

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
C07D317/30 C07D307/32

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97195996. X

[45]授权公告日 2002 年 10 月 23 日

[11]授权公告号 CN 1093126C

[22]申请日 1997.7.1 [21]申请号 97195996. X
[30]优先权
[32]1996.7.29 [33]US [31]60/022,369
[86]国际申请 PCT/US97/11654 1997.7.1
[87]国际公布 WO98/04543 英 1998.2.5
[85]进入国家阶段日期 1998.12.29
[73]专利权人 沃尼尔·朗伯公司
地址 美国新泽西州
[72]发明人 T·E·扎克斯 D·E·布特勒
[56]参考文献
US5292939 1994. 3. 8 C07C51/285
审查员 陈 真

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 吴亦华

权利要求书 6 页 说明书 20 页 附图 0 页

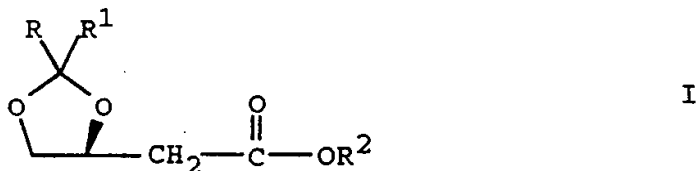
[54]发明名称 合成被保护的(S)-3,4-二羟基丁酸酯
的改进方法

[57]摘要
本发明描述了一种以糖类基料为原料一釜法制备和
分离(S)-3,4-O-异亚丙基-3,4-二羟基丁酸酯、
(S)-3,4-二羟基丁酸的环状原酸酯、以及(S)-3-羟
基丁内酯的改进方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

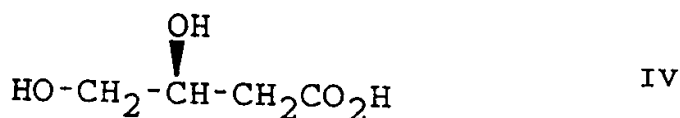
1. 制备式 I 化合物的方法:



其中 R 和 R¹ 各自独立地代表含 1 - 3 个碳原子的烷基; 且 R² 代表含 1 - 8 个碳原子的烷基,

该方法包括:

步骤(a) 在有碱存在下, 在溶剂中用过氧化氢处理糖类基料, 随后用酸酸化, 得到包含式 IV 化合物:



和乙醇酸的混合物;

步骤(b) 除去溶剂, 转化式 IV 化合物为式 II 化合物:

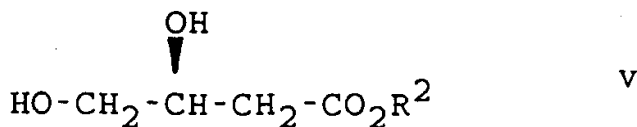


步骤(c) 在酸催化剂存在下, 用式 VI 醇:



其中 R² 的定义同上

处理包含式 II 化合物的混合物, 得到式 V 化合物:



其中 R^2 的定义同上；和

步骤(d) 在有酸催化剂存在下，用式 III 化合物：



其中 R ， R^1 和 R^2 的定义同上，

处理含式 V 化合物的混合物，得到式 I 化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤(a)中的糖类基料选自：水溶性糖类，二糖；和水溶性糖类，较高级低聚物。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中的糖类基料选自乳糖；麦芽糖；和麦芽糖糊精。

4. 根据权利要求 3 的方法，其中的糖类基料为乳糖。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤(a)中的碱选自：碱金属氢氧化物；和碱土金属氢氧化物。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中的碱是氢氧化钠。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤(a)中的酸选自：盐酸；和氢溴酸。

8. 根据权利要求 7 的方法，其中的酸为盐酸。

9. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤(a)中的溶剂为水。

10. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 在步骤(b)中, 溶剂是在约 35 - 约 75 °C 温度下真空除去。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 步骤(c)中的式 VI 醇选自: 甲醇; 和乙醇。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中的醇是甲醇。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 步骤(c)中的酸催化剂选自: 盐酸; 硫酸; 和对 - 甲苯磺酸。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中的酸催化剂为盐酸。

15. 根据权利要求 1 的方法, 其中在步骤(d)中, 式 III 化合物选自: 二甲氧基丙烷; 和二乙氧基丙烷。

16. 根据权利要求 15 的方法, 其中的式 III 化合物是二甲氧基丙烷。

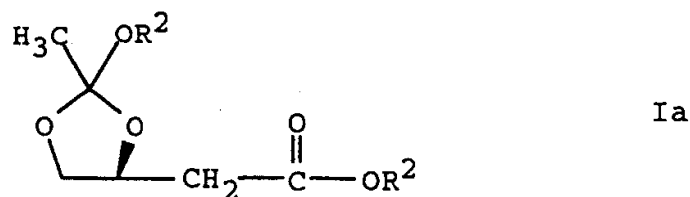
17. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤(d)中的酸催化剂选自: 无机酸; 和有机酸。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中的酸催化剂选自: 盐酸; 和对 - 甲苯磺酸。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中的酸催化剂是对 - 甲苯磺酸。

20. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法用于制备(S)- 3, 4 - O - 异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸甲酯。

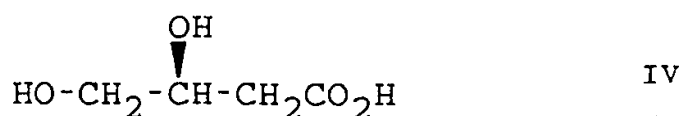
21. 制备式 Ia 化合物的方法:



其中 R^2 代表含 1 - 8 个碳原子的烷基,

该方法包括:

步骤(a) 在碱存在下, 在溶剂中用过氧化氢处理糖类基料, 随后用酸酸化, 得到包含式 IV 化合物:



和乙醇酸的混合物;

步骤(b) 除去溶剂, 转化式 IV 化合物为式 II 化合物:

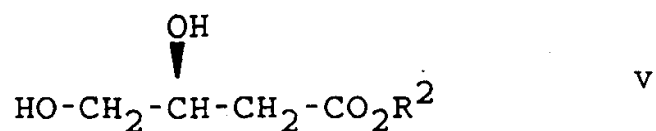


步骤(c) 在有酸催化剂存在下, 用式 VI 醇:



其中 R^2 的定义同上,

处理包含式 II 化合物的混合物, 得到式 V 化合物:



其中 R^2 的定义同上; 和

步骤(d) 在有酸催化剂存在下, 用式 IIIa



其中 R^2 的定义同上,

处理包含式 V 化合物的混合物, 得到式 Ia 化合物。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(a)中的糖类基料选自: 水溶性糖类, 二糖; 和水溶性糖类, 较高级低聚物。

23. 根据权利要求 22 的方法, 其中的糖类基料选自: 乳糖; 麦芽糖; 和麦芽糖糊精。

24. 根据权利要求 23 的方法, 其中的糖类基料为乳糖。

25. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(a)中的碱选自: 碱金属氢氧化物; 和碱土金属氢氧化物。

