

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017年10月5日 (05.10.2017)



(10) 国际公布号  
WO 2017/167183 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)  
C07D 205/085 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 205/08 (2006.01) A61K 31/695 (2006.01)  
C07D 491/113 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/078444

(22) 国际申请日: 2017年3月28日 (28.03.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610188876.2 2016年3月29日 (29.03.2016) CN  
201710162725.4 2017年3月18日 (18.03.2017) CN

(71) 申请人: 复旦大学 (FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。中国科学院上海有机化学研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。

(72) 发明人: 王洋 (WANG, Yang); 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。刘明明 (LIU, Mingming); 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。周鹏飞 (ZHOU, Pengfei); 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。冯克昌 (FENG, Kechang); 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。丁奎岭 (DING,

Kuiling); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。王晓明 (WANG, Xiaoming); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

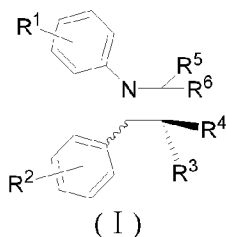
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: DIARYL-B-LACTAM COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 二芳基-β-内酰胺类化合物及其制备方法和在制药中的用途



(57) Abstract: The present invention relates to the field of synthetic medicinal chemistry and provides a novel diaryl-β-lactam compound having significant anti-tumor activity, and a pharmaceutical use thereof. The present invention also comprises a use of the compound, pharmaceutical salt, and pharmaceutical composition thereof for preparing a pharmaceutical for the prevention or treatment of tumor-associated disease. The diaryl-β-lactam compound of the present invention has the following general formula: (I).

(57) 摘要: 本发明属合成药物化学领域, 涉及一类新型具有显著抗肿瘤活性的二芳基-β-内酰胺类化合物及其在制药中的应用。本发明还包括这类化合物、其药用盐及其药物组合物在制备预防或治疗与肿瘤相关疾病的药物中的应用。所述的二芳基-β-内酰胺类化合物具有如下通式结构: (I)。



WO 2017/167183 A1

## 二芳基-β-内酰胺类化合物及其制备方法和在制药中的用途

### 技术领域

5 本发明属化学制药领域，涉及具有显著抗肿瘤活性的二芳基-β-内酰胺类化合物、制备方法及其体外、体内抗肿瘤活性，以及这类化合物及其药学盐或以这类化合物或其药学盐为成分的复方药物在预防和治疗肿瘤相关疾病领域的应用。

### 背景技术

10 癌症是威胁人类健康的主要疾病之一，其死亡率仅次于心脑血管疾病、位列第二；据估计，到 2020 年将有 1500 万的新增病例，死亡人数将达到 1000 万；目前癌症的治疗方法有手术治疗、放射治疗、化学治疗(药物治疗)和生物治疗等，其中化疗是最为常见的一种手段，即用一种或多种具有细胞毒性的抗肿瘤药物对癌症患者进行治疗。尽管目前已有大量的药物在临床应用，然而由于化疗药物的长期使用或肿瘤细胞自身的突

15 变、许多恶性肿瘤对化疗药物产生耐药性、导致化疗效果减弱或消失，以及传统的抗肿瘤药物由于缺乏选择性导致的毒性，使得化疗药物仍不能满足临床的需要。因此，寻找更为高效、低毒的新型抗肿瘤药物始终是医药领域的研发热点和急需解决的重要问题。

目前，被批准上市的抗肿瘤药物已有近百种，主要包括以下几种类型：(1)作用于 DNA 的抗肿瘤药物：如烷化剂、金属铂配合物、DNA 拓扑异构酶抑制剂和抗代谢抗肿瘤药等；(2)作用于激酶的抗肿瘤药物：如酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制

20 剂等；(3)作用于微管的抗肿瘤药物：如微管聚集抑制剂和微管稳定剂等。其中，作用于微管的抗肿瘤药物是目前治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌和其它实体瘤的最有效的化疗药物，是近年来抗肿瘤药物研究的热点之一。

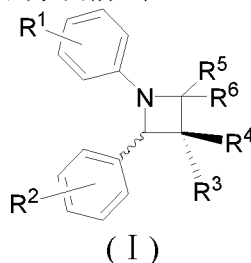
在微管蛋白聚集抑制剂方面、尤其是针对康普立停的结构改造方面已经取得了许多重要成果和进展。这些药物都可以有效地抑制肿瘤增长，但缺点是虽然有许多抑制剂进

25 入了临床试验，由于存在一定毒性、最终被批准上市的化合物却不多。因此，寻找活性更强且副作用更小的新型微管蛋白聚集抑制剂以及血管生成抑制剂仍是临床的迫切需求。

### 发明内容

30 本发明的目的是公开新型的二芳基-β-内酰胺类化合物，具有通式 I 结构的化合物或其药学盐。

本发明的第一方面，提供了一种具有通式 I 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药：



其特征在于，

R<sup>1</sup> 为一个或多个位于环上的选自下组的基团：取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、C1-C4

烷基、卤素、氨基、羟基、羧基、取代或未取代的 C2-C10 酰氧基、C2-C10 酯基、甲氧甲酰基、烯丙氧基、炔丙氧基、磺酰氧基、烷氨基、酰氨基、磺酰氨基或者 2-3 个上述相同或不同基团的组合；

5  $R^2$  为一个或多个位于环上的选自下组的基团：取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、卤素、氨基、羟基、羧基、氟磺酰氧基、烯丙氧基、炔丙氧基、C1-C4 烷氨基、C2-C10 酯基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的 C6-C10 的芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、-OTBS、-CH<sub>2</sub>-R、-OR、-O(C=O)R、-O-(SO<sub>2</sub>)-R、-O(PO)-R<sub>2</sub>、-NH(C=O)R、-NH-(SO<sub>2</sub>)-R；

10  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地选自下组：取代或未取代的 C1-C6 烷基、氢原子、酰氧基、羟基、羧基、环丙基、氨基、取代或未取代的 C1-C4 烷氨基、磺酰氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的吗啉基、-CH<sub>2</sub>-R、-OR、-O(C=O)R、-O-(SO<sub>2</sub>)-R、-O(PO)-R<sub>2</sub>、-NH(C=O)R、-NH-(SO<sub>2</sub>)-R；

或者  $R^3$  和  $R^4$  共同构成=CHR、-OC(=O)OCH<sub>2</sub>-、=O、C3-C6 环烷烃、C3-C6 杂环或取代或未取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-，其中 n 选自下组：1、2、3、4、5 或 6；

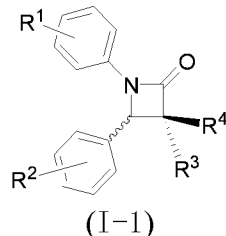
15  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地为 H；或者  $R^5$  和  $R^6$  共同构成=CHR、-OC(=O)OCH<sub>2</sub>-、=O、=S；

20 其中，所述的 R 选自下组：乙烯基、卤素、氨基、羟基、羧基、氟磺酰氧基、甲基磺酰基(Ms)、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氨基、取代或未取代的 C2-C10 酯基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的 C6-C10 的芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

25 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、C2-C10 酰氧基、C2-C10 酯基、羟基、环丙基、乙烯基、氨基、氧基(=O)、吗啉基、磺酰氧基、酰胺基、-NO<sub>2</sub>、-NHBoc、-NHCbz、-NHC(=O)Me、-OBn、-NHBn、-SiMe<sub>3</sub>、未取代或被 1-3 个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基；C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、羟基。

在另一优选例中，所述的取代苯基是指苯环被 1-5 个选自下组的取代基取代：硝基、氟原子或甲氧基。

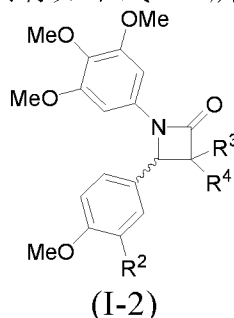
在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 I-1 所示的结构：



30

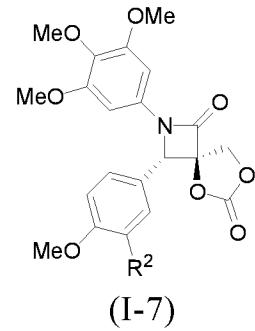
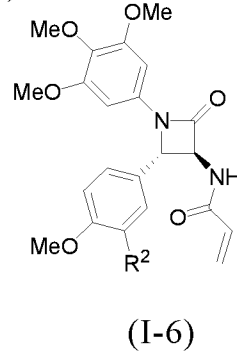
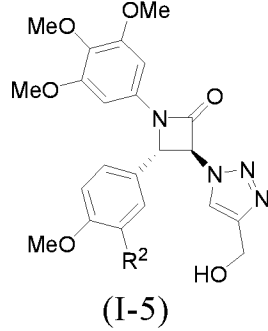
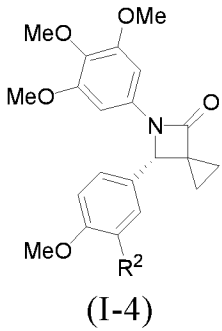
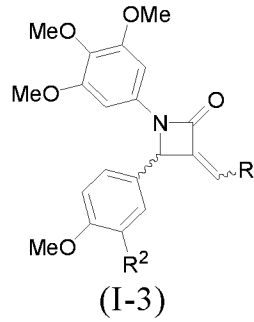
其中，各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 I-2 所示的结构：



其中，各基团的定义如上文中所述。

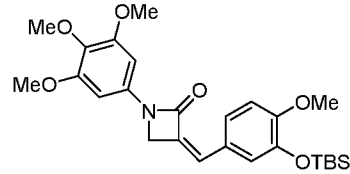
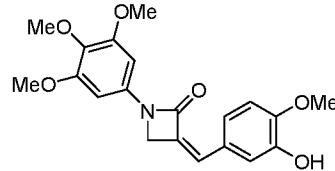
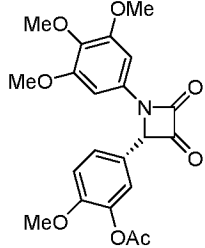
在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 I-3、I-4、I-5、I-6 或 I-7 所示的结构：



5

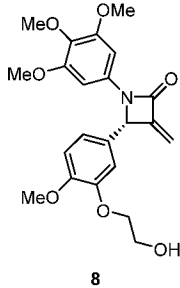
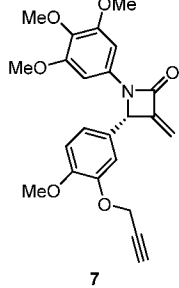
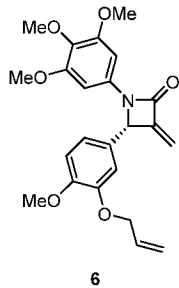
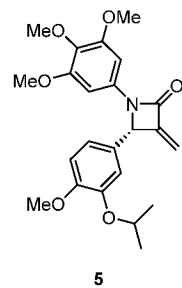
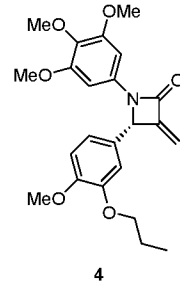
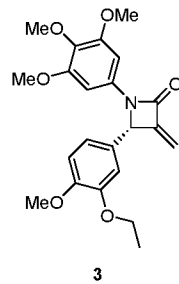
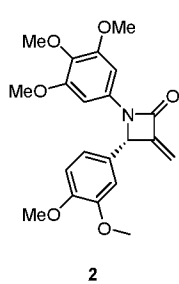
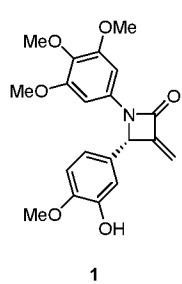
其中，各基团的定义如上文中所述。

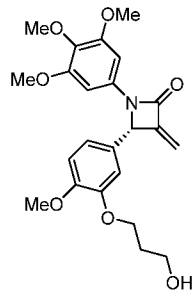
本发明的第二方面，提供了一种如下式所示的化合物：



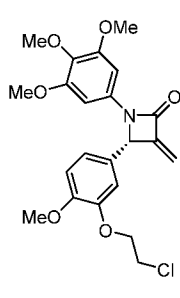
10

在另一优选例中，所述的化合物选自下组：

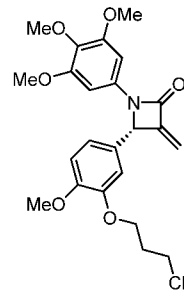




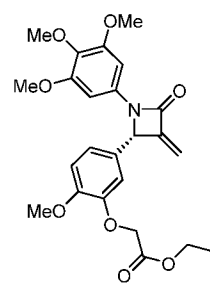
9



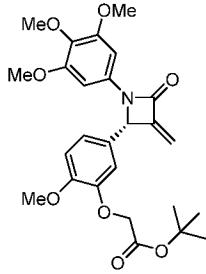
10



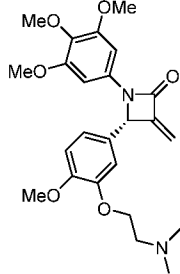
11



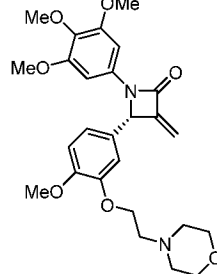
12



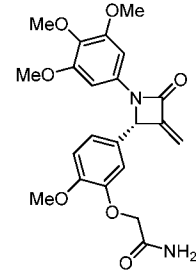
13



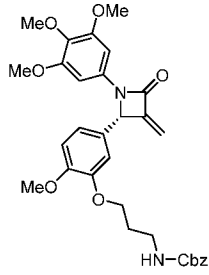
14



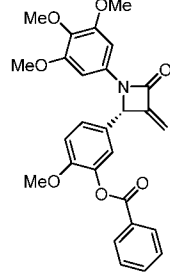
15



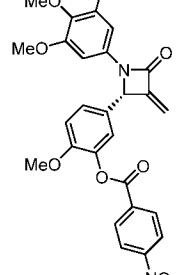
16



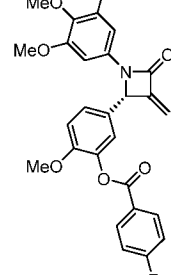
17



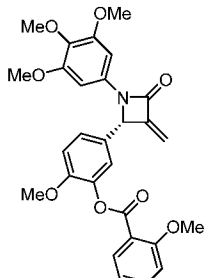
18



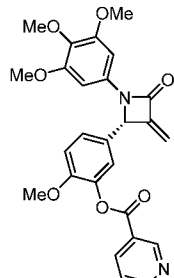
19



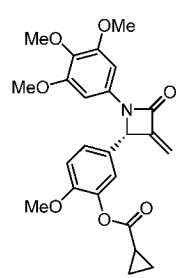
20



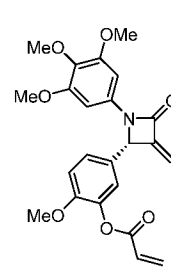
21



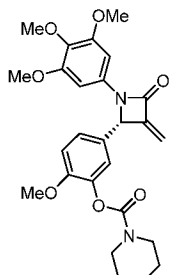
22



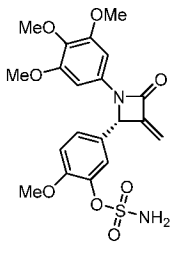
23



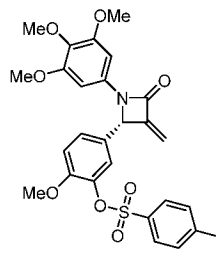
24



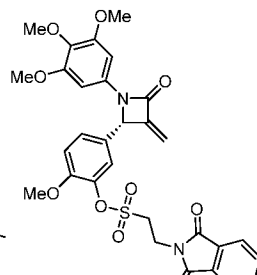
25



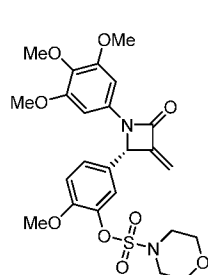
26



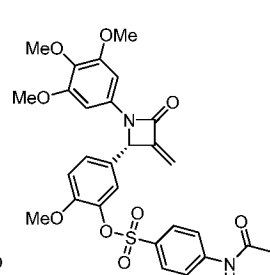
27



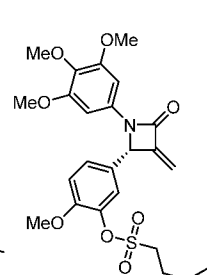
28



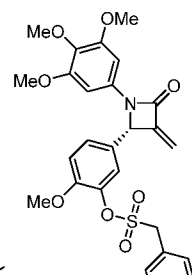
29



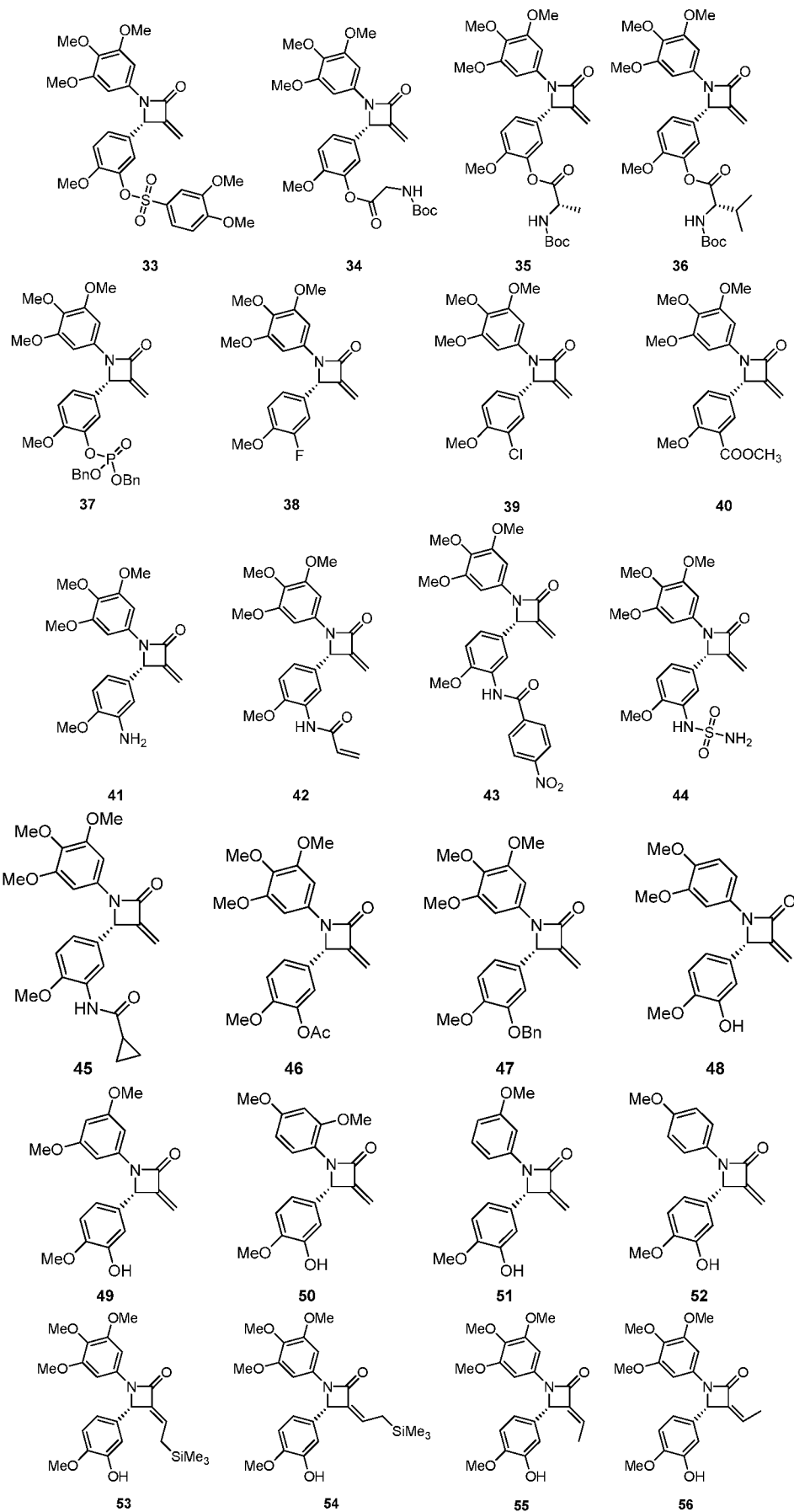
30



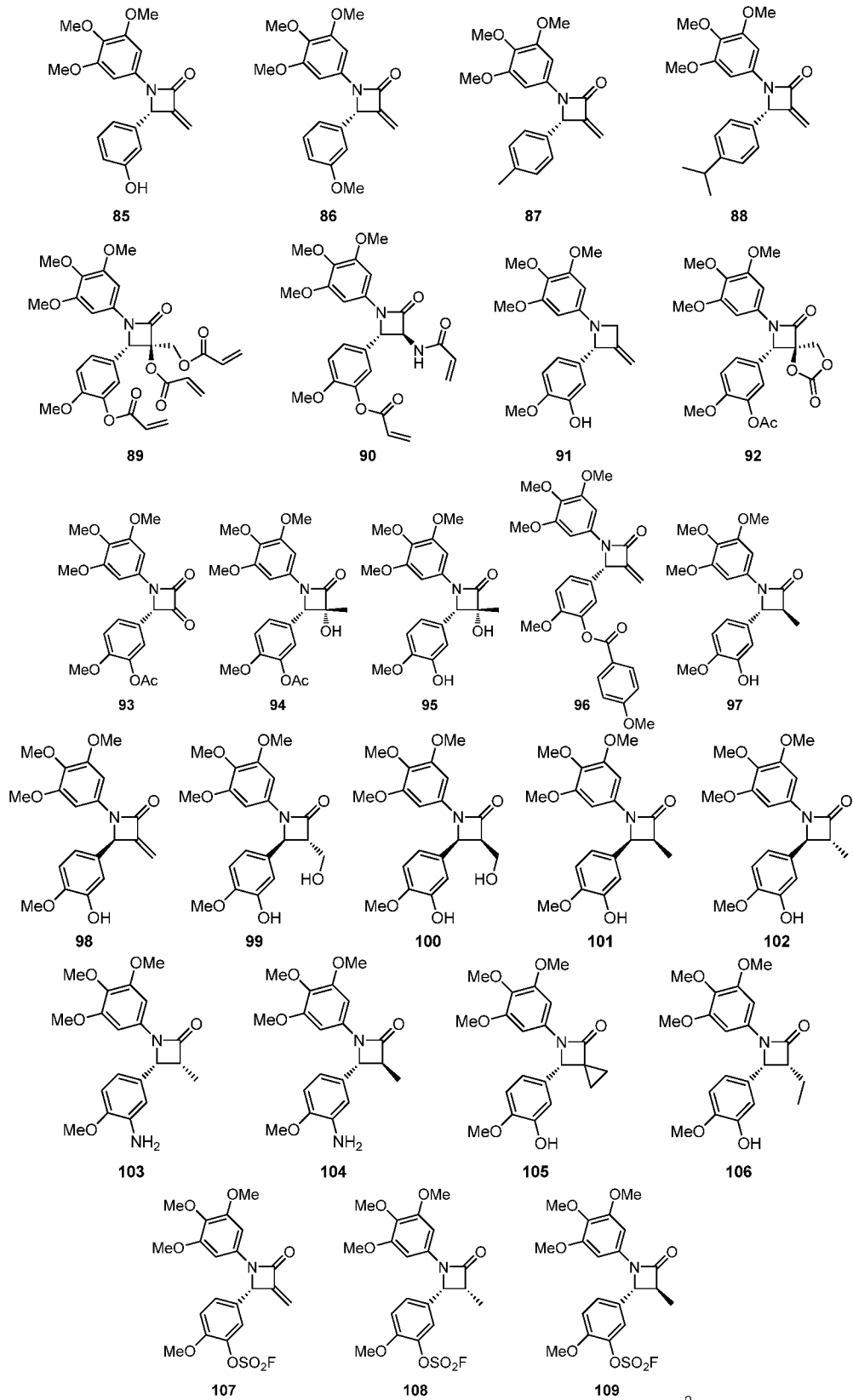
31



32







5

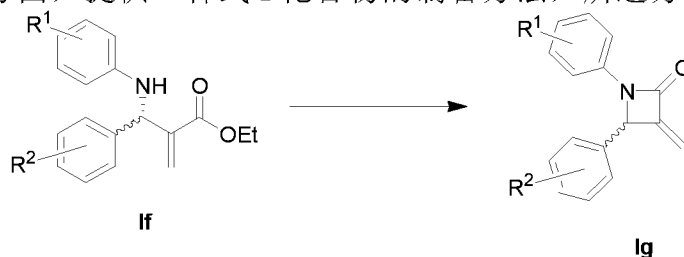
本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的药物组合物用于制备治疗或预防选自下组的疾病的药物组合物的用途：与微管相关蛋白聚集有关的哺乳动物疾病、与血管生成相关的哺乳动物疾病。

10 在另一优选例中，所述的与微管相关蛋白聚集有关的哺乳动物疾病为肿瘤。

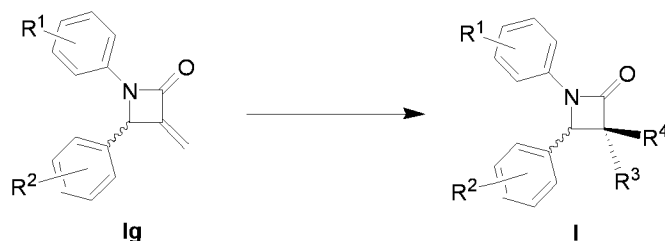
在另一优选例中，所述的肿瘤选自下组：甲状腺癌、头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌、骨肉瘤、肾癌、胃癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、淋巴瘤、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、脑胶质瘤、鼻咽癌，神经内分泌癌、未分化癌、间质肉瘤、绒癌、恶性葡萄胎、恶性畸胎瘤、良性肿瘤。

5 本发明的第四方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：(i) 有效量的式 I 化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药；和(ii) 药学上可接受的载体。

本发明的第五方面，提供一种式 I 化合物的制备方法，所述方法包括步骤：



10 在惰性溶剂中，用式 If 化合物进行反应，得到式 Ig 化合物；  
和任选的步骤：



用所述的式 Ig 化合物制备得到式 I 化合物。

15 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

#### 附图说明

20 图 1 是化合物 69、70 和 97 对体外微管聚集的抑制作用的曲线图。

图 2 免疫印迹分析实验显示了化合物 1、69、70 和 97 能明显抑制微管聚集，使微管蛋白维持解聚状态。

图 3 免疫荧光检测微管蛋白形态实验显示了化合物 1、69、70 和 97 能明显抑制微管的聚集。

25 图 4 抑制血管生成实验显示了化合物 69、70 和 97 能明显抑制 HUVEC 细胞生成毛细血管样结构。

图 5 是基质胶塞实验，显示化合物 69、70 和 97 能明显抑制由 VEGF 介导的新生血管生成。

30 图 6 为菌落抑制试验图，其中显示了化合物 69、70 和 97 能明显抑制肿瘤细胞菌落的形成。

图 7 是体外细胞周期实验，显示了化合物 69、70 和 97 能明显将细胞阻滞于 G2/M 期。

图 8 是体外细胞周期相关蛋白检测实验结果，显示化合物 69、70 和 97 能明显促进

磷酸化组蛋白 H3、细胞周期蛋白 B1、有丝分裂检验点蛋白 BuBR1 表达。

图 9 是体外细胞凋亡实验结果，显示了化合物 69、70 和 97 能明显促进细胞凋亡。

图 10 是体外凋亡相关蛋白检测实验结果，显示化合物 69、70 和 97 能明显促进促凋亡蛋白 Bax、抑癌基因 p53、剪切的 DNA 修复酶的表达。

5 图 11 是动物水平和组织水平的肿瘤治疗作用和机理研究实验，显示化合物 69、70 和 97 在体内能明显抑制肿瘤生长，并且对小鼠体重无明显影响；组织染色结果显示化合物 69、70 和 97 能使肿瘤组织产生坏死区(图中箭头标示)，并且对肝、肾、脾的组织染色并未观察到非正常区域。

## 10 具体实施方法：

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一类新型的二芳基- $\beta$ -内酰胺类化合物。所述的化合物具有优异的微管蛋白聚集抑制活性，因此可以被用作为血管生成抑制剂用于治疗癌症。基于上述发现，发明人完成了本发明。

## 15 术语

在本文中，除特别说明之处，术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、C2-C10 酰氧基、C2-C10 酯基、羟基、环丙基、乙烯基、氨基、氧基(=O)、吗啉基、磺酰氧基、酰胺基、-NO<sub>2</sub>、-NHBoc、-NHCBz、-NHC(=O)Me、-OBn、-NHBn、-SiMe<sub>3</sub>、未取代或被 1-3 个选自下组的取代基

20 取代的苯基或吡啶基：C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、羟基。

术语“C1-C4 烷基”指具有 1~4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

术语“C3-C6 环烷基”指具有 3-6 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、或类似基团。

25 术语“C1-C4 烷氧基”指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

术语“C1-C4 烷基胺基”指被 C1-C4 烷基取代的胺基，例如具有“C1-C4 烷基-NH-”或“(烷基)<sub>2</sub>-N-(碳原子总数为 1-4)”、“-C1-C4 亚烷基-NH<sub>2</sub>”、“烷基-N-亚烷基-(碳原子总数为 1-12)”、或“(烷基)<sub>2</sub>-N-亚烷基-(碳原子总数为 1-12)”结构的基团，例如 CH<sub>3</sub>NH-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH-、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，或类似基团。其中，C<sub>1-12</sub> 烷基的定义如前所述。

术语“C2-C10 酯基”指形如“具有 1-9 个碳原子的直链或支链烷基/环烷基/芳基/杂芳基-羰基-氧基-”结构的取代基，如乙酯基、丙酯基、丁酯基，或类似基团。

35 术语“C1-C6 酰胺基”指形如“具有 0-5 个碳原子的直链或支链烷基/环烷基/芳基/杂芳基-羰基-胺基-”结构的取代基，如乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基，或类似基团。

术语“C6-C10 芳基”指具有 6-10 个碳原子的芳基，例如苯基、萘基等，所述的芳基可以是取代或未取代的。

术语“5-12 元杂芳基”指具有 5-12 个环原子的杂芳基，其中环原子包括碳原子和一个或多个(优选 1-3 个)选自 O、S 和/或 N 的杂原子的杂芳基，优选 5-8 元杂芳基。所述的杂芳基可以是取代或未取代的。

术语“C<sub>3-6</sub> 杂环基”指具有 3-6 个碳原子和一个或多个(优选 1-3 个)选自 O、S 和/或 N 的杂

原子的非芳香性环状基团, 优选 5-6 元杂环基。所述的杂环基可以是取代或未取代的。

本发明中, 术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良副反应(如毒性、刺激和变态反应), 即有合理的效益/风险比的物质。

5 本发明中, 术语“有效量”指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量, 或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。因此, 预先指定准确的有效量是没用的。然而, 对于某给定的状况而言, 可以用常规实验来确定该有效量, 临床医师是能够判断出来的。

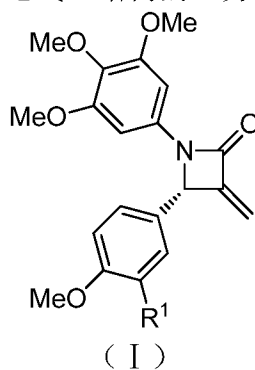
10 除非特别说明, 本发明中, 所有出现的化合物均意在包括所有可能的光学异构体, 如单一手性的化合物, 或各种不同手性化合物的混合物(即外消旋体)。本发明的所有化合物之中, 各手性碳原子可以任选地为 R 构型或 S 构型, 或 R 构型和 S 构型的混合物。

本发明中所述的“药学上可接受的盐”, 具体地可列举为与氢卤酸、硫酸、磷酸、硝酸等无机酸, 以及枸橼酸、富马酸、草酸、苹果酸、乳酸、樟脑磺酸等有机酸形成的盐。

15 本发明的另一个目的是提供上述化合物或这些化合物在药学上可接受的盐以及包含该化合物或其盐的组合物用于制备预防或治疗与肿瘤相关疾病的药物中的应用。所述的与肿瘤相关疾病具体可列举为甲状腺癌、头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌、骨肉瘤、肾癌、胃癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、淋巴瘤、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、脑胶质瘤、鼻咽癌, 神经内分泌癌、未分化癌、间质肉瘤、绒癌、恶性葡萄胎、恶性畸胎瘤等, 以及良性肿瘤, 但不受限于此。本发明提供并证明了具有显著抗肿瘤作用的二芳基-β-内酰胺类化合物或其

20 在药学上可接受的盐, 通过抑制微管蛋白聚集抑制肿瘤细胞生长的调控机制, 在体外、体内的抗肿瘤实验中对肿瘤的生长具有良好的抑制作用。

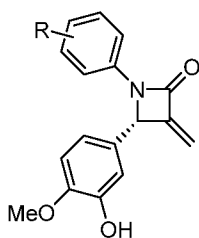
本发明中一类优选的化合物是具有通式 I 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物:



25 其特征在于,  $R^1$  取自羟基、氨基、卤素、1-3 个碳原子的烷氧基、甲氧甲酰基、烯丙氧基、炔丙氧基、 $O(CH_2)_nR^2$ 、 $OCH_2COR^3$ 、 $OCOR^4$ 、 $OSO_2R^5$ 、 $NHCOR^6$ 、 $NHSO_2NH_2$ , 其中  $R^2$  取自卤素、羟基、*N,N*-二甲基氨基、*N*-吗啉基, 且  $n=2$  或  $3$ ,  $R^3$  取自 1-3 个碳原子的烷氧基、氨基,  $R^4$  取自 1-3 个碳原子的烷基、苯基、取代苯基、吡啶基、环丙基、乙烯基、*N*-吗啉基, 所述的取代苯基是指苯环的 2, 3 或 4 位有且仅有 1 个硝基、氟原子或

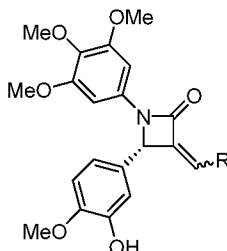
30 甲氧基取代,  $R^5$  取自氨基、4-甲基苯基、*N*-吗啉基、2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)乙基、4-乙酰氨基苯基、苄基、正丁基、3,4-二甲氧基苯基,  $R^6$  取自乙烯基、4-硝基苯基、环丙基。

一类更优选的化合物是具有通式 II 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物:



(II)

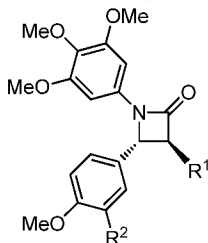
其中 R 取自甲氧基，数目是 1 个或 2 个，可为 3、4、5-位取代。  
或具有通式 III 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物：



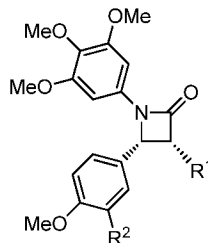
(III)

其特征在于 R 取自甲基、三甲基硅基、苯基或者叔丁基苯基，烯键的构型为 Z 式或 E 式。

或具有通式 IV 和 V 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物：

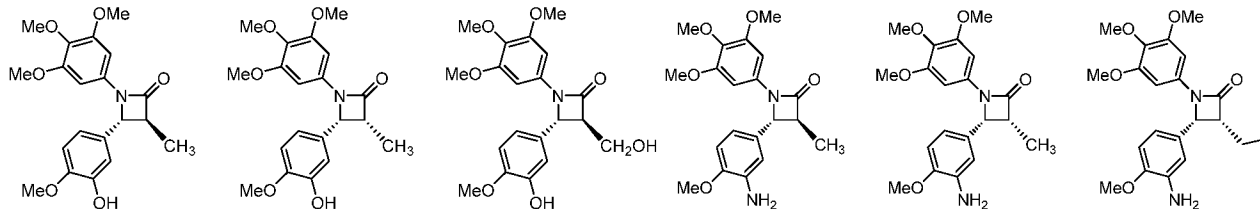


(IV)

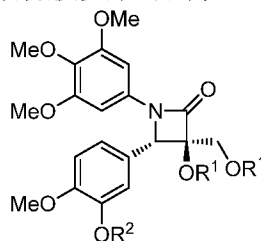


(V)

其特征在于 R<sup>1</sup> 独立地选自甲基、乙基、羟甲基、氢原子、烷氧基、酰氧基、羟基、卤素、氨基、苯基氨基、苄基氨基、乙酰氨基、对甲苯磺酰氨基、甲磺酰氨基、苯甲酰氨基、3-氟苯甲酰氨基、甲磺酰氧基、甲氧甲基、N,N-二甲氨基、4-羟基苄基、三甲基硅乙基、乙氧羰甲基、羧丙酰氧基，R<sup>2</sup> 独立地取自羟基、氨基、卤素、甲氧基、甲基、氟磺酰氧基、氢原子或酰氧基。其中优势化合物为：



或具有通式 VI 结构的二芳基-β-内酰胺类化合物：

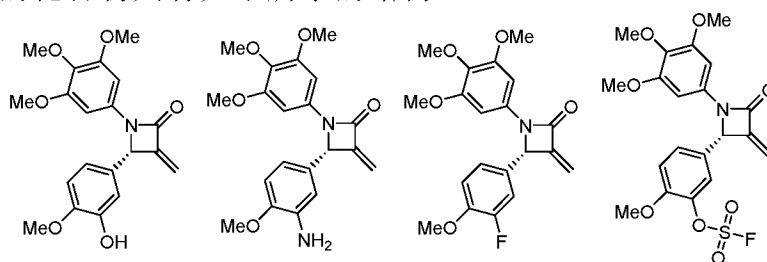


(VI)

其特征在于 R<sup>1</sup> 取自氢原子、甲基、乙酰基、丙烯酰基，R<sup>2</sup> 取自氢原子、苄基、酰

基、丙烯酰基。

一类特别优选的化合物具有如下所示的结构：



## 5 药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对微管蛋白的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由微管蛋白活性或表达量相关的疾病，尤其适用于微管蛋白活性或表达量均相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病：癌症、神经退行性疾病、疟疾、艾滋病、痛风、糖尿病等等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 5-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚

合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

5 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

10 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

15 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

20 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

与现有技术相比，本发明的主要优点包括：

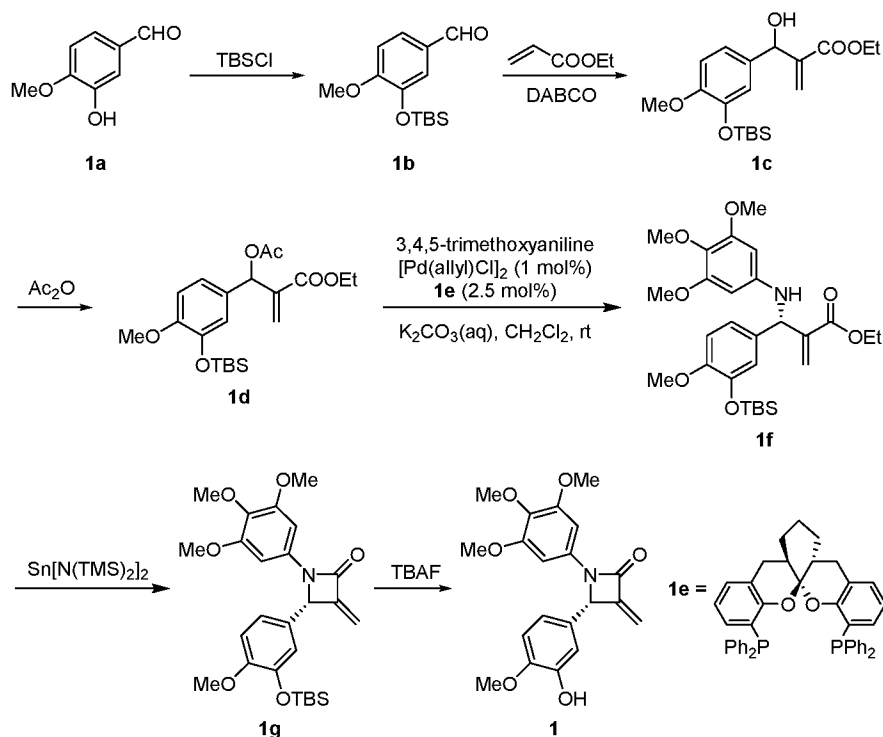
25 (1) 提供了一类结构新颖的化合物，所述的化合物具有微管蛋白抑制活性。

(2) 提供了一种具有肿瘤抑制活性的化合物，所述的化合物可以用于制备治疗肿瘤的药物。

30 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。本发明目标化合物的制备方法可以进一步用代表性化合物制备过程体现如下：

35 **实施例 1** 化合物(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(1)的合成

参照文献(Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2012**, *124*, 9410-9416.)方法，我们设计如下路线合成目标化合物 1：



### 1.1 3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯甲醛(**1b**)的合成

100 mL 三口瓶中加入 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (**1a**) (1.58 g, 10.4 mmol)、DMAP (25 mg, 0.2 mmol)、无水 DCM(50 mL)和无水三乙胺(2 mL, 14.5 mmol), 冷至冰浴下, 5 TBSCl(1.88 g, 12.5 mmol)溶于无水 DCM(10 mL)中, 由滴液漏斗缓慢加入。滴完后撤去冰浴, 室温搅拌两小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分出有机相, 水相用 DCM 萃取三遍, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。湿法上柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状化合物(**1b**)2.66 g, 收率 96%。

### 1.2 2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**1c**)的合成

在 50 mL 茄形瓶中, 加入化合物 4-甲氧基-3-叔丁基二甲基硅氧基苯甲醛(**1b**) (2.66 g, 10 mmol)、丙烯酸乙酯 (1.00 g, 10 mmol)和 DABCO (1.12 g, 10 mmol), 室温搅拌反应 2 周后, TLC(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1)显示原料( $R_f = 0.4$ )明显减少, 有大量新点生成( $R_f = 0.3$ ), 停止反应。直接硅胶柱层析, 用 PE 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 回收原料 1.55g, 回收率 58%, 得无色油状产物(**1c**)1.12 g, 扣除回收原料的收率为 73%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, 1 H), 6.31 (s, 1H), 5.77 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 367.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 1.3 2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**1d**)的合成

化合物 **1c** (1.12 g, 3.1 mmol)、DMAP (45 mg, 0.31 mmol)和 TEA (0.63 g, 6.2 mmol)溶于 20 mL 无水 DCM 中,  $0^\circ\text{C}$  搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (0.63 g, 6.2 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌 5 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1)显示原料 ( $R_f = 0.3$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 10 mL 淬灭反应。分液, 水层用 DCM (3 x 20 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**1d**)1.2 g, 收率 96%。 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.93 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 409.2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 1.4 (*S*)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**1f**)的合成

氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钨(27 mg, 0.029 mmol)和 **1e** (49 mg, 0.074 mmol) 分别加入一 Schlenk 管中, 加入无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **1d** (1.2 g, 2.9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 M 水溶液, 5 mL, 5 mmol)和 3,4,5-, 三氧基苯胺 (809 mg, 0.62 mmol); 室温下搅拌 2h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1)显示原料 (R<sub>f</sub>=0.5)完全消失, 有新点 (R<sub>f</sub>=0.2)生成, 用二氯甲烷萃取 (3 × 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得黄色油状物(**1f**)1.3 g, 收率 84%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 15 3.76 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

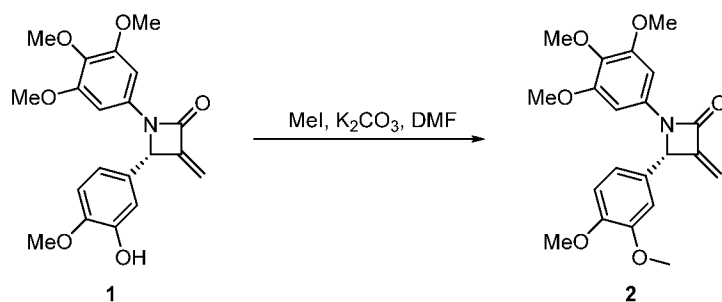
1.5 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**1g**)的合成

化合物 **1f** (1.3 g)和 Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (1.6 g, 3.7 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (20 mL), 加热回流 4.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 (R<sub>f</sub>=0.8)基本消失, 有新点 (R<sub>f</sub>=0.5)生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**1g**)1.1 g, 收率 92%; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.91-6.88 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 0.86 (t,  $J = 2.8$  Hz, 9H), 0.01 (d,  $J = 4.8$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.5, 153.1, 151.1, 149.6, 145.2, 134.2, 133.4, 128.4, 25 120.1, 118.9, 111.8, 110.1, 94.5, 63.2, 60.5, 55.6, 55.1, 25.3, 18.1, -5.01; ESI-LRMS  $m/z$ : 486.2 [M+H]<sup>+</sup>.

