利奈唑胺主要代谢物 PNU-142300 和 PNU-142586 的合成

苟军强[1,2]，王晓锋[2]，李　倩[2]，李　萌[2]，尹东锋[2*]

（1. 石河子大学药学院，新疆石河子 832003；2. 新疆军区总医院药剂科，新疆乌鲁木齐 830000）

摘要：合成利奈唑胺主要代谢物 PNU-142300（**2**）和 PNU-142586（**3**）。以 3,4- 二氟硝基苯（**5**）为起始原料，经亲核取代、羟基保护、硝基还原、缩合和环化反应得共同中间体（*S*）-2-[[3-[4-[苄基 -[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基] 乙基] 氨基]-3- 氟苯基]-2- 氧代噁唑烷 -5- 基] 甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮（**15**）。**15** 依次经叔丁基二甲基硅基（TBS）脱除、Williamson 醚合成、氨解、酰化、脱苄基和脱叔丁基反应，得代谢物（*S*）-2-[2-[[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基] 氨基] 乙氧基] 乙酸（即 PNU-142300），总收率 78%，纯度 98.62%。**15** 依次经氨解、酰化、脱苄基、氮烷基化、苄基和 TBS 脱除反应，得（*S*）-*N*-[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基]-*N*-（2- 羟乙基）甘氨酸（即 PNU-142586）四丁基铵盐，总收率 65%，纯度 92.35%。**2** 和 **3** 经 MS、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 确证结构。

关键词：利奈唑胺；代谢物；合成

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）10-1370-11

引用：苟军强，王晓锋，李　倩，等．利奈唑胺主要代谢物 PNU-142300 和 PNU-142586 的合成［J］．中国医药工业杂志，2024, 55（10）: 1370-1380．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.009

Synthesis of the Major Linezolid Metabolites, PNU-142300 and PNU-142586

GOU Junqiang[1,2], WANG Xiaofeng[2], LI Qian[2], LI Meng[2], YIN Dongfeng[2*]

（*1. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832003; 2. Department of Pharmacy, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000*）

ABSTRACT: The main metabolites of linezolid, PNU-142300（**2**）and PNU-142586（**3**）, were synthesized. Compound 3,4-difluoronitrobenzene（**5**）was used as the starting material to synthesize the key intermediate（*S*）-2-[[3-[4-[benzyl[2-[（*tert*-butyldimethylsilyl）oxy]ethyl]amino]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-yl]methyl]isoindoline-1,3-dione（**15**）by nucleophilic substitution, hydroxyl protection, nitro-reduction reaction, condensation and cyclization. Metabolite（*S*）-2-[2-[[4-[5-（acetamidomethyl）-2-oxooxazolidin-3-yl]-2-fluorophenyl]amino]ethoxy]acetic acid（namely PNU-142300）was obtained from **15** by removal of *tert*-butyldimethylsilyl（TBS）group, Williamson etherification, amolysis, acylation, debenzylation and removal of *tert*-butyl group in sequence with total yield of 78% and the purity of 98.62%. Metabolite（*S*）-*N*-[4-[5-（acetamidomethyl）-2-oxooxazolidin-3-yl]-2-fluorophenyl]-*N*-（2-hydroxyethyl）glycinate（namely PNU-142586）tetrabutylammonium salt was obtained from **15** by amolysis, acylation, debenzylation, nitroalkylation, debenzylation and TBS removal in sequence with total yield of 65% and the purity of 92.35%. The structures of **2** and **3** were confirmed by MS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR.

Key Words: linezolid; metabolite; synthesis

利奈唑胺（linezolid，**1**）为首个全合成的噁唑烷酮类抗菌药物，化学名为（*S*）-*N*-[[3-[3- 氟 -4-（4- 吗啉基）苯基]-2- 氧代 -5- 噁唑烷基] 甲基]- 乙酰胺，最初由辉瑞公司研发，2000 年经美国 FDA 批准上市[1]。临床上主要用于治疗耐药革兰阳性菌感染，

收稿日期：2024-04-16

作者简介：苟军强（1995—），男，硕士研究生，专业方向：临床药学及药物化学。

通信作者：尹东锋（1976—），男，主任药师，从事医院药学及药物化学的研究。

E-mail：ydf1112@163.com

并对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MARS）、万古霉素耐药的屎肠球菌（vancomycin-resistant *Enterococci*，VRE）以及广泛耐药的结合分枝杆菌等，均有较强的抗菌活性[2]。

1 在体内主要代谢方式为结构中的吗啉环经氧化开环，产生 2 个无抗菌活性的羧酸代谢产物[3]，即（*S*）-2-[2-[[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基] 氨基] 乙氧基] 乙酸（PNU-142300，**2**）和（*S*）-*N*-[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基]-*N*-（2- 羟乙基）甘氨酸（PNU-142586，**3**）。在肝肾功能不全患者中，这 2 种主要代谢物的血浆浓度显著高于肝肾功能正常的患者，且蓄积程度随肝肾功能不全的严重程度而增加[4]。而且 **1** 对肾功能不全患者有更高的血液系统不良反应发生率，可能与这 2 种代谢物的高蓄积相关[5]。因此，开发上述 2 种主要代谢物的合成路线，可为研究不良反应中的潜在毒性提供支持。

目前，仅 SUGAI 等[6] 报道了 **2** 和 **3** 的合成路线，如图 1 所示。

以 3,4- 二氟硝基苯（**5**）为起始物，与 *N*- 苄基乙醇胺（**16**）经亲和取代反应得 *N*- 苄基 -*N*-[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基] 乙基]-2- 氟 -4- 硝基苯胺（**6**），**6** 在硼氢化钠作用下发生硝基还原反应，得 N^1-

