

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 37/055 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580024272.4

[43] 公开日 2007 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1989093A

[22] 申请日 2005.7.7

[21] 申请号 200580024272.4

[30] 优先权

[32] 2004.7.20 [33] US [31] 10/895,160

[86] 国际申请 PCT/US2005/024452 2005.7.7

[87] 国际公布 WO2006/019663 英 2006.2.23

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.18

[71] 申请人 伊斯曼柯达公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 T·R·韦尔特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 韦欣华 范 赤

权利要求书 5 页 说明书 15 页

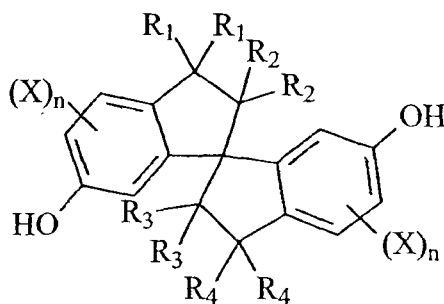
[54] 发明名称

制备对映纯 1,1' - 螺二茛满 - 6,6' - 二醇
衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种化学分离 1,1' - 螺二茛满 - 6,6' - 二醇衍生物对映体的方法,其包括提供外消旋手性 1,1' - 螺二茛满 - 6,6' - 二醇衍生物;使非外消旋手性成分与所述外消旋手性 1,1' - 螺二茛满 - 6,6' - 二醇衍生物反应以提供非对映二酯混合物;分离所述非对映二酯混合物以提供基本上纯的单独的非对映二酯;和从所述基本上纯的单独的非对映二酯化学中去除酯基以提供非外消旋手性 1,1' - 螺二茛满 - 6,6' - 二醇衍生物。

1. 一种化学分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物对映体的方法, 其包括:
 - a. 提供外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物;
 - b. 使非外消旋手性成分与所述外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物反应以提供非对映二酯混合物;
 - c. 分离所述非对映二酯混合物以提供基本上纯的单独的非对映二酯; 和
 - d. 从所述基本上纯的单独的非对映二酯中化学去除酯基以提供非外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物。
2. 权利要求1的方法, 其中所述1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物由结构2描述:



结构2

其中:

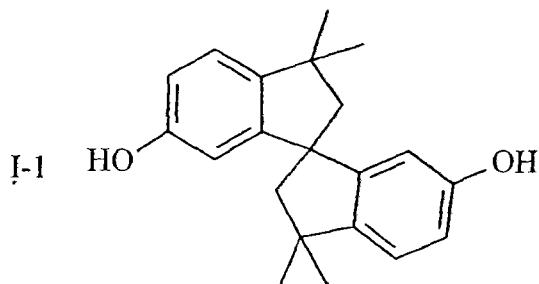
R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢或任何碳取代基;

X 独立地表示任何取代基;

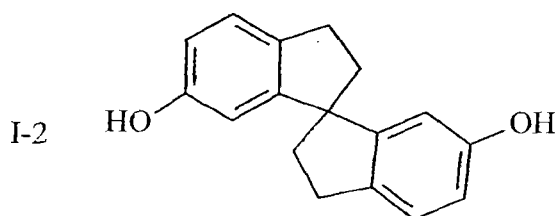
n 独立地表示整数0-3; 和

其中取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 X 可以形成环。

3. 权利要求2的方法, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或低级烷基。
4. 权利要求2的方法, 其中 R_1 和 R_4 是氢或甲基, R_2 和 R_3 是氢, 和 $n = 1$ 。
5. 权利要求1的方法, 其中所述1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物由结构I-1描述:



6. 权利要求1的方法,其中所述1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物由结构I-2描述:



7. 权利要求1的方法,其中所述反应是通过缩合进行的。
8. 权利要求1的方法,其中所述手性非外消旋成分是酸成分。
9. 权利要求8的方法,其中所述酸成分选自(+)-樟脑羧酸、(-)-樟脑羧酸、罗汉松酸、(+)-顺-2-苯甲酰氨基环己烷羧酸、二氢枞酸、枞酸、(+)-樟脑酸,和(-)-茨烷酸。
10. 权利要求8的方法,其中所述酸成分是(+)-樟脑羧酸或(-)-樟脑羧酸。
11. 权利要求8的方法,其中所述酸成分是酰基氯。
12. 权利要求1的方法,其中所述手性非外消旋成分是缩合剂。
13. 权利要求12的方法,其中所述缩合剂选自二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、偶氮二甲酸二乙酯/三苯膦,和偶氮二甲酸二异丙酯/三苯膦。
14. 权利要求12的方法,其中所述缩合剂是二异丙基碳二亚胺。
15. 权利要求1的方法,其中所述手性非外消旋成分是活性酸成分。
16. 权利要求15的方法,其中所述活性酸成分是有有机溶剂或其混

合物。

17. 权利要求16的方法，其中所述有机溶剂包含选自二氯甲烷、四氢呋喃(THF)、二噁烷、异丙醚(IPE)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙腈、丙腈、丁腈、甲苯、二甲苯、庚烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)和吡啶中的至少一种。

18. 权利要求16的方法，其中所述有机溶剂是二氯甲烷。

19. 权利要求15的方法，其中所述活性酸成分包括选自羧酰氯、羧酰溴、氯甲酸酯、羧酸酐、混合的羧酸-磺酸酐、溴甲酸酯、和混合的碳酸-磺酸酐中的至少一种。

20. 权利要求15的方法，其中所述活性酸成分是氯甲酸酯。

21. 权利要求1的方法，其中所述反应是通过将所述外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物转化为其相应的双氯甲酸酯，继而在碱性条件下与非外消旋醇缩合而进行的。

22. 权利要求21的方法，其中通过所述外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物与光气、氯甲酸三氯甲酯(二光气)或碳酸双三氯甲酯(三光气)反应而完成所述转化。

