

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 45/69

C07C 49/395



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01811912.3

[43] 公开日 2003 年 8 月 27 日

[11] 公开号 CN 1438985A

[22] 申请日 2001.6.28 [21] 申请号 01811912.3

[30] 优先权

[32] 2000. 6.28 [33] GB [31] 0015771.9

[86] 国际申请 PCT/GB01/02900 2001.6.28

[87] 国际公布 WO02/00584 英 2002.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.27

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·C·布雷克摩尔

J·S·布莱恩斯

[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 张 敏

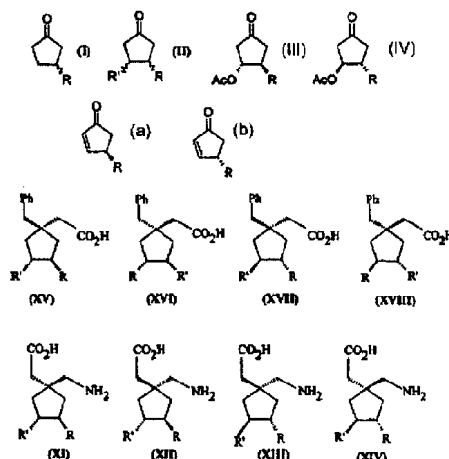
权利要求书 6 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 环酮、其制备以及其在合成氨基酸
中的应用

[57] 摘要

制备式对映体纯化合物的方法，其中 R 和 R' 代表 C₁ - C₁₀ 烷基、C₂ - C₁₀ 链烯基或 C₃ - C₁₀ 环烷基，并且楔形线是指 (S) - 或 (R) - 立体化学，化合物 (II) 中的取代基是反式。共轭加成是在提供如上所定义的基团 R 的有机金属亲核试剂与 (R) - 4 - 乙酰氧基环戊 - 2 - 烯 - 1 - 酮或其中乙酰氧基被另一离去基团代替的类似化合物之间进行的，以生成，例如对于乙酰氧基化合物，式 III 或 IV 3, 4 - 二取代的加成产物；将乙酰基从加成产物上消除，以生成式 (R) - 或 (S) - 4 - 烷基或 4 - 链烯基环戊 - 2 - 烯 - 1 - 酮，然后将该式化合物氢化，以生成式 (I) 环戊酮，或者可以将提供如上所定义的基团 R' 的另一有机金属亲核试剂加成到上式化合物上，以提供式 (II) 反式 3, 4 - 二取代的加成产物。可例如经由中间体

(XV) - (XVIII) (其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有上述含义) 将一种上述化合物转化成一种下式所示的加巴喷丁类似物：其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有上述含义。



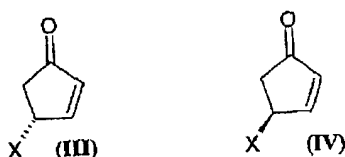
1. 制备式(I)或(II)对映体纯化合物的方法:



其中 R 和 R' 代表 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 并且楔形线是指 (S)-或 (R)-立体化学, 化合物 (II) 中的取代基是反式,

所述方法包括:

将提供如上所定义的基团 R 的有机金属亲核试剂共轭加成到式 (III) 或 (IV) 化合物上:



其中 X 代表离去基团,

以得到其中 R 和 X 如上所定义的式 (V) 或 (VI) 反式 3, 4-二取代的加成产物;



将离去基团 X 从式 (V) 或 (VI) 加成产物上消除, 得到式 (VII) 或 (VIII) (R)-或 (S)-4-烷基或 4-链烯基环戊-2-烯-1-酮



和

- (i) 将式 (VII) 或 (VIII) 化合物氢化, 以得到式 (I) 环戊酮, 或者
- (ii) 将提供如上所定义的基团 R' 的另一有机金属亲核试剂共轭加成到式 (VII) 或 (VIII) 化合物上, 以得到式 (II) 反式 3, 4-二取代的

加成产物。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是用于制备 (S)-式 (I) 化合物。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是用于制备 (R)-式 (I) 化合物。

4. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是用于制备 (3S, 4S)-式 (II) 化合物。

5. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是用于制备 (3R, 4R)-式 (II) 化合物。

6. 前述权利要求任一项的方法, 其中所述方法是用于制备其中 R 和 R' (如果存在的话) 代表甲基、乙基或正丙基的化合物。

7. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是用于制备任一下列化合物:

(S)-3-甲基环戊酮;

(R)-3-甲基环戊酮;

(S)-3-乙基环戊酮;

(R)-3-乙基环戊酮;

(S)-3-正丙基环戊酮;

(R)-3-正丙基环戊酮;

(3S, 4S)-3, 4-二甲基-环戊酮;

(3R, 4R)-3, 4-二甲基-环戊酮;

(3S, 4S)-3, 4-二乙基-环戊酮;

(3R, 4R)-3, 4-二乙基-环戊酮;

(3S, 4S)-3-乙基-4-甲基-环戊酮;

(3R, 4R)-3-乙基-4-甲基-环戊酮;

(3S, 4S)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;

(3R, 4R)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;

(3S, 4S)-3-乙基-4-丙基-环戊酮;

(3R, 4R)-3-乙基-4-丙基-环戊酮。

8. 前述权利要求任一项的方法, 其中所述共轭加成是通过在溶剂中在二烷基锌或氯化锌或铜(I)盐或三烷基铝存在下, 于 -100°C - 0°C 将式(III)或(IV)手性环戊烯酮加到有机格氏试剂或有机锂试剂中来进行的。

9. 权利要求8的方法, 其中所述溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、正庚烷、甲苯、乙醚和叔丁基甲基醚。

10. 前述权利要求任一项的方法, 其中所述式(VII)或(VIII)消除产物是通过在溶剂中用强有机碱或金属氢化物处理式(V)或(VI)反式3,4-二取代的加成产物而制得的。

11. 权利要求10的方法, 其中所述碱或氢化物选自1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、氢化锂和氢化钠。

12. 权利要求10或11的方法, 其中所述溶剂选自二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、叔丁基甲基醚和1,4-二氧杂环己烷。

13. 前述权利要求任一项的方法, 其中在氢化催化剂存在下, 于1-30大气压和 $0-60^{\circ}\text{C}$ 温度下用氢处理式(VII)或(VIII)消除产物以生成式(I)化合物。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所述氢化催化剂选自披钨碳、氧化铂、阮内镍、和铑/矾土。

15. 权利要求 13 或 14 的方法, 其中所述溶剂是乙酸乙酯或甲醇。

16. 权利要求 1 - 12 任一项的方法, 其中所述共轭加成是通过在溶剂中在二烷基锌或氯化锌或铜(I)盐或三烷基铝存在下, 于 -100°C - 0°C 用第二种有机格氏试剂或第二种有机锂试剂处理式(VII)或(VIII)消除产物来进行的。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、正庚烷、甲苯、乙醚和叔丁基甲基醚。

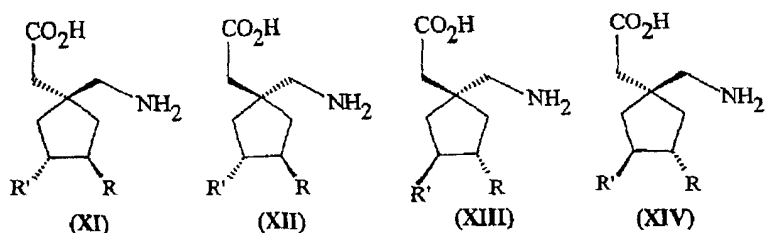
18. 前述权利要求任一项的方法, 其中式(III)或(IV)化合物中的离去基团 X 是乙酰氧基。

19. 权利要求 1 - 17 任一项的方法, 其中式(III)或(IV)化合物中的离去基团是卤化物或磺酸酯基。

20. 通过权利要求 1 - 19 任一项的方法制得的对映体纯的化合物。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中所述化合物的对映体纯度为 98 % 或以上。

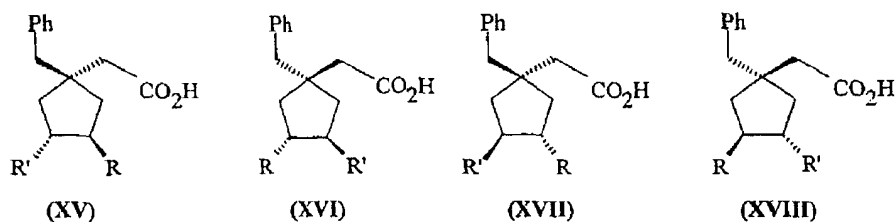
22. 制备下式之一所示化合物的方法:



其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有权利要求 1 中给出的含义,

所述方法包括提供通过权利要求 1-17 任一项的方法或依据权利要求 18 或 19 的方法制得的式 (I) 或 (II) 化合物, 将所述化合物转化成式 (XI)、(XII)、(XIII) 或 (XIV) 化合物, 并任选将所述化合物进一步转化成可药用盐。

23. 权利要求 22 的方法, 其中所述转化是经由下述中间体 (XV) - (XVIII) 进行的:



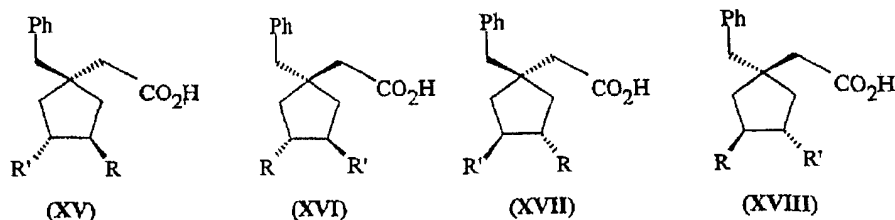
其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有上述含义。

24. 权利要求 23 的方法, 其中通过将苯基环转化成羧酸、然后转化成胺来将式 (XV) - (XVIII) 中间体转化成式 (I) 或 (II) 化合物。

25. 权利要求 23 的方法, 其中通过将羧酸基团转化成胺、并将苯基氧化成酸来将式 (XV) - (XVIII) 中间体转化成式 (I) 或 (II) 化合物。

26. 权利要求 23 的方法, 其中是通过将羧酸基团保护, 把苯基环氧化成第二个羧酸基团, 将第二个羧酸基团保护, 将第一个羧酸基团选择性地脱保护, 将第一个羧酸基团转化成胺, 并把第二个羧酸基团脱保护来将式 (XV) - (XVIII) 中间体转化成式 (I) 或 (II) 化合物。

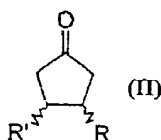
27. 制备下述式 (XV) - (XVIII) 化合物的方法:



其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有权利要求 1 中给出的含义,

所述方法包括提供通过权利要求 1-19 任一项的方法或依据权利要求 20 或 21 的方法制得的式 (I) 或 (II) 化合物, 并将所述化合物转化成式 (XV) - (XVIII) 化合物。

28. 下式所示对映体纯的化合物:



其中 R 和 R' 代表 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 并且楔形线是指 (S)-或 (R)-立体化学, 取代基是反式, 并且 R 和 R' 当中至少有一个不是甲基。

29. 任一下列化合物:

- (3S, 4S)-3, 4-二甲基-环戊酮;
- (3R, 4R)-3, 4-二甲基-环戊酮;
- (3S, 4S)-3, 4-二乙基-环戊酮;
- (3R, 4R)-3, 4-二乙基-环戊酮;
- (3S, 4S)-3-乙基-4-甲基-环戊酮;
- (3R, 4R)-3-乙基-4-甲基-环戊酮;
- (3S, 4S)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;
- (3R, 4R)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;
- (3S, 4S)-3-乙基-4-丙基-环戊酮;
- (3R, 4R)-3-乙基-4-丙基-环戊酮。

