

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D309/32

C07D305/08 C07F 7/18



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01111916.0

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1193992C

[22] 申请日 2001.2.2 [21] 申请号 01111916.0

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 4 [33] US [31] 60/180,578

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·J·哈灵顿 L·M·霍吉斯

K·普恩特纳 M·司佳隆

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

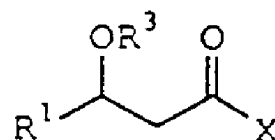
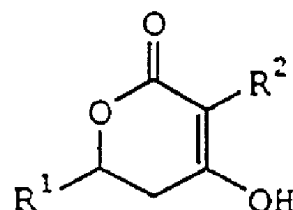
代理人 林柏楠 段承恩

权利要求书 14 页 说明书 44 页

[54] 发明名称 3,6-二烷基-5,6-二氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮的合成

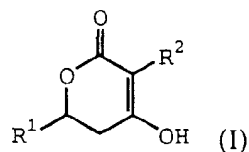
[57] 摘要

本发明提供用下式的酰卤：右上式生产下式的 δ -内酯的新方法：右下式其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 如本文所述，以及新的中间体。特别地，本发明提供对映体有择地生产 δ -内酯的方法。

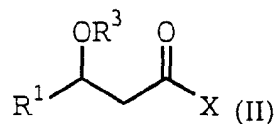


ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 的 δ -内酯的制备方法:

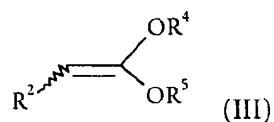


所述方法包括将式 (II) 的酰卤:

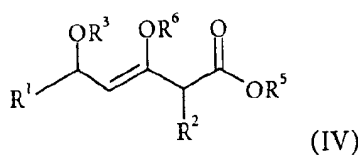


用

a) 式 (III) 的乙烯酮缩二醇处理:

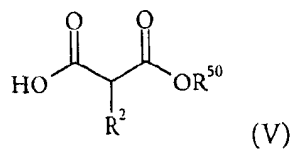


得到式 (IV) 的 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯:

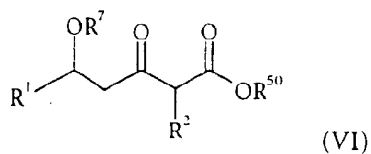


然后除去至少一个保护基 R^3 和 R^6 ; 并将产物与强酸接触得到所述 δ -内酯, 或

b) 在金属配位剂和叔胺碱存在的条件下, 用式 (V) 丙二酸半酸酯处理:



得到式 (VI) 的 δ -羟基- β -酮酯:



然后将所述 δ -羟基- β -酮酯用强酸处理得到所述 δ -内酯，其中在上述式中

R^1 是 C_1 - C_{20} 烷基；

R^2 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基；

R^3 是式 $-\text{SiR}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 的羟基保护基；

R^4 和 R^5 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基、 C_6 - C_{20} 芳烷基或 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基；

R^{50} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基；

R^6 是 H 或 R^4 ；

R^7 是 H 或 R^3 ；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 分别独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基；以及

X 是卤素。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^1 是十一烷基。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^2 是己基。

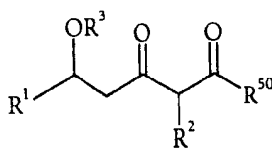
4. 根据权利要求 1 的方法，其中 X 是氯。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^5 和 R^{50} 是 C_1 - C_6 烷基。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^4 和 R^6 各为式 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 基团。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^7 是 H。

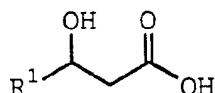
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的方法，其中步骤 a) 包括处理所述 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯以除去 R^6 保护基得到下式的 δ -羟基-保护的- β -酮酯：



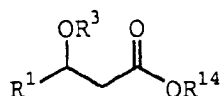
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{50} 如权利要求 1 至 7 中任一项所定义。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的方法，进一步包括制备所述酰卤的步骤，其中所述酰卤的制备步骤包括：

(i) 将下式的 β -羟基酸：



用羟基保护基处理得到下式的 β -羟基-保护的酯：



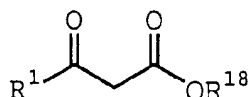
和

(ii) 将所述 β -羟基-保护的酯用酰卤化剂处理得到所述酰卤，其中 R^{14} 是 H、 R^3 或羧酸盐抗衡阳离子，并且 R^1 和 R^3 如权利要求 1 至 7 中任一项所定义。

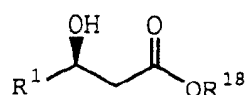
10. 根据权利要求 9 的方法，其中 R^3 和 R^{14} 各是式 $-\text{SiR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$ 基团，其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 各独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基。

11. 根据权利要求 9 的方法，进一步包括所述 β -羟基酸的对映体的有择制备步骤，其中所述 β -羟基酸制备步骤包括：

(A) 在氢和包含手性取代的膦配体和至少 5 当量卤化物的钨氢化催化剂存在下、对映体有择还原下式的 β -酮酯：



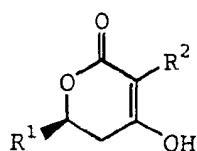
从而对映体有择地制备下式的 β -羟基酯：



其中 R^{18} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基, R^1 如权利要求 1 至 7 中任一项的定义;和

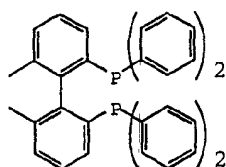
(B) 皂化所述 β -羟基酯, 得到所述 β -羟基酸。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中所述方法产生的所述 δ -内酯具有以下立体化学构型:

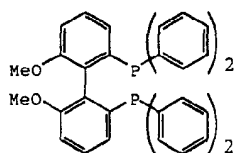


13. 根据权利要求 12 的方法, 其中所述方法制备的所述 δ -内酯对映体过量至少 90%。

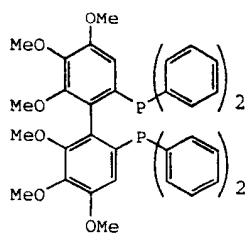
14. 根据权利要求 11 的方法, 其中所述膦配体选自:



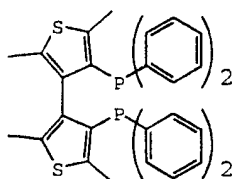
缩写为: **BIPHEMP**,



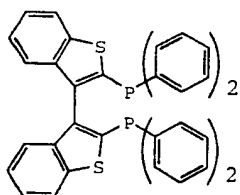
缩写为: **MeOBIPHEP**,



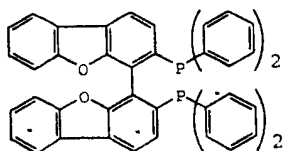
缩写为: **TriMeOBIPHEP**,



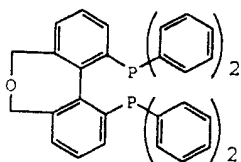
缩写为: **TMBTP**,



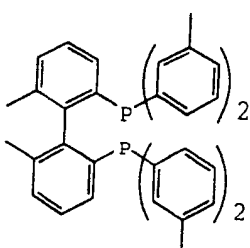
缩写为: **BITIANP**,



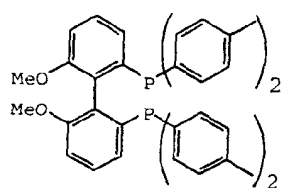
缩写为: **BIBFUP**,



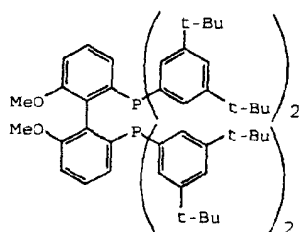
缩写为: **BIPHOMP**,



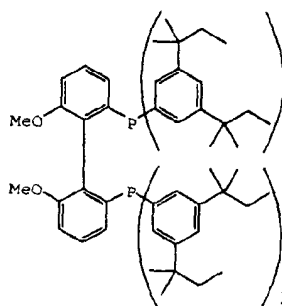
缩写为: **mTol-BIPHEMP**,



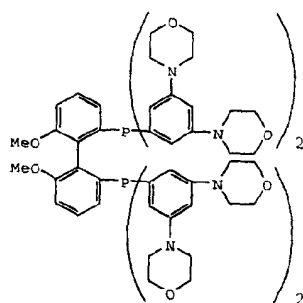
缩写为: **PTol-MeOBIPHEP**,



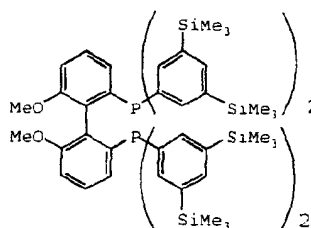
缩写为: **3,5-tBu-MeOBIPHEP**,



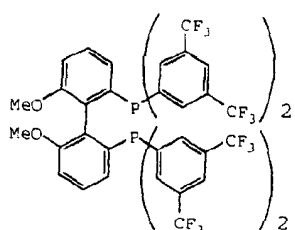
缩写为: **3,5-tPe-MeOBIPHEP**,



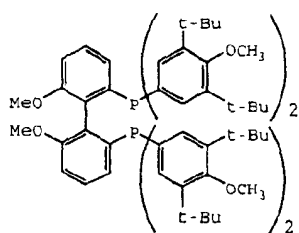
缩写为: **3,5-MOR-MeOBIPHEP**,



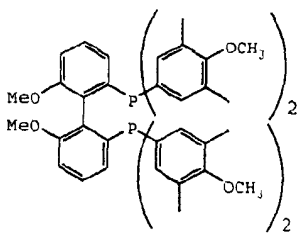
缩写为: **3,5-TMS-MeOBIPHEP**,



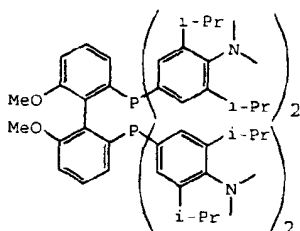
缩写为: **3,5-CF₃-MeOBIPHEP**,



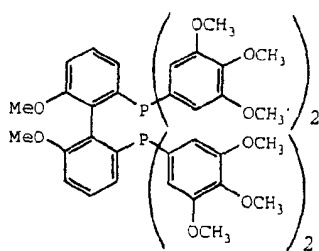
缩写为: **3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP,**



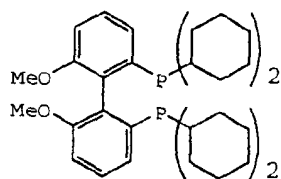
缩写为: **3,5-Xyl-4-MeO-MeOBIPHEP,**



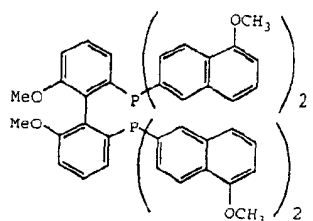
缩写为: **3,5-iPr-4DMA-MeOBIPHEP,**



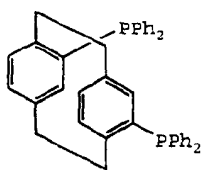
缩写为: **3,4,5-MeO-MeOBIPHEP,**



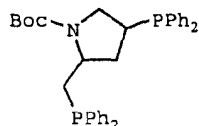
缩写为: **Cy-MeOBIPHEP,**



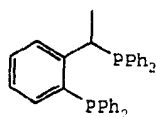
缩写为: **6-MeO-2-萘-MeOBIPHEP,**



缩写为: **PHANEPHOS**,



缩写为: **BPPM**,



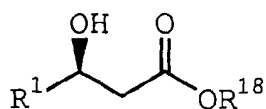
缩写为: **MEBEP**。

15. 根据权利要求 14 的方法,其中所述氢化催化剂是式 RuCl_2 ((R)-MeOBIPHEP) 化合物。

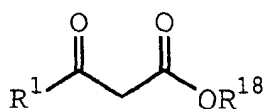
16. 根据权利要求 15 的方法,其中所述氢化催化剂是通过将式 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ((R)-MeOBIPHEP) 的二乙酸钌化合物与卤化物源接触产生的产品。

17. 根据权利要求 16 的方法,其中所述卤化物源与所述二乙酸钌的摩尔比至少为 20: 1。

18. 对映体有择地制备在权利要求 11 中定义的下式 β -羟基酯的方法:



包括将下式的 β -酮酯:



在 40 巴或 40 巴以下的氢气压力和包括至少 5 当量的卤化物和手性取代的联苯基膦配体的钌氢化催化剂存在下氢化, 其中 R^1 是 C_1 - C_{20} 烷基, 和 R^{18} 是 H 或 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基。

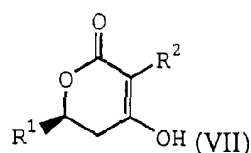
19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述氢气是工业级的氢气。

20. 根据权利要求 18 的方法, 其中 R^1 为十一烷基

21. 根据权利要求 18 至 20 中任一项的方法, 其中 R^{18} 为 C_1 - C_6 烷基。

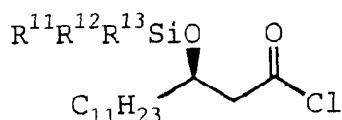
22. 根据权利要求 18 至 20 中任一项的方法, 其中所述氢化催化剂选自权利要求 16 中所定义的催化剂。

23. 式 (VII) δ -内酯的对映体的有择制备方法:

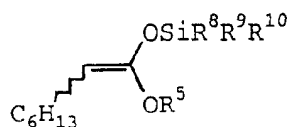


所述方法包括:

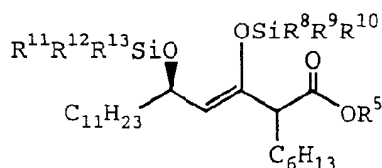
(a) 将下式的酰卤:



用下式的甲硅烷基乙烯酮缩二醇处理:



得到下式的 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚酯:



其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如权利要求 23 至 25 中任一项所定义，
和

(iv) 将所述的 β -甲硅烷氧基十四烷酸甲硅烷基酯与酰卤化剂接触，得到所述酰卤。

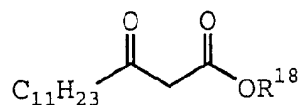
30. 根据权利要求 29 的方法，其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是甲基

31. 根据权利要求 29 的方法，其中所述甲硅烷基化试剂选自三甲基甲硅烷基氯和六甲基二硅氮烷。

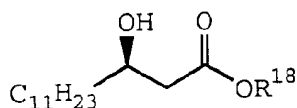
32. 根据权利要求 29 的方法，其中所述酰卤化剂是亚硫酸氯。

33. 根据权利要求 29 的方法，进一步包括制备所述 (R)-3-羟基十四烷酸的步骤，其中所述 (R)-3-羟基十四烷酸的制备步骤包括：

(A) 用氢和包含手性取代的膦配体和至少 5 个当量的卤化物的钨氢化催化剂，对映体有择地还原下式的 β -酮酯



得到下式的 β -羟基酯

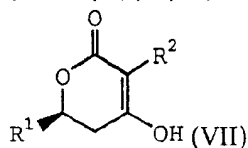


其中 R^{18} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基；和

(B) 皂化所述 β -羟基酯，产生所述 (R)-3-羟基十四烷酸。

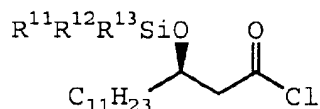
34. 根据权利要求 33 的方法，其中所述膦配体选自权利要求 14 所定义的膦配体。

