

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680025452.9

[51] Int. Cl.

A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
C07C 251/16 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
C07D 263/26 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 16 日

[11] 公开号 CN 101222950A

[51] Int. Cl. (续)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 9/568 (2006.01)

[22] 申请日 2006.5.25

[21] 申请号 200680025452.9

[30] 优先权

[32] 2005.5.25 [33] US [31] 60/684,481

[86] 国际申请 PCT/US2006/020226 2006.5.25

[87] 国际公布 WO2006/127893 英 2006.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.11

[71] 申请人 迈克罗比亚公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 S·安东内利 T·C·巴登

P·李 E·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

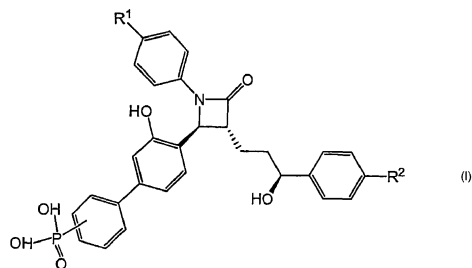
权利要求书 20 页 说明书 59 页

[54] 发明名称

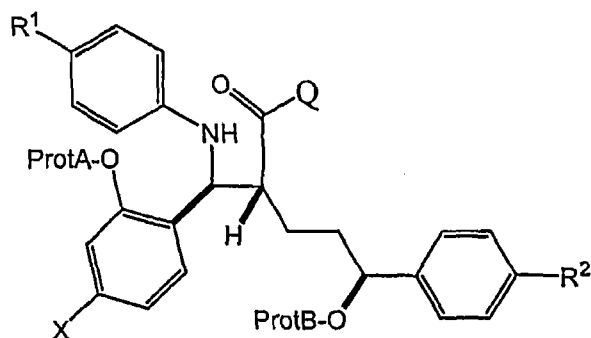
制备 4-(联苯基)氮杂环丁-2-酮膦酸的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备下式的 4-(联苯基)氮杂环丁-2-酮膦酸衍生物的方法。



1、制备以下结构的化合物的方法



其中：

R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

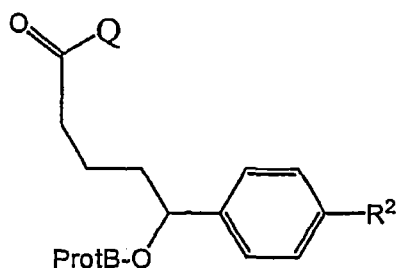
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

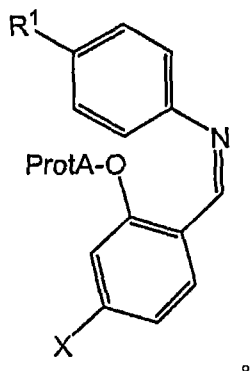
ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄型醇的保护基；且

Q 是手性辅助基团，其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基团的单一对映体，

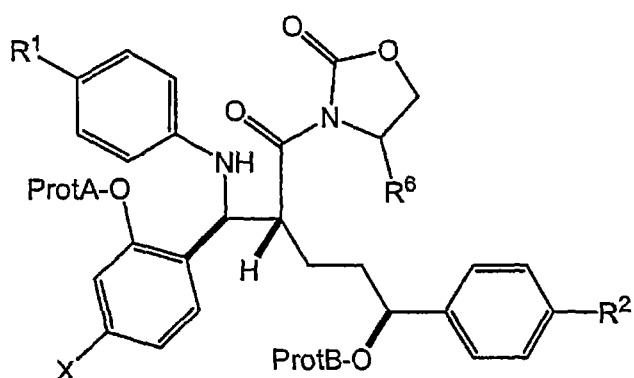
所述方法包括使下式的化合物



与下式的化合物反应



2、权利要求 1 所述的方法，其用于制备以下结构的化合物：



其中

R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

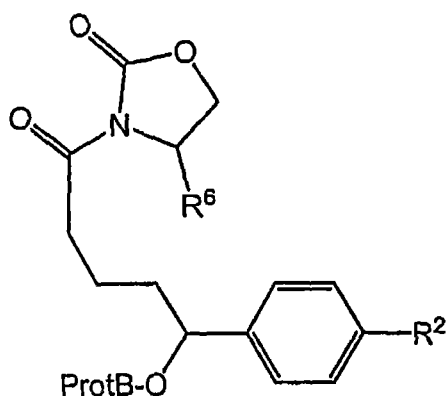
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

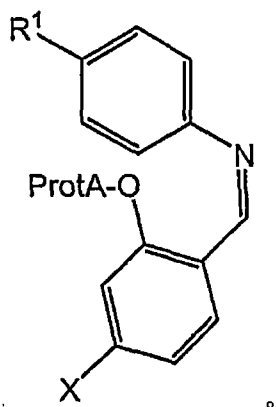
ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄型醇的保护基；且

R^6 是苯基或苄基；

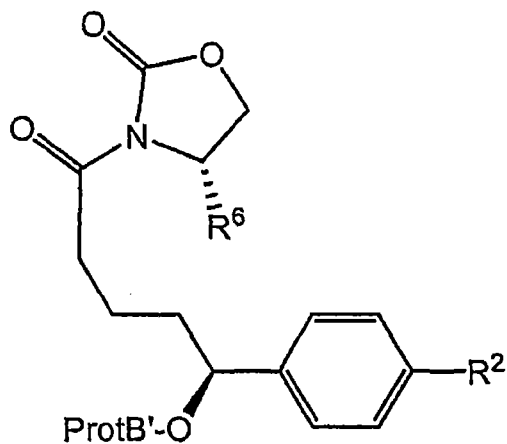
所述方法包括使下式的化合物



与下式的化合物反应

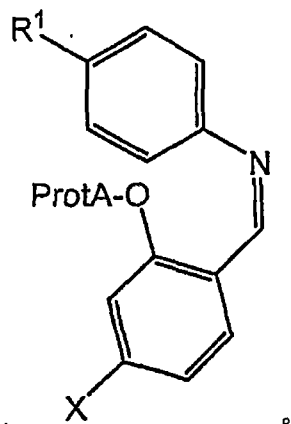


3、权利要求 2 所述的方法，其包括使下式的化合物



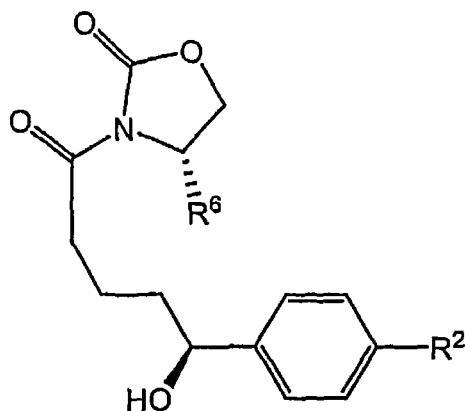
其中

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型醇的保护基，
与路易斯酸和下式的化合物反应



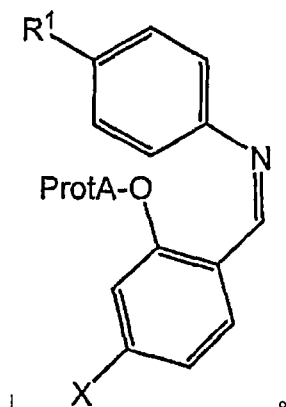
4、权利要求2所述的方法，其包括以下序列步骤

a. 在碱存在下，使下式的化合物与三烷基卤代硅烷反应，然后



b. 与路易斯酸反应，然后

c. 与下式的化合物反应



5、权利要求3或4所述的方法，其中

R^1 和 R^2 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。

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

7、权利要求6所述的方法，其中所述路易斯酸是四氯化钛。

8、权利要求4所述的方法，其中

R^1 是氢；

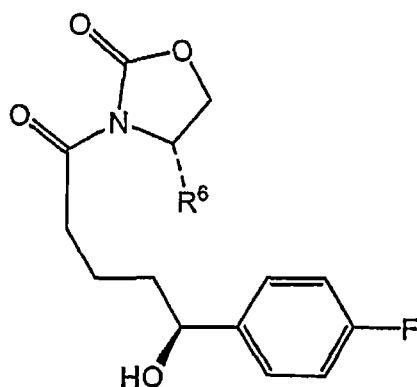
R^2 是氟;

X 是溴; 且

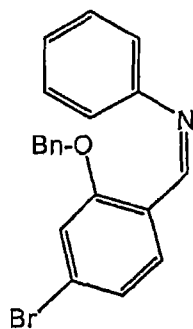
ProtA-O-是苄基醚。

9、权利要求 2 所述的方法, 其包括:

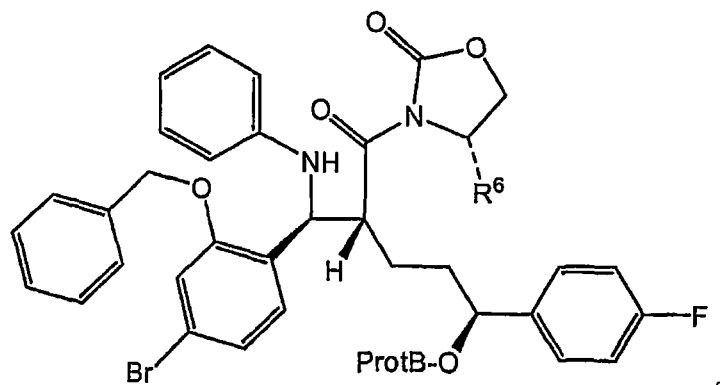
a、在叔胺存在下, 使下式的化合物与三甲基氯硅烷反应得到甲硅烷基受保护的苄醇; 和



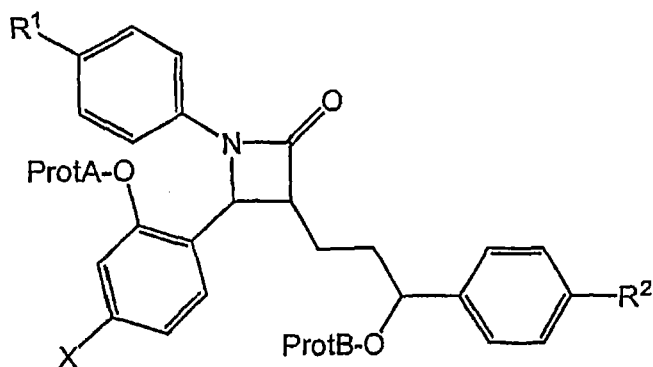
b、使所述甲硅烷基受保护的苄醇与四氯化钛及下式的亚胺反应,



以提供下式的化合物



10、制备以下结构化合物的方法：



其中

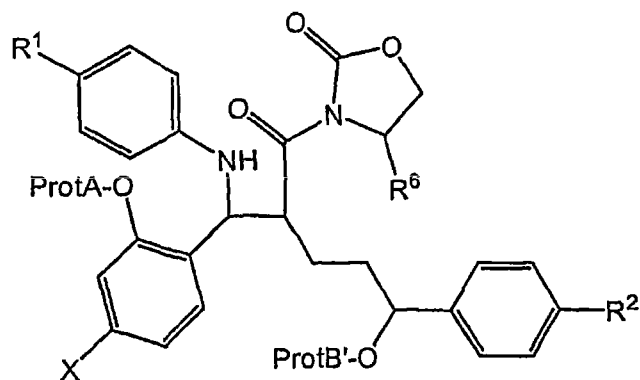
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

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

所述方法包括环化下式的化合物



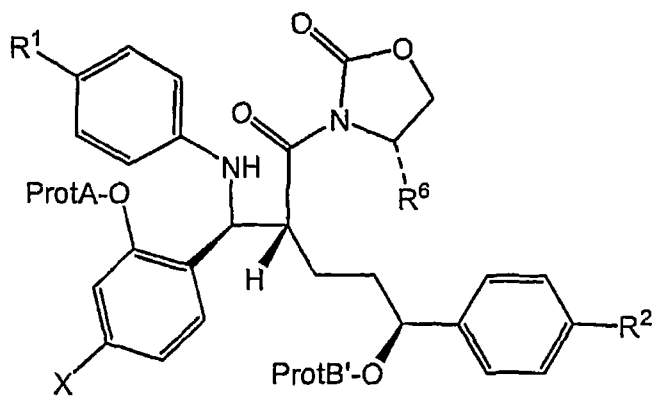
且当 ProtB-O 是 OH 时，断裂 ProtB'-O-，

其中

R^6 是苯基或苄基；且

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

11、权利要求 10 所述的方法，其包括使下式的化合物与 N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺及氟离子源反应



12、权利要求 11 所述的方法，其中所述氟离子源是四丁基氟化铵。

13、权利要求 12 所述的方法，其中

R^1 是氢；

R^2 是氟；

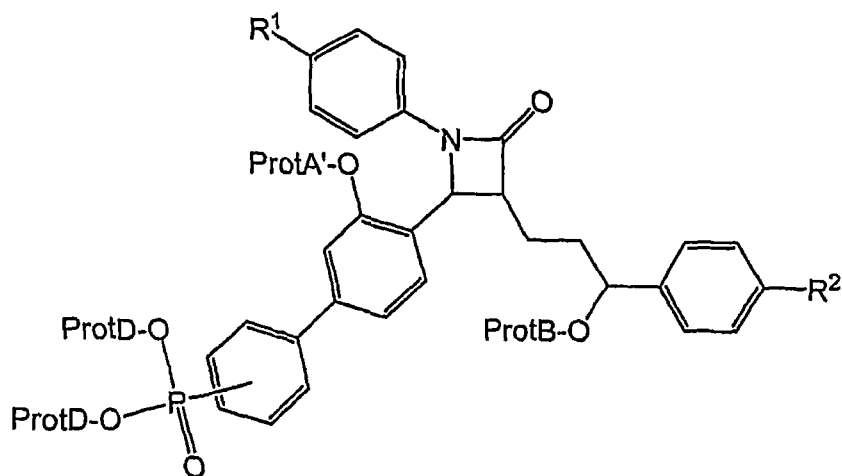
X 是溴；

ProtA 是苄基；且

ProtB'是甲硅烷基。

14、权利要求 13 所述的方法，其中 ProtB'选自叔丁基二甲基甲硅烷基和三甲基甲硅烷基。

15、制备下式的 4-(联苯基)氮杂环丁酮的方法



其中

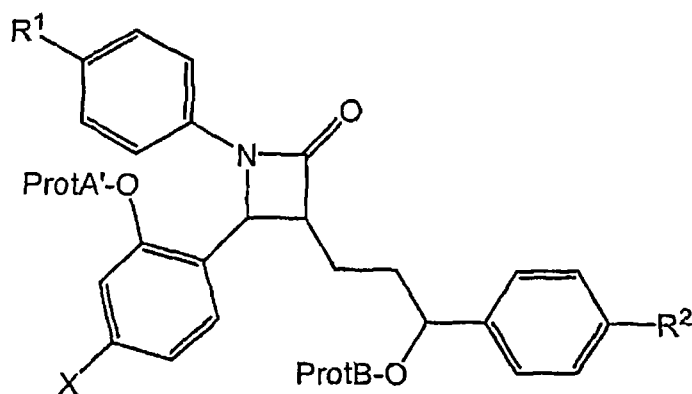
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

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

ProtD-O-是 HO-或选自烷基酯、苯基酯和苄基酯的磷酸的保护基；

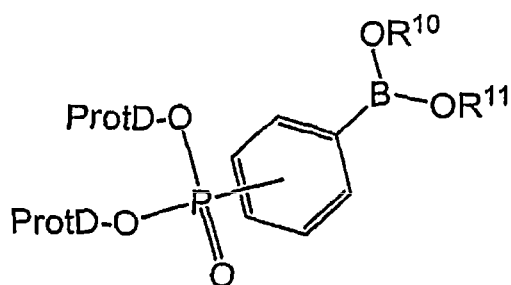
所述方法包括使下式的 4-苯基氮杂环丁-2-酮



其中

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；

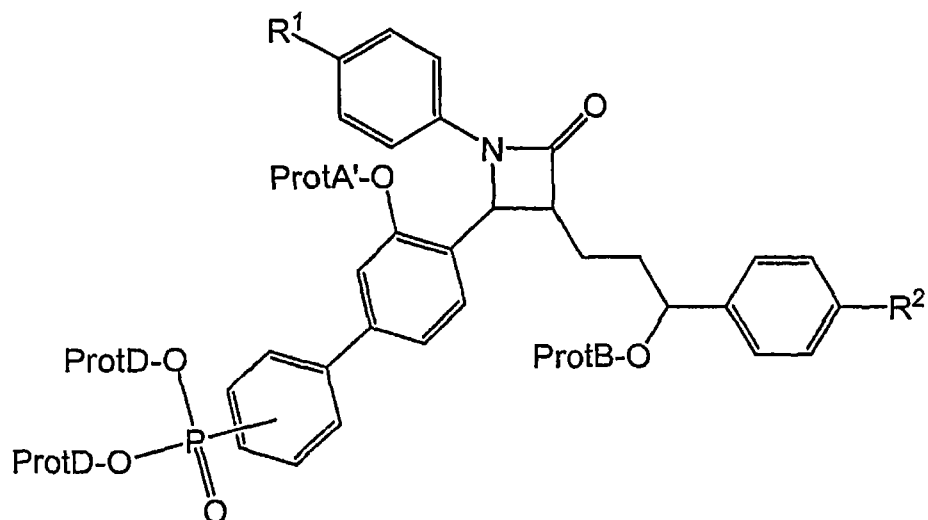
与下式的苯基组分反应；



其中

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

16、制备下式的 4-(联苯基)氮杂环丁酮的方法，



其中

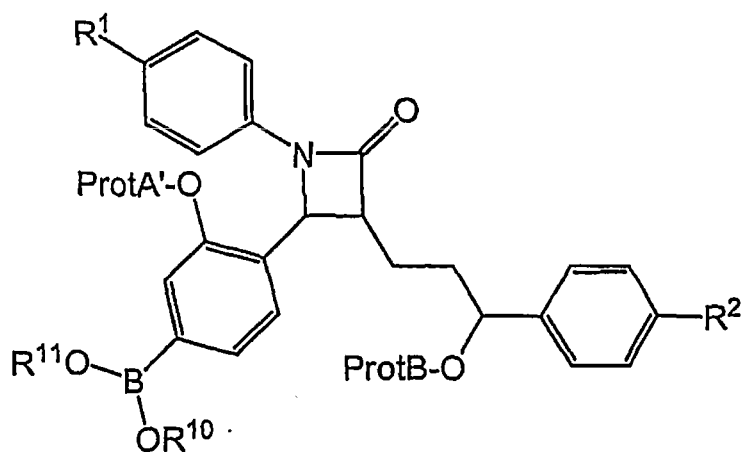
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

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

ProtD-O-是 HO-或选自烷基酯、苯基酯和苄基酯的磷酸的保护基；

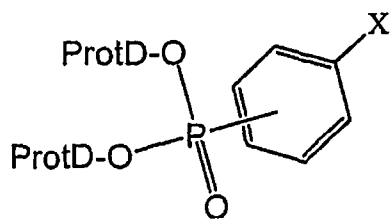
所述方法包括使下式的 4-苯基氮杂环丁-2-酮



其中

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

与下式的苯基组分反应

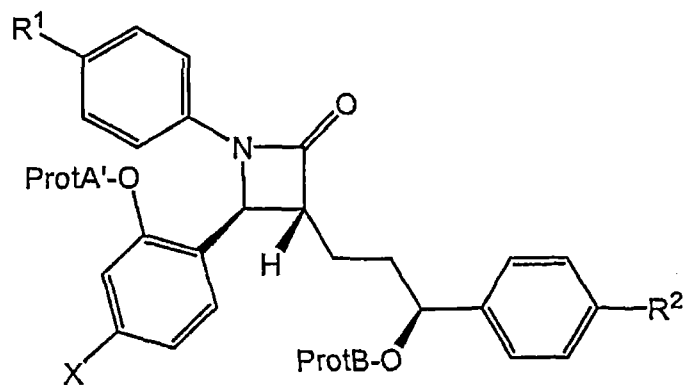


其中

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基。

17、权利要求 15 或 16 所述的方法，其中所述 4-苯基氮杂环丁-2-酮与苯基组分的反应是在膦、钯盐和碱存在下进行。

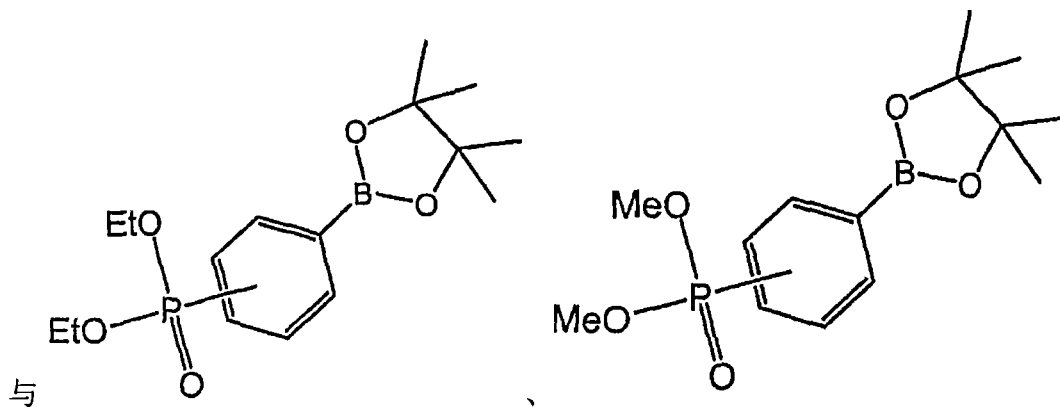
18、权利要求 15 所述的方法，包括在膦、钯盐和碱的存在下，使下式的 4-苯基氮杂环丁-2-酮

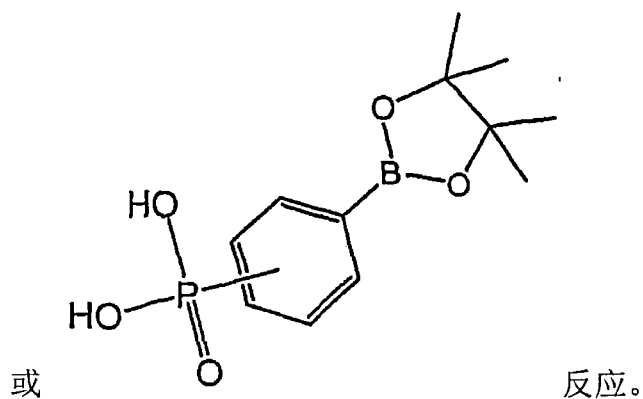


其中

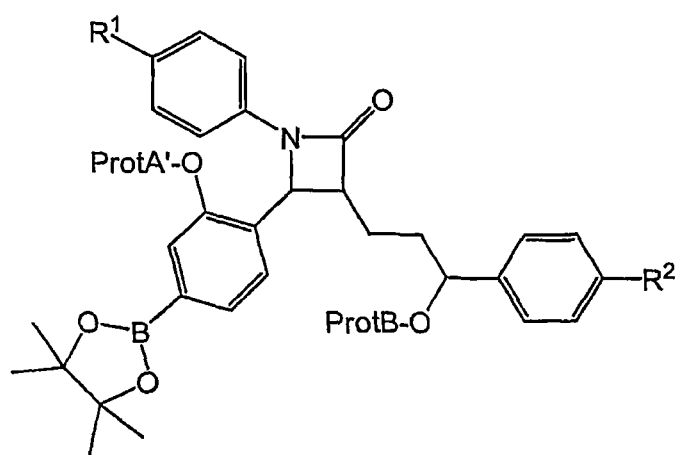
ProtA'-O-选自甲氧基甲基醚、叔丁基醚、甲硅烷基醚和苄基醚；且

ProtB-O-选自 HO-和甲硅烷基醚；





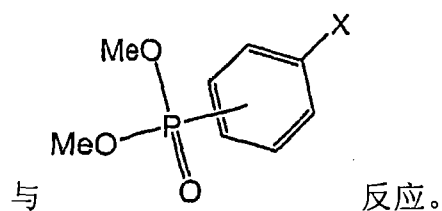
19、权利要求 16 所述的方法，包括在膦、钯盐和碱的存在下，使下式的 4-苯基氮杂环丁-2-酮



