[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99801281.5

[51] Int. Cl[7]
C07D319/06
C07D319/08 C07C 59/90
C07C 51/353 C07C 59/115
C12P 7/04
//(C12P7/04,
C12R1:72)(C12P7/04,
C12R1:645)(C12P7/04,
C12R1:78)(C12P7/04,
C12R1:84)(C12P7/04,
C12R1:85)(C12P7/04,
C12R1:13)(C12P7/04,
C12R1:15)(C12P7/04,
C12R1:01)

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1162422C

[22] 申请日 1999.8.5 [21] 申请号 99801281.5

[30] 优先权

[32] 1998. 8. 5 [33] JP [31] 221495/1998

[32] 1999. 6. 4 [33] JP [31] 158033/1999

[86] 国际申请 PCT/JP1999/004229 1999.8.5

[87] 国际公布 WO2000/008011 日 2000.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2000.4.3

[71] 专利权人 钟渊化学工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 木崎宪之 山田勇喜雄 八十原良彦
西山章 宫崎真人 满田胜
近藤武志 上山升 井上健二

审查员 吴红权

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈剑华

权利要求书 8 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 制备光学活性的2-[6-(羟甲基)-1,3-二噁烷-4-基]乙酸衍生物的方法

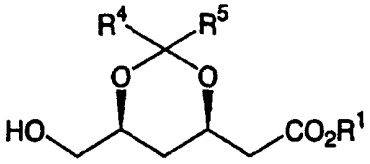
[57] 摘要

本发明提供一种不使用任何特殊设备(如超低温反应所需的设备)而由廉价的原料制备可用作药物中间体的光学活性的2-〔6-羟甲基-1，3-二噁烷-4-基〕乙酸衍生物的方法，该方法包括：将乙酸衍生物与通过使碱或0价的金属作用于乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物在不低于-30℃反应，得到羟基酮基己酸衍生物；用微生物菌株使所得化合物还原，得到二羟基乙酸衍生物；在酸催化剂的存在下用缩醛化试剂处理所得化合物，得到卤甲基二噁烷基乙酸衍生物；将所得化合物与酰氧化试剂反应，得到酰氧基甲基二噁烷基乙酸衍生物；在碱的存在下对所得化合物进行溶剂解。

ISSN1008-4274

# 权　利　要　求　书

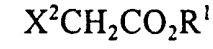
1. 制备下列通式（I）的化合物的方法：



(I)

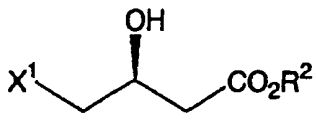
式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$各独立地表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$可互相结合，形成环；该方法包含以下步骤：

（1）（a）将通过使含镁的碱作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物与下列通式（III）的化合物在不低于－30℃反应，或（b）通过用含镁的碱对通式（III）的化合物进行处理并将所得到的化合物在不低于－30℃的温度下与通过使碱或0价的金属作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物反应，得到下列通式（IV）的化合物：



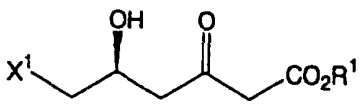
(II)

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^2$表示氢或卤原子；



(III)

式中，$R^2$表示1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^1$表示卤原子；



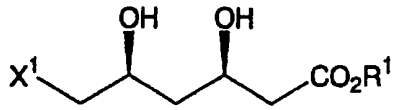
(IV)

式中，$R^1$和$X^1$的定义同上；

上述（a）和（b）中的含镁的碱为格氏试剂、氨基镁、或碱与镁化合物的混合物；

上述（b）中作用于通式（II）的乙酸酯衍生物的碱为选自氨基锂类化合物、氨基镁类化合物、氨基钠类化合物、氨基钾类化合物、烷基锂化合物、格氏试剂、金属烷氧化物、金属氢化物中的至少一种；0价金属为选自锌、镁和锡中的至少一种；

（2）用微生物菌株使式（IV）化合物还原，得到下列通式（V）的化合物：

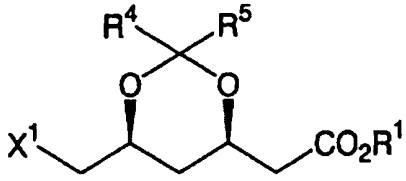


（V）

式中，$R^1$和$X^1$的定义同上；

所述微生物菌株下列微生物属的微生物：*Hormoascus*、念珠菌属、隐球菌属、德巴利氏酵母属、地霉属、*Kuraishia*、汉逊氏酵母属、克鲁维酵母属、毕赤氏酵母属、*Yamadazyma*、红酵母属、酵母菌属、裂芽酵母孢子菌属、接合酵母属、短杆菌属、棒状杆菌属和红球菌属；

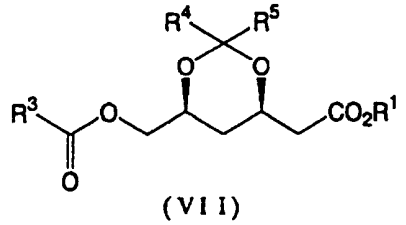
（3）在酸催化剂的存在下用缩醛化试剂处理式（V）化合物，得到下列通式（VI）的化合物：



（VI）

式中，$R^1$和$X^1$的定义同上，$R^4$和$R^5$各独立地表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$可互相结合，形成环；

（4）用酰氧化试剂将式（VI）化合物酰氧化，得到下列通式（VII）的化合物：



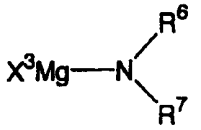
（VII）

式中，$R^1$、$R^4$和$R^5$的定义同上，$R^3$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－

12 个碳原子的芳基、7－12 个碳原子的芳烷基；

（5）在碱的存在下对式（VII）化合物进行溶剂解。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中，乙酸酯衍生物中的 $X^2$ 是氢原子，用于制备烯醇化物的含镁的碱是下列通式（VIII）的氨基镁：



(VIII)

式中，$R^6$ 和 $R^7$ 各独立地表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基、7－12 个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基，$X^3$ 表卤原子。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中，在氨基镁中，$R^6$ 和 $R^7$ 均为异丙基。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的方法，其中，在氨基镁中，$X^3$ 是氯原子。

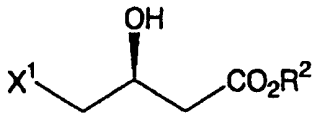
5. 如权利要求 1 所述的方法，其中，乙酸酯衍生物中的 $X^2$ 是卤原子，用镁或锌作为用于制备烯醇化物的 0 价金属。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其中，在烯醇化物的反应中加入聚醚。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中，用二甲氧基乙烷作为所述聚醚。

8. 如权利要求 1 所述的方法，它包括：

先将下列通式（III）的化合物



(III)

式中，$R^2$ 表示 1－12 个碳原子的烷基，6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$X^1$ 表示卤原子；

用下列通式（IX）的格氏试剂作为所述含镁的碱进行处理：

$$X^4—Mg—R^8$$

(IX)

式中，$R^8$ 表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$X^4$ 表示卤原子；

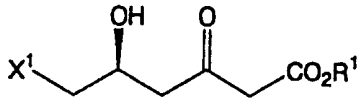
然后，将所得化合物在不低于－30℃与通过使碱或 0 价的金属作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物反应：

$$X^2CH_2CO_2R^1$$

（II）

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^2$表示氢或卤原子；

得到下列通式（IV）的化合物：



（IV）

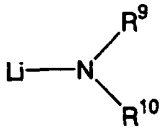
式中，$R^1$和$X^1$的定义同上。

9. 如权利要求8所述的方法，其中，在格氏试剂中，$R^8$是叔丁基，$X^4$是氯原子。

10. 如权利要求1所述的方法，其中，步骤（1）的（b）中使用的含镁的碱是碱与镁化合物的混合物，所述碱为选自氨基锂类化合物、氨基镁类化合物、氨基钠类化合物、氨基钾类化合物、烷基锂化合物、格氏试剂、金属烷氧化物、金属氢化物中的至少一种，所述镁化合物是氯化镁或溴化镁。

11. 如权利要求10所述的方法，其中，所述碱是氢化钠、二异丙基氨基锂或二异丙基氨基镁。

12. 如权利要求8或10所述的方法，其中，乙酸酯衍生物中的$X^2$是氢原子，用于制备烯醇化物的碱是下列通式（X）的氨基化锂：



（X）

式中，$R^9$和$R^{10}$各独立地表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基、7－12个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基。

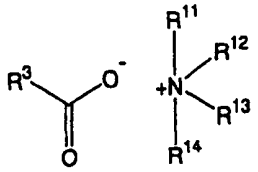
13. 如权利要求12所述的方法，其中，氨基化锂中的$R^9$和$R^{10}$均为异丙基。

