

· 研究简报 ·

沙库必曲中间体(*R*)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(联苯-4-基)丙醇的合成

代 祯^{1,2}, 黄晴菲^{1*}, 王启卫^{1*}

(1. 中国科学院 成都有机化学研究所, 四川 成都 610041; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 采用 D-酪氨酸衍生物为原料, 与苯磺酰氯反应制得叔丁氧羰基保护的 D-苯丙氨酸苯磺酸酯, 经还原, 再在 5 mol% *N*-杂环卡宾(NHC)钯催化剂(IMes)Pd(Py)Cl 作用下与苯硼酸经过 Suzuki–Miyaura 偶联反应得到沙库必曲重要中间体(*R*)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(联苯-4-基)丙醇, 总产率大于 57%, *ee* 值大于 99%。

关键词: 沙库必曲; 联苯丙氨酸; 苯磺酸酯; *N*-杂环卡宾; Suzuki–Miyaura 反应; 合成

中图分类号: 0626.4; 0621.3

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.18039

Synthesis of The Intermediate of Sacubitril, (*R*)-2-(*t*-Butoxycarbonylamino)-3-(biphenyl-4-yl)-propan-1-ol

DAI Zhen^{1,2}, HUANG Qing-fei^{1*}, WANG Qi-wei^{1*}

(1. Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

2. University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China)

Abstract: Using D-tyrosine derivatives as raw materials, and *tert*-butoxycarbonyl protected D-phenylalaninol benzene sulfonate was generated in the reaction with benzyl sulfonyl chloride. After reduction, the target product was generated in the presence of 5mol% palladium catalyst (IMes)Pd(Py)Cl under the reaction of phenyl boronic acid by Suzuki–Miyaura coupling reaction. The key intermediate of Sacubitril, (*R*)-2-(*t*-Butoxycarbonylamino)-3-(biphenyl-4-yl)-propan-1-ol, was prepared with the overall yield of more than 57%. Both the chemical purity and optical purity are more than 99%.

Keywords: Sacubitril; diphenylpropanol; benzene sulfonate; *N*-heterocyclic carbene; Suzuki–Miyaura reaction; synthesis

沙库必曲(Sacubitril)为诺华公司 2015 年上市的抗心衰药物 Entresto(沙库必曲/缬沙坦)复方制剂的原料之一。Entresto 是 20 年来第一个适用范围广泛的慢性心衰药物, 峰值销售估计可达 50-100 亿美元, 而沙库必曲作为其原料之一, 同样具有极大的价值。(*R*)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(联苯-4-基)丙醇(**1**)是制备沙库必曲的关键中

间体, 其经过氧化、Witting 反应、水解、氢化还原、酯化、酰胺化等反应制得沙库必曲^[1](Scheme 1)。**1**的生产成本和专利技术的制约使其价格昂贵, 因此开发简单快捷的沙库必曲中间体制备的新技术具有重要意义。

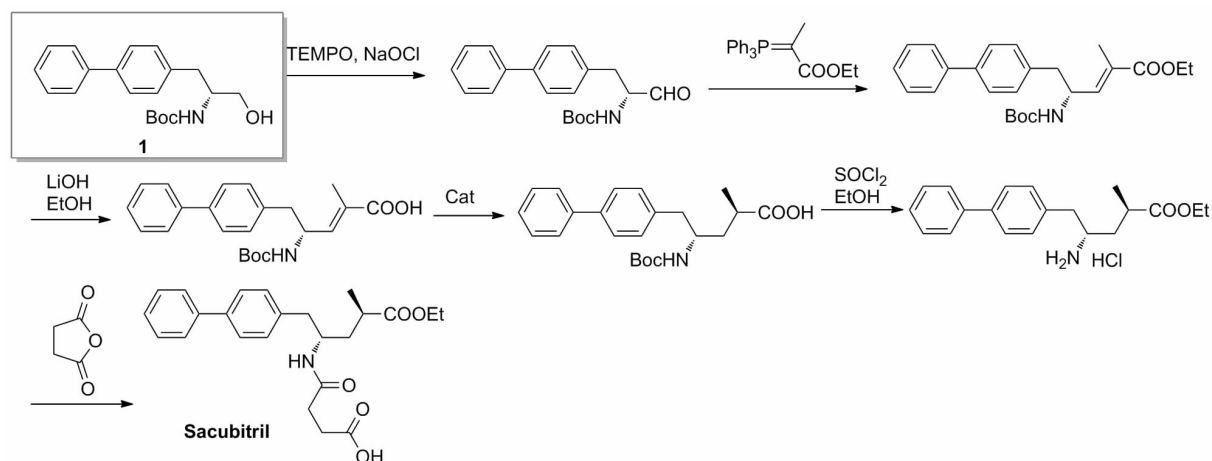
目前已经报道的 **1** 及其前体化合物的合成方法主要有: 以保护的(4-频哪醇硼基)苯基丙氨酸