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

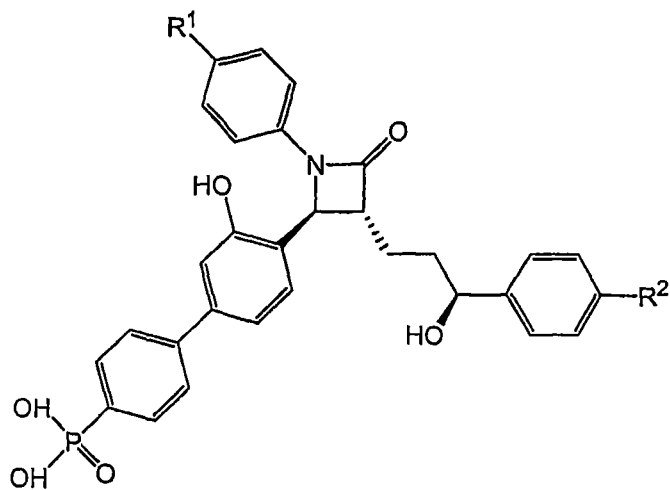
ProtB-O-选自 HO-和甲硅烷基醚；



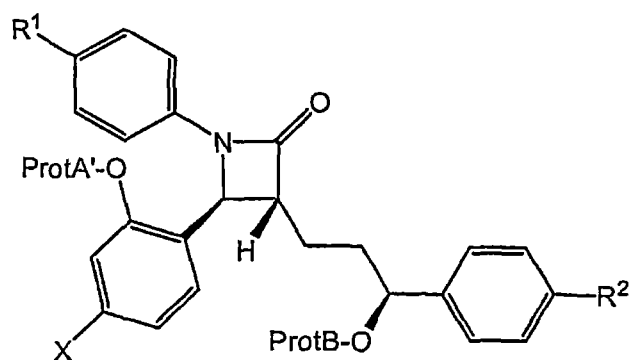
20、权利要求 17、18 或 19 所述的方法，其中所述膦和钯盐是双(三苯基膦)二氯化钯，所述碱是碱金属氢氧化物或碳酸盐的水溶液。

21、权利要求 15-20 之一所述的方法，其中 R¹ 是氢且 R² 是氟。

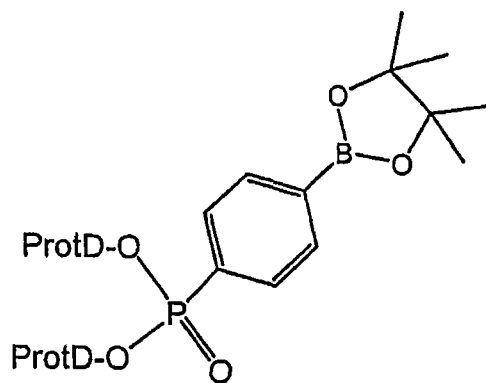
22、制备下式化合物的方法，



包括使下式的氮杂环丁酮



与下式的二氧杂硼杂环戊烷反应



并脱保护，

其中

R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

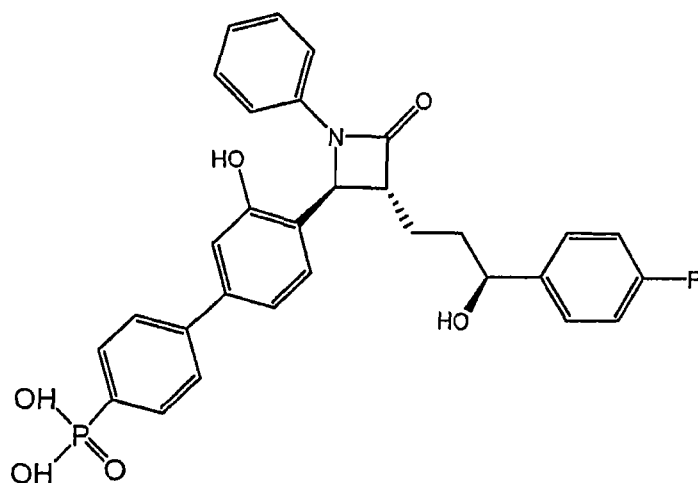
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

ProtA'-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

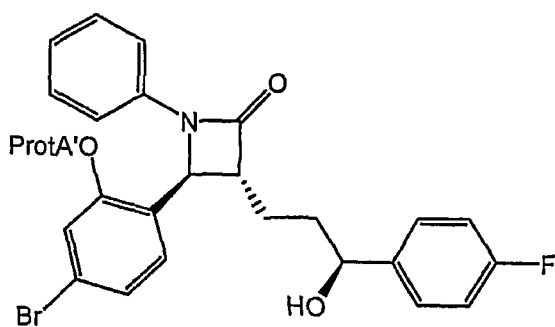
ProtB-O-是-OH 或甲硅烷基醚；且

ProtD-O-是-OH、-OCH₃ 或-OCH₂CH₃。

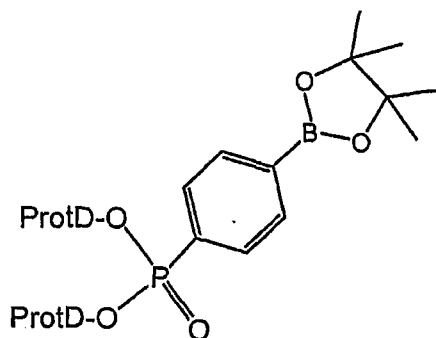
23、权利要求 22 所述的方法，其用于制备下式化合物，



所述方法包括使下式的其中 ProtA'是苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基的氮杂环丁酮



与下式的二氧杂硼杂环戊烷反应



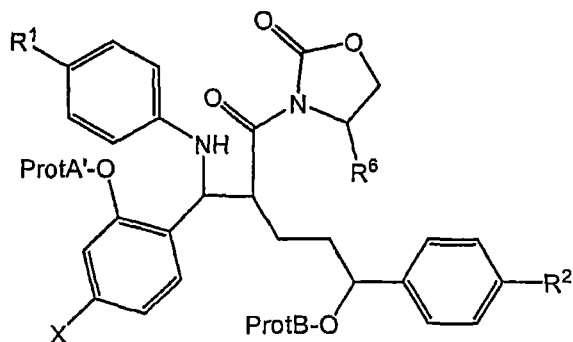
并脱保护。

24、权利要求 22 所述的方法，其中所述氮杂环丁酮是在膦、钯盐和碱金属碳酸盐存在下与所述的二氧杂硼杂环戊烷反应；

ProtA'是苄基且所述脱保护是通过采用氢气和碳载钯的氢解实现；且

ProtD 是 H。

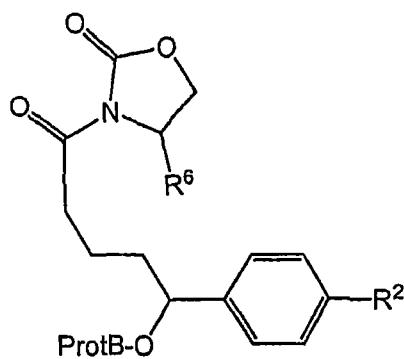
25、权利要求 22 所述的方法，其中所述氮杂环丁酮是通过环化下式的 β -氨基酰基噁唑啉酮获得



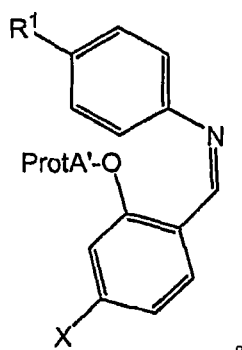
其中

R^6 是苯基或苄基。

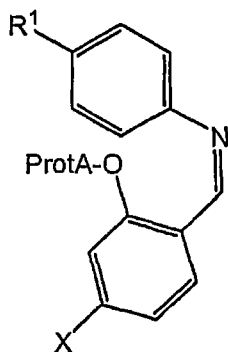
26、权利要求 25 所述的方法，其中所述 β -氨基酰基噁唑啉酮是通过使下式的化合物



与下式的化合物反应获得



27、制备下式的亚胺的方法



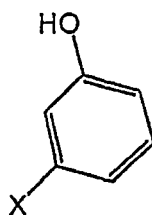
其中

R^1 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

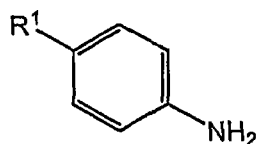
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基；且

ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲基硅烷基醚，

所述方法包括使下式的酚与甲醛源反应，



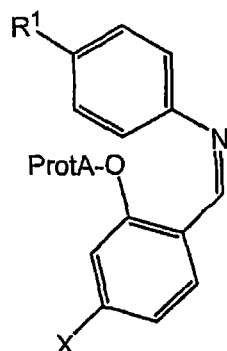
然后通过下式的苯胺反应形成希夫碱，



然后用 ProtA 保护。

28、权利要求 27 所述的方法，其中 ProtA 是苄基，X 是溴，且 R^1 是氢。

29、下式的化合物：



其中

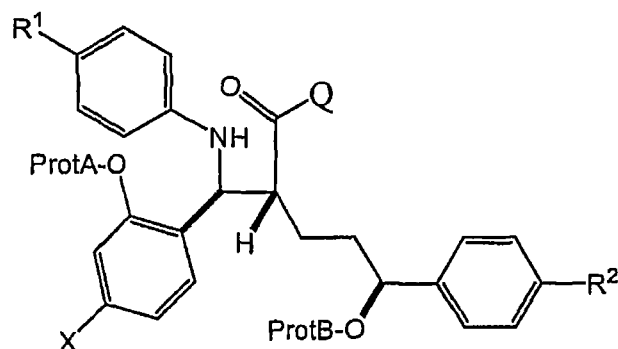
R^1 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

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-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚，条件是当 ProtA-是苄基， R^1 是 H 且 X 是 Br 时，所述化合物是固体且纯度大于 95%。

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

31、下式的化合物



其中

R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

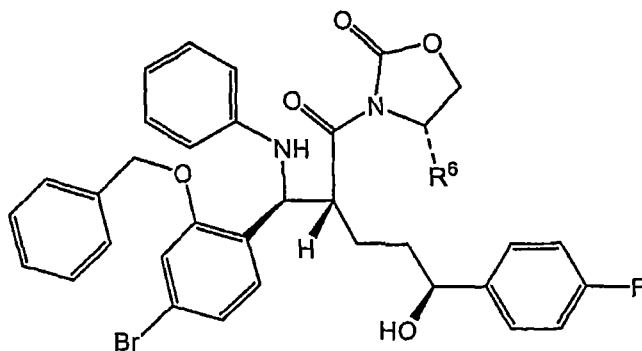
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

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

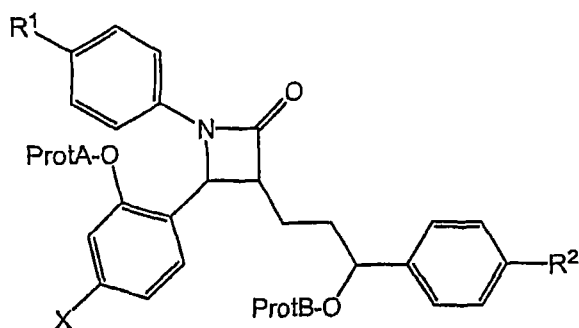
Q 是在氮上连接的手性辅助基团，所述手性辅助基团选自具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮基团的单一对映体。

32、权利要求 31 所述的化合物，



其中 R^6 是苯基或苄基。

33、下式的化合物



其中

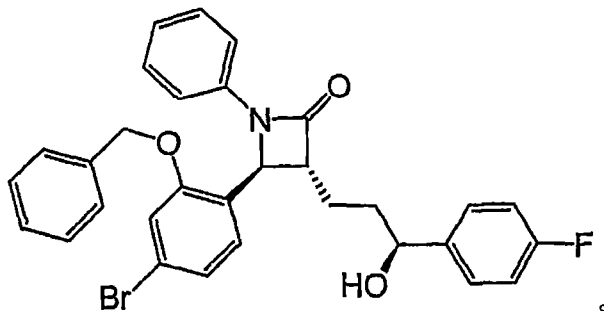
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基及三氟甲磺酰基；

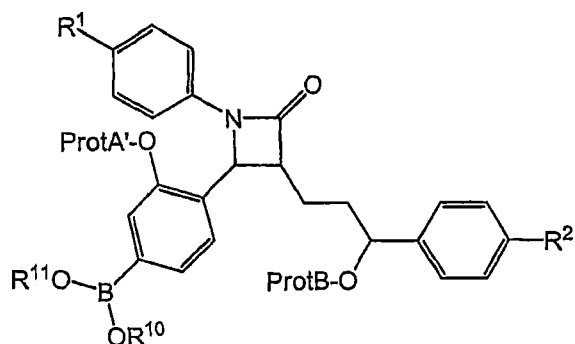
ProtA-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

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

34、权利要求 33 所述的化合物，其如下式所示：



35、下式的化合物



其中

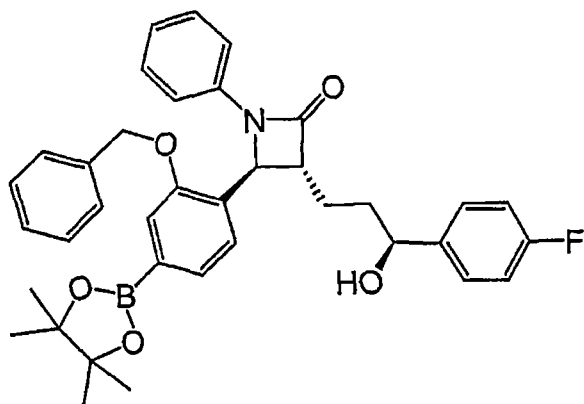
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA'-O-是酚的保护基，其选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚；

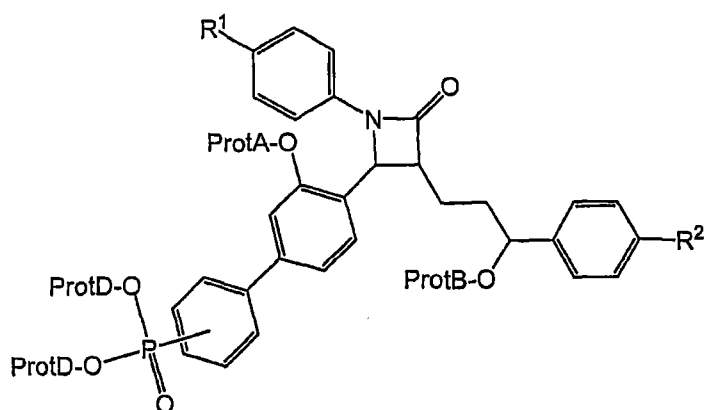
ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄型醇的保护基；且

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

36、权利要求 35 所述的化合物，其如下式所示：



37、下式的化合物



其中

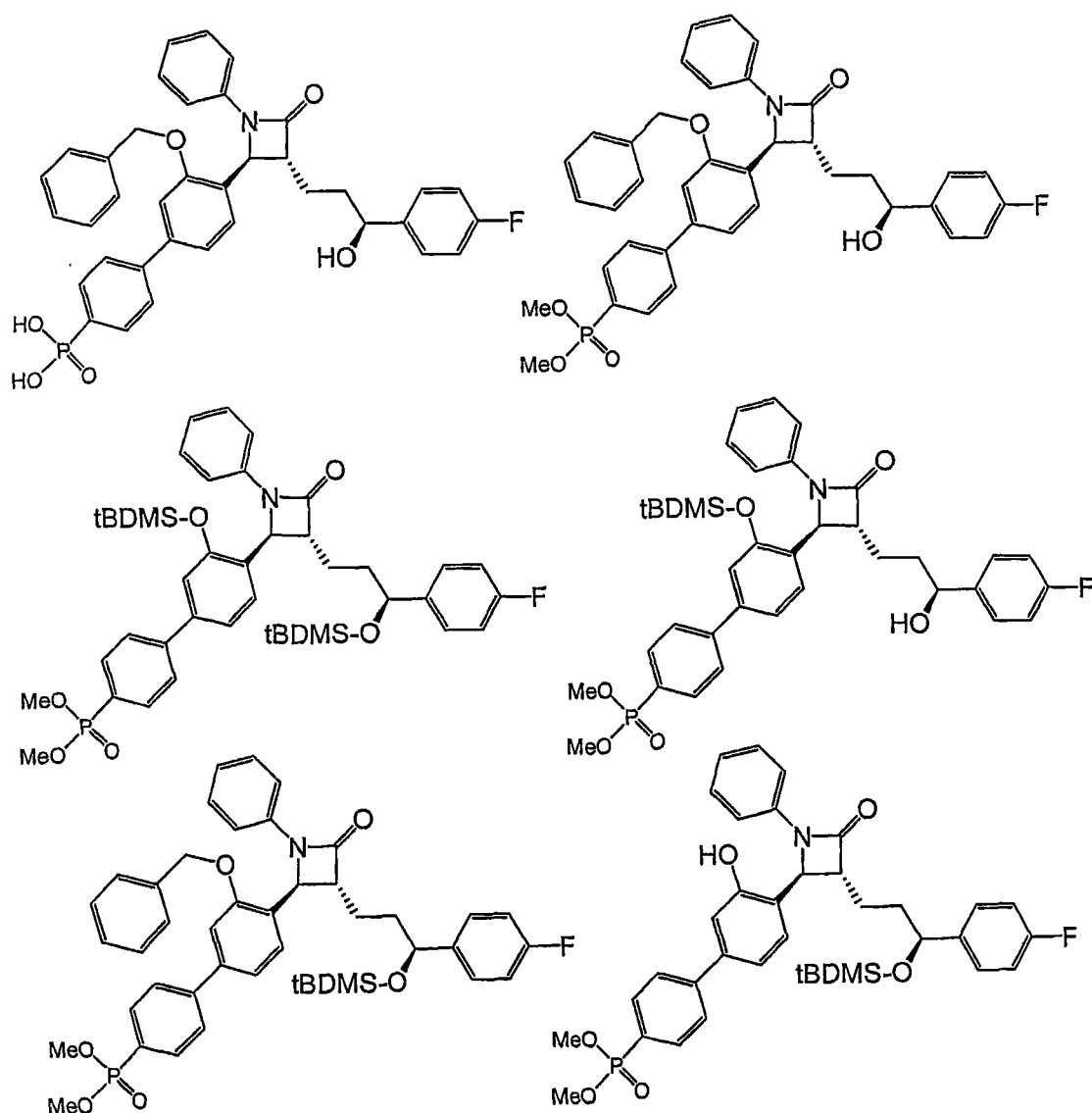
R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 和甲氧基；

ProtA-O-是酚的保护基, 其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚及甲硅烷基醚;

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

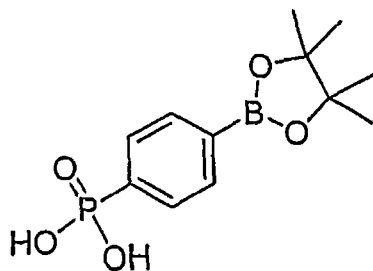
ProtD-O-是 HO-或选自烷基酯、苯基酯和苄基酯的磷酸的保护基。

38、权利要求 37 所述的化合物，其选自以下的化合物及其盐和溶剂合物



39. 权利要求 38 所述的(3'-(苄氧基)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸二环己基铵盐。

40、制备下式的[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸的方法，



所述方法包括：

(1) 在催化量的自由基引发剂存在下，使 4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯与三甲基膦反应，然后还原以得到[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二甲酯；

(2) 通过用溴代三甲基硅烷处理然后用水处理，水解[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二甲酯；及

(3) 分离[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸。

41、权利要求 40 所述的方法，其中所述自由基引发剂是 1,1'-偶氮基二环己腈，且所述还原通过用三丁基锡烷或三(三甲基甲硅烷基)硅烷处理来实现。

42、权利要求 34 的化合物，其为结晶固体，非对映体纯度大于 99%，在 113℃ 以上熔化。

43、权利要求 34 的化合物，特征在于所述化合物通过从异丙醇/水中结晶的方法获得。

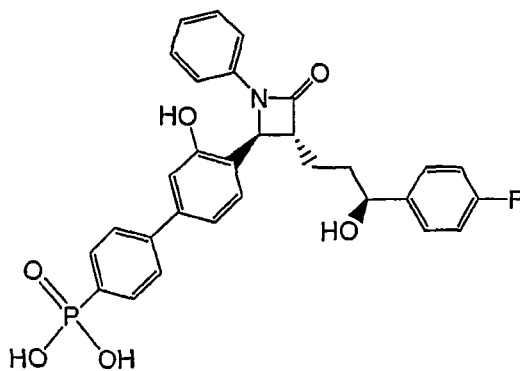
制备 4-(联苯基)氮杂环丁-2-酮膦酸的方法

技术领域

本发明涉及制备 4-(联苯基)氮杂环丁-2-酮膦酸衍生物的方法。

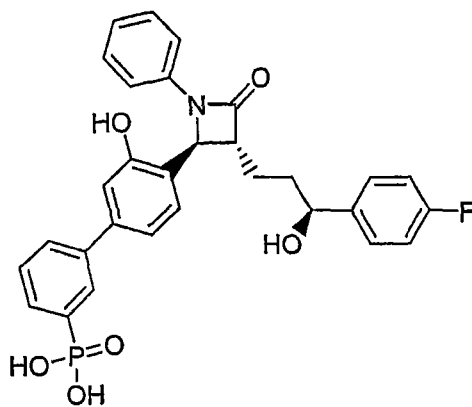
背景技术

已经显示(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)膦酸(4-BPA)



4-BPA

及其异构体, (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-3-基)膦酸(3-BPA)



3-BPA

为胆固醇吸收的抑制剂。(参见共同未决的美国申请 10/986,570, 其在此以全文引入作为参考。注意第 90-93 和 119 页上的实施例 60、61 和 127。)

4-BPA 及 3-BPA 是氮杂环丁酮胆固醇吸收抑制剂家族的成员。1,4-二苯基氮杂环丁-2-酮类及其治疗脂质代谢障碍的应用描述于美国专利 6,498,156 及 PCT 申请

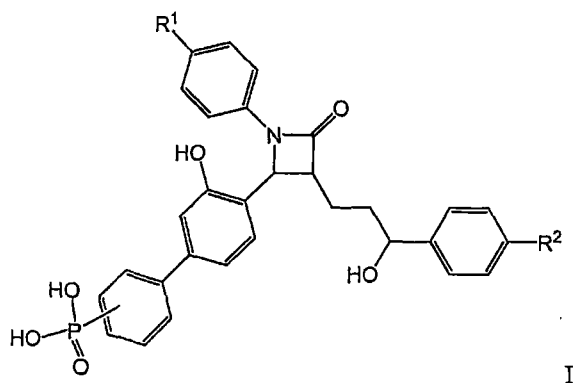
WO02/50027 中，其公开的内容在此引入作为参考。或许 1,4-二苯基氮杂环丁-2-酮降血胆固醇剂中最公知的成员是依泽替米贝，其作为 ZETIATM 销售。

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

本发明旨在提供制备 4-(联苯基)氮杂环丁-2-酮膦酸的方法。

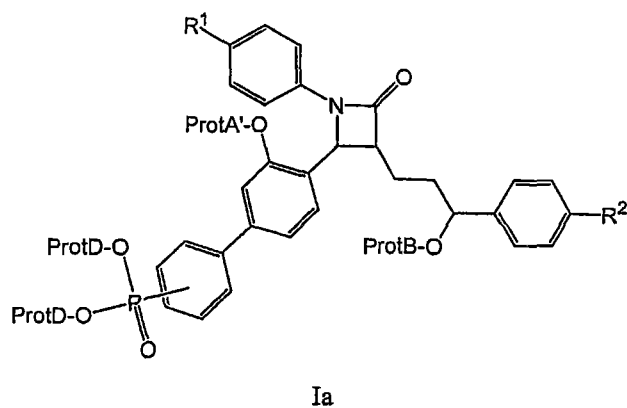
发明内容

本发明涉及制备式 I 化合物的方法:

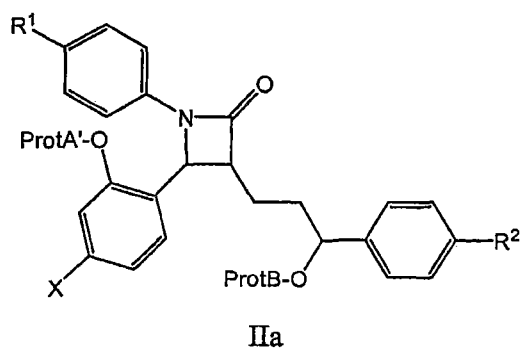


其中 R¹ 和 R² 独立地选自 H、卤素、-OH 和甲氧基。

在第一个方面，本发明涉及制备 Ia 的方法

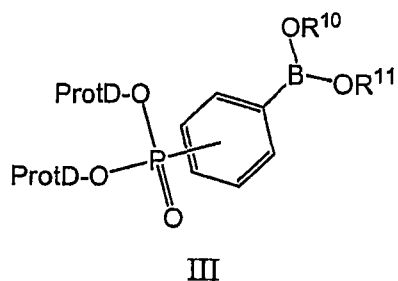


其中 ProtA'-O-是酚的保护基, 其选自氧基甲基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚; ProtB-O-是 HO-或选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯的苄型醇的保护基; 且 ProtD-O-是 HO-或选自烷基酯、苯基酯和苄基酯的磷酸的保护基。该方法包括使式 IIa 的化合物

