



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105814030 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201480067612.0

(22)申请日 2014.12.12

(30)优先权数据

61/918,239 2013.12.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/070021 2014.12.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/094970 EN 2015.06.25

(71)申请人 阿彻丹尼尔斯米德兰德公司

地址 美国伊利诺斯州

(72)发明人 肯尼斯·斯滕斯鲁德

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 307/12(2006.01)

权利要求书15页 说明书35页

(54)发明名称

呋喃-2,5-二甲醇和(四氢呋喃-2,5-二基)
二甲醇的单-和二烷基醚以及其两亲衍生物

(57)摘要

描述了呋喃-2,5-二甲醇(FDM)和/或2,5-双(羟甲基)四氢呋喃(bHMTHF)的直链的单-和二烷基醚、其制备方法、以及其衍生化合物。总体上,该合成方法需要FDM或bHMTHF在具有>8的电容率(ε)的一种极性非质子有机溶剂中、在范围从约-25°C至约100°C的温度下,与或者a)具有pKa≥15的不受阻的布朗斯特碱,或b)具有约16的最小pKa的受阻的布朗斯特碱,和亲核体的反应。

1. 一种用于制备或者呋喃-2,5-二甲醇(FDM)或者2,5-双(羟甲基)四氢呋喃(bHMTHF)的直链单-和二-烷基醚的方法,该方法包括:使或者FDM或者bHMTHF在具有 >8 的电容率(ϵ)的一种极性非质子有机溶剂中、在范围从约 -25°C 至约 100°C 的温度下,与或者a)相对于或者所述FDM或者bHMTHF的羟基的 pK_a 具有 ≥ 15 的 pK_a 差(ΔpK_a)的不受阻的布朗斯特碱,或者b)受阻的布朗斯特碱和亲核体接触。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述FDM和bHMTHF是衍生自5-(羟甲基)糠醛(HMF)的还原产物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述不受阻的布朗斯特碱是一种金属氢化物。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述不受阻的布朗斯特碱是氢化锂、氢化钠、或氢化钾中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述不受阻的布朗斯特碱是一种有机金属碱。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述不受阻的布朗斯特碱是烷基锂、烷基镁、或烷基铜酸盐化合物中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述不受阻的布朗斯特碱是一种金属酰胺或格氏试剂。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受阻的布朗斯特碱是叔丁醇钠或叔丁醇钾、或二异丙氨基锂中的至少一种。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受阻的布朗斯特碱具有至少16的 pK_a 。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述受阻的布朗斯特碱具有 ≥ 20 的 pK_a 。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述极性的、非质子有机溶剂具有 ≥ 30 的电容率(ϵ)。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述极性的、非质子有机溶剂是以下项中的至少一种:二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、六甲基磷酰胺(HMPA)、丙酮、乙腈(ACN)、硝基甲烷、环丁砜、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、以及乙酸乙酯。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述亲核体是以下项中的至少一种:具有在 C_5 - C_{25} 之间的烷基链长度的烷基卤化物或磺酸酯。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述烷基卤化物或磺酸酯具有在 C_8 - C_{18} 之间的烷基链长度。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述卤化物是Cl、Br、或I中的至少一种。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述磺酸酯是以下项中的至少一种:-OTf(三氟甲磺酸酯)、-OMs(甲磺酸酯)、-OTs(甲苯磺酸酯)、-OBs(对溴苯磺酸酯)、或-OEs(乙磺酸酯)。

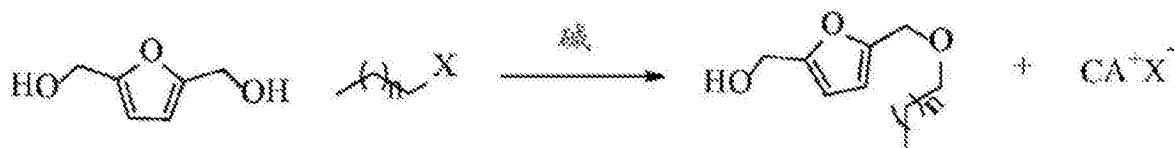
17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述温度是在从约 -10°C 至约 70°C 的范围内。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述温度是在从约 -5°C 至约 35°C 的范围内。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述FDM和bHMTHF的单-和二醚具有 C_5 - C_{25} 的直链烃链长度。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述bHMTHF和FDM的单-和二醚具有 C_6 - C_{18} 的直链烃链长度。

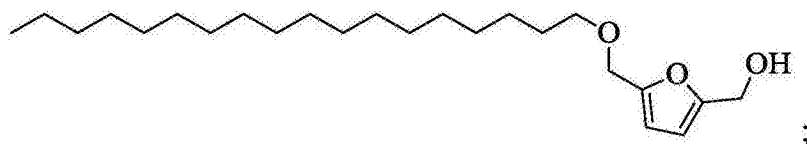
21. 一种用于制备单醚的方法, 该方法包括: 使FDM与布朗斯特碱和1摩尔当量或更少的烷基-X物种根据以下式进行接触:



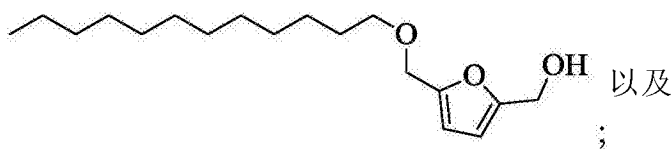
其中: “X” 是离去基团, “n” 是从5至25的整数, 并且“CA” 是该碱的一种共轭酸。

22. 根据权利要求21制备的FDM的单醚, 其中所述FDM的单醚是以下化合物中的至少一种:

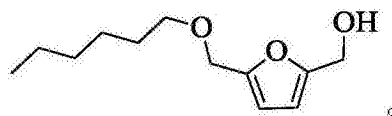
a. (5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇



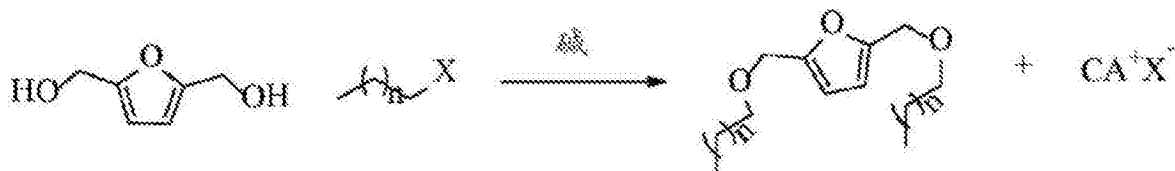
b. (5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇



c. (5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇



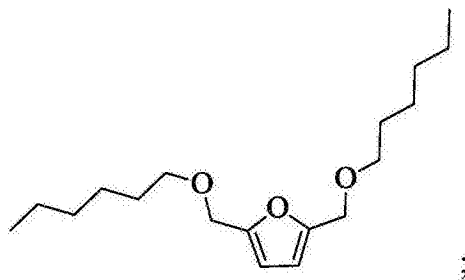
23. 一种用于制备二醚的方法, 该方法包括: 使FDM与布朗斯特碱和最少2摩尔当量的烷基-X物种根据以下式进行接触:



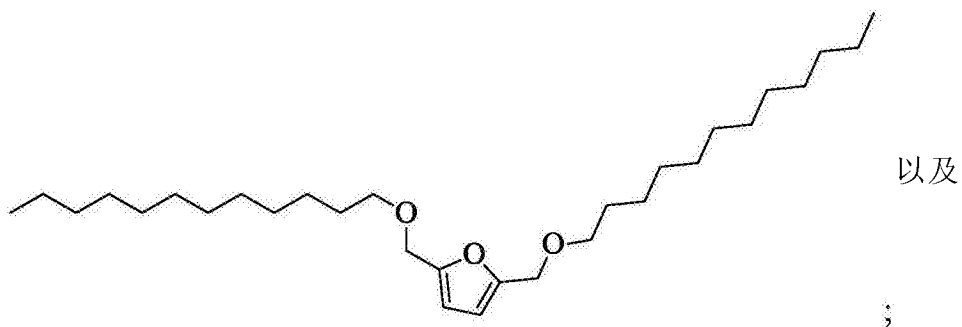
其中: “X” 是离去基团, “n” 是从5至25的整数, 并且“CA” 是该碱的一种共轭酸。

24. 根据权利要求23制备的FDM的二醚, 其中所述FDM的二醚是以下化合物中的至少一种:

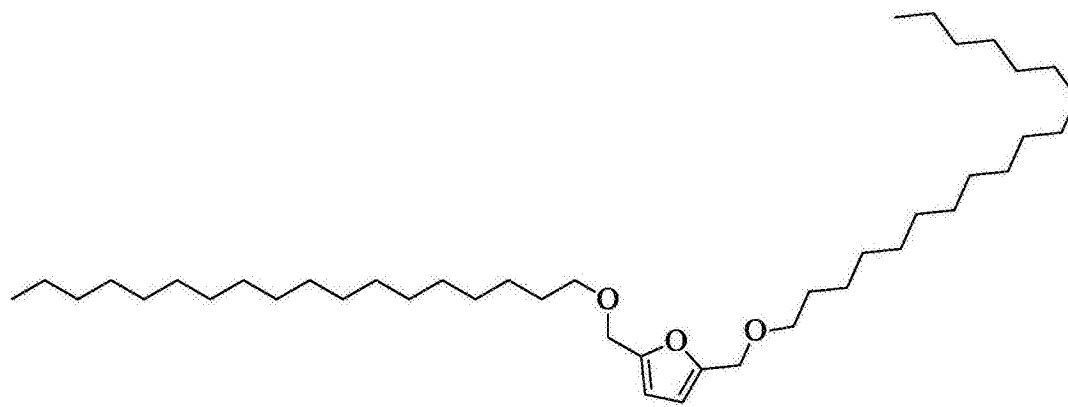
a. 2,5-双((己氧基)甲基)呋喃



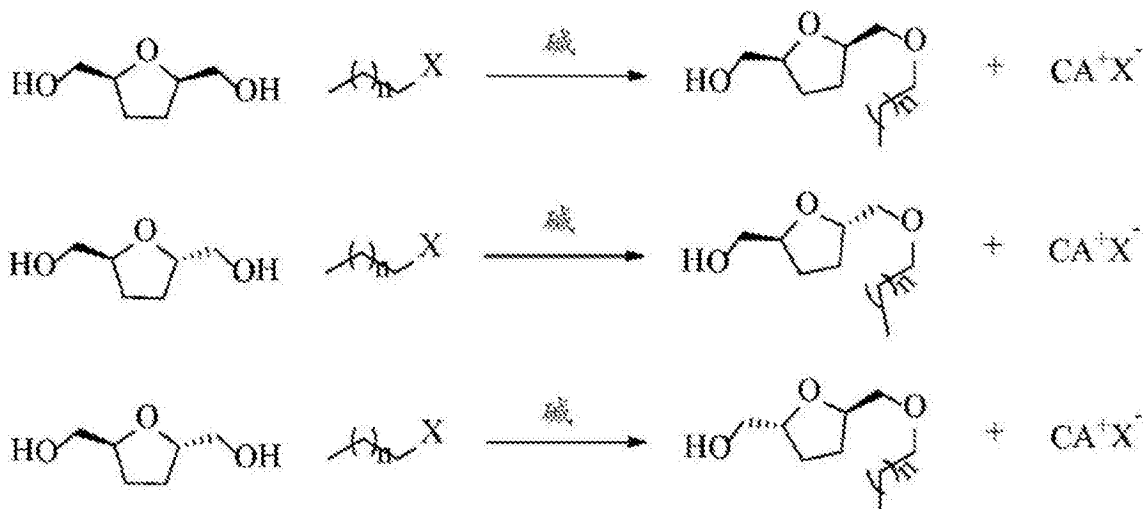
b. 2,5-双((十二烷氧基)甲基)呋喃



c. 2,5-双((十八烷氧基)甲基)呋喃



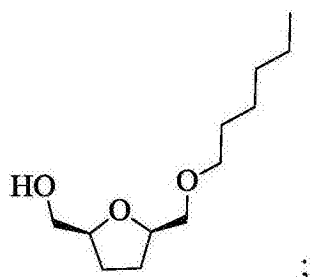
25. 一种用于制备单醚的方法, 该方法包括: 使bHMTfH与布朗斯特碱和1摩尔当量或更少的烷基-X物种根据以下式中的至少一种进行接触:



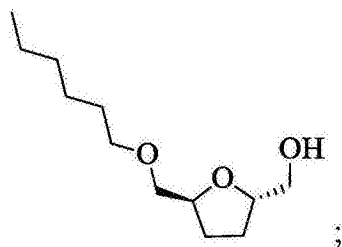
其中: “X” 是离去基团, “n” 是从5至25的整数, 并且“CA” 是一种共轭酸。

26. 根据权利要求25制备的bHMTfH的单醚, 其中所述bHMTfH的单醚是以下化合物中的至少一种:

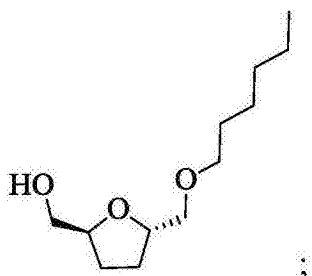
a. ((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



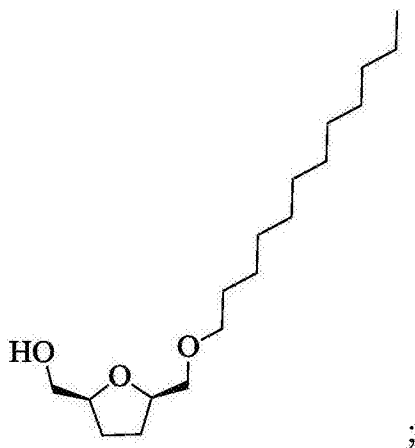
b. ((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



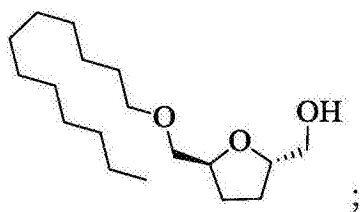
c. ((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



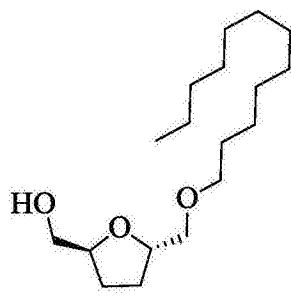
d. ((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



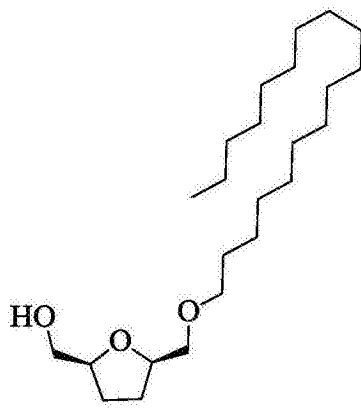
e. ((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



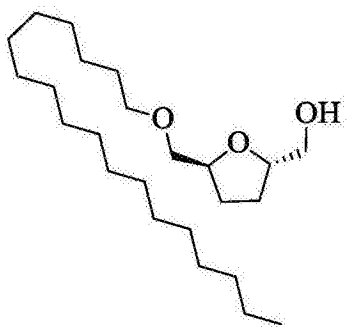
f. ((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



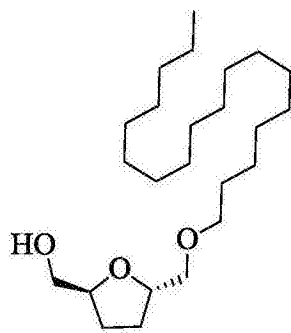
g. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