1.6 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**1**)的合成

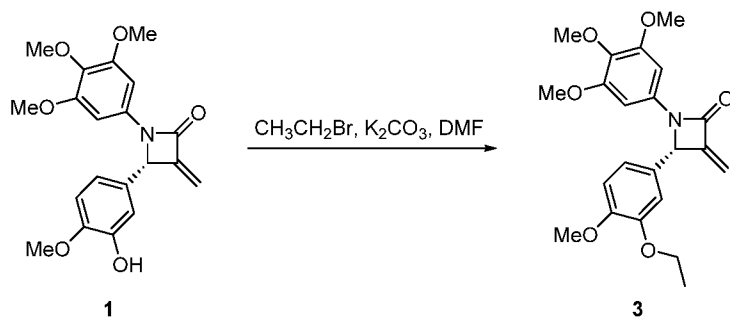
化合物 **1g** (1.1 g, 2.3 mmol)溶于 25 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (888 mg, 3.4 mmol) 溶于 5 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 (R<sub>f</sub> = 0.7)完全消失, 有新点 (R<sub>f</sub> = 0.5)生成, 减压旋干, 20 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (20 mL × 2), 饱和食盐水洗 (20 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得白色固体(**1**)597 mg, 收率 71%。Mp 115–117°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.93 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 35 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.3, 152.9, 149.2, 146.5, 145.6, 134.1, 133.2, 128.9, 118.1, 112.3, 110.3, 110.0, 94.31, 63.0, 60.3, 55.5, 55.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 372.1 (M + H<sup>+</sup>). ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> + H<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>, 372.1442; found, 372.1441.

40 实施例 2 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**2**)的合成



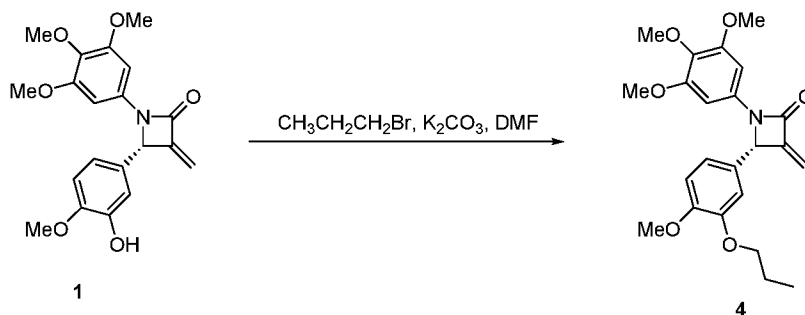
20 mL 茄形瓶中加入无水 DMF(1 mL)、化合物 **1**(22 mg, 0.059 mmol)和碳酸钾(15 mg, 0.108 mmol), 室温搅拌 10 min, 此时溶液为黄色, 加入碘甲烷(17 mg, 0.12 mmol), 搅拌反应 3 h 后, TLC(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f = 0.3$ )完全消失, 有新点生成( $R_f = 0.5$ )。停止反应, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**2**)23 mg, 收率 97%。Mp 138-139 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +35.6$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.3, 153.8, 150.1, 150.0, 149.9, 134.9, 134.2, 129.1, 120.2, 111.4, 111.2, 109.3, 95.1, 64.3, 61.3, 56.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.1598, found 386.1598.

**实施例 3** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**3**)的合成



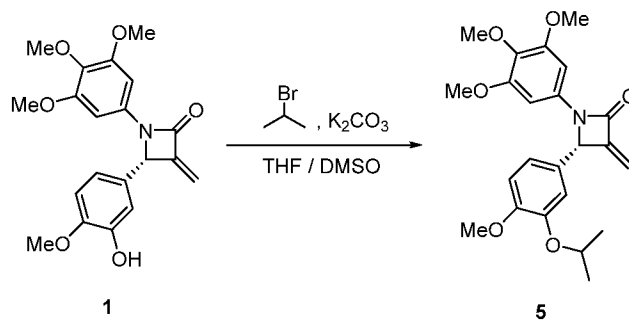
20 mL 茄形瓶中, 加入无水 DMF 1 mL、化合物 **1** (22 mg, 0.059 mmol)和碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 室温搅拌 10 min, 此时溶液为黄色, 加入溴乙烷 (12 mg, 0.12 mmol), 过夜反应, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f = 0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.5$ ), 停止反应, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤(3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥。直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**3**)23 mg, 收率 97%。Mp 92-93 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +34.0$  ( $c$  0.27,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.02 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 153.6, 150.0, 149.9, 149.1, 134.8, 134.0, 128.9, 112.0, 111.5, 111.1, 110.6, 94.9, 64.6, 64.2, 61.2, 56.2, 56.1, 14.8; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 400.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.1755, found 400.1756.

**实施例 4** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**4**)的合成



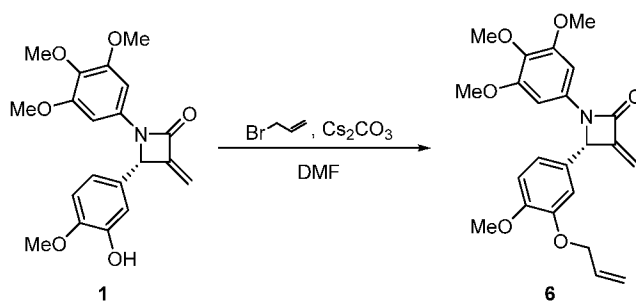
20 mL 茄形瓶中加入无水 DMF 1 mL, 化合物 1 (20 mg, 0.054 mmol)和碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 室温搅拌 10 min (此时溶液为黄色)后加入溴丙烷 (13 mg, 0.108 mmol), 室温 7 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 1 ( $R_f=0.3$ )约 40%剩余, 有新点生成 ( $R_f=0.5$ ), 升温至 50°C 过夜, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 冷至室温后加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (2 x 10 mL), 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(4)19 mg, 收率 85%; Mp 90-91 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +40.0$  ( $c$  0.07,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 153.8, 150.3, 150.1, 149.5, 134.9, 134.2, 129.0, 120.1, 111.8, 111.1, 110.9, 95.1, 70.8, 64.4, 61.3, 56.3, 22.7, 10.7; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 436.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.1911, found 414.1912.

**实施例 5** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(5)的合成



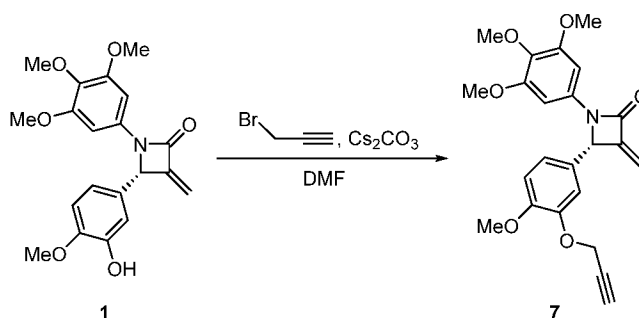
20 mL 茄形瓶中加入无水 THF/DMSO (3/1, 1.5 mL), 化合物 1 (20 mg, 0.054 mmol)和碳酸钾 (37 mg, 0.27 mmol), 室温搅拌 10 min (此时溶液为黄色)后加入 2-溴丙烷 (15 mg, 0.12 mmol), 过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥 3 h, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(5)21 mg, 收率 98%; Mp 146-147 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +13.1$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.84 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.33 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 152.9, 150.4, 149.3, 147.2, 134.1, 133.2, 128.0, 119.5, 133.3, 111.4, 110.1, 70.1, 63.3, 60.3, 55.4, 55.3, 21.3, 21.2; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 436.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.1911, found 414.1916.

**实施例 6** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**6**)的合成



20 mL 茄形瓶中加入 DMF 2 mL, 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸铯 (35 mg, 0.108 mmol), 搅拌 0.5h 后, 加入 3-溴丙烯 (13 mg, 0.054 mmol), 过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:2)显示原料 **1** ( $R_f=0.6$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.3$ ), 停止反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**6**)21 mg, 收率 98%; M.p. 92 ~ 93 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +40.0$  ( $c$  0.39,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.99 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.00 (ddd,  $J = 17.4, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.55 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.0, 153.5, 150.1, 149.8, 148.6, 134.7, 133.8, 132.8, 128.7, 120.1, 118.3, 111.7, 111.5, 110.7, 94.9, 69.9, 64.0, 61.0, 56.1, 56.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 412.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{23}H_{26}NO_6$   $[M+H]^+$  412.1755, found 412.1756.

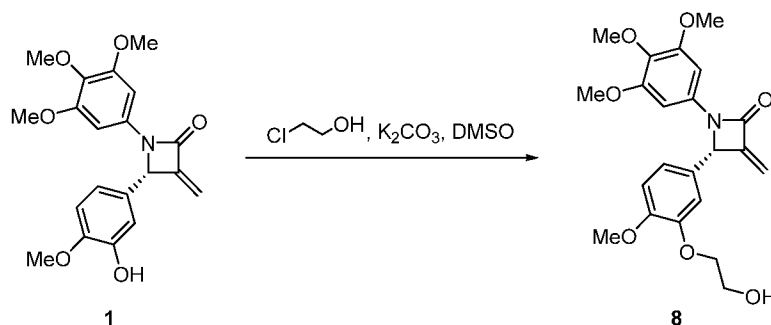
**实施例 7** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-炔丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**7**)的合成



20 mL 茄形瓶中加入 DMF 2 mL, 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸铯 (35 mg, 0.108 mmol), 搅拌 0.5h 后, 加入 3-溴丙炔 (13 mg, 0.054 mmol), 过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:2)显示原料 **1** ( $R_f = 0.6$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.3$ ), 停止反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**7**)18 mg, 收率 85%; M.p. 106 ~ 107 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +50.5$  ( $c$  0.33,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.73 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.34 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.9, 153.5, 150.3, 149.8, 147.2, 134.7, 133.8, 128.7, 121.0, 112.9, 111.9, 110.8, 95.0, 78.0, 76.0, 63.8, 60.96, 56.9, 56.1, 56.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 410.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{23}H_{24}NO_6$   $[M+H]^+$

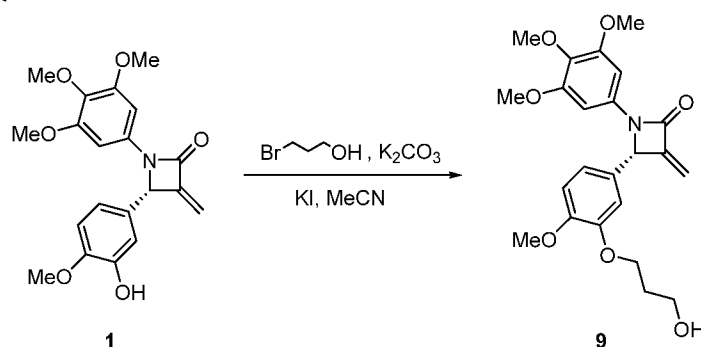
410.1598, found 410.1600.

**实施例 8** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**8**)的合成



5        20 mL茄形瓶中加入无水DMSO 1 mL, 化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)和碳酸钾 (37 mg, 0.27 mmol), 室温搅拌10 min (此时溶液为黄色)后加入2-氯乙醇 (5 mg, 0.12 mmol), 70°C过夜反应, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.1$ ), 停止反应, 加入10 mL乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥3 h, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**8**)12  
10 mg, 收率54%;  $[\alpha]_D^{20} = +22.0$  ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.05 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.92 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.81 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 152.9, 149.7, 149.1, 148.2, 134.1, 133.2, 128.4, 120.2, 111.6, 111.1, 110.3, 94.2, 70.7, 63.2, 60.5, 60.3, 55.4, 55.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 416.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  416.1704, found 416.1704.

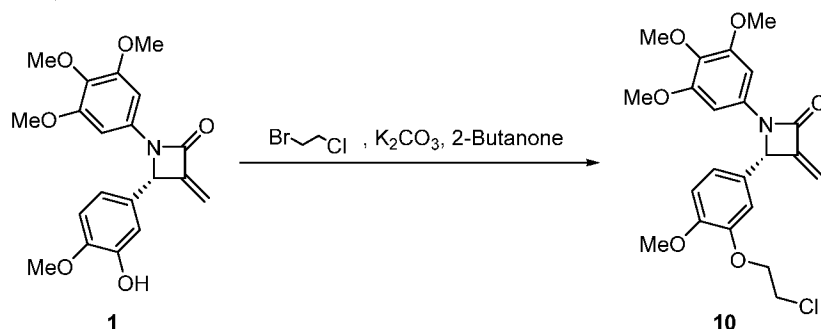
**实施例 9** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**9**)的合成



20        20 mL茄形瓶中加入无水乙腈 2 mL, 化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 碘化钾 (1.5 mg, 0.0081 mmol), 搅拌条件下加入 3-溴丙醇 (9 mg, 0.065 mmol), 升温至 50 摄氏度过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.1$ ), 停止反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集  
25 对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**9**)22 mg, 收率 95%;  $[\alpha]_D^{20} = +18.7$  ( $c$  0.27,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.14 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.86 – 3.84 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.59 (brd, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 152.9, 149.4, 149.2, 148.3, 134.1, 133.2, 128.2, 119.8, 110.7, 110.2, 110.1, 94.2, 67.7, 63.3,

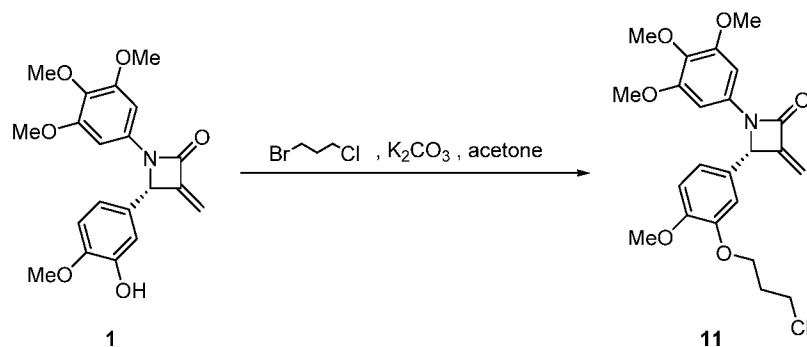
60.7, 60.3, 55.5, 55.3, 31.0, 29.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 431.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%):  
Calcd for  $C_{23}H_{28}NO_7$   $[M+H]^+$  430.1860, found 430.1861.

**实施例 10** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氯乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**10**)的合成



5  
20 mL茄形瓶中加入2-丁酮 2 mL, 化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 搅拌条件下加入2-溴氯乙烷 (31 mg, 0.162 mmol), 回流反应14 h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )基本消失, 有新点生成 ( $R_f=0.4$ ), 停止反应, 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得淡黄色固体(**10**)17 mg, 收率73%; M.p. 91 ~ 92 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +36.4$  ( $c$  0.33,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.22 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.2, 153.7, 150.6, 149.9, 148.5, 134.9, 134.0, 129.1, 121.4, 112.7, 112.3, 111.2, 95.0, 69.7, 64.0, 61.2, 56.3, 42.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 434.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{22}H_{25}ClNO_6$   $[M+H]^+$  434.1365, found 434.1366.

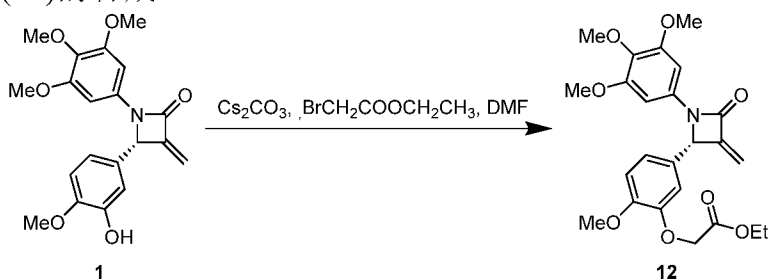
**实施例 11** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氯丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**11**)的合成



20  
20 mL茄形瓶中加入丙酮 2 mL, 化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 搅拌条件下加入 3-溴氯丙烷 (34 mg, 0.216 mmol), 回流过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.5$ ), 停止反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**11**)18 mg, 收率77%; M.p. 72 ~ 73 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +20.1$  ( $c$  0.15,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 – 3.73 (m, 11H), 2.27 – 2.22 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.2, 153.7, 150.3, 150.0, 149.0, 134.8, 134.0, 129.0, 120.6, 112.0,

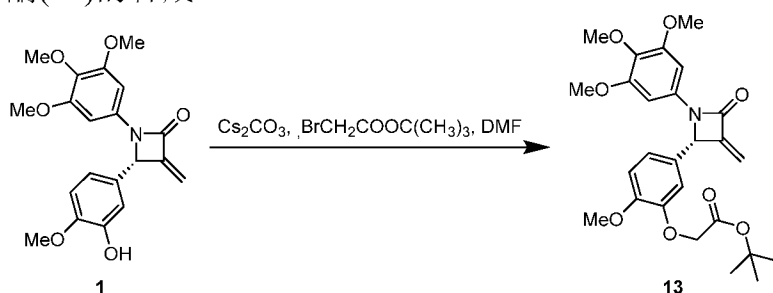
111.6, 111.1, 95.0, 65.9, 64.1, 61.2, 56.3, 56.2, 41.7, 32.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 449.1 [M+H]<sup>+</sup>; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448.1521, found 448.1523.

**实施例 12** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-乙氧酰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**12**)的合成



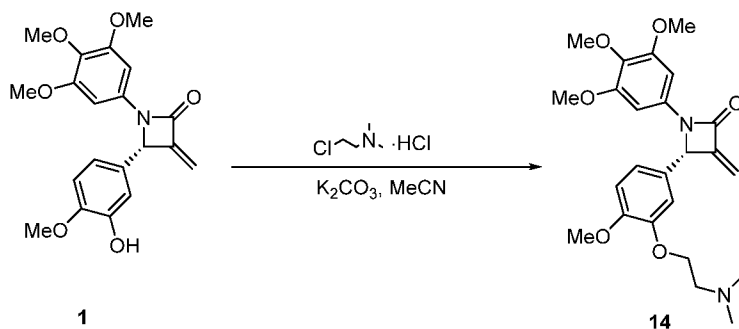
5  
20 mL 茄形瓶中加入无水 DMF 1.5 mL, 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)和碳酸铯 (35 mg, 0.108 mmol), 冰浴条件下搅拌 0.5 h (此时溶液为黄色, 有不溶物)后加入溴乙酸乙酯 (18 mg, 0.108 mmol) (溶液由黄色变为无色, 仍有不溶物), 升温至 90 摄氏度反应 6 h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=$   
10 0.5), 停止反应, 冷却至室温后加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状物(**12**)33 mg, 收率 95%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (dd,  $J = 8.3$ , 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73  
15 (s, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 458.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**实施例 13** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-叔丁氧酰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**13**)的合成



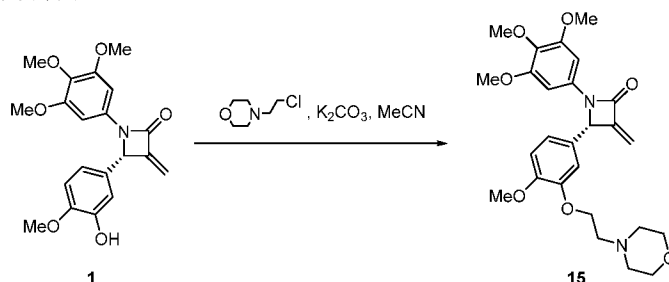
20 mL 茄形瓶中加入化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)和碳酸铯 (35 mg, 0.108 mmol), 溴乙酸叔丁酯 (21 mg, 0.108 mmol), 无水 DMF 1.5 mL, 室温搅拌反应 5 h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.5$ ), 停止反应, 冷却至室温后加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得淡黄色油状物(**13**)24 mg, 收率 92%;  $[\alpha]_D^{20} = +37.8$  ( $c$  0.12, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$   
25 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.9, 153.5, 150.2, 149.9, 148.9, 134.8, 133.8, 128.9, 120.4, 111.7, 111.6, 110.7, 94.9, 67.3, 63.9, 60.9, 58.0, 56.1, 55.9, 45.9; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 486.2 [M+H]<sup>+</sup>; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 508.1942, found 508.1944.

30 **实施例 14** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-二甲氨基乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**14**)的合成



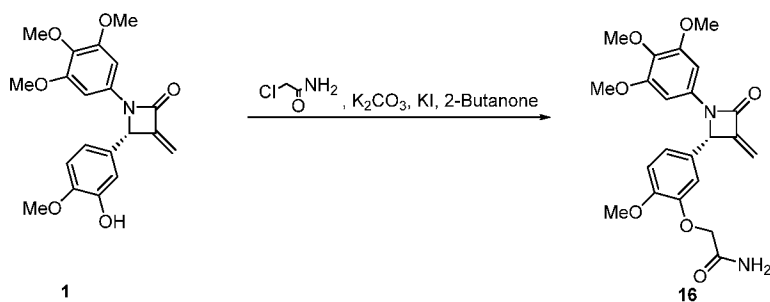
20 mL茄形瓶中加入无水乙腈 2 mL, 化合物**1** (30 mg, 0.081 mmol), 碳酸钾 (45 mg, 0.323 mmol), 2-氯乙基二甲胺盐酸盐 (14 mg, 0.097 mmol), 回流反应8 h后, TLC (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15:1)显示原料**1** ( $R_f=0.8$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.5$ ), 停止反应, 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**14**)27 mg, 收率88%;  $[\alpha]_D^{20} = +37.8$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.39 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.9, 153.5, 150.2, 149.9, 148.9, 134.8, 133.8, 128.9, 120.4, 111.7, 111.6, 110.7, 94.9, 67.3, 63.9, 60.9, 58.0, 56.1, 55.9, 45.9; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 486.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NNaO}_8$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  508.1942, found 508.1944.

**实施例 15** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-(吗啉基乙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**15**)的合成



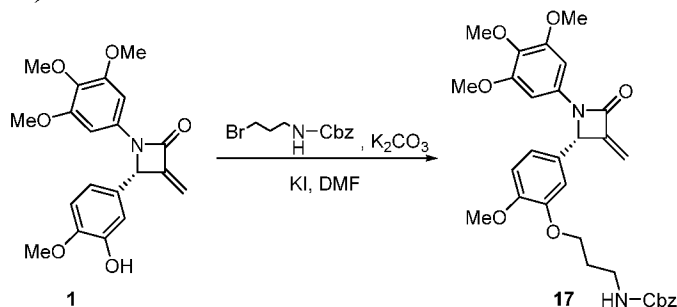
20 mL茄形瓶中加入无水乙腈 2 mL, 化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (30 mg, 0.216 mmol), N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐 (12 mg, 0.065 mmol), 回流反应9 h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:2)显示原料**1** ( $R_f=0.7$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**15**)23 mg, 收率88%; Mp 86-87 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +115.4$  ( $c$  0.13,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 10H), 2.78 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.55 (s, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 152.9, 149.5, 149.2, 148.3, 134.1, 133.2, 128.3, 119.9, 111.0, 110.4, 110.2, 94.2, 66.2, 66.0, 63.3, 60.3, 56.8, 55.4, 55.3, 53.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 485.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  485.2282, found 485.2284.

**实施例 16** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨甲酰甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**16**)的合成



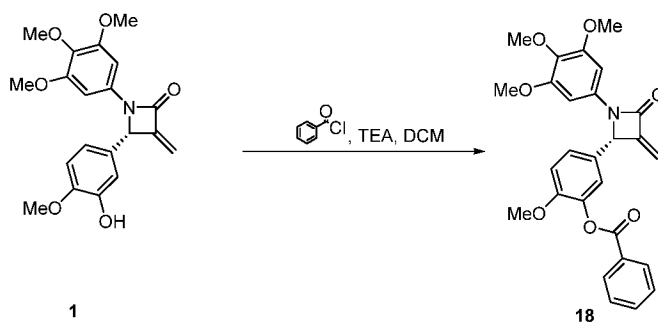
20 mL茄形瓶中加入丁酮 2 mL, 化合物1 (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (22 mg, 0.162 mmol), 碘化钾 (1 mg, 0.0054 mmol)和氯乙酰胺 (7 mg, 0.068 mmol), 回流反应9h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.1$ ), 停止反应, 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状物 (16)22 mg, 收率95%;  $[\alpha]_D^{20} = +20.9$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 160.1, 153.0, 149.7, 149.0, 147.1, 134.2, 133.0, 128.7, 121.2, 113.1, 111.6, 110.3, 94.3, 68.7, 62.8, 60.3, 55.5, 55.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 429.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  451.1476, found 451.1476.

**实施例 17** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄氧酰氨基丙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(17)的合成



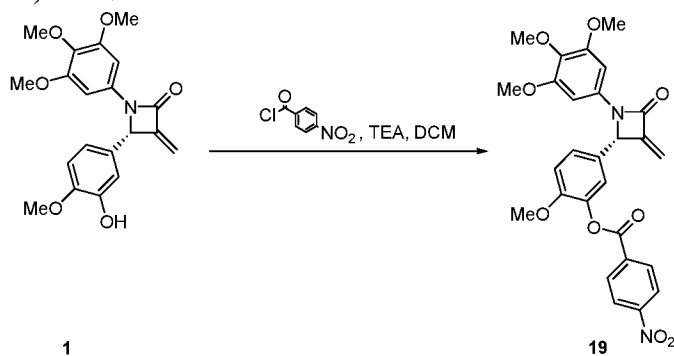
20 mL茄形瓶中加入无水 DMF 2 mL, 化合物 1 (20 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol), 碘化钾 (1.5 mg, 0.0081 mmol), 搅拌条件下加入 N-苄氧羰基-3-溴丙胺 (44 mg, 0.162 mmol), 升温至 55 摄氏度过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.25$ ), 停止反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(17)22 mg, 收率 73%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.83 – 6.81 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (dd,  $J = 11.2, 5.5$  Hz, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 563.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 18** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(18)的合成



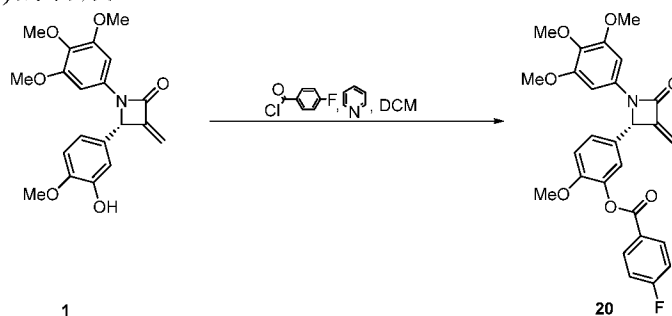
化合物1 (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0℃搅拌条件下, 依次加入  
TEA (11 mg, 0.108 mmol), 苯甲酰氯 (12 mg, 0.081 mmol), 后升至室温反应0.5h, TLC  
(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.4$ ),  
5 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)  
洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色  
固体(18)23 mg, 收率90%; M.p. 151 ~ 152 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +22.2$  ( $c$  0.34,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.30  
10 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.61 (s, 2H),  
5.86 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$   
(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.5, 160.9, 153.6, 151.9, 149.6, 140.5, 134.8, 133.8, 133.7, 130.3,  
129.1, 129.0, 128.6, 125.3, 121.9, 113.0, 111.1, 94.9, 63.4, 61.0, 56.1, 56.0; ESI-LRMS  $m/z$   
(%): 476.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  476.1704, found  
15 476.1705.

5 实施例 19 (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对硝基苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚  
甲基氮杂环丁烷-2-酮(19)的合成



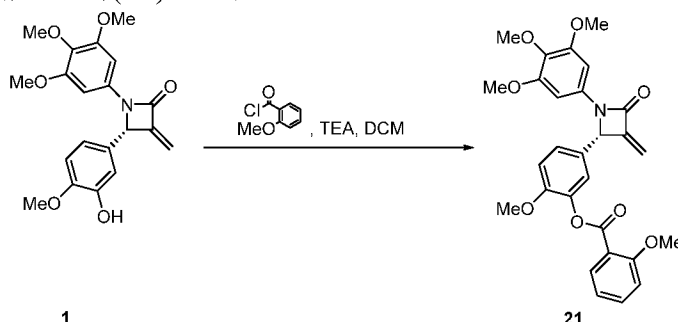
化合物 1 (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0℃搅拌条件下, 依次加入  
TEA (11 mg, 0.108 mmol), 对硝基苯甲酰氯 (15 mg, 0.081 mmol), 后升至室温反应 0.5h,  
20 TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 1 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=$   
0.4), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水  
(10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂  
得淡黄色固体(19)27 mg, 收率 96%; M.p. 88 ~ 89 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +45.2$  ( $c$  0.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$   
NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 4H), 7.34 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.1$  Hz,  
25 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.83 (s,  
3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.6, 160.7, 153.6, 151.6,  
151.0, 149.6, 140.0, 134.9, 134.5, 133.7, 131.4, 129.2, 125.9, 123.7, 121.4, 113.0, 111.2,  
94.9, 63.3, 61.0, 56.2, 56.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 521.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd  
for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  521.1555, found 521.1554.

**实施例 20** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对氟苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**20**)的合成



化合物 **1** (29 mg, 0.078 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0℃ 搅拌条件下, 依次加入  
 5 无水吡啶 (130 mg, 1.6 mmol), 对氟苯甲酰氯 (109 mg, 0.78 mmol), 升至室温反应 0.5 h  
 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f$   
 $= 0.4$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水  
 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂  
 10 得白色固体(**20**)35 mg, 收率 91%; M.p. 185 ~ 186 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +38.5$  ( $c$  0.15,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$   
 NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J =$   
 $2.2$  Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.86 (t,  $J = 1.7$  Hz,  
 1H), 5.34 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  
 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 165.1, 163.6, 161.0, 153.7, 152.0, 149.7, 140.4, 134.8, 133.9, 133.1, 133.0,  
 129.1, 125.6, 125.5, 125.4, 122.0, 116.1, 116.0, 113.0, 111.4, 95.0, 63.5, 61.1, 56.3, 56.2;  
 15 ESI-LRMS  $m/z$  (%): 494.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FNO}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 494.1610, found 494.1611.

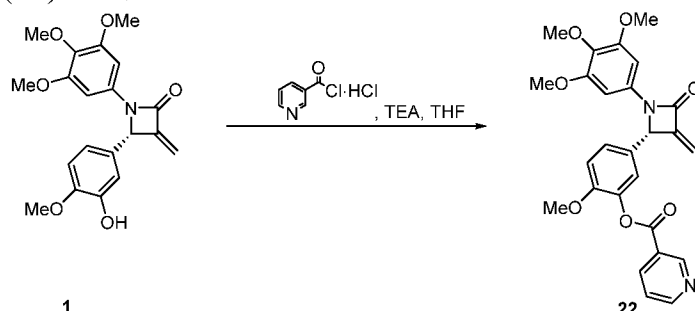
**实施例 21** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(2-甲氧基)苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**21**)的合成



化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0℃ 搅拌条件下, 依次加入  
 20 TEA (11 mg, 0.108 mmol), 邻甲氧基苯甲酰氯 (14 mg, 0.081 mmol), 后升至室温反应  
 0.5h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成  
 ( $R_f = 0.4$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食  
 25 盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸  
 干溶剂得无色油状物(**21**)23 mg, 收率 84%;  $[\alpha]_D^{20} = +22.2$  ( $c$  0.11,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 – 8.11 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.22  
 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 3H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.33  
 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151  
 30 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.3, 164.2, 164.0, 160.9, 160.3, 153.6, 152.0, 149.6, 140.6, 134.8, 133.8,  
 132.4, 129.5, 128.9, 128.2, 127.2, 125.2, 122.0, 121.4, 113.9, 113.7, 112.9, 111.1, 94.9, 92.8,

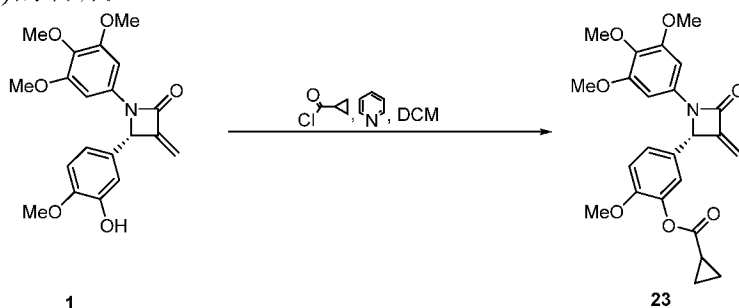
77.3, 77.1, 76.8, 69.9, 66.9, 63.4, 60.9, 56.1, 56.1, 55.5, 55.3, 10.6; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 506.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{28}H_{27}NNaO_8$   $[M+Na]^+$  528.1629, found 528.1630.

5 实施例 22 (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(3-吡啶甲酰氧基-4-甲氧基苯基)]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**22**)的合成



化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0°C搅拌条件下, 依次加入 TEA (17 mg, 0.216 mmol), 2-吡啶甲酰氯 (15 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应0.5 h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=$  10 0.2), 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**22**)16 mg, 收率62%; M.p. 113 ~ 114 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +44.9$  ( $c$  0.35,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.85 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.0, 4.4$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.03 15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.2, 160.8, 154.0, 153.6, 151.7, 151.5, 149.6, 140.0, 137.7, 134.9, 133.7, 129.1, 125.7, 125.3, 123.5, 121.7, 113.0, 111.2, 94.9, 63.3, 61.0, 56.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 477.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{26}H_{25}N_2O_7$   $[M+H]^+$  477.1656, found 477.1659.

