



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111051280 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 22

(21) 申请号 201880056538.0

B.J.利特勒 W.A.纽金特

(22) 申请日 2018.08.02

D.史密斯 J.斯塔德利 R.M.休斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

申请公布号 CN 111051280 A

专利代理师 童春媛 彭昶

(43) 申请公布日 2020.04.21

(30) 优先权数据

(51) Int.Cl.

62/540395 2017.08.02 US

C07D 207/06 (2006.01)

C07D 207/263 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2020.02.28

US 2016095858 A1, 2016.04.07

(86) PCT国际申请的申请数据

Hanns Lind等.《RING CONTRACTION IN 2,

PCT/US2018/044963 2018.08.02

2,6,6-TETRAMETHYLPIPERIDIN-4-ONE WITH

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/028228 EN 2019.02.07

DICHLOROCARBENE UNDER PHASE TRANSFER

CONDITIONS》.《Tetrahedron Letters》.1979,

(73) 专利权人 弗特克斯药品有限公司

(第21期),

地址 美国马萨诸塞州

审查员 杨谓

(72) 发明人 P.T.安杰尔 B.勒万多夫斯基

权利要求书2页 说明书46页

(54) 发明名称

制备吡咯烷化合物的方法

(57) 摘要

本发明公开了用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮、(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮、(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮、(S)-2,4,4-三甲基吡咯烷和(R)-2,4,4-三甲基吡咯烷以及



它们的盐形式的方法。

1. 一种用于制备(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷或其盐的方法,其包括:
 - (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱反应,所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠;
 - (b) 使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;
 - (c) 用至少一种催化剂和氢气氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;
 - (d) 用氢化物还原(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及
 - (e) 任选地用酸处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。
2. 一种用于制备(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷或其盐的方法,其包括:
 - (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱反应,所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠;
 - (b) 使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;
 - (c) 用至少一种催化剂和氢气氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;
 - (d) 用氢化物还原(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及
 - (e) 任选地用酸处理(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。
3. 一种用于制备(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法,其包括:
 - (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱反应,所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠;
 - (b) 使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及
 - (c) 用至少一种催化剂和氢气氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。
4. 一种用于制备(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法,其包括:
 - (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱反应,所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠;
 - (b) 使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及
 - (c) 用至少一种催化剂和氢气氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。
5. 一种用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的方法,其包括:
 - (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱反应,所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠;以及
 - (b) 使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮。
6. 如权利要求1所述的方法,其还包括用HCl处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐。
7. 如权利要求1或3所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。

8. 如权利要求1或3所述的方法,其中向(a)中的所述反应添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。

9. 如权利要求1或3所述的方法,其中至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。

10. 如权利要求1或3所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。

11. 如权利要求1或3所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基碘化铵、四丁基氢氧化铵、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵、四辛基氯化铵、四辛基碘化铵、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。

12. 如权利要求1或3所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自质子酸水溶液。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。

14. 如权利要求1或3所述的方法,其中所述至少一种催化剂选自钨氢化催化剂、铼氢化催化剂和铱氢化催化剂。

15. 如权利要求1所述的方法,其中所述氢化物选自氢化铝锂、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和硼烷。

16. 如权利要求1或3所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种相转移催化剂和至少一种碱在至少一种溶剂存在下反应。

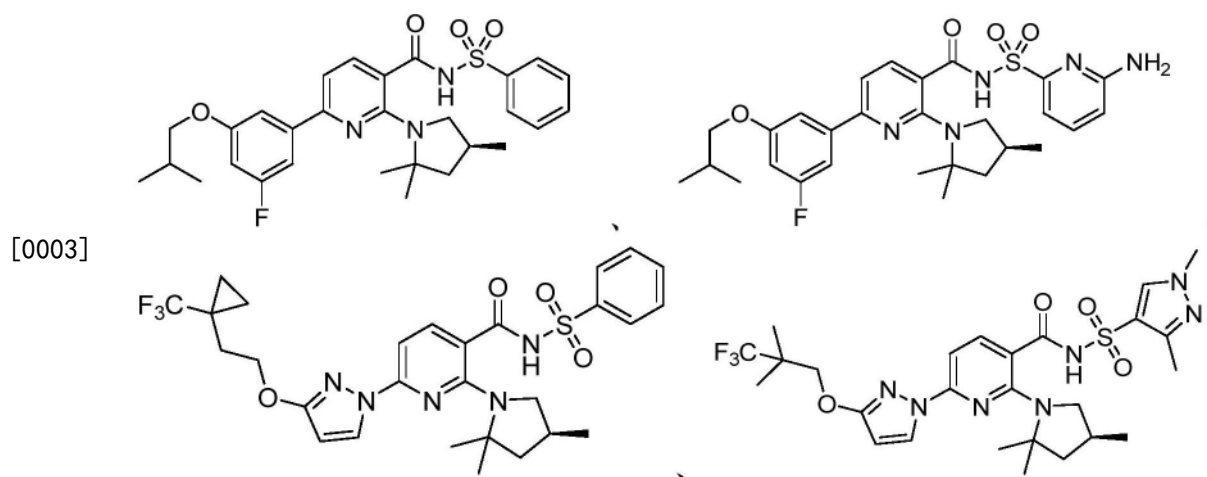
17. 如权利要求16所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮。

制备吡咯烷化合物的方法

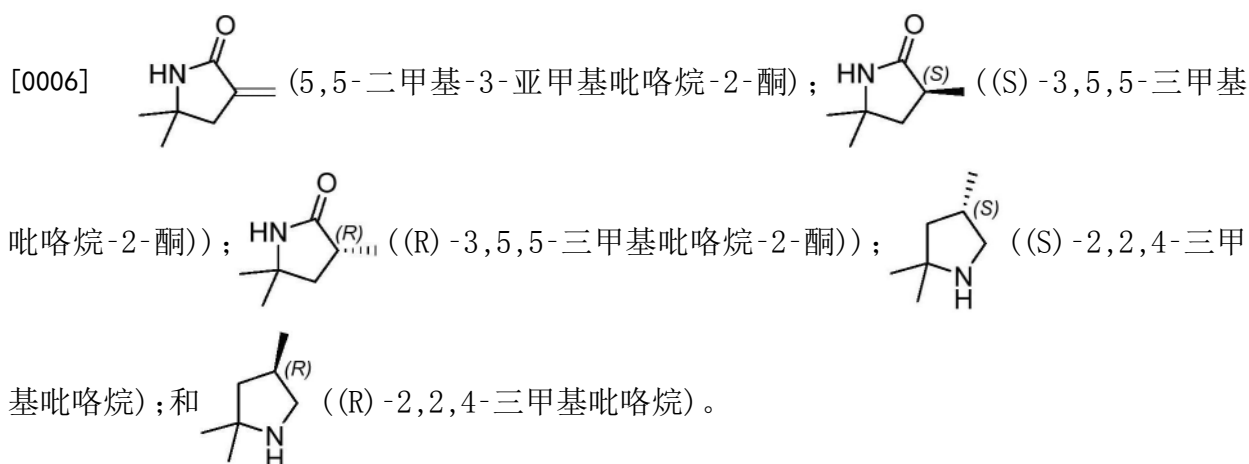
[0001] 本申请要求2017年8月2日提交的美国临时专利申请号62/540,395的优先权,所述专利以全文引用的方式并入本文中。

[0002] (S)-2,2,4-三甲基吡咯烷游离碱及其盐形式、(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷游离碱及其盐形式、(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮、(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮和5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮为有用的分子,其可用于合成药物活性分子,如CFTR活性之调节剂,例如PCT公开号WO 2016/057572、WO 2018/064632和WO 2018/107100中所公开之那些,包括以下分子,其在治疗囊性纤维化的临床试验中被研究:



[0004] 然而,仍需要用于制备这些分子的较为有效、方便和/或经济的方法。

[0005] 本文公开了用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮、(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮、(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮、(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷和(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷、以及它们的盐形式的方法:



[0007] 在一些实施方案中,公开了用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的方法。

[0008] 在一些实施方案中,本公开涉及用于制备(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷游离碱或(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐的方法。在一些实施方案中,(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐为(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐。

[0009] 在一些实施方案中,本公开涉及用于制备(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷游离碱或(R)-

2,2,4-三甲基吡咯烷盐的方法。在一些实施方案中,(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐为(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐。

[0010] 在一些实施方案中,本公开涉及用于制备(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法。

[0011] 在一些实施方案中,本公开涉及用于制备(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法。

[0012] 在一些实施方案中,方案1中描绘了一种用于制备(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的方法且所述方法包括:

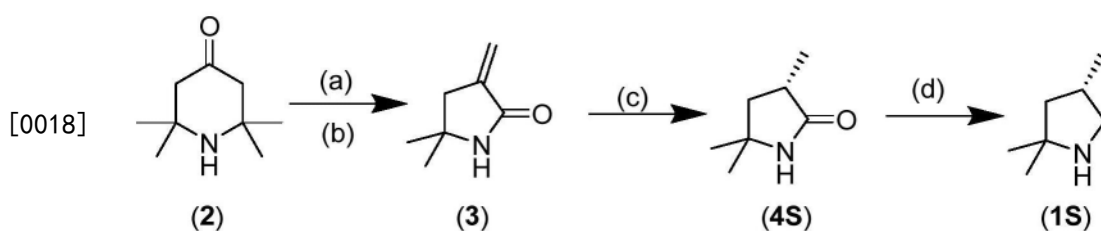
[0013] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0014] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0015] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;以及

[0016] (d)还原(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷。

[0017] 方案1.(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的合成



[0019] 在一些实施方案中,使用2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮的盐。盐的非限制性实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、或苯甲酸盐。在一些实施方案中,使用2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮盐酸盐。这些盐可通过本领域中的常规方法,例如通过用酸处理2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮来制备。

[0020] 在一些实施方案中,公开了一种用于制备(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐的方法且所述方法包括:

[0021] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0022] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0023] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;

[0024] (d)还原(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及

[0025] (e)用酸处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。

[0026] 在一些实施方案中,方案2中描绘了一种用于制备(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的方法且所述方法包括:

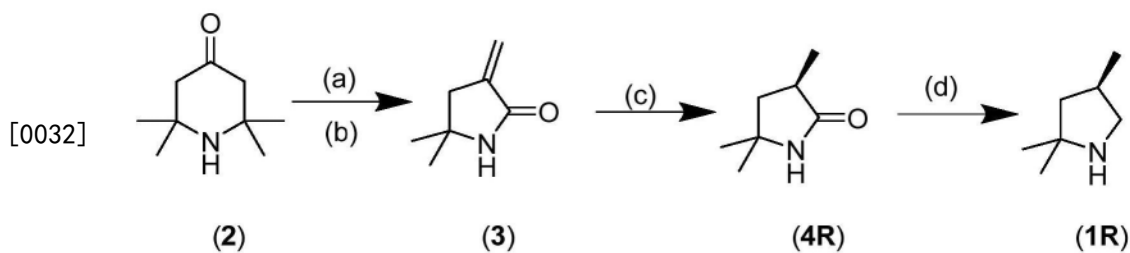
[0027] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0028] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0029] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;以及

[0030] (d)还原(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷。

[0031] 方案2.(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的合成



[0033] 在一些实施方案中,公开了一种用于制备(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐的方法且所述方法包括:

[0034] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0035] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0036] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;

[0037] (d)还原(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及

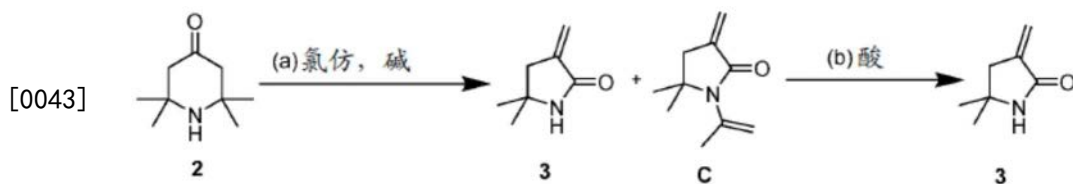
[0038] (e)用酸处理(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。

[0039] 在一些实施方案中,方案3中描绘了一种用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的方法且所述方法包括:

[0040] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;以及

[0041] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮。

[0042] 方案3.5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的合成



[0044] (a)中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮(方案3中的化合物2)或其盐与氯仿和至少一种碱的反应生成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮(化合物3)和5,5-二甲基-3-亚甲基-1-(丙-1-烯-2-基)吡咯烷-2-酮(化合物C)的混合物,如方案3中所示。为了分离出化合物3,先前的方法涉及化合物3和化合物C的分离,其需要额外的时间、材料和溶剂。由于大量的化合物C副产物,其还导致化合物3产率。在增加化合物3的产率的努力中,出乎意料地发现,化合物3和化合物C的粗混合物可用酸处理,如(b)中的反应所示,且将化合物C转化成化合物3。在一些实施方案中,进行(b)中的反应,而不分离(a)中的反应的一种(或多种)产物。这导致方法具有较少纯化且对材料及溶剂的依赖较少,其可以较高效率和较低成本的形式提供化合物3。

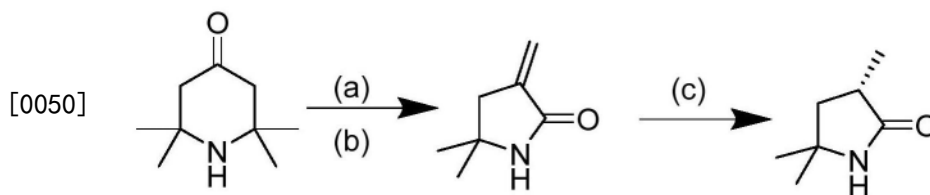
[0045] 在一些实施方案中,方案4中描绘了一种用于制备(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法且所述方法包括:

[0046] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0047] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及

[0048] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0049] 方案4: (S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的合成



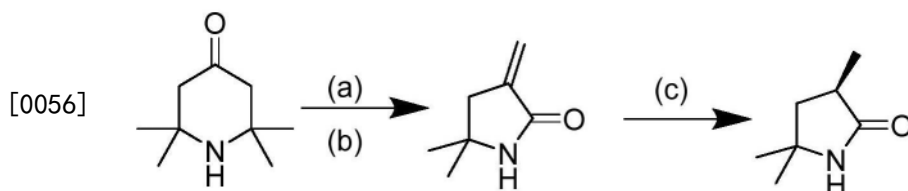
[0051] 在一些实施方案中,方案5中描绘了一种用于制备(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法且所述方法包括:

[0052] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮与氯仿和至少一种碱反应;

[0053] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及

[0054] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0055] 方案5: (R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的合成



[0057] (a) 2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱的反应

[0058] 在一些实施方案中,使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应。在一些实施方案中,至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠。在一些实施方案中,至少一种碱为氢氧化钠。

[0059] 在一些实施方案中,向(a)的反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的3至15摩尔当量的至少一种碱。在一些实施方案中,添加5至12摩尔当量的至少一种碱。在一些实施方案中,添加7.5摩尔当量的至少一种碱。在一些实施方案中,添加10摩尔当量的所述至少一种碱。在一些实施方案中,添加8摩尔当量的氢氧化钠。

[0060] 在一些实施方案中,反应(a)中的至少一种碱在至少一种无水溶剂中呈固体形式。在一些实施方案中,至少一种无水溶剂选自二甲亚砜和异丙醇。

[0061] 在一些实施方案中,反应(a)中的至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。在一些实施方案中,至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。在一些实施方案中,至少一种碱为30重量%NaOH水溶液。在一些实施方案中,至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。在一些实施方案中,至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。

[0062] 在一些实施方案中,反应(a)中的氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。在一些实施方案中,氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。在一些实施方案中,氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。

[0063] 在一些实施方案中,2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。在一些实施方案中,至少一种溶剂选自有机溶剂。在一些实施方案中,至少一种溶剂与水不混溶。在一些实施方案中,至少一种溶剂的体积相对于2,2,6,6-四甲基

哌啶-4-酮的体积在0.1至10体积当量范围内。在一些实施方案中,至少一种溶剂的体积相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的体积在1至4体积当量范围内。在一些实施方案中,至少一种溶剂的体积相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的体积在1至3体积当量范围内。在一些实施方案中,至少一种溶剂的体积相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的体积在1.5至2.5体积当量范围内。在一些实施方案中,所述体积的至少一种溶剂为相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的体积的2体积当量的至少一种溶剂。在一些实施方案中,至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃 (THF) 和N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。在一些实施方案中,至少一种溶剂选自二氯甲烷和庚烷。在一些实施方案中,至少一种溶剂为二氯甲烷。

[0064] 在一些实施方案中,反应(a)在无至少一种溶剂的情况下进行。

[0065] 在一些实施方案中,(a)中的反应在不使用相转移催化剂的情况下进行。

[0066] 在一些实施方案中,在(a)中的反应中,除氯仿和至少一种碱之外,2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮还与至少一种相转移催化剂反应。在一些实施方案中,至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚,如18-冠-6和15-冠-5相转移催化剂。在一些实施方案中,至少一种相转移催化剂选自冠醚,如18-冠-6和15-冠-5相转移催化剂。在一些实施方案中,至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。在一些实施方案中,至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。在一些实施方案中,至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵 (TBAB)、四丁基氯化铵 (TBAC)、四丁基碘化铵 (TBAI)、四丁基氢氧化铵 (TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵 (TOAB)、四辛基氯化铵 (TOAC)、四辛基碘化铵 (TOAI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。

[0067] 在一些实施方案中,向(a)中的反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的至少一种相转移催化剂。在一些实施方案中,添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。在一些实施方案中,添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。在一些实施方案中,添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的0.01摩尔当量至1摩尔当量,如至0.2摩尔当量、0.4摩尔当量、0.6摩尔当量或0.8摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0068] (b) (a) 中的反应的产物与酸的反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮

[0069] 在一些实施方案中,(b)中的反应的酸选自质子酸水溶液。在一些实施方案中,质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。在一些实施方案中,所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。在一些实施方案中,所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。在一些实施方案中,(b)中的反应的酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。在一些实施方案中,(b)中的反应的酸选自2M HCl。在一些实施方案中,(b)中的反应的酸选自2.5M HCl。在一些实施方案中,(b)中的反应的酸选自3M HCl。在一些实施方案中,向(b)中的反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的0.5至10摩尔当量的所述酸。在一些实施方案中,向(b)中的反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的1至4摩尔当量的所述酸。在一些实施方案中,向(b)中的反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数的1.5摩尔当量的所述酸。

