

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480039572.5

[51] Int. Cl.

C12P 41/00 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100510098C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 277/62 (2006.01)

[22] 申请日 2004.12.21

[21] 申请号 200480039572.5

[30] 优先权

[32] 2003.12.31 [33] DE [31] 10361794.9

[86] 国际申请 PCT/EP2004/014753 2004.12.21

[87] 国际公布 WO2005/064006 英 2005.7.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.30

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 约翰内斯·普拉策克

路德维希·措恩 贝恩德·布赫曼

维尔纳·斯库巴拉

奥尔林·彼得罗夫

[56] 参考文献

WO 9712884 A 1997.4.10

US2003/144533 A1 2003.7.31

WO 0058254 A 2000.10.5

DE 100 41 470 A1 2002.2.28

WO 9854350 A 1998.12.3

审查员 杨振宇

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

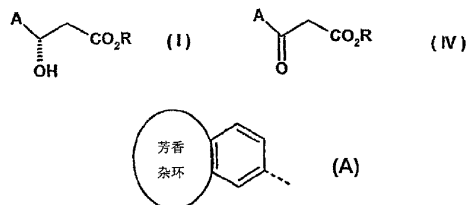
权利要求书 7 页 说明书 41 页

[54] 发明名称

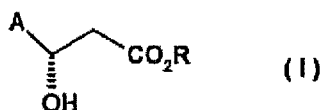
旋光芳香杂环 β-羟基酯、由 β-酮基酯制备其的方法以及这些 β-酮基酯的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及用于合成埃坡霉素衍生物的式 (I) 的旋光芳香杂环 β-羟基酯，涉及用于通过用手性金属催化剂不对称氢化或者微生物或酶还原来制备这些中间体的式 (IV) 的 β-酮基酯，并涉及它们的制备方法，其中：A 是式 (A) 的双环芳香杂环残基，其中“芳香杂环”代表具有至多 2 个选自氧、氮或硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环，其任选被 1 或 2 个选自烷基、任选保护的羟基烷基、卤代烷基、卤素或 CN 的取代基取代，且 R 是任选含有 1-3 个氧原子的任选饱和的直链或支链烷基链、苯基、环己基或苄基。

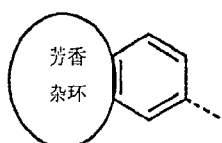


1. 通式 I 的化合物,



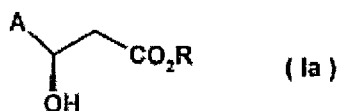
其中:

A 是下式的双环芳香杂环残基:



其中“芳香杂环”代表具有至多 2 个选自氧、氮或硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环, 其未被取代或被 1 或 2 个选自烷基、未被保护或被保护的羟基烷基、卤代烷基、卤素或 CN 的取代基取代, 且 R 是含有或不含 1-3 个氧原子的饱和或不饱和的直链或支链烷基链、苯基、环己基或苄基。

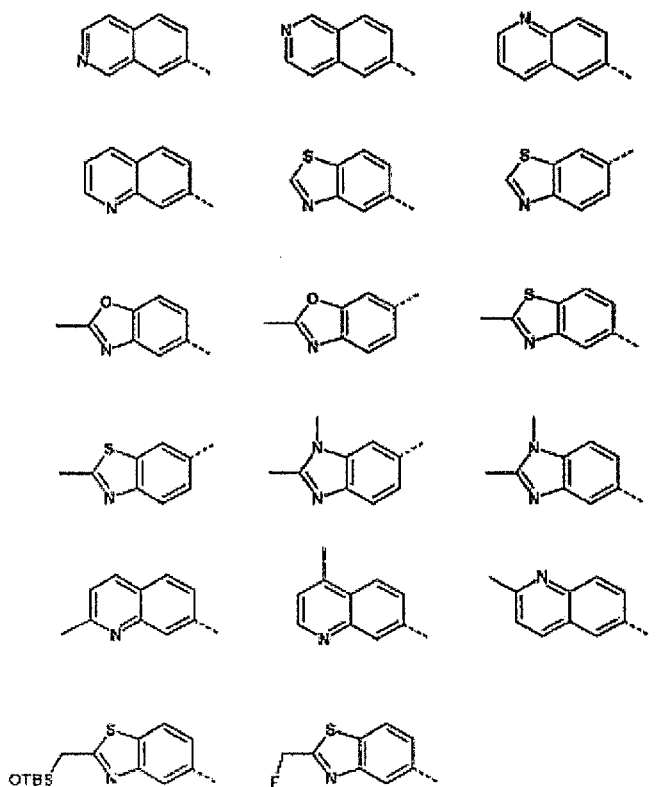
2. 通式 Ia 的化合物,



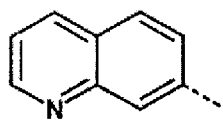
其中 A 和 R 具有与权利要求 1 中所述的含意。

3. 如权利要求 1 或 2 之任一一项的化合物, 其中 R 是甲基或乙基。

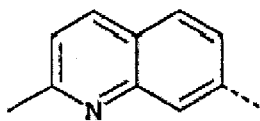
4. 如权利要求 1 或 2 之任一一项的化合物, 其中 A 是以下基团之一:



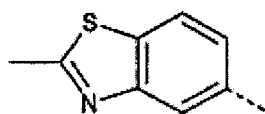
5. 如权利要求 1 或 2 之任一一项的化合物，其中 A 是以下基团：



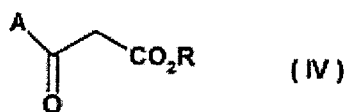
6. 如权利要求 1 或 2 之任一一项的化合物，其中 A 是以下基团：



7. 如权利要求 1 或 2 之任一一项的化合物，其中 A 是以下基团：



8. 通过化学或微生物或酶反应由通式 IV 的 β -酮基酯制备如权利要求 1 至 7 之任一项的化合物的方法,



其中 A 和 R 具有与权利要求 1 中所述相同的含意。

9. 如权利要求 8 的方法, 其中化学还原通过用手性金属催化剂不对称还原进行。

10. 如权利要求 8 的方法, 其中所述微生物反应通过用以下种的微生物不对称还原进行: 面包酵母(*baker's yeast*)、*Brettanomyces bruxellensis*、白色念珠菌(*Candida albicans*)、博伊丁假丝酵母(*Candida boidinii*)、*Candida gropengiesseri*、吉利蒙氏念珠菌(*Candida guilliermondii*)、乳酒假丝酵母(*Candida kefir*)、*Candida pini*、皱褶假丝酵母(*Candida rugosa*)、*Candida solani*、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、产朊假丝酵母(*Candida utilis*)、粗状假丝酵母(*Candida valida*)、贝氏梭状芽胞杆菌(*Clostridium beijerinckii*)、巴斯德氏羧状芽胞杆菌(*Clostridium pasteurianum*)、罗伦隐球菌(*Cryptococcus laurentii*)、*Cryptococcus macerans*、汉逊德巴利酵母(*Debaryomyces hansenii*)、*Debaryomyces kloeckeri*、烟草德巴利酵母(*Debaryomyces nicotianae*)、*Debaryomyces vini*、扣囊拟内孢霉菌(*Endomycopsis fibuliger*)、高里汉森酵母(*Hanseniaspora guilliermondii*)、嗜高渗汉森酵母(*Hanseniaspora osmophila*)、葡萄汁汉森酵母(*Hanseniaspora uvarum*)、荚膜汉森酵母(*Hansenula capsulata*)、*Hansenula holstii*、多形汉森酵母(*Hansenula polymorpha*)、土星汉森酵母(*Hansenula saturnus*)、森林汉森酵母(*Hansenula silvicola*)、东方伊萨酵母(*Issatchenkia orientalis*)、柠檬克勒克酵母(*Kloeckera apiculata*)、

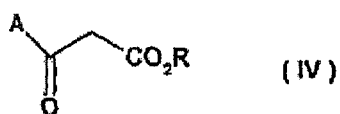
Kloeckera corticis、爪哇克勒克酵母(*Kloeckera javanica*)、克勒克酵母种(*Kloeckera sp.*)、乳酸克鲁维酵母(*Kluyveromyces lactis*)、马克斯克鲁维酵母(*Kluyveromyces marxianus*)、园球形克鲁维酵母(*Kluyveromyces sphaerica*)、克非乳杆菌(*Lactobacillus kefir*)、*Nadsonia fulvescens*、八孢酵母(*Octosporomyces octosporus*)、异常毕赤酵母(*Pichia anomala*)、*Pichia cactophila*、粉状毕赤酵母(*Pichia farinosa*)、发酵毕赤酵母(*Pichia fermentans*)、*Pichia holstii*、*Pichia jadinii*、口津毕赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、*Pichia pijperi*、森林毕赤酵母(*Pichia silvicola*)、亚膜毕赤酵母(*Pichia subpelliculosa*)、魏氏毕赤酵母(*Pichia wickerhamii*)、*Rhodotorula flava*、粘红酵母(*Rhodotorula glutinis*)、*Rhodotorula minuta var. minuta*、*Saccharomyces acidificans*、拜耳酵母(*Saccharomyces bailii*)、巴扬糖酵母(*Saccharomyces bayanus*)、*Saccharomyces carlsb. stain Herrliberg*、卡尔斯伯根糖酵母(*Saccharomyces carlsbergensis*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、薛瓦酵母(*Saccharomyces chevalieri*)、少孢酵母(*Saccharomyces exiguus*)、扣囊复膜孢酵母(*Saccharomycopsis fibuligera*)、*Saccharomyces paradoxus*、巴斯德酵母(*Saccharomyces pastorianus*)、*Saccharomyces pastorianus formerly Saccharomycopsis capsularis*、酵母种(*Saccharomyces sp.*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、八孢裂殖酵母(*Schizosaccharomyces octosporus*)、*Sporobolomyces coralliformis*、赭色掷孢酵母(*Sporobolomyces salmonicolor*)、*Torulopsis pinus*、*Trigonopsis varabilis*、银耳(*Tremella fuciformis*)、*Waltomyces lipofer*、发酵接合酵母(*Zygosaccharomyces fermentati*)或鲁氏接合酵母(*Zygosaccharomyces rouxii*)。