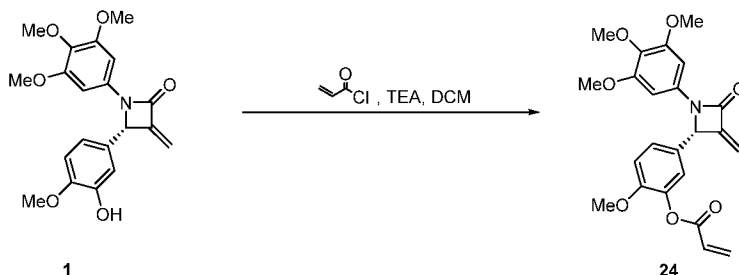
20 实施例 23 (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-环丙酰甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**23**)的合成



化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0°C搅拌条件下, 依次加入 25 无水吡啶 (90 mg, 1.2 mmol), 环丙甲酰氯 (40 mg, 0.54 mmol), 升至室温反应0.5 h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=$  0.4), 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**23**)20 mg, 收率84%; M.p. 68 ~ 69 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +12.4$  ( $c$  0.44,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 30

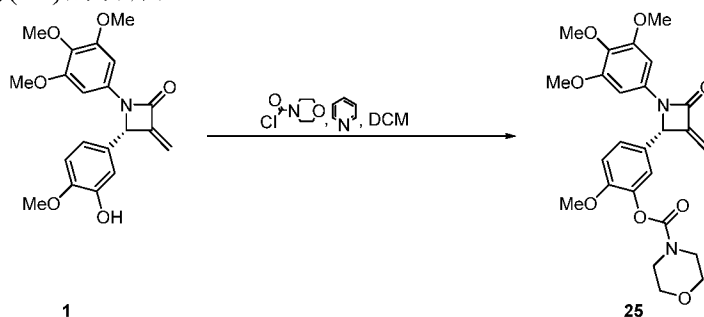
3.73 (s, 6H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.20 – 1.12 (m, 2H), 1.07 – 0.98 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 153.6, 150.0, 149.8, 148.9, 133.8, 128.9, 120.4, 111.4, 110.9, 110.8, 94.9, 68.3, 64.0, 61.3, 61.0, 56.1, 56.0, 31.7; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 440.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  462.1523, found 462.1526.

5 **实施例 24** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丙烯酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**24**)的合成



化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0 $^{\circ}\text{C}$  搅拌条件下, 依次加入 TEA (8.2 mg, 0.108 mmol), 丙烯酰氯 (10 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应 0.5 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.4$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**24**)17 mg, 收率 74%; M.p. 109 ~ 110  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.1$  ( $c$  0.26,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.61 – 6.57 (m, 3H), 6.32 (dd,  $J = 17.6$ , 10.4 Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 160.8, 153.6, 151.7, 149.6, 140.0, 134.8, 133.8, 132.9, 128.9, 127.4, 125.3, 121.8, 112.9, 111.1, 94.8, 63.3, 61.0, 56.1, 56.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 426.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  448.1367, found 448.1369.

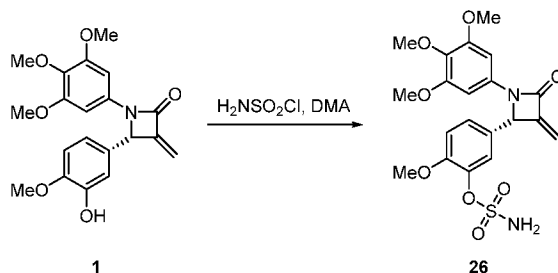
20 **实施例 25** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(4-吗啉碳酰氧基)-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**25**)的合成



化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0 $^{\circ}\text{C}$  搅拌条件下, 依次加入无水吡啶 (90 mg, 1.2 mmol), N-吗啉酰氯 (81 mg, 0.54 mmol), 升至室温反应 9 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )基本消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**25**)20 mg, 收率 84%; M.p. 82 ~ 83  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.0$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (dd,  $J = 8.4$ , 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 10H), 3.67

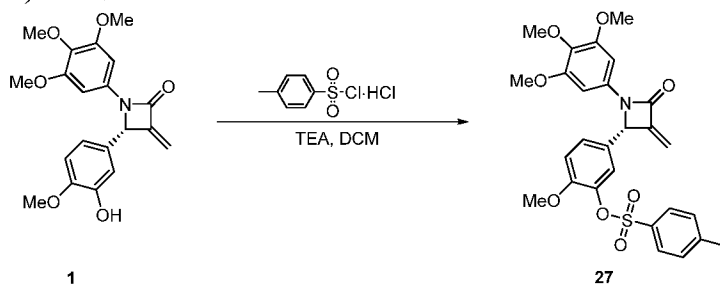
(s, 2H), 3.54 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 153.0, 152.5, 151.5, 149.0, 140.2, 134.1, 133.1, 128.2, 124.3, 121.3, 112.0, 110.5, 94.3, 66.0, 62.8, 60.3, 55.5, 55.4, 44.5, 43.7; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 485.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_8$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  507.1738, found 507.1739.

5 **实施例 26** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-乙氧酰基甲基丁胺-2-酮(**26**)的合成



氮气保护条件下, 化合物**1** (40 mg, 0.108 mmol)和氨基磺酰氯 (62 mg, 0.54 mmol)置于Schlenk中, 加入2.5 mL经分子筛除水的DMA, 室温搅拌反应4.5 h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 饱和食盐 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液并蒸干溶剂, 得白色固体(**26**)46 mg, 收率95%; Mp 199-200 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -14.3$  ( $c$  0.10, DMSO);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.23 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.15 (s, 6H), 4.07 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 153.1, 151.8, 149.2, 138.6, 133.9, 132.9, 128.6, 125.9, 122.7, 113.7, 111.6, 94.6, 61.6, 60.0, 55.7, 55.6; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 451.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  468.1435, found 468.1435.

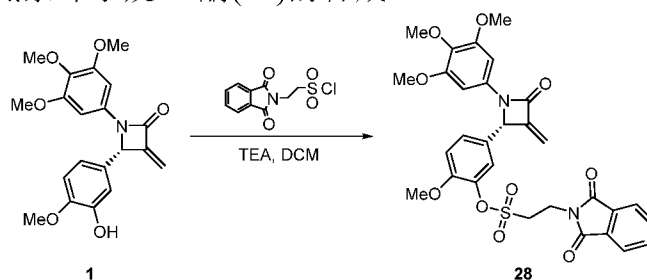
20 **实施例 27** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对甲苯磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**27**)的合成



化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0°C搅拌条件下, 依次加入TEA (15 mg, 0.162 mmol), 对甲基苯磺酰氯 (16 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应0.5 h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**27**)27 mg, 收率95%; Mp 162-163 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +53.1$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.84 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 153.0, 151.80, 148.9, 144.7, 138.1, 134.2, 133.0, 132.4, 128.8, 128.3, 127.8, 125.6, 122.2,

112.7, 110.5, 94.2, 62.3, 60.3, 55.5, 55.2, 21.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 548.1  $[M+Na]^+$ ;  
ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{27}H_{31}N_2O_8S$   $[M+NH_4]^+$  543.1796, found 543.1794.

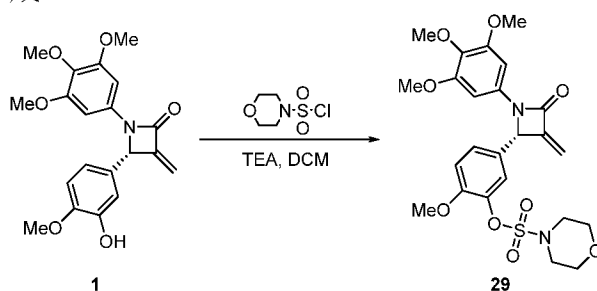
**实施例 28** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(2-邻苯二甲酰亚氨基乙磺酰氧基)-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**28**)的合成



5

化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0°C搅拌条件下, 依次加入 TEA (14 mg, 0.162 mmol), 2-邻苯二甲酰亚氨基乙烷磺酰氯 (16 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应2 d后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示有新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 原料**1** ( $R_f=0.3$ )不再有减少趋势, 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**28**)15 mg, 收率46%; Mp 69-70 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +12.1$  ( $c$  0.45,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.64 (m, 11H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.9, 160.0, 153.0, 151.2, 148.8, 137.4, 134.2, 133.7, 132.9, 131.2, 128.8, 125.6, 123.4, 123.0, 113.0, 110.7, 94.1, 62.2, 60.3, 55.6, 55.5, 48.4, 31.9; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 609.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{30}H_{28}N_2NaO_{10}S$   $[M+Na]^+$  631.1357, found 631.1357.

**实施例 29** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-吗啉磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**29**)的合成

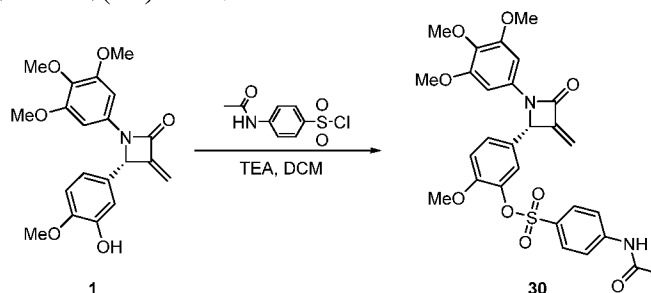


化合物**1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水DCM中, 0°C搅拌条件下, 依次加入 TEA (14 mg, 0.162 mmol), 4-吗啉磺酰氯 (15 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应4 d后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料**1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.25$ ), 停止反应 (1 mL水淬灭), 加入10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**29**)20 mg, 收率71%; M.p. 134 ~ 135 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +24.7$  ( $c$  0.11,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.86 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 – 3.73 (m, 13H), 3.38 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.0, 153.0, 151.3, 148.9, 138.5, 134.2, 132.9, 128.6, 125.1, 122.1,

30

113.0, 110.6, 94.2, 65.3, 62.4, 60.3, 55.6, 55.5, 46.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 521.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{24}H_{29}N_2O_9S$   $[M+H]^+$  521.1588, found 521.1590.

**实施例 30** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对乙酰氨基苯磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**30**)的合成

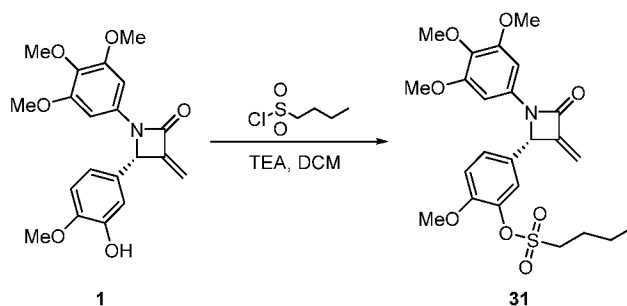


5

化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 依次加入 TEA (15 mg, 0.162 mmol), 对乙酰氨基苯磺酰氯 (21 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应 0.5 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.1$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得淡黄色固体 (**30**)22 mg, 收率 72%; Mp 87-88 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +64.6$  ( $c$  0.13,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.2, 159.9, 153.1, 151.9, 148.6, 142.8, 138.3, 133.9, 133.0, 129.2, 129.0, 128.1, 125.6, 121.2, 118.2, 112.8, 110.6, 94.1, 62.1, 60.4, 55.5, 55.3, 24.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 569.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{28}H_{28}N_2NaO_9S$   $[M+Na]^+$  591.1408, found 591.1409.

15

**实施例 31** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丁磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**31**)的合成



20

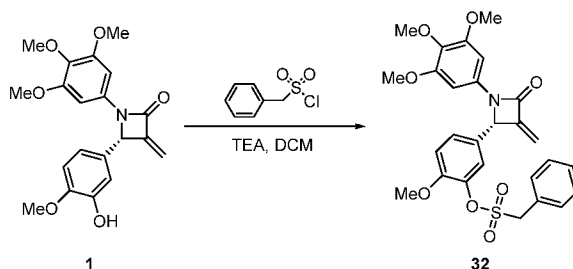
化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 依次加入 TEA (15 mg, 0.162 mmol), 1-丁基磺酰氯 (21 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应 0.5 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.25$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**31**)24 mg, 收率 82%; M.p. 99 ~ 100 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +18.6$  ( $c$  0.35,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.29 (td,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.7, 153.6, 151.9, 149.5, 138.2, 134.8, 133.6, 129.4, 126.0, 124.0, 113.6, 111.2, 94.8, 62.9, 61.0, 56.1, 51.6, 29.7, 25.5, 21.5, 13.5;

25

30

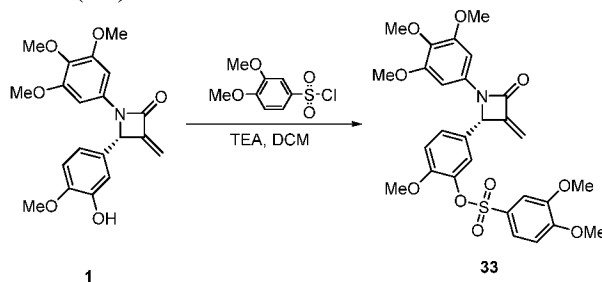
ESI-LRMS  $m/z$  (%): 492.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{24}H_{29}NNaO_8S$   $[M+Na]^+$  514.1506, found 514.1508.

**实施例 32** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄基磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**32**)的合成



5 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0℃ 搅拌条件下, 依次加入 TEA (15 mg, 0.162 mmol), 苄基磺酰氯 (16 mg, 0.081 mmol), 升至室温过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.25$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**32**)25 mg, 收率 88%; M.p. 58 ~ 59 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -0.7$  ( $c$  0.14,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.26 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.58 (q,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.0, 153.0, 151.4, 148.8, 137.9, 134.2, 132.9, 130.3, 128.7, 128.3, 126.8, 125.5, 122.9, 112.9, 110.6, 94.2, 62.4, 60.3, 57.3, 55.6, 55.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 526.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{27}H_{31}N_2O_8S$   $[M+NH_4]^+$  543.1796, found 543.1797.

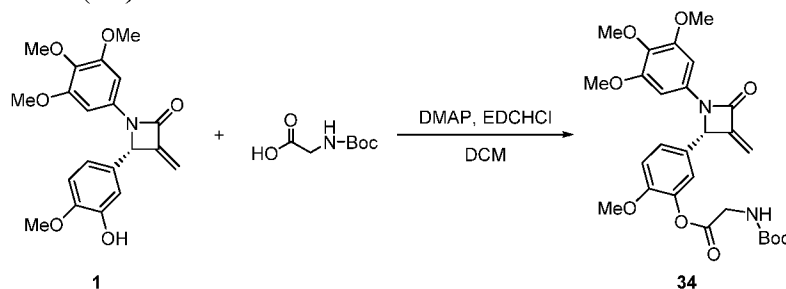
**实施例 33** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(3,4-二甲氧基)苯磺酰氧基-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**33**)的合成



20 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0℃ 搅拌条件下, 依次加入 TEA (15 mg, 0.162 mmol), 3,4-二甲氧基苯磺酰氯 (19 mg, 0.081 mmol), 升至室温过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.15$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**33**)27 mg, 收率 87%;  $[\alpha]_D^{20} = +29.3$  ( $c$  0.14,  $CHCl_3$ ); M.p. 70 ~ 71 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9, 153.3, 153.0, 151.8, 148.9, 148.4, 138.1, 134.2, 132.9, 128.4, 126.6, 125.5, 122.2, 122.2, 112.7, 110.4, 110.0, 109.5, 94.2, 62.3, 60.3, 55.7, 55.5, 55.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 572.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{28}H_{29}NNaO_{10}S$

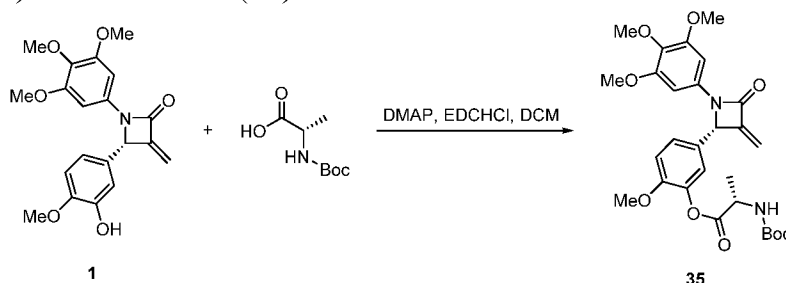
$[M+Na]^+$  594.1404, found 594.1405.

**实施例 34** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-叔丁氧酰氨基乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**34**)的合成



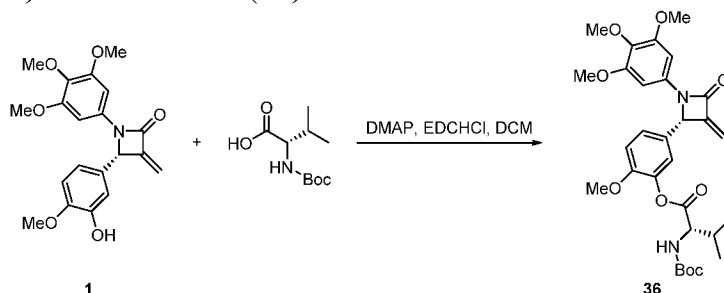
5 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), DMAP (3.6 mg, 0.003 mmol), Boc-甘氨酸 (38 mg, 0.216 mmol)和 2 mL DCM 置于 Schlenk 中, 最后加入 EDC 盐酸盐 (41 mg, 0.216 mmol), 室温搅拌过夜反应, TLC (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 70:1)只显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ ), 无新点生成, LC-MS 监测原料完全消失, 停止反应, 直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**34**)26 mg, 收率 91%;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.84 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.45 (s, 9H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 551.0  $[M+Na]^+$ .

**实施例 35** 2-甲氧基-5-[(*S*)-3-亚甲基-4-氧代-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-基]-*N*-(叔丁氧羰基)-*L*-丙氨酸苯酯(**35**)的合成



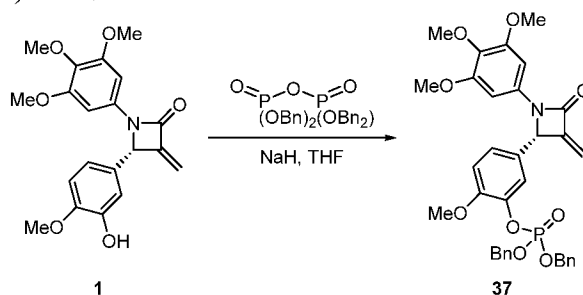
15 化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), DMAP (3.6 mg, 0.0324 mmol), Boc-*L*-丙氨酸 (80 mg, 0.432 mmol)和 2 mL 无水 DCM 置于 Schlenk 中, 最后加入 EDC 盐酸盐 (41 mg, 0.216 mmol), 室温搅拌过夜反应, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.6$ ), 停止反应直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**35**)25 mg, 收率 85%;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 565.1  $[M+Na]^+$ .

25 **实施例 36** 2-甲氧基-5-[(*S*)-3-亚甲基-4-氧代-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)杂氮环丁烷-2-基]-*N*-(叔丁氧羰基)-*L*-缬氨酸苯酯(**36**)的合成



化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), DMAP (3.6 mg, 0.0324 mmol), Boc-L-缬氨酸 (94 mg, 0.432 mmol) 和 2 mL 无水 DCM 置于 Schlenk 中, 最后加入 EDC 盐酸盐 (41 mg, 0.216 mmol), 室温搅拌过夜反应, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料 **1** ( $R_f=0.5$ ) 完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.6$ ), 停止反应直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**36**)19 mg, 收率 62%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.06 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J=9.0, 6.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.40–2.30 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 593.1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**实施例 37** (*S*)-二苄基[2-甲氧基-5-(3-亚甲基-4-氧代-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-基)苯基]磷酸酯(**37**)的合成

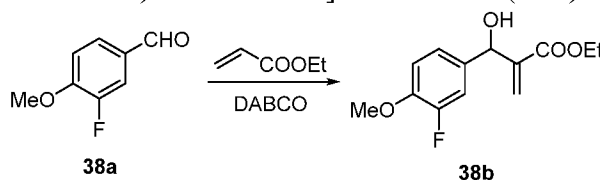


化合物 **1** (80 mg, 0.216 mmol) 2 mL 无水 DCM 置于 50 mL 茄型瓶中, 冷制 0 °C, 搅拌条件下依次加入 60% 氢化钠 (10.5 mg, 0.26 mmol) (溶液由无色变为黄色), TBPO (173 mg, 0.32 mmol), 升至室温, 15min 后反应液变为白色膏状, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ ) 完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.25$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液并蒸干溶剂, 得白色固体 (**37**)120 mg, 收率 96%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.23 (m, 11H), 7.15 (dd,  $J=8.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.80 (t,  $J=1.7$  Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.18–5.07 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 632.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**实施例 38** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**38**)的合成

化合物 **38** 的合成方法与化合物 **1** 的合成方法类似:

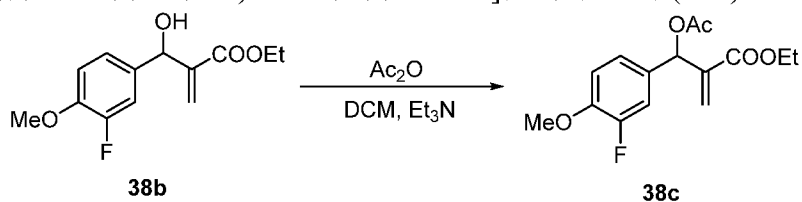
38.1 2-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**38b**)的合成



在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 3-氟-4-甲氧基苯甲醛 **38a** (175 mg, 1.14 mmol), 丙烯酸乙酯 (114 mg, 1.14 mmol), DABCO (128 mg, 1.14 mmol), 室温搅拌反应 5 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1) 显示原料 ( $R_f=0.5$ ) 明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状物质(**38b**)207 mg, 收率 71%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.90 (t,  $J = 8.4$ , 1H), 6.32 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 255.1  $[M+H]^+$ .

### 38.2 2-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**38c**)的合成



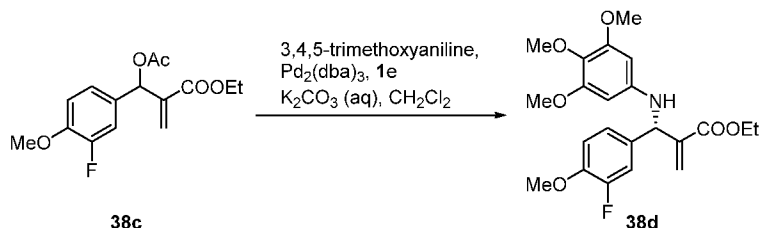
5

化合物 **38b** (166 mg, 0.65 mmol), DMAP (8 mg, 0.065 mmol)和 TEA (132 mg, 1.3 mmol)溶于 5 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (133 mg, 1.3 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 7:1)显示原料 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 3 mL 淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 5 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**38c**)164 mg, 收率 85%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.91 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 164.8, 153.2, 150.8, 147.7, 147.5, 139.4, 130.7, 130.7, 125.3, 124.0, 123.9, 115.5, 115.3, 112.9, 72.3, 61.0, 56.1, 21.1, 14.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 319.1  $[M+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FNaO}_5$   $[M+\text{Na}]^+$  319.0952, found 319.0954.

10

15

### 38.3 (*S*)-2-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**38d**)的合成



氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.3 mg, 0.0047 mmol)和 **1e** (8.5 mg, 0.0118 mmol)分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入化合物 **38c** (140 mg, 0.47 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (134 mg, 1.41 mmol); 室温下搅拌 8 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.2$ )生成, 用二氯甲烷萃取 (3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**38d**)137 mg, 收率 69%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.7$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 153.8, 153.5, 151.0, 147.1, 147.0, 143.3, 140.3, 133.6, 133.6, 130.4, 126.1, 123.1, 123.1, 115.1, 114.9, 113.3, 91.1, 61.1, 60.9, 58.5, 56.2, 55.8, 14.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 420.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FNO}_6$   $[M+H]^+$  420.1817, found 420.1817.

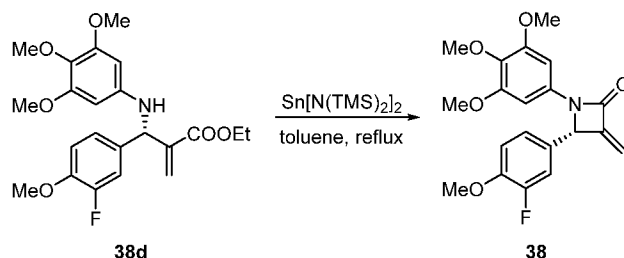
20

25

30

以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

### 38.4 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**38**)的合成

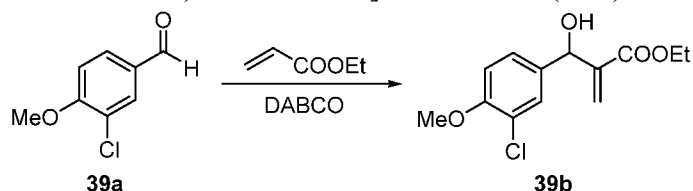


化合物 **38d** (137 mg, 0.33 mmol) 和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (183 mg, 0.40 mmol) 加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 6 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 显示原料 ( $R_f=0.6$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ ) 生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状物 (**38**) 60 mg, 收率 58%;  $[\alpha]_D^{20} = +107.0$  ( $c$  0.17,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / i-PrOH = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 14.68 min;  $t_R$  (major) = 21.68 min];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 153.0, 152.9, 151.2, 148.9, 147.6, 147.5, 134.2, 133.0, 128.7, 128.7, 122.3, 122.2, 113.9, 113.8, 113.07, 110.4, 94.2, 62.5, 60.3, 55.7, 55.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 374.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.1398, found 374.1400.

**实施例 39** (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**39**) 的合成

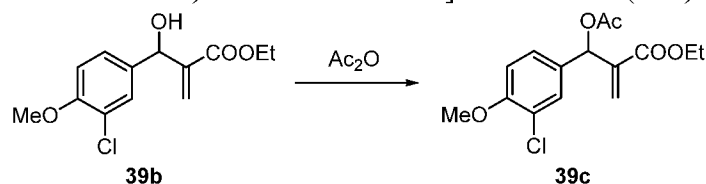
化合物 **39** 的合成方法与化合物 **1** 的合成方法类似:

39.1 2-[1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯 (**39b**) 的合成



在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 **39a** (1.15 g, 6.8 mmol), 丙烯酸乙酯 (681 mg, 6.8 mmol), DABCO (763 mg, 6.8 mmol), 室温搅拌反应 4 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1) 显示原料 ( $R_f=0.5$ ) 明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 回收原料 440 mg, 回收率 38%, 得无色油状产物 (**39b**) 700 mg, 扣除回收原料, 收率 62%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=8.5, 2.1$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.47 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6, 153.9, 141.2, 134.0, 127.9, 125.5, 125.3, 121.7, 111.2, 71.8, 60.4, 55.5, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 293.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  293.0551, found 293.0553.

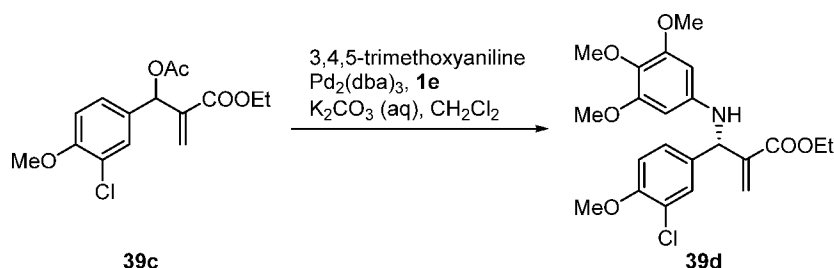
39.2 2-[1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯 (**39c**) 的合成



30

化合物 **39b** (700 mg, 2.6 mmol), DMAP (32 mg, 0.26 mmol)和 TEA (523 mg, 5.2 mmol)溶于 5 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (530 mg, 5.2 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 7:1)显示原料 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 3 mL 淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 5 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**39c**)640 mg, 收率 79%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8, 164.2, 154.3, 138.8, 130.4, 128.9, 127.1, 124.7, 121.7, 111.1, 71.7, 60.4, 55.5, 20.5, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 335.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  335.0657, found 335.0659.

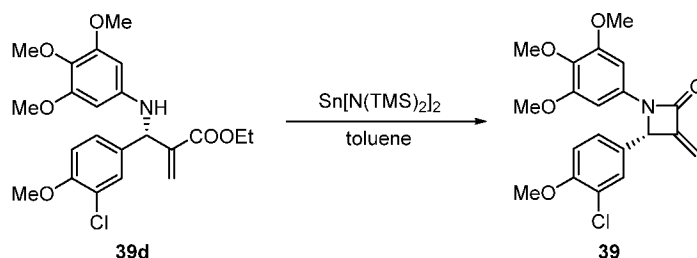
39.3 (*S*)-2-[1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯 (**39d**)的合成



氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (4.3 mg, 0.0047 mmol)和 **1e** (8.5 mg, 0.0118 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **39c** (200 mg, 0.64 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 M 水溶液, 2 mL, 2 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (176 mg, 0.96 mmol); 室温下搅拌 4h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.8$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 用二氯甲烷萃取 (3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**39d**)182 mg, 收率 65%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70.5$  ( $c$  0.17,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J=8.8, 2.1$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 1.24 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 153.9, 153.2, 142.7, 139.6, 133.2, 129.8, 128.5, 126.3, 125.6, 122.0, 111.4, 90.5, 60.5, 60.4, 57.8, 55.6, 55.3, 13.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 436.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.1521, found 436.1523.

以 0.005 当量的三苺基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

39.4 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**39**)的合成



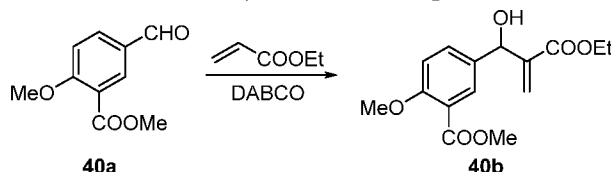
化合物 **39d** (182 mg, 0.42 mmol)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (220 mg, 0.50 mmol)加入一 Schlenk管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流3小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯

= 2:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )基本消失, 有新点 ( $R_f = 0.4$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得白色固体(**39**)110 mg, 收率68%; Mp 119-120 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +35.1$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column;  $n$ -Hex /  $i$ -PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 10.62 min;  $t_R$  (major) = 13.97 min]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 154.8, 153.0, 148.8, 134.2, 133.0, 128.9, 128.2, 125.7, 122.6, 111.8, 110.5, 94.2, 62.3, 60.3, 55.6, 55.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1103, found 390.1103.

5  
10 实施例 40 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-甲氧基羰基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**40**)的合成

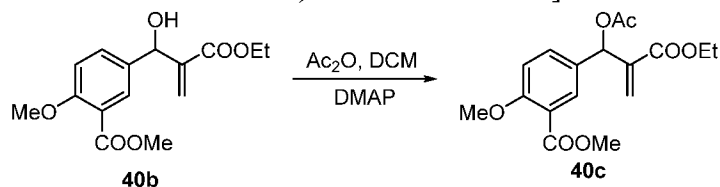
化合物 **40** 的合成路线与化合物 **1** 类似。

40.1 2-[1-(3-甲氧羰基-4-甲氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**40b**)的合成



15 在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 **40a** (2.2 g, 11.3 mmol), 丙烯酸乙酯 (1.13 g, 11.3 mmol), DABCO (1.27 g, 11.3 mmol), 室温搅拌反应 8 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )明显减少, 有新点生成 ( $R_f = 0.3$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 回收原料 800mg, 回收率 36%, 得无色油状产物(**40b**)1.6 g, 扣除回收原料, 收率 75%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 165.6, 158.1, 141.3, 132.6, 131.2, 129.4, 125.3, 119.24, 111.4, 72.0, 60.4, 55.5, 51.4, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 317.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

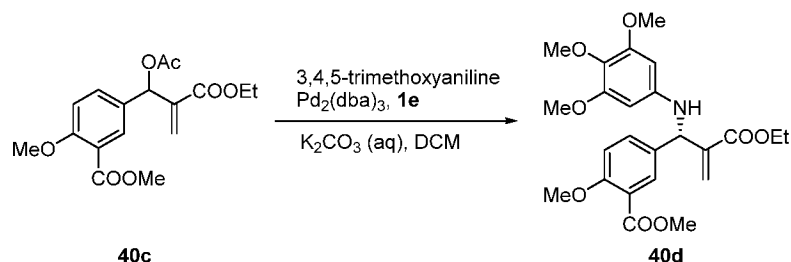
25 40.2 2-[1-(3-甲氧羰基-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**40c**)的合成



30 化合物 **40b** (438 mg, 1.49 mmol), DMAP (18 mg, 0.149 mol)和 TEA (300 mg, 2.98 mmol)溶于 5 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (304 mg, 2.98 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料 ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 5 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**40c**)350 mg, 收率 70%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.14 (dtt,  $J = 10.8, 7.4, 3.7$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8, 165.7, 164.2, 158.5, 138.9,

132.7, 130.6, 129.1, 124.6, 119.4, 111.3, 71.8, 60.4, 55.5, 51.4, 20.5, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 359.0  $[M+Na]^+$ .

40.3 (*S*)-2-[1-(3-甲氧羰基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**40d**)的合成



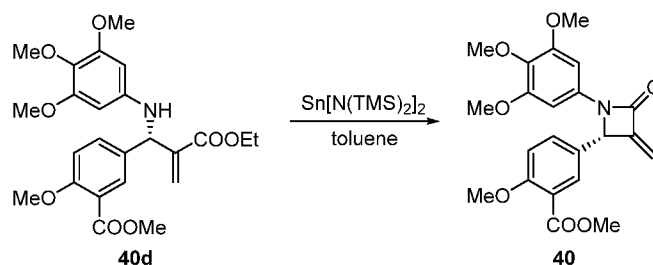
5

氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (9.2 mg, 0.01 mmol)和 **1e** (18 mg, 0.025 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $CH_2Cl_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **40c** (350 mg, 1.04 mmol),  $K_2CO_3$  (1.0 M 水溶液, 3 mL, 3 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (286 mg, 1.56 mmol); 室温搅拌 1h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.9$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.4$ )生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 5$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状化合物(**40d**)280 mg, 收率 59%;  $[\alpha]_D^{20} = +65.2$  ( $c$  0.34,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.77 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.8, 165.5, 158.0, 153.2, 142.8, 139.8, 131.9, 131.8, 130.0, 129.9, 125.5, 119.6, 111.7, 90.7, 60.4, 60.3, 57.9, 55.5, 55.3, 51.4, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 460.1  $[M+H]^+$ .

15

以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

40.4 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-甲氧羰基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**40**)的合成



20

化合物 **40d** (280 mg, 0.61 mmol)和  $Sn[N(TMS)_2]_2$  (335 mg, 0.73 mmol)加入一 Schlenk管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流3.5h后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )少量剩余, 有新点 ( $R_f=0.6$ 生成), 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得白色固体(**40**)100 mg, 收率 40%; Mp 112-113  $^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +5.5$  ( $c$  0.34,  $CHCl_3$ ); 97% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / i-PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 10.18 min;  $t_R$  (major) = 15.93 min];  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.1, 160.8, 159.6, 153.6, 149.5, 134.8, 133.6, 131.7, 130.8, 128.1, 120.5, 112.9, 111.2, 94.8, 63.1, 61.0, 56.2, 56.1, 52.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 414.0  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{22}H_{24}NO_7$   $[M+H]^+$  414.1547, found 414.1550.

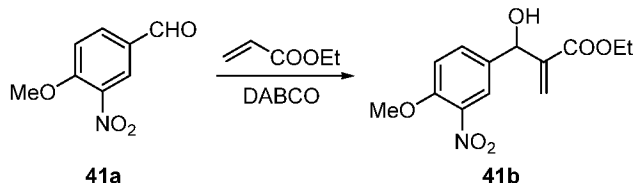
25

30

**实施例41** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**41**)的合成

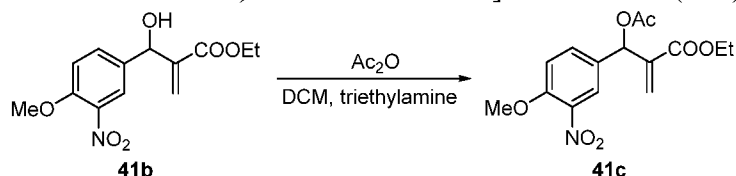
化合物**41**的合成路线与化合物**1**类似:

41.1 2-[1-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**41b**)的合成



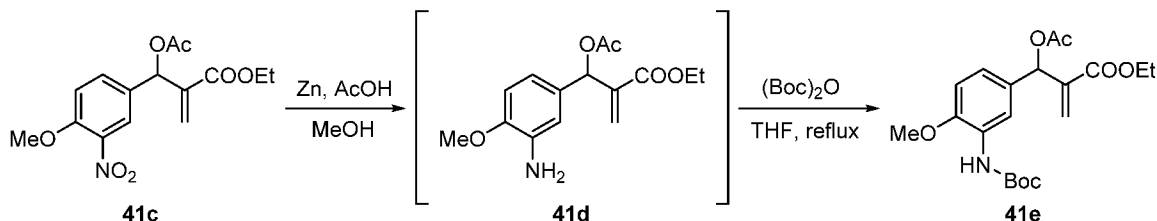
5 在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 4-甲氧基-3-硝基苯甲醛 (**41a**) (1.38 g, 7.62 mmol), 丙烯酸乙酯 (762 mg, 7.62 mmol), DABCO (855 mg, 7.62 mmol), 室温搅拌反应 3 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 4:1, 3 次)显示原料 ( $R_f = 0.6$ )明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f = 0.5$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得黄色油状物质(**41b**)5.9 g, 收率 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.53 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO)  $\delta$  166.1, 152.5, 141.6, 139.4, 134.3, 132.7, 126.5, 124.1, 113.6, 72.1, 72.0, 61.4, 56.8, 14.2; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 304.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  299.1238, found 299.1238.

41.2 2-[1-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**41c**)的合成



20 化合物 **41b** (1.94 g, 6.9 mmol), DMAP (100 mg, 0.69 mmol)和 TEA (1.4 g, 13.8 mmol)溶于 20 mL 无水 DCM 中,  $0^\circ\text{C}$  搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (1.4 g, 13.8 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 5 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 4:1)显示原料 ( $R_f=0.1$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.2$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 10 mL 淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 10 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**41c**)1.7 g, 收率 76%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 346.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  341.1343, found 341.1344.