14. 如权利要求1所述的方法，其中，在用微生物菌株进行还原反应的步骤中，使用微生物菌株的培养液或其细胞部分或其经加工过的物质。

15. 如权利要求14所述的方法，其中，在用微生物菌株进行还原反应的步骤中，使用选自下列微生物属和种的微生物菌株：*Hormoascus platypodis*、*Candida catenulata*、*Candida diversa*、*Candida fructus*、*Candida glaebosa*、季也蒙假丝酵母、*Cryptococcus humicola*、*Candida intermedia*、*Candida magnoliae*、*Candida musae*、*Candida pintolopesii var. pintolopenii*、*Candida*

*pinus*、清酒念珠菌、*Candida sonorensis*、热带念珠菌、劳伦梯氏隐球菌、土隐球菌、*Debaryomyces hansenii var. fabryi*、*Geotrichum eriense*、*Kuraishia capsulata*、*Kluyveromyces marxianus*、牛肠毕赤酵母、*Yamadazyma haplophila*、膜醭毕赤酵母、红酵母、酿酒酵母、小林氏裂芽酵母孢子菌、*Candida claussenii*、*Debaryomyces robertsii*、*Zygosaccharomyces rouxii*、停滞短杆菌、产氨棒状杆菌、微黄棒状杆菌、谷氨酸棒状杆菌和红串红球菌。

16. 如权利要求 1 所述的方法，其中，用下列通式（XI）的羧酸季铵盐作为酰氧化试剂：

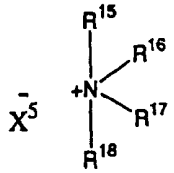


(XI)

式中，$R^3$表示氢原子、1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$R^{11}$、$R^{12}$、$R^{13}$和 $R^{14}$各独立地表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中，在羧酸季铵盐中，$R^{11}$、$R^{12}$、$R^{13}$和 $R^{14}$均为正丁基。

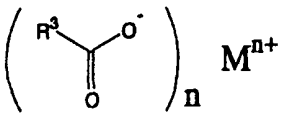
18. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述酰氧化试剂是下列通式（XII）的季铵盐



(XII)

式中，$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$和 $R^{18}$各独立地表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$X^5$表示卤原子、羟基或酰氧基；

与下列通式（XIII）的羧酸盐的混合物：



(XIII)

式中，$R^3$表示氢原子、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，M表示碱金属或碱土金属，n表示整数1或2。

19. 如权利要求18所述的方法，其中，在季铵盐中，$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$和$R^{18}$均为正丁基。

20. 如权利要求18所述的方法，其中，在季铵盐中，$X^5$是氯或溴。

21. 如权利要求18所述的方法，其中，在羧酸盐中，M是钠或钾。

22. 如权利要求18所述的方法，其中，季铵盐的用量为不超过化学计算量的催化量。

23. 如权利要求1所述的方法，其中，用N, N－二甲基甲酰胺作为酰氧化反应的溶剂。

24. 如权利要求1所述的方法，其中，$R^1$是叔丁基。

25. 如权利要求1所述的方法，其中，$R^2$是乙基。

26. 如权利要求1所述的方法，其中，$R^3$是甲基。

27. 如权利要求1所述的方法，其中，$R^4$和$R^5$均为甲基。

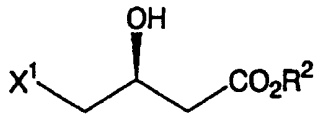
28. 如权利要求1所述的方法，其中，$X^1$是氯。

29. 制备下列通式（IV）的化合物的方法，它包括将通过使氨基镁作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物与下列通式（III）的化合物在不低于－30℃反应，得到下列通式（IV）的化合物：

$$X^2CH_2CO_2R^1$$

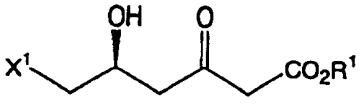
（II）

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^2$表示氢原子；




（III）

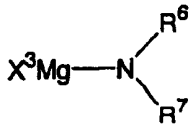
式中，$R^2$表示1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^1$表示卤原子；




（IV）

式中，$R^1$和$X^1$的定义同上；

其中，所述氨基镁由下列通式（VIII）表示，



(VIII)

式中，$R^6$和$R^7$各独立地表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基、7－12个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基，$X^3$表卤原子。

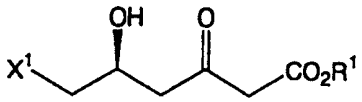
30. 如权利要求29所述的方法，其中，在氨基镁中，$R^6$和$R^7$均为异丙基。

31. 如权利要求29或30所述的方法，其中，在氨基镁中，$X^3$是氯原子。

32. 如权利要求29所述的方法，其中，在烯醇化物的反应中加入聚醚。

33. 如权利要求32所述的方法，其中，所述聚醚是二甲氧基乙烷。

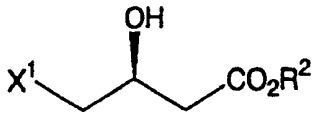
34. 制备下列通式（IV）的化合物的方法，



(IV)

式中，$R^1$和$X^1$的定义同下；

它包括先将下列通式（III）的化合物：



(III)

式中，$R^2$表示1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^1$表示卤原子；

用下列通式（IX）的格氏试剂进行处理：

$$X^4—Mg—R^8$$

(IX)

式中，$R^8$表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^4$表示卤原子；

然后，将所得化合物在不低于－30℃与通过使碱或0价的金属作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物反应：

$$X^2CH_2CO_2R^1$$

（II）

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基，6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$X^2$表示氢或卤原子。

35. 如权利要求 34 所述的方法，其中，在格氏试剂中，$R^8$是叔丁基，$X^4$是氯原子。

36. 制备通式（IV）的化合物的方法，它包括:

先用碱和镁化合物处理通式（III）的化合物，

然后，将所得化合物在不低于－30℃与通过使碱或 0 价的金属作用于通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物反应，

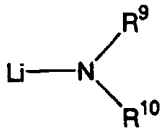
上述用于处理通式（II）或通式（III）的化合物的碱为选自氨基锂类化合物、氨基镁类化合物、氨基钠类化合物、氨基钾类化合物、烷基锂化合物、格氏试剂、金属烷氧化物、金属氢化物中的至少一种，

上述镁化合物是氯化镁或溴化镁，

上述 0 价金属为选自锌、镁和锡中的至少一种；。

37. 如权利要求 36 所述的方法，其中，所述碱是氢化钠、二异丙基氨基锂或氯化二异丙基氨基镁。

38. 如权利要求 34 或 36 所述的方法，其中，乙酸酯衍生物中的$X^2$是氢原子，用于制备烯醇化物的碱是下列通式（X）的氨基化锂:




（X）

式中，$R^9$和$R^{10}$各独立地表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基、7－12 个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基。

39. 如权利要求 38 所述的方法，其中，在氨基化锂中，$R^9$和$R^{10}$均为异丙基。

40. 如权利要求 29、34 或 36 中任一项所述的方法，其中，$R^1$是叔丁基。

41. 如权利要求 29、34 或 36 中任一项所述的方法，其中，$R^2$是乙基。

42. 如权利要求 29、34 或 36 中任一项所述的方法，其中，$X^1$是氯。

# 说　明　书

## 制备光学活性的2－〔6－（羟甲基）－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的方法

### 技术领域

本发明涉及制备可用作药物中间体（尤其是可用作 HMG-CoA 还原酶抑制剂的中间体）的光学活性的2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的方法。

### 背景技术

在制备2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的方法中，下述方法是已知的。

（1）以3－羟基－γ－丁内酯为原料，通过3,5－二羟基己酸酯衍生物合成3,5,6－三羟基己酸酯衍生物的方法（日本特许公开公报1992年第173767号）

（2）以3,4－二羟基丁腈丙酮化物为原料，通过3,5－二羟基己酸酯衍生物合成3,5,6－三羟基己酸酯衍生物的方法（日本特许公开公报 1990 年第262537号）

（3）以4－氯乙酰乙酸酯为原料，通过转化成苄氧基衍生物、还原和链延长而合成3,5,6－三羟基己酸酯衍生物的方法（日本特许公开公报1994年第65226号）

（4）以4－氯－3－羟基丁酸酯为原料，通过链延长、还原等而合成3,5,6－三羟基己酸酯衍生物的方法（美国专利 No. 5,278,313）

（5）以苹果酸为原料，通过2,4－二羟基己二酸衍生物合成3,5,6－三羟基己酸酯的方法（日本特许公开公报1992年第69355号）

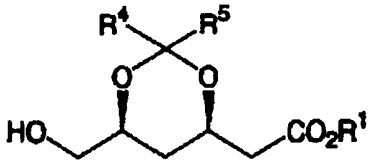
然而，这些方法涉及在－80℃左右的超低温下的反应（1、2、4、5）或在100kg/cm$^2$的高压下的氢化反应（3），因而需要使用特殊的反应设备。而且，这些方法涉及在某一阶段使用昂贵的试剂等，因而，它们均非适合工业生产的有效方法。

例如，现有技术的方法（4）包括在第一步骤中于－78℃的超低温下用昂贵的1,6－亚己基二硅氨基锂使4－氯－3－羟基丁酸酯与乙酸叔丁酯的烯醇化物反应，并在第二步骤中再在－78℃的超低温下用昂贵的二乙基甲氧基硼烷和氢