11. 如权利要求 10 的方法,其中所使用的微生物是魏氏毕赤酵母 IFO 1278。

12. 如权利要求 1 至 7 的化合物用作埃坡霉素衍生物全合成的原料或中间产物的用途。

13. 如权利要求 8 至 11 的方法用于合成埃坡霉素衍生物全合成的原料或中间产物的用途。

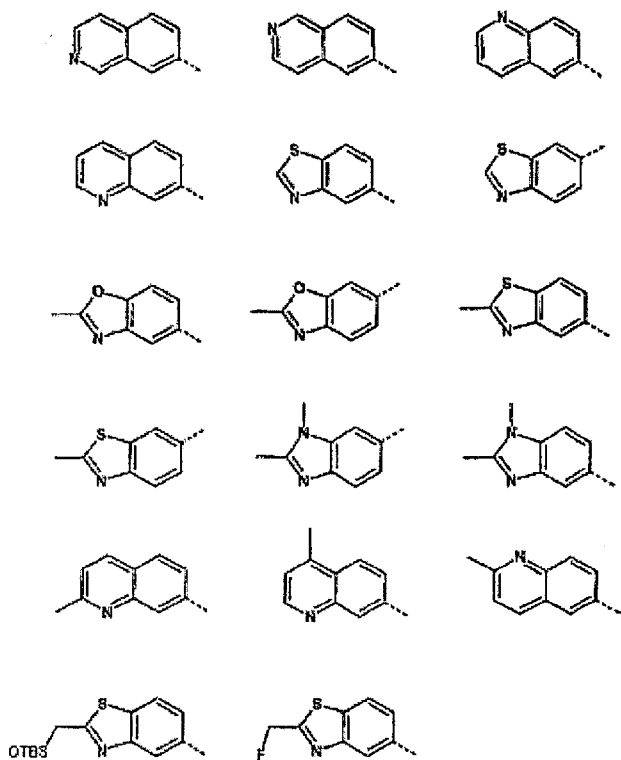
14. 通式 IV 的化合物，



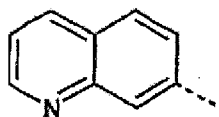
其中 A 和 R 具有与权利要求 4 中所述的含意。

15. 如权利要求 14 的化合物，其中 R 是甲基或乙基。

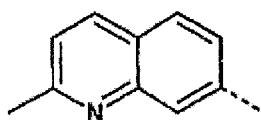
16. 如权利要求 14 或 15 之任一项的化合物，其中 A 是以下基团之一：



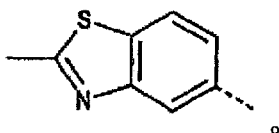
17. 如权利要求 14 或 15 之任一项目的化合物, 其中 A 是以下基团:



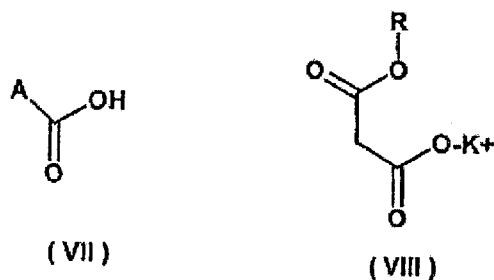
18. 如权利要求 14 或 15 之任一项目的化合物, 其中 A 是以下基团:



19. 如权利要求 14 或 15 之任一项目的化合物, 其中 A 是以下基团:



20. 由通式 VII 和 VIII 的化合物制备如权利要求 14 至 19 之任一
项的通式 IV 的 β -酮基酯的方法,



其中首先用 N,N-羰基二咪唑活化通式 VII 的酸,接着与甲硅烷基
酯原位反应,所述甲硅烷基酯通过将通式 VIII 的化合物用强碱脱保
护并与三甲基甲硅烷基氯反应,然后进行水处理来制备。

21. 如权利要求 20 的方法,其中 R 是甲基或乙基。

22. 如权利要求 20 或 21 之任一项的方法,其中将叔丁醇钾用作
所述强碱。

23. 如权利要求 20 或 21 之任一项的方法,其中加入氯化锂或溴
化铝以获得更佳的可搅拌性。

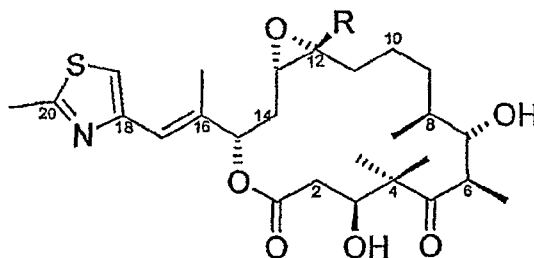
24. 如权利要求 14 至 19 的化合物用作埃坡霉素衍生物全合成的
原料或中间产物的用途。

25. 如权利要求 20 至 23 的方法用于合成埃坡霉素衍生物全合成
的原料或中间产物的用途。

旋光芳香杂环 β -羟基酯、由 β -酮基酯制备其的方法以及这些 β -酮基酯的制备方法

本发明涉及权利要求中表征的主题，即新的旋光芳香杂环 β -羟基酯及其制备方法以及它们用作埃坡霉素和埃坡霉素衍生物全合成中的中间产物的用途。用于制备所述中间产物的方法以非常好的收率获得高化学纯度、光学纯度的产物，并且可以进行工业规模的生产。

Höfle 等例如在 *Angew Chem* 1996, 108, 1671-1673 中描述了天然物质埃坡霉素 A (R=氢)和埃坡霉素 B (R=甲基)的细胞毒性效应。



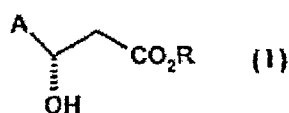
埃坡霉素 A (R=H), 埃坡霉素 B (R=CH₃)

埃坡霉素是测试并发现针对多种癌系有效的一类有希望的抗癌药的代
表。J.Mulzer 在 *Monatsh. Chem.* 2000, 131, 205-238 中综述了这些化
合物的合成。这些活性剂(agent)具有与紫杉醇和其它紫杉烷类(taxane)
相同的生物作用模式(对于紫杉醇, 参见 D.G.I.Kingston, *Chem*
Commun. 2001, 867-880), 不过, 埃坡霉素也被证明针对多种耐药细
胞系具有活性(参见 S. J. Stachel 等, *Curr Pharmaceut Design* 2001, 7,
1277-1290; K.-H. Altmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001, 5, 424-431)。

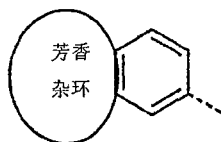
由于它们对乳腺和肠道细胞系的体外选择性和它们针对形成 P-
糖蛋白的多药耐药肿瘤细胞的比紫杉醇显著高的活性, 以及与紫杉醇
相比改善的物理性质例如水溶性高 30 倍, 因此这类新型化合物对开
发治疗恶性肿瘤的药物具有特殊意义。

除了天然埃坡霉素以外，文献描述了多种合成修饰的埃坡霉素衍生物，包括特别是(*inter alia*)在 1 位代替甲基噻唑甲基乙烯基侧链含有芳基和/或杂芳基。

在专利文献(Schering AG, WO 00/66589 和 Novartis US 6,387,927)中还已知具有 1-位 anellated 芳族杂环的埃坡霉素衍生物。由于这些化合物是非常有效能的抗肿瘤药，开发制备它们的经济有效的合成方法具有重要意义。在专利文献中已经描述了代表合成这类结构化合物的一些关键化合物的式 II 和 III 的中间体。本发明的目的是提供制备用于合成这些埃坡霉素衍生物的通式 I 的新型中间体化合物的新方法：



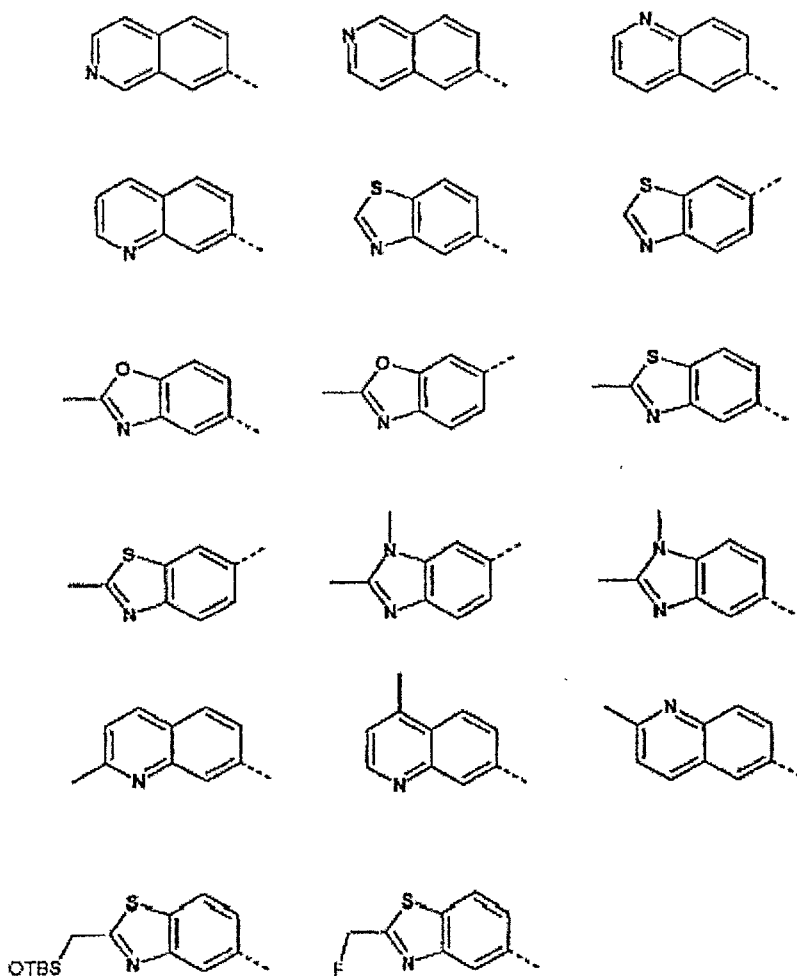
其中 A 代表下式的双环芳香杂环残基：



其中“芳香杂环”代表具有至多 2 个选自氧、氮或硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环，其任选被 1 或 2 个选自烷基，如甲基或乙基；任选保护的羟基烷基，如 TBDMS-OCH₂-；卤代烷基，如 F-CH₂-；卤素如 Cl、F 或 Br；或 CN 的取代基取代；且

其中 R 代表任选含有 1-3 个氧原子的任选饱和的直链或支链烷基链，如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂OCH₃ 或 -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ 基；或代表苯基、环己基或苄基。

“双环芳香杂环残基”可例如代表以下基团之一：



通式 I 的化合物是制备通式 II 和 III 的中间体化合物的有用中间体化合物:



其中 Sg 代表醇保护基, 如 TBDMS、THP、MEM、Mom、TROC、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ 或苄基, 优选 TBDMS。因此通式 I 的化合物在埃坡霉素衍生物全合成中也有用。