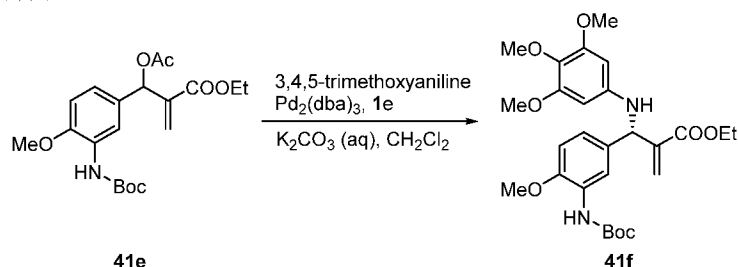
30 41.3 2-[1-(3-叔丁氧基甲酰氨基-4-甲氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**41e**)的合成



50 mL 茄形瓶中加入化合物 **41c** (1.7 g, 5.2 mmol), 醋酸 (3.2 g, 52 mmol), 和 20 mL

甲醇, 搅拌条件下分批加入锌粉 (1.03 g), 加完后回流反应 2 h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 显示原料 ( $R_f = 0.6$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ ) 生成, 反应液用硅藻土过滤以除去锌粉, 加入饱和碳酸钠水溶液中中和多余醋酸, 再以乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥有机相。加入无水 THF 8 mL, 碳酸钾 (45 mg, 0.323 mmol), 回流反应 16 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 显示原料 ( $R_f = 0.5$ ) 完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.6$ ), 停止反应, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL x 2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得无色油状物(**41e**)858 mg, 两步收率 40%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 164.5, 151.9, 146.8, 139.2, 129.8, 127.6, 124.9, 121.4, 116.6, 108.9, 72.7, 60.3, 55.1, 27.7, 20.6, 13.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 416.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  411.2126, found 411.2128.

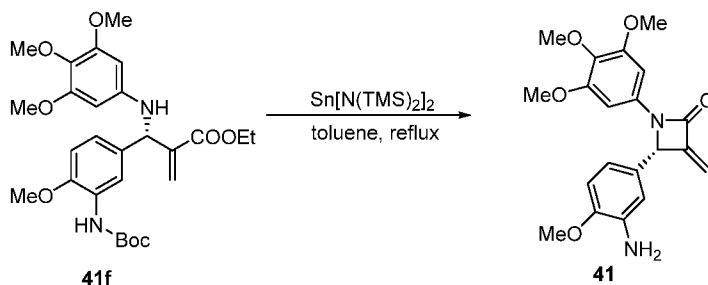
41.4 (*S*)-2-[1-(3-叔丁氧基甲酰氨基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**41e**)的合成



氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (3.8 mg, 0.0041 mmol) 和 **1e** (7.2 mg, 0.01 mmol) 分别加入一 Schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **41e** (163 mg, 0.41 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (114 mg, 0.62 mmol); 室温下搅拌 2h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 显示原料 ( $R_f = 0.7$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.4$ ) 生成, 用二氯甲烷萃取 (3 x 5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得黄色油状物(**41f**)173 mg, 收率 81%;  $[\alpha]_D^{20} = +56.4$  ( $c$  0.15,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 153.1, 152.0, 146.4, 143.0, 140.1, 132.7, 129.7, 127.8, 125.1, 120.6, 116.5, 109.2, 90.6, 79.8, 60.4, 60.1, 58.4, 55.3, 55.1, 27.7, 13.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 517.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  517.2544, found 517.2544.

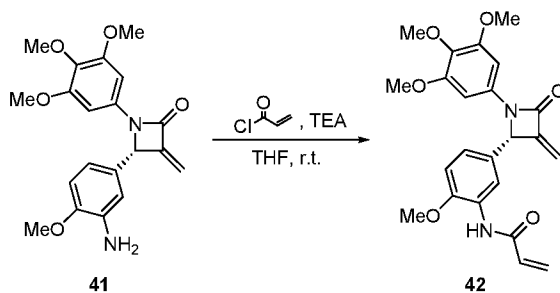
以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

41.5 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**41**)的合成



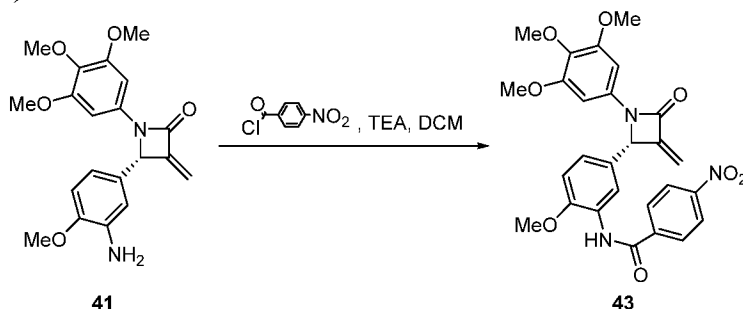
化合物 **41f** (146 mg)和Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (149 mg, 0.33 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流6小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 (R<sub>f</sub>=0.6)基本消失, 有新点 (R<sub>f</sub> = 0.3)生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**41**)37 mg, 收率 35%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50.0 (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / i-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t<sub>R</sub> (minor) = 19.58 min; t<sub>R</sub> (major) = 17.42 min]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 153.5, 150.0, 147.8, 136.8, 134.6, 134.0, 129.0, 117.5, 112.5, 110.5, 110.3, 94.9, 64.0, 60.9, 56.1, 55.5; ESI-LRMS *m/z* (%): 371.1 [M+H]<sup>+</sup>; ESI-HRMS *m/z* (%): Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 371.1601, found 371.1605.

**实施例42** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丙烯酰氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**42**)的合成



化合物 **41** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0 °C 搅拌条件下, 依次加入 TEA (11 mg, 0.108 mmol), 丙烯酰氯 (10 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应 0.5 h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 (R<sub>f</sub>=0.3)完全消失, 有新点生成 (R<sub>f</sub> = 0.25), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**42**)16 mg, 收率 66%; Mp 143-144 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -96.4 (c 0.11, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 160.3, 152.9, 149.1, 147.4, 133.9, 133.2, 130.6, 128.4, 127.3, 127.2, 121.0, 118.7, 110.2, 110.0, 94.2, 63.1, 60.3, 55.5, 55.3; ESI-LRMS *m/z* (%): 425.2 [M+H]<sup>+</sup>; ESI-HRMS *m/z* (%): Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 442.1973, found 442.1975.

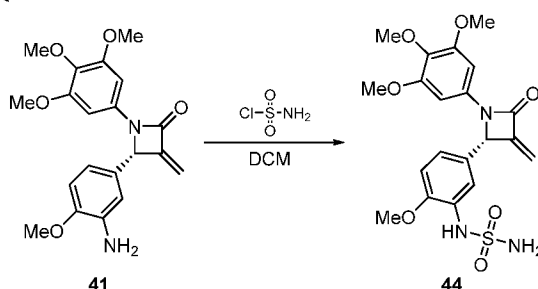
**实施例 43** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对硝基苯甲酰氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**43**)的合成



化合物 **41** (20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0 °C 搅拌条件下, 依次加入

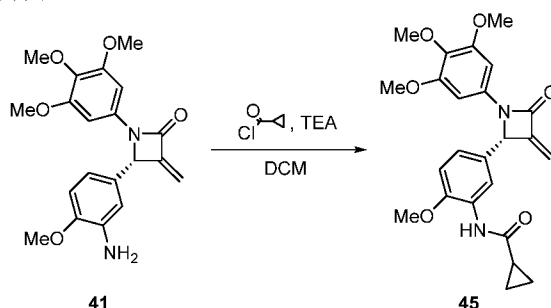
TEA (11 mg, 0.108 mmol), 对硝基苯甲酰氯 (15 mg, 0.081 mmol), 后升至室温反应 20h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示无新点生成, LC-MS 显示原料阳离子峰 (M+1) 消失, 大量目标化合物阳离子峰存在 (M+1), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得黄色固体(**43**) 25 mg, 收率 89%; Mp 234-235 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -81.6$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H, NH), 8.61 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.6, 160.3, 152.9, 149.2, 149.1, 147.7, 139.7, 134.1, 133.1, 128.7, 127.6, 126.9, 123.51, 121.9, 118.6, 110.4, 110.1, 94.3, 63.0, 60.3, 55.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 520.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_8$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  542.1534, found 542.1534.

**实施例 44** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基磺酰氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**44**)的合成



氮气保护条件下, 化合物 **41** (20 mg, 0.054 mmol) 和氨基磺酰氯 (62 mg, 0.27 mmol) 置于 Schlenk 中, 加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温搅拌反应 1h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料 1 ( $R_f = 0.3$ ) 完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.2$ ), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL 乙酸乙酯, 以水洗涤 (3 x 10 mL), 无水硫酸钠干燥。直接拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液并蒸干溶剂, 得白色固体(**44**) 11 mg, 收率 42%; Mp 101-102 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -20.3$  ( $c$  0.35,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H, NH), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.84 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 152.9, 148.9, 148.7, 134.2, 133.0, 128.7, 126.4, 122.3, 118.4, 110.7, 110.5, 94.5, 62.8, 60.3, 55.6, 55.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 450.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  450.1329, found 450.1346.

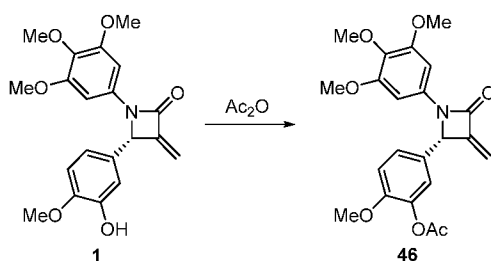
**实施例 45** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-环丙甲酰氨基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**45**)的合成



化合物 **41** (20 mg, 0.054 mmol) 溶于 1.5 mL 无水 DCM 中, 0 °C 搅拌条件下, 依次加入 TEA (11 mg, 0.108 mmol), 环丙甲酰氯 (8.5 mg, 0.081 mmol), 升至室温反应 0.5 h 后, TLC (展开

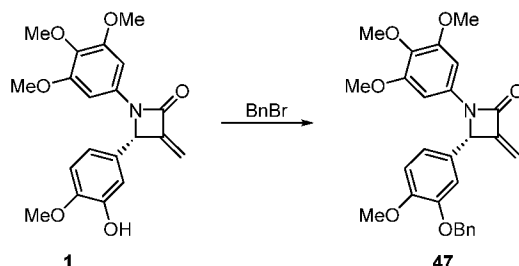
剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 **1** ( $R_f=0.3$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f=0.25$ ), 1 mL 水淬灭反应, 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥。拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**45**)11 mg, 收率 54%; Mp 181-182 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -77.3$  ( $c$  0.24,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.08 (s, 2H), 0.87 (dd,  $J = 7.6, 3.1$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.4, 160.3, 152.9, 149.1, 147.0, 133.9, 133.2, 128.3, 127.7, 120.4, 118.5, 110.2, 109.9, 94.2, 63.1, 60.3, 55.5, 55.2, 15.5, 7.5, 7.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 439.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{24}H_{26}N_2NaO_6$   $[M+Na]^+$  461.1683, found 461.1685.

**实施例 46** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**46**)的合成



在 250 mL 茄形瓶中加入 化合物 **1** (0.25 g, 0.673 mmol), 4-二甲氨基吡啶(8 mg, 0.067 mmol), 三乙胺(0.13 mL, 0.94 mmol)与二氯甲烷 10 mL, 醋酸酐(0.09 mL, 0.094 mmol), 室温反应 5 分钟; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f=0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f=0.6$ ); 反应液加饱和  $NaHCO_3$ , 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $Na_2SO_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**46**)0.23 g, 收率 83%;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.0, 160.2, 153.0, 151.0, 149.0, 139.6, 134.1, 133.1, 128.3, 124.6, 121.1, 112.2, 110.4, 94.2, 62.7, 60.3, 55.5, 55.4, 20.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 414.1  $[M+H]^+$ .

**实施例 47** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**47**)的合成



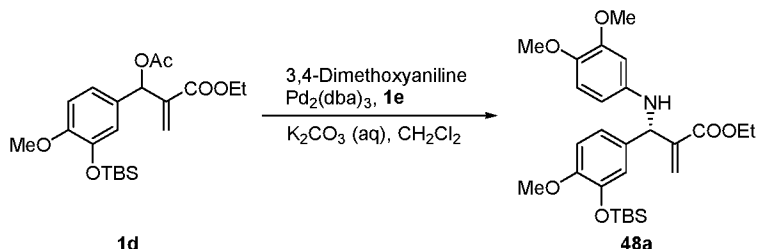
在 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **1** (0.15 g, 0.4 mmol), 溴化苄(58  $\mu$ L, 0.5 mmol), 碳酸钾 (72 mg, 0.5 mmol)与 DMF 5 mL, 100°C 反应 8 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.5$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.65$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $Na_2SO_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=3:1), 得到白色固体(**47**)0.146 g, 收率 78%;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.23 (m, 5H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.3, 152.9, 149.7, 149.1, 147.9, 135.9, 134.0,

133.2, 128.1, 127.9, 127.3, 126.7, 119.6, 111.5, 111.2, 110.1, 94.1, 70.4, 63.2, 60.3, 55.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 462.2  $[M+H]^+$ .

**实施例 48** (*S*)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮的(**48**)合成

5 化合物 **48** 的合成路线与化合物 **1** 类似:

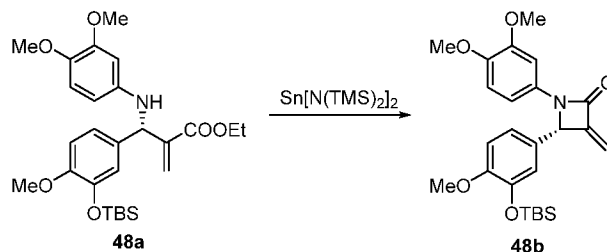
48.1 (*S*)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**48a**)的合成



10 氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (5.7 mg, 0.0062 mmol)和 **1e** (11.1 mg, 0.016 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $CH_2Cl_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入 **1d** (250 mg, 0.62 mmol),  $K_2CO_3$  (1.0 M 水溶液, 3 mL, 3 mmol)和 3, 5-二甲氧基苯胺 (142 mg, 0.93 mmol); 室温下搅拌 1.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料 ( $R_f=0.6$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.2$ )生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 5$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**48a**)220 mg, 收率 72%;  $[\alpha]_D^{20} = -5.1$  ( $c$  0.26,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 9H), 1.28 – 1.16 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.8, 149.8, 149.3, 144.4, 141.1, 140.3, 132.8, 124.7, 120.1, 119.6, 112.5, 111.5, 103.8, 99.0, 60.1, 58.5, 56.1, 55.1, 54.9, 25.1, 17.8, 13.5, 20 -5.2; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 502.2  $[M+H]^+$ .

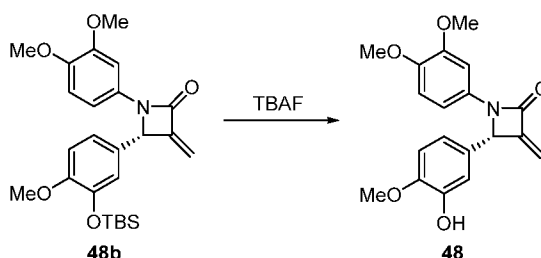
以 0.005 当量的三苺基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

48.2 (*S*)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**48b**)的合成



25 化合物 **48a** (220 mg)和  $Sn[N(TMS)_2]_2$  (231 mg, 0.53 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 4 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )基本消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**48b**)147 mg, 收率 74%;  $[\alpha]_D^{20} = +29.9$  ( $c$  0.32,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 9H), 0.94 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.1, 150.8, 149.5, 148.7, 145.2, 144.9, 130.9, 128.2, 119.6, 118.8, 111.7, 110.8, 109.4, 108.0, 101.5, 62.9, 55.5, 55.3, 54.9, 25.0, 17.8, 30 -5.2, -5.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 456.2  $[M+H]^+$ .

48.3 (S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮的(48)合成

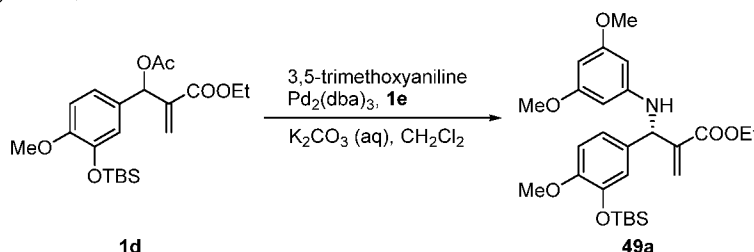


化合物 **48b** (1117 mg, 0.26 mmol)溶于 5 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (136 mg, 0.52 mmol)溶于 1 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.1$ )生成, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL x 2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥 3 h, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得白色固体(**48**)72 mg, 收率 82%; Mp 74-75 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +1.9$  ( $c$  0.32,  $\text{CHCl}_3$ ); 99% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; *n*-Hex / *i*-PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 11.78 min;  $t_R$  (major) = 16.22 min];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 149.4, 148.8, 146.4, 145.6, 145.2, 130.9, 129.0, 118.0, 112.3, 110.8, 110.3, 109.5, 107.8, 101.6, 62.9, 55.5, 55.4, 55.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 342.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1336, found 342.1339.

实施例 49 (S)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**49**)的合成

化合物 **49** 和合成路线与化合物 **1** 类似:

49.1 (S)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**49a**)的合成

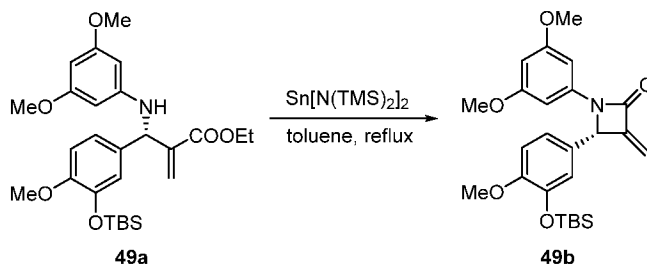


氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (5.7 mg, 0.0062 mmol)和 **1e** (11.1 mg, 0.016 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入 **1d** (250 mg, 0.62 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 3 mL, 3 mmol)和 3, 5-二甲氧基苯胺 (142 mg, 0.93 mmol); 室温下搅拌 3.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 8:1)显示原料 ( $R_f = 0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.4$ )生成, 用二氯甲烷萃取 (3 x 5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**49a**)270 mg, 收率 88%;  $[\alpha]_D^{20} = +27.7$  ( $c$  0.27,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.88 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 5.77 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 161.6, 150.5, 148.7, 145.1, 140.5, 133.2, 125.4, 120.7, 120.3, 112.2, 92.4, 90.1, 60.7, 58.5, 55.5, 55.1, 25.7, 18.5,

14., -4.6; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 502.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{27}H_{40}NO_6Si$   $[M+H]^+$  502.2619, found 502.2619.

以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

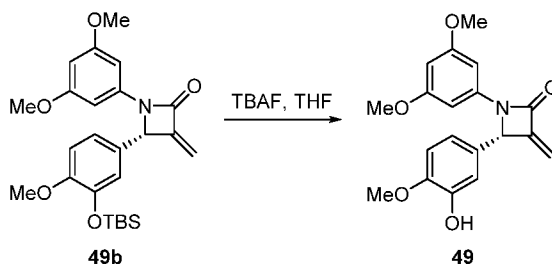
5 49.2 (*S*)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**49b**)的合成



10 化合物 **49a** (270 mg)和  $Sn[N(TMS)_2]_2$  (284 mg, 0.65 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 6 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 ( $R_f = 0.7$ )基本消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**49b**)213 mg, 收率 76%;  $[\alpha]_D^{20} = +39.5$  ( $c$  0.20,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.94 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.83 – 6.81 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.16 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.81 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.2, 161.1, 151.4, 150.1, 145.6, 139.2, 128.8, 120.2, 119.3, 112.3, 110.7, 96.7, 95.8, 63.6, 55.5, 55.3, 25.7, 18.4, -4.7; ESI-LRMS

15  $m/z$  (%): 456.2  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{25}H_{34}NO_7Si$   $[M+H]^+$  456.2201, found 456.2202.

49.3 (*S*)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**49**)的合成



20 化合物 **49b** (172 mg, 0.38 mmol)溶于 5 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (198 mg, 0.76 mmol)溶于 2 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f = 0.7$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.3$ )生成, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL  $\times$  2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得无色油状物(**49**)116 mg, 收率 90%;  $[\alpha]_D^{20} = +49.6$  ( $c$  0.12,  $CHCl_3$ ),

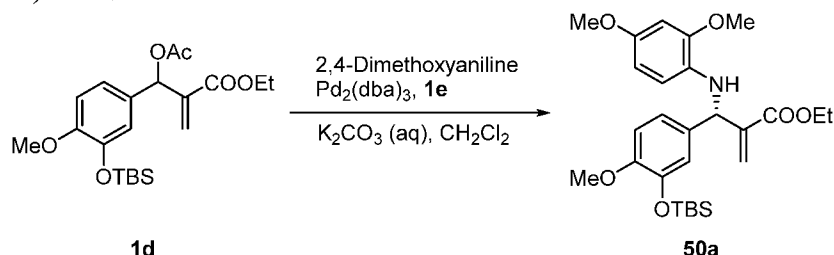
25 99% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / *i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 13.41 min;  $t_R$  (major) = 14.97 min];  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.15 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.94 (brd, 1H), 5.80 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

30 160.6, 160.5, 149.3, 146.5, 145.6, 138.6, 128.9, 118.0, 112.2, 110.4, 110.3, 95.9, 95.2, 63.0, 55.3, 54.7; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 342.1  $[M+H]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $C_{19}H_{20}NO_5$   $[M+H]^+$  342.1336, found 342.1337.

**实施例50** (*S*)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**50**)的合成

化合物**50**的合成路线与化合物**1**类似:

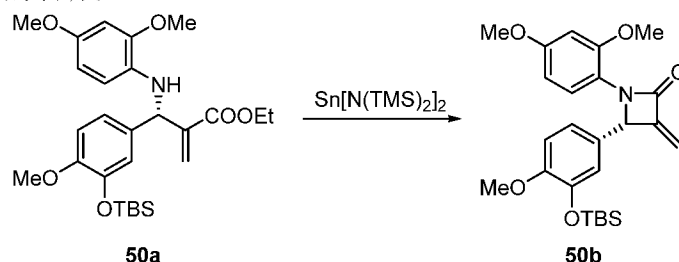
50.1 (*S*)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基)苯基-1-(2,4-二甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**50a**)的合成



氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (3.8 mg, 0.0042 mmol)和 **1e** (7.56 mg, 0.0105 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入化合物 **1d** (170 mg, 0.42 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和 2,4-二甲氧基苯胺 (104 mg, 0.68 mmol); 室温下搅拌 4 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)展开 5 次显示原料 ( $R_f=0.8$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.7$ )生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 5$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**50a**)180 mg, 收率 86%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J=8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.37 – 6.30 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.23 (q,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 152.1, 150.4, 147.9, 145.0, 141.1, 133.6, 131.2, 129.0, 128.4, 125.1, 120.9, 120.4, 112.1, 111.3, 103.7, 99.1, 60.7, 58.7, 55.8, 55.5, 55.5, 25.7, 18.5, 14.1, -4.6; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 502.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

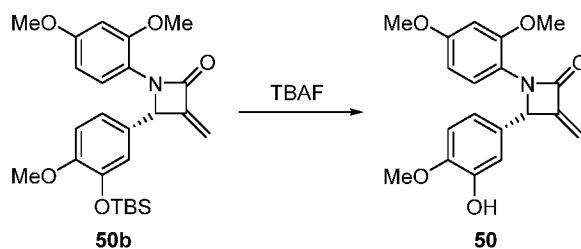
以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

50.2 (*S*)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**50b**)的合成



化合物 **50a** (180 mg)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (189 mg, 0.43 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 4.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )基本消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**50b**)77 mg, 收率 47%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 2H), 6.47 – 6.38 (m, 1H), 6.36 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (t,  $J=24.3$  Hz, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 456.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50.3 (*S*)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**50**)的合成

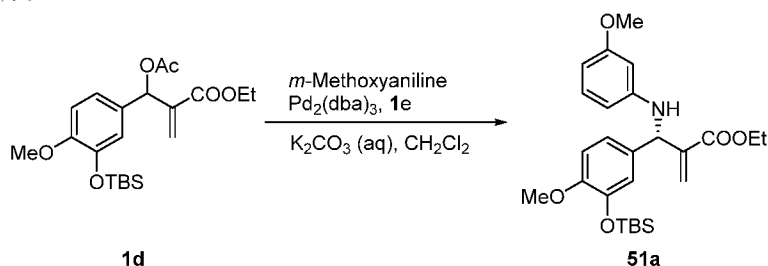


化合物 **50b** (55 mg, 0.12 mmol) 溶于 5 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (63 mg, 0.24 mmol) 溶于 1 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料 ( $R_f = 0.8$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ ) 生成, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL  $\times$  2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得棕色油状物 (**50**) 37 mg, 收率 90%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.75 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3, 158.5, 152.4, 151.4, 146.6, 145.7, 131.0, 124.7, 118.7, 118.4, 113.2, 110.6, 109.4, 104.6, 99.7, 66.3, 55.9, 55.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 342.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 51** (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**51**) 的合成

化合物 **51** 的合成路线与化合物 **1** 类似:

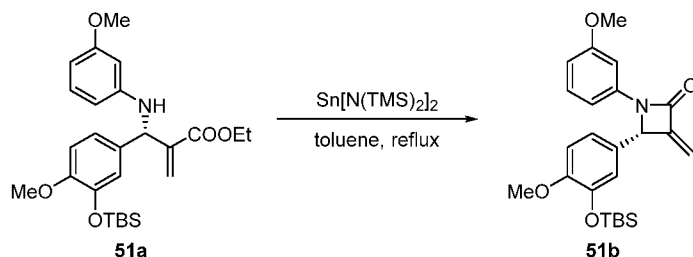
51.1 (*S*)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯 (**51a**) 的合成



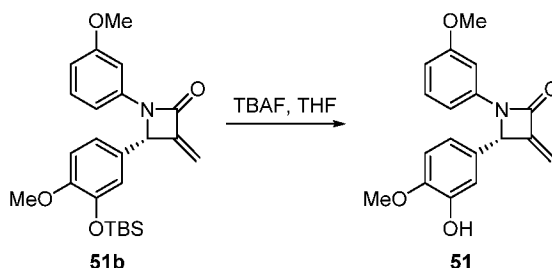
氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (3.8 mg, 0.0042 mmol) 和 **1e** (7.56 mg, 0.0105 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入 **1d** (170 mg, 0.42 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和 3-甲氧基苯胺 (84 mg, 0.68 mmol); 室温下搅拌 4 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 显示原料 ( $R_f = 0.5$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.45$ ) 生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 5$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物 (**51a**) 170 mg, 87%;  $[\alpha]_D^{20} = +118.9$  ( $c$  0.14,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.14 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 160.1, 149.9, 147.6, 144.4, 139.9, 132.6, 129.2, 124.7, 120.1, 119.7, 111.5, 105.9, 102.2, 98.9, 60.1, 57.8, 54.9, 54.4, 25.1, 17.8, 13.5, -5.2; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 472.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472.2514, found 472.2514.

以 0.005 当量的三苺基磷替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

51.2 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂

环丁烷-2-酮(**51b**)的合成

化合物 **51a** (170 mg)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (190 mg, 0.43 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 4.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料( $R_f=0.7$ )基本消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**51b**)106 mg, 收率 69%;  $[\alpha]_D^{20} = +36.5$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 3H), 6.61 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 159.5, 150.8, 149.4, 144.8, 138.1, 129.2, 128.1, 119.6, 118.7, 111.6, 110.1, 109.5, 108.9, 102.4, 62.8, 54.9, 54.6, 25.1, 17.8, -5.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 426.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.2095, found 426.2096.

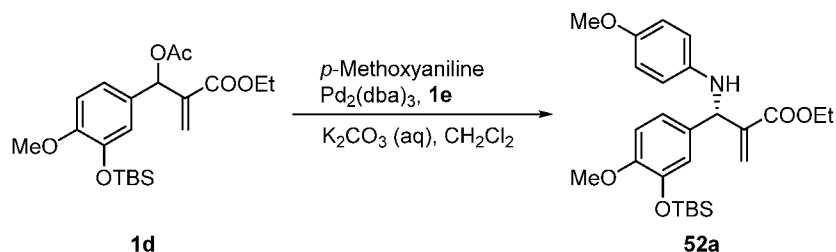
51.3 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**51**)的合成

化合物 **51b** (106 mg, 0.25 mmol)溶于 5 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (130 mg, 0.50 mmol)溶于 1 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 ( $R_f=0.8$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.5$ )生成, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL x 2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得白色固体(**51**)63 mg, 收率 77%; Mp 104-105 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +61.0$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ ); 99% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / *i*-PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 10.45 min;  $t_R$  (major) = 12.04 min];  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (brd, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 160.1, 145.0, 147.0, 146.2, 138.7, 129.9, 129.6, 118.6, 112.8, 110.9, 110.8, 110.1, 109.5, 103.1, 63.5, 56.0, 55.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 334.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  312.1230, found 312.1232.

30 实施例 52 (S)-1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**52**)的合成

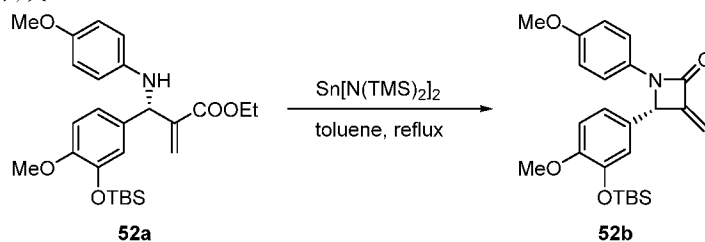
化合物 **52** 的合成路线与化合物 **1** 类似:

52.1 (S)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯基氨基)甲基]丙

烯酸乙酯(**52a**)的合成

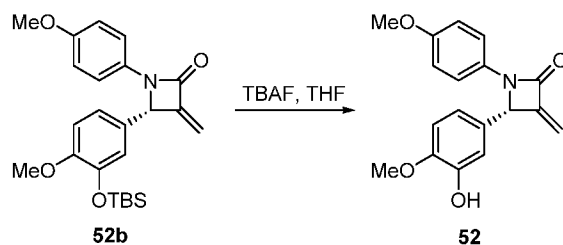
氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (5 mg, 0.0054 mmol)和 **1e** (10 mg, 0.0108 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入 **1d** (220 mg, 0.54 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和 4-甲氧基苯胺 (100 mg, 0.81 mmol); 室温下搅拌 1h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.45$ )生成, 用二氯甲烷萃取 (3 × 5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 淡黄色油状物(**52a**)186 mg, 收率 73%;  $[\alpha]_D^{20} = -2.3$  ( $c$  0.30,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.86 – 6.69 (m, 4H), 6.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 151.8, 151.5, 144.4, 141.9, 141.4, 127.1, 126.8, 123.6, 121.8, 114.2, 111.2, 60.3, 55.2, 54.8, 41.4, 25.1, 25.0, 17.7, 13.7, -5.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 472.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472.2514, found 472.2515.

以 0.005 当量的三苺基磷替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

52.2 (S)-1-(4-甲氧基苺基)-4-(3-叔丁基二苺基硅氧基-4-甲氧基苺基)-3-亚苺基氮杂环丁烷-2-酮(**52b**)的合成

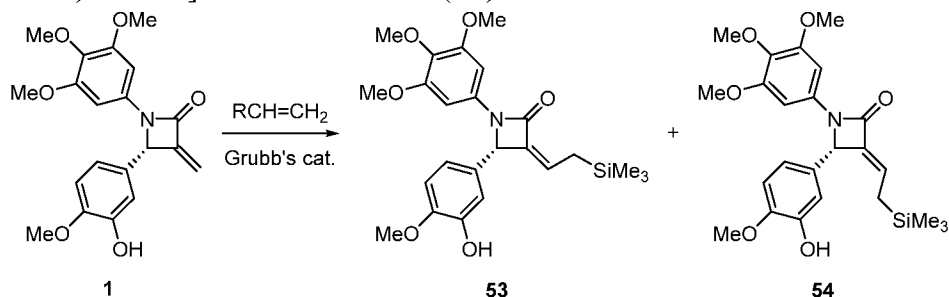
化合物 **52a** (186 mg)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (208 mg, 0.47 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 4.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料( $R_f=0.5$ )基本消失, 有新点 ( $R_f = 0.1$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**52b**)130 mg, 收率 77%;  $[\alpha]_D^{20} = +68.0$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 155.6, 150.8, 149.5, 144.8, 130.5, 128.2, 119.7, 118.8, 117.9, 113.7, 111.6, 109.3, 62.7, 54.8, 25.1, 17.8, -5.2, -5.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 426.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.2095, found 426.2096.

52.3 (S)-1-(4-甲氧基苺基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苺基)-3-亚苺基氮杂环丁烷-2-酮(**52**)的合成



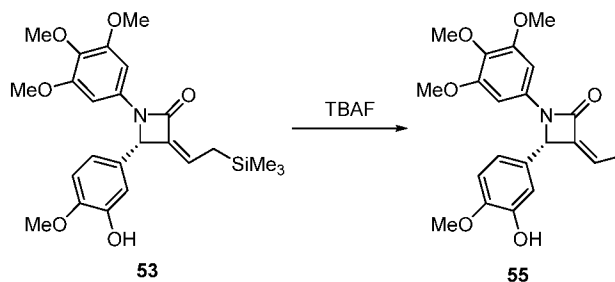
化合物 **52b** (100 mg, 0.25 mmol)溶于 5 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF (130 mg, 0.5 mmol)溶于 1 mL THF, 由分液漏斗缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 ( $R_f=0.4$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.1$ )生成, 减压旋干, 10 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗 (5 mL x 2), 饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得白色固体(**52**)63 mg, 收率 86%; Mp 180-181 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +113.4$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ); 97% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / i-PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 15.28 min;  $t_R$  (major) = 19.43 min];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.98 – 6.74 (m, 5H), 5.81 – 5.73 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 155.6, 149.5, 146.3, 145.5, 130.5, 129.0, 117.9, 117.9, 113.8, 112.3, 110.3, 109.4, 62.7, 55.3, 54.8; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 334.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  312.1230, found 312.1231.

**实施例 53** (*S,Z*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[2-(三甲基硅基)亚乙基]氮杂环丁烷-2-酮(**53**)和(*S,E*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[2-(三甲基硅基)亚乙基]氮杂环丁烷-2-酮(**54**)的合成



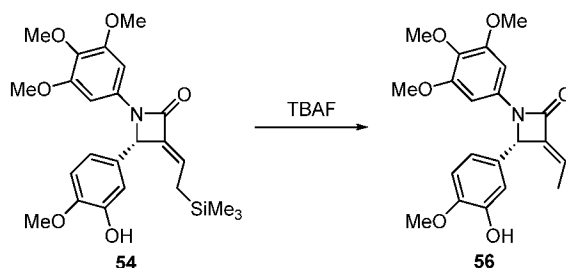
向 50 mL Schlenk 管中加入 化合物 **1** (40 mg, 0.1 mmol), 无水甲苯 1 mL, 氮气保护下, 加入 Grubb's 二代催化剂 (12 mg, 0.01 mmol), 烯丙基三甲基硅烷 (86  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol), 80 °C 反应 8h; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示生成新点 ( $R_f = 0.8$ ); 加水, EA 萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=5:1), 得到白色固体顺式产物 (**53**)24 mg, 收率 49%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.72 (br s, 1H), 5.64 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 0.07 (d,  $J = 18.0$  Hz, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.81, 152.82, 146.13, 145.45, 137.81, 133.83, 133.42, 130.22, 129.89, 118.01, 112.33, 110.14, 93.65, 62.29, 60.32, 55.34, 21.24, -2.38; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 458.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 白色固体反式产物(**54**)17 mg, 收率 35%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.35 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.53 – 1.34 (m, 2H), -0.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 152.8, 146.2, 145.6, 138.3, 133.7, 133.5, 129.4, 126.6, 118.3, 112.6, 110.3, 93.8, 62.4, 60.3, 55.4, 19.5, -2.3; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 458.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 54** (*S,Z*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚乙基氮杂环

丁烷-2-酮(**55**)的合成

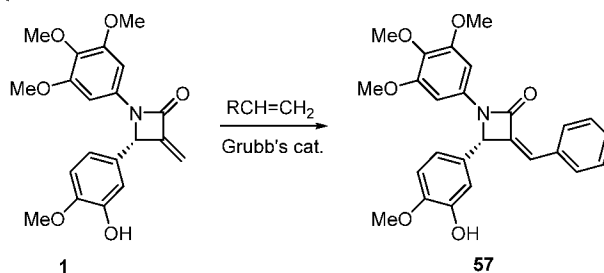
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **53** (8 mg, 0.018 mmol), TBAF (7 mg, 0.026 mmol), THF 1 mL, 冰浴反应 30 分钟; TLC (展开剂: PE/EA=4:1) 展开两次, 显示原料点 ( $R_f = 0.2$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=3:1), 得到白色固体(**55**)6 mg, 收率 90%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.62 (br s, 1H), 5.64 (q,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 55** (*S,E*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚乙基氮杂环丁烷-2-酮(**56**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **54** (10 mg, 0.022 mmol), TBAF (9 mg, 0.034 mmol), THF 1 mL, 冰浴反应 30 分钟; TLC (展开剂: PE/EA=4:1) 展开两次, 显示原料点 ( $R_f = 0.2$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=3:1), 得到白色固体(**56**)8 mg, 收率 95%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.45 (q,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$ ; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

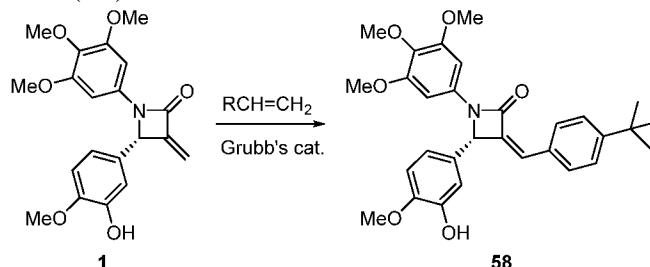
**实施例 56** (*S,Z*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(苯亚甲基)氮杂环丁烷-2-酮(**57**)的合成



向 50 mL Schlenk 管中加入化合物 **1** (16 mg, 0.043 mmol), 二氯乙烷 1 mL, 通氮气除氧 30 分钟, 加入 Grubb's 二代催化剂(5 mg, 0.006 mmol), 苯乙烯(13  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol), 氮气保护下, 60  $^\circ\text{C}$  反应 12h; TLC (展开剂: PE/EA=2:1) 显示生成新点 ( $R_f = 0.7$ ); 加水, EA

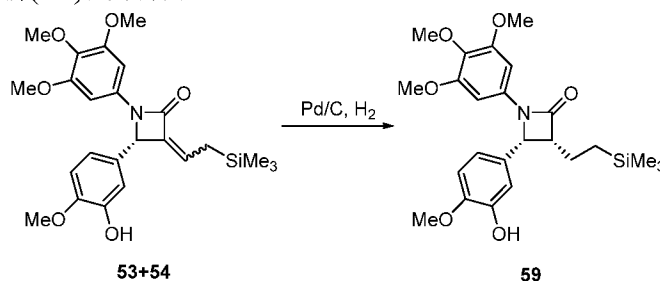
萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=4:1), 原料回收 5 mg, 回收率 31%; 同时得到黄色固体(**57**)10 mg, 收率 51%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 448.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 57** (*S,Z*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[(4-叔丁基苯基)亚甲基]氮杂环丁烷-2-酮(**58**)的合成



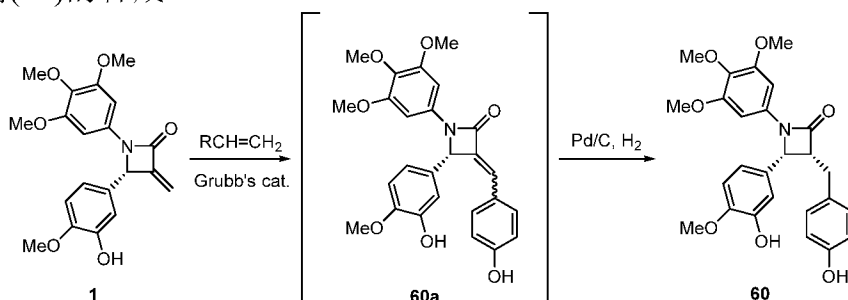
向 50 mL Schlenk 管中加入 化合物 **1**(10 mg, 0.027 mmol), 无水二氯乙烷 1 mL, 通氮气除氧 30 分钟, 加入 Grubb's 二代催化剂(2 mg, 0.003 mmol), 对叔丁基苯乙烯(13  $\mu\text{L}$ , 0.081 mmol), 氮气保护下, 60  $^\circ\text{C}$  反应 12h; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示生成新点 ( $R_f = 0.7$ ); 加水, EA 萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=4:1), 得到黄色固(**58**)4 mg, 收率 30%; 原料回收 5 mg, 回收率 50%; Mp 77-78 $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +131.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.9, 152.9, 152.4, 146.4, 145.6, 139.1, 133.8, 133.6, 130.8, 130.0, 129.6, 129.1, 125.0, 118.2, 112.5, 110.3, 94.0, 76.6, 76.4, 76.2, 61.8, 60.4, 55.4, 55.4, 34.2, 30.5. ESI-MS ( $m/z$ ): 504.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_6 + \text{H}^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 504.2381; found, 504.2376.

