铑/(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-3,3'-二叔丁基-4,4'-二甲氧基-2,2',3,3'-四氢-2,2'-联苯并[*d*][1,3]草酰磷(MeO-BIBOP)催化的不对称还原烯胺合成(*R*)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸

盛 力^a 高浩凌^{*,a,b} 吴旭锋^{a,b} 范 钢^a 刘鹏程^a

(^a 浙江医药股份有限公司研究院 浙江绍兴 312500)

(^b 浙江医药股份有限公司昌海生物分公司 浙江绍兴 312300)

摘要 (*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸是重要的药物中间体, 因此发展其高立体选择性的合成方法极具有实用价值. 通过实验研究发现[Rh(NBD)₂]⁺ BF₄⁻/(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-3,3'-二叔丁基-4,4'-二甲氧基-2,2',3,3'-四氢-2,2'-联苯并[*d*][1,3]草酰磷(MeO-BIBOP)催化剂对 *N*-乙酰基烯胺酯的氢化具有较高的立体选择性, 达到 99% *ee*. 反应以 2,4,5-三氟苯乙酸(**1**)为起始原料, 与米氏酸(**2**)经缩合、醇解、缩合、氨基乙酰化、不对称氢化、水解和氨基保护合成目标产物, 总收率达到 61%, 纯度达到 99.62%, 为其放大生产提供了实用和高效的合成方法.

关键词 糖尿病; 二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂; β -氨基酸; 手性膦配体; 不对称氢化; 合成

Rhodium/(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-3,3'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-bibenzo[*d*][1,3]oxaphosphole (MeO-BIBOP) Catalyzed Synthesis of (*R*)-3-*tert*-Butoxy-carbonylamino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyric Acid by Asymmetric Reduction of Enamines

Sheng, Li^a Gao, Haoling^{*,a,b} Wu, Xufeng^{a,b} Fan, Gang^a Liu, Pengcheng^a

(^a Research & Development Center, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing, Zhejiang 312500)

(^b Changhai Biological Company, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing, Zhejiang 312300)

Abstract (*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyric acid is an important pharmaceutical intermediate, so it is of great practical value to develop its highly stereoselective synthetic method. It is found that [Rh(NBD)₂]⁺ BF₄⁻/(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-3,3'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-bibenzo[*d*][1,3]oxaphosphole (MeO-BIBOP) catalyst has high stereoselectivity for the hydrogenation of *N*-acetylenamine ester, reaching 99% *ee*. 2,4,5-Trifluorophenylacetic acid (**1**) was used as starting material, with Mildrum's acid (**2**) through condensation, alcoholysis, condensation, amino acetylation, asymmetric hydrogenation, hydrolysis and amino protection to synthesize target product with 61% yield in total and 99.62% purity. It provides a practical and efficient synthetic method for its scale-up production.

Keywords diabetes mellitus; dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor; β -amino acid; chiral phosphorus ligand; asymmetric hydrogenation; synthesis

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或作用障碍导致的以高血糖为特征的代谢性疾病, 国际糖尿病联盟(IDF)发布的最新的全球糖尿病地图指出, 2019 年全球约 4.63 亿(20~79 岁)成人患糖尿病, 约有 420 万人死于糖尿病或其并发症, 预计到 2030 年, 糖尿病患者会达到 5.784 亿^[1]. 目前糖尿病治疗药物主要包括双胍类、磺脲

类(SU)、格列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类(AGi)、噻唑烷二酮类(TZD)、二肽基肽酶-4 抑制剂类(DPP-4)、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类(SGLT-2)抑制剂以及处于其它临床试验抑制剂^[2]. 其中 DPP-4 抑制剂作用机制独特, 通过抑制 DPP-4 酶活性进而提高肠促胰岛(主要包括胰高血糖素样肽和糖依赖性胰岛素)分泌, 进而达到

* Corresponding author. E-mail: gaohl@zjut.edu.cn

Received November 16, 2020, revised December 24, 2020, published online January 28, 2021.

