



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103483393 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201310401567.5

CN 102212081 A, 2011.10.12,

(22)申请日 2013.09.05

Toshiro Konoike等, Practical

(73)专利权人 江苏兰健药业有限公司

Synthesis of Chiral Synthons for the

地址 223100 江苏省淮安市洪泽县工业园区东一道8号

Preparation of HMG-CoA Reductase

Inhibitors.《J. Org. Chem.》.1994, 7849-

7854.

(72)发明人 马晓雷

审查员 梁清刚

(74)专利代理机构 南京知识律师事务所 32207

代理人 汪旭东

(51) Int. Cl.

C07F 19/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011141934 A1, 2011.11.17,

WO 2008130678 A2, 2008.10.30,

CN 101735272 A, 2010.06.16,

JP 特开平6-135975 A, 1994.05.17,

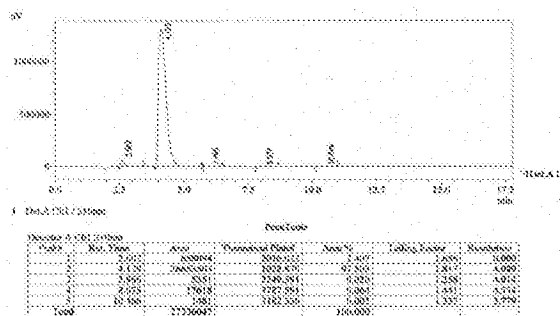
权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54)发明名称

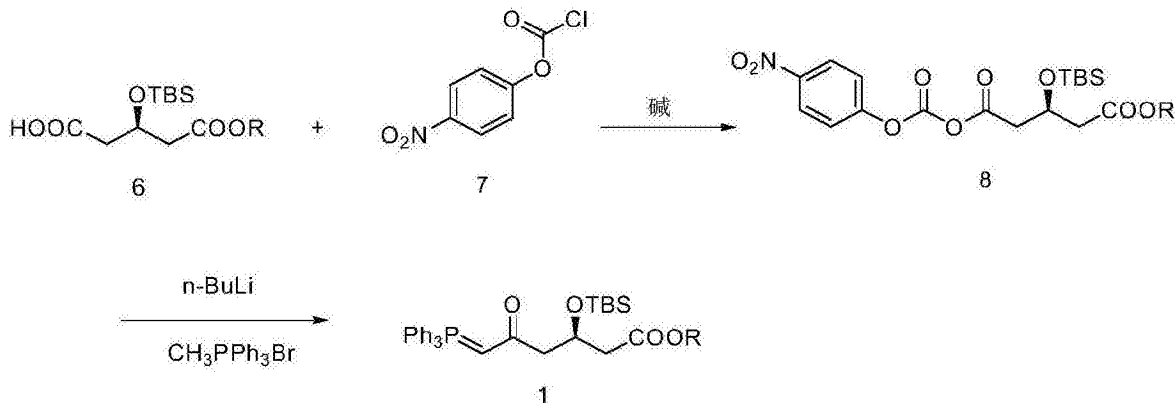
一种用于他汀类药物合成的手性中间体的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种用于他汀类药物合成的手性中间体的制备方法,第一步:(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯和氯甲酸对硝基苯酯在溶剂的条件下,与碱发生反应,反应得到1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯;第二步:三苯基甲基溴化磷在溶剂条件下,与碱发生反应,然后与1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯反应,得到目标产物(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸酯。本发明反应过程更加稳定,原料利用率更高,收率明显提高。更重要的是由于杂质的减少,使得产物仅仅经过简单的结晶操作即可获得符合工业化生产的纯度,极大的提高生产效率,节约了成本,同时保证了对环境的友好。



1. 一种合成如式1所示的用于他汀类药物合成的手性中间体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸酯的制备方法,所述的R为C₁₋₄的烷基,其特征在于:



第一步:如式6所示的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯和如式7所示的氯甲酸对硝基苯酯在溶剂的条件下,与碱发生反应,反应得到如式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯;

所述的溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯;

所述的碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基胺、二甲基胺、二乙胺、三乙胺、正丙胺、二异丙基胺;

如式6所示的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯、如式7所示的氯甲酸对硝基苯酯、碱的摩尔比例为1:1~2:1~3;

第二步:如式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯与三苯基甲基溴化磷在溶剂条件下,与碱发生反应,得到如式1所示的目标产物(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸酯;

所述的反应溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯;

所述的碱为正丁基锂的正己烷溶液;

反应温度为-35℃~-10℃;

三苯基甲基溴化磷、正丁基锂的摩尔比1:0.95~1.15。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:所述的R为甲基、乙基、叔丁基。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:第一步所述的溶剂为四氢呋喃和氯仿;所述的碱为碳酸钾、三乙胺、正丙胺;反应所需的温度为-5℃~10℃。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:第二步所述的溶剂为四氢呋喃或甲苯,反应温度为-30℃~-15℃;三苯基甲基溴化磷、正丁基锂的摩尔比为1:1~1.05。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯与三苯基甲基溴化磷的摩尔比为1:2.5~4.5。

6. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于:式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯与三苯基甲基溴化磷的摩尔比为1:3~3.5。

一种用于他汀类药物合成的手性中间体的制备方法

技术领域

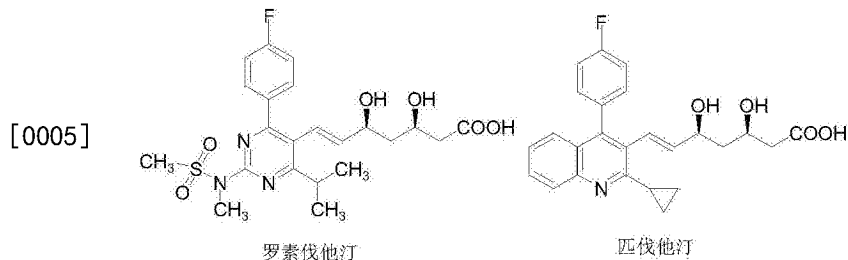
[0001] 本发明涉及的是一种他汀类药物合成的手性中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 他汀类药物,即3-羟-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,为一类临床广泛使用的口服降脂药,主要作用为降低血液中低密度脂蛋白胆固醇水平,达到预防和治疗心血管疾病(如高胆固醇血症、冠心病)的目的。