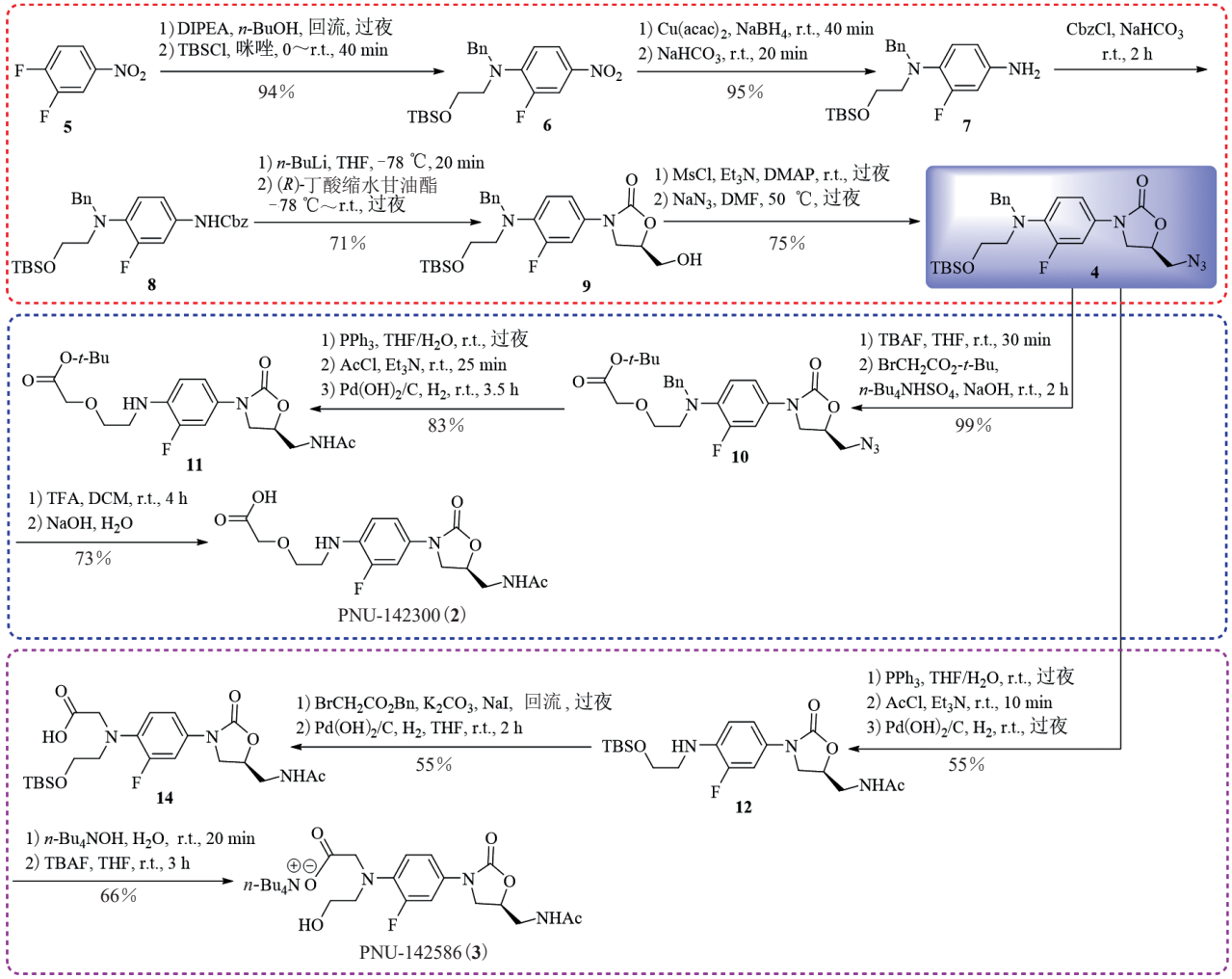


图 1　代谢物 2 和 3 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of Metabolites **2** and **3** in the Literature

苄基 -N^1-[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］-2- 氟苯 -1,4- 二胺（**7**），**7** 经亲核取代反应得苄基 -[4-[苄基 [2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］-氨基］-3- 氟苯基］氨基甲酸酯（**8**），**8** 在正丁基锂作用下与（*R*）- 丁酸缩水甘油酯经环合反应，得（*R*）-3-[4-[苄基 [2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］-氨基］-3- 氟苯基］-5-（羟甲基）噁唑烷 -2- 酮（**9**），**9** 经甲基磺酰氯（MsCl）去质子化后，与叠氮化钠发生亲核取代反应，得关键中间体（*R*）-5-（叠氮甲基）-3-[4-[苄基 [2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］氨基］-3- 氟苯基］噁唑烷 -2- 酮（**4**），收率 75 %（以 **9** 计）。**4** 经叔丁基二甲基硅基（TBS）脱除和 Williamson 成醚反应得（*R*）-2-[2-[苄基 [4-[5-（苄基叠氮）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基］-2- 氟苯基］氨基］乙氧基］乙酸叔丁酯（**10**），**10** 经三苯基膦还原、乙酰化和氢氧化钯 / 炭脱苄基反应，得（*S*）-2-[2-[[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基］-2- 氟苯基］氨基］乙氧基］乙酸叔丁酯（**11**），**11** 在三氟乙酸作用下脱去叔丁基，得目标产物 **2**，收率 73%（以 **11** 计）。该路线使用叠氮化钠等易爆物，安全性较差。

在合成目标产物 **3** 时，以 **5** 为起始物合成 **4** 的路线与上述一致。此后，**4** 经三苯基膦还原、乙酰化和氢氧化钯 / 炭脱苄基反应，得（*S*）-*N*-[[3-[4-[[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］氨基］-3- 氟苯基］-2- 氧代噁唑烷 -5- 基］甲基］乙酰胺（**12**），**12** 经氮烷基化和氢氧化钯 / 炭脱苄基反应，得（*S*）-*N*-[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基］-2- 氟苯基］-*N*-[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］-甘氨酸（**14**），**14** 先与四丁基氢氧化铵成盐增加稳定性之后，经四丁基氟化铵（*tetra-n*-butylammonium fluoride，TBAF）脱 TBS 保护基得（*S*）-*N*-[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基］-2- 氟苯基］-*N*-（2- 羟乙基）甘氨酸四丁基铵盐（**3** 的四丁基铵盐），收率 66%。

本研究在上述路线基础上，参考 TIAN 等 [7] 在利伐沙班中构建噁唑烷酮环的策略，设计并合成关键中间体（*S*）-2-[[3-[4-[苄基 -[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］氨基］-3- 氟苯基］-2- 氧代噁唑烷 -5- 基］甲基］异吲哚啉 -1,3- 二酮（**15**），对 **15** 进行选择性脱保护基，再分别与溴乙酸衍生物进行烷基化和成醚反应，得代谢物 **2** 和 **3**。其中，关键中间体 **15** 的合成路线，如图 2 所示。

以经济易得的 **5** 为起始物料，以 DMF 作溶剂，与 **16** 经亲核取代，得 2-[苄基 (2- 氟 -4- 硝基苯基）氨基］-1- 乙醇（**17**）。用叔丁基二甲基氯硅