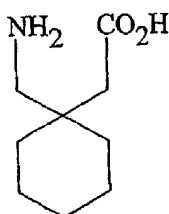
环酮、其制备以及其在合成氨基酸中的应用

发明领域

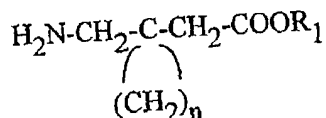
本发明涉及合成烷基和链烯基以及环烷基取代的环戊酮的方法，所述环戊酮可特别用作合成加巴喷丁 (Neurontin®) 类似物的中间体。本发明还涉及使用这些中间体合成加巴喷丁类似物的方法，以及一些新的中间体。

发明背景

加巴喷丁 (Neurontin®) 是抗惊厥剂，其可用于治疗癫痫，并且最近已经表明其能治疗神经性疼痛。其是下式所示 1-(氨基甲基)-环己烷乙酸：



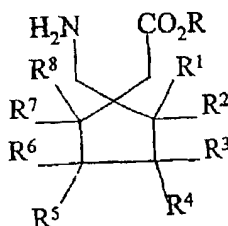
加巴喷丁是下式所示系列化合物中的一种



其中 R_1 是氢或低级烷基，且 n 是 4、5 或 6。这些化合物描述在 US-A-4,024,175 及其分案 US-A-4,087,544 中。其所公开的应用有：抗氨硫脲引起的痉挛的保护作用；抗卡地阿唑痉挛的保护作用；治疗脑疾病、癫痫、晕厥发作、运动机能减退、和颅创伤；以及改善脑功能。这些化合物可用于老年患者。上述两篇专利的公开内容引入本发明以作参考。

WO 99/21824 (其公开内容引入本发明以作参考) 公开了可用于治疗下列疾病的环状氨基酸：癫痫，晕厥发作，神经变性疾病，抑郁症，

焦虑, 恐慌, 疼痛, 神经疾病, 胃肠道疾病例如易激性肠综合征 (IBS), 和炎症、尤其是关节炎。所公开的化合物包括下式所示化合物及其盐



其中:

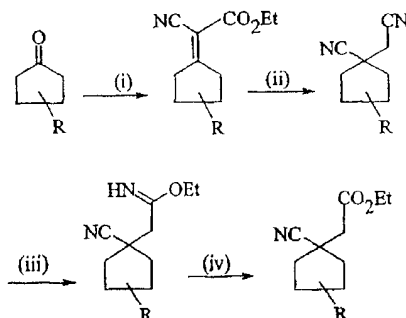
R 是氢或低级烷基;

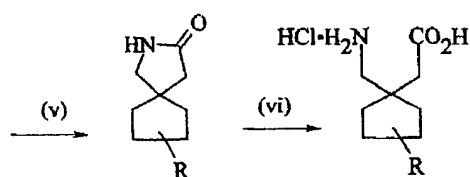
$R^1 - R^8$ 分别独立地选自氢、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基、苄基、氟、氯、溴、羟基、羟基甲基、氨基、氨基甲基、三氟甲基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2R^{15}$ 、 $-OR^{15}$, 其中 R^{15} 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基、或苄基, 且 $R^1 - R^8$ 不能同时为氢。

WO 99/21824 的化合物可这样合成:

- 使用 G. Griffiths 等人, *Helv. Chim. Acta*, 1991; 74:309 描述的一般方法 (一般反应方案 1);
- 类似于发表的合成 3-氧代 2,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的方法, 参见 P. W. Smith 等人, *J. Med. Chem.*, 1995; 38:3772 (一般反应方案 2);
- 通过 G. Satzinger 等人描述的方法 (Ger Offen 2, 460, 891; US 4, 024, 175, 和 Ger Offen 2, 611, 690; US4, 152, 326) (一般反应方案 3 和 4);
- 通过 G. Griffiths 等人, *Helv. Chim. Acta*, 1991; 74:309 描述的方法 (一般反应方案 5)。

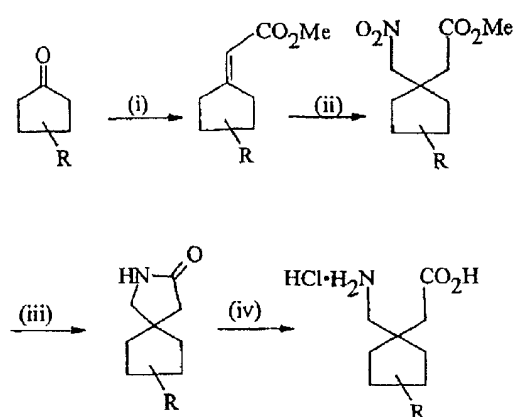
一般反应方案 1





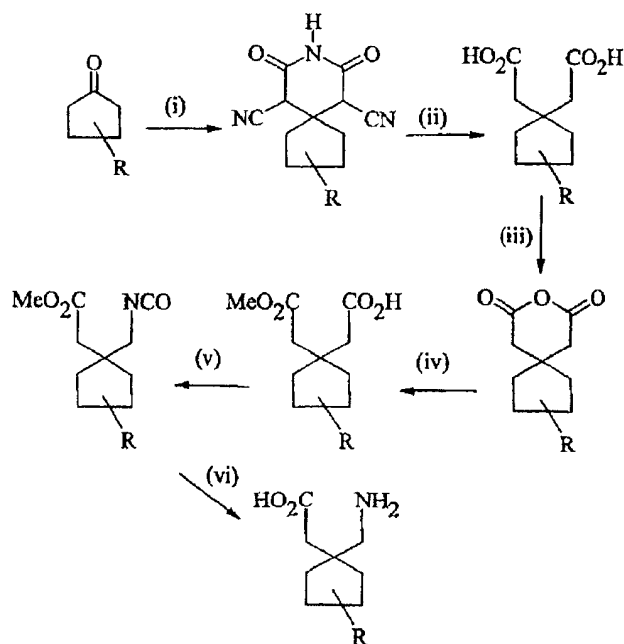
(i) 氰基乙酸乙酯, 哌啶(Cope 等人, J. Am. Chem. Soc., 1941; 63:3452); (ii) NaCN, EtOH/H₂O; (iii) EtOH, HCl; (iv) H₂O/H⁺; (v) H₂, Rh/C, MeOH; (vi) HCl.

一般反应方案 2



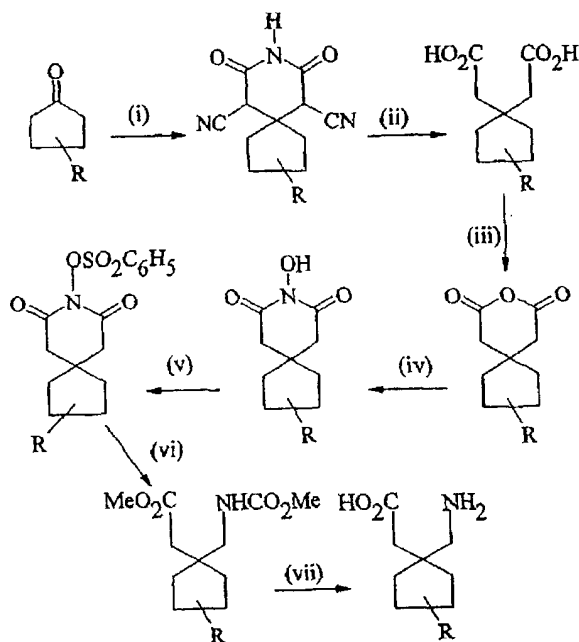
(i) Ph₃P=CHCO₂Me; (ii) MeNO₂, 1,1,3,3-四甲基胍; (iii) 阮内镍, EtOH/H₂O; (iv) HCl.

一般反应方案 3



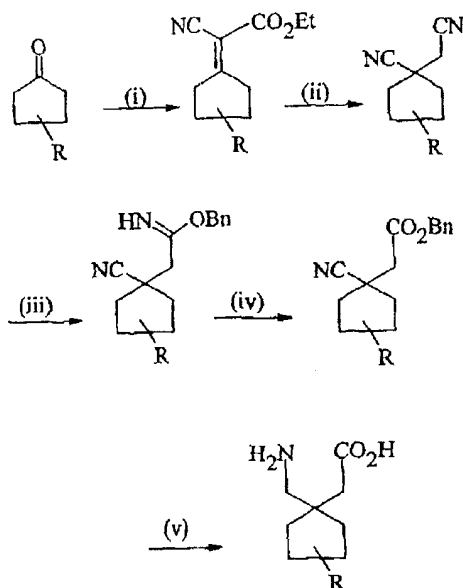
(i) 氰基乙酸乙酯, 氨, 然后是 H_3O^+ ; (ii) H_2SO_4 ; (iii) Ac_2O ; (iv) MeOH ; (v) 库尔修斯(Curtius)反应; (vi) HCl , H_2O , 然后是阴离子交换。

一般反应方案 4



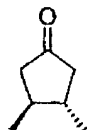
(i) 氰基乙酸乙酯, 氨, 然后是 H_3O^+ ; (ii) H_2SO_4 ; (iii) Ac_2O ; (iv) H_2NOH ; (v) PhSO_2Cl ; (vi) Et_3N , MeOH ; (vii) HCl , H_2O , 然后是阴离子交换。

一般反应方案 5



(i) 氰基乙酸乙酯, 哌啶 (Cope 等人, J. Am. Chem. Soc., 1941; 63:3452); (ii) NaCN, EtOH/H₂O; (iii) BnOH, HCl; (iv) H₂O/H⁺; (v) H₂, Rh/C, MeOH.