26. 根据权利要求 25 的方法, 其中的碱是氢氧化钠。

27. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(a)中的酸选自: 盐酸; 和氢溴酸。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其中的酸为盐酸。

29. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(a)中的溶剂为水。

30. 根据权利要求 21 的方法, 其中, 在步骤(b)中, 溶剂是在约 35 - 约 75 °C 温度下真空除去。

31. 根据权利要求 21 的方法, 其中, 步骤(c)中的式 VI 醇选自: 甲醇; 和乙醇。
32. 根据权利要求 31 的方法, 其中的醇是甲醇。
33. 根据权利要求 21 的方法, 其中, 步骤(c)中的酸催化剂选自: 盐酸; 硫酸; 和对-甲苯磺酸。
34. 根据权利要求 33 的方法, 其中的酸催化剂为盐酸。
35. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(d)中的式 IIIa 化合物选自: 原乙酸三甲酯; 和原乙酸三乙酯。
36. 根据权利要求 35 的方法, 其中的式 IIIa 化合物是原乙酸三甲酯。
37. 根据权利要求 21 的方法, 其中步骤(d)中的酸催化剂选自: 无机酸; 和有机酸。
38. 根据权利要求 37 的方法, 其中的酸催化剂选自: 盐酸; 和对-甲苯磺酸。
39. 根据权利要求 38 的方法, 其中的酸催化剂选自对-甲苯磺酸。

说明书

合成被保护的(S)-3,4-二羟基丁酸酯的改进方法

发明背景

(S)-3-羟基丁内酯及其衍生物(S)-3, 4-O-异亚丙基-3, 4-二羟基丁酸甲酯是制备[R-(R*, R*)]-2-(4-氟苯基)- β , δ -二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)(atorvastatin)的光活性原料, 后者是一种新型HMG-CoA还原酶抑制剂(Nanninga等, 四面体通讯(Tetrahedron Lett.), 1992, 33: 2279).

已经证明, 手性二羟基丁酸及其相应酯、内酯和衍生物是有价值的化学个体。除在天然产物的合成方面用作中间体外(参见 Benezra 等, 有机化学杂志(J. Org. Chem.), 1985; 50:1144; Hanessian 等, 加拿大化学杂志(Can. J. Chem.), 1987; 65: 195; Ahn 等, 四面体通讯, 1992: 507), 文献中还公开了它们在临床方面的多种用途。据报道, (S)-3-羟基丁内酯是精神安定药的饱满剂(satiety agent) (Okukado 等, 日本化学会会志(Bull. Chem. Soc. Jpn), 1988; 61:2025)和增效剂(Fuxe 等, USP 4,138,484)。

显然, 为了大规模制备(S)-3,4-二羟基丁酸、(S)-3-羟基丁内酯、及这些手性分子的衍生物, 迫切需要一种简便而又廉价的方法。已经报道的大量小规模复杂合成方法说明了这些化合物的价值。

文献中已经报道了(S)-3,4-O-异亚丙基-3, 4-二羟基丁酸甲酯的制备。其制备如下: 用硼烷-二甲硫复合物/ NaBH_4 还原苹果酸二甲酯, 继之与二甲氧基丙烷进行酸催化反应, 得到所述丙酮化合物(Saito 等, 化学通讯(Chem. Lett.), 1994: 1389; 四面体(Tetrahedron), 1992 48:4067)。

上述丙酮化物已经由异抗坏血酸经过多步反应工序制得, 但由于合成方案中的中间体不稳定性, 其产率相当低(Tanaka 等, 合成(Synthesis),

1987: 570)。上述丙酮化合物的乙酯可以通过类似的多步合成路线由 D - 异抗坏血酸制得(Abushanab 等, 合成通讯 (Synth. Comm.), 1989; 19:3077)。另外, 还有报道采用外消旋苹果酸二甲酯为原料通过酶催化拆分小规模生产丙酮化合物甲酯的方法(Benezra 等, 有机化学杂志, 1985; 50 : 1144)。

所报道的另一方法(Williams 等, 四面体通讯, 1988; 29 : 5087)包括用溴的乙醇溶液直接氧化相应的丙酮化合物醛, 结果能以良好的收率得到丙酮化合物甲酯。

尽管已存在多种合成这一丙酮化合物酯的反应路线, 但所有这些路线都要么是采用了昂贵的原料或难以处理的反应试剂, 要么就是需要多步工序。

文献中已经报道了多种制备(S)-3,4-二羟基丁酸及其相应内酯、(S) - 3 - 羟基丁内酯的方法。例如, 已经报道了氧化水溶性糖类制备(S)-3, 4 - 二羟基丁酸及相应内酯, (S) - 3 - 羟基丁内酯的方法(Hollingsworth, USP 5,292,939; 5,319,110; 和 5,374,773)。但其中除色谱法外, 并没有说明如何用其它方法分离产物(S)-3-羟基丁内酯。由于羟基内酯在水中具有高溶解性, 并且在蒸馏纯化所需的高温下易分解/脱水, 因此很难将它们从反应混合物中分离出。由于氧化反应的高放热性质, 因而这些专利中所述的制备都是在高度稀释的情况下进行的。此外, 这一制备方法不能以所报道的收率获得羟基内酯((S) - 3 - 羟基丁内酯)。因而, 这一方法不太适合于大规模经济实用地制备(S)-3 - 羟基丁内酯。另外, 上述专利中也没有论述直接由糖类的氧化反应混合物制备(S)-3,4-O-异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸酯。

Prestwich 等在有机化学杂志, 1981; 46 : 4319 中报道了以(S)-苹果酸为原料制备(S)-3 - 羟基丁内酯的多步法。Larcheveque 等在合成通讯, 1986; 16 : 183 中报道了一条以(S)-苹果酸或天冬氨酸为原料路径稍短的合成路线, 虽然由于中间体的外消旋化, 天冬氨酸光学转化为苹果酸的转化率不足 100 %。此外还可以利用硼烷 - 二甲硫/硼氢化钠, 采用(S)-苹果酸酯来制备二羟基酯(Saito 等, 化学通讯(Chem. Lett.), 1984; 1389), 进

而通过酸催化环合形成(S)-3-羟基丁内酯。

Tanaka 等在合成, 1987: 570 中报道了以 D - 异抗坏血酸为原料的六步法, 但此法需要进行非对映分离, 并且由于采用硅胶色谱法纯化因而只能以小规模进行。

氧化并酸催化环合 6-(2,3-二羟基丙基)-1, 3 - 二噁英 - 4 - 酮能够以高光学纯度得到(S)-3 - 羟基丁内酯, 但此方法需要六步步骤(Sakaki 等; 英国化学会志.化学通讯(J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 1991: 434)。

兔肌醛缩酶催化缩合 3 - 羟基 - 4 - 氧代丁酸酯与二羟丙酮磷酸(DHAP), 能够小规模得到(S)-3 - 羟基丁内酯, 并具有优越的光学纯度(Whitesides 等, 有机化学杂志, 1993; 58: 1887)。