收稿日期: 2018–03–26; 修订日期: 2018–04–08

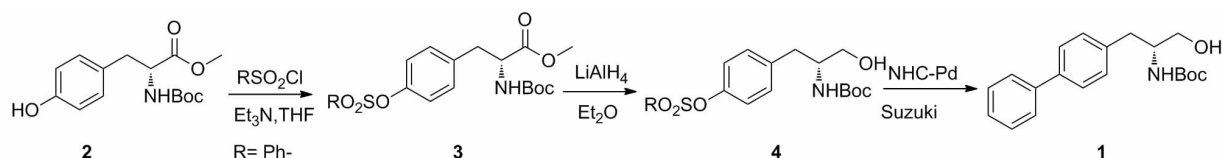
基金项目: 中科院“西部之光”人才培养计划资助项目

第一作者简介: 代祯(1992–), 女, 四川苍溪人, 硕士研究生, 主要从事有机合成的研究。E-mail: daizhen15@mails.ucas.ac.cn

通信联系人: 黄晴菲, 副研究员, E-mail: qfhuang@cioc.ac.cn; 王启卫, 研究员, E-mail: wqw@cioc.ac.cn



Scheme 1



Scheme 2

(BPA)与三氟甲磺酸苯酯通过 Suzuki - Miyaura 偶联^[2];以 α,β -不饱和氨基酸酯为起始原料与芳基硼酸以铑催化剂 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ 催化偶联^[3];以手性环氧卤丙烷为原料不对称合成^[4];通过 Stille 偶联合成^[5]。在上述方法中, Suzuki - Miyaura 偶联具有一定的优势,但是目前使用的底物为三氟甲磺酸芳酯,其在制备过程需要使用三氟甲磺酸酐,该试剂价格高,腐蚀性强,不易控制。

目前, *N*-杂环卡宾(NHC)钯催化剂在 Suzuki 偶联反应中应用相当广泛,通常是以亲电性的芳基卤代物为底物^[6-7],以磺酸芳酯为底物的 Suzuki 偶联反应报道较少。2012 年,邵黎雄等^[8]首次报道了 *N*-杂环卡宾钯催化剂($[\text{NHC-Pd}(\text{II})-\text{Im}]$)应用于以磺酸芳酯为底物的 Suzuki 偶联反应;2015 年,陆鸿飞等^[9]报道了使 *N*-杂环卡宾-钯-吡啶配合物催化甲苯磺酸酯与芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。目前, NHC-钯配合物催化以叔丁氧羰基(Boc)保护的 D-苯丙氨酸苯磺酸酯为原料制备 **1** 的方法少有报道。

以 Boc-D-酪氨酸甲酯(**2**)为原料,与苯磺酰氯经磺酰化反应制得苯磺酸酯(**3**),还原后得到 (*R*)-4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-羟基丙烷)苯基磺酸酯(**4**),在 *N*-杂环卡宾-钯催化下经过 Suzuki - Miyaura 偶联反应^[11-15]得到 **1**。系统考察了催化剂、浓度、硼酸、碱等对偶联反应的影响,并