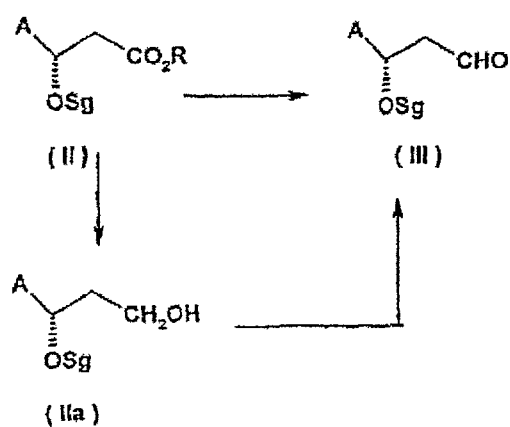
根据本领域技术人员已知的保护仲醇的方法来制备通式 II 的化合物(参见例如 T.W. Greene, “Protecting groups in organic synthesis”, John Wiley 和 Sons, Inc. 编著 1999; P J Kociensky, “Protecting group”, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1994)。

路线 1



通式 III 的化合物可通过用 DIBAH 还原直接由式 II 的酯制备(参见 Tetrahedron Lett. 1977, 3195-3198; Liebigs Ann. Chemie 1992, 145-158; JACS, 107, 1985, 3640-3645; Tetrahedron Lett. 31, 10, 1990, 1443-1446; Tetrahedron Lett. 31, 16, 1990, 2235-2238; Chem. Communications, 1999, 2049-2050; Bull. Chem. Soc. Jp. 66, 2, 1993, 523)或者通过首先还原成醇, 然后氧化成醛的 2 步制备(对于还原参见: Tetrahedron Lett. 58, 1, 2002, 61; JACS, 123, 34, 2001, 8420; Chem Europ J, 7, 24, 2001, 5286; Tetrahedron Asym. 12, 20, 2001, 2835; Org. Lett. 3, 20, 2001, 3149; JACS, 123, 13, 2001, 2946; Chem. Europ. J. 6, 18, 2000, 3313; 而对于氧化: JACS, 123, 38, 2001, 9313; Org Lett. 4, 11, 2002, 1879; JACS 123, 44, 2001, 10942; JOC, 66, 24, 2001, 8037; JOC, 66, 25, 2001, 8370; Tetrahedron Asym. 12, 20, 2001, 2835; Angewandte Chemie. 131, 2001, 3324; Org Lett. 3, 22, 2001, 3549; Chem Commun. 15, 2001, 1392)。

路线 2



目前文献中已有的制备通式 II 和 III 的化合物的方法合成过程

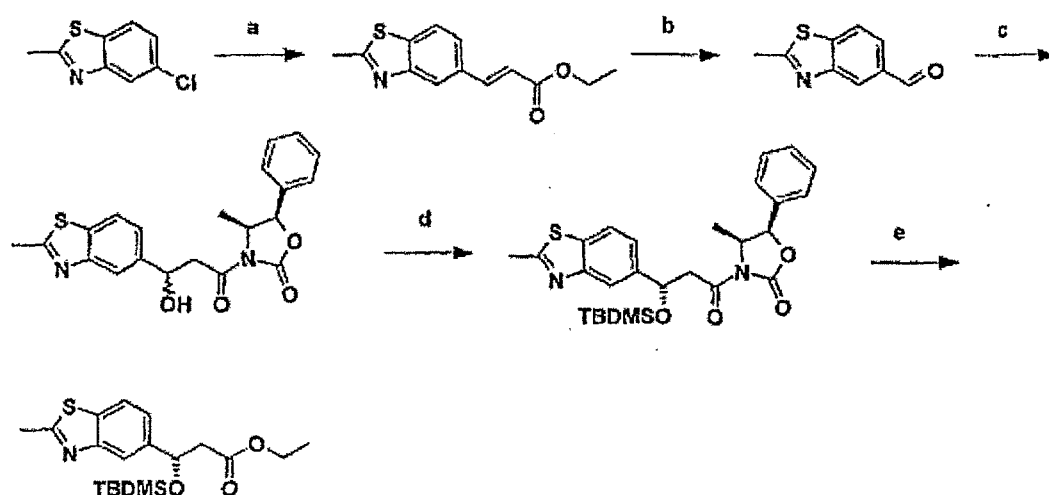
长并且总收率低。在一些情况下，这些方法还使用技术上昂贵并且复杂的工艺例如低温反应、辐射以及非常昂贵的原料和试剂。

例如在文献中存在下面合成式 II 的化合物的合成法：

1. Schering AG (WO 00/66589)

步骤数：5

色谱步骤数：4



a) 1. NaI, NiBr₂, DMF, 150°C; 乙酸乙酯, NEt₃, 三(二亚苄基丙酮)-二钯, 三(O-甲苯基)膦基, 150°C。

b) OsO₄, NaIO₄, THF/H₂O, 室温

c) 3-乙酰基-(4R,5S)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮, LiHMDS, THF 或 3-溴乙酰基-(4R,5S)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮, CrCl₂, THF, 40°C

d) TBDMS-OTf, NEt₃, 0°C

e) Ti(OEt)₄, EtOH, 回流

该 5 步合成从非常昂贵的氯代苯并三唑化合物开始，从开始就需要使用重金属如镍、钯。很高的反应温度使得放大该反应更加困难。在第二步中，双键用四氧化锇断裂。由于该试剂毒性大，因此转化成中试规模是不可行的。通过 Evans 醛醇缩合反应获得旋光性，其中使用过量的 Evans 辅剂(它必须经两步程序产生)。该方法难于转化成工业规模，因为使用了昂贵且部分高毒性的原料。另外，进行几步色谱

纯化。

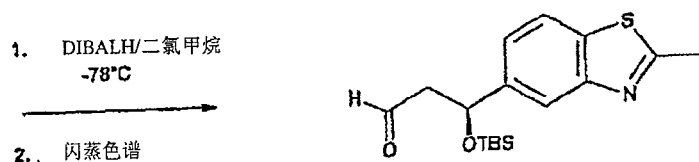
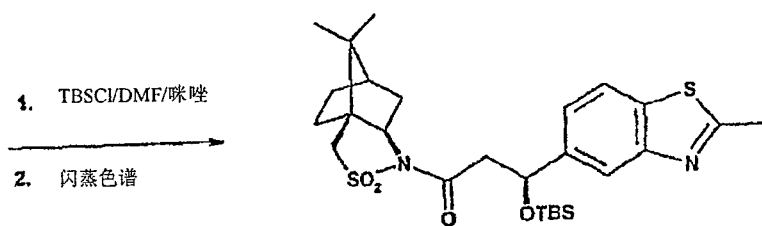
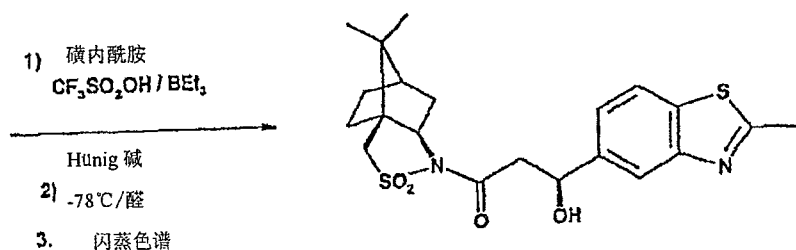
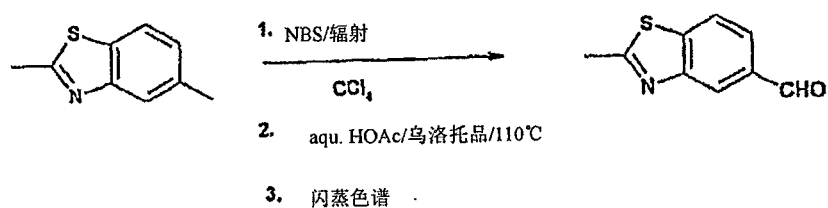
2. NOVARTIS (US 6,387,927 和 PCT/EP99/10129)

a)

步骤数: 4

色谱步骤数: 4

总收率: 不能确定, 因为没有指出单个收率。



第一合成步骤在从环保角度而言不再是可接受的溶剂的四氯化碳溶剂中通过辐射(这一般不适于工业规模的生产)进行。接着未分离

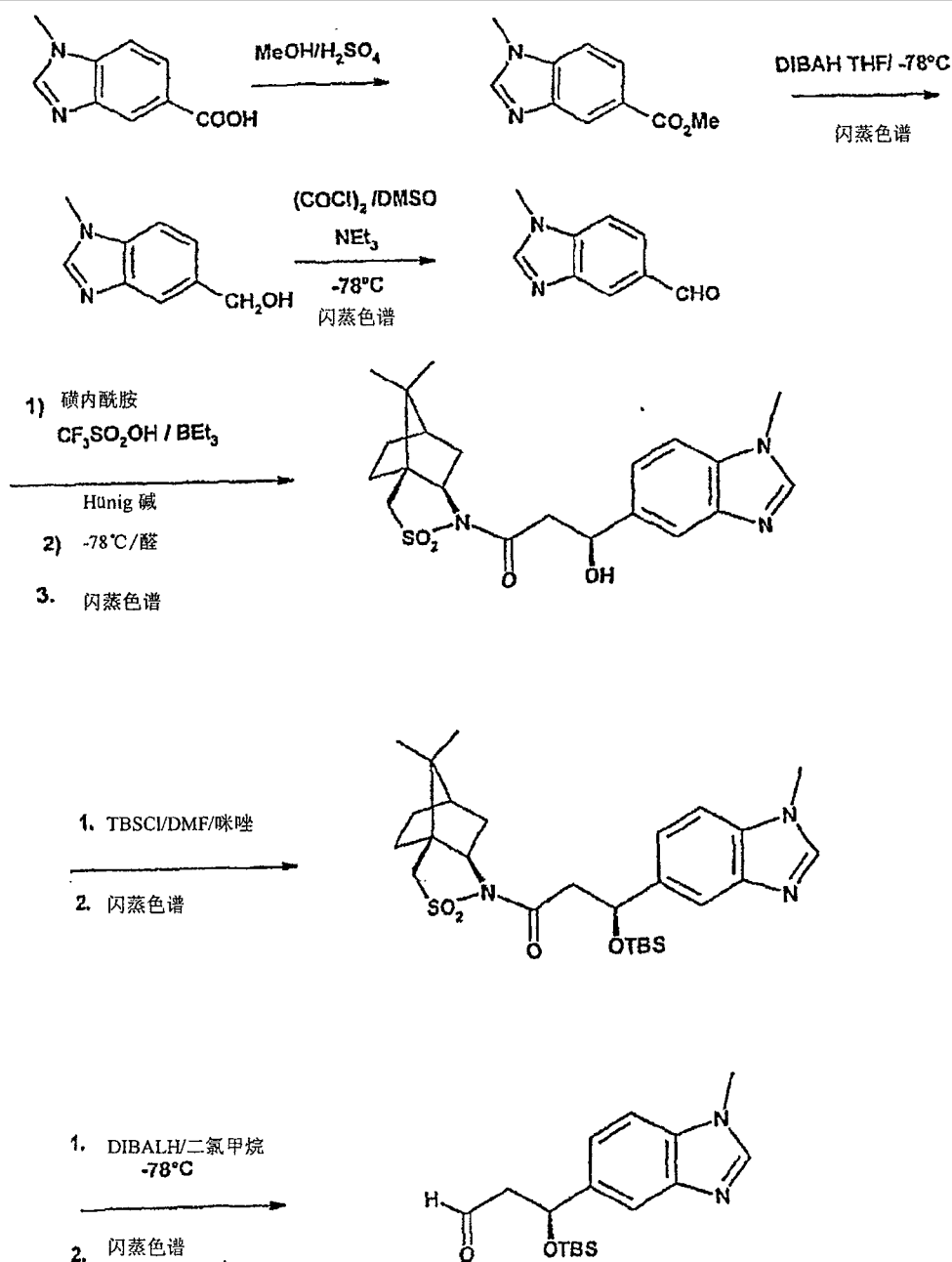
的溴化产物用无水乙酸和乌洛托品混合物水解成醛(110°C/80 min)。通过硅胶闪蒸色谱进行纯化。在接着的反应中将非常昂贵的 Oppolzer 磺内酰胺(Tetrahedron Lett. 33, 2439, 1992)化学计量地用于不对称醛醇缩合反应，并以相对复杂的模式进行的方法(经硼烯醇化物)反应。采用闪蒸色谱再次进行纯化。接着在使用 TBDMS-Cl 的标准条件下进行反应生成甲硅烷基醚。在-78°C下用于二氯甲烷中的 DIBAL 成功分裂除去磺内酰胺残基。通过硅胶闪蒸色谱纯化产物。该方法包括几个色谱步骤，这导致额外的花费并且难于使其转化为工业规模。昂贵的磺内酰胺辅剂的使用也是问题，因为获得大量(>50kg)的该试剂可能是非常困难的。