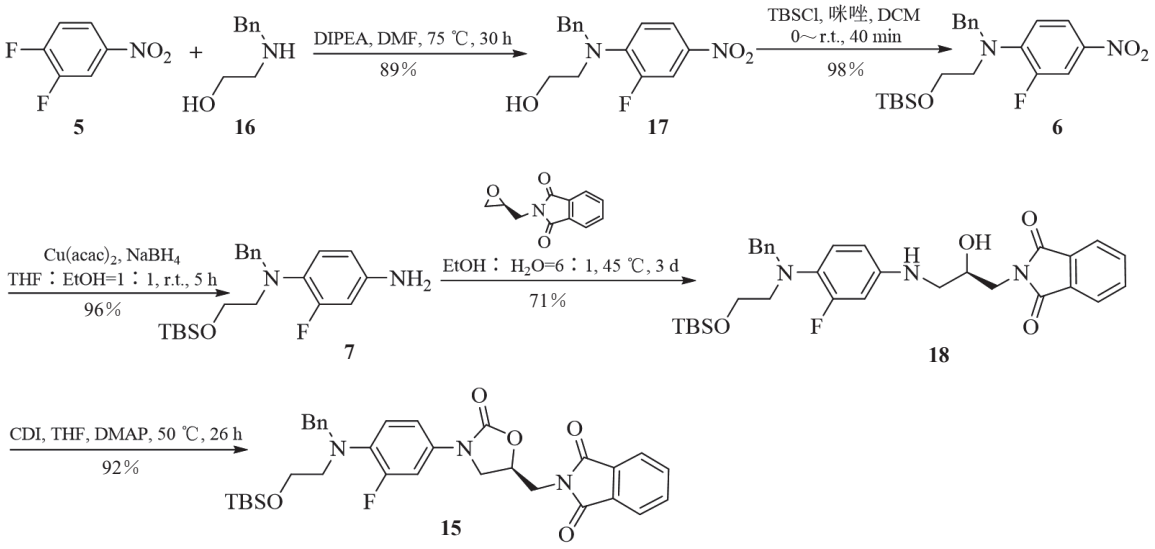


图 2　关键中间体 15 的合成

Fig.2　Synthesis of Key Intermediate **15**

烷（TBSCl）保护 **17** 的羟基，得 **6**。以乙酰丙酮铜为催化剂，二价铜离子与硼氢化钠发生反应释放出氢气还原化合物 **6** 的硝基，得 **7**。乙醇等质子性溶剂有利于该反应的进行。反应完成时溶液由黄绿色变为无色。化合物 **7** 与（*S*）-*N*- 缩水甘油基邻苯二甲酰亚胺在乙醇和水（体积比 6 ∶ 1）体系中经回流反应，得（*R*）-2-[3-[[4-[苄基 -[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基] 乙基] 氨基]-3- 氟苯基] 氨基]-2- 羟丙基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮（**18**），该反应中加入适量水可抑制副产物生成。最后，**18** 在 4- 二甲氨基吡啶（4-dimethylaminopyridine，DMAP）催化下与 *N*,*N*- 羰基二咪唑（1,1'-carbonyldiimidazole，CDI）成噁唑烷酮环，得到关键中间体 **15**。收率 92%，纯度 98.48%。

由关键中间体 **15** 制备 **2** 的路线如图 3 所示。

用 TBAF 脱去关键中间体 **15** 的 TBS 保护基，得（*S*）-2-[[3-[4-[苄基（2- 羟乙基）氨基]-3- 氟苯基]-2- 氧代噁唑烷 -5- 基] 甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮（**19**）。参考文献 [8]，化合物 **19** 在冰浴条件下经氢化钠去质子化后与溴乙酸叔丁酯发生 Williamson 反应，得（*S*）-2-[2-[苄基 [4-[5-[（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）甲基]-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基]- 氨基] 乙氧基] 乙酸叔丁酯（**20**）。值得注意的是，第 1 步反应若时间过长，则副产物增多；若一步法加入溴乙酸叔丁酯，则反应难以进行。化合物 **20** 在碳酸氢钠的弱碱性条件下，与甲氨盐酸盐经氨解反应脱除邻苯二甲酰基 [9]，得（*S*）-2-[2-[[4-[5-（氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基]（苄基）氨基] 乙氧基] 乙酸叔丁酯（**21**）。**21** 在三乙胺碱性条件下，与乙酰氯经酰化反应，得（*S*）-2-[2-[[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟苯基]-（苄基）氨基] 乙氧基] 乙酸叔丁酯（**22**）。**22** 在氢氧化钯 / 炭、氢气作用下脱去苄基，得 **11**，后与三氟乙酸经酸解反应脱去叔丁基，得目标产物 **2**，收率 78%，纯度 98.62%。

由关键中间体 **15** 制备 **3** 的路线，如图 4 所示。

关键中间体 **15** 在碳酸氢钠弱碱性条件下，与甲氨盐酸盐经氨解反应脱除邻苯二甲酰保护基，得（*S*）-5-（氨基甲基）-3-[4-[苄基 [2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基] 乙基] 氨基]-3- 氟苯基] 噁唑烷 -2- 酮（**23**），再与乙酰氯 / 三乙胺经乙酰化反应，得（*S*）-*N*-[[3-[4-[苄基 -[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）-氧基] 乙基] 氨基]-3- 氟苯基]-2- 氧代噁唑烷 -5- 基] 甲基]- 乙酰胺（**24**）。**24** 在氢氧化钯 / 炭、氢气的作用下脱去苄基，得 **12**。**12** 在无水碳酸钾碱性条件下，与溴乙酸苄酯在乙腈中回流反应，得（*S*）-*N*-[4-[5-（乙酰氨基甲基）-2- 氧代噁唑烷 -3- 基]-2- 氟

