



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105555773 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201480051841. 3

代理人 高瑜 郑霞

(22) 申请日 2014. 09. 25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/891, 928 2013. 10. 17 US

C07D 307/08(2006. 01)

C07C 45/44(2006. 01)

C07C 253/14(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 03. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/057399 2014. 09. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/057365 EN 2015. 04. 23

(71) 申请人 阿彻丹尼尔斯米德兰德公司

地址 美国伊利诺斯州

(72) 发明人 肯尼斯·斯滕斯鲁德

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

由 THF- 二醇合成二酸、二醛、或二胺

(57) 摘要

描述了一种用于合成环状双官能分子的氧化产物例如酸和醛、或其他衍生物产物例如胺和腈的简单且简洁的化学方法, 这些环状双官能分子由可再生的、生物基来源如 HMF 和 / 或其还原产物 2, 5- 双 (羟甲基)- 四氢呋喃 (bHMTHF) 制成。总体上, 该方法涉及 :a) 使用一种磺酸酯由 bHMTHF 产生四氢呋喃 -2, 5- 二基 - 双 (亚甲基)- 双 (磺酸酯);b) 从该四氢呋喃 -2, 5- 二基 - 双 (亚甲基)- 双 (磺酸酯) 亲核地取代至少磺酸酯离去基团以便形成 THF- 二腈 ; 并且 c) 用一种具有 ≤ 0 的 pKa 的酸氧化该 THF- 二腈以便产生二酸, 或者 d) 部分还原该 THF- 二腈以便产生二醛, 或者 e) 完全还原该 THF- 二腈以便产生二胺。

1. 一种用于由2,5-双(羟甲基)-四氢呋喃(bHMTHF)制备氧化产物或者胺产物的方法,该方法包括:a)使用一种磺酸酯将bHMTHF衍生化以便产生四氢呋喃-2,5-二基-双(亚甲基)-双(磺酸酯);b)用一种亲核体从所述四氢呋喃-2,5-二基-双(亚甲基)-双(磺酸酯)取代至少磺酸酯离去基团;并且c)用一种具有 ≤ 0 的pKa的强酸完全水解以便产生二酸,或者d)部分还原以便产生二醛,或者e)完全还原以便产生二乙胺。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述二酸是四氢呋喃-2,5-二基-二乙酸。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述二醛是四氢呋喃-2,5-二乙醛。

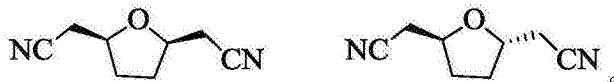
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述磺酸酯是以下项中的至少一种:甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、以及对甲苯磺酸酯。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中用所述磺酸酯的所述衍生化涉及一种亲核碱催化剂,该催化剂是一种以氮为中心的化合物。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述磺酸酯离去基团的所述取代反应涉及一种氰化物亲核体。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中来自所述四氢呋喃-2,5-二基-双(亚甲基)-双(磺酸酯)的所述磺酸酯离去基团的所述取代反应产生了一种二乙腈衍生物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述二乙腈衍生物是一种顺式或反式异构体:



9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述bHMTHF的所述衍生化在一种具有 $\geq 110^\circ\text{C}$ 的沸点、以及 $\geq \epsilon_r$ 25的相对介电常数的溶剂的溶液中进行。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述溶剂具有 $\geq 120^\circ\text{C}$ 的沸点、以及 $\geq \epsilon_r$ 30的相对介电常数。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述磺酸酯离去基团的所述取代反应在一种非质子溶剂中进行。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述非质子溶剂是以下项中的至少一种:二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、六甲基磷酰胺、以及硝基苯。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述强酸是以下项中的至少一种:水性盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、甲磺酸、和苯磺酸。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法在从约 10°C 至约 180°C 的温度范围内进行以用除了三氟甲磺酸酯之外的一种磺酸酯物种来衍生化。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法在从约 -25°C 至约 0°C 的温度范围内进行以用三氟甲磺酸酯来衍生化。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法在从约 0°C 至约 200°C 的温度范围内进行以用所述亲核体来取代。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述方法在从约 125°C 至约 180°C 温度范围内进行。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中将来源于HMF的顺式和反式bHMTHF的9:1非对映异构体混合物转化为a)THF-2,5-二乙酸的9:1非对映异构体混合物;或b)THF-2,5-二乙醛的

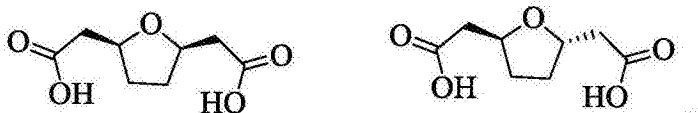
9:1非对映异构体混合物;或c)THF-2,5-二胺的9:1非对映异构体混合物。

19.根据权利要求1所述的方法,其中使用至少:1)受阻的有机金属氢化物或2)催化剂将所述THF-2,5-二乙腈部分地还原为所述THF-2,5-二乙醛。

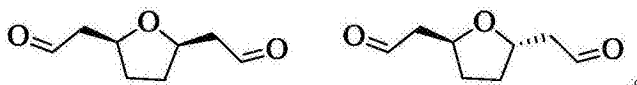
20.根据权利要求19所述的方法,其中所述催化剂是:a)一种在氢不存在下的镍催化剂或b)一种钯催化剂。