b)

步骤数：6

色谱数：5

总收率：不能确定，因为没有指出单个收率。



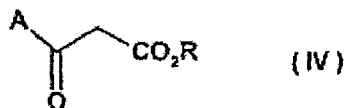
关键的中间体从甲基苯并咪唑酸开始以相对较长的过程合成。另外使用的两个低温反应(DIBALH 还原和 Swern 氧化)也使反应难于扩大规模。

由于这些步骤的复杂性和难于扩大规模, 需要提供可能生产 100 kg 规模的这些中间体的更短更廉价的另外方法。

通过采用本发明描述的方法避免这些问题, 该方法使得我们从文献中已知的原料以很短的过程(2 步)获得高总收率、高光学纯度(>98%

e.e)的通式 I 的化合物。然后,如前面路线 1 和 2 中描述的方法,即采用另外的 1 或 2 步将通式 I 的化合物转化成通式 II 和 III 的化合物。

通式 I 的化合物的制备通过通式 IV 的 β -酮基酯的化学、微生物或酶还原进行:



其中 A 和 R 具有与上面通式 I 中指出的相同的含意。

根据本领域技术人员已知的 β -酮基酯还原方法进行还原反应。在实验部分描述的方法仅作为实例。

a) 化学还原

文献中化学还原的实例

1. 不对称氢化和转移氢化

M. Beller, C. Bolm “Transition Metals for Organic Synthesis”,
vol. 2, pages. 25 et seq, Wiley-VCH, 1998;

R. Noyori, *Angew. Chemie* 2001, 113, 40-75 (以及本文所引文献);

R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102; 和

K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187。

还指出了在每种情况下所用的催化剂:

$\text{Ru}(\text{R-Xyl-P-Phos})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2$

Wu, Jing; Chen, Hua; Kwok, Wai Him; Lam, Kim Hung; Zhou, Zhong Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S. C.; *Tetrahedron Lett.*, 43, 8, 2002, 1539-1544。

$[\text{Ru}(\text{cod})(\text{C}_4\text{H}_7)_2]/\text{HBr}$ 二茂铁基配体

Ireland, Tania; Grossheimann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 21, 1999, 3212-3215; *Angew. Chem.*, 111, 1999, 3397-3400。

(R)-MeO-BIPHEP-RuBr₂

Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; *JORCAI*; J.

Organomet. Chem. 567, 1-2, 1998, 163-172;

Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M.C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y., Tetrahedron Lett., 36, 27, 1995, 4801-4804.

(R)-Diamo-BINAPRuBr₂

Guerreiro, Patricio; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; Dellis, Philippe, Tetrahedron Lett., 42, 20, 2001, 3423-3426.

(+)-[(4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-二噻吩)RuCl(C₆H₆)]Cl HBF₄

Benincori, Tiziana; Cesarotti, Edoardo; Piccolo, Oreste; Sannicolo, Franco; J. Org. Chem., 65, 7, 2000, 2043-2047.

(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲基-3,3'-二苯并噻吩
-RuCl₂

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sannicolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia; Cesarotti, Edoardo; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 6, 1995, 685-696.

(+)-3-[(2-Ph₂P-5-MeO)C₆H₃]-2-(Ph₂P)萘并[2,1-b]噻吩

Sannicolo, Franco; Benincori, Tiziana; Rizzo, Simona; Gladiali, Serafino; Pulacchini, Sonia; Zotti, Gianni; Synthesis, 15, 2001, 2327-2336.

(+)-3-[2-(Ph₂P)-C₆H₄]-2-(Ph₂P)萘并[2,1-b]噻吩 Ru(II)

Benincori, Tiziana; Gladiali, Serafino; Rizzo, Simona; Sannicolo, Franco; J. Org. Chem., 66, 17, 2001, 5940-5942.

(R,R')-1,3-二环己基-1,3-丙二醇环硫酸酯[(C₆H₆)RuCl₂]₂

Marinetti, Angela; Jus, Sebastien; Genet, Jean-Pierre; Ricard, Louis; J. Organomet. Chem., 624, 1-2, 2001, 162-166.

RuCl₃+(S)-MeO-BIPHEP

Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. -P.; Tetrahedron, 57, 13, 2001, 2563-2568.

(-)-(6,6'-O(CH₂)₄O-联苯-2,2'-二基)双(二苯基膦)[Ru(C₆H₆)Cl₂]₂

Zhang, Zhaoguo; Qian, Hu; Longmire, James; Zhang, Xumu; *J. Org. Chem.*, 65, 19, 2000, 6223-6226。

[Ru(cod)(C₄H₇)₂]/HBr 二茂铁基配体

Ireland, Tania; Grossheimann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 21, 1999, 3212-3215; *Angew. Chem.*, 111, 1999, 3397-3400。

[RuCl₂(对伞花烃)]₂(1S,2R)-麻黄素 i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bulliard, Michel; *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 24, 1999, 4663-4666。

(-)-[4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-二噻吩]RuCl₂

Marinetti, Angela; Genet, Jean-Pierre; Jus, Sebastien; Blanc, Delphine; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; *Chem. Europ. J.*, 5, 4, 1999, 1160-1165。

<Ru(对伞花烃)Cl₂>₂(1S,2R)-(+)-麻黄素, i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bullizrd, Michel; *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 17, 1998, 2971-2974。

1,2-双(叔丁基甲基膦基)乙烷, 氢 RuBr₂

Yamano, Toru; Taya, Naohiro; Kawada, Mitsuru; Huang, Taisheng; Imamoto, Tsuneo; *Tetrahedron Lett.*, 40, 13, 1999, 2577-2580。

<(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲基-3,3'-二苯基噻吩>RuCl₂

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sannicolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia;等; *J. Org. Chem.*, 61, 18, 1996, 6244-6251。

RuBr₂<(R)-binap>

Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.;等; *J. Amer. Chem. Soc.*, 109, 19, 1987, 5856-5858。

Ru(R-Tol-P-Phos)(C₆H₅)Cl₂

Wu, Jing; Chen, Hua; Zhou, Zhong-Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S.C.; *Syn. Lett.*, 2001, 1050-S1054。

$\text{RuCl}_2[(-)\text{-N,N}'\text{-Me}_2\text{-3,3}'\text{-双}(\text{Ph}_2\text{P})\text{-2,2}'\text{-二喹啉}]$

Benincori, Tiziana; Piccolo, Oreste; Rizzo, Simona; Sannicolo, Franco; J. Org. Chem., 65, 24, 2000, 8340-8347。

(R)-Me-Duphos-RuBr₂

Genet, J.P.; Ratovelomanan-Vidal, V.; Cano de Andrade, M.C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y.; Tetrahedron Lett., 36, 27, 1995, 4801-4804。

$[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-segphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$

Saito, Takao; Yokozawa, Tohru; Ishizaki, Takero; Moroi, Takashi; Sayo, Noboru; Miura, Takashi; Kumobayashi, Hidenori; Adv. Synth. Catal., 343, 3, 2001, 264-268。

不对称氢化在溶剂如甲醇、乙醇、三氟乙醇、THF、2-甲基-THF、二氯甲烷和这些溶剂的混合物中进行。反应温度为 0 至 100℃，反应时间为 3 至 72 小时。加入的催化剂的量为 0.01-5 mol%(基于底物)。当溶剂和水可互溶时在一些情况下加入 0.1-30%的水是有用的。有时加入 0.01-5 mol 当量(基于底物)无机酸或有机酸如 HCl、H₃PO₄、乙酸、甲磺酸、p-TsOH、苯磺酸、樟脑磺酸是有利的。氢化在温度为 0-100℃、氢气压力为 1-270 巴的条件下进行。

2. 用复合氢化物的不对称还原

LiBH₄, (R,R')-N,N'-二苯甲酰脒氨酸, t-BuOH

Soai, Kenso; Yamanoi, Takasji; Hikima, Hitoshi; Oyamada, Hidekazu; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 3, 1985, 138-139。

酒石酸, NaBH₄

J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1826。

b) 微生物还原

一般, 使用以下种的微生物用于微生物还原: 面包酵母(*baker's yeast*)、*Brettanomyces bruxellensis*、白色念珠菌(*Candida albicans*)、博伊丁假丝酵母(*Candida boidinii*)、*Candida gropengiesseri*、吉利蒙氏念