降血糖的目的, 相较其他药物, DPP-4 抑制剂具有更佳的效果和更少的副作用. 因此, DPP-4 抑制剂成为新型口服降糖药物开发的重要方向^[3].

目前已有多款 DPP-4 抑制剂已经上市或正处于临床试验阶段(图 1), 其中西格列汀(Sitagliptin)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的首个二肽基肽酶-4 抑制剂, 于 2006 年 10 月上市, 自 2012 年其年销售额稳定在 35~40 亿美元(不包括其复方制剂); 依格列汀(Evogliptin)于 2015 年 10 月在韩国上市, 用于治疗 II 型糖尿病; 另外研究发现依格列汀可通过抑制血管炎症减缓动脉粥样硬化斑块的形成^[4]; 瑞格列汀(Retagliptin)体外抑制 DPP-4 的 IC_{50} 值为 8 nmol/L^[5] 优于西格列汀(IC_{50} 值为 18 nmol/L^[6]), 雍小兰等^[7]的三期临床试验表明, 瑞格列汀与二甲双胍联用具有良好的安全性和耐受性, 目前其三期临床仍在进行; 盛格列汀(Cetagliptin)是我国首个原创 DPP-4 抑制剂, 其体外抑制 DPP-4 的 $IC_{50}=2.6$ nmol/L, 其临产前研究显示: 有效性是西他列汀的 3~

10 倍, 安全性是 5 倍以上, 优势十分明显, 国家药品审评中心直接豁免其 II 期临床进入 III 期试验^[8].

(*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸是重要的药物中间体, 其合成重点是如何构建手性碳中心, 目前其合成主要有不对称氢化^[9]、有机催化^[10]、拆分^[11]、手性辅基^[12]和转氨酶法^[13]等方法. 其中有机催化主要使用金鸡纳碱类、脯氨酸类和硫脲类有机小分子进行不对称催化, 收率不高且对映选择性最高仅有 95%^[10b]; 拆分需要等物质的量比的拆分剂且存在收率较低的缺点; 手性辅基通过手性胺进行手性转换或通过手性片段连接, 主要存在收率不高等缺点; 转氨酶法通过氨基转移得到, 具有对映选择性高的优点, 同时也存在后处理及其检测繁琐的缺点, 是手性化合物的重要研究方向^[13a,13c]; 不对称氢化主要是使用过渡金属和手性配体通过加氢得到手性化合物, 具有收率定量、对映选择性高、底物普适性广、原子经济性强、反应易放大以及催化体系循环使用等特点, 尤其是过渡金属和手性磷配体催化体系已被广泛应用手性药物的高效合成^[14], 但仍存在部分催化体系需要通过将产物重结晶^[9d]或后续反应^[9f]才能达到 99% *ee* 以上的问题. 本工作旨在找出收率和 *ee* 值较高的不对称氢化催化体系, 通过文献发现手性双膦配体和铑催化体系对 *N*-乙酰基烯胺的氢化有较高的收率和对映选择性^[15], 通过对烯胺不对称反应的优化, 最终发现以膦配体(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-3,3'-二叔丁基-4,4'-二甲氧基-2,2',3,3'-四氢-2,2'-联苯并[*d*][1,3]草酰膦(MeO-BIBOP)和过渡金属铑为催化体系时对(*Z*)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸酯(**5**)有极好的对映选择性控制. 本工作在参考文献^[9,15]的基础上进行了优化, 以 2,4,5-三氟苯乙酸(**1**)为起始原料, 与米氏酸(**2**)经缩合、醇解、缩合、氨基乙酰化、不对称氢化、水解和氨基保护合成目标产物 **7** (Scheme 1). 总收率达到 61%, 纯度达到 99.62%. 该路线反应温和, 操作简单, 对映选择性高, 收率高, 为(*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸的合成提供了实用、高效的方法.