21.根据权利要求1所述的方法,其中使用至少:1)受阻的有机金属氢化物或2)催化剂将所述THF-2,5-二乙腈完全还原为所述THF-2,5-二胺。

22.一种根据权利要求1制备的四氢呋喃-2,5-二乙酸的顺式或反式异构体,如



23.一种四氢呋喃-2,5-二乙醛的顺式或反式异构体,如:



24.根据权利要求23所述的四氢呋喃-2,5-二乙醛,其中根据权利要求1制备所述四氢呋喃-2,5-二乙醛。

25.一种四氢呋喃-2,5-二胺的顺式或反式异构体,如:



26.根据权利要求25所述的四氢呋喃-2,5-二胺,其中根据权利要求1制备所述四氢呋喃-2,5-二胺。

由THF-二醇合成二酸、二醛、或二胺

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2013年10月17日提交的美国临时申请号61/891,928的优先权。

发明领域

[0003] 本申请的技术领域涉及作为单体在聚合物合成中并且一般作为中间体有用的环状双官能材料,并且涉及制备此类材料所用的方法。特别地,本发明涉及由可再生的生物质资源合成腈类、羧酸类、醛类、和胺类。

[0004] 背景

[0005] 近年来,随着石油资源变得越来越稀缺并且昂贵,对于已经由基于石油或化石的烃常规地制备的环状双官能材料的基于可再生资源的替代品的兴趣已经增加。作为丰富的生物基或可再生资源,碳水化合物代表一种用于生产此类材料的可行的替代原料。生物质含有可以由可再生的烃源转化为增值产品的碳水化合物或糖(即,己糖和戊糖)。

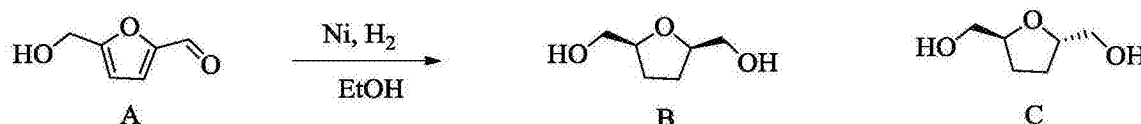
[0006] 近年来,研究人员已经将其努力指向发现用于将生物质转化为用于各种通用的有机化学平台的可持续原料的有效方法。当考虑到可能的下游化学处理技术时,糖转化为增值化学品是非常重要的。近来,因为实现可持续能源供应和化学品生产的可能性,所以从糖生产呋喃衍生物在化学中已经变得激动人心。

[0007] 作为一种易于由碳水化合物制备的重要的中间体物质,化合物5-(羟甲基)-呋喃-2-甲醛(HMF)例示了一种多层面的基质。HMF是一种用于形成各种呋喃环衍生物的合适的起始材料,这些衍生物是用于化学合成的中间体,并且作为通常从石油资源获得的基于苯的环化合物的潜在替代物。在大规模制造工艺中的最新发展已经容许HMF成为更可商购的。此进展提供了制造各种次级或衍生物产品的机会,这可以增加增值化合物的潜能而不带来过度的成本。HMF,然而,除了作为一种制备衍生物的来源,自身作为化学品具有有限的用途。此外,HMF本身相当不稳定,并且随着长时间的储存倾向于聚合和或氧化。由于HMF本身的不稳定性和有限的应用,研究已经拓宽到包括多种HMF衍生物的合成和纯化。

[0008] HMF A的催化完全还原(氢化),如在方案1中所描绘的,在温和的条件下产生呈90:10顺式:反式非对映异构混合物的THF-二醇,也以其IUPAC名称熟知:((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇B和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇C(共同地视为2,5-双羟甲基-四氢呋喃(在此又称为bHMTHF))。

[0009] 方案1. 来自HMF的还原的bHMTHF B和C。

[0010]



[0011] bHMTHF是当被改性时可以充当各种各样的结构类似分子的替代物的通用分子,这些结构类似分子已经常规地源自于基于石油的来源。

[0012] 迄今为止,对于使用bHMTHF的化学衍生物的研究已经部分地由于这些化合物的很

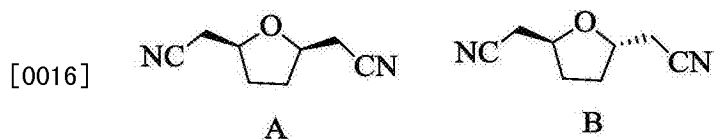
大成本和相对缺乏(例如,商业上每克约\$200)而受到有限的关注。最近,对于发掘bHMTHF以及它们的衍生化合物的潜能的方式出现一种需要,因为这些化学实体作为用于制备聚合物、溶剂、添加剂、润滑剂、以及增塑剂等有价值的乙醇酸前体已经受到关注。此外,bHMTHF的固有的、不变的手性使得这些化合物作为用于药物应用的潜在物种或在不对称有机合成的新兴手性助剂领域中的候选物是有用的。鉴于这些潜在用途,可以从bHMTHF合成衍生物的一种有成本效益的且简单的方法作为更好地利用生物质衍生的碳资源的方式同样将受到工业和专用化学品两者的制造商欢迎。