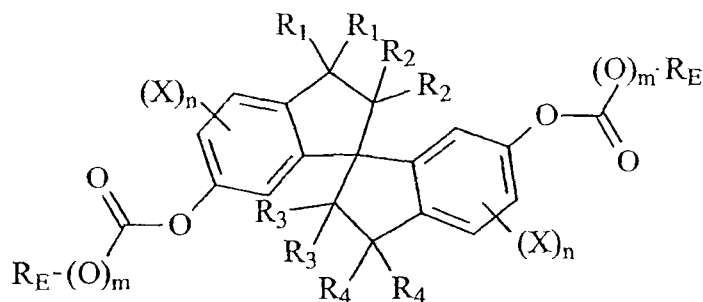
23. 权利要求21的方法，其中所述非对映二酯是非对映双碳酸酯。

24. 权利要求21的方法，其中通过使用至少一种选自以下的化合物产生所述碱性条件：三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺、1,1,3,3-四甲基胍、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、二环己胺、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾、碳酸铯和乙酸钠。

25. 权利要求21的方法，其中通过使用碳酸钾产生所述碱性条件。

26. 权利要求21的方法，其中通过使用三乙胺产生所述碱性条件。

27. 权利要求1的方法，其中所述非对映二酯由结构3表示：



结构3

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢或任何碳取代基;

X 独立地表示任何取代基;

n 独立地表示整数0-3;

其中取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 X 可以形成环; R_E 表示基本上对映纯的手性基团; 和

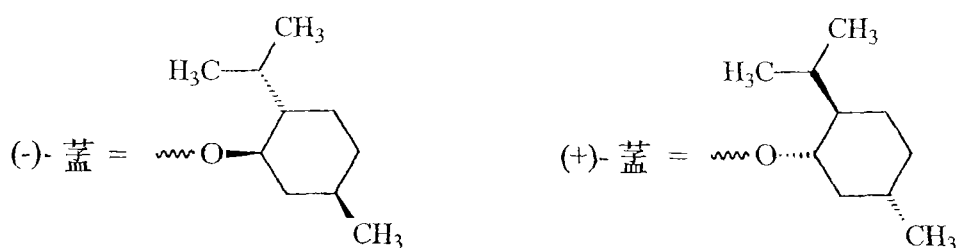
m 为0至1。

28. 权利要求27的方法, 其中 $m = 1$ 并且所述酯是碳酸酯。

29. 权利要求27的方法, 其中 R_E 表示取代或未取代烷基、环烷基、烷芳基或芳基。

30. 权利要求27的方法, 其中 $m = 1$ 并且 $-O-R_E$ 基团是选自对映体富集的薄荷醇、葑醇、新薄荷醇、异薄荷醇、8-苯基薄荷醇、龙脑、反-2-苯基环己-1-醇、异松蒎醇、异冰片、内-2-降冰片、二氢香芹醇、异长叶薄荷醇、反-2-叔-丁基环己-1-醇、胆固醇和外-6-羟基托品酮反-松香芹醇的共轭碱的环烷基。

31. 权利要求27的方法, 其中 $m = 1$ 并且 $-O-R_E$ 基团是薑醇的对映体, 表示为(+)-薑基或(-)-薑基:



32. 权利要求1的方法, 其中通过研磨、分馏结晶、重结晶、非手性色谱法、高效(或高压)液相色谱法(HPLC)或闪蒸色谱法完成所述分离。

33. 权利要求1的方法, 其中通过研磨完成所述分离。

34. 权利要求33的方法, 其中所述研磨是用合适的有机溶剂进行研磨以引起一种非对映二酯结晶, 继而过滤和干燥该结晶的非对映二酯。

35. 权利要求1的方法, 其中所述去除包括水解、酯交换、亲核置

换和酯还原。

36. 权利要求1的方法，其中所述去除是通过水解进行的。

37. 权利要求36的方法，其中所述水解包括所述非对映二酯与碱或无机酸反应。

38. 权利要求37的方法，其中所述碱包括选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯中的至少一种。

39. 权利要求37的方法，其中所述碱包括氢氧化钠。

40. 权利要求37的方法，其中所述无机酸是硫酸、磷酸或盐酸。

41. 权利要求37的方法，还包括溶剂。

42. 权利要求41的方法，其中所述溶剂包括水。

43. 权利要求41的方法，其中所述溶剂包括选自甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丙醇、THF、DMF、DMA、NMP、DME、乙二醇和水中的至少一种。

44. 权利要求41的方法，其中所述溶剂包括乙醇。

45. 权利要求32的方法，其中酯交换包括在酸性条件下使所述非对映酯与过量的醇的反应。

46. 权利要求45的方法，还包括选自甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丙醇和乙二醇中的至少一种羟基溶剂。

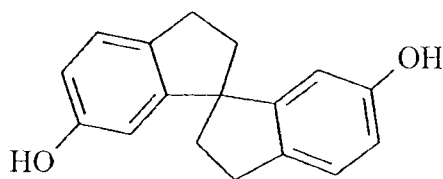
制备对映纯1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物的方法

发明领域

本发明涉及1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物对映体的化学分离。

发明背景

近来已发现了结构I的1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物的重要用途如,其中,在美国专利5,856,422A和6,288,206B1中公开的手性聚合物的前体,如在B. Kohler等, chemistry-A European Journal, 7(14), 3000(2001)中公开的大环化合物的前体,如在G. A. Consiglio等, Journal of supramolecular Chemistry, 2(1-3), 293(2003) 中公开的手性环芳的前体,以及,最近,如在美国专利申请序号No.10/737,457中公开的用于制备向列型液晶组合物的新手性掺杂剂的前体。这些应用中的许多都要求采用对映体富集的1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物。



结构I

这些非外消旋衍生物的高效、环保、大规模的制备方法有限。已经公开了许多外消旋1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物的合成,例如,在美国专利No.4,701,566、4,701,567、4,791,234A、6,132,641A、DE2645020、DE4027385、J. Chem. Soc., 1962, Revista Chimie, 34, 1069(1983).418. J. Org. Chem., 55, 4966(1990), J. Med. Chem., 43, 2031(2000), 以及J. Amer. Chem. Soc., 122, 2055(2000)中。这些方法必然提供衍生的1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇的1:1对映体混合物。虽然分离这些混合物的方法的确存在,但已证实这些方法不合要求(见下页)。