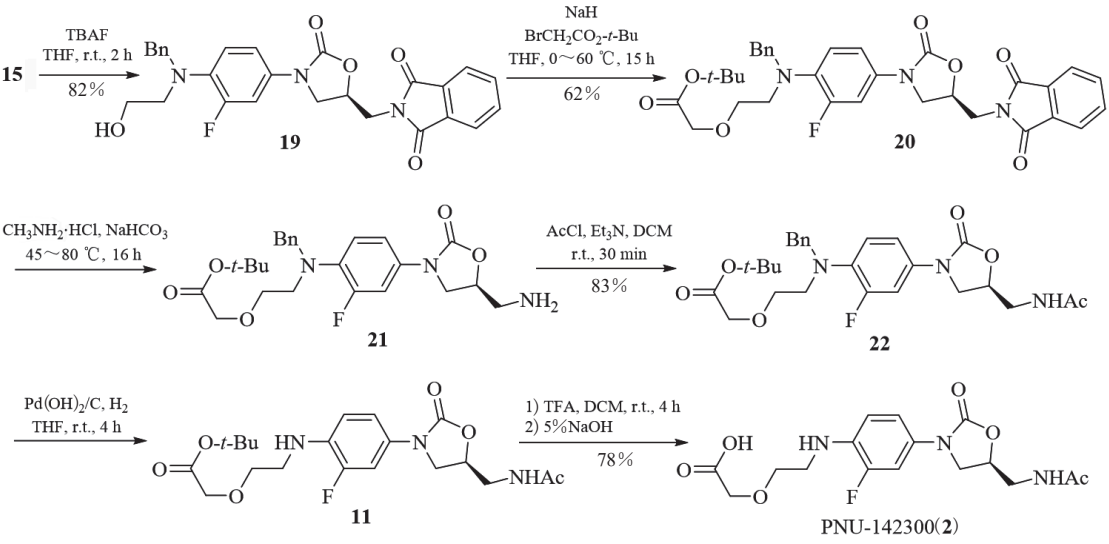


图 3　2 的优化合成路线

Fig.3　Improved Synthetic Route of **2**

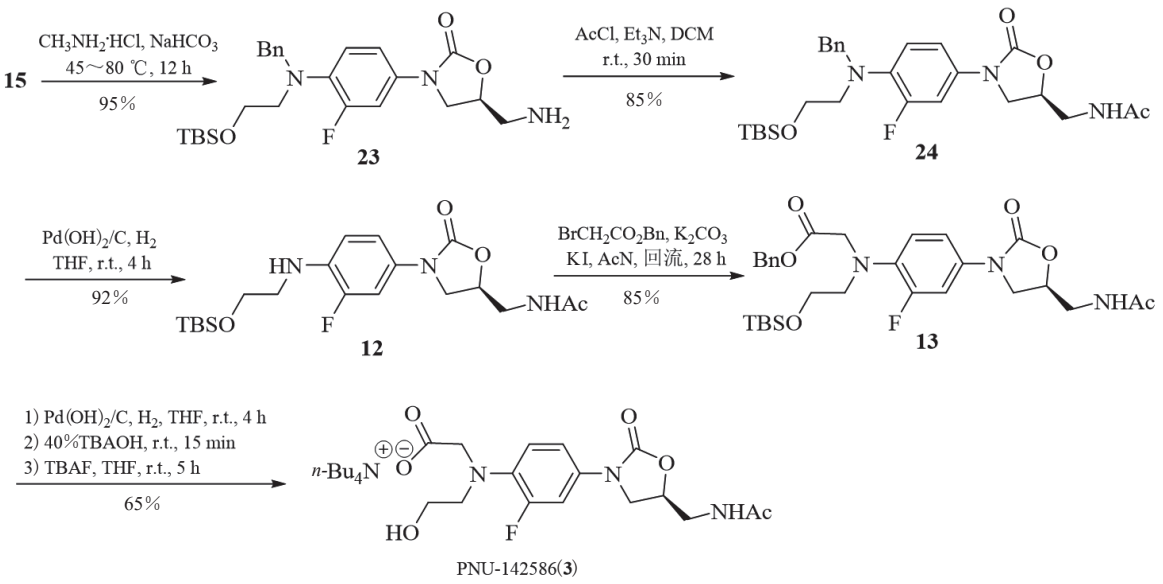


图 4　3 的优化合成路线

Fig.4　Improved Synthetic Route of **3**

苯基]-*N*-[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基] 乙基]- 甘氨酸苄酯（**13**），后在氢氧化钯 / 炭、氢气作用下，脱除苄基，得 **14**。化合物 **14** 不稳定，经四丁基氢氧化铵水溶液成盐以提高稳定性，最后经 TBAF 脱除 TBS 保护基，得 **3** 的四丁基铵盐，收率 65%，纯度 92.35%。

优化后的路线避免了叠氮化钠等高危试剂，减少了反应步骤，并提高了收率。目标产物 **2** 和 **3** 均经 MS、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 结构确证 [6]。

实验部分

2-[苄基（2- 氟 -4- 硝基苯基）氨基]-1- 乙醇（17）

将 **5**（1.06 mL，10 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，98%）和 DMF（5 mL）加至 25 mL 反应瓶中，溶清，加入 *N*,*N*- 二异丙基乙胺（2 mL）和 **16**（1.82 mL，12.00 mmol），于 75 ℃搅拌反应 30 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）] 监测反应。将反应液倒入水（20 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，乙酸乙酯相用饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得棕黄色油状粗品，经硅胶柱色谱 [洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—15 min，B 9.1 %；16—30 min，B 20 %）] 分离、纯化，得黄色油状物 **17**（5.15 g，89%）。纯度 97.07%［HPLC 归一化法：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 60 ∶ 40），等度洗脱；检测波长 254 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL。保留时间为 4.27 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.93（dd, *J*=14.4、2.4 Hz, 1H）, 7.88（dd, *J*=9.6、3.0 Hz, 1H）, 7.21 ～ 7.38（m, 5H）, 6.99（t, *J*=9.6 Hz, 1H）, 4.85（s, 1H）, 4.77（s, 2H）, 3.66（t, *J*=6.0 Hz, 2H）, 3.59（t, *J*=7.8 Hz, 2H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 149.85, 148.23, 143.31, 137.08, 128.04, 126.48, 126.07, 120.82, 115.79, 112.34, 58.65, 55.09, 54.29；ESI-MS（*m*/*z*）: 313.096 6［M+Na］$^{+}$。

***N*- 苄基 -*N*-[2-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基]- 乙基]-2- 氟 -4- 硝基苯胺（6）**

将化合物 **17**（3.37 g，11.60 mmol）和无水二氯甲烷（10 mL）加至 25 mL 反应瓶中，溶清，加入咪唑（1.18 g，17.40 mmol），冰浴条件下分批加叔丁基二甲基氯硅烷（2.09 g，13.90 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，97%）后，搅拌反应 10 min，转移至室温下搅拌反应 30 min，TLC[展

开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 8 ∶ 1）］监测反应。将反应液倒入水（10 mL）中，用二氯甲烷（20 mL×2）萃取，饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得黄色油状物 **6**（4.59 g，98%）。纯度 97.4%（HPLC 归一化法条件同化合物 **17**；保留时间为 7.30 min）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.97（dd, *J*=15.0、3.0 Hz, 1H）, 7.90（dd, *J*=9.3、2.4 Hz, 1H）, 7.25 ～ 7.40（m, 5H）, 7.05（t, *J*=9.6 Hz, 1H）, 4.79（s, 2H）, 3.86（t, *J*=5.4 Hz, 2H）, 3.69（t, *J*=5.4 Hz, 2H）, 0.83（s, 9H）, 0.01（s, 5H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 148.51, 143.40, 136.94, 136.35, 128.02, 126.55, 126.19, 120.67, 116.19, 112.26, 60.57, 54.89, 53.96, 25.10, 17.21；ESI-MS（*m*/*z*）: 427.183 1［M+Na］$^+$。