珠菌(*Candida guilliermondii*)、乳酒假丝酵母(*Candida kefir*)、*Candida pini*、皱褶假丝酵母(*Candida rugosa*)、*Candida solani*、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、产朊假丝酵母(*Candida utilis*)、粗状假丝酵母(*Candida valida*)、贝氏梭状芽胞杆菌(*Clostridium beijerinckii*)、巴斯德氏梭状芽胞杆菌(*Clostridium pasteurianum*)、罗伦隐球菌(*Cryptococcus laurentii*)、*Cryptococcus macerans*、汉逊德巴利酵母(*Debaryomyces hansenii*)、*Debaryomyces kloeckeri*、烟草德巴利酵母(*Debaryomyces nicotianae*)、*Debaryomyces vini*、扣囊拟内孢霉菌(*Endomycopsis fibuliger*)、高里汉森酵母(*Hanseniaspora guilliermondii*)、嗜高渗汉森酵母(*Hanseniaspora osmophila*)、葡萄汁汉森酵母(*Hanseniaspora uvarum*)、荚膜汉森酵母(*Hansenula capsulata*)、*Hansenula holstii*、多形汉森酵母(*Hansenula polymorpha*)、土星汉森酵母(*Hansenula saturnus*)、森林汉森酵母(*Hansenula silvicola*)、东方伊萨酵母(*Issatchenkia orientalis*)、柠檬克勒克酵母(*Kloeckera apiculata*)、*Kloeckera corticis*、爪哇克勒克酵母(*Kloeckera javanica*)、克勒克酵母种(*Kloeckera sp.*)、乳酸克鲁维酵母(*Kluyveromyces lactis*)、马克斯克鲁维酵母(*Kluyveromyces marxianus*)、园球形克鲁维酵母(*Kluyveromyces sphaerica*)、克非乳杆菌(*Lactobacillus kefir*)、*Nadsonia fulvescens*、八孢酵母(*Octosporomyces octosporus*)、异常毕赤酵母(*Pichia anomala*)、*Pichia cactophila*、粉状毕赤酵母(*Pichia farinosa*)、发酵毕赤酵母(*Pichia fermentans*)、*Pichia holstii*、*Pichia jadinii*、口津毕赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、*Pichia pijperi*、森林毕赤酵母(*Pichia silvicola*)、亚膜毕赤酵母(*Pichia subpelliculosa*)、魏氏毕赤酵母(*Pichia wickerhamii*)、*Rhodotorula flava*、粘红酵母(*Rhodotorula glutinis*)、*Rhodotorula minuta var. minuta*、*Saccharomyces acidificans*、拜耳酵母(*Saccharomyces bailii*)、巴扬糖酵母(*Saccharomyces bayanus*)、*Saccharomyces carlsb. stain Herrliberg*、卡尔斯伯根糖酵母

(*Saccharomyces carlsbergensis*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、薛瓦酵母(*Saccharomyces chevalieri*)、少孢酵母(*Saccharomyces exiguus*)、扣囊复膜孢酵母(*Saccharomycopsis fibuligera*)、*Saccharomyces paradoxus*、巴斯德酵母(*Saccharomyces pastorianus*)、*Saccharomyces pastorianus* formerly *Saccharomycopsis capsularis*、酵母种(*Saccharomyces sp.*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、八孢裂殖酵母(*Schizosaccharomyces octosporus*)、*Sporobolomyces coralliformis*、赭色掷孢酵母(*Sporobolomyces salmonicolor*)、*Torulopsis pinus*、*Trigonopsis varabilis*、银耳(*Tremella fuciformis*)、*Waltomyces lipofer*、发酵接合酵母(*Zygosaccharomyces fermentati*)或鲁氏接合酵母(*Zygosaccharomyces rouxii*)。优选魏氏毕赤酵母微生物。

文献:

Bardot, Valerie; Besse, Pascale; Gelas-Miahle, Yvonne; Remuson, Roland; Veschambre, Henri; Tetrahedron: Asymmetry, 7, 4, 1996, 1077-1088.

Bhalerao, U. T.; Chandraprakash, Y.; Babu, R. Luke; Fadnavis, N.W.; Synth. Commun., 23, 9, 1993, 1201-1208.

Chenevert, Robert; Fortier, Genevieve; Rhlid, Rachid Bel; Tetrahedron, 48, 33, 1992, 6769-6776.

Mochiziki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi; Biosci. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Kumar, Ashok; Ner, Dilip H.; Dike, Suneel Y.; Tetrahedron Lett., 32, 16, 1991, 1901-1904.

Mochiziki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi; Biosci. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Manzocchi, Ada; Casati, Rosangela; Fiecchi, Alberto; Santaniello, Enzo; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987, 2753-2758.

c) 酶还原

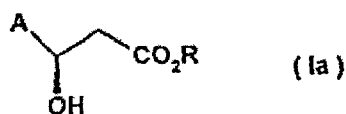
文献:

Deol, B.S.等; Aust. J. Chem., 29, 1976, 2459-2467.

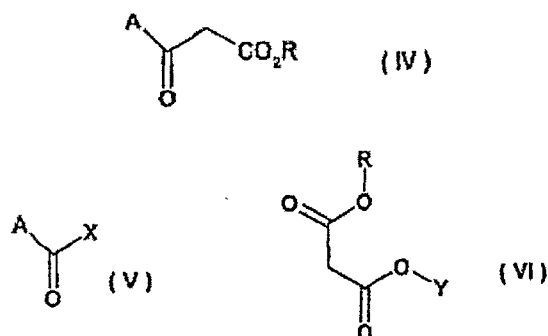
Ema, Tadashi; Moriya, Hiroyuki; Kofukuda, Toru; Ishida, Tomomasa; Maehara, Kentaro; Utaka, Masanori; Sakai, Takashi; J. Org. Chem., 66, 25, 2001, 8682-8684.

然而,优选采用酵母和/或修饰的酵母进行微生物还原以及基于 Noyori 的不对称氢化和转移氢化的方法。

上面所述的方法也可制备通式 I 的化合物的对映体, 即 Ia:



其中 A 和 R 具有与上面通式 I 中指出的相同的含意的通式 IV 的 β -酮基酯可采用已知的方法通过使通式 V 的活性酸衍生物和通式 VI 的丙二酸酯衍生物反应制备:



其中 X 代表氯、溴、4-硝基苯酚或咪唑基, R 具有与上面通式 I 中指出的相同的含意, 而 Y 代表氢、Li、Na、K 或 Mg/2 或甲硅烷基保护基如三甲基甲硅烷基。

β -酮基酯的合成在文献中描述:

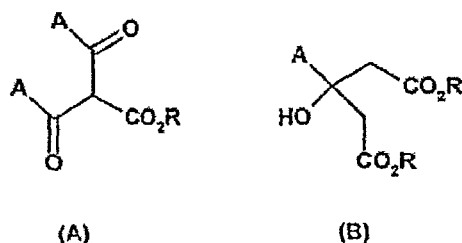
Synthesis 1993(3), 290/292; Med. Chem. 1985, 28(12), 1864; Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5681; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1407; Org. Prep. Proceed. 1997, 29(2), 231; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1997, 330(3), 63-66; Tetrahedron Lett. 1994, 35 (50), 9323; Tetrahedron Lett. 1994, 35 (50), 9323; Synthesis, 1993, 290; J. Chem. Educ. 1983, vol. 60, No. 3, 244; Tetrahedron Lett. 30, 1992, 5983; Synthesis, 1998, S.633;

Chem. Commun. 1999, 1113; Tetrahedron, 1985, Vol. 41, 5229; Angewandte Chemie 1979, S. 76; Tetrahedron Lett. 35, 50, 1994, 9323-9326.

文献中已知通式 V 和 VI 的起始物质, 并且部分可商购, 或者可根据本领域技术人员已知的方法制备。

给出以下实例: J. Chem. Soc. 1947, 437, 441; JACS 1939, 61, 183; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 2583; Chem. Commun. 2, 2002, 180; Chem. Ber. 23, 1890, 2272; US 2647050 (1949 Du Pont); Zh. Obshch. Khim., 26, 1956, 3388, 3390; J. Chem. Soc. 1949, 355, 361; Synthetic Commun. 26, 19, 1996, 3535-3542; J. Chem. Soc. 1966, 1980-1983, JACS, 75, 1953, 2770; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1974, 903, 908; Zh. Obshch. Khim., 32, 1962, 1581; Chem Pharm Bull, 14, 1966, 375, 381.

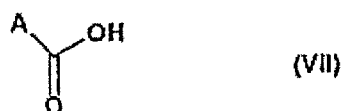
然而, 文献中描述的 β -酮基酯的大多数方法具有形成大量副产物如化合物 A 和 B 的缺点, 其干扰了所需产物的定量结晶。



即使在 X. Wang 在 Tetrahedron Letters, Vol. 35, 50, 1994, 9323 中描述的其中 DBU (重氮双环十一烷)用于脱保护步骤的 β -酮基酯的制备中, 在放大规模中也观察到大量的副产物 A 和 B。

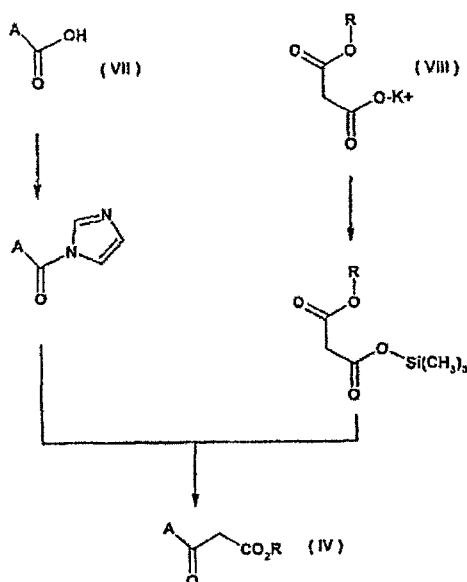
本发明的另外目的是提供采用叔丁醇盐(*tert*-butylate)和/或叔戊醇盐(*tert*-amylate)脱保护的新方法, 所述方法避免了副产物 A 和 B 的形成。

下面的从通式 VII 的酸开始的一锅(*one pot*)方法(路线 3)证明特别有优势:



其中 A 具有与上面通式 I 中指出的相同的含意。

路线 3



从通式 VII 的酸开始，根据本领域技术人员已知的方法制备 imidazolide。更具体地，于任选添加二甲氨基吡啶(0.001-3 当量)的非质子溶剂如 THF、2-甲基-THF、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、二甲基甲酰胺中的 N,N-羰基二咪唑(N,N-carbodiimidazole) (Staab 氏试剂)优选与酸 VII 在 0-70°C 下反应 1-10 小时。