有四种分离非外消旋化合物的常规方法对有机化学领域的专业技

术人员是公知的：1) 手性合成单独的对映体，2) 手性色谱分离消旋体，3) 酶法拆分消旋体，和4) 将手性助剂用于非对映体形成，最终使得对映体分离。没有直接合成单独的1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇对映体的已知方法。此外，通过手性色谱法使外消旋混合物分离为其组分对映体主要是一种分析技术。虽然这类外消旋混合物的“制备”分离技术的确存在，但其通常局限于最多几克物质，低于很多工业应用的需求。此外，这些制备分离的技术只局限于结构范围，不易于分离出所需的1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物。

酶法分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物对映体的方法已由R. J. Kazlauskas的US4870421和Journal of the American Chemical Society, 111(13), 4953-9(1989)公开。该工艺使用(1)制备外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物的非手性酯，(2)对映选择性酶水解这些外消旋混合物，和(3)非手性色谱纯化后，最终分离必要的1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物的大量对映体富集的样品。虽然这种技术已被证明在制备上百克非外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物时是有用的，但其有重大缺陷。Kazlauskas拆分的起始步骤需要合成制备外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇的酯衍生物。然后这种物质在水性介质中与适当的酶组合物接触数天。在该反应阶段，必须注意控制反应温度和溶液的碱度。还需要注意分析反应组合物以改变反应条件，这样才能确保理想地转变为非外消旋产物。酶促反应完成，多溶剂萃取提供需进一步纯化的非外消旋残余物。然后非手性硅胶色谱法提供非外消旋产物，其使用不环保的二氯甲烷作为洗脱剂。最后，皂化残留的酯基从而以良好的总收率和高外消旋纯度提供所需的1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇。这个方案应用于数千克生产中受到以下因素的限制，其中，反应时间长、多次萃取导致的溶剂消耗过多、大规模的色谱法和使用不环保的氯化溶剂。

日本化学家以前在Bull. Soc. Chem. Japan, 44, 496(1971)中描述了用非对映体形成来分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物。在那种情况中，必需的外消旋螺二茛满二醇底物与非外消旋手性异氰酸酯反应，得到氨基甲酸乙酯产物的非对映混合物的混合物。然后通过从苯中反复重结晶纯化该混合物，苯是EPA指定为疑为致癌剂的溶剂。最后，通过化学降解手性氨基甲酸乙酯基团获得所需的螺二茛满。

苯酚的酯一般来说是很常见的有机化合物。在本文中，其意为在

结构上包括那些衍生自1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇和羧酸组分的化合物。酸组分可以是烷基、环烷基、芳基、烷氧基（烷基碳酸）、环烷基（环烷基碳酸），或芳氧基（芳基碳酸）。苯酯的常规制备方法对于那些本领域的专业技术人员是显而易见的。这些方法包括：（1）苯酚与酰基氯在碱性条件下反应；（2）苯酚与羧酸在酸性条件下反应；（3）苯酚与氯甲酸酯反应；（4）苯酚和羧酸用缩合剂反应；（5）苯酚与光气反应以制备中间的氯甲酸苯酯，然后可与第二苯酚或醇缩合，以及类似的转化。

多种非外消旋手性羧酸、酰基氯、氯甲酸酯和醇可用于制备可能用于分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇对映体的酯。而这些底物又可以衍生自天然来源、色谱分离、用对映选择法制备，或另外纯化。更为普遍地，将天然产物的衍生物用作手性助剂。

要解决的问题

分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇对映体的已知方法不可避免地需要大量的色谱法、反应时间长和有毒的溶剂。由于这些原因，这些对映体的大规模生产分离不能以环保或经济的方式实现。

发明概述

本发明涉及化学分离1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物对映体的方法，其包括提供外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物，使非外消旋手性组分与该外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物反应以提供非对映二酯的混合物，分离该非对映二酯的混合物以提供基本上纯的单独的非对映二酯，并从该基本上纯的单独的非对映二酯中化学去除酯基以提供非外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物。

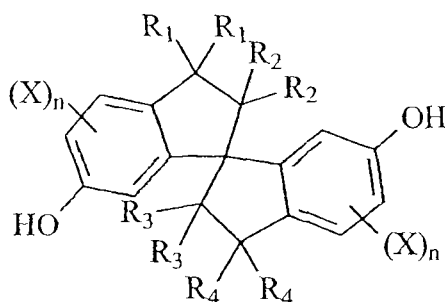
本发明的有益效果

本发明包括几种益处，并不是所有益处都体现在单个实施方案中。该方法避免了长的化学反应时间，对反应条件的小心控制，复杂的反应分析，色谱法分离，以及氯化溶剂的使用。本方法只是简单的反应/分离程序，其提供用于制备新的手性掺杂剂和其它高价值材料的螺二茛满二醇的手性拆分。

发明详述

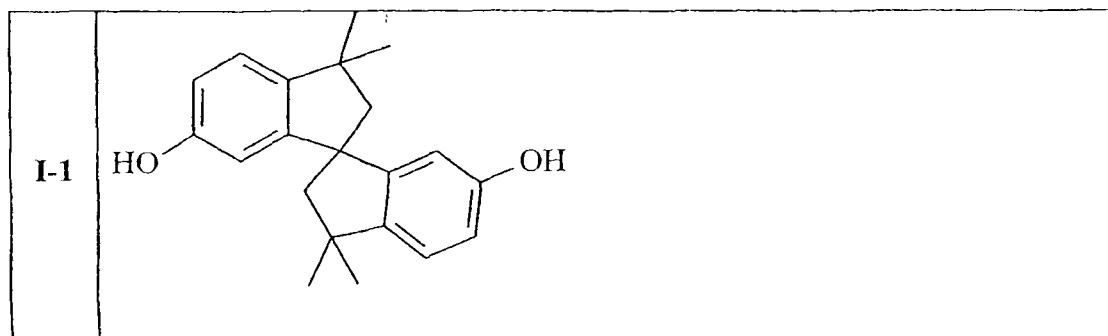
本发明涉及化学分离1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物对映体的新方法。该方法包括由外消旋1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物形成手性、非外消旋的酯，分离这样得到的混合物以提供非外消旋、非对映的组分，最后，化学去除所接的酯基以提供拆分的对映体富集的1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物。