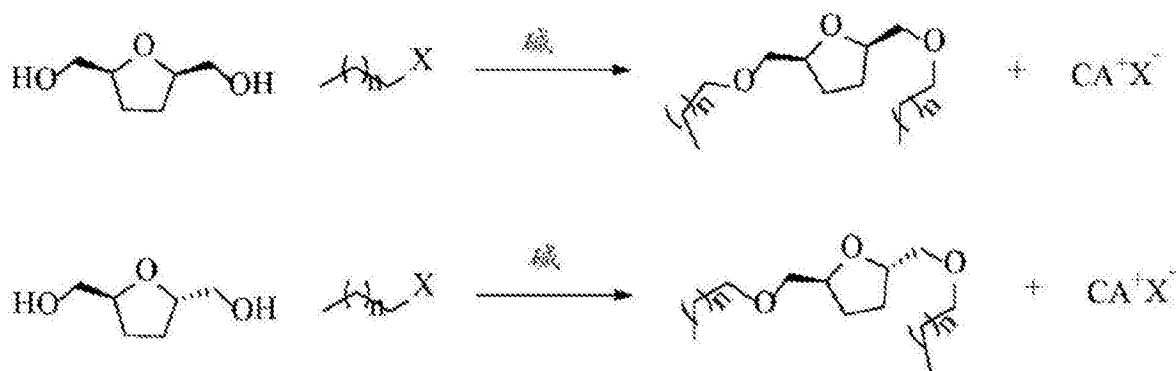
h. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



i. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇



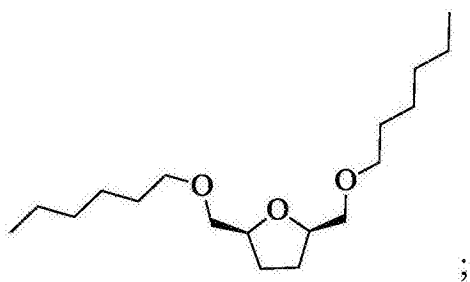
27. 一种用于制备二醚的方法, 该方法包括: 使bHMTfH与布朗斯特碱和最少2摩尔当量的烷基-X物种根据以下式进行接触:



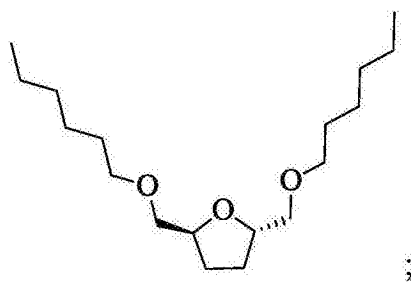
其中：“X”是离去基团，“n”是从5至25的整数，并且“CA”是一种共轭酸。

28. 根据权利要求27制备的bHMTHF的二醚，其中所述bHMTHF的二醚是以下化合物中的至少一种：

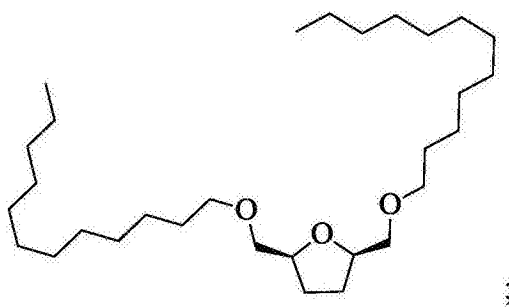
a. (2R,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃



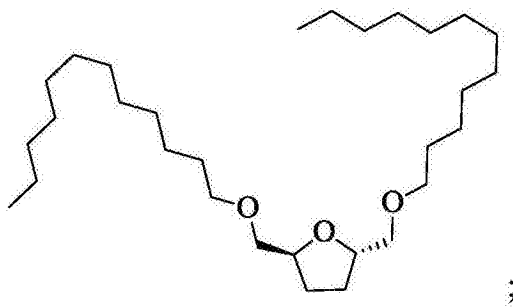
b. (2S,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃



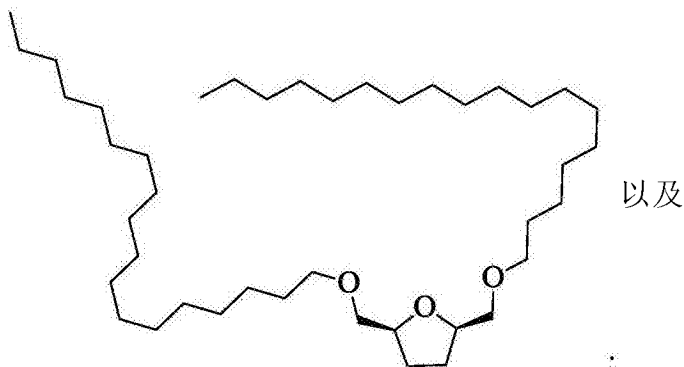
c. (2R,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃



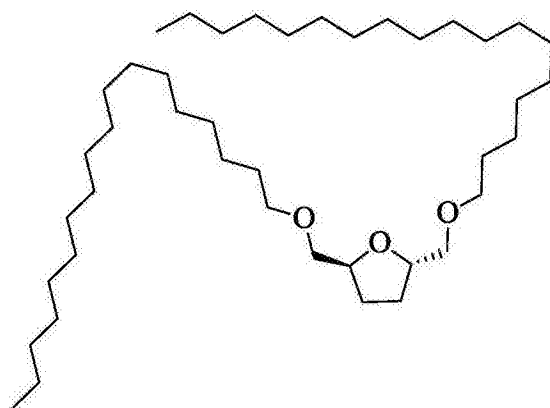
d. (2S,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃



e. (2R,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃



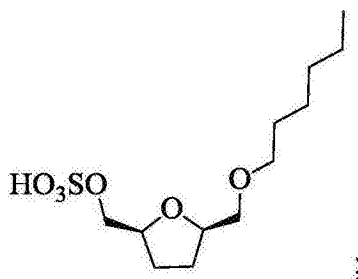
f. (2S,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃



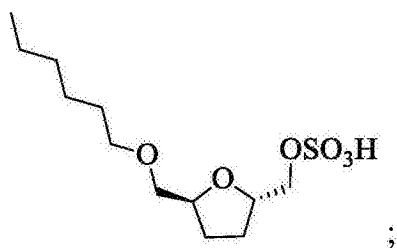
29. 一种用于由单醚制备衍生化合物的方法,该方法包括使bHMTHF的单醚与a)氯磺酸接触以产生硫酸酯,或与b)三氟甲烷磺酸酐接触以产生三氟甲烷磺酸酯。