图 1 含有(*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸结构的 DPP-4 抑制剂

Figure 1 DPP-4 inhibitors with (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyric acid structure

图式 1 (*R*)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸的合成路线

Scheme 1 Synthetic route for (*R*)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyric acid

1 结果与讨论

1.1 烯胺不对称氢化反应条件的优化

首先以(*Z*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸甲酯

(**4a**)为起始底物, 加入 0.1 mol%的配体 MeO-BIBOP 和金属铑络合物 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ 作为催化剂, 反应在甲醇溶剂中 50 °C, 氢气压力 1.2 MPa 反应 12 h, 经过薄层色谱(TLC)检测未见新物质产生(表 1, Entry 1). 随后分

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Cat.	Ligand	Solvent	R ¹	Yield ^e /%	ee ^f /%
1	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	H	—	—
2	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	THF	H	—	—
3	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	TFE	H	—	—
4	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	Toluene	H	—	—
5 ^b	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	H	—	—
6 ^c	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	H	—	—
7	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	Ac	99	99
8	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	EtOH	Ac	99	99
9	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	THF	Ac	99	99
10	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	Toluene	Ac	—	—
11 ^d	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	Ac	99	99
12	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	Ac	99	99
13	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	MeO-BIBOP	MeOH	Propionyl	99	98.5
14	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	BIBOP	MeOH	Ac	—	—
15	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	BABIBOP	MeOH	Ac	—	—
16	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	<i>i</i> Pr-BABIBOP	MeOH	Ac	—	—
17	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	Bis-BIDIME	MeOH	Ac	—	—
18	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$	WingPhos	MeOH	Ac	—	—
19	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	JosiPhos	MeOH	Ac	99	90
20	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	DuanPhos	MeOH	Ac	99	92

^a Reaction conditions: **4a** and **5a** (1.0 mmol), Cat./ligand (0.1 mol%), solvent (5 mL), H_2 (1.2 MPa), 50 °C, 12 h; ^b AcOH (2.0 equiv.); ^c TFA (2.0 equiv.); ^d Cat./ligand (0.5 mol%), H_2 (1.7 MPa), 50 °C, 4 h; ^e isolated yield; ^f assayed by chiral HPLC.

别以四氢呋喃(THF)、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、甲苯为溶剂均未有新物质生成(表 1, Entries 2~4). 推测是未保护的氨基上的氢与羰基氧原子氢键结合形成稳定的六元环的缘故, 然后以甲醇为溶剂, 添加 2 equiv. 的乙酸(AcOH)或三氟乙酸(TFA), 以此活化氢键, 但底物仍未反应(表 1, Entries 5, 6). 因此我们希望通过氨基保护, 以此达到实验目的, 当以甲醇为溶剂, 氨基乙酰化物(**5a**)为底物, 经过 TLC 检测, 原料点消失且有新物质产生, 经高分辨质谱, ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 确认得到目标产物 **6a**, 其 *ee* 值高达 99%(表 1, Entry 7); 随后以乙醇和 THF 为溶剂, 同样可得到极好的对映选择性, 但甲苯为溶剂时, 反应却无法进行(表 1, Entries 8~10); 提高催化剂用量至 0.5 mol%, 氢气压力 1.7 MPa, 反应时间 4 h 即可反应完全(表 1, Entry 11). 用过渡金属铑 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ 时, 其 *ee* 值同样可以达到 99%(表 1, Entry 12). 当氨基保护基为丙酰基时, 产物表现出较好的对映选择性, 达到 98.5%(表 1, Entry 13); 而当配体 BIBOP、BABIBOP、 $i\text{-Pr}$ -BABIBOP、Bis-BIDIME、Wing-Phos 分别和金属铑络合物 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ 作为催化剂时, 均未发生反应(表 1, Entries 14~18). 最后以磷配体 JosiPhos、DuanPhos 与 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 作为催化剂时, 其 *ee* 值只有 90%~92%(表 1, Entries 19, 20). 因此, 通过上述对烯胺的不对称氢化的优化, 最终确定了最佳反应条件: 以 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ /MeO-BIBOP 为催化体系, 氢气压力为 1.2 MPa, 50 $^\circ\text{C}$ 条件下反应 12 h.