**实施例 58** (*3R,4R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(2-三甲基硅基乙基)氮杂环丁烷-2-酮(**59**)的合成



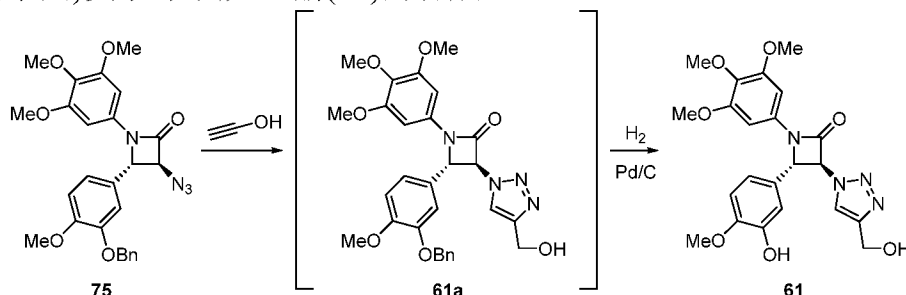
在 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **53** 和 **54** 混合物 (38 mg, 0.083 mmol), 10% Pd/C 4 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 h, TLC (展开剂: PE/EA=4:1)展开两次显示原料点 ( $R_f = 0.2$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=4:1), 得到白色固体(**59**)33 mg, 收率 87%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 10H), 3.46 (dt,  $J = 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.48 (td,  $J = 14.0, 4.8$  Hz, 1H), 0.21 (td,  $J = 14.0, 3.7$  Hz, 1H), -0.21 (s, 9H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 482.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**实施例 59** (*3R,4R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苄基)

氮杂环丁烷-2-酮(**60**)的合成

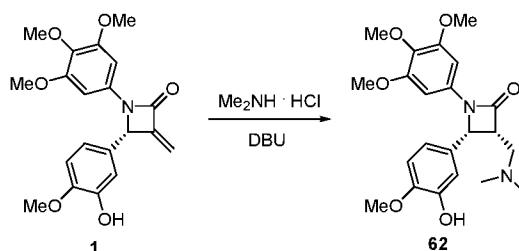
向 50 mL Schlenk 管中加入化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol), 无水甲苯 1 mL, 氮气保护下, 加入 Grubb's 二代催化剂 (5 mg, 0.006 mmol), 对羟基苯乙烯 (41 mg, 0.34 mmol), 80 °C 反应 12h; TLC (展开剂: PE/EA=2:1) 显示生成新点 ( $R_f = 0.15$ ); 加水, EA 萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 蒸干快速柱层析粗分后 (展开剂: PE/EA=4:1), 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=2:1) 显示原料点 ( $R_f = 0.15$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.19$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**60**)17 mg, 收率 83%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 – 6.69 (m, 5H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 5.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.84 (dd,  $J = 14.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 14.8, 8.5$  Hz, 1H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 466.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 60** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-羟甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-1-基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**61**)的合成



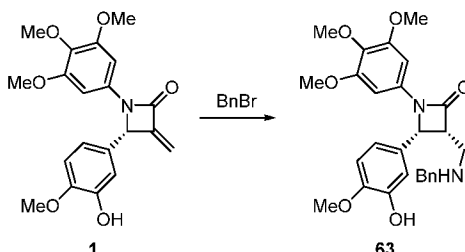
向 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **75**、炔丙醇(5  $\mu\text{L}$ , 0.086 mmol)、Vc-Na (2 mg, 0.009 mmol)、水合硫酸铜(1 mg, 0.004 mmol)、乙醇 1 mL 和水 0.2 mL, 室温反应 12h; TLC (展开剂: PE/EA=1: 3) 显示生成新点 ( $R_f = 0.15$ ); 加水, EA 萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 快速柱层析粗分后, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:3) 显示原料点 ( $R_f = 0.15$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:4), 得到白色固体(**61**)11 mg, 收率 84%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 153.7, 147.6, 146.7, 135.5, 132.5, 127.6, 121.5, 118.4, 112.0, 111.2, 95.65, 72.0, 71.5, 67.92, 66.2, 65.5, 64.1, 63.5, 61.0, 59.9, 58.8, 58.5, 56.7, 56.2, 56.1, 55.9, 54.7, 50.7.

**实施例 61** (3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(二甲氨基甲基)氮杂环丁烷-2-酮(**62**)的合成



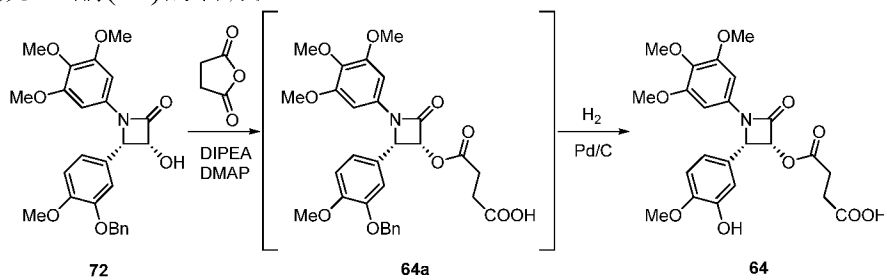
在 100 mL Schlenk 管中加入化合物 **1** (16 mg, 0.043 mmol), 盐酸二甲胺 (11 mg, 0.13 mmol), DBU (19  $\mu$ L, 0.13 mmol) 与甲醇 1 mL, 橡胶塞密封, 回流反应 8 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:5) 显示原料点 ( $R_f = 0.99$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到淡黄色固体(**62**)16 mg, 收率 89%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85-6.83 (m, 2 H), 6.77 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.12 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.44 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J = 13.3, 5.8$  Hz, 1H), 2.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 152.8, 146.1, 145.3, 133.8, 133.1, 126.9, 118.4, 112.9, 110.1, 94.3, 60.3, 57.6, 55.4, 55.3, 53.8, 53.0, 44.9.

**实施例 62** (3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(*N*-苄基氨基甲基)氮杂环丁烷-2-酮(**63**)的合成



在 100 mL Schlenk 管中加入化合物 **1** (0.5 g, 1.35 mmol), 苄胺 (0.18 mL, 1.63 mmol) 与甲醇 12 mL, 回流反应 12 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:1) 显示生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 回收原料 0.22g; 同时得到淡黄色固体(**63**)0.15 g, 收率 23%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 – 7.16 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.78 (q,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.10 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.63 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.48 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 12.2, 6.3$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 12.2, 9.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 152.9, 146.1, 145.4, 138.8, 133.8, 133.0, 127.7, 127.3, 126.6, 126.3, 118.0, 112.4, 110.2, 94.3, 60.3, 56.9, 55.5, 55.30, 54.1, 53.2, 44.0.

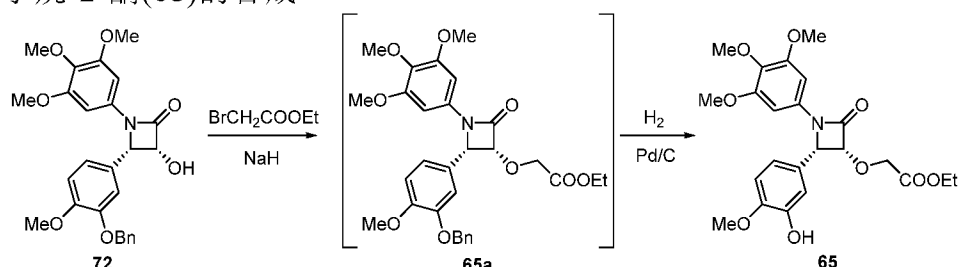
**实施例 63** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(3-羧基丙酰氧基)氮杂环丁烷-2-酮(**64**)的合成



冰浴下, 在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **72** (23 mg, 0.049 mmol), 丁二酸酐 (6 mg, 0.006 mmol), DIPEA (15  $\mu$ L, mmol), DMAP 1 mg 与无水 DCM 1 mL, 室温反应 6 小时;

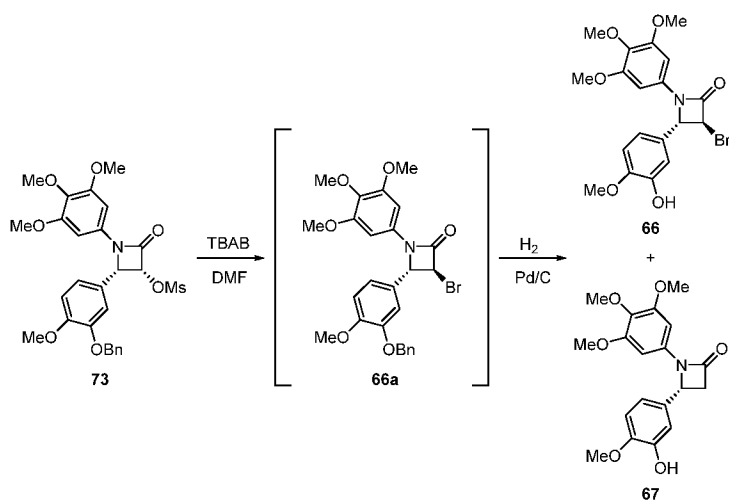
TLC (展开剂: PE/EA=1:2)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.03$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: DCM/MeOH=10:1)显示原料点( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点( $R_f = 0.3$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: DCM/MeOH=10:1), 得到白色固体(**64**)18 mg, 收率 77%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.95 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H).

**实施例 64** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(乙氧羰基甲氧基)氮杂环丁烷-2-酮(**65**)的合成



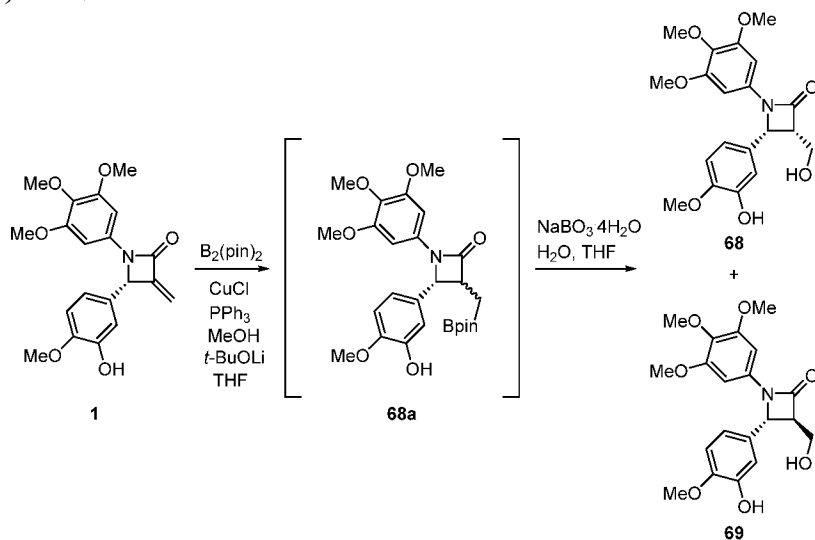
冰浴下, 在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **72** (15 mg, 0.032 mmol), 溴乙酸乙酯 (6  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol), NaH (2 mg, 0.05 mmol)与无水 THF 1 mL, 室温反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.8$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 24 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.5$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**65**)7 mg, 收率 47%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.11 (dd,  $J = 11.4, 5.0$  Hz, 2H), 4.14 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 163.1, 152.9, 146.3, 145.1, 134.2, 132.5, 125.4, 119.4, 113.7, 109.9, 94.7, 82.0, 66.5, 60.9, 60.4, 60.3, 55.5, 55.3, 29.1, 13.5.

**实施例 65** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-溴氮杂环丁烷-2-酮(**66**)和(*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**67**)的合成



在 5 mL 微波反应管中加入化合物 **73** (50 mg, 0.092 mmol), TBAB (59 mg, 0.18 mmol) 和 DMF 1 mL, 微波加热 170 °C 反应 3 h. TLC (展开剂: PE/EA=2:1) 显示原料点 ( $R_f = 0.15$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.7$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 快速柱层析分离粗分后直接加入加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=2:1) 显示原料点 ( $R_f = 0.7$ ) 消失, 生成两个新点 ( $R_f = 0.4, 0.5$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=3:1), 得到  $R_f = 0.5$  的脱苄基产物为白色固体(**66**)10 mg, 收率 53%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.87 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H);  $R_f = 0.4$  脱苄基同时得到溴被还原产物为白色固体(**67**)5 mg, 收率 32%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.87 (dd,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.51 (dd,  $J = 15.2, 5.6$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 15.2, 2.6$  Hz, 1H).

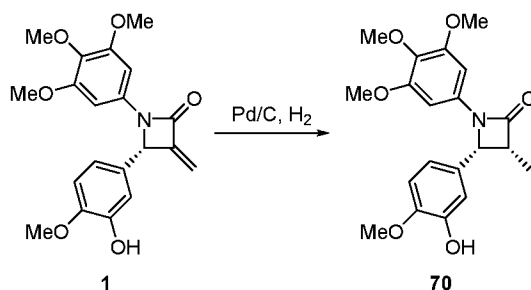
**实施例 66** (3*S*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**68**)和(3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**69**)的合成



氮气保护下, 在 50 mL Schlenk 中加入化合物 **1** (11 mg, 0.030 mmol), 联硼酸频哪醇酯(10 mg, 0.039 mmol),  $\text{CuCl}$  (0.3 mg, 0.03 mmol), 三苯基膦(1 mg, 0.038 mmol), 甲醇 (1.5  $\mu\text{L}$ , 0.037 mmol), 叔丁醇锂(0.3 mg, 0.037 mmol)与无水 THF 1 mL, 室温反应 12 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:2) 显示仅原料点 ( $R_f = 0.4$ ) 等高处有点; 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (23 mg, 0.15 mmol), THF 1 mL 和水 1 mL, 室温反应 12 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:3) 显示原料点 ( $R_f = 0.9$ ) 消失, 生成两新点 ( $R_f = 0.17, 0.22$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到反式产物为白色固体(**69**)4.5 mg, 收率 39%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 12.1, 4.5$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 12.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 3.28 (br d,  $J = 2.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.60, 153.50, 146.78, 146.32, 134.57, 133.72, 130.77, 117.94, 112.16,

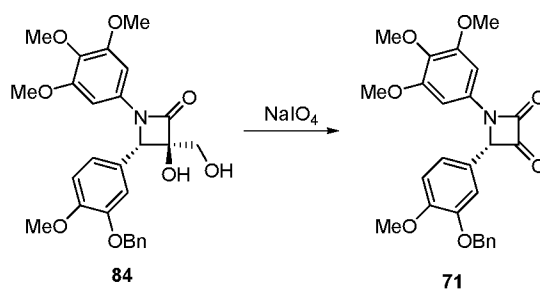
110.99, 94.91, 62.14, 60.93, 58.89, 57.49, 56.06; 得到顺式产物(**68**)为白色固体 7 mg, 收率 61%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.16 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 5H), 3.73 (s, 6H), 3.64 (dd,  $J = 11.3, 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.18, 153.56, 146.73, 146.13, 134.68, 133.60, 127.13, 118.47, 112.90, 110.93, 95.06, 60.96, 58.15, 57.27, 56.72, 56.15, 55.98.

**实施例 67** (3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**70**)的合成



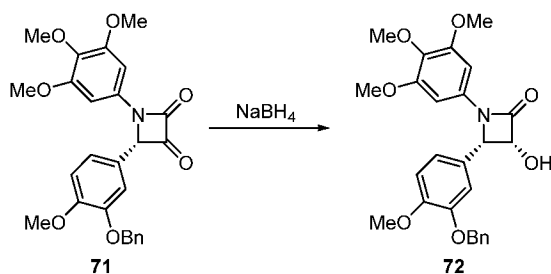
10 在 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **1** (15 mg, 0.04 mmol), 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.33$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**70**)15 mg, 收率 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.66-3.59 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

**实施例 68** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2, 3-二酮(**71**)的合成



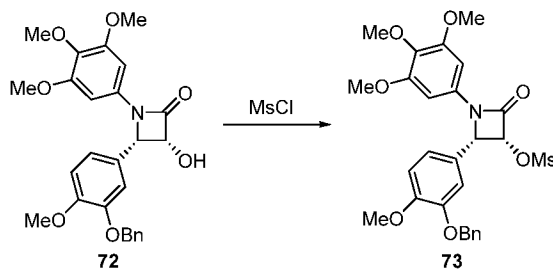
20 在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **84** (0.2 g, 0.41 mmol), 高碘酸钠(0.13 g, 0.62 mmol), 甲醇 4 mL 与水 1 mL, 室温反应 3 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.2$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到黄色固体(**71**)0.15 g, 收率 79%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.18 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (s, 6H), 2.44 (s, 3H).

**实施例 69** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-羟基-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**72**)的合成



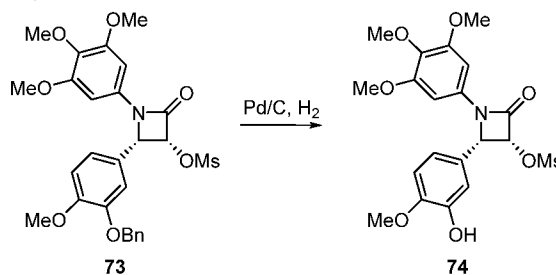
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **71** (0.18 g, 0.39 mmol), 甲醇 4 mL, 冰浴下加入硼氢化钠(18 mg, 0.47 mmol), 保持冰浴反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1, 2 次)显示原料点 ( $R_f = 0.2$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到白色固体 (**72**)0.35 g, 收率 90%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.83 (br d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.14 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.10 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 6H).

**10 实施例 70** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲磺酰氧基-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**73**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **72** (0.2 g, 0.43 mmol), 三乙胺(0.09 mL, 0.64 mmol), 二氯甲烷 4 mL, 冰浴下加入甲烷磺酰氯(0.05 mL, 0.64 mmol), 逐渐升至室温反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1, 两次)显示原料点 ( $R_f = 0.1$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.2$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=5:1), 得到白色固体(**73**)0.2 g, 收率 86%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 6.99 – 6.84 (m, 3H), 6.47 (s, 2H), 5.76 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 153.7, 150.8, 148.3, 136.8, 135.5, 132.6, 128.8, 128.2, 127.5, 123.8, 121.5, 113.7, 111.9, 95.4, 79.4, 71.2, 61.7, 61.2, 56.28, 56.2, 38.9.

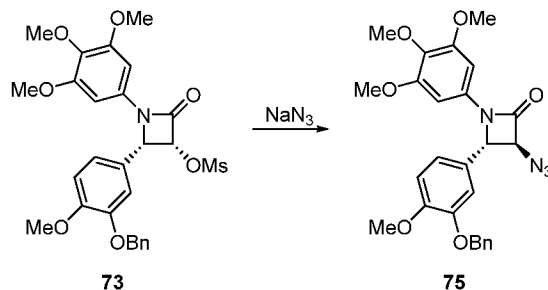
**25 实施例 71** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲磺酰氧基-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**74**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **73** (11 mg, 0.02 mmol), 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生

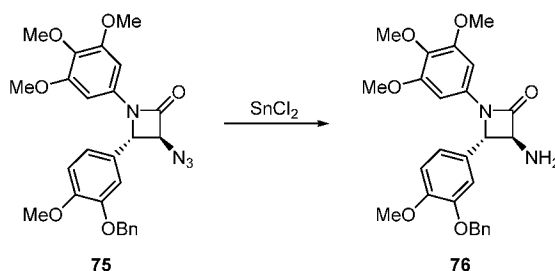
成新点 ( $R_f = 0.1$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到白色固体(74)9 mg, 收率 98%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 – 6.85 (m, 3H), 6.56 (s, 2H), 5.80 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.28 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 153.0, 146.8, 145.4, 131.8, 123.8, 119.5, 113.3, 110.1, 94.8, 78.6, 60.7, 60.3, 55.5, 55.3, 38.4.

**实施例 72** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-叠氮基-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(75)的合成



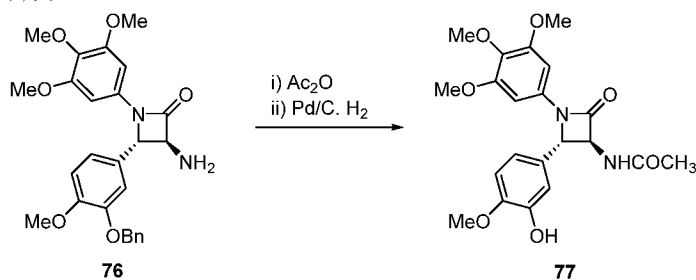
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 73 (0.5 g, 0.92 mmol), 叠氮化钠(90 mg, 1.38 mmol), DMF 10 mL, 100°C 反应 48 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.2$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.4$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=5:1), 得到黄色液体(75)0.24 g, 收率 53%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38–7.23 (m, 5H), 6.94–6.88 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.67 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.7, 152.9, 150.0, 148.1, 135.8, 134.5, 132.2, 127.9, 127.4, 126.8, 126.6, 118.8, 111.5, 111.0, 94.5, 71.7, 70.5, 62.5, 60.3, 55.5, 55.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 491.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6 + \text{H}^+$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 491.1925; found, 491.1924.

**实施例 73** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-氨基-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(76)的合成



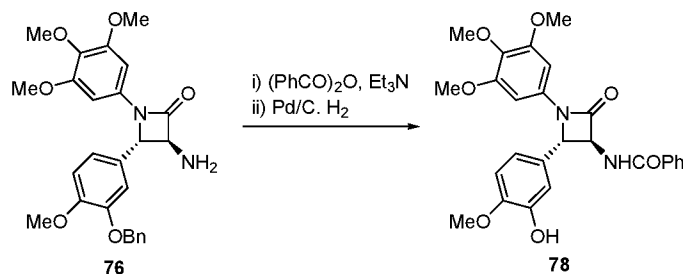
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 75 (0.23 g, 0.47 mmol), 氯化亚锡(0.28 g, 1.4 mmol), 甲醇 8 mL, 9% 盐酸 2 mL, 回流反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0$ ); 反应液加碳酸氢钠, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=5:1), 得到白色固体(76)0.14 g, 收率 64%; Mp 64–65°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39–7.21 (m, 5H), 6.97–6.82 (m, 3H), 6.47 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.9, 153.5, 150.1, 148.6, 136.6, 134.6, 133.6, 129.2, 128.5, 128.0, 127.3, 119.2, 112.1, 111.6, 95.0, 71.1, 69.7, 66.8, 60.9, 56.1, 56.0. ESI-MS ( $m/z$ ): 465.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 465.2020; found, 465.2035.

**实施例 74** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-乙酰氨基-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(77)的合成



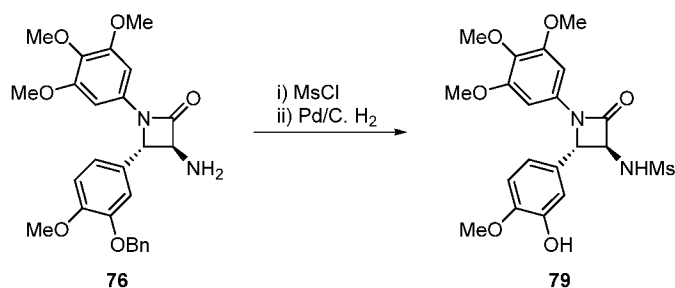
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **76** (29 mg, 0.062 mmol), DIPEA (16  $\mu$ L, 0.093 mmol), 醋酐(8 $\mu$ L, 0.08 mmol) 与二氯甲烷 2 mL, 室温反应 1 h; TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.1$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 反应液加饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用 DCM 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 整个加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL 常压氢气下室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.3$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.25$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(77)15 mg, 收率 58%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.18 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (s, 6H), 2.44 (s, 3H).

**实施例 75** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-苯甲酰氨基-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(78)的合成



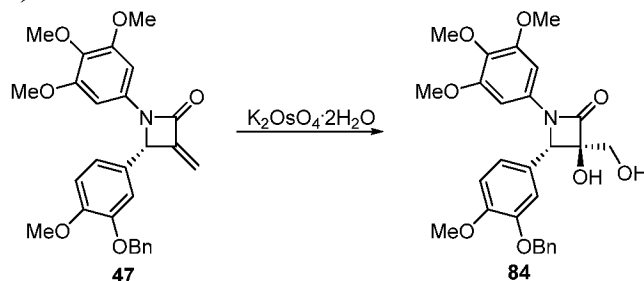
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **76** (32 mg, 0.069 mmol), DIPEA (19  $\mu$ L, 0.11 mmol), 苯甲酸酐(23 mg, 0.1 mmol) 与二氯甲烷 5 mL, 室温反应 4 h; TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.1$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.4$ ); 反应液加饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用 DCM 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.33$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(78)26 mg, 收率 80%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 6.7, 2.1$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 6H).

**实施例 76** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲磺酰氨基-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(79)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **76** (12 mg, 0.026 mmol), DIPEA (5  $\mu$ L, 0.031 mmol), 甲磺酰氯(2  $\mu$ L, 0.028 mmol) 与二氯甲烷 1 mL, 室温反应 2 h; TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.1$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 反应液加饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用 DCM 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:5)显示原料点 ( $R_f = 0.3$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.26$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**79**)15 mg, 收率 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 – 6.65 (m, 2H), 6.62 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 4.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 2.92 (s, 3H).

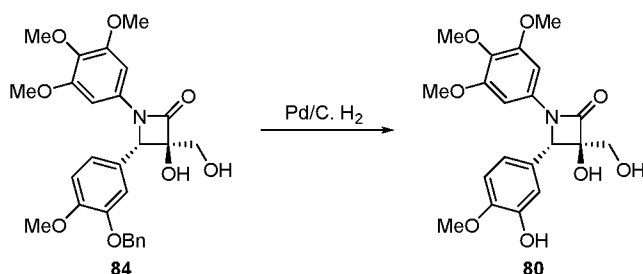
**实施例 77** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-3-羟基-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**84**)的合成的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **47** (0.93 g, 2 mmol), 钨酸钾 (10 mg, 0.03 mmol), NMO (0.62 mL, 3 mmol)与丙酮 5 mL, 水 0.2 mL, 室温反应 8 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:4), 得到白色固体 **84** 0.91 g, 收率 92%; Mp 123–124 $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34–7.21 (m, 5H), 6.90–6.77 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.53 (br d,  $J = 30.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.53 (dd,  $J = 12.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 12.3, 5.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.5, 152.8, 149.5, 147.4, 135.9, 134.3, 132.3, 127.9, 127.4, 126.6, 124.3, 119.1, 112.0, 111.3, 95.0, 85.7, 70.4, 66.9, 61.6, 60.3, 55.4, 55.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 496.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

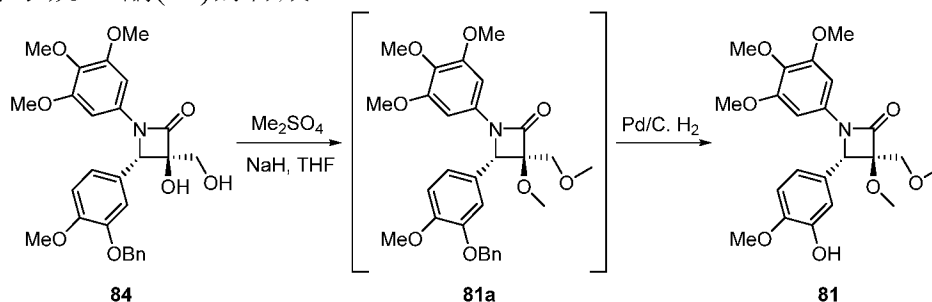
ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_8 + \text{H}^+$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 496.1966; found, 496.1978..

**实施例 78** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羟基-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**80**)的合成的合成



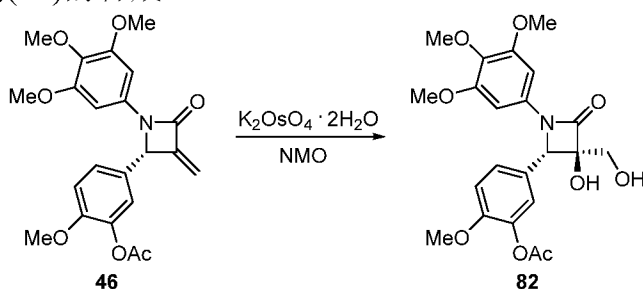
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **84** (11 mg, 0.022 mmol), 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:2)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:2), 得到白色固体(**80**)8 mg, 5 收率 89%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84-6.82 (m, 2H), 6.76 (br d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 – 3.62 (m, 10H), 3.45 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.49 (br s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 152.9, 146.2, 145.4, 134.3, 132.3, 125.2, 117.8, 112.1, 110.3, 95.1, 85.7, 76.6, 76.4, 76.2, 66.8, 61.6, 60.3, 55.5, 55.3.

**实施例 79** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲氧基-3-甲氧基氮杂环丁烷-2-酮(**81**)的合成



在冰浴下, 在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **84** (15 mg, 0.03 mmol), 硫酸二甲酯 (15  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol), NaH (3 mg, 0.075 mmol)与无水 THF 1 mL, 室温反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:2)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.9$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 加入 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.5$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**81**)11 mg, 收率 84%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.7, 152.9, 145.9, 145.0, 134.3, 132.3, 125.7, 118.4, 112.6, 109.8, 95.1, 91.8, 68.8, 63.1, 60.3, 58.7, 55.5, 55.3, 53.1.

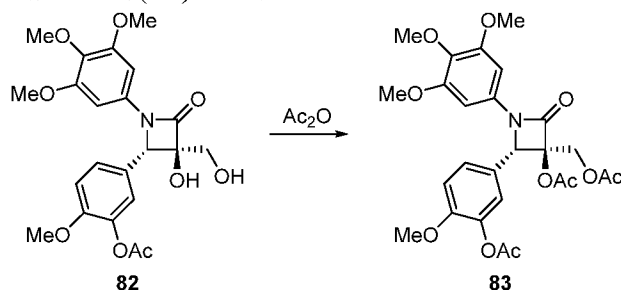
**实施例 80** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-羟基-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**82**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **46** (96 mg, 0.22 mmol), 钨酸钾(3 mg, 0.01 mmol),

NMO (0.1 mL, 0.48 mmol)与丙酮 5 mL, 水 0.2 mL, 室温反应 8 小时; TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.6$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:3), 得到白色固体(**82**)93 mg, 收率 95%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.69 (m, 7H), 3.46 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). ESI-LRMS  $m/z$  (%): 470.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**实施例 81** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-乙酰氧基-3-乙酰氧甲基氮杂环丁烷-2-酮(**83**)的合成

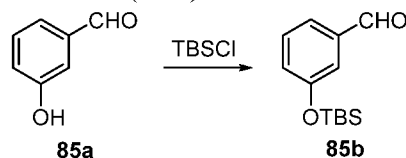


在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **82** (6.5 mg, 0.015 mmol), 4-二甲氨基吡啶 0.5 mg, 三乙胺(5  $\mu\text{L}$ , 0.03 mmol)与二氯甲烷 5 mL, 醋酸酐 (3.5  $\mu\text{L}$ , 0.03 mmol), 室温反应 30 分钟; TLC (展开剂: PE/EA=1:4)显示原料点 ( $R_f = 0.2$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.8$ ); 反应液加饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到白色固体(**83**)6 mg, 收率 85%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.31 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 532.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**实施例 82** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**85**)的合成

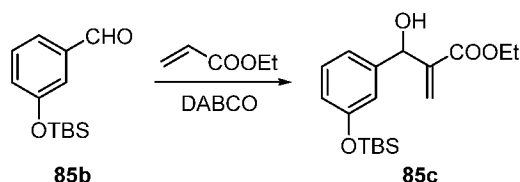
化合物 **85** 的合成路线与化合物 **1** 类似:

82.1 3-叔丁基二甲基硅氧基苯甲醛(**85b**)的合成



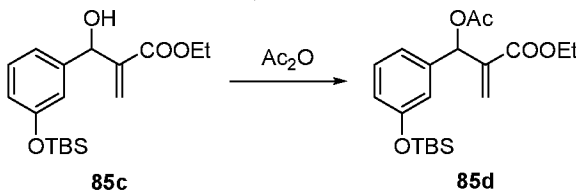
500 mL 三口瓶中加入 3-羟基苯甲醛 (**85a**) 16 g (0.13 mol), DMAP (320 mg, 2.6 mmol), 无水 DCM (150 mL), 无水三乙胺 (23 mL, 0.182 mol), 冷至冰浴下, TBSCl (20g, 0.156 mol) 溶于无水 DCM (50 mL)中, 由滴液漏斗缓慢加入; 滴完后撤去冰浴, 室温搅拌两小时; 加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分出有机相, 水相用 DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥 3h, 湿法上柱, 分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状化合物 (**85b**)30g, 收率 97%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 237.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

82.2 2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**85c**)的合成



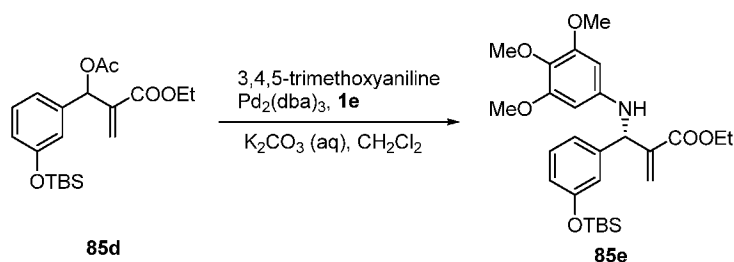
在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 **85b** (30 g, 0.114 mol), 丙烯酸乙酯 (13.7 g, 0.136 mol), DABCO (15.3 g, 0.136 mol), 室温搅拌反应 20 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1) 显示原料 ( $R_f=0.6$ ) 明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 回收原料 8.3 g, 回收率 28%, 得无色油状产物(**85c**)17 g, 扣除回收原料, 收率 55%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=7.8$ , 2.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.05 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.76 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 1.14 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 337.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 82.3 2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**85d**)的合成



化合物 **85c** (16.6 g, 0.049 mol), DMAP (600 mg, 0.0049 mol) 和 TEA (9.9 g, 0.098 mmol) 溶于 50 mL 无水 DCM 中,  $0^\circ\text{C}$  搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (10 g, 0.098 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 显示原料 ( $R_f=0.3$ ) 完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ ) 生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 50 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**85d**)8.9 g, 收率 47%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.14 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.1, 177.8, 168.5, 152.9, 152.2, 142.3, 142.2, 138.4, 133.4, 132.8, 132.2, 85.7, 73.7, 38.5, 33.9, 33.8, 31.1, 26.9, 8.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 401.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.2201, found 396.2201.

### 82.4 (S)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**85e**)的合成

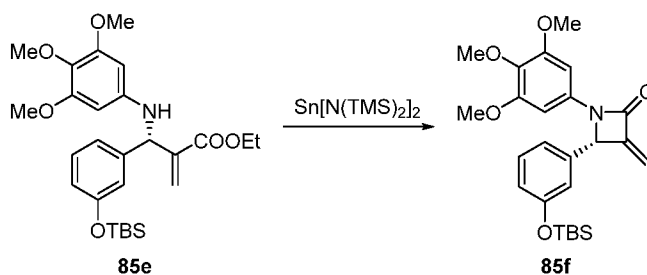


氮气氛围下, 三(二亚苄基丙酮)二钯 (22 mg, 0.023 mmol) 和 **1e** (44 mg, 0.060 mmol) 分别加入一 Schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **85d** (900 mg, 2.38 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 7.14 mL, 7.14 mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (653 mg, 3.57 mmol); 室温搅拌, 过夜反应后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 =

5:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )完全消失,有新点 ( $R_f=0.2$ )生成,用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 50$  mL),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,柱层析纯化,得淡黄色油状物(**85e**)1.12 g,收率 94%;  $[\alpha]_D^{20} = +27.0$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.83 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 7.7, 2.0$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 4.9$  Hz, 9H), 0.15 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 156.0, 153.8, 143.5, 142.1, 140.8, 130.5, 129.7, 126.0, 120.4, 119.4, 119.2, 91.4, 61.1, 60.9, 59.2, 55.9, 25.7, 18.2, 14.1, -4.4; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 502.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  502.2620, found 502.2619.

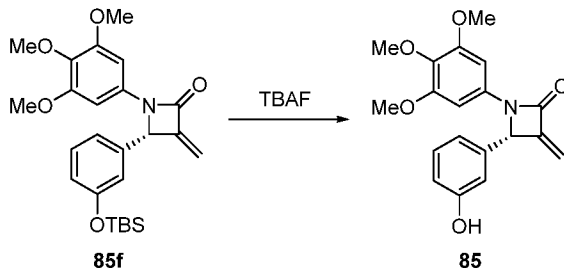
10 以 0.005 当量的三苯基膦替换 **1e** 做配体,其他操作完全相同,可得相应外消旋体。

82.5 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**85f**)的合成



15 化合物 **85e** (1.094 g)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (183 mg, 0.40 mmol)加入一Schlenk管中,加入无水甲苯 (10 mL),加热回流6小时后,TLC (展开剂:石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示产物与原料极性相近,反应液冷却至室温后,浓缩,柱层析纯化,得无色油状化合物(**85f**)753 mg,收率 76%;  $[\alpha]_D^{20} = +44.3$  ( $c$  0.24,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.81 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.16 – 5.15 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 156.4, 153.6, 149.6, 138.0, 134.8, 133.7, 130.1, 120.7, 119.8, 118.2, 110.7, 95.0, 63.7, 60.9, 56.0, 25.6, 18.2, -4.4, -4.5; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 456.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.2201, found 456.2201.