30. 根据权利要求29制备的硫酸酯,其中所述硫酸酯是以下化合物中的至少一种:

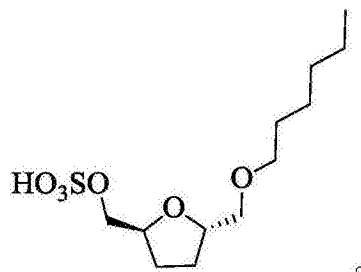
a. 硫酸氢((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



b. 硫酸氢((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

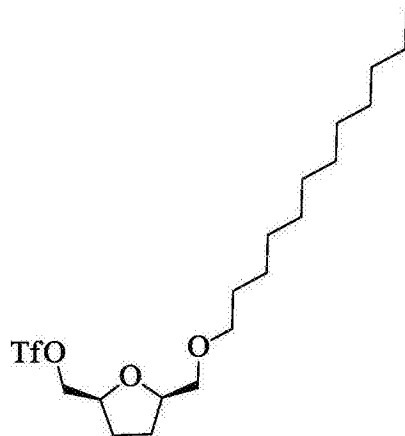


c. 硫酸氢((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

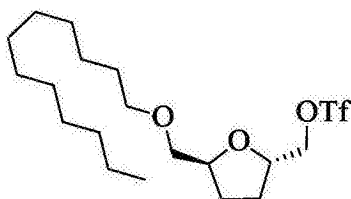


31. 根据权利要求29产生的三氟甲烷磺化的单醚, 其中所述三氟甲烷磺化的单醚是以下化合物中的至少一种:

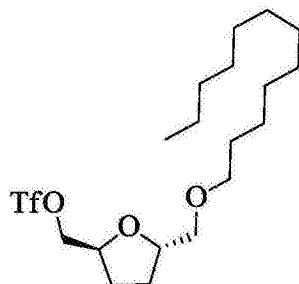
a. 三氟甲烷磺酸((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



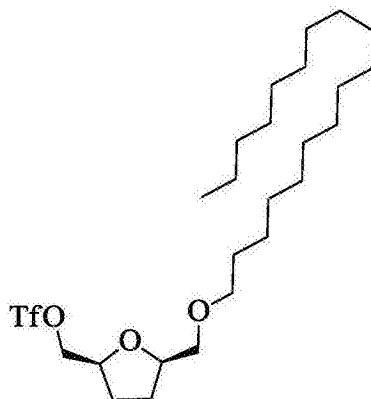
b. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



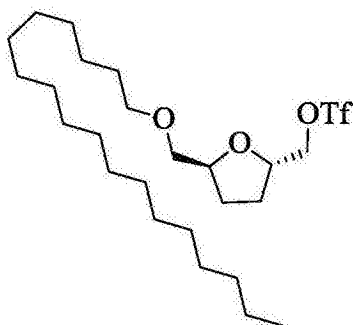
c. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



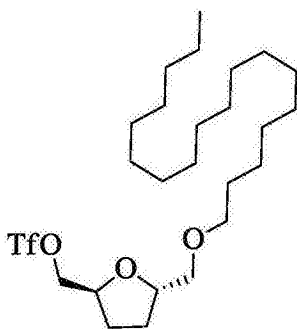
d. 三氟甲烷磺酸((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



e. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



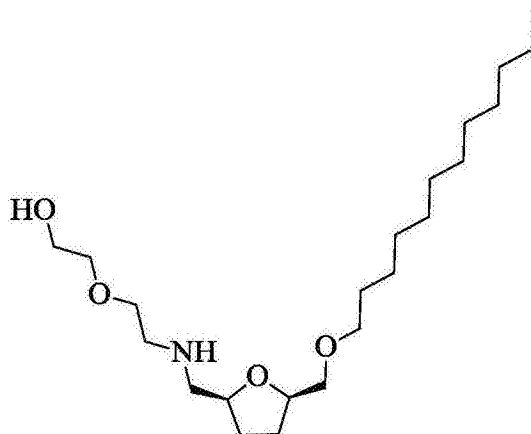
f. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯



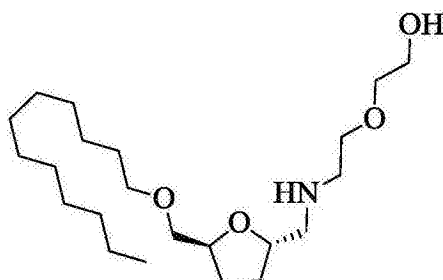
32. 根据权利要求29所述的方法, 进一步包括通过用乙醇胺取代磺酸酯基团产生bHMTfH单醚磺酸酯化合物的乙氧基乙醇胺衍生物。

33. 根据权利要求32制备的乙氧基乙醇胺, 其中所述乙氧基乙醇胺是以下化合物中的至少一种:

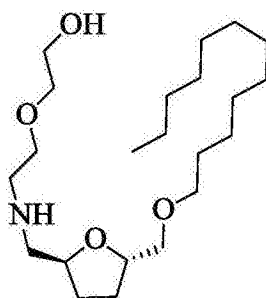
a. 2-(2-(((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇



b. 2-(2-(((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇



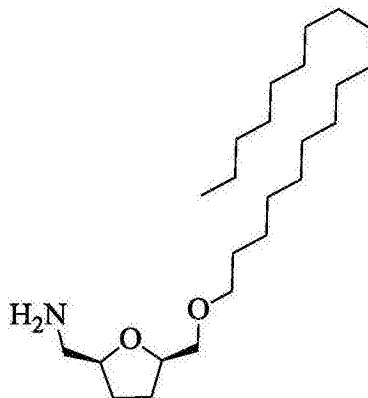
c. 2-(2-(((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇



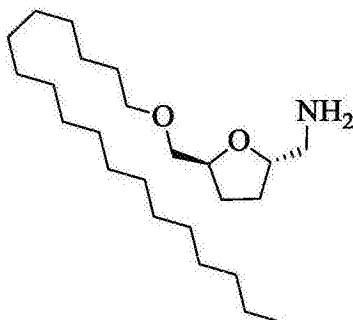
34. 根据权利要求29所述的方法,进一步包括通过取代三氟甲烷磺酸酯基团接着催化脱苄基作用来产生bHMTF单醚的伯胺。

35. 根据权利要求34制备的伯胺,其中所述伯胺是以下化合物中的至少一种:

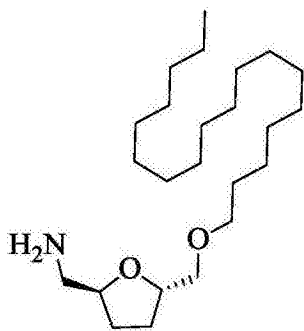
a. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺



b. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺



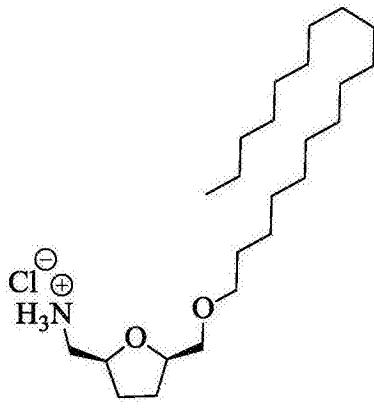
c. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺



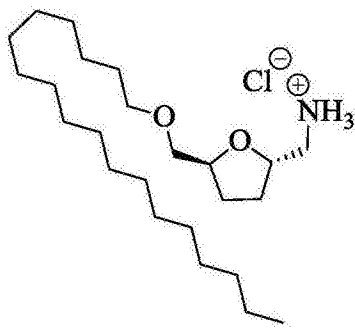
36. 根据权利要求29所述的方法,进一步包括通过取代三氟甲烷磺酸酯基团接着催化脱苄基作用以及通过具有 $pK_a \leq 0$ 的布朗斯特酸的质子化来制备所述bHMTF单醚的伯铵盐。

37. 根据权利要求36所述的伯铵盐,其中所述伯铵盐是以下化合物中的至少一种:

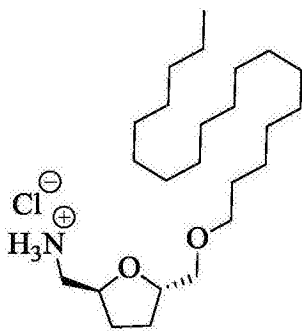
a. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物



b. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物

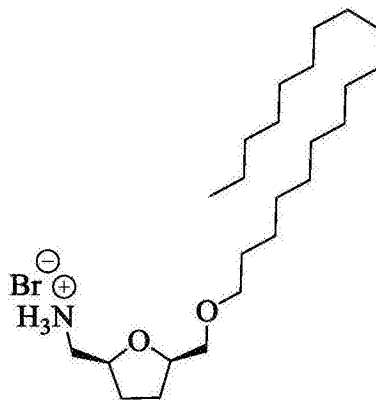


c. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物



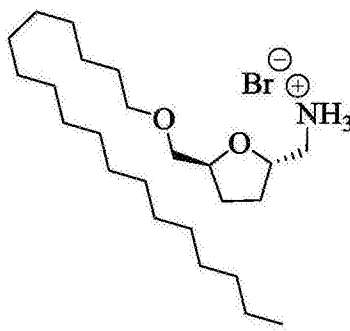
;

d. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物



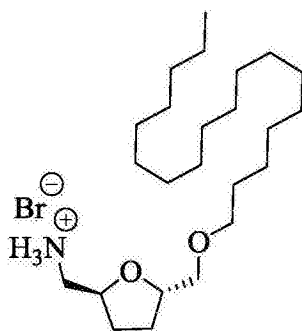
;

e. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物



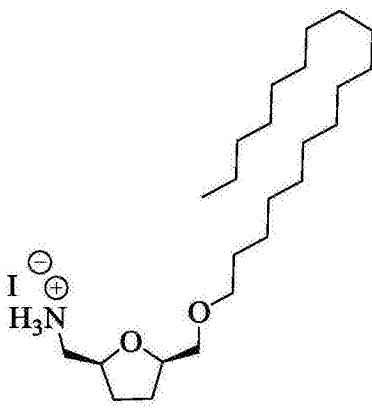
;

f. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物

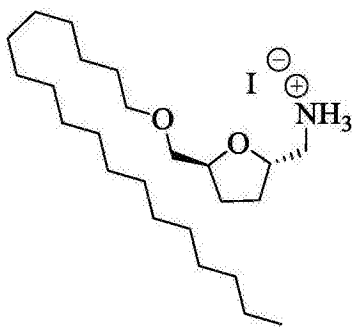


;