[0070] 在一些实施方案中,由(a)和(b)中的反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。在一些实施方

案中,由(a)和(b)中的反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在30%至80%范围内。在一些实施方案中,由(a)和(b)中的反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在50%至70%范围内。在一些实施方案中,由(a)和(b)中的反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在60%至80%范围内。

[0071] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-或(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮

[0072] 在一些实施方案中,使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮氢化以产生(S)-或(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

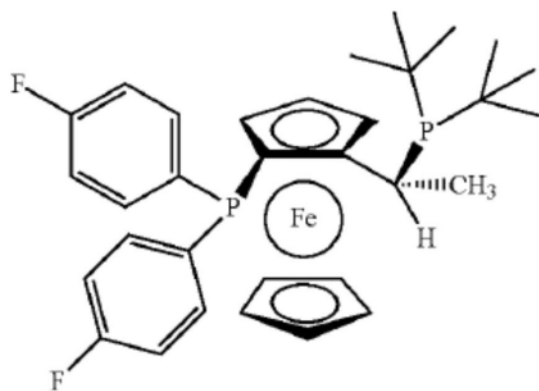
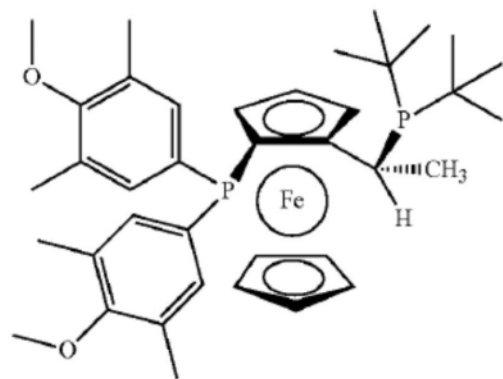
[0073] 在一些实施方案中,氢化包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,至少一种催化剂选自来自铂族的金属。如本文所用,术语“铂族”意指钌、铑、钯、铱、铱和铂。在一些实施方案中,至少一种催化剂选自钌氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。

[0074] 在一些实施方案中,氢化包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,至少一种催化剂选自钌氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。

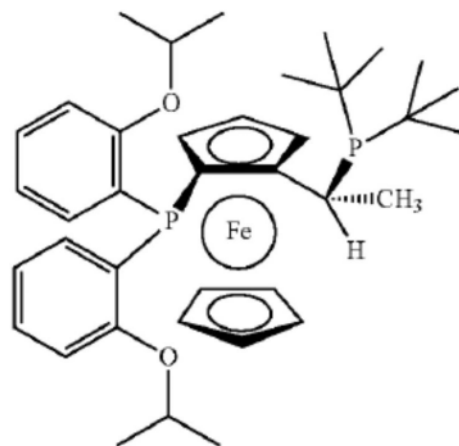
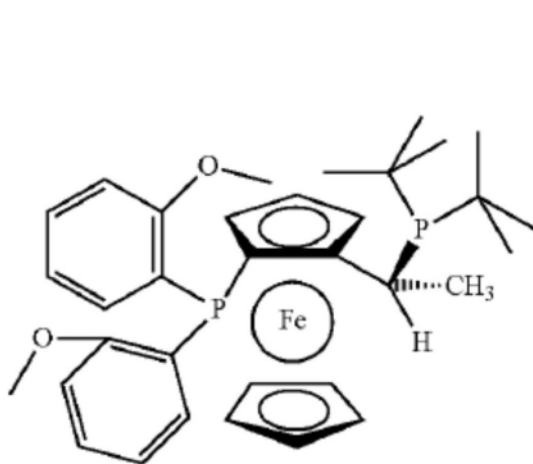
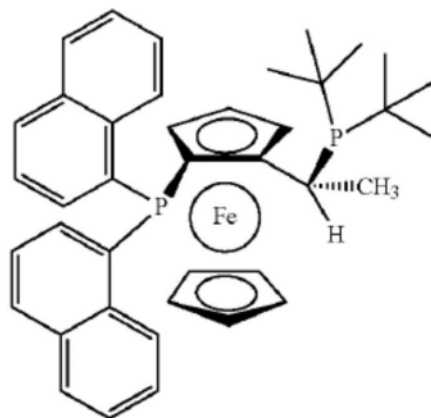
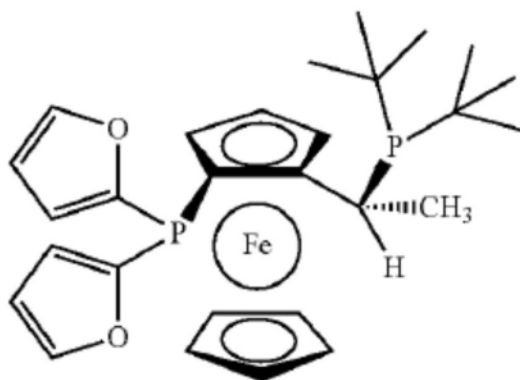
[0075] 至少一种催化剂可为非均相或均相的。在一些实施方案中,至少一种催化剂为非均相的。在一些实施方案中,至少一种催化剂为均相的。在一些实施方案中,至少一种催化剂包含铂。在一些实施方案中,至少一种催化剂包含铑、钌或铱。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个配位体。在一些实施方案中,至少一个配位体为手性的。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个含磷的配位体。

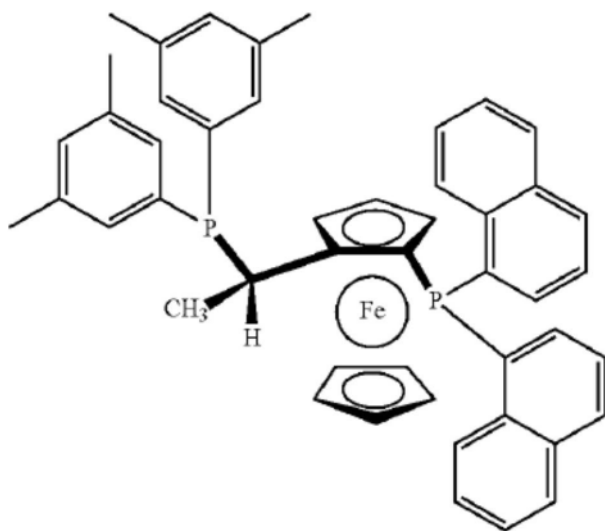
[0076] 在一些实施方案中,氢化为对映选择性的。对映选择性氢化可使用手性配位体完成。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个手性含磷配位体。在一些实施方案中,至少一个手性含磷配位体为手性叔二膦。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个阻转异构配位体,如BINAP、To1-BINAP、T-BINAP、H8-BINAP、Xyl-BINAP、DM-BINAP或MeOBiphep。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个基于segphos的配位体,如segphos、dm-segphos或dtbm-segphos。在一些实施方案中,至少一种催化剂采用至少一个手性基于二茂铁基的配位体,如Josiphos、Walphos、Mandyphos或Taniaphos。BINAP的非限制性实例包括(R)-(+)-(1,1'-联二萘-2,2'-二基)双(二苯基膦)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘((R)-(+)-BINAP)、(S)-(-)-(1,1'-联二萘-2,2'-二基)双(二苯基膦)和(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘((S)-(-)-BINAP)。To1-BINAP的非限制性实例为(R)-(+)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘。T-BINAP的非限制性实例包括(S)-(-)-2,2'-对甲苯基-膦基)-1,1'-联萘、(S)-To1-BINAP。H8-BINAP的实例包括(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘[(1R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-[1,1'-联二萘]-2,2'-二基]双[二苯基膦]和(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘[(1S)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-[1,1'-联二萘]-2,2'-二基]双[二苯基膦]。DM-BINAP的非限制性实例包括(R)-(+)-1,1'-联二萘-2,2'-二基]双[双(3,5-二甲基苯基)膦]和(R)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-

联萘。Xyl-BINAP的非限制性实例为(R) - (+) - XylBINAP和(S) - (+) - XylBINAP,可由Takasago International Corp购得。MeOBiphep的非限制性实例包括(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦]、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦]、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二-叔丁基苯基)膦]、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二-叔丁基苯基)膦]、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双{双[3,5-二异丙基-4-(二甲氨基)苯基]膦}、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双{双[3,5-二异丙基-4-(二甲氨基)苯基]膦}、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二甲基苯基)膦]、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,5-二甲基苯基)膦]、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(4-甲基苯基)膦]、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(4-甲基苯基)膦]、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,4,5-三甲氧基苯基)膦]、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双[双(3,4,5-三甲氧基苯基)膦]、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二-2-呋喃基膦)、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二-2-呋喃基膦)、(R) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二异丙基膦)、(S) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二异丙基膦)、(R) - (+) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二苯基膦)和(S) - (-) - (6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)双(二苯基膦)。segphos的非限制性实例包括(R) - (+) - 5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂(或[(4R) - (4,4'-联-1,3-苯并二噁茂)-5,5'-二基]双[二苯基膦])和(S) - (-) - 5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂。dtbm-segphos的非限制性实例包括(R) - (-) - 5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂(或[(4R) - (4,4'-联-1,3-苯并二噁茂)-5,5'-二基]双[双(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦])和(S) - (+) - 5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂。dm-segphos的实例包括(S) - (+) - 5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂和(R) - (+) - 5,5'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并二噁茂(或[(4R) - (4,4'-二-1,3-苯并二噁茂)-5,5'-二基]双[双(3,5-二甲苯基)膦])。手性基于二茂铁基的配位体的非限制性实例可见于US2015/0045556(其手性配位体的描述以引用的方式并入本文)中。手性基于二茂铁基的配位体的非限制性实例包括:

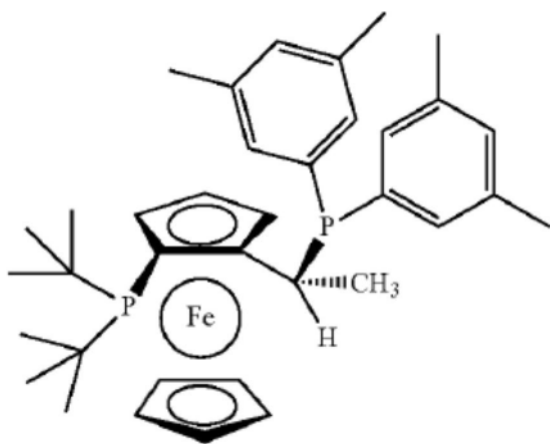
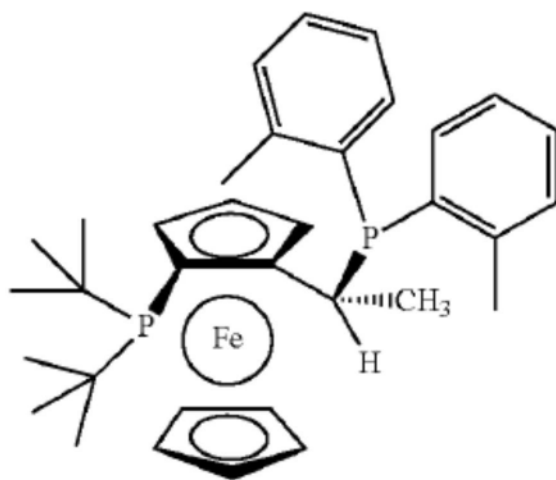


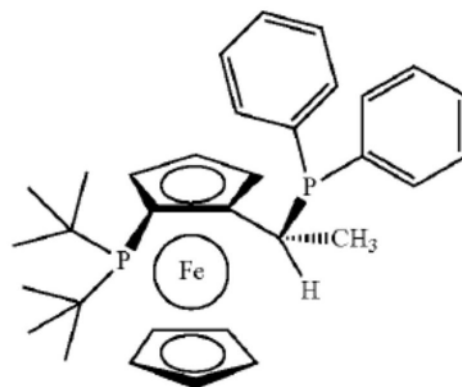
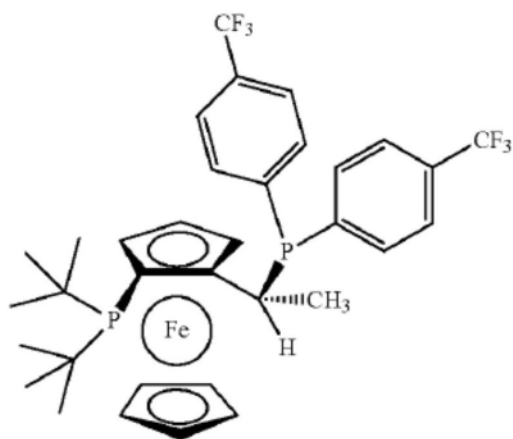
[0077]



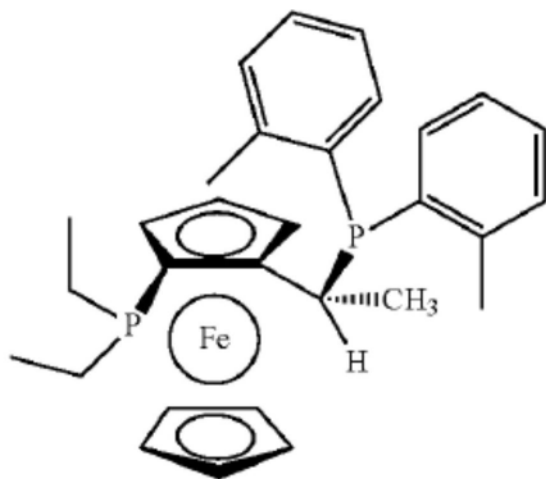
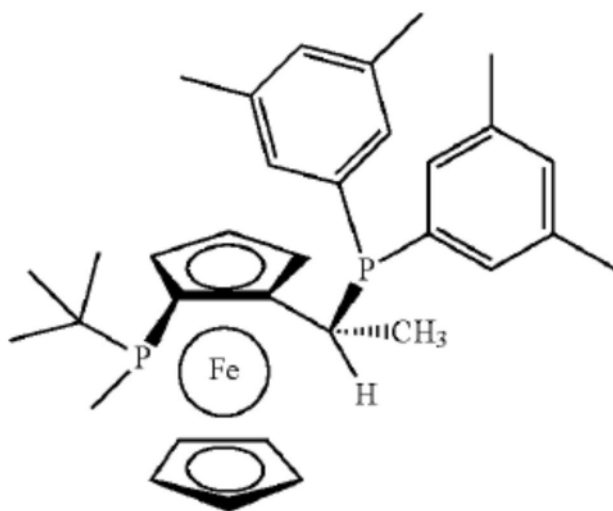


[0078]