将投料量扩大到 10 g,以总收率 57% 以上,产品光学纯度大于 99% 得到目标化合物 (Scheme 2)。该方法合成路线短、成本低、操作安全简便,以简单快捷的方式成功制备了沙库必曲关键中间体 **1**。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Büchi B-545 型熔点仪;Perkin-Elmer-341 型自动旋光仪;Bruker AVANCE 300 MHz 型核磁共振仪 (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标);Finnigan LCQ^{DECA} 型质谱仪。

所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) **4** 的合成

称量 Boc-D-酪氨酸甲酯 **2** 20.0 g (67.8 mmol) 溶解于 60 mL 无水四氢呋喃中,冰浴条件下,加入三乙胺 21.6 mL (155.2 mmol),随后向反应瓶中缓慢滴加苯磺酰氯 12.7 g (71.9 mmol),滴加完毕,室温反应 5 h 后蒸干溶剂,向其加入 80 mL 乙酸乙酯,依次用饱和碳酸钠水溶液,饱和氯化铵水溶液,饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂得黄色油状液体 **3** 30.7 g,收率 99.4%;¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.77

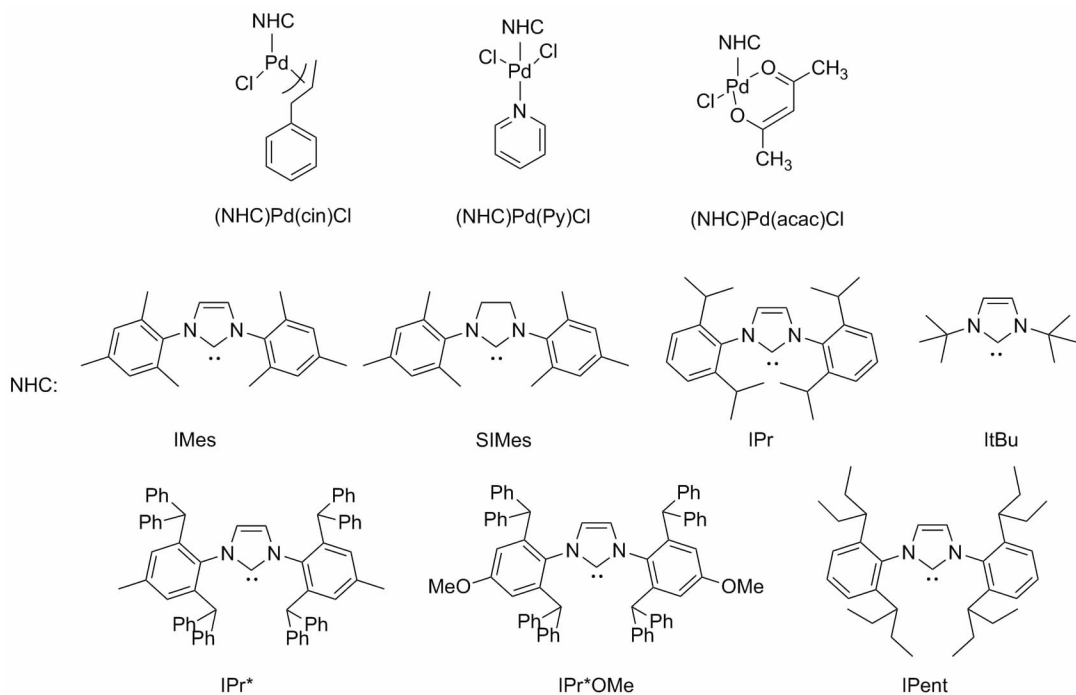


Chart 1

(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.02(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.86(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.01(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.50(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.20 ~ 2.85(m, 2H), 1.37(s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.84(s), 154.87(s), 148.44(s), 135.34(s), 135.21(s), 134.10(s), 130.35(s), 129.00(s), 128.33(s), 122.22(s), 79.90(s), 54.22(s), 52.10(s), 37.62(s), 28.13(s).