[0003] 高胆固醇血症作为动脉粥样硬化和冠心病形成的主要原因,对人们生命健康构成了严重威胁。羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂即他汀是近年来上市的一类新型降血脂药物。通过抑制控制体内胆固醇合成限速酶HMG-CoA还原酶的活性而阻断或减少体内胆固醇合成,刺激低密度脂蛋白(LDL)受体增加,有效地清除体内LDL,且疗效显著,毒副作用小,耐受性好,并受到广大临床医师的好评。它的开发和应用被认为是防治心血管病的一个突破性进展,并防治心血管疾病、治疗骨质疏松、降低乳腺癌风险、预防肾病、防治器官排异、预防老年痴呆等方面的作用也受到广泛重视研究。研究证明服用他汀使糖尿病患者的中风几率降低了一半,患心脏病和其他心血管病的几率也减少了三分之一以上。

[0004] 目前上市他汀类药物主要有七种,分别是洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗素伐他汀、匹伐他汀等一系列的产品,罗素伐他汀和匹伐他汀是其中降脂效果最强的二种,被称为“超级他汀”。

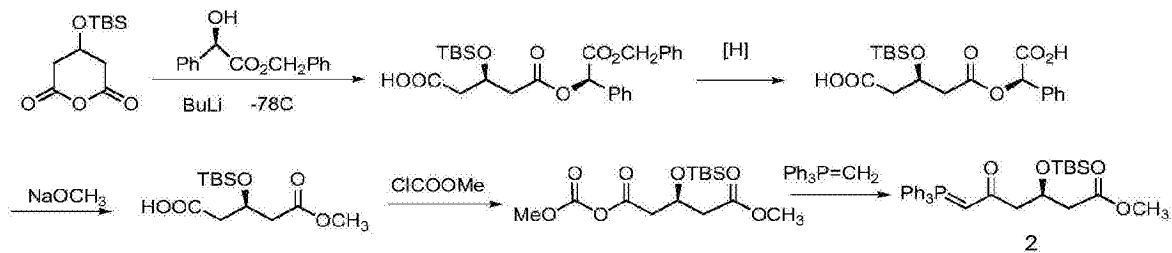


[0006] 他汀类药物分子立体结构复杂,包含二个手性中心和一个反式双键,因此其合成制备,尤其是实现工业化生产,一直以来是一项具有难度和挑战性的工作。随着近年来他汀合成方法研究的进展,现在通常的合成策略是采用带手性中心的他汀侧链和主环缩合来得到他汀分子,缩合一般采用维梯烯反应(Wittig Reaction)或其改进方法(Wittig-Hornor反应)得到他汀分子中的反式双键。含手性中心的他汀侧链的合成是这个合成策略的关键,不同侧链及其制备方法一直是近年来研究的重点。

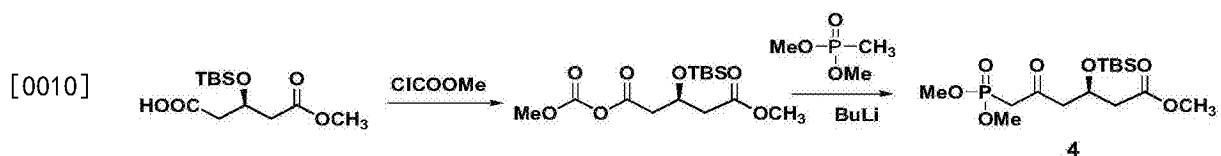
[0007] 文献J.Org.Chem.1994,59,7849--7854和US5260440公开可采用(3R)-3-[叔丁基二甲基硅)氧]5-氧代-6-三苯基磷烯己酸甲酯(2)作为手性侧链的方法,并提供了该中间体的合成方法。该方法以3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸酐为原料,与扁桃酸苄酯和正丁基锂反应,再氢化脱除苄基保护基,用甲醇钠取代扁桃酸酯后得到R构型的3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单甲酯,该中间体用氯甲酸甲(乙)酯活化后,与亚甲基三苯基磷烷发生所谓“transylation”反应得到手性侧链(2)。文献US5260440同时公开了通过该手性侧链与主

环发生Wittig反应制备瑞舒伐他汀的方法,专利ZL200510026641.5则公开了通过该手性侧链与主环发生Wittig反应制备匹伐他汀的方法。

[0008]

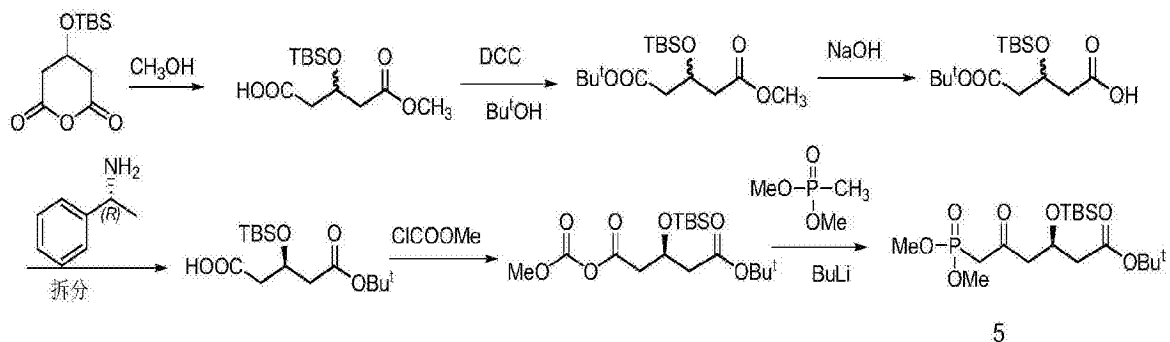


[0009] 文献JP7118233公开了采用(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-二甲氧基磷酸己酸甲酯(4)作为手性侧链的方法,并提供了该中间体的合成方法,以及通过该中间体与主环发生Wittig-Hornor反应制备罗素伐他汀的方法。



[0011] 文献W02008130678公开了采用(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-二甲氧基磷酸己酸叔丁基酯(5)作为手性侧链的方法。公开的合成路线为:以3-(叔丁基二甲基硅氧)-戊二酸酐为原料,用甲醇开环得到消旋的3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单甲酯,该单酯和叔丁醇在DCC即N,N'-二环己基碳二亚胺的作用下缩合得到消旋的3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸甲基叔丁基双酯,该双酯在氢氧化钠作用下将甲基脱除得到消旋的3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸叔丁基单酯,然后用R构型的苯乙胺进行拆分得到R构型的3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸叔丁基单酯,再用氯甲酸甲(乙)酯活化后,与甲基磷酸二甲酯反应得到(5)。