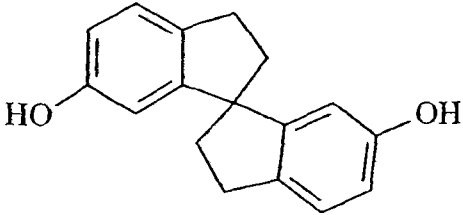
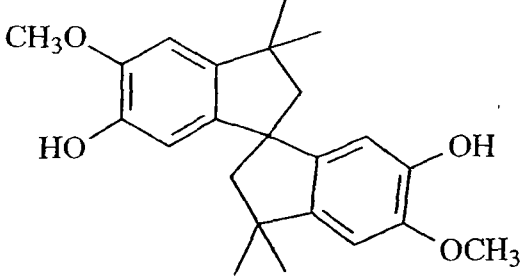
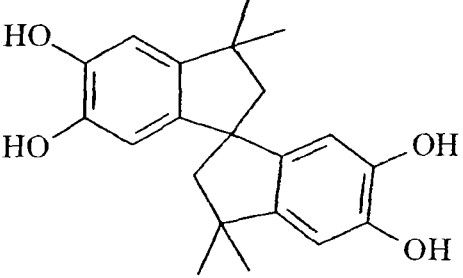
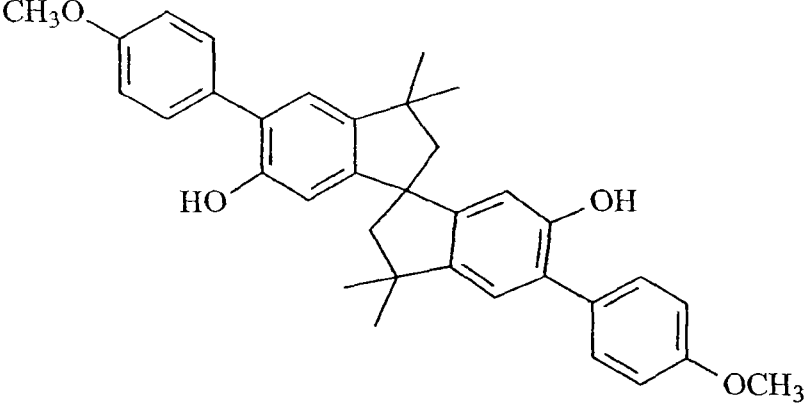
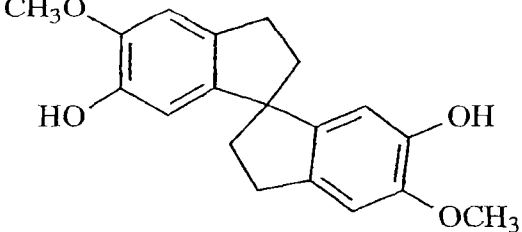
可以使用已知的合成步骤得到多种外消旋1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物，或少数可能来自商业源。用于该方法的这类化合物是由结构2概括描述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢或任何碳取代基， X 基团独立地是任何取代基，和 n 独立地是整数0-3，并且其中这些取代基可以形成环。优选地， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 全部是氢或包括含有1-约8个碳原子的基团的低级烷基，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、2-戊基、叔戊基等。最优选 R_1 和 R_4 是氢或甲基， R_2 和 R_3 是氢，并且 $n = 0$ 。

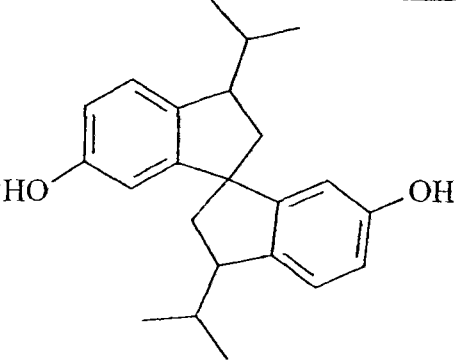
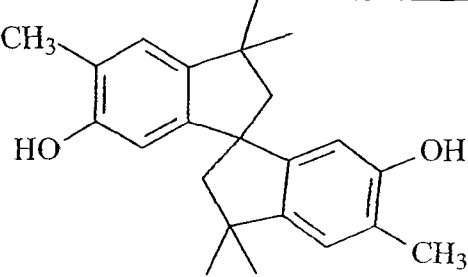
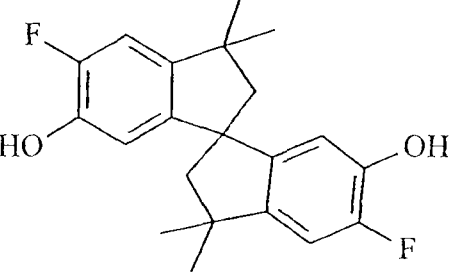