Inoue 等在 USP 4,994,597 中报道了通过氯化(R)-3-氯 - 1, 2 - 丙二醇并水解所产生的二羟基腈制备(S)-3,4-二羟基丁酸的方法。用过六氢苯甲酸氧化相应的羟基酮能得到 3 - 羟基丁内酯(Cotarca 等, 国际公开专利申请, WO 94/29294), 但其中没有报道手性纯度。

通过用酵母还原并环化适当酮酯, 可以制得对应对映体(Seebach 等, 合成, 1986:37)。利用 L - 抗坏血酸(Luk 等, 合成, 1988: 226; Tanaka 等, 合成, 1987: 570), 通过多步法可以合成得到(R)-3-羟基丁内酯。

Miyazawa 等在 USP 5,084,392 中报道了采用脂酶光学拆分外消旋羟基内酯的方法, 但由于仅有中等程度对映体过量, 因而损失了对应对映体。并且这一方法的反应时间较长。采用钴催化剂羧基化缩水甘油(羧基化需要高压进行)能产生显著量不饱和酯。因此在制备旋光内酯的方法中不建议使用手性缩水甘油(Brima 等, USP 4,968,817)。利用酸催化脱保护、接着内酯化(R)-3,4-O - 异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸甲酯可用于制备(R)-3-羟基丁内酯(Luk 等, 合成, 1988: 226; Tanaka 等, 合成, 1987: 570)。用含水稀酸脱保护并内酯化 (S) - 3,4-二羟基丁酸甲酯的相应的亚环己基保护的酯, 能够得到(S) - 3 - 羟基丁内酯(Tanaka 等, 合成, 1987:570)。

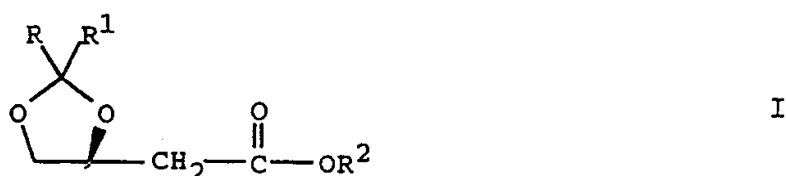
文献中还报道了由类似羟基内酯直接形成丙酮化合物甲基酯的方法, 但此方法使用纯化内酯作为原料(Larcheveque 等, 四面体, 1987;

43:2303).

本发明的目的是提供一种由糖类源直接大规模地生产(S)-3,4-O - 异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸酯和(S)-3-羟基丁内酯的经济路线。

发明概述

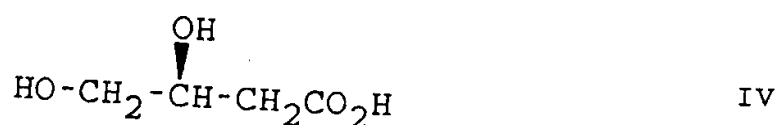
因此, 本发明的第一方面是提供制备式 I 化合物的改进方法:



其中 R 和 R¹ 各自独立地代表含 1 - 3 个碳原子的烷基; 且 R² 代表含 1 - 8 个碳原子的烷基,

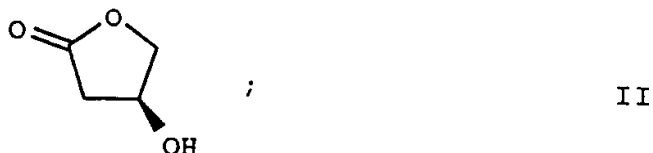
该方法包括:

步骤(a) 在有碱存在下, 在溶剂中用过氧化氢处理糖类基料, 随后用酸酸化, 得到包含式 IV 化合物:



和乙醇酸的混合物;

步骤(b) 除去溶剂, 以转化式 IV 化合物为式 II 化合物:

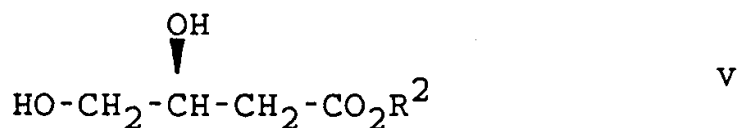


步骤(c) 在酸催化剂存在下, 用式 VI 醇:



其中 R^2 的定义同上

处理包含式 II 化合物的混合物, 得到式 V 化合物:



其中 R^2 的定义同上; 和

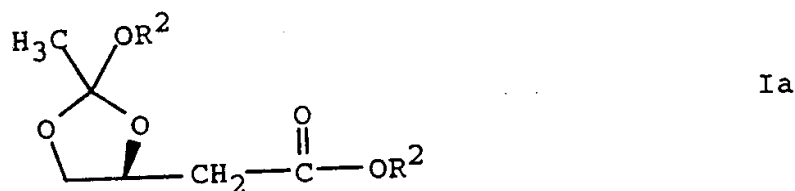
步骤(d) 在有酸催化剂存在下, 用式 III 化合物:



其中 R , R^1 和 R^2 的定义同上,

处理含式 V 化合物的混合物, 得到式 I 化合物。

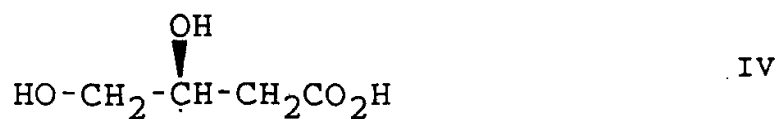
本发明的第二方面是提供了式 Ia 化合物的制备方法:



其中 R^2 代表含 1 - 8 个碳原子的烷基,

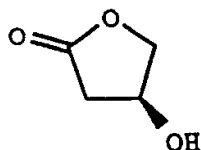
该方法包括:

步骤(a) 在碱存在下, 在溶剂中用过氧化氢处理糖类基料, 随后用酸酸化, 得到包含式 IV 化合物:



和乙醇酸的混合物;

步骤(b) 除去溶剂, 以转化式 IV 化合物为式 II 化合物:



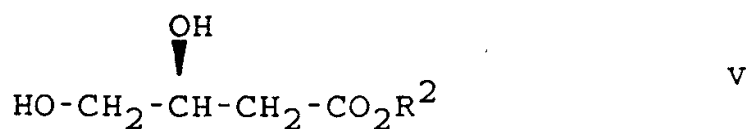
II;

步骤(c) 在有酸催化剂存在下, 用式 VI 醇:



其中 R^2 的定义同上,

处理包含式 II 化合物的混合物, 得到式 V 化合物:



其中 R^2 的定义同上; 和

步骤(d) 在有酸催化剂存在下, 用式 IIIa



(其中 R^2 的定义同上) 处理包含式 V 化合物的混合物, 得到式 Ia 化合物。

发明详述

在本发明中, 术语“烷基”是指含有 1 - 8 个碳原子的直链或支链烷基, 并包括例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基, 叔戊基, 正己基, 正庚基, 正辛基等。