反应结束后，分离 imidazolide。但是，优选将所得溶液加入另一溶液(制备：于非质子溶剂如 THF、2-甲基-THF、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、二甲基甲酰胺中的丙二酸半酯钾盐 VIII 与三甲基甲硅烷基氯反应生成甲硅烷基酯，反应时间为 1-10 小时，温度为-10 至 30°C)中。接着用 1-4 当量的碱如叔丁醇钾(potassium tert-butylate)、叔丁醇钠(sodium tert-butylate)、叔丁醇锂(lithium tert-butylate)、K-O-CH₂C(CH₃)₃ (在工业规模的反应的情况下，优选在-10 至 30°C 的温度下加入溶解在溶剂如 THF 中的无机碱，接着搅拌 10 分钟至 5 小时)脱保护。加入时间为 30 分钟至 10 小时，有可能测量冷溶液(0°C)或温度高达 70°C

的溶液。加完后，重新搅拌 1 至 24 小时，优选温度为 0 至 50℃。

为了改善批料的可搅拌性，证明在一些情况下在加入碱之前加入 1 至 5 摩尔当量的氯化锂或溴化锂是有利的。考虑到扩大规模至中试工厂，即工业规模，可能有打断搅拌器的危险，因此这种可搅拌性尤其重要。

加入水以再处理该反应溶液，用无机酸如盐酸、硫酸或磷酸 (pH1.5-8) 调节 pH 值，并通过萃取(如乙酸乙酯、MTB 等)分离产物。经干燥剂(硫酸镁或硫酸钠)或者通过共沸蒸馏(中试工厂)干燥有机相后，进行再蒸馏得到结晶所用的最终溶剂。

由于获得的通式 IV 的酮基酯是晶状固体，它们可通过结晶容易地纯化。通过过滤分离，用前面所用的溶剂再洗涤，接着干燥(真空或流通空气)。

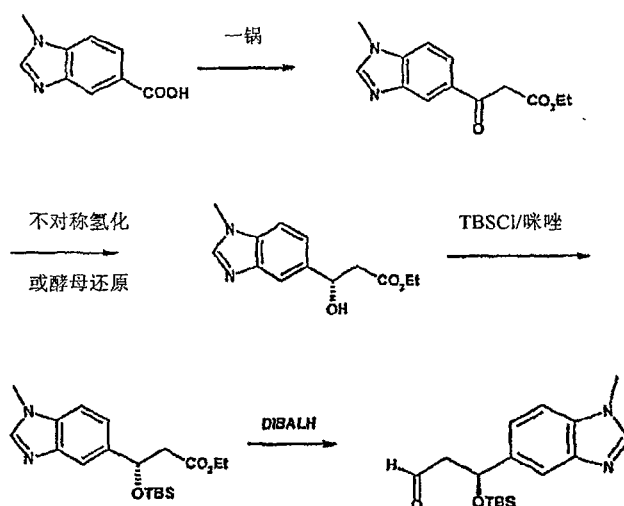
如上所述制备的通式 IV 的 β -酮基酯以高收率(约 91-93%，从该酸开始)和高纯度获得。

钠盐和/或锂盐也可用于代替该丙二酸半酯的钾盐。

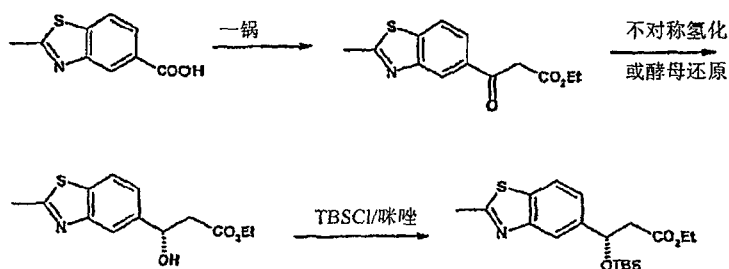
为比较本发明的新方法与前面提及的专利文献的实例，可以说从文献中已知的酸开始，用几个步骤便可以高纯度和高收率制备各自需要的关键中间体(不进行色谱)。

可通过下面两个实例进一步例证根据本发明的合成：

第一个实例：手性甲基苯并咪唑醛



第二个实例：手性甲基苯并噻唑乙酯



上述反应优选在类似于下面实施例中给出的条件下进行。下面的实施例意在例证本发明而无意于限制本发明的范围：

实施例

β -酮基酯合成(制备通式 IV 的化合物的一般说明)

溶液 A 的制备：

在室温下将 260 mmol 酸(A-COOH; 通式 VII 的化合物)悬浮在 300 mL THF 中，并加入 950 mg 二甲氨基吡啶。在 40℃下逐滴加入由在 500 mL THF 中的 285 mmol 1,1-羰基二咪唑组成的溶液，并在 50℃下搅拌 7 小时。

溶液 B 的制备：

在 20℃下将 777 mmol 丙二酸半酯钾盐(ROOC-CH₂-COOK; 通式 VIII 的化合物)悬浮在 250 mL THF 中。接着逐滴加入 777 mmol 三甲

基氯硅烷，并再搅拌 7 小时。冷却至 0℃，任选加入 1000 mmol 氯化锂，并(在逆流冷却条件下)逐滴加入溶于 300 mL THF 中的 1.365 mol 叔丁醇钾溶液。接着在 0℃下再搅拌 30 分钟。

在剧烈搅拌下于 30 分钟内将 50℃的溶液 A 逐滴加入溶液 B 中(通过逆流冷却保持温度为 0℃)。加完后，在 0℃下搅拌 30 分钟，接着在 20℃下搅拌 15 小时。

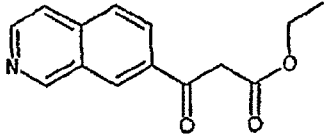
处理

加入 1000 mL 乙酸乙酯，通过加入 920 mL 2N 盐酸将 pH 调节为 2 (当进行该操作时，溶液澄清，形成两相)。分离有机相，并用 750 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次。接着用 500 mL 饱和氯化钠溶液洗涤有机相。通过干燥剂(硫酸钠或硫酸镁)干燥后，加入 7 g 活性炭，并在 20℃下搅拌 30 分钟。滤去活性炭后，滤液真空下浓缩，然后加入用于最后结晶的溶剂。

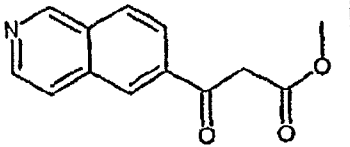
分别用最有利的溶剂进行重结晶(参考表)。通常，进一步的结晶部分可从母液获得。将产物在真空干燥箱中或在流通空气下进行干燥(20 至 50℃)。

根据上面描述的方法实施下面的实施例(产物=通式 IV 的化合物):

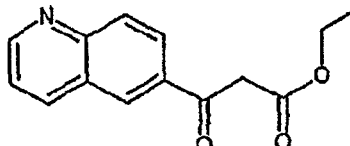
实施例 1

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷	C 69.51/69.12 H 5.58/5.39 N 5.64/5.76

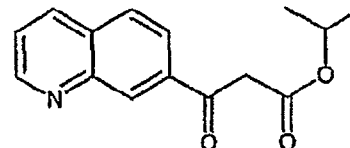
实施例 2

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷/MTBE	C 67.90/68.11 H 5.05/4.84 N 6.00/6.11

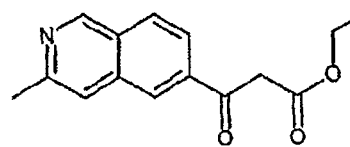
实施例 3

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	92	环己烷	C 68.89/69.12 H 5.53/5.39 N 5.58/5.76

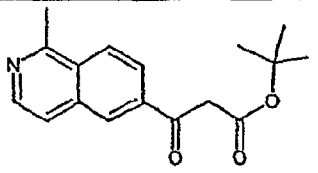
实施例 4

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	92	庚烷/乙酸乙酯	C 69.88/70.02 H 6.10/5.88 N 5.51/5.44

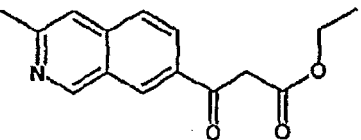
实施例 5

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷	C 70.21/70.02 H 6.09/5.88 N 5.31/5.44

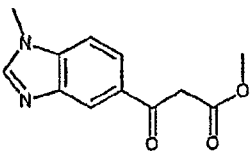
实施例 6

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	92	环己烷	C 71.70/71.56 H 6.85/6.71 N 4.80/4.91

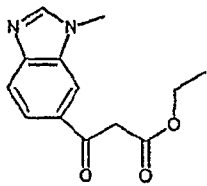
实施例 7

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷	C 69.85/70.02 H 6.05/5.88 N 5.37/5.44

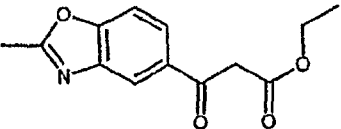
实施例 8

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	环己烷/MTBE	C 61.90/62.06 H 5.35/5.21 N 11.91/12.06

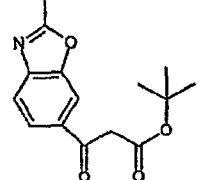
实施例 9

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	环己烷	C 63.59/63.40 H 5.90/5.73 N 11.21/11.38

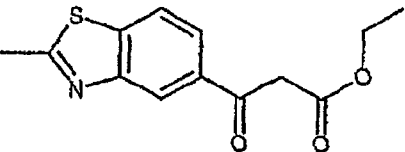
实施例 10

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	92	环己烷	C 63.31/63.15 H 5.49/5.30 N 5.51/5.66

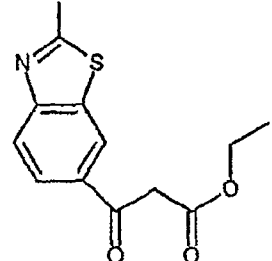
实施例 11

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	环己烷	C 65.35/65.44 H 6.39/6.22 N 4.98/5.09

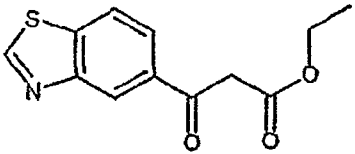
实施例 12

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	己烷	C 59.41/59.30 H 5.12/4.98 N 5.21/5.32 S 12.03/12.18

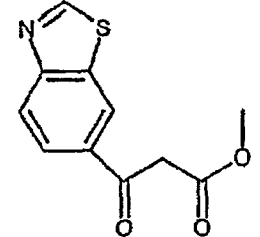
实施例 13

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷	C 59.17/59.30 H 5.18/4.98 N 5.18/5.32 S 12.01/12.18

实施例 14

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	己烷	C 58.01/57.82 H 4.58/4.45 N 5.71/5.62 S 12.78/12.86