发明内容

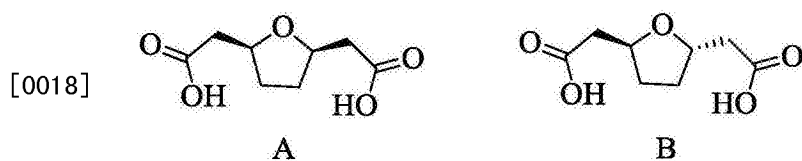
[0013] 本披露部分地描述了一种用于合成环状双官能分子的氧化产物例如酸和醛、或其他衍生物产物例如胺和腈的简单且简洁的化学方法,这些环状双官能分子由可再生的、生物基来源如HMF和/或其还原产物2,5-双(羟甲基)-四氢呋喃(bHMTHF)制成。总体上,该方法包括:a)使用一种磺酸酯将bHMTHF衍生化以便产生四氢呋喃-2,5-二基-双(亚甲基)-双(磺酸酯);b)用一种亲核体从该四氢呋喃-2,5-二基-双(亚甲基)-双(磺酸酯)取代至少磺酸酯离去基团;并且c)用一种具有 ≤ 0 的pKa的强的布朗斯特酸完全水解以便产生二酸,或者d)部分还原以便产生二醛,或者e)完全还原以便产生二胺。

[0014] 在另一方面,本发明的概念还包括不同的顺式和反式异构的前体或中间体,以及本发明的方法的产品:

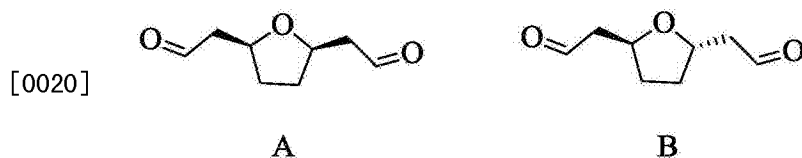
[0015] 当该磺酸酯离去基团的亲核取代中使用氰化物时,产生THF-2,5-二乙腈:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈A和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈B:



[0017] 当用酸氧化THF-2,5-二乙腈时,产生THF-2,5-二乙酸:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸A、和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸B:



[0019] 当选择性地还原THF-2,5-二乙腈时,产生THF-2,5-二乙醛:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛A、和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛B:



[0021] 当完全还原THF-2,5-二乙腈时,产生THF-2,5-二乙胺:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺A、和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺B:

2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸,(共同地,THF-2,5-二乙酸);b)2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛和2,2'-((2S,5S)-)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛(共同地,THF-2,5-二乙醛);或c)2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺和2,2'-((2S,5S)-)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺(共同地,THF-2,5-二胺)。

[0034] 设想这些产生的化合物中的每一种可以充当化学平台或原料;即,在各种应用中 有用的结构单元,如聚合物合成,或作为前体用于各种其他化学和工业材料。这些前体的固 定的手性中心也是有吸引力的特征。随着这些类似物作为增值化学品获得更多的吸引力, 将有可能进一步研究其新的衍生物、三级产物以便揭示具有工业潜能的独特的特性。

[0035] A. 磺化

[0036] 为了在本发明的制备方法的磺化反应中产生bHMTHF的二磺酸酯,可以使用各种磺

酸酯,包括但不限于,甲磺酸酯(甲烷磺酸酯), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-[\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}]$ (-OM); 三氟甲

磺酸酯(三氟甲烷磺酸酯), $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-[\text{O}=\text{S}(\text{CF}_3)-\text{O}-\text{R}]$ (-OTf); 甲苯磺酸酯(对甲苯磺酸

酯)、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}-[\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}]$ (-OT); 乙磺酸酯(乙烷磺酸酯)、

$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-[\text{C}_2\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}]$ (-OE); 苯磺酸酯(besylate)(苯磺酸酯(benzenesulfonate))、

$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-[\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}]$ (-OB)、以及其他烷基和芳基磺酸酯物种而没有限制。

[0037] 作为最强大的离去基团,三氟甲磺酸酯(TfO)是更优选的。这种反应呈现了比较快 的动力学并且产生一种活化的三氟甲磺酸络合物。通常在小于0°C(例如,典型地约-10°C 或-12°C至约-20°C或-25°C)的低温下进行该反应,以便更容易地控制反应动力学。这种反 应基本上是不可逆的,因为所释放的三氟甲磺酸酯基完全是非亲核的。然后该三氟甲磺酸 络合物与bHMTHF容易地反应,形成一种bHMTHF-三氟甲磺酸酯,同时伴随亲核碱(例如,噻 啉、二甲基-氨基吡啉、咪唑、吡咯烷、和吗啉)的释放和质子化。

[0038] 甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、对溴苯磺酸酯、苯磺酸酯、乙基磺酸酯或其他磺酸酯物种 可以与三氟甲磺酸酯一样有效给予离核体,并且显示出与使用三氟甲磺酸酯所实现的总产 率同量的总产率。但是,这些其他磺酸酯与三氟甲磺酸酯相比趋向于更缓慢地反应。为了对 此进行补偿,当使用这些其他物种时,更好的产率典型地需要在更高的温度下的操作。

[0039] 在bHMTHF与磺酸酯成为对应的二磺酸酯的反应中,这些其他磺酸酯物种的操作温 度参数可以从约0°C至约50°C,在至少5-6小时的反应时间内,在一些实施例中最高达约 24小时。在一些实施例中,该反应步骤可以在或接近环境室温(例如,约10°C、15°C或20°C至 约30°C或40°C;典型地约17°C或18°C至约22°C、25°C或27°C)下进行,依赖于具体的物种。

[0040] 总体上,本发明的合成方法可以产生极好产率的bHMTHF的二磺酸酯,如在所附实 例中证明的。该方法使得能够以至少50%、典型地超过55%或60%的合理地高摩尔产率由 bHMTHF生产bHMTHF的二磺酸酯。在反应条件和时间的合适控制下,bHMTHF的二磺酸酯以 ≥ 70%、典型地 ≥ 80%或90%或更好的产率生产。THF-二醇或HMF起始材料可以商业上获得或

