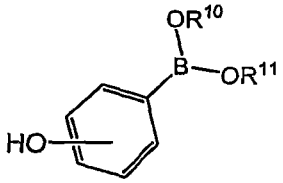
Ia

是通过式 IIa 的化合物



IIa

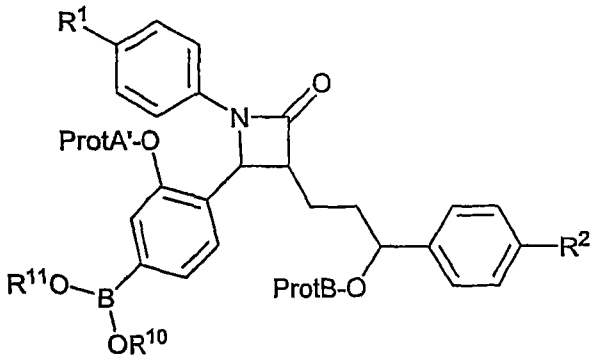
与式 III 的化合物的反应制得



III

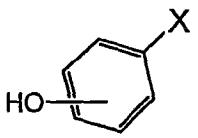
，

其中 R^{10} 和 R^{11} 是独立选自 H 和(C_1-C_6)烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。选择性地，还可使式 IIb 的化合物



IIb

与式 IIIa 的化合物反应



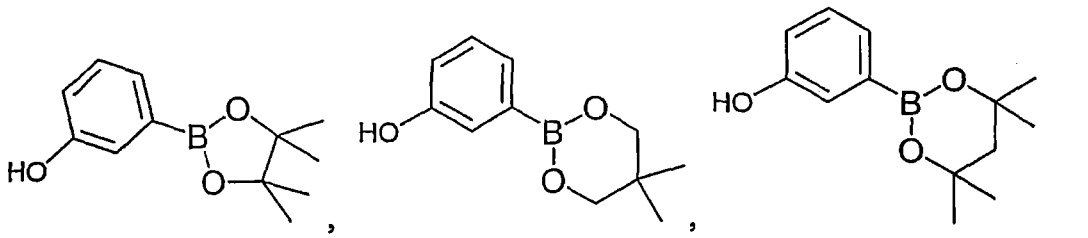
IIIa

。

化合物 III 和 IIIa 显示为游离酚化合物，而该酚化合物未保护时，反应是进行完全的。然而，因为对于本领域技术人员而言显而易见的是，有时保护该酚有可能是有利的。保护基的实例是对于 ProtA 所述的那些。当然，采用受保护的酚化合物 III 和 IIIa 的方

法将是包括脱保护步骤，其可以是与其他酚和苯甲基醇的脱保护同时存在或与其他酚和苯甲基醇的脱保护分开进行。这些方法是在本发明的范围之内。

在这些方法和化合物中，R^1 和 R^2 是选自 H、卤素、-OH 和甲氧基。R^{10} 和 R^{11} 均是 H 或一起形成 5-6 元的环，例如：



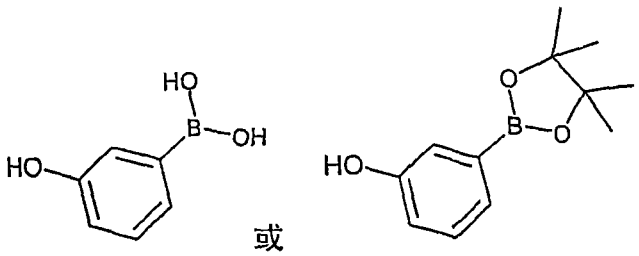
在某些实施方案中，R^1 是氢，R^2 是氟，R^{10} 和 R^{11} 是 H。制备 DFPA 的方法是这样的实施方案的一个实施例。

ProtA-O-是酚保护基，选自 Greene and Wuts, 第 3 章中的保护基，其不需要用强酸除去。这种基团的实例包括氧基甲基醚类[例如，MOM 和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)]、烯丙基醚类[例如，烯丙基醚和 2-甲基烯丙基醚]、叔烷基醚类[例如，叔丁基醚]、苄基醚类[例如，苄基醚及多种在苯环上具有取代基的苄基醚衍生物]及甲硅烷基醚类[例如，三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基及叔丁基二苯基甲硅烷基]。

ProtB-O-是 HO-或苄醇保护基。对于包括一些以下说明的多种反应而言，保护羟基是不必要的，在这些情况下，ProtB-O-是 HO-。当保护基是期望的时，其选自 Greene and Wuts, 第 1 章第 17-86 页中的保护基，保护基的除去不需要强酸。实例包括氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯[例如，乙酰基或苯甲酰基]。

X 是选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基。

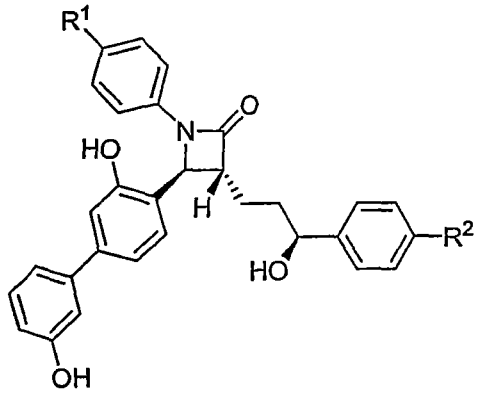
在某些实施方案中，ProtA-O-和 ProtA'-O-是选自甲氧基甲基醚、叔丁基醚和苄基醚；ProtB-O-是选自 HO-、叔丁基二甲基甲硅烷基醚和四氢吡喃基醚；和 III 是



该反应在膦、钯盐和碱的存在下发生，例如三苯膦、$PdCl_2$ 及碱金属氢氧化物或碳酸盐的水溶液。在一实施方案中，R^1 是氢，R^2 是氟，X 是溴，ProtA-O-是苄基醚，ProtB-O-是 HO-。

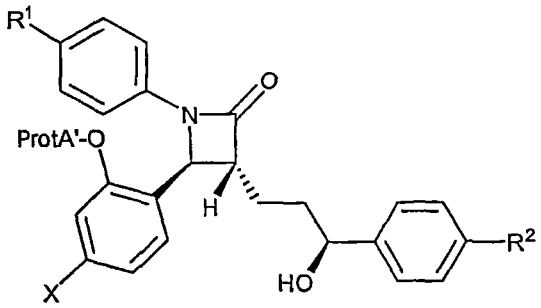
在式 I 的化合物合成之后，在适合的条件下裂开保护基以产生具有游离酚和/或游离醇的相应化合物。当保护基例如是苄基时，氢解可用于脱保护；当保护基例如是叔丁基二甲基甲硅烷基时，氟化四丁铵可用于脱保护；当保护基例如是醋酸酯时，采用含水碱的水解可用于脱保护。