称量 **3** 10.0 g (23.0 mmol) 溶解于 50 mL 乙醚中, 冰浴下缓慢加入四氢锂铝 3.5 g (92.2 mmol), 加入完毕后, 移去冰浴, 室温反应 1 h。缓慢滴加乙醇淬灭后, 过滤。将滤液旋干后, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和氯化铵水溶液, 水, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1, V/V) 纯化得黄色油状液体 **4** 8.5 g, 收率 90.1%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81(dd, $J=8.3$ Hz, 1.1 Hz, 2H), 7.69 ~ 7.62(m, 1H), 7.50(dd, $J=10.7$ Hz, 4.8 Hz, 2H), 7.12(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.93 ~ 6.85(m, 2H), 4.82(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.78(s, 1H), 3.60(dd, $J=10.9$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.48(dd, $J=11.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.79(d, $J=7.0$ Hz,

2H), 2.56(s, 1H), 1.39(d, $J=4.4$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 155.91(s), 147.97(s), 137.28(s), 135.23(s), 134.14(s), 130.36(s), 129.03(s), 128.29(s), 122.10(s), 79.58(s), 63.52(s), 53.45(s), 36.62(s), 28.20(s).

(2) **1** 的合成

依次称取化合物 **4** 50 mg (0.123 mmol), 苯硼酸 60 mg (0.491 mmol), 碳酸钾 68 mg (0.491 mmol) 和 $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{Py})\text{Cl}_2]$ (5 mol%), 将其溶解于 1 mL 吗啉中, 氩气环境下, 120 °C 反应 24 h (TLC 检测)。粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 20/1, V/V) 纯化得白色固体 **1** 25 mg, 收率 63.0%, $ee > 99\%$, m. p. 112.8 ~ 114.8 °C (114 ~ 116 °C^[10]), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.9$ ($c=0.01$ g/L, H_2O); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.55(dd, $J=11.9$ Hz, 7.8 Hz, 4H), 7.43(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.34(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.31 ~ 7.25(m, 2H), 4.80(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.90(s, 1H), 3.68(s, 1H), 3.60(s, 1H), 2.89(d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.42(s, 9H); HR-MS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ $\{[\text{M} + \text{Na}]^+\}$ 350.1732, found 350.1746。

表 1 催化剂种类及溶剂对 Suzuki – Miyaura 反应的影响

Table 1 Effect of catalysts and solvent on the Suzuki – Miyaura reaction

Entry	催化剂	溶剂	转化率/%
1	(IMes)Pd(Py)Cl	morpholine	63.0
2	(SIMes)Pd(Py)Cl	morpholine	61.0
3	(IPr*)Pd(Py)Cl	morpholine	36.3
4	(IPr*OMe)Pd(Py)Cl	morpholine	25.1
5	(tBu)Pd(Py)Cl	morpholine	36.2
6	(IPr)Pd(Py)Cl	morpholine	54.4
7	(IPr*)Pd(cin)Cl	morpholine	4.1
8	(IPent)Pd(Py)Cl	morpholine	20.2
9	Pd(PPh ₃) ₄	dioxane	2.5
10	(IPr*)Pd(cin)Cl	dioxane	49.0
11	(IMes)Pd(cin)Cl	dioxane	4.4
12	(SIMes)Pd(cin)Cl	dioxane	47.9
13	(IMes)Pd(allyl)Cl	dioxane	12.7
14	(IPr*)Pd(acac)Cl	dioxane	0
15	(IPr)Pd(acac)Cl	dioxane	52.2

表 2 反应液浓度和反应时间对 Suzuki – Miyaura 反应的影响

Table 2 Effect of solution concentration and reaction time on the Suzuki – Miyaura reaction