1.2 烯胺不对称氢化反应的底物拓展

在上述最优条件下, 考察了 *N*-乙酰基烯胺 **5** 上的不同酯基对反应的影响, 反应结果见表 2. 底物为乙基、异

表 2 不同酯基底物不对称氢化的反应研究^a

Table 2 Study on asymmetric hydrogenation of different ester substrates

Entry	R ²	Yield/%	<i>ee</i> /%
1	Me	99	99
2	Et	99	99
3	<i>i</i> -Pr	99	99
4	Bn	99	99

^a Reaction conditions: **5** (5.00 g), $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ /MeO-BIBOP (0.1 mol%), MeOH (20 mL), H_2 (1.2 MPa), 50 $^\circ\text{C}$, 12 h.

丙基、苄基取代时进行不对称氢化, 产物均能达到定量收率和 99% 的对映选择性.

2 结论

重点对不对称氢化反应进行了条件优化, 研究结果表明催化剂 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-$ /MeO-BIBOP 表现出优异的催化性能和立体选择性, 对不同酯基的烯胺进行不对称氢化, 得到定量收率和高达 99% 的 *ee* 值, 优于其它催化剂. 最终合成路线以 **1** 为起始原料, 与 **2** 经一系列反应合成 **7**, 总收率 61%, 纯度 99.62%. 该路线反应温和、操作简单、对映选择性高, 收率高, 为 (*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸的合成提供了实用、高效的方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪为 Bruker Avance III 400 型; 质谱仪为 Agilent 1290-G6520B Q-TOF LC/MS 型; 液相色谱仪为 Agilent 1260; YRT-3 熔点仪. 实验用的试剂: 2,4,5-三氟苯乙酸(上海屹昶化学有限公司)、配体 MeO-BIBOP(宁波甌军医药科技有限公司), 其他试剂均为分析纯级.

3.2 化学合成

3.2.1 5-[1-羟基-2-(2,4,5-三氟苯基)-亚乙基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(**3**)的合成

化合物 **3** 参考文献[16]合成, 类白色固体, 收率 92.0%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.50 (s, 1H), 7.13~7.19 (m, 1H), 6.93~7.00 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.77 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.62, 170.52, 160.28, 157.61 (ddd, $J_{\text{C-F}}=245$, 19, 3 Hz), 150.88 (ddd, $J_{\text{C-F}}=250$, 14, 12 Hz), 148.00 (ddd, $J_{\text{C-F}}=244$, 12, 3 Hz), 119.38 (dd, $J_{\text{C-F}}=19$, 5 Hz), 117.37 (ddd, $J_{\text{C-F}}=19$, 6, 5 Hz), 105.67 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 21 Hz), 105.49, 91.84, 34.44, 26.89; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 315.0486, found 315.0486.

3.2.2 (*Z*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸酯(**4**)的合成

于 250 mL 三口反应瓶中加入 **3** (10.00 g, 31.6 mmol) 和甲醇(50 mL), 回流 3 h, 加入乙酸铵(3.75 g, 47.4 mmol), 回流反应 5 h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷和水, 静置分层、水相用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 分别用水(30 mL $\times$ 2)、饱和食盐水(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到淡黄色固体(*Z*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸甲酯(**4a**), 收率 90.5%. m.p. 69~70 $^\circ\text{C}$ (lit.^[9b] 70~71 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04~7.12 (m, 1H), 6.92~6.98 (m, 1H), 4.57

(s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.37, 159.41, 157.20 (ddd, $J_{\text{C-F}}=243$, 10, 3 Hz), 150.71 (ddd, $J_{\text{C-F}}=247$, 14, 12 Hz), 148.08 (ddd, $J_{\text{C-F}}=231$, 13, 4 Hz), 120.04 (dt, $J_{\text{C-F}}=18$, 5 Hz), 118.63 (dd, $J_{\text{C-F}}=20$, 6 Hz), 105.92 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 20 Hz), 84.93, 50.35, 34.71; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.0736, found 246.0735.

4b~4d 的合成方法参考 **4a**, 产物直接用于下一步反应.