35. 式 (VII) 的 δ -内酯的制备方法：

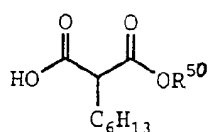


所述方法包括：

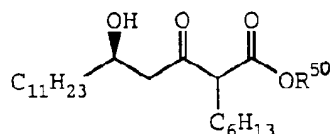
(a) 将下式酰卤：



在金属配位剂和叔胺碱存在的条件下，用下式的丙二酸半酸酯处理：



得到下式的 δ -羟基- β -酮酯：



和

(b) 将所述的 δ -羟基- β -酮酯与强酸接触，产生所述 δ -内酯，其中 R^1 是 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ ， R^2 是 C_6H_{13} ， R^{50} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基；并且 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各个独立地为 C_1 - C_6 烷基或苯基。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中该方法制备的所述 δ -内酯的对映体过量至少为 90%。

37. 根据权利要求 35 的方法，其中 R^{50} 为 C_1 - C_6 烷基。

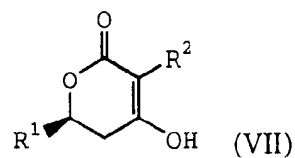
38. 根据权利要求 35 的方法，其中所述酸是盐酸。

39. 根据权利要求 35-38 的方法，进一步包括如权利要求 29 中定义的制备所述酰卤的步骤。

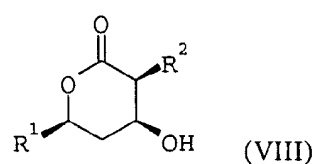
40. 根据权利要求 23-25 和 30-38 中任一项的方法，进一步包

括如下步骤:

c) 将式 (VII) 化合物氢化

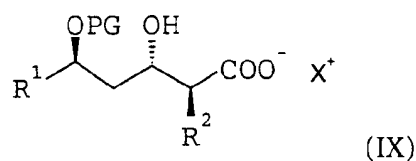


得到式 (VIII) 化合物



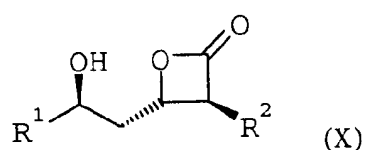
然后

d) 在碱性条件下进行开环反应并分离对映体得到式 (IX) 化合物

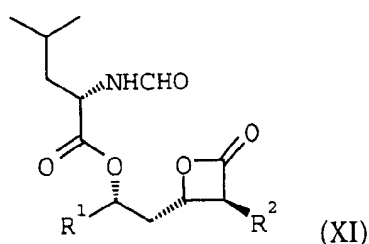


其中 X^+ 代表阳离子, 并且 PG 是 OH-保护基,

e) 然后制备式 (IX) 的游离酸、成环和除去 PG 得到式 (X) 化合物

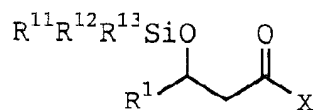


f) 随后脱保护以及在 Mitsunobu 条件下与 N-甲酰基-S-亮氨酸反应得到式 (XI) 化合物

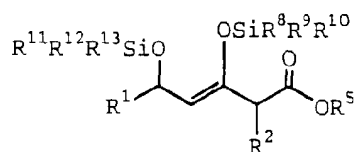


其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 所定义。

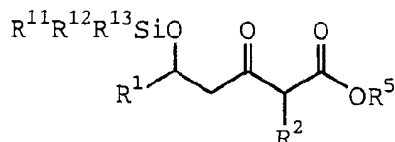
a) 下式的 β -甲硅烷氧基酰卤:



b) 下式的 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚酯:



和 c) 下式的 δ -甲硅烷氧基- β -酮酯:



其中 R^1 是 C_1 - C_{20} 烷基; R^2 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基; R^5 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基; R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基; 并且 X 是卤素;

条件是, 该化合物不是 5-三甲基甲硅烷氧基-3-氧代-癸酸乙酯。

43. 根据权利要求 42 的化合物, 其中所述 β -甲硅烷氧基酰卤是 (R)-3-三甲基甲硅烷氧基十四烷酰氯。

44. 根据权利要求 42 的化合物, 其中所述 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚酯为 (R)-3, 5-双-(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-十六烯酸甲酯。

45. 根据权利要求 1-7、10-14、16-20、23-25、30-38 和 41 中任一项的方法在制备奥利司他上的用途。

3, 6-二烷基-5, 6-二氢-4-
羟基-2H-吡喃-2-酮的合成

技术领域

本发明涉及 3, 6-二烷基-5, 6-二氢-4-羟基-吡喃-2-酮的生产方法。特别地, 本发明涉及生产上述化合物的对映体有择方法。

背景技术

δ -内酯如 3, 6-二烷基-5, 6-二氢-4-羟基-吡喃-2-酮可用作制备各种精细化工和药学活性化合物的中间体。例如, 5, 6-二氢-3-己基-4-羟基-6-十一烷基-吡喃-2-酮是已知的制备氧杂环丁烷酮化合物如四氢里卜斯他丁(tetrahydrolipstatin)(奥利司他(orlistat))的前体。例如参见, 均授予 Karpf 等的美国专利 5, 245, 056 和 5, 399, 720 和均授予 Ramig 等的美国专利 5, 274, 143 和 5, 420, 305。

四氢里卜斯他丁的其它制备方法是用 β -羟基酯, 如 3-羟基十四酸甲酯为中间体。例如参见, Pommier 等, 《合成》(Synthesis), 1994, 1294-1300, Case-Green 等, 《合成通信》(Synlett.), 1991, 781-782, Schmid 等, 《欧洲'94 手性会议论文集》(Proceeding of the Chiral Europe'94 Symposium), 9 月 19-20, 1994, Nice, France, 及上述的美国专利。一些制备氧杂环丁烷酮的方法, 例如公开于上述授予 Karpf 等的美国专利公开的方法, 是用 β -羟基酯作中间体制备用于氧杂环丁烷酮合成的 δ -内酯。

分子的立体化学对于分子的多种特性是非常重要的。例如, 已知具有一个或多个手性中心, 即立体化学中心的药物的生理特性依赖于药物的手性中心的立体化学。因此, 能够控制化学反应的立体化学比较有利。

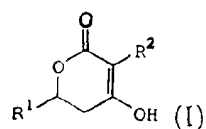
很多氧杂环丁烷酮, 如四氢里卜斯他丁, 含有一个或多个手性中心。用于四氢里卜斯他丁合成的中间体 δ -内酯和 β -羟基酯含有一个或多个手性中心。这些中间体的合成, 例如公开于上述授予 Karpf 等的美国专利中的方法, 得到的是外消旋混合物, 再通过随后的拆分步骤来分离所需的异构体。其它方法是通过将对映体有择地还原相应的 β -酮酯来不对称合成 β -羟基酯。

而且, 为了高收率地得到所需产品, 现有的还原 3-氧代-十四酸甲酯的不对称氢化法需要极纯的反应条件, 如氢气的纯度至少为 99.99%, 因此进一步提高了 β -羟基酯的生产成本。

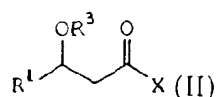
所以, 需要一种生产 δ -内酯的方法。并且需要一种在不需要极纯的反应条件或高氢气压力下对映体有择还原 β -酮酯的方法。

发明内容

更进一步地, 本发明涉及式(I)的 δ -内酯的制备方法:

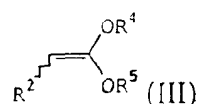


所述方法包括将式(II)的酰卤:

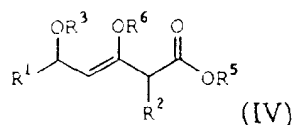


用

a) 式(III)的乙烯酮缩二醇处理:

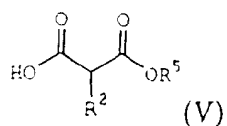


得到式(IV)的 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯:

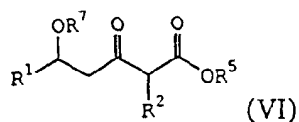


然后除去保护基 R^3 和 R^6 中的至少一个; 再将产物与酸接触得到所述 δ -内酯, 或

b) 用式(V)丙二酸半酸酯处理:



得到式(VI)的 δ -羟基- β -酮酯:



然后将所述 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯用酸处理得到所述 δ -内酯,

其中在上述结构式中

R^1 是 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ 烷基;

R^2 是 H 或 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;

R^3 是羟基保护基

在式(III)和(IV)中的 R^4 和 R^5 独立地是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_5 - \text{C}_{20}$ 芳基、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ 芳烷基或 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 独立地是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基或苯基;

在式(V)和(VI)中的 R^5 是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_5 - \text{C}_{20}$ 芳基、或 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ 芳烷基;

R^6 是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_5 - \text{C}_{20}$ 芳基、或 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ 芳烷基;

R^6 是 H 或 R^4 ;

R^7 是 H 或 R^3 , 以及

X 是卤素。

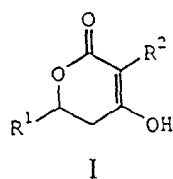
此处所用术语“处理”、“接触”或“反应”是指将两种或多种反应剂在适宜的反应条件下加入或混合以生产所指出和/或所需的产品。应该理解的是生产所指出和/或所需产品的反应不必是由最初加入的两种反应剂的组合直接得到的, 即可以存在一个或多个中间体, 所述中间体是在混合物中产生的且最终导致所指出和/或所需产品的形成。

术语“烷基”是指直链或支链的脂族烃。烷基任选可以被一个或多个取代基, 如卤素, 链烯基, 炔基, 芳基, 羟基, 氨基, 硫代, 烷氧基, 羧基, 氧代或环烷基取代。可以任选在烷基中插入一个或多个氧原子、硫原子或取代或未取代的氮原子。烷基的实例包括甲基, 乙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 三氯甲基, 戊基, 己基, 庚基, 辛基, 癸基和十一烷基。

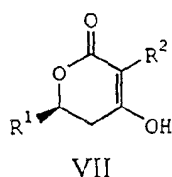
术语“芳基”是指单环或双环碳环或杂环芳香环部分。芳基可以被一个或

多个取代基, 例如卤素, 链烯基, 烷基, 炔基, 羟基, 氨基, 硫代, 烷氧基或环烷基取代。芳基的实例包括苯基, 甲苯基 (toluyl), 吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 1, 2, 4-三唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基和异噁唑基。

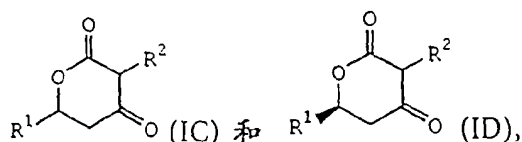
本发明提供 δ -内酯, 如 3, 6-二烷基-5, 6-二氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮的制备方法。特别地, 本发明提供制备下式的 δ -内酯的方法:



其中 R^1 是 $C_1 - C_{20}$ 烷基, 且 R^2 是 H 或 $C_1 - C_{10}$ 烷基。特别地, 本发明提供对映体有择地生产 δ -内酯的方法。在本发明的一个具体方案中, 该对映体有择方法提供具有如下立体中心的式 VII 的 (R)- δ -内酯:



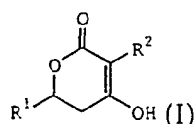
应该理解的是式 VII 的 δ -内酯和相应的富对映体的 δ -内酯 VII 也可以分别以它们的互变异构体的形式存在, 或与其互变异构体形式存在一个平衡:



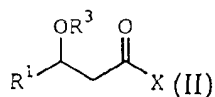
因此, 任何有关式 I 或 VII 的 δ -内酯均暗示分别包括式 IC 或 ID 的互变异构体。

在本发明的优选方案中, R^1 是十一烷基, R^2 是己基, R^3 是式 $-SiR^{11}R^{12}R^{13}$ 部分, 其中 R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 独立地为 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基, X 是氯。 R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基, R^4 和 R^6 各是式 $-SiR^8R^9R^{10}$ 部分且 R^7 是 H。

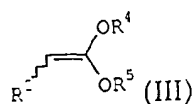
本发明的一个方案是提供式 (I) 的 δ -内酯的制备方法:



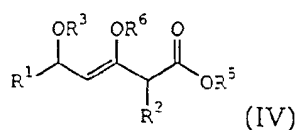
包括将式(II)的酰卤:



用式(III)的乙烯酮缩二醇处理:



得到式(IV)的 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚:

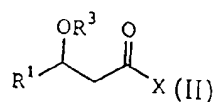


然后除去保护基 R^3 和 R^6 中的至少一个, 并将所得产品与酸接触得到 δ -内酯,

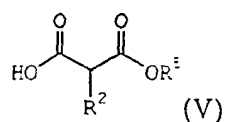
其中在上述结构式中

R^1 是 C_1-C_{20} 烷基; R^2 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基; R^3 是羟基保护基; R^4 和 R^5 各独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳烷基或 $-SiR^8R^9R^{10}$; R^6 是 H 或 R^4 ; R^8 , R^9 , R^{10} 各独立地是 C_1-C_6 烷基或苯基; 和 X 是卤素。

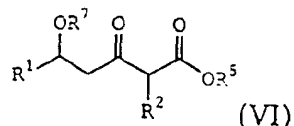
本发明的另一个方案提供上述式(I) δ -内酯的制备方法, 包括将式(II)的酰卤:



用式(V)的丙二酸半酸酯处理:



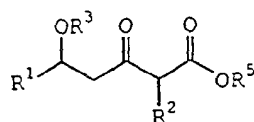
得到式(VI)的 δ -羟基- β -酮酯:



然后将 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯用酸处理得到 δ -内酯, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 X 定义如上, 和 R^7 是 H 或 R^3 。

优选地, 本发明方法提供 δ -内酯的对映体有择合成。

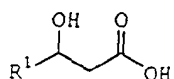
步骤 a) 的方法包括处理所述 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯以除去 R^6 保护基从而得到下式的 δ -羟基-保护的- β -酮酯:



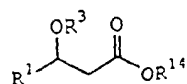
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 定义如上。

本发明进一步的方案是指生产所述酰卤的步骤, 其中所述酰卤的生产步骤包括:

(i) 将下式的 β -羟基酸:



用羟基保护基处理得到下式的 β -羟基-保护的酯:

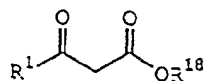


和

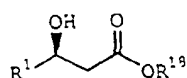
(ii) 将所述 β -羟基-保护的酯用酰卤化剂处理得到所述酰卤, 其中 R^{14} 是 H 、 R^3 或羧酸盐抗衡阳离子。在该方法中各 R^3 和 R^{14} 可以是式 $-\text{SiR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$ 部分,

其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 独立地是 C_1 – C_6 烷基或苯基。该方法可以进一步包括所述 β -羟基酸的对映体有择生产步骤, 其中所述 β -羟基酸生产步骤包括:

(A) 对映体有择还原下式的 β -酮酯:



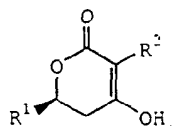
从而对映体有择地生产下式的 β -羟基酯:



其中 R^{18} 是 C_1 – C_6 烷基、 C_5 – C_{20} 芳基或 C_6 – C_{20} 芳烷基; 和

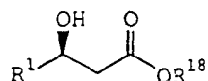
(B) 将所述 β -羟基酯皂化得到所述 β -羟基酸。

所得 δ -内酯优选具有如下立体化学构型:

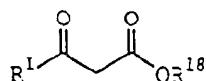


其中所述方法生产的所述 δ -内酯对映体过量至少约 90%。

在本发明的优选方案中, 所述对映体有择还原 β -酮酯的步骤包括在氢化催化剂存在下氢化所述 β -酮酯。适宜的氢化催化剂描述如下或可以选自表 2 中所示的催化剂。优选地, 所述氢化催化剂是式 $RuCl_2((R)-MeOBIPHEP)$ 化合物。氢化催化剂可以通过将式 $Ru(OAc)_2((R)-MeOBIPHEP)$ 的二乙酸钌化合物与卤化物源接触产生的产品。所述卤化物源与所述二乙酸钌的摩尔比至少约为 20: 1。优选的上述定义的对映体有择制备下式的 β -羟基酯的方法:

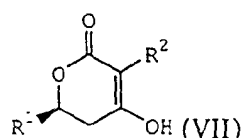


包括将下式的 β -酮酯:



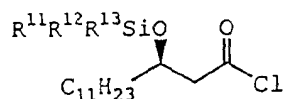
在约 40 巴或更低的氢气压力和包括卤化物和手性取代的联苯基膦 (phosphorous) 配体的钨氢化催化剂存在下氢化, 其中 R^1 是 $C_1 - C_{20}$ 烷基, 和 R^{18} 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基。在该方法中可以使用工业纯的氢气。在上述方法中, R^1 优选为十一烷基和 R^{18} 优选为 $C_1 - C_6$ 烷基。氢化催化剂可以选自上述的催化剂。

本发明进一步优选的方案是式 (VII) 的 δ -内酯的对映体有择生产方法:

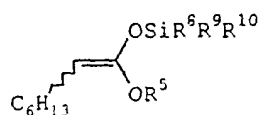


所述方法包括:

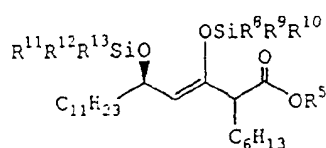
(a) 将下式的酰卤:



用下式的甲硅烷基乙烯酮缩二醇处理:



从而得到下式的 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚酯:

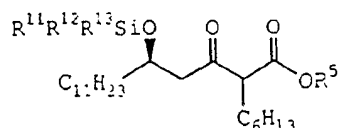


(b) 将所述 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚酯用碱处理以除去至少一个甲硅烷基; 和

(c) 将所述步骤 (b) 的产品与酸, 例如盐酸接触得到所述 δ -内酯,

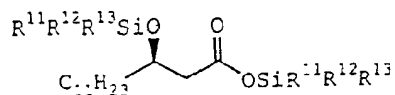
其中 R^1 是 $C_{11}H_{23}$, R^2 是 C_6H_{13} , R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基; 和 R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 各独立地为 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基。所述方法生产的 δ

- 内酯对映体过量至少约 90%。R⁵ 优选为 C₁-C₆ 烷基。在更优选的方案中，步骤 (b) 包括将所述 δ-甲硅烷氧基-β-甲硅烷基烯醇醚酯用选自氢氧化物和碳酸盐的碱处理以除去两个甲硅烷基。更优选的是所述步骤 (b) 包括将所述 δ-甲硅烷氧基-β-甲硅烷基烯醇醚酯用碳酸氢盐处理得到下式的 δ-甲硅烷氧基-β-酮酯：



相应的酰卤可通过下述方法生产：

(i) 将 (R)-3-羟基十四烷酸用甲硅烷基化剂处理得到下式的 β-甲硅烷氧基十四烷酸甲硅烷基酯：



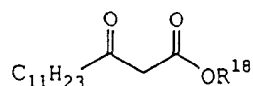
和

(ii) 将所述的 β-甲硅烷氧基十四烷酸甲硅烷基酯与酰卤化剂，如亚硫酰氯接触，得到所述酰卤。

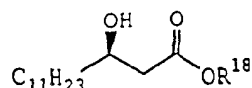
优选地，R¹¹、R¹² 和 R¹³ 是甲基且所述甲硅烷基化试剂选自三甲基甲硅烷基氯和六甲基二硅氮烷。

上述方法可以进一步包括生产所述 (R)-3-羟基十四烷酸的步骤，其中所述 (R)-3-羟基十四烷酸的生产步骤包括：

(A) 对映体有择地还原下式的 β-酮酯



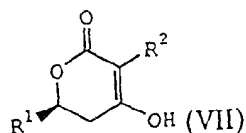
从而得到下式的 β-羟基酯



其中 R^{18} 是 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基; 和
(B) 皂化所述 β -羟基酯生产所述 (R)-3-羟基十四烷酸。

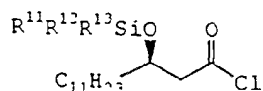
所述 β -酮酯的对映体有择还原步骤包括在上述氢化催化剂存在下氢化所述 β -酮酯。

本发明的另一优选方案是式 (VII) 的 δ -内酯的制备:

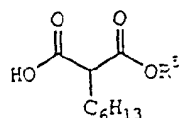


所述方法包括:

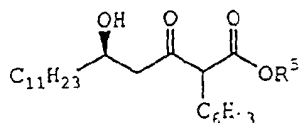
(a) 将下式的酰卤



用下式的丙二酸半酸酯处理:



得到下式的 δ -羟基- β -酮酯,



以及

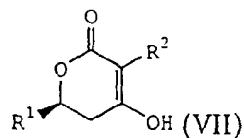
(b) 将所述的 δ -羟基- β -酮酯与酸接触生产所述 δ -内酯, 其中 R^1 是 $C_{11}H_{23}$, R^2 是 C_6H_{13} , R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基; 和 R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 各独立地为 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基。

该方法生产的所述 δ -内酯的对映过量至少为约 90%。优选地 R^5 为 $C_1 - C_6$ 烷基, 所述酸是盐酸。酰卤可如上述方法生产。

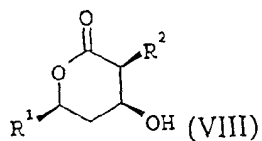
在本发明的另一方案中所述方法可以用于制备脂酶抑制剂, 如四氢里卜斯他

丁[奥利司他 (orlistat), 式 XI], 该方法包括以下步骤:

a) 将式(VII)化合物氢化

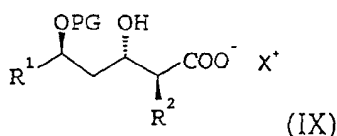


得到式(VIII)化合物



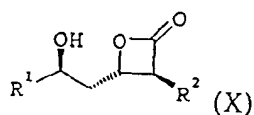
然后

b) 在碱性条件下进行开环反应并分离对映体得到式(IX)化合物

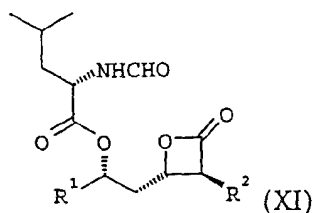


其中 X⁺ 代表阳离子, 和 PG 是 OH 基保护基,

c) 然后通过制备式(IX)的游离酸、成环和除去 PG 得到式(X)化合物



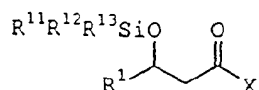
d) 随后脱保护并在 Mitsunobu 条件下与 N-甲酰基-S-亮氨酸反应得到式(XI)化合物



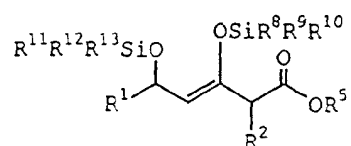
其中 R¹ 和 R² 定义如上。用于制备四氢里卜斯他丁(奥利司他), R¹ 是 C₁₁H₂₃ 和 R² 是 C₆H₁₃ (如美国专利 5,399,720 所述)。

本发明的进一步方案提供选自下列的化合物

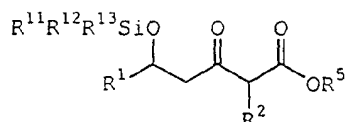
a) 下式的 β -甲硅烷氧基酰卤:



b) 下式的 δ -甲硅烷氧基- β -甲硅烷基烯醇醚:



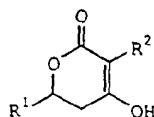
和 c) 下式的 δ -甲硅烷氧基- β -酮酯:



其中 R^1 是 C_1 - C_{20} 烷基; R^2 是H或 C_1 - C_{10} 烷基; R^5 是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基;各个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基;而X是卤素。优选的化合物是(R)-3-三甲基甲硅烷氧基十四酰氯、(R)-3, 5-双-(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-十六烯酸甲酯、(R)-3, 5-双-(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-十六烯酸乙酯、(5R)-5-(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-氧代-十六酸甲酯和(5R)-5-(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-氧代-十六烷酸乙酯。

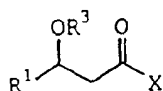
本发明进一步的方案是所述方法在制备四氢里卜斯他丁(奥利司他)上的应用。本发明也包括通过所述任何方法制备的化合物。

本发明的一个方案提供制备下式 δ -内酯的方法:

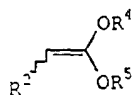


包括:

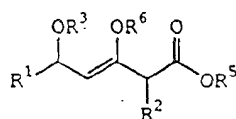
(a) 将下式酰卤:



用下式的乙烯酮缩二醇处理:



得到下式的 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯:

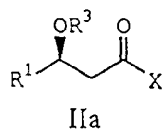


- (b) 除去至少一个保护基 R^3 和 R^6 ; 以及
 (c) 使步骤(b)所得产物与酸接触得到 δ -内酯,

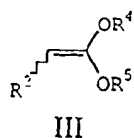
其中 R^1 是 C_1 - C_{20} 烷基; R^2 是H或 C_1 - C_{10} 烷基; R^3 是羟基保护基; R^4 和 R^5 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{20} 芳基、 C_6 - C_{20} 芳烷基或 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$; R^6 是H或 R^4 ; R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基或苯基; 和X是卤素。

本发明将参考对映体富含的 δ -内酯VII的合成来详细说明。可以理解的是外消旋体形式的 δ -内酯VII或具有在本文未详细讨论的与式IA相反的立体化学构型的 δ -内酯, 可以根据本发明方法通过分别使用外消旋混合物或相反立体化学构型的原料而容易地制备。

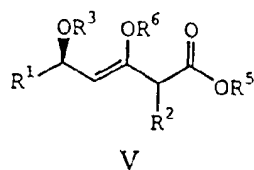
在本发明的另一个方案中, 方法包括将下式的酰卤:



用下式的乙烯酮缩二醇:



在足够产生下式的 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯的条件下处理:



其中 R^1 和 R^2 分别定义如上; R^3 是羟基保护基; R^4 和 R^5 各自独立地是 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_5 - C_{20}$ 芳基(优选 $C_6 - C_{20}$ 芳基)、 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基(优选 $C_7 - C_{20}$ 芳烷基)或式 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 部分; R^6 是 H 或 R^4 ; X 是卤素, 优选为氯; R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地是 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基。

各种保护基, 包括羟基和羧酸官能团的保护基是现有技术已知的, 并且可以使用。多种可能的保护基的实例可以参见《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), 第 3 版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons 纽约, 1999, 该文献插入此引作参考。

对于上述化合物(式 I、VII、IC、ID、IIa、III、IVa): 优选地, R^1 是十一烷基, R^2 优选是 $C_1 - C_{10}$ 烷基, 更优选为己基。优选地, R^3 是式 $-\text{SiR}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 部分, 其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基, 更优选各 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为甲基、异丙基、叔丁基或苯基。更优选 R^3 是式 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 部分。优选地, R^4 是式 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 部分, 各 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为甲基、异丙基、叔丁基或苯基。更优选 R^4 是式 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 部分。优选地, R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基。更优选 R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基。且更优选 R^5 是甲基或乙基。优选地, 式 IVa 化合物的 R^6 与式 IV 化合物的 R^4 相同, 特别是当 R^4 是式 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 部分时。

本发明方法也包括在足够的反应条件下处理 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯 IVa 以除去至少一个保护基(即 R^3 和/或 R^6 , 优选至少 R^6)并将所得脱保护的化合物与酸接触产生 δ -内酯 VII。

特别有用的乙烯酮缩二醇 III 是其中 R^4 为式 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 部分和 R^5 是 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_5 - C_{20}$ 芳基或 $C_6 - C_{20}$ 芳烷基的甲硅烷基乙烯酮缩二醇。甲硅烷基乙烯酮缩二醇可以容易地由现有技术已知的任何方法制备。用于制备甲硅烷基乙烯酮缩二醇的方法公开于 Miura 等 Bull. Chem. Soc. Jpn., 1991, 64, 1542-1553; Umemoto 和 Gotoh, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 3823-3825; Sugimoto 等 Chem. Lett., 1991, 1319-1322; Miura 等 Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, 65, 1513-1521; 和 Shono 等, J. Org. Chem., 1984, 49, 1056-1059, 这些文献插入此引作参考。

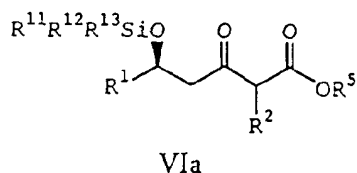
甲硅烷基乙烯酮缩二醇 III 可以从相应的酯制备(即式 $R^2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$)

化合物), 通过用强碱(如六甲基二硅氮烷化锂(LiHMDS)、二烷基氮化物, 如二异丙基氮化锂和四甲基哌啶锂(LiTMP))在常规非质子性有机溶剂(如四氢呋喃(THF)、己烷、二甲氧基乙烷(DME)、乙醚或其混合物)存在下处理该酯, 产生烯醇化物并将烯醇化物用包括三氟甲磺酸甲硅烷基酯和甲硅烷基卤, 如甲硅烷基氯, 如三甲基甲硅烷基氯的甲硅烷基化试剂捕获(即接触)。二烷基氮化物可以通过将相应的二烷基胺用强碱例如烷基锂(如丁基锂)在上述常规非质子性有机溶剂中处理而制备。甲硅烷基乙烯酮缩二醇 III 的制备通常优选在惰性气氛如氮气, 氩气, 氦气等中, 在优选低于 0℃ 的温度, 更优选低于 -30℃, 和最优选低于 -78℃ 的温度下进行。甲硅烷基乙烯酮缩二醇 III 可以通过如减压蒸馏纯化。当 R² 是 C₁-C₁₀ 烷基而 R⁴ 和 R⁵ 不同时, 所得的甲硅烷基乙烯酮缩二醇 III 可以有两种不同的几何异构体, 即 E- 或 Z- 式双键构型。应该理解的是由于含有 R² 的 δ- 内酯 VII 的碳原子不是手性中心(或因为其可容易地异构化而使得手性不显著), 甲硅烷基乙烯酮缩二醇的几何异构体对于本发明的对映有择方法并不重要。

在本发明的一个具体方案中, 其中 R⁶ 是 R⁴ 的 δ- 羟基-保护的-β-烯醇醚酯 V 可以通过将上述甲硅烷基乙烯酮缩二醇 III 与其中 R³ 是式 -SiR¹¹R¹²R¹³ 的酰卤 III 反应而制备。该反应典型地在常规非质子性有机溶剂, 如 THF、甲苯、庚烷、己烷或其混合物中, 在包括三烷基胺, 如三乙胺或三丁胺的叔胺存在下, 优选在上述惰性气氛中进行。优选地, 反应温度为约 0℃ 至约 25℃。