在 WO 99/21824 中公开的中间体包括下列化合物:

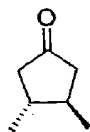


(3S, 4S)-3, 4-二甲基-环戊酮



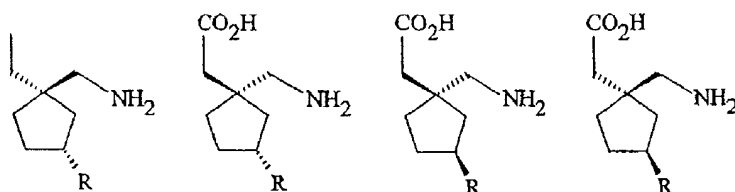
(R)-3-甲基-环戊酮

和

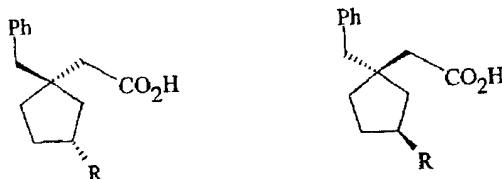


(3R, 4R)-3, 4-二甲基-环戊酮

本申请人的 US 专利申请 60/169602 (该申请的公开内容引入本发明以作参考) 描述了并要求保护 5 元环加巴喷丁类似物及其盐立体化学控制的合成方法, 该类似物是下式所示化合物的纯立体异构体。

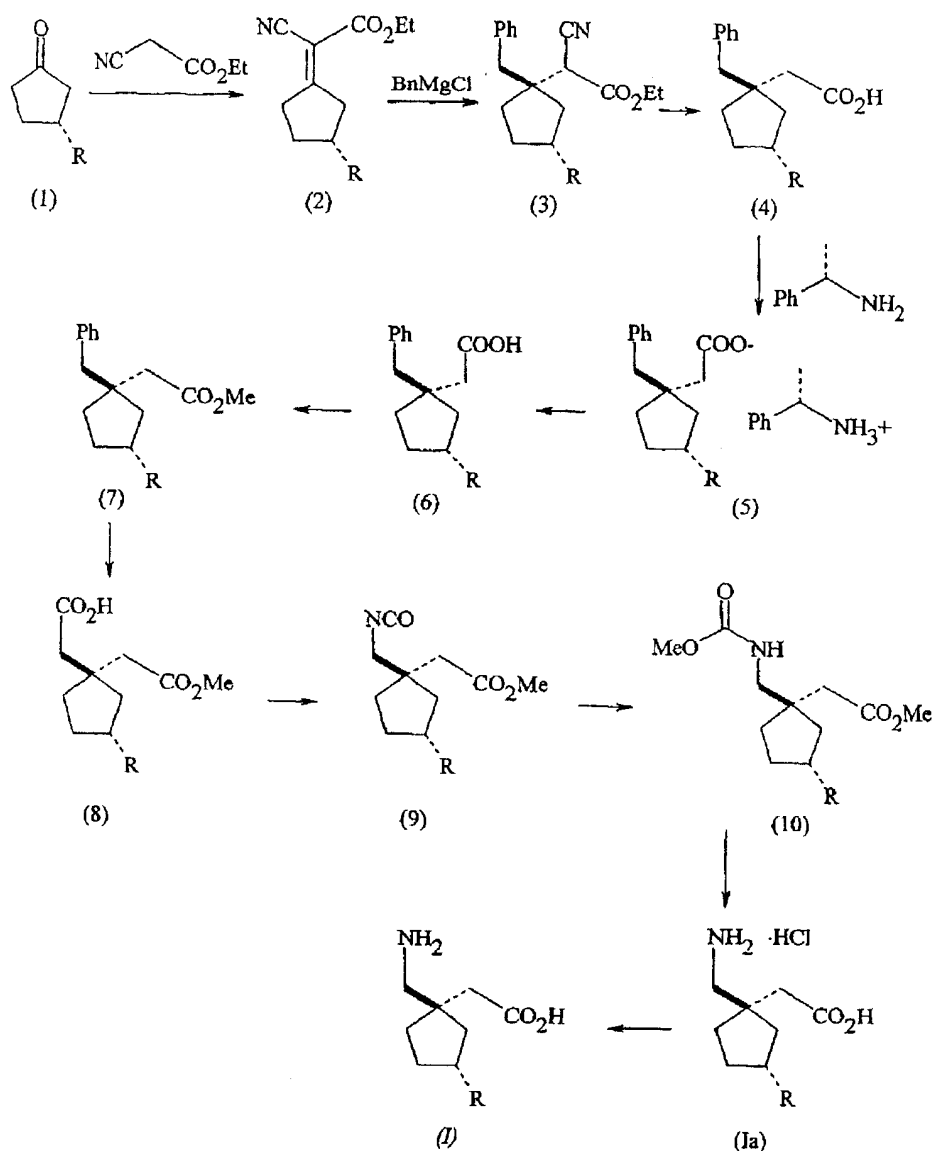


其中 R 代表 C₁-C₁₀ 烷基和 C₃-C₁₀ 环烷基。该合成是由上述类型的 3-取代的环戊酮与氰基乙酸乙酯的诺文葛耳 (Knoevenagel.) 缩合开始的, 并且是经由下述关键中间体进行的



制备下述反应方案中的式(1)化合物及其可药用盐的方法包括:

- a) 将氰基乙酸乙酯加到式(1)手性环戊酮在溶剂内的混合物中, 向其中加入 C_1-C_6 羧酸和两性催化剂, 并搅拌该混合物以生成式(2)烯烃;
- b) 将上述步骤 a) 产物加到氯化苄基镁在无水溶剂内的混合物中以生成式(3)加成产物;
- c) 将上述步骤 b) 产物加到碱在溶剂内的混合物中, 并将该混合物搅拌以生成式(4)羧酸;
- d) 将上述步骤 c) 产物与(S)- α -甲基苄基胺在溶剂中接触, 并将所形成的盐重结晶以生成富含式(5)非对映体(S)- α -甲基苄基胺盐的产物;
- e) 将步骤 d) 产物加到溶解在溶剂内的无机酸中, 并搅拌, 以生成式(6)羧酸;
- f) 将步骤 e) 产物加到碘甲烷在溶剂内的混合物中, 向其中加入 1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU), 并搅拌, 以生成式(7)酯;
- g) 将步骤 f) 产物加到四氯化碳与乙腈的混合物中, 向其中加入水、高碘酸钠、和氯化钨(III), 并搅拌, 以生成式(8)羧酸;
- h) 将步骤 g) 产物加到胺碱与溶剂的混合物中, 向其中加入二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA), 并搅拌, 以生成式(9)异氰酸酯;
- i) 将步骤 h) 产物加到溶剂中, 向其中加入甲醇, 并搅拌, 以生成式(10)氨基甲酸酯;
- j) 将步骤 i) 产物加到溶剂中, 向其中加入盐酸, 并搅拌以生成式 Ia 化合物;
- k) 将步骤 j) 产物转化成式 I 化合物, 如果需要的话, 通过已知方法进一步转化成可药用盐:



式 II 化合物的制备可通过涉及上述步骤(a) - (e)的路线以制备步骤(6)中间体、以及随后进行下述步骤的方法来进行:

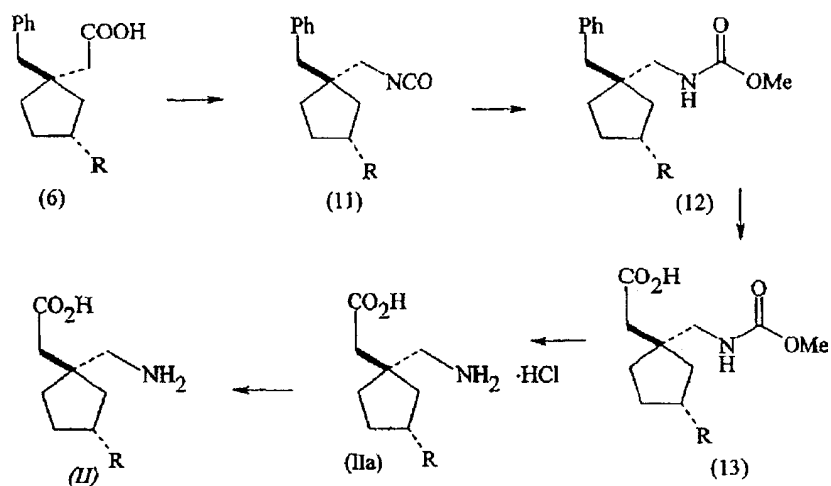
f) 将步骤 e) 产物加到胺碱与溶剂的混合物中, 向其中加入二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA), 并搅拌, 以生成式(11)异氰酸酯;

g) 将步骤 f) 产物加到溶剂中, 向其中加入甲醇, 并搅拌, 以生成式(12)氨基甲酸酯;

h) 将步骤 g) 产物加到四氯化碳与乙腈的混合物中, 向其中加入水、高碘酸钠、和氯化钨(III), 并搅拌, 以生成式(13)羧酸;

i) 将步骤 h) 产物加到溶剂中, 向其中加入盐酸, 并搅拌, 以生成式 IIa 化合物;

k) 将步骤 i) 产物转化成式 II 化合物, 如果需要的话, 通过已知方法进一步转化成可药用盐:



也由上述化合物 (6) 制备式 (II) 化合物的另一方法涉及下述另外的步骤:

f) 将草酰氯加到步骤 e) 产物与溶剂的混合物中, 向其中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 并搅拌, 以生成式 (14) 酰氯;

g) 将步骤 f) 产物加到叔丁醇在溶剂内的混合物中, 向其中加入胺碱, 并搅拌, 以生成式 (15) 酯;

h) 将步骤 g) 产物加到四氯化碳与乙腈的混合物中, 向其中加入水、高碘酸钠、和氯化钨 (III), 并搅拌, 以生成式 (16) 羧酸;

i) 将步骤 h) 产物加到溶剂中, 向其中加入甲醇和(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷, 并搅拌, 以生成式 (17) 双酯;

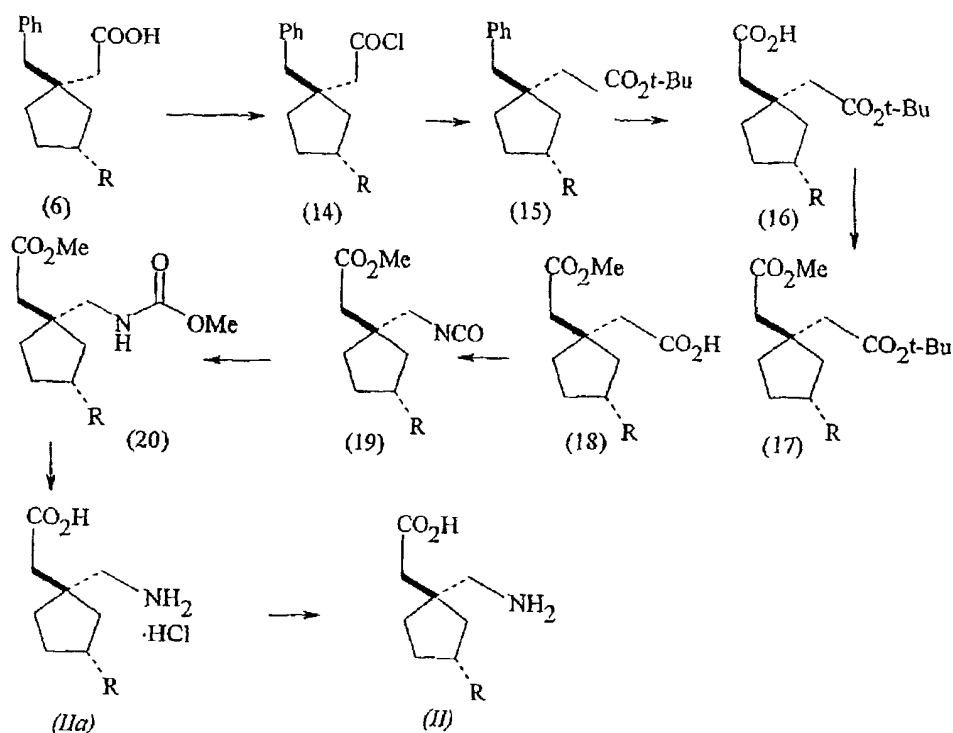
j) 将酸加到步骤 i) 产物与溶剂的混合物中, 并搅拌, 以生成式 (18) 羧酸;

k) 将步骤 j) 产物加到胺碱与溶剂的混合物中, 向其中加入二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA), 并搅拌, 以生成式 (19) 异氰酸酯;