3.4 (Z)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸酯(**5**)的合成

于 100 mL 单口反应瓶中加入 **4a** (6.50 g, 26.5 mmol)、甲苯(20 mL)、乙酸酐(4.87 g, 47.7 mmol)和吡啶(3.77 g, 47.7 mmol), 110 $^{\circ}\text{C}$ 反应过夜, 减压蒸除溶剂, 加入甲醇(12 mL)于 -15°C 搅拌 3 h, 过滤干燥得到白色固体(Z)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸甲酯(**5a**), 产率 80.1%. m.p. 101~102 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.14 (s, 1H), 7.03~7.09 (m, 1H), 6.89~6.96 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.34, 168.89, 157.23 (ddd, $J_{\text{C-F}}=245$, 9, 2 Hz), 154.73, 150.35 (ddd, $J_{\text{C-F}}=243$, 14, 12 Hz), 147.84 (ddd, $J_{\text{C-F}}=249$, 13, 4 Hz), 120.44 (ddd, $J_{\text{C-F}}=17$, 5, 4 Hz), 118.52 (dd, $J_{\text{C-F}}=19$, 5 Hz), 105.83 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 21 Hz), 97.32, 51.32, 32.38, 25.27; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.0842, found 288.0838.

化合物 **5b~5e** 的合成方法同 **5a**.

(Z)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸乙酯(**5b**): 白色固体, m.p. 102~103 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.19 (s, 1H), 7.03~7.09 (m, 1H), 6.89~6.96 (m, 1H), 4.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.0999, found 302.0999.

(Z)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸异丙酯(**5c**): 白色固体, m.p. 55~56 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.24 (s, 1H), 7.04~7.10 (m, 1H), 6.90~6.96 (m, 1H), 4.99~5.06 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.83, 168.53, 157.28 (ddd, $J_{\text{C-F}}=245$, 10, 3 Hz), 154.23, 150.39 (ddd, $J_{\text{C-F}}=248$, 14, 12 Hz), 147.99 (ddd, $J_{\text{C-F}}=243$, 12, 3 Hz), 120.59 (ddd, $J_{\text{C-F}}=18$, 6, 5 Hz), 118.50 (ddd, $J_{\text{C-F}}=19$, 5, 1 Hz), 105.77 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 11 Hz), 98.23, 67.77, 32.27, 25.21, 21.80; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1155, found

316.1161.

(Z)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸苄酯(**5d**): 白色固体, m.p. 103~104 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.14 (s, 1H), 7.30~7.38 (m, 5H), 7.05 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.91(q, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.88, 168.68, 157.32 (ddd, $J_{\text{C-F}}=245$, 10, 3 Hz), 155.11, 150.48 (ddd, $J_{\text{C-F}}=244$, 14, 12 Hz), 145.61 (ddd, $J_{\text{C-F}}=240$, 13, 4 Hz), 135.64, 128.66, 128.44, 128.30, 120.43 (ddd, $J_{\text{C-F}}=18$, 5, 4 Hz), 118.57 (dd, $J_{\text{C-F}}=19$, 5 Hz), 105.84 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 20 Hz), 97.32, 66.09, 32.40, 25.27; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1155, found 364.1155.

(Z)-3-丙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-2-丁烯酸甲酯(**5e**): 白色固体, m.p. 85~86 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.16 (s, 1H), 7.03~7.09 (m, 1H), 6.89~6.96 (m, 1H), 4.82 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.68, 169.38, 157.29 (ddd, $J_{\text{C-F}}=245$, 10, 3 Hz), 154.84, 150.34 (ddd, $J_{\text{C-F}}=248$, 14, 12 Hz), 148.00 (ddd, $J_{\text{C-F}}=243$, 13, 4 Hz), 120.51 (ddd, $J_{\text{C-F}}=18$, 6, 5 Hz), 118.50 (ddd, $J_{\text{C-F}}=19$, 5, 1 Hz), 105.82 (dd, $J_{\text{C-F}}=28$, 20 Hz), 97.18, 51.30, 32.49, 31.41, 9.20; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.0999, found 302.0990.