因此，例如下式化合物可以通过以下方法制备

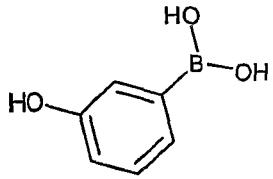


，

使下式的氮杂环丁烷酮

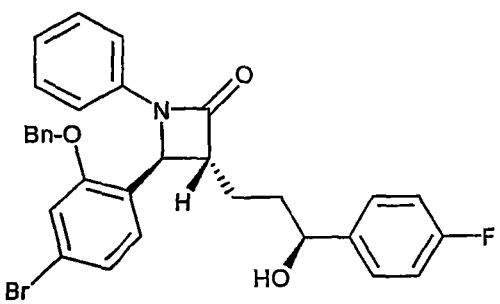


与下式的硼酸反应

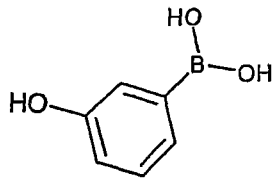


，

然后脱保护。在一个特定的实施方案中，还可使下式的氮杂环丁烷酮



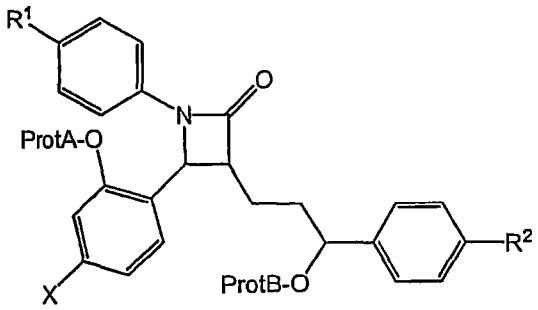
与下式的硼酸反应



，

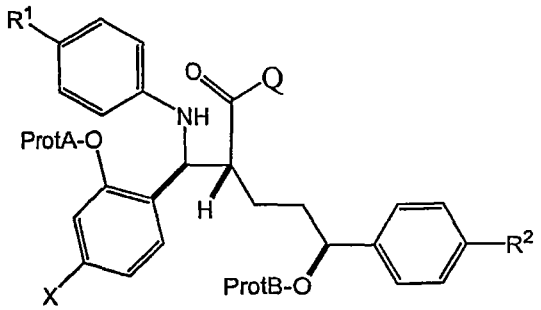
然后脱保护。ProtA'(苄基)的脱保护是通过催化氢解完成的。

结构 II 的化合物



II

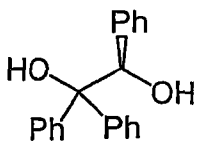
可以通过环化式 IV 的化合物合成



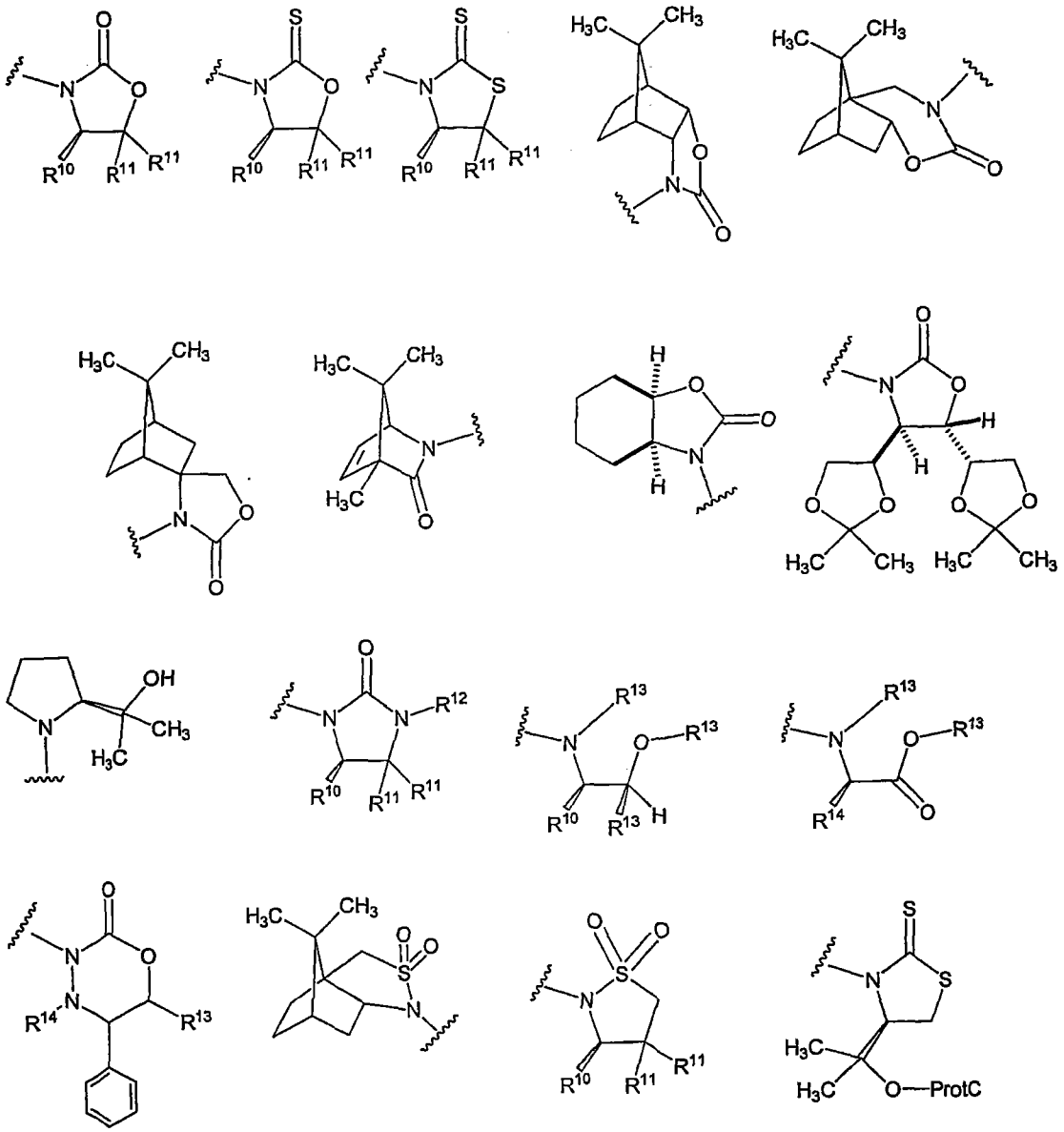
IV

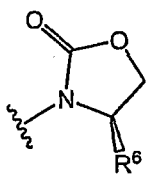
，

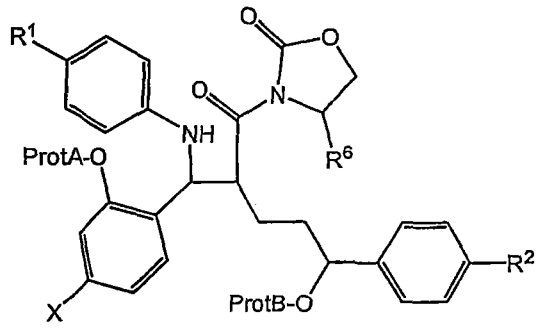
其中 Q 是手性辅助基团。该手性辅助基团是选自三苯基乙二醇及具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮部分的单个对映异构体。手性辅助基团可以选自在氮上连接的环状和支链的含氮部分的单个对映异构体。这样的手性辅助基团包括三苯基乙二醇：



[参见 Braun and Galle, Synthesis 1996 年, 819-820 页]，及手性氮杂环类：



在这些化合物中，R^{10}是苯基、苄基、异丙基、异丁基或叔丁基；R^{11}是氢、甲基或乙基；或者R^{10}和R^{11}一起可形成环；R^{12}是氢、甲基或乙基；R^{13}是氢或甲基；R^{14}是甲基、苄基、异丙基、异丁基或叔丁基；ProtC是甲氧基氧基甲基(MOM)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、烯丙基或甲硅烷基[例如，三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基]；而波浪线表示所述助剂连接于母体的羰基的键。在一个实施方案中，手性辅助基团是  且R^6是苯基或苄基，

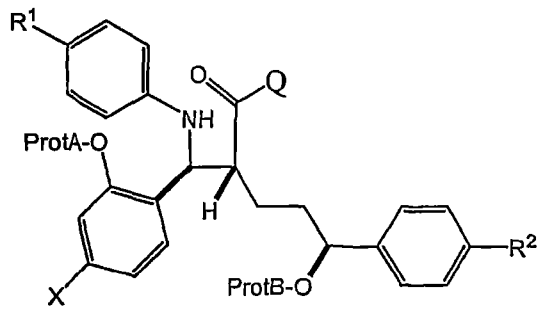


IVa

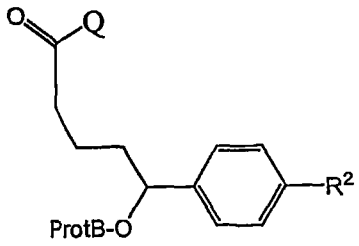
其中 R^6 是苯基或苄基。

在一个实施方案中，其中 ProtA-O-是甲氧基甲基醚、烯丙基醚、叔丁基醚、甲硅烷基醚或苄基醚，ProtB-O-是甲硅烷基醚或四氢吡喃基醚，环化是通过 N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺及氟离子源如四丁基铵氟化完成。环化还可以是使用强碱如金属氢化物(例如，氢化钠、氢化钾、氢化锂)实现。

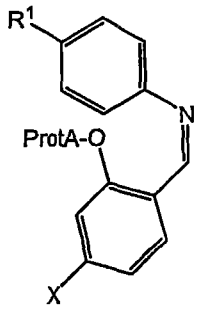
式 IV 的化合物可以通过式 V 化合物与式 VI 化合物的反应获得：



IV

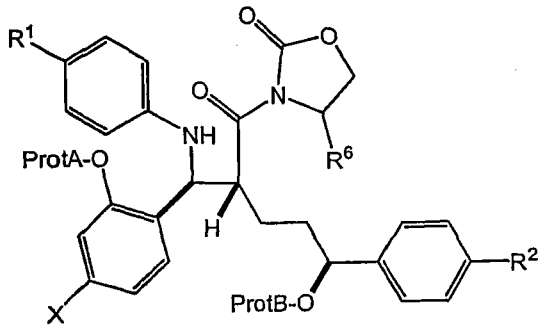


V

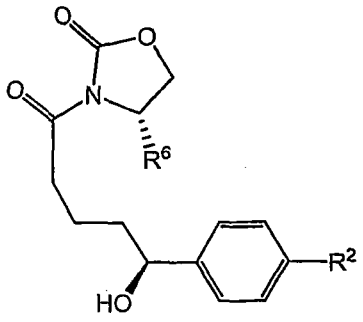


VI.

在一个实施方案中，结构 IVa 的化合物是由以下连续步骤的反应制得：



IVa

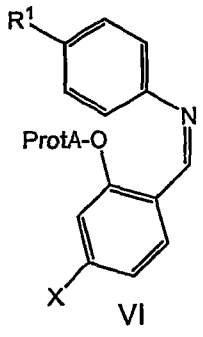


Va

a. 在碱如有机叔胺存在下，式 Va 的化合物 与三烷基卤代甲硅烷反应，接着

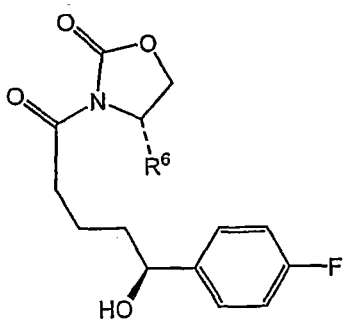
b. 与路易斯酸反应，特别是第 3、4、13 或 14 族金属的卤化物，如四氯化钛；接着

c. 与式 VI 的化合物反应。

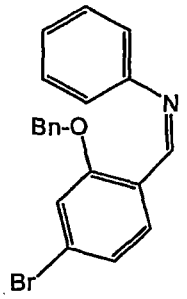


VI

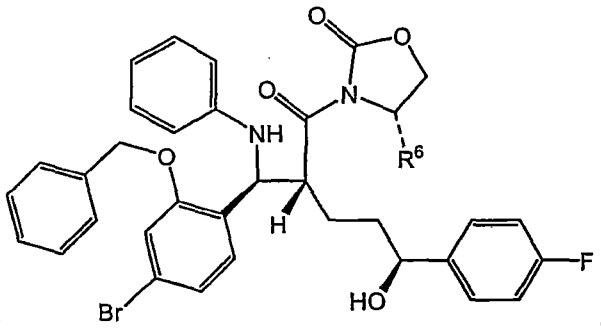
如果 β-氨基酰基噁唑啉酮组分是受保护的(即，式 V 的化合物中，ProtB-O 不是 OH)，“步骤 a”可以省略。