“碱金属”是指周期表中 IA 族的金属, 并包括例如锂, 钠, 钾等。

“碱土金属”是指周期表中 IIA 族金属, 包括例如钙, 钡, 锶等。

本发明方法是制备式 I 和式 Ia 化合物的新型改进方法, 该方法不仅

经济实用，而且还是工业可行的。本发明第一方面中所述的方法用流程 I 概述。

式 IV 化合物按下所述制备：在碱例如碱金属氢氧化物（如氢氧化钠，氢氧化钾等），碱土金属氢氧化物（例如氢氧化钙等）存在下，在溶剂例如水等中，于大约 25 °C - 大约 80 °C 的温度下，用过氧化氢氧化糖类基料约 2 - 约 24 小时，其中所述的糖类基料如水溶性糖类，二糖或更高级的低聚物，例如，乳糖，麦芽糖，麦芽糖糊精等；随后用诸如盐酸，氢溴酸之类的酸酸化反应混合物至 pH 值为大约 0 - 大约 3，得到包含式 IV 化合物、乙醇酸和有机物副产物的混合物。优选的是，反应是在氢氧化钠存在下，在水中采用乳糖和过氧化氢于大约 65 °C - 大约 75 °C 下进行约 4 - 约 10 小时，然后用 37 % 盐酸酸化至 pH 小于 1.5。

通过例如在大约 35 °C - 大约 75 °C 温度下真空蒸馏除去溶剂，以转化式 IV 化合物为式 II 的内酯。优选溶剂通过在高至约 65 °C 的温度下真空蒸馏除去。

将含式 II 化合物的混合物吸收于其中 R^2 为 1 - 8 个碳原子烷基的式 VI 醇中，并过滤除去副产物盐，其中所述的式 VI 醇例如有甲醇，乙醇等。优选式 II 化合物吸收于甲醇内。向上述醇混合物中加入酸催化剂，例如盐酸，硫酸，对 - 甲苯磺酸等，在大约室温至约溶剂的回流温度下反应混合物约 5 分钟至约 3 小时。优选所用的酸催化剂是盐酸，并在回流温度下反应混合物约 2 小时。挥发物的除去通过常压蒸馏至约 75 °C 下真空蒸馏到不再有副产物乙醇酸酯馏出为止。优选溶剂的去除首先通过常压蒸馏，然后在约 75 °C 下真空蒸馏来进行。向含式 II 化合物的混合物中加入具有 1 - 8 个碳原子的醇（例如甲醇，乙醇，2 - 丙醇，正丁醇等）和酸催化剂例如无机酸（像盐酸等）、有机酸（例如对 - 甲苯磺酸等），在大约室温至溶剂的回流温度下反应混合物约 30 分钟至约 8 小时，得到式 V 化合物。不分离此化合物，而直接将其与式 III 化合物（例如二甲氧基丙烷，二乙氧基丙烷等）反应，式 III 中的 R 和 R^1 各自独立地代表含 1 - 3 个碳原子的烷基，且 R^2 代表含 1 - 8 个碳原子的烷基，并在约室温至溶剂的回流温度下反应混合物约 30 分钟至约 8 小时，随后通过例如蒸馏方式

除去溶剂，得到式 I 化合物。通过减压蒸馏，从粗反应混合物中分离出式 I 化合物。优选的是，反应是在对-甲苯磺酸存在下在甲醇和二甲氧基丙烷中进行约 1 小时，随后蒸馏除去溶剂。除去过量溶剂后，通过真空蒸馏，从粗制反应混合物中分离出式 I 化合物。

本发明第二方面中所述的方法用流程 II 概括。

按照类似方式，采用制备式 I 化合物所用的方法，由糖类基料制备其中 R^2 如上定义的式 Ia 化合物。在此，用式 IIIa 原酸酯（其中 R^2 的定义同上）如原乙酸三甲酯，原乙酸三乙酯等处理式 V 化合物，得到式 Ia 化合物。

式 III 和式 IIIa 化合物是已知的，或者可按照本领域中公知的方法制备。

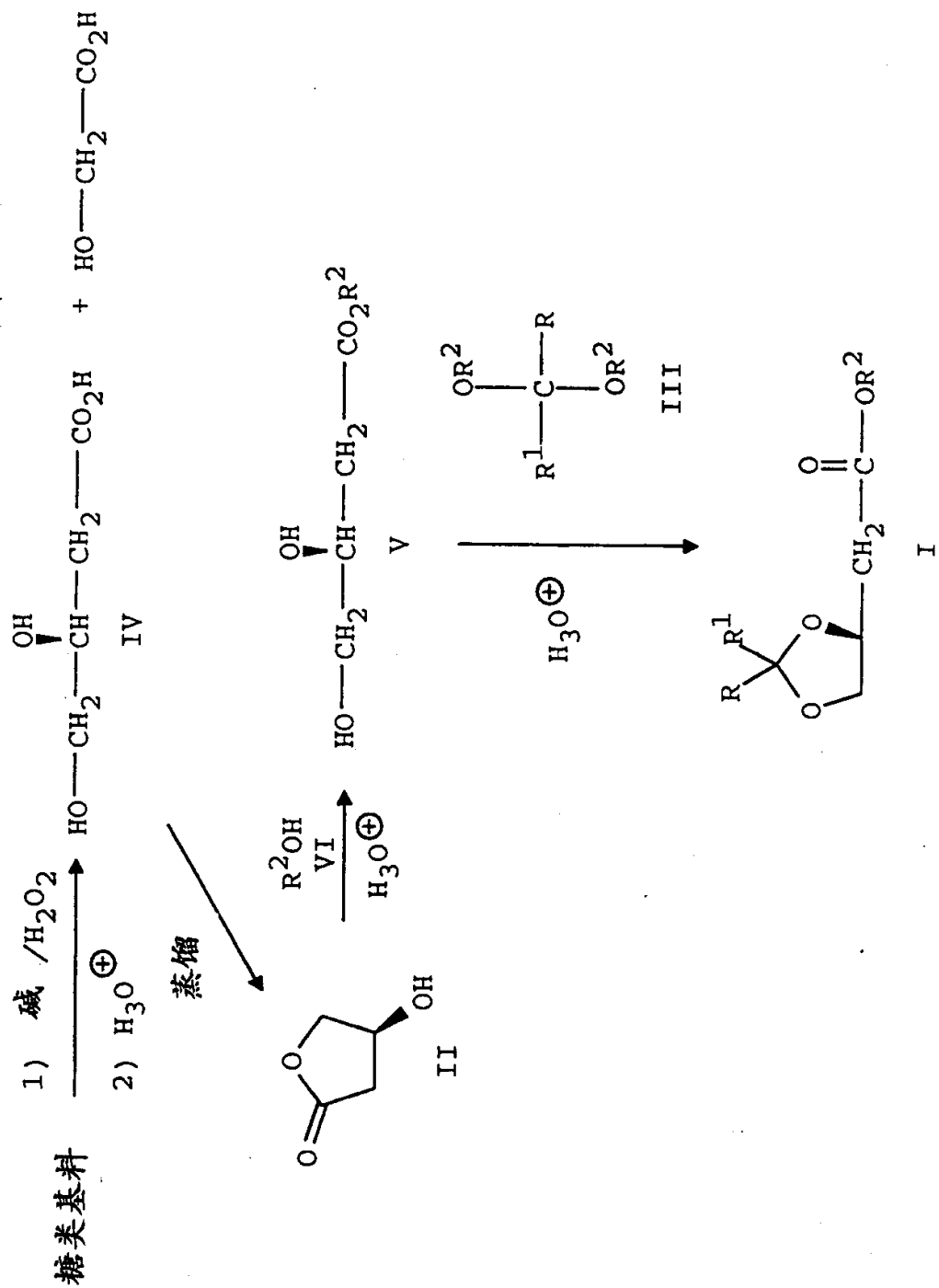
(S)-3-羟基丁内酯和(S)-3,4-O-异亚丙基-3,4-二羟基丁酸甲酯（如上所述）可作为原料通过下述方式制备(S)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯：在乙酸中用 HBr 处理，继之用乙醇酯化(Taoka 等，日本专利申请 JP 90-271608，申请日 90 年 9 月 10 日)，或者用三甲基甲硅烷基溴和乙醇处理(Larcheveque 等，四面体，1990；46:4277)。