Entry	浓度/mg · mL ⁻¹	反应时间/h	转化率/%
1	50	24	63.0
2	100	24	34.0
3	200	24	31.1
4	100	12	25.0
5	50	12	31.4
6	50	18	52.2
7	50	36	61.8

2 结果与讨论

2.1 催化剂种类及溶剂

筛选了一系列 NHC-Pd 催化剂和相应溶剂对反应的影响,对反应的影响见表一,溶剂采用吗啉或 1,4-二氧六环。采用 5 mol% 的催化剂,苯硼酸(4 eq.),碳酸钾(4 eq.),回流 24 h 的条件进行考察。从结果来看,溶剂和催化剂种类对反应的影响显著。当溶剂选用吗啉时,*N*-杂环卡宾选用

IMes 和 SIMes 效果优于位阻更大的 IPr 和 IPr* (Entry 1 ~ 8),转化率可达 63%;选用 1,4-二氧六环做溶剂时,*N*-杂环卡宾(NHC)选用位阻较大的 IPr* 比 IMes 更利于反应进行(Entry 10 ~ 13),转化率接近 50%。因此选用(IMes)Pd(Py)Cl/吗啉体系。

2.2 催化剂用量

采用(IMes)Pd(Py)Cl 作催化剂,吗啉作溶剂,苯硼酸(4 eq.),碳酸钾(4 eq.),回流 24 h 考察催化剂用量对转化率的影响。催化剂用量在 2.5 mol%、5.0 mol% 和 10.0 mol%,反应转化率分别为 40.1%、63.1% 和 59.9%。因此,5 mol% 的催化剂用量作为优选条件,用于沙库必曲关键中间体 1 的合成。

2.3 苯硼酸及碱用量

采用 5 mol% 的(IMes)Pd(Py)Cl 作催化剂,吗啉作溶剂,回流 24 h,考察苯硼酸和碳酸钾的用量对反应的影响。考察了苯硼酸和碳酸钾的用量为(苯硼酸/碳酸钾)2 eq./2 eq.、4 eq./4 eq. 和 6 eq./6 eq. 时,对应的反应转化率分别为 48.6%、63.0% 和 52.6%。结果表明苯硼酸和碱量过大,反而不利于反应的进行,转化率有所下降。确定采用苯硼酸(4 eq.)和碳酸钾(4 eq.)条件用于其他条件的探索和沙库必曲关键中间体 1 的合成。

2.4 反应液浓度与反应时间对转化率的影响

采用 5 mol% 的(IMes)Pd(Py)Cl 作催化剂,吗啉作溶剂,苯硼酸(4 eq.),碳酸钾(4 eq.),回流,考察反应液的浓度和反应时间对反应的影响(表 2)。结果发现,浓度越大,转化率呈下降趋势;而随着反应时间增加收率逐步提高,24 h 后基本不变,因此,确定最佳浓度为 50 mg/mL,反应时间为 24 h。

2.5 底物活性对产率的影响

选取了 3 种不同的简单磺酸芳香酯作为底物,在最优条件下进行反应。发现磺酸芳香酯底物的共轭酸酸性越强,反应活性越高,这与文献^[16]报道一致,即 p*K*_a 越小,其离去性能越好,越容易发生氧化加成或还原消除步骤。当底物的 R 取代基为苯基、甲基和对甲苯基时,反应转化率分别为 63.0%、0 和 35.0%。因此,以苯磺酸芳酯为底物的 Suzuki 偶联反应具有最好的效果。

3 结论

以易得的叔丁氧羰基保护的 D-酪氨酸酯为底物,其酚羟基与苯磺酰氯制得苯磺酸芳香酯,经 LiAlH_4 还原为苯丙氨酸醇衍生物,再在 5 mol% 的 *N*-杂环卡宾钯催化剂 (IMes)Pd(Py)Cl 作用下,与苯硼酸发生 Suzuki 偶联反应合成了沙库必曲的关键中间体 **1**,总收率大于 57%, *ee* 值 99% 以上。