***N*^{1}- 苄基 -*N*^{1}-［2-［（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］-2- 氟苯 -1,4- 二胺（7）**

将化合物 **6**（2.02 g，5.00 mmol）、THF（5 mL）和乙醇（5 mL）加至 25 mL 反应瓶中，溶清，加入乙酰丙酮铜［Cu（acac）$_2$］（1.57 g，6.00 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，97%），后分批加硼氢化钠（0.23 g，6.00 mmol），室温搅拌反应 5 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）］监测反应。反应完成时，反应液由黄绿色变为无色，减压蒸除溶剂后，加入水（20 mL），再加 5%碳酸氢钠溶液（5 mL），搅拌 5 min，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱［洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—10 min，B 10%；11—20 min，B 20%）］分离、纯化，得棕黄色油状物 **7**（1.80 g，96%）。纯度 98.78%（HPLC 归一化法条件同化合物 **17**；保留时间 4.56 min）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.29 ～ 7.37（m, 5H）, 6.85（t, *J*=9.0 Hz, 1H）, 6.36（dd, *J*=14.4、2.4 Hz, 1H）, 6.28（dd, *J*=8.4、2.4 Hz, 1H）, 5.04（s, 2H）, 4.21（s, 2H）, 3.63（t, *J*=6.3 Hz, 2H）, 3.08（t, *J*=6.6 Hz, 2H）, 0.88（s, 9H）, 0.01（s, 5H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 145.27, 145.20, 138.81, 127.58, 127.44, 126.14, 124.31, 108.93, 101.17, 101.02, 60.37, 57.55, 54.60, 25.23, 17.33；ESI-MS（*m*/*z*）: 375.227 2［M+H］$^+$。

（*R*）-2-［3-［［4-［苄基 -［2-［（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］氨基］-3- 氟苯基］氨基］-2- 羟丙基］异吲哚啉 -1,3- 二酮（18）

将 **7**（1.20 g，3.20 mmol）、乙醇（6 mL）和水（1 mL）加至 25 mL 反应瓶中，溶清，加入（*S*）-*N*-缩水甘油基邻苯二甲酰亚胺（1.30 g，6.40 mmol，上海源叶生物科技有限公司，98%），于 45 ℃搅拌反应 3 d，TLC（条件同化合物 **7**）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用乙酸乙酯（3 mL）溶解后加硅胶（3 g）吸附旋干，经硅胶柱色谱［洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—15 min，B 11.1%；16—40 min，B 20%）］分离、纯化，得黄色晶状固体 **18**（1.31 g，71%）。mp 85 ～ 86 ℃。纯度 95.76%（HPLC 归一化法条件同化合物 **17**；保留时间为 5.17 min）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.91 ～ 7.96（m, 2H）, 7.87 ～ 7.91（m, 2H）, 7.19 ～ 7.39（m, 5H）, 6.91（t, *J*=9.0 Hz, 1H）, 6.45（dd, *J*=14.4、2.4 Hz, 1H）, 6.34（dd, *J*=8.4、2.4 Hz, 1H）, 5.55（t, *J*=6.1 Hz, 1H）, 5.19（d, *J*=4.8 Hz, 1H）, 4.23（s, 2H）, 4.02（td, *J*=11.4、4.2 Hz, 1H）, 3.70（dd, *J*=13.8、8.4 Hz, 1H）, 3.65（dd, *J*=13.8、4.2 Hz, 1H）, 3.64（t, *J*=6.6 Hz, 2H）, 3.15（dt, *J*=12.2、5.6 Hz, 1H）, 3.09（t, *J*=6.6 Hz, 2H）, 3.00（dt, *J*=12.9、6.0 Hz, 1H）, 0.87（s, 9H）, 0.01（s, 5H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 179.22, 167.52, 145.55, 138.80, 133.70, 131.28, 127.56, 127.47, 126.16, 126.03, 107.32, 99.46, 65.87, 60.39, 57.42, 54.59, 47.14, 41.84, 25.23, 17.32；ESI-MS（*m*/*z*）: 578.285 2［M+H］$^+$。

（*S*）-2-［［3-［4-［苄基 -［2-［（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］乙基］氨基］-3- 氟苯基］-2- 氧代噁唑烷 -5- 基］甲基］异吲哚啉 -1,3- 二酮（15）

将 **18**（1.26 g，2.17 mmol）和四氢呋喃（4 mL）加至 25 mL 反应瓶中，加入 DMAP（0.21 g，1.74 mmol），最后加入 CDI（0.53 g，3.26 mmol），于 50 ℃搅拌反应 26 h，TLC（条件同化合物 **17**）监测反应。将反应液倒入冰水（20 mL）中搅拌 5 min，用乙酸乙

酯（20 mL×3）萃取，饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱［洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—30 min，B 16.7%；31—50 min，A 33.3%）］分离、纯化，得淡黄色固体 **15**（1.21 g，92%）。mp 124 ～ 125 ℃。纯度 98.48%（HPLC 归一化法条件同化合物 **17**；保留时间为 4.73 min）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.94 ～ 7.99（m, 2H）, 7.87 ～ 7.94（m, 2H）, 7.43（d, *J*=13.8 Hz, 1H）, 7.22 ～ 7.36（m, 5H）, 7.03 ～ 7.11（m, 2H）, 4.96（dt, *J*=13.2、6.6 Hz, 1H）, 4.45（s, 2H）, 4.18（t, *J*=9.0 Hz, 1H）, 4.03（dd, *J*=14.4、7.2 Hz, 1H）, 3.93（dd, *J*=15.0、4.8 Hz, 1H）, 3.89（dd, *J*=9.6、6.0 Hz, 1H）, 3.73（t, *J*=6.0 Hz, 2H）, 3.32（t, *J*=6.0 Hz, 2H）, 0.86（s, 9H）, 0.01（s, 5H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 167.24, 153.17, 138.15, 134.05, 133.26, 131.50, 130.97, 127.66, 127.16, 126.30, 122.69, 120.64, 113.44, 106.50, 69.45, 60.33, 55.60, 53.85, 47.28, 39.93, 25.20, 17.29；ESI-MS（*m*/*z*）: 626.246 1［M+Na］$^+$。