可以将粗品 δ- 羟基-保护的-β-烯醇醚酯 IV 纯化, 如通过减压蒸馏或通过色谱法, 或不需纯化而直接用于下步中。如此处所用“粗品”化合物是指在反应后的常规处理后未进行分离纯化的化合物。

所得 δ- 羟基-保护的-β-烯醇醚酯 V, 特别是其中 R³ 和 R⁶ 分别是式 -SiR¹¹R¹²R¹³ 和 -SiR⁸R⁹R¹⁰ 部分的化合物可以在酸性或碱性条件下, 优选在碱性条件下进行选择性的单脱甲硅烷基化得到下式的 δ- 甲硅烷氧基-β-酮酯:



对于碱性单脱甲硅烷基化条件, 典型地可使用叔胺包括三烷基胺, 如三乙胺

或优选三丁胺；或碳酸氢盐，如碳酸氢钾、碳酸氢锂或优选碳酸氢钠。单脱甲硅烷基化反应可以在质子性溶剂，如烷基醇(如甲醇、乙醇和异丙醇)，或非质子性有机溶剂和质子性溶剂(如烷基醇或水)的混合物中进行。可用于单脱甲硅烷基化反应中的非质子性有机溶剂的实例包括二氯甲烷、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、THF 和乙醚。优选地，单脱甲硅烷基化反应在烷基醇溶剂，优选在甲醇中进行。单脱甲硅烷基化反应温度优选为约 0℃ 至约 25℃。

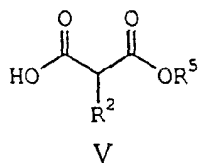
δ -甲硅烷氧基- β -酮酯 VIa 可以进一步在酸性或碱性条件下，优选在酸性条件下脱甲硅烷基，并成环得到 δ -内酯 VII。羟基的脱甲硅烷基化是本领域技术人员熟知的并公开于上述的《有机合成中的保护基》(Protective Group in Organic Synthesis)。对于酸性脱甲硅烷基化条件，典型地可使用酸如盐酸，硫酸，磷酸，乙酸，或三氟乙酸。 δ -甲硅烷氧基- β -酮酯 VIa 在酸性条件下脱甲硅烷基化导致迅速环化得到 δ -内酯 VII，从而不需要单独的成环步骤。

或者， δ -内酯 VII 可以通过在单个步骤中从 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯 IVa 除去两个保护基(R^3 和 R^6)并将所得脱保护产物与酸在足够生产 δ -内酯 VII 的条件下接触来制备。如此处所用，术语“单个步骤”是指在相同的反应条件下除去两个保护基 R^3 和 R^6 。在本发明的一个具体方案中，其中 δ -羟基-保护的- β -烯醇醚酯 IVa 的 R^3 和 R^6 分别是式 $-\text{SiR}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ 部分，优选两个甲硅烷基在碱性条件下的单个步骤中除去，典型地可使用氢氧化物或优选使用碳酸盐。可用于本发明的氢氧化物的实例包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，氢氧化钙和氢氧化镁。用于本发明的碳酸盐的实例包括碳酸钾，碳酸锂，碳酸钠和碳酸铯。优选的碳酸盐是碳酸钾。除去两个甲硅烷基的单个步骤可以在与上述单脱甲硅烷基化溶剂相同的溶剂中进行。单一步骤的脱甲硅烷基化和随后产生 δ -内酯 VII 的反应温度范围优选为约 0℃ 至约 25℃。

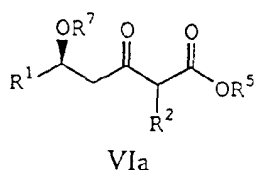
典型地， δ -内酯 VII 可以通过将反应混合物的 pH 值从约 pH 3 调节至约 pH 5 来生产。可以使用任何可以给上述反应混合物提供上述 pH 范围的酸，例如酸包括但不限于盐酸、硫酸和磷酸。在本发明的一个具体方案中，使用盐酸生产 δ -内酯。 δ -内酯 VII 典型地从反应混合物中沉淀，如当用甲醇作溶剂时。 δ -内酯 VII 可以进一步纯化，如通过重结晶，得到高纯度和/或更高对映体过

量的 δ -内酯 VII.

在本发明的另一个方案中, 将酰卤 IIa 用下式的丙二酸半酸酯:



在足够生产下式的 δ -羟基- β -酮酯的条件下处理:



其中 R^1 、 R^2 和 R^5 定义如上, 且 R^7 是 H 或 R^3 。优选 R^7 为 H。

本发明方法也包括将 δ -羟基- β -酮酯 VIa 与碱或优选与酸在足够生产上述的 δ -内酯 VII 的条件下接触。

酰卤 IIa 和丙二酸半酸酯 V 之间的反应典型地在金属配位剂和叔胺碱存在下进行。例如参见, Rathke 和 Cowan, J. Org. Chem., 1985, 50, 2622-2624, 和 Clay 等 Synthesis, 1993, 290-292, 它们的全文插入此引作参考。反应可以在非质子性有机溶剂, 如正丁基醚, THF, 乙腈, 二氯甲烷, 二甲氧基乙烷(DME), 甲基叔丁基醚(MTBE), 甲苯, 2-甲基四氢呋喃(2-Me-THF)中进行, THF 为优选溶剂。

不打算受任何理论束缚, 相信用金属配位剂产生丙二酸半酸酯 VII 的金属烯醇化物, 而该烯醇化物有足够的活性与酰卤 III 反应, 但是碱性并不足以使最初形成的含酸性质子的产物脱质子。

一般地, 酰卤 IIa 和丙二酸半酸酯 V 之间的反应通过将酰卤 III, 优选以溶液的形式加入含有丙二酸半酸酯 VII、金属配位剂和叔胺碱的溶液混合物中而进行。可以通过使用相对于丙二酸半酸酯 VII 用量至少约 2 当量相对非亲核碱, 如叔胺和至少 1 当量金属配位剂得到高收率的 δ -羟基- β -酮酯 VIa。

金属配位剂的实例包括镁盐, 包括卤化镁, 如 $MgCl_2$ 、 $MgBr_2$ 和 MgI_2 ; 锰盐, 如卤化锰和乙酸锰; 锂盐, 如卤化锂; 钐盐, 如卤化钐; 钠和锂盐混合物, 如卤化钠和卤化锂的混合物。优选地, 金属配位剂是镁盐, 更优选氯化镁。

可用于本发明中的叔胺碱的实例包括三烷基胺, 如三乙胺、二乙基异丙基胺和三丁基胺; 和其它叔胺。优选地, 叔胺碱是三烷基胺, 更优选三乙胺、二乙基异丙基胺或三丁基胺。

典型地, 酰卤 IIa 和丙二酸半酸酯 V 之间的反应在约 0℃ 至约 35℃ 的温度下, 优选在上述惰性气氛下进行。优选地, 反应在约 25℃ 进行。

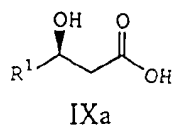
所得 δ -羟基- β -酮酯 VIa 可以分离或优选不经分离直接使用并在足够得到 δ -内酯 VII 的条件下用酸处理。例如, 在酰卤 IIa 与丙二酸半酯 VII 反应后, 将上述酸加入所得反应混合物中, 形成 δ -内酯 VII。

优选地, 丙二酸半酸烷基酯 V 是丙二酸半酸甲酯 VII, 其中 R^5 是甲基, 用 δ -羟基- β -酮酯 VIa 甲酯生产 δ -内酯 VII 比其它丙二酸半酸酯 V 在相同的反应条件和时间内有更高的收率。由于用丙二酸半酸甲酯 V 可以获得高收率, 可以将丙二酸半酸酯 V 的非甲基酯转化成丙二酸半酸的甲基酯 VII, 然后丙二酸半酸 V 的甲基酯与酰卤 IIa 反应生产 δ -内酯 VII。例如, 可以使丙二酸半酸乙酯 VII (其中 R^5 是乙基) 与金属甲醇化物, 如甲醇钠在甲醇中于足够的反应条件下反应, 以从丙二酸半酸乙酯 VII 生产丙二酸半酸甲酯 V, 然后将所得丙二酸半酸甲酯 V 与酰卤 IIa 反应生产 δ -内酯 VII。

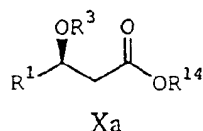
或者, 可以将丙二酸半酸非甲基酯 V 与酰卤 IIa 之间的反应产物在与酸接触之前或优选在环化步骤中原地转化为其相应的 δ -羟基- β -酮甲酯 VIa, 从而生产 δ -内酯 VII。

其中 R^2 不是 H 的丙二酸半酸酯 VII 可以通过多种方法制备。例如, 丙二酸半酸酯可以通过下列方法制备: 将丙二酸二酯, 如 $R^5OC(=O)CH_2C(=O)OR^5$ 用碱 (如乙醇钠) 处理得到相应的烯醇盐, 再将烯醇盐与带有离去基、如甲磺酰氧基, 甲苯磺酰氧基和卤素 (如溴和碘) 的烷基化试剂接触得到丙二酸二烷基酯, 即 $R^5OC(=O)CH(R^2)C(=O)OR^5$ 。将丙二酸二烷基酯单皂化, 典型地用少于大约 1 当量, 优选约 0.9 当量氢氧化物在相应的 R^5 醇溶剂中皂化得到丙二酸半酸酯 VII, 例如用氢氧化物, 如氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂, 在甲醇 (当 R^5 为甲基时) 或乙醇 (当 R^5 为乙基时) 中处理。

本发明方法也可以包括从下式的 β -羟基酸或其盐, 如钾盐或钠盐生产酰卤 IIa 的步骤:

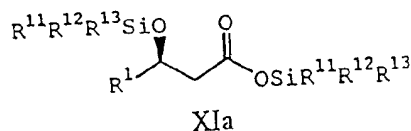


通过保护羟基得到下式的β-羟基-保护的酯:



并将β-羟基-保护的酯 Xa 与酰卤化试剂在足够生产其中 R¹ 和 R³ 定义如上和 R¹⁴ 是 H、R³ 或羧酸盐抗衡阳离子的酰卤 III 的条件下接触。此处所用术语“羧酸盐抗衡阳离子”指式 Xa 羧酸盐的抗衡阳离子。羧酸盐抗衡阳离子包括金属阳离子，如钠，锂和钾；铵；单-，二-，三-和四-烷基铵；吡啶鎓；和其它本领域技术人员已知的合适的羧酸阴离子的抗衡阳离子。

在本发明一个具体方案中，酰卤 Iia 如下生产：通过使β-羟基酸 IXa 与甲硅烷基化试剂接触生产下式的β-甲硅烷氧基甲硅烷酯：



并将β-甲硅烷氧基甲硅烷酯 XIa 与其中 R¹¹、R¹² 和 R¹³ 定义如上的酰卤化试剂接触。任何现有技术中已知的羟基甲硅烷基化试剂均可用于β-甲硅烷氧基甲硅烷酯 XI 的生产。甲硅烷基化试剂的实例包括式 X¹-SiR¹¹R¹²R¹³ 的化合物，其中 R¹¹、R¹² 和 R¹³ 定义如上和 X¹ 是卤素或三氟甲磺酸基；和六甲基二硅氮烷(当 R¹¹、R¹² 和 R¹³ 是甲基时)。

例如，其中 R¹¹、R¹² 和 R¹³ 是甲基的化合物 XI 的β-三甲基甲硅烷氧基三甲基甲硅烷酯可以通过将β-羟基酸在吡啶存在下，优选在上述惰性气氛中用三甲基氯硅烷(TMSCl)处理而制备。反应优选在非质子性溶剂如二氯甲烷，MTBE，甲苯和 THF，特别优选 THF 中进行。反应温度范围通常为约 0℃ 至约 25℃，优选的反应温度是约 25℃。反应也可以包括 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)或其它本

领域技术人员已知的甲硅烷基化催化剂。当使用甲硅烷基化催化剂如 DMAP 时，典型地其使用量是约 1 摩尔 %。当不存在甲硅烷基化催化剂时，甲硅烷基化典型地在几小时内完成，通常在室温下约 2 小时内完成。

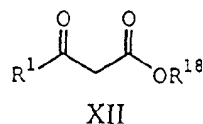
或者， β -三甲基甲硅烷氧基三甲基甲硅烷基酯 XIa 可以用六甲基二硅氮烷 (HMDS) 制备。例如，将 β -羧酸 IXa 和 HMDS 在非质子性有机溶剂，如甲苯或优选 THF 中的混合物加热生产 β -三甲基甲硅烷氧基三甲基甲硅烷基酯 XI。当使用 HMDS 时，反应的副产物是氨。它可以容易地通过在大气压下分部蒸馏反应溶剂而除去。所得的部分浓缩的 β -三甲基甲硅烷氧基三甲基甲硅烷基酯 XIa 溶液可以不经纯化而直接用于酰卤 IIa 的生产步骤。

各种酰卤化试剂是本领域技术人员已知的。酰卤化试剂的实例和它们的一般使用方法公开于，例如 “Comprehensive Organic Synthesis” 第 6 卷，Trost, Fleming 和 Winterfeldt 编辑，Pergamon 出版社，1991，301-319 页，和 “The Chemistry of Acyl Halides” Patai 编辑，Interscience 出版社，1972，35-64 页，将其全文插入此引作参考。本发明者发现， β -羟基保护的酯 X，特别是 β -三甲基甲硅烷氧基三甲基甲硅烷基酯 XI，可以使用草酰氯或亚硫酸氯在非质子性有机溶剂，如甲苯或优选 THF 中容易地转化为酰卤 IIa。

当用草酰氯作酰卤化试剂时，典型地可以使用吡啶和催化量的甲硅烷基化催化剂如 DMF。但是，当用亚硫酸氯代替草酰氯作酰卤化试剂时，不需要使用甲硅烷基化催化剂如 DMF。在任一情况下，酰卤化反应中吡啶鎓盐的形成会使乙烯酮缩二醇 III 和酰卤 III 之间的反应变复杂，典型地需要将吡啶鎓盐从反应混合物中例如通过过滤除去，以避免乙烯酮缩二醇 III 和酰卤 III 之间的反应的复杂化。将所得反应混合物进一步例如通过蒸馏浓缩，除去至少一部分残余的 TMSCl ，亚硫酸氯和 THF。蒸馏通常在减压下在约 0°C 进行。

本发明者发现在 THF 中当用 HMDS 作为 β -羧酸 IXa 的甲硅烷基化试剂时，后续的用亚硫酸氯在 THF 中于约 0°C 下进行的酰卤化反应缓慢并且在较高温度下收率低。但是，吡啶鎓盐，例如盐酸吡啶鎓，吡啶或 DMAP 的存在可增加反应速率并且提高所需酰卤 III 的收率。因此，当用 HMDS 作甲硅烷基化试剂时，典型地在随后的酰卤化反应中加入吡啶。吡啶的加入量通常从约 1 摩尔 % 至约 10 摩尔 %，并且优选 2 摩尔 %。酰卤化反应的反应温典型地为约 0°C 。