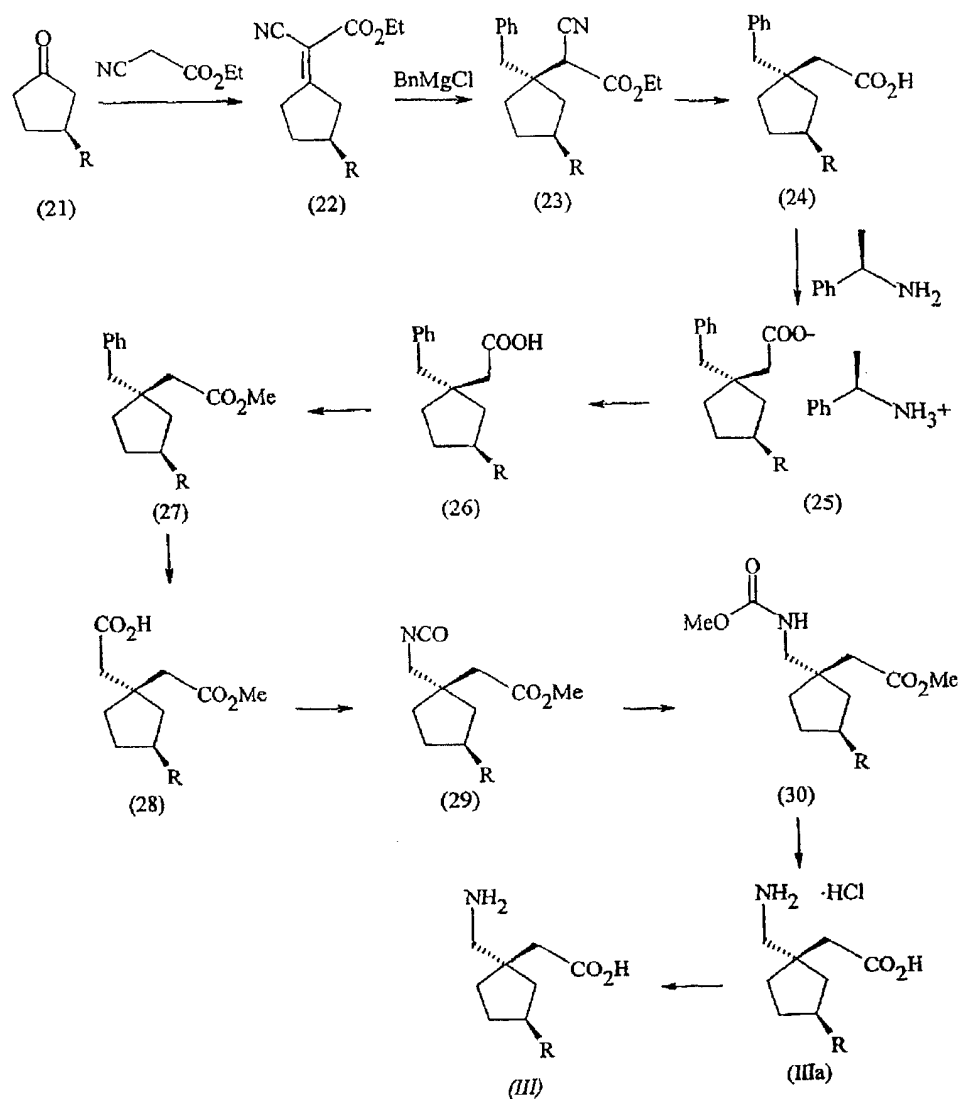
l) 将步骤 k) 产物加到溶剂中, 向其中加入甲醇, 并搅拌, 以生成式 (20) 氨基甲酸酯;

m) 将步骤 1) 产物加到溶剂中, 向其中加入盐酸, 并搅拌, 以生成式 IIa 化合物;

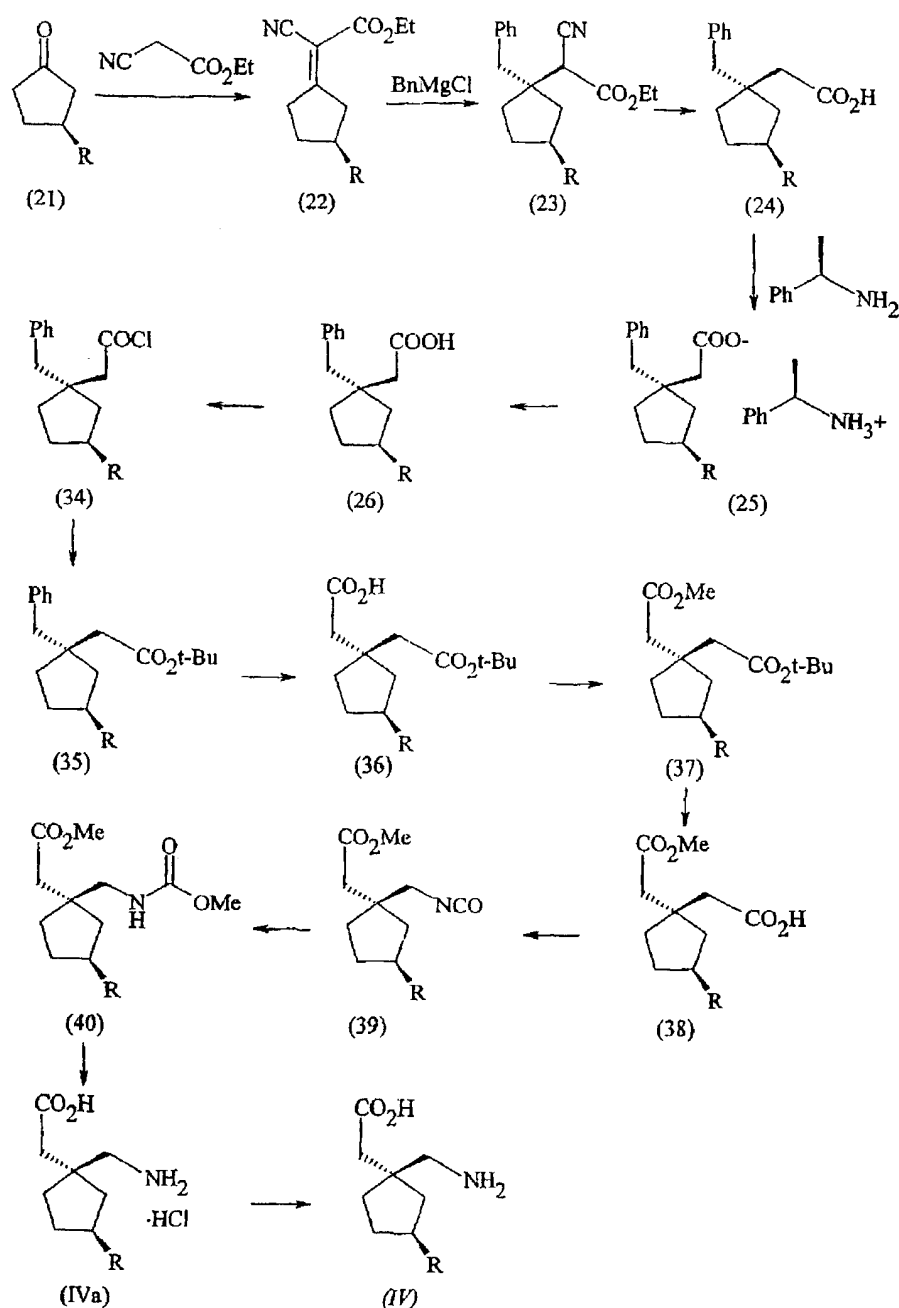
n) 将步骤 m) 产物转化成式 II 化合物, 如果需要的话, 通过已知方法进一步转化成可药用盐:



式(III)化合物可通过涉及用于制备式(I)化合物的相同步骤的方法制得, 例如通过下述反应路线制得:



类似地，式(IV)化合物可通过类似于上述的反应路线制得：



应当指出，在 WO 99/21824 和 USSN 60/169602 中公开的合成方法依赖于 3-或 3,4-取代的环戊酮。

发明概述

本发明要解决的是下述问题：迄今为止可获得的环戊酮在其立体异构体和取代基方面受到了限制，因为它们是得自天然来源，或者是复合物。例如，(R)-3-甲基-环戊酮是易于获得的天然来源的化合物，而(S)-3-甲基-环戊酮则不是。本发明的目的是提供制备 3-取代的或

3, 4-二取代的环戊酮的简单的立体有择合成途径, 所述方法使得能够引入一些所需取代基以及制得一些所需立体异构体。

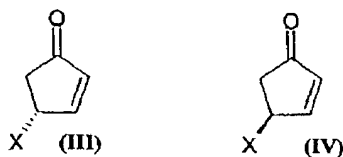
依据本发明, 通过下述制备式(I)或(II)对映体纯化合物的方法, 该问题得以解决



其中 R 和 R' 代表 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 并且楔形线是指(S)-或(R)-立体化学, 化合物(II)中的取代基是反式,

所述方法包括:

将提供如上所定义的基团 R 的有机金属亲核试剂共轭加成到式(III)或(IV)化合物上:



其中 X 代表离去基团(例如(R)-4-乙酰氧基环戊-2-烯-1-酮或(S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯-1-酮中的乙酰氧基),

以得到其中 R 和 X 如上所定义的式(V)或(VI)反式 3, 4-二取代的加成产物;



将离去基团从式(V)或(VI)加成产物上消除, 以得到式(VII)或(VIII)(R)-或(S)-4-烷基或 4-链烯基环戊-2-烯-1-酮



和

(i) 将式(VII)或(VIII)化合物氢化, 以生成式(I)环戊酮, 或者

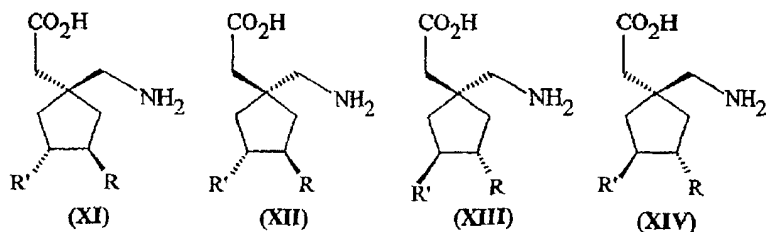
(ii) 将提供如上所定义的基团 R' 的另一有机金属亲核试剂共轭加成到式 (VII) 或 (VIII) 化合物上, 以生成式 (II) 反式 3, 4-二取代的加成产物。

对于弱亲核试剂例如烯醇、硫化物和溴化物, 虽然与共轭环戊烯酮的共轭加成是已知的, 但是没有用基于碳的亲核试剂进行这样的反应来生成手性醇酮。在第一个迈克尔加成期间, 原料中的 AcO-基团带来基团 R 的立体有择加成, 当进行第二个迈克尔加成时, 已存在于式 (VII) 或 (VIII) 化合物中的基团 R 带来基团 R' 的立体有择加成。所生成的式 (I) 和 (II) 化合物的对映体纯度可这样测定: 将其与不对称二醇例如 (2R, 3R)-2, 3-丁二醇反应以生成在分子中具有另外的不对称中心的酮缩醇, 例如



并获得所得手性酮缩醇的 NMR 光谱。如果原料是对映体混合物, 所得两种环状酮缩醇将是非对映体, 并且当对映体杂质的含量为 2% 或以上时, 在 NMR 光谱中将给出区别峰。在我们已经制得的产物中没有观察到这样的峰, 因此我们相信本发明方法以至少 98% 的纯度给出所需的对映体。