参考文献

- [1] HOOK D, WIETFELD B, LOTZ M. Process for preparing biaryl substituted 4-amino-butyric acid or derivatives thereof and their use in the production of nep inhibitors; WO 2008031567[P]. 2008.
- [2] FIROOZANIA F, GUDE C, CHAN K, *et al.* Synthesis of 4-substituted phenylalanines by cross-coupling reactions; Extension of the methodology aryl chlorides[J]. Tetrahedron Lett, 1998, **39**(23): 3985 – 3988.
- [3] DARSE S, LEFEVRE N, FOLLEAAS B, *et al.* Process for preparing chiral amino acids; US 20140012005A1[P]. 2014.
- [4] 朱国良, 石德送, 位军辉, 等. *N*-酰基联苯丙氨酸的制备方法; CN 101684077A[P]. 2010.
(ZHU G L, SHI D S, WEI J H, *et al.* Preparation of *N*-acyl biphenylalanine; CN 101684077A[P]. 2010.)
- [5] STEPHEN E D, WILLIAM K D. Substituted ureas as cell adhesion inhibitors; US 006353099B1[P]. 2002.
- [6] ZIM D, LANDO V R, DUPONL J, *et al.* $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$: A simple and efficient catalyst precursor for the Suzuki cross-coupling of aryl tosylates and arylboronic acids[J]. Org Lett, 2001, **3**(19): 3049 – 3051.
- [7] ROY A, HARTWIG J. Oxidative addition of aryl tosylates to palladium(0) and coupling of unactivated aryl tosylates at room temperature[J]. J Am Chem Soc, 2003, **125**(29): 8704 – 8705.
- [8] WANG Z Y, CHEN G Q, SHAO L X. *N*-heterocyclic

carbene-palladium (II)-1-methylimidazole complex-catalyzed Suzuki – miyaura coupling of aryl sulfonates with arylboronic acids[J]. J Org Chem, 2012, **77**(15): 6608 – 6614.

- [9] 唐演, 杨飞飞, 聂士鹏, 等. 一种卡宾配合物的合成及其在 Suzuki 反应中的应用[J]. 有机化学, 2015, **35**, 705 – 711.
(TANG Y, YANG F F, NIE S P, *et al.* Synthesis of a carbene complex and its application in suzuki reaction[J]. Chin J Org Chem, 2015, **35**: 705 – 711.)
- [10] ZHU G L, YE W F, ZHENG H, *et al.* New process; US 2015210632[P]. 2015.
- [11] LIMMERT M E, ROY A H, HARTWIG J F. Kumada coupling of aryl and vinyl tosylates under mild conditions[J]. J Org Chem, 2005, **70**(23): 9364 – 9370.
- [12] WILSON D A, WILSON C J, MOLDOVEANU C. *et al.* Neopentylglycolborylation of aryl mesylates and tosylates catalyzed by Ni-based mixed-ligand systems activated with Zn[J]. J Am Chem Soc, 2010, **132**(6): 1800 – 1801.
- [13] GAO C Y, YANG L M. Nickel-catalyzed amination of aryl tosylates[J]. J Org Chem, 2008, **73**(4): 1624 – 1627.
- [14] ACKERMANN L, ALTHAMMER A. Air-stable PinP(O)H as preligand for palladium-catalyzed Kumada couplings of unactivated tosylates[J]. Org Lett, 2006, **8**(16): 3457–3460.
- [15] SHIEH W C, CARLSON J A. A simple asymmetric synthesis of 4-arylphenylalanines *via* palladium-catalyzed cross coupling reaction of arylboronic acids with tyrosine triflate[J]. J Org Chem, 1992, **57**(1): 379–381.
- [16] SERJEANT E P, DEMPSEY B. Ionization Constants of Organic Acids in Solution [M]. London: Oxford, 1979.