硼化钠进行立体选择性还原。该方法还涉及在昂贵的溶剂1－甲基－2－吡咯烷酮中用昂贵的乙酸四正丁基铵进行乙酰氧化反应。

## 发明概要

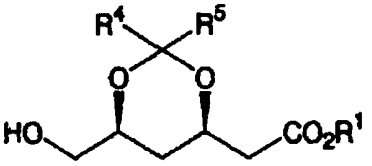
鉴于现有技术的方法存在上述问题，本发明的目的是，提供一种不使用任何特殊设备（如超低温反应所需的设备）而由廉价的原料制备通式（I）的光学活性的2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的便利方法。



(I)

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$各独立地表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$可互相结合，形成环。

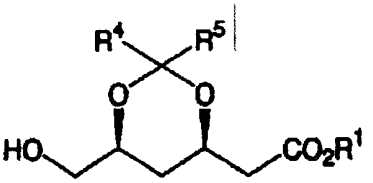
在现有技术的基础上，本发明者进行了深入的研究，结果开发出了一种不使用任何特别设备（如超低温反应所需的设备）而由廉价的、容易得到的原料制备下列通式（I）的光学活性的2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的便利方法：



(I)

式中，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$各独立地表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，$R^4$和$R^5$可互相结合，形成环。

因此，本发明涉及这样一种制备通式（I）的光学活性的2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物的方法：



(I)

式中，$R^1$、$R^4$和$R^5$的定义见下；

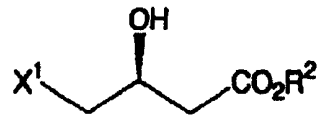
该方法包含以下步骤

（1）将通过使碱或 0 价的金属作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物与下列通式（III）的化合物在不低于－30℃反应，得到下列通式（IV）的化合物：



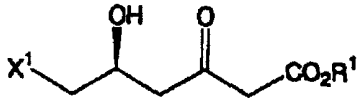
（II）

式中，$R^1$表示氢、1－12 个碳原子的烷基，6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$X^2$表示氢或卤原子；



（III）

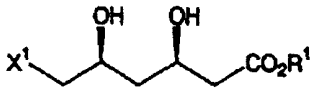
式中，$R^2$表示 1－12 个碳原子的烷基，6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$X^1$表示卤原子；



（IV）

式中，$R^1$和 $X^1$的定义同上；

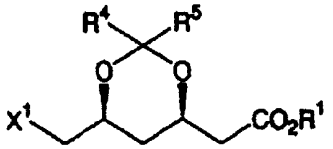
（2）用微生物菌株使式（IV）化合物还原，得到下列通式（V）的化合物：



（V）

式中，$R^1$和 $X^1$的定义同上；

（3）在酸催化剂的存在下用缩醛化试剂处理式（V）化合物，得到下列通式（VI）的化合物：

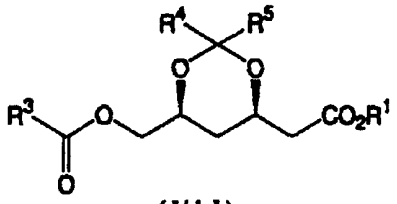


（VI）

式中，$R^1$和 $X^1$的定义同上，$R^4$和 $R^5$各独立地表示氢、1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，$R^4$和 $R^5$可互相结合，

形成环；

（4）用酰氧化试剂将式（VI）化合物酰氧化，得到下列通式（VII）的化合物：



(VII)

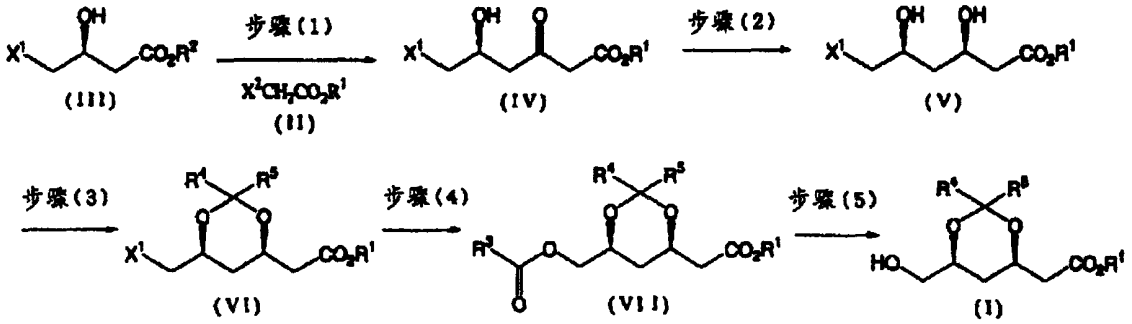
式中，$R^1$、$R^4$和$R^5$的定义同上，$R^3$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基、7－12个碳原子的芳烷基；

（5）在碱的存在下对式（VII）化合物进行溶剂解。

## 发明的公开

下面详细说明本发明。

本发明由下面的反应流程图所示的非超低温反应步骤（1）至（5）构成。




下面逐步地对本发明进行描述。

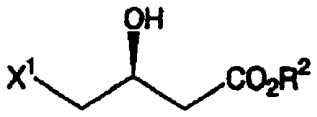
步骤（1）

在该步骤中，将通过使碱或0价的金属作用于下列通式（II）的乙酸酯衍生物

$$X^2CH_2CO_2R^1$$

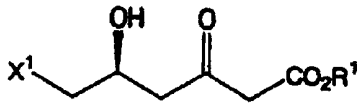
(II)

而制得的烯醇化物与下列通式（III）的（3S）构型的羟基丁酸酯衍生物在不低于－30℃反应，



(III)

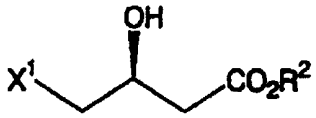
得到下列通式（IV）的（5S）构型的羟基酮基己酸衍生物：



(IV)

通常，当涉及乙酸酯等的烯醇化物的反应在非超低温条件下（例如，在不低于－30℃）进行时，主要地发生烯醇化物的自缩合，使目标反应的转化速率明显下降。然而，用本发明者开发的下述方法，可使乙酸酯烯醇化物的自缩合减少至最小，从而可使目标反应具有良好的产率。

在用于步骤（1）的羟基丁酸衍生物（即，下列通式（III）的化合物）中：



(III)

3位构型是（S）型，$R^2$例如是1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，作为具体例子，$R^2$可以是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。优选甲基或乙基，最优选乙基。

$X^1$表示卤原子，例如氯、溴和碘，优选氯或溴。最优选氯。

具有（3S）构型的光学活性的羟基丁酸衍生物可用已知技术以大的生产规模进行制备（例如，可参见日本特许公报第1723728号）。

关于步骤（1）中所用的乙酸酯衍生物，$R^1$表示氢、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，作为具体例子，它可以是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。优选叔丁基。

$X^2$表示氢或卤素，作为具体例子，它可以是氢、氯、溴和碘。优选氢和溴。

相对于羟基丁酸，乙酸酯衍生物的用量为1－10摩尔当量，以1－5摩尔当量为佳。

在步骤（1）中，先通过使碱或0价的金属作用于乙酸酯衍生物而制得烯醇化物。

通常，在制备烯醇化物时，当乙酸酯的 $X^2$ 为氢时，使用碱，而当 $X^2$ 是卤原子时使用 0 价的金属。

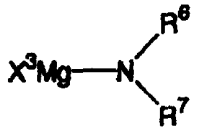
可用于制备烯醇化物的碱可以是氨基化锂类化合物，如氨基化锂、二异丙基氨基锂、二环己基氨基锂、1, 6－亚己基二硅氨基锂等；氨基镁类，如氯化二异丙基氨基镁、溴化二异丙基氨基镁、碘化二异丙基氨基镁、氯化二环己基氨基镁等；氨基钠类，如氨基钠、二异丙基氨基钠等；氨基钾类，如氨基钾、二异丙基氨基钾等；烷基锂化合物，如甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂等；格氏试剂，如甲基镁化溴、异丙基镁化氯、叔丁基镁化氯等；金属烷氧化物，如甲醇钠、乙醇镁、叔丁醇钾等；金属氢化物，如氢化锂、氢化钠、氢化钾、氢化钙等。

碱最好是金属氢化物、氨基化镁、氨基化锂或格氏试剂。

这些碱可单独使用或合用。例如，当与格氏试剂或含镁的碱（如氨基镁）合用时，氨基化锂或金属氢化物更有效。

含镁的碱可使用碱与镁化合物（氯化镁、溴化镁等）的组合。

氨基镁可用下列通式（VIII）表示：

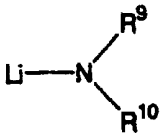


（VIII）

式中，$R^6$ 和 $R^7$ 各独立地表示 1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基、7－12 个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基，作为具体例子，它们可以是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环己基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基、对硝基苄基、三甲代甲硅烷基、三乙代甲硅烷基和苯基二甲基甲硅烷基。优选异丙基。$X^3$ 表示卤素，优选氯、溴或碘。最优选氯。