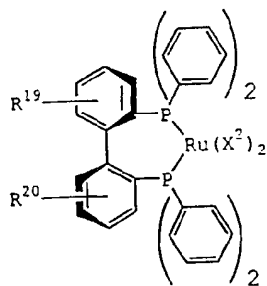
本发明方法也可以包括对映体有择地从下式的 β -酮酯制备 β -羟基酸 IXa:



通过对映体有择地还原 β -酮酯 XII 的酮羰基并将酯基皂化生产 β -羟基酸 IXa, 其中 R¹ 定义如上和 R¹⁸ 是 C₁-C₆ 烷基、C₅-C₂₀ 芳基或 C₆-C₂₀ 芳烷基。优选 R¹⁸ 是 C₁-C₆ 烷基, 更优选甲基或乙基。

在本发明的一个具体方案中, 对映体有择制备 β -羟基酯 IXa 包括在手性氢化催化剂存在下氢化 β -酮酯 XII。可以理解非手性氢化催化剂将得到 β -羟基酯 IXa 的外消旋混合物, 且具有与下述构型相反构型的手性氢化催化剂将得到具有与图 IXa 所示相反的构型。特别地, 本发明提供用对映体富含的氢化催化剂, 即具有大于约 97% 的对映体过量(% ee)的氢化催化剂对映有择地还原 β -酮酯 XII 的方法。

在本发明的一个具体方案中, 手性催化剂包括含有手性配体的钌催化剂, 例如手性配体如实施例部分所示, 包括下式的催化剂:

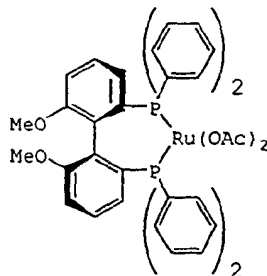


其中 X² 是卤素, 如碘, 溴或优选氯, 和各 R¹⁹ 和 R²⁰ 独立地为 H, C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基, 条件是 R¹⁹ 和 R²⁰ 至少一个不为 H。而且, 各苯基可以含有多于一个的 R¹⁹ 或 R²⁰ 基团。

而且, 联苯基部分的一个苯基或两个苯基都可以被其它芳香基团如萘基、吡啶基或其它取代芳基替换。

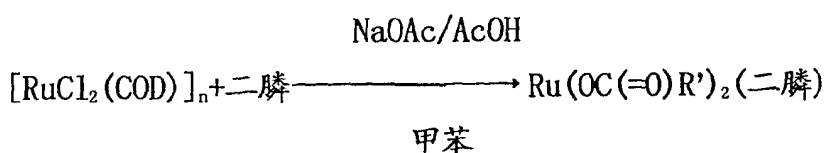
一种可用于本发明中的氢化催化剂是通过将式 Ru(OAc)₂((R)-MeOBIPHEP) 的二乙酸钌与卤化物源, 如碱金属卤化物(如 LiX, NaX, KX 和 CsX, 其中 X 是卤

素)或卤化氢(如HX, 其中X是卤素), 优选盐酸接触所得的产物, 其中 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ((R)-MeOBIPHEP)是下式化合物:



不打算被任何理论束缚, 可以认为 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ((R)-MeOBIPHEP)用盐酸处理导致两个 OAc 被氯替换; 因此, 所得产物可认为是 $\text{Ru}(\text{Cl})_2$ ((R)-MeOBIPHEP)。但是, 有趣的是, 当将 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ((R)-MeOBIPHEP)用少于2当量的 HCl 处理时, 所得氢化催化剂不生产高对映体过量的产物(R)-3-羟基酯 IXa。令人惊讶和出乎意料的是, 在某些情况下这种氢化催化剂占主导地位的产物是(S)-3-羟基酯。但是, 当至少将5当量, 优选至少10当量, 更优选至少20当量 HCl 加入 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ((R)-MeOBIPHEP)中时, 所得氢化催化剂对映体有择地还原 β -酮酯 XII 得到相应的(3R)-3-羟基酯。

本发明手性氢化催化剂的前体, 即二羧酸二膦合钌化合物或 $[\text{Ru}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}')_2(\text{二膦})]$, 可以根据下述反应流程制备:



以这种方式可以制备多种手性二羧酸二膦合钌化物, 包括实施例16中所列的那些。制备二羧酸二膦合钌化物的方法通常包括将可商购或优选根据 Albers 等(《无机合成》(Inorg. Synth.), 1989, 26, 68)所述方法制备的 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ 与羧酸盐和相应羧酸的混合物, 即 $\text{MOC}(=\text{O})\text{R}'$ 和 $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}'$ 的混合物, 如乙酸钠/乙酸混合物和新戊酸钠/新戊酸混合物在非质子性有机溶剂, 优选甲苯中接触。将混合物在约 80°C 至约 120°C , 优选约 100°C 下加热。典型的反应时间是从约15小时至约72小时, 优选从约20小时至约48小时。羧酸盐的用量是约2当量至约50当量, 优选约2当量至约25当量, 更优选约2.1当量至约10当量, 最优选2.5当量。优选相对于二膦化合物使用稍过量的

$[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$, 以确保二膦化合物转化完全。

当使用商购的 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ 配合物时, 可以发现由三氯化钌新制备的 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ 配合物反应时间更短、重复性更好和/或二羧酸二膦合钌化合物的收率更高。以这种方式, 可以从便宜的和容易获得的三氯化钌经一锅法合成二羧酸二膦合钌化合物。

β -羟基化合物(如(3R)-3-羟基化合物)IXa 可以进一步纯化, 即对映体富集, 通过将最初的产物重结晶得到至少 99% ee 的产品。因此, 可以理解, 根据具体的手性氢化催化剂的成本, 使用可以提供低于约 95% ee 的 β -羟基化合物 IXa 的氢化催化剂可以更经济, 并可以通过重结晶进一步进行对映体富集。

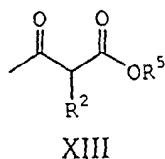
不象目前所用的以钌为基础的用于 3-氧代十四烷酸甲酯的不对称还原的氢化催化剂, 本发明的氢化催化剂不需要高纯度条件(如氢气的纯度至少 99.99%) 就能高收率和高对映体过量地生产 3-羟基十四烷酸甲酯。事实上, 3-氧代十四烷酸甲酯在工业级条件下, 如约 99.5% 的氢气纯度和约 99.5% 的氮气纯度下的不对称氢化, 用本发明的氢化催化剂可以具有与需要高纯度反应条件的现有技术几乎相同的速率。而且, 本发明的氢化催化剂允许在更低的氢气压力下进行, 因此降低了最初的投资成本并降低了与高氢气压反应条件相关的危险。此外, 通过使用上述不对称氢化方法, 本发明可以不需要分离任何外消旋中间体而不对称地合成 δ -内酯 VII。

典型地, β -酮酯 XII, 如 3-氧代十四烷酸甲酯的氢化可以在常规氢化溶剂(包括烷基醇, 如乙醇或优选在甲醇)中, 在约 80°C 的反应温度下进行。氢化反应中底物(即 β -酮酯 XII) 的浓度通常为约 40wt%, 氢化催化剂中 HCl 和 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((R)\text{-MeOBIPHEP})$ 的比例为约 20: 1。3-氧代十四烷酸甲酯和氢化催化剂的典型比例为约 50,000:1。在该反应混合物中, 典型地加入约 40 巴工业级的氢气, 反应进行约 4 小时。然后所得(R)-3-羟基十四烷酸甲酯通过在甲醇和 28% 氢氧化钠水溶液中稀释粗品氢化溶液于室温下皂化。然后将皂化产物用酸, 例如硫酸酸化以分离(R)-3-羟基十四烷酸。以这种方式, β -羟基酸 III, 例如(R)-3-羟基十四烷酸可以以至少约 90% 分离收率从相应的 β -酮酯 XII 生产, 更优选约 93% 分离收率, 最优选至少约 95% 分离收率。产物的对映过量至少约 90% ee, 优选约 95% ee, 和更优选 99% ee。对映过量可以在一次重结晶后增加到至少约 95% ee, 优选至少约 99% ee, 最优选至少约

99.5%ee.

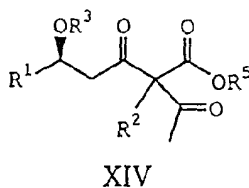
β -酮酯 XIII 可以容易地通过各种已知方法制备。例如参见, Case-Green, 《合成通信》(Synlett), 1991, 781-782 和授予 Sotoguchi 等的美国专利 5,945,559, 将其全文插入此引作参考。

δ -内酯 VII 可以如下制备: 将下式的 2-烷基乙酰乙酸酯:



用酰卤 IIa 处理并将所得产物与碱或优选与酸, 例如上述的酸在足够生产 δ -内酯 VII 的条件下接触, 其中 R^2 和 R^5 定义如上。

不受任何理论束缚, 可以确信 2-烷基-乙酰乙酸酯 XIII 和酰卤 IIa 之间的反应产生下式的 α -乙酰基- β -酮酯初产物:



其中 R^1 , R^3 和 R^5 定义如上且 R^2 是 C_1 - C_{10} 烷基。将 α -乙酰基- β -酮酯 XIV 在碱性或优选在酸性条件下进行溶剂解, 如甲醇解(即与甲醇接触)除去酰基得到 δ -羟基- β -酮酯 VIII, 其中 R^1 是 R^3 , 然后可以将其用于生产上述的 δ -内酯 VII。从乙酰乙酸甲酯制备 β -酮酯的方法公开于授予 Sotokuchi 等的日本专利 10-53561 中, 将其全文插入此引作参考。

2-烷基乙酰乙酸酯 XIII 可以通过将乙酰乙酸酯与碱, 例如氧化钙或氢氧化钙典型地在回流的甲苯中接触形成乙酰乙酸酯的烯醇化物, 然后将烯醇化物与酰卤 III 反应而制备。

或者, δ -羟基- β -酮酯 VIa(其中 R^2 是 C_1 - C_{10} 烷基, 优选己基), 和最后的 δ -内酯 VII 可以通过将乙酰乙酸酯(化合物 XIII, 其中 R^2 是 H)与上述的酰氯 IIa 反应, 最初生产 δ -羟基- β -酮酯 VIa(其中 R^2 是 H)。其中 R^2 是 H 的 δ -羟基- β -酮酯 VIII 可以用碱去质子化生产第二个可以与含有离去基团的

烷基(如上所述的那些,例如己基溴)反应的烯醇化物,从而得到 δ -羟基- β -酮酯 VIa(其中 R^2 是 C_1 - C_{10} 烷基,如己基)。在生产第二个烯醇化物时,可以用反向加入法,即将 δ -羟基- β -酮酯 VIa(其中 R^2 是 H)加入含有碱的溶液中,例如可以降低在常规加入步骤(即将碱加入 δ -羟基- β -酮酯 VIII 溶液中)中产生的消除产物的量。

在审阅了下列并不限定本发明的实施例的基础上,本发明的其它目的,优点和新颖性对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。

实施例

实施例 1

本实施例说明 1-甲氧基-1-三甲基甲硅烷氧基-1-辛烯的制备方法。

在 1000-mL 的 3-颈烧瓶上配置具有隔片/热电偶和氮气接头的克莱森接头,桨式搅拌器,和 250-mL 压力平衡加料漏斗。将烧瓶密封并将气氛换成干燥氮气(10 次氮气-真空循环)。通过注射器向其中加入干燥 THF(100mL)和 69.9mL(50.5g, 499mmol, 1.05 当量)二异丙基胺。将溶液冷却至 -10°C 并通过注射器在 28 分钟内在 0 至 -5°C 向其中滴加 190mL 2.5M 丁基锂的己烷溶液(475mmol)。将加料漏斗用 10mL 干燥己烷洗涤。将所得溶液在 0 至 -5°C 搅拌 30 分钟,然后冷却至 -78°C 。通过注射器将辛酸甲酯(85.7mL, 75.16g, 475mmol)加入加料漏斗中,然后在 70 分钟内在 -75°C 至 -78°C 将其滴加至反应混合物中。将所得混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟。将加料漏斗用 10mL 干燥己烷洗涤。通过注射器将三甲基氯硅烷(TMSCl)(72mL, 61.9g, 570mmol, 1.2 当量)加入加料漏斗中,然后在 50 分钟内在 -75°C 至 -78°C 将其滴加至反应混合物中。将加料漏斗用 10mL 干燥己烷洗涤。将悬浮液在 -75°C 至 -78°C 搅拌 30 分钟。然后在 60 分钟内温度升至 25°C 并搅拌 30 分钟。

将反应混合物在旋转蒸发仪上在 $25-30^{\circ}\text{C}$ 和 $40-100\text{mmHg}$ 下浓缩。将残余物用 200mL 干燥庚烷稀释并在氮气下抽滤(用 Teflon™ 套管和 60-mL 半熔玻璃料的无空气漏斗 (airlessware funnel with medium frit))。将烧瓶、漏斗和固体用 100mL 干燥庚烷洗涤。将合并的母液在旋转蒸发仪上在 $25-30^{\circ}\text{C}$ 和 $10-90\text{mmHg}$ 下浓缩得到 119.2g 浅黄色油状物。将该油状物用短程仪器在 $1.0-1.2\text{mmHg}$ (b. p. $82-84^{\circ}\text{C}$) 蒸馏得到 99.86g 澄清的无色液体。

实施例 2

本实施例说明(R)-3-羟基十四烷酸的制备方法。

将33.67g(600mmol)氢氧化钾的600mL H₂O溶液在80分钟内和0-5℃滴加入60.00g(232.8mmol) (R)-3-羟基十四烷酸甲酯的1200mL的乙醇溶液中。将所得悬浮液在0℃搅拌3小时。然后在50分钟内在0-5℃滴加盐酸(1N, 600mL, 600mmol)。将所得悬浮液在0℃搅拌15分钟。将沉淀抽滤, 将浆状物用600mL H₂O洗涤, 然后在25℃空气干燥64小时得到52.76g无色固体。将固体用400mL 乙醚重结晶(热过滤并冷却至-28℃), 空气干燥2小时, 并在25℃真空干燥2小时后得到49.87g(87.9%)无色固体。

实施例3

本实施例说明(R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酸三甲基甲硅烷基酯的制备方法。

在1000-mL的3-颈烧瓶上配置具有隔片/热电偶和氮气接头的克莱森接头、桨式搅拌器、和50-mL具有隔片的压力平衡加料漏斗。在烧瓶中加入45.00g(184.1mmol) (R)-3-羟基十四烷酸和DMAP(113mg, 0.921mmol, 0.5mol%)。将反应器密封, 开始通入氮气, 然后通过注射器加入200mL干燥的THF和30.8mL(30.12g, 380.8mmol)干燥吡啶。开始搅拌(200rpm)并将烧瓶置于冷水浴中。在加料漏斗中加入49.0mL(41.91g, 385.8mmol)TMSCl。然后在30分钟内并在20-25℃滴加TMSCl。将加料漏斗用5mL干燥THF洗涤。将悬浮液在20-25℃搅拌20小时, 然后直接用于下一步骤中。

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.11 (s, 9H), 0.27 (s, 9H), 0.87 (t, 3H), 1.22-1.37 (m, 18H), 1.42-1.49 (m, 2H), 2.41-2.44 (d, 2H), 4.08 (m, 1H).