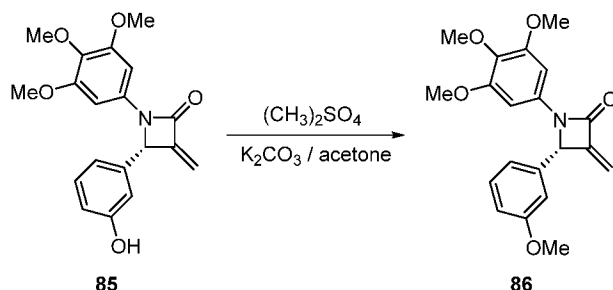
25 82.6 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**85**)的合成



30 化合物 **85f** (753 mg)溶于 10 mL THF,冷至冰浴下,TBAF (863 mg, 3.3 mmol)溶于 3 mL THF,由分液漏斗缓慢滴加,滴完后继续搅拌 15 min后,TLC (展开剂:石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料 ( $R_f=0.8$ )完全消失,有新点 ( $R_f=0.5$ )生成,减压旋干,10 mL 乙酸乙酯溶解,水洗 (5 mL  $\times$  2),饱和食盐水洗 (5 mL),无水硫酸钠干燥 3 h,过滤浓缩后,柱层析纯化,得淡黄色固体(**85**)489 mg,收率 86%; Mp 150-151  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +101.5$  ( $c$  0.13,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex /

i-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 12.09 min;  $t_R$  (major) = 8.43 min];  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.22 – 7.21 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.73 ((t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.14 (dd,  $J = 1.7, 1.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 157.4, 153.5, 148.7, 137.7, 133.5, 130.3, 119.1, 116.6, 113.0, 111.5, 95.1, 64.1, 60.9, 56.0; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 342.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1336, found 342.1337.

**实施例 83** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**86**)的合成

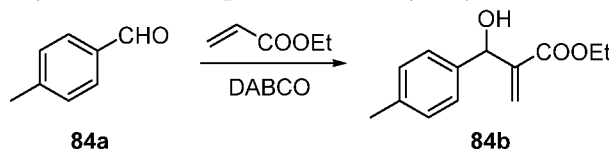


20 mL 茄型瓶中加入化合物 **85** (20 mg, 0.059 mmol), 碳酸钾 (9.7 mg, 0.071 mmol)和丙酮 (3 mL), 搅拌条件下慢慢加入硫酸二甲酯 (9.6 mg, 0.077 mmol), 回流反应 0.5h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.2$ )完全消失, 有新点生成 ( $R_f = 0.4$ ), 停止反应, 过滤出去反应液中固体成分, 直接拌硅胶加压蒸干, 柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得白色固体(**86**)20 mg, 收率 96%; Mp 122-123 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +64.3$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 159.6, 152.9, 148.8, 137.5, 134.1, 133.2, 129.6, 118.6, 113.6, 111.6, 110.3, 94.2, 63.3, 60.3, 55.4, 54.7; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 356.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1492, found 356.1494.

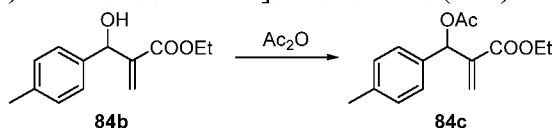
**实施例 84** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(4-甲基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**87**)的合成

化合物 **84** 的合成与化合物 **1** 的合成类似:

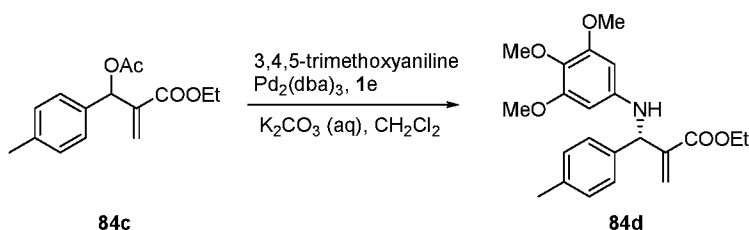
84.1 2-[1-(4-甲基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**84b**)的合成



在 50 mL 茄形瓶中加入化合物对甲苯甲醛 **84a** (5 g, 0.042 mol), 丙烯酸乙酯 (4.17 g, 0.042 mol), DABCO (4.67 g, 0.042 mol), 室温搅拌反应 12 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)显示原料 ( $R_f = 0.5$ )明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f = 0.2$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状物质(**84b**)6.7 g, 收率 73%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 221.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

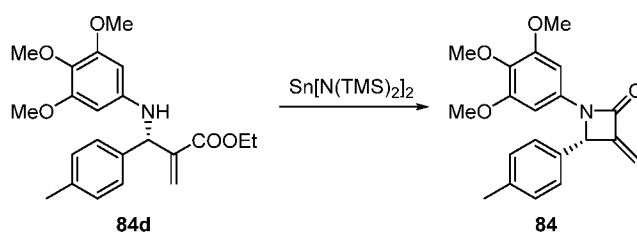
84.2 2-[1-(4-甲基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**84c**)的合成

化合物 **84b** (2 g, 8.93 mmol), DMAP (108 mg, 0.893 mmol)和 TEA (1.8 g, 17.86 mmol)溶于 15 mL 无水 DCM 中, 0°C 搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (1.8 g, 17.86 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)显示原料 ( $R_f=0.2$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.4$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 15 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**84c**)1.95 g, 收率 83%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.15 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 263.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

84.3 (*S*)-2-[1-(4-甲基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**84d**)的合成

氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (6 mg, 0.0064 mmol)和 **1e** (12 mg, 0.016 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **84c** (167 mg, 0.64 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 2 mL, 2 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (175 mg, 0.96 mmol); 室温下搅拌 4 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 用二氯甲烷萃取 (3 x 5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状液体(**84d**)127 mg, 收率 52%;  $[\alpha]_D^{20} = +88.9$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.22 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 153.8, 143.6, 140.8, 137.7, 137.5, 130.5, 129.4, 127.3, 125.7, 91.2, 61.1, 60.8, 59.1, 55.9, 21.1, 14.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.1962, found 386.1964.

以 0.005 当量的三苺基磷替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

84.4 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(4-甲基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**84**)的合成

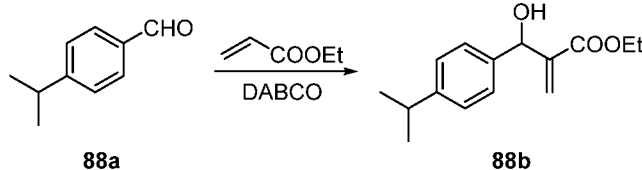
化合物 **84d** (127 mg, 0.33 mmol)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (218 mg, 0.50 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 6 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙

酯 = 2:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.45$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**84**)101 mg, 收率 89%;  $[\alpha]_D^{20} = +87.5$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column;  $n\text{-Hex} / i\text{-PrOH} = 85:15$ , 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 9.04 min;  $t_R$  (major) = 11.43 min];  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.83 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.9, 153.5, 149.9, 138.9, 134.7, 133.8, 133.5, 129.8, 126.8, 110.7, 94.9, 63.9, 60.9, 56.1, 21.2; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 340.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  340.1543, found 340.1550.

### 10 实施例 85 (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(4-异丙基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**88**)的合成

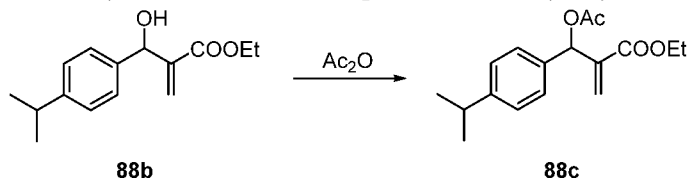
化合物**88**的合成与化合物**1**的合成类似:

#### 85.1 2-[1-(4-异丙基苯基)-1-羟基甲基]丙烯酸乙酯(**88b**)的合成



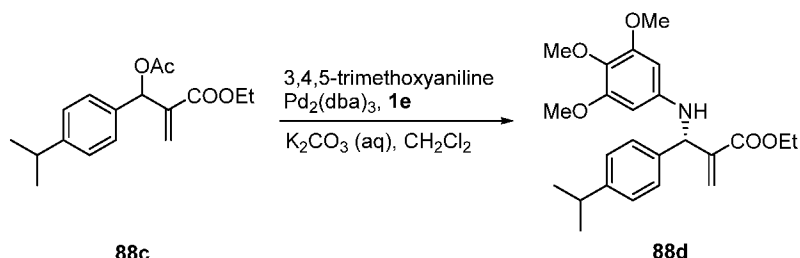
15 在 50 mL 茄形瓶中加入化合物 4-异丙基苯甲醛 **88a** (2 g, 13.5 mmol), 丙烯酸乙酯 (1.35 g, 13.5 mmol), DABCO (1.5 g, 13.5 mmol), 室温搅拌反应 13 d 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )明显减少, 有大量新点生成 ( $R_f=0.2$ ), 停止反应, 用较粗的柱子, 直接将反应液倒到硅胶柱上, 用少量甲苯洗涤反应瓶再倒到柱子上, 然后用 PE 及 PE/EA 10/1 先除去丙烯酸乙酯, 继而进行梯度洗脱, 收集对应的洗脱液, 回收原料 0.6g, 回收率 30%, 得无色油状产物(**88b**)1.1 g, 扣除回收原料, 收率 47%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.83 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.89 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 1.26 – 1.23 (m, 9H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 249.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 85.2 2-[1-(4-异丙基苯基)-1-乙酰氧基甲基]丙烯酸乙酯(**88c**)的合成



25 化合物 **88b** (1.1 g, 4.44 mmol), DMAP (54 mg, 0.444 mmol)和 TEA (0.9 g, 8.88 mmol)溶于 15 mL 无水 DCM 中,  $0^\circ\text{C}$  搅拌条件下, 缓慢滴加乙酸酐 (0.9 g, 8.88 mmol), 加完后在冰浴中继续搅拌; 10 min 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)显示原料 ( $R_f=0.2$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.4$ )生成, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应; 分液, 水层用 DCM (3 x 15 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 减压蒸干溶剂得无色油状化合物(**88c**)946 mg, 收率 74%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.25 – 4.00 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); ESI-LRMS  $m/z$  (%): 291.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

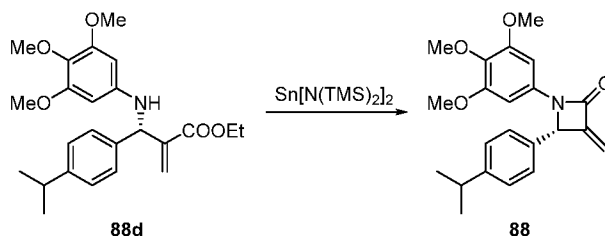
#### 35 85.3 (S)-2-[1-(4-异丙基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**88d**)的合成



5 氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯 (4.7 mg, 0.0052 mmol)和 **1e** (9.3 mg, 0.0129 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **88c** (150 mg, 0.52 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (143 mg, 0.78 mmol); 室温下搅拌 24 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)显示原料 ( $R_f=0.7$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.3$ )生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 5$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过  
10 滤浓缩后, 柱层析纯化, 得淡黄色油状物(**88d**)210 mg, 收率 98%;  $[\alpha]_D^{20} = +67.5$  ( $c$  0.17,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 1.26 – 1.19 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 153.8, 148.5, 143.6, 140.8, 138.0, 130.4, 127.4, 126.8, 125.6, 91.2, 61.1, 60.8, 59.1, 55.9, 33.8, 24.0, 14.1; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 414.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

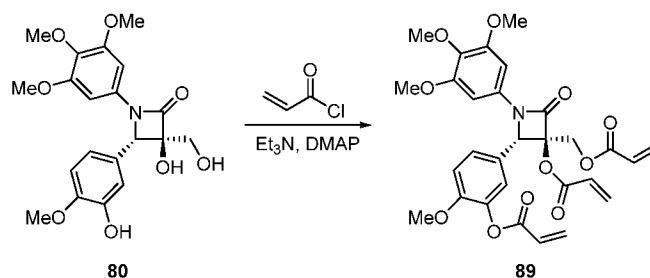
以 0.005 当量的三苺基膦替换 **1e** 做配体, 其他操作完全相同, 可得相应外消旋体。

15 85.4 (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苺基)-4-(4-异丙基苺基)-3-亚苺基氮杂环丁烷-2-酮(**88**)的合成



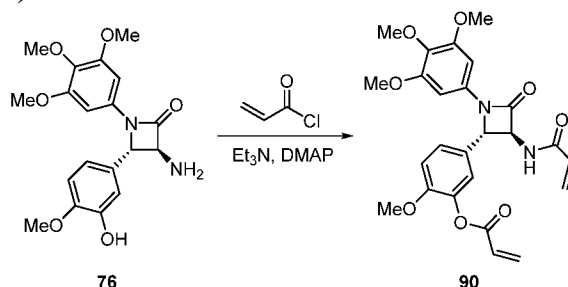
20 化合物 **88d** (110 mg)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (140 mg, 0.32 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流 3.5 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f = 0.45$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得白色固体 (**88**)21 mg, 收率 21%; Mp 99-100 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +47.7$  ( $c$  0.11,  $\text{CHCl}_3$ ); 92% *ee* [determined by HPLC analysis using a Chiralcel AD-H column; n-Hex / i-PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 5.30 min;  $t_R$  (major) = 6.59 min];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.83 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.19 – 5.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.89 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 153.5, 149.9, 149.8, 134.7, 133.9, 133.8, 127.2, 126.9, 110.7, 95.0, 64.0, 60.9, 56.0, 33.9, 23.9; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 368.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ESI-HRMS  $m/z$  (%): Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  368.1856, found 368.1859.

25 实施例 **86** (*3R,4S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苺基)-4-(3-丙烯酰氧基-4-甲氧基苺基)-3-丙烯酰氧基-3-丙烯酰氧苺基氮杂环丁烷-2-酮(**89**)的合成



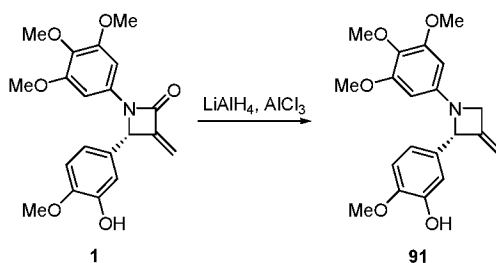
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **80** (21 mg, 0.052 mmol), 丙烯酰氯 (42  $\mu$ L, 0.52 mmol), 三乙胺 (70  $\mu$ L, 0.52 mmol), DMAP 1 mg 与无水 DCM 1 mL, 室温反应 0.5 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:2)显示原料点 ( $R_f = 0.3$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.95$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**89**)14 mg, 收率 48%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.65 – 6.51 (m, 4H), 6.43 – 6.17 (m, 3H), 6.13 – 5.96 (m, 3H), 5.84 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.5, 164.3, 163.0, 160.7, 153.0, 151.1, 139.2, 134.5, 133.0, 132.3, 132.2, 131.2, 126.9, 126.8, 126.5, 125.2, 123.6, 121.8, 112.0, 94.9, 88.0, 64.1, 60.3, 55.5, 55.4.

**实施例 87** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-烯丙酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-烯丙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮(**90**)的合成



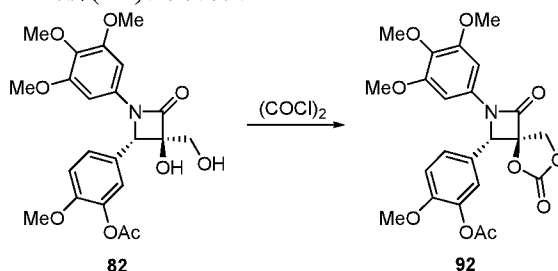
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **76** (17 mg, 0.045 mmol), 丙烯酰氯 (11  $\mu$ L, 0.13 mmol), 三乙胺 (19  $\mu$ L, 0.13 mmol), DMAP 1 mg 与无水 DCM 1 mL, 室温反应 3 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:3)显示原料点 ( $R_f = 0.2$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.95$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**90**)15 mg, 收率 69%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.40 – 6.25 (m, 2H), 6.15 (dd,  $J = 17.0, 10.3$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 163.9, 163.7, 153.5, 151.6, 140.1, 134.8, 133.4, 132.9, 129.4, 128.8, 128.3, 127.4, 124.7, 121.1, 113.1, 95.2, 66.2, 62.5, 60.9, 56.1.

**实施例 88** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷(**91**)的合成



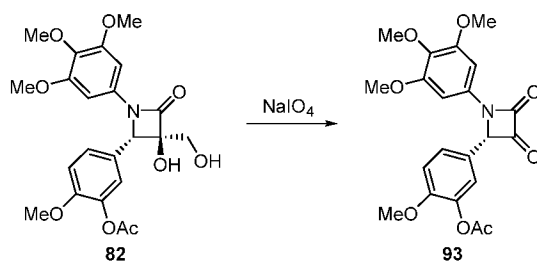
向 50 mL Schlenk 管中加入无水 THF 3 mL, 冰浴, 氮气保护, 缓缓加入三氯化铝(36 mg, 0.27 mmol), 四氢锂铝(10 mg, 0.27 mmol), 氮气保护下逐渐升至室温反应 1 小时; 加入化合物 **1** (10 mg, 0.027 mmol), 室温反应 3 h 后, TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示生成新点 ( $R_f = 0.46$ ); 反应液加饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=5:1), 得到白色固体(**91**)5 mg, 收率 51%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 14H).

**实施例 89** (3*S*,4*R*)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-2-氮杂-5,7-二氧杂螺[3.4]辛烷-1,6-二酮(**92**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **82** (18 mg, 0.04 mmol), 4-二甲氨基吡啶 0.5 mg, 三乙胺(14  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol)与二氯甲烷 5 mL, 草酰氯 (5  $\mu\text{L}$ , 0.058 mmol), 室温反应 3 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:4)显示原料点 ( $R_f = 0.2$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.9$ ); 反应液加饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到白色固体(**92**)12 mg, 收率 63%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.55 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8, 160.4, 153.9, 152.8, 152.7, 141.0, 135.9, 132.1, 123.4, 113.7, 96.0, 90.3, 67.1, 64.5, 61.2, 56.4, 56.3.

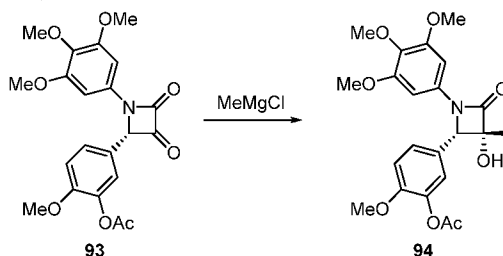
**实施例 90** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2,3-二酮(**93**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **82** (0.25 g, 0.56 mmol), 高碘酸钠(0.18 g, 0.84 mmol), 甲醇 4 mL 与水 1 mL, 室温反应 3 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.2$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水

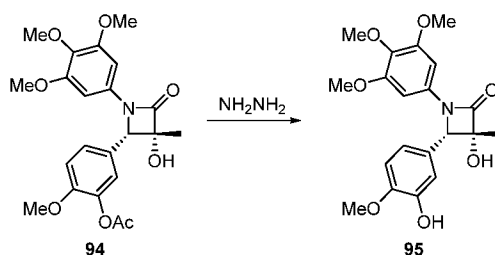
洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到黄色固体(**93**)0.18 g, 收率 80%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  209.3, 191.0, 168.8, 160.5, 153.9, 152.4, 140.6, 136.6, 132.6, 125.13, 124.2, 121.7, 113.3, 96.1, 74.7, 61.2, 56.4, 56.3, 20.9.

**实施例 91** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲基-3-羟基-4-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**94**)的合成



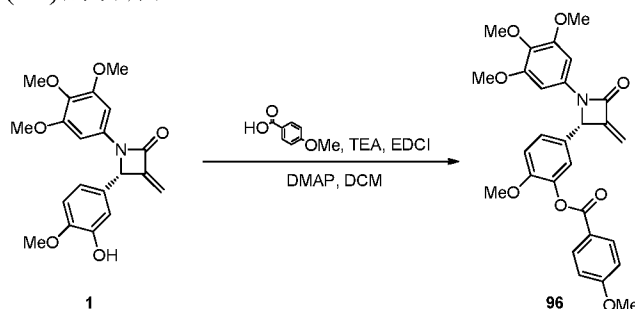
向 50 mL Schlenk 管中加入化合物 **93** (10 mg, 0.024 mmol), 抽换三次氮气, 加入无水 THF 1 mL, 冰浴下加入  $\text{MgCl}_2$  (3M in THF)(1.2  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), 氮气保护下, 室温反应 1h; TLC (展开剂: PE/EA=1:2)显示生成新点 ( $R_f = 0.2$ ); 加水, EA 萃取, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:1), 得到白色固体(**94**)6 mg, 收率 58%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

**实施例 92** (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲基-3-羟基-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-2-酮(**95**)的合成



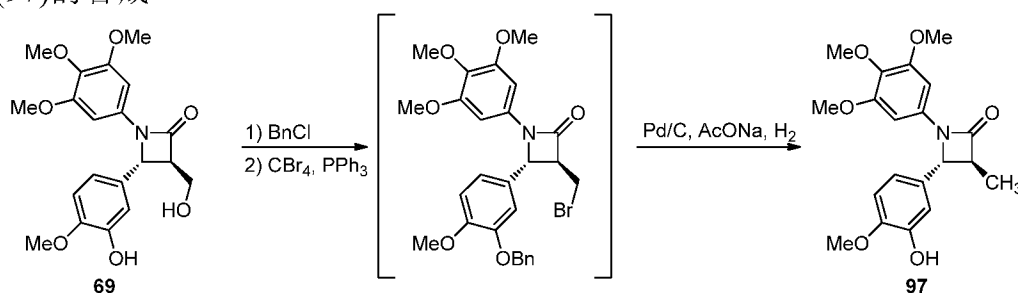
在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **94** (6 mg, 0.014 mmol), 70% 水合肼 (1.5  $\mu\text{L}$ , 0.03 mmol), MeOH 1 mL, 室温反应 1 小时; TLC (展开剂: PE/EA=1:3)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ ) 消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=1:2), 得到白色固体(**95**)5 mg, 收率 96%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.61 (br s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.69 (s, 3H).; ESI-LRMS  $m/z$  (%): 390.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**实施例 93** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对甲氧基苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**96**)的合成



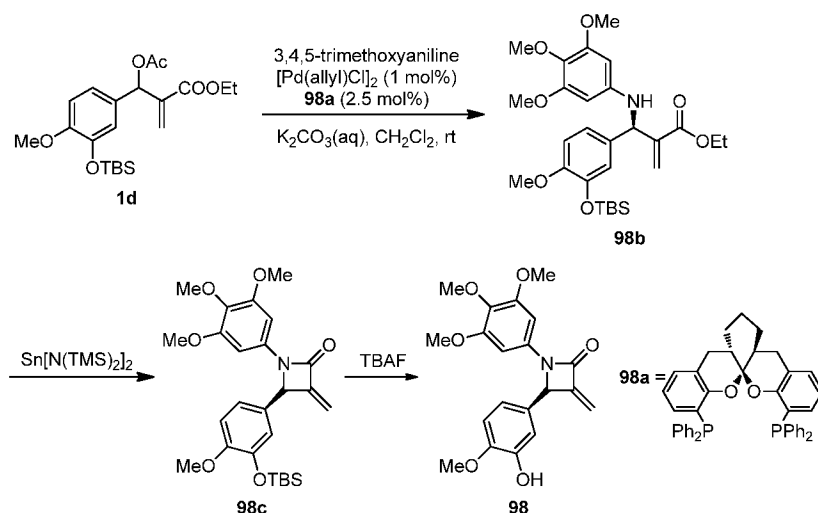
化合物 **1** (20 mg, 0.054 mmol) 溶于 2 mL DCM 中, 加入 TEA (15  $\mu$ L, 0.108 mmol), 对甲氧基苯甲酸 (17 mg, 0.108 mmol), EDCI (21 mg, 0.108 mmol), DMAP (1 mg, 0.008 mmol), 室温反应 0.5h, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料 **1** ( $R_f$  = 0.3) 完全消失, 有新点生成 ( $R_f$  = 0.4), 停止反应 (1 mL 水淬灭), 加入 10 mL DCM, 以水 (2 x 10 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥 3 h, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状液体 (**96**) 25 mg, 收率 93%;  $[\alpha]_D^{20}$  = +31.7 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.11~7.05 (m, 3H), 6.84~6.78 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59~3.58 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ : 163.5, 163.3, 160.2, 153.0, 151.3, 149.0, 139.9, 134.1, 133.1, 131.8, 128.3, 124.5, 121.4, 120.8, 113.2, 112.3, 110.4, 94.2, 62.8, 60.3, 55.5, 55.4, 54.9. MS (ESI)  $m/z$  (%): 506.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  528.1629, found 528.1631.

**实施例 94** (3*S*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**97**)的合成



化合物 **69** (210 mg, 0.54 mmol) 溶于 5 mL MeCN 中, 加入碳酸钾 (112 mg, 0.81 mmol), 氯化苄 (75  $\mu$ L, 0.65 mmol), 回流反应 8 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:3) 显示原料点 ( $R_f$  = 0.22) 消失, 生成新点 ( $R_f$  = 0.5); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 溶于 5 mL 无水 THF 中, 加入四溴化碳 (537 mg, 1.62 mmol), 三苯基膦 (425 mg, 1.62 mmol), 室温反应 4 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:1) 显示原料点 ( $R_f$  = 0.1) 消失, 生成新点 ( $R_f$  = 0.5); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 蒸干, 溶于 5 mL 乙醇中, 加入无水醋酸钠 (132 mg, 1.62 mmol), 10% 钯碳 (20 mg), 常压通氢气室温反应 8 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:1) 显示原料点 ( $R_f$  = 0.5) 消失, 生成新点 ( $R_f$  = 0.4); 反应液过滤除去钯碳, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干得到白色固体 64 mg, 收率 32%; 熔点: 54~55  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  = +12.8 ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.11 (qd,  $J$  = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 1.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 152.9, 146.1, 145.6, 133.7, 133.5, 130.5, 117.1, 111.4, 110.3, 94.1, 62.2, 60.3, 55.4, 54.5, 12.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 374.0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**实施例 95** 化合物 (*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**98**)的合成



95.1 (*R*)-2-[1-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)甲基]丙烯酸乙酯(**98b**)的合成

5 氮气氛围下, 三(二亚苺基丙酮)二钯(11 mg, 0.012 mmol)和**98a**(21 mg, 0.031 mmol)分别加入一 Schlenk 管中, 加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **1d** (0.5 g, 1.23 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液, 2.1 mL, 2.1 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (0.34 g, 0.26 mmol); 室温下搅拌 2h 后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 9:1)显示原料 ( $R_f=0.5$ )完全消失, 有新点 ( $R_f=0.2$ )生成, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10$  mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得黄色油状物(**98b**)0.62 g, 收率 95%.

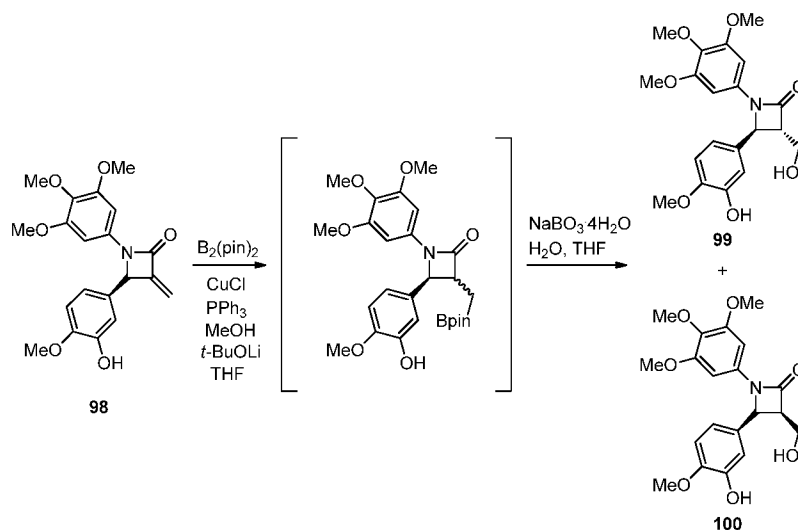
10 95.2 (*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-叔丁基二甲基硅氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**98c**)的合成

15 化合物 **98b** (0.62 g)和  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (0.76 g, 1.77 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯 (20 mL), 加热回流 8 小时后, TLC (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)显示原料 ( $R_f=0.8$ )消失, 有新点 ( $R_f=0.5$ )生成, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化, 得无色油状化合物(**98c**)0.52 g, 收率 93%.

95.3 (*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**98**)的合成

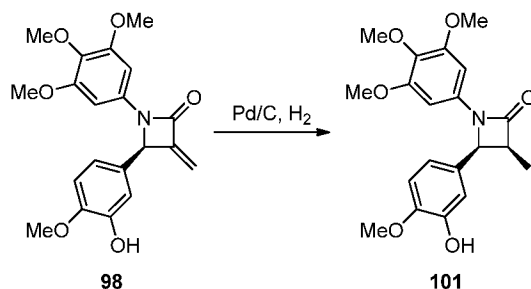
20 化合物 **98c**(0.52 g, 1.1 mmol)溶于 15 mL THF, 冷至冰浴下, TBAF(0.42 g, 1.6 mmol)溶于 5 mL THF, 缓慢滴加, 滴完后继续搅拌 15 min 后, TLC(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)显示原料( $R_f=0.7$ )完全消失, 有新点( $R_f=0.5$ )生成, 减压旋干, 20 mL 乙酸乙酯溶解, 水洗(20 mL  $\times$  2), 饱和食盐水洗(20 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得无色液体(**98**)0.29 g, 收率 73%。  $[\alpha]_D^{20} = -37.9$  ( $c$  0.77,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.93 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.3, 152.9, 149.2, 146.5, 145.6, 134.1, 133.2, 128.9, 118.1, 112.3, 110.3, 110.0, 94.31, 63.0, 60.3, 55.5, 55.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 372.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). ESI-HRMS ( $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6 + \text{H}^+$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 372.1442; found, 372.1441.

25 30 实施例 96 (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**99**)和(3*S*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羟甲基氮杂环丁烷-2-酮(**100**)的合成



氮气保护下，在 50 mL Schlenk 中加入化合物 **98** (220 mg, 0.6 mmol)，联硼酸频哪醇酯(0.2 g, 0.78 mmol)，CuCl (6 mg, 0.06 mmol)，三苯基膦(20 mg, 0.076 mmol)，甲醇(30  $\mu$ L, 0.74 mmol)，叔丁醇锂(6 mg, 0.074mmol)与无水 THF 3 mL，室温反应 12 小时；TLC (展开剂：PE/EA=1:2)显示仅原料点 ( $R_f = 0.4$ )等高处有点；反应液加水，用 EA 萃取三次，有机相合并后用饱和食盐水洗一次， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥；蒸干，加入  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0.46 g, 3 mmol)，THF 2 mL 和水 1 mL，室温反应 2 h，TLC (展开剂：PE/EA=1:3)显示原料点 ( $R_f = 0.9$ )消失，生成两新点 ( $R_f = 0.17, 0.22$ )；反应液加水，用 EA 萃取三次，有机相合并后用饱和食盐水洗一次， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥；蒸干，柱层析分离 (展开剂：PE/EA=1:1)，得到反式产物为无色液体(**99**)48 mg，收率 21%； $[\alpha]_D^{20} = -80.1$  ( $c$  1.68,  $\text{CHCl}_3$ )； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 12.1, 4.5$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 12.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 3.28 (br d,  $J = 2.3$  Hz, 1H)； $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.60, 153.50, 146.78, 146.32, 134.57, 133.72, 130.77, 117.94, 112.16, 110.99, 94.91, 62.14, 60.93, 58.89, 57.49, 56.06；得到顺式产物(**100**)为白色固体 95 mg，收率 41%； $[\alpha]_D^{20} = -116.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.16 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 5H), 3.73 (s, 6H), 3.64 (dd,  $J = 11.3, 7.8$  Hz, 1H)； $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.18, 153.56, 146.73, 146.13, 134.68, 133.60, 127.13, 118.47, 112.90, 110.93, 95.06, 60.96, 58.15, 57.27, 56.72, 56.15, 55.98。

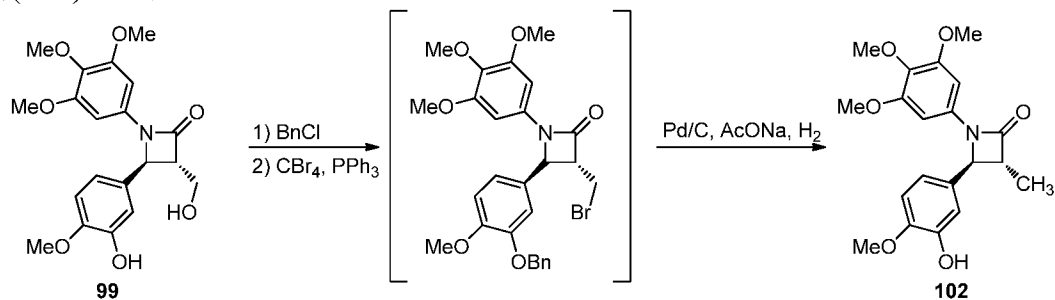
**实施例 97** (3*S*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**101**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **98** (15 mg, 0.04 mmol)，10% Pd/C 3 mg，甲醇 1 mL 常压氢气下，室温反应 12 小时，TLC (展开剂：PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失，生成新点 ( $R_f = 0.33$ )；过滤除去 Pd/C 后蒸干，柱层析分离 (展开剂：PE/EA=2:1)，得到白

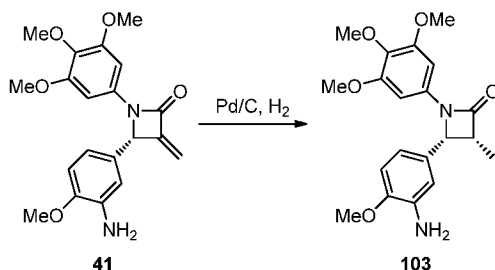
色固体(**101**)13 mg, 收率 95%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.8$  ( $c$  1.64,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.66-3.59 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

5 实施例 98 (3*R*,4*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**102**)的合成



化合物 **99** (30 mg, 0.078 mmol)溶于 2 mL MeCN 中,加入碳酸钾 (16 mg, 0.12 mmol), 氯化苄 (10  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol), 回流反应 8 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:3)显示原料点 ( $R_f = 0.22$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.5$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥; 蒸干, 溶于 2 mL 无水 THF 中, 加入四溴化碳 (77 mg, 0.23 mmol), 三苯基膦 (61 mg, 0.23 mmol), 室温反应 4 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.1$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.5$ ); 反应液加水, 用 EA 萃取三次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥; 蒸干, 溶于 5 mL 乙醇中, 加入无水醋酸钠 (19 mg, 0.23 mmol), 10%钯碳 (3 mg), 常压通氢气室温反应 8 h, TLC (展开剂: PE/EA=1:1)显示原料点 ( $R_f = 0.5$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.4$ ); 反应液过滤除去钯碳, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干得到白色固体 9 mg, 收率 32%; 熔点: 54–55  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.5$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.11 (qd,  $J = 7.3, 2.2$  Hz, 1H), 1.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 152.9, 146.1, 145.6, 133.7, 133.5, 130.5, 117.1, 111.4, 110.3, 94.1, 62.2, 60.3, 55.4, 54.5, 12.4. ESI-MS ( $m/z$ ): 374.0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

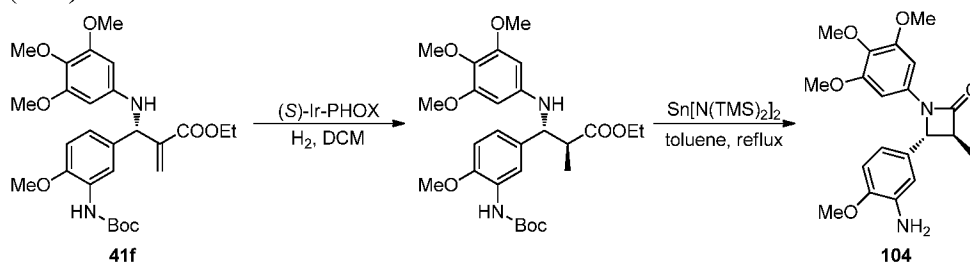
25 实施例 99 (3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**103**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入 化合物 **41** (20 mg, 0.05 mmol), 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL 常压氢气下, 室温反应 12 小时, TLC (展开剂: PE/EA=2:1)显示原料点 ( $R_f = 0.4$ )消失, 生成新点 ( $R_f = 0.3$ ); 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**103**)17 mg, 收率 85%; 熔点: 75–76  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +120.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.61 – 6.52 (m, 4H), 5.01 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.59 (dq,  $J = 7.6, 5.8$  Hz, 1H), 0.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.8, 153.9, 146.5, 146.2, 134.0, 132.2, 128.2, 118.6, 113.5,

110.0, 95.1, 61.3, 58.8, 56.9, 56.4, 49.5, 29.8, 9.7. ESI-MS ( $m/z$ ): 373.1 ( $M + H^+$ ).

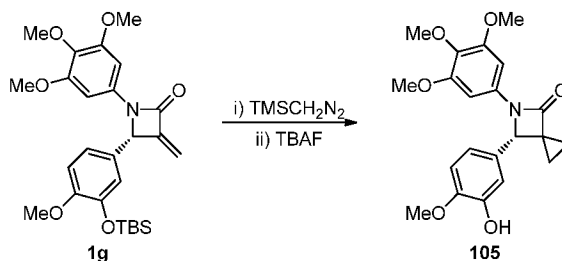
**实施例100** (3*S*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**104**)的合成



5 在100 mL茄形瓶中加入化合物**41f** (100 mg, 0.19 mmol), (*S*)-Ir-PhOX 10 mg, 二氯甲烷 5 mL常压氢气下, 室温反应12小时; 反应液加水, 用二氯甲烷萃取3次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 蒸干后和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (100 mg, 0.33 mmol)加入 Schlenk管中, 加入无水甲苯 (5 mL), 加热回流3小时, 待反应液冷却至室温后, 柱层析纯化, 得无色固体(**104**)46 mg, 收率 65%; 熔点: 62–64 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -19.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

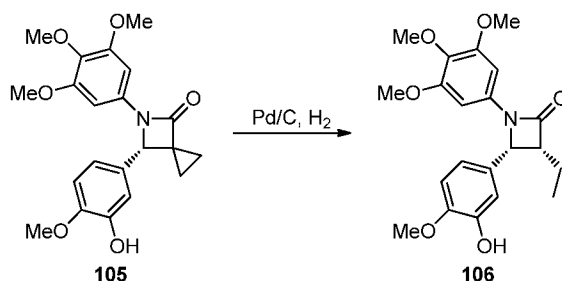
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 4H), 4.50 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.32 (qd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 1.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 152.8, 146.0, 145.6, 133.0, 133.8, 130.3, 117.0, 111.5, 110.4, 94.2, 62.1, 60.5, 55.5, 54.1, 12.3. ESI-MS ( $m/z$ ): 373.1 ( $M + H^+$ ).