氨基镁可通过周知的方法用容易得到的仲酰胺和格氏试剂进行制备（如日本特许公开公报 1996 年第 523420 号）。或者，可用氨基化锂和卤化镁按已知的方法加以制备（例如，J. Org. Chem., 1991, 56, 5978-5980）。

氨基化锂可用下列通式（X）进行表示：



（X）

式中，$R^9$和$R^{10}$各独立地表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基、7－12个碳原子的芳烷基、或甲硅烷基，作为具体例子，它们可以是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环己基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基、对硝基苄基、三甲代甲硅烷基、三乙代甲硅烷基和苯基二甲基甲硅烷基。优选异丙基。

格氏试剂用下列通式（IX）进行表示：

$$X^4—Mg—R^8$$

(IX)

式中，$R^8$表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，作为具体例子，它们可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。优选甲基、乙基、异丙基、正丁基或叔丁基。最优选叔丁基。$X^4$表示卤素，优选氯、溴或碘。最优选氯。

在步骤（1）中，相对于羟基丁酸衍生物，碱的用量为1－10个摩尔当量，以2－6个摩尔当量为佳。

可在步骤（1）中用于制备烯醇化物的0价的金属包括锌、镁、锡等，优选锌或镁。

在步骤（1）中，相对于羟基丁酸衍生物，0价金属的用量为1－20个摩尔当量，以2－8个摩尔当量为佳。

可用于步骤（1）的溶剂可以是例如无质子有机溶剂。上述有机溶剂包括烃类溶剂，如苯、甲苯、正己烷、环己烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、1,4－二噁烷、甲基·叔丁基醚、二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚等；含卤素溶剂，如二氯甲烷、氯仿、1,1,1－三氯乙烷等；无质子极性溶剂，如二甲基甲酰胺、N－甲基吡咯烷酮、六甲替磷酰三胺等。这些溶剂可各自单独使用或者二种以上合用。其中优选烃类溶剂（如苯、甲苯、正己烷、环己烷等）和醚类溶剂（如乙醚、四氢呋喃、1,4－二噁烷、甲基·叔丁基醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚等）。更优选聚醚类溶剂（如二甲氧基乙烷和二甘醇二甲醚）。聚醚类溶剂可各自作为唯一的溶剂使用，也可添加到不同的反应溶剂中。在后一情况下，相对于羟基丁酸衍生物，其添加量可以是1－10个摩尔当量。尤其优选的溶剂是二甲氧基乙烷。

步骤（1）的反应温度宜为－30℃至100℃，最好是－10℃至60℃。

在步骤（1）中，虽然反应物的添加次序可以是任意的，但可预先用碱处理

羟基丁酸衍生物。最好预先用碱和镁化合物进行处理。

较佳的碱是金属氢化物和氨基化锂。

较佳的镁化合物是氯化镁和溴化镁。

碱和镁化合物无需是独立的化合物，可使用含镁的碱。

较佳的含镁的碱是格氏试剂（如甲基镁化溴、异丙基镁化氯、叔丁基镁化氯等）和氨基镁（如氯化二异丙基氨基镁、溴化二异丙基氨基镁、碘化二异丙基氨基镁、氯化二环己基氨基镁等）。

在预处理羟基丁酸衍生物时，可预处理羟基丁酸衍生物与乙酸酯衍生物的混合溶液。预处理之后，可通过加碱（如氨基化锂、二异丙基氨基锂、二环己基氨基锂或1,6－亚己基二硅氨基锂等氨基化锂类化合物或氨基镁）或滴加碱的溶液而使反应有利地进行。

相对于羟基丁酸衍生物，用于预处理的碱的比例为0.01－3个摩尔当量，最好为0.5－1.5个摩尔当量。

相对于羟基丁酸衍生物，用于预处理的镁化合物的比例为0.1－10个摩尔当量，最好为0.5－1.5个摩尔当量。

相对于羟基丁酸衍生物，用于预处理的含镁的碱的比例为0.01－3个摩尔当量，最好为0.5－1.5个摩尔当量。

相对于羟基丁酸，拟在预处理之后反应的碱的比例为1－20个摩尔当量，最好为2－8个摩尔当量。

因此，首先用碱和镁衍生物预处理羟基丁酸衍生物，然后在乙酸酯衍生物的存在下使碱作用于该乙酸酯衍生物，可使本步骤（1）有利地进行。

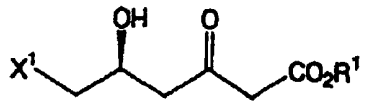
或者，可用格氏试剂预处理羟基丁酸衍生物，然后与通过使0价的金属作用于乙酸酯衍生物而制得的烯醇化物反应。

步骤（1）的反应结束后，可通过常规的后处理从反应混合物中回收反应产物。例如，可将反应完毕后的反应混合物与常用的无机或有机酸（如盐酸、硫酸、硝酸、乙酸或柠檬酸）混合，然后用常用的提取溶剂（如乙酸乙酯、乙醚、二氯甲烷、甲苯或己烷）对混合物进行提取。将得到的提取物于减压下加热等，馏去反应溶剂和提取溶剂，从中分离出目标化合物。由此得到的产物是基本上纯的化合物，但可通过常用技术（如重结晶、分馏、柱色谱法等）进一步纯化。

步骤（2）

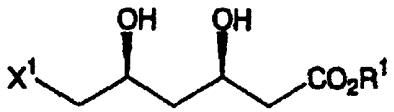
在该步骤中，用微生物菌株使由步骤（1）得到的羟基酮基己酸衍生物，即，

下列通式（IV）的（5S）构型的羟基酮基己酸衍生物还原：



(IV)

得到下列通式（V）的（3R, 5S）构型的二羟基己酸衍生物：



(V)

在对这样的羟基酮基己酸衍生物的羰基进行立体选择性还原时，一般采用在超低温于烷基硼烷的存在下用氢化物类还原剂（如硼氢化钠）进行还原反应的技术（例如美国专利 No. 5,278,313）。

本发明者开发了一种可在非超低温下以低成本对羟基酮基己酸衍生物进行高立体选择性还原的微生物还原技术。

用于本步骤（2）的可将羟基酮基己酸衍生物还原成二羟基己酸衍生物的微生物可用下述方法进行选择。例如，往 500mL 坂口（Sakaguchi）烧瓶中加入 50mL 含 5％葡萄糖、0.5％蛋白胨、0.2％磷酸二氢钾、0.1％磷酸氢二钾、0.02％硫酸镁和 0.1％酵母浸膏的培养基 A（pH6.5）。灭菌后，在烧瓶中接种微生物菌株并在 30℃振荡 2－3 日进行保温培养。通过离心收集细胞并悬浮于 25mL 含 0.1－0.5％的（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯和 5％葡萄糖的磷酸盐缓冲液中，将所得悬浮液在 500mL 坂口烧瓶中于 30℃振荡 2－3 日。转化反应结束后，用一个体积的乙酸乙酯对反应混合物进行提取，用高效液相色谱法〔分析柱：Nakalai Tesque 公司生产的 Cosmocil 5CN-R (4.6mm×250mm)，洗脱液：1mM 磷酸/水：乙腈 = 5：1，流速：0.7mL/min，检测波长：210nm，柱温：30℃，洗脱时间：（3S, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯：12.5min；（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯：13.5min；（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯：17min〕分析提取物中的 6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯。

可用于步骤（2）的可将羟基酮基己酸衍生物还原成二羟基己酸衍生物的菌株可用下述方法进行选择。例如，往大尺寸的试管中加入 7mL 含 1％浓肉汁、1％聚蛋白胨、0.5％酵母浸膏和 0.5％葡萄糖的培养基 B（pH7.0）。灭菌后，在试管中接种试验菌株并在 30℃振荡培养 1/2 日。通过离心收集细胞并悬浮于

0.5mL 含 0.1－0.5％的（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯和葡萄糖的磷酸盐缓冲液中．将该悬浮液在 10mL 的塞好的试管中于 30℃振荡 1－2 日．转化反应结束后，加入一个体积的乙酸乙酯对反应混合物进行提取，用高效液相色谱法分析提取物中的 6－氯－3,5－二羟基己酸叔丁酯．