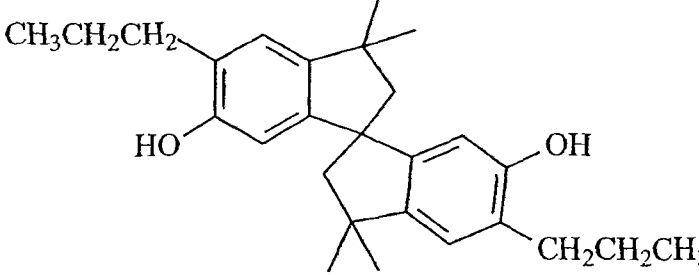
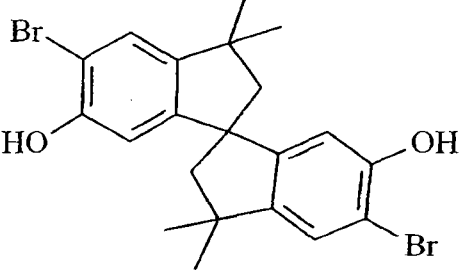
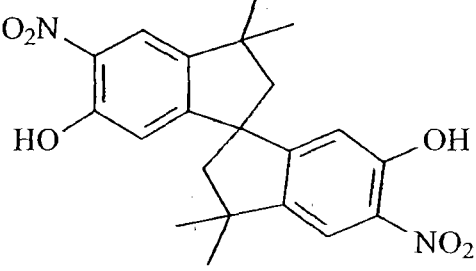
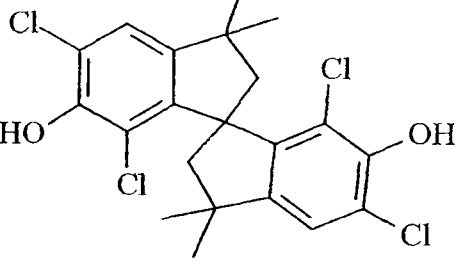
结构2

代表性的1,1'-螺二茚满-6,6'-二醇衍生物列于此。这些例子旨在说明而非限定。

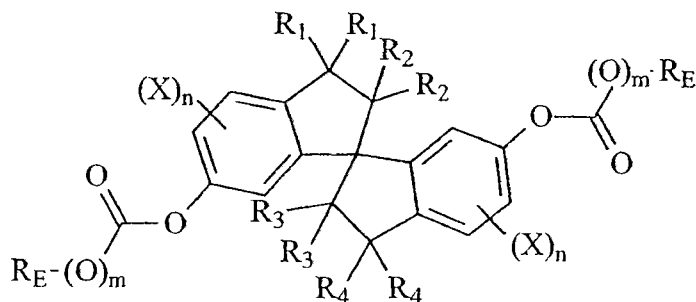


I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

I-7	
I-8	
I-9	

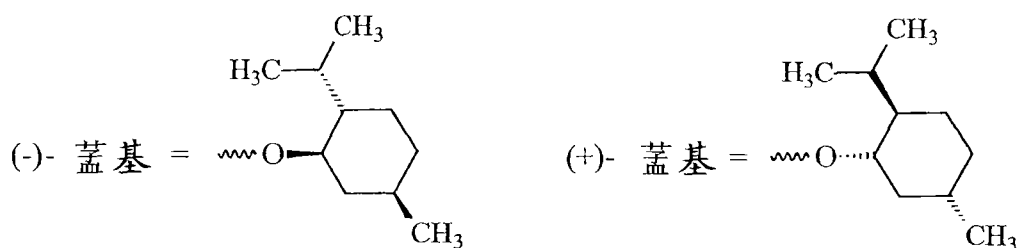
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

然后外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物与手性非外消旋组分适当反应以形成非对映二酯的混合物，其只在螺稠合的立体中心的构型上有不同。合适的酯由结构3描述，其中全部取代基，除 R_E 之外，如在结构2中的描述。在结构3中，2个 R_E 基团相同。还是在结构3中，整数 m 是相同的并在0至1间变化。当 $m = 1$ 时，所述酯为碳酸酯。



结构3

合适的 R_E 取代基是手性的、基本上对映纯的基团。这些基团可以是任何合适的取代或非取代的烷基、环烷基、烷芳基、芳基。当 $m = 0$ 时, 所述酯衍生自羧酸; 合适的酸包括(+)-樟脑羧酸、(-)-樟脑羧酸、罗汉松酸、(+)-顺-2-苯甲酰氨基环己烷羧酸、二氢枞酸、枞酸、(+)-樟脑酸和(-)-茨烷酸。优选地, 所述 $-O-R_E$ (即, $m = 1$) 基团是环烷基以包括衍生自对映体富集的薄荷醇、葑醇、新薄荷醇、异薄荷醇、8-苯基薄荷醇、龙脑、反-2-苯基环己-1-醇、异松莞醇、异冰片、内-2-降冰片、二氢香芹醇、异长叶薄荷醇、反-2-叔-丁基环己-1-醇、胆固醇、外-6-羟基托品酮反-松香芹醇(exo-6-hydroxytropolone trans-pinocarveol)的共轭碱的那些化合物。最为合适地, $-O-R_E$ (即, $m = 1$) 基团是薄荷醇的一种或另一种对映体, 通常表示为(+)-莧基或(-)-莧基:



通常在有机溶剂中通过外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇与非外消旋手性酸成分或与合适的活性酸成分直接缩合来制备必需的非对映混合物。这种活性酸成分包括羧酰氯、羧酰溴、氯甲酸酯、羧酸酐、混合的羧酸-磺酸酐、溴甲酸酯、混合的碳酸-磺酸酐。

可以通过强酸或使用缩合剂引发外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物与非外消旋手性酸的直接缩合。强酸可包括无机酸如硫酸、磷酸、

盐酸，或有机酸如甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、甲苯磺酸或酸强度相似的质子酸。缩合剂可包括二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、偶氮二甲酸二乙酯/三苯膦、偶氮二甲酸二异丙酯/三苯膦等试剂。

备选地，外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物可以转化为其相应的双氯甲酸酯，然后在碱性条件下与合适的非外消旋醇缩合以提供所需的非对映二酯混合物。代表性地这类双氯甲酸酯可以在中性、酸性或碱性条件下使用光气或光气等效物由1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物形成，所述光气等效物例如氯甲酸三氯甲酯（二光气）或碳酸双（三氯甲基）酯（三光气）。这样产生的外消旋双氯甲酸酯可以在碱性条件下与合适的非外消旋醇反应以提供所需的非对映双碳酸酯混合物。