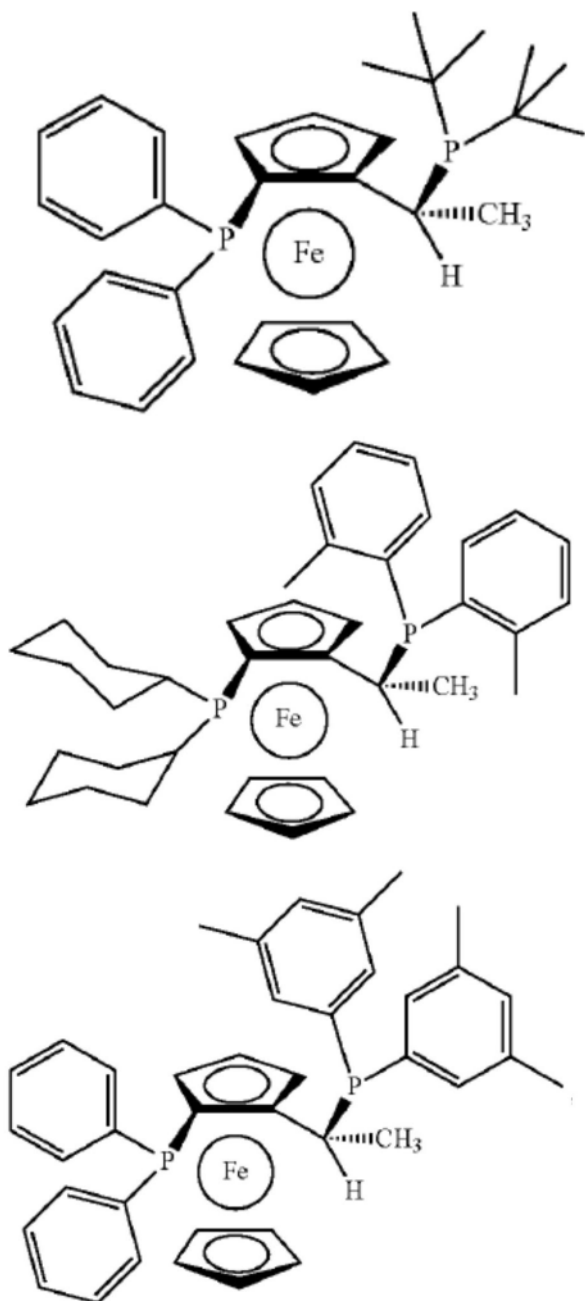




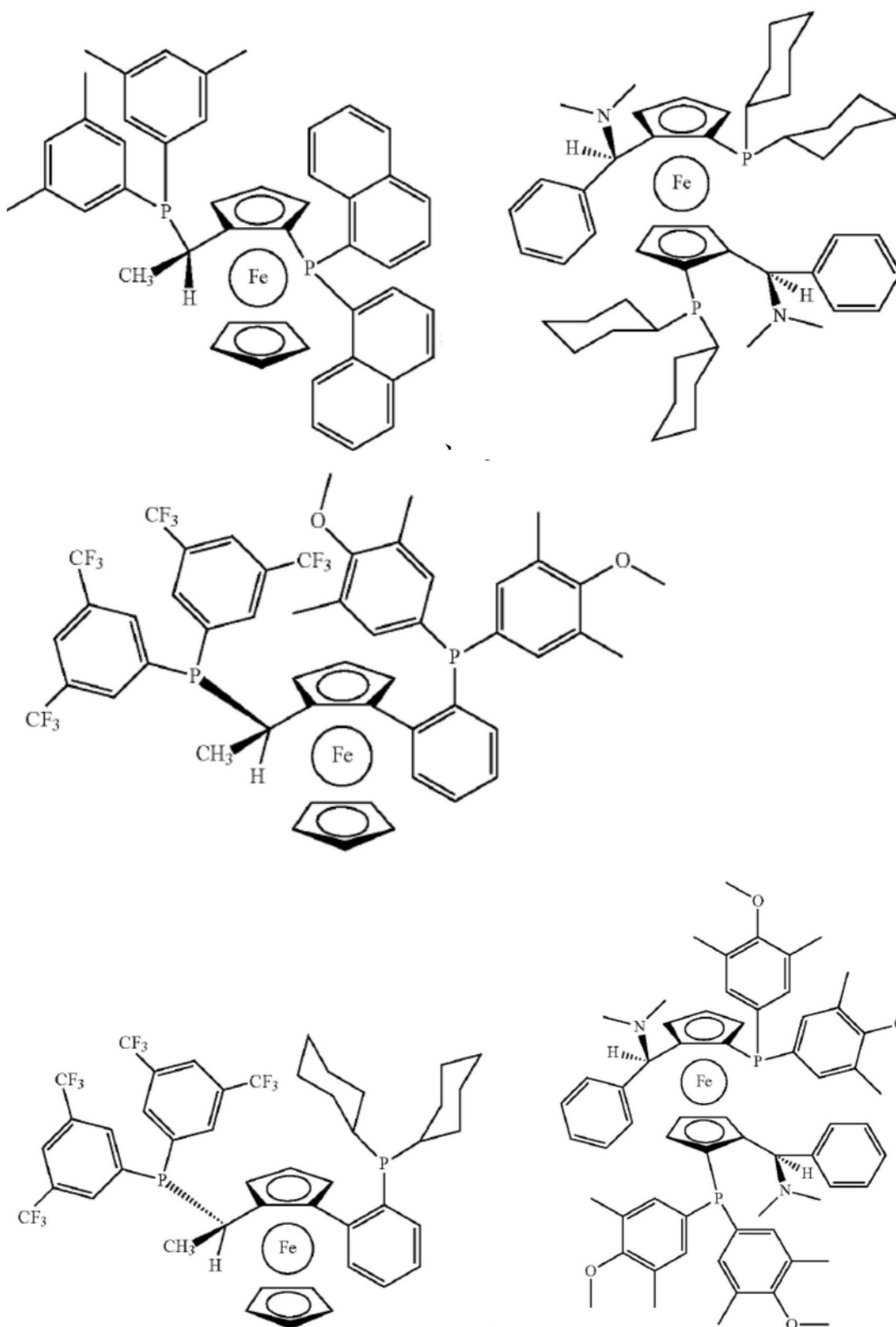
[0079]

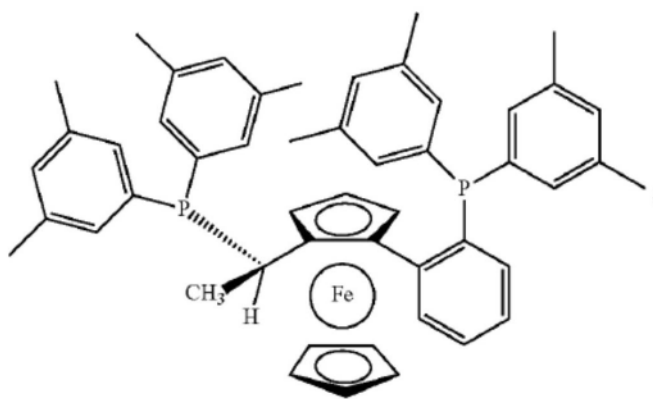


[0080]

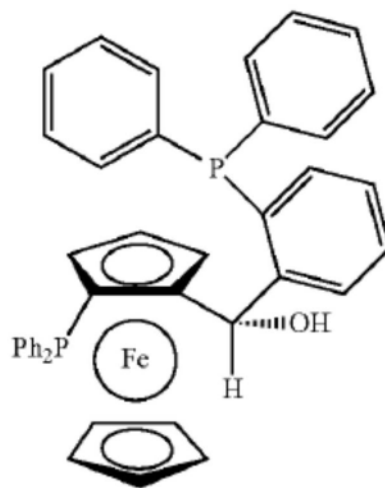
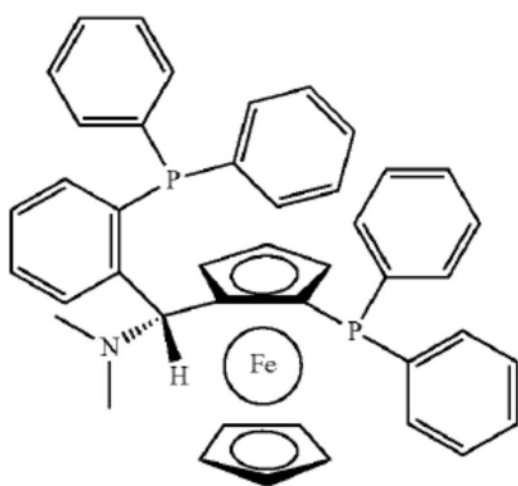
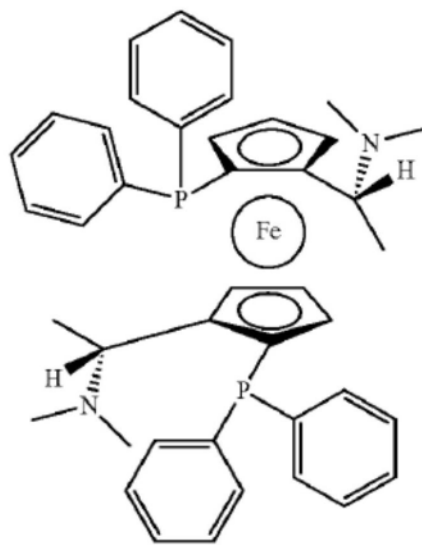
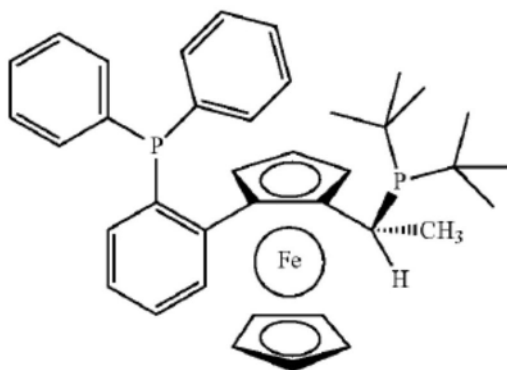


[0081]



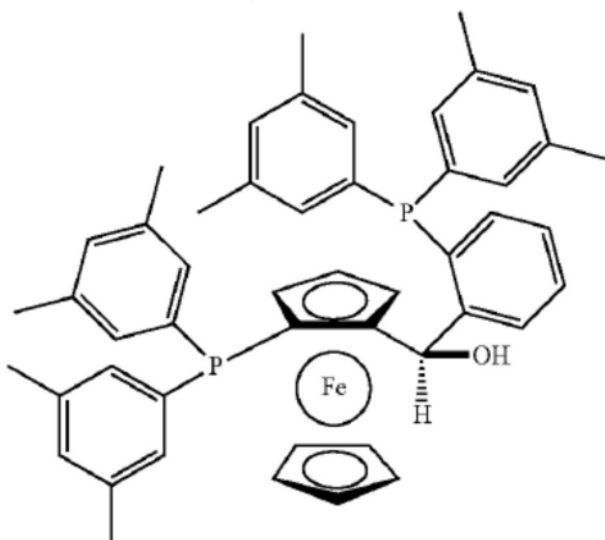


[0082]



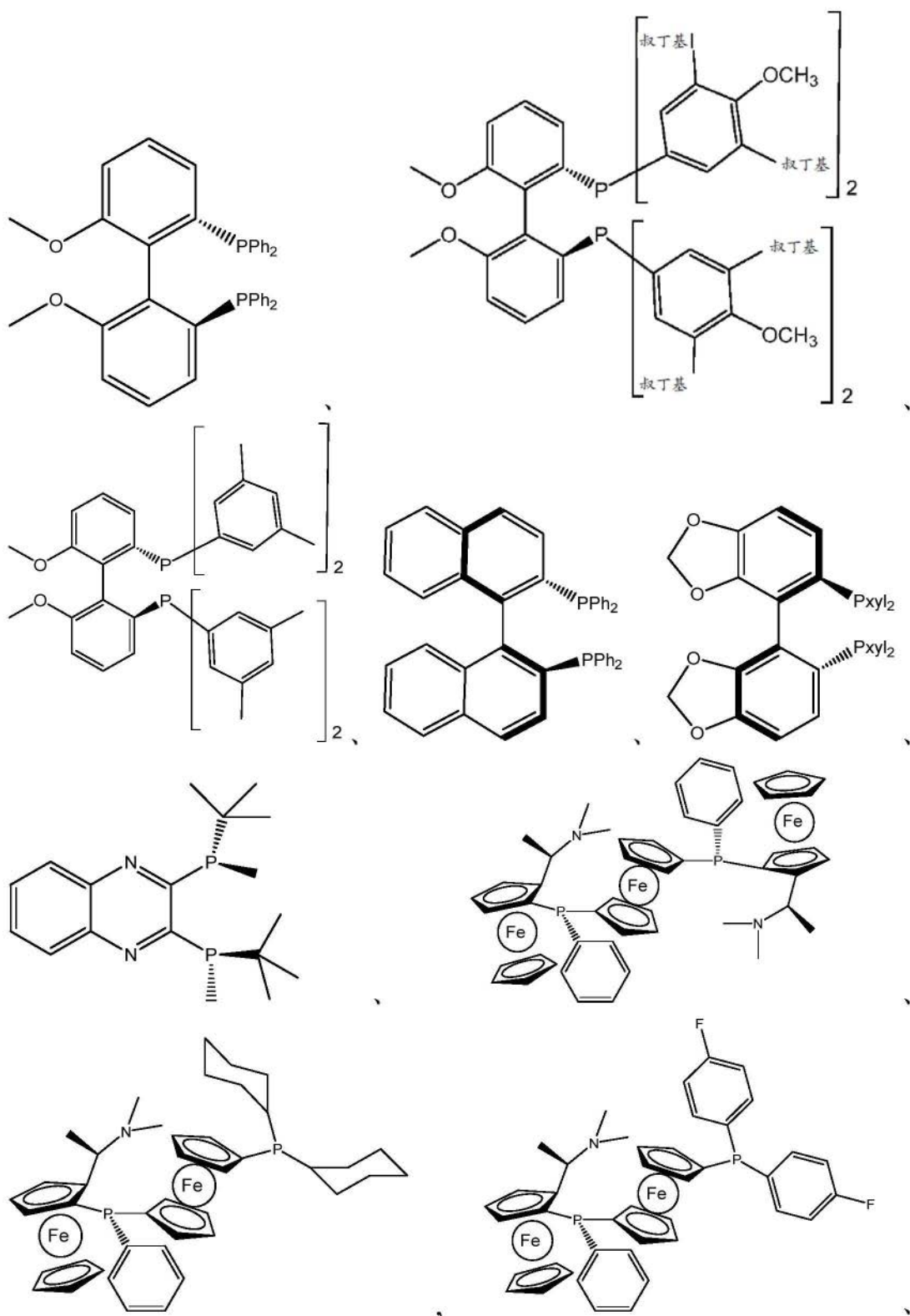
和

[0083]

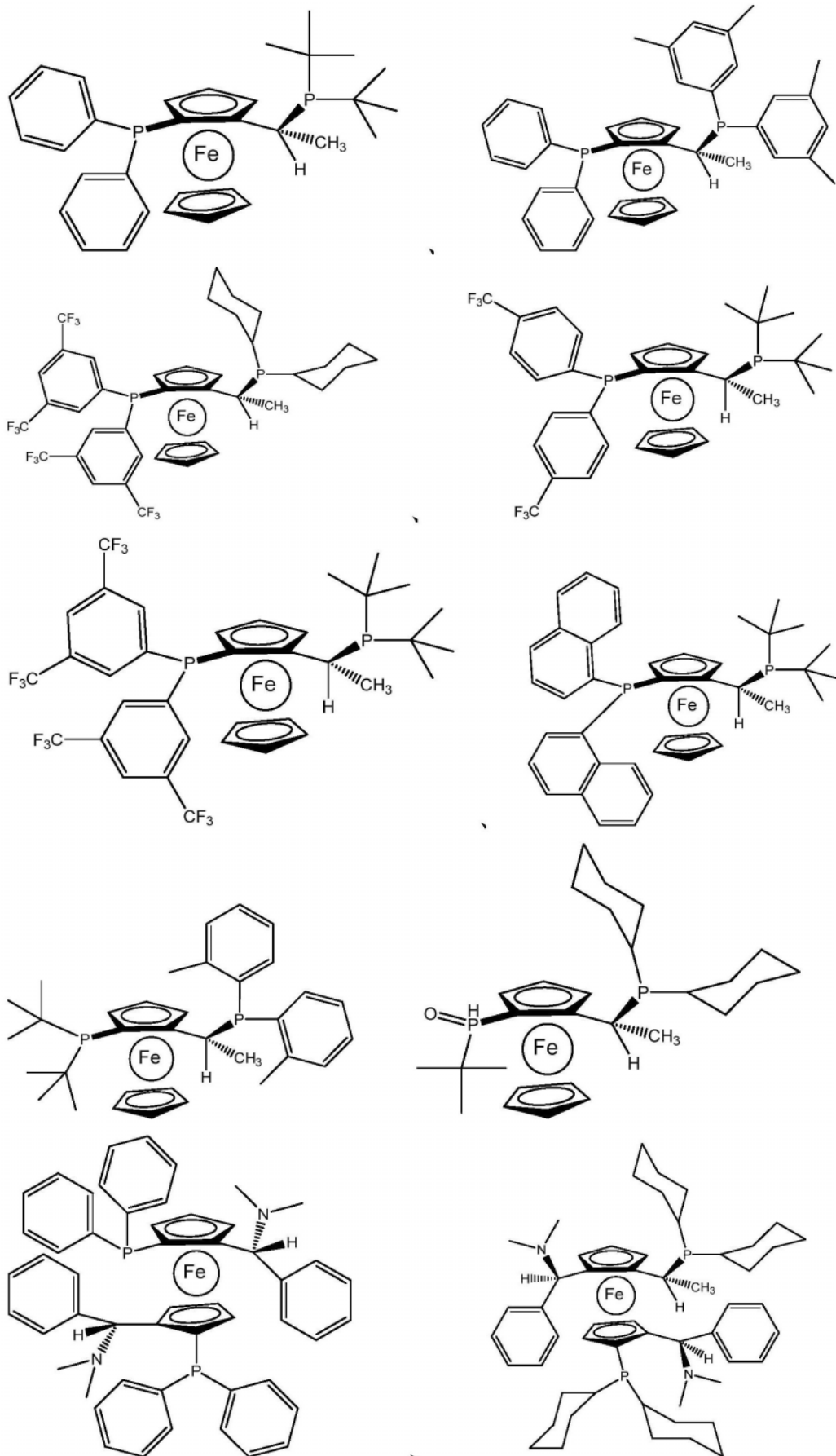


[0084] 在一些实施方案中,在至少一个手性配位体存在下进行氢化。在一些实施方案中,至少一个手性配位体选自膦配位体、BINOL、TADDOL、BOX、DuPhos、DiPAMP、BINAP、Tol-BINAP、T-BINAP、H8-BINAP、DM-BINAP、Xyl-BINAP、MeOBiphep、DIOP、PHOX、PyBox、SALENs、SEGPHOS、DM-SEGPHOS、DTBM-SEGPHOS、JOSIPHOS、MANDYPHOS、WALPHOS、TANIAPHOS、sPHOS、xPHOS、SPANphos、Triphos、Xantphos和Chiraphos配位体。在一些实施方案中,至少一个手性配位体为SEGPHOS配位体。在一些实施方案中,至少一个手性配位体为MANDYPHOS配位体。在一些实施方案中,至少一个手性配位体为可由例如Solvias购得的MANDYPHOS SL-M004-1。在一些实施方案中,至少一个手性配位体选自以下:

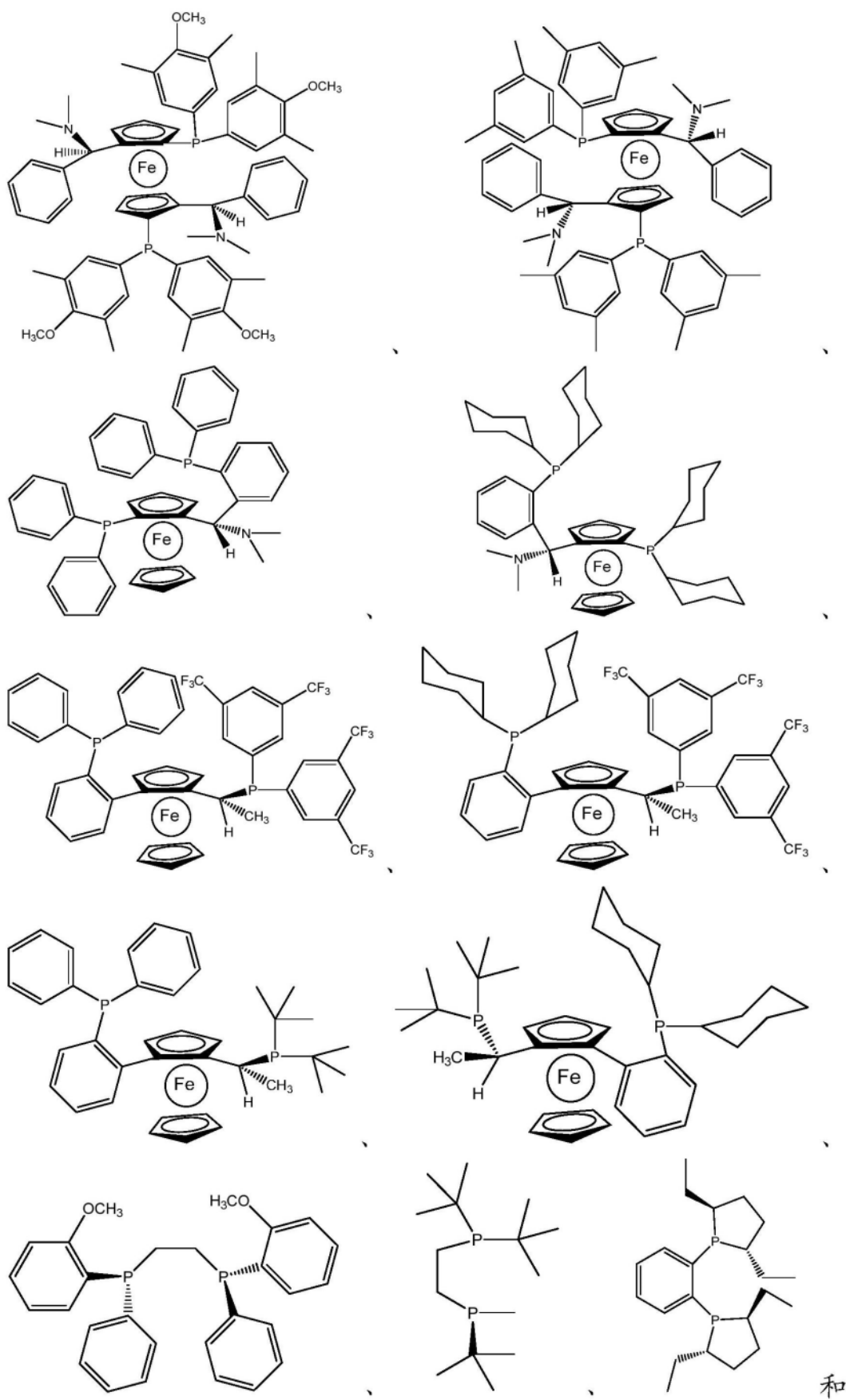
[0085]



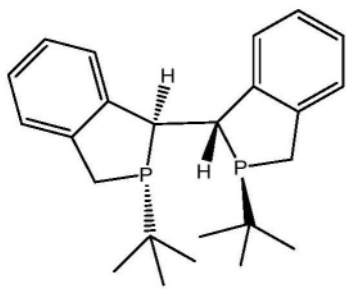
[0086]



[0087]

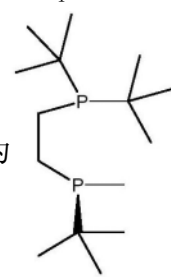


[0088]

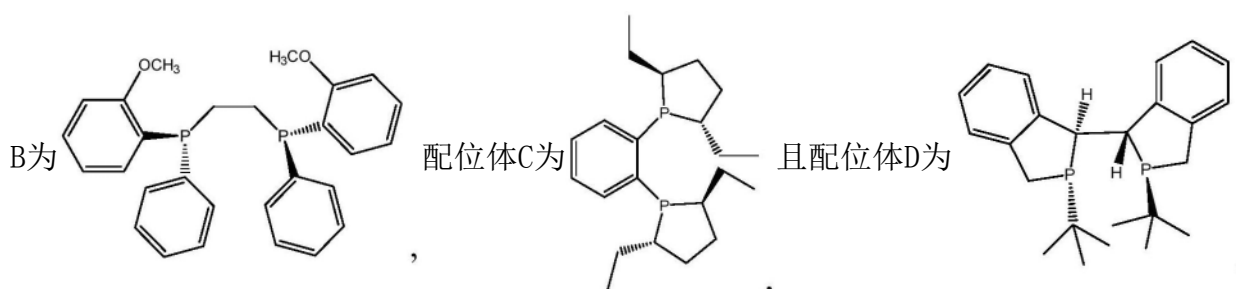


[0089] 在一些实施方案中,在至少一种过渡金属存在下进行氢化。在一些实施方案中,至少一种过渡金属选自铂族金属。在一些实施方案中,至少一种过渡金属选自铑、钌、铱和钯。在一些实施方案中,至少一种过渡金属为钌。在一些实施方案中,至少一种过渡金属为铑。

[0090] 在一些实施方案中,在至少一种选自以下的催化剂存在下进行氢化: $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体A})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体B})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体C})\text{BF}_4]$ 和 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体D})\text{BF}_4]$,其中COD为1,5-环辛二烯,配位体A为



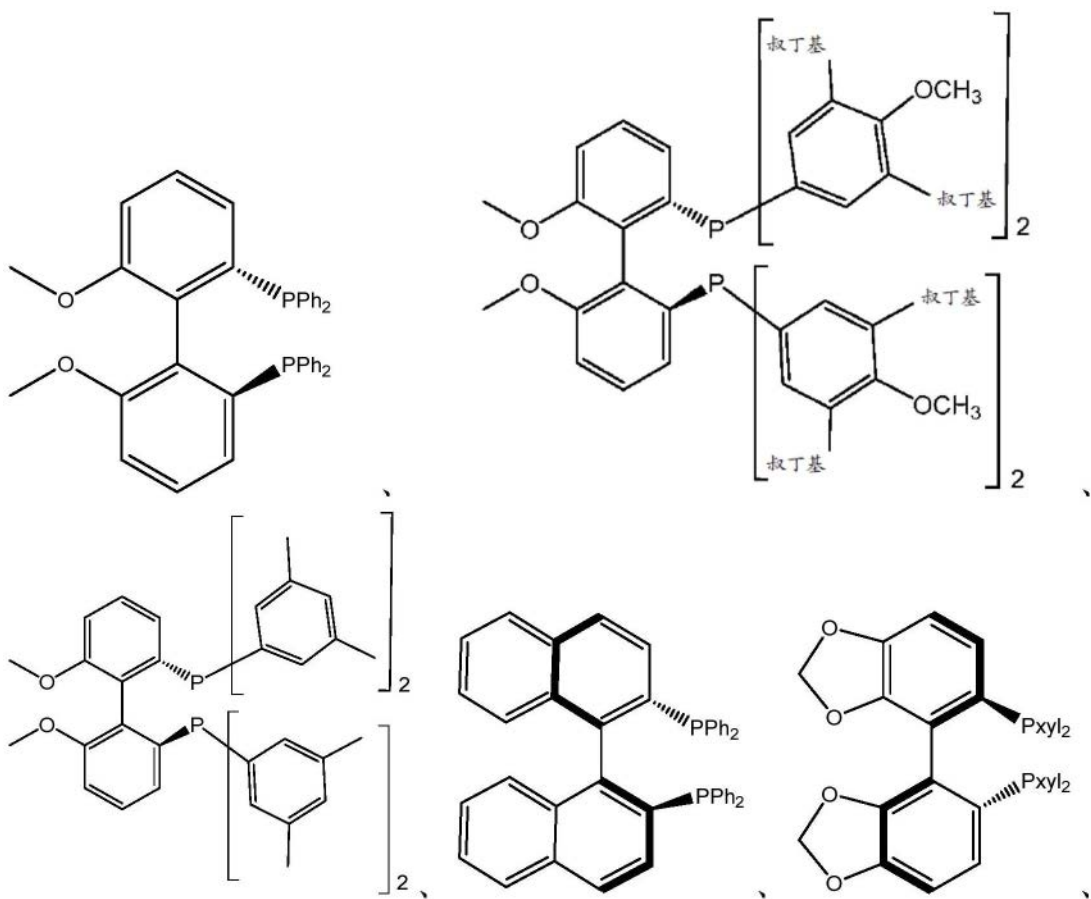
配位体



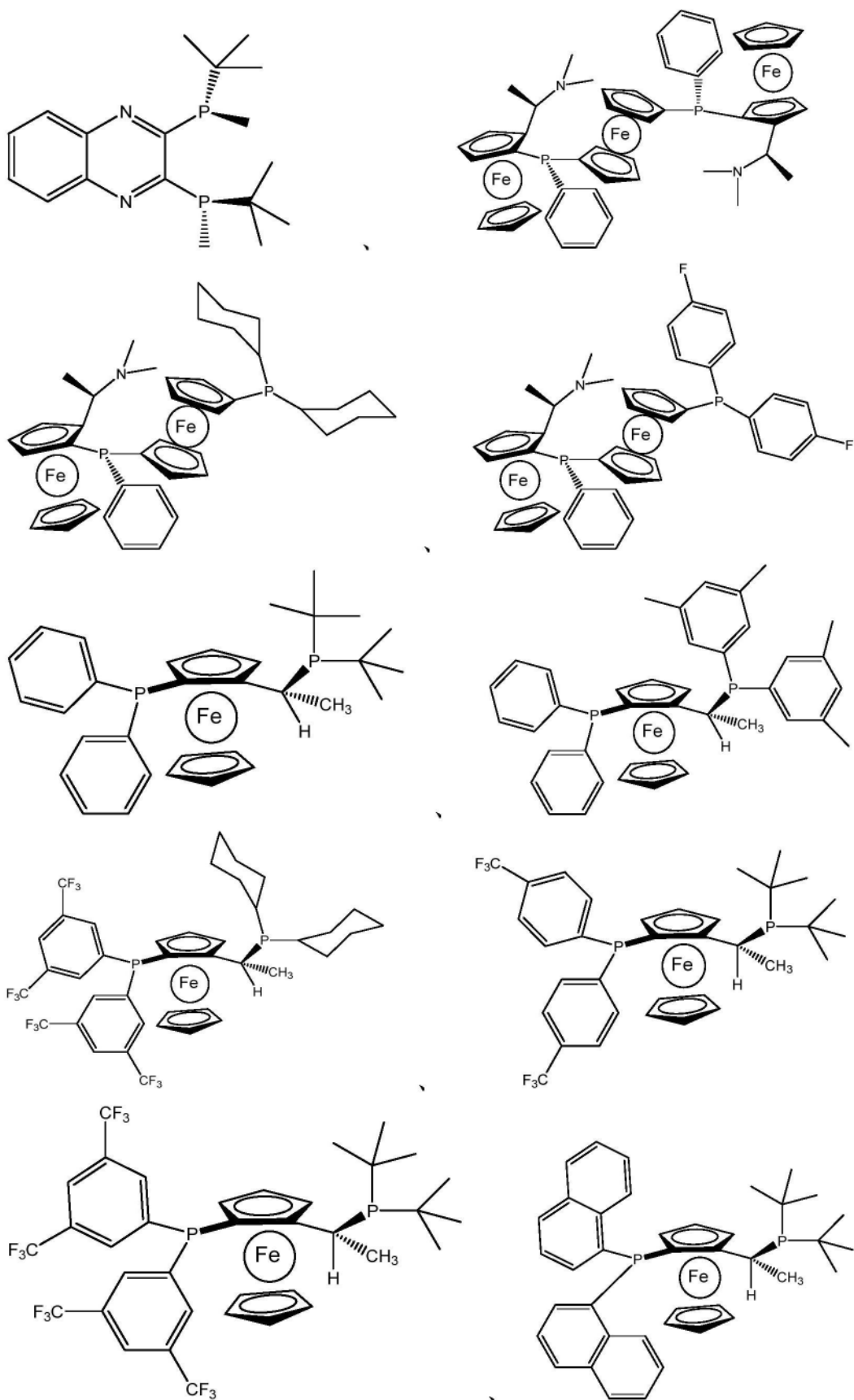
在一些实施方案中,在至少一种选自以下的催化剂存在下进行氢化: $[\text{Ru}(\text{COD})_2\text{Me-烯丙基}]_2\text{BF}_4$; $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$; $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-binap}\}]\text{Cl}$; $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-binap}]$; $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-binap}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$; $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-Xyl-binap}\}]\text{Cl}$; $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-Xyl-binap}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$; $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-H8-binap}\}]\text{Cl}$; $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-H8-binap}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$; $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-segphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$; $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-dm-segphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$; $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-dtbm-segphos}\}]\text{Cl}$,其中对伞花烃为1-甲基-4-(丙-2-基)苯,Me-烯丙基为2-甲基烯丙基,且OAc为乙酸酯。在一些实施方案中,在 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$ 存在下进行氢化。在一些实施方案中,在 $[\text{Ru}(\text{COD})_2\text{Me-烯丙基}]_2\text{BF}_4$ 存在下进行氢化。在一些实施方案中,在 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})\{(\text{R})\text{-binap}\}]\text{Cl}$ 和和/或 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(\text{R})\text{-segphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 存在下进行氢化。

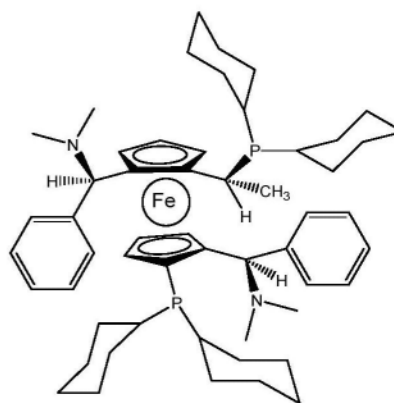
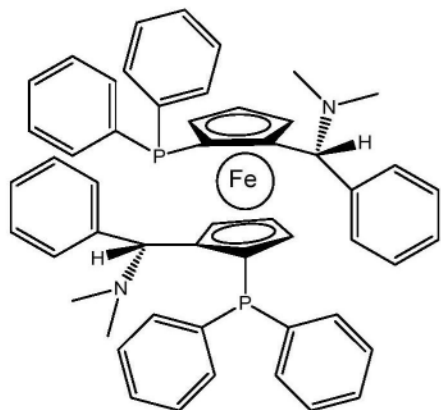
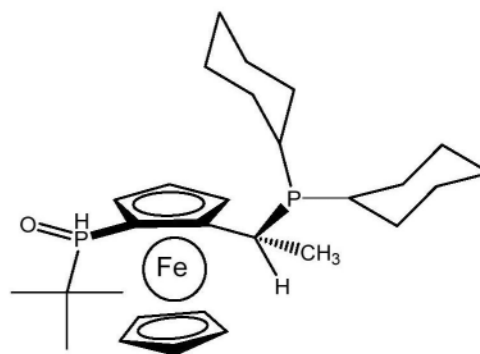
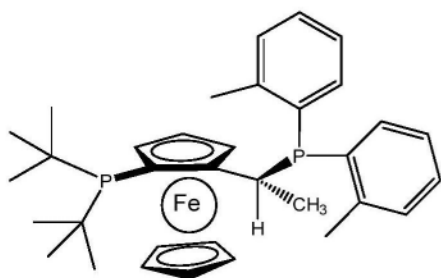
[0091] 在一些实施方案中,在至少一种用金属前体和配位体原位制备的催化剂存在下进行氢化。在一些实施方案中,至少一个配位体选自以上阐述的手性配位体。在一些实施方案中,至少一个配位体选自:

[0092]

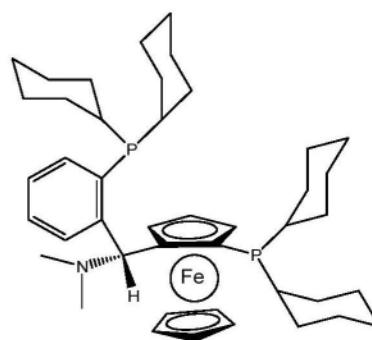
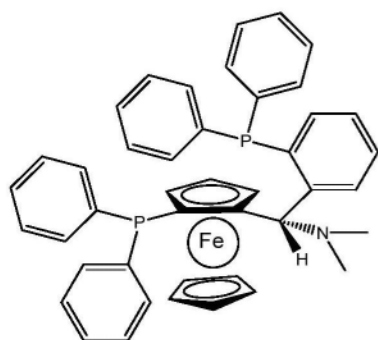
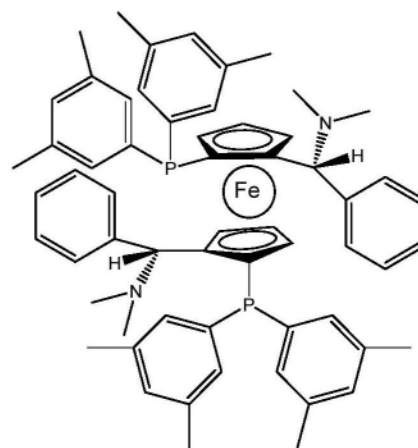
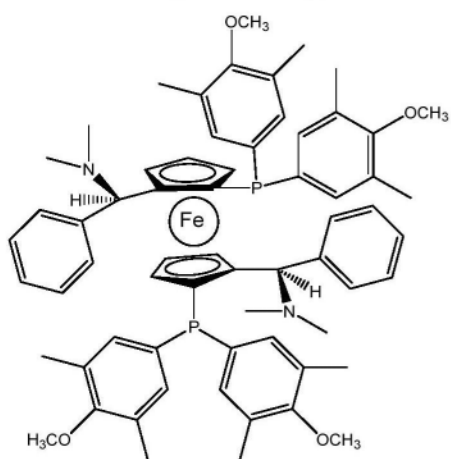


[0093]