实施例 15

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	91	环己烷	C 56.27/56.16 H 4.02/3.86 N 5.89/5.95 S 13.57/13.63

实施例 1 至 15 中例证的通式 IV 的上述化合物都成为本发明主题的一部分。

下面一般性地描述了各种情况下用于不对称还原的方法：

手性还原方法

A) 微生物还原的一般说明

含有 100 mL 5%葡萄糖和 2%玉米浆的营养液(pH 6.0-6.5)的 500 mL 锥形烧瓶在高压灭菌锅中于 121°C 下灭菌 20 分钟，用魏氏毕赤酵母株(IFO 1278)的斜切试管培养物接种，并在旋转振荡器上于 28°C 下振荡 48 小时。各用 50 mL 该培养物接种 2 个 2 L 锥形瓶，该锥形瓶装有 500 mL 与用于该培养物相同成分的无菌培养基。

28°C 下 6 小时的生长相后，向每个锥形瓶中加入于 15 mL DMF 中的 5 mmol 通式 IV 的β-酮基酯溶液。接着继续在 28°C 下振荡。

114 小时的接触时间后，将合并的培养基用 1 L 乙酸乙酯萃取两次。干燥合并的有机相，通过硅藻土(Celite) (或硅胶层)过滤，并真空下浓缩。将残余物从选择的溶剂中重结晶。

B) 用手性金属催化剂的不对称氢化

根据文献中描述的方法进行不对称氢化。如果采用酸进行氢化，这在实施例中描述。

氢化批料的处理：进行蒸发浓缩，将残余物用非极性溶剂(如二氯甲烷、MTBE)吸收，并经短硅胶层过滤。将滤液真空下蒸发至干，并将残余物从合适的溶剂中重结晶。

C) 转移氢化的实例

在氮气氛下向于 1 L 异丙醇中的 4 mmol (R,R)-Tos-DPEN 溶液中加入 1 mmol 二氯(五甲基环戊二烯基)铑(III)二聚物，并在 80°C 下搅拌 20 分钟直至得到橘红色均质溶液。接着，加入 100 mL 异丙醇钾 (potassium isopropylate) (0.12 m 溶液=120 mmol)。然后加入 200 mol 通式 IV 的 β -酮基酯(溶于 500 mL 异丙醇中)，在 50°C 下搅拌(1 至 20 小时)，通过 DC 追踪反应过程。

反应完成后，将反应混合物在真空下蒸发至干，将残余物通过硅胶层过滤(溶剂：己烷/乙酸乙酯混合物)。将反应混合物真空下蒸发至干，并用合适的溶剂进行重结晶。

D) 用复合氢化物($\text{NaBH}_4/\text{LiBH}_4$)的不对称还原

根据 J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 138 的说明用手性辅助成分(R,R')-N,N'-二苯甲酰半胱氨酸进行还原。

根据 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1826 的说明用手性辅助成分(2R,3R)-酒石酸进行还原。

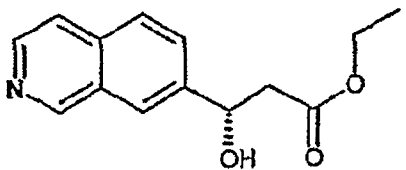
实施例 16

还原方法：C

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	95	环己烷/MTBE	C 68.41/68.56 H 6.31/6.16 N 5.63/5.71

实施例 17

还原方法: B

溶剂: 甲醇

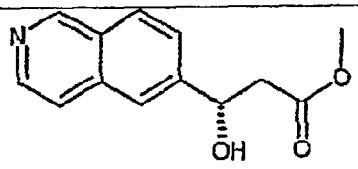
压力: 1200 psi

温度: 25°C

反应时间: 14 小时

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: JACS, vol. 121, No. 30, 1999, 第 7061 页(化合物 43)

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	环己烷/MTBE	C 67.47/67.52 H 5.78/5.67 N 5.89/6.06

实施例 18

还原方法: B

溶剂: 乙醇

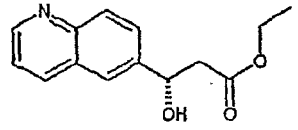
压力: 1300 psi

温度: 40°C

反应时间：18 小时

结晶后产物的 e.e.: >99%

文献：如实施例 17 中所述

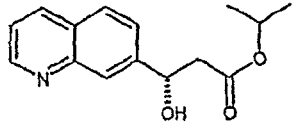
产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	环己烷	C 68.47/68.56 H 6.29/6.16 N 5.89/5.71

实施例 19

还原方法：A

结晶后产物的 e.e.: >98%

菌株：魏氏毕赤酵母(IFO 1278)

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	庚烷/乙酸乙酯	C 69.37/69.48 H 6.78/6.61 N 5.27/5.40

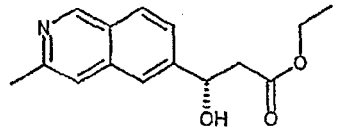
实施例 20

还原方法：C

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献：R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	95	环己烷	C 69.61/69.48 H 6.84/6.61 N 5.27/5.40

实施例 21

还原方法: B/Ru-(R)-MeO-Bipheg (催化剂)

溶剂: 乙醇

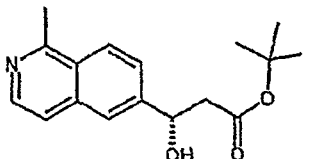
压力: 大气压 H₂

温度: 50°C

反应时间: 50 小时

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: Tetrahedron Letters, vol. 36, No. 27, 4801-4804

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	96	环己烷	C 70.91/71.06 H 7.48/7.37 N 4.93/4.87

实施例 22

还原方法: B/Ru-(R)-MeO-BIHEP (催化剂)

溶剂: 甲醇

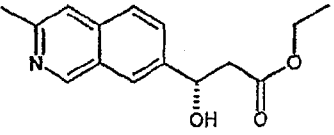
压力: 10 巴

温度: 80°C

反应时间: 40 小时

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: Tetrahedron, 57 (2001), 2563-2568

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	95	环己烷	C 69.57/69.48 H 6.75/6.61 N 5.28/5.40

实施例 23

还原方法: B

溶剂: 乙醇

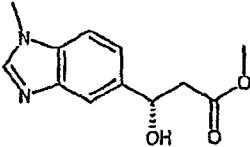
压力: 50 巴

温度: 60°C

反应时间: 18 小时

结晶后产物的 e.e.: >99%

文献: Angewandte Chemie 1999, 111, 第 3397 页

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	93	环己烷/MTBE	C 61.68/61.53 H 6.10/6.02 N 11.87/11.96

实施例 24

还原方法: B

溶剂: 甲醇

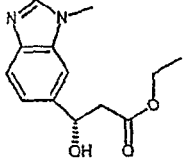
压力: 120 psi

温度: 60°C

反应时间: 18 小时

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: 参见实施例 17

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	环己烷	C 62.99/62.89 H 6.71/6.50 N 11.13/11.28

实施例 25

还原方法: B

溶剂: 乙醇

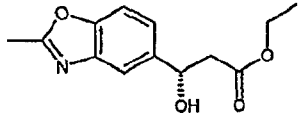
压力: 1300 psi

温度: 60°C

反应时间: 24 小时

结晶后产物的 e.e.: >99%

文献: 参见实施例 17

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	96	环己烷	C 62.57/62.64 H 6.19/6.07 N 5.49/5.62

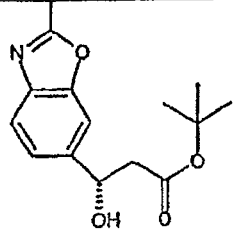
实施例 26

还原方法: C

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

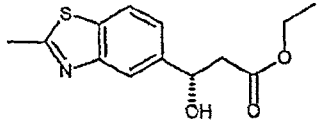
产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	环己烷/乙酸乙酯	C 64.91/64.97 H 7.05/6.91 N 4.98/5.05

实施例 27

还原方法: A

结晶后产物的 e.e.: >99%

菌株: 魏氏毕赤酵母(IFO 1278)

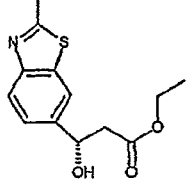
产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	95	己烷	C 58.81/58.85 H 5.85/5.70 N 5.17/5.28 S 11.93/12.08

实施例 28

还原方法: A

结晶后产物的 e.e.: >99%

菌株: 魏氏毕赤酵母(IFO 1278)

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	环己烷	C 58.94/58.85 H 5.85/5.70 N 5.17/5.28 S 11.93/12.08

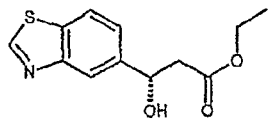
实施例 29

还原方法: C

结晶后产物的 e.e.: >98%

文献: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	94	己烷	C 57.28/57.35 H 5.35/5.21 N 5.48/5.57 S 12.63/12.76

实施例 30

还原方法: B

溶剂: 甲醇

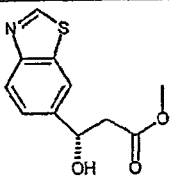
压力: 50 巴

温度: 50°C

反应时间: 24 小时

结晶后产物的 e.e.: >99%

文献: 参见实施例 23

产物	收率 理论%	结晶溶剂	元素分析 实测值/计算值
	96	环己烷	C 55.67/55.68 H 4.80/4.67 N 5.95/5.90 S 13.40/13.51

前述实施例 16 至 30 的式 I 的化合物都成为本发明主题的一部分。

下面实施例中显示了根据本发明的新中间产物用于制备文献中已知的埃坡霉素中间体的用途:

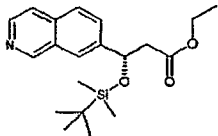
制备 TBDMS 醚的一般说明

(来自 WO 00/66589, Schering AG 的中间体化合物)

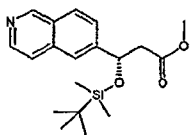
将 100 mmol 通式(I)的羟基酯和 150 mmol 咪唑溶解在 150 mL 二甲基甲酰胺中, 并在 0°C 下加入 125 mmol 叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (TBDMS-Cl)。在室温下搅拌 12 小时。加入 70 mmol 甲醇破坏过量的 TBDMS-Cl, 在室温下继续搅拌 2 小时。加入 5 mL 水和 50 mL 正己烷, 剧烈搅拌 10 分钟。分离己烷相并弃去。向 DMF 相中加入 1000 mL 水, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取 2 次。分离合并的有机相并在真空下浓缩至干。

已证明在与 DIBAH 或 DIBAH/BuLi 连续反应的情况下用二氯甲烷或甲苯萃取并直接与溶液进行进一步反应是有利的。

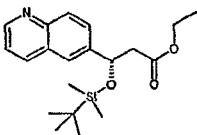
实施例 31

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	乙酸乙酯	C 66.93/66.81 H 8.30/8.13 N 3.76/3.90 Si 7.67/7.81