3.5 (R)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸酯(**6**)的合成

于氢化釜中加入加入甲醇(20 mL)、 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]^+ \text{BF}_4^-/\text{MeO-BIBOP}$ (20.0 mg, 0.024 mmol)和 **5a** (5.00 g, 17.4 mmol), 用氮气、氢气各置换 3 次, 氢气压力至 1.2 MPa, 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应过夜, 硅藻土过滤, 减压蒸除溶剂得到定量收率的白色固体(R)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸甲酯(**6a**), 99% ee [HPLC, chiralpak AD-H column, 正己烷/异丙醇/叔丁醇($V:V:V=95:4:1$), 1 mL/min, 268 nm]. m.p. 112~113 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.02~7.09 (m, 1H), 6.87~6.93 (m, 1H), 6.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.41~4.49 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.49~2.57 (m, 2H), 1.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.04, 169.60, 157.42 (ddd, $J_{\text{C-F}}=242$, 9, 3 Hz), 150.30 (ddd, $J_{\text{C-F}}=249$, 4, 2 Hz), 148.01 (ddd, $J_{\text{C-F}}=243$, 12, 3 Hz), 121.23 (dt, $J_{\text{C-F}}=18$, 5 Hz), 118.94 (dd, $J_{\text{C-F}}=19$, 6 Hz), 105.65 (dd, $J_{\text{C-F}}=29$, 11 Hz), 51.83, 46.46, 37.05, 32.45, 23.30; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.0999, found 290.0998.

化合物 **6b~6e** 的合成方法同 **6a**.

(*R*)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸乙酯(**6b**): 白色固体, 定量收率, 99% *ee*. m.p. 118~119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02~7.08 (m, 1H), 6.87~6.93 (m, 1H), 6.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.99~5.09 (m, 1H), 4.40~4.48 (m, 1H), 2.88 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.46~2.55 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₄H₁₇F₃NO₃ [M + H]⁺ 304.1155, found 304.1154.

(*R*)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸异丙酯(**6c**): 白色固体, 定量收率, 99% *ee*. m.p. 119~120 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02~7.09 (m, 1H), 6.87~6.93 (m, 1H), 6.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.41~4.47 (m, 1H), 4.13~4.21 (m, 2H), 2.89 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.43~2.52 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.17, 169.57, 157.44 (ddd, *J*_{C-F}=245, 10, 3 Hz), 150.32 (ddd, *J*_{C-F}=249, 14, 12 Hz), 148.03 (ddd, *J*_{C-F}=243, 13, 4 Hz), 121.34 (ddd, *J*_{C-F}=19, 6, 5 Hz), 119.07 (dd, *J*_{C-F}=19, 5 Hz), 105.67 (dd, *J*_{C-F}=29, 21 Hz), 68.52, 46.57, 37.45, 32.50, 23.30, 21.80, 21.75; HRMS calcd for C₁₅H₁₉F₃NO₃ [M + H]⁺ 318.1312, found 318.1307.

(*R*)-3-乙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸苄酯(**6d**): 白色固体, 定量收率, 99% *ee*. m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32~7.40 (m, 5H), 6.96~7.02 (m, 1H), 6.84~6.90 (m, 1H), 6.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J*=12.0, 14.4 Hz, 2H), 4.41~4.50 (m, 1H), 2.81~2.91 (m, 2H), 2.52~2.64 (m, 2H), 1.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.36, 169.63, 157.42 (ddd, *J*_{C-F}=243, 10, 3 Hz), 150.33 (ddd, *J*_{C-F}=249, 15, 13 Hz), 148.01 (ddd, *J*_{C-F}=243, 12, 3 Hz), 135.45, 128.70, 128.55, 128.41, 121.22 (ddd, *J*_{C-F}=18, 5, 5 Hz), 119.04 (dd, *J*_{C-F}=18, 5 Hz), 105.66 (dd, *J*_{C-F}=20, 28 Hz), 66.72, 46.56, 37.32, 32.52, 23.25; HRMS calcd for C₁₉H₁₉F₃NO₃ [M + H]⁺ 366.1312, found 366.1303.