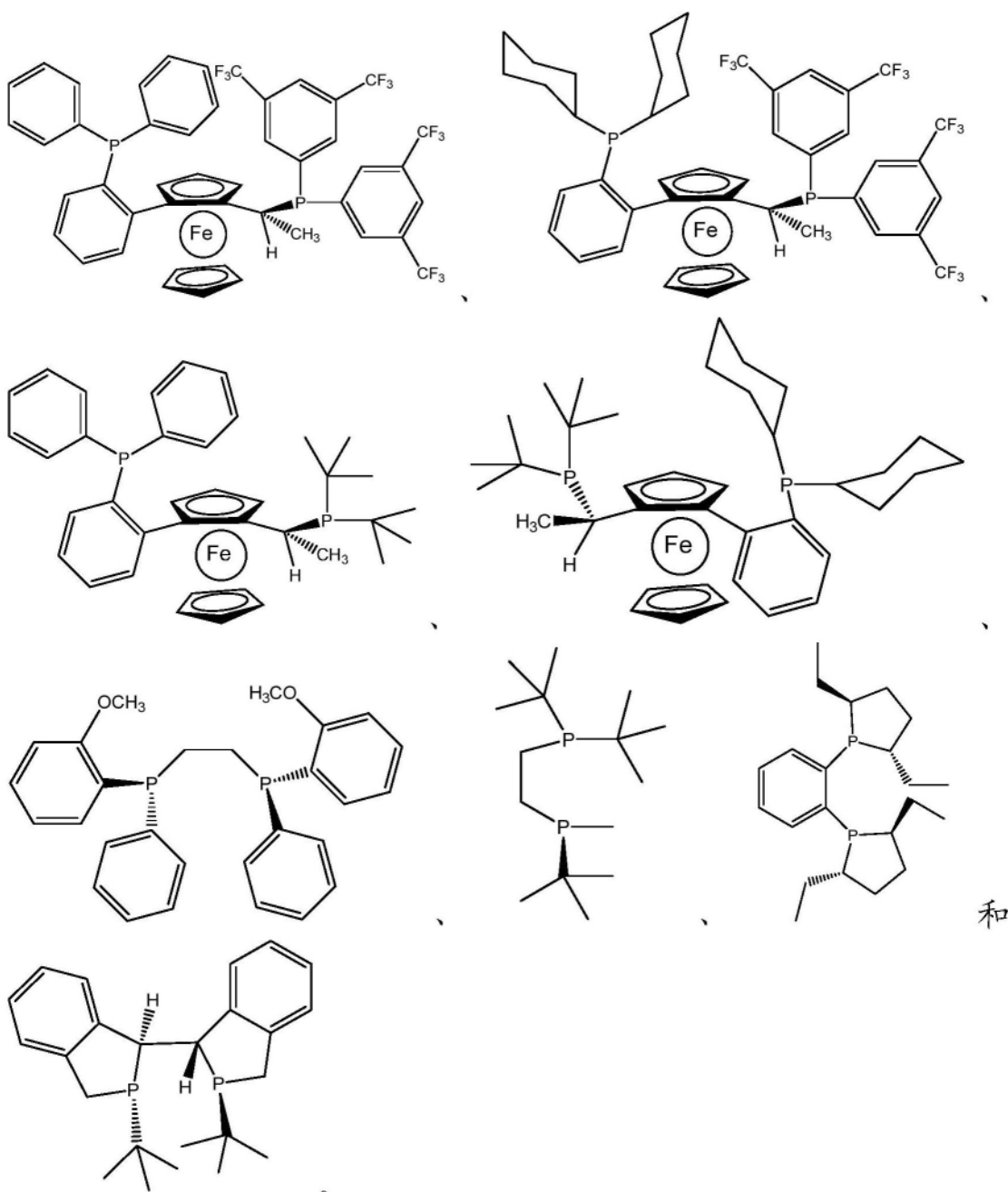




[0094]



[0095]



[0096] 在一些实施方案中,至少一种金属前体选自 $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体A})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体B})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体C})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体D})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2]$ 、 $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Me-烯丙基}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体A})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体B})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体C})\text{BF}_4]$ 和 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位体D})\text{BF}_4]$ 。

[0097] 在一些实施方案中,在10℃至70℃的温度下进行氢化。在一些实施方案中,在30℃至50℃的温度下进行氢化。在一些实施方案中,在45℃下进行氢化。在一些实施方案中,在30℃下进行氢化。

[0098] 反应(d)-还原(S)-或(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以分别产生(S)-或(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的游离碱或盐

[0099] 在一些实施方案中,所公开的方法包括还原(S)-或(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以分别产生(S)-或(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷。在一些实施方案中,在至少一种还原剂存

在下进行还原。在一些实施方案中,至少一种还原剂为氢化物。在一些实施方案中,氢化物选自氢化铝锂、氘化锂铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和硼烷。在一些实施方案中,添加1-2当量的氢化物。在一些实施方案中,还原剂为氢化铝锂。

[0100] 在一些实施方案中,在40℃至100℃下进行还原。在一些实施方案中,在40℃至80℃下进行还原。在一些实施方案中,在50℃至70℃下进行还原。在一些实施方案中,在68℃下进行还原。

[0101] 在一些实施方案中,还原剂为氢气。在一些实施方案中,在一种或多种催化剂和氢气存在下进行还原。在一些实施方案中,在一种或多种金属催化剂和氢气存在下进行还原。在一些实施方案中,在催化氢化条件下、在一种或多种催化剂和氢气存在下进行还原。在一些实施方案中,催化剂选自Pt、Co、Sn、Rh、Re和Pd。在一些实施方案中,在氢气和一种或多种选自Pt、Co、Sn、Rh、Re和Pd的催化剂存在下进行还原。在一些实施方案中,在氢气和一种或多种选自Pt、Pd、Pt-Re、Pt-Co、Pt-Sn、Pd-Re和Rh-Re的单金属或双金属催化剂存在下进行还原。任何合适量的此类催化剂均可用于还原。在一些实施方案中,可使用0.1重量%-5重量%此类催化剂。在一些实施方案中,此类催化剂用于一种或多种选自以下的支撑材料中:TiO₂、SiO₂、Al₂O₃(例如,θ-Al₂O₃或γ-Al₂O₃)和沸石。在一些实施方案中,在氢气和一种或多种选自以下的单金属或双金属催化剂存在下进行还原:于TiO₂中的Pt-Sn(或Pt-Sn/TiO₂)、于TiO₂中的Pt-Re(或Pt-Re/TiO₂)、于TiO₂中的Pt(或Pt/TiO₂)、于TiO₂中的Rh(或Rh/TiO₂)、于TiO₂中的Rh-Re(或Rh-Re/TiO₂)、于θ-Al₂O₃中的Pt-Sn(或Pt-Sn/θ-Al₂O₃)、于SiO₂中的Pt-Sn(或Pt-Sn/SiO₂)和于TiO₂中的Pt-Sn(或Pt-Sn/TiO₂)。在一些实施方案中,在氢气和一种或多种选自以下的单金属或双金属催化剂存在下进行还原:于TiO₂中的4重量%Pt-2重量%Sn(或4重量%Pt-2重量%Sn/TiO₂)、于TiO₂中的4重量%Pt-2重量%Re(或4重量%Pt-2重量%Re/TiO₂)、于TiO₂中的4重量%Pt(或4重量%Pt/TiO₂)、于TiO₂中的4重量%Rh(或4重量%Rh/TiO₂)、于TiO₂中的4重量%Rh-2%Re(或4重量%Rh-2重量%Re/TiO₂)、于θ-Al₂O₃中的4重量%Pt-2重量%Sn(或4重量%Pt-2重量%Sn/θ-Al₂O₃)、于SiO₂中的4重量%Pt-2重量%Sn(或4重量%Pt-2重量%Sn/SiO₂)、于SiO₂中的2重量%Pt-0.5重量%Sn(或2重量%Pt-0.5重量%Sn/SiO₂)、于TiO₂中的2重量%Pt-0.5重量%Sn(或2重量%Pt-0.5重量%Sn/TiO₂)和于TiO₂中的2重量%Pt-8重量%Sn(或2重量%Pt-8重量%Sn/TiO₂)。

[0102] 在一些实施方案中,反应之后将还原剂淬灭。在一些实施方案中,通过硫酸钠使还原剂淬灭。在一些实施方案中,通过水接着水中的15重量%KOH使还原剂淬灭。

[0103] 在一些实施方案中,将来自用氢化物的还原步骤的产物进一步用酸处理以产生盐。

[0104] 在一些实施方案中,酸选自盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、草酸、柠檬酸、酒石酸(例如,L-或D-酒石酸或二苯甲酰基酒石酸)、苹果酸(例如,L-或D-苹果酸)、马来酸(例如,L-或D-马来酸、4-溴-杏仁酸或4-溴-杏仁酸)、苯胺酒石酰氨酸(例如,L-或D-苯胺酒石酰氨酸、(2,3)-2'-甲氧基-苯胺酒石酰氨酸)、杏仁酸(例如,L-或D-杏仁酸、4-甲基-杏仁酸、O-乙酰基杏仁酸或2-氯杏仁酸)、酒石酸(例如,L-或D-杏仁酸、二-对甲苯酰基酒石酸、二-对大茴香酰基酒石酸)、乙酸、α-甲氧基苯基乙酸、乳酸(例如,L-或D-乳酸、3-苯基乳酸)、苯丙氨酸(例如,N-乙酰基苯丙氨酸、Boc-高苯丙氨酸或Boc-苯丙氨酸)、谷氨酸(例如,L-或D-谷氨酸或焦谷氨酸)、phencyphos水合物、chlocyphos、樟脑磺酸、樟脑酸、anisophos、2-苯丙酸、N-

乙酰基-白氨酸、磷酸BINAP、N-乙酰基-脯氨酸、 α -羟基异戊酸、苯丁二酸和和/或萘普生(naproxen)。

[0105] 在一些实施方案中,进行还原和酸处理反应,而不分离还原产物。在一些实施方案中,(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮与氢化物反应,接着与酸反应以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐。在一些实施方案中,(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮与氢化物反应,接着与酸反应以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐。

[0106] 在一些实施方案中,在酸处理步骤之前分离还原步骤产物(例如,(S)-或(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷)。在一些实施方案中,用酸处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。在一些实施方案中,用酸处理(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。

[0107] 在以上方案1中,缩小化合物2的哌啶酮环并且添加酸以促进主要化合物3的形成。在手性配位体存在下氢化化合物3的烯炔基团以产生呈(S)构型的化合物4S。还原化合物4S的羰基以形成化合物1S。化合物4S的(S)构型保留在化合物1S中。在以上方案2中,缩小化合物2的哌啶酮环并且添加酸以促进主要化合物3的形成。在手性配位体存在下氢化化合物3的烯炔基团以产生呈(R)构型的化合物4R。还原化合物4R的羰基以形成化合物1R。化合物4R的(R)构型保留在化合物1R中。

[0108] 在一些实施方案中,化合物2为可商购获得的。在一些实施方案中,缩小化合物2的哌啶酮环以产生化合物3的吡咯烷在NaOH和三丁基甲基氯化铵存在下进行。在一些实施方案中,用盐酸进一步处理反应以促成主要化合物3。

[0109] 在一些实施方案中,化合物3在具有膦配位体的手性钨催化剂存在下经历对映选择性氢化。

[0110] 在一些实施方案中,用氢化铝锂还原化合物4S或4R。在一些实施方案中,用氘化锂铝还原化合物4S或4R。

[0111] 除非另外指出,否则本文描绘的结构还意图包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,化合物1S、1R、3、4S和4R在本发明的范畴内,其中一个或多个氢原子被氘或氚置换,或一个或多个碳原子被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳置换。在一些实施方案中,化合物1S、1R、3、4S和4R通过本文所述的方法制备,其中一个或多个氢原子被氘置换。此类化合物例如适用作分析工具、生物分析中的探针或具有改良治疗概况的化合物。

[0112] 示例性实施方案的清单包括:

[0113] 1.一种用于制备(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷或其盐的方法,其包括:

[0114] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0115] (b)使(a)中的反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0116] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;

[0117] (d)还原(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及

[0118] (e)任选地用酸处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。

[0119] 2.如实施方案1所述的方法,其还包括用HCl处理(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐。

- [0120] 3.如实施方案1或2所述的方法,其中所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠。
- [0121] 4.如实施方案1或2所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。
- [0122] 5.如实施方案1或2所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数3至15摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0123] 6.如实施方案5所述的方法,其中添加5至12摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0124] 7.如实施方案5所述的方法,其中添加7.5摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0125] 8.如实施方案5所述的方法,其中添加10摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0126] 9.如实施方案5所述的方法,其中添加8摩尔当量的氢氧化钠。
- [0127] 10.如实施方案1或2所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。
- [0128] 11.如实施方案1或2所述的方法,其中所述至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。
- [0129] 12.如实施方案1或2所述的方法,其中所述至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。
- [0130] 13.如实施方案1或2所述的方法,其中所述至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。
- [0131] 14.如实施方案1至13中任一项所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。
- [0132] 15.如实施方案14所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。
- [0133] 16.如实施方案14所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。
- [0134] 17.如实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种相转移催化剂反应。
- [0135] 18.如实施方案1至17中任一项所述的方法,其中至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。
- [0136] 19.如实施方案18所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。
- [0137] 20.如实施方案18所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。
- [0138] 21.如实施方案18所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基碘化铵(TBAI)、四丁基氢氧化铵(TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵(TAOB)、四辛基氯化铵(TAOC)、四辛基碘化铵(TAOI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。
- [0139] 22.如实施方案17至21中任一项所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0140] 23.如实施方案22所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0141] 24.如实施方案23所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0142] 25.如实施方案1至24中任一项所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自

质子酸水溶液。

[0143] 26. 如实施方案25所述的方法, 其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。

[0144] 27. 如实施方案25所述的方法, 其中所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。

[0145] 28. 如实施方案27所述的方法, 其中所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。

[0146] 29. 如实施方案28所述的方法, 其中 (b) 中的所述反应的所述酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。

[0147] 30. 如实施方案29所述的方法, 其中 (b) 中的所述反应的所述酸选自2M HCl。

[0148] 31. 如实施方案29所述的方法, 其中 (b) 中的所述反应的所述酸选自2.5M HCl。

[0149] 32. 如实施方案29所述的方法, 其中 (b) 中的所述反应的所述酸选自3M HCl。

[0150] 33. 如实施方案1至32中任一项所述的方法, 其中向 (b) 中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.5至10摩尔当量的所述酸。

[0151] 34. 如实施方案33所述的方法, 其中向 (b) 中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1至4摩尔当量的所述酸。

[0152] 35. 如实施方案33所述的方法, 其中向 (b) 中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.5摩尔当量的所述酸。

[0153] 36. 如实施方案1或2所述的方法, 其中由 (a) 和 (b) 中的所述反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。

[0154] 37. 如实施方案1至36中任一项所述的方法, 其中 (c) 中的所述氢化反应包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0155] 38. 如实施方案37所述的方法, 其中所述催化剂选自钨氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。

[0156] 39. 如实施方案1至38中任一项所述的方法, 其中 (d) 中的所述还原反应包括使(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮与氢化物反应以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷。

[0157] 40. 如实施方案1至38中任一项所述的方法, 其中 (d) 中的所述还原反应包括使(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮与催化剂和氢气反应以产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷。

[0158] 41. 如实施方案40所述的方法, 其中所述催化剂为Pt-Sn/TiO₂、Pt-Re/TiO₂、Pt/TiO₂、Rh/TiO₂、Rh-Re/TiO₂、Pt-Sn/θ-Al₂O₃、Pt-Sn/SiO₂或Pt-Sn/TiO₂。

[0159] 42. 如实施方案39所述的方法, 其中所述还原反应包括使相对于(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮的摩尔数1-2摩尔当量的氢化物反应。

[0160] 43. 如实施方案39或40所述的方法, 其中所述氢化物选自氢化铝锂、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和硼烷。

[0161] 44. 一种用于制备5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的方法, 其包括:

[0162] (a) 使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应; 以及

[0163] (b) 使 (a) 中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮。

[0164] 45. 如实施方案42所述的方法, 其中所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢

氧化钠。

[0165] 46.如实施方案42所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。

[0166] 47.如实施方案42所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数3至15摩尔当量的所述至少一种碱。

[0167] 48.如实施方案45所述的方法,其中添加5至12摩尔当量的所述至少一种碱。

[0168] 49.如实施方案45所述的方法,其中添加7.5摩尔当量的所述至少一种碱。

[0169] 50.如实施方案45所述的方法,其中添加10摩尔当量的所述至少一种碱。

[0170] 51.如实施方案45所述的方法,其中添加8摩尔当量的氢氧化钠。

[0171] 52.如实施方案42所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。

[0172] 53.如实施方案42所述的方法,其中所述至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。

[0173] 54.如实施方案42所述的方法,其中所述至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。

[0174] 55.如实施方案42所述的方法,其中所述至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。

[0175] 56.如实施方案42至53中任一项所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。

[0176] 57.如实施方案54所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。

[0177] 58.如实施方案54所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。

[0178] 59.如实施方案42至56和189中任一项所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。

[0179] 60.如实施方案57所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。

[0180] 61.如实施方案57所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。

[0181] 62.如实施方案57所述的方法,其中在(a)中的所述反应中的所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基碘化铵(TBAI)、四丁基氢氧化铵(TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵(TOAB)、四辛基氯化铵(TOAC)、四辛基碘化铵(TOAI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。

[0182] 63.如实施方案57至60中任一项所述的方法,其中向(a)的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0183] 64.如实施方案61所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0184] 65.如实施方案61所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0185] 66.如实施方案42至63中任一项所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自质子酸水溶液。

[0186] 67.如实施方案64所述的方法,其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和

硫酸。

[0187] 68.如实施方案64所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。

[0188] 69.如实施方案66所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。

[0189] 70.如实施方案67所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。

[0190] 71.如实施方案68所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2M HCl。

[0191] 72.如实施方案68所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2.5M HCl。

[0192] 73.如实施方案68所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自3M HCl。

[0193] 74.如实施方案42至71中任一项所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.5至10摩尔当量的所述酸。

[0194] 75.如实施方案72所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1至4摩尔当量的所述酸。

[0195] 76.如实施方案72所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.5摩尔当量的所述酸。

[0196] 77.如实施方案42所述的方法,其中由(a)和(b)中的所述反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。

[0197] 78.一种用于制备(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷或其盐的方法,其包括:

[0198] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0199] (b)使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;

[0200] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮;

[0201] (d)还原(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷;以及

[0202] (e)任选地用酸处理(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷的盐。

[0203] 79.如实施方案76所述的方法,其还包括用HCl处理(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐。

[0204] 80.如实施方案76或77所述的方法,其中所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠。

[0205] 81.如实施方案76或77所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。

[0206] 82.如实施方案76或77所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数3至15摩尔当量的所述至少一种碱。