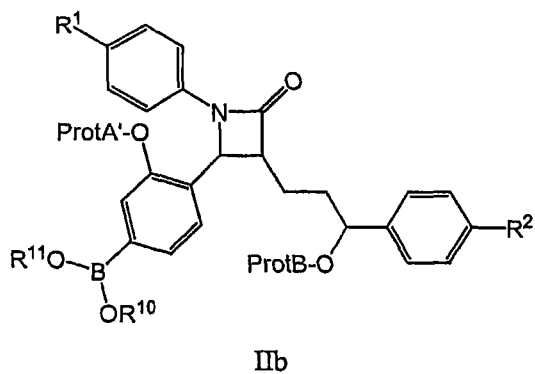


其中

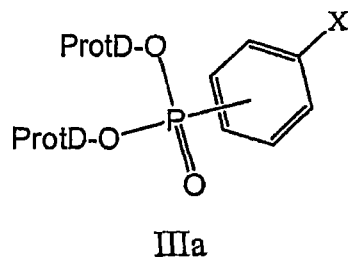
X 选自碘、溴、氯、甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基，
与式 III 的化合物反应，



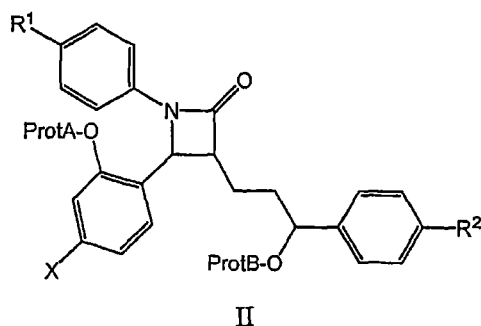
其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。
相反地，可以将式 IIb 的化合物



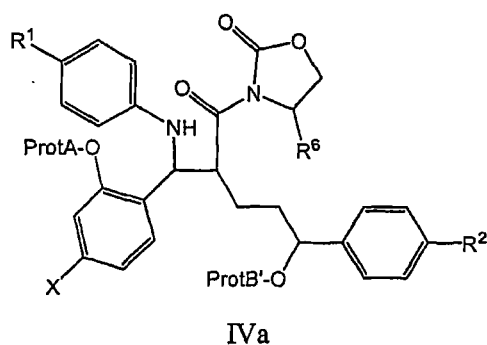
与式 IIIa 的化合物反应



在第二个方面，本发明涉及制备结构 II 化合物的方法，

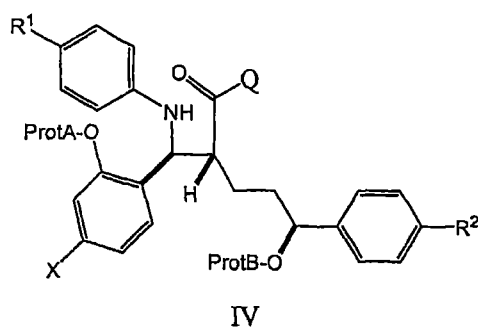


其中 ProtA-O-是酚的保护基,其选自氧基甲基醚、烯丙基醚、叔烷基醚、苄基醚和甲硅烷基醚。此方法包括环化式 IVa 的化合物

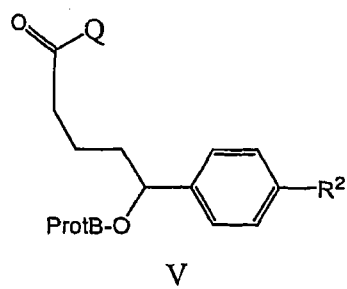


其中 R⁶ 是苯基或苄基,且 ProtB'-O-是苄型醇(benzylic alcohol)的保护基,其选自氧基甲基醚、四氢吡喃基醚或四氢呋喃基醚、甲氧基环己基醚、甲氧基苄基醚、甲硅烷基醚和酯。

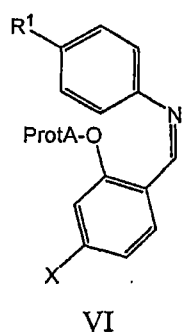
1. 在第三个方法方面,本发明涉及制备结构 IV 化合物的方法,



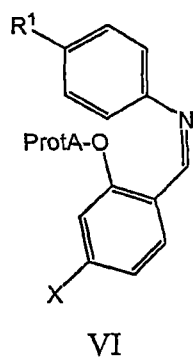
其中 Q 是手性辅助基团。所述手性辅助基团是选自三苯基乙二醇及具有至少一个手性中心的环状和支链的含氮基团的单一对映体。所述方法包括使式 V 的化合物



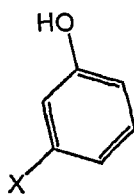
与式 VI 的化合物反应



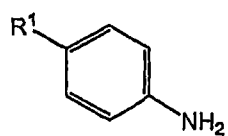
在第四个方法方面，本发明涉及制备式 VI 的亚胺的方法



此方法包括(1)使下式的酚与甲醛源反应，

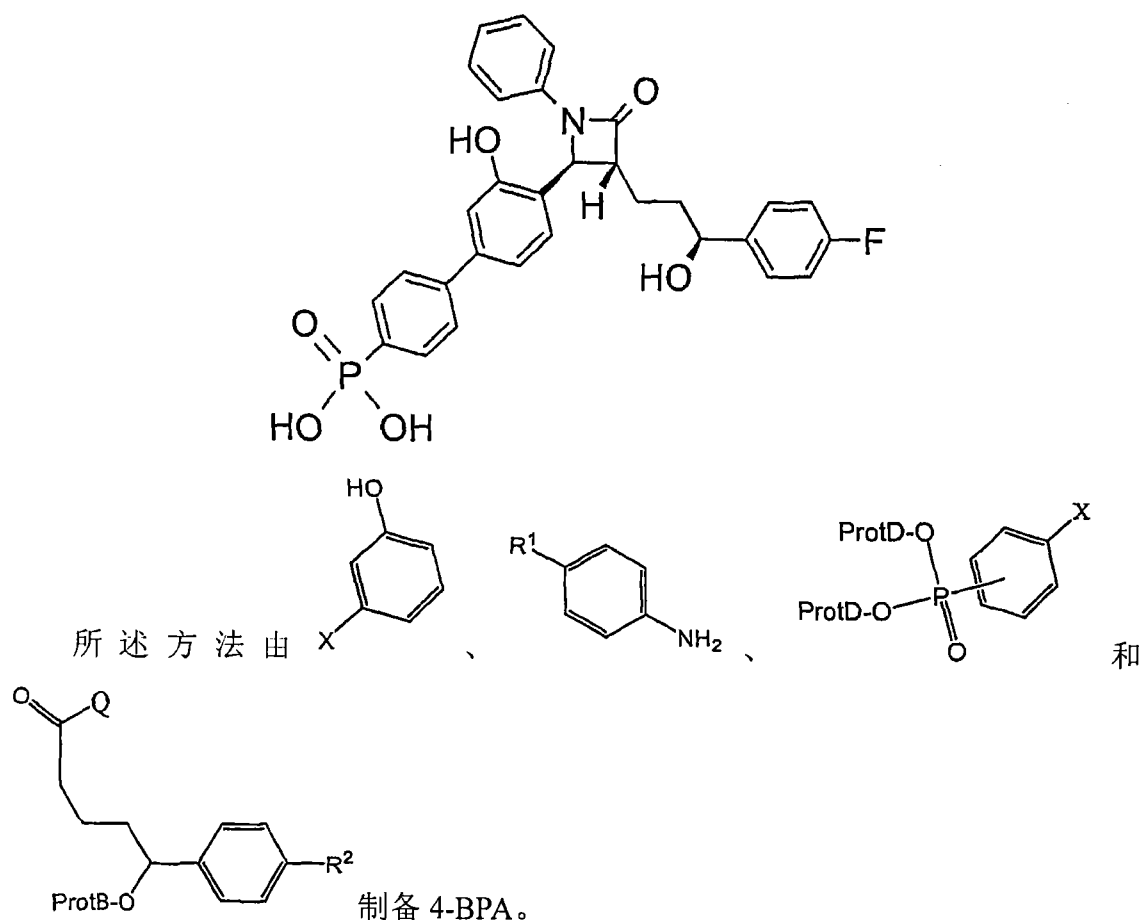


(2)通过与下式的苯胺反应形成希夫碱，接着



(3)用 ProtA 保护。

组合地，本发明的方法提供了制备下式的 4-BPA 和相关的联苯膦酸的完整方法，



在产品方面，本发明涉及可用作所述方法中的中间体的化合物。

具体实施方式

遍及此申请，引用了多个参考文献。这些出版物各自公开的内容如同记载于此一样，在此以全文引入作为参考。

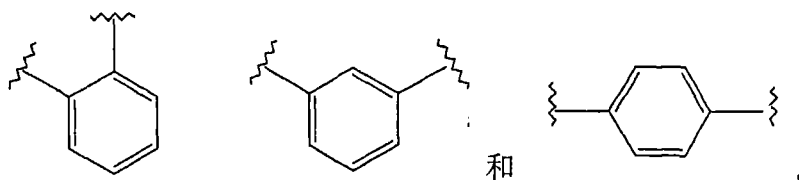
定义

在此说明书中，术语和取代基在引入时进行了定义，并在全文中保持其定义。

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，该术语是指 20 或更少碳原子的烷基。低级烷基是指 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。优选的烷基和亚烷基是 C₂₀ 或以下(例如，C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀)的烷基和亚烷基。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(adamantyl)等。

C₁-C₂₀ 烃(例如, C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀)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、樟脑基和萘基乙基。术语“亚苯基”是指下式的邻位、间位或对位残基:



烷氧基(alkoxy 或 alkoxyl)是指通过氧与母体结构连接的 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的直链、支链、环状构型及其组合的基团。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残基。实例包括甲氧基丙氧基、3,6,9-三氧杂癸基等。术语氧杂烷基意指如本领域中所理解的[参见 Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, American Chemical Society 出版, ¶196,但是没有¶127(a)的限制],即其指的是在其中氧通过单键与其邻近的原子相结合(形成醚键)的化合物。相似地,硫杂烷基和氮杂烷基分别是指其中一个或多个碳已经被硫或氮置换的烷基残基。实例包括乙基氨基乙基和甲硫基丙基。

酰基是指通过羰基官能团连接于母体结构的 1、2、3、4、5、6、7 和 8 个碳原子的直链、支链、环状构型的饱和、不饱和及芳香及其组合的基团。只要连接母体的点仍然在羰基上,酰基残基中的一个或多个碳可以被氮、氧或硫置换。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。低级酰基是指含有 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。两者指的都是单环的 5-或 6-元芳香或杂芳香环,双环的 9-或 10-元芳香或杂芳香环及三环的 13-或 14-元芳香或杂芳香环。芳香的 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14-元碳环包括,例如苯、萘、茚满(indane)、1,2,3,4-四氢化萘和芴,5、6、7、8、9 和 10-元芳香杂环包括,例如咪唑、吡啶、吡咯、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。

芳烷基是指连接于芳环的烷基残基。实例是苄基、苯乙基等。

取代的烷基、芳基、环烷基、杂环基等是指各个残基上多至 3 个 H 原子被卤素、卤代烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、烷氧羰基(carboalkoxy,也称作烷氧基羰基)、carboxamido(也称作烷氨基羰基)、氰基、羰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基(alkyltio)、亚砷、砷、酰氨基、脒基、苯基、苄基、杂芳基、苯氧基、苄氧基或杂芳基氧基置换的烷基、芳基、环烷基或杂环基。

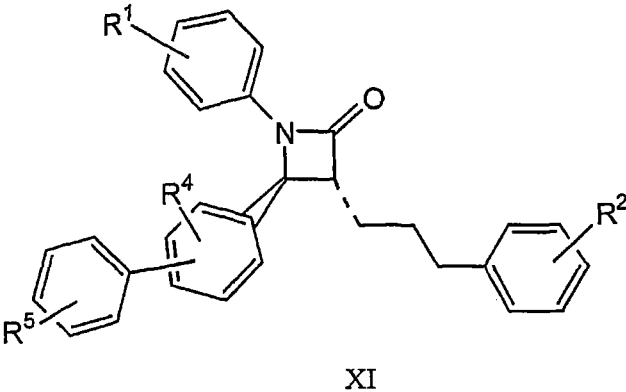
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

关于“保护”、“脱保护”和“(受)保护的”官能团的术语出现在本申请通篇中。这种术语是本领域技术人员公知的,并在包括用一系列的试剂序列处理的方法的上下文中使用。在该上下文中,保护基是指在工序中用于掩蔽官能团的基团,否则所述官能团将在其中发生此工序中不希望发生的反应。保护基防止在该步的反应,但可以随后被除去以暴露原官能团。除去或“脱保护”发生在所述官能团可能干扰的一步或多步反应完成之后。因此,当试剂的顺序是特定时,如在本发明的方法中,本领域普通技术人员可以容易地预见将适于作为“保护基”的那些基团。适于该目的的基团在化学领域的标准教科书中论述[参见,例如 T. W. Greene 和 P.G.M. Wuts 的 Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版; John Wiley & Sons, New York (1991)]。如本领域技术人员所理解的,术语“异丙醇”、“异丙基醇”及“2-丙醇”是等同的,并由 CAS 登记号: 67-63-0 代表。

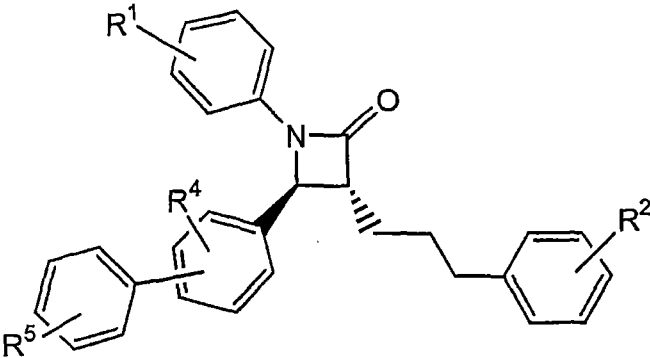
缩略语 Me、Et、Ph、Tf、Ts 和 Ms 分别代表甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、甲苯磺酰基和甲磺酰基。有机化学家(即,本领域普通技术人员)所用的缩写的综合列表出现在 Journal of Organic Chemistry 各卷的第一期中。该列表,通常以标题为“标准缩略语列表”的表格出现,在此引入作为参考。如本领域技术人员所理解的,术语“异丙醇”、“异丙基醇”及“2-丙醇”是等同的并由 CAS 登记号: 67-63-0 代表。

本文所用的外消旋、ambiscalemic 和 scalemic 或对映体纯化合物的图示是取自 Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985); 实心和不连续的楔形是用于表示手性成分的绝对构型;波浪线和单个细线表示其所代表的键不会产生任何的立体化学含义;实心的和不连续的粗线是几何学上的描述符,表示所示的相对构型而并非代表外消旋特征;楔形轮廓线(wedge outlines)和点线或虚线表示不确定绝对构型的对映体纯的化合物。

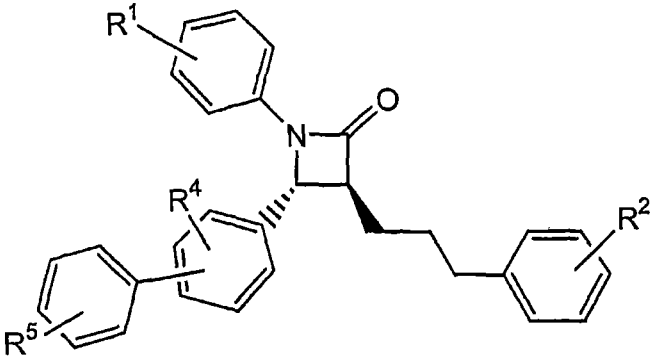
因此,式 XI 意指包括该对纯对映体两者:



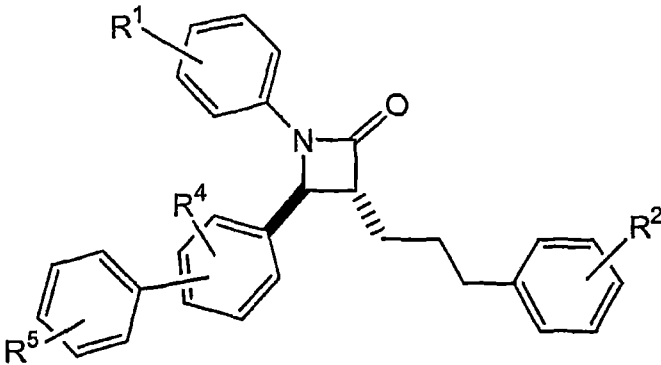
是指纯 3R,4S:



或纯 3S,4R:



然而



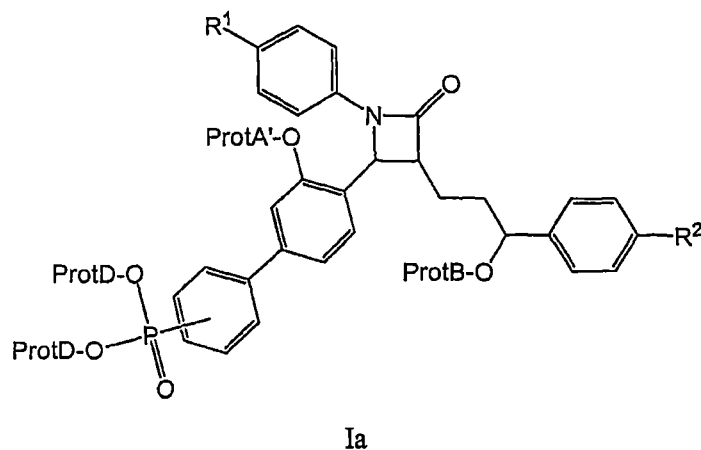
是指 R,S 和 S,R 的外消旋混合物, 即在 β 内酰胺环上具有反式相对构型。

术语“对映体过量”是本领域中公知的, 在将 ab 拆分为 a + b 的情况下定义为

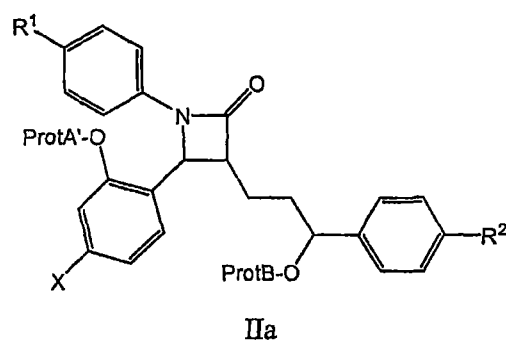
$$ee_a = \left(\frac{a \text{ 的浓度} - b \text{ 的浓度}}{a \text{ 的浓度} + b \text{ 的浓度}} \right) \times 100$$

术语“对映体过量”与较早的术语“光学纯度”相关, 两者都是相同现象的度量。ee 的值将是 0-100 的数, 0 是外消旋的而 100 是纯的、单一的对映体。过去可能称为 98% 光学纯的化合物现在被更加精确地描述为 96% ee; 换言之, 90% ee 反映了在所讨论的物质中存在 95% 的一种对映体及 5% 的另一种对映体。

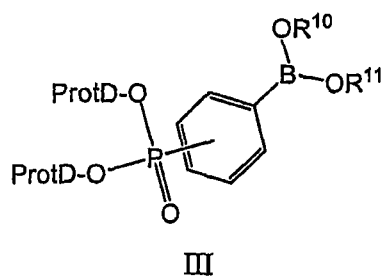
式 Ia 的 4-BPA-相关化合物



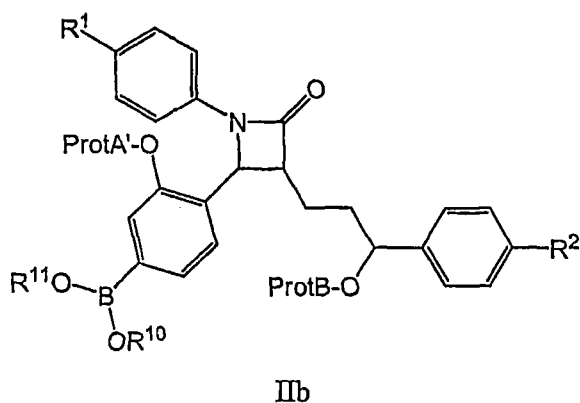
是通过使式 IIa 的化合物



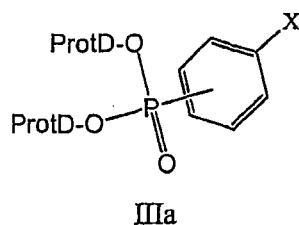
与式 III 的化合物的反应制备



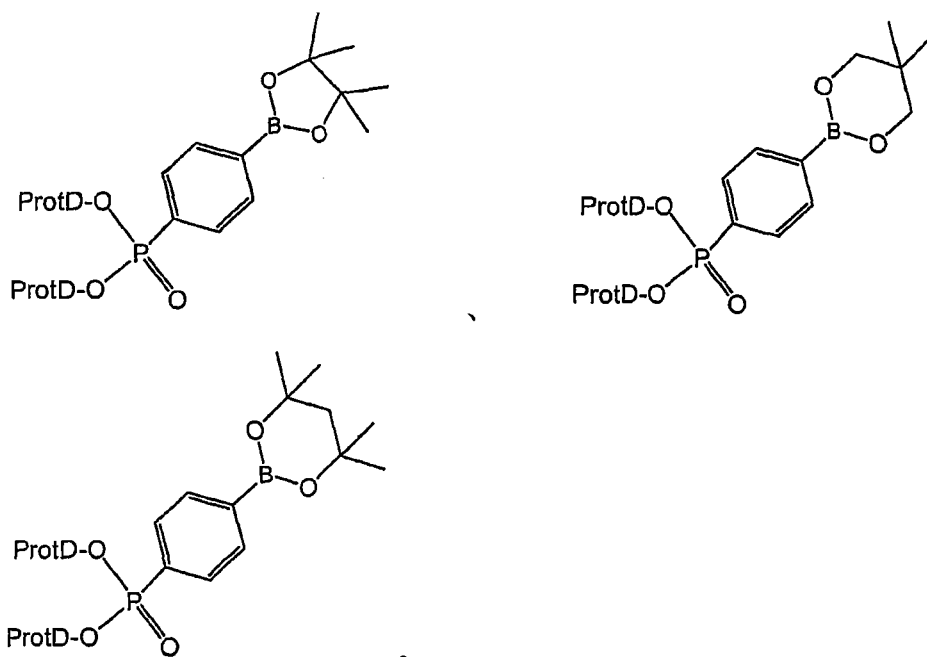
其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-6 元环。选择性地, 可以使式 IIb 的化合物



与式 IIIa 的化合物反应



在这些方法和化合物中, R^1 和 R^2 选自 H、卤素、-OH 及甲氧基。 R^{10} 和 R^{11} 一起可形成 5-6 元环, 例如:



在某些实施方案中, R^1 是氢, R^2 是氟, R^{10} 和 R^{11} 一起形成二氧杂硼杂环戊烷 (dioxaborole)。制备 4-BPA 的方法是这样的实施方案的实例。