在另一个实施方案中，式 的化合物在叔胺存在下与三甲基氯硅烷反应，得到甲硅烷基保护的苯甲醇，且甲硅烷基保护的苯甲醇与四氯化钛及式

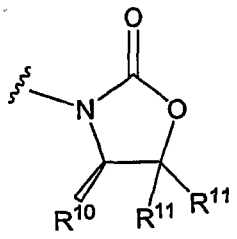


的亚胺反应，以得到式

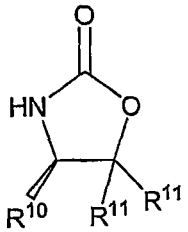


的化合物。在甲硅烷基保护的苯甲醇与四氯化钛及亚胺反应之后，产物分离为混合物，其中苯甲醇保留部分受保护为三甲基甲硅烷基醚，而部分脱保护为羟基。通过酸水解三甲基甲硅烷基，混合物可以全部转化成上述结构中所示的苯甲醇，并在下一步中使用，或选择性地混合物可以发生环化，因为下一步骤的第一部分包括使用 N,O-双三甲基甲硅烷基酰胺硅烷基化苯甲醇。当β-氨基酰基噁唑啉酮通过色谱纯化时，酸水解是优选的。

式 V 的化合物可以通过美国专利 6,627,757 所述的方法制得，其中 Q 是

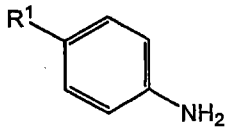


，其中 R^{10} 是苯基且 R^{11} 是氢。可以相同方式使用其他手性辅助基团，通过用任何其他适合的 Q 基团取代 N-H



组分 。

式 VI 化合物可以通过以下方法获得：使间位取代的酚与甲醛源反应，接着与式



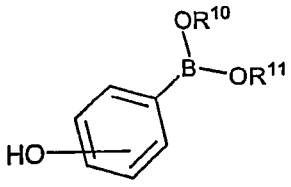
的苯胺形成希夫碱，以产生 VI 的酚亚胺前体。然后该酚在适于所选择的 ProtA 的标准条件下进行保护。例如，在 ProtA 是苄基的情况下，条件是苄基溴和碱。甲醛源包括低聚甲醛、甲醛、三噁烷等，均是现有技术中熟知的。在第一步中，在镁盐如氯化镁、溴化镁或碘化镁及碱存在下，所述酚与甲醛反应。在第二步中，甲酰基化的酚与苯胺反应得到希夫碱 VI。

对于水杨醛，还可以使用其他途径。在碱性介质中，适当取代的酚与甲醛(或化学等同物)的反应将产生相应的水杨醛。中间体邻羟甲基苯酚将在原位氧化成水杨醛。反应通常使用乙基溴化镁或甲氧基镁(一种等同物)作为碱，甲苯作为溶剂，低聚甲醛(两种或多种等同物)作为甲醛源，且使用六甲基磷酰胺 (HMPA)或 N,N,N'N'-四甲基乙二胺(TMEDA) [参见 Casiraghi, G., 等人, J.C.S. Perkin I, 1978 年, 318-321 页]。选择性地，适当取代的酚可与甲醛在水性碱性条件下反应以形成取代的邻羟基苯甲醇[参见：a) *J. Leroy and C. Wakselman*, J. Fluorine Chem., 40, 23-32 (1988 年); b) *A. A. Moshfegh*,等人, HeIv. Chim. Acta., 65, 1229-1232 (1982 年)]，得到的邻羟基苯甲醇在溶剂如二氯甲烷、氯仿或二氯乙烷中通过氧化剂如二氧化锰(IV)可以转化成水杨醛[参见 *R-G. Xie*,等人，Synthetic Commun. 24, 53-58 (1994 年)]。

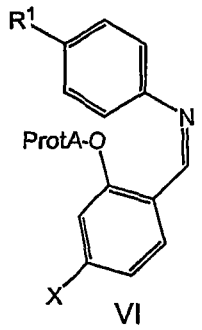
适当取代的酚可以在酸性条件下用六亚甲基四胺(HMTA)处理以制备水杨醛。这是作为 Duff 反应熟知的。[参见 *Y. Suzuki, 和 H. Takahashi*, Chem. Pharm. Bull, 31, 1751-1753 (1983 年)]。Duff 反应通常采用酸如乙酸、硼酸、甲磺酸或三氟甲磺酸。通常使用的甲醛源是六亚甲基四胺。

还可以使用的是 Reimer-Tiemann 反应，其中适当取代的酚将在酸性条件下与氯仿反应以得到取代的水杨醛。[参见 *Cragoe, E. J., Schultz, EM.*,美国专利号 3,794,734 (1974 年)]。

用甲酰胺对酚的二锂盐进行甲酰化[参见 Talley 和 Evans, J.Org.Chem. 49, 5267-5269 (1984 年)]，也可提供水杨醛。所有上述水杨醛合成法的公开内容在此引入作为参考。

式 III  化合物是可商业上购得的，或可以根据本领域熟知的技术制得。

用作本文所述方法中的中间体的一类新化合物是式 VI 的亚胺类

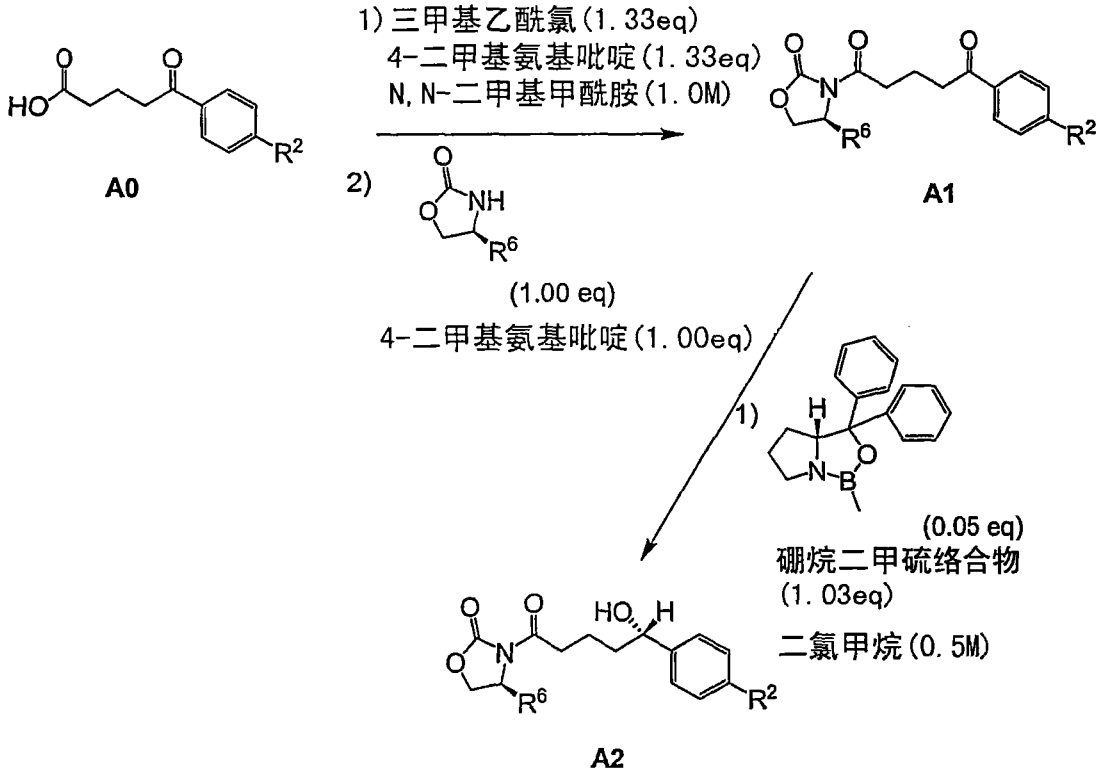


VI

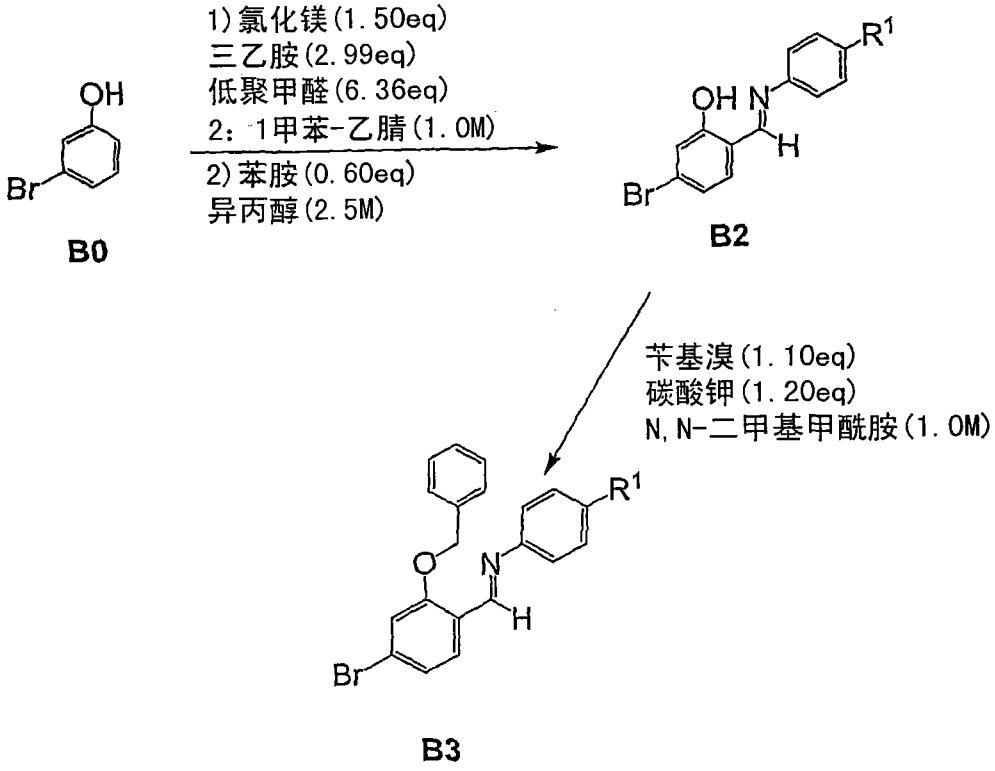
当 ProtA-是苄基时，X 是溴，R^1 是 H，化合物是固体且超过 95%纯。