Nanninga T.等在四面体通讯，1992；33：2279 中公开了(S)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯在制备(R)-4-氟基-3-羟基丁酸乙酯中的应用，其中后一化合物又用于制备[R-(R^* ， R^{**})]-2-(4-氟苯基)- β ， δ -二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-苯基氨基羧基-1H-吡咯-1-庚酸的钙盐（2：1）(atorvastatin)，这一化合物可用作降血清脂质（hypolipidemic）剂和降血胆固醇剂。式 Ia 化合物也可以用于制备 atorvastatin。

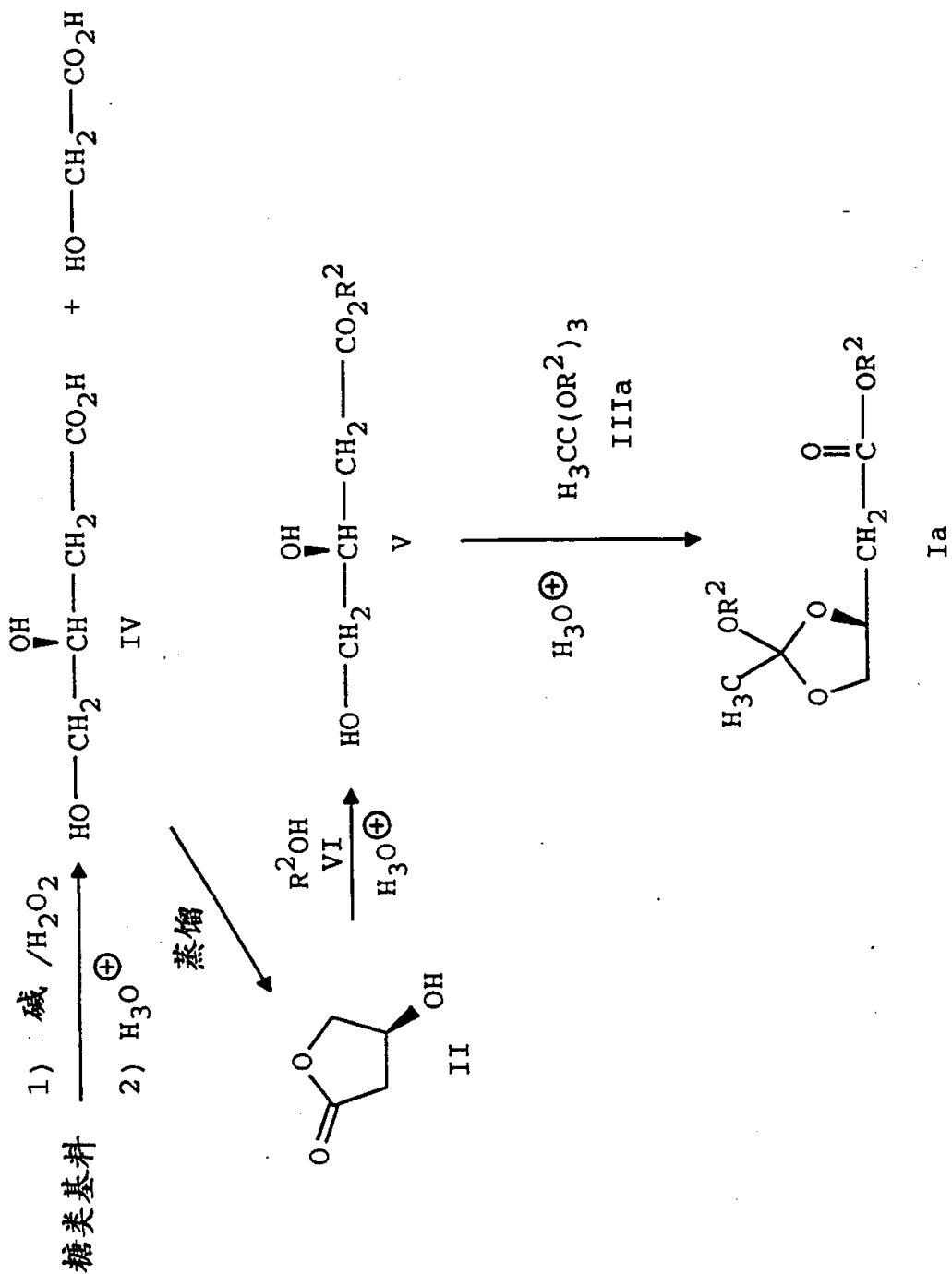
下列实施例用于说明本发明方法，起始物质的制备，以及按照本发明方法得到的(S)-3,4-O-异亚丙基-3,4-二羟基丁酸甲酯（式 I 化合物）在制备(S)-3-羟基丁内酯方面的应用，其中后一化合物用于制备(R)-4-溴-3-羟基丁酸酯，而所得的这一化合物则又用于制备(R)-4-氟基-3-羟基丁酸乙酯。其中(R)-4-氟基-3-羟基丁酸乙酯本身又用于制备(5R)-6-氟基-5-羟基-3-氧代己酸 1，1-二甲基乙酯，所制备的化

合物进而又用于(4R-顺式)-6-氟甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基乙酯,所得化合物又用于制备(4R-顺式)-6-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基乙酯,最后将所制得的这一化合物用于制备(2R-反式)-5-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[2-(四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺或羧酸盐[R-(R*,R*)]-2-(4-氟苯基- β , δ -二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)(相当于上述化合物的内酯环被打开的化合物)(atorvastatin),此化合物可用作降血清脂质剂和降血胆固醇剂。