可用于本发明实践的微生物菌株可包括下列属的菌株：*Hormoascus*、念珠菌属(*Candida*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、德巴利氏酵母属(*Debaryomyces*)、地霉属(*Geotrichum*)、*Kuraishia*、汉逊氏酵母属(*Hansenulla*)、克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)、毕赤氏酵母属(*Pichia*)、*Yamadazyma*、红酵母属(*Rhodotorula*)、酵母菌属(*Saccharomyces*)、裂芽酵母孢子菌属(*Schizoblastosporon*)和接合酵母属(*Zygosaccharomyces*)．更具体地说，所述菌株例如可以是 *Hormoascus platypodis* IFO1471、*Candida catenulata* IFO0745、*Candida diversaa* IFO1019、*Candida fructus* IFO1581、*Candida glaebosa* IFO1353、季也蒙假丝酵母(*Candida guilliermondii*)IFO0454、*Cryptococcus humicola* IFO0760、*Candida intermedia* IFO0761、*Candida magnoliae* IFO0705、*Candida musae* IFO1582、*Candida pintolopesii var. pintolopenii IFO0729*、*Candida pinus* IFO0741、清酒念珠菌(*Candida sake*) IFO0435、*Candida sonorensis* IFO10027、热带念珠菌（*Candida tropicalis*） IFO1401、劳伦梯氏隐球菌（*Cryptococcus laurentii*） IFO0609、土隐球菌(*Cryptococcus terreus*) IFO0727、*Debaryomyces hansenii var. fabryi* IFO0058、*Geotrichum eriense* ATCC22311、*Kuraishia capsulata* IFO0721、*Kluyveromyces marxianus* IFO0288、牛肠毕赤酵母(*Pichia bovis*) IFO1886、*Yamadazyma haplophila* IFO0947、膜醭毕赤酵母(*Pichia membranaefaciens*) IFO0458、红酵母(*Rhodotorula glutinis*) IFO1099、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) IFO0718、小林氏裂芽酵母孢子菌(*Schizoblastoporon kobayasii*) IFO1644、*Candida claussenii* IFO0759、*Debaryomyces robertsii* IFO1277 和 *Zygosaccharomyces rouxii* IFO0493．这些微生物一般可免费或以成本价从易进入的培养物收集处得到．或者，它们可从自然界中分离出来．而且，可使这些微生物变异，衍生出具有更适合本反应的特性的菌株．

虽然可用于本发明的微生物包括短杆菌属(*Brevibacterium*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)和红球菌属(*Rhodococcus*)，但具体地说，可使用下述菌株：停滞短杆菌(*Brevibacterium stationis*) IFO12144、产氨棒状杆菌(*Corynebacterium ammoniagenes*) IFO12072、微黄棒状杆菌(*Corynebacterium flavescens*) IFO14136、谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)

ATCC13287、红串红球菌(*Rhodococcus erythropolis*) IAM1474。这些微生物一般可免费或以成本价从易进入的培养物收集处得到。或者，它们可从自然界中分离出来。而且，可使这些微生物变异，衍生出具有更适合本反应的特性的菌株。

在培养上述微生物菌株时，一般微生物可利用任何营养源。例如，作为碳源，可使用各种糖，如葡萄糖、蔗糖、麦芽糖等；有机酸，如乳酸、乙酸、柠檬酸、丙酸等；醇，如乙醇、丙三醇等；烃，如石蜡等；油，如豆油、菜籽油等；和它们的各种混合物。作为氮源，可使用各种含氮物质，如硫酸铵、磷酸铵、尿素、酵母浸膏、肉汁、蛋白胨和玉米浆。还可用无机盐、维生素和其他营养素对培养基作进一步的补充。

微生物的培养一般可在常规条件下进行，例如，在 20－45℃于 pH4.0 至 9.5 之间好气培养 10－96 小时。在使微生物菌株作用于羟基酮基己酸衍生物时，通常，可将所得培养液直接用于反应中，但也可使用培养液的浓缩物。此外，当培养液中的某些成分被怀疑对反应有不良影响时，可使用例如通过将培养液离心而分离出来的细胞或将这些细胞进一步处理后使用。

对上述进一步处理后可利用的产物并无特别限制，它可以是通过用丙酮或五氧化二磷脱水或通过使用干燥剂或用风扇气流干燥而得到的干燥细胞，也可以是经过表面活性剂处理、溶菌酶处理后的产物、固定化细胞和可从破裂的细胞得到的无细胞提取物。另一种方法包括从培养液中纯化出催化手性还原反应的酶并使用该纯化的酶。

在进行还原反应时，可在反应开始时将作为底物的羟基酮基己酸衍生物全部加入或随着反应的进行分数次加入。

反应温度一般为 10－60℃，最好是 20－40℃，反应 pH 为 2.5－9，最好是 5－9。

反应系统中的微生物浓度可根据菌株还原底物的能力而适当选择。反应系统的底物浓度宜为 0.01－50％（w/v），更好的为 0.1－30％。

反应一般在振荡或者在通气和搅拌条件下进行。反应时间根据底物浓度、微生物浓度和其他反应条件而设定。通常，宜将各种条件设定成使反应在 2－168 小时内完成。

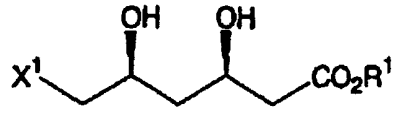
为了加速还原反应，可有利地在反应混合物中加入 1－30％的能源（如葡萄糖或乙醇）。此外，可通过添加辅酶（如已知的通常是生物还原体系所必需的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)或还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

(NADPH)）加速反应。因此，这样的辅酶可直接添加到反应混合物中，或者，可将产生 NADH 或 NADPH 和氧化型辅酶的反应系统一起添加到反应混合物中。例如，可使用当由甲酸产生二氧化碳和水时甲酸脱氢酶将 NAD 还原成 NADH 的反应系统或者当由葡萄糖产生葡糖酸内酯时葡萄糖脱氢酶将 NAD 或 NADP 还原成 NADH 或 NADPH 的反应系统。将表面活性剂〔如 Triton(Nakalai Tesque 株式会社产品)、Span(关东化学株式会社产品)或 Tween(Nakalai Tesque 株式会社产品）〕加入到反应系统中也是有用的。而且，为了消除底物和/或反应产物醇对反应的抑制，可在反应系统中加入水不溶性有机溶剂（如乙酸乙酯、乙酸丁酯、异丙醚、甲苯等）。此外，为提高底物的溶解性，可添加水溶性有机溶剂，如甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃或二甲亚砜。

还原产物二羟基己酸衍生物可由培养液直接收集或者通过用溶剂（如乙酸乙酯、甲苯等）提取然后除去溶剂而由收集的细胞中分离出来。可通过重结晶、硅胶柱色谱法等步骤将产物进一步纯化，得到较高纯度的二羟基己酸衍生物。

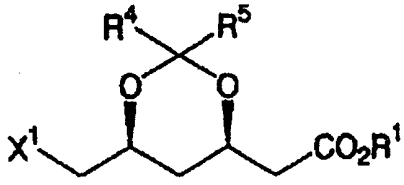
步骤（3）

在该步骤中，对由步骤（2）得到的（3R, 5S）构型的二羟基己酸衍生物，即下列通式（V）的化合物：




（V）

进行已知的缩醛化反应，例如，在酸催化剂的存在下用缩醛化试剂进行处理，得到下列通式（VI）的（4R, 6S）构型的卤甲基二噁烷基乙酸衍生物：




（VI）

可用于本步骤（3）的缩醛化试剂的例子包括酮、醛、烷氧基烷烃和烷氧基烯烃。所述酮、醛、烷氧基烷烃和烷氧基烯烃的具体例子有丙酮、环己酮、甲醛、苯甲醛、二甲氧基甲烷、2, 2－二甲氧基丙烷、2－甲氧基丙烯、1, 1－二甲氧基环己烷等。较佳的缩醛化试剂是丙酮、2－甲氧基丙烯和 2, 2－二甲氧基

丙烷。

相对于二羟基己酸衍生物，用于步骤（3）的缩醛化试剂的量宜为1－10个摩尔当量，　更好的为1－5个摩尔当量。为使反应加速，可利用缩醛化试剂作为反应溶剂。

可用于步骤（3）的酸催化剂是路易斯酸或布朗斯台酸。路易斯酸和布朗斯台酸的例子包括路易斯酸，如三氯化铝、三氟化硼、二氯化锌、四氯化锡等；羧酸，如草酸、甲酸、乙酸、苯甲酸、三氟乙酸等；磺酸，如甲磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓等；无机酸，如盐酸、硫酸、硝酸和硼酸。较佳的是对甲苯磺酸、樟脑磺酸和对甲苯磺酸吡啶鎓。

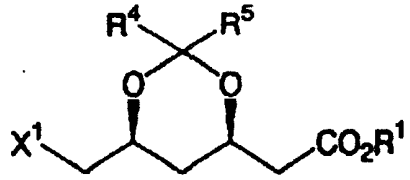
相对于二羟基己酸衍生物，用于步骤（3）的酸催化剂的量宜为0.001－0.5个摩尔当量，更好的为0.005－0.1个摩尔当量。

步骤（3）的反应可在没有溶剂的条件下进行，但可使用各种有机溶剂作为反应溶剂。这样的有机溶剂的例子包括烃类溶剂，如苯、甲苯、环己烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、1, 4－二噁烷、甲基·叔丁基醚、二甲氧基乙烷等；酯类溶剂，如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；酮类溶剂，如丙酮、甲基·乙基酮等；含卤素溶剂，如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1－三氯乙烷等；含氮溶剂，如二甲基甲酰胺、乙酰胺、甲酰胺、乙腈等；和无质子极性溶剂，如二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲替磷酰三胺等。这些溶剂可各自单独使用或者二种以上合用。其中优选甲苯、丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酰胺、甲酰胺、乙腈、二甲亚砜和N－甲基吡咯烷酮。