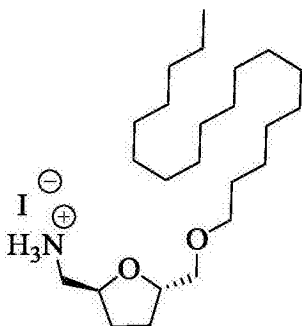
g. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物



h. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物



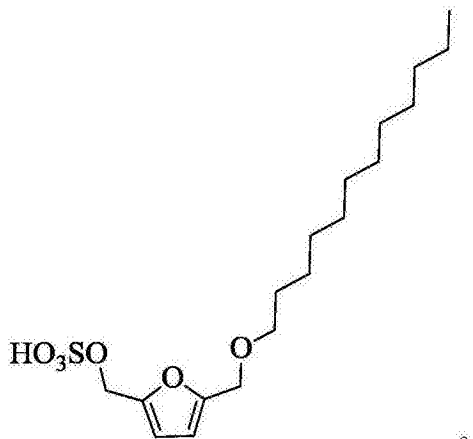
i. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物



38. 一种用于由单醚制备衍生化合物的方法, 该方法包括使FDM的单醚与a) 氯磺酸接触以产生硫酸酯, 或与b) 三氟甲烷磺酸酐接触以产生三氟甲烷磺酸酯。

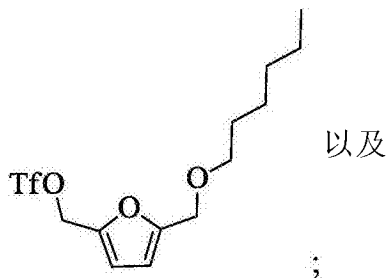
39. 根据权利要求38制成的硫酸酯, 其中所述硫酸酯是以下化合物:

硫酸氢(5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯

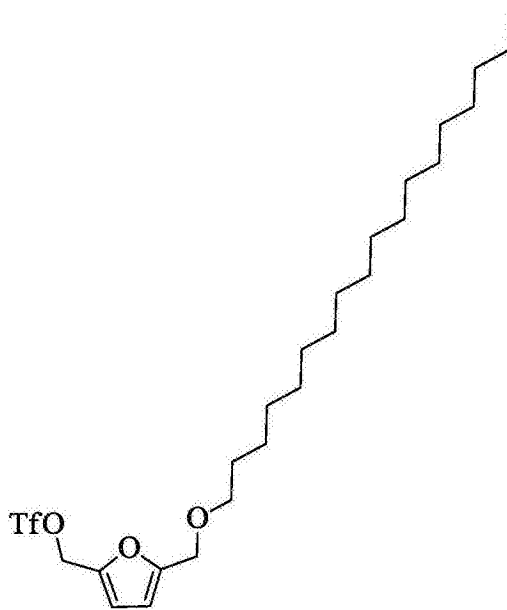


40. 根据权利要求38制成的三氟甲烷磺酸酯, 其中所述三氟甲烷磺酸酯是以下结构中的至少一种:

a. 三氟甲烷磺酸(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯



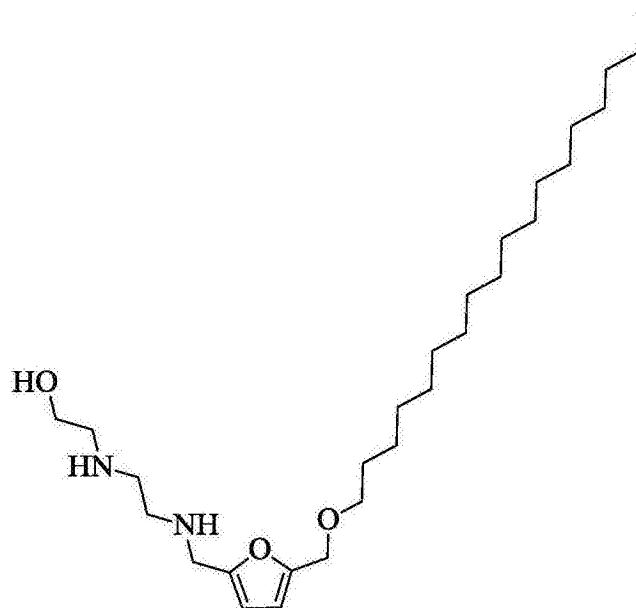
b. 三氟甲烷磺酸(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯



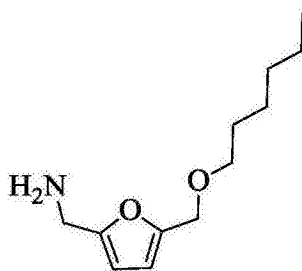
41. 根据权利要求38所述的方法, 进一步包括通过取代三氟甲烷磺酸酯基团接着催化脱苄基作用以及通过具有 $pK_a \leq 0$ 的布朗斯特酸的质子化来制备所述FDM单醚的伯铵衍生物。

42. 一种氨乙基乙醇胺, 其中所述氨乙基乙醇胺是以下项:

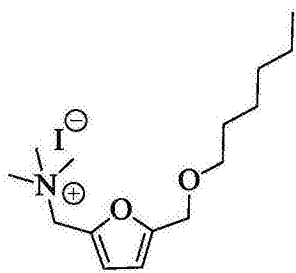
2-((2-(((5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)氨基)-乙醇



43. 一种伯胺, 其中所述伯胺是以下项:
 (5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲胺



44. 一种三甲基季铵盐, 其中所述三甲基季铵盐是以下项:
 1-(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)-N,N,N-三甲基甲铵碘化物



呋喃-2,5-二甲醇和(四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的单-和二 烷基醚以及其两亲衍生物