[0207] 83.如实施方案80所述的方法,其中添加5至12摩尔当量的所述至少一种碱。

[0208] 84.如实施方案80所述的方法,其中添加7.5摩尔当量的所述至少一种碱。

[0209] 85.如实施方案80所述的方法,其中添加10摩尔当量的所述至少一种碱。

[0210] 86.如实施方案80所述的方法,其中添加8摩尔当量的氢氧化钠。

[0211] 87.如实施方案76或77所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。

- [0212] 88.如实施方案76或77所述的方法,其中所述至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。
- [0213] 89.如实施方案76或77所述的方法,其中所述至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。
- [0214] 90.如实施方案76或77所述的方法,其中所述至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。
- [0215] 91.如实施方案76至88中任一项所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。
- [0216] 92.如实施方案89所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。
- [0217] 93.如实施方案89所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。
- [0218] 94.如实施方案76至91中任一项所述的方法,其中所述2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种相转移催化剂反应。
- [0219] 95.如实施方案76至92中任一项所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。
- [0220] 96.如实施方案93所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。
- [0221] 97.如实施方案94所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。
- [0222] 98.如实施方案95所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基碘化铵(TBAI)、四丁基氢氧化铵(TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵(TOAB)、四辛基氯化铵(TOAC)、四辛基碘化铵(TOAI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。
- [0223] 99.如实施方案76至96中任一项所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0224] 100.如实施方案97所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0225] 101.如实施方案98所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0226] 102.如实施方案76至99中任一项所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自质子酸水溶液。
- [0227] 103.如实施方案100所述的方法,其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。
- [0228] 104.如实施方案100所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。
- [0229] 105.如实施方案102所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。
- [0230] 106.如实施方案103所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。
- [0231] 107.如实施方案103所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2M HCl。
- [0232] 108.如实施方案103所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2.5M HCl。

- [0233] 109.如实施方案103所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自3M HCl。
- [0234] 110.如实施方案76至107中任一项所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.5至10摩尔当量的所述酸。
- [0235] 111.如实施方案108所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1至4摩尔当量的所述酸。
- [0236] 112.如实施方案109所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.5摩尔当量的所述酸。
- [0237] 113.如实施方案76或77所述的方法,其中由(a)和(b)中的所述反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。
- [0238] 114.如实施方案76至111中任一项所述的方法,其中(c)中的所述氢化反应包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。
- [0239] 115.如实施方案112所述的方法,其中所述催化剂选自钨氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。
- [0240] 116.如实施方案76至113中任一项所述的方法,其中(d)中的所述还原反应包括使(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮与氢化物反应以产生(R)-2,2,4-三甲基吡咯烷。
- [0241] 117.如实施方案114所述的方法,其中所述还原反应包括使相对于(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮的摩尔数1-2摩尔当量的氢化物反应。
- [0242] 118.如实施方案114或115所述的方法,其中所述氢化物选自氢化铝锂、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和硼烷。
- [0243] 119.一种用于制备(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法,其包括:
- [0244] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;
- [0245] (b)使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及
- [0246] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。
- [0247] 120.如实施方案117所述的方法,其中所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠。
- [0248] 121.如实施方案117所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。
- [0249] 122.如实施方案117所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数3至15摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0250] 123.如实施方案120所述的方法,其中添加5至12摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0251] 124.如实施方案120所述的方法,其中添加7.5摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0252] 125.如实施方案120所述的方法,其中添加10摩尔当量的所述至少一种碱。
- [0253] 126.如实施方案120的所述方法,其中添加8摩尔当量的氢氧化钠。
- [0254] 127.如实施方案120的所述方法,其中向(a)中的所述反应中添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。
- [0255] 128.如实施方案117所述的方法,其中所述至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。

- [0256] 129. 如实施方案117所述的方法, 其中所述至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。
- [0257] 130. 如实施方案117所述的方法, 其中所述至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。
- [0258] 131. 如实施方案117至128中任一项所述的方法, 其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。
- [0259] 132. 如实施方案129所述的方法, 其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。
- [0260] 133. 如实施方案129所述的方法, 其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。
- [0261] 134. 如实施方案117至131和190中任一项所述的方法, 其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。
- [0262] 135. 如实施方案132所述的方法, 其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。
- [0263] 136. 如实施方案132所述的方法, 其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。
- [0264] 137. 如实施方案132所述的方法, 其中在(a)中的所述反应中的所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基碘化铵(TBAI)、四丁基氢氧化铵(TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵(TOAB)、四辛基氯化铵(TOAC)、四辛基碘化铵(TOAI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。
- [0265] 138. 如实施方案117至135中任一项所述的方法, 其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0266] 139. 如实施方案136所述的方法, 其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0267] 140. 如实施方案137所述的方法, 其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。
- [0268] 141. 如实施方案117至138中任一项所述的方法, 其中(b)中的所述反应的所述酸选自质子酸水溶液。
- [0269] 142. 如实施方案139所述的方法, 其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。
- [0270] 143. 如实施方案139所述的方法, 其中所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。
- [0271] 144. 如实施方案141所述的方法, 其中所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。
- [0272] 145. 如实施方案142所述的方法, 其中(b)中的所述反应的所述酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。
- [0273] 146. 如实施方案143所述的方法, 其中(b)中的所述反应的所述酸选自2M HCl。
- [0274] 147. 如实施方案143所述的方法, 其中(b)中的所述反应的所述酸选自2.5M HCl。
- [0275] 148. 如实施方案143所述的方法, 其中(b)中的所述反应的所述酸选自3M HCl。

[0276] 149.如实施方案117至146中任一项所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.5至10摩尔当量的所述酸。

[0277] 150.如实施方案147所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1至4摩尔当量的所述酸。

[0278] 151.如实施方案148所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.5摩尔当量的所述酸。

[0279] 152.如实施方案117所述的方法,其中由(a)和(b)中的所述反应产生的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。

[0280] 153.如实施方案117至150中任一项所述的方法,其中(c)中的所述氢化反应包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0281] 154.如实施方案151所述的方法,其中所述催化剂选自钨氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。

[0282] 155.一种用于制备(R)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的方法,其包括:

[0283] (a)使2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿和至少一种碱反应;

[0284] (b)使(a)中的所述反应的产物与酸反应以产生5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮;以及

[0285] (c)氢化5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮以产生(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0286] 156.如实施方案153所述的方法,其中所述至少一种碱选自叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠。

[0287] 157.如实施方案153所述的方法,其中所述至少一种碱为氢氧化钠。

[0288] 158.如实施方案153至155中任一项所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数3至15摩尔当量的所述至少一种碱。

[0289] 159.如实施方案156所述的方法,其中添加5至12摩尔当量的所述至少一种碱。

[0290] 160.如实施方案156所述的方法,其中添加7.5摩尔当量的所述至少一种碱。

[0291] 161.如实施方案156所述的方法,其中添加10摩尔当量的所述至少一种碱。

[0292] 162.如实施方案153所述的方法,其中添加8摩尔当量的氢氧化钠。

[0293] 163.如实施方案156所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加的所述至少一种碱呈水溶液形式,其浓度相对于所述水溶液的总重量在20重量%至80重量%的范围内。

[0294] 164.如实施方案153所述的方法,其中所述至少一种碱为20重量%NaOH水溶液。

[0295] 165.如实施方案153所述的方法,其中所述至少一种碱为40重量%NaOH水溶液。

[0296] 166.如实施方案153所述的方法,其中所述至少一种碱为50重量%NaOH水溶液。

[0297] 167.如实施方案153至164中任一项所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1至4摩尔当量范围内的量存在。

[0298] 168.如实施方案165所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在1.5至3.5摩尔当量范围内的量存在。

[0299] 169.如实施方案165所述的方法,其中所述氯仿以相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-

酮的摩尔数1.75摩尔当量的量存在。

[0300] 170.如实施方案153至167和191中任一项所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐和冠醚。

[0301] 171.如实施方案168所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基铵盐。

[0302] 172.如实施方案168所述的方法,其中所述至少一种相转移催化剂选自四烷基卤化铵。

[0303] 173.如实施方案168所述的方法,其中在(a)中的所述反应中的所述至少一种相转移催化剂选自三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基碘化铵(TBAI)、四丁基氢氧化铵(TBAH)、苄基三甲基氯化铵、四辛基溴化铵(TOAB)、四辛基氯化铵(TOAC)、四辛基碘化铵(TOAI)、三辛基甲基氯化铵和三辛基甲基溴化铵。

[0304] 174.如实施方案153至171中任一项所述的方法,其中向(a)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.01摩尔当量至0.2摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0305] 175.如实施方案172所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.02摩尔当量至0.1摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0306] 176.如实施方案172所述的方法,其中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.03摩尔当量至0.06摩尔当量的所述至少一种相转移催化剂。

[0307] 177.如实施方案153至174中任一项所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自质子酸水溶液。

[0308] 178.如实施方案175所述的方法,其中所述质子酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。

[0309] 179.如实施方案175所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在1M至18M范围内。

[0310] 180.如实施方案175所述的方法,其中所述质子酸水溶液的浓度在2M至10M范围内。

[0311] 181.如实施方案178所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自浓度在2M至3M范围内的HCl。

[0312] 182.如实施方案179所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2M HCl。

[0313] 183.如实施方案179所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自2.5M HCl。

[0314] 184.如实施方案179所述的方法,其中(b)中的所述反应的所述酸选自3M HCl。

[0315] 185.如实施方案153至182中任一项所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数0.5至10摩尔当量的所述酸。

[0316] 186.如实施方案183所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1至4摩尔当量的所述酸。

[0317] 187.如实施方案183所述的方法,其中向(b)中的所述反应中添加相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数1.5摩尔当量的所述酸。

[0318] 188.如实施方案153所述的方法,其中由(a)和(b)中的所述反应产生的5,5-二甲

基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的产率相对于2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮的摩尔数在40%至70%范围内。

[0319] 189.如实施方案153至186中任一项所述的方法,其中(c)中的所述氢化反应包括使5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮与至少一种催化剂和氢气反应以产生(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮。

[0320] 190.如实施方案187所述的方法,其中所述催化剂选自钨氢化催化剂、铑氢化催化剂和铱氢化催化剂。

[0321] 191.如实施方案42至56中任一项所述的方法,其中所述2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种相转移催化剂反应。

[0322] 192.如实施方案117至131中任一项所述的方法,其中所述2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种相转移催化剂反应。

[0323] 193.如实施方案153至167中任一项所述的方法,其中所述2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种相转移催化剂反应。

[0324] 194.如实施方案1至24中任一项所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。

[0325] 195.如实施方案192所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

[0326] 196.如实施方案193所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃(THF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0327] 197.如实施方案42至63和189中任一项所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。

[0328] 198.如实施方案195所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

[0329] 199.如实施方案196所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃(THF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0330] 200.如实施方案76至99中任一项所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。

[0331] 201.如实施方案198所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

[0332] 202.如实施方案199所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃(THF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0333] 203.如实施方案117至38和190中任一项所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。

[0334] 204.如实施方案201所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

[0335] 205.如实施方案202所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃(THF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

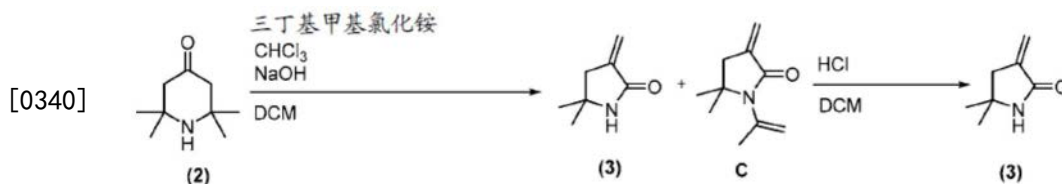
[0336] 206.如实施方案153至174和191中任一项所述的方法,其中2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮或其盐与氯仿、至少一种碱和至少一种溶剂反应。

[0337] 207.如实施方案204所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自有机溶剂。

[0338] 208.如实施方案205所述的方法,其中所述至少一种溶剂选自二氯甲烷、庚烷、氯仿、三氟甲苯、四氢呋喃(THF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

实施例

[0339] 实施例1.反应(a)和(b):合成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮



[0341] 实施例1A:

[0342] 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(50.00g, 305.983mmol, 1.000当量)、三丁基甲基氯化铵(2.89g, 3.0mL, 9.179mmol, 0.030当量)、氯仿(63.92g, 43.2mL, 535.470mmol, 1.750当量)和DCM(二氯甲烷)(100.0mL, 2.00体积)装入配备有顶置式搅拌器的1000mL三颈圆底烧瓶中。将反应混合物在300rpm下搅拌,且在1.5h内逐滴(通过加料漏斗)添加50重量%NaOH(195.81g, 133.2mL, 2,447.863mmol, 8.000当量),同时用间歇冰/丙酮浴使温度保持在低于25℃。将反应混合物在500rpm下搅拌18h,且通过GC监测(18h之后3%未反应的哌啶酮)。将悬浮液用DCM(100.0mL, 2.00体积)和H₂O(300.0mL, 6.00体积)稀释,并且分离各相。用DCM(100.0mL, 2.00体积)萃取水相。合并有机相并且添加3M盐酸(16.73g, 153.0mL, 458.974mmol, 1.500当量)。在500rpm下搅拌混合物2h。大约1h之后转化完成。使水相中NaCl饱和,添加H₂O(100.0mL, 2.00体积)以有助于减少乳液,并且分离各相。用DCM(100.0mL, 2.00体积)萃取水相两次。添加H₂O(100.0mL, 2.00体积)以有助于乳液分离。将有机相合并,干燥(MgSO₄),并浓缩以得到32.6g(85%)呈淡橙区块状固体的粗化合物(3)。将粗产物由热(90℃)iPrOAc(乙酸异丙酯)(71.7mL, 2.2体积粗品)重结晶,冷却至80℃,并且添加约50mg结晶化合物(3)以用于种晶。在77℃下开始结晶,将混合物缓慢冷却至周围温度,并且老化2h。将固体通过过滤收集,用50/50iPrOAc/庚烷(20.0mL, 0.40体积)洗涤两次,并且在40℃下在真空烘箱中干燥过夜以得到呈白砂色结晶固体的所需产物(23.70g, 189.345mmol, 62%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 7.26ppm) δ7.33(bs, 1H), 5.96-5.95(m, 1H), 5.31-5.30(m, 1H), 2.6(t, J=2.5Hz, 2H), 1.29(s, 6H)。

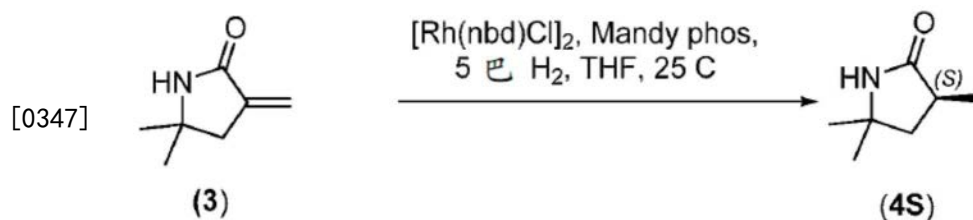
[0343] 合成1B:

[0344] i.在氮气气氛下,将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(257.4kg, 1658.0mol, 1.00当量)、三丁基甲基氯化铵(14.86kg, 63.0mol, 0.038当量)、氯仿(346.5kg, 2901.5mol, 1.75当量)和DCM(683.3kg)添加至500L搪瓷反应器中。在85rpm下搅拌反应并冷却至15~17℃。在40h内逐滴添加50重量%氢氧化钠(1061.4kg, 13264.0mol, 8.00当量)的溶液,同时保持温度在15~25℃之间。搅拌反应混合物并且通过GC监测。

[0345] ii.将悬浮液用DCM(683.3kg)和水(1544.4kg)稀释。分离有机相。用DCM(683.3kg)萃取水相。将有机相合并,冷却至10℃,接着添加3M盐酸(867.8kg, 2559.0mol, 1.5当量)。在10~15℃下搅拌混合物2h。分离有机相。用DCM(683.3kg×2)萃取水相。将有机相合并,经Na₂SO₄(145.0kg)干燥6h。滤掉固体并用DCM(120.0kg)洗涤。将滤液与活性炭(55kg)一起搅拌6h。过滤所得混合物并且在减压(30~40℃, -0.1MPa)下浓缩滤液。接着添加乙酸异丙酯(338kg)并且将混合物加热至87~91℃,搅拌1h。随后将溶液在18h内冷却至15℃并在15℃下搅拌1h。将固体通过过滤收集,用50%乙酸异丙酯/己烷(80.0kg×2)洗涤,并且在50℃下于真空烘箱中干燥过夜以产生呈灰白色固体的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮,55%产

率。

[0346] 实施例2.反应(c):由5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮合成(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮



[0348] 实施例2A:Rh催化剂的使用

[0349] 步骤1:Rh催化剂形成的制备:在3L Schlenk烧瓶中,用氩气流将1.0L四氢呋喃(THF)脱气。添加Mandyphos配位体SL-M004-1 (1.89g) 和[Rh(nbd)Cl]₂ (98%, 0.35g) (氯降冰片二烯铑(I)二聚体)。在室温下搅拌所得橙色催化剂溶液30min以形成催化剂溶液。

[0350] 步骤2:向50L不锈钢高压釜中装入5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮(6.0kg, 化合物(3))和THF(29L)。密封高压釜并用氮气(在10巴下3个循环)冲洗所得悬浮液,接着释放压力。随后添加来自步骤1的催化剂溶液。将高压釜在无搅拌下用氮气(在5巴下3个循环)和氢气(在5巴下3个循环)冲洗。将压力设为5巴并且连接50L储槽。在1000rpm下搅拌1.5h且无氢气吸收之后,再次在搅拌下用氮气(在10巴下3个循环)冲洗反应器并添加额外的催化剂溶液。将高压釜再次用上述程序(3×5巴N₂, 3×5巴H₂)冲洗至氢气并调节至5巴。2h之后,释放压力,将高压釜用氮气(在5巴下3个循环)冲洗并将产物溶液排入60L内嵌筒(inline barrel)中。向高压釜中再次装入THF(5L)并且在1200rpm下搅拌5min。将洗涤溶液添加至反应混合物中。