落入本发明保护范围内的示例性方法在以下流程图中进行说明。这些流程图还说明了方法和中间体的相互关联。

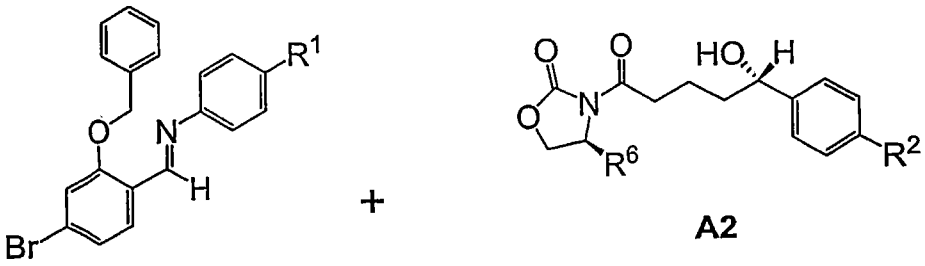
流程图1



流程图2

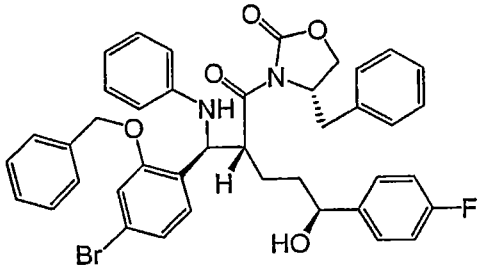

1)氯化镁(1.50eq)
三乙胺(2.99eq)
低聚甲醛(6.36eq)
2：1甲苯-乙腈(1.0M)
2)苯胺(0.60eq)
异丙醇(2.5M)
OH
Br
B0
OH N
R1
H
Br
B2
苄基溴(1.10eq)
碳酸钾(1.20eq)
N,N-二甲基甲酰胺(1.0M)
O
N
R1
H
Br
B3

流程图3



B3 + A2

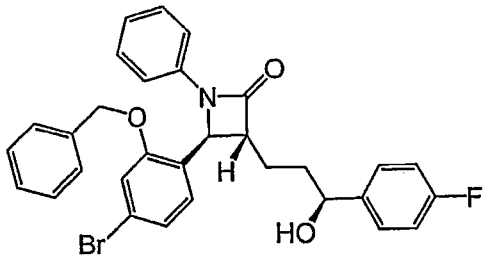
1)A2，三甲基氯硅烷(1.05eq)
二异丙基乙基胺(2.10eq)
CH_2Cl_2(1.0M)，1h@-15℃
2)四氯化钛(1.05eq)
1.25h@-20℃
3)B3(其中R^6是苄基)
CH_2Cl_2(2.0M)，2.5h@-40℃
4)3.5h@-40℃；然后AcOH淬灭



D1

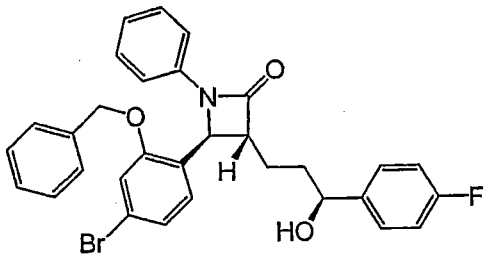
1)N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(1.9eq)
甲基叔丁基醚(0.50M)
15h@55℃

2) N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(2.37eq)
四丁基氟化铵水合物(0.03eq)
6h@室温

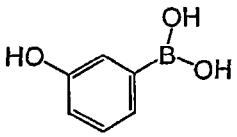


D2

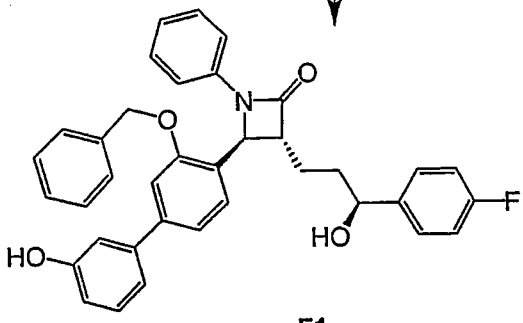
流程图4



D2

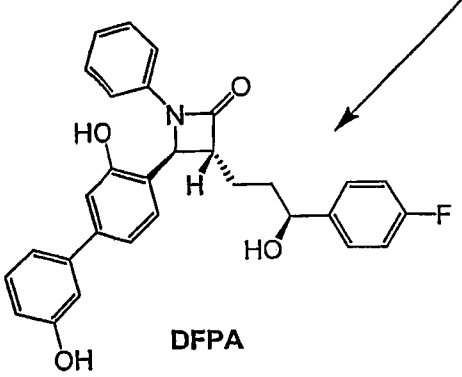


3-羟基苯基硼酸(1.2eq)
四（三苯基膦）钯（0）（0.05eq）
2.0M碳酸钾水溶液(2.0eq)
4：1甲苯-乙醇(0.40M)，5.5h@90℃



F1

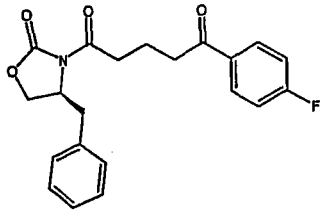
充入氢气泡（g）
10%钯/炭(0.074eq)
乙醇(0.38M)
4h@室温



DFPA

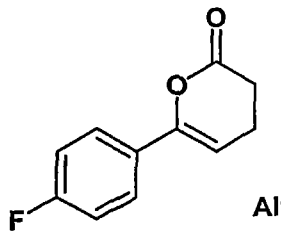
步骤 1

制备(4S)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(Al)

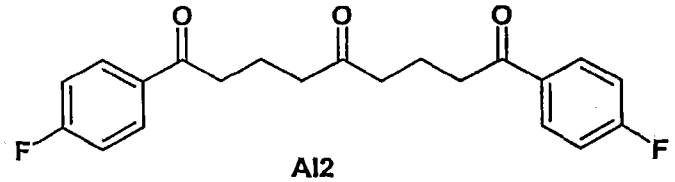


5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸(372.0 g, 1.77 mol)和 4-二甲基氨基-吡啶(286.9 g, 2.35 mol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1770 mL, 1.0 M)以得到混悬于溶液的大量白色沉淀。反应冷却至 6℃(冰/水浴)，在 17 分钟内快速滴加入三甲基乙酰氯(290 mL, 2.35 mol)以得到浅黄色混合物。控制加入的速率以便保持温度低于 8.5℃。混合物在 9℃下搅拌 1 小时(冰/水浴)，然后在 20℃下搅拌 2 小时(具有大量白色的厚沉淀的无色溶液)。混合物装入(*S*)-苄基-2-噁唑烷酮(313.5 g, 1.77 mol)及 4-二甲氨基吡啶(216.4 g, 1.77 mol)，两者均为固体，以得到亮黄色混悬液。反应在 27℃下搅拌 3.3 小时。浅橄榄色溶液倾入水(4300 mL)中，同时剧烈地搅拌(检测放热到 39℃)，用水(1000 mL)转移，并在室温下搅拌 2 小时以获得含有米色沉淀的浅橙色-棕色溶液。滤过化合物，用水(2 x 300 mL)转移，用(400 mL)水洗并风干 1.5 小时以得到米色潮湿成块的粉末。通过加热至几乎回流以得到深金黄色溶液，物质从异丙醇中结晶(2600 mL, 4.0 mL/g 理论收率)。混合物在 20 分钟内从 81℃缓慢冷却至 74℃，加入晶种，结晶开始沉淀。混合物在 11 小时内缓慢冷却至室温，在冰/水浴中冷却至 2℃并搅拌 3 小时。滤过晶体，用冷的母液(350 mL)转移，用冷的异丙醇(2 x 350 mL)洗，风干并真空干燥至恒重以得到(4*S*)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A1) (510.6 g, 收率 78%)为白色结晶固体；熔点 113.4±1.2℃；R_f 0.37 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC 纯度 99.7 A%(NMR 为 96.4 A%)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.14 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.32 (dd, *J*= 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.78 (dd, *J*= 13.3, 9.6 Hz, 1H), 2.15 (quint, J= 7.2 Hz, 2H) ppm。