步骤（3）的反应温度为－20℃至100℃，以0℃至50℃为佳。

步骤（3）的反应结束后，可通过常规的后处理从反应混合物中回收产物。典型的后处理包括在反应结束后即将水加入到反应混合物中，用常用的提取溶剂（如乙酸乙酯、乙醚、二氯甲烷、甲苯或己烷）进行提取，例如通过减压下加热，馏去反应溶剂和提取溶剂，由此得到目标产物。另一种后处理包括反应结束后立即减压下加热，馏去反应溶剂，然后进行与上述相同的步骤。由此得到的目标产物基本上是纯的，但可通过常规方法（如重结晶、分馏或柱色谱法）进一步纯化。

如此由步骤（3）得到的化合物是下列通式（VI）的卤甲基二噁烷基乙酸衍生物：



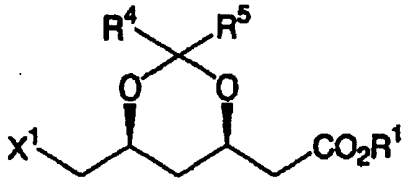
(VI)

式中， $R^4$和$R^5$各独立地表示氢原子、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，因此包括甲基、乙基、叔丁基、己基、苯基、苄基和对甲氧基苄基。其中优选甲基。

$R^4$和$R^5$可互相结合，形成环，例如，$R^4$和$R^5$可互相之间形成环戊烷环、环己烷环、环庚烷环或苯并环戊烷环，构成具有1,3－二噁烷环的螺环系统。

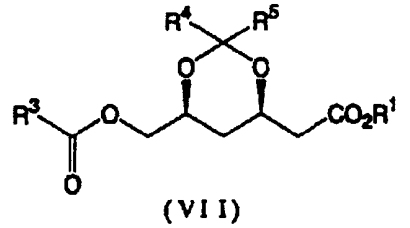
步骤（4）

在该步骤中，将由步骤（3）得到的化合物，即下列通式（VI）的（4R, 6S）构型的卤甲基二噁烷基乙酸衍生物与酰氧化试剂反应：



(VI)

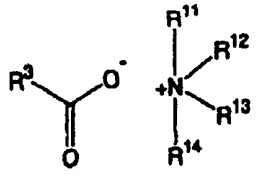
得到下列通式（VII）的（4R, 6S）构型的酰氧基甲基二噁烷基乙酸衍生物：



(VII)

在上式中，$R^3$例如可以是氢原子、1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，因此具体包括氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。其中，最优选甲基。

可用于本步骤（4）的酰氧化试剂的例子包括下列通式（XI）的羧酸季铵盐：

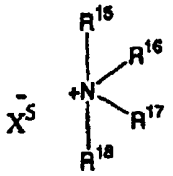


(XI)

式中，$R^{11}$、$R^{12}$、$R^{13}$和$R^{14}$各独立地表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。其中，优选正丁基。

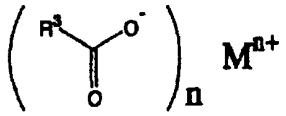
相对于卤甲基二噁烷基乙酸衍生物，羧酸季铵盐的用量为1－5个摩尔当量，以1－3个摩尔当量为佳。

除所述羧酸季铵盐之外，同样地可使用例如下列通式（XII）的季铵盐



(XII)

与下列通式（XIII）的羧酸盐的混合物作为步骤（4）中的酰氧化试剂：



(XIII)

使用上述季铵盐与羧酸盐的混合物的酰氧化反应提供了一种不需要昂贵的羧酸季铵盐但仅涉及使用少量的不昂贵的季铵盐的合成途径，是本发明者开发的一种新的反应技术。

在上述季铵盐中，$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$和$R^{18}$可各独立地表示1－12个碳原子的烷基、6－12个碳原子的芳基或7－12个碳原子的芳烷基，因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。优选正丁基。

$X^5$例如可以是卤原子、羟基或酰氧基。具体地说，可以是氯、溴、碘、羟基、乙酰氧基、丁氧基、苄氧基、三氟乙酰氧基等，其中，优选氯、溴、羟基和乙酰氧基。更优选氯或溴。

相对于卤甲基二噁烷基乙酸衍生物，上述季铵盐的用量为0.05－2个摩尔当

量，但以不超过催化量为佳，具体地说，以 0.1－0.9 个摩尔当量为佳。

在上述羧酸盐中，$R^3$ 可以是例如氢原子、1－12 个碳原子的烷基、6－12 个碳原子的芳基或 7－12 个碳原子的芳烷基，因此包括氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正辛基、苯基、萘基、对甲氧基苯基和对硝基苄基。其中，优选甲基。

M 表示碱金属或碱土金属，因此包括锂、钠、钾、镁、钙和钡。优选钠和钾。

符号 n 表示整数 1 或 2，具体取决于 M 的价数。

相对于卤甲基二噁烷基乙酸衍生物，上述羧酸盐的用量为 1－15 个摩尔当量，以 1－5 个摩尔当量为佳。

季铵盐中的 $X^5$ 与羧酸盐中的 M 的较佳组合是作为季铵盐中的 $X^5$ 的氯与作为羧酸盐中的 M 的钠的组合及作为季铵盐中的 $X^5$ 的溴与作为羧酸盐中的 M 的钾的组合。

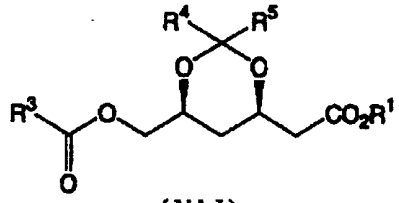
在步骤（4）的反应中，可使用各种有机溶剂作为反应溶剂。这样的有机溶剂的例子包括烃类溶剂，如苯、甲苯、环己烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、1, 4－二噁烷、甲基·叔丁基醚、二甲氧基乙烷等；酯类溶剂，如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；含卤素溶剂，如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1－三氯乙烷等；含氮溶剂，如 N, N－二甲基甲酰胺、乙酰胺、甲酰胺、乙腈等；和无质子极性溶剂，如二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲替磷酰三胺等。这些溶剂可各自单独使用或者二种以上合用。较佳的是含氮溶剂，如 N, N－二甲基甲酰胺、乙酰胺、甲酰胺、乙腈等；和无质子极性溶剂，如二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲替磷酰三胺等。更佳的是 N, N－二甲基甲酰胺。

步骤（4）的反应温度为 0℃至 200℃，以 50℃至 150℃为佳。

步骤（4）的反应结束后，可通过常规的后处理从反应混合物中回收产物。典型的后处理包括在反应结束后即将水加入到反应混合物中，用常用的提取溶剂（如乙酸乙酯、乙醚、二氯甲烷、甲苯、己烷或庚烷）进行提取，例如通过减压下加热，从所得提取液中馏去反应溶剂和提取溶剂，由此得到目标产物。另一种后处理方法包括反应结束后立即减压下加热，馏去反应溶剂，然后进行与上述相同的步骤。由此得到的目标产物基本上是纯的，但可通过常规方法（如重结晶、分馏或柱色谱法）进一步纯化。

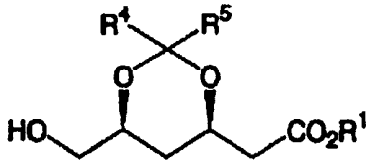
步骤（5）

在该步骤中，例如在碱的存在下根据已知方法，对由步骤（4）得到的化合物，即下列通式（VII）的（4R, 6S）构型的酰氧基甲基二噁烷基乙酸衍生物进行溶剂解：



(VII)

得到下列通式（I）的相应的（4R, 6S）构型的羟甲基二噁烷基乙酸衍生物：



(I)

可用于本步骤（5）中的上述溶剂解的碱的例子包括无机碱和有机碱，如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化钡、氢氧化镁、乙酸钠、乙酸钾、氨、三乙胺、吡啶、哌啶、N, N－二甲基氨基吡啶等。较佳的碱是碳酸钾。

相对于酰氧基甲基二噁烷基乙酸衍生物，在该反应中碱的用量为 0.001－5 个摩尔当量，以 0.01－1.0 个摩尔当量为佳。

步骤（5）的溶剂解反应在水或质子有机溶剂中或者在水或质子有机溶剂与无质子有机溶剂的混合液中进行。上述质子有机溶剂的例子包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇、丁醇、异丙醇、乙二醇、甲氧基乙醇等；胺类溶剂，如二乙胺、吡咯烷、哌啶等。上述无质子有机溶剂的例子包括烃类溶剂，如苯、甲苯、环己烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、1, 4－二噁烷、甲基·叔丁基醚、二甲氧基乙烷等；酯类溶剂，如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；酮类溶剂，如丙酮、甲基·乙基酮等；含卤素溶剂，如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1－三氯乙烷等；含氮溶剂，如二甲基甲酰胺、乙腈等；和无质子极性溶剂，如二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲替磷酰三胺等。