上面描述的用于制备非对映二酯混合物的方法最常在有机溶剂或溶剂混合物中进行。适宜地，在实验室规模中，这些反应经常在氯代烃溶剂中进行，例如二氯甲烷。对于大规模的反应，或许是在生产环境中，可以容易地更换成多种备选的溶剂。代表性的备选溶剂包括四氢呋喃(THF)、二噁烷、异丙醚（IPE）、1,2-二甲氧基乙烷（DME）、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙腈、丙腈、丁腈、甲苯、二甲苯、庚烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮（NMP）、吡啶，或这些溶剂的混合物。

用于本发明反应中的碱包括有机碱例如三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺、1,1,3,3-四甲基胍、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯（DBU）、二环己胺，及无机碱例如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾、碳酸铯、乙酸钠。

然后通过多种本领域的熟练技术人员已知的技术中的一种来分离适当制备的非对映二酯混合物。这些方法包括研磨，在该情况下定义为将感兴趣的物质和指定的有机液体一起搅拌以便引起结晶，溶解杂质，或使结晶块破碎，分馏结晶，重结晶，非手性色谱法、高效（或高压）液相色谱法（HPLC），闪蒸色谱法。优选地，通过用合适的有机溶剂研磨混合物以引起一种非对映二酯结晶，然后过滤固体并干燥结晶的非对映二酯来对非对映酯进行分离。

最后，去除接在非外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇非对映二酯核上的手性酯基以提供所需的非外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇对映体。许多这类去除酯的方法对本领域的熟练技术人员都是已知的。特别值得

一提的是在强酸或强碱的水性条件下水解、通常使用酸性试剂的酯交换、亲核置换、酯还原，以及类似的方法。水解的条件通常使酯与碱（例如，氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯）或无机酸（例如，硫酸、磷酸、盐酸）在水或混合的水/溶剂反应介质中发生反应。合适的溶剂包括甲醇、乙醇，2-丙醇、1-丙醇、THF、DMF、DMA、NMP、DME、乙二醇或这些溶剂的混合物。酯交换，在这种情况下，通常应包括在酸性条件下使所述二酯与过量的醇反应，以使非外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇二酯可以将其酸成分转移给羟基溶剂，产生新的手性酯和非外消旋1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物。合适的羟基溶剂包括甲醇、乙醇，2-丙醇、1-丙醇、乙二醇。此外，可以加入合适的共溶剂以提高反应物的溶解性。

这里给出本发明的几个实施例是作为本发明的示范而并不意味着限制。

实施例

实施例1

步骤1: 制备外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物(±)-I-1

合成用在本发明中的代表性的二醇衍生化合物，如方案1中所示，从制备外消旋(±)-I-1开始，接着手性拆分这种对映体混合物以提供(+)-I-1。制备外消旋3,3,3',3'-四甲基-1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇使用做了少量改动的由Faler和Lynch在EP264026A1中描述的方法。该合成路线及其后的部分对映体拆分在方案1中描述。

双酚A (Int-1; CAS 80-05-7; 100g, 0.438 mol) 和甲磺酸 (5ml) 的混合物在135℃加热3小时，然后在搅拌下小心地倒入550 ml水中。短时间搅拌后，倾析液体并用350 ml水稀释残留固体，并连续搅拌。此过程再重复2次以提供半固体物质。潮湿的固体用150 ml二氯甲烷加热回流1小时然后冷却。收集固体，用少量二氯甲烷和挥发油 (ligroin) 洗涤以提供29.1g(65%)白色固体状的(±)-I-1。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。

步骤2: 制备非对映二酯混合物:

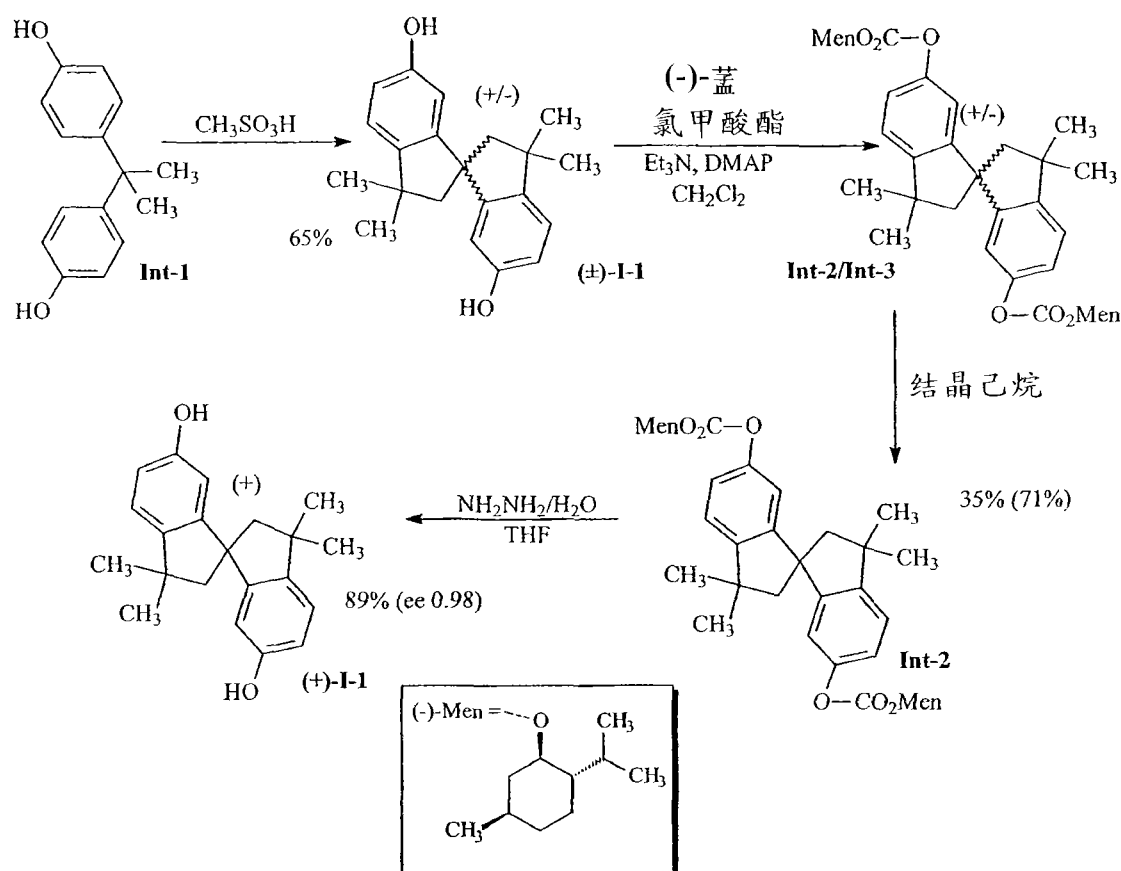
(±)-I-1 (12.3g; 40mmol)、三乙胺 (TEA; 20ml, 144mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (DMAP; 1g, 8mmol) 的200 ml二氯甲烷溶液用氯甲酸