ProtA-O-是酚的保护基, ProtA-O-表示保护基连同其连接的酚的氧。其选自

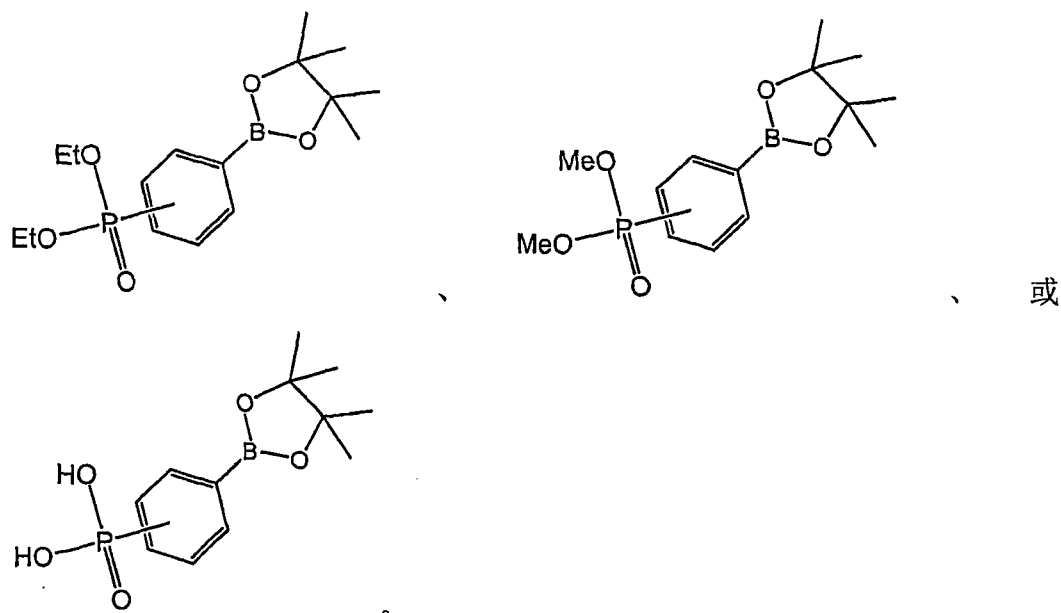
Greene and Wuts, 第3章中不需要用强酸或碱除去和保护基。这种基团的实例包括氧基甲基醚类[例如, MOM 和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)]、烯丙基醚类[例如, 烯丙基醚和 2-甲基烯丙基醚]、叔烷基醚类[例如, 叔丁基醚]、苄基醚类[例如, 苄基醚及各种在苯环上具有取代基的苄基醚衍生物]及甲硅烷基醚类[例如, 三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基及叔丁基二苯基甲硅烷基]。

ProtB-O-是氢或苄型醇的保护基; ProtB-O-表示氢或保护基连同其连接的苄型醇的氧。对于很多反应, 包括一些以下说明的反应而言, 保护羟基是不必要的, 在这些情况下, ProtB-O-是 HO-。当需要保护基时, 其选自 Greene and Wuts, 第1章第17-86页中的其除去不需要强酸或强碱的保护基。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]。

ProtD-是氢或磷酸的保护基; ProtD-O-表示氢或保护基连同其连接的磷酸的氧。保护基可以选自本领域熟知的任意保护基。实例包括烷基酯、苯基酯和苄基酯。

X 选自碘、溴、氯、甲磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基。

在某些实施方案中, ProtA-O-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; III 是

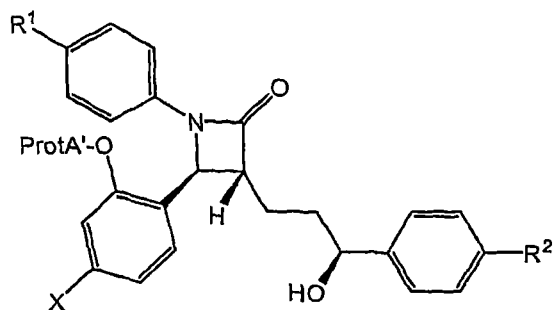


反应在磷、钡盐和碱例如双(三苯基磷)二氯化钡及碱金属氢氧化物或碳酸盐的水溶液的存在下发生。在一个实施方案中, R^1 是氢, R^2 是氟, X 是溴, ProtA-O-是苄基醚, ProtB-O-是 HO-。

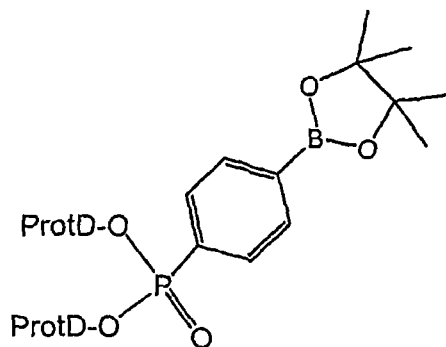
在合成式 I 的化合物之后, 在适合条件下断裂保护基以生成具有游离酚、游离醇和/或游离磷酸的相应化合物。当保护基是例如苄基时, 可采用氢解来脱保护;

当保护基是例如叔丁基二甲基甲硅烷基时,可采用四丁基氟化铵来脱保护;当在磷上的保护基是例如甲基酯时,可以采用三烷基甲硅烷基卤化物处理来脱保护。

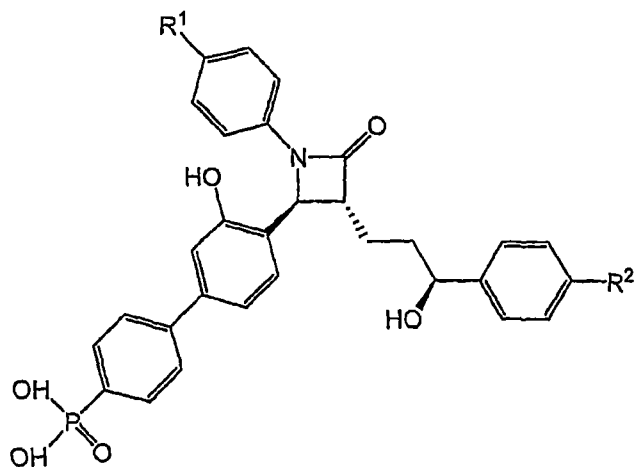
因此,例如可以通过使下式的氮杂环丁酮



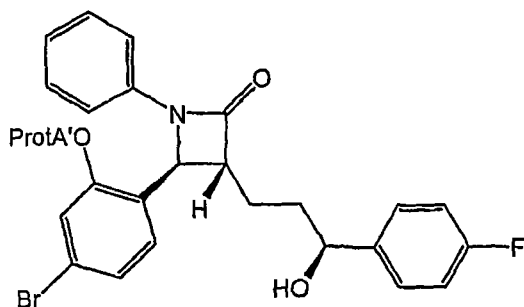
与下式的二氧杂硼杂环戊烷反应,



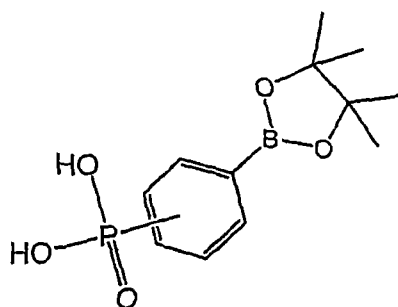
并脱保护来制备



在此实施例中, ProtD-O-是-OH 或甲氧基。在具体实施方案中,可以使下式的氮杂环丁酮

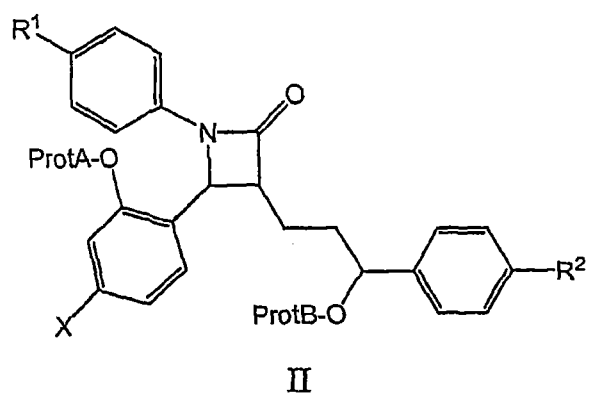


其中 ProtA'是苄基或 TBDMS;
与下式的二氧杂硼杂环戊烷反应并脱保护。

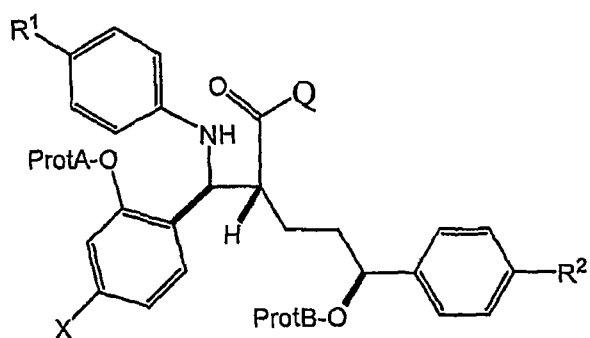


当 ProtA'为苄基时，脱保护通过催化氢解完成。当 ProtA'为 TBDMS 时，脱保护通过用氟化物处理完成。

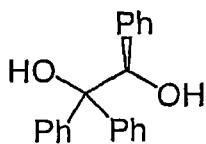
结构 II 的化合物



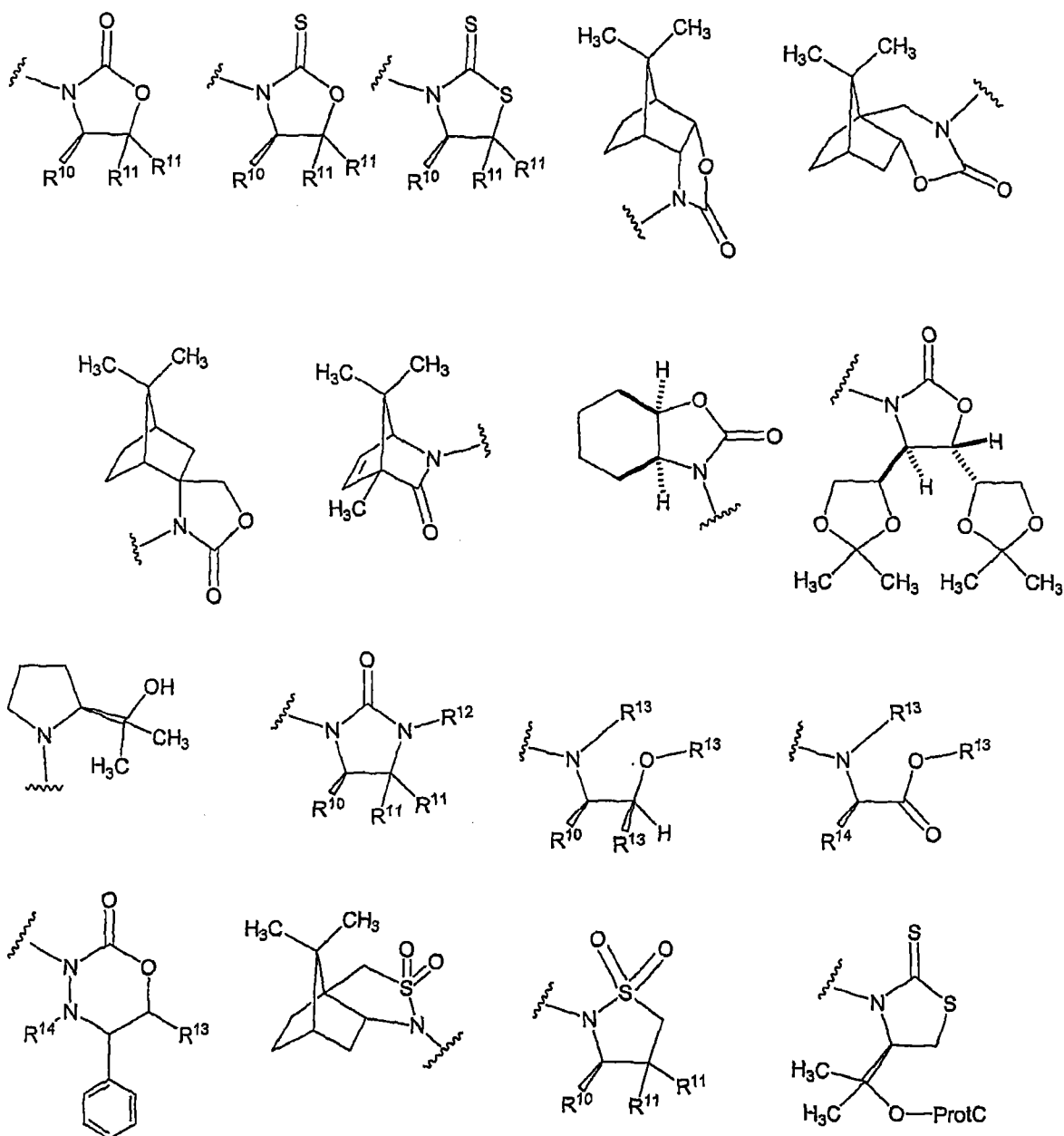
可以通过环化式 IV 的化合物来合成



其中, Q 是连接在氮上的手性辅助基团。所述手性辅助基团可以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一对映体。在一个实施方案中, 所述手性辅助基团可以选自连接在氮上的环状和支链的含氮基团的单一对映体。手性辅助基团的实例包括三苯基乙二醇:

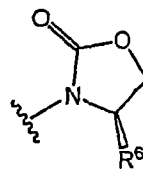


[参见 Braun 和 Galle, *Synthesis* 1996, 819-820], 及手性氮杂环类:

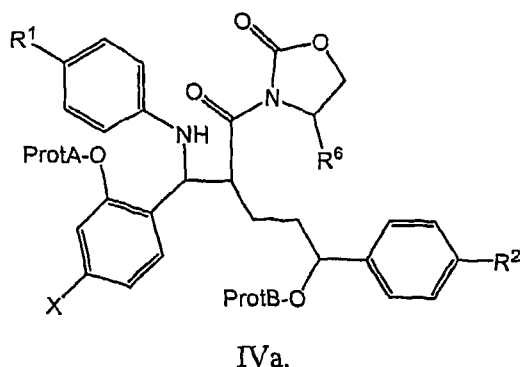


在这些化合物中, R^{10} 是苯基、苄基、异丙基、异丁基或叔丁基; R^{11} 是氢、甲

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]；波浪线表示辅助基团连接于母体的羰基的键。在一个实施方案 IVa 中，所述手性辅助基团是

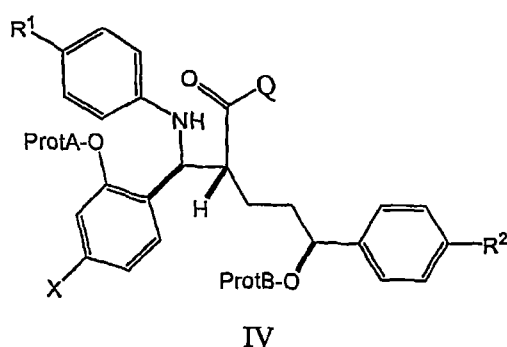


苯基或苄基；

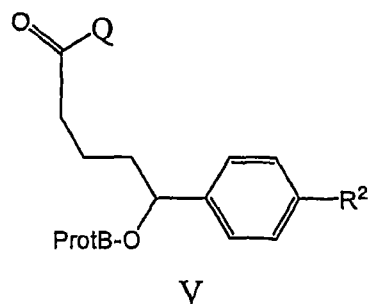


在一个实施方案中，其中 ProtA-O-是甲氧基甲基醚、烯丙基醚、叔丁基醚、甲硅烷基醚或苄基醚，ProtB-O-是甲硅烷基醚或四氢吡喃基醚，环化是使用 N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺及氟离子源如四丁基氟化铵完成。环化还可以使用强碱如金属氢化物(例如，氢化钠、氢化钾、氢化锂)来实施。

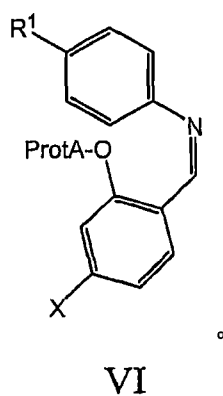
式 IV 的化合物



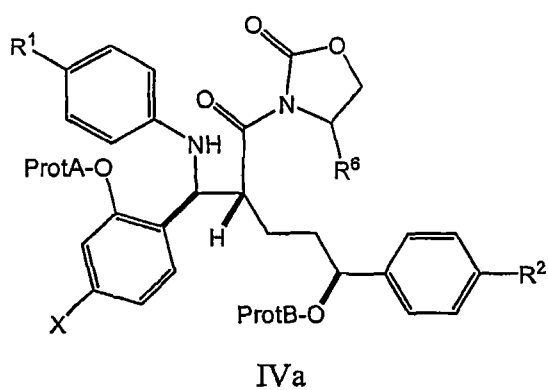
可以通过使式 V 的化合物



与式 VI 的化合物反应获得

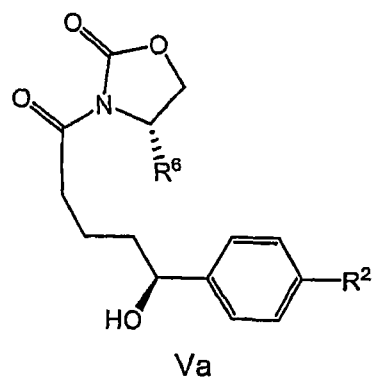


在一个实施方案中，结构 IVa 的化合物



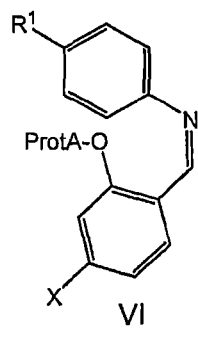
由序列步骤制备：

a. 在碱如有机叔胺存在下，使式 Va 的化合物



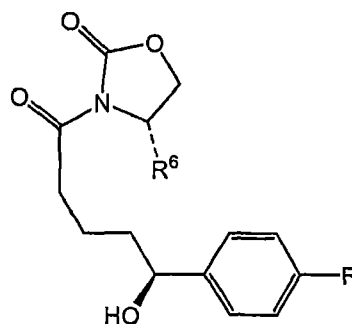
与三烷基卤代硅烷反应，然后

- b. 与路易斯酸，特别是第 3、4、13 或 14 族金属的卤化物，如四氯化钛反应；
然后
c. 与式 VI 的化合物反应

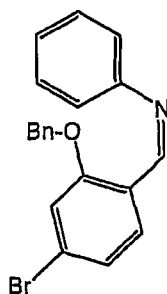


如果 β -氨基酰基噁唑啉酮(β -aminoacyloxazolinone)组分是受保护的(即，式 V 的化合物，其中 ProtB-O 不是 OH)，“步骤 a”可以省略。

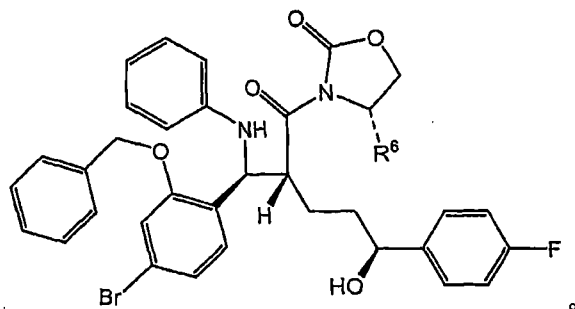
在另一个实施方案中，将下式的化合物在叔胺存在下与三甲基氯硅烷反应得到甲硅烷基保护的苺醇，



将所述甲硅烷基保护的苺醇与四氯化钛及下式的亚胺反应

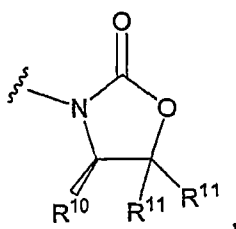


以得到下式的化合物

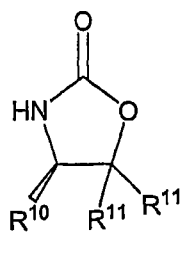


在甲硅烷基保护的苄醇与四氯化钛及亚胺反应之后，产物作为混合物分离，其中苄醇部分地仍然作为三甲基甲硅烷基醚受保护，部分地脱保护为羟基。所述混合物可以通过三甲基甲硅烷基的酸水解而全部转化成上述结构中所示的苄醇，并在下一步中使用，或者选择性地，所述混合物可以直接进行环化，因为下一步骤的第一部分包括使用 N,O-双三甲基甲硅烷基酰胺硅烷化苄醇。当 β -氨基酰基噁唑啉酮将通过色谱纯化时，酸水解是优选的。

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

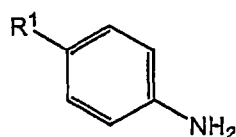


其中 R¹⁰ 是苯基且 R¹¹ 是氢。通过使用任何上述的其他适合的 Q 基团代替 N-H 组分



可以以相同方式使用其他手性辅助基团。

式 VI 的化合物可以通过使间位取代的酚与甲醛源反应，接着与下式的苯胺形成希夫碱，



以产生 VI 的酚型亚胺前体。然后，将所述酚在适于所选的 ProtA 的标准条件下加以保护。例如，在 ProtA 为苄基的情况下，所述条件是苄基溴和碱。甲醛源包括多

聚甲醛、甲醛、三噁烷等，均是现有技术公知的。在第一步中，在镁盐如氯化镁、溴化镁或碘化镁及碱存在下，将所述酚与甲醛反应。在第二步中，甲酰化的酚与苯胺反应得到希夫碱 VI。

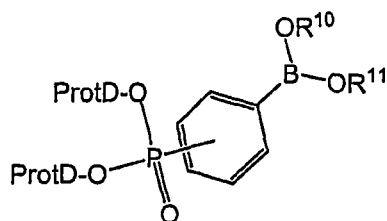
还可以使用其他生成水杨醛(salicylaldehyde)的途径。在碱性介质中，适当取代的酚与甲醛(或化学等价物)的反应将产生相应的水杨醛。中间体，邻羟甲基苯酚将在原位氧化成水杨醛。反应通常使用乙基溴化镁或甲氧基镁(一种等价物)作为碱，甲苯作为溶剂，多聚甲醛(两种或多种等价物)作为甲醛源，且使用六甲基磷酰胺(hexamethylphosphoramide, HMPA)或 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TMEDA) [参见 *Casiraghi, G* 等, *J.C.S. Perkin I*, 1978, 318-321]。选择性地，适当取代的酚可与甲醛在水性碱性条件下反应以形成取代的邻羟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

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。这是公知的 Duff 反应。[参见 *Y. Suzuki 和 H. Takahashi*, *Chem. Pharm. Bull*, 31, 1751-1753 (1983)]。Duff 反应通常采用酸如乙酸、硼酸、甲磺酸或三氟甲磺酸。通常所用的甲醛源是六亚甲基四胺。

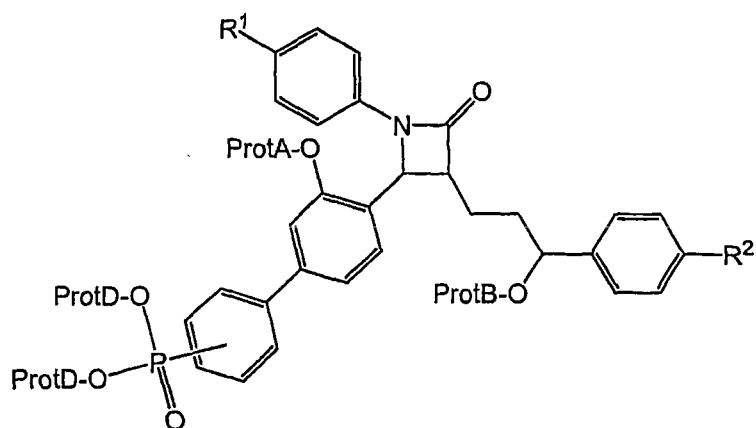
还可以使用 Reimer-Tiemann 反应，其中适当取代的酚将在碱性条件下与氯仿反应以得到取代的水杨醛。[参见 *Cragoe, E. J., Schultz, E.M.*, 美国专利第 3,794,734 号 (1974)]。

采用甲酰胺甲酰化酚的二锂盐[参见 *Talley 和 Evans*, *J.Org.Chem.* 49, 5267-5269 (1984)]也得到水杨醛。所有上述水杨醛合成的公开内容在此引入作为参考。