**实施例101** (*S*)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-5-氮杂螺[2.3]己烷-4-酮(**105**)的合成



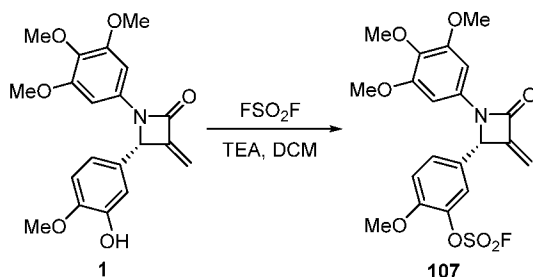
在100 mL茄形瓶中加入化合物**1g** (390 mg, 0.81 mmol),  $\text{TMSCH}_2\text{N}_2$  (1.2 mL, 2 M in hexane, 2.4 mmol), 二氯甲烷 5 mL, 室温反应12小时; 反应液加水, 用二氯甲烷萃取3次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 蒸干后加入THF 5 mL, TBAF (210 mg, 0.81 mmol), 室温反应3小时; 反应液加水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机相合并后用饱和食盐水洗一次,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 柱层析纯化, 得黄色固体(**105**)160 mg, 收率 53%; 熔点: 120–122 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +63.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 152.6, 146.2, 145.8, 133.1, 133.8, 130.4, 117.5, 111.0, 110.5, 94.1, 62.2, 60.4, 55.5, 54.0, 22.9, 18.1, 16.3. ESI-MS ( $m/z$ ): 386.1 ( $M + H^+$ ).

**实施例102** (3*R*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-乙基氮杂环丁烷-2-酮(**106**)的合成



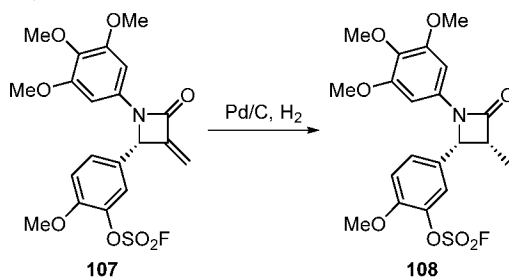
在100 mL茄形瓶中加入化合物**105** (20 mg, 0.05 mmol), 10% Pd/C 3 mg, 甲醇 1 mL, 常压氢气下, 室温反应12小时; 过滤除去Pd/C后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到白色固体(**106**)15 mg, 收率75%; 熔点: 85–87 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +130.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.01 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 7H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 152.8, 147.5, 146.4, 133.4, 133.6, 130.1, 117.5, 111.2, 110.4, 94.0, 62.3, 61.4, 55.5, 54.2, 22.7, 19.0, 18.2, 16.6. ESI-MS ( $m/z$ ): 388.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**实施例 103** (*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**107**)的合成



化合物**1** (光学纯度99%, 20 mg, 0.054 mmol)溶于1.5 mL无水二氯甲烷中, 0°C搅拌条件下, 依次加入三乙胺 (11 mg, 0.108 mmol)和氟磺酰氟(过量), 后升至室温反应1 h. 停止反应, 用1 mL水淬灭, 加入10 mL二氯甲烷, 分别以水 ( $2 \times 10$  mL)、饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得纯品**107**为淡黄色油状液体, 收率86%;  $[\alpha]_D^{20} = +30.0$  ( $c$  0.34,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.39 (br s, 2H), 7.13~7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ : 159.9, 153.1, 151.0, 148.6, 138.3, 134.4, 132.7, 129.0, 127.2, 120.8, 113.6, 110.8, 94.2, 62.0, 60.3, 55.8, 55.4; MS (ESI)  $m/z$  (%): 454.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_8\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 454.0966, found 454.0968.

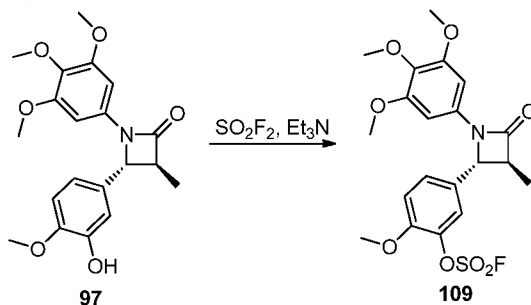
**实施例 104** (*3R,4R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**108**)的合成



在100 mL茄形瓶中加入化合物**107** (18 mg, 0.04 mmol), 10% Pd/C (3 mg), 甲醇 1

mL 常压氢气下, 室温反应 12 小时, 过滤除去 Pd/C 后蒸干, 柱层析分离 (展开剂: PE/EA=2:1), 得到黄色固体(**108**)17 mg, 收率 95%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.8$  ( $c$  1.64,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.66-3.59 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

**实施例 105** (3*S*,4*R*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁烷-2-酮(**109**)的合成



在 100 mL 茄形瓶中加入化合物 **97** (20 mg, 0.054 mmol)和 1.5 mL 无水二氯甲烷, 0°C 搅拌条件下, 依次加入三乙胺 (11 mg, 0.108 mmol)和过量氟磺酰氟, 后升至室温反应 1 h. 停止反应, 用 1 mL 水淬灭, 加入 10 mL 二氯甲烷, 分别以水 ( $2 \times 10$  mL)、饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得无色油状液体(**109**)19 mg, 收率 79%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.5$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 1.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 152.7, 146.5, 145.4, 133.8, 133.7, 130.5, 117.0, 111.5, 110.5, 94.6, 62.4, 60.3, 55.5, 54.4, 12.8. MS (ESI)  $m/z$  (%): 456.1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_8\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 456.1128, found 456.1125.

**实施例 106** 目标化合物体外抑制人肿瘤细胞增殖活性检测实验

肿瘤细胞接种于 96 孔板中于 37°C, 5%CO<sub>2</sub> 的环境下培养 24 小时, 然后加入 6 个不同浓度的样品, 并以阳性样品紫杉醇、CA-4 为阳性对照。继续培养 48 小时后, 加入 MTT, 4 小时后弃去上清液, 加入 DMSO 溶解紫色结晶, 在酶标仪上 540 nm 处测得 OD 值, 并计算抑制率。化合物半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 数值, 根据 6 个浓度的抑制率计算所得。

表 1. 二芳基-β-内酰胺类目标化合物抑制肿瘤细胞增殖活性(IC<sub>50</sub>, μM)

Compounds	A2780	MDA-MB-231	SKOV3	Hela
1	0.143	0.234	0.128	0.186
2	0.854	1.018	2.260	3.157
3	0.854	0.958	1.135	2.032
4	3.417	5.623	5.257	6.888
5	11.330	15.930	18.03	> 20
6	1.253	0.883	1.476	1.149
7	0.429	1.196	0.841	1.046
8	0.344	0.845	0.832	0.925
9	1.542	1.921	3.031	7.469
10	0.409	0.608	0.864	0.887

11	2.177	4.148	4.066	6.035
12	> 20	> 20	> 20	> 20
13	>10	>10	>10	>10
14	>10	>10	>10	>10
15	>10	>10	>10	>10
16	0.316	0.503	0.698	0.818
17	>10	>10	>10	>10
18	0.287	0.637	0.484	0.386
19	0.055	0.105	0.084	0.102
20	0.169	0.223	0.114	0.075
21	0.201	0.218	0.155	0.106
22	0.112	0.151	0.075	0.115
23	0.129	0.207	0.108	0.142
24	0.328	0.565	0.522	0.49
25	>10	>10	>10	>10
26	0.133	0.240	0.177	0.224
27	6.674	12.845	12.08	17.785
28	16.78	> 20	13.28	> 20
29	12.869	> 20	15.597	19.324
30	12.232	15.823	12.03	15.877
31	5.322	7.293	10.202	14.023
32	7.342	> 20	8.656	> 20
33	12.321	13.422	15.234	12.343
34	0.24	0.335	0.264	0.062
35	0.496	0.496	0.252	0.106
36	0.505	0.506	0.496	0.501
37	>20	>20	>20	>20
38	0.121	0.111	0.134	0.131
39	0.316	0.512	0.341	0.371
40	0.281	0.479	0.539	0.942
41	0.031	0.04	0.036	0.032
42	0.065	0.034	0.063	0.125
43	0.931	2.001	1.425	1.582
44	0.354	0.841	0.833	0.456
45	0.148	0.197	0.224	0.321
46	0.081	0.133	0.104	0.116
47	>20	>20	>20	>20
48	4.569	6.103	14.84	> 20
49	0.112	0.125	0.175	0.295
50	0.234	0.291	0.513	0.894
51	0.677	1.368	1.388	2.172

52	> 20	> 20	> 20	> 20
53	> 10	> 10	> 10	> 10
54	> 10	> 10	> 10	> 10
55	/	/	2.763	2.642
56	/	/	2.831	2.924
57	2.545	3.165	2.988	4.732
58	> 20	> 20	> 20	> 20
59	7.543	6.445	5.626	9.142
60	/	/	2.854	7.256
61	0.015	0.028	0.083	0.033
62	7.723	> 20	> 20	> 20
63	1.021	1.791	1.666	2.269
64	0.079	0.102	0.21	0.178
65	0.423	0.672	0.721	0.669
66	0.008	0.010	0.009	0.013
67	0.022	0.028	0.024	0.03
68	0.22	0.182	0.408	0.358
69	0.014	0.016	0.021	0.021
70	0.035	0.067	0.051	0.074
71	/	/	>10	>10
72	/	/	> 10	> 10
73	/	/	> 10	> 10
74	/	/	0.980	0.754
75	/	/	>10	>10
76	/	/	8.54	7.46
77	0.033	0.047	0.032	0.035
78	0.027	0.047	0.045	0.024
79	0.164	0.254	0.231	0.192
80	1.772	4.466	2.995	3.419
81	1.753	2.648	2.472	2.559
82	/	/	0.625	0.863
83	/	/	> 10	> 10
84	/	/	2.32	> 10
85	10.472	6.643	14.49	15.021
86	2.291	6.324	8.18	12.325
87	0.127	0.193	0.265	0.209
88	2.125	2.554	2.470	2.207
89	/	/	2.231	2.446
90	/	/	0.016	0.025
91	/	/	0.246	0.252
92	/	/	1.284	1.574

93	/	/	>10	>10
94	/	/	0.147	0.094
95	/	/	0.103	0.213
96	0.125	0.284	0.258	0.139
97	0.002	0.003	0.003	0.001
98	> 20	> 20	> 20	> 20
99	> 20	> 20	> 20	> 20
100	0.364	0.383	0.206	0.332
101	5.752	5.137	3.270	3.918
102	0.771	1.082	0.650	0.807
103	0.078	0.081	0.077	0.061
104	0.020	0.032	0.025	0.037
105	0.302	0.326	0.388	0.436
106	0.250	0.286	0.215	0.320
107	0.121	0.216	0.178	0.174
108	0.035	0.040	0.062	0.054
109	0.021	0.023	0.034	0.051

说明：抗肿瘤活性由 MTT 法测定，数据均是三次测量的平均值。A2780 和 SKOV-3 是人卵巢癌细胞株；MDA-MB-231 是人乳腺癌细胞株；Hela 是人宫颈癌细胞株。

#### 实施例 107 抑制微管蛋白聚集实验：体外微管蛋白自组装实验

采用浊度法检测受试化合物 69、70 和 97 对体外微管聚集的抑制作用，检测试剂盒购自美国 Cytoskeleton, Inc.。具体步骤如下，微管聚集体系内含 0.1 M PIPES, pH = 6.6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM GTP, 1 mM EGTA, 3.4 M 甘油。反应液先在冰上预孵育，加入不同浓度的受试化合物，并设置 DMSO(4%, v/v)组作为阴性对照组，Colchicine 处理组作为阳性对照。加入 10 mM 微管蛋白后，立刻置于 37 °C 进行聚集反应，保持 37 °C，并用分光光度计(Synergy H4 Hybrid)在 340 nm 下每隔 1 min 测定吸光度，共测 30 min，根据吸光度绘制曲线图。结果显示化合物 69、70 和 97 能明显抑制微管聚集，IC<sub>50</sub> 分别为 3.5、1.7 和 1.6 μM。

表 2. 化合物 69、70 和 97 的微管聚集抑制活性(IC<sub>50</sub>, μM)

Compound	69	70	97	Colchicine
IC <sub>50</sub> (μM)	3.5 ± 0.1	1.7 ± 0.0	1.6 ± 0.1	8.6 ± 0.9

#### 实施例 108 抑制微管蛋白聚集实验：免疫印迹分析

Hela 细胞用不同浓度的受试化合物处理 6 小时，并设置 DMSO 组作为阴性对照组，收集细胞并用 PBS 洗涤 2 次后用含有微管稳定剂的细胞裂解液消化(含有 100 mM PIPES, pH 6.8, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 0.5% NP-40, 2 M glycerol, 5 μM 紫杉醇和蛋白酶抑制剂)。消化液用 15000 转/分离心 15 分钟。吸出上清液，并将沉淀溶解于 SDS 消化缓冲液。分别取等量上清和沉淀的蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳后转移至 PVDF 膜。用含 5%BSA 的 TBST 缓冲液固定后，加入 α-微管蛋白一抗，随后加入 HRP 标记的二抗进行孵育，最后通过化学发光试剂进行显色。结果显示化合物 1、69、70 和 97 能明显抑制微管聚集，使微管蛋白维持解聚状态。

**实施例 109 抑制微管蛋白聚集实验：免疫荧光检测微管蛋白形态实验**

培养肿瘤细胞，将细胞接种到预先处理(2 M NaOH 浸泡 2 h, 75%乙醇浸泡 30 min)过的盖玻片上，待细胞贴壁后，将盖玻片置于 24 孔板中，加入培养基，常规培养 24 h 后，加入不同浓度的受试化合物处理 24 h，同时设置 DMSO 处理组作为阴性对照。弃去培养基，细胞用 PBS 洗涤 2 次，加入甲醇固定 15 min，PBS 洗涤 3 次，用 0.1% triton 通透 15 min，PBS 洗涤 3 次。用 5% BSA 室温封闭 1 h，加入一抗 4℃ 孵育过夜，PBST 漂洗 3 次，每次 5 min。加入荧光二抗，室温避光孵育 1 h，PBST 漂洗 3 次，每次 5 min。滴加封片剂一滴(含 DAPI)封片，用共聚焦显微镜观察微管蛋白的形态，检测受试化合物对微管结构的影响，并拍摄相关照片。结果显示化合物 **1**、**69**、**70** 和 **97** 能明显抑制微管的聚集。

**实施例 110 抑制血管生成实验**

将细胞外基质胶 MatriGel(BD Biosciences, 美国)用 PBS 按 1:1 稀释混匀后，加入 24 孔板。置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 1 小时，待凝胶形成后，将 HUVEC 细胞按浓度 3×10<sup>4</sup> 个/孔接种到凝胶上，加入含 10% FBS 的 DMEM 培养基，并加入测试样品，同时设置 CA-4 为阳性对照，DMSO 为阴性对照，于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 12 h，用倒置相差显微镜下观察毛细血管形成情况，并拍摄相关照片。结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显抑制 HUVEC 细胞生成毛细血管样结构(图 4)。

**实施例 111 基质胶塞实验**

在含有 100 ng/mL 人源重组 VEGF-A165 的基质胶中，在 4 °C 加入测试化合物，同时设置 DMSO 处理组作为阴性对照。然后将此混合物按 0.5 mL/只，在 6 周大的 Balb/C 裸鼠(n = 4)的背部皮下注射以形成基质胶塞。2 周后处死老鼠，回收基质胶塞，拍摄照片。结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显抑制由 VEGF 介导的新生血管生成(图 5)。

**实施例 112 菌落抑制实验**

6 孔板中，每孔种 1000 个细胞，待细胞贴壁后，加入不同浓度的受试样品处理细胞 48 h，并设阳性对照组(CA-4)、阴性对照组(空白溶剂)，更换新鲜培养基继续培养 7-10 天后，弃去培养基，细胞用甲醇固定，并用 Giemsa 或结晶紫染料染色，显微镜下计数大于 50 个细胞形成的集落数。结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显抑制肿瘤细胞菌落的形成(图 6)。

**实施例 113 体外细胞周期实验**

6 孔板中，按 2×10<sup>5</sup> 个/孔的数量接种细胞，待细胞贴壁后，用不同浓度的受试样品处理细胞 24 h，同时设阳性对照组(CA-4)、阴性对照组(空白溶剂)。收集细胞，用 PBS 冲洗两次，再用 75%乙醇-20 °C 固定过夜后，用 PI 染色后采用流式细胞仪进行测试。结果如图 7 所示，化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显将细胞阻滞于 G2/M 期。

**实施例 114 体外细胞周期相关蛋白检测实验**

A. Western blot 实验：选择不同浓度化合物处理肿瘤细胞后(同时设计 DMSO 为阴性对照)，收集并用裂解液裂解细胞。蛋白样品经加热变性后，电泳分离，转膜，封闭，

依次经一抗反应、二抗反应后，曝光显色。

B. 荧光定量 PCR 实验：用不同浓度受试样品处理细胞后，使用定量 PCR 试剂盒 (Takara) 以及荧光定量 PCR 仪，检测细胞内相关蛋白 mRNA 水平。

结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显促进磷酸化组蛋白 H3、细胞周期蛋白 B1、有丝分裂检验点蛋白 BuBR1 表达(图 8)。

#### 实施例 115 体外细胞凋亡实验

6 孔板中，按  $2 \times 10^5$  个/孔的数量接种细胞，待细胞贴壁后，用不同浓度的受试样品处理细胞 24 h，同时设阳性对照组(CA-4)、阴性对照组(空白溶剂)。收集细胞，用 PBS 冲洗两次，再用 75%乙醇-20 °C 固定过夜后，用 PI 和 Annexin V 双染色，细胞染色后采用流式细胞仪进行测试。结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显促进细胞凋亡(图 9)。

#### 实施例 116 体外凋亡相关蛋白检测实验

A. Western blot 实验：选择不同浓度化合物处理肿瘤细胞后(同时设计 DMSO 为阴性对照)，收集并用裂解液裂解细胞。蛋白样品经加热变性后，电泳分离，转膜，封闭，依次经一抗反应、二抗反应后，曝光显色。

B. 荧光定量 PCR 实验：用不同浓度受试样品处理细胞后，使用定量 PCR 试剂盒 (Takara) 以及荧光定量 PCR 仪，检测细胞内相关蛋白 mRNA 水平。

结果显示化合物 **69**、**70** 和 **97** 能明显促进促凋亡蛋白 Bax、抑癌基因 p53、剪切的 DNA 修复酶的表达(图 10)。

#### 实施例 117 急性毒性测试实验

ICR 小鼠单独饲养于无病原笼子内。每组小鼠(10 只，5 雌 5 雄)腹腔注射待测药物 **69** (95, 70, 50, 35 和 25 mg/kg)、**70** (500, 425, 350, 275 和 200 mg/kg)或 **97** (275, 200, 150, 125 和 100 mg/kg)，或安慰剂 (8.3 % 蓖麻油与 8.3 % 乙醇的 PBS 溶液)。**70**、**69** 溶解于蓖麻油乙醇(1:1, v/v)中，然后用 PBS(1:5, v/v)稀释。每天记录小鼠死亡情况，持续 14 天。结果显示化合物 **69** 的 LD<sub>50</sub> 为 61.5 mg/kg，化合物 **70** 的 LD<sub>50</sub> 大于 500 mg/kg，化合物 **97** 的 LD<sub>50</sub> 为 136.5 mg/kg。

表 3. 化合物 **69**、**70** 和 **97** 对小鼠的急性毒性

Compd.	Dose (mg/kg)	No. of mice	No. of dead mice					Total death	Survival (%) on day 14
			1 day	2 days	3 days	4 days	5-14 days		
<b>69</b>	95	10	0	0	6	1	1	8	20
	70	10	0	0	4	2	1	7	30
	50	10	0	0	1	0	0	1	90
	35	10	0	0	1	0	0	1	90
	25	10	0	0	0	0	0	0	100
<b>70</b>	500	10	0	0	4	0	0	4	60
	425	10	0	0	3	0	0	3	70
	350	10	0	0	1	0	0	1	90
	275	10	0	0	0	1	1	2	80

	200	10	0	0	0	0	0	0	100
	275	10	2	4	2	1	0	9	10
	200	10	1	4	2	0	0	7	30
<b>97</b>	150	10	2	4	0	0	0	6	40
	125	10	0	2	1	0	0	3	70
	100	10	0	0	1	0	0	1	90
vehicle		10	0	0	0	0	0	0	100

**69**: LD<sub>50</sub> = 61.5 mg/kg; **70**: LD<sub>50</sub> > 500 mg/kg; **97**: LD<sub>50</sub> = 136.5 mg/kg.

### 实施例 118 动物水平和组织水平的肿瘤治疗作用和机理研究

培养卵巢癌细胞系 A2780，当细胞处于生长旺盛期进行接种，按每只  $2 \times 10^6$  个细胞腹腔注射接种于 6 周龄 Balb/C 裸鼠，建立裸鼠肿瘤转移模型，SPF 条件下生长。待裸鼠皮下移植瘤长至体积约  $100 \text{ mm}^3$ ，将已经建成的荷瘤小鼠随机分成 4 组，每组 10 只，经腹腔注射，分别给予不同浓度的 7.5 mg/kg 的 **69**、12.5 mg/kg 的 **70**、4 mg/kg 和 8 mg/kg 的 **97**、5 mg/kg 或 10 mg/kg 紫杉醇和空白对照(与急性毒性测试相同)，记录瘤生长大小。肿瘤体积按以下公式计算：肿瘤体积( $\text{mm}^3$ ) =  $a \times b^2 \times 0.52$ (这里 a 代表最长的直径，b 代表最短的直径，0.52 是经验系数)。当空白对照组肿瘤体积平均体积达到  $2000 \text{ mm}^3$  后，处死裸鼠，剥离瘤组织，称取瘤质量，计算抑瘤率：

抑瘤率 =  $(1 - \text{实验组平均瘤质量} / \text{对照组平均瘤质量}) \times 100\%$

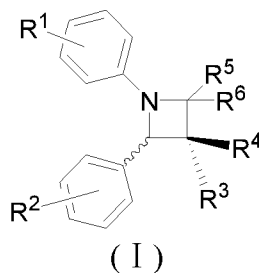
裸鼠内脏组织用 H&E 染色进行进一步观察。

结果显示化合物 **70**、**69** 和 **97** 在体内能明显抑制肿瘤生长，并且对小鼠体重无明显影响。组织染色也显示出化合物 **70**、**69** 和 **97** 能够使肿瘤组织产生坏死区(图中箭头标示)，并且对肝、肾、脾的组织染色并未观察到非正常区域。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求

1. 一种具有通式 I 结构的二芳基- $\beta$ -内酰胺类化合物, 及其药学上可接受的盐, 水合物, 溶剂合物或前药:



其特征在于,

$R^1$  为一个或多个位于环上的选自下组的基团: 取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、氨基、羟基、羧基、取代或未取代的 C2-C10 酰氧基、C2-C10 酯基、甲氧甲酰基、烯丙氧基、炔丙氧基、磺酰氧基、烷氨基、酰氨基、磺酰氨基或者 2-3 个上述相同或不同基团的组合;

$R^2$  为一个或多个位于环上的选自下组的基团: 取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、卤素、氨基、羟基、羧基、氟磺酰氧基、烯丙氧基、炔丙氧基、C1-C4 烷胺基、C2-C10 酯基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的 C6-C10 的芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、-OTBS、-CH<sub>2</sub>-R、-OR、-O(C=O)R、-O-(SO<sub>2</sub>)-R、-O(PO)-R<sub>2</sub>、-NH(C=O)R、-NH-(SO<sub>2</sub>)-R;

$R^3$  和  $R^4$  各自独立地选自下组: 取代或未取代的 C1-C6 烷基、氢原子、酰氧基、羟基、羧基、环丙基、氨基、取代或未取代的 C1-C4 烷胺基、磺酰氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的吗啉基、-CH<sub>2</sub>-R、-OR、-O(C=O)R、-O-(SO<sub>2</sub>)-R、-O(PO)-R<sub>2</sub>、-NH(C=O)R、-NH-(SO<sub>2</sub>)-R; 或者  $R^3$  和  $R^4$  共同构成=CHR、-OC(=O)OCH<sub>2</sub>-、=O、C3-C6 环烷基、C3-C6 杂环基、或取代或未取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 其中 n 选自下组: 1、2、3、4、5 或 6;

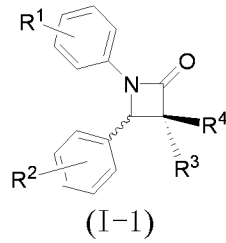
$R^5$  和  $R^6$  各自独立地为 H; 或者  $R^5$  和  $R^6$  共同构成=CHR、-OC(=O)OCH<sub>2</sub>-、=O、=S;

其中, 所述的 R 选自下组: 乙烯基、卤素、氨基、羟基、羧基、氟磺酰氧基、甲基磺酰基(Ms)、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷胺基、取代或未取代的 C2-C10 酯基、取代或未取代的 C1-C6 烷基-羟基、取代或未取代的 C6-C10 的芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基;

所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、C2-C10 酰氧基、C2-C10 酯基、羟基、环丙基、乙烯基、氨基、氧基(=O)、吗啉基、磺酰氧基、C1-C6 酰胺基、-NO<sub>2</sub>、-NHBoc、-NHCbz、-NHC(=O)Me、-OBn、-NHBn、-SiMe<sub>3</sub>、未取代或被 1-3 个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基: C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、卤素、羟基。

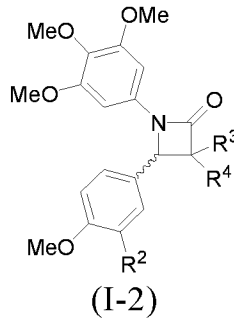
在另一优选例中, 所述的取代苯基是指苯环被 1-5 个选自下组的取代基取代: 硝基、氟原子或甲氧基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式 I-1 所示的结构:



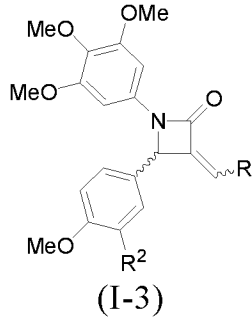
其中，各基团的定义如权利要求 1 中所述。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 I-2 所示的

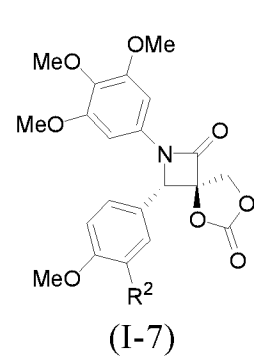
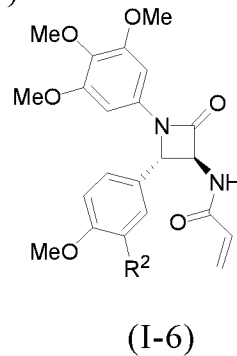
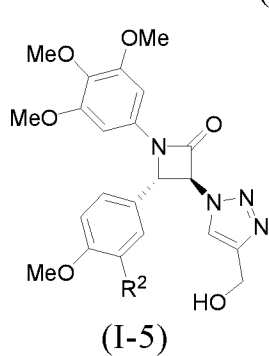
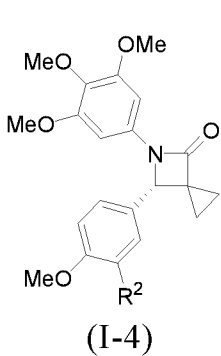


其中，各基团的定义如权利要求 1 中所述。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 I-3、I-4、I-5、I-6 或 I-7 所示的结构：

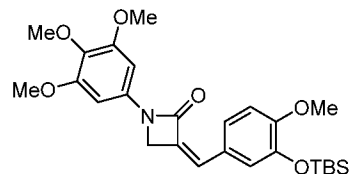
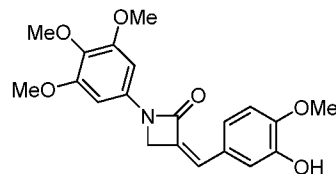
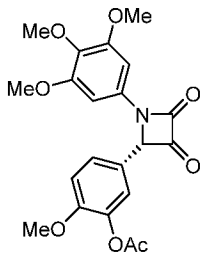


10



其中，各基团的定义如权利要求 1 中所述。

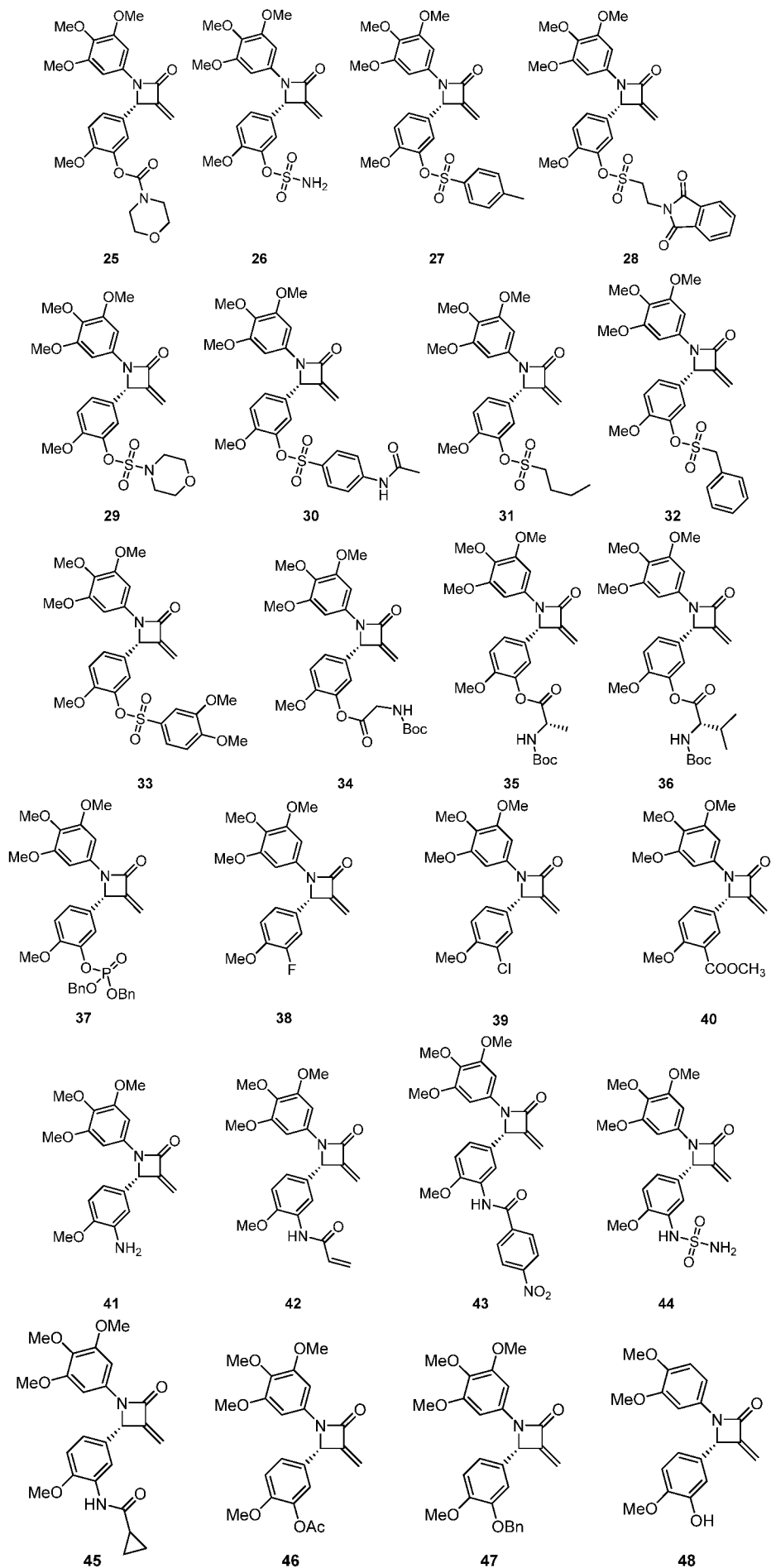
4. 如下式所示的化合物：

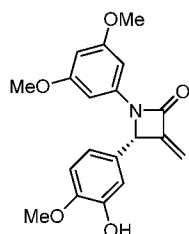


15

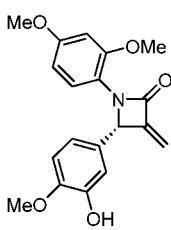
5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物选自下组：



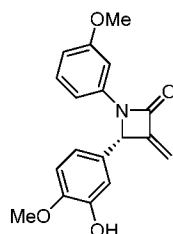




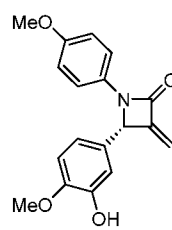
49



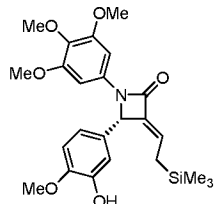
50



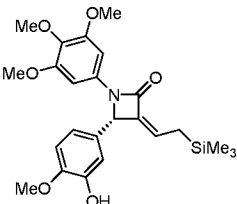
51



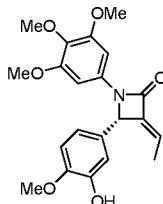
52



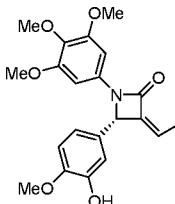
53



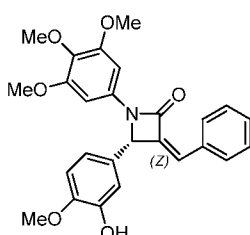
54



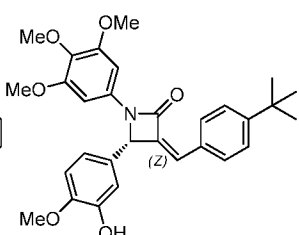
55



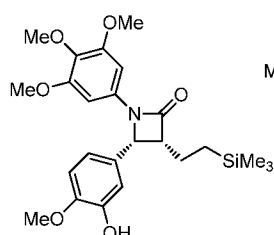
56



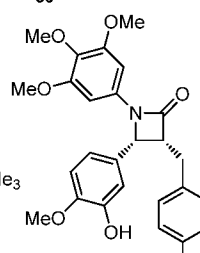
57



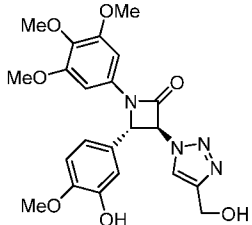
58



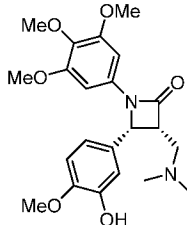
59



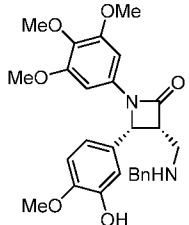
60



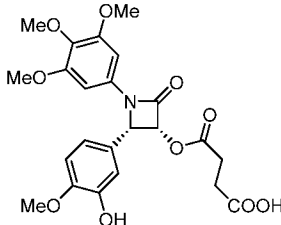
61



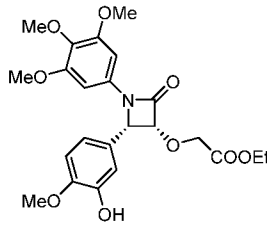
62



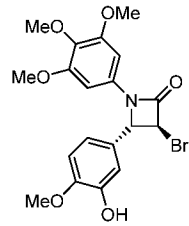
63



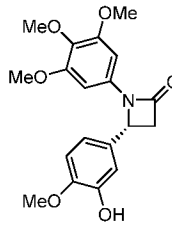
64



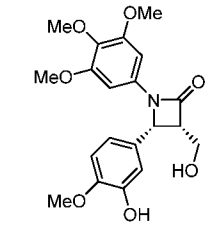
65



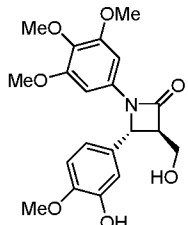
66



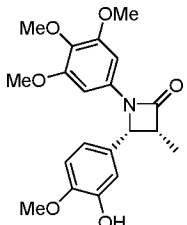
67



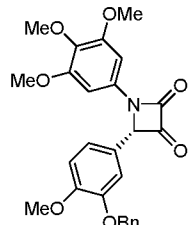
68



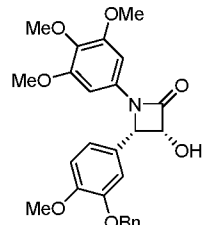
69



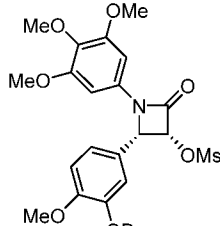
70



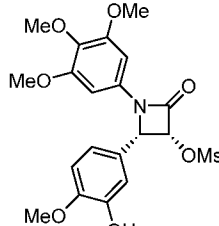
71



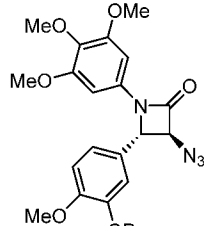
72



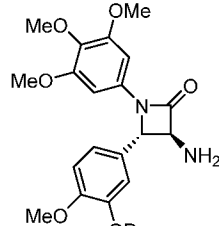
73



74

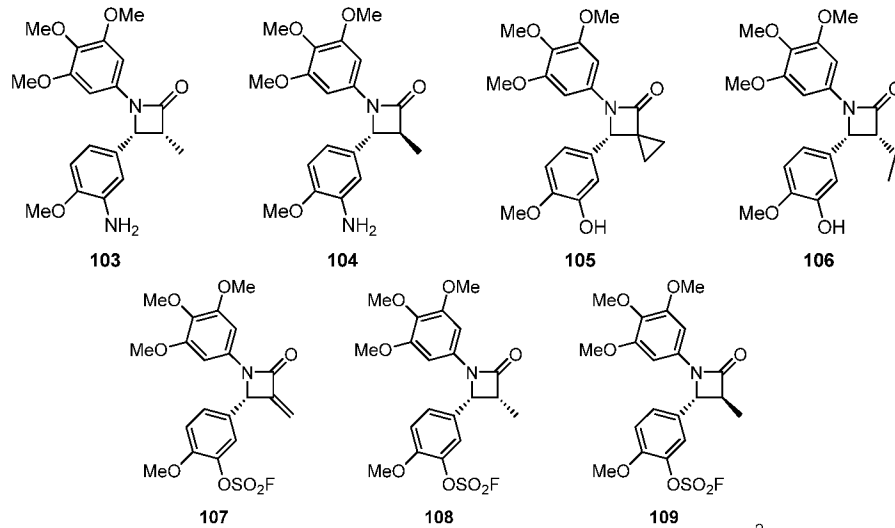


75



76





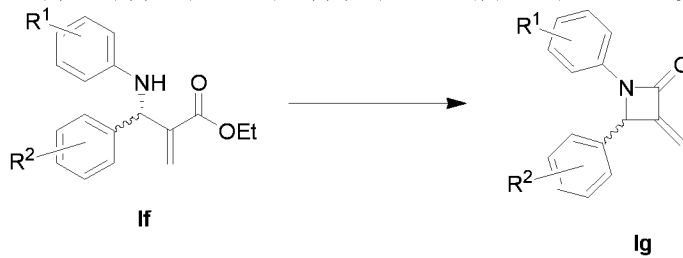
6. 如权利要求 1 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防选自下组的疾病的药物组合物：与微管相关蛋白聚集有关的哺乳动物疾病、与血管生成相关的哺乳动物疾病。