[0351] 步骤3:将合并的溶液转移至60L反应器中。将内嵌筒用1L THF洗涤,1L THF也添加至反应器中。在170毫巴和40℃下通过蒸发移除20L THF。添加15L庚烷。继续蒸馏并且由庚烷连续地置换移除的溶剂直至残余物中的THF含量为1%w/w(通过NMR所判定)。将反应混合物加热至89℃(混浊溶液)并且再次缓慢冷却(变化率:14℃/h)。进行若干个在大约55至65℃的加热和冷却循环。将灰白色悬浮液转移至搅拌式压滤器中并过滤(ECTFE-垫,d=414mm,60my,过滤时间=5min)。将10L母液转移回至反应器中以便将晶体从反应器壁上洗下并且还将所获得的浆液添加至滤器中。将所收集的固体用2×2.5L庚烷洗涤,排出并且使其在40℃和4毫巴下在旋转蒸发器上干燥以获得产物(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮; 5.48Kg(91%), 98.0%ee。

[0352] 合成2B:Ru催化剂的使用

[0353] 以类似于如上实施例2A中所述的方式进行反应,除了使用Ru催化剂代替Rh催化剂。

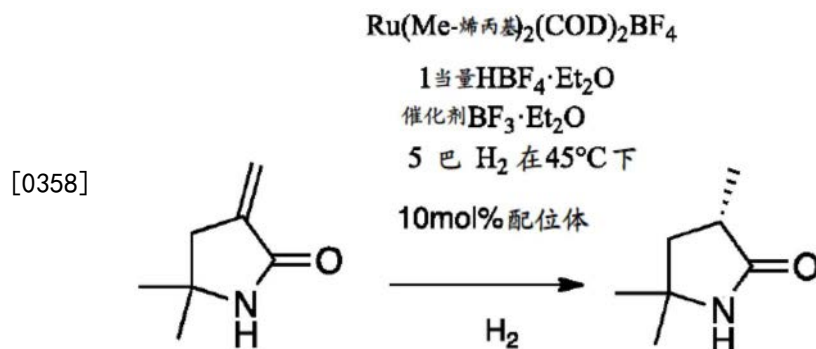
[0354] 在容器中将化合物(3)(300g)溶解于THF(2640g, 10体积)中。于单独容器中,制备[RuCl(对伞花烃){(R)-segphos}]Cl(0.439g, 0.0002当量)于THF(660g, 2.5体积)中的溶液。将溶液原位预混合并且通过塞流式反应器(PFR)。化合物(3)溶液的流率为1.555mL/min且Ru催化剂溶液的流率为0.287mL/min。PFR的滞留时间为在30℃下4小时,其中氢压为4.5MPa。反应完成之后,馏出THF溶剂以得到粗残余物。添加庚烷(1026g, 5体积)并且将所得混合物加热至90℃。将混合物用0.001当量的化合物4S晶种种晶。将混合物以20℃/h冷却

至-15℃。冷却之后,添加庚烷(410g,2体积)并且通过过滤回收固体产物。在35℃下,在真空烘箱中干燥所得产物以得到(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮(281.77g,98.2%ee,92%产率)。

[0355] 实施例2C:分析测量

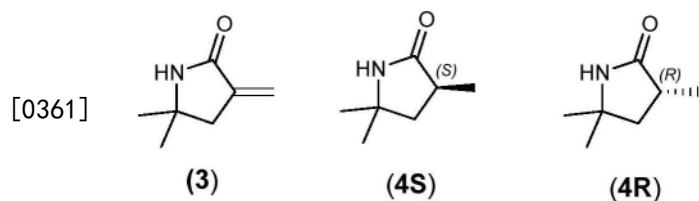
[0356] 用于测定实施例2A和2B的产物形式的转化率、化学选择性和对映体过量的分析手性HPLC方法在以下条件下进行:仪器:Agilent Chemstation 1100;管柱:Phenomenex Lux 5u Cellulose--2,4.6mm x250mm x 5um,LHS6247;溶剂:庚烷/iPrOH(90:10);流率:1.0ml/min;检测:UV(210nm);温度:25℃;样品浓度:30μl反应溶液已蒸发,溶于1mL庚烷/iPrOH(80/20)中;注入体积:10.0μL,运作时间20min;滞留时间:5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮:13.8min,(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮:10.6min,和(R)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮:12.4min。

[0357] 实施例3:由5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮替代性合成(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮



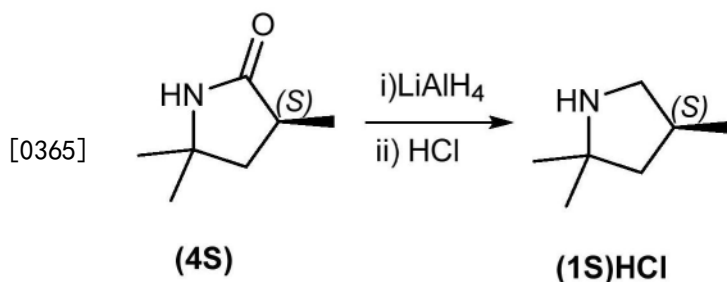
[0359] 将Mandyphos(0.00479mmol,0.12当量)称重至GC小瓶中。在单独的小瓶中称重 $\text{Ru}(\text{Me-烯丙基})_2(\text{COD})$ (16.87mg,0.0528mmol)并溶于DCM(1328μL)中。在另一小瓶中,将 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.6μL)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0μL)溶于DCM(240μL)中。在氩气流下向含有配位体的GC小瓶中添加 $\text{Ru}(\text{Me-烯丙基})_2(\text{COD})$ 溶液(100μL;0.00399mmol,0.1当量)和 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 溶液(20μL;1当量 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 和催化性 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)。在氩气流下搅拌所得混合物30分钟。添加于EtOH(1mL)中的5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮(5mg,0.0399mmol)。将小瓶置于氢化装置中。用 H_2 (3×)冲洗装置并且装入5巴 H_2 。静置45分钟之后,将装置置于45℃的温度下的油浴中。在 H_2 下搅拌反应混合物过夜。将200μL反应混合物用MeOH(800μL)稀释并且分析转化率和ee。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.39(s,1H),2.62(ddq, $J=9.9,8.6,7.1\text{Hz}$,1H),2.17(ddd, $J=12.4,8.6,0.8\text{Hz}$,1H),1.56(dd, $J=12.5,9.9\text{Hz}$,1H),1.31(s,3H),1.25(s,3H),1.20(d, $J=7.1\text{Hz}$,3H)。

[0360] 用于不对称氢化的IPC分析方法



[0362]	管柱	Lux Cellulose-2, 4.6 x 250 mm
	等度	90%庚烷/10% IPA
	流率	1.0 mL/min
	管柱温度	30°C
	UV 检测器波长	210 nm, bw=4; Ref=关闭
	注入体积	10 μ L
	运作时间	15 分钟
	标称浓度	0.4 mg/mL
	稀释剂	庚烷/IPA (8/2)
	滞留时间	化合物(4S) = 10.6 min 化合物(4R) = 11.8min 化合物(3) = 12.6 min
[0363]	化合物(4S)/化合物(4R)拆分	2.8
	化合物(4R)/化合物(3)拆分	2.0

[0364] 实施例4. 由 (S) -3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮合成 (S) -2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐



[0366] 实施例4A:

[0367] 将无水THF (100ml) 装入干燥的750ml反应器中并且将夹套温度设定为50°C。一旦容器内容物在50°C下,便添加LiAlH₄丸粒(10g, 263mmol, 1.34当量)。搅拌混合物10分钟,随后在45分钟内逐滴添加(4S) (25g, 197mmol)于无水THF (100ml)中的溶液,将温度保持在50-60°C之间。一旦完成添加,便使夹套温度增至68°C并且搅拌反应18.5小时。将反应混合物冷却至30°C,随后在30分钟内逐滴添加饱和硫酸钠溶液(20.9ml),将温度保持在低于40°C。观察到氢气的剧烈放出并且反应混合物增稠,但保持可混合的。接近添加结束时,混合物变稀。将混合物冷却至20°C,用iPrOAc (100ml) 稀释并且再搅拌10分钟。随后排空悬浮液并通过下部出口阀收集,用额外的iPrOAc (50ml) 洗涤。在抽吸下于烧结玻璃漏斗上通过硅藻土垫过滤收集的悬浮液并用iPrOAc (2×50ml) 洗涤。

[0368] 将滤液转移回到清洁的反应器中并在氮气下冷却至0°C。随后在15分钟内逐滴添加于二噁烷(49.1ml, 197mmol, 1当量)中的4M HCl,将温度保持在低于20°C。形成白色沉淀。随后为了蒸馏重新配置反应器,使夹套温度增至100°C并且进行溶剂的蒸馏。在已收集>100mL馏出物之后,在浓缩期间添加额外的i-PrOAc (100mL)。继续蒸馏直至收集到约250mL总馏出物,接着连接迪安-斯达克分水器(Dean-Stark trap)并继续回流1小时。未观察到水

的收集。将反应混合物冷却至20℃并在氮气下在抽吸下过滤。将滤出的固体用i-PrOAc (100mL)洗涤,在氮气中在抽吸下干燥,接着转移至玻璃皿中并且在40℃下在真空烘箱中在氮气流下干燥。获得呈白色固体的化合物(1S)·HCl (24.2g, 82%)。

[0369] 合成4B:

[0370] 向玻璃衬里的120L反应器中装入LiAlH₄丸粒(2.5kg, 66mol, 1.2当量)并且将干燥THF (60L)升温至30℃。在2小时内向所得的悬浮液中装入于THF (25L)中的(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(7.0kg, 54mol), 同时将反应温度保持在30至40℃下。完成添加之后,使反应温度增至60-63℃并保持过夜。将反应混合物冷却至22℃并且取样以检查完成与否,随后小心地通过添加EtOAc (1.0L, 10摩尔, 0.16当量)、接着THF (3.4L)与水(2.5kg, 2.0当量)的混合物、接着水(1.75kg)与50%氢氧化钠水溶液(750g, 2当量水, 相对于铝有1.4当量氢氧化钠)的混合物、接着7.5L水(6当量“Fieser”淬灭剂)来淬灭。添加完成之后,将反应混合物冷却至室温,并且通过过滤移除固体并用THF (3×25L)洗涤。将滤液与洗涤液合并并用5.0L (58摩尔) 37% HCl (1.05当量)水溶液处理,同时将温度保持在低于30℃。在20L Buchi蒸发器上通过真空蒸馏浓缩所得溶液至两个等份批次的浆液。装入异丙醇(8L)并且通过真空蒸馏将溶液再浓缩至近干燥。添加异丙醇(4L)并且通过升温至约50℃使产物成浆液。由异丙醇继续蒸馏直至通过KF测得水含量≤0.1%。添加甲基叔丁基醚(6L)并且将浆液冷却至2-5℃。通过过滤收集产物并且用12L甲基叔丁基醚冲洗并用强氮气流吸干且在真空烘箱(55℃/300托/通N₂)中进一步干燥以得到呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷·HCl ((1S)·HCl) (6.21kg, 75%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 2H), 3.33 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 2.75 (dd, J=11.4, 8.6Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, J=12.7, 7.7Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, J=12.8, 10.1Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0371] 合成4C:

[0372] 在有效的机械搅拌下,将LiAlH₄丸粒(100g 2.65mol; 1.35当量)于THF (1L; 4体积当量)中的悬浮液由20℃升温至36℃(混合热)。在30min内将(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(250g; 1.97mol)于THF (1L; 4体积当量)中的溶液添加至悬浮液中。同时使反应温度升至约60℃。将反应温度增至近回流(约68℃)并且维持约16h。将反应混合物冷却至低于40℃并且在2h内小心地通过逐滴添加Na₂SO₄饱和水溶液(209mL)而淬灭。添加完成之后,使反应混合物冷却至周围温度,用i-PrOAc (1L)稀释并且充分混合。将固体通过过滤(硅藻土垫)移除并用i-PrOAc (2×500mL)洗涤。在外部冷却和N₂覆盖下,将滤液与洗涤液合并并通过逐滴添加于二噁烷中的无水4M HCl (492mL; 2.95mol; 1当量)来处理,同时将温度保持在低于20℃。添加完成(20min)之后,通过在回流(74-85℃)下加热并移除馏出物来浓缩所得悬浮液。在浓缩期间用i-PrOAc (1L)回填悬浮液。收集约2.5L馏出物之后,连接迪安-斯达克分水器并且共沸移除任何残余水。在N₂覆盖下通过过滤收集固体时,将悬浮液冷却至低于30℃。将固体在N₂抽吸下干燥并且在真空烘箱(55℃/300托/通N₂)中进一步干燥以得到261g (89%产率)呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷·HCl ((1S)·HCl)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 2H), 3.33 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 2.75 (dd, J=11.4, 8.6Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, J=12.7, 7.7Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, J=12.8, 10.1Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.6Hz, 3H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.55 (d, J=44.9Hz, 2H), 3.52 (ddt,

$J=12.1, 8.7, 4.3\text{Hz}, 1\text{H}$), $2.94(\text{dq}, J=11.9, 5.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $2.70-2.51(\text{m}, 1\text{H})$, $2.02(\text{dd}, J=13.0, 7.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $1.62(\text{s}, 3\text{H})$, $1.58-1.47(\text{m}, 4\text{H})$, $1.15(\text{d}, J=6.7\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

[0373] 合成4D:

[0374] 将1L四颈圆底烧瓶脱气三次。通过套管转移装入 LiAlH_4 于THF (100mL) 中的2M溶液。在50-60℃下, 在1.5小时内通过加料漏斗逐滴添加于THF (150mL) 中的(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(19.0g), 用THF (19mL) 洗涤。一旦添加完成, 便在60℃下搅拌反应8小时并且使其冷却至室温过夜。GC分析显示剩余<1%起始材料。在10-15℃下将去离子水(7.6mL) 缓慢添加至反应烧瓶中, 接着添加15%氢氧化钾(7.6mL)。添加乙酸异丙酯(76mL), 将混合物搅拌15分钟并过滤, 用乙酸异丙酯(76mL) 彻底洗涤。将滤液装入干净且干燥的500mL四颈圆底烧瓶中并冷却至0-5℃。添加36%盐酸(15.1g, 1.0当量), 保持温度低于20℃。进行溶剂蒸馏, 用乙酸异丙酯(190mL) 回填, 以留下约85mL的残余体积。卡耳费雪分析=0.11%w/w H_2O 。在20-30℃下添加MTBE (甲基叔丁基醚) (19mL) 并且在15-20℃下、在氮气下滤掉固体, 用乙酸异丙酯(25mL) 洗涤并在40-45℃下、在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的粗品(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(17.4g, 78%产率)。GC纯度=99.5%。水含量=0.20%w/w。手性GC得到99.0%(S)的ee。钨含量=0.004ppm。锂含量=0.07ppm。将一部分干燥的粗品(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(14.3g) 装入干净且干燥的、含有异丙醇(14.3mL) 的250mL四颈圆底烧瓶中并且将混合物保持在80-85℃(回流) 下1小时以得到澄清溶液。使溶液冷却至50℃(在冷却时固体沉淀), 接着添加MTBE (43mL) 并将悬浮液保持在50-55℃(回流) 下3小时。在10℃下滤掉固体, 用MTBE (14mL) 洗涤并在40℃下、在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的重结晶的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐((1S)·HCl) (13.5g, 重结晶时94%产率, 73%产率)。GC纯度=99.9%。水含量=0.11%w/w。99.6%ee(手性GC) (S)。钨含量=0.001ppm。锂含量=0.02ppm。

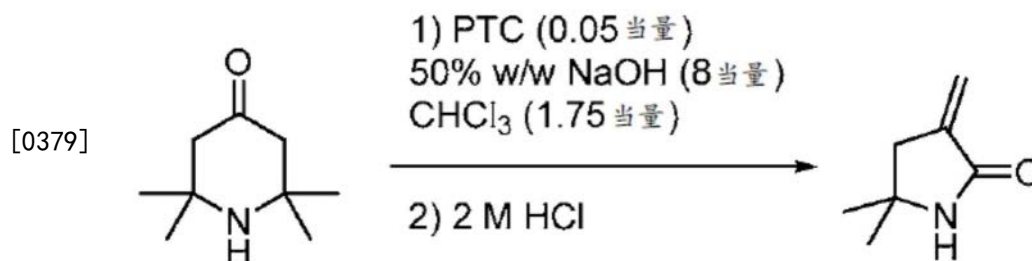
[0375] 合成4E:

[0376] 向反应器中装入氢化铝锂(LAH) (1.20当量) 和2-MeTHF (2-甲基四氢呋喃) (4.0体积), 且加热至60℃的内部温度, 同时搅拌以分散LAH。制备(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(1.0当量) 于2-MeTHF (6.0体积) 中的溶液并在25℃下搅拌以充分溶解(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮。将(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮溶液缓慢添加至反应器中, 同时保持排气为可管理的, 接着用2-MeTHF (1.0体积) 冲洗加料漏斗并将其添加至反应器中。在 $60\pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度下搅拌反应不长于6h。将内部温度设定至 $5\pm 5^\circ\text{C}$ 且增加搅动速率。制备水(1.35当量) 于2-MeTHF (4.0体积) 中的溶液并缓慢添加至反应器中, 同时维持内部温度在或低于25℃。向反应器中缓慢装入额外的水(1.35当量), 同时维持内部温度在或低于25℃。在不少于20min内将氢氧化钾(0.16当量) 于水(0.40体积) 中的溶液添加至反应器中, 同时维持温度在或低于25℃。通过过滤移除所得固体, 且将反应器和滤饼用2-MeTHF (2×2.5 体积) 洗涤。将滤液转移回夹套容器中, 搅动, 且将温度调整至 $15\pm 5^\circ\text{C}$ 。向滤液中缓慢添加浓HCl水溶液(35-37%, 1.05当量), 同时维持温度在或低于25℃, 且搅拌不少于30min。施加真空, 且将溶液蒸馏至总计4.0体积, 同时维持内部温度在或低于55℃, 然后向容器中添加2-MeTHF (6.00体积)。重复蒸馏, 直至卡耳费雪分析(KF) <0.20%w/w H_2O 。添加异丙醇(3.00体积), 且将温度调整至70℃ (65-75℃) 以实现均质溶液, 且在70℃下搅拌不少于30分钟。在1小时内将溶液冷却至50℃ (47-53℃) 且搅拌不少于1h, 同时维持温度在50℃ (47-53℃)。在不少于12h内