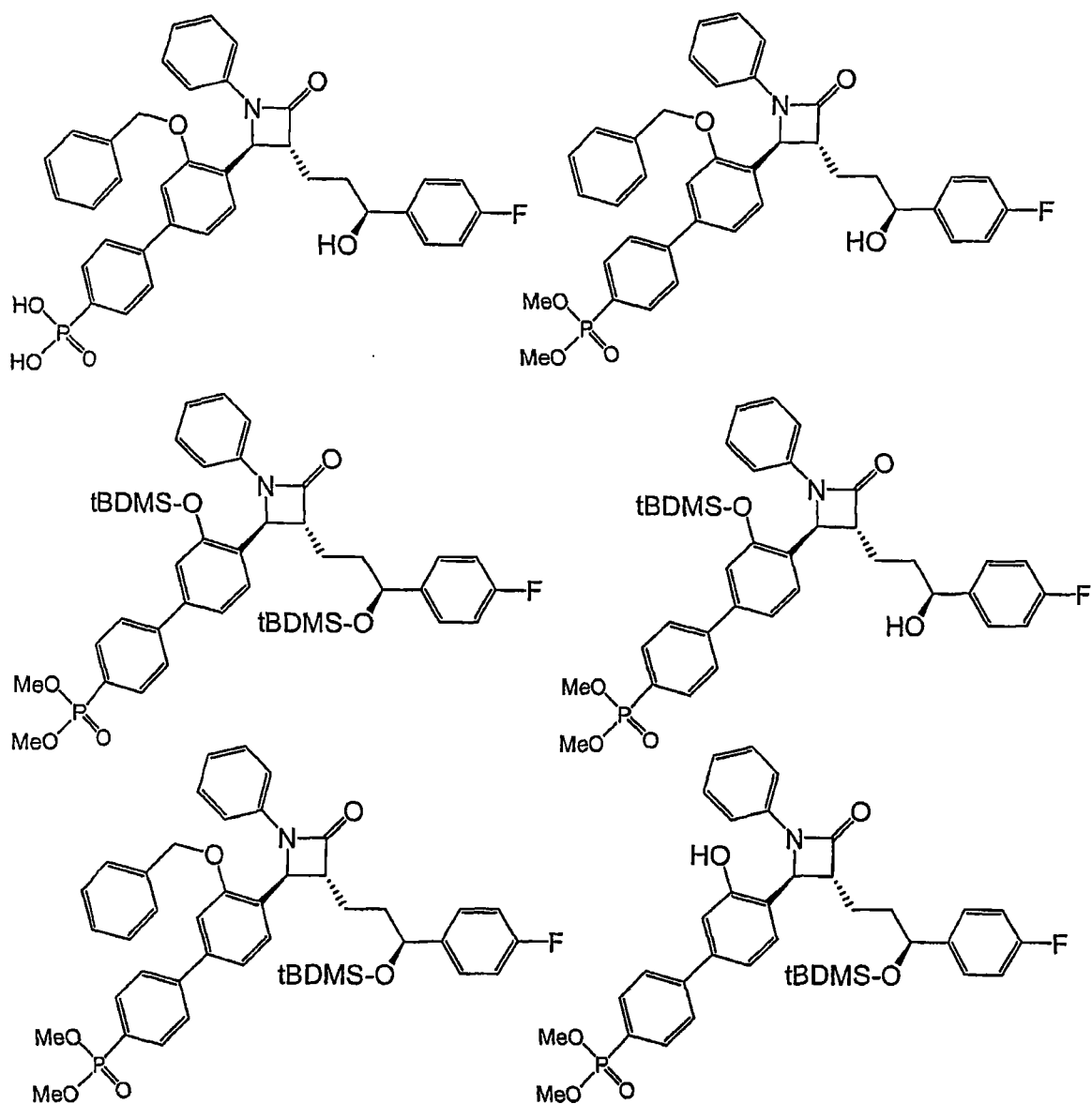
式 III 的化合物可以根据下述的方法制备。



可用作本文所述方法中的中间体的化合物也在本发明范围之内。这些化合物的第一种是一类下式的中间体



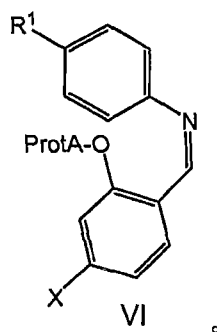
这种中间体的特定实施方案包括：



及 3-BPA 系列中的相应化合物。如本领域技术人员将理解的，本文中所用的“化

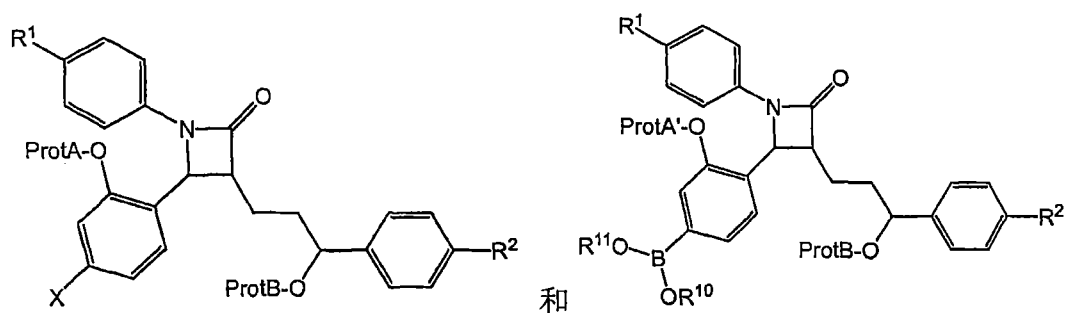
合物”的叙述意指包括该化合物的盐、溶剂合物和包合配合物。因此,举例而言,如上述第一个实例的磷酸的权利要求将包括游离酸及该酸的盐。本发明所述酸的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐或由二环己基胺、赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)及普鲁卡因制得的有机盐。

可用作本文所述方法的中间体的第二类新化合物是式 VI 的亚胺

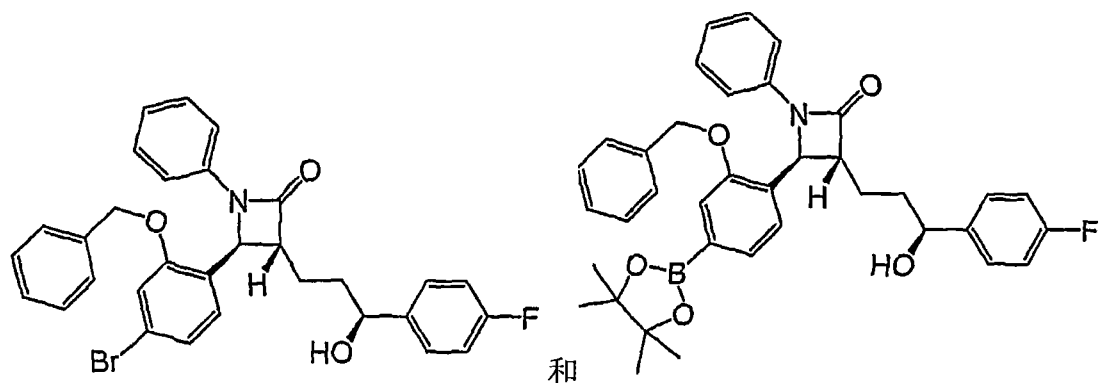


当 ProtA-是苄基, X 是溴且 R¹ 是 H 时, 所述化合物是固体并且纯度大于 95%。

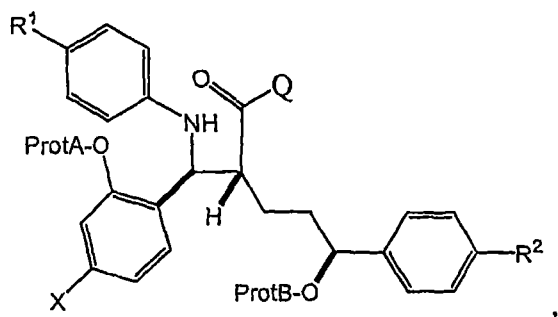
可用作本文所述方法的中间体的第三类新化合物是下式的 Suzuki 前体



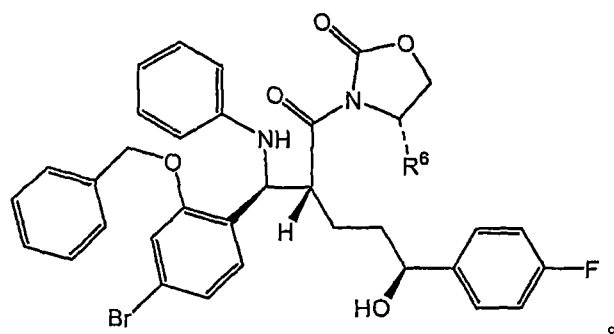
这样的实例包括:



可用作本文所述方法的中间体的第四类新化合物是下式的 β -内酰胺的前体

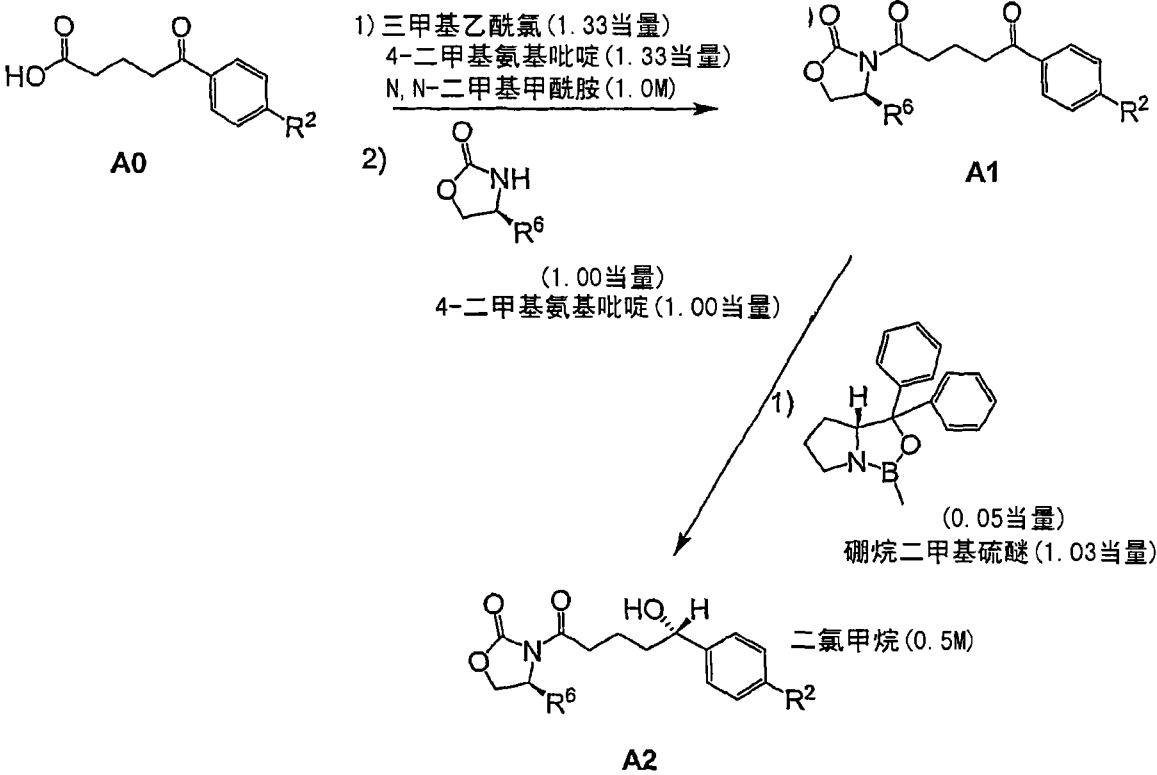


例如

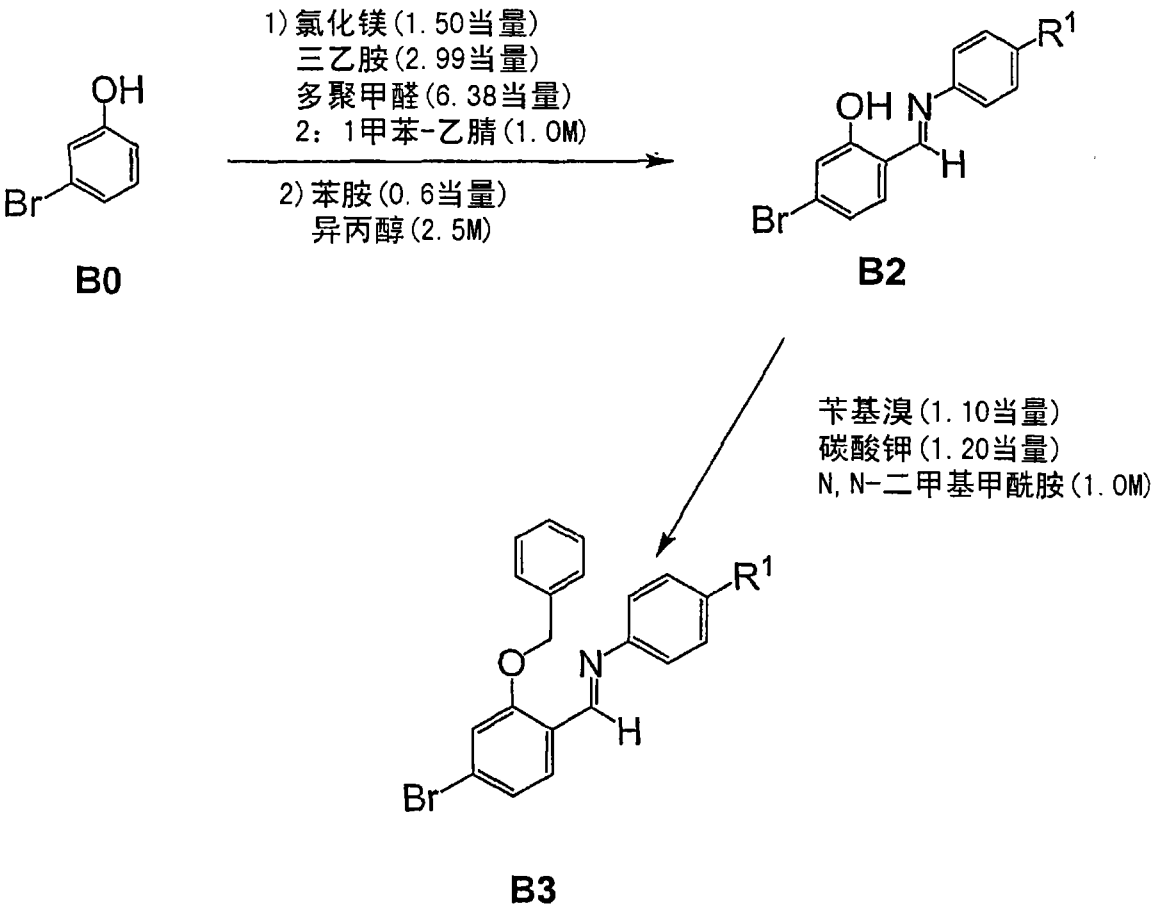


落入本发明范围之内的示例性的方法在以下路线图中说明。这些路线图还说明了所述方法及中间体的相互联系。路线图 5、6 和 7 显示了制备 4-BPA 的替代途径。

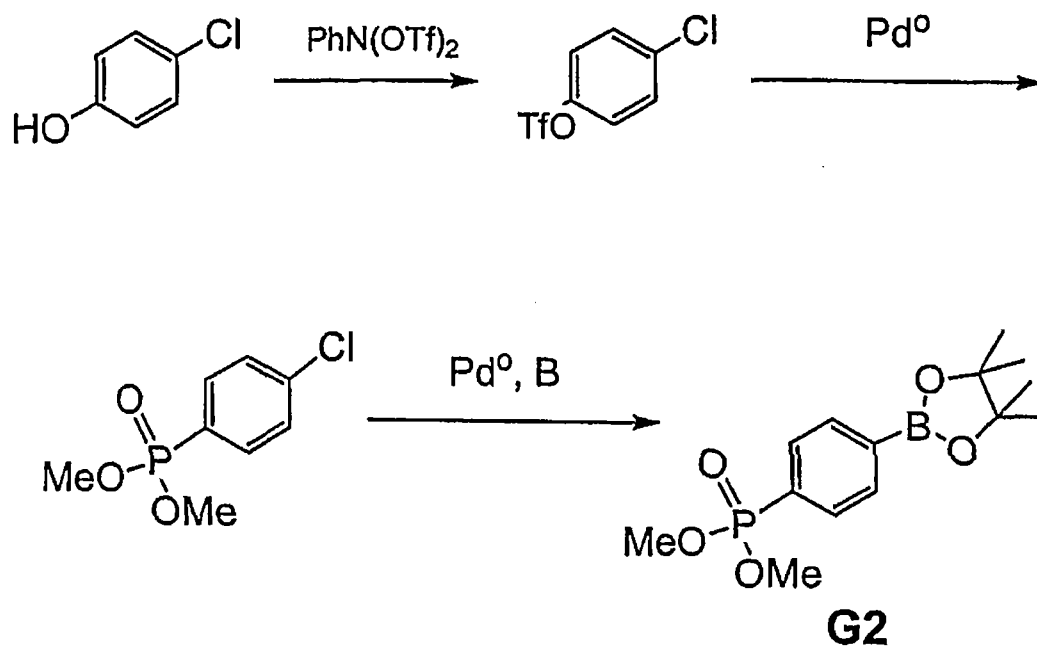
路线图 1



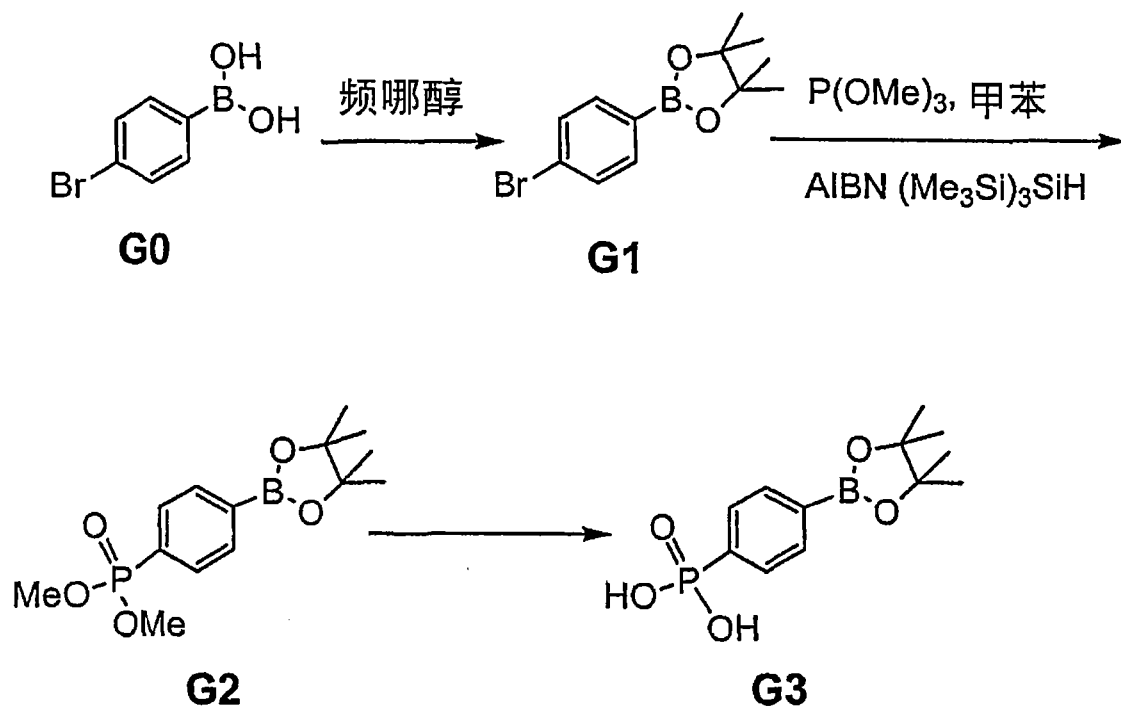
路线图 2



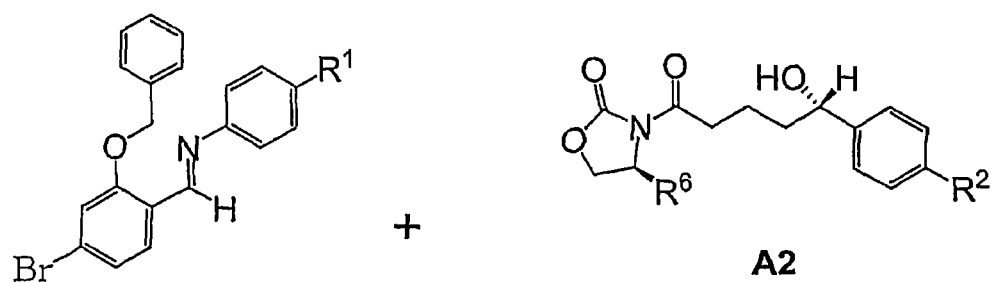
路线图 3a



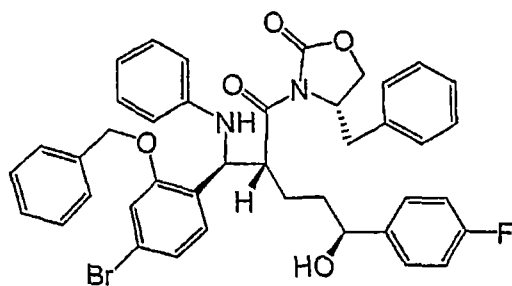
路线图 3b



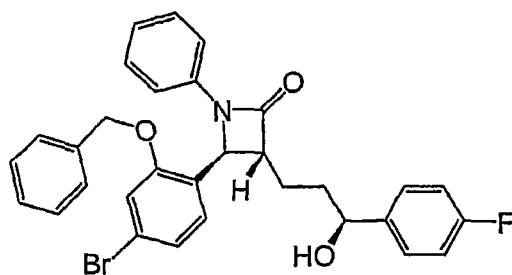
路线图 4



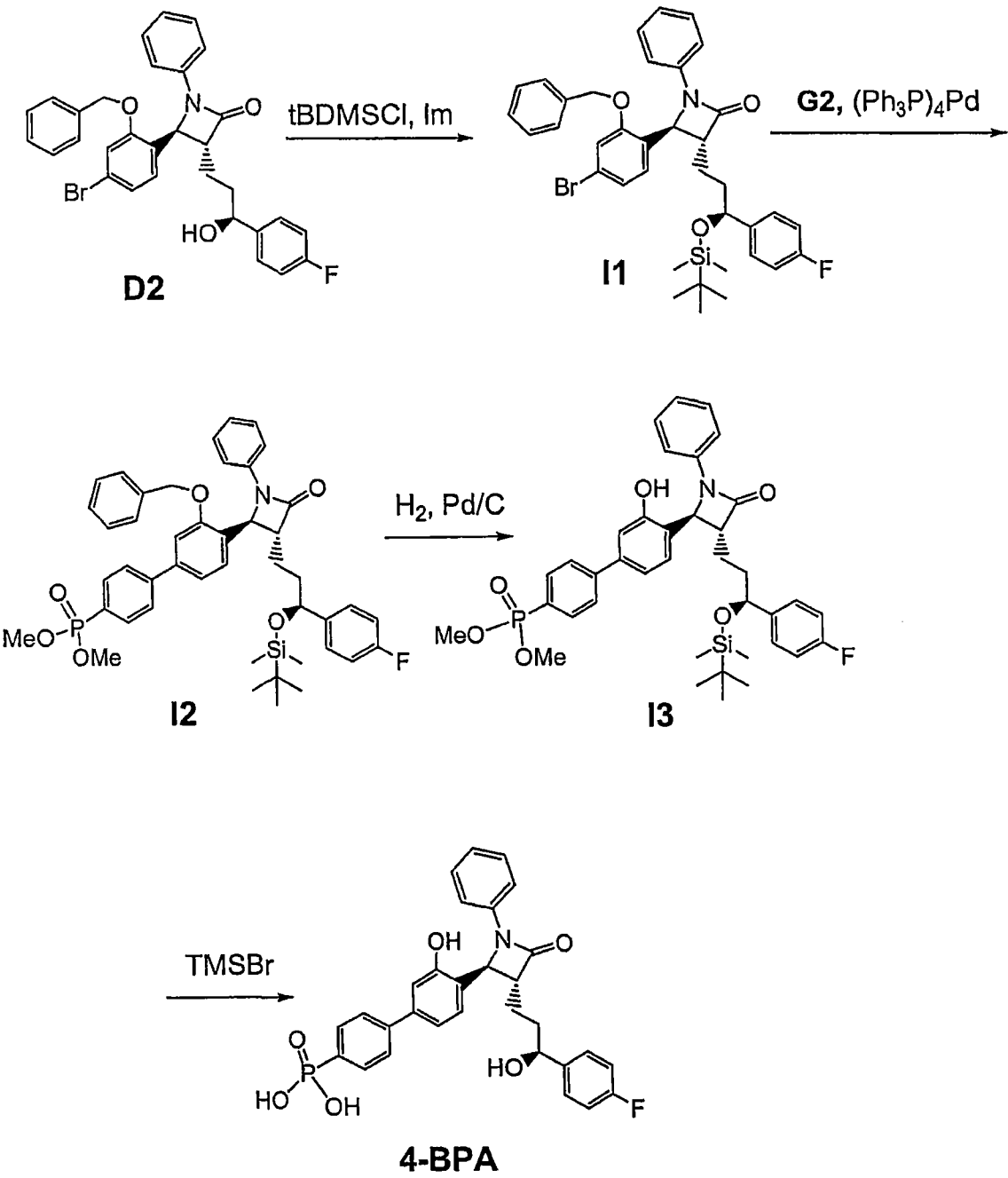
- 1) **A2**, 三甲基氯硅烷 (1.05当量)
二异丙基乙胺 (2.10当量)
 CH_2Cl_2 (1.0 M), -15°C 下 1h
- 2) 四氯化钛 (1.05当量)
 -20°C 下 1.25h
- 3) **B3** (其中 R^6 是苄基)
 CH_2Cl_2 (2.0 M), -40°C 下 2.5h
- 4) -40°C 下 3.5h; 然后用 AcOH 淬灭