在(4*S*)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(AI)的合成中，形成两个副产物：

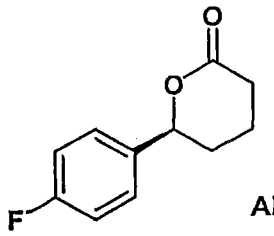


AI1



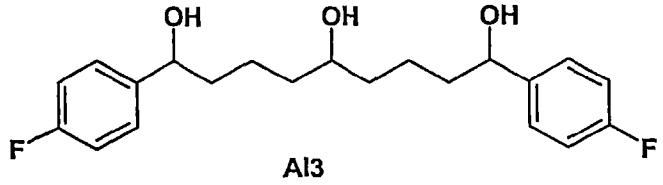
AI2

这当中的第一个 AI1 在手性催化剂的存在下可用氢还原得到 AI4。



AI4

使用 PCTWO2004 099132 中所述的工艺，该物质可用于合成 D2。尽管采用色谱法从上述反应中分离出 AI1 和 AI2，如果人们希望直接制得 AI1，可用 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸与草酰氯的反应。第二个副产物 AI2，如果不除去，随后在以下步骤中还原成 AI3



AI3

。

然后其与 A2 从甲苯/烷溶剂中共结晶，并作为 A2 中的杂质。通过从异丙醇/烷中结晶，其可以从 A2 中除去。产物的分析鉴定是采用 TLC 或 HPLC，得到以下结果：

A0 - R_f 0.08 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 3.7 min；

A1 - R_f 0.37 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 7.4 min；

A2 - R_f 0.14 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 6.5 min；

AI1 - R_f 0.50 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 5.5 min；

AI2 - R_f 0.38 (1:2 乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 7.6 min；

AI3 - R_f 0.43 (2:1 乙酸乙酯-己烷)；HPLCR_T 5.4 min。

采用 Waters Xterra® MS C18 (3.0 x 150 mm)的 HPLC，在 35℃下 5 μm

移动相 (A): 0.1% 甲酸水溶液(HPLC 级)

移动相 (B): 乙腈 (HPLC 级)

梯度程序: 25% B – 初始条件

25%-100% B - 11 min

100%-25% B - 0.4 min

25% B - 3.6 min (流速增加至 1.75 mL/min)

检测: 254 nm

流速 : 1.0 mL/min

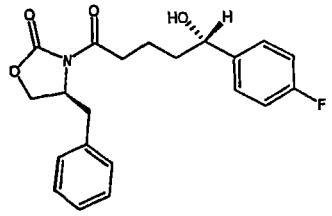
运行时间: 15 min

AI1 6-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-酮。^{1}H NMR ($CDCl_3$/300MHz) 7.54(dd, 2H, *J*= 5.1, 9.0Hz), 7.01(dd, 2H, *J*= 9.0, 9.0Hz), 5.72(t, 1H，*J*= 4.8Hz), 2.68-2.63(m, 2H), 2.51-2.47(m, 2H)。质谱, M+H = 193。

AI2 1,9-二(4-氟苯基)壬烷-1,5,9-三酮，熔点 97.1 ± 0.7℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$/300MHz) 7.92(dd, 4H, *J*= 5.4, 9.0Hz), 7.06(dd, 4H, *J*= 9.0, 9.0Hz), 2.92(t, 4H, *J*= 6.9Hz), 2.49(t, 4H, *J*= 6.9Hz), 1.95(sept, 4H, *J*= 6.9Hz)。质谱，M+H = 359。

AI3 (1*S*,9*S*)-1,9-二(4-氟苯基)壬烷-1,5,9-三醇。^{1}H NMR ($CDCl_3$/300MHz) 7.24(dd, 4H, *J*= 5.4, 8.4Hz), 6.98(dd, 4H, *J*= 8.4, 8.4Hz), 4.60(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.20-2.60(m, 2H), 1.80-1.20(m, 10H)。质谱，M+H = 365。

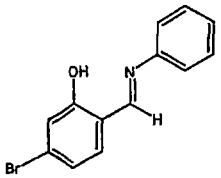
步骤 2. 制备(4*S*)-4-苄基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A2)



(4*S*)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A1) (500.0 g, 1.35 mol)溶解于二氯甲烷(2700 mL, 0.5 M)。混合物冷却至-4℃(冰/盐水浴)，搅拌 40 分钟并装入含 1.0M 的(*R*)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3*H*-吡咯并[1,2-c][1,3,2]oxazaborole 的甲苯(68 mL, 0.068 mol)。10 分钟之后，通过进料漏斗将硼烷二甲硫络合物(132 mL, 1.39 mol)在 25 分钟内滴加入(检测放热至-2.7℃)。反应保持在 0-6℃，搅拌 3.0 小时。通过进料漏斗分别在 15 分钟内缓慢加入甲醇(275 mL, 6.79 mol)(检测放热至 10℃)，在 5 分钟之内加入 6%过氧化氢水溶液(1150 mL, 2.02 mol)及在 15 分钟之内加入 1.0 M 硫酸水溶液(810 mL, 0.81 mol)(检测放热至 17℃)结束反应。反应在室温下搅拌 60 分钟，倾入分液漏斗，分离有机层，水层用二氯甲烷(2000 mL)萃取。第一有机层用水(1500 mL)和盐水(1500 mL)洗。收集这些水层并第二有机层萃取。合并的有机层不完全浓缩，通过硫酸钠干燥，通过 Celite®过滤并从异丙醇-庚烷中结晶(2000 mL, 1:1 异丙醇-庚烷; 理论收率 4.0

mL/g)。澄清的粘稠残留物加热至 42℃(使成为均相溶液)，缓慢冷却至 35℃，在此温度保持 12 小时，在 3 小时内缓慢冷却至室温，冷却至 0-5℃(冰/盐水浴)并搅拌 2 小时。滤过晶体，用冷的母液(250 mL)转移，用冷 1:2 异丙醇-庚烷 (2 x 400 mL)洗，风干并真空干燥至恒重以得到(4*S*)-4-苄基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A2) (445.8 g, 收率 89%)，为白色结晶固体；熔点 75.4 ± 0.6℃；R_f 0.12 (1:2 乙酸乙酯-己烷); HPLC 纯度 98.9A%; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 7.19 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H), 7.02 (t, *J*= 8.9 Hz, 2H), 4.72-4.61 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H)，3.27 (dd, *J*= 13.2, 3.0 Hz，1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.74 (dd, *J*= 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23}$ +72.9° (*c* 7.0, 甲醇)。

步骤 3. 制备 5-溴-2-[(*E*)-(苯基亚氨基)甲基]苯酚(B2)

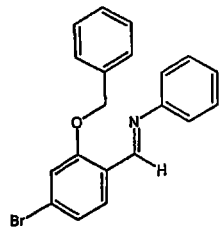


3-溴苯酚 (498.5 g, 2.88 mol)溶解于 2:1 的甲苯-乙腈 (3000 mL, 0.96 M)的混合物。用漏斗向此溶液中加入三乙胺(1200 mL, 8.61 mol)。固体的氯化镁(412.7 g, 4.33 mol)一次性加入(检测放热至 55℃)以得到含有大量白色沉淀的亮黄色溶液。以在乙腈(300 mL)中的悬浮液的形式添加低聚甲醛(345 g, 11.5 mol)，同时溶液的温度是 45℃(检测放热至 78.6℃)。黄橙色浆液的温度保持在 80±3℃持续 1.5 小时，同时副产物(甲醇)被蒸馏掉(观察到白色沉淀沉积在蒸馏装置和回流冷凝器里)。以在乙腈(200 mL)中的悬浮液的形式添加第二部分的低聚甲醛(100 g, 3.33 mol)。混合物加热 2 小时，以在乙腈(200 mL)中的悬浮液的形式添加另一部分的低聚甲醛(107 g, 3.56 mol)。混合物在 80±4℃下搅拌 2.5 小时。在总计 6 小时和 6.4 当量的总的低聚甲醛加入之后，在 5 分钟内加入冷的 2.5 N 盐酸水溶液(6000 mL, 15 mol)淬灭混合物。混合物搅拌至室温 60 分钟，得到二相溶液，具有暗黄色上层和深橙色底层。溶液用 4:1 的庚烷-乙酸乙酯(1000 mL)稀释，搅动，层分离。水层用 4:1 的庚烷-乙酸乙酯(2 x 1500 mL)萃取。各个有机层是用相同份的水(1800 mL)和盐水(1800 mL)洗。合并全部的有机层，不完全浓缩，通过硫酸钠干燥，通过 Celite® 过滤，浓缩以得到 2-羟基-4-溴苯甲醛，为深金色-橙色的粘稠油；R_f 0.54 (1:4 的 乙酸乙酯-己烷)；HPLC 纯度 60 A%。

粗制的 2-羟基-4-溴苯甲醛溶解于异丙醇(1000 mL, 理论收率 1.26 mL/g，2.5 M)，混合物加热至 75℃。加入苯胺(157 mL, 1.72 mol)以得到鲜橙色溶液，使混合物缓慢冷