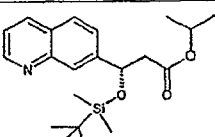
实施例 32

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	98	二氯甲烷	C 65.93/66.05 H 7.97/7.88 N 3.92/4.05 Si 8.01/8.13

实施例 33

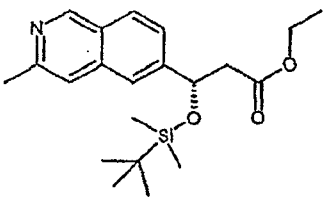
产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	甲苯	C 66.93/66.81 H 8.27/8.13 N 3.76/3.90 Si 7.67/7.81

实施例 34

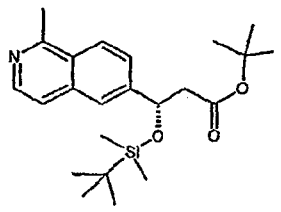
产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	98	乙酸乙酯	C 67.69/67.52 H 8.51/8.36 N 3.67/3.75

			Si 7.34/7.52
--	--	--	--------------

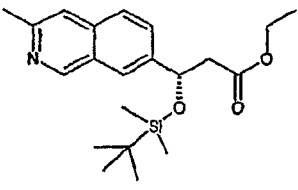
实施例 35

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	乙酸乙酯	C 67.65/67.52 H 8.45/8.36 N 3.68/3.75 Si 7.43/7.52

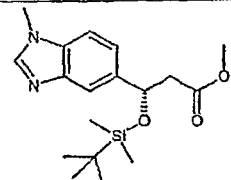
实施例 36

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	100	二氯甲烷	C 68.91/68.78 H 8.87/8.78 N 3.35/3.49 Si 6.87/6.99

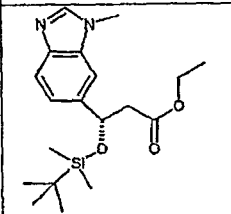
实施例 37

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	乙酸乙酯	C 67.65/67.52 H 8.43/8.36 N 3.68/3.75 Si 7.48/7.52

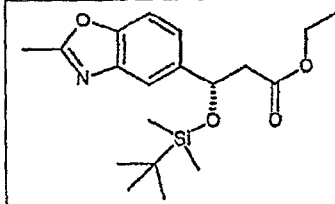
实施例 38

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	98	乙酸乙酯	C 62.12/62.03 H 8.30/8.10 N 7.92/8.04 Si 7.94/8.06

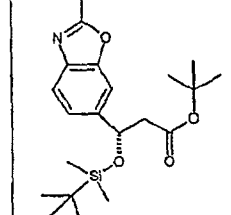
实施例 39

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	甲苯	C 63.09/62.95 H 8.43/8.34 N 7.65/7.73 Si 7.65/7.75

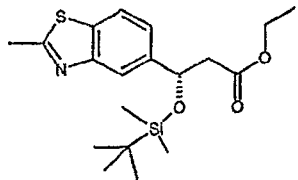
实施例 40

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	甲苯	C 62.87/62.78 H 8.16/8.04 N 3.76/3.85 Si 7.65/7.73

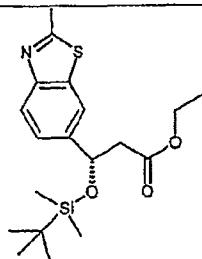
实施例 41

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	100	二氯甲烷	C 64.61/64.41 H 8.62/8.49 N 3.45/3.58 Si 7.03/7.17

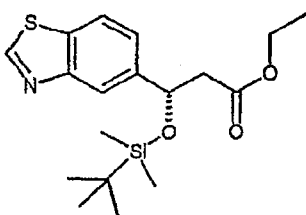
实施例 42

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	乙酸乙酯	C 60.23/60.12 H 7.82/7.70 N 3.57/3.69 S 8.34/8.45 Si 7.30/7.40

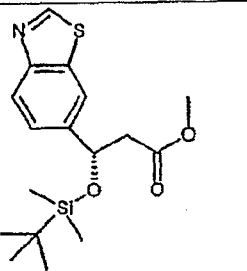
实施例 43

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	99	乙酸乙酯	C 60.26/60.12 H 7.85/7.70 N 3.59/3.69 S 8.33/8.45 Si 7.31/7.40

实施例 44

产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	98	二氯甲烷	C 59.23/59.14 H 7.51/7.44 N 3.72/3.83 S 8.66/8.77 Si 7.60/7.68

实施例 45

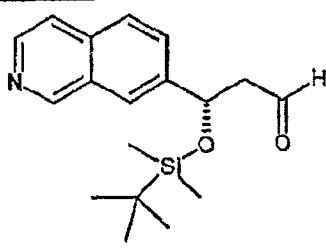
产物	收率 理论%	萃取溶剂	元素分析 实测值/计算值
	98	二氯甲烷	C 59.15/59.08 H 7.25/7.17 N 3.87/3.98 S 9.01/9.12 Si 7.88/7.99

甲硅烷基酯还原的一般制备说明

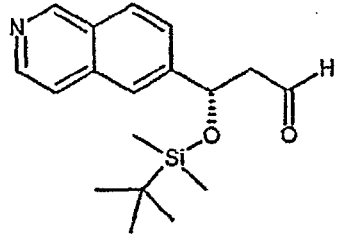
(来自 US 6,387,927 和 PCT/EP99/10129, NOVARTIS 的中间步骤)

在-78°C下(氮气下)在30分钟内向实施例31至46中制备的(除叔丁酯外)溶于100 mL二氯甲烷中的10 mmol甲硅烷基酯溶液中逐滴加入20 mL于二氯甲烷中的1 M DIBAH溶液。在-78°C下搅拌3小时。再加入5 mL DIBAH溶液,并继续搅拌另外2小时。逐滴加入6 mL甲醇,使混合物达到室温。加入50 mL二氯甲烷和50 mL水,并将悬浮液经硅藻土过滤。分离有机相,用水洗涤,并真空下浓缩至干。

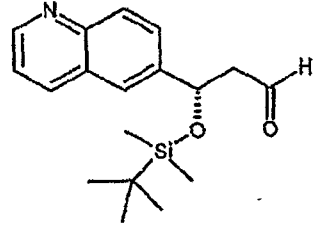
实施例 46

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	97	C 68.65/68.53 H 8.12/7.99 N 4.31/4.44 Si 8.75/8.90

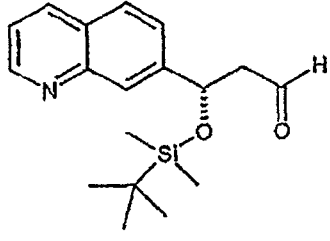
实施例 47

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	98	C 68.62/68.53 H 8.09/7.99 N 4.32/4.44 Si 8.80/8.90

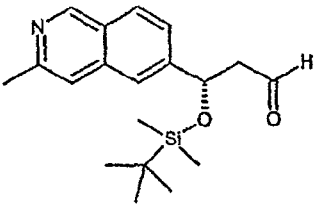
实施例 48

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	96	C 68.60/68.53 H 8.11/7.99 N 4.31/4.44 Si 8.82/8.90

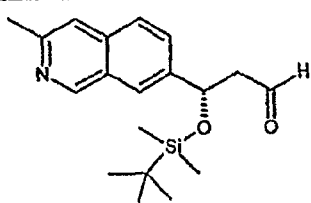
实施例 49

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	98	C 68.62/68.53 H 8.14/7.99 N 4.36/4.44 Si 8.81/8.90

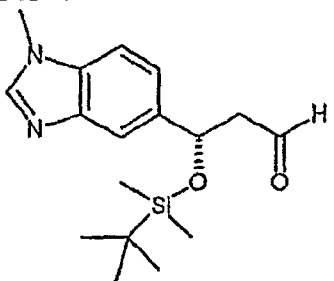
实施例 50

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	97	C 69.32/69.26 H 8.41/8.26 N 4.12/4.25 Si 8.44/8.52

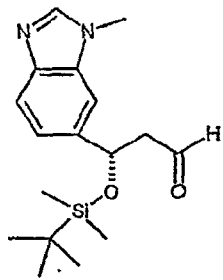
实施例 51

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	96	C 69.35/69.26 H 8.40/8.26 N 4.17/4.25 Si 8.40/8.52

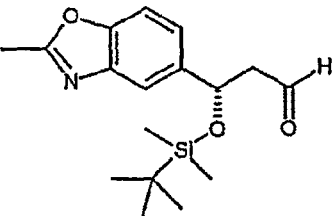
实施例 52

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	98	C 64.15/64.11 H 8.34/8.23 N 8.67/8.80 Si 8.69/8.82

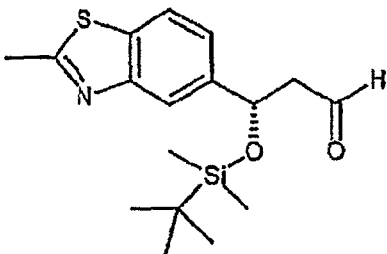
实施例 53

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	97	C 64.19/64.11 H 8.37/8.23 N 8.64/8.80 Si 8.66/8.82

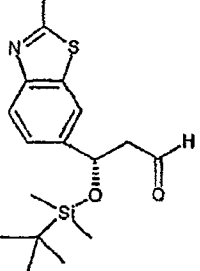
实施例 54

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	96	C 63.99/63.91 H 8.01/7.89 N 4.34/4.38 Si 8.68/8.79

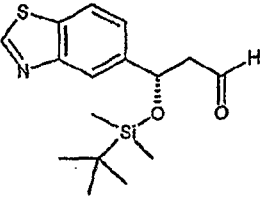
实施例 55

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	98	C 60.93/60.85 H 7.66/7.51 N 4.08/4.17 S 9.44/9.56 Si 8.25/8.37

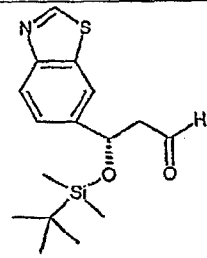
实施例 56

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	97	C 60.96/60.85 H 7.68/7.51 N 4.09/4.17 S 9.47/9.56 Si 8.27/8.37

实施例 57

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	96	C 59.85/59.77 H 7.34/7.21 N 4.27/4.36 S 9.88/9.97 Si 8.66/8.74

实施例 58

产物	收率 理论%	元素分析 实测值/计算值
	97	C 59.88/59.77 H 7.32/7.21 N 4.28/4.36 S 9.86/9.97 Si 8.69/8.74