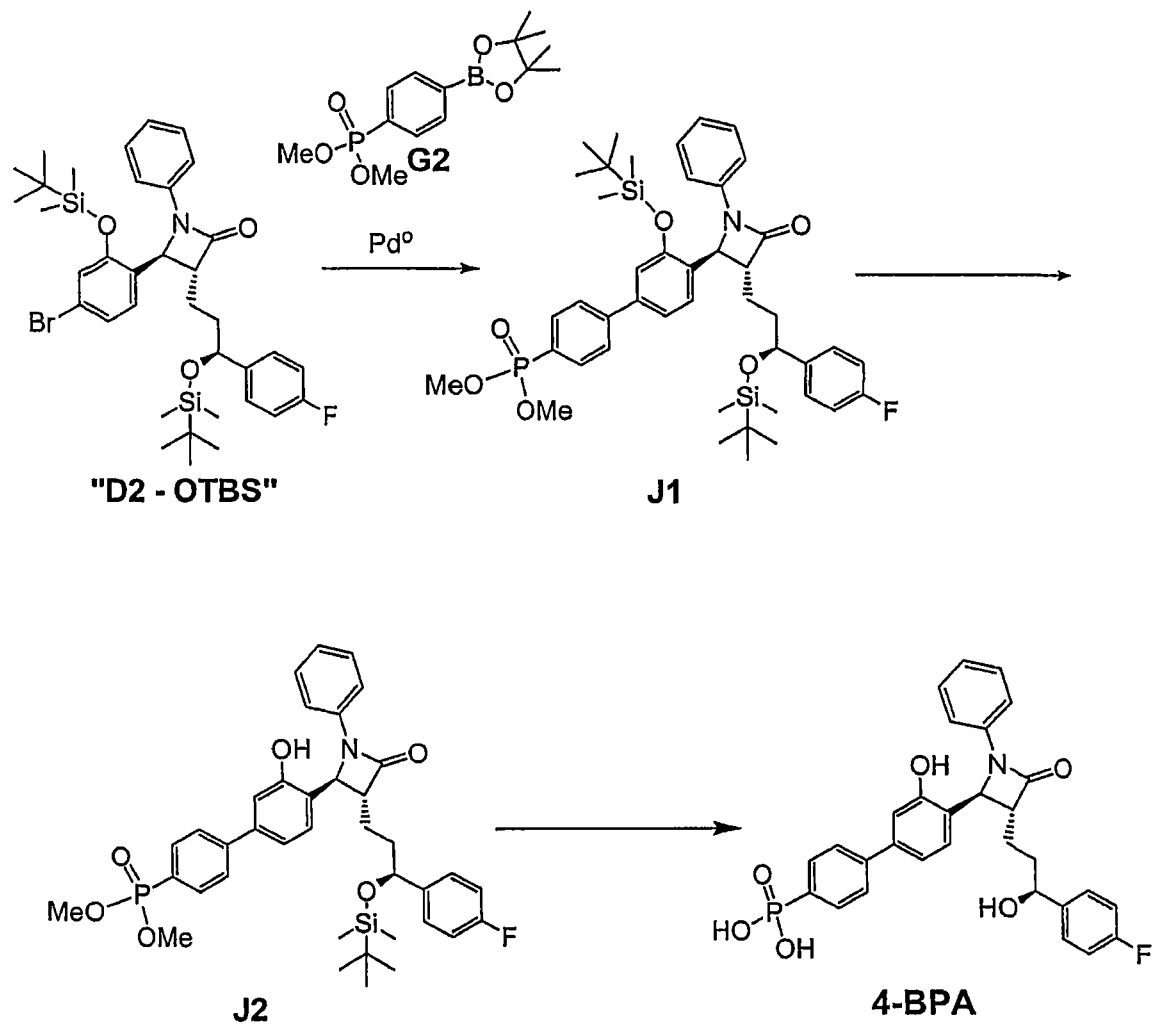
- 1) N, O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (1.9当量)
甲基叔丁基醚 (0.50M)
 55°C 下 15h
- 2) N, O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (2.37当量)
四丁基氟化铵水合物 (0.03M)
室温下 6h



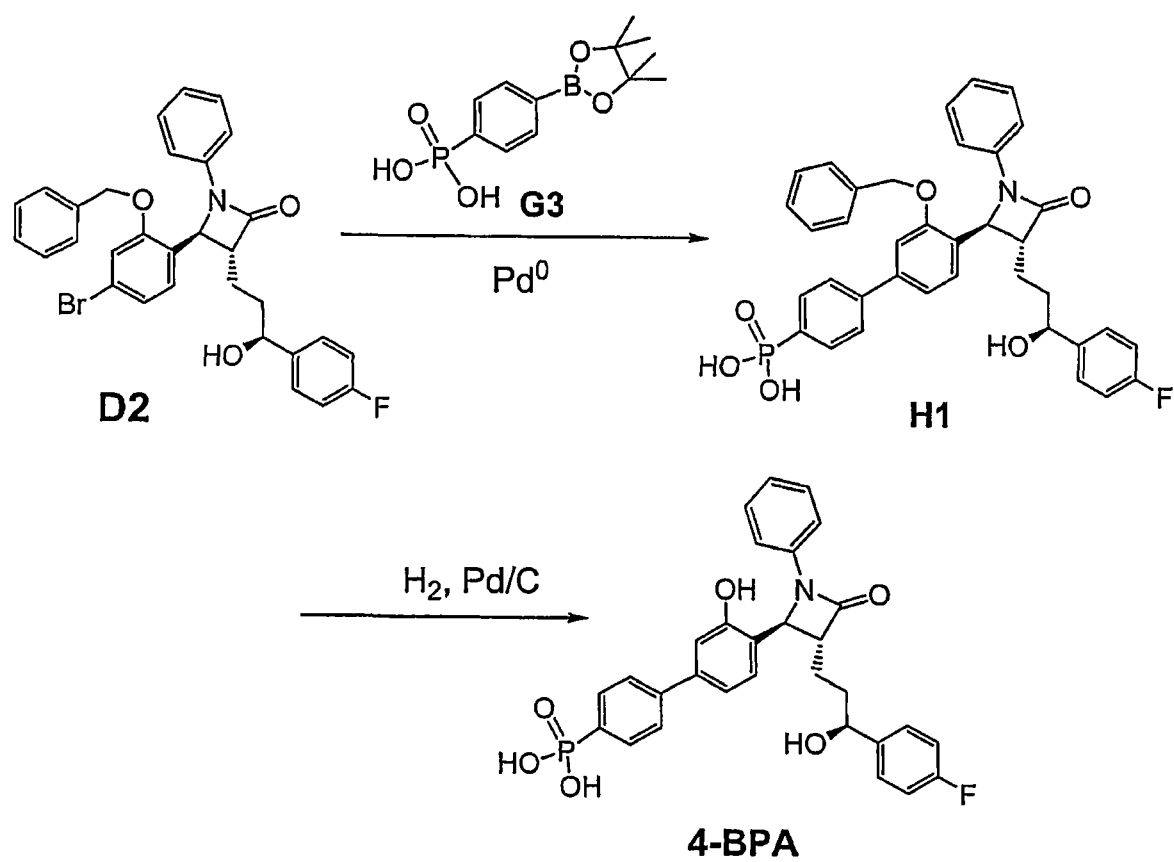
路线图 5



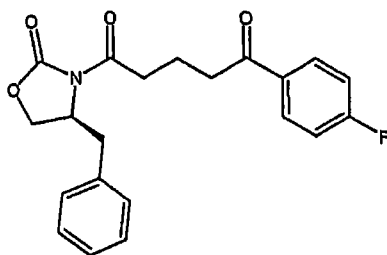
路线图 6



路线图 7

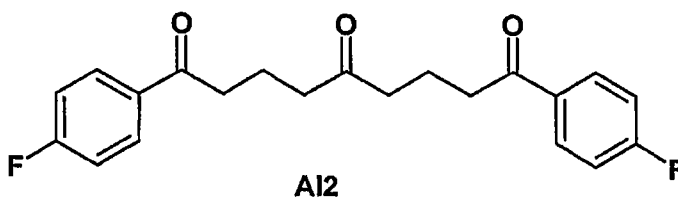
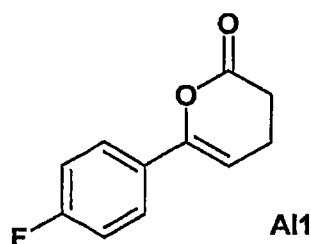


步骤 1. 制备(4*S*)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A1)

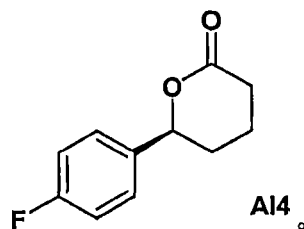


将 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸(372.0 g, 1.77 mol)和 4-二甲基氨基吡啶(286.9 g, 2.35 mol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1770 mL, 1.0 M)以得到悬浮于溶液中的大量白色沉淀。将反应冷却至 6°C(冰/水浴), 在 17 分钟内快速滴加入三甲基乙氧羰氯(290 mL, 2.35 mol)以得到浅黄色混合物。控制加入的速率以将温度保持在 8.5°C 以下。将混合物在 9°C 下搅拌 1 小时(冰/水浴), 然后在 20°C 下搅拌 2 小时(具有大量白色的稠密沉淀的无色溶液)。混合物装入(5*S*)-苄基-2-噁唑烷酮(313.5 g, 1.77 mol)及 4-二甲基氨基吡啶(216.4 g, 1.77 mol), 两者均为固体, 以得到嫩黄色混悬液。反应在 27°C 下搅拌 3.3 小时。将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°C), 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。过滤化合物, 用水(2 × 300 mL)转移, 用水(400 mL)洗涤并风干 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将物质从异丙醇(2600 mL, 4.0 mL/g 理论收率)中结晶以得到深金黄色溶液。混合物在 20 分钟内从 81°C 缓慢冷却至 74°C, 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°C 并搅拌 3 小时。过滤晶体, 用冷的母液(350 mL)转移, 用冷的异丙醇(2 × 350 mL)洗涤, 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, 78%收率), 其为白色结晶固体; 熔点 113.4±1.2°C; *R_f* 0.37 (1:2 乙酸乙酯-己烷); HPLC 纯度 99.7 A%(NMR 纯度为 96.4 A%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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。

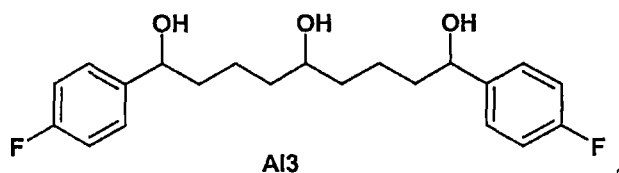
在(4*S*)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A1)的合成中, 形成了两个副产物:



它们中的第一个(AI1)在手性催化剂的存在下可用氢还原得到 AI4



使用 PCT WO2004 099132 中所述的工艺,可将其用于 D2 的合成。尽管 AI1 和 AI2 通过色谱法从上述反应中分离,但如果希望直接制得 AI1,可用 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸与草酰氯反应。如果不除去第二个副产物 AI2,随后其将在以后的步骤中还原成 AI3



然后其与 A2 从甲苯/烷烃溶剂中共结晶,并作为杂质保留在 A2 中。通过从异丙醇/烷烃中结晶,可将其从 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); HPLC R_T 5.4 min。

采用 Waters Xterra[®] MS C₁₈ (3.0 × 150 mm), 5 μm, 在 35℃下实施 HPLC

流动相(A): 0.1%甲酸水溶液(HPLC 级)

流动相(B): 乙腈(HPLC 级)

梯度程序: 25% B – 起始条件

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

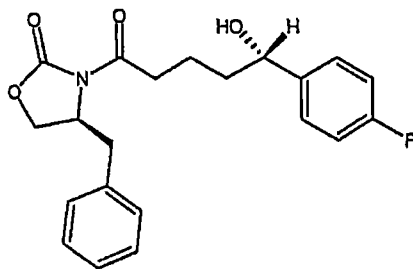
运行时间: 15 min

AI1 6-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-酮。¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 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-双(4-氟苯基)壬烷-1,5,9-三酮, 熔点 97.1 ± 0.7 °C。¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 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-双(4-氟苯基)壬烷-1,5,9-三醇。¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 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。

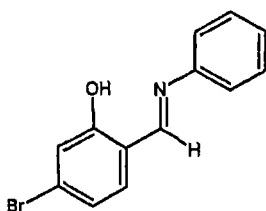
步骤 2. 制备(4*S*)-4-苄基-3-[(5*S*)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (A2)



将(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°C(冰/盐水浴), 搅拌 40 分钟并装入含 1.0M 在甲苯中的(*R*)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧杂氮杂硼烷(oxazaborole)(68 mL, 0.068 mol)。10 分钟之后, 通过进料漏斗在 25 分钟内滴加入硼烷二甲基硫醚(borane-methyl sulfide complex)(132 mL, 1.39 mol) (检测放热至-2.7°C)。反应保持在 0 至-6°C之间, 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°C), 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°C)来淬灭反应。反应在室温下搅拌 60 分钟, 倒入分液漏斗, 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)洗涤。用第二有机层反萃取这些水层。将合并的有机层部分浓缩, 通过硫酸钠干燥, 通过 Celite®过滤并从异丙醇-庚烷(2000 mL, 1:1 异丙醇-庚烷; 理论收率 4.0 mL/g)中结晶。澄清的粘稠残留物加热至 42°C(使成为均相溶液), 缓慢冷却至 35°C, 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 至-5°C(冰/盐水浴)并搅拌 2 小时。过滤晶体, 用冷的母液(250 mL)转移, 用冷 1:2 的异丙醇-庚烷 (2 × 400 mL)洗涤, 风干并真空干燥至恒重以得到(4*S*)-4-

苄基-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(A2) (445.8 g, 89%收率), 为白色结晶固体; 熔点 $75.4 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$; R_f 0.12 (1:2 乙酸乙酯-己烷); HPLC 纯度 98.9A%; $^1\text{H NMR}$ (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; $[\alpha]_D^{23} +72.9^{\circ}$ (c 7.0, 甲醇)。

步骤 3. 制备 5-溴-2-[(E)-(苯基亚氨基)甲基]苯酚(B2)

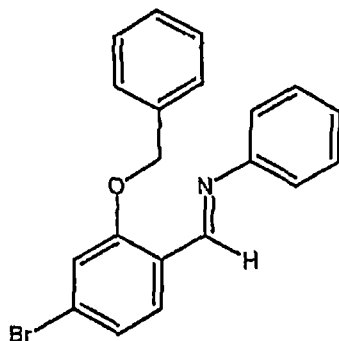


3-溴苯酚(498.5 g, 2.88 mol)溶解于 2:1 的甲苯-乙腈 (3000 mL, 0.96 M)的混合物。用漏斗向此溶液中加入三乙胺(1200 mL, 8.61 mol)。氯化镁(412.7 g, 4.33 mol)一次性作为固体加入(检测放热至 55°C)以得到含有大量白色沉淀的嫩黄色溶液。溶液的温度是 45°C 时, 多聚甲醛(345 g, 11.5 mol)以在乙腈(300 mL)中的悬浮液形式加入(检测放热至 78.6°C)。黄橙色浆液的温度在 $80 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下保持 1.5 小时, 同时蒸馏掉副产物(甲醇)(观察到白色沉淀沉积在蒸馏装置和回流冷凝器中)。第二部分多聚甲醛(100 g, 3.33 mol)以在乙腈(200 mL)中的悬浮液形式加入。混合物加热 2 小时, 以在乙腈(200 mL)中的悬浮液形式加入另一部分多聚甲醛(107 g, 3.56 mol)。混合物在 $80 \pm 4^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2.5 小时。在总计 6 小时和加入总计 6.4 当量的多聚甲醛之后, 在 5 分钟内加入冷的 2.5 N 的盐酸水溶液(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, 搅拌, 层分离。水层用 4:1 的庚烷-乙酸乙酯(2×1500 mL)萃取。每一个有机层用相同份的水(1800 mL)和盐水(1800 mL)洗涤。合并全部的有机层, 部分浓缩, 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, 其为深金色-橙色的粘稠油; R_f 0.54 (1:4 乙酸乙酯-己烷); HPLC 纯度 60 A%。

粗 2-羟基-4-溴代苯甲醛溶解于异丙醇中(1000 mL, 理论收率 1.26 mL/g, 2.5 M), 混合物加热至 75°C 。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(亚胺从溶液中结晶时检测放热至 83°C)。混合物在室温下搅拌 12 小时。过滤晶体, 用异丙醇(500 mL)转移, 用异丙醇(500 mL)洗涤, 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)

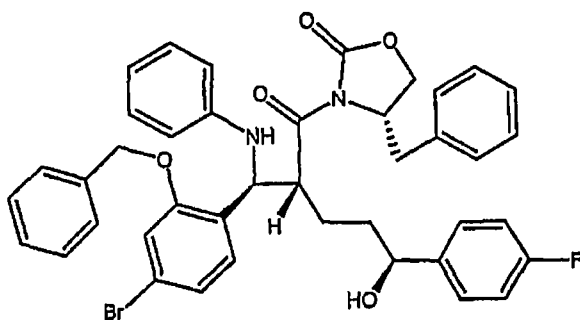
(347.4 g, 两步的收率为 44%), 其为嫩黄色结晶固体; 熔点 $129.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$; R_f 0.65 (1:4 乙酸乙酯-己烷); NMR 纯度 >99 A%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H) ppm。

步骤 4. 制备 *N*-{(1*E*)-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯胺(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 *N,N*-二甲基甲酰胺(1100 mL, 1.0 M)。通过注射器加入固体碳酸钾(186.7 g, 1.35 mol), 接着加入苄基溴(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)淬灭反应(检测放热至 40°C)。形成的黄色沉淀及混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤溶液, 并用水(500 mL)转移, 在大量干燥氮气流下风干 15 分钟。粗固体溶解于异丙醇(1250 mL, 理论收率 3.0 mL/g, 0.9 M), 混合物加热至 83°C 以得到澄清的深黄色溶液, 将其缓慢冷却至室温。混合物在室温下搅拌 12 小时。过滤晶体, 用冷的异丙醇(250 mL)转移, 用冷的异丙醇(250 mL)洗涤, 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-(苄氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯胺(B3) (375.2g, 91%收率), 其为浅黄色结晶固体; 熔点 $100.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$; R_f 0.59 (1:4 的乙酸乙酯-己烷); NMR 纯度 >99 A%; ^1H 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。

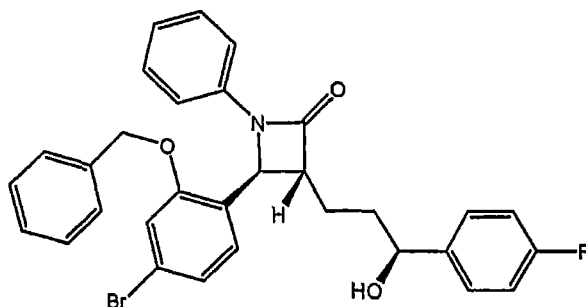
步骤 5. 制备(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-苯胺基[2-(苄氧基)-4-溴苯基]甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮 (D1)。



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硅烷(73.0 mL, 62.5 g, 0.575 mol) (检测放热至-8℃)。反应在-25℃至-15℃之间搅拌1小时。通过加料漏斗在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℃, 通过加料漏斗在2.5小时内将 *N*-{(1*E*)-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯胺(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℃之间。混合物再搅拌3.5小时, 通过在15分钟之内缓慢加入冰醋酸(125 mL, 2.19 mol)淬灭反应(反应温度维持在-33℃至-31℃之间), 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, 将层分离。有机层用10%饱和盐水溶液(2000 mL)和盐水(1000 mL)洗涤。水层用1:1 乙酸乙酯-庚烷(2×1500 mL)连续地再萃取, 浓缩合并的有机层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(3×500 mL)洗涤。将滤液浓缩, 残余物用二氯甲烷(600 mL)稀释并装填至硅胶(700 mL)上。混合物通过衬垫过滤(pad filtration)(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-(苄氧基)-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, 其不加处理用于步骤4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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。

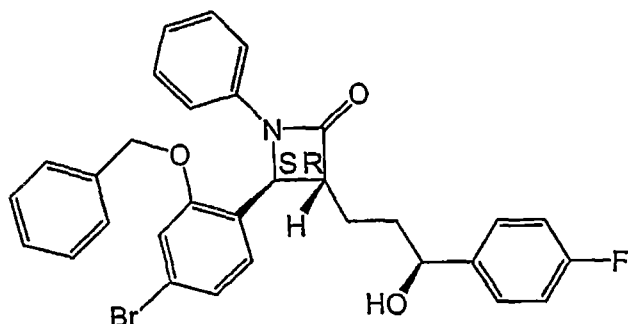
步骤6. 制备(3*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 (D2)。



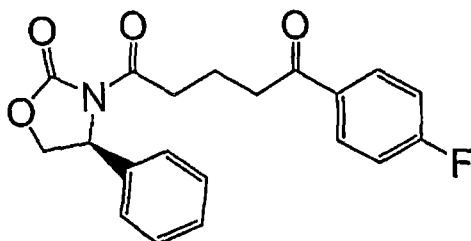
向3L的三颈烧瓶中装入在无水叔丁基甲基醚(1100 mL, 0.5 M)中的不完全纯的

(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-苯胺基[2-(苄氧基)-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), 加入 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(250 mL, 1.012 mol, 不含氯代三甲基硅烷)。混合物在 55℃下搅拌 15 小时, 然后加入 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(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)以得到从嫩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)淬灭反应。甲硅烷基保护基的水解是用 1.0 N 盐酸水溶液(1100 mL)实现, 其被滴加入以避免温度升高(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反应活性的)。嫩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, 搅拌, 层分离, 有机层用水(500 mL)和盐水(500 mL)洗涤。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)洗涤。两水层连续地用 1 部分的 1:1 的乙酸乙酯-庚烷(1000 mL)反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*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(**D2**) (251.2 g, 82%), 其为浅暗黄色泡沫; 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)中结晶来纯化。过滤晶体, 用冷的 10%的水-甲醇(200 mL)洗涤, 风干并真空干燥至恒重以得到(3*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 (**D2**) (85.9 g, 77%回收率, 以粗起始原料中期望化合物的量计), 其为白色结晶针状物; 熔点 113±0.5℃; *R_f* 0.32 (1:2 的乙酸乙酯-己烷); HPLC 纯度>99%; NMR 纯度>99%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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]_D²³ -12.3° (*c* 6.5, 乙酸乙酯)。

制备(3*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 (**D2**)的替代的途径。

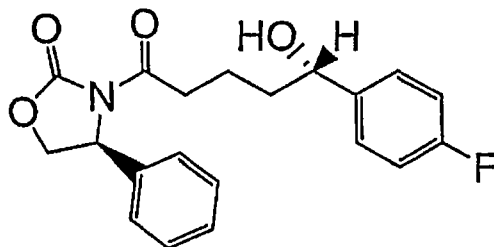


步骤 1A. 制备(4S)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(化合物 A1 的类似物, 其中 4-取代基是苄基而不是苄基, 即 Va 的前体, 其中 R⁶ 是苄基)