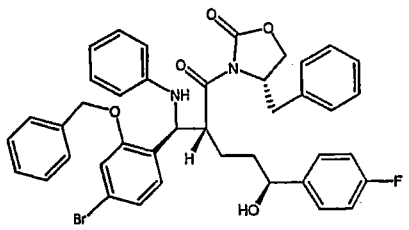
却至室温(检测放热至 83℃，为溶液中结晶的亚胺)。混合物在室温下搅拌 12 小时。滤过晶体，用异丙醇(500 mL)转移，用异丙醇(500 mL)洗，在大量的干燥氮气流下风干，真空干燥至恒重以得到 5-溴-2-[(*E*)-(苯基亚氨基)甲基]苯酚(B2) (347.4 g, 两步的收率 44%)，为亮黄结晶固体；熔点 129.1±0.1℃；R_f 0.65 (1:4 乙酸乙酯-己烷)；NMR 纯度大于 99 A%；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.08(dd, *J*= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H) ppm。

步骤 4. 制备 N-{(1*E*)-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-N-苯基胺(B3)



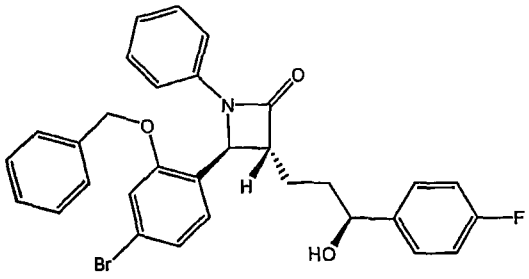
5-溴-2-[(*E*)-(苯基亚氨基)甲基]苯酚(**B2**) (310.9 g, 1.13 mol)溶解于无水的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1100 mL, 1.0 M)。加入固体碳酸钾(186.7 g, 1.35 mol)，接着通过注射器加入苄基溴(147.1 mL, 211.5 g, 1.24 mol)。在室温下，反应在氮气下搅拌 4 小时，用水(2000 mL)结束反应(检测放热至 40℃)。形成的黄色沉淀及混合物在室温下搅拌 1 小时。溶液过滤，并用水(500 mL)转移，在大量干燥氮气流下风干 15 分钟。粗制的固体溶解于异丙醇(1250 mL, 理论收率 3.0 mL/g, 0.9 M)，混合物加热至 83℃以得到澄清的深黄色溶液，其缓慢冷却至室温。混合物在室温下搅拌 12 小时。滤过晶体，用冷的异丙醇(250 mL)转移，用冷的异丙醇(250 mL)洗，在大量干燥氮气流下风干，并真空干燥至恒重以得到 *N*-{(1*E*)-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯基胺(**B3**) (375.2g，收率 91%)，为浅黄色结晶固体；熔点 100.2 ±0.2℃；R_f 0.59 (1:4 的乙酸乙酯-己烷)；NMR 纯度大于 99 A%；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 7H), 7.28-7.17 (m, 5H), 5.14 (s, 2H) ppm。

步骤 5. 制备(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-{(*S*)-苯胺基[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]甲基}-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮 (D1)



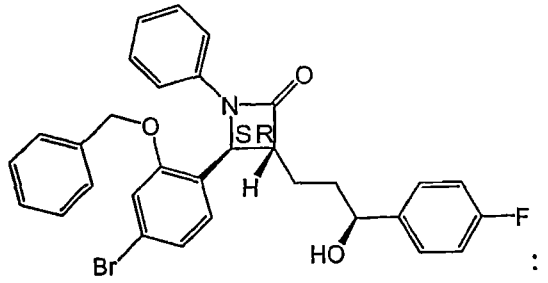
用漏斗向 5L 的三颈烧瓶中装入(4*S*)-4-苄基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(203.2 g, 0.547 mol)，接着加入无水的二氯甲烷(550 mL, 1.0 M)及 *N*-乙基二异丙基胺(200 mL, 148.4 g, 1.148 mol)。反应冷却至-15℃，通过插管在 10 分钟内加入三甲基氯代甲硅烷(73.0 mL, 62.5 g, 0.575 mol) (检测放热至-8℃)。反应搅拌 1 小时，介于-25℃和-15℃。通过加入漏斗在 35 分钟内滴加入四氯化钛(63.0 mL, 109.0 g, 0.575 mol)以提供深淡红紫色溶液(检测放热至-10℃)。混合物在-20±4℃下搅拌 40 分钟，冷却至-40℃，通过加入漏斗在 2.5 小时内把 N-{(1*E*)-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯基胺 (375.2 g, 1.024 mol)缓慢滴加入二氯甲烷(510 mL, 2.0 M)。反应温度保持在-45℃至-31℃。混合物再搅拌 3.5 小时，在 15 分钟之内缓慢加入冰醋酸(125 mL, 2.19 mol)结束反应(反应温度维持在-33℃至-31℃)，用冷(10℃)的 15%的 *dl*-酒石酸水溶液(2200 mL)稀释(检测放热至 0℃)。此混合物在 2 小时内搅拌至 17℃，用二氯甲烷(1000 mL)稀释，倾入分液漏斗，层分离。有机层用 10%饱和盐水溶液(2000 mL)和盐水(1000 mL)洗。水层用 1 : 1 乙酸乙酯-庚烷 (2 x 1500 mL)连续地再萃取，合并的有机层浓缩以得到粘稠的淡红色残留物及大量的黄色沉淀。混合物用 1:4 的二氯甲烷-庚烷 (1000 mL)稀释，过滤，固体用1:4 的二氯甲烷-庚烷 (3 x 500 mL) 洗。浓缩滤液，残留物用二氯甲烷(600 mL)稀释，载入硅胶(700 mL)。混合物通过衬垫过滤(300 mL 硅胶、二氯甲烷(300 mL)和 15%的乙酸乙酯-二氯甲烷(4000 mL))纯化以得到(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-{(*S*)-苯胺基[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]甲基}-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮(D1)，为粘稠的深黄色油，其原态用于第 4 步。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, *J*= 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.26-6.98 (m, 12H), 6.94 (t, *J*= 8.6 Hz, 2H), 6.62 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.06 (d, *J*= 6.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J*= 13.8, 6.7 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.49 (dd, *J*= 7.3, 5.2 Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.01 (dd, *J*= 13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J*= 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.84-1.51 (m, 6H) ppm。

步骤 6. 制备(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (D2)

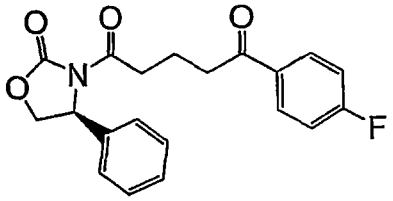


向 3L 的三颈烧瓶中装入含不完全纯的(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-{(*S*)-苯胺基[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]甲基}-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮(0.547 mol)的无水叔丁基甲基醚(1100 mL, 0.5 M)，加入 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(250 mL, 1.012 mol, 不含氯三甲基硅烷)。混合物在 55℃下搅拌 15 小时，然后加入 *N,O*-双三甲基硅烷基乙酰胺(320 mL, 1.294 mol)，接着加入催化量的四丁基氟化铵三水合物(4.62 g, 0.0177 mol)以得到从亮黄到淡金黄色的颜色变化。反应在室温下搅拌 6 小时，用冰醋酸(1.0 mL, 0.018 mol)结束反应。甲硅烷基保护基的水解是用 1.0 N 盐酸水溶液(1100 mL)实现，其是滴加入以避免放热(使用酸的水溶液分解 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺可能是活性的)。亮黄色的二相混合物搅拌 1.5 小时，倾入分液漏斗，用 1:1 的乙酸乙酯-庚烷(1000 mL)和水(1000 mL)稀释，搅动，层分离，有机层是用水(500 mL)和盐水(500 mL)洗。有机层可以选择性地用 5-25%亚硫酸氢钠、水(500 mL)和盐水(500 mL)洗。水层连续地用 1 份的 1:1 的乙酸乙酯-庚烷(1000 mL)反复萃取并浓缩合并的有机层。残留物用 1:1 的庚烷-二氯甲烷(1000 mL)稀释，与硅胶(1000 mL)制成浆液并通过衬垫过滤(2000 mL 硅胶、10% (8000 mL)、20% (8000 mL)、30%(6000 mL)和 40% (4000 mL)乙酸乙酯-己烷)纯化以得到(3*N*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮(**D2**) (251.2 g, 82%)，为浅暗黄色泡沫；HPLC 纯度 89 A%；NMR 纯度 85 A%。一部分的残留物(124.2 g)通过从温的 8%水-甲醇(500 mL, 4.0 mL/g, 理论收率)中结晶纯化。滤过晶体，用冷的 10%的水-甲醇(200 mL)洗，风干并真空干燥至恒重以得到(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4- 溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (D2) (85.9 g, 77%回收率，基于粗制的起始物质中期望化合物的量计)，为白色结晶针状物；熔点 113± 0.5℃；R_f 0.32 (1:2 的乙酸乙酯-己烷)；HPLC 纯度大于 99 %；NMR 纯度大于 99%；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (br s, 5H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 3H)，7.08-7.02 (m, 3H), 6.96 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J*= 15.2, 11.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.25 (d, *J*= 3.8, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H) ppm；[α] 23 -12.3° (*c* 6.5, 乙酸乙酯)。

对于(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (D2)的替代的途径



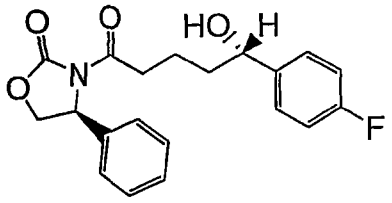
步骤 1A.制备(4*S*)-4-苯基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**A1 R^6=苯基**)