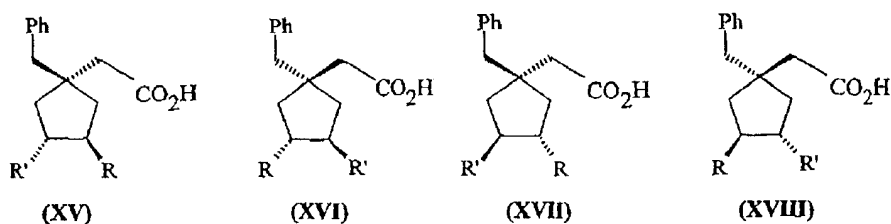
根据本发明另一方面, 可通过自身已知的方法将式 (I) 和 (II) 化合物转化成下式之一所示的加巴喷丁类似物:



其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有上述含义, 并且可将其进一步转化成其可药用盐。

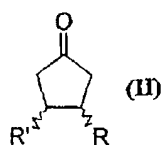
可例如按照 WO 99/21824 中公开的一种一般方法, 或者可按照

USSN 60/169602 中公开的诺文葛耳加成方法转化成式 (XI) - (XIV) 化合物。对于后一种情况, 可生成如下所示的关键中间体 (XV) - (XVIII)



其中取代基 R 和 R' 以及楔形线具有上述含义。然后可通过 USSN 60/169602 中公开的三种主要方法之一将式 (XV) - (XVIII) 中间体转化成式 (I) 或 (II) 化合物, 这三种方法是: (i) 将苯基环转化成羧酸, 然后转化成胺; (ii) 将羧酸转化成胺, 并将苯基氧化成酸; 或 (iii) 将羧基保护, 把苯基环氧化成第二个羧酸基团, 将第二个羧酸基团保护, 将第一个羧酸基团选择性地脱保护, 将第一个羧酸基团转化成胺, 并把第二个羧酸基团脱保护。

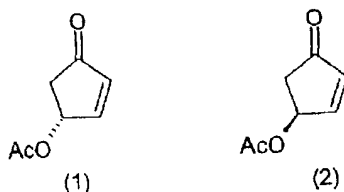
我们相信一些本发明中间体是新的。因此, 另一方面, 本发明提供了下式所示对映体纯的化合物:



其中 R 和 R' 代表 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基或 C₃-C₁₀ 环烷基, 并且楔形线是指 (S)-或 (R)-立体化学, 取代基是反式, 并且 R 和 R' 当中至少有一个不是甲基。

优选特征的描述

如上所述, 本发明化合物可以以手性纯的形式由 (R)-4-乙酰氧基环戊-2-烯-1-酮 (1) 或 (S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯-1-酮 (2) 制得。



乙酸 4-氧代-2-环戊烯基 (4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-酮) 的反应由 M. Harre, P. Raddatz, R. Walenta 和 E. Winterfeldt 在 *Angew. Chem.*

Int. Ed. Engl., 1982, 21, 480 中作了综述性报道。其是使用两种主要方法以对映体纯形式合成:

- 将手性纯的 4-羟基-2-环戊烯-1-酮乙酰化, 参见 K. Ogura, M. Yamashita 和 G. Tsuchihashi, 《四面体通信》(*Tetrahedron Letters*), 1976, 759。例如合成手性 4-羟基-2-环戊烯-1-酮的方法参见下述文献和其中所引用的参考文献: S.R. Ghorpade, K.B. Bastawade, D.V. Gokhale, P.D. Shinde, V.A. Mahajan, U.R. Kalkote 和 T. Ravindranathan, *Tetrahedron Asymmetry*, 1999, 10, 4115; S.P. Khanapure, N. Najafi, S. Manna, J-J. Yang 和 J. Rokach, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7548; E. Mezzina, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini 和 A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1989, 845; M. Kitamura, K. Manabe 和 R. Noyori, *Tetrahedron Letters*, 1987, 28, 4719; R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada 和 M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 6717; M. Suzuki, T. Kawagishi, T. Suzuki 和 R. Noyori, *Tetrahedron letters*, 1982, 23, 4057; R. Noyori, *Pure & Appl. Chem.*, 1981, 53, 2315; T.J.N. Watson, T.T. Curran, D.A. Hay, R.S. Shah, D.L. Wenstrup 和 M.E. Webster, *Organic Process Research & Development*, 1998, 2, 357; S.R. Gholpade, K.B. Bastawade, D.V. Gokhale, P.D. Shinde, V.A. Mahajan, U.R. Kalkote 和 T. Ravindranathan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 4115-4122)。

- 将 3-乙酰氧基-5-羟基环戊-1-烯氧化, 例如参见: M. Korach, D.R. Nielsen 和 W.H. Rideout, *Org. Synth., Collect. Vol. 5*, 1973, 414; D.R. Deardorff 和 D.C. Myles, *Org. Synth.*, 1989, 67, 114; D.R. Deardorff, C.Q. Windham 和 C.L. Craney, *Org. Synth.*, 1995, 73, 25; C.R. Johnson 和 S.J. Bis, 《四面体通信》, 1992, 33, 7287。

下述反应可用于制备本发明化合物:

A) 可在二甲基锌存在下, 使用有机格式试剂进行与环戊-2-烯-1-酮 (1)

或(2)的共轭加成,以生成反式 3,4-二取代的中间体例如式(3)或(4)加成产物。特别是,可在溶剂例如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、正庚烷、甲苯、乙醚或叔丁基甲基醚中,在二烷基锌或氯化锌或铜(I)盐或三烷基铝存在下,于 $-100^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$ 将式(1)或(2)手性环戊烯酮加到有机格氏试剂或有机锂试剂中,以生成所述加成产物。

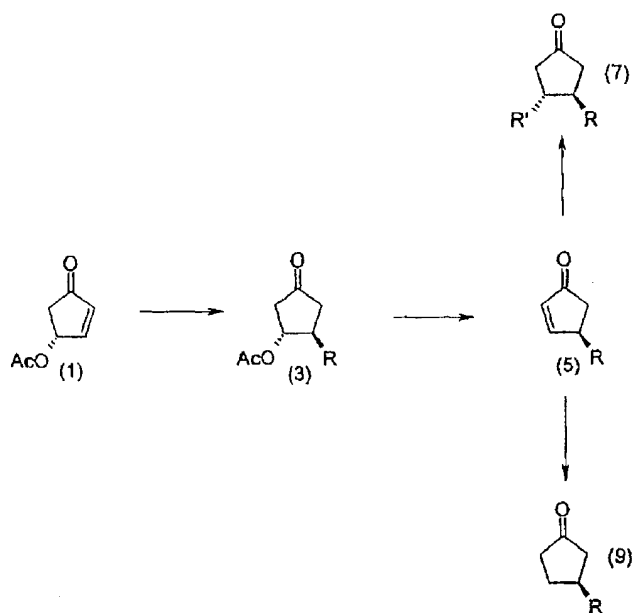
B) 将上述步骤 A) 产物加到碱例如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、氢化锂或氢化钠在溶剂例如二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、叔丁基甲基醚或 1,4-二氧杂环己烷内的混合物中,以生成式(5)或(6)消除产物。

C) 可在二烷基锌或氯化锌或铜(I)盐或三烷基铝盐存在下,于 $-100^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$ 将上述步骤 B) 产物加到有机格氏试剂或有机锂试剂在溶剂例如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、正庚烷、甲苯、乙醚或叔丁基甲基醚内的混合物中,以生成式(7)或(8)加成产物。

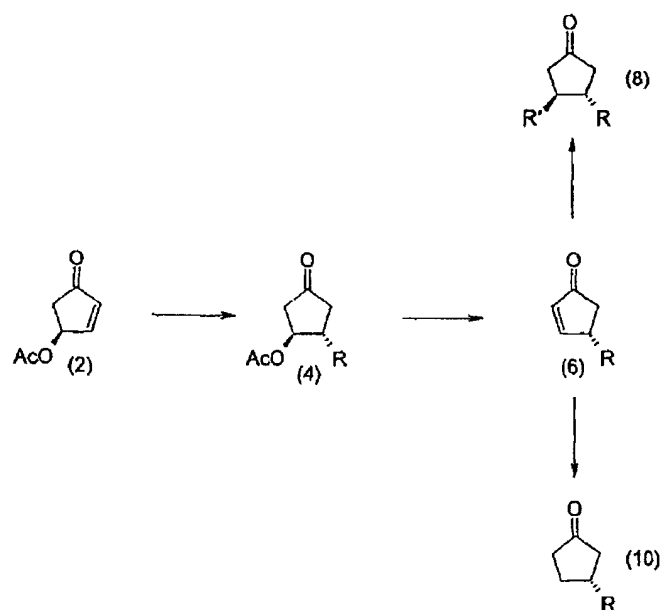
D) 将上述步骤 B) 产物加到在溶剂例如乙酸乙酯或甲醇内的氢化催化剂例如披钨碳、氧化铂、阮内镍、钨/矾土中,在 1-30 大气压的氢气氛下于 $0 - 60^{\circ}\text{C}$ 温度下进行氢化,可生成式(9)或(10)产物。

在下述反应方案中举例说明上述反应:

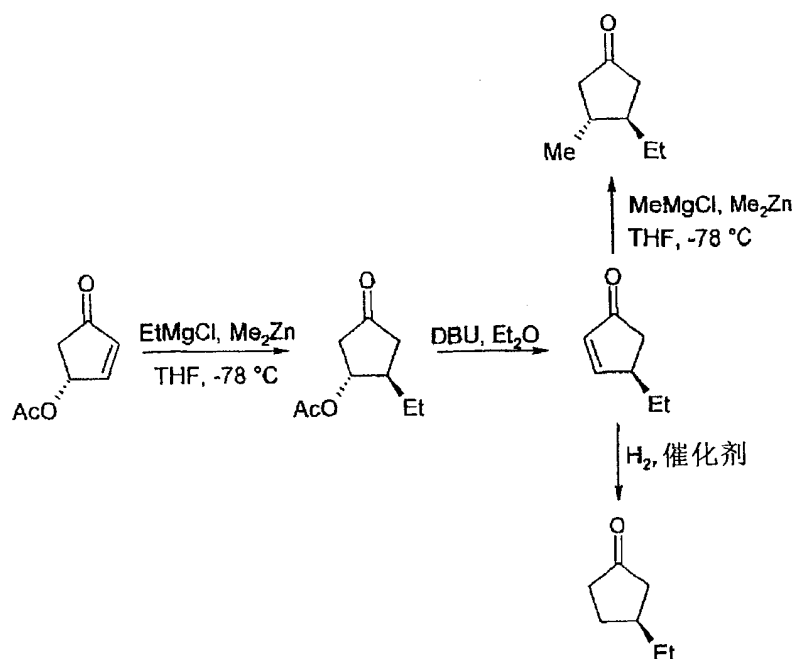
反应方案 1



反应方案 2



应用上述反应的一个实例如下所示：



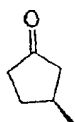
下面给出可通过本发明方法制得的化合物，据信这些化合物是新的：

(3S, 4S)-3, 4-二乙基-环戊酮；

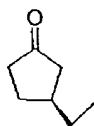
(3R, 4R)-3, 4-二乙基-环戊酮；

(3S, 4S)-3-乙基-4-甲基-环戊酮；

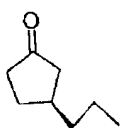
(3R, 4R)-3-乙基-4-甲基-环戊酮;
(3S, 4S)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;
(3R, 4R)-3-甲基-4-丙基-环戊酮;
(3S, 4S)-3-乙基-4-丙基-环戊酮; 和
(3R, 4R)-3-乙基-4-丙基-环戊酮。