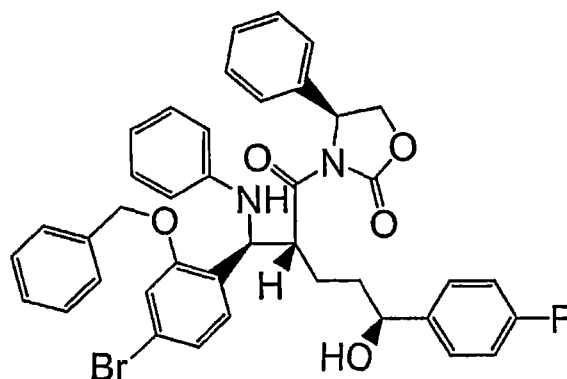
5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸(21.02 g, 100.0 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(16.25 g, 133.0 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL, 1.0 M)以得到悬浮于溶液中的大量白色沉淀。反应冷却至 2°C(冰/水浴), 滴加入三甲基乙酰氯(16.40 mL, 16.04 g, 133.0 mmol)以得到浅黄色混合物。控制加入的速率以保持温度在 5°C 或低于 5°C。形成大量白色沉淀, 使混合物升至室温并搅拌 1.5 小时。向混合物中加入(*S*)-(+)-4-苄基-2-噁唑烷酮(16.32 g, 100.0 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(12.22 g, 100.0 mmol)(两者均为固体)以得到黄色的混悬液。反应在 30°C-35°C 下搅拌 2 小时。取出等分试样用于 TLC 和 HPLC 分析。将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)水转移, 并在冰冷却下搅拌 1.5 小时以得到含有米色沉淀的溶液。过滤化合物, 用水(2 × 25 mL)转移, 用水(50 mL)洗涤, 并风干 15 分钟以得到米色潮湿的成块的粉末。通过加热至接近回流从异丙醇中结晶所述物质(58.0 mL; 1.6 mL/g 理论收率)以得到金黄色溶液。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。过滤晶体, 用冷异丙醇(2 × 10 mL)转移, 用冷异丙醇(25 mL)洗涤, 风干并真空干燥至恒重以得到(4S)-4-苄基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (30.46 g, 85.7%收率), 其为白色结晶固体; 熔点 91.0°C; *R*_f 0.40 (1:2 的乙酸乙酯-己烷); HPLC *R*_T 7.02 min; HPLC 纯度 94 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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(4S)-4-苯基-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(化合物 A2 的类似物, 其中 4-取代基是苯基而不是苄基, 即 Va 的前体, 其中 R⁶ 是苯基)



(4S)-4-苯基-3-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(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 1.0 M (R)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼烷在甲苯中的溶液(4.0 mL, 4.0 mmol), 接着滴加硼烷二甲基硫醚(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℃之间, 搅拌 3.0 小时。在冰浴冷却下, 通过分别缓慢加入甲醇(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)淬灭反应。然后移去冷却浴, 反应在室温下搅拌。在室温下搅拌 45 分钟之后, 将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)洗涤。水层用第二有机层反萃取。合并的有机层通过硫酸钠干燥, 通过 Celite[®]过滤, 并浓缩以得到 31.9 g 清澈粘稠的膜, 为粗产品。此膜在 50℃下溶解于 60 ml 甲苯, 冷却至室温, 在-15℃下在 12 小时内结晶。过滤白色结晶固体, 用冷甲苯(100 mL)转移并洗涤, 风干并真空干燥以得到 24.45 g 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。过滤白色固体, 用己烷(200 mL)转移并洗涤, 风干并真空干燥至恒重以得到(4S)-4-苯基-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (22.56 g, 79 %收率), 其为白色结晶固体; 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 %; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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。

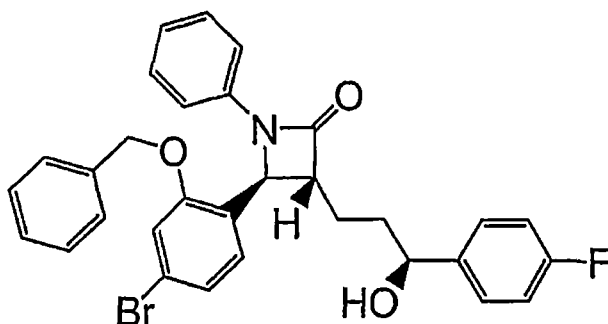
步骤 5A. 制备 3-[2-[(2-苄氧基-4-溴苯基)-苯基氨基甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮。



(4S)-4-苯基-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮(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), 接着加入氯代三甲基硅烷(8.0 mL, 6.83 g, 62.9 mmol)。反应搅拌 1 小时, 保持温度在-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), 以得到深红紫色溶液。温度保持在-30℃和-35℃之间, 继续搅拌 45 分钟。然后将混合物冷却至-45℃, 在 30 分钟内滴加 *N*-{(1*E*)-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]亚甲基}-*N*-苯胺 (**B3**) (37.3 g, 101.8 mmol)的二氯甲烷(100 mL, 1.0 M)溶液。在加入过程中, 保持反应温度在-40℃和-45℃之间。混合物在-40℃和-45℃之间搅拌 1.5 小时。取出等分试样用于 TLC 和 HPLC 分析。通过在 10 分钟内缓慢加入冰醋酸(13.7 mL, 14.4 g, 240.0 mmol), 接着加入冷的(10℃)15%的 *dl*-酒石酸水溶液(240.0 mL, 36.0 g, 240.0 mmol)淬灭反应。将反应混合物加热至-5℃, 并在加入酒石酸完成之后进一步加热至室温。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, 并分离层。有机层用稀盐水溶液(9:1 水/盐水, 250 mL)洗涤, 然后用盐水(100 mL)洗涤。水层用 1:1 乙酸乙酯-己烷(200 mL, 150 mL)再次萃取。合并的有机层通过 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩以得到 59.4 g 橙红色粘稠油。将粗产品溶解于甲醇(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℃下悬浮于甲醇(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)转移并洗涤, 风干并在高真空下干燥以得到 3-[2-[(2-苄氧基-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(22.1 g, 51%收率), 其为白色粉末; *R*_f 0.32 (1:1 的乙酸乙酯-己烷); HPLC *R*_T 10.24 min; HPLC 纯度 ≥ 99%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (dd, *J* = 1.6, 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-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙

基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 (D2)。



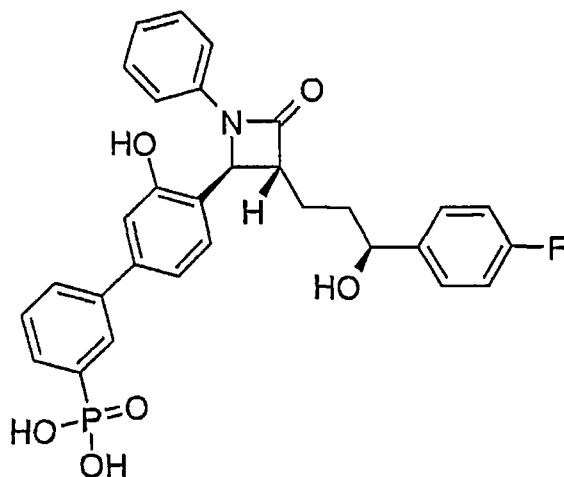
向 100 mL 的烧瓶中充入 3-[2-[(2-苄氧基-4-溴苯基)-苯基氨基甲基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基-戊酰基]-4-苯基-噁唑烷-2-酮 (1.45 g, 2.00 mmol) 在无水叔丁基甲基醚中的溶液(10 mL, 0.2 M), 并加入 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(1.0 mL, 4.00 mmol)。此澄清溶液在搅拌下加热回流 2 小时。移去热浴, 加入催化量的四丁基氟化铵水合物(0.050 g, 0.20 mmol), 以得到从无色到浅黄色的颜色变化。加入另外的 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (0.5 mL, 2.00 mmol), 并将溶液在室温下搅拌 16 小时。然后在冰上使反应冷却, 加入冰醋酸(0.01 mL, 0.20 mmol), 接着加入 1.0 N 的盐酸水溶液(3.5 mL), 将其逐滴加入以避免放热(用酸的水溶液分解 *N,O*-双三甲基甲硅烷基乙酰胺可以是活性的)。将嫩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, 搅拌, 分离层, 有机层用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。两个水层连续地用两部分的 1:1 的乙酸乙酯-己烷 (2 × 30 mL) 反萃取, 合并的有机层通过硫酸钠干燥, 并浓缩以得到 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-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 D2 (0.687 g, 61%), 其为白色固体(使用 LC-MS 检测的纯度 ≥ 99%, $R_f = 0.30$ [2:1 的己烷/乙酸乙酯], $M(-OH): 542.4 \text{ m/z}$); $^1\text{H NMR}$ (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, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.10 (dd, $J = 15.2, 11.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.01 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 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; $[\alpha]_D^{23} -12.3^\circ$ (c 6.5, 乙酸乙酯)。

用于结晶 D2 的替代方法如下:

D1 起始物质的非对映体的比例是 79:21[反式(合计): 顺式(合计)]。在环化反应处理之后, 总计为 135 g 的粗 D2 (理论: 117 g D2 非对映体加上 37 g 断裂的苄基噁唑烷酮)在甲醇(700 mL)中加热至 65°C 。在 10 分钟内向搅拌的溶液中滴加水(90 mL)。当溶液缓慢冷却至 47°C 时, 向其中不时加入非对映体纯的 D2 的晶种, 在 47°C 下保持整夜, 最后在 5 小时之内冷却至室温。通过过滤收集固体, 然后用冰冷的甲醇/水(89:11)洗涤, 并在真空下干燥以得到米色固体(D2, 54.0 g)。通过 $^1\text{H-NMR}$

没有检测到顺式非对映体。将固体在甲醇和异丙醇的混合物中加热至 50℃, 并加入活性炭。过滤溶液, 并浓缩至干燥以得到 43.9 g 的白色固体。将这种物质在异丙醇(228 mL)中加热至 73℃, 并在 45 分钟内加入异丙醇/水 (27:73, 104 mL)的混合物。将溶液冷却至 65℃, 加入非对映体纯的 D2 的晶种, 将溶液缓慢冷却至室温。通过过滤收集固体, 用异丙醇/水(75:25, 80 mL)洗涤, 并真空干燥以得到纯 (3*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮 (D2, 40.7 g, 自 D1 的收率为 44%), 其为白色针状物, 熔点 113.9℃。通过手性 HPLC 分析的非对映体纯度测定为 99.9%。

制备 3-BPA 的步骤 7-9。制备(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-3-基)膦酸(3-BPA)



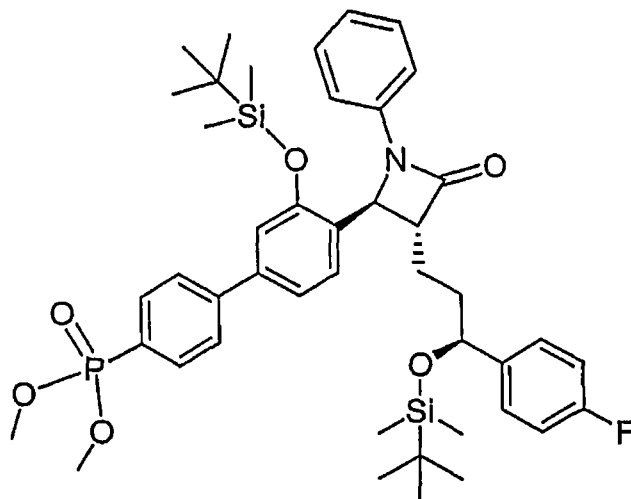
在乙醇(1.0 mL)和甲苯(3.0 mL)中混合(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(0.080 g, 0.11 mmol), 粗[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二甲酯(总计 0.054 g, 0.030 g 计算值, 0.096 mmol)和 2M 碳酸钾水溶液(0.12 mL, 0.24 mmol)。所述溶液通过在搅拌下鼓泡氮气通过混合物 5 分钟来去氧。加入四(三苯基膦)钯(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))(0.05 g), 反应在氮气氛下于 70℃下加热 3 小时。将反应冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 并在减压条件下旋转蒸发浓缩。产物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 10%乙酸乙酯-80%)纯化, 以得到(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-3-基)膦酸二甲酯, 其为无色糊浆(syrup)(0.065 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.9-8.0 (m, 16H), 5.09 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 6.1 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*= 2.4 Hz, 3H), 3.76 (d, *J*= 2.4 Hz, 3H),

3.05-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.36 (s, 3H), 0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm。

在氮气氛围下,在室温下在无水甲醇(2 mL)中搅拌(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-3-基)磷酸二甲酯(0.047 g, 0.058 mmol)。加入氟化钾(0.02 g, 0.34 mmol),反应混合物在室温下搅拌30分钟。将溶液倾入乙酸乙酯,并相继用水(2 ×)和盐水洗涤。有机溶液通过硫酸钠干燥,过滤,溶剂在减压条件下通过旋转蒸发除去。得到(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-3-基)磷酸二甲酯,其为无色玻璃状(0.041 g, 100%),不经进一步纯化直接用于下面的反应;MS [M-H]⁺ 688。

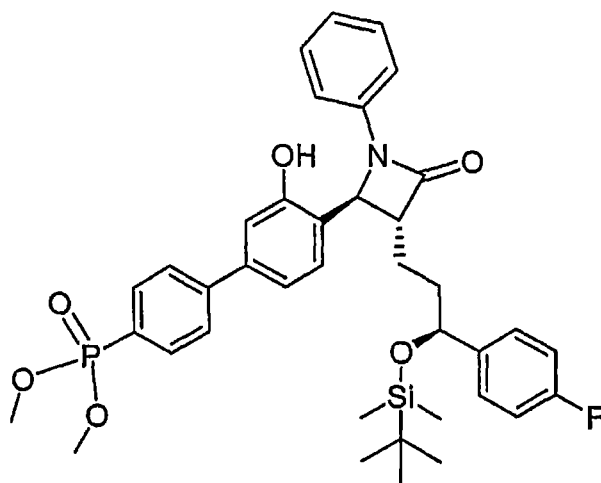
在氮气下,在冰中冷却4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-3-基)磷酸二甲酯(0.041 g, 0.059 mmol)的无水二氯甲烷(5 mL)溶液,并在5分钟内滴加入溴代三甲基硅烷(0.030 mL, 0.30 mmol)。反应混合物在室温下搅拌3小时,然后加入甲醇(1 mL),反应在水和乙酸乙酯之间分配。相继用水(2 ×)和盐水洗涤有机溶液。通过硫酸钠干燥有机溶液,过滤,并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。残留物通过反相HPLC(Polaris C18-A 10μ 250 × 21.2 mm 柱, 30%-59% 乙腈-0.1% 三氟乙酸水溶液)纯化以得到(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-3-基)磷酸,其为白色粉末(0.014 g, 44%);¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.0 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 15H), 5.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M-H]⁺ 546, [2M-H]⁺ 1093。

步骤 7. 制备(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(J1)



在乙醇(30 mL)和甲苯(90 mL)中混合(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(5.10 g, 7.30 mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二甲酯(2.40 g, 7.70 mmol)及 2 M 碳酸钾水溶液(6.5 mL, 13 mmol)。所述溶液通过在搅拌下鼓泡氮气通过混合物 45 分钟来去氧。加入四(三苯基膦)钯(0)(0.38 g, 0.33 mmol)，在氮气氛下，在 75℃下将反应加热 6 小时。将反应冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，通过硫酸钠干燥，并在减压条件下通过旋转蒸发浓缩以得到粗制的(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸二甲酯。

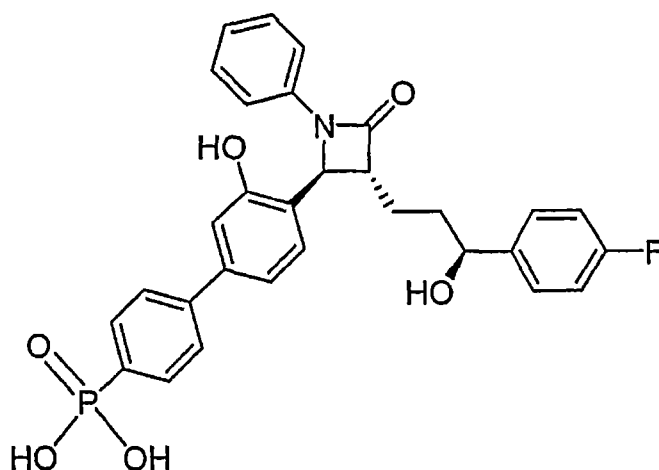
步骤 8. 制备(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)膦酸二甲酯(J2)



在室温及氮气氛下，在无水甲醇(20 mL)中搅拌粗制的(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)

丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯。加入氟化钾(0.84 g, 14.4 mmol), 在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。将溶液倾入乙酸乙酯, 并相继用水(3 ×)和盐水洗涤。有机溶液通过硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 40%乙酸乙酯-100%)纯化产物以得到(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸二甲酯(3.10 g, 两步的总收率 62%), 其为白色泡沫。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (br s, 1H), 7.86 (dd, *J*=13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J*=8.6, 4.1 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 7H), 6.92-7.06 (m, 5H), 5.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J*=5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*=11.4 Hz, 3H), 3.73 (d, *J*=11.3 Hz, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm。

步骤 9. 制备(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸(4-BPA)

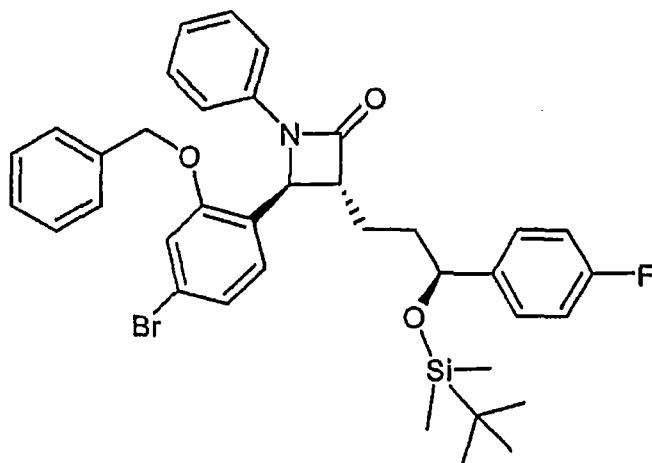


在氮气氛围下, 在冰中冷却(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸二甲酯(0.26 g, 0.38 mmol)的无水二氯甲烷(5 mL)溶液, 并在 3 分钟内滴加入溴代三甲基硅烷(0.30 mL, 2.27 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入甲醇(1 mL), 反应在水和乙酸乙酯之间分配。相继用水(3 ×)和盐水洗涤有机溶液。有机溶液通过硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过反相 HPLC(Polaris C 18-A 10μ 250 × 21.2 mm 柱, 30%-59%乙腈-0.1%三氟乙酸水溶液)纯化残留物以得到(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸(0.117 g, 56%收率), 其为白色粉末; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.8 (dd, *J*=8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.4 (m, 14H), 5.17 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H)

ppm。

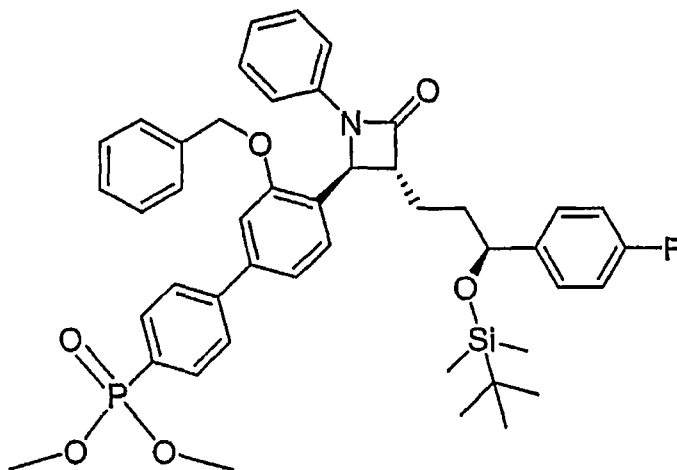
用于制备 4-BPA 的替代步骤 7-9。(路线图 5 所示)

步骤 Alt-7. 制备(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-[苄氧基]苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(**II**)



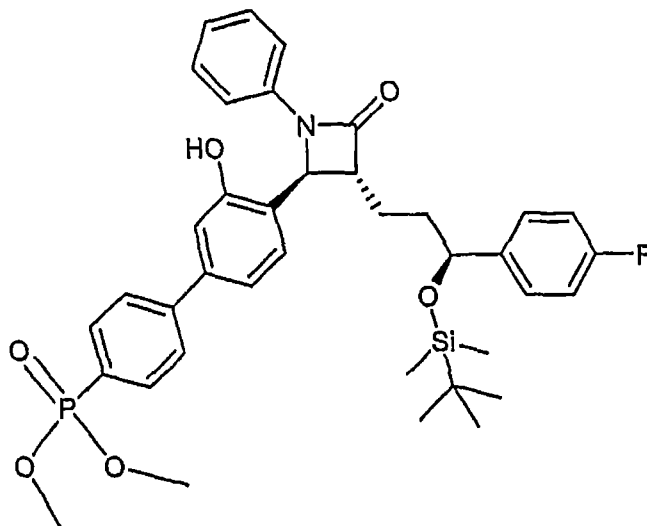
将(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-[苄氧基]苯基)-3-[(3*S*)-3-[羟基]-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(70.0 g, 124.9 mmol)溶于二甲基甲酰胺(90 mL),并在室温及氮气氛下顺序加入叔丁基(二甲基)甲硅烷基氯化物(22.2 g, 147.4 mmol)和咪唑(10.6 g, 156.1 mmol)。将溶液加热至 50℃持续 19 小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯-己烷稀释并与水混合。分离层,用水、盐水洗涤有机层,并通过硫酸钠干燥。过滤溶液,并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂以得到白色泡沫。粗产品通过硅胶的衬垫过滤纯化,并用乙酸乙酯-己烷洗脱以得到(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-[苄氧基]苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(83.4 g, 99%收率),其为白色泡沫。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.50 (m, 16H), 6.90 (t, *J*= 8.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*= 11.6 Hz, 2H), 5.06 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J*= 5.4, 5.1 Hz, 1H), 2.99 (dt *J*= 7.1, 2.3 Hz, 1H), 1.7-1.9 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm。

步骤 Alt-8. 制备(3'-[苄氧基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸二甲酯(**I2**)



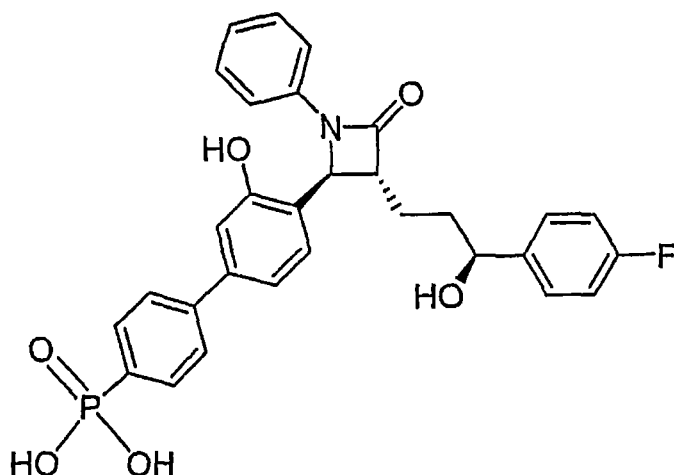
在乙醇(150 mL)和甲苯(450 mL)中混合(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-[苄氧基]苯基)-3-[(3*S*)-3-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(60.0 g, 88.9 mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(34.0 g, 108.9 mmol)及2 M 碳酸钾水溶液(92 mL, 184 mmol)。溶液通过在搅拌下鼓泡氮气通过混合物1小时来去氧。加入四(三苯基磷)钯(0) (5.0 g, 4.3 mmol), 在氮气氛下, 在75℃下将反应加热4.5小时。将反应冷却至室温, 分离层。用水洗涤有机层, 合并的水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相在减压的条件下通过旋转蒸发浓缩。残留物吸附在厚硅胶衬垫上, 产物使用梯度的乙酸乙酯/己烷(1:9, 1:3, 1:1, 3:1)洗脱以得到(3'-[苄氧基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(61.8 g, 89%收率), 其为褐色泡沫。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, *J*= 13.1, 8.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J*= 8.6, 3.9 Hz, 2H), 7.00-7.45 (m, 16H), 6.90 t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*= 11.2 Hz, 2H), 5.17 (d, *J*= 11.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J*= 5.6, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (dt, *J*= 7.0, 2.4 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm。

步骤 Alt-9. 制备(3'-[羟基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(**13**)



在室温下，在压力容器中将(3'-[苄氧基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(55.4 g, 70.1 mmol)溶解于 200 酒精纯度(proof)的乙醇(100 mL)。加入 10%碳载钯的浆液(12.0 g,含水量: 52.76%)，将氢气鼓泡通过溶液，持续 5 分钟。密封该容器，交替用氢气(12 psi)增压及抽真空(3 ×)。维持 12 psi 氢气的压力整夜，同时快速搅拌反应混合物。混合物通过 Celite®过滤，在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂，以留下(3'-[羟基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(47.8 g, 99%收率)，其为白色泡沫；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (br s, 1H), 7.86 (dd, *J*= 13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J*= 8.6, 4.1 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 7H), 6.92- 7.06 (m, 5H), 5.12 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J*= 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*= 11.4 Hz, 3H), 3.73 (d, *J*= 11.3 Hz, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm。