[0012]



[0013] W02008130678同时也公开1和瑞舒伐他汀的主环经过Wittig-Hornor反应、叔丁基二甲基硅基的脱保护反应、二乙基甲氧基硼烷/硼氢化钠的还原反应、叔丁基酯的脱保护反应以及和氯化钙成盐等操作制备得到瑞舒伐他汀钙的方法。

[0014] 上述手性化合物是制备他汀的关键中间体,决定了他汀的生产制造成本和产品质量关键因素,即所谓的光学纯度。研究发现,(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸酯中间体,即(1),优选R为甲基时即中间体(2),用于通过wittig反应得到相应的他汀(瑞舒伐他汀、匹伐他汀等)时,收率明显高于(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-

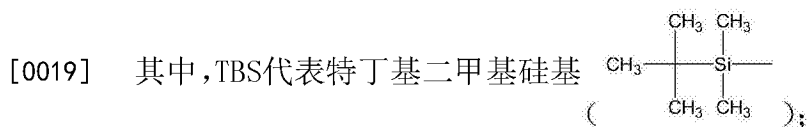
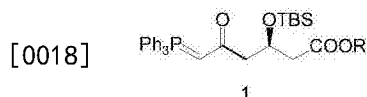
氧代-6-二甲氧基膦酸己酸酯,即(4)和(5),后者类似地通过与主环发生Wittig-Hornor反应得到相应的他汀。故中间体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯中间体,即(1),优选R为甲基时即中间体(2),已广泛应用于他汀化合物的商业化大生产。

[0015] 研究发现现有的方法中(1)的化学纯度和收率无法得到保证,商业化大生产存在技术困难。体现在收率低,所得产品中有大量杂质,一般常规的分选纯化手段得到产品为油状物,HPLC检测纯度通常在75-80%之间,需要进一步通过柱层析手段提升纯度至95%以上以得到白色至淡黄色固体粉末状结晶。总所周知,柱层析工艺用于工业化生产消耗大量溶媒,污染大,生产效率低下,另外,难以精确控制操作,所得产品因纯度不够的原因仍为油状物。油状物产品一般含有大量未知杂质,稳定性较差,长期放置纯度下降明显,对后续用于他汀化合物的生产会有十分明显的不利影响。

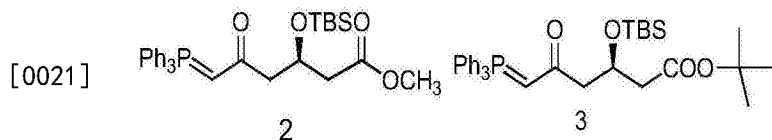
[0016] 造成(1)的化学纯度和收率底下的主要因素在于所用反应试剂——氯甲酸甲(乙)酯——化学性质过于活泼,反应过程中发生众多反应副反应,且非常容易分解破坏,造成中间体(8)中含有大量杂质,直接影响了产物(1)的化学纯度,使得用一般纯化方法直接制取的产物(1)为油状物。因此,仍需要开发制造他汀的关键中间体即手性侧链(1)的方法。所述方法可以避免使用氯甲酸甲(乙)酯,制得中间体(1)。我们惊奇的发现,氯甲酸对硝基苯酯(7)作为反应试剂可以大大提高反应的效率和所得中间体(1)的纯度,同先前已知方法相比,不需要通过柱层析纯化,只需要用简单、常规的分选纯化方法,如析晶,即可获得高纯度的性状为白色至类白色固体粉末状结晶,其纯度不低于一般化工可接受的95%含量。如此更便于使用、更适合大规模生产,收率更高,更易生产操作。

发明内容

[0017] 本发明提供了一种用于他汀类药物合成的手性中间体的制备方法,公开一种如式1所示的手性侧链的合成,即(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯的新的化学方法,该方法目标产物收率高、提纯难度小,并且有效的避免了副反应的发生、减少了杂质生成,提高原料利用率。

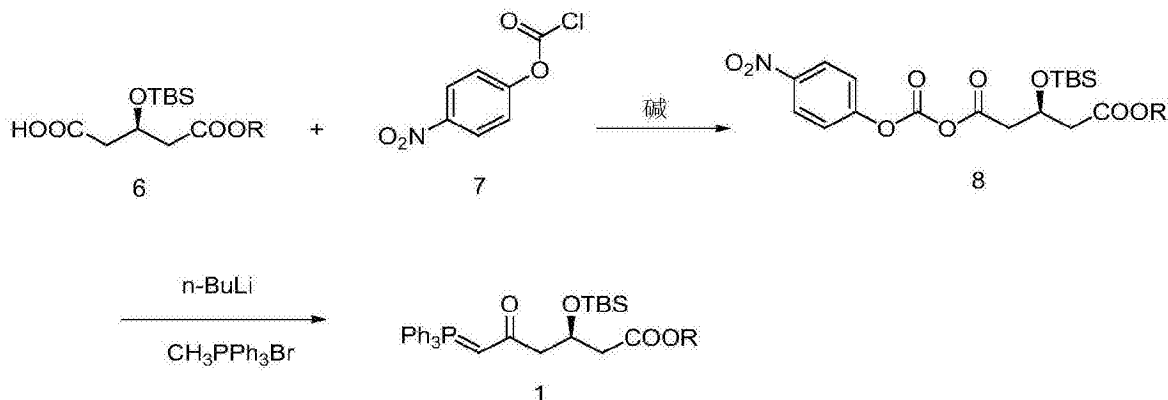


[0020] R代表C₁₋₄的烷基,优选R为甲基、乙基、叔丁基,最优选R为甲基和叔丁基,即如下化学结构(2)和(3):



[0022] 本发明的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯(1)的制备方法按照以下反应途径进行:

[0023]



[0024] 第一步:如式6所示的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯和如式7所示的氯甲酸对硝基苯酯在溶剂的条件下,与碱发生反应,反应得到如式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯;

[0025] 所述的反应溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯;

[0026] 所示的碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、低级烷基醇钠、甲基胺、二甲基胺、二乙胺、三乙胺、正丙胺、二异丙基胺;