流程 I



流程 II



实施例 1

(S)-3,4-O-异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸甲酯

在配有机械搅拌器, 热电偶和回流冷凝器的 1L 圆底烧瓶内放入 250g (694mmol) 乳糖一水合物, 250mL 水, 并加热混合物至 65 °C - 75 °C。当在上述温度下形成浆状液后, 在 7 至 10 小时内, 利用蠕动泵同时加入 200mL 氢氧化钠溶液(将重 122g 的 50% 氢氧化钠(1.53mol)溶液稀释至所述体积)和 200mL 过氧化氢(H_2O_2) (将重 75.0g 的 35 % H_2O_2 (772mmol) 溶液稀释至上述体积)。在加料过程中维持放热反应的温度在 65 °C - 80 °C 之间。加完之后, 将温度在上述反应温度下保持 1 小时, 然后缓慢冷却至室温。根据过氧化物阴性试验 (negative peroxide test), 用 37 % 盐酸(HCl)溶液 (128mL, 1.54mol) 酸化混合物至 $\text{pH} < 1.5$ 。在实验室真空下, 于高至 65 °C 料液温度下蒸馏除水。在稍微冷却所得氯化钠饱和油后, 加入 200mL 甲醇(MeOH), 并加热回流混合物, 然后通过多孔过滤器过滤。盐饼另外用 2 x 50 mL MeOH 洗涤。向合并的甲醇滤液中通入 HCl (无水, 3.6g), 并加热回流混合物 2 小时。常压蒸馏除去溶剂。然后连接上一个短路蒸馏柱, 在低于 75 °C 的温度下真空蒸馏混合物, 至不再有乙醇酸甲酯馏出为止。再加入 150mL MeOH 和 3.5g HCl , 加热回流 1 - 2 小时, 然后真空蒸馏除去剩余的乙醇酸酯。冷却烧瓶内容物到 50 - 55 °C, 加入 5.0g 对 - 甲苯磺酸和 50mL MeOH 。在 60 - 65 °C 下加热反应混合物, 同时在 1 - 2 小时内, 通过加液漏斗加入二甲氧基丙烷(400mL), 然后在 60 - 65 °C 再保持 1 小时。反应完成之后, 常压除去溶剂 (溶剂循环使用)。连接上一短路蒸馏柱, 收集在 3.4 mm Hg 压下的 63 - 90 °C (蒸汽温度) 馏出部分, 作为粗制(S)-3,4-O-异亚丙基 - 3, 4 - 二羟基丁酸甲酯, 收率 59.7g(44.5%), 纯度 89.9% (气相色谱法(VPC)测定)。所得这一物质的纯度足以满足作为制备(R)-4-氟基 - 3 - 羟基丁酸乙酯的原料的要求, 后者为合成 atorvastatin 的重要中间体(Nanninga 等, 四面体通讯, 1992; 33: 2279)。如果需要的话, 通过分馏可得到更高纯度上述物质。

质子核磁共振光谱(^1H NMR)

(200 MHz, CDCl₃): δ 4.43 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

碳 NMR (¹³C NMR) (50 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 109.2, 72.0, 69.1, 51.6, 38.8, 26.8, 25.5.

实施例 2

(S)-3-羟基丁内酯

在配置有磁力搅拌棒的 250mL 烧瓶内, 放入 10.0 g 实施例 1 的丙酮化合物(95.1%纯度, VPC 分析), 50.0mL 四氢呋喃(THF), 和 10mL 1.0M HCl. 将内容物在室温下搅拌 6 小时, 至 VPC 分析表明原料完全消耗为止. 在实验室真空下, 于 50 - 55 °C 温度蒸馏烧瓶中的内容物以除去所有溶剂, 得到 5.80 g 深琥珀色油, 95.7%纯度 (VPC), 99.5%收率.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 4.63 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 3.56 (bs, 1H), 2.73 (dd, J = 18.0, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd J = 18.0, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 176.9, 76.2, 67.3, 37.7.

实施例 3

(R)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯

向配有磁力搅拌棒和氮气(N₂)入口的 50mL 圆底烧瓶内放入 2.13g (S)-3-羟基丁内酯 (实施例 2) (95.7%纯度(VPC))和 5.0 mL 乙酸. 烧瓶用冰浴冷却, 在数分钟内逐滴加入 9.0 mL 33 % 溴化氢(HBr)的乙酸溶液, 然后移去冰浴, 使混合物温热至室温, 并在氮气氛下搅拌过夜. 当 VPC 表明反应未完全时, 再加入 1.0 mL 33% HBr/乙酸, 并在室温下搅拌混合物过夜. 通过倾入到乙醇(85mL)中终止反应, 然后加热回流至反应完全 (8 小时). 除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯(100mL), 用稀碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液(25mL), 水(25mL), 和盐水(25mL)洗涤. 蒸馏有机层, 所得残留物通过硅胶色谱纯化, 得到 1.74g (41.5%)标题化合物.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 67.6, 60.9, 39.4, 37.2, 14.0.

实施例 4

(5R)-6-氟基-5-羟基-3-氧代-己酸 1, 1-二甲基乙酯

步骤 A: 制备(R)-4-氟基-3-羟基丁酸乙酯

在包含 2.2kg (44mol) 氟化钠/40L 软化水溶液的 50 加仑反应器内加入 7kg (33mol) (S)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯 (实施例 3) 于 8L 乙醇中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后加入乙酸乙酯(65L), 搅拌混合物, 使之分层。将下水层转移到含有 2.5kg 氟化钠和 65L 乙酸乙酯的 50 加仑容器内, 然后搅拌混合物, 使之分层, 并弃去下水层。合并有机层, 真空浓缩。然后蒸馏残留物得到 3.1kg 标题化合物; bp 110-125 $^{\circ}\text{C}$ (0.5 mm Hg); 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.1^{\circ}$ ($C = 1.08$, 氯仿); VPC: 30 米 DB-5 毛细管柱 100(2)至 280 (15) (15 $^{\circ}\text{C}$ /分钟), 7.28 分钟保留时间, 95.6%面积。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 4.36 (q, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.84 (bs, 1H), 2.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H).