（*S*）-2-［［3-［4-［苄基（2- 羟乙基）氨基］-3- 氟苯基］-2- 氧代噁唑烷 -5- 基］甲基］异吲哚啉 -1,3- 二酮（19）

将中间体 **15**（1.20 g，2.00 mmol）溶解于 THF（6 mL）中，向其中加入 TBAF（0.66 mL，2.40 mmol），在室温下搅拌反应 2 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］监测反应。将反应液倒入冰水（20 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—20 min，B 50%；21—30 min，B 66.7%）］分离、纯化，得淡黄色油状物 **19**（0.80 g，82%）。纯度 96.81%［HPLC 归一化法：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为含 0.10 mol/L 枸橼酸和 0.20 mol/L 磷酸氢二钠的缓冲溶液（pH 3.0），等度洗脱（体积比 30 ∶ 70）；检测波长 254 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL。保留时间为 4.27 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.89 ～ 7.93（m, 2H）, 7.84 ～ 7.89（m, 2H）, 7.38（dd, *J*=15.6、3.0 Hz, 1H）, 7.16 ～ 7.32（m, 5H）, 7.01（m, 2H）, 4.90（td, *J*=13.2、6.0 Hz, 1H）, 4.59（t, *J*=4.8 Hz, 1H）, 4.38（s, 2H）, 4.13（t, *J*=9.0 Hz, 1H）, 3.97（dd, *J*=15.0、7.2 Hz, 1H）, 3.88（dd, *J*=15.0、4.8 Hz, 1H）, 3.84（dd, *J*=9.6、6.0 Hz, 1H）, 3.50（q, *J*=6.0 Hz, 2H）, 3.20（t, *J*=6.0 Hz, 2H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 213.54, 179.22, 167.23, 153.20, 138.23, 134.06, 130.97, 127.64, 127.18, 126.25, 122.69, 120.78, 113.59, 106.42, 69.46, 58.36, 55.65, 54.13, 47.35, 39.96；ESI-MS（*m*/*z*）: 490.177 5［M+H］$^+$。

（*S*）-2-［2-［苄基［4-［5-［（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）甲基］-2- 氧代噁唑烷 -3- 基］-2- 氟苯基］氨基］乙氧基］乙酸叔丁酯（20）

将 60% 氢化钠的矿物油（0.08 g，1.89 mmol）和 THF（3 mL）加至 10 mL 双口瓶中，氮气保护，冰水浴条件下加入经 THF（3 mL）溶解的 **19**（0.46 g，0.94 mmol），搅拌反应 1 h 后，加入溴乙酸叔丁酯（483 μL，1.89 mmol），于 60 ℃搅拌反应 15 h，TLC（条件同化合物 **19**）监测反应。将反应液倒入冰水（20 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，饱和氯化钠（10 mL）洗涤，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱［洗脱剂：A 为石油醚，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—30 min，B 20%；31—50 min，B 50%）］分离、纯化，得黄色油状物 **20**（0.35 g，62%）。纯度 98.25%（HPLC 归一化法条件同化合物 **19**；保留时间为 4.09 min）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.86 ～ 7.92（m 2H）, 7.83 ～ 7.86（m, 2H）, 7.39（d, *J*=14.4 Hz, 1H）, 7.15 ～ 7.31（m, 5H）, 7.00 ～ 7.06（m, 2H）, 4.91（td, *J*=13.2、6.0 Hz, 1H）, 4.39（s, 2H）, 4.13（t, *J*=9.0 Hz, 1H）, 3.97（dd, *J*=14.4、7.2 Hz, 1H）, 3.92（s, 2H）, 3.88（dd, *J*=14.4、4.8 Hz, 1H）, 3.84（dd, *J*=9.6、6.6 Hz, 1H）, 3.57（t, *J*=6.0 Hz, 2H）, 3.31（t, *J*=6.0 Hz, 2H）, 1.39（s, 9H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 213.53, 179.21, 168.72, 167.21, 153.17,

138.04, 134.04, 130.99, 127.64, 127.28, 126.30, 122.67, 121.12, 113.53, 80.14, 69.46, 68.25, 67.79, 55.55, 51.25, 47.36, 39.96, 27.24；ESI-MS(*m*/*z*): 604.246 0[M+H]$^+$。

(*S*)-2-[2-[[4-[5-(氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基](苄基)氨基]乙氧基]乙酸叔丁酯(21)

将甲氨盐酸盐(0.16 g，2.36 mmol)和碳酸氢钠(0.20 g，2.36 mmol)加至10 mL双口瓶中，加入乙醇(2 mL)和THF(1 mL)，溶清，于45 ℃搅拌30 min，后加入经乙醇(2 mL)和THF(1 mL)溶解的化合物**20**(0.29 g，0.47 mmol)，升至80 ℃搅拌回流反应16 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比20 ∶ 1)]监测反应。反应液减压蒸除溶剂后，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠(10 mL)洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为二氯甲烷，B为甲醇，梯度洗脱(0—30 min，B 2.0%；31—50 min，B 4.8%)]分离、纯化，得灰白色固体**21**(0.16 g，72%)。mp 115 ～ 116 ℃。纯度97.06%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为2.01 min)。化合物**21**易被氧化，直接用于下一步反应。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.46(dd, *J*=15.0、2.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J*=4.2 Hz, 4H), 7.20(td, *J*=8.4、4.2 Hz, 1H), 7.09(dd, *J*=9.0、3.0 Hz, 1H), 7.03(t, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.57(td, *J*=10.2、4.8 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.98(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 3.79(dd, *J*=9.0、6.6 Hz, 1H), 3.57(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.31(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.78(ddd, *J*=32.4、13.8、4.8 Hz, 2H), 1.39(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.73, 153.80, 138.09, 132.78, 132.39, 128.64, 127.63, 127.30, 126.29, 121.23, 113.20, 106.23, 80.13, 68.25, 67.78, 55.60, 51.32, 46.57, 43.67, 27.24；ESI-MS(*m*/*z*): 496.223 1[M+Na]$^+$。

(*S*)-2-[2-[[4-[5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基](苄基)氨基]乙氧基]乙酸叔丁酯(22)

将**21**(0.19 g，0.40 mmol)和无水二氯甲烷(5 mL)加至10 mL反应瓶中，溶清，加入三乙胺(108 μL，0.80 mmol)和乙酰氯(56 μL，0.80 mmol)，室温搅拌反应30 min，TLC(条件同化合物**21**)监测反应。加水(2 mL)淬灭反应，溶液用5%碳酸氢钠溶液调至pH 8 ～ 9，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠(10 mL)洗涤，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为石油醚，B为乙酸乙酯，梯度洗脱(0—30 min，B 50%；31—50 min，B 100%)]分离、纯化，得无色油状物**22**(0.17 g，83%)。纯度98.83%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为2.24 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.24(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.44(dd, *J*=15.0、2.4 Hz, 1H), 7.10 ～ 7.30(m, 5H), 7.00 ～ 7.08(m, 2H), 4.67(td, *J*=12.0、6.0 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.98 ～ 4.08(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.66(dd, *J*=9.6、6.6 Hz, 1H), 3.57(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.37 ～ 3.41(m, 1H), 3.31(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.82(s, 3H), 1.39(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 179.24, 169.40, 168.73, 153.49, 138.06, 133.02, 132.16, 127.64, 127.29, 126.29, 121.18, 113.35, 106.37, 106.19, 80.14, 70.94, 68.24, 67.77, 55.57, 51.31, 46.82, 27.23, 21.89；ESI-MS(*m*/*z*): 516.250 9[M+H]$^+$。