[0027] 如式6所示的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯、如式7所示的氯甲酸对硝基苯酯、碱的摩尔比例为1:1~2:1~3;反应温度范围是-30℃~20℃;

[0028] 第二步:如式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯与三苯基甲基溴化磷在溶剂条件下,与碱发生反应,得到如式1所示的目标产物(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸酯;

[0029] 所述的反应溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯;

[0030] 所述的碱为正丁基锂的正己烷溶液;

[0031] 反应温度为-35℃~-10℃;

[0032] 三苯基甲基溴化磷、正丁基锂的摩尔比1:0.95~1.15。

[0033] 以下对上述反应途径所利用的各步反应进行说明。

[0034] 式(6)代表的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯为本发明方法的起始原料,其中,TBS代表羟基的保护基——叔丁基二甲基硅氧基,(6)可以由已知公开的方法制备得到。式(7)代表氯甲酸对硝基苯酯亦为本发明方法的起始原料。

[0035] 第一步,式(6)和式(7)化合物在碱存在下、适当低温反应得到如式8所示的化合物1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯。

[0036] 该反应中使用反应溶剂种类并不关键,可包括乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯,优选四氢呋喃和氯仿。

[0037] 该反应中使用的碱的种类并不关键,包括一般的有机和无机碱,如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基胺、二甲基胺、二乙胺、三乙胺、正丙胺、二异丙基胺,优选为碳酸钾、三乙胺、正丙胺。

[0038] 如式6所示的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单酯、氯甲酸对硝基苯酯(7)、碱的摩尔比例为1:1~2:1~3。反应温度范围是-30℃~20℃,优选-5℃~10℃。

[0039] 第二步,上述如式8所示的化合物与三苯基甲基溴化磷反应,得到如式1所示的目

标产物(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯。

[0040] 该反应中使用反应溶剂种类并不关键,可包括、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲苯,优选四氢呋喃和甲苯。

[0041] 该反应中使用的碱的种类很关键,要有足够强的碱性与三苯基甲基溴化磷反应,一般选用正丁基锂的正己烷溶液。

[0042] 三苯基甲基溴化磷、正丁基锂的摩尔比1:0.95~1.15,优选1:1~1.05。滴加正丁基锂的温度的范围为-35℃~-10℃,优选-30℃~-15℃。

[0043] 如式8所示的1,5-对硝基苯酯基烷基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯、三苯基甲基溴化磷的摩尔比为1:2.5~4.5,优选1:3~3.5。

[0044] 析晶液为乙酸乙酯和正己烷的混合物,体积比为乙酸乙酯:正己烷=1:4~8。

[0045] 有益效果:

[0046] 1、本发明使用氯甲酸对硝基苯酯,在保存和使用中具有更好的稳定性,更适用于工业生产。很好的解决了目前现有方法中,使用氯甲酸甲(乙)酯而带来的一系列问题。使得反应过程更加稳定,原料利用率更高,目标产物1的收率明显提高。更重要的是由于杂质的减少,使得产物仅仅经过简单的结晶操作即可获得符合工业化生产的纯度,极大的提高生产效率,节约了成本,同时保证了对环境的友好。

[0047] 2、文献US5260440、JP7118233等都使用氯甲酸甲酯,而本发明使用氯甲酸对硝基苯酯,由于氯甲酸对硝基苯酯在保存和使用中的稳定性优于氯甲酸甲酯,更适用于工业生产。可以很好的解决目标产物收率底下、杂质多,提纯难度大的问题;

[0048] 3、文献JP7118233的目标产物是4,即(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-二甲氧基膦酸己酸甲酯,类似地通过与主环发生Wittig-Hornor反应得到相应的他汀,但是收率明显低于中间体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯中间体,即(1),与主环发生Wittig反应的收率。而且由于使用氯甲酸对硝基苯酯,在分子活性端引入一个体积较大的苯环(化合物8),有效的避免了副反应的发生,减少了杂质生成,提高原料利用率。

[0049] 说明书附图

[0050] 图1为实施例1目标产物柱层析纯化前的HPLC图谱

[0051] 图2为实施例1目标产物柱层析纯化后的HPLC图谱

[0052] 图3为实施例2目标产物的HPLC图谱

[0053] 图4为实施例3目标产物的HPLC图谱

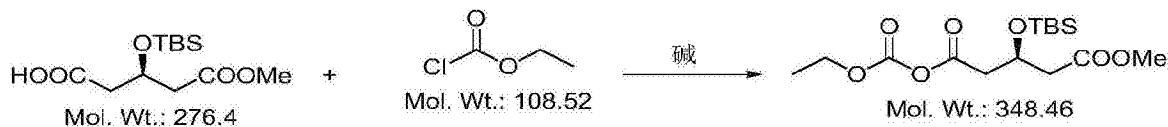
具体实施例

[0054] 实施例1

[0055] 本实施例为对照组(参考US20070037979)

[0056] 第一步:

[0057]

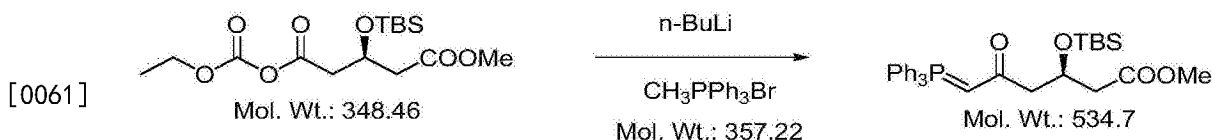


9

[0058] 将55.28g(0.2mol)的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单甲酯(9)、100ml四氢呋喃投入500ml三口反应瓶中,降温至-20℃以下加入三乙胺30.36g(0.3mol)。继续降温到-50℃以下,滴加32.56g氯甲酸乙酯(0.3mol),滴毕-30℃以下,保温1.5~2h。

[0059] 保温结束后,加50ml水,搅拌5-10分钟,分层,水层50ml乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,用50ml*2饱和NaHCO₃(aq)洗涤,再用50ml饱和食盐水洗一次,10g无水硫酸镁干燥。过滤,蒸干,得近无色油状物1,5-乙酯基甲基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯65.6g,收率94.2%。

[0060] 第二步:



[0061]