(-)-薑酯 (即, 衍生自(-)-薑醇的氯甲酸酯; CAS14602-86-9; 18ml, 84mmol) 的5ml二氯甲烷溶液处理约10分钟。所得的混合物在室温下搅拌3小时然后用稀盐酸洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。用质子NMR光谱法测定, 玻璃状残余物包含非对映二酯Int-2和Int-3的等摩尔混合物。

步骤3: 分离非对映二酯

将用质子NMR光谱法测定的包含非对映二酯Int-2和Int-3的等摩尔混合物的玻璃状残余物溶解于150ml庚烷中。不久, 开始结晶, 在室温下搅拌浆体20小时。在冰水浴中冷却浆体然后过滤; 用少量冷庚烷和低沸点挥发油洗涤固体以提供9.46g(35%; 基于单种非对映二酯为70%)无色固体状的Int-2。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。高磁场NMR测定无另一种非对映二酯Int-3。

方案1



步骤4: 去除酯基

Int-2 (9.00g, 13.4mmol) 和一水合肼 (4.6ml, 95mmol) 的85 ml四氢呋喃(THF)溶液加热回流3小时然后在稀盐酸和乙酸乙酯间分配。洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩以提供油。

步骤5: 任选进一步纯化非外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物

两次硅胶色谱, 第一次用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 然后第二次用庚烷和异丙醚的混合物洗脱, 得到纯化的油。用IPE/庚烷研磨, 接着过滤并干燥, 最后得到3.66g(88.6%)无色固体状的(+)-I-1。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。手性HPLC分析显示%ee >98%; 旋光分析得到 $[\alpha]_D^{23}=+37.4^\circ$ (甲醇, c=0.010)。

实施例2

步骤1: 制备外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物和

步骤2: 制备非对映二酯混合物:

除了粗反应产物不用色谱法之外, 如在实施例1中那样完成手性拆分(±)-I-1的第二次运行(原规模的1.9倍)。

步骤3: 分离非对映二酯混合物

反应产物直接溶解在250ml的低沸点挥发油(戊烷)中并在丙酮/冰(约-20℃)浴中冷却以引起结晶。2小时后过滤冷浆体并用少量戊烷洗涤固体。以42%(基于单一非对映二酯为84%)的收率得到无色固体状的固体非对映二酯Int-2。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。分析HPLC显示其为99.2%非对映纯。

步骤4: 去除酯基

除了粗反应产物不用色谱法而是用异丙醚研磨之外, 如在实施例1中那样完成制备(+)-I-1的第二次运行(原规模的1.6倍), 以提供无色固体状的(+)-I-1(5.46g, 85%)。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。手性HPLC分析显示其为99.9%对映体纯度。

实施例3

步骤1: 制备外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物和

步骤2: 制备非对映二酯混合物:

除了氯甲酸(+)-盖酯(即衍生自(+)-盖醇的氯甲酸酯; CAS 7635-54-3), 粗反应产物不用色谱法之外, 如在实施例1中那样完成手性拆分(±)-I-1的另一次运行(原规模的1.4倍)。

步骤3: 分离非对映二酯混合物

粗反应产物直接溶解在250ml的低沸点挥发油(戊烷)中并在丙酮/冰(约-20℃)浴中冷却以引起结晶。2小时后过滤冷浆体并用少量戊烷洗涤固体。以36%(基于单一非对映二酯为72%)的收率得到无色固体状的固体非对映二酯Int-4。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。质子NMR表明无另一非对映二酯。