(*S*)-2-[2-[[4-[5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基]氨基]乙氧基]乙酸叔丁酯(11)

将**22**(0.17 g，0.33 mmol)和THF(4 mL)加至10 mL反应瓶中，加入氢氧化钯/炭(0.09 g，0.66 mmol)后，置换氢气，室温搅拌反应4 h，TLC(展开剂：乙酸乙酯)监测反应。反应液经硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯淋洗，减压蒸除溶剂，剩余物用二氯甲烷(1 mL)溶解后经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为石油醚，B为乙酸乙酯，梯度洗脱(0—20 min，B 33.3 %；21—40 min，B 50 %)]分离、纯化，得无色油状物**11**(0.13 g，94%)，纯度98.48%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为2.86 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.23(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.37(dd, *J*=13.8、2.4 Hz, 1H), 7.03(dd, *J*=9.0、3.0 Hz, 1H), 6.77(t, *J*=9.0 Hz,

1H), 4.66(dd, *J*=11.4、5.4 Hz, 1H), 4.02(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.65(dd, *J*=9.6、6.6 Hz, 1H), 3.62(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.39(t, *J*=5.4 Hz, 3H), 3.25(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.83(s, 3H), 1.42(s, 9H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 179.21, 169.41, 168.99, 153.70, 132.78, 114.73, 111.43, 106.13, 105.97, 80.26, 70.84, 68.72, 67.60, 47.26, 42.16, 41.00, 27.25, 21.90; ESI-MS(*m*/*z*): 448.186 8[M+Na]$^+$。

(*S*)-2-[2-[[4-[5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基]氨基]乙氧基]乙酸(2)

将**11**(0.15 g，0.35 mmol)、无水二氯甲烷(5 mL)和三氟乙酸(505 μL，6.80 mmol)加至10 mL反应瓶中，室温搅拌反应4 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比5∶1)]监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用乙酸乙酯(20 mL)溶解后滴加5%氢氧化钠，调节pH值至中性，用水(10 mL×2)萃取，水相合并后减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为二氯甲烷，B为甲醇，梯度洗脱(0—20 min，B 9.1%；21—40 min，B 25%)]分离、纯化，得灰色固体**2**(0.10 g，78%)。mp 230 ℃。纯度98.62%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为1.53 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.31(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=13.8、2.4 Hz, 1H), 7.01(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 6.71(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.65(td, *J*=11.4、5.4 Hz, 1H), 4.02(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.66(dd, *J*=9.0、6.6 Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.60(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.38(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.18(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.83(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 173.43, 169.98, 154.22, 149.32, 133.73, 127.03, 115.19, 111.53, 106.41, 71.28, 70.38, 68.17, 47.74, 42.96, 41.48, 22.90; ESI-MS(*m*/*z*): 370.141 6[M+H]$^+$。

(*S*)-5-(氨基甲基)-3-[4-[苄基[2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基]氨基]-3-氟苯基]噁唑烷-2-酮(23)

将甲氨盐酸盐(0.68 g，10.00 mmol)和碳酸氢钠(0.84 g，10.00 mmol)加至25 mL双口瓶中，加入乙醇(2 mL)和THF(1 mL)，溶清，45 ℃搅拌30 min后，加入**15**(1.20 g，2.00 mmol)、乙醇(2 mL)和THF(1 mL)，升至80 ℃回流反应12 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比20∶1)]监测反应。反应液减压蒸除溶剂，加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠(10 mL)洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为二氯甲烷，B为甲醇，梯度洗脱(0—20 min，B 2.4%；21—40 min，B 4.8%)]分离、纯化，得无色澄明液体**23**(0.90 g，95%)。纯度96.65%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间8.50 min)。化合物**23**易被氧化，直接用于下一步反应。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.50(dd, *J*=15.0、2.5 Hz, 1H), 7.22～7.36(m, 5H), 7.13(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.06(t, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.61(td, *J*=11.4、5.4 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.03(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.83(dd, *J*=8.4、6.4 Hz, 1H), 3.73(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.31(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.83(ddd, *J*=32.4、13.8、4.8 Hz, 1H), 2.03～2.30(m, 2H), 0.86(s, 10H), 0.01(s, 5H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 154.90, 153.81, 138.24, 133.01, 132.18, 127.64, 127.18, 126.27, 120.88, 113.21, 106.29, 73.38, 60.40, 55.78, 53.97, 46.60, 43.72, 25.21; ESI-MS(*m*/*z*): 474.259 2[M+H]$^+$。

(*S*)-*N*-[[3-[4-[苄基-[2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基]氨基]-3-氟苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺(24)

将**23**(0.84 g，1.77 mmol)和无水二氯甲烷(5 mL)加至25 mL反应瓶中，加入三乙胺(363 μL，2.66 mmol)和乙酰氯(186 μL，2.66 mmol)，室温搅拌反应30 min，TLC(条件同化合物**11**)监测反应。加水(5 mL)淬灭反应，用5%碳酸氢钠溶液调pH至8～9，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为石油醚，B为乙酸乙酯，梯度洗脱(0—30 min，B 50%；31—50 min，B 100%)]分离、纯化，得无色油状物**24**(0.78 g，85%)。纯度98.05%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为8.51 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)

δ: 8.29(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.48(dd, *J*=15.0、2.4 Hz, 1H), 7.18 ～ 7.42(m, 5H), 7.10(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.06(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.72(td, *J*=11.4、5.4 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.09(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.73(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.70(dd, *J*=9.0、6.4 Hz, 1H), 3.43(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.31(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.87(s, 3H), 0.86(s, 9H), 0.01(s, 5H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 169.47, 154.80, 153.50, 138.20, 133.19, 131.83, 127.65, 127.16, 126.29, 120.78, 113.36, 106.43, 70.93, 60.38, 55.70, 53.93, 46.83, 40.92, 25.20, 21.88；ESI-MS(*m*/*z*): 516.269 9[M+H]$^+$。

(*S*)-*N*-[[3-[4-[[2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基]氨基]-3-氟苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]-甲基]乙酰胺(12)