2

[0062] 另取干燥的2L三口瓶,投入201.9g三苯基甲基溴化磷(0.5652mol),500ml四氢呋喃,氮气保护下,降温到-60℃以下,滴加正丁基锂(2.5mol/L)共226ml(0.565mol),滴完后缓慢升温到-15℃,溶清后,降温到-85℃以下,滴加上步制得的1,5-乙酯基甲基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(0.1884mol)和250ml四氢呋喃的溶液,滴完,保温2小时。

[0063] 保温结束后,缓慢滴加250ml水,升温到0℃以上,静置分层,水层用乙酸乙酯250ml萃取,合并有机相,用3×250ml饱和盐水洗涤,30g硫酸镁干燥,过滤,蒸干得红褐色油状物85.6g。

[0064] 油状物HPLC图谱如图1所示。

[0065] HPLC条件:C8柱(250mm×4.6mm×5μm)

[0066] 流动相:乙腈(0.05%三氟乙酸):水(0.05%三氟乙酸)=70:30

[0067] 波长:210nm 流速:1.0ml/min 柱温:30℃

[0068] 稀释液:乙腈:水=70:30

[0069] 取450g200~300目硅胶,用体积比乙酸乙酯:石油醚=1:3为溶剂,湿法装柱。油状物用50ml乙酸乙酯溶解,上样。然后用乙酸乙酯:石油醚=1:1的溶剂洗脱,TLC确定组分,收集目标组分。

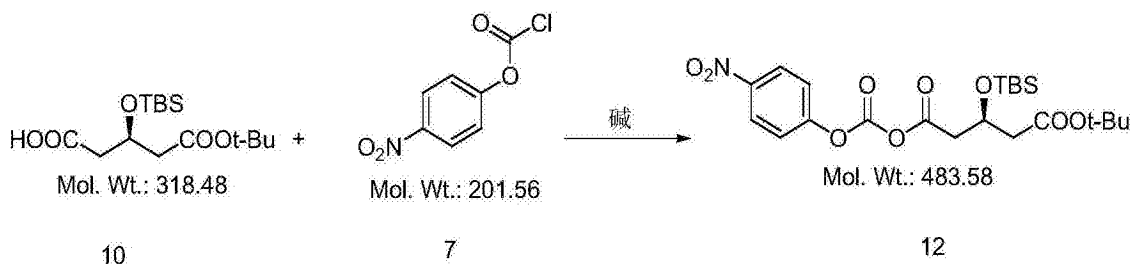
[0070] 将收集到的溶液蒸干,得棕褐色油状物55.6g,室温搅拌下加入110ml石油醚,逐渐析出固体,继续搅拌2小时,过滤,适量石油醚漂洗,减压烘干得淡黄色固体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸甲酯(2)43.4g,收率43%。

[0071] HPLC图谱如图2所示。

[0072] 实施例2

[0073] 第一步:

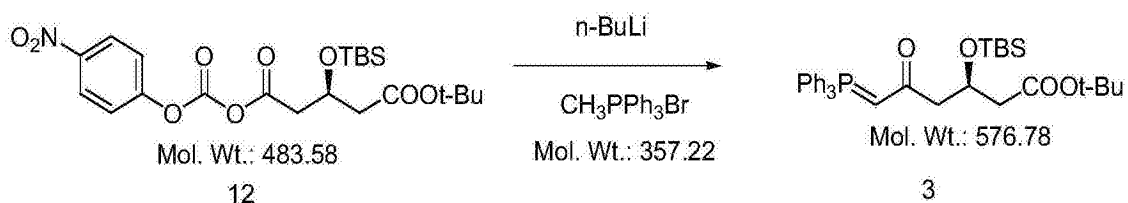
[0085]



将95.54g(0.3mol)的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单叔丁酯(10)、150ml乙酸乙酯投入带有液封装置的1000ml三口反应瓶中,常温搅拌下,加入无水碳酸钾82.91g(0.6mol)。控制温度15~20℃,滴加90.7g氯甲酸对硝基苯酯(7)(0.45mol)和150ml乙酸乙酯的溶液,滴毕15~20℃保温1.5~2h。

[0086] 加入75ml水,搅拌至常温,分液,水层75ml乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,用75ml饱和NaHCO₃(aq)、75ml饱和食盐水各洗一次,15g无水硫酸镁干燥。过滤,蒸干,得143.4g的1,5-对硝基苯酯基叔丁基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(12),收率98.8%。
第二步:

[0087]



[0088] 另取干燥的2L三口瓶,氮气保护下,投入370.0g(1.036mol)三苯基甲基溴化磷,630ml甲苯,降温到-15~-10℃,滴加正丁基锂(2.5mol/L)共435ml(1.088mol),滴完后缓慢升温到0℃以下,溶清后,降温到-15~-10℃,滴加上步制得的1,5-对硝基苯酯基叔丁基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(12)143.4g(0.296mol)和150ml甲苯的溶液,滴完-15~-10℃保温2小时。

[0089] 保温结束后,缓慢滴加300ml水,升温到0℃以上,静置分层,水层用乙酸乙酯300ml萃取,合并有机相,用3×300ml饱和盐水洗涤,75g硫酸镁干燥,过滤,蒸干得油状物164.7g。

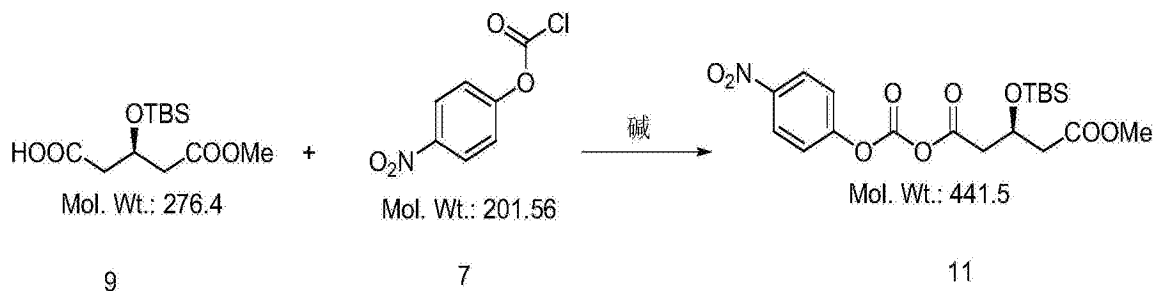
[0090] 油状物加75ml乙酸乙酯稀释,常温搅拌下,滴加375ml正己烷,搅拌2~4小时,析出淡黄色固体,过滤,适量正己烷漂洗,50℃减压烘干,得类白色固体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸叔丁酯(3)118.7g,收率68.6%。