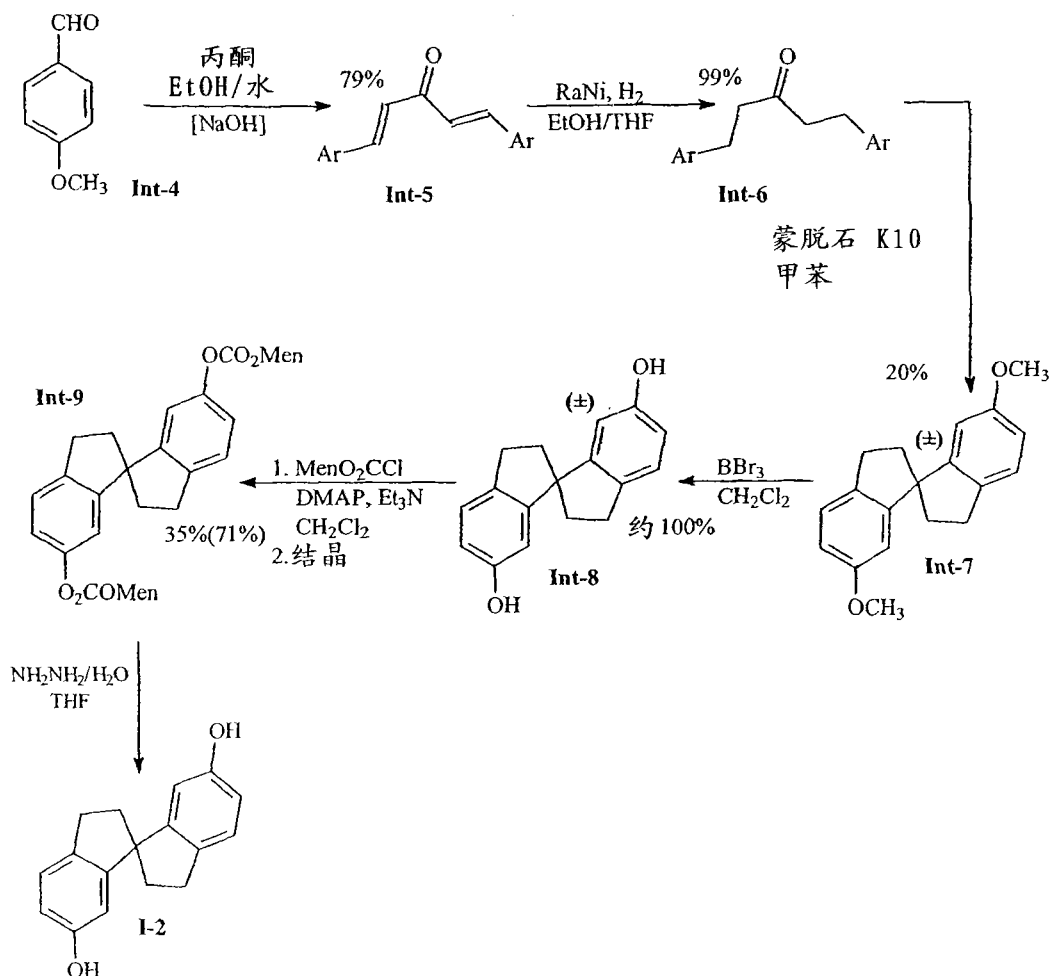
步骤4: 去除酯基

除了粗反应产物不用色谱法而用庚烷研磨之外, 如在实施例1中用于其差向异构体那样完成制备(-)-I-1的运行, 以提供无色固体状的(-)-I-1(5.29g, 89%)。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。手性HPLC分析其为显示99.1%对映体纯。

实施例4**步骤1: 制备外消旋手性1,1'-螺二茛满-6,6'-二醇衍生物(±)-Int-8**

蒙脱石K10黏土(CAS1318-93-0; 20g, ≥100℃真空干燥)和100ml二甲苯用迪安斯达克榻分水(Dean-Stark trap)回流20分钟, 然后加入1,5-(4-甲氧基苯基)-3-戊酮(Int-6; CAS74882-32-9, 通过方案2描述的标准合成工艺制备; 4.00g, 13.4mmol)并继续回流20小时。混合物短暂冷却然后通过硅藻土过滤。用甲苯(100ml 分次)洗涤固体。真空浓缩合并的滤液以提供粗固体产物。小心使用硅胶色谱分离该物质, 用庚烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 以提供纯化的半固体。用冷异丙醚研磨该物质然后得到0.75g(20%)无色固体状的Int-7。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。

方案2



Int-7 (0.56g, 2.0mmol) 的10ml二氯甲烷溶液在冰-丙酮浴中冷却然后用三溴化硼 (0.45ml, 4.8mmol) 处理。混合物在室温下搅拌1小时然后冷却并通过小心加入5ml水使反应结束。分离有机物, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。用异丙醚和庚烷处理残余物以引起结晶形成。真空除去这些溶剂以提供0.5g (约100%) 无色固体状的Int-8。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。

步骤2: 制备非对映二酯混合物:

Int-8 (0.45g, 1.8mmol) 在15ml二氯甲烷中的浆体, 在室温下, 顺序用氯甲酸苄酯 (0.8ml, 3.7mmol)、三乙胺 (0.9ml, 6.5mmol) 和DMAP (0.05g, 0.4mmol) 处理。混合物在室温下搅拌1小时, 然后用稀盐酸洗涤。用硫酸钠干燥有机物, 过滤并真空浓缩。用硅胶色谱分离残余物, 用二氯甲烷洗脱, 以提供1.1g (约100%) 无色油状的所需的非对映二酯混合物。NMR分析显示其为非对映二酯的等摩尔混合物。

步骤3: 分离非对映二酯混合物

将残余物溶解于15ml庚烷中, 其后结晶开始。混合物在室温下搅拌30分钟然后过滤, 以得到0.39g (35%, 基于单一非对映二酯为71%) 无色固体状的Int-9。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。小心的NMR分析表明存在单一非对映二酯。

步骤4: 去除酯基——肼法

用一水合肼 (0.25ml, 5.2mmol) 处理Int-9 (0.35g, 0.57mmol) 的7.5 mlTHF溶液, 然后回流加热30分钟。另外加入一水合肼 (0.15ml, 3.1mmol) 并且将混合物加热另外1小时。混合物在室温下搅拌过夜然后在稀盐酸和乙酸乙酯间分配。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩以提供玻璃状残余物。通过硅胶色谱法, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到纯化的油。将该油溶解于乙酸乙酯然后用稀氢氧化钠水溶液洗涤。用盐酸酸化水层并用乙酸乙酯萃取。干燥、过滤并浓缩有机物以提供0.14g (100%) 无色油状的I-2。色谱证实该物质是同质的并显示与其给定的结构一致的光谱特性。基于纯化的非对映二酯的NRM, 得出对映体过量为约1。

步骤4: 去除酯基——碱解法

在5ml甲醇和3mlTHF的混合物中的Int-9 (43mg, 0.0070mmol) 与氢氧化钠 (10wt%的水溶液0.3ml) 的混合物回流3h。将混合物倒入稀氢氧化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取混合物。再用10wt%的氢氧化钠水溶液逐份萃取 (4次, 每次5ml)。乙酸乙酯通过加入浓盐酸使水性部分呈酸性 ($\text{pH} \leq 2$)。干燥并真空浓缩后, 乙酸乙酯萃取加工 (extractive workup) 提供了油状的I-2 (14mg, 78%)。NMR分析证实了具有给定的结构。手性HPLC分析显示其为98.8%的对映纯。