者从相对廉价、广泛可获得的生物衍生的原料合成。(对于类似的反应,参见于2013年4月29日提交的美国临时申请号61/816,847,K.Stensrud,“5-(羟甲基)呋喃-2-甲醛(HMF)磺酸酯以及用于合成其的方法(5-(Hydroxymethyl)Furan-2-Carbaldehyde(HMF)Sulfonates and Process for Synthesis Thereof)”,其内容通过引用结合在此。)

[0041] B. 亲核取代

[0042] 在该合成方法的至少两个部分中发生亲核取代。首先,如以上提及的,在该磺化反应期间,该bHMTHF释放并且质子化亲核碱。在一个实施例中,该亲核体是一种以氮为中心的化合物,如嘧啶,将其用作碱以催化bHMTHF转化为其对应的二磺酸酯。

[0043] 其次,bHMTHF的二磺酸酯与另一个亲核体反应,该另一个亲核体根据一个实施例是氰化物。(在用氰化物亲核体产生该二乙腈后,这些bHMTHF自身还可以被称为氰化物衍生的bHMTHF。)这些氰化物物种可以是氰化物盐,例如包括但不限于,氰化锂、氰化钠、氰化钾、三甲基甲硅烷基氰化物、氰化铯、氰化四丁基铵、氰化四乙基铵、氰化铜(I)、氰化银、氰化金、氰化汞(II)、氰化锌、氰化铂(II)、氰化钡(II)、氰化钴(II)。尽管这些氰化物物种中的每一种有效于以高产率(例如, $\geq 85\%$ 或 90%)由THF-2,5-二磺酸酯形成THF-2,5-二乙腈前体,更常见地由于成本和可用性将使用氰化钾或氰化钠、三甲基甲硅烷基氰化物、氰化四丁基铵、氰化银、和氰化铜物种。在某些实例中,KCN是更有利的物种,因为钾作为比钠更强的阴离子显示出更大的反应性。

[0044] 当与氰化物反应时,这些THF-二磺酸酯转化为THF-2,5-二乙腈的9:1非对映异构体混合物。THF-2,5-二乙腈的产率是大于 70% 或 75% 、典型地 $\geq 80\%$ 或 90% 或更多。

[0045] 在THF-2,5-二磺酸酯到对应的二乙腈的转化中,所使用的溶剂具有至少 75°C 至高达约 200°C 的沸点。这是希望的,因为,如在某些实施例中,这些反应温度可以跨越从约 120°C 至约 175°C 、典型地从约 110°C 至约 150°C ,尽管更高或者更低的其他温度(例如,约 80°C 、 95°C 或 100°C 至约 140°C 或 190°C ;典型地约 90°C 或 110°C 至约 130°C 或 150°C 、 170°C 或 180°C)也是有可能的。

[0046] C. 溶剂以及操作条件

[0047] 在本发明的合成方法中,非质子溶剂是有利的,因为它们以很少的溶剂化使得该亲核体暴露,并且因此增强 $\text{S}_\text{N}2$ 反应。在非质子溶剂中,更大的介电常数可以帮助防止该溶剂与主要试剂反应,因此最小化副产物的形成。

[0048] 本发明的合成方法的反应在具有 $\geq \epsilon_r$ 25、典型地约30或35的相对介电常数的溶剂中进行。例如,DMSO和DMF显示出相对高的介电常数(例如,约30或32)。其他具有高沸点和介电常数的溶剂,如NMP和DMA,在用于磺酸酯取代反应的氰化物中是有效的。在一种具有 $\geq 110^\circ\text{C}$ 的沸点的溶剂的溶液中进行用磺酸酯衍生化bHMTHF的反应。

[0049] 这些反应用于完成bHMTHF至对应的二磺酸酯的定量转化。在某些优选的实施例中,在THF-2,5-二磺酸酯至对应的THF-2,5-二乙腈的转化中使用具有至少30或35的介电常数的溶剂。

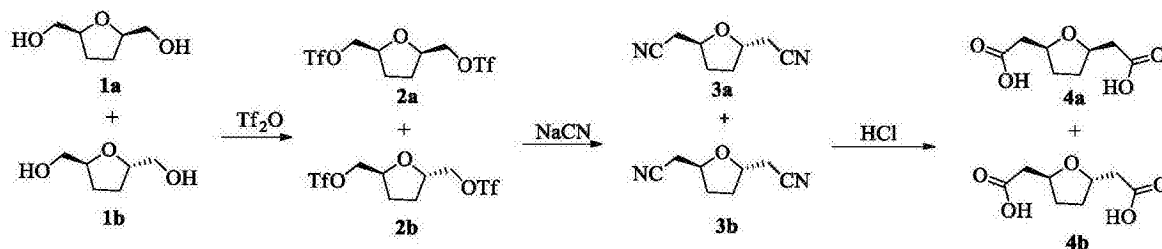
[0050] D. 产物

[0051] 在本发明的合成方法的第三步骤中,根据每个相应的实施例,当这些THF-2,5-二乙腈被氧化或者被还原时,顺式和反式bHMTHF的9:1非对映异构体混合物转化为THF-2,5-二乙酸、THF-二乙醛、或THF-二胺的9:1非对映异构体混合物。

[0052] 该氧化反应产生对应的THF-2,5-二乙酸,如在方案4中表明的。

[0053] 方案4:THF-2,5-二乙酸4a、4b的三步合成顺序:

[0054]



[0055] 使THF-2,5-二基-二乙腈经受用浓缩的水性布朗斯特酸溶液的水解,这产生氧化产物。该强的布朗斯特酸具有 ≤ 0 的pKa,其可以包括但不限于,例如:水性盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、甲磺酸、或苯磺酸。

[0056] 在THF-2,5-二乙腈至THF-2,5-二乙酸的转化中,可以在从约 0°C 至约 100°C 的温度下操作该反应。来自THF-2,5-二乙腈的THF-2,5-二乙酸的产率是 $\geq 85\%$ 或 90% 。

[0057] 当将该THF-2,5-二乙腈部分地还原为对应的THF-2,5-二乙醛时,通过溶剂介质促进转变,形成了第二类产物。可以使用约 -78°C 至 110°C 的反应温度。来自THF-2,5-二乙腈的THF-2,5-二乙醛的产率是 $\geq 50\%$ 。根据一个实施例,可以利用受阻的有机金属(例如,铝)氢化物以将THF-2,5-二乙腈选择性还原为THF-2,5-二乙醛;而在替代实施例中,可以使用负载型催化剂,如镍或钨。使用浓缩的甲酸作为溶剂在THF-2,5-二乙腈至THF-二乙醛的催化还原中使用。该氢化反应通常涉及在反应容器内不超过约250psi的氢气压力下操作。在一个实施例中,将水性三氟乙酸基质作为溶剂在THF-2,5-二乙腈至THF-二乙醛的选择性还原中使用。

[0058] THF-二乙胺是当将这些THF-2,5-二乙腈完全还原时产生的第三类化合物。该反应以在约 0°C 至约 50°C 的反应温度范围内进行。来自二乙腈的二乙胺的产率可以是 $\geq 85\%$ 或 90% 、经常 92% 或更大。根据一个实施例,将在惰性、不含水的基质中未受阻的、有机金属(例如,锂)氢化物用于THF-2,5-二乙腈至对应的THF-2,5-二乙胺的完全还原;在另一个实施例中,用氢气饱和的嵌在乙醇基质中的碳负载的钨催化剂是有效的。在这些例子中的氢气压力没有超过约1200psi。

[0059] 部分II.-实例

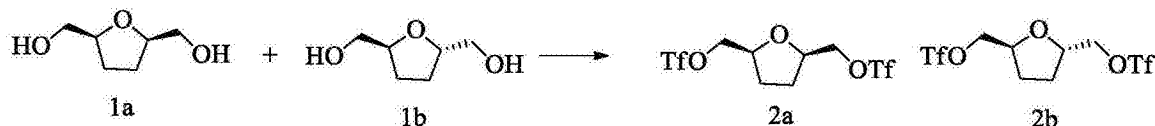
[0060] 本发明的合成体系进一步在以下用于制备A)二乙酸、B)二乙醛、以及C)二乙胺产物的实例中说明。

[0061] A. THF-2,5-二乙酸异构体的合成

[0062] 实例1,展示了一种用于合成2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸4a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸4b的途径

[0063] 步骤1:((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)双(亚甲基)双(三氟甲磺酸酯)2a、以及((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)双(亚甲基)双(三氟甲磺酸酯)2b的合成。

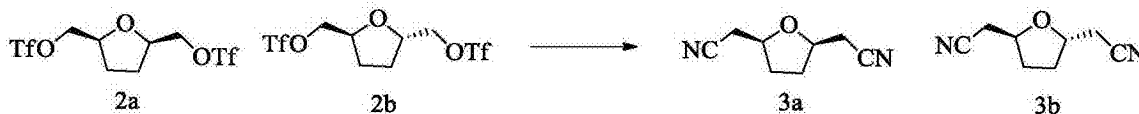
[0064]



[0065] 实验:向配备有1/2" x 1/8"锥形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入226mg的THF-二醇1(1.71mmol)、410 μ L的吡啶(约3当量)、和10mL的无水二氯甲烷。该颈用一个橡胶隔片和固定到氩气入口上的针加盖,并且将该烧瓶浸入一个饱和盐水/冰浴(-10 $^{\circ}$ C)中。在搅拌并且在氩气覆盖层下的同时,在15分钟内逐滴添加574 μ L的三氟甲磺酸酐(3.42mmol)。在完全添加后,从该冰浴移除该烧瓶,加热至环境温度,并且该反应继续另外2个小时。在这段时间之后,移出一个等分试样并且将一部分点样到硅胶薄层色谱板上,与来自THF二醇起始材料的点邻接以进行比较。使用100%的乙酸乙酯洗脱液展开该板,并且在用钼酸铈染色后,该产物混合物显露出一个不同的点, R_{f1} =0.67(THF-二醇双三氟甲磺酸酯)。在基线(R_f =0)出没有观察到条带,表明全部的THF-二醇试剂已经转化。将固体过滤,并且在减压下去除该溶剂,提供666mg的2a、2b黄色粘性油(理论值的98%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 显著的顺式异构体, 2a) δ (ppm)4.58(m 2H), 4.47(m, 2H), 4.44(m, 2H), 4.32(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.87(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz显著的顺式异构体) δ (ppm)120.44, 84.2, 73.5, 30.3

[0066] 步骤2:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈3a、以及2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈3b的合成。