[0091] HPLC图谱如图4所示。

[0092] 实施例4

[0093] 第一步:

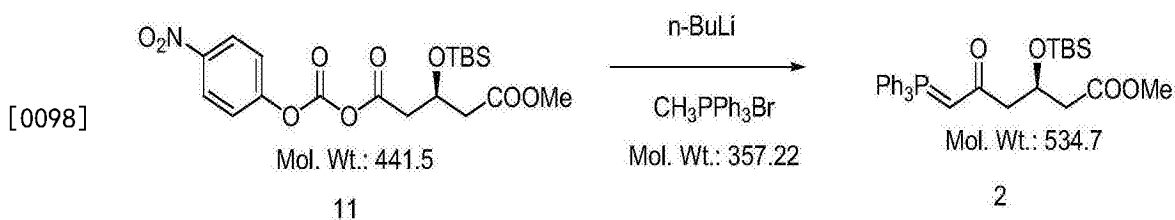
[0094]



[0095] 将55.28g(0.2mol)的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单甲酯(9)、100ml二氯甲烷投入500ml三口反应瓶中,常温搅拌下,加入正丙胺11.82g(0.2mol)。降温到-5~0℃,滴加40.31g氯甲酸对硝基苯酯(7)(0.2mol)和100ml二氯甲烷的溶液,滴毕-5~0℃保温1.5~2h。

[0096] 加入50ml水,搅拌溶解反应产生的盐,分液,水层50ml二氯甲烷萃取一次,合并有机相,用50ml饱和NaHCO₃(aq)、50ml饱和食盐水各洗一次,10g无水硫酸镁干燥。过滤,蒸干,得82.56g的1,5-对硝基苯酯基甲基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(11),收率93.5%。

[0097] 第二步:



[0099] 另取干燥的2L三口瓶,投入167.0g三苯基甲基溴化磷(0.468mol),500ml氯仿,氮气保护下,降温到-25~-20℃,滴加正丁基锂(2.5mol/L)共187ml(0.468mol),滴完后缓慢升温到0℃,溶清后,降温到-25~-20℃,滴加上步制得的1,5-对硝基苯酯基甲基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(11)(0.187mol)和150ml四氢呋喃的溶液,滴完-25~-20℃保温2小时。

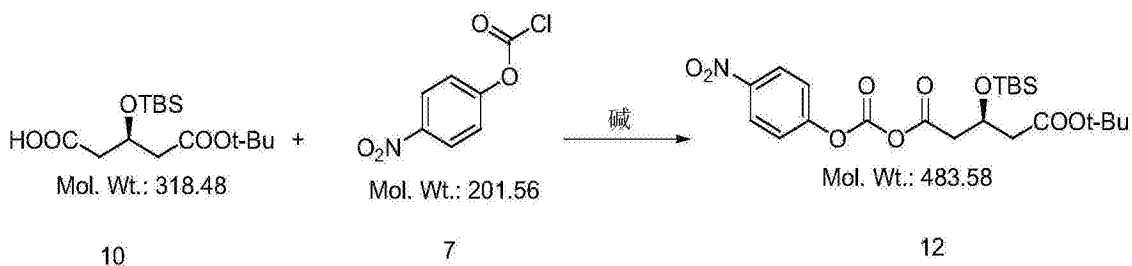
[0100] 保温结束后,缓慢滴加200ml水,升温到0℃以上,静置分层,水层用乙酸乙酯200ml萃取,合并有机相,用3×200ml饱和盐水洗涤,30g硫酸镁干燥,过滤,蒸干得油状物97.23g。

[0101] 油状物加50ml乙酸乙酯稀释,常温搅拌下,滴加250ml正己烷,搅拌2~3小时,析出固体,过滤,适量正己烷漂洗,50℃减压烘干,得类白色固体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸甲酯(2)65.89g,收率65.9%。

[0102] 实施例5

[0103] 第一步:

[0104]

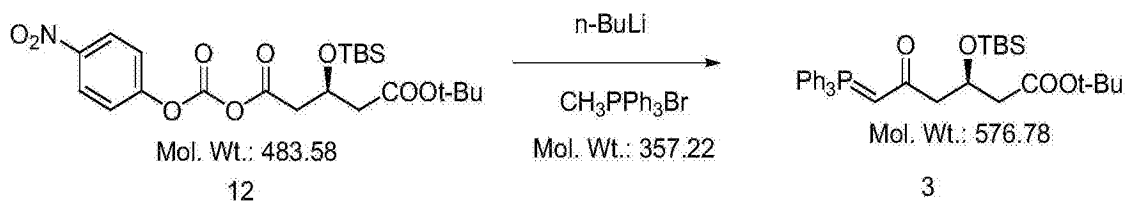


[0105] 将63.67g(0.2mol)的(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸单叔丁酯(10)、150ml氯仿投入带有液封装置的1000ml三口反应瓶中,常温搅拌下,加入氢氧化钠24.0g(0.6mol)。控制温度0~5℃,滴加80.62g氯甲酸对硝基苯酯(7)(0.4mol)和150ml氯仿的溶液,滴毕0~5℃保温1.5~2h。

[0106] 加入75ml水,溶解产生的盐,搅拌至常温,分液,水层75ml氯仿萃取一次,合并有机相,用75ml饱和NaHCO₃(aq)、75ml饱和食盐水各洗一次,15g无水硫酸镁干燥。过滤,蒸干,得96.04g的1,5-对硝基苯酯基叔丁基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(12),收率99.3%。

[0107] 第二步:

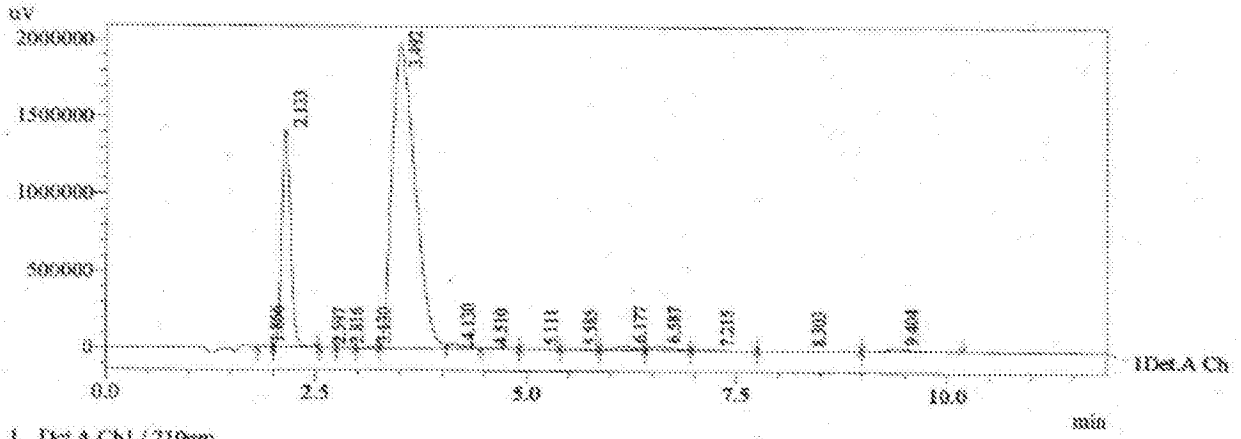
[0108]



[0109] 另取干燥的2L三口瓶,氮气保护下,投入319.25g(0.894mol)三苯基甲基溴化磷,750ml二氯甲烷,降温到-20~-15℃,滴加正丁基锂(2.5mol/L)共357.6ml(0.894mol),滴完后缓慢升温到0℃以下,溶清后,降温到-20~-15℃,滴加上步制得的1,5-对硝基苯酯基叔丁基-(3S)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-戊二酸二酯(12)96.04g(0.199mol)和150ml二氯甲烷的溶液,滴完-20~-15℃保温2小时。

[0110] 保温结束后,缓慢滴加300ml水,升温到0℃以上,静置分层,水层用乙酸乙酯200ml萃取,合并有机相,用3×200ml饱和盐水洗涤,30g硫酸镁干燥,过滤,蒸干得油状物108.9g。

[0111] 油状物加55ml乙酸乙酯稀释,常温搅拌下,滴加275ml正己烷,搅拌3~4小时,析出固体,过滤,适量正己烷漂洗,50℃减压烘干,得类白色固体(3R)-3-[(叔丁基二甲基硅)氧]-5-氧代-6-三苯基磷烯己酸叔丁酯(3)85.05g,收率74.1%。

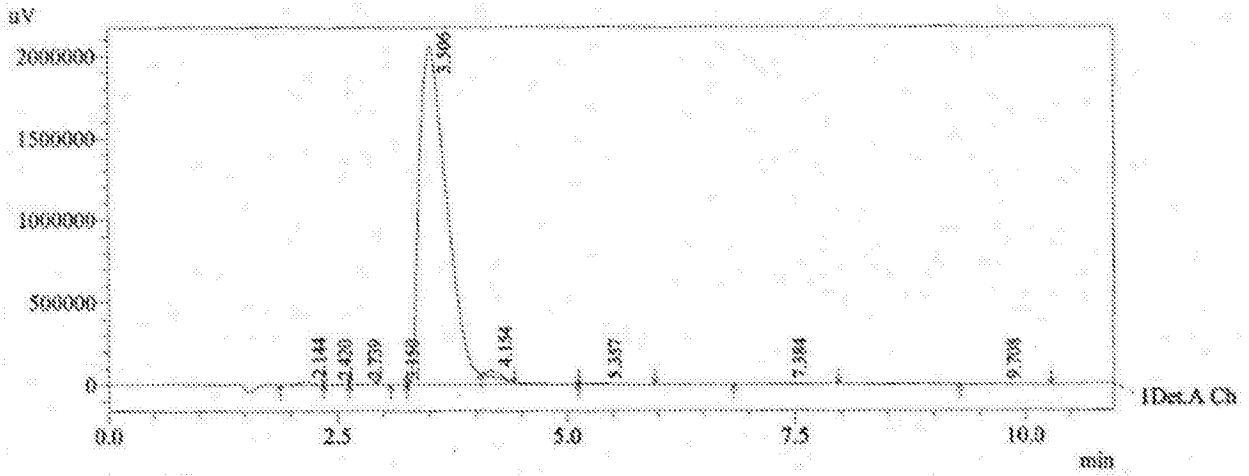


1 Det.A Ch1 / 210nm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Theoretical Plates | Area % | Tailing Factor | Resolution |
|-------|-----------|----------|--------------------|---------|----------------|------------|
| 1 | 1.866 | 25267 | 2380.292 | 0.051 | 1.439 | 0.000 |
| 2 | 2.133 | 10143395 | 1834.928 | 20.577 | 1.393 | 1.516 |
| 3 | 2.597 | 3042 | 4313.727 | 0.006 | 1.678 | 2.438 |
| 4 | 2.816 | 5666 | 2799.542 | 0.011 | 1.478 | 1.295 |
| 5 | 3.130 | 53646 | 1182.425 | 0.109 | 0.000 | 1.149 |
| 6 | 3.492 | 37637555 | 713.281 | 76.392 | 1.622 | 0.817 |
| 7 | 4.130 | 106847 | 3830.462 | 0.217 | 1.677 | 1.615 |
| 8 | 4.510 | 5517 | 6921.432 | 0.011 | 2.094 | 1.572 |
| 9 | 5.111 | 9108 | 2343.309 | 0.018 | 1.262 | 1.890 |
| 10 | 5.585 | 35932 | 3990.990 | 0.073 | 1.227 | 1.222 |
| 11 | 6.177 | 398145 | 2906.549 | 0.808 | 0.000 | 1.457 |
| 12 | 6.587 | 362281 | 3487.464 | 0.735 | 0.000 | 0.907 |
| 13 | 7.215 | 59622 | 2128.242 | 0.121 | 0.000 | 1.173 |
| 14 | 8.303 | 34125 | 1845.179 | 0.069 | 1.107 | 1.553 |
| 15 | 9.404 | 294847 | 4529.156 | 0.601 | 1.267 | 1.623 |
| Total | | 49294996 | | 100.000 | | |