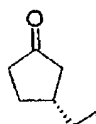
(S)-3-甲基-环戊酮



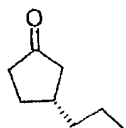
(S)-3-乙基-环戊酮



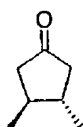
(S)-3-丙基-环戊酮



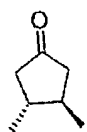
(R)-3-乙基-环戊酮



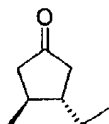
(R)-3-丙基-环戊酮



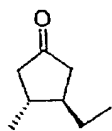
(3S, 4S)-3, 4-二甲基-环戊酮



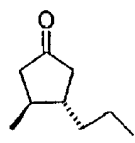
(3R, 4R)-3, 4-二甲基-环戊酮



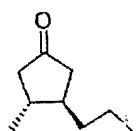
(3S, 4S)-3-乙基-4-甲基-环戊酮



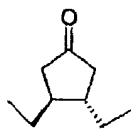
(3R, 4R)-3-乙基-4-甲基-环戊酮



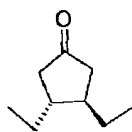
(3S, 4S)-3-甲基-4-丙基-环戊酮



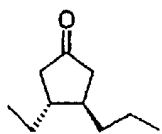
(3R, 4R)-3-甲基-4-丙基-环戊酮



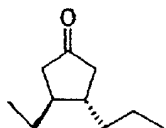
(3S, 4S)-3, 4-二乙基-环戊酮



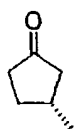
(3R, 4R)-3, 4-二乙基-环戊酮



(3R, 4R)-3-n-Pr-4-Et-环戊酮

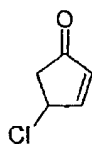


(3S, 4S)-3-n-Pr-4-Et-环戊酮

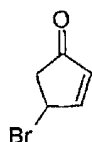


(R)-3-甲基-环戊酮

其它离去基团可存在于上述方法所用的原料中，以代替乙酰氧基化合物，通常可以旋光纯形式获得的、具有使得能与烯酮共轭系统立体有择加成的 4-取代基，并且之后可进行消除的任何化合物均可使用。这样的离去基团的实例是卤化物和磺酸酯基。其它原料的实例包括：

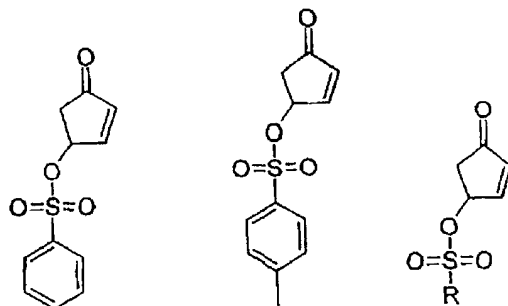


其制备参见 T. Hirao, S. Mikami, M. Mori, Y. Ohshiro, *Tet. Lett.*, 1991, 32(14), 1741-4. 对于 R 和 S 对映体的立体有择制备，参见 R. Gerdil, H. Liu, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta.*, 1999, 82(3), 418-34.



其制备参见：F. Gavina, A. Costero, A. Gonzalez, S. Luis, *J. Org. Chem.*, 1987, 52(14), 2997-9; C. H. DePuy, M. Isaks, K.L. Eilers, G.F. Morris, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 3503-10; J.A. Bloodworth,

H. J. Eggelte, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1981, 12, 3272-8.

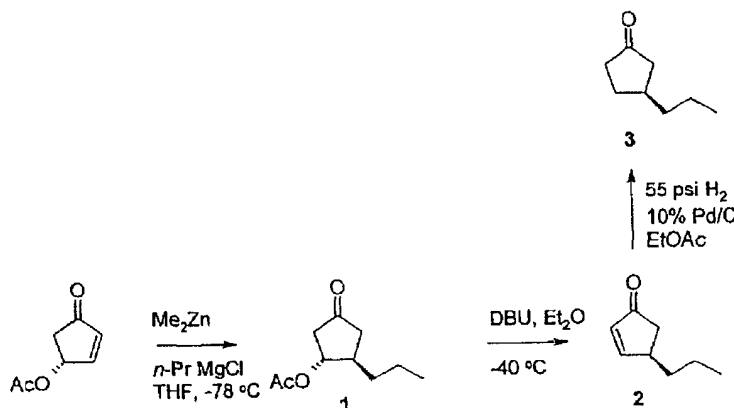


上述两种化合物以及其中 R = 直链或支链 C₁-C₆ 烷基的第三个结构式所示化合物的制备参见 M. Minamii, Y. Ueda, JP 62116537 (JP 85-262204), JP 85-167970 和 M. Minamii, Y. Ueda, EP-A-0170506.

在下述实施例中进一步描述本发明。

实施例 1

对映体纯的 (S)-3-正丙基-环戊酮 (3).



(3R, 4R)-3-乙酰氧基-4-正丙基-环戊酮 (1).

在氩气氛下、0℃，将正丙基氯化镁 (15.7 ml 2M 乙醚溶液，31.4 mmol) 缓慢地加到二甲基锌 (15.7 ml 2M 甲苯溶液，31.4 mmol) 在 THF (80 ml) 内的搅拌溶液中。30 分钟后，将该混合物冷却至 -78℃，并用 1 小时滴加在 THF (45 ml) 中的 (R)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮 (4.0 g, 28.5 mmol)。将该反应混合物搅拌 20 分钟，然后加入饱和氯化铵溶液 (20 ml) 来进行处理。将该反应混合物温热至室温，用 1N 盐酸 (100 ml) 稀释，并用乙醚 (3 × 200 ml) 萃取。将有机层用盐水 (200 ml) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，并减压除去溶剂，获得了作为在甲苯中的溶液的乙酰氧基

环戊酮 1, 不用进一步纯化直接用于下一步骤。

$\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1740 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.08 (1H, m, CHOAc), 2.70 (1H, dd, J 19.2, 5.9), 2.59 (1H, dd, J 8.1, 1.2), 2.34 (1H, m), 2.23 (1H, dd, J 19.1, 4.6), 2.07 (3H, s, OCOMe), 1.98 (1H, dd, J 18.4, 6.4), 1.54 (1H, m), 1.46–1.21 (3H, m), 0.94 (3H, t, J 7.1, Me)。

(R)-4-正丙基-环戊-2-烯酮(2)。

在氩气氛下、 -40°C , 用 1 小时将在乙醚(40 ml)中的乙酰氧基环戊酮 1 (约 28.5 mmol)滴加到 DBU (4.27 ml, 28.5 mmol)在乙醚(50 ml)内的搅拌溶液中。将该混合物温热至 -30°C , 搅拌 30 分钟, 然后用稀盐酸(20 ml)处理。将该反应混合物在乙醚(100 ml)与 1N HCl (150 ml)之间分配。分离出有机层, 用乙醚(2×100 ml)萃取水层。用盐水洗涤合并的乙醚层, 干燥(MgSO_4), 并减压除去溶剂。通过色谱法纯化残余物(SiO_2 , 戊烷-乙醚, 1:0–8:2), 获得了丙基环戊烯酮 2 (2.4 g, 68%, 按(R)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮计)。

$\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1708 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.64 (1H, dd, J 5.6, 2.4, CH=CHC=O), 6.14 (1H, dd, J 5.6, 2.0, CH=CHC=O), 2.75 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J 18.8, 6.4, $\text{CH}_2\text{H}_\text{B}\text{C=O}$), 2.00 (1H, dd, J 18.8, 2.0, $\text{CH}_2\text{H}_\text{B}\text{C=O}$) 1.60–1.20 (4H, m), 0.96 (3H, t, J 6.8, Me)。

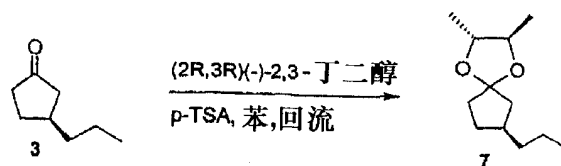
(S)-3-正丙基环戊酮(3)

将 2 (1.2 g, 9.7 mmol)与 10% 披钨碳(催化量)在乙酸乙酯(30 ml)中的混合物在 55 psi 的氢气下于 30°C 振摇 6 小时。将该反应混合物过滤, 将溶剂减压蒸发。通过色谱法纯化残余物(SiO_2 , 戊烷-乙醚, 1:0–9:1), 获得了 3-丙基环戊酮 3 (1.07 g, 88%)。

$\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1744 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 2.29 (1H, dd, J 16.0, 8.4), 2.38 (1H, dd, J 18.8, 7.6), 2.21–2.09 (2H, m), 1.79 (1H, dd, J 18.0, 9.6), 1.56–1.34 (6H, m), 0.93 (3H, t, J 7.2, Me)。

通过转化成酮缩醇(7)证实对映体纯度

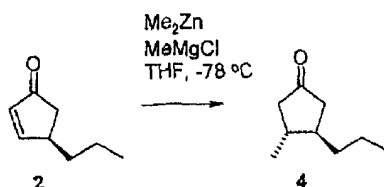


使用迪安斯榻克分水器将酮 3 (0.12 g, 0.95 mmol)、(2R, 3R)-(-)-2, 3-丁二醇(0.087 ml, 0.96 mmol)和对甲苯磺酸(0.018 g, 0.095 mmol)在苯(10 ml)中回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯(100 ml)中, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并真空浓缩, 获得了一种非对映体酮缩醇 7 (0.12 g, 65%)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.61–3.57 (2H, m), 2.1–1.76 (5H, m), 1.47–1.40 (2H, m), 1.35–1.20 (10H, m), 0.88 (3H, t, $J_{6,8}$, Me); δ_{C} (CDCl_3) 117.2, 78.3, 78.1, 44.6, 38.4, 37.6, 37.2, 30.1, 21.3, 17.2, 17.1, 14.2.

实施例 2

(3R, 4R)-3-甲基-4-正丙基-环戊酮(4)



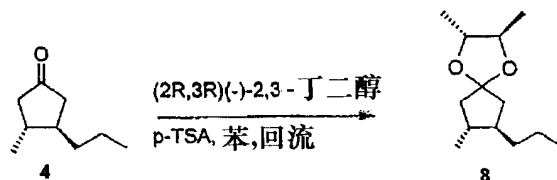
在氩气氛下、 0°C , 将甲基氯化镁(7.1 ml 3M 在乙醚, 21.3 mmol)加到二甲基锌(5.3 ml 2M 搅拌溶液, 10.6 mmol)在 THF (80ml)内的搅拌溶液中。30 分钟后, 将该混合物冷却至 -78°C , 用 1 小时滴加 2 (1.2 g, 9.7 mmol)在 THF (45 ml)中的溶液。将该反应混合物搅拌 20 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵溶液(20 ml)来处理。将该反应混合物温热至室温, 用 1N 盐酸(100ml)稀释, 用乙醚(3 $\times$ 200 ml)萃取。将有机层用盐水(200 ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 并减压除去溶剂, 获得了为甲苯溶液的 4, 通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 戊烷-乙醚, 1:0–9:1), 获得了环戊酮 4 (0.86 g, 63%)。

ν_{max} (CDCl_3)/ cm^{-1} 1733 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 2.49–2.42 (2H, m), 1.87–1.80 (3H, m),

1.79–1.61 (2H, m), 1.80–1.43 (3H, m), 1.12 (3H, d, J 6.1, Me), 0.93 (3H, t, J 7.3, Me); δ_c (CDCl₃) 220.0, 48.1, 46.2, 45.5, 38.4, 37.0, 232.1, 19.6, 15.8.