将化合物**24**(0.53 g，1.03 mmol)和THF(6 mL)加至25 mL反应瓶中，加入氢氧化钯/炭(0.44 g，3.10 mmol)后置换氢气，室温搅拌反应4 h，TLC(条件同化合物**11**)监测反应。反应液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，滤液倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠(10 mL)洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为石油醚，B为乙酸乙酯，梯度洗脱(0—20 min，B 50%；21—40 min，B 100%)]分离、纯化，得白色晶状固体**12**(0.41 g，92%)。mp 120 ～ 121 ℃(文献[6]：120.6 ～ 121.1 ℃)。纯度99.78 %(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为3.69 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.24(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.36(dd, *J*=13.8、2.4 Hz, 1H), 7.01(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.77(t, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.11(t, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.65(td, *J*=11.4、5.4 Hz, 1H), 4.02(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.71(t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.64(dd, *J*=9.0、6.6 Hz, 1H), 3.37(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.18(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.82(s, 3H), 0.84(s, 9H), 0.01(s, 5H)；^{13}C NMR(151 MHz, DMSO-d_6)δ: 169.39, 153.69, 149.00, 132.75, 127.06, 114.67, 111.65, 105.93, 70.84, 60.98, 47.26, 44.61, 41.00, 25.26, 21.90, 17.40；ESI-MS(*m*/*z*): 426.222 4[M+H]$^+$。

(*S*)-*N*-[4-[5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基]-*N*-[2-[(叔丁基二甲基硅烷基)-氧基]乙基]甘氨酸苄酯(13)

将化合物**12**(0.33 g，0.78 mmol)和乙腈(5 mL)加至25 mL反应瓶中，依次加入碳酸钾(0.21 g，1.55 mmol)、溴乙酸苄酯(0.44 g，1.94 mmol)和碘化钾(0.06 g，0.39 mmol)，于85 ℃回流反应28 h，TLC(条件同化合物**11**)监测反应。反应液中加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠(10 mL)洗涤，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A为石油醚，B为乙酸乙酯，梯度洗脱(0—20 min，B 50%；21—40 min，B 100%)]分离、纯化，得无色油状物**13**(0.38 g，85%)。纯度96.13%(HPLC归一化法条件同化合物**19**；保留时间为6.40 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.28(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.42(dd, *J*=15.6、3.0 Hz, 1H), 7.28 ～ 7.40(m, 4H), 7.11(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.00(t, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72(td, *J*=11.4、6.0 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 4.08(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.75(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.70(dd, *J*=9.0、6.6 Hz, 1H), 3.42(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.40(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.85(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.01(s, 5H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 169.87, 169.43, 153.53, 151.91, 135.43, 132.97, 131.29, 127.82, 127.45, 127.28, 119.35, 113.70, 106.65, 70.97, 65.11, 60.80, 54.14, 53.38, 46.92, 40.95, 25.21, 21.90, 17.29；ESI-MS(*m*/*z*): 574.275 0[M+H]$^+$。

(*S*)-*N*-[4-[5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-2-氟苯基]-*N*-(2-羟乙基)甘氨酸四丁基铵盐(3的四丁基铵盐)

将化合物**13**(0.29 g，0.51 mmol)溶于THF(5 mL)中，加入氢氧化钯/碳(0.14 g，1.02 mmol)后置换氢气，在室温下搅拌反应4 h，TLC(条件同化合物**11**)监测反应。反应液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，降压蒸除溶剂，剩余物中加入水(5 mL)溶解粗产物，再加40%四丁基氢氧化铵(332 μL，0.51 mmol)搅拌15 min，用二氯甲烷(20 mL×5)萃

取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，加入 THF(4 mL) 溶解粗产物，再加 TBAF(211 μL，0.77 mmol)，室温搅拌反应 5 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比 3 ∶ 1)]监测反应。反应液减压蒸除溶剂，经硅胶柱色谱[洗脱剂：A 为二氯甲烷，B 为甲醇，梯度洗脱 (0—20 min，A 2.0%；21—40 min，A 25%)]分离、纯化，得无色油状物 (0.20 g，65%)，即 **3** 的四丁基铵盐。纯度 92.35% (HPLC 归一化法，色谱条件同化合物 **19**；保留时间为 1.54 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.28(t, *J*=6.0 Hz, 1H, NH), 7.31(dd, *J*=16.8, 3.0 Hz, 1H), 6.99(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 6.71 ～ 6.77(dd, *J*=10.8、9.0 Hz, 1H), 4.70 ～ 4.63(m, 1H), 4.03(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.66(dd, *J*=9.0、6.6 Hz, 1H), 3.53(s, 2H), 3.43(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.38(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.13 ～ 3.19(m, 8H), 1.83(s, 3H), 1.53 ～ 1.59(m, 8H), 1.27 ～ 1.33(m, 8H), 0.93(t, *J*=7.2 Hz, 12H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 172.72, 169.39, 153.60, 151.86, 133.36, 128.38, 117.77, 114.20, 106.75, 70.79, 58.62, 58.29, 57.18, 55.79, 47.15, 41.00, 22.60, 21.90, 18.69, 12.89；ESI-MS (*m*/*z*): 370.142 0[M+H]$^{+}$。

参考文献：

[1] LIN B, HU Y, XU P, *et al*. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid [J]. *Front Public Health*, 2022, **10**: 967311.

[2] FALAGAS M E, VARDAKAS K Z. Benefit-risk assessment of linezolid for serious gram-positive bacterial infections [J]. *Drug Saf*, 2008, **31**(9): 753-768.

[3] WYNALDA M A, HAUER M J, WIENKERS L C. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, **28**(9): 1014-1017.

[4] SOUZA E, CRASS R L, FELTON J, *et al*. Accumulation of major linezolid metabolites in patients with renal impairment [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2020, **64**(5): e00027-20.

[5] LIN Y H, WU V C, TSAI I J, *et al*. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, **28**(4): 345-351.

[6] SUGAI, TAKESHI, YOKOYAMA, *et al*. Synthesis of linezolid metabolites PNU-142300 and PNU-142586 toward the exploration of metabolite-related events [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2017, **65**(2): 194-199.

[7] TIAN S X, TANG B, ZHANG M Z, *et al*. An improved synthesis of rivaroxaban [J]. *Org Prep Proced Int*, 2017, **49**(2): 169-177.

[8] VERMA A K, FATIMA K, DUDI R K, *et al*. Antiproliferative activity of diarylnaphthylpyrrolidine derivative via dual target inhibition [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, **188**: 111986.

[9] MLADENTSEV D Y, KUZNETSOVA E N, SKVORTSOVA M N, *et al*. Review on synthetic approaches toward rivaroxaban (Xarelto), an anticoagulant drug [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(8): 2311-2329.