较佳的反应溶剂包括水、甲醇和乙醇。

步骤（5）的反应温度为－20℃至 100℃，以－10℃至 50℃为佳。

反应结束后，可通过常规的后处理方法从反应混合物中回收反应产物。典

型的后处理方法包括在反应结束后将水加入到反应混合物中，用常用的提取溶剂（如乙酸乙酯、乙醚、二氯甲烷、甲苯或己烷）提取反应产物，减压下加热，除去反应溶剂和提取溶剂，由此分离出目标产物。另一种后处理方法包括例如在反应结束后立即减压下加热，除去反应溶剂，然后进行与上述相同的步骤。由此得到的目标产物基本上是纯的，但可通过常规方法（如重结晶、分馏或柱色谱法）进一步纯化。

## 本发明的最佳实施方式

下面的实施例对本发明作更详细的举例说明，但不应认为是对本发明范围的界定。

实施例 1

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

氩气氛下，于 40℃在连续搅拌下，将 3.34g（33mmol）二异丙基胺滴加到 16.7g（30mmol）氯化正丁基镁在甲苯/四氢呋喃（重量比 = 1 : 2.5）（1.8mol/kg）的溶液中，制得氯化二异丙基氨基镁溶液。

另外，将 1.0g（6.0mmol）（3S）－4－氯－3－羟基丁酸乙酯（日本特许公报第 1723728 号）和 1.74g（15mmol）乙酸叔丁酯溶解在 5.0mL 二甲氧基乙烷中，将该溶液在 0－5℃于氩气氛下搅拌。用 3 小时往该溶液中滴加上述氯化二异丙基氨基镁溶液，将混合液在 20℃进一步搅拌 16 小时。

用另一个容器，将 7.88g 浓盐酸、20g 水和 20mL 乙酸乙酯搅拌混合在一起，将上述反应混合液倾入此容器中。静置后，分离出有机层，用饱和的氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压下加热，馏去溶剂。

用硅胶柱色谱法（Merck 公司生产的 Kieselgel 60，己烷：乙酸乙酯 = 80：20）将残余物纯化，得到 1.14g（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯（无色油状物），产率为 80％。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz/ppm)：1.48 (9H, s), 2.84 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.05 (1H, bs), 3.41 (2H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m)

比较例 1

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

将 1.0g（6.0mmol）（3S）－4－氯－3－羟基丁酸乙酯和 2.78g（24mmol）

乙酸叔丁酯溶解在 5.0mL 四氢呋喃中，在氩气氛下于 0－5℃搅拌。用 20 分钟往该溶液中滴加含 24mmol 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液，将该混合液在 5－20℃进一步搅拌 16 小时。

在另一个容器中，将 6.31g 浓盐酸、20g 水和 20mL 乙酸乙酯通过搅拌而混合在一起，将上述反应混合液倾入此混合物中。静置后，分离出有机层，用饱和的氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁脱水，减压下加热，馏去溶剂。

用硅胶柱色谱法（Merck 公司生产的 Kieselgel 60，己烷：乙酸乙酯 = 80：20）将残余物纯化，得到 86mg（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯（无色油状物），产率为 6％。

实施例 2

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

将 3.0g（18.0mmol）（3S）－4－氯－3－羟基丁酸乙酯、5.22g（45mmol）乙酸叔丁酯和 6.86g（72mmol）氯化镁溶解在 10.0mL 四氢呋喃中，将该溶液在氩气氛下于 0－5℃搅拌。用 1 小时往该溶液中滴加含 90mmol 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液，将该混合液在 25℃进一步搅拌 3 小时。

在另一个容器中，将 21.7g 浓盐酸、30g 水和 30mL 乙酸乙酯通过搅拌而混合在一起，将上述反应混合液倾入此混合物中。静置后，分离出有机层，用水洗涤 2 次，然后减压下加热，馏去溶剂，得到 5.62g 的含（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯的红色油状物。

用高效液相色谱法（分析柱：Nakalai-Tesque 株式会社生产的 Cosmoseal 5CN-R (4.6mm×250mm)，洗脱液：水/乙腈 = 9/1，流速：1.0mL/min，检测波长：210nm，柱温：40℃）对该油状物进行分析。发现反应产率为 65％。

实施例 3

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

在氩气氛下，将由 26.71g（264mmol）二异丙胺和 18.8g 四氢呋喃组成的溶液滴加到 150mL（240mmol）正丁基锂的己烷溶液（1.6mol/L）中，制得二异丙基氨基锂溶液。

将 12.5g（75mmol）（3S）－4－氯－3－羟基丁酸乙酯和 17.4g（150mmol）乙酸叔丁酯溶解在 20mL 四氢呋喃中，将所得溶液在氩气氛下于 0－5℃搅拌。用 30 分钟往该溶液中滴加 42.9g（75mmol）叔丁基镁化氯在甲苯/四氢呋喃（重

量比为 1：2.5）中的溶液（1.8mol/kg）中，再将整个混合物在 5℃搅拌 30 分钟。然后，用 3 小时滴加上面制得的二异丙基氨基锂溶液，将所得混合物在 5℃进一步搅拌 16 小时。

在另一个容器中，将 60.38g 浓盐酸、31.3g 水和 50mL 乙酸乙酯通过搅拌而混合，将上述反应混合液倾入此混合物中。静置后，分离出有机层，用水洗涤 2 次，然后减压下加热，馏去溶剂，得到 22.0g 的含（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯的红色油状物。

用与实施例 2 相同的方法进行分析，反应产率为 78％。

实施例 4

（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯

在容量为 500ml 的坂口烧瓶中分别装入 50mL 培养基 A，灭菌后，分别接种表 1 所示各微生物菌株。然后在 30℃好气振荡培养 2 日。通过离心，从各培养液中收集细胞并将其悬浮在 25mL 的含 1％的（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯（用实施例 1 中所述方法合成）和 2％葡萄糖的 50mM 磷酸盐缓冲液（pH6.5）中。将该悬浮液放入 500mL 坂口烧瓶中，在 30℃振荡反应 20 小时。反应结束后，反应混合物每次用一个体积的乙酸乙酯提取，共 2 次，用高效液相色谱法（分析柱：Nakalai-Tesque 株式会社生产的 Cosmocil 5CN-R (4.6mm×250mm)，洗脱液：1mM 磷酸/$H_2O$：乙腈 = 5/1，流速：0.7mL/min，检测波长：210nm，柱温：30℃）对乙酸乙酯相的反应率和产物（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯的非对映异构体比率进行分析。结果见表 1。

表 1

| 微 生 物 菌 株 | 反应率（%） | 非对映异构体比率 (3R, 5S)：(3S, 5S) |
|---|---|---|
| *Hormoascus platypodis* IFO1471 | 39 | 100：0 |
| *Candida catenulata* IFO0745 | 41 | 100：0 |
| *Candida diversaa* IFO1019 | 33 | 100：0 |
| *Candida fructus* IFO1581 | 27 | 100：0 |
| *Candida glaebosa* IFO1353 | 64 | 100：0 |
| 季也蒙假丝酵母 IFO0454 | 9 | 100：0 |
| *Cryptococcus humicola* IFO0760 | 20 | 100：0 |
| *Candida intermedia* IFO0761 | 24 | 94：6 |
| *Candida magnoliae* IFO0705 | 71 | 100：0 |
| *Candida musae* IFO1582 | 24 | 100：0 |
| *Candida pintolopesii var. pintolopenii IFO0729* | 29 | 100：0 |
| *Candida pinus* IFO0741 | 54 | 100：0 |
| 清酒念珠菌 IFO0435 | 32 | 100：0 |
| *Candida sonorensis* IFO10027 | 23 | 100：0 |
| 热带念珠菌 IFO1401 | 28 | 95：5 |
| 劳伦梯氏隐球菌 IFO0609 | 14 | 100：0 |
| 土隐球菌 IFO0727 | 37 | 100：0 |
| *Debaryomyces hansenii var. fabryi* IFO0058 | 16 | 100：0 |
| *Geotrichum eriense* ATCC22311 | 24 | 89：11 |
| *Kuraishia capsulata* IFO0721 | 12 | 100：0 |
| *Kluyveromyces marxianus* IFO0288 | 8 | 100：0 |
| 牛肠毕赤酵母 IFO1886 | 61 | 95：5 |
| *Yamadazyma haplophila* IFO0947 | 10 | 100：0 |
| 膜醭毕赤酵母 IFO0458 | 27 | 95：5 |
| 红酵母 IFO1099 | 12 | 100：0 |
| 酿酒酵母 IFO0718 | 16 | 89：11 |
| 小林氏裂芽酵母孢子菌 IFO1644 | 26 | 100：0 |
| *Candida claussenii* IFO0759 | 24 | 90：10 |
| *Debaryomyces robertsii* IFO1277 | 20 | 100：0 |
| *Zygosaccharomyces rouxii* IFO0493 | 22 | 89：11 |