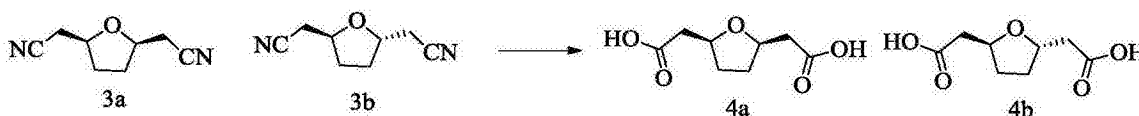
[0067]



[0068] 实验:向配备有1/2" x 1/8"锥形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入650mg的2a和2b(1.64mmol)、161mg的氰化钠(3.28mmol)、和5mL的无水DMSO。将该反应剧烈搅拌过夜。在这段时间之后,移出一个等分试样并且将一部分点样到硅胶薄层色谱板,与来自2a、2b的点邻接以进行比较。使用在己烷中50%的乙酸乙酯作为洗脱液展开该板,并且在用钼酸铈染色后,该产物混合物显露出一个不同的点, R_{f1} =0.58(THF-二醇双三氟甲磺酸酯)。在 R_f =0.41处没有观测到与2a、2b对应的条带,表明这些反应物已经全部转化。将该溶液转移到50mL分液漏斗中,并且用15mL的二氯甲烷和25mL的水稀释。萃取有机层,用无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,提供呈淡黄色油状物的222mg的3a、3b(理论值的90%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 显著的顺式异构体, 3a) δ (ppm)3.92(m 2H), 2.98(m, 2H), 2.81(m, 2H), (m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.77(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz显著的顺式异构体) δ (ppm)114.23, 69.8, 30.2, 20.1.

[0069] 步骤3:2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸4a以及2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸4b的合成

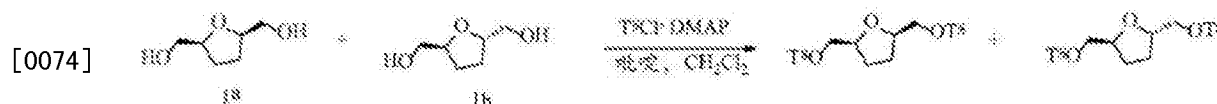
[0070]



[0071] 实验:向配备有八角形磁力搅拌棒的25mL的圆底烧瓶中装入200mg的3a、3b (1.33mmol)、以及10mL的3N水性HCl。剧烈搅拌该混合物持续2h,在这段时间之后,移出一个等分试样并且通过 ^{13}C NMR(400MHz, d^6 -DMSO)进行分析。与在114.23ppm处的特征脞信号的缺失结合的在173.4ppm处的显著信号是全部转化已经发生的有说服力的证据。然后在真空中去除过量的溶剂,提供呈米色固体的231mg的4a和4b(92%)。 ^1H NMR(D_2O , 400MHz, 显著的顺式异构体, 4a) δ (ppm) 4.01(m, 2H), 2.42(m, 2H), 2.19(m, 2H), (m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.61(m, 2H); ^{13}C NMR(D_2O , 100MHz 显著的顺式异构体) δ (ppm) 171.3, 76.5, 40.2, 30.6。

[0072] 实例2,展示了使用可替代的磺酸酯物种、氰化物试剂、和/或溶剂的重复。

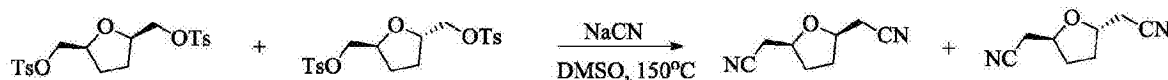
[0073] 步骤1. ((2R, 5S)-四氢呋喃-2, 5-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)和非对映异构体的合成



[0075] 实验:向配备有1/2" x 1/8" 锥形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入300mg的THF-二醇1a和1b(2.27mmol)、866mg的对甲苯磺酰氯(p-toluenesulfonyl chloride)(对甲苯磺酰氯(tosyl chloride), 4.54mmol)、550 μL 的吡啶(约3当量)、2.7mg的二甲基氨基吡啶(DMAP, 0.227mmol)和10mL的无水二氯甲烷。该颈用一个橡胶隔片和固定到氩气入口上的针加盖,在氩气覆盖层下剧烈搅拌过夜。在这段时间之后,将该溶液转移到100mL的分液漏斗中,用20mL的二氯甲烷稀释,并且用10mL的1N HCl水溶液洗涤三次。在每次洗涤后,去除该水层,并且用无水硫酸镁干燥剩余的有机相然后浓缩,在减压下过滤后,提供922mg的浅黄色固体,代表((2R, 5S)-四氢呋喃-2, 5-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)和非对映异构体(理论值的92%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 显著的顺式异构体) δ (ppm) 7.79(d, J=8.0Hz, 2H), 7.39(d, J=8.0Hz, 2H), 4.36(m, 2H), 4.33(m, 2H), 4.21(m, 2H), 2.51(s, 6H), 2.11(m, 2H), 1.80(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz 显著的顺式异构体) δ (ppm) 146.7, 142.6, 132.1, 129.3, 84.0, 72.5, 30.6, 22.1

[0076] 步骤2. 2, 2'-((2R, 5S)-四氢呋喃-2, 5-二基)二乙腈和非对映异构体的合成

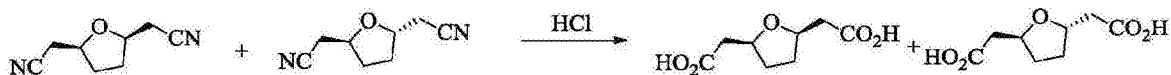
[0077]