步骤 B: 制备(5R)-6-氟基-5-羟基-3-氧代-己酸 1, 1-二甲基乙酯

搅拌下, 向 - 50 $^{\circ}\text{C}$ 的二异丙基氯化锂(100kg, 2M)的四氢呋喃-庚烷溶液内加入乙酸叔丁基酯(30 kg, 255mol), 接着用 3kg 四氢呋喃冲洗, 并在 - 45 $^{\circ}\text{C}$ 至 - 5 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物 50 分钟。然后向上述混合物中加入(R)-4-氟基-3-羟基丁酸乙酯 (步骤 A) (10kg, 64 mol)的四氢呋喃(30kg)溶液。在 - 5 $^{\circ}\text{C}$ 至 - 30 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物 30 分钟, 然后转移到 240L 2.8N 盐酸溶液(0 $^{\circ}\text{C}$)内。水层用 50kg 乙酸乙酯提取, 分离水层并用 36kg 乙酸乙酯再提取, 并合并提取液, 然后真空浓缩, 得到粗制(5R)-6-氟基-5-羟基-3-氧代己酸 1, 1-二甲基乙酯, 不进行进一步分离。取少量

样品通过快速硅胶柱色谱纯化, 使用 1: 1 己烷: 乙酸乙酯洗脱。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 4.40 (m, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

质谱 (MS) (EI) m/e, (%): 229 (3), 228 (26), 173 (10), 172 (100), 154 (62), 112 (30), 59 (50), 57 (77).

实施例 5

(4R-顺式)-6-氟甲基-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4-乙酸1, 1-二甲基乙酯

步骤 A: 制备[R-(R*, R*)]-6-氟基-3, 5-二羟基己酸1, 1-二甲基乙酯

氮气氛围下, 将实施例 4 的粗制(5R)-6-氟基-5-羟基-3-氧代-己酸1, 1-二甲基乙酯(大约 52mol)溶于 90L 四氢呋喃和 19L 甲醇中。冷却此溶液到 $-85\text{ }^\circ\text{C}$, 加入 24L 50% 甲氧基-二乙基硼烷的四氢呋喃溶液。将反应冷却到 $-97\text{ }^\circ\text{C}$, 然后在 3 小时内, 以每份 0.2kg 分批加入 3.6kg (126mol) 硼氢化钠。在 $-93\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $-85\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 维持反应 5 小时, 然后温热至室温, 并在氮气氛围下放置 10 小时。加入 7.5L (118.5 mol) 乙酸终止反应, 然后真空浓缩得到一油状物。将此残留物溶于 40L 甲醇, 真空蒸馏浓缩, 然后将所得残留物再溶于 44L 甲醇, 并再次进行真空蒸馏浓缩, 得到一棕色油状物。将这一油状物溶于 90L 乙酸乙酯, 用 30L 去离子水洗涤。真空蒸馏浓缩乙酸乙酯溶液, 得到标题化合物, [R-(R*, R*)]-6-氟基-3, 5-二羟基己酸1, 1-二甲基乙酯, 该产物无需进一步纯化而直接使用。

步骤 B: 制备(4R,顺式)-6-氟甲基-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4-乙酸1, 1-二甲基乙酯

将步骤 A 的粗制[R-(R*, R*)]-6-氟基-3, 5-二羟基己酸1, 1-二甲基乙酯(大约 50mol)溶于 67.5 L 2, 2-二甲氧基丙烷和 38.0L 丙酮中。加入甲磺酸(167mL), 并在室温下搅拌溶液 2 小时。加入 50L 碳酸

氢钠水溶液和 80L 乙酸乙酯后，搅拌反应物，分离各层，并将有机层用 80L 己烷稀释。有机层用 100L 水洗涤两次。真空蒸馏浓缩后，将残留物溶于 80L 温热己烷中。通过冷却形成结晶，经过滤收集和干燥后，得到 10.1 kg 灰白色固体产物。所得产物按下述方式重结晶：通过温热至 50 °C 使其溶于 80L 庚烷中，然后缓慢冷却到 10 °C，过滤收集产物。干燥后，得到 9.1 kg(4R-顺式)-6-氟甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基酯，为灰白色固体；mp 64.7-68 °C。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 4.32 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.55 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 6.2$ Hz, 15.4 Hz, 1H), 1.79 (dt, $J = 2.5$ Hz, 12.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 19.74, 25.09, 28.24, 29.88, 35.58, 42.50, 65.20, 65.81, 80.87, 99.48, 116.68, 169.75.

气相色谱/质谱 (GC/MS) m/e: 254, 198, 154, 138, 120, 59, 57, 43, 41.

傅里叶变换红外光谱(FTIR) (KBr):

941.4, 1116.2, 1154.8, 1188.3, 1257.7, 1293.7, 1309.1, 1368.3, 1725.8, 2361.1, 2983.5, 2996.4 cm^{-1} .

实施例 6

(4R-顺式)-6-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基酯

在 8kg 掺杂有 1 % 钼的阮内镍存在下，使 8.2 kg (30.5mol) (4R-顺式)-6-氟甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基酯(实施例 5) 在 100L 含 15kg 无水氨的甲醇中的溶液与氢气在每平方英寸 50 磅(psi)压力下于 30 °C 下反应。6 小时后，氢气吸收停止，将混合物冷却至 20 °C，排空氢气气氛，并将气氛换为氮气气氛，然后过滤浆状液，通过蒸馏和真空蒸馏浓缩，得到 7.8kg (4R-顺式)-6-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-乙酸1,1-二甲基酯(96 % 纯度)，为透明油状物；bp 125-135 °C (0.5 mm Hg)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 4.12 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 15.1$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 15.1$ Hz, 6.2 Hz 1H), 1.35-1.45 (m, 3H), 1.31 (s, 12H), 1.22 (s, 3H), 1.0-1.2 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 98.4, 80.2, 67.2, 66.1, 42.6, 39.8, 38.3, 36.5, 30.0, 28.0, 19.6.

GC/MS m/e: 202, 200, 173, 158, 142, 140, 114, 113, 100, 99, 97, 72, 57.

FTIR (neat): 951.6, 1159.9, 1201.1, 1260.3, 1314.3, 1368.3, 1381.2, 1731.0, 2870.3, 2939.8, 2980.9, 3382.2 cm^{-1} .

实施例 7

(±)-4-氟- α -[2-甲基-1-氧代丙基]- γ -氧代-N, β -二苯基苯丁酰胺的[R-(R*, R)], [R-(R*, S*)], [S-(R*, R*)]和[S-(R*, S*)]异构体混合物

步骤 A: 制备 4-甲基-3-氧代-N-苯基-2-(苯亚甲基)戊酰胺

氮气氛围及搅拌下, 将 100kg 4-甲基-3-氧代-N-苯基戊酰胺(实施例 A) 在 660 kg 己烷中的悬浮液用 8kg β -丙氨酸、47 kg 苯甲醛、和 13 kg 冰乙酸处理。在除水条件下加热回流所得悬浮液 20 小时。再加入 396kg 己烷和 3kg 冰乙酸, 并继续回流除水 1 小时。冷却反应混合物到 20 $^{\circ}\text{C}$ - 25 $^{\circ}\text{C}$, 过滤分离产物。所得产物按下所述纯化: 在 50 $^{\circ}\text{C}$ - 60 $^{\circ}\text{C}$ 下浆化于己烷中, 冷却, 过滤。然后将所得产物用水在 20 - 25 $^{\circ}\text{C}$ 下浆化两次, 过滤, 并真空干燥, 得到 110 kg 4-甲基-3-氧代-N-苯基-2-(苯基亚甲基)戊酰胺, mp 143.7-154.4 $^{\circ}\text{C}$.