实施例 5

（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯

在含有 3L 的培养基 A 的 5L 的小型广口发酵罐中接种 *Candida magnoliae* IFO0705，在 30℃以 0.5vvm 通气和以 500rpm 搅拌的条件下保温培养 24 小时。培养结束后，加入 30g 的（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯（用实施例 1 中所述的方法合成）和 60g 葡萄糖，用氢氧化钠将 pH 保持在 6.5，反应 18 小时。反应结束后，通过离心除去细胞，各用 1.5L 乙酸乙酯提取上清液 2 次。分离出有机相，用无水硫酸钠脱水，减压下加热，馏去溶剂，回收到 24g 呈固体的（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯。用实施例 4 中所述的方法进行分析，该产物的非对映异构体比率为（3R, 5S）/（3S, 5S）= 100/0。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz/ppm)：1.47 (9H, s), 1.62－1.78 (2H, m), 2.43 (2H, d, J=6.4Hz), 3.51-3.58 (2H, m), 3.75 (1H, bs), 3.84 (1H, bs), 4.07-4.13 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m)

实施例 6

2－〔（4R, 6S）－6－氯甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯

将 1.08g（4.52mmol）（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯（用实施例 5 中所述的方法合成）溶解在 4.0mL 丙酮中，然后依次加入 0.83mL（6.8mmol）2, 2－二甲氧基丙烷和 8.6mg（0.045mmol）对甲苯磺酸。室温下将混合液搅拌 4.5 小时，然后减压下加热，馏去反应溶剂和过量的 2, 2－二甲氧基丙烷。用 10mL 饱和的碳酸氢钠水溶液稀释残余物并用正己烷提取 3 次。

用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机提取物并用无水硫酸钠脱水，减压下加热，馏去溶剂，得到 1.25g 的 2－〔（4R, 6S）－6－氯甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（无色油状物），产率为 99％。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz/ppm)：1.25 (1H, dd), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (1H, dt), 2.33 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.40 (1H, dd), 2.51 (1H, dd), 4.03-4.10 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m)

实施例 7

2－{（4R, 6S）－2, 2－二甲基－6－〔（甲基羰基氧基）甲基〕－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯

将 1.00g（3.60mmol）2－〔（4R, 6S）－6－氯甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（用实施例 6 中所述的方法合成）、1.16g（3.60mmol）溴化四丁铵和 1.76g（18.0mmol）乙酸钾悬浮在 10mL 的 N, N－二甲基甲酰胺中，将该悬浮液在 100℃搅拌 20 小时。冷却至室温后，用 20mL 水稀释该反应混合液并用正己烷提取 3 次。

用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机提取物并用无水硫酸钠脱水，减压下加热，馏去溶剂。用硅胶柱色谱法（Merck 公司生产的 Kieselgel 60, 己烷：乙酸乙酯 = 80：20）将残余物纯化，得到 0.88g 的 2－{（4R, 6S）－2, 2－二甲基－6－〔（甲基羰基氧基）甲基〕－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（白色固体），产率为 81％。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz/ppm)：1.27 (1H, dd, J=23.9, 11.7Hz), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.57 (1H, dm, J=10.3Hz), 2.08 (3H, s), 2.32 (1H, dd, J=15.1, 5.9Hz), 2.45 (1H, dd, J=15.1, 6.8Hz), 3.97-4.16 (3H, m), 4.25-4.33 (1H, m)

实施例 8

2－{（4R, 6S）－2, 2－二甲基－6－〔（甲基羰基氧基）甲基〕－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯

将 1.00g（3.60mmol）2－〔（4R, 6S）－6－氯甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（用实施例 6 中所述的方法合成）、0.5g（1.80mmol）氯化四丁铵和 0.89g（10.8mmol）乙酸钠悬浮在 10mL 的 N, N－二甲基甲酰胺中，将该悬浮液在 100℃搅拌 20 小时。冷却至室温后，用 20mL 水稀释该反应混合液并用正己烷提取 3 次。

用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机提取物并用无水硫酸钠脱水，减压下加热，馏去溶剂。再往残余物中加入 8.0mL 正己烷，将混合物在 50℃加热以使其溶解，然后冷却至－20℃。用过滤法回收析出的结晶，用冷的正己烷洗涤并在减压下加热干燥，得到 0.76g 的 2－{（4R, 6S）－2, 2－二甲基－6－〔（甲基羰基氧基）甲基〕－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（白色针状物），产率为 70％。

实施例 9

2－〔（4R, 6S）－6－羟甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔

丁酯

将 10g（33.1mmol）2－{（4R, 6S）－2, 2－二甲基－6－〔（甲基羰基氧基）甲基〕－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（用实施例 8 中所述的方法合成）溶解在 100mL 甲醇中，用冰冷却并搅拌，加入 0.46g（3.3mmol）碳酸钾。在冰冷却下进一步搅拌 4 小时。然后减压下加热，从该反应混合物中馏去反应溶剂，将残余物用 50mL 水稀释并用 0.1N 盐酸中和。将该溶液用乙酸乙酯提取并将所得有机层用水洗涤和用无水硫酸钠脱水。然后，减压下加热，馏去溶剂。用真空泵将油状残余物减压至 1Torr 或更低，将溶剂几乎彻底地除去。其结果，得到 8.6g 的 2－〔（4R, 6S）－6－羟甲基－2, 2－二甲基－1, 3－二噁烷－4－基〕乙酸叔丁酯（无色油状物），产率为 100％。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz/ppm)：1.29-1.52 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 2.05 (1H, bs), 2.33 (1H, dd, J=15.1, 5.9Hz), 2.44 (1H, dd, J=15.1, 6.8Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.27-4.33 (1H, m)

实施例 10

（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯

在大型试管中分别装入 7mL 培养基 B，灭菌后，分别接种表 2 所示各细菌。然后在 30℃好气振荡培养 1 日。通过离心，从各培养液中收集细胞并将其悬浮在 0.5mL 的含 0.5％的（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯和 1.5％葡萄糖的 50mM 磷酸盐缓冲液（pH6.5）中。将该悬浮液放入塞好的 10mL 试管中，在 30℃振荡反应 20 小时。反应结束后，用 0.5mL 乙酸乙酯对反应混合物进行提取，用高效液相色谱法（分析柱：Nakalai-Tesque 株式会社生产的 Cosmocil 5CN-R (4.6mm×250mm)，洗脱液：1mM 磷酸/$H_2O$：乙腈 = 5/1，流速：0.7mL/min，检测波长：210nm，柱温：30℃）对乙酸乙酯相的反应率和产物（3R, 5S）－6－氯－3, 5－二羟基己酸叔丁酯的非对映异构体比率进行分析。结果见表 2。

表　2

| 微　生　物　菌　株 | 反应率（%） | 非对映异构体比率 (3R, 5S)：(3S, 5S) |
|---|---|---|
| 停滞短杆菌 IFO12144 | 37.1 | 94：6 |
| 产氨棒状杆菌 IFO12072 | 29.2 | 94：6 |
| 微黄棒状杆菌 IFO14136 | 37.7 | 94：6 |
| 谷氨酸棒状杆菌 ATCC13287 | 19.6 | 94：6 |
| 红串红球菌 IAM1474 | 24.8 | 83：7 |

实施例 11

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

在于 5℃连续搅拌和氩气氛下，将由 2. 67g（26.4mmol）二异丙胺和 5mL 四氢呋喃组成的溶液滴加到 15mL（240mmol）正丁基锂的己烷溶液（1.5mol/L）中，，制得二异丙基氨基锂溶液。

另外，用己烷洗涤 240mg（6mmol 当量）氢化钠（60％，在矿物油中），然后加入 6mL 四氢呋喃。接着，在 5℃，加入 1.71g（18.0mmol）氯化镁、1.74g（15.0mmol）乙酸叔丁酯和 1.0g（6mmol）（3S）－4－氯－3－羟基丁酸乙酯，将混合物搅拌 30 分钟。在同一温度下用 10 分钟往该混合物中滴加上面制得的二异丙基氨基锂溶液，将温度升至 25℃，进一步搅拌 3 小时。

将上述反应混合物倾入 6.47g 浓硫酸和 10mL 水的混合液中。分离出水相后，用 10mL 水洗涤有机层，减压下加热，馏去溶剂，得到 1.78g 油状物。用实施例 2 中所述的方法对该产物进行分析，显示其产率为 64％。

比较例 2

（5S）－6－氯－5－羟基－3－酮基己酸叔丁酯

重复实施例 11 的方法，所不同的是，省去了添加氯化镁的步骤。用实施例 2 中所述的方法进行分析，产率为 3％。

## 工业上应用的可能性

根据上面所述的本发明，可由廉价的容易得到的原料制备可用作药物中间体（尤其是可用作 HMG-CoA 还原酶抑制剂的中间体）的光学活性的 2－〔6－羟甲基－1,3－二噁烷－4－基〕乙酸衍生物而无需使用任何特殊设备（如低温反应设备）。