7. 如权利要求 6 所述的用途，其特征在于，所述的与微管相关蛋白聚集有关的哺乳动物疾病为肿瘤。

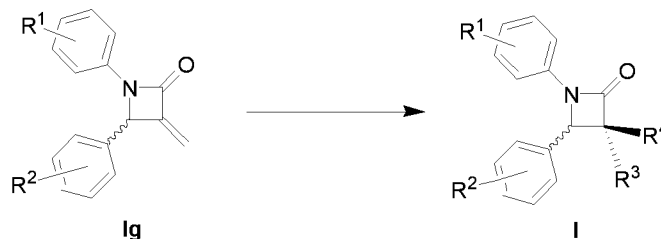
8. 如权利要求 6 所述的用途，其特征在于，所述的肿瘤选自下组：甲状腺癌、头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌、骨肉瘤、肾癌、胃癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、淋巴瘤、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、脑胶质瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、未分化癌、间质肉瘤、绒癌、恶性葡萄胎、恶性畸胎瘤、良性肿瘤。

9. 一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：(i) 有效量的式 I 化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药；和(ii) 药学上可接受的载体。

10. 一种式 I 化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：



15 在惰性溶剂中，用式 If 化合物进行反应，得到式 Ig 化合物；和任选的步骤：



20 用所述的式 Ig 化合物制备得到式 I 化合物。

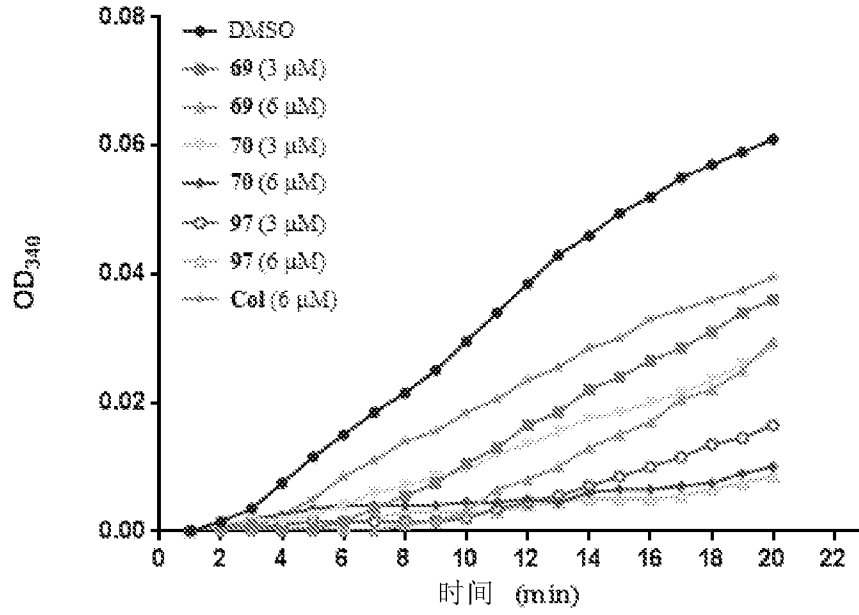


图 1

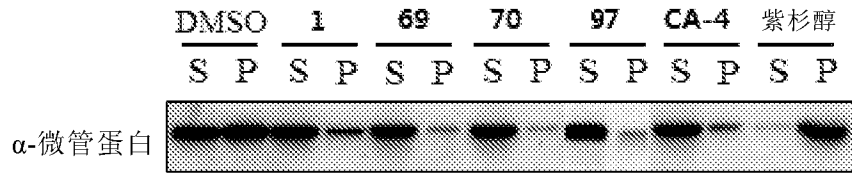


图 2

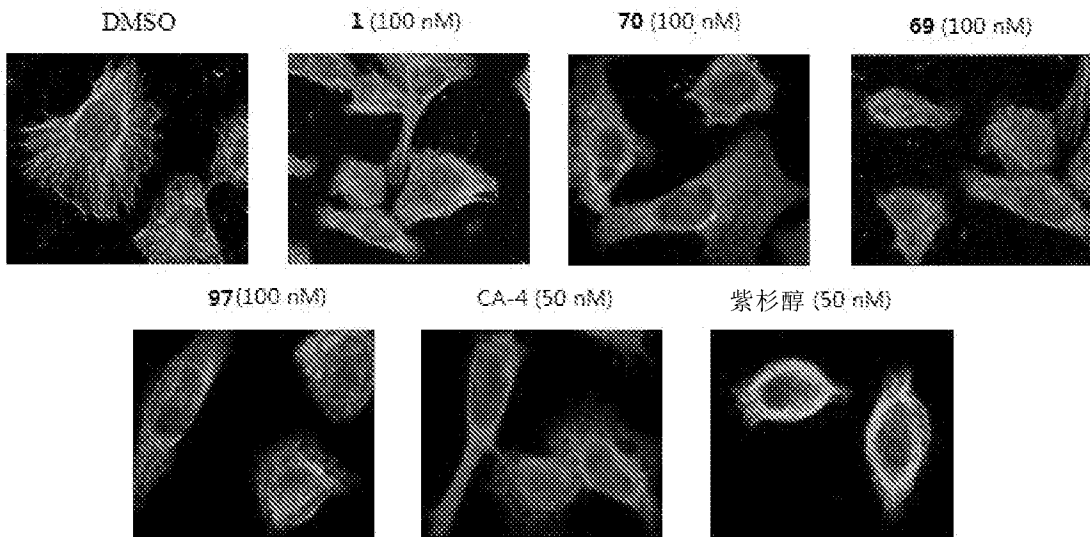


图 3

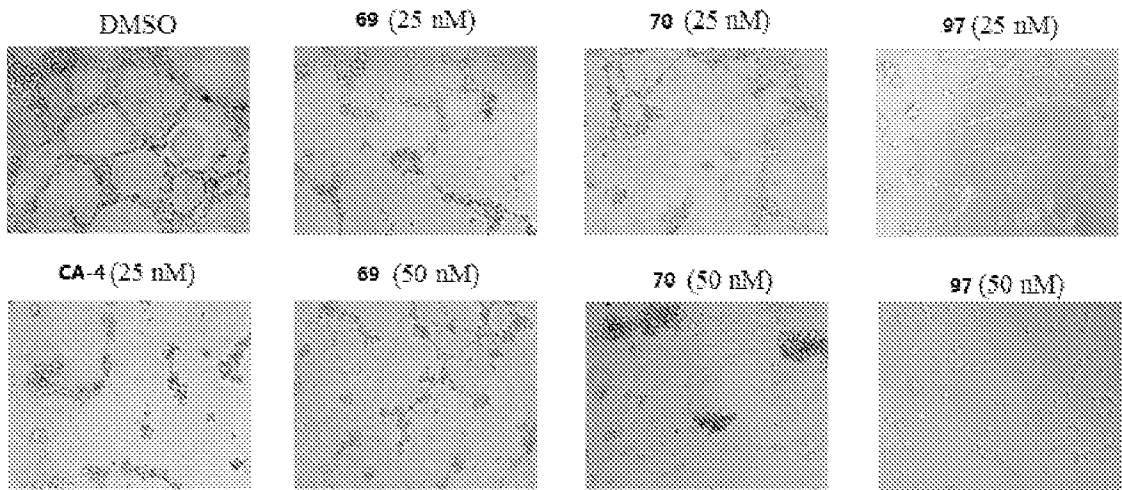


图 4

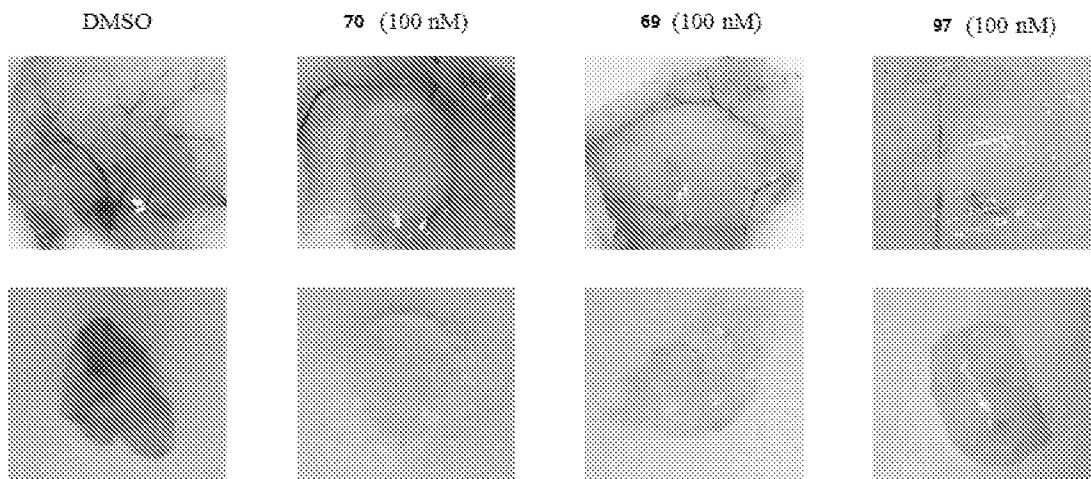


图 5

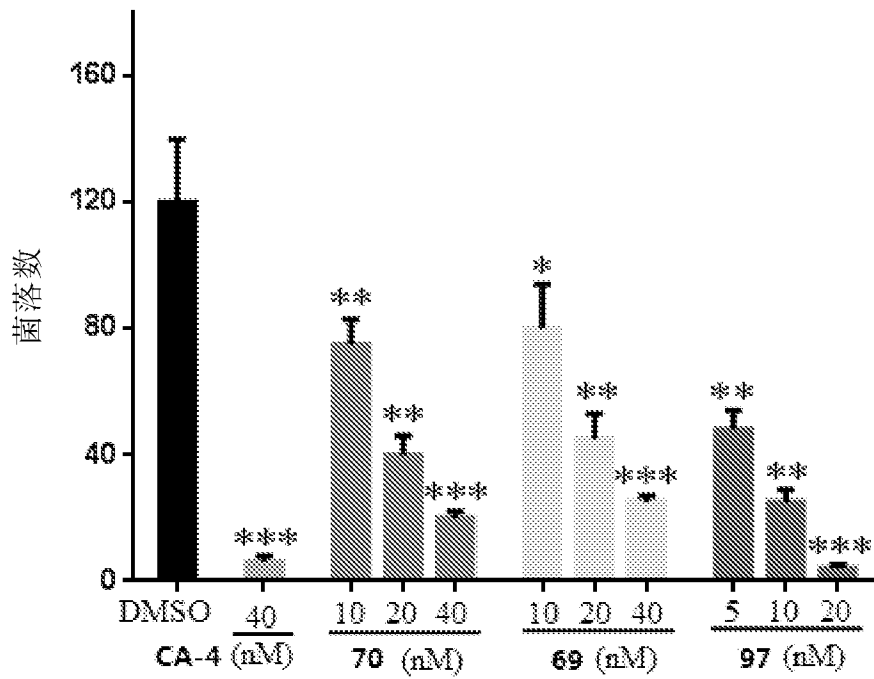
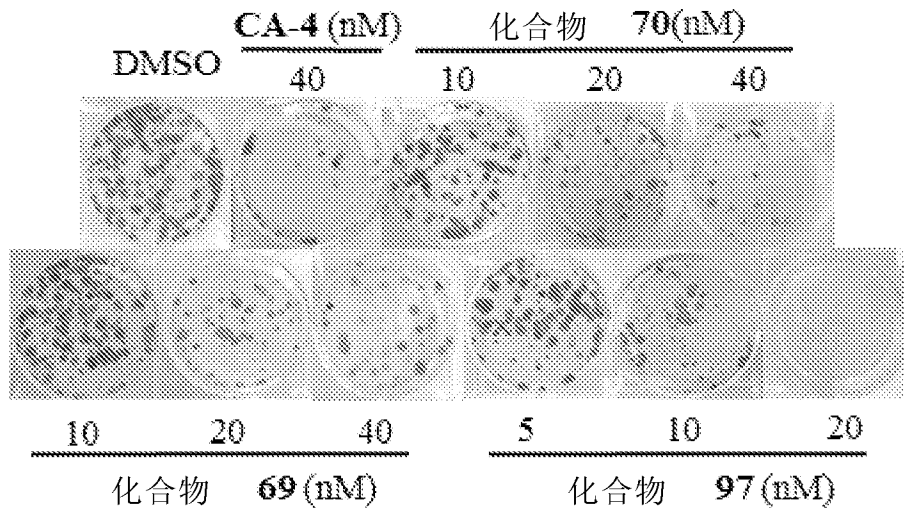


图 6

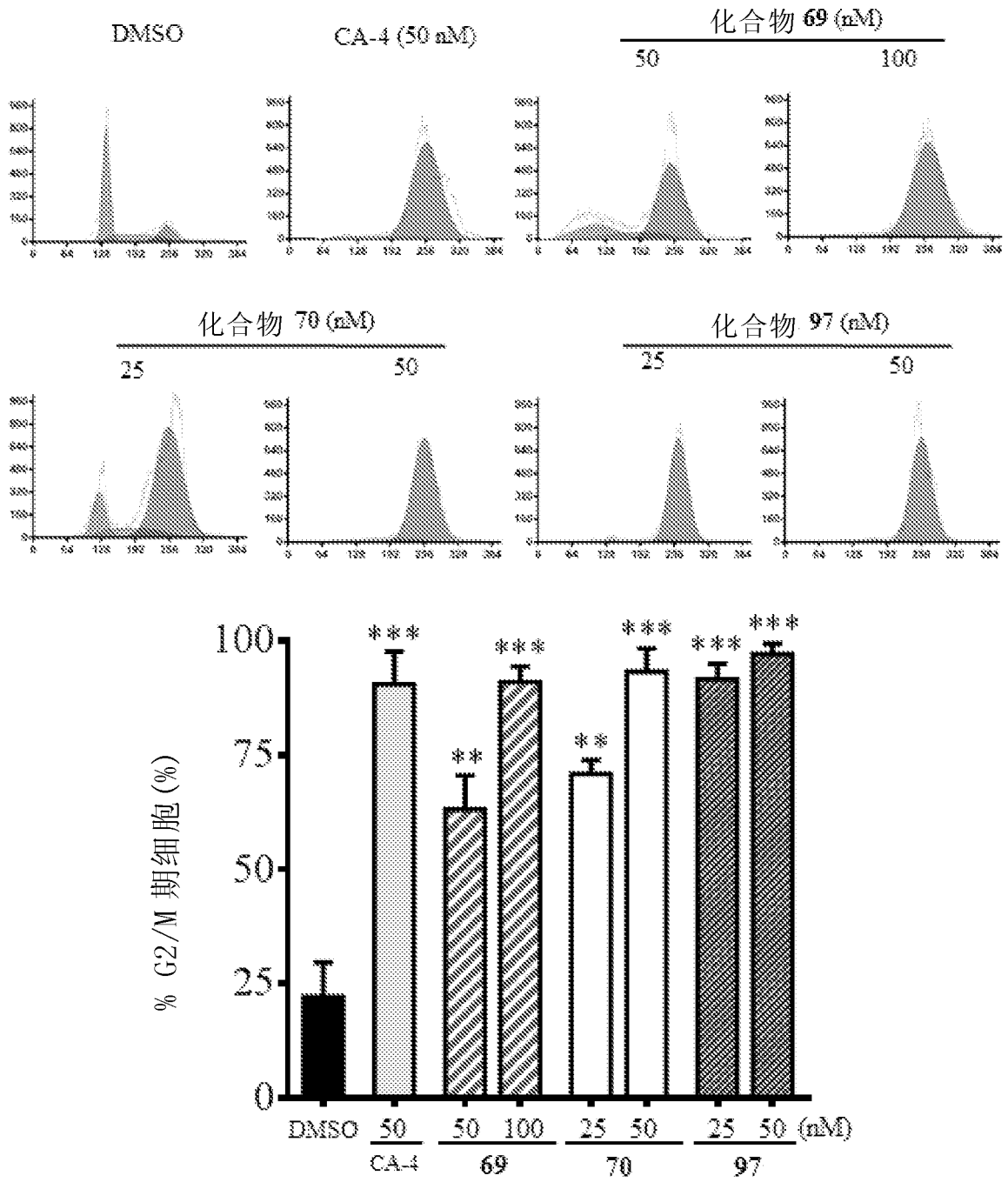


图 7

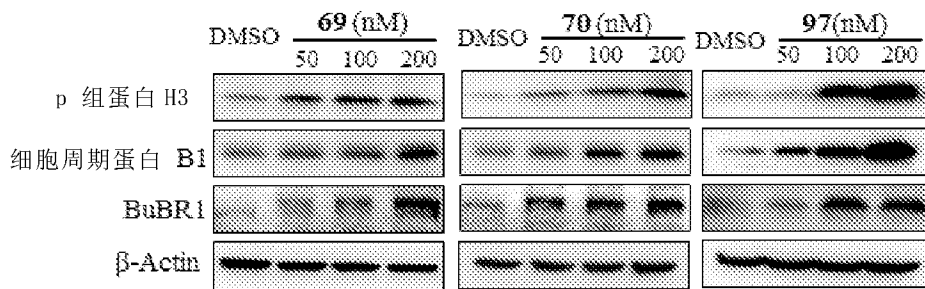


图 8

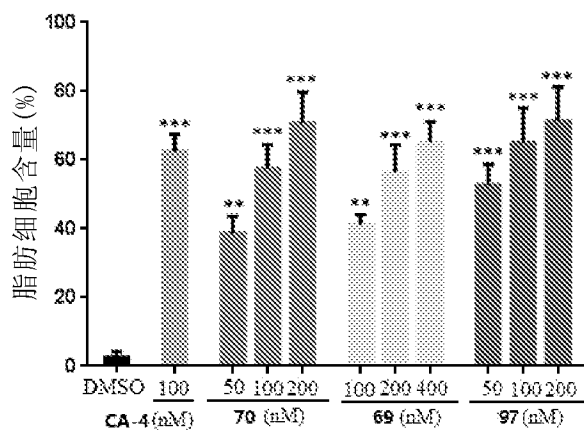
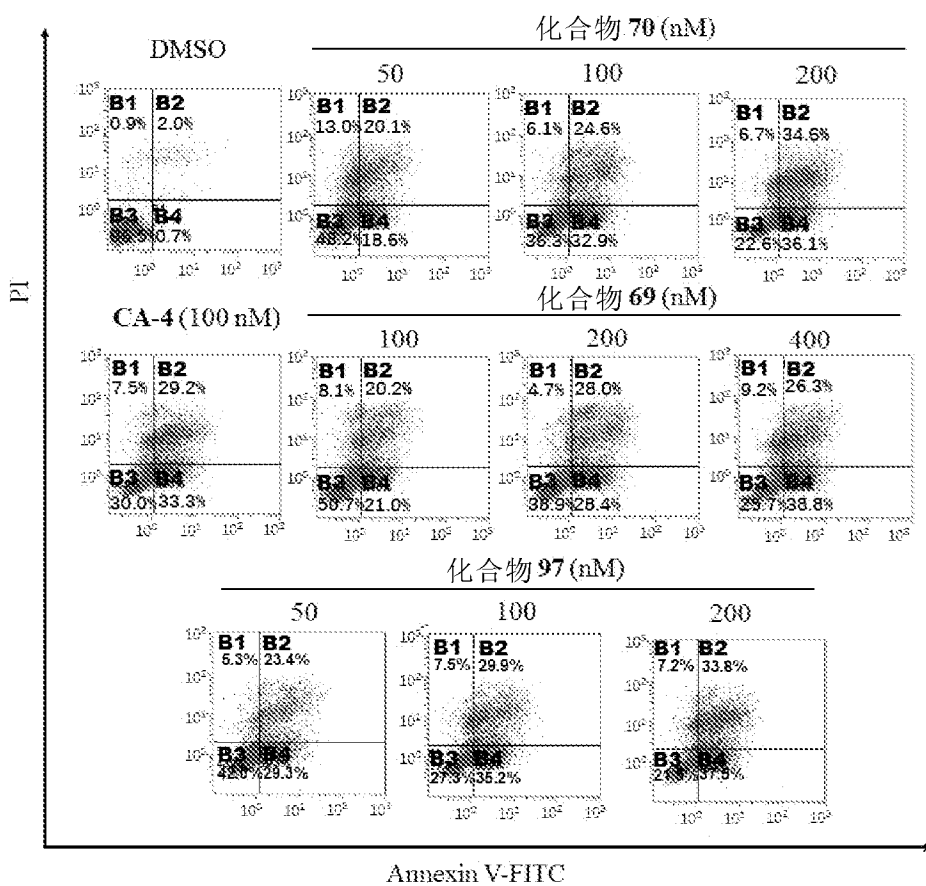


图 9

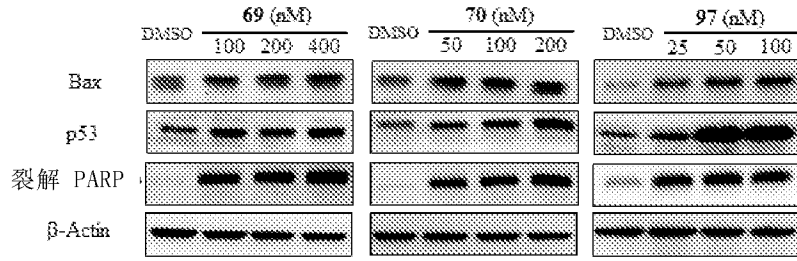


图 10

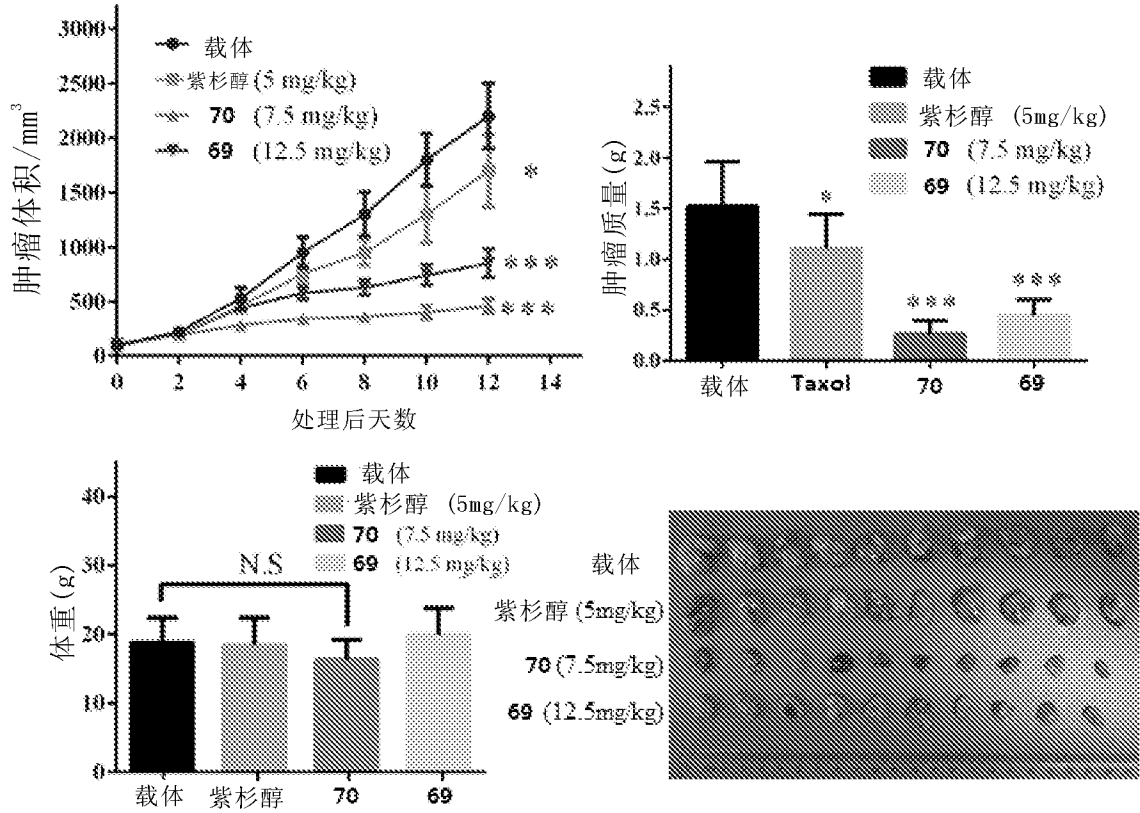


图 11

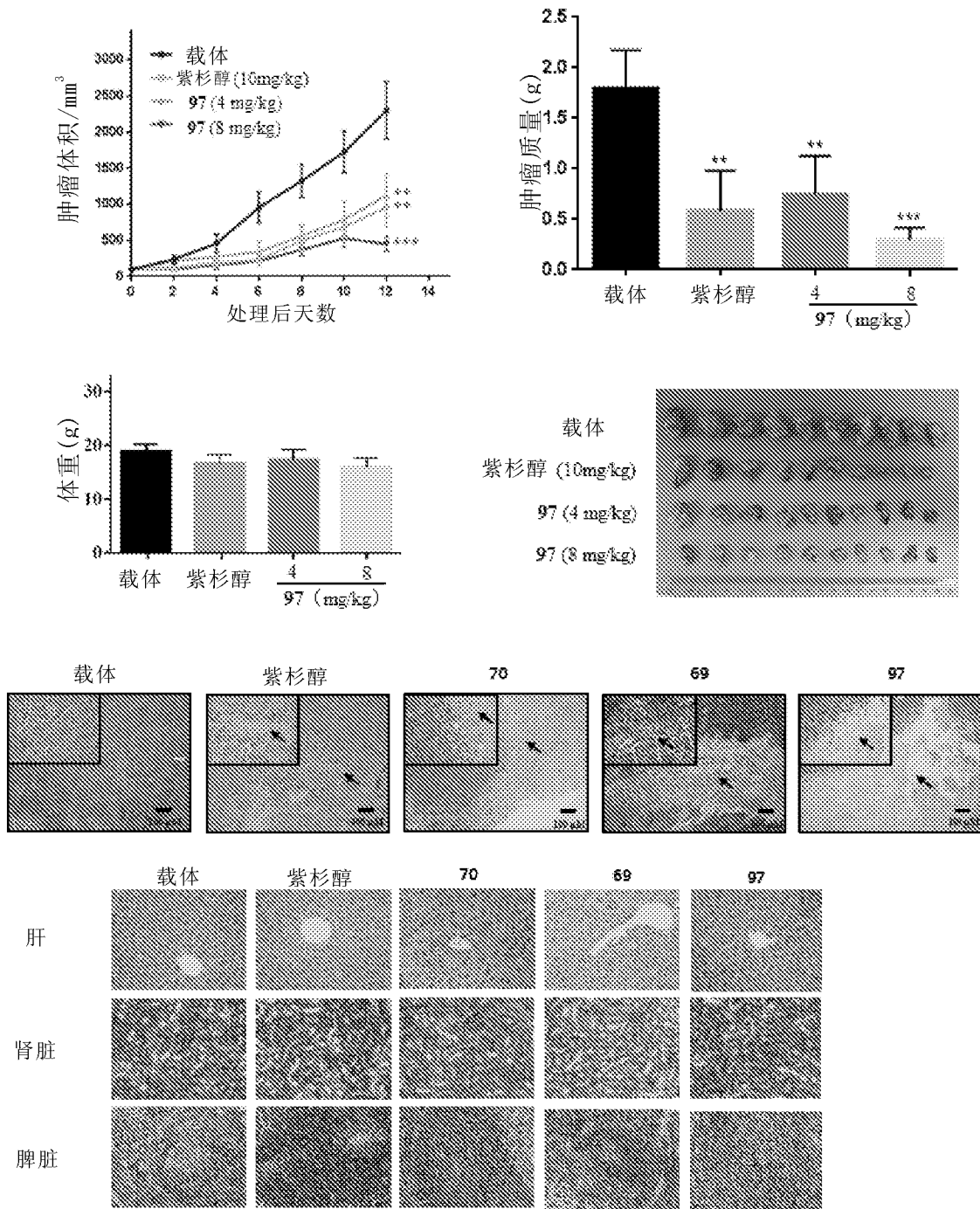


图 11(续)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/078444**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/04 (2006.01) i; C07D 205/085 (2006.01) i; C07D 205/08 (2006.01) i; C07D 491/113 (2006.01) i; C07D 401/12 (2006.01) i; A61K 31/397 (2006.01) i; A61K 31/4192 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61K 31/695 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/4427 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA: microtubule, protein,  $\beta$ , lactam, tubulin, tumour, cancer

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014012495 A1 (SHANGHAI INST ORGANIC CHEM), 23 January 2014 (23.01.2014), description, page 11, line 27 to page 12, line 10, embodiments 1-61, and claims 1-18	1-3, 5-10
X	US 4803266 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.), 07 February 1989 (07.02.1989), table 3, compounds 67, 69, 78, 83 and 85	1-2
X	EP 0264232 A1 (TAISHO PHARMA CO., LTD.), 20 April 1988 (20.04.1988), table 3, embodiments 11, 13 and 14, intermediate	1-2
X	O'BOYLE, N.M. et al., "Synthesis, Evaluation and Structural Studies of Antiproliferative Tubulin-Targeting Azetidin-2-Ones", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 7, 17 February 2011 (17.02.2011), pages 2306-2325, scheme 6, compounds 37 and 38	1-3, 5-9
X	BARI, S.S. et al., "Facile Synthesis of (Z)-and (E)-3-Allylidect- $\beta$ -La-Ctams via Thermal $\beta$ -Elimination of Trans-3-Allyl-3-Sulfinyl- $\beta$ -Lactams", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 51, no. 13, 01 February 2010 (01.02.2010), pages 1719-1722, scheme 2, compounds 5b-c and 6b-c	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
26 June 2017 (26.06.2017)

Date of mailing of the international search report  
**11 July 2017 (11.07.2017)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**HAN, Yating**  
Telephone No.: (86-10) **62086315**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/078444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TIWARI, D.K. et al., "Stereoselective Synthesis of 3-Alkylidene-Nε/Alkylazetid-2-Ones from Azetid-2, 3-Diones", TETRAHEDRON, vol. 63, no. 11, 30 January 2007 (30.01.2007), pages 2524-2534, scheme 3, table 2, compounds 7a, 7c, 7e, 7g, 7k, 8a, 8c, 8e, 8g and 8k	1-2
X	KIRKUP, M.P. et al., "(-)-SCH 57939: Synthesis and Pharmacological Properties of a Potent, Metabolically Stable Cholesterol Absorption Inhibitor", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 17, 31 December 1996 (31.12.1996), pages 2069-2072, scheme 1, compounds 12 and 13	1-2
X	PALOMO, C.; AIZPURUA et al., "Addition of α-Bromo Esters to Azetid-Ne-2, 3-Diones Promoted by Zinc-Trimethylchlorosilane: A General Synthesis of 3-Trimethylsilyloxazetid-2-Ones and α-Alkylidene β-Lactams", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 31, no. 44, 31 December 1990 (31.12.1990), pages 6425-6428, scheme 1, compound 6a	1-2
X	JAYARAMAN, M. et al., "Organic Reactions in Water: Indium Mediated Synthesis of α-Alkylidene-β-Lactams", HETEROCYCLES, vol. 49, 31 December 1998 (31.12.1998), pages 97-100, scheme 3, table 2, compounds 7b-c and 8b-c	1-2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/078444

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] the first invention: claims 1-3 and 5-10 (partial), namely, a compound of formula (I) in which "R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together constitute =CHR or =CH<sub>2</sub>", a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or prodrug thereof, and use, composition and preparation method thereof;
- [2] the second invention: claims 1-3 and 5-10 (partial), namely, a compound of formula (I) of "R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together constitute C3-C6 cycloalkyl or a substituted or unsubstituted -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-", a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or prodrug thereof, and use, composition and preparation method thereof;
- [3] the third invention: claims 1-3 and 5-10 (partial), namely, a compound of formula (I) of "R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together constitute C3-C6 heterocyclyl or -OC(=O)OCH<sub>2</sub>-", a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or prodrug thereof, and use, composition and preparation method thereof;
- [4] the fourth invention: claims 1-10 (partial), namely, a compound of formula (I) of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> selecting from other groups, a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or prodrug thereof, and use, composition and preparation method thereof; and
- [5] the fifth invention: claim 4 (partial), namely, the second and third compounds.
- [6] The same compound structure among the above-mentioned five inventions is merely β-lactam substituted by one or two phenyls, and the structure is already disclosed in the prior art, and is the same as or similar to the compound structure of formula (I) (for example, the prior art, CN 103570600 A, description, embodiments 29-33). Since the common structure thereof is known, the above-mentioned inventions 1-5 cannot form a single general inventive concept. Therefore, the present application lacks unity of invention under PCT Rule 13.1.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:1-3 and 5-10 (partial)

**Remark on protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2017/078444**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014012495 A1	23 January 2014	CN 103570600 A	12 February 2014
US 4803266 A	07 February 1989	EP 0264231 A1	20 April 1988
		JP S63225353 A	20 September 1988
EP 0264232 A1	20 April 1988	JP S63225354 A	20 September 1988

<b>A. 主题的分类</b>		
C07D 403/04(2006.01)i; C07D 205/085(2006.01)i; C07D 205/08(2006.01)i; C07D 491/113(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/397(2006.01)i; A61K 31/4192(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/695(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D; A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA, 内酰胺, 微管, 蛋白, 肿瘤, 癌, $\beta$ , lactam, tubulin, tumor, cancer		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2014012495 A1 (SHANGHAI INST ORGANIC CHEM) 2014年 1月 23日 (2014 - 01 - 23) 说明书第11页第27行至第12页第10行, 实施例1-61, 权利要求1-18	1-3, 5-10
X	US 4803266 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 1989年 2月 7日 (1989 - 02 - 07) 表3化合物67、69、78、83、85	1-2
X	EP 0264232 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD) 1988年 4月 20日 (1988 - 04 - 20) 表3实施例11、13-14中间体	1-2
X	O' BOYLE, Niamh M. 等. "Synthesis, evaluation and structural studies of antiproliferative tubulin-targeting azetidin-2-ones" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第19卷, 第7期, 2011年 2月 17日 (2011 - 02 - 17), 第2306-2325页, scheme 6. 化合物37-38	1-3, 5-9
X	BARI, Shamsheer S. 等. "Facile synthesis of (Z)- and (E)-3-allylidene- $\beta$ -lactams via thermal $\beta$ -elimination of trans-3-allyl-3-sulfinyl- $\beta$ -lactams" Tetrahedron Letters, 第51卷, 第13期, 2010年 2月 1日 (2010 - 02 - 01), 第1719 - 1722页, scheme 2. 化合物5b-c, 6b-c	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2017年 6月 26日	2017年 7月 11日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	韩雅婷	
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086315	

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	TIWARI, Dharmendra Kumar 等. "Stereoselective synthesis of 3-alkylidene/alkylazetid-2-ones from azetid-2, 3-diones" Tetrahedron, 第63卷, 第11期, 2007年 1月 30日 (2007 - 01 - 30), 第2524 - 2534页, scheme 3. 表2 化合物7a, 7c, 7e, 7g, 7k, 8a, 8c, 8e, 8g, 8k,	1-2
X	KIRKUP, Michael P. 等. "(-)-SCH 57939: synthesis and pharmacological properties of a potent, metabolically stable cholesterol absorption inhibitor" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第6卷, 第17期, 1996年 12月 31日 (1996 - 12 - 31), 第2069-2072页, scheme 1. 化合物12-13	1-2
X	PALOMO, Claudio; Aizpurua等. "Addition of $\alpha$ -bromo esters to azetid- ne-2, 3-diones promoted by zinc-trimethylchlorosilane: a general synthesis of 3-trimethylsilyloxyazetid-2-ones and $\alpha$ -alkylidene $\beta$ -lactams" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第31卷, 第44期, 1990年 12月 31日 (1990 - 12 - 31), 第6425-6428页, scheme 1. 化合物6a	1-2
X	JAYARAMAN, Muthusamy等. "Organic reactions in water: indium mediated syn- thesis of $\alpha$ -alkylidene- $\beta$ -lactams" Heterocycles, 第49卷, 1998年 12月 31日 (1998 - 12 - 31), 第97-100页, scheme 3. 表2 化合物7b-c, 8b-c	1-2

## 第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 第1项发明：权利要求1-3、5-10（部分），即“ $R^3$ 和 $R^4$ 共同构成 $=CHR$ 或 $=CH_2$ ”的式(I)化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药，其用途、组合物和制备方法；
- [2] 第2项发明：权利要求1-3、5-10（部分），即“ $R^3$ 和 $R^4$ 共同构成C3-C6环烷基或取代或未取代的 $-(CH_2)_n-$ ”的式(I)化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药，其用途、组合物和制备方法；
- [3] 第3项发明：权利要求1-3、5-10（部分），即“ $R^3$ 和 $R^4$ 共同构成C3-C6杂环基或 $-OC(=O)OCH_2-$ ”的式(I)化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药，其用途、组合物和制备方法；
- [4] 第4项发明：权利要求1-10（部分），即 $R^3$ 和 $R^4$ 选自其他基团的式(I)化合物，及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂合物或前药，其用途、组合物和制备方法；
- [5] 第5项发明：权利要求4（部分），即第2-3个化合物。
- [6] 上述5项发明之间共同的化合物结构仅为1或2个苯基取代的 $\beta$ -内酰胺，该结构已经在现有技术中公开，并且与式(I)化合物结构相同或近似（例如现有技术CN103570600 A说明书实施例29-33）。由于其共同结构是已知的，上述第1-5项发明不能形成一个总的发明构思。因此，本申请不具备PCT实施细则13.1规定的发明单一性。

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4.  申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：1-3、5-10（部分）

## 对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/078444

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2014012495	A1	2014年 1月 23日	CN	103570600	A	2014年 2月 12日
US	4803266	A	1989年 2月 7日	EP	0264231	A1	1988年 4月 20日
				JP	S63225353	A	1988年 9月 20日
EP	0264232	A1	1988年 4月 20日	JP	S63225354	A	1988年 9月 20日