5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸(21.02 g, 100.0 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(16.25 g, 133.0 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL, 1.0 M)以得到悬浮于溶液中的大量白色沉淀。反应冷却至 2℃(冰/水浴)，滴加入三甲基乙酰氯(16.40 mL, 16.04 g, 133.0 mmol)以得到浅黄色混合物。控制加入的速率以保持温度在 5℃或低于 5℃。形成大量白色沉淀，使混合物加热至室温并搅拌 1.5 小时。混合物中加入(*S*)-(+)-4-苯基-2-噁唑烷酮(16.32 g, 100.0 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(12.22 g, 100.0 mmol)(两者均为固体)以得到黄色的混悬液。反应在 30℃-35℃下搅拌 2 小时。取出等分部分用于 TLC 和 HPLC 分析。浅橄榄色混悬液倾入水(400 mL)中，同时剧烈搅拌并在冰-盐水浴中冷却混合物，用(150 mL)转移，并在冰冷却下搅拌 1.5 小时以得到含有米色沉淀的溶液。滤过化合物，用水转移(2 x 25 mL)，用水(50 mL)洗，并风干 15 分钟以得到米色潮湿的的成块的粉末。通过加热接近回流以得到金黄色溶液，从异丙醇中结晶物质(58.0 mL; 1.6 mL/g 理论收率)。溶液在 12 小时内缓慢冷却至室温，加入晶种，晶体开始沉淀。混合物在冰/水浴中冷却，并搅拌 1 小时。滤过晶体，用冷异丙醇(2 x 10 mL)转移，用冷异丙醇(25 mL)洗，风干并真空干燥至恒重以得到(4S)-4-苯基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(30.46 g, 收率 85.7%)，为白色结晶固体；熔点 91.0℃；R_f 0.40 (1:2 的乙酸乙酯-己烷); HPLC R_T7.02 min; HPLC 纯度 94 %。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, *J*= 5.4, 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.10 (dd, *J*= 8.5, 9.0 Hz, 2H), 5.43 (dd, *J*= 3.7, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (t, *J*= 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*= 3.7, 8.7 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J*= 1.2, 7.3 Hz, 2H), 2.97 (t, *J*= 7.3,

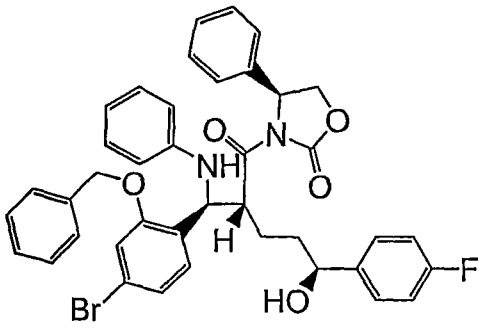
2H), 2.05 (p, *J*= 7.3 Hz, 2H), ppm。

步骤 2A. 制备(4*S*)-4-苯基-3-[(5*S*)-5-(4-氟代苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A2 R^6 =苯基)



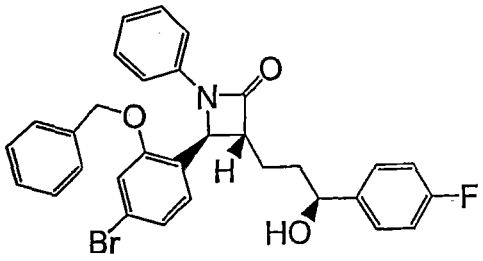
(4S)-4-苯基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(**A1 R^6=苯基**) (28.43 g, 80.0 mmol)溶解于二氯甲烷(160.0 mL; 0.5 M)。混合物冷却至-10℃(冰/盐水浴)，搅拌 10 分钟，并加入含 1.0 M (*R*)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3*H*-吡咯并[1,2-c][1,3,2]oxazaborole 的甲苯(4.0 mL, 4.0 mmol)，接着滴加硼烷二甲硫络合物(7.80 mL, 6.26 g, 82.4 mmol)。调节加入的速率以保持温度在-8℃。反应温度保持在-5℃至-8℃，搅拌 3.0 小时。在冰浴冷却下，分别缓慢加入甲醇(16.3 mL, 402.4 mmol)、6%过氧化氢水溶液(68.2 mL, 120.0 mmol)和 1.0 M 硫酸水溶液(48.0 mL, 48 mmol)结束反应。移去冷却浴，反应在室温下搅拌。在室温下搅拌 45 分钟之后，混合物倾入分液漏斗，分离有机层，水层用二氯甲烷(200 mL)萃取。第一有机层用水(125 mL)和盐水(125 mL)洗。水层用第二有机层反复萃取。合并的有机层通过硫酸钠干燥，通过 Celite®过滤，浓缩以得到 31.9 g 的清澈粘稠的膜，为粗产品。此膜溶解于 60 ml 的 50℃的甲苯，冷却至室温，在-15℃下 12 小时内结晶。滤过白色的结晶固体，用冷甲苯(100 mL)转移和洗涤，风干并真空干燥以得到 24.45 g 的白色固体。NMR 分析表明产品含有 6%的甲苯。固体在 50℃下再次溶解于甲苯(50 mL)，加入己烷(50 mL)。溶液在搅拌下冷却至室温，然后在冰浴中搅拌 1 小时。滤过白色固体，用己烷(200 mL)转移和洗涤，风干并真空干燥至恒重以得到(4*S*)-4-苯基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (22.56 g, 收率 79 %)，为白色结晶固体；熔点 39.7℃；R_f 0.21 (2:3 的乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T 6.09 min；HPLC 纯度 96.5 %；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.42 (m, 7H), 7.00 (t, *J*= 8.8 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J*= 3.7, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.27 (dd, *J*= 3.7, 9.1 Hz, 1H), 2.93 (dt, *J*= 1.1, 6.2 Hz, 2H), 1.58-1.80 (m, 4H) ppm。

步骤 5A. 制备 3-[2-[(2-苯甲氧基-4-溴苯基)-苯基氨基甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基-戊酰基]-4-苯基-噁唑烷-2-酮 (**D1 苯基**)



(4*S*)-4-苯基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**A2 苯基**) (21.4 g, 58.6 mmol)溶解于无水二氯甲烷(100 mL, 0.6 M)并冷却至-45℃。缓慢加入 *N*-乙基二异丙胺(21.9 mL, 16.3 g, 125.8 mmol)，接着加入氯三甲基硅烷(8.0 mL, 6.83 g, 62.9 mmol)。反应搅拌 1 小时，温度保持在-20℃和-30℃之间。在 20 分钟内滴加入四氯化钛(6.90 mL, 11.9 g, 62.9 mmol)，以得到深淡红紫色溶液。温度保持在-30℃和-35℃之间，搅拌持续 45 分钟。然后，混合物冷却至-45℃，在 30 分钟内滴加含 *N*-{(1*E*)-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-N-苯基胺 (**B3**) (37.3 g, 101.8 mmol)的二氯甲烷(100 mL, 1.0 M)溶液。加入过程中，反应温度保持在-40℃和-45℃之间。混合物在-40℃和-45℃之间搅拌 1.5 小时。取出等分部分用于 TLC 和 HPLC 分析。在 10 分钟内缓慢加入冰醋酸(13.7 mL, 14.4 g, 240.0 mmol)，接着加入冷(10℃)的 15%的 *dl*-酒石酸水溶液(240.0 mL, 36.0 g, 240.0 mmol)结束反应。完成加入酒石酸之后，反应混合物加热至-5℃，进一步使升温至室温。混合物在室温下再搅拌 1.5 小时，用二氯甲烷(200 mL)稀释，倾入分液漏斗，分离层。有机层用稀释的盐水溶液(9:1 水/盐水, 250 mL)洗，然后用盐水(100 mL)洗。水层用 1 : 1 乙酸乙酯-己烷(200 mL, 150 mL)再萃取。合并的有机层通过 Na_2SO_4 干燥，并浓缩以得到 59.4 g 的橙红色粘稠的油。粗制品溶解于甲醇(250 mL)并在-15℃下贮藏 12 小时。过滤所得到的浆液以得到白色固体(27.7g)，在 55℃下混悬于甲醇(150 mL)中，在冰浴中冷却并搅拌 30 分钟以得到白色固体，过滤，用冷甲醇(150 mL)转移和洗涤，风干并在高真空下干燥以得到 3-[2-[(2-苯甲氧基-4-溴苯基)-苯基氨基甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基-噁唑烷-2-酮 D1 苯基(22.1 g, 收率 51%)，为白色粉末；R_f 0.32 (1:1 的乙酸乙酯-己烷)；HPLC R_T10.24 min; HPLC 纯度大于 99%; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, *J*=I.6, 8.3 Hz, 2H), 6.67-7.40 (m, 17H), 6.59 (tt, *J*= 1.0, 7.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J*= 1.1, 8.6 Hz, 2H), 5.31-5.42 (m. 2H), 5.04-5.25 (m, 2H), 4.92 (dd, *J*= 6.0, 9.5 Hz,1H), 4.80 (dd, *J*= 6.9, 13.3 Hz, 1H), 4.66 (t, *J*= 8.6 Hz, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.13 (dd, *J*= 3.5, 8.8 Hz, 1H), 1.89 (d, *J*= 3.4 Hz, 2H), 1.58-1.84 (m, 3H) ppm。

步骤 6A. 制备(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (**D2**)