(*R*)-3-丙酰氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸甲酯(**6e**): 白色固体, 98.5% *ee*. m.p. 113~114 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02~7.09 (m, 1H), 6.87~6.93 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.16 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J*=2.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.44, 172.10, 157.46 (ddd, *J*_{C-F}=243, 10, 3 Hz), 150.33 (ddd, *J*_{C-F}=249, 14, 12 Hz), 147.99 (ddd, *J*_{C-F}=243, 13, 3 Hz), 121.29 (ddd, *J*_{C-F}=19, 5, 4 Hz), 119.11 (dd, *J*_{C-F}=19, 6 Hz), 105.66 (dd, *J*_{C-F}=29, 21 Hz), 51.88, 46.38, 37.20, 32.56, 29.80, 9.78; HRMS calcd for C₁₄H₁₇F₃NO₃ [M +

H]⁺ 304.1155, found 304.1136.

3.6 (*R*)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(**7**)的合成

于250 mL三口反应瓶中加入**6a** (5.00 g, 17.3 mmol)和盐酸(15 mL), 回流24 h, 冷却至10 °C滴加NaOH溶液(9.00 g NaOH+30 mL水), 滴加Boc₂O (5.00 g, 22.9 mmol), 室温反应2 h, 用盐酸调pH值至2.5左右, 乙酸乙酯萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得到白色固体, 产率92.3%, 纯度99.62% [HPLC, 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 体积分数为0.1%的三氟乙酸水溶液/乙腈(*V*:*V*=60:40), 1 mL/min, 268 nm]. m.p. 125~126 °C (lit.^[9b] 124~125 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.19 (s, 1H), 7.41~7.48 (m, 1H), 7.24~7.31 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.97~4.06 (m, 1H), 2.85 (dd, *J*=4.4, 14.6 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J*=9.6, 12.8 Hz, 2H), 2.42 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 172.16, 157.25 (ddd, *J*_{C-F}=242, 10, 2 Hz), 149.00 (dt, *J*_{C-F}=245, 13 Hz), 146.79 (ddd, *J*_{C-F}=239, 12, 3 Hz), 122.67 (ddd, *J*_{C-F}=18, 5, 4 Hz), 119.41 (dd, *J*_{C-F}=18, 6 Hz), 105.60 (dd, *J*_{C-F}=29, 21 Hz), 77.52, 47.37, 33.11, 27.98; HRMS calcd for C₁₅H₁₉F₃NO₄ [M + H]⁺ 334.1261, found 334.1276.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**3**~**7**的¹H NMR、¹³C NMR谱图, 化合物**6**的手性液相图谱, 以及手性HPLC检测方法和消旋体化合物**6**的制备方法. 这些材料和方法可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Williams, R.; Colagiuri, S.; Chan, J.; Gregg, E.; Ke, C.; Lim, L.-L.; Yang, X.-L. *IDF Atlas 9th edition 2019*, Brussel, **2019**.
- [2] Li, H.; Long, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 736 (in Chinese). (李鹤, 龙亚秋, 有机化学, **2016**, 36, 736.)
- [3] (a) Wani, J. H.; John-Kalarickal J.; Fonseca V. A. *Cardiol. Clin.* **2008**, 26, 639.
(b) Scheen, A. J. *Acta Clin. Belg.* **2008**, 63, 402.
- [4] Anh, N. P.; Soon, W. J.; Khalilur, R. M.; Ju, B. E.; Kyung, C. M. *Biochem. Pharmacol.* **2019**, 168, 452.
- [5] Yuan, K.-H.; Ma, S.-Q.; Zhu, L.; Liu, W.-H. *CN 101899048*, **2013**.
- [6] Kim, D.; Wang, L.-P.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.-B.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 141.
- [7] Yong, X.-L.; Hu, T.-T.; Li, N.; Feng, S.-Y.; Wang, L.-T.; Huang, J. *Chin. J. New Drugs* **2015**, 24, 540 (in Chinese). (雍小兰, 胡婷婷, 李楠, 冯仕银, 王蓝天, 黄娟, 中国新药杂志, **2015**, 24, 540.)
- [8] Yu, Q.; Wang, T. *CN 103351391*, **2015**.