通过转化成酮缩醇 8 证实对映体纯度

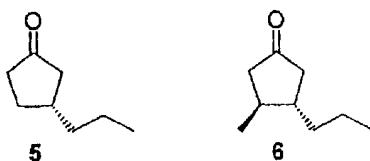


使用迪安斯榻克分水器将 4 (0.12 g, 0.86 mmol)、(2R,3R)-(-)-2,3-丁二醇 (0.086 ml, 0.94 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.0163 g, 0.086 mmol) 一起在苯 (10 ml) 中回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯 (100 ml) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 获得了 8 (0.08 g, 44%)。

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.61–3.58 (2H, m), 2.51–2.39, 2.27, 2.19–2.06, 1.90–1.60 (6H, m), 1.60–1.04 (10H, m), 0.98 (3H, d, J 6.6, Me), 0.89 (3H, t, J 7.3, Me); δ_c (400 MHz; CDCl₃) 115.8, 78.2, 78.1, 47.2, 45.1, 45.0, 38.4, 36.5, 21.4, 18.8, 17.3 (x2), 14.4.

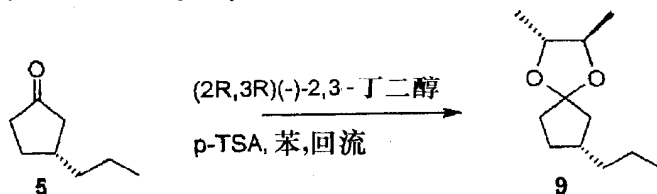
实施例 3 & 4

(R)-3-正丙基环戊酮 (5) 和 (3S,4S)-3-甲基-4-正丙基环戊酮 (6)。



使用与上述实施例相同的方法, 但是用 (S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮作为原料, 获得了酮 5 和 6。

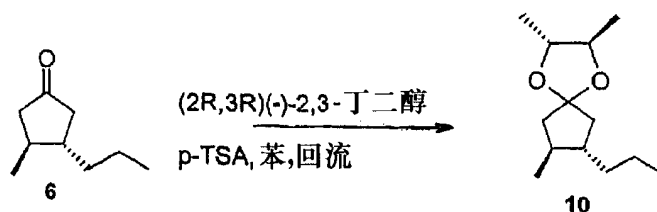
通过转化成手性酮缩醇 9, 10 证实对映体纯度



通过使用上述实施例的方法制备酮缩醇 9 证实了酮 5 的对映体纯

度。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.60–3.48 (2H, m), 2.45–1.76 (5H, m), 1.44–1.41 (2H, m), 1.38–1.14 (10H, m), 0.88 (3H, t, J 7.1, mE); δ_{C} (CDCl_3) 117.2, 78.2, 78.1, 44.9, 38.2, 38.0, 37.7, 30.5, 21.3, 17.0, 16.9, 14.2.

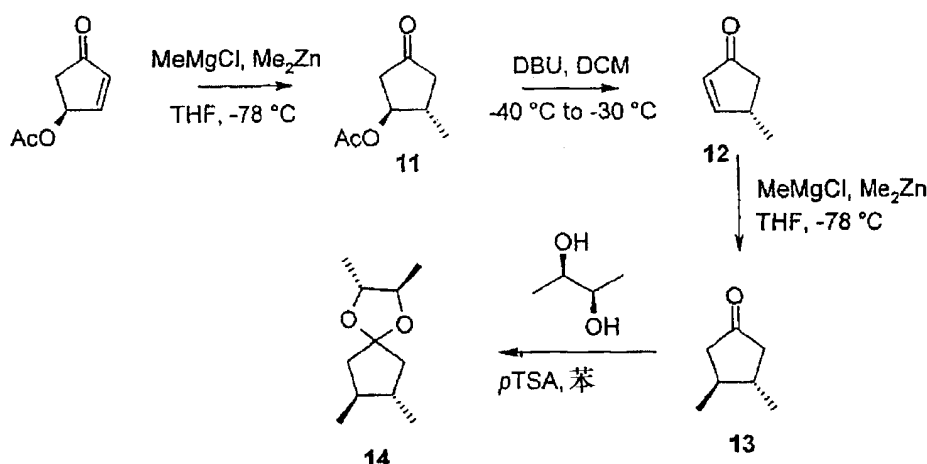


通过使用上述实施例的方法制备酮缩醇10证实了酮6的对映体纯度。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.56–3.49 (2H, m), 2.49–2.22, 2.13–2.04, 1.90–1.62 (6H, m), 1.60–1.02 (10H, m), 0.97 (3H, d, J 6.1, Me), 0.89 (3H, t, J 7.3, Me); δ_{C} (CDCl_3) 115.7, 78.1, 47.6, 45.5, 45.2, 38.6, 36.0, 21.4, 18.2, 16.9 (x2), 14.4.

实施例 5

对映体纯的 (3S, 4S)-3, 4-二甲基环戊酮 (13)



乙酰氧基环戊酮 11

在氩气氛下、0℃，将甲基氯化镁(11.3 ml 3M THF 溶液, 33.9 mmol)缓慢地加到二甲基锌(17.0 ml 2M 甲苯溶液, 34.0 mmol)在 THF (80 ml) 内的搅拌溶液中。20 分钟后，将该混合物冷却至-78℃，用 1 小时滴

加在 THF (45 ml) 中的 (S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮 (4.33 g, 30.9 mmol)。将该反应混合物再搅拌 20 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵溶液 (20 ml) 来处理。将该反应混合物温热至室温, 用 1N 盐酸 (100ml) 稀释, 用乙醚 (3×200 ml) 萃取。将有机层用盐水 (200 ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并减压除去溶剂, 获得了甲苯溶液形式的乙酰氧基环戊酮 11, 不用进一步纯化直接用于下一步骤中。

$\nu_{\max}(\text{膜})/\text{cm}^{-1}$ 1737 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.01 (1H, m, CHOAc), 2.72 (1H, dd, J 19.0, 6.6), 2.59 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J 19.0, 4.6), 2.07 (3H, s, OCOMe), 1.95 (1H, dd, J 18.6, 5.7), 1.13 (3H, d, J 7.1, CHMe)。

甲基环戊酮 12

在氩气氛下、 -40°C , 用 1 小时将在二氯甲烷 (40 ml) 中的乙酰氧基环戊酮 11 (约 30.9 mmol) 滴加到 DBU (4.6 ml, 30.9 mmol) 在二氯甲烷 (50 ml) 内的搅拌溶液中。将该混合物温热至 -30°C , 并搅拌 30 分钟, 然后用盐酸 (20 ml) 处理。将该反应混合物在乙醚 (100 ml) 与 1N HCl (150 ml) 之间分配。分离出有机层, 将水层进一步用乙醚 (2×100 ml) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并将溶剂减压蒸发。通过色谱法纯化残余物 (SiO_2 , 戊烷-乙醚, 7:3), 获得了甲基环戊酮 12 (1.51 g, 51%, 按 (S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮计)。

$\nu_{\max}(\text{膜})/\text{cm}^{-1}$ 1715 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.59 (1H, dd, J 5.6, 2.4, CH=CHC=O), 6.14 (1H, dd, J 5.6, 2.0, CH=CHC=O), 3.02 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J 18.8, 6.3, $\text{CH}_2\text{H}_\text{b}\text{C=O}$), 1.95 (1H, dd, J 18.8, 2.2, $\text{CH}_2\text{H}_\text{b}\text{C=O}$) 1.21 (3H, d, J 7.1, CHMe)。

二甲基环戊酮 13

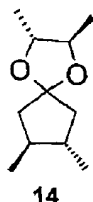
在氩气氛下、 0°C , 将甲基氯化镁 (5.2 ml 3M 乙醚溶液, 15.6 mmol) 缓慢地加到二甲基锌 (3.9 ml 2M 甲苯溶液, 7.8 mmol) 在 THF (20 ml) 内的搅拌溶液中。30 分钟后, 将该混合物冷却至 -78°C , 用 1 小时滴

加在 THF (10 ml) 中的 12 (0.67 g, 7.0 mmol)。将该反应混合物搅拌 20 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵溶液 (10 ml) 来处理。将该反应混合物温热至室温, 用 1N 盐酸 (40 ml) 稀释, 用乙醚 (3 × 50 ml) 萃取。将有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并减压除去溶剂, 获得了作为甲苯溶液的 13, 通过柱色谱纯化 (SiO₂, 戊烷-乙醚, 95:5), 获得了二甲基环戊酮 13 (0.45g, 52%)。

$\nu_{\max}$ (膜)/cm⁻¹ 1732 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 2.50–2.39 (2H, m), 1.89–1.72 (4H, m), 1.12 (6H, d, J 5.6, 2 x Me)。

通过转化成酮缩醇 14 证实对映体纯度。



使用迪安斯榻克分水器将酮 13 (0.25 g, 2.23 mmol)、(2R, 3R)-(–)-2, 3-丁二醇 (0.23 ml, 2.45 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.042 g, 0.22 mmol) 一起在苯中 (10 ml) 回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯 (100 ml) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩, 获得了 14 (0.21 g, 51%)。

δ_{C} (CDCl₃) 115.5, 78.0, 47.8, 40.1, 17.7, 16.9。

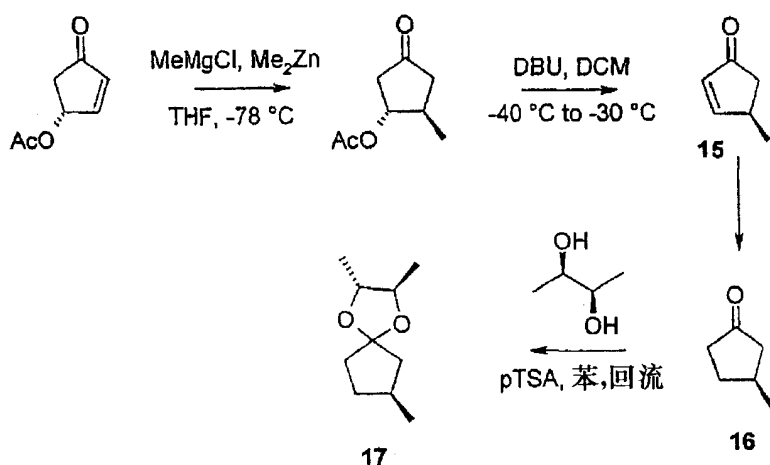
m/z (CI⁺) 185 (M+H, 70%)

由外消旋 (3RS, 4RS)-3, 4-二甲基酮制得的酮缩醇具有如下所示的信号:

δ_{C} (CDCl₃) 115.6, 115.5, 78.2, 78.1, 47.8, 47.5, 40.2, 40.0, 18.1, 17.7, 17.3, 16.9

实施例 6

对映体纯的 (S)-3-甲基环戊酮 (16)。



甲基环戊烯酮 15.

化合物 15 是用与制备 12 的方法相同的方法制得的。

甲基环戊酮 16

将 15 (1.17 g, 12.2 mmol) 和 10% 披钨碳(催化量)在乙酸乙酯 (30 ml) 中的混合物在 55 psi 的氢气下于 30℃ 振摇 6 小时。将该反应混合物过滤, 减压除去溶剂。通过色谱法纯化残余物 (SiO_2 , 戊烷-乙醚, 9:1), 获得了 3-甲基环戊酮 16 (1.09 g, 91%)。

ν_{max} (膜) / cm^{-1} (C=O) 1731.