另一次重复实验的NMR分析显示在2小时完全转化, 且在20小时无变化。

实施例4

本实施例说明(R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酸三甲基甲硅烷基酯的制备方法。

将(R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酸三甲基甲硅烷基酯悬浮液冷却至0℃并通过注射器加入0.14mL(135mg, 1.84mmol, 1.0mol%)干燥DMF。在加料漏斗中加入亚硫酸氯(17.5mL, 28.5g, 240mmol, 1.3当量), 然后在11分钟内在0至-5℃将其滴加入反应液中。将所得悬浮液在-2至-3℃搅拌7小时。

用旋转蒸发仪(干冰-甲醇冷凝器)在0℃和30mmHg浓缩反应混合物回收

THF/TMSCl 混合物(163mL 无色液体)。将残余物在 0℃ 用 150mL 干燥己烷稀释。将悬浮液在干燥氮气气氛下过滤(用 Teflon™ 套管和 200-mL 无空气漏斗)。烧瓶和固体用 100mL 干燥己烷在 0℃ 下洗涤。将合并的母液用旋转蒸发仪(干冰-甲醇冷凝器)在 0℃ 和 30mmHg 浓缩 (254mL 含有一些固体的无色液体)。将残余的油状物直接用于下一步骤中。

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.12 (s, 9H), 0.88 (t, 3H), 1.22-1.37 (m 18H), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 4.18 (m, 1H).

实施例 5

本实施例说明 (R)-3, 5-双(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-十六碳烯酸甲酯的制备方法。

在 1000-mL 的烧瓶上配置具有隔片/热电偶和氮气接头的克莱森接头、桨式搅拌器、和 50-mL 压力平衡加料漏斗。将烧瓶密封、通入氮气流并开始搅拌 (200rpm)。将实施例 4 的粗品 (R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酰氯在 0 至 -5℃ 缓慢地用 150mL 无水 THF 稀释。将蒸馏的从实施例 1 得到的 1-甲氧基-1-三甲基甲硅烷氧基-1-辛烯 (50.2mL, 42.42g, ~184mmol) 通过注射器加入其中。在加料漏斗中加入 25.7mL (18.63g, 184.1mmol) 三乙胺。然后在 20 分钟内在 -10 至 0℃ 滴加该胺。将加料漏斗用 5mL 干燥 THF 洗涤。将所得悬浮液在 -5℃ 搅拌 16 小时。

将悬浮液用旋转蒸发仪在 25-30℃ 和 30-80mmHg 下浓缩 (150mL 含有一些固体的无色液体)。将残余物用 200mL 干燥己烷稀释并将悬浮液在 25℃ 简单搅拌。将悬浮液在干燥氮气下通过 10g 硅藻土抽滤(用 Teflon™ 套管和 200-mL 无空气漏斗)。将烧瓶和滤饼用 100mL 干燥己烷洗涤。母液用旋转蒸发仪在 25-30℃ 和 30-80mmHg 浓缩得到 94.78g 带轻微絮状的橙色油状物, 直接用于下一步骤中。

(R)-3, 5-双(三甲基甲硅烷氧基)-2-己基-3-十六烯酸甲酯:

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08 (d, 9H), 0.19 (d, 9H), 0.87 (m, 6H), 1.28-1.58 (m, 30H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.75 (d, 3H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.65 (t, 1H).

(3R)-2-己基-5-氧代-3-(三甲基甲硅烷氧基)十六烷酸甲酯:

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06 (d, 9H), 0.81-0.89 (m, 6H), 1.16-1.46 (m, 28H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.46-2.76 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 4.09-4.19 (broad m, 1H).

另一次实验的 NMR 分析显示在大约 2 小时完全转化, 并在 16 小时后没有显著变化。

实施例 6

本实施例说明 (R) - 3 - 己基 - 4 - 羟基 - 6 - 十一烷基 - 5, 6 - 二氢吡喃 - 2 - 酮的制备方法。

在 1000-mL 烧瓶上配置隔片/热电偶、桨式搅拌器、和氮气接头。将烧瓶密封、通入氮气流并开始搅拌 (200rpm)。将实施例 5 的 (R) - 3, 5 - 双(三甲基甲硅烷氧基) - 2 - 己基 - 3 - 十六烯酸甲酯粗品冷却至 0℃ 并在 0 至 5℃ 向其中加入无水碳酸钾粉末 (38.16g, 276mmol) 和 350mL 冷甲醇。将悬浮液在 0℃ 搅拌 17 小时。

在 43 分钟内于 0 至 5℃ 向其中滴加盐酸 (46mL, 12N)。将悬浮液用 150mL 甲醇稀释然后在 0℃ 搅拌 4 小时。将沉淀抽滤 (母液再循环至完成转移), 用 100mL 0℃ 甲醇洗涤, 100mL H_2O 洗涤三次, 然后在 25℃ 空气干燥 17 小时得到 76.90g 无色固体。在 25℃ 将固体 (72.09g) 在 700mL H_2O 中再制成浆状物。搅拌约 2 小时后, 将固体抽滤, 用 200mL H_2O 洗涤, 在 25℃ 空气干燥 70 小时得到 41.30g 无色固体。

合并甲醇母液并用旋转蒸发仪在 35 - 40℃ 和 60 - 90mmHg 浓缩。将所得残余物在 25℃ 和 <1mmHg 真空干燥 17 小时得到 20.56g 油黄色固体。

另一次实验的 NMR 分析显示在 0℃ 下 5 - 6 小时内完全转化。

理论收率: 基于 (R) - 3 - 羟基十四烷酸为 64.50g。

实施例 7

本实施例说明用 HMDS 制备 (R) - 3 - (三甲基甲硅烷氧基) - 十四烷酸三甲基甲硅烷基酯的方法。

在 1000-mL 的 3 - 颈烧瓶上配置冷凝器/氮气接头、桨式搅拌器、和 250-mL 压力平衡加料漏斗/隔片。在反应器中加入 45.00g (184.1mmol) 实施例 2 的 (R) - 3 - 羟基十四烷酸。将烧瓶密封并开始通入氮气, 通过套管加入 290mL 无水 THF, 开始搅拌 (200rpm)。在加料漏斗中加入 38.9mL (29.72g, 184.1mmol) 六甲

基二硅氮烷(HMDS)。然后在 15 分钟内在 20-25℃ 向其中滴加 HMDS。在加完 HMDS 后将加料漏斗用 10mL 干燥 THF 洗涤。将悬浮液在 4 分钟内加热至回流(在 75℃ 的油浴)然后回流 2 小时。将悬浮液冷却至 25℃ 然后在干燥氮气下过滤(用 Teflon™ 套管和 60-mL 半熔玻璃料的无空气漏斗)。将烧瓶和痕量的固体用 50mL 干燥 THF 洗涤。然后通过在大气压下将合并的母液蒸馏浓缩(在 85℃ 的油浴上)(收集约 200mL THF)。蒸馏瓶中溶液(188.1g 澄清浅绿色液体)可直接用于下一步骤中。

实施例 8

本实施例说明 2-己基丙二酸二乙酯的制备方法。

在配置了 2-L 桨式搅拌器的 5-L 的 3-颈摩顿式烧瓶中加入乙醇钠(在 EtOH 中, 21wt%, 1000mL, 2.801 摩尔)和 500mL 绝对乙醇。在室温和 45 分钟内搅拌下(150rpm)经由 500-mL 压力平衡滴液漏斗向其中滴加丙二酸二乙酯(425mL, 2.80 摩尔)的 50mL 乙醇溶液。在加入过程中再加入乙醇(250mL)以再溶解沉淀的盐。将漏斗用 150mL 乙醇洗涤。将反应混合物加热至回流并在 40 分钟内滴加 1-溴己烷(432mL, 3.08 摩尔, 1.1 当量)。将加料漏斗用 50mL 乙醇洗涤(乙醇的总加入量约为 1L)。将反应液保持在回流 2 小时, 之后将反应混合物中和至湿润的石蕊(moist litmus)。除去热源并将反应物缓慢冷却至室温过夜。将反应液再加热至回流并从反应混合物中蒸馏出 1200mL 乙醇。加入水(1L)和庚烷(500mL), 将混合物转入 4-L 的分液漏斗中, 分层。将有机层用 500mL 饱和盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压除去溶剂。分析粗品(GC): 1-溴己烷(T_r =3.4 分钟, 4.3%); 丙二酸二乙酯(T_r =4.7 分钟, 2.9%); 2-己基丙二酸二乙酯(T_r =10.7min, 83.1%); 2, 2-二己基丙二酸二乙酯(T_r =14.9 分钟, 9.2%)。

将粗品转入 1-L 圆底烧瓶中并与短颈蒸馏头连接。将粗混合物在 0.7 至 1.0mmHg 的压力下逐渐加热, 先蒸馏除去的馏分含有绝大多数的 1-溴己烷(38-50℃), 接着的第二馏分(101g, 在 0.95mmHg 下 bp=55-100℃)含有约 2% 1-溴己烷, 10% 丙二酸二乙酯, 87% 2-己基丙二酸二乙酯和 0.8% 的 2, 2-二己基丙二酸二乙酯(通过 GC 确定)。主切口馏分(459g, 在 0.95 托下 bp=102-106℃)不含 1-溴己烷, 含 0.4% 丙二酸二乙酯, 96.7% 2-己基丙二酸二乙酯, 和 2.7% 2, 2-二己基丙二酸二乙酯。蒸馏瓶底含有 52g 物质, 其中含 22% 的 2-己基丙二酸二乙酯和 77% 的 2, 2-二己基丙二酸二乙酯(通过 GC 确定)。2

- 己基丙二酸二乙酯在主馏分中的收率: 443.6g(1.816 摩尔, 65%)。

实施例 9

本实施例说明 2-己基丙二酸二甲酯的制备方法。

在配置了 1-L 桨式搅拌器的 2-L 的 3-颈摩顿式烧瓶中加入甲醇钠(25wt% 的甲醇溶液, 460mL, 2.01 摩尔)和 400mL HPLC 级甲醇。在 45 分钟内搅拌下 (175rpm) 经由 500-mL 压力平衡滴液漏斗向其中滴加丙二酸二甲酯 (216mL, 250g, 1.89 摩尔) 的 90mL 甲醇溶液。反应混合物在加入期间由于沉淀而变得粘稠。再加入 110mL 甲醇以保持有效的搅拌(搅拌速率增加至 350rpm)。然后将反应混合物加热至回流并在 60 分钟内向其中滴加 1-溴己烷 (296mL, 348g, 2.11 摩尔)。将漏斗用 50mL 甲醇洗涤, 并将反应混合物回流过夜。

连接短颈蒸馏头, 从反应混合物中蒸馏出 800mL 甲醇。然后将反应液用 300mL H₂O 和 700mL 庚烷稀释, 搅拌 15 分钟。将混合物转入 4-L 分液漏斗中并分层。将有机相用 300mL 饱和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并减压浓缩得到 399.5g(98%)粗品。分析粗品(GC): 丙二酸二甲酯(T_R =4.5 分钟, 0.78%); 1-溴己烷 (T_R =4.7 分钟, 1.0%); 2-己基丙二酸二甲酯(T_R =10.0 分钟, 84.5%); 2, 2-二己基丙二酸二甲酯(T_R =13.2 分钟, 10.0%)。

将粗品转入连接 8"分馏柱和短颈蒸馏头的 1-L 圆底烧瓶中。将粗混合物在 0.6mmHg 的压力下缓慢地加热至 100℃ 以蒸馏除去低沸点的含溶剂、1-溴己烷, 和丙二酸二甲酯的前馏分。将热浴加热至 105℃ 并在主切口收集到约 25mL 馏分(0.62mmHg, b. p. 85-86℃)。然后收集主切口馏分 (0.66mmHg, b. p. 86-89℃)。第一馏分不含 1-溴己烷或丙二酸二甲酯, 含 99.6% 2-己基丙二酸二甲酯, 和 0.4% 2, 2-二己基丙二酸二甲酯。主切口馏分(277.1g)不含 1-溴己烷或丙二酸二甲酯, 含 98.8% 2-己基丙二酸二甲酯, 和 1.2% 2, 2-二己基丙二酸二甲酯。烧瓶底(59g)含有 43% 2-己基丙二酸二甲酯和 56% 2, 2-二己基丙二酸二甲酯(GC)。在最先的两个馏分中 2-己基丙二酸二甲酯的收率: 295.1g, (1.365 摩尔, 72%)。

实施例 10

本实施例说明 2-(乙氧基羰基)辛酸, 即己基丙二酸单乙酯的制备方法。

向置于 2-L, 3-颈摩顿式烧瓶中的实施例 8 的 2-己基丙二酸二乙酯

(244.36g, 1.000 摩尔)的 25mL 绝对乙醇溶液中, 在 75 分钟内用 500-mL 压力平衡滴液漏斗加入氢氧化钾(59.9g, 0.907 摩尔)(将商购氢氧化钾调节至 85% 重量)的 450mL 绝对乙醇溶液。将漏斗用 25mL 绝对乙醇洗涤。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后减压除去 300mL 乙醇。加入水(500mL), 并将混合物用 500mL 庚烷萃取以除去未反应的 2-己基丙二酸二乙酯。将水溶液用 12MHCl 酸化至 pH 2 然后用 500mL 庚烷萃取。将庚烷溶液干燥(MgSO₄)并减压除去溶剂得到为无色油状物的 2-(乙氧基羰基)辛酸。通过往粗品中加入 20mL 甲苯, 然后在 1mmHg 的压力下搅拌提取溶剂除去痕量的乙醇。得到 190.9g(0.8827 摩尔, 基于 2-己基丙二酸二乙酯的收率为 88.3%, 基于氢氧化钾的收率为 97%)。

实施例 11

本实施例说明 2-(甲氧基羰基)辛酸, 即丙二酸单甲酯的制备方法。

在配置磁力搅拌器的 2-L 圆底烧瓶中将实施例 9 的 2-己基丙二酸二甲酯(220.35g, 1.019 摩尔)制成 500mL 甲醇溶液。在 60 分钟内和 20-25℃(水浴)搅拌下向其中滴加氢氧化钾(60.8g, 0.921 摩尔)的 500mL 甲醇溶液。将反应液搅拌 2 小时然后用旋转蒸发仪减压下除去 950mL 甲醇。加入 1L 1: 1 的水和庚烷混合物, 在 2-L 分液漏斗中分层。将水层用 12M HCl 酸化至 pH 1。然后将悬浮液用 500mL 庚烷萃取, 将庚烷溶液干燥(MgSO₄)并浓缩得到浑浊的油状物(悬浮的盐)。加入甲苯(200mL), 将混合物静置 21 小时。将悬浮液过滤并减压蒸发溶剂得到 182.53g 为澄清油状物的 2-(甲氧基羰基)辛酸(0.902 摩尔, 基于 2-己基丙二酸二甲酯的收率为 88.5%, 基于氢氧化钾为 98%)。