图1

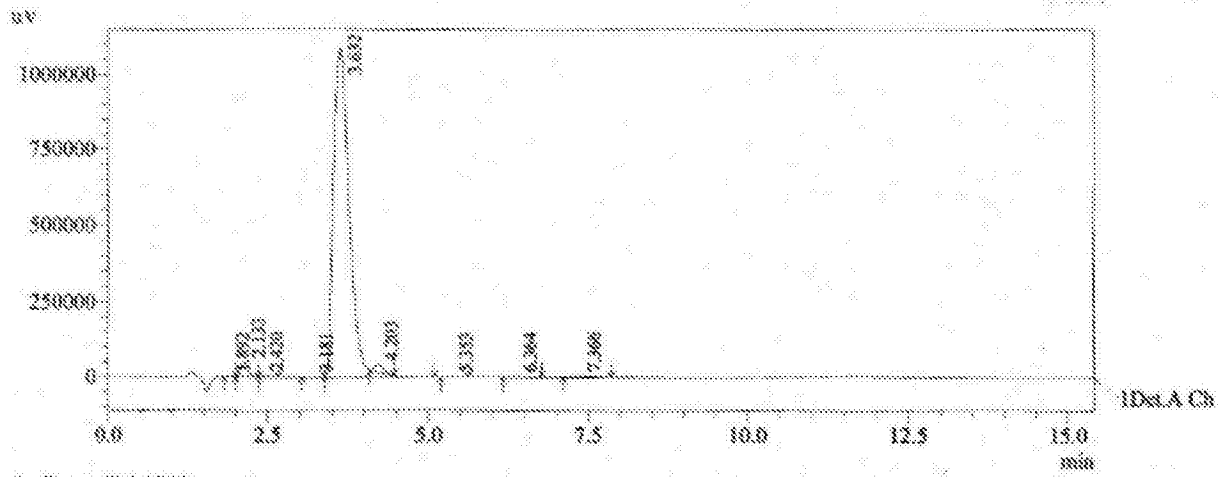


3 Det.A Ch1 / 210mm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Theoretical Plate# | Area % | Tailing Factor | Resolution |
|-------|-----------|----------|--------------------|---------|----------------|------------|
| 1 | 2.144 | 128547 | 1228.617 | 0.294 | 0.000 | 0.000 |
| 2 | 2.420 | 10085 | 915.543 | 0.023 | 0.000 | 0.977 |
| 3 | 2.739 | 4734 | 2009.382 | 0.011 | 0.000 | 1.131 |
| 4 | 3.150 | 1117 | 3045.106 | 0.003 | 0.000 | 1.738 |
| 5 | 3.506 | 43104599 | 627.427 | 98.659 | 1.714 | 0.903 |
| 6 | 4.154 | 338071 | 3078.499 | 0.774 | 1.596 | 1.509 |
| 7 | 5.357 | 14285 | 2923.271 | 0.033 | 1.193 | 3.458 |
| 8 | 7.384 | 82776 | 3036.864 | 0.189 | 1.008 | 4.348 |
| 9 | 9.708 | 6486 | 2999.959 | 0.015 | 1.166 | 3.734 |
| Total | | 43690660 | | 100.000 | | |

图2

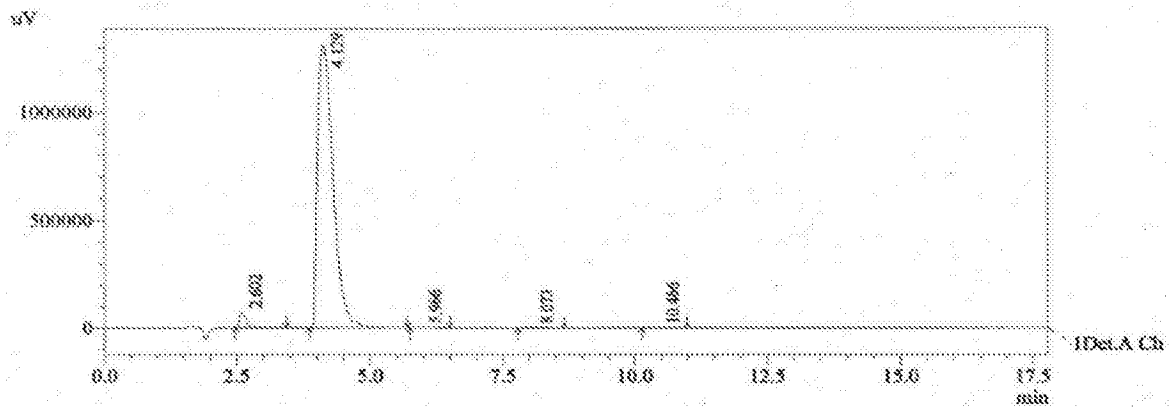


1 Det.A Ch1 / 216nm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Theoretical Plate# | Area % | Tailing Factor | Resolution |
|-------|-----------|----------|--------------------|---------|----------------|------------|
| 1 | 1.892 | 1930 | 308.168 | 0.010 | 0.000 | 0.000 |
| 2 | 2.133 | 383449 | 1546.233 | 2.016 | 1.519 | 0.745 |
| 3 | 2.420 | 13708 | 796.388 | 0.072 | 0.000 | 1.027 |
| 4 | 3.181 | 3127 | 2293.846 | 0.016 | 1.247 | 2.500 |
| 5 | 3.632 | 18325780 | 1121.864 | 96.348 | 1.493 | 1.290 |
| 6 | 4.203 | 250741 | 3377.634 | 1.318 | 1.461 | 1.578 |
| 7 | 5.253 | 4081 | 3745.589 | 0.021 | 1.309 | 2.588 |
| 8 | 6.364 | 9153 | 2924.158 | 0.048 | 1.453 | 2.463 |
| 9 | 7.366 | 28491 | 3283.195 | 0.150 | 1.384 | 2.051 |
| Total | | 19020460 | | 100.000 | | |

图3



1 Det.A Ch1 / 210nm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Theoretical Plate# | Area % | Tailing Factor | Resolution |
|-------|-----------|----------|--------------------|---------|----------------|------------|
| 1 | 2.602 | 658094 | 2016.022 | 2.407 | 1.656 | 0.000 |
| 2 | 4.129 | 26653503 | 1028.879 | 97.503 | 1.817 | 4.089 |
| 3 | 5.966 | 5351 | 3549.391 | 0.020 | 1.238 | 4.014 |
| 4 | 8.073 | 17618 | 3787.591 | 0.064 | 1.441 | 4.554 |
| 5 | 10.466 | 1481 | 3182.330 | 0.005 | 1.327 | 3.779 |
| Total | | 27336047 | | 100.000 | | |

图4