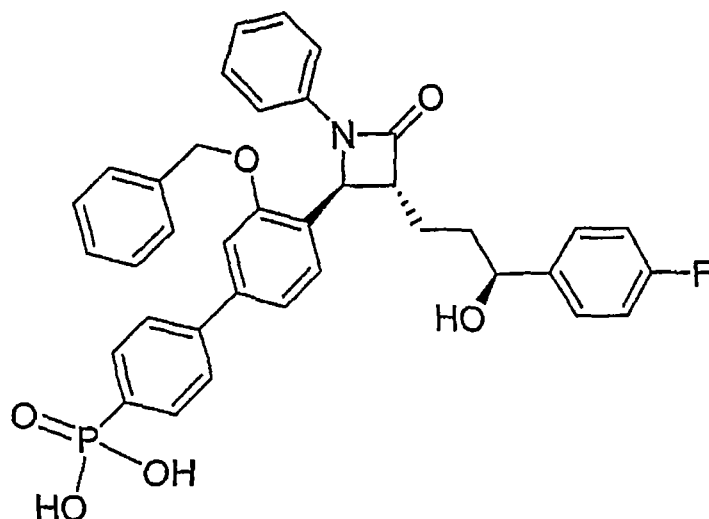
步骤 Alt-10. 制备(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸(**4-BPA**)



在氮气氛下，在冰中冷却(3'-[羟基]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸二甲酯(8.95 g, 13.0 mmol)的无水二氯甲烷(60 mL)溶液，在3分钟内滴加入溴代三甲基硅烷(10.0 mL, 75.8 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时，并在减压条件下通过旋转蒸发浓缩至干燥，剩下白色泡沫(11.8 g)。在乙酸乙酯(100 mL)和水(20 mL)中快速搅拌该残留物20分钟，分离层。用水(4×)洗涤有机相，并通过旋转蒸发浓缩至干燥以得到白色粉末(8.7 g)。将2.5 g的一部分该泡沫通过反相HPLC(Dynamax compression module, Polaris 10 C18-A 10μ 250 × 41.4 mm 柱，以35%-60%甲醇-水的梯度运行)纯化以得到(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)磷酸(1.45 g，如果全部物质被纯化，则其为5.04 g，71%收率)，其为白色粉末；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.8 (dd, *J* = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.4 (m, 14H), 5.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm。

制备4-BPA的替代的合成途径(如路线图7所示)。

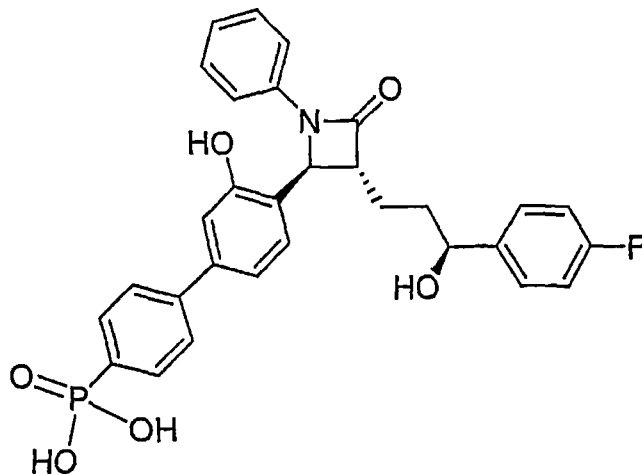
步骤 7-1. 制备(3'-(苯氧基)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)磷酸(**H1**)。



向 500-mL 三颈烧瓶中充入(3*R*,4*S*)-4-[2-(苄氧基)-4-溴苯基]-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(30.0 g, 53.5 mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸(16.0 g, 56.3 mmol)及脱气的 200 酒精纯度的乙醇(54 mL, 1.0 M)。将混合物加热至 45℃以产生自由流动的浆液。在加热条件下, 将磷酸钾(34.1 g, 160.6 mmol)溶解于脱气的水(36 mL, 4.5 M)并加入反应烧瓶中。以在 200 酒精纯度的乙醇(2 × 9 mL)中的浆液形式加入反式-双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.88 g, 2.68 mmol), 混合物在 45℃下搅拌, 同时用氮气直接鼓泡进入溶液脱气 10 分钟以代替氧气。溶液达到 72℃10 分钟后转变成铁锈色, 将混合物加热至 80℃使溶液转变成均相和暗褐色。反应在 80℃下搅拌 2 小时, 冷却至 35℃, 用 2.5 N 盐酸水溶液(300 mL)和乙酸乙酯(150 mL)淬灭反应, 通过 Celite®过滤, 并用乙酸乙酯(150 mL)洗涤。搅拌混合物, 分离层, 用 0.05 N 盐酸水溶液(300 mL)洗涤有机相。用乙酸乙酯 (300 mL)连续反萃取水层, 合并澄清的暗褐色有机层并将其部分浓缩至 300 mL 以减少溶剂的体积, 同时也除去残留的盐酸。向乙酸乙酯溶液中加入二环己基胺(11.4 mL, 57.2 mmol)以沉淀磷酸盐。将混合物剧烈搅拌, 同时加热至 60℃持续 30 分钟, 加热过滤, 滤饼用温乙酸乙酯(2 × 100 mL)洗涤。风干并真空干燥以得到(3'-(苄氧基)-4'-{[(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基]联苯-4-基}磷酸二环己基铵盐(**H1 · DCHA**) (39.7 g, 91%收率), 其为灰色-褐色光亮固体; HPLC R_T 6.9 分; HPLC 纯度 90.9 A%; 熔点 235℃(分解); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (dd, $J = 12.2, 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 8H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 8H), 1.75-1.69 (M, 2H), 1.45-1.15 (m, 10H) ppm; LRMS $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 620.6$ 。

将(3'-(苄氧基)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸二环己基铵盐(39.5 g, 48.2 mmol)悬浮于甲醇(30 mL)中, 加入 1.0 N 盐酸水溶液(300 mL)及乙酸乙酯(200 mL)。将混合物剧烈搅拌 10 分钟, 通过 Celite® 过滤, 用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。分离层, 用 0.05 N 盐酸水溶液(2 × 200 mL)洗涤有机层。用乙酸乙酯(150 mL)连续反萃取水层, 合并并浓缩有机层。将物质溶解于 200 酒精纯度的乙醇(120 mL), 用脱色炭(4.0 g)和 Celite®(4.0 g)处理, 加热至 50℃ 持续 30 分钟, 冷却至室温, 通过 Celite® 过滤, 用 200 酒精纯度的乙醇(120 mL)洗涤, 并浓缩以得到(3'-(苄氧基)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸(**H1**) (~35.0 g, 由于截留溶剂, 收率大于 100%), 其为浅暗黄色-绿色泡沫, 不经进一步纯化直接用于氢解; HPLC R_T 6.7 分; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (dd, $J=12.7, 7.9$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.26-7.16 (m, 9H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.97 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 4H) ppm。

步骤 7-2. 制备(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)膦酸(**4-BPA**)

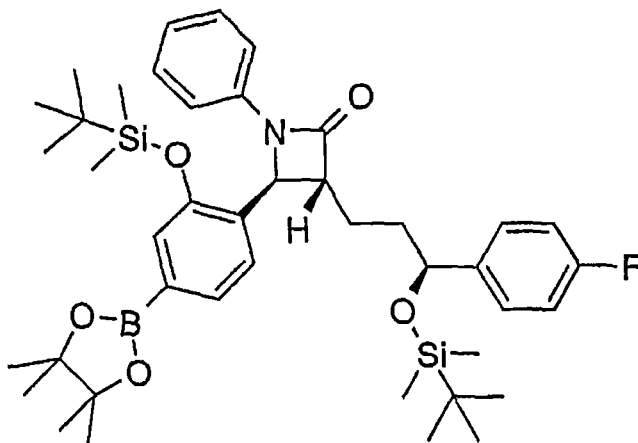


向 400mL 氢化耐压烧瓶中充入含(3'-(苄氧基)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}联苯-4-基)膦酸(**H1**) (9.2 g, 14.4 mmol) 的 200 酒精纯度的乙醇(72 mL; 0.2 M)溶液。加入固体的湿的 10% 碳载钯(57.76 重量%水, 3.63 g, 1.44 mmol Pd), 烧瓶用氢气增压至 14 psi 并吹洗(10 个循环), 将黑色溶液在 14 psi 下剧烈搅拌。反应在 30 小时之后完成, 释放压力, 将溶液用氮气吹洗 15 分钟。在氮气覆盖下, 混合物通过 Celite® 过滤, 用温的(60℃)200 酒精纯度的乙醇(100 mL)洗涤, 并真空浓缩得到 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁-2-基}-3'-羟基联苯-4-基)膦酸(**4-BPA**)(7.1 g, 90%收率),

其为米色硬泡沫；HPLC R_T 5.0 分；HPLC 纯度 94.3 A%。

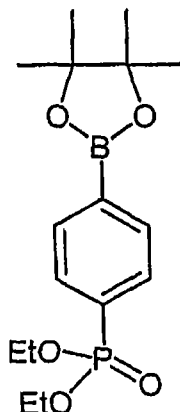
其他中间体的合成

制备(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-2-酮



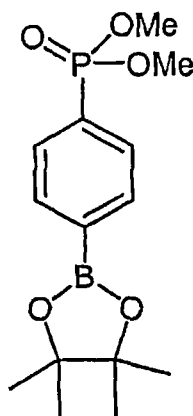
在封闭管中将(3*R*,4*S*)-4-(4-溴-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-3-[(3*S*)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁-2-酮(0.42 g, 0.60 mmol)溶解于二噁烷(15 mL)。加入联硼酸频那醇酯(bis(pinacolato)diboron)(0.17 g, 0.66 mmol)、醋酸钾(0.18g, 1.83 mmol)和二氯[1,1-二(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(14.6 mg, 0.018 mmol)，反应用氩除气并加热至 85℃持续 24 小时。将混合物冷却至室温，用 50 mL 1:1 乙酸乙酯-己烷稀释，用 100 mL 0.1 N 盐酸及 2 × 100 mL 盐水洗涤。收集有机层，部分浓缩至一半体积，通过 10 g 硅胶过滤，用 50 mL 乙酸乙酯洗涤，并真空浓缩得到(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-2-酮；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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), -0.20 (s, 3H) ppm。

制备[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二乙酯。

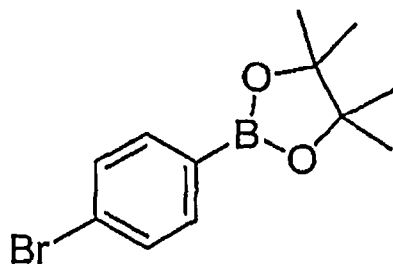


根据 Edder 等人的步骤[Org. Lett. 2003, 5, 1879-1882], 将衍生自镁和对二溴苯的反应的格氏试剂(Grignard reagent)与氯代磷酸二乙基酯反应以得到 4-溴苯基磷酸二乙基酯。4-溴苯基磷酸二乙基酯转化成对应的频哪醇硼酸酯是基本上根据 Ishiyama 等人的步骤[J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510], 通过在钯催化的影响下与联硼酸频那醇酯反应实现的。(关于钯催化的交叉偶联的另外的参考参见: A. Furstner, G. Seidel Org. Lett. 2002, 4, 541-543 和 T. Ishiyama, M. Murata, T. Ahiko, N. Miyauro Org. Synth. 2000, 77, 176-185).

合成[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(如路线图 3b 所示).

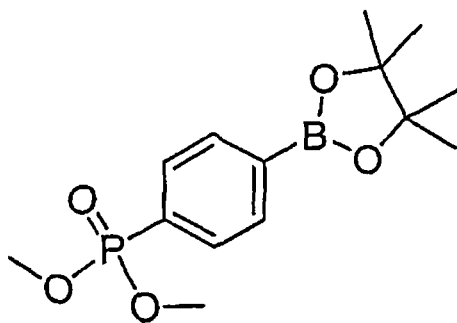


步骤 3b-1. 制备 4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯 (G1)



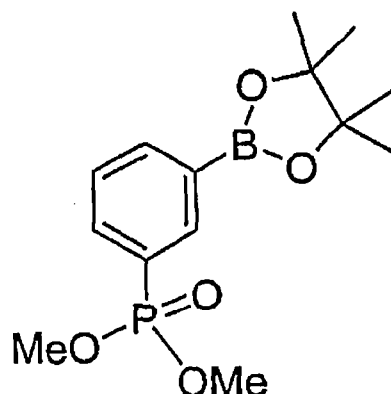
在室温下, 将 4-溴苯基硼酸(52.6 g, 262 mmol)悬浮于乙腈(100 mL)中。加入频哪醇(29.5 g, 250 mmol), 将溶液在室温下搅拌 3 小时。在减压条件下然后在高真空下通过旋转蒸发除去溶剂, 以得到 4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯(74.3 g, 105%收率), 其为米色固体, 直接用于下一反应; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.34 (s, 12H) ppm。

步骤 3b-2. 制备 [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(G2)



将粗制 4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯(74.3 g 粗产品, 0.25 mol 理论)溶解于甲苯(300 mL, 0.82 M)。通过漏斗向溶液中加入亚磷酸三甲酯(94.0 mL, 0.797 mol), 将反应加热至 105°C 。在 4.5 小时内以 1 mL/分的速度将 1,1'-偶氮基双(环己腈) (9.8 g, 0.04 mol)和三(三甲基甲硅烷基)硅烷(97.2 mL, 0.315 mol)的甲苯(200 mL)溶液滴加入烧瓶。通过在真空下蒸馏除去甲苯, 加入己烷(200 mL), 将反应混合物在环境温度下搅拌 12 小时, 然后在冰-水浴中搅拌 2 小时。过滤固体, 用冷己烷(150 mL)洗涤, 风干, 然后真空干燥至恒重以得到[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯 (46.0 g, 56%收率), 其为浅米色结晶固体; 熔点 $84.2 \pm 0.8^\circ\text{C}$; R_f 0.29 (2:1 乙酸乙酯-己烷); NMR 纯度 >99 A%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J=13.2, 8.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12 H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]$ 312, $[\text{2M}+\text{H}]$ 625。

制备 [3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯。



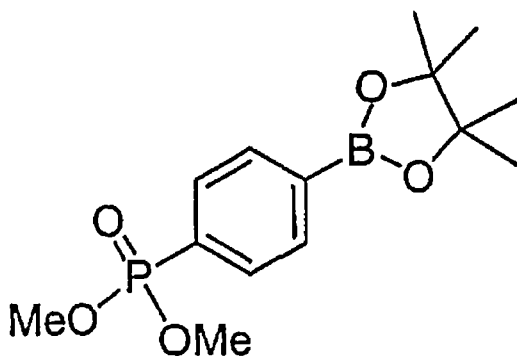
在室温和氮气氛下，将 3-氯酚(0.50 g, 3.89 mmol)在无水二氯甲烷(20 mL)中搅拌。顺序加入苯基三氟甲磺酰亚胺(1.80 g, 5.0 mmol)、三乙胺(0.90 mL, 6.4 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.10 g, 0.8 mmol)，将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶液倾入 0.5 N 盐酸(20 mL)并用乙酸乙酯萃取。相继用水、10%碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤有机相。有机溶液通过硫酸钠干燥，过滤，在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯-己烷(梯度：5%-50% 乙酸乙酯-己烷)获得纯的三氟甲磺酸 3-氯苯酯，其为无色油(0.92 g, 91%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.50 (m) ppm.

此反应使用设置在常规吸光度、固定保持时间及 30 秒预搅拌下的 PersonalChemistry™ 微波仪器进行。向 10-mL 反应小瓶中充入三氟甲磺酸 3-氯苯酯(0.60 g, 2.30 mmol)、亚磷酸二甲酯(0.42 mL, 4.58 mmol)和三乙胺(0.64 mL, 4.59 mmol)的甲苯(4 mL)溶液。将氮气鼓泡通过搅拌的溶液 5 分钟，加入四(三苯基膦)钯(0) (0.1 g)，将溶液用氮气保护并密封。将反应混合物在 160°C 下加热 11 分钟，然后冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。相继用水(3 ×)和盐水洗涤黄色溶液。有机溶液通过硫酸钠干燥，过滤，在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过硅胶色谱法，使用乙酸乙酯-己烷(梯度：5%乙酸乙酯-100%)获得纯(3-氯苯基)膦酸二甲酯，其为无色油(0.27 g, 57%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.68 (ddt, $J=13.0, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.53 (dq, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 221, $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 441。

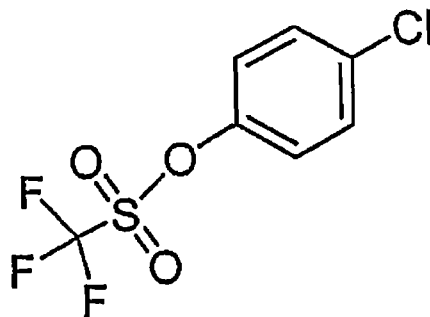
在室温和氮气氛下，在无水二噁烷(1.0 mL)中将双(二亚苄基丙酮)钯(0) (bis(dibenzylideneacetone)palladium(0))(0.10 g, 0.17 mmol)和三环己基膦(0.12 g, 0.43 mmol)搅拌 30 分钟。在室温和氮气氛下，在分开的烧瓶中将(3-氯苯基)膦酸二甲酯(0.50 g, 2.26 mmol)、联硼酸频那醇酯(0.70 g, 0.27 mmol)及醋酸钾(0.30 g, 0.30 mmol)在无水二噁烷(3.0 mL)中混合。将一部分钯催化剂溶液(0.20 mL)注射进含氯代膦酸酯(chlorophosphonate)的烧瓶，并将此混合物在 80°C 下加热。在 80°C 下加热 4 小时

和 8 小时之后, 将另外的 0.2 mL 部分的催化剂溶液注射到反应混合物中, 然后在 80°C 下持续加热整夜。反应混合物通过 Celite® 过滤, 并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 0% 乙酸乙酯-80%)的硅胶色谱法获得 [3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯, 其为无色油(0.41 g)。¹H NMR 显示了产品加上回收的起始原料的 60:40 混合物。此混合物用于下一反应, 无需进一步纯化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.88 (ddt, *J*= 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 312, [2M+H]⁺ 625。

合成[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(G2) (路线图 3a 所示)

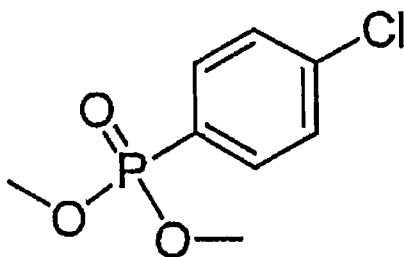


步骤 3a-l. 制备三氟甲烷磺酸 4-氯苯酯 (K1)



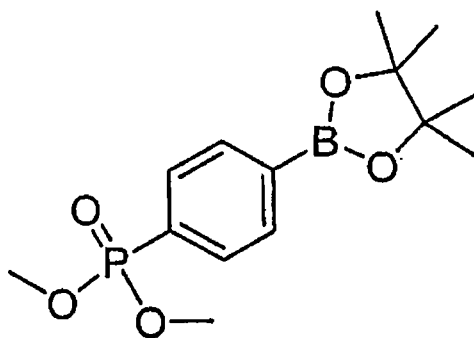
在氮气氛围下, 在室温下将 4-氯酚(3.00 g, 23.3 mmol)在无水二氯甲烷(40 mL)中搅拌。顺序加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰亚胺) (10.00 g, 28.0 mmol)、三乙胺(5.1 mL, 36.5 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.10 g, 0.8 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶液倾入 0.5 N 盐酸水溶液(100 mL), 并用乙酸乙酯萃取。相继用水、10% 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤有机相。有机溶液通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 5%-50% 乙酸乙酯-己烷), 获得纯的三氟甲磺酸 4-氯苯酯 (5.65 g, 93% 收率), 其为无色油; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), ppm。

步骤 3a-2. 制备 (4-氯苯基)膦酸二甲酯(K2)



通过鼓泡氮气通过搅拌的溶液 10 分钟将包含三氟甲磺酸 4-氯苯酯(1.50 g, 5.76 mmol)、亚磷酸二甲酯(0.90 mL, 9.81 mmol)和三乙胺 (1.60 mL, 11.4 mmol)的甲苯 (25 mL)溶液的反应烧瓶除气。加入四(三苯基磷)钯(0) (0.1 g), 将反应混合物加热回流 6 小时, 冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。相继用水(2 ×)和盐水洗涤黄色溶液。有机溶液通过硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。通过硅胶色谱法, 使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 5%乙酸乙酯-100%)获得纯的(4-氯苯基)膦酸二甲酯(1.01 g, 79%收率), 其为无色油; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J = 13.0, 8.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 13.0, 8.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 221, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ 441。

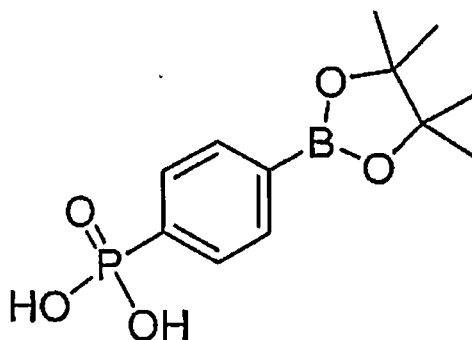
步骤 3a-3. 制备[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸二甲酯(G2)



此反应使用在设置正常吸收、固定保持时间及 30 秒预搅拌下的 PersonalChemistry™微波仪器进行。向反应小瓶中充入含双(二亚苄基丙酮)钯(0) (0.13 g, 0.23 mmol)和三环己基磷(0.16 g, 0.57 mmol)的无水二噁烷(1.0 mL)溶液, 将混合物在室温和氮气氛下搅拌 30 分钟。在室温和氮气氛下, 在 10 mL 微波反应小瓶中, 在无水二噁烷(5.0 mL)中混合(4-氯苯基)膦酸二甲酯(0.50 g, 2.26 mmol)、联硼酸频那醇酯(0.60 g, 2.36 mmol)和醋酸钾(0.25 g, 2.54 mmol), 将氮气鼓泡通过搅拌的溶液 10 分钟。加入钯催化剂溶液, 并将小瓶密封。将小瓶在使用上述条件的微波仪器中在 160℃下加热 20 分钟。反应混合物通过 Celite®过滤, 并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 0%乙酸乙酯-80%)的硅胶色谱法获

得[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(0.34 g, 48%收率), 其为无色油; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.35 (s, 12 H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ 625。

步骤 **3b-3**. 制备[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸(**G3**) (如路线图 3b 所示)



将[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(6.0 g, 19.2 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液在冰中冷却。在 2 分钟内滴加溴代三甲基硅烷(6.3 mL, 47.8 mmol), 并在 0°C 下搅拌 2 小时。加入水(1.0 mL, 55.6 mmol), 将溶液在室温下搅拌 1 小时。将有机层倾出, 并在减压条件下通过旋转蒸发除去溶剂。粗制品从 1 : 3 乙酸乙酯-己烷中结晶, 以得到[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸(4.93 g, 90%收率), 其为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.86 (m, 4H), 1.34 (s, 12H) ppm。

G3 的替代合成:

将频哪醇酯 **G1**(210.0 g, 0.742 mol)溶解于氯苯(500 mL, 1.48 M), 通过漏斗加入亚磷酸三甲酯(270.7 mL, 2.23 mol), 将反应加热至 110°C 。在 4.5 小时内将 1,1'-偶氮基二环己腈(19.9 g, 0.082 mol)和三正丁基锡烷(235.7 mL, 0.85 mol)的氯苯(250 mL)溶液滴加入烧瓶。混合物在 110°C 下搅拌 1.5 小时, 然后冷却至室温。加入氟化钾(172.4g, 2.97 mol)和水(53.42 ml, 2.97 mol), 反应在环境温度下进行 18 小时。加入硫酸钠(50 g), 混合物通过 Celite® 和硫酸钠的衬垫过滤, 用二氯甲烷(2×750 ml)洗涤, 并在真空下浓缩以获得磷酸二甲酯 **G2**, 其为黄色固体。

向 3L 中烧瓶充入 **G2** (理论 0.742 mol)和无水二氯甲烷(740 ml, 1.0 M), 接着通过加料漏斗加入溴代三甲基硅烷(225.2 ml, 1.71 mol)。将混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后加入水(53.2 ml, 3.34 mol), 将混合物再搅拌 1 小时。将混合物浓缩以得到粗制的磷酸 **G3**, 其为黄色固体。在 60°C 下, 将粗制品在 750 ml 叔丁基甲基醚中重结晶, 并冷却至环境温度整夜。混悬液在冰-水浴下搅拌 2 小时, 并过滤得到纯

[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸(132.5 g, 63.1%收率)。
浓缩母液，然后在 60℃ 的乙腈(750 ml)中重结晶，然后冷却至环境温度并过滤以得到 39.7 g 纯[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]膦酸 **G3** (18.9 %收率，总收率 172.2g, 82 %)。