实施例 12

本实施例说明 3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酰氯的制备方法。

在氮气和磁力搅拌下在 500-mL, 3-颈摩顿式烧瓶中加入实施例 2 的(R)-3-羟基十四烷酸(20.06g, 82.09 毫摩尔)和 90mL 干燥 THF。通过注射器向其中加入六己基-二硅氮烷(HMDS, 17.3mL, 82.0mmol, 1.00 当量), 将反应混合物加热至回流 2 小时, 然后冷却至 20-25℃。反应通过 ¹H NMR 检测, 显示完全转化为(R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酸三甲基甲硅烷基酯。将反应液冷却至 0℃, 同时监测内温, 然后通过注射器向其中加入吡啶(0.34mL, 4.2mmol, 5mol%), 然后加入亚硫酰氯(6.6mL, 90.5mmol, 1.1 当量), 加入在 6 分钟内完成。将反应液在 0℃搅拌 140 分钟, 通过 ¹H NMR 检测, 显示

有约3%的(R)-3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酸三甲基甲硅烷基酯和少量的分解产物。

加入干燥庚烷(90mL)，将反应液搅拌30分钟并在氮气下过滤(用Teflon™套管和200-mL粗-熔玻璃料的无空气漏斗)入1-L、3-颈圆底烧瓶中。将烧瓶和漏斗用50mL庚烷洗涤。逐渐增加真空度(用Vacuubrand™真空泵由50至8mmHg)在0℃蒸发溶剂2小时得到为黄色油状物的3-(三甲基甲硅烷氧基)-十四烷酰氯。直接用于下一步骤中。

实施例 13

本实施例说明5-羟基-2-己基-3-氧代十六烷酸乙酯的制备方法。

在配置机械搅拌器(500ml-桨叶)的1-L、3-颈摩顿式烧瓶中加入实施例10的2-(乙氧基羰基)辛酸(21.34g, 98.67mmol)和150mL干燥THF。在室温下向其中加入三乙胺(28.0mL, 201mmol, 2.04当量)然后加入氯化镁(Aldrich; 含水量<1.5%; 9.67g, 102mmol, 1.03当量)。将反应液室温搅拌105分钟(150rpm)，然后冷却至0℃。在15分钟内通过50-mL压力平衡加料漏斗向其中滴加于约30mL庚烷中的3-(三甲基甲硅烷氧基)十四烷酰氯外消旋混合物(82.1mmol, 0.83当量)。将漏斗用20mL THF(THF总量=170mL)洗涤，然后将反应液温度升至室温搅拌15小时(150rpm)。然后将反应液冷却至0℃，并在9分钟内向其中滴加80mL 3M HCl(3当量)然后立刻加入150mL庚烷。将混合物搅拌15分钟，分层。将有机层用100mL水洗涤一次并用50mL饱和NaHCO₃洗涤两次。将有机层干燥(MgSO₄)并减压除去溶剂得到32.05g产品。

¹H NMR分析显示5-羟基-2-己基-3-氧代十六烷酸乙酯为主要产物。

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (m, 6H), 1.26 (m, 29H), 1.43 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.57, 2.71 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.19 (q, 2H).

实施例 14

本实施例说明反应条件对从(5R)-2-己基-5-羟基-3-氧代十六烷酸乙酯制备3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮收率的影响。

用(5R)-2-己基-5-羟基-3-氧代十六烷酸乙酯在各种反应条件下生产3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮。所得结果如表

1 所示。

表 1. (5R)-2-己基-5-羟基-3-氧代十六烷酸乙酯环化制备 3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮

记录	酸/碱(当量)	溶剂(mL)	时间(h)	温度(℃)	收率%
1	12 M HCl (0.08)	EtOAc (5)	17	25	17
2	12 M HCl (1.03)	EtOAc (8)	22.5	25	34
3	0.5 M HCl (1.0)	MTBE (15)	22	25	0
4	无	9:1 THF/H ₂ O (10 mL)	20	60	0
5	NaOMe (1.13)	MeOH (9)	44	25	77
6	H ₂ SO ₄ (0.08)	MeOH (6)	17	25	40
7	12 M HCl (1.08)	MeOH (6)	17	25	72(63) ¹
8	12 M HCl (1.02)	MeOH (12)	20	25	74(65)
9	12 M HCl (1.04)	MeOH (8)	20	25	59
10	12 M HCl (1.04)	EtOH (8)	20	25	38
11	H ₂ SO ₄ (1.02)	MeOH (16)	22	25	64
12	12M HCl (1.03)	MeOH (125)	27	25	63(63)
13	12M HCl (2.0)	MeOH (100)	28	25	67(61)

¹() = 用丙二酸半酸酯法从(R)-3-羟基十四烷酸所得的收率。

实施例 15

本实施例说明 3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮的制备方法。

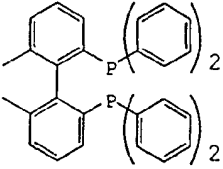
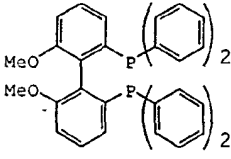
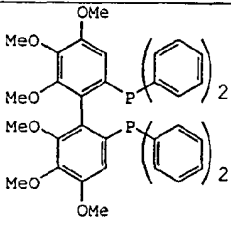
机械搅拌下在 1-L、3-颈摩顿式烧瓶中, 将实施例 13 的 5-羟基-2-己基-3-氧代十六烷酸乙酯(31.35g, 78.64mmol)的外消旋粗品制成于 125mL 甲醇中的溶液。搅拌(150rpm)下加入盐酸(12M, 6.6mL, 81mmol, 1.0 当量)。1.5 小时后, 3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮开始从反应混合物中沉淀。26.5 小时后, 将悬浮液冷却至 0℃并用 10mL 冷甲醇将其转入 150mL 粗糙烧结玻璃料漏斗中。将沉淀过滤并用 15mL 冷甲醇洗涤得到为白色结晶固体的 3-己基-4-羟基-6-十一烷基-5,6-二氢吡喃-2-酮(17.39g, 49.3mmol, 以 3-羟基十四烷酸计收率为 63%)。

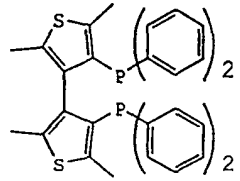
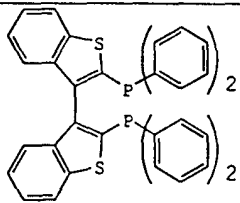
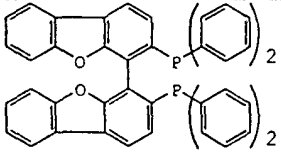
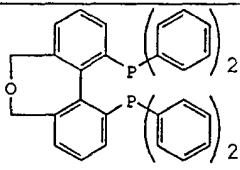
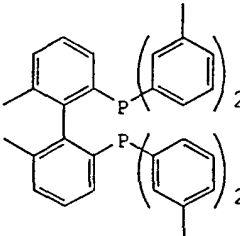
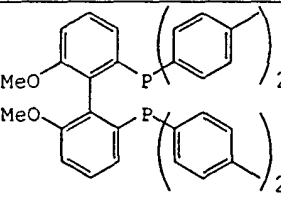
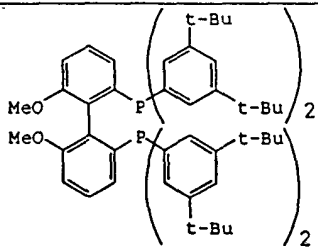
实施例 16

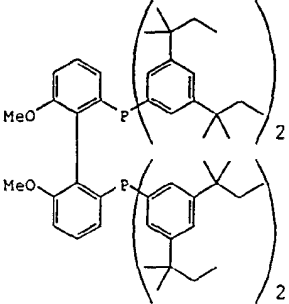
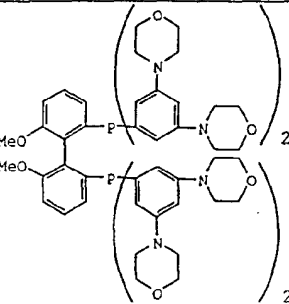
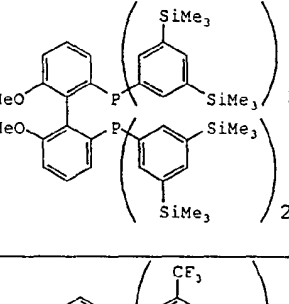
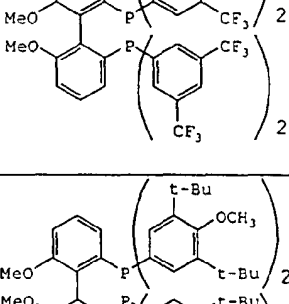
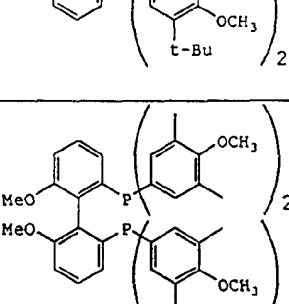
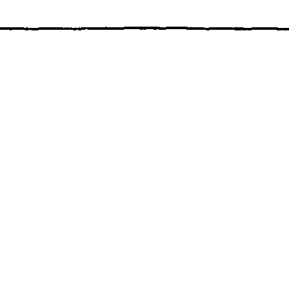
本实施例也说明钌氢化催化剂上不同的膦配体对 β -酮酯的不对称氢化的收率和% ee 的影响。

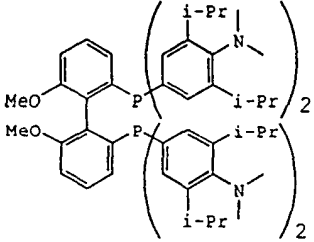
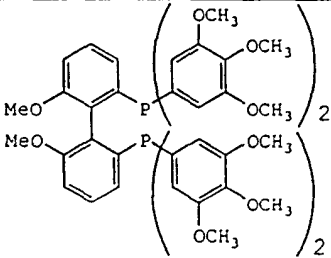
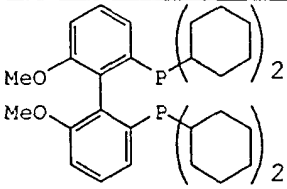
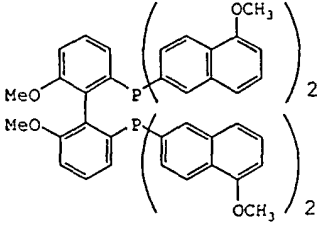
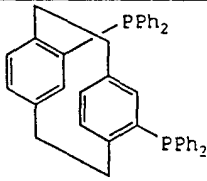
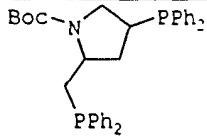
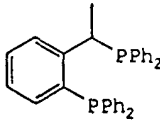
实施例 21 的 β -酮酯 1 的氢化反应用 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ (二膦) /20 当量 HCl (S/C 50'000) 在 60°C , 在氢气 (70 巴) 氛下在甲醇中进行, 且 β -酮酯 1 的浓度为 30 % wt.。二膦配体的特性、分离收率% 和(%ee) 如下表所示:

表 2:

(R)-二-膦	缩写	% 产率 ¹	%ee ²
	BIPHEMP	45	99
	MeOBIPHEP	28	99
	TriMeOBIPHEP	27	98

	TMBTP	65	99
	BITIANP	2	10
	BIBFUP	17	97
	BIPHOMP	6	98
	mTol-BIPHEMP	61	97
	pTol-MeOBIPHEP	27	99
	3,5-tBu-MeOBIPHEP	66	99

	3,5-tPe-MeOBIPHEP	98	94
	3,5-MOR-MeOBIPHEP	13	75
	3,5-TMS-MeOBIPHEP	30	97
	3,5-CF ₃ -MeOBIPHEP	<1	nd
	3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP	50	96
	3,5-Xyl-4-MeO-MeOBIPHEP	46	96

	3,5-iPr-4DMA-MeOBIPHEP	34	95
	3,4,5-MeO-MeOBIPHEP	19	89
	Cy-MeOBIPHEP	1	nd
	6-MeO-2-萘基-MeOBIPHEP	19	96
	PHANEPHOS	8	39
	BPPM	>1	nd
	MEBEP	25	58

1. 1 小时后收率% 2. 16 小时后 ee% nd = 未测定

实施例 17

本实施例说明添加剂对 β -酮酯的不对称氢化的收率和% ee 的影响。

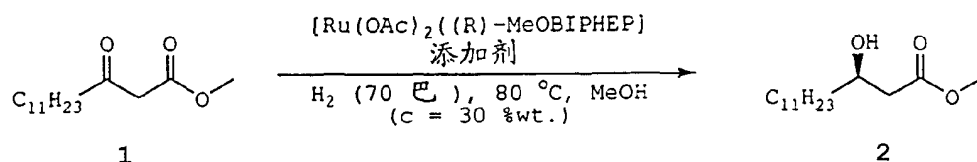


表 3. 不对称氢化: 添加剂的影响*

纪录 ¹	添加剂	转化率					2 % ee
		1h	2h	4h	6h	16h	
1	2 eq. HCl	4	8	13	19	50	36 (S)
2	20 eq. HCl	98	>99.9				99
3	20 eq. LiCl	87	99.7	99.9	>99.9		97
4	20 eq. HBr	31	59	78	82	91	46
5	20 eq. HBF ₄	3	6	17	27	77	33 (S)
6	20 eq. <i>p</i> -TsOH	50 ¹	79	96	98	99.8	62
7	2 eq. HCl+4 %wt. ² CH ₂ Cl ₂	32	66	90	97	>99.9	71
8	2 eq. HCl+18 eq. HBF ₄	12	29	47	63	90	17 (S)
9	20 eq. Bu ₄ NI	<1	<1	<1	<1	<1	-

* β -酮酯 1 与催化剂的比例=约 50,000:1.

1. 所有气体纯度>99.99990%.

2. 相对于 β -酮酯 1.

实施例 18

本实施例说明钌氢化催化剂上不同的膦配体对 β -酮酯的不对称氢化的收率和% ee 的影响。

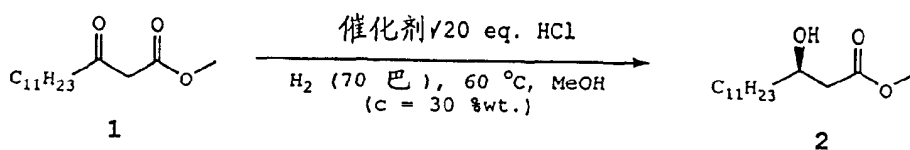


表 2. 不对称氢化: 膦的影响*

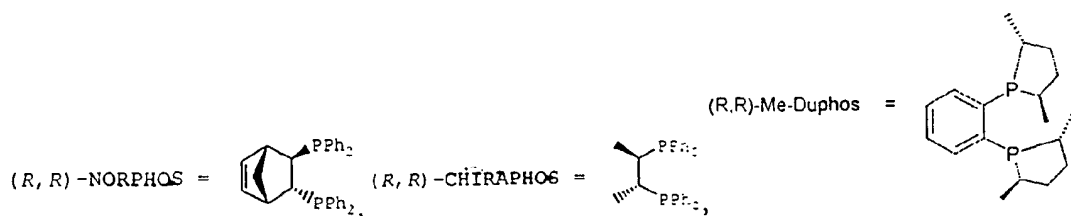
纪录 ¹	催化剂 ^a	转化率					2 % ee
		1h	2h	4h	6h	16h	
1 [*]	[Ru(OAc) ₂][(R)-MeOBIPHEP)]	26	48	94	>99.9		99
2 [*]	[Ru(OAc) ₂][(R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)]	66	99.5	>99.9			99
3 [*]	[Ru(OAc) ₂][(R)-BIPHEMP)]	45	91	>99.9			99
4 [*]	[Ru(OAc) ₂][(S)-BINAP)]	31	57	99.7	>99.9		96(S)
5 ^{**}	[Ru(OAc) ₂][(R,R)-NORPHOS)]	7	14	27	39	90	64
6 ^{**}	[Ru(OAc) ₂][(R,R)-CHIRAPHOS] ₂]	<1	<1	<1	<1	1	-
7 ^{**}	[RuCl(p-cym)][(R,R)-Me-DUPHOS)]Cl ²	<1	<1	<1	<1	1	-
8 ^{**}	[RuCl(p-cym)][(R)-MeOBIPHEP)]Cl ²	45	99	>99.9			99

*β-酮酯 1 与催化剂的比例=约 50,000:1.