VPC: 30 米 DB-5 毛细管柱, 50 $^{\circ}\text{C}$ - 270 $^{\circ}\text{C}$ (15 $^{\circ}\text{C}$ /分钟); 19.33 分钟, 99.7% (面积).

GC/MS: M/Z 293 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (bs, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.28 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 3.30 (quint, 1H), 1.16 (d, 6H).

步骤 B: 制备(±) 4-氟- α -[2-甲基-1-氧代丙基]- γ -氧代-N, β -二苯基苯丁酰胺的[R-(R*, R*)], [R-(R*, S*)], [S-(R*, R*)]和[S-(R*, S*)]异构体混合物

将 17.5kg 溴化 3-乙基 - 5 - (2 - 羟基乙基) - 4 - 甲基噻唑鎓在 300L 无水乙醇中的溶液通过蒸去 275L 乙醇加以浓缩。在氩气氛下, 加入 100 kg (340 mol) 4 - 甲基 - 3 - 氧代 - N - 苯基 - 2 - (苯基亚甲基) 戊酰胺 (步骤 A), 47.5L (340mol) 三乙胺, 和 40L (375 mol) 4 - 氟苯甲醛。所得溶液在 75 °C - 80 °C 下加热搅拌 23 小时。将所得浆状物在 80 °C 下溶于 600L 异丙醇。缓慢冷却所得溶液, 并通过过滤分离产物。沉淀物用异丙醇洗涤, 并进行真空干燥, 得到 99kg (±) - 4 - 氟 - α - [2 - 甲基 - 1 - 氧代丙基] - γ - 氧代 - N, β - 二苯基苯丁酰胺的 [R-(R*, R*)], [R-(R*, S*)], [S-(R*, R*)] 和 [S-(R*, S*)] 异构体混合物; mp 206.8 - 207.6 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (bs, 1H), 8.17 (dd, 2H), 6.98-7.43 (m, 12H), 5.51 (d, J = 11 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.98 (quin., 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03 (d, 3H).

高压液相色谱(HPLC): (乙腈: 四氢呋喃: 水) (40: 25: 55) Econosil C₁₈, 5μ, 25cm, 1.0 mL/分钟. 254nm, 16.77 分钟, 99.2% (面积).

实施例 8

[R-(R*, R*)] - 2 - (4 - 氟苯基) - β, δ - 二羟基 - 5 - (1 - 甲基乙基) - 3 - 苯基 - 4 - [苯氧基羰基] - 1H - 吡咯 - 1 - 庚酸, 钙盐 (2: 1)

将 (4R-顺式) - 6 - (2 - 氨基乙基) - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二噁烷 - 4 - 乙酸 1, 1 - 二甲基乙酯, 7.8 kg (实施例 6), (±) - 4 - 氟 - α - [2 - 甲基 - 1 - 氧代丙基] - γ - 氧代 - N, β - 二苯基苯丁酰胺的 [R-(R*, R*)], [R-(R*, S*)], [S-(R*, R*)] 和 [S-(R*, S*)] 异构体混合物, 12.8 kg (实施例 7), 和 2.1 kg 新戊酸在 120L 庚烷/30L THF 中的溶液加热回流 40 小时。将溶液冷却, 用 90L 叔丁基甲基醚和 5.0L 甲醇稀释, 然后用稀氢氧化钠溶液(61.6L), 稀 HCl(62.6L)洗涤, 随后蒸除溶剂。将产物油溶于甲醇(75.0L)中, 加入 1.6 kg 37% HCl/15L 水, 并在室温下搅拌反应混合物 12 小时。加入 4.0 kg 50% 氢氧化钠在 20L 水中的溶液, 并

在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用水(112L)稀释,并用叔丁基甲基醚(400L)稀释。含产物的水层用 HCl(3.8 kg, 37%)/10L 水酸化,并溶于叔丁基甲基醚(200L)中。产物酸用甲醇(66.0L)稀释,并用 1.8 kg 50%氢氧化钠/134L 水皂化 30 分钟。分出含水产物层并加热回流 16 小时。冷却溶液,然后用叔丁基甲基醚(167.5L)洗涤。产物盐用水(134L)稀释,加入 2.50 kg 乙酸钙/66L 水,反应混合物在室温下搅拌 1.2 小时,沉淀产物,将钙盐在 50 °C 下溶于乙酸乙酯/庚烷(128L/70L),并将水相在 50 °C 下用乙酸乙酯/庚烷(60.0L/42.0L)再次提取。合并有机提取液,并用含水乙酸钙/甲醇溶液(0.63 kg 溶在 165L 水/甲醇 10: 1 中的乙酸钙)洗涤,产物从热(50 °C)有机溶剂中沉淀出。用庚烷/乙酸乙酯洗涤产物盐滤饼,然后真空干燥,得到 10.1 kg (57.4%)白色固体。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 9.82 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.22 (m, 6H), 7.08 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 8H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 178.4, 166.2, 163.2, 160.0, 139.4, 136.0, 134.9, 133.4, 133.3, 129.1, 128.7, 128.4, 127.6, 127.3, 125.3, 123.0, 120.6, 119.4, 117.5, 115.5, 115.2, 66.3, 43.9, 43.6, 40.9, 39.1, 25.6, 22.3.

原料的制备

实施例 A

4 - 甲基 - 3 - 氧代 - N - 苯基戊酰胺

在配置有机械搅拌器,热电偶,和蒸馏装置的 12L 三口圆底烧瓶内放入 2.6 L 甲苯, 1.73 kg (12mol)4 - 甲基 - 3 - 氧代戊酸甲酯和 72 g(1.18mol)乙二胺。加热混合物至 80 °C,再加入 0.49 kg 苯胺。加热混合物至回流,并开始蒸馏。40 分钟后,进一步加入 0.245 kg 苯胺,并以 40 分钟间隔,再进一步加入两批苯胺(0.245 和 0.25 kg)。继续蒸馏 1 - 5 小时,到总共除去 985ml 溶剂为止。溶液在室温下搅拌 16 小时,进一步通过真空(大约 85 mm Hg)蒸馏除去 550ml 溶剂。冷却混合物,加入 2L 水以形成油状物。温热混合物至 40 °C,进一步加入 1.0L 水。通过真空蒸馏

(大约 20 mm Hg)除去 700 毫升甲苯/水混合物。加入两升水，放置混合物 10 天。然后过滤分离出产物，用三份己烷洗涤。真空干燥，得到 1.7 kg 4-甲基 - 3 - 氧代 - N - 苯基戊酰胺水合物； mp 46.5 - 58.8 °C.

HPLC: 98.8% - 保留时间 3.56 分钟.

乙腈/水 65:35 基于干燥物

VPC: 87.6% - 保留时间 12.43 分钟，还有 10.8% 苯胺（分解）。