将所得浆液线性地冷却至-10℃(-15至-5℃)。在-10℃下搅拌浆液不少于2h。通过过滤或离心分离出固体且用2-MeTHF(2.25体积)和IPA(异丙醇)(0.75体积)的溶液洗涤。在45±5℃、真空中将固体干燥不少于6h以得到(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐((1S)·HCl)。

[0377] 实施例5:用于合成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的相转移催化剂(PTC)筛选

[0378] 如下所述测试各种PTC:

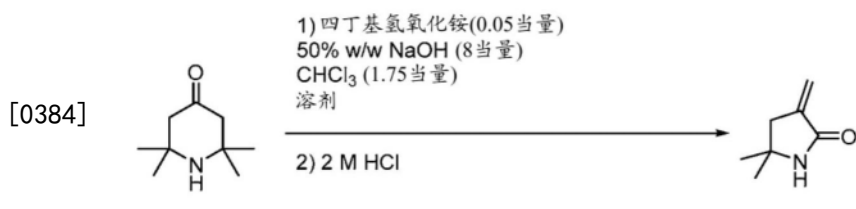


[0380] 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(500.0mg, 3.06mmol, 1.0当量)、PTC(0.05当量)和氯仿(0.64g, 0.4mL, 5.36mmol, 1.75当量)装入配备有磁性搅拌棒的小瓶中。将小瓶于冰浴中冷却并且在2min内逐滴添加50重量%氢氧化钠(0.98g, 24.48mmol, 8.0当量)的溶液。搅拌反应混合物直至如通过GC分析所评定已完全。用DCM(2.0mL, 4.0v)和H₂O(3.0mL, 6.0v)稀释反应混合物。分离各相并且用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取水相。合并有机相并且添加2M盐酸(0.17g, 2.3mL, 4.59mmol, 1.5当量)。搅拌反应混合物直至通过HPLC所评定已完全。用NaCl使水相饱和并且分离各相。将水相用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取两次, 合并有机相, 并且添加于2mL MeCN中的50mg联苯作为内部HPLC标准。通过HPLC评定溶液产率。反应结果概述于下表中:

反应	条件	结果
5A	18-冠-6 (0.05 当量)	在 2 h 内完全, 75%溶液产率
5B	TBAB (0.05 当量)	在 2 h 内完全, 83%溶液产率
5C	TBAC (0.05 当量)	在 4 h 内完全, 67%溶液产率
5D	四丁基氢氧化铵(0.05 当量)	在 4 h 内完全, 74%溶液产率
5E	15-冠-5 (0.05 当量)	在 4 h 内完全, 78%溶液产率
5F	无 PTC	在 4 天后不完全
5G	苕基三甲基氯化铵(0.05 当量)	在 7 h 内完全, 72%溶液产率
5H	Triton B (0.05 当量)	在 7 h 内几乎完全(1%起始材料剩余), 69%溶液产率
5I	三丁基甲基氯化铵(0.05 当量)	在 4 h 内完全, 75%溶液产率
5J	Aliquat 336 (0.05 当量)	在 6 h 内完全, 76%溶液产率

[0382] 实施例6:合成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的溶剂筛选

[0383] 如下所述测试各种溶剂和量:



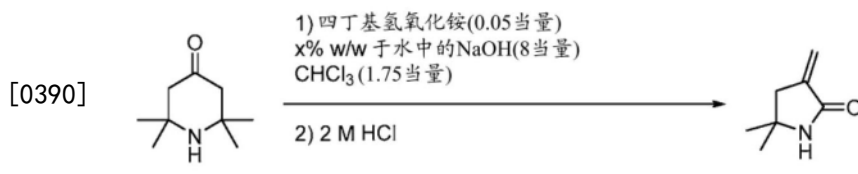
[0385] 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(500.0mg, 3.06mmol, 1.0当量(“起始材料”))、四丁基氢氧化铵(0.12g, 0.153mmol, 0.050当量)、氯仿(0.64g, 0.4mL, 5.36mmol, 1.75当量)和溶剂(2v或4v, 如下所示)装入配备有磁性搅拌棒的小瓶中。将小瓶于冰浴中冷却并且在2min内逐滴添加50重量%氢氧化钠(0.98g, 24.48mmol, 8.0当量)的溶液。搅拌反应混合物直至通过GC分析所评定已完全。用DCM(2.0mL, 4.0v)和H₂O(3.0mL, 6.0v)稀释反应混合物。分离各相并且用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取水相。合并有机相并且添加2M盐酸(0.17g, 2.3mL, 4.59mmol, 1.5当量)。搅拌反应混合物直至通过HPLC所评定已完全。用NaCl使水相饱和并且分离各相。将水相用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取两次, 合并有机相, 并且添加于2mL MeCN中的50mg联苯作为内部HPLC标准。通过HPLC评定溶液产率。反应结果概述于下表中:

反应	溶剂	结果
6A	CHCl ₃ (4 体积)	完全过夜, 59%溶液产率
6B	DCM (4 体积)	不完全过夜
6C	CHCl ₃ (2 体积)	在 6.5 h 内完全, 67%溶液产率
6D	THF (4 体积)	不完全过夜
6E	三氟甲苯(4 体积)	不完全过夜
6F	NMP (N-甲基吡啶酮) (4 体积)	不完全过夜
6G	DCM (2 体积)	完全过夜, 79%溶液产率
6H	THF (2 体积)	几乎完全过夜(3%起始材料)

反应	溶剂	结果
		料), 66%溶液产率
6I	三氟甲苯(2 体积)	几乎完全过夜(1%起始材料), 77%溶液产率
6J	庚烷(2 体积)	在 6 h 时几乎完全(5%起始材料), 在周末内完全, 72%溶液产率

[0388] 实施例7:合成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮的碱筛选

[0389] 在此实验中,如下所述测试各种浓度的NaOH:

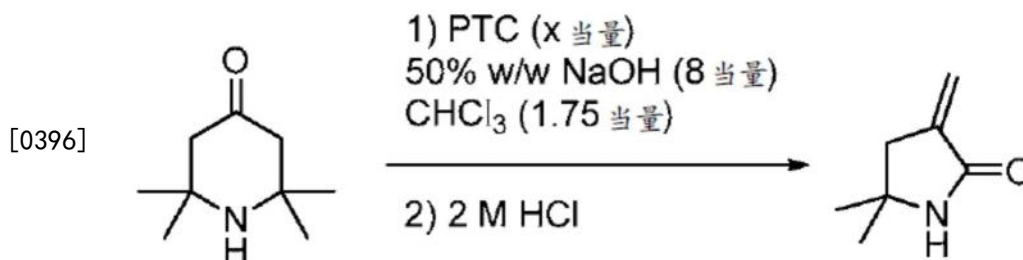


[0391] 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(500.0mg, 3.06mmol, 1.0当量(“起始材料”)、四丁基氢氧化铵(0.12g, 0.153mmol, 0.050当量)和氯仿(0.64g, 0.4mL, 5.36mmol, 1.75当量)装入配备有磁性搅拌棒的小瓶中。将小瓶于冰浴中冷却并且在2min内逐滴添加如下表所示量的wt%氢氧化钠于水中的溶液(0.98g, 24.48mmol, 8.0当量)。搅拌反应混合物直至通过GC分析所评定已完全。用DCM(2.0mL, 4.0v)和H₂O(3.0mL, 6.0v)稀释反应混合物。分离各相并且用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取水相。合并有机相并且添加2M盐酸(0.17g, 2.3mL, 4.59mmol, 1.5当量)。搅拌反应混合物直至通过HPLC所评定已完全。用NaCl使水相饱和并且分离各相。将水相用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取两次, 合并有机相, 并且添加于2mL MeCN中的50mg联苯作为内部HPLC标准。通过HPLC评定溶液产率。反应结果概述于下表中:

	反应	条件	结果
[0392]	7A	50 重量% NaOH (8 当量)	几乎完全过夜(3%起始材料), 81%溶液产率
	7B	40 重量% NaOH (8 当量)	不完全过夜(9%起始材料), 73%溶液产率
[0393]	7C	30 重量% NaOH (8 当量)	不完全过夜
	7D	固体 NaOH (8 当量) 10 μ L 水	在 2 h 内完全, 38%溶液产率

[0394] 实施例8: 相转移催化剂(PTC)合成5,5-二甲基-3-亚甲基吡咯烷-2-酮

[0395] 如下所述测试各种量的PTC: 四丁基氢氧化铵(0.01当量)、TBAB(0.01当量)、三丁基甲基氯化铵(0.01当量)、四丁基氢氧化铵(0.02当量)、TBAB(0.02当量)、三丁基甲基氯化铵(0.02当量)、四丁基氢氧化铵(0.03当量)、TBAB(0.03当量)、三丁基甲基氯化铵(0.03当量)。

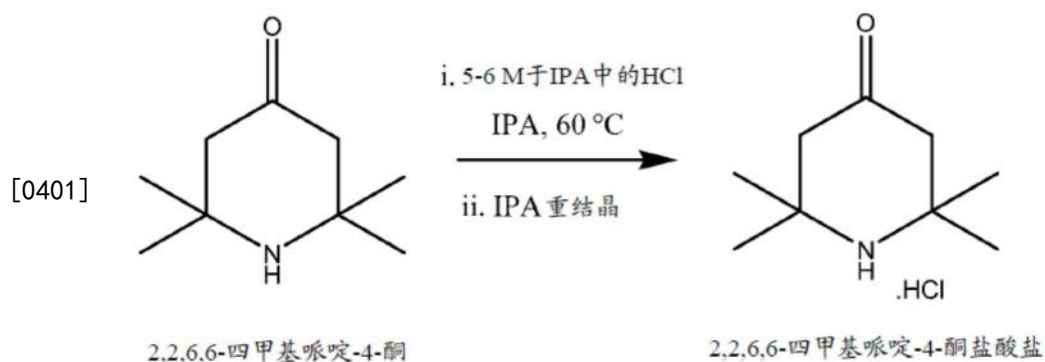


[0397] 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(500.0mg, 3.06mmol, 1.0当量(“起始材料”)、PTC(0.12g, 0.153mmol, 0.050当量)和氯仿(1.75当量)装入配备有磁性搅拌棒的小瓶中。将小瓶于冰浴中冷却并且在2min内逐滴添加50重量%氢氧化钠(0.98g, 24.48mmol, 8.0当量)的溶液。搅拌反应混合物直至通过GC分析所评定已完全。用DCM(2.0mL, 4.0v)和H₂O(3.0mL, 6.0v)稀释反应混合物。分离各相并且用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取水相。合并有机相并且添加2M盐酸(0.17g, 2.3mL, 4.59mmol, 1.5当量)。搅拌反应混合物直至通过HPLC所评定已完全。用NaCl使水相饱和并且分离各相。将水相用DCM(1.0mL, 2.0v)萃取两次, 合并有机相, 并且

添加于2mL MeCN中的50mg联苯作为内部HPLC标准。通过HPLC评定溶液产率。反应结果概述于下表中：

[0398]	反应	条件	结果
	8A	四丁基氢氧化铵(0.01 当量)	缓慢, 在周末内不完全
[0399]	反应	条件	结果
	8B	TBAB (0.01 当量)	缓慢, 在周末内不完全
	8C	三丁基甲基氯化铵(0.01 当量)	经 2 天不完全
	8D	四丁基氢氧化铵(0.02 当量)	几乎完全过夜(2%起始材料), 82%溶液产率
	8E	TBAB (0.02 当量)	几乎完全过夜(2%起始材料), 71%溶液产率
	8F	三丁基甲基氯化铵(0.02 当量)	不完全过夜(4%起始材料), 72%溶液产率
	8G	四丁基氢氧化铵(0.03 当量)	几乎完全过夜(3%起始材料), 76%溶液产率
	8H	TBAB (0.03 当量)	几乎完全过夜(3%起始材料), 76%溶液产率
	8I	三丁基甲基氯化铵(0.03 当量)	几乎完全过夜(2%起始材料), 78%溶液产率

[0400] 实施例9. 制备2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮盐酸盐



[0402] 向配备有冷凝器的500mL氮气吹扫的三颈圆底烧瓶中装入2,2,6,6-四甲基-4-哌啶酮(30g, 193.2mmol, 1.0当量)。将IPA(300mL, 10体积)添加至烧瓶中且将混合物加热至60℃直至溶解。

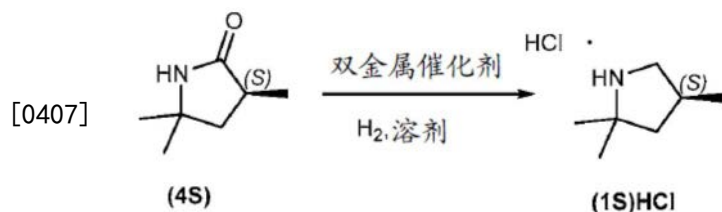
[0403] 在60℃下在10min内向溶液中添加5-6M HCl于IPA中的溶液(40mL, 214.7mmol, 1.1当量), 且将所得悬浮液在60℃下搅拌30min, 然后使其冷却至周围温度。在周围温度下将悬浮液搅拌过夜, 然后在真空下过滤且用IPA(3×60mL, 3×2体积)洗涤。在真空下在过滤器上将乳白色固体干燥10min。

[0404] 向配备有冷凝器的1L氮气吹扫的三颈圆底烧瓶中装入湿滤饼。将IPA(450mL, 15体

积)添加至烧瓶中且将悬浮液加热至80℃直至溶解。在3h内使混合物缓慢冷却至周围温度,且在周围温度下将所得悬浮液搅拌过夜。

[0405] 在真空下过滤悬浮液,用IPA (60mL, 2体积) 洗涤且在真空下在过滤器上干燥30min。在40℃下在周末内于真空烘箱中将所得产物干燥以得到白色结晶固体, 21.4g, 64%产率。

[0406] 实施例10. 由(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮合成(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐



[0408] 向各反应器中装入(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮于THF中的溶液、H₂和如下表中所示的催化剂。将反应器加热至200℃并加压至60巴,且使其反应12小时。GC分析显示在由“+”表示的栏中产生(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷。

[0409]

催化剂	获得产物(+)
4%Pt-2%Re/TiO ₂	+
4%Rh-2%Re/TiO ₂	+
4%Rh/TiO ₂	+
4%Pd/TiO ₂	+
4%Pt/TiO ₂	+
4%Pt-2%Sn/TiO ₂	+
4%Pt-2%Co/TiO ₂	+

[0410] 将(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮于THF中的2.5%溶液在0.05mL/min下流入预填充固定在硅胶上的2%Pt-0.5%Sn/SiO₂催化剂的填充床反应器中。还将H₂气体在20mL/min下流入填充床反应器中。在130℃、80巴压力下进行反应,其中WHSV(重量时空速度)为0.01-0.02h⁻¹。将产物馈料收集于批次槽中且以批次模式转化成(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷HCl:添加36%盐酸(1.1当量),保持温度低于20℃。进行溶剂蒸馏,用乙酸异丙酯(4v)回填,以留下5v的残余体积。卡耳费雪分析<0.2%w/w H₂O。在20-30℃下添加MTBE(甲基叔丁基醚)(1v)并且在15-20℃下、在氮气下滤掉固体,用乙酸异丙酯(1.5v)洗涤并在40-45℃下、在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(74.8%产率, 96.1%ee)。

[0411] 替代性合成

[0412] 将(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮于THF中的2.5%溶液在0.05mL/min下流入预填充固定在硅胶上的4%Pt-2%Sn/TiO₂催化剂的填充床反应器中。还将H₂气体在20mL/min下流入填充床反应器中。在200℃、50巴压力下进行反应,其中WHSV(重量时空速度)为0.01-0.02h⁻¹。将产物馈料收集于批次槽中且以批次模式转化成(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷HCl:添加36%盐酸(1.1当量),保持温度低于20℃。进行溶剂蒸馏,用乙酸异丙酯(4v)回填,以留下5v的残余体积。卡耳费雪分析<0.2%w/w H₂O。在20-30℃下添加MTBE(甲基叔丁基醚)(1v)

并且在15-20℃下,在氮气下滤掉固体,用乙酸异丙酯(1.5v)洗涤并在40-45℃下,在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(88.5%产率,29.6%ee)。

[0413] 替代性合成

[0414] 将(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮于THF中的2.5%溶液在0.05mL/min下流入预填充固定在硅胶上的2%Pt-0.5%Sn/TiO₂催化剂的填充床反应器中。还将H₂气体在20mL/min下流入填充床反应器中。在150℃、50巴压力下进行反应,其中WHSV(重量时空速度)为0.01-0.02h⁻¹。将产物馈料收集于批次槽中且以批次模式转化成(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷HCl:添加36%盐酸(1.1当量),保持温度低于20℃。进行溶剂蒸馏,用乙酸异丙酯(4v)回填,以留下5v的残余体积。卡耳费雪分析<0.2%w/w H₂O。在20-30℃下添加MTBE(甲基叔丁基醚)(1v)并且在15-20℃下,在氮气下滤掉固体,用乙酸异丙酯(1.5v)洗涤并在40-45℃下,在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(90.9%产率,98.0%ee)。

[0415] 替代性合成

[0416] 将(S)-3,5,5-三甲基-吡咯烷-2-酮于THF中的2.5%溶液在0.03mL/min下流入预填充固定在硅胶上的2%Pt-8%Sn/TiO₂催化剂的填充床反应器中。还将H₂气体在40mL/min下流入填充床反应器中。在180℃、55巴压力下进行反应,其中滞留时间为6min。将产物馈料收集于批次槽中且以批次模式转化成(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷HCl:添加36%盐酸(1.1当量),保持温度低于20℃。进行溶剂蒸馏,用乙酸异丙酯(4v)回填,以留下5v的残余体积。卡耳费雪分析<0.2%w/w H₂O。在20-30℃下添加MTBE(甲基叔丁基醚)(1v)并且在15-20℃下,在氮气下滤掉固体,用乙酸异丙酯(1.5v)洗涤并在40-45℃下,在真空下干燥以得到呈白色结晶固体的(S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐(90.4%产率,96.8%ee)。