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 2.42–2.08 (5H, m), 1.78 (1H, ddd, J 16.8, 9.3, 0.7), 1.51 (1H, m), 1.13 (3H, d, J 6.8).

酮缩醇 17

使用迪安斯榻克分水器将 16 (0.25 g, 2.55 mmol)、(2R,3R)-(–)-2,3-丁二醇 (0.26 ml, 2.80 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.05 g, 0.255 mmol) 一起在苯中 (10 ml) 中回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯 (100 ml) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 获得了酮缩醇 17 (0.20 g, 47%)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.59 (2H, m), 2.08–1.17 (13H, m), 1.01 (3H, d, J 6.8, Me); δ_{C} (CDCl_3) 117.4, 78.3, 78.0, 46.4, 38.0, 32.1, 20.6, 17.2, 17.1

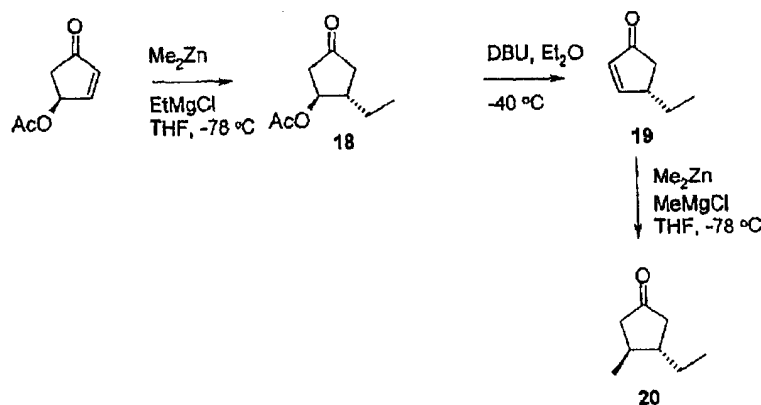
外消旋 3-甲基环戊酮的酮缩醇具有如下所示的信号:

δ_{C} (CDCl_3) 117.4, 78.3, 78.1 (x2), 78.0, 46.7, 46.4, 38.5, 38.0,

32.5, 32.1, 20.6, 20.2, 17.2, 17.1, 16.9 (x2).

实施例 7

对映体纯的 (3S, 4S)-3-乙基-4-甲基-环戊酮 (20)



乙酰氧基环戊酮 18

在氩气氛下、0℃, 将乙基氯化镁 (19.6 ml 2M THF 溶液, 39.2 mmol) 缓慢地加到二甲基锌 (19.6 ml 2M 甲苯溶液, 39.2 mmol) 在 THF (80 ml) 内的搅拌溶液中。20 分钟后, 将该混合物冷却至 -78℃, 并在 1 小时内加入在 THF (45 ml) 中的 (S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮 (5.0 g, 35.7 mmol)。将该反应混合物再搅拌 20 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵溶液 (20 ml) 来处理。将该反应混合物温热至室温, 用 1N 盐酸 (100ml) 稀释, 用乙醚 (3×200 ml) 萃取。将有机层用盐水 (200 ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并减压除去溶剂, 获得了作为甲苯溶液的乙酰氧基环戊酮 18, 不用进一步纯化直接用于下一步骤。

$\nu_{\max}$ (膜)/cm⁻¹ 1741 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 5.10 (1H, m, CHOAc), 2.70 (1H, dd, J 19.3, 6.7), 2.57 (1H, ddd, J 18.5, 8.3, 1.2), 2.32-2.20 (2H, m), 2.07 (3H, s, OCOMe), 2.00 (1H, m), 1.62 (2H, m), 0.98 (3H, t, J 7.2, Me)。

乙基环戊烯酮 19

在氩气氛下、-40℃, 用 1 小时将在二氯甲烷 (45 ml) 中的乙酰氧基环戊酮 18 (大约 35.7 mmol) 加到 DBU (5.34 ml, 35.7 mmol) 在二氯甲烷 (100 ml) 内的搅拌溶液中。将该混合物温热至 -30℃, 搅拌 30

分钟，然后用稀盐酸(30 ml)处理。将该反应混合物在乙醚(100 ml)和 1N HCl (150 ml)之间分配。分离出有机层，将水层进一步用乙醚(2 ×100 ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并将溶剂减压蒸发。通过色谱法纯化残余物(SiO₂，戊烷-乙醚，8:2)，获得了乙基环戊烯酮 19 (3.4 g, 86%，按(S)-4-乙酰氧基环戊-2-烯酮计)。
 $\nu_{\max}$ (膜)/cm⁻¹ 1713 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 7.65 (1H, dd, J 5.6, 2.4, CH=CHC=O), 6.16 (1H, dd, J 5.6, 2.0, CH=CHC=O), 2.88 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J 19.0, 6.3, CH_AH_BC=O), 2.02 (1H, dd, J 18.8, 2.2, CH_AH_BC=O) 1.63 (1H, m), 1.47 (1H, m), 0.99 (3H, t, J 7.6, Me)。

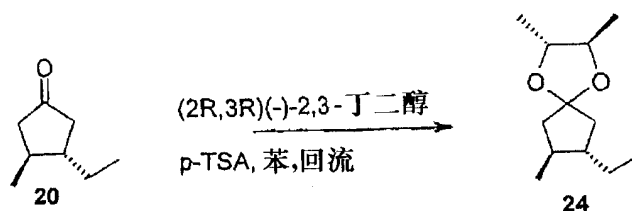
环戊酮 20

在氩气氛下、0℃，将甲基氯化镁(22.5 ml 3M 乙醚溶液，67.5 mmol)缓慢地加到二甲基锌(16.9 ml 2M 甲苯溶液，33.8 mmol)在 THF (100 ml)内的搅拌溶液中。30 分钟后，将该混合物冷却至-78℃，用 1 小时滴加在 THF (45 ml)中的 19 (3.37 g, 30.6 mmol)。将该反应混合物搅拌 20 分钟，然后加入饱和氯化铵溶液(25 ml)来处理。将该反应混合物温热至室温，用 1N 盐酸(100 ml)稀释，并用乙醚(3 ×100 ml)萃取。将有机层用盐水(50 ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，并减压除去溶剂，获得了作为甲苯溶液的 20，通过柱色谱法纯化(SiO₂，戊烷-乙醚，95:5)，获得了环戊酮 20 (2.4 g, 62%)。

$\nu_{\max}$ (膜)/cm⁻¹ 1738 (C=O)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 2.50-2.40 (2H, m), 1.92-1.60 (6H, m), 1.12 (3H, d, J 6.1, Me), 0.93 (3H, t, J 6.5, Me)。

转化成缩酮



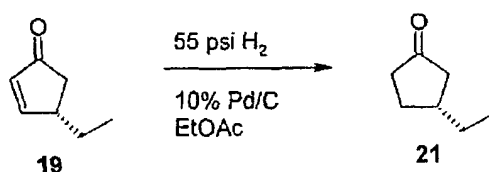
使用迪安斯榻克分水器，将 20 (0.22 g, 1.74 mmol)、

(2R, 3R)-(-)-2, 3-丁二醇(0.18 ml, 1.91 mmol)和对甲苯磺酸(0.033 g, 0.174 mmol)一起在苯中(10 ml)中回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯(100 ml)中, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水、洗涤, 干燥(MgSO_4)并真空浓缩, 获得了 24 (0.19g, 55%)。

δ_{c} (CDCl_3) 115.6, 78.1 (x2), 47.6, 47.1, 44.9, 38.2, 26.2, 19.3, 18.2, 16.9, 14.2; m/z (CI^+) 199 ($\text{M}+\text{H}$, 82%)。

实施例 8

对映体纯的(R)-3-乙基环戊酮(21)

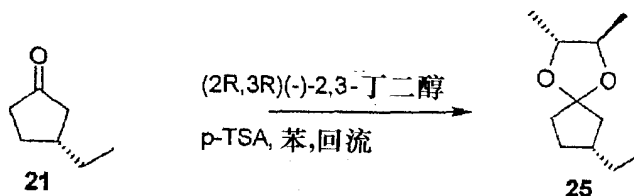


将 19 (3.4 g, 30.9 mmol) 和 10% 披钯碳(催化量)在乙酸乙酯(50 ml)中的混合物在 55 psi 的氢气下于 30℃ 振荡 6 小时。将该反应混合物过滤, 并减压除去溶剂。通过色谱法纯化残余物(SiO_2 , 戊烷-乙醚, 9:1), 获得了 3-乙基环戊酮 21 (3.4 g, 98%)。

ν_{max} (膜)/ cm^{-1} 1737 ($\text{C}=\text{O}$)。

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 2.38 (1H, dd, J 18.1, 7.3), 2.29 (1H, dd, J 16.1, 8.8), 2.21–2.04 (4H, m), 1.79 (1H, ddd, J 18.1, 9.8, 1.1), 1.47 (2H, m), 0.95 (3H, t, J 7.6, Me)。

转化成酮缩醇 25

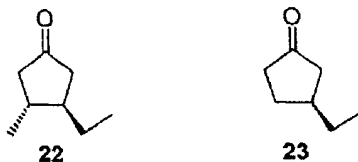


使用迪安斯榻克分水器, 将酮 21 (0.098 g, 0.874 mmol)、(2R, 3R)-(-)-2, 3-丁二醇(0.088 ml, 0.96 mmol)和对甲苯磺酸(0.017 g, 0.087 mmol)一起在苯中(10 ml)回流 3 小时。将该反应混合物冷却, 置于乙酸乙酯(100 ml)中, 并用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤。干燥(MgSO_4)并真空浓缩, 获得了 25 (0.12 g, 73%)。

δ_c (CDCl₃) 117.2, 78.2, 78.1, 44.5, 39.8, 38.0, 30.1, 28.6, 17.0, 16.9, 12.5; m/z (CI⁺) 185 (M+H, 75%)

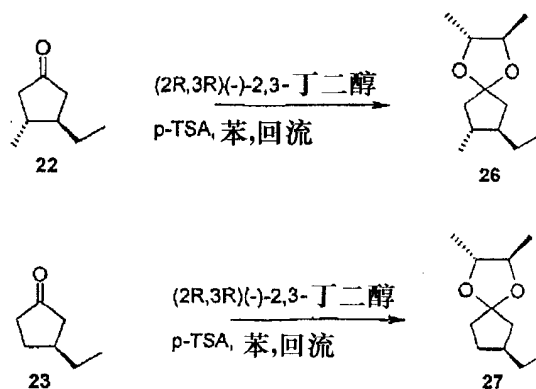
实施例 10 & 11

(3R, 4R)-3-乙基-4-甲基-环戊酮 (22) 和 (S)-3-乙基-环戊酮 (23)



化合物 22 和 23 是用上述实施例的方法制得的。

转化成酮缩醇 26, 27



通过使用上述方法制备酮缩醇 26 证实了酮 22 的对映体纯度。

δ_c (CDCl₃) 115.7, 78.2, 78.1, 47.3, 46.9, 44.6, 38.0, 26.6, 19.3, 18.8, 17.3, 17.2, 14.2; m/z (CI⁺) 199 (M+H, 80%)

还通过使用上述方法制备酮缩醇 26 证实了酮 23 的对映体纯度。

δ_c (CDCl₃) 117.2, 78.3, 78.1, 44.2, 39.3, 37.6, 29.7, 28.8, 17.2, 12.5; m/z (CI⁺) 185 (M+H, 78%).