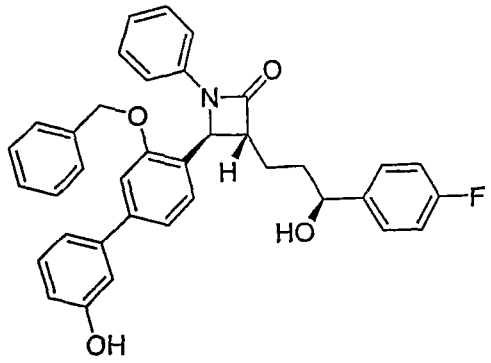
100 mL 的烧瓶中充入含 3-[2-[(2-苯甲氧基-4-溴苯基)-苯基氨基甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基-戊酰基]-4-苯基-噁唑烷-2-酮(**D1** 苯基) (1.45 g, 2.00 mmol)的无水叔丁基甲基醚(10 mL, 0.2 M)，并加入 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(1.0 mL, 4.00 mmol)。澄清的溶液在搅拌下加热回流 2 小时。移去热浴，加入催化量的四丁基氟化铵水合物(0.50 g, 0.20 mmol)，以得到从无色到浅黄色的颜色变化。加入另外的 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(0.5 mL, 2.00 mmol)，溶液在室温下搅拌 16 小时。然后反应冷却准备就绪，加入冰醋酸(0.01 mL, 0.20 mmol)，接着加入 1.0 N 的无水盐酸(3.5 mL)，其是滴加以避免放热(用酸的水溶液分解 *N,O*-双三甲基硅烷基乙酰胺可以是活性的)。亮黄色的二相混合物搅拌 0.5 小时，倾入分液漏斗，用 1:1 的乙酸乙酯-己烷(50 mL)和水(50 mL)稀释，搅动，层分离，有机层用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗。两个水层连续地用两份两份的 1:1 的乙酸乙酯-己烷 (2 x 30 mL)反复萃取，合并的有机层通过硫酸钠干燥，浓缩以得到 1.60 g 的黄色油。产物通过柱色谱法(1:9-1:1 梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化以得到(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 D2 (0.687 g, 61%)，为白色固体(使用 LC-MS 的纯度大于 99% ，R_f = 0.30 [2:1 的己烷/乙酸乙酯]，M(-OH^-): 542.4 m/z); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (br s, 5H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.96 (t, *J*= 8.7Hz, 2H), 5.10 (dd, *J*= 15.2, 11.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J*= 2.4Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.25 (d, *J*= 3.8, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23}$ -12.3° (*c* 6.5, 乙酸乙酯)。

用于结晶 D2 的选择性方法是如下：

D1 起始物质的非对映体的比例是 79:21[反式(合计)：顺式(合计)]。在环化反应建立之后粗制 D2 总计为 135 g (理论：117 g 的 D2 非对映体加上 37 g 的裂分的苄基噁唑烷酮)，其在甲醇(700 mL)中加热至 65℃。在 10 分钟内向搅拌的溶液中滴加入水(90 mL)。

当溶液缓慢冷却至 47℃时，向其中临时加入非对映体纯的 D2 的晶种，在 47℃下保持整夜，然后在 5 小时之内最终冷却至室温。过滤收集固体，然后用冰冷甲醇/水(89:11)洗，真空下干燥以得到米色固体(D2, 54.0 g)。通过 ^{1}H-NMR 没有检测到顺式非对映体。固体在甲醇和异丙醇的混合物中加热至 50℃，加入木炭。过滤溶液，浓缩干燥以得到 43.9 g 的白色固体。这种物质在异丙醇(228 mL)中加热至 73℃，在 45 分钟内加入异丙醇/水 (27:73, 104 mL)的混合物。溶液冷却至 65℃，加入非对映体纯 D2 的晶种，使溶液缓慢冷却至室温。过滤收集固体，用异丙醇/水(75:25, 80 mL)洗，真空干燥以得到纯的(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (D2, 40.7 g, 来自 D1 的收率 44%)，为白色针状物，熔点 113.9℃。通过手性 HPLC 分析，非对映体纯度检测为 99.9%。

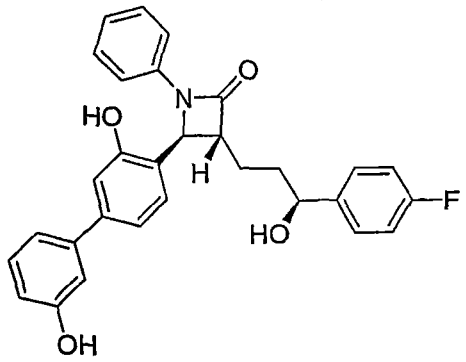
步骤 7. (3*R*,4*S*)-4-[3-(苯甲氧基)-3′-羟基联苯-4-基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (**F1**)



500 mL 的三颈圆底烧瓶中装入(3*R*,4*S*)-4-[2-(苯甲氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮(21.7 g, 38.7 mmol)和 3-羟基苯基硼酸(6.4 g, 46.4 mmol)，接着加入除气的 4:1 的甲苯-乙醇(97.5 mL, 0.4 M)。在室温下混合物使用机械搅拌器搅拌，同时氮气直接冒泡进入溶液 25 分钟以代替氧气。起始物质在 17 分钟之后完全溶解，向棕黄色溶液中加入除气的 2.0 M 碳酸钾水溶液(39.0 mL, 78.0 mmol)，接着加入固体四(三苯膦)钯(0) (2.23 g, 1.93 mmol)。氮气直接冒泡进入溶液另外的 10 分钟，以代替氧气。溶液转变为黄色，混合物加热至 90℃(在加热过程中反应保持黄色)。反应在 90℃下搅拌 5.5 小时，冷却至室温，倾入冰冷水(300 mL)中，用 1:1 的乙酸乙酯-庚烷(250 mL)萃取，用盐水(100 mL)洗。水层继续用 1:1 乙酸乙酯-庚烷 (250 mL)反复萃取。合并的有机层加入硅胶(2.25 g)和活性炭(2.25 g)，搅拌整夜。溶液通过 Celite®过滤，用 1:1 的乙酸乙酯-庚烷(200 mL)洗，浓缩以得到橙色的油(26.8 g)。油溶解于二氯甲烷(65

mL)中，加入硅胶(25 g)并转移至充满二氯甲烷的硅胶垫(125 g)。该垫首先用二氯甲烷(200 mL)、20%的乙酸乙酯-己烷(1000 mL)洗脱以除去杂质，再用 40%的乙酸乙酯-己烷(1500 mL)以洗脱想要的物质。溶剂真空浓缩以得到(3*R*,4*S*)-4-[3-(苯甲氧基)-3'-羟基联苯-4-基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (F1) (20.1 g, 收率 91%)，为浅棕黄色泡沫；R_f 0.31 (1:1 的乙酸乙酯-己烷)；HPLC 纯度 97.5 A%；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.26 (m, 9H), 7.23-7.15 (m, 5H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.95 (t, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.20 (d, *J*= 11.4Hz, 1H), 5.14 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*= 2.3Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.20 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H) ppm。

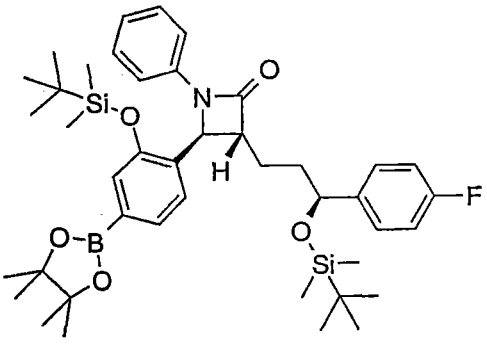
步骤 8. 制备(3*R*,4*S*)-4-(3,3'-二羟基联苯-4-基)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (DFPA)



400 mL 的加氢压烧瓶中装入(3*R*,4*S*)-4-[3-(苯甲氧基)-3'-羟基联苯-4-基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (20.1g, 35.0mmol)，为在氮气下除气的 200-标准酒精度的乙醇(73 mL)的溶液。加入固体的 10%碳载钯(9.84 g, 2.59 mmol)，接着加入除气的 200-标准酒精度的乙醇(20 mL)。烧瓶用橡胶隔膜密封，剧烈搅拌黑色溶液。然后通过长注射器针头，氢气直接冒泡进入溶液，具有通过大烧瓶的水冒出泡的排气装置。在室温下 4 小时冒泡之后，反应完成，溶液用氮气吹扫 20 分钟。混合物在氮保护气下通过 Celite®过滤，用除气的 200-标准酒精度的乙醇(50 mL)和甲醇(210 mL)洗，浓缩，通过快速色谱法(330 g 硅胶, 40%-70%的乙酸乙酯-己烷)纯化以得到(3*R*,4*S*)-4-(3,3'-二羟基联苯-4-基)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (DFPA) (12.7 g, 75%产率)；R_f 0.13 (1:1 的乙酸乙酯-己烷, 在 254 nm 下的 UV)；HPLC 纯度 98.1 A%；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.14 (m, 8H), 7.07-6.97 (m, 7H), 6.75 (ddd, *J*= 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.18 (dt, *J*= 5.7,

2.1 Hz, 1H), 2.05-1.89 (m, 4H) ppm。

制备(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-[2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮



在密封的试管中，(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮(0.42 g, 0.60 mmol)溶解于二噁烷(15 mL)。联硼酸频那醇酯(0.17 g, 0.66 mmol)、醋酸钾(0.18g, 1.83 mmol)和二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷加合物(14.6 mg, 0.018 mmol)加入，反应用氩除气，并加热至85℃持续24小时。混合物冷却至室温，用50 mL的1:1的乙酸乙酯-己烷稀释，用100 mL的0.1 N盐酸及2 x 100 mL的盐水洗涤。收集有机层，不完全浓缩至一半体积，通过10 g的硅胶过滤，用50 mL的乙酸乙酯洗涤，真空浓缩以得到(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-[2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.18 (m, 9H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.95 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 5.11 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.63 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J*= 7.4, 2.3 Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.31 (br s, 12H), 1.05 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.35 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)5 -0.20 (s, 3H) ppm。