- [9] (a) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.-K.; Armstrong, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918.
(b) Kubryk, M.; Hansen, K. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 205.
(c) Perlman, N.; Etinger, M.; Valerie, N. H.; Abramov, M. *WO 2009064476*, **2009**.
(d) Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y. K.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798.
(e) Wu, S.-L.; Yu, B.; Wang, Y.-J.; Alain, D.; Zhu, J.-Y. *US 8278486*, **2012**.
(f) Hong, J.; Wang, Y.-S.; Wang, B.-Y.; Huang, L.-N.; Gu, E. *US 20170305822*, **2017**.
(g) Sreenivasulu, K.; Chaudhari, P. S.; Achanta, S.; Abhishek S.; Dahanukar, V.; Cobley, C. J.; Fiona L. B.; Bandichhor, R. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15*, 1605.
- [10] (a) Ye, J.-H.; Wang, C.; Chen, L.; Wu, X.-J.; Zhou, L.; Sun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1042.
(b) Bae, H. Y.; Kim, M. J.; Sim, J. H.; Song, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10825.
(c) Jiang, H.-T.; Gao, H.-L.; Ge, C.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 471.
(d) Gao, H.-L.; Yu, J.-G.; Ge, C.-S.; Jiang, Q. *Molecules* **2018**, *23*, 1440.
(e) Hayama, N.; Kuramoto, R.; Foldes, T.; Nishibayashi, K.; Kobayashi, Y.; Papai, I.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12216.
- [11] (a) Tasnádi, G.; Forró, E.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 793.
(b) Zhou, S.-B.; Wang, J.; Chen, X.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883.
- [12] (a) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lv, L. L.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3052.
(b) Pan, X.-H.; Li, X.-J.; Lu, Q.-L.; Yu, W.-S.; Li, W.-J.; Zhang, Q.-H.; Deng, F.; Liu, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6807.
(c) Anjibabu, R.; Boggu, J. M. R.; Shekhar, P.; Reddy, B. V. S. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5445.
(d) Kang, S. K.; Cho, G. H.; Leem, H. J.; Soh, B. K.; Sim, J.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 34.
- [13] (a) Savile C. K.; Janey J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brangd, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. *Science* **2010**, *329*, 305.
(b) Hou, A.-W.; Deng, Z.-X.; Ma, H.-M.; Liu, T.-G. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4660.
(c) Kim, G. H.; Jeon, H.; Khobragade, T. P.; Patil, M. D.; Sung, S.; Yoon, S.; Won, Y.; Choi, I. S.; Yun, H. *Enzyme Microb. Technol.* **2019**, *120*, 52.
- [14] (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
(b) Xu, R.-H.; Yang, H.; Tang, W.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1409 (in Chinese).
(许容华, 杨贺, 汤文军, 有机化学, **2020**, *40*, 1409.)
- [15] (a) Tang, W.-J.; Capacci, A. G.; White, A.; Ma, S.-L.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Savoie, J.; Patel, N. D.; Wei, X.-D.; Haddad, N.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1104.
(b) Liu, G.-D.; Liu, X.-Q.; Cai, Z.-H.; Jiao, G.-G.; Xu, G.-Q.; Tang, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4235.
(c) Li, W.-J.; Rodriguez, S.; Duran, A.; Sun, X.-F.; Tang, W.-J.; Premasiri, A.; Wang, J.; Sidhu, K.; Patel, N. D.; Savoie, J.; Qu, B.; Lee, H.; Haddad, N.; Lorenz, J. C.; Nummy, L.; Hossain, A.; Yee, N.; Lu, B.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1061.
- [16] Ikemoto, N.; Simmons, B. L.; Williams, J. M.; Xu, F.; Yang, C.-H. *WO 2004083212*, **2004**.

(Cheng, F.)