**β-酮酯 1 与催化剂的比例=约 5000:1.

1. 所有气体纯度>99.99990%.

2. 没有使用 HCl.



且 p-cym = 对-伞花烃.

实施例 19

本实施例说明用氯化叔丁基镁制备 (6R)-3-己基-5,6-二氢-4-羟基-6-十一烷基-吡喃-2-酮的方法.

在约 60℃, 在配置具有氮气入口的克莱森接头、韦斯特氏冷凝器、热偶-J-KEM 控制器和加料漏斗的 500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入氯化叔丁基镁 (341mL 1.0M 的溶液, 341mmol, 3 当量). 将 (R)-3-(2'-溴-1'-氧代辛氧基)十四烷酸甲酯 (52.60g, 113.5mmol, 1 当量) 和 25mL 干燥 THF 加入加料漏斗

中。将起始原料的溴代二酯混合物在大约 1 小时内回流下缓慢地加入 t-BuMgCl/THF 混合物中。在约 60℃ 将反应混合物在 1 小时和 2 小时取样分析(分别进行气相色谱(AN GC)分析, 对应于峰面积归一化后的 90 和 91%)。2 小时后将所得反应混合物冷却并用旋转蒸发仪浓缩至为原体积的约 1/3 至约 1/2。将所得混合物浆液置于约 250mL 甲苯中并将其加入在 1L 含有 250mL 甲苯、75mL 10% HCl 混合物的夹套烧瓶中, 保持处理的溶液低于 30℃。除去水层。将有机层用 50mL 1.0N HCl 溶液洗涤一次。除去水层, 将有机层用 50mL 水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。得到凝胶状固体残余物。在 40℃ 将残余物溶解在 250mL 乙酸乙酯中。用旋转蒸发仪除去乙酸乙酯。将所得灰白色固体粗品(42.4g)用 100mL 己烷浆化并冷却至 0℃。过滤并用 50mL 冷己烷洗涤, 然后再用 25mL 冷己烷洗涤。将分离的白色固体真空下晾干约 1 至 2 小时, 得到 31.4g (6R)-3-己基-5,6-二氢-4-羟基-6-十一烷基-吡喃-2-酮(收率 78.4%)。

实施例 20

本实施例说明用氯化叔戊基镁制备 (6R)-3-己基-5,6-二氢-4-羟基-6-十一烷基-吡喃-2-酮的方法。

在配置具有氮气入口的克莱森接头、韦斯特氏冷凝器、热偶-J-KEM 控制器和加料漏斗的 500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入氯化叔戊基镁溶液(341mL 1.0M 乙醚溶液, 341mmol, 3 当量)。将 Et₂O 用 THF 替换并加热至约 60℃。将 (R)-3-(2'-溴-1'-氧代辛氧基)十四烷酸甲酯(52.60g, 113.5mmol, 1 当量)和 25mL 干燥 THF 加入加料漏斗中。将起始原料的溴代二酯混合物在约 1 小时内回流下缓慢地加入叔戊基 MgCl/THF 混合物中。

将在约 60℃ 的反应混合物在 1 小时和 2 小时取样分析(分别对应 81 和 80% AN, GC 分析)。约 2 小时后, 将所得的反应混合物冷却并浓缩至原体积的约 1/3 至约 1/2。将所得浆液混合物用约 250mL 甲苯稀释, 并在搅拌下将其加入在 1L 含有约 250mL 甲苯和约 75mL 10% HCl 混合物的夹套烧瓶中, 同时保持处理的溶液低于 30℃。除去水层。将有机层依次用约 50mL 1.0N HCl 溶液和 50mL 水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到固体残余物。

在约 40℃ 将残余物溶解在约 400mL 乙酸乙酯中。用旋转蒸发仪除去乙酸乙酯。将所得灰白色固体(42.3g)用约 100mL 己烷浆化并冷却至约 0℃, 过滤并

先用约 50mL 冷己烷洗涤,再用约 35mL 冷己烷洗涤。将分离的白色固体真空干燥约 1 至约 2 小时得到 27.6g(6R)-3-己基-5,6-二氢-4-羟基-6-十一烷基-吡喃-2-酮(收率 69.1%)。

实施例 21

本实施例说明实施例 17 的 β -酮酯 1 的制备方法。

在氩气氛下向配置了机械搅拌器和回流冷凝器的 250mL 三颈圆底烧瓶加入 1.54g 镁粉(纯度 99.5%, 50 目)和甲醇(约 50mL)。将所得混合物加热回流过夜。将回流冷凝器用蒸馏头替换。加入甲苯(约 150mL)并用共沸蒸馏法除去甲醇直至蒸馏头的温度达到 104℃。收集到约 82mL 蒸馏物。

在 45℃ 向所得反应混合物中加入 29g 乙酰乙酸甲酯。通过蒸馏除去反应中产生的甲醇直至蒸馏头的温度达到 104℃。收集到约 62mL 的蒸馏物。将反应混合物冷却至室温。然后将所得混合物加热至约 60℃ 并在 2 小时内加入月桂酰氯(20.71g)的 20mL 甲苯溶液,将反应混合物保持在约 60℃。再将反应混合物搅拌 60 分钟。GC 分析表明月桂酰氯的残留率低于 1%。

向其中加入甲醇(14.4mL)并将所得混合物加热至约 70℃ 并搅拌 4 小时。另外再加入 9.0mL 甲醇并将所得混合物加热至 75℃ 再反应 20 小时。将所得混合物冷却至室温并加入浓 HCl(19.43g)终止反应,将混合物的温度保持在 35℃ 以下。分离下面的水相,将甲苯相用水(2 X 45mL)、碳酸氢钾水溶液(0.75g 在 36mL 水中的溶液)洗涤,然后再用水(36mL)洗涤。将甲苯用旋转蒸发仪除去(75℃ / 约 25 - 30mmHg)得到实施例 17 的 β -酮酯 1,收率 86.6%(21.03g, 92%A. N. GC 分析)。

实施例 22

本实施例说明 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-MeOBIPHEP})$ (二(η^2 -乙酰基)[(R)-6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基]双(二苯基膦))-钌(II)的制备方法

在配置了温度计、克莱森接头、在顶部有氩气进口的回流冷凝器和聚四氟乙烯包覆的磁力搅拌棒的 2 升 2-颈圆底烧瓶中用真空和氩气净化 3 次后,加入氯化钌(III)水合物(Ru 含量 43.48%, Johnson Matthey & Brandenberger AG, 42.0g, 0.179 摩尔)。然后将烧瓶用氩气真空净化 3 次。加入乙醇(420mL)和顺,顺-1,5-环辛二烯(44mL, 358mmol),然后将深色悬浮液在 100℃ 的外热浴温度下回流搅拌 24 小时。此后,将所得棕色悬浮液冷却至室温并放置 30 分钟,

用微烛式过滤器 (micro-filtration candle) (P4-孔隙度) 抽滤除去浅黄色上清液。

将棕色残余物用乙醇(500mL)搅拌 10 分钟并静置 30 分钟。用上述抽滤法除去浅黄色上清液。为了除去大部分残留乙醇和环辛二烯, 可将由 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ 组成的固体残余物置于甲苯(500mL)中并用旋转蒸发器蒸发至干(在 50 毫巴 55 $^{\circ}\text{C}$)。在氩气氛下在反应器中加入(R)-(6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二苯基膦)((R)-MeOBIPHEP)(99.4g, 171mmol)和乙酸钠(70g, 853mmol)并如上述用氩气净化。加入甲苯/乙酸(1:1v/v, 1.0L)后, 将棕色反应混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 浴上搅拌 22 小时。用旋转蒸发器除去挥发物(在 30 毫巴 58 $^{\circ}\text{C}$)后, 将残余物在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥(1 毫巴)1 小时并室温过夜。

将所得棕色残余物置于甲苯(500mL)中, 将悬浮液室温搅拌 15 分钟并在氩气保护下用覆盖 2cm 加压助滤剂的多孔玻璃烧结过滤器过滤。将滤饼用 100mL 甲苯洗涤 5 次(总量 500mL), 收集滤液并旋转蒸发至干(在 30 毫巴 60 $^{\circ}\text{C}$)。室温真空(1 毫巴)干燥过夜后, 将棕色残余物在搅拌下用甲醇(500mL)处理。将粘稠的悬浮液在 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时、室温 1 小时并最后在冰/甲醇浴中 1 小时。用微烛式过滤器(P4-孔隙度)除去溶剂, 将残余物在冰/甲醇浴上与甲醇(3 $\times$ 120mL)一起搅拌, 用上述方法除去溶剂。将黄色残余物室温真空干燥(1 毫巴)过夜, 然后在搅拌下在 50 $^{\circ}\text{C}$ 溶解在甲苯(150mL)中。

搅拌下在 2 小时内于 40-50 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下向所得棕色溶液中滴加戊烷(600mL)形成黄-棕色悬浮液, 室温搅拌 45 分钟后在冰浴(约 2 $^{\circ}\text{C}$)上 1.5 小时。用微烛式过滤器(P4-孔隙度)抽滤除去上清液, 将残余物在戊烷(500mL)中室温搅拌 30 分钟。用上述方法除去上清液并在室温下真空干燥(1 毫巴)过夜得到 117.0g 内含 0.7 甲苯的所需产品加合物, 为黄色粉末(收率 86%, 纯度 93%)。

实施例 23

本实施例说明 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})]$ 的制备方法

在氩气氛下, 在配置了回流冷凝器的 25-mL 2-颈圆底烧瓶中加入(S)-BINAP(0.50g, 0.80mmol), 0.25g(0.84mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ 、乙酸钠(0.33g, 4.0mmol)和甲苯/乙酸 1:1(5mL)。将棕色反应混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴上搅拌 25 小时。此后, 通过旋转蒸发除去挥发物, 将残余物用二氯甲烷(5mL)稀释并将所得黄-棕色悬浮液用硅藻土过滤。将滤饼用二氯甲烷(9mL)分三次

洗涤, 将合并的滤液浓缩并在高真空下室温(r. t)干燥过夜。将棕色油状物用乙醚/己烷 1:1(4mL)稀释并室温搅拌 30 分钟得到固体沉淀。用微-烛式过滤器抽滤除去上清液并将残余物在室温用己烷(5mL)洗涤, 干燥过夜。将粗品用甲醇(5mL)稀释并在 50℃ 搅拌 1 小时, 室温 1 小时(形成沉淀), 最后在 0℃ 1 小时。用上述方法除去上清液, 将残余物在 0℃ 用甲醇(2mL)洗涤并室温高真空下干燥过夜得到 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})]$ (0.48g, 相对于 (R)-BINAP 收率 72%), 为棕色结晶粉末。

实施例 24

本实施例说明生产 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-BIPHEMP})]$ 的合成方法

在氩气氛下, 在配置回流冷凝器的 50-mL 2-颈圆底烧瓶中加入 (R)-BIPHEMP (2.01g, 3.65mmol)、 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ (1.13g, 3.83mmol)、乙酸钠 (1.5g, 18.2mmol) 和甲苯/乙酸 1:1 (20mL)。将棕色反应混合物在 100℃ 的油浴上搅拌 31 小时。用旋转蒸发仪除去挥发物, 将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释, 将所得黄-棕悬浮液通过硅藻土过滤。将滤饼用二氯甲烷(12mL)分三次洗涤并将合并的滤液浓缩。用甲醇(10mL)稀释并在 50℃ 搅拌 1 小时, 在室温 1 小时(形成沉淀), 最后在 0℃ 1 小时。用微-烛式过滤器抽滤除去上清液, 将残余物在 0℃ 用甲醇(6mL)洗涤并在室温高真空干燥过夜得到 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-BIPHEMP})]$ (2.48g, 相对于 (R)-BIPHEMP 收率为 88%), 为棕色结晶粉末。

实施例 25

本实施例说明 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-3, 5-t-Bu-MeOBIPHEP})]$ 的合成方法

在氩气氛下, 在配置回流冷凝器的 25-mL 2-颈圆底烧瓶中加入 (R)-3, 5-叔丁基-MeOBIPHEP (0.50g, 0.49mmol)、 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ (0.14g, 0.51mmol)、乙酸钠 (0.20g, 2.44mmol) 和甲苯/乙酸 1:1 (5mL)。将棕色反应混合物在 100℃ 的油浴上搅拌 26 小时。高真空除去挥发物, 将残余物用己烷(10mL)稀释, 将所得黄-棕悬浮液通过硅藻土过滤。将滤饼用己烷(9mL)分三次洗涤, 将合并的滤液浓缩并在室温下高真空干燥得到 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-3, 5-t-Bu-MeOBIPHEP})]$ (0.62g, 相对于 (R)-3, 5-t-Bu-MeOBIPHEP 收率为 99%), 为棕色结晶粉末。

实施例 26

本实施例说明生产 $[\text{Ru}((\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2)_2((\text{R})\text{-MeOBIPHEP})]$ 的合成方法

在氩气氛下，在配置回流冷凝器的 25-mL 2-颈圆底烧瓶中加入 (R)-MeOBIPHEP (1.06g, 1.82mmol)、 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ (0.56g, 2.00mmol) 和 甲苯 (2mL)。在该混合物中加入通过将氯化钠 (0.22g, 9.1mmol) 溶解在甲苯 (3mL) 和 戊酸 (6.0g, 59mmol) 混合物中得到的溶液并将所得棕色反应混合物在 100℃ 的油浴上搅拌 72 小时，冷却，用 戊烷 (15mL) 稀释，通过硅藻土过滤。将滤饼依次用 戊烷 (15mL) 分三次洗涤和二氯甲烷 (25mL) 分四次洗涤，将合并的二氯甲烷滤液浓缩并将所得残余物在室温高真空干燥过夜。将粗品用 甲醇 (10mL) 处理，在 50℃ 搅拌 1 小时，室温 1 小时，最后在 0℃ 30 分钟。用微-烛式过滤器抽滤除去上清液，将残余物在 0℃ 用 甲醇 (5mL) 洗涤并在室温高真空干燥过夜得到 $[\text{Ru}(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2]_2(\text{R})\text{-MeOBIPHEP}]$ (0.66g, 相对于 (R)-MeOBIPHEP 收率为 41%)，为棕色结晶粉末。

本发明前述的讨论已经提供了例证和说明的目的。前述内容并不表示本发明仅限于所公开的这些形式。虽然本发明的说明书包括了一个或多个方案和某些变化和改变的说明，但是其它变化和改变也包括在本发明范围内，在理解了本发明公开后，这些变化和改变包括在本领域技术人员的技术和知识范围内。