[0078] 实验:向配备有1/2" x 1/8" 锥形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入700mg的((2R, 5S)-四氢呋喃-2, 5-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)和非对映异构体(1.59mmol)、以及5mL的无水DMF。该烧瓶用一个固定到氩气的橡胶隔片加盖,并且同时搅拌并且在氩气下,逐滴注射438 μL 的三甲基甲硅烷基氰化物(3.50mmol)。然后用附接到氩气入口的回流冷凝器代替该隔片,并且将溶液在150 $^\circ\text{C}$ 剧烈搅拌过夜。在这段时间之后,移出一个等分试样并且将一部分点样到硅胶薄层色谱板,与来自THF二醇起始材料的点邻接以进行比较。使用在己烷中50%的乙酸乙酯作为洗脱液展开该板,并且在用钼酸铈染色后,该产物混合物显露出一个不同的点, $R_{f1}=0.58$ (THF-二醇双三氟甲磺酸酯)。在 $R_f=0.41$ 处没有观测到与反应物对应的条带,表明这些反应物已经被全部转化。将该溶液转移到50mL分液漏斗中,并且用15mL的二氯甲烷和25mL的水稀释。萃取有机

层,用无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,提供呈淡黄色油状物的216mg的2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈和非对映异构体(理论值的91%)。¹H NMR和¹³C NMR图谱与之前所述的那些一致。

[0079] 步骤3.2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙酸和非对映异构体的合成
[0080]

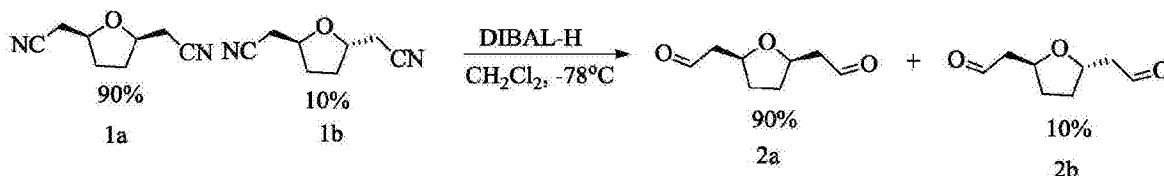


[0081] 用来制备这些化合物的相同反应条件是如前所详述的。

[0082] B.通过THF-2,5-二腈的部分还原合成THF-2,5-二甲醛

[0083] 直到第三个反应步骤,用于制备二甲醛的方法是与对于二酸描述的方法相似的部分还原该THF-2,5-二腈,而不是氧化。以下实例展示了,一些用来将二乙腈转化为对应的醛的不同途径。

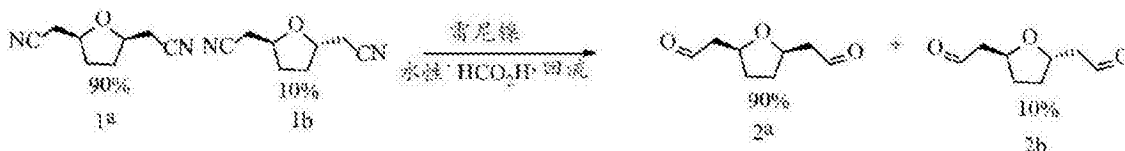
[0084] 实例1:在低温使用二异丁基氢化铝将2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈和非对映异构体转化为2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛和非对映异构体。



[0085] 实验:向配备有磁力搅拌棒的火焰干燥的、25mL的圆底烧瓶中装入200mg的2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1b的9:1混合物(1.33mmol)以及10mL的无水二氯甲烷。该烧瓶用一个固定到氩气入口上的橡胶隔片加盖,并且然后浸入饱和干冰/丙酮浆料(-78°C)中。在搅拌并且在氩气下的同时,逐滴加入1.33mL的在二氯甲烷中的1M的二异丁基氢化铝溶液持续5min并且该反应在-78°C继续1小时。在这段时间之后,除去该干冰/丙酮浴,并且用最小量的水猝灭该反应。将固体过滤,并且在真空中浓缩该渗透物持续72小时,产生198mg的透明的无色油状物(理论值的95%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃,显著的顺式产物) δ (ppm)9.75(m,2H),4.02(m,2H),2.71(m,2H),2.33(m,2H),1.84(m,2H),1.57(m,2H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃,显著的顺式产物) δ (ppm)198.4,73.2,50.7,29.7。

[0086] 实例2:使用呈甲酸形式的雷尼镍由2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈和非对映异构体合成2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛和非对映异构体。

[0087]

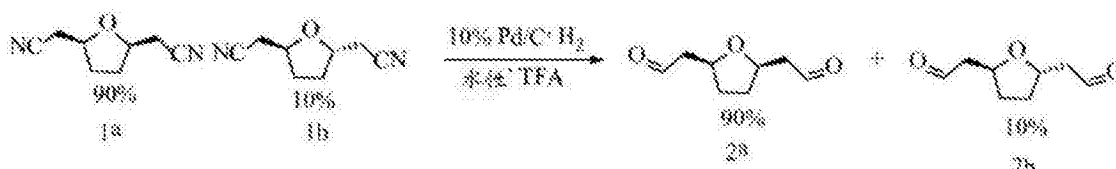


[0088] 实验:向配备有磁力搅拌棒的100cc的圆底烧瓶中装入1g的2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1b的9:1混合物(6.66mmol)、2g的雷尼镍、以及50mL的约88%的甲酸。然后该烧瓶配备有阿林(Allihn)冷凝管并且加热该混合物至回流持续2h。在这段时间之后,将该溶液冷却至环境温度,然后使用

布氏漏斗真空过滤。然后在减压下浓缩这些残余物持续48小时,得到疏松的无色油状物,然后将其悬浮在水中并且加热至沸腾持续30min。在这段时间之后,去除过量的水并且将该粗产物装入预先制造的硅胶柱中,该柱使用己烷/乙酸乙酯梯度流动相(50%至100%乙酸乙酯)有效地整合呈透明无色油状物的586mg的标题化合物2a和2b(理论值的56%)。¹H和¹³C NMR与以上在实例1描绘的醛转化的上述产物分析一致。

[0089] 实例3:在温和的水解条件下将2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈和非对映异构体部分催化还原为2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙醛和非对映异构体。

[0090]



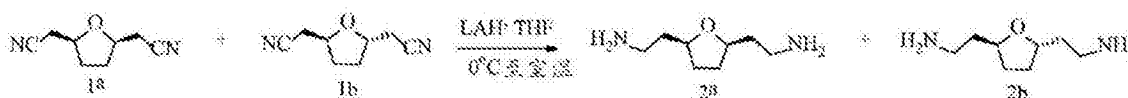
[0091] 实验:向具有顶置式搅拌器的250cc的哈司特镍(Hasteloy)合金高压釜中装入2g的2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙腈1b的9:1混合物(13.32mmol)、1g的10%Pd/C、以及50mL的50%的三氟乙酸(TFA)水溶液。密封该容器,以对应于250psi的体积的H₂吹扫3次,然后用H₂加压直到计量器读出200psi。在40°C搅拌该混合物在室温过夜,在这段时间之后,通过真空过滤去除过量的催化剂,并且在低温下蒸发残余的溶液,提供无色疏松的原油。用最少量的二氯甲烷将该原油稀释,并且装入预先制造的硅胶柱中,该柱使用己烷/乙酸乙酯梯度流动相(50%至100%乙酸乙酯)有效地整合呈透明无色油状物的1.02g的标题化合物2a和2b(理论值的49%)。¹H和¹³C NMR与在实例1描绘的上述产物分析一致。

[0092] C. 通过THF-2,5-二乙腈的完全还原合成THF-2,5-二胺

[0093] 与涉及氧化产物的前述实例一样,THF-二腈首先经受磺化和衍生化。然后将产生的THF-磺酸酯与亲核体(例如氰化物)反应,以便产生二乙腈物种。以下呈现出二胺合成方法的实施例,该方法具有两种可行的途径来完成这些二乙腈物种的还原。

[0094] 实例路径1:使用金属氢化物由bHMTHF 1a和1b合成2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺2a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺2b。

[0095]

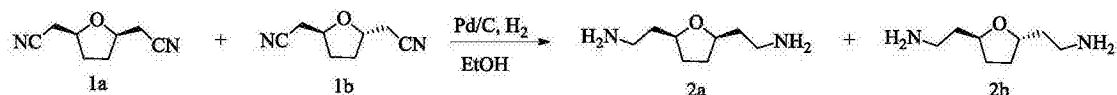


[0096] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个火焰干燥的、单颈10mL圆底烧瓶中装入125mg的1a和1b的9:1混合物(0.832mmol)和5mL的无水THF。将该均匀混合物在饱和盐水/冰浴中冷却至-10°C,并且在搅拌的同时,在10min内逐滴加入1.67mL的氢化铝锂在THF内的1M溶液(LAH)(1.67mmol)。在完全添加之后,移除该冰浴并且使反应在室温下继续持续2h。在这段时间之后,将固体过滤,并且用2mL的0.5M的HCl溶液洗涤该滤液。然后在真空中去除过量的溶剂,提供呈浅黄色浆料的121mg的2a和2b(理论值的92%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 显著的顺式信号)δ(ppm)4.95(s, 4H), 3.51(m, 2H), 2.79(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.70-1.67(m, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, 显著的顺式信号)δ(ppm)80.8, 40.5, 37.9, 32.0ppm。

[0097] 实例路径2:通过催化氢化由bHMTHF 1a和1b合成2,2'-((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-

二基)二乙胺2a和2,2'-((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二乙胺2b。

[0098]



[0099] 实验:向300cc的不锈钢帕尔(Parr)反应容器内装入250mg的1a和1b的9:1混合物(1.65mmol)、200mg的10%Pd/C和100mL的无水乙醇。将该容器固定到反应器设备上,密封,以等于1000psi的体积的氢气(H₂)吹扫3次,并且用H₂加压到1200psi。在以500rpm顶置式搅拌的同时,在室温下进行该氢化反应持续2h。在这段时间之后,将固体过滤,并且在减压下去除剩余溶剂,提供呈透明粘性油状物的258mg的2a和2b(理论值的98%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 显著的顺式信号)δ(ppm)4.95(s, 4H), 3.51(m, 2H), 2.79(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.70-1.67(m, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, 显著的顺式信号)δ(ppm)80.8, 40.5, 37.9, 32.0ppm。

[0100] 已总体地并借助于实例详细地描述了本发明。本领域的普通技术人员应理解,本发明不必然限于特定披露的实施例,而是在不脱离如由以下权利要求书或其等效物(包括目前已知或有待开发的其他等效组分,它们可以在本发明的范围内使用)所定义的本发明的范围的情况下可以作出修改和变化。因此,除非变化另外脱离本发明的范围,否则这些变化应被解释为被包括在此。