[0001] 优先权权益

[0002] 本申请要求2013年12月19日提交的美国临时申请号:61/918,239的优先权权益,该临时申请的内容通过引用结合在此。

发明领域

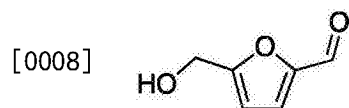
[0003] 本披露涉及作为聚合物合成中的单体、以及中间体化合物有用的某些环状双官能材料。具体地,本发明涉及呋喃-2,5-二甲醇(FDM)和/或(四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇(bHMTHF)的醚、其制备方法、以及其衍生化合物。

[0004] 背景

[0005] 鉴于对化石燃料的气候变化的影响和逐渐耗竭的越来越多的关注,对于用于石油基平台化学品的可再生的、生物基替代物的研究正在增长。糖普遍存在于农业材料中,并且因此是“绿色”材料领域中用于实证创新的合理前体。容易地衍生自糖的有机化合物除了其他工业成分之外包括呋喃,具有可用于制造某些聚合物、药物、或溶剂的结构特征的稳健环醚。

[0006] 近来已经受到相当大的关注的一种相关化合物是5-(羟甲基)糠醛(HMF),(图1),丰富的、廉价的单糖,果糖的突出的脱水产物。

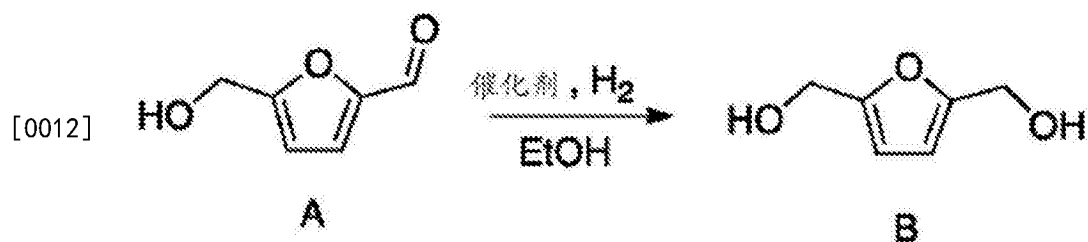
[0007] 图1.HMF的化学结构



[0009] HMF是多种呋喃环基衍生物的一种通用化学前体,这些衍生物是用于众多化学合成的已知中间体并且作为衍生自石油资源的芳香烃的似然替代物。由于HMF的多种多样的功能性,一些已建议将HMF用于生产各式各样的商品例如聚合物、溶剂、表面活性剂、药物、以及植物保护剂。作为替代物,HMF的衍生物与苯基芳香族化合物或含有呋喃或四氢呋喃(THF)的其他化合物是可比较的。因此,HMF和2,5-二取代的呋喃和THF类似物在来自可再生农业资源的中间体化学品领域中具有很大的潜力。

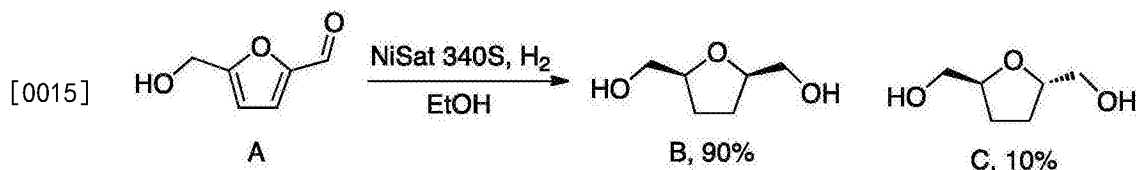
[0010] 然而,HMF本身相当不适合作为化学中间体底物,考虑到它在热氧化条件下分解的倾向。因此,人们应当寻找用于实际商业应用的HMF衍生物。一种衍生物是呋喃-2,5-二甲醇(缩写为FDM)(方案1),它是从HMF的部分氢化(醛还原)产生的。

[0011] 方案1.-来自HMF A的部分氢化的FDM B



[0013] 另一种衍生物是2,5-双(羟甲基)四氢呋喃(缩写为bHMTHF),当HMF的环和醛部分两者完全还原时以9:1顺式(B):反式(C)非对映异构体比产生的饱和的类似物(方案2)。

[0014] 方案2.-来自HMF的彻底还原的bHMTHF



[0016] 这些材料作为分子前体,例如,对于聚酯、聚氨酯泡沫、FDCA、增塑剂、添加剂、润滑剂、以及两亲物可能是有价值的。

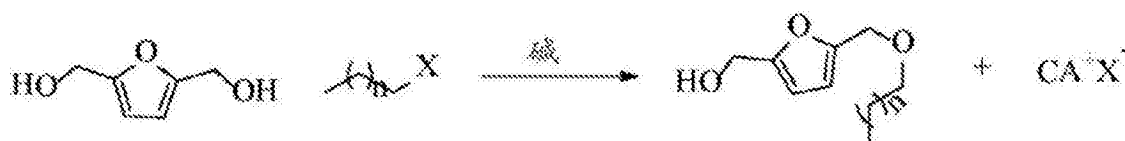
[0017] 然而,为了变得与石油产品有市场竞争性,从标准农业原料(如糖)制备HMF衍生物需要就成本而言变得经济上可行。迄今为止,对于使用FDM和/或bHMTHF的化学衍生物的研究部分地由于这些化合物的很大的成本和相对缺乏(例如,商业上每克约\$200)受到有限的关注。最近,对于发掘FDM和bHMTHF以及它们的衍生物化合物的潜能的方式出现一种需要,因为这些化学实体作为用于制备聚合物、溶剂、添加剂、润滑剂、以及增塑剂等有价值的乙醇酸前体已经受到关注。此外,bHMTHF的固有的、不变的手性使得这些化合物作为用于药物应用的潜在物种或在不对称有机合成的新兴手性助剂领域中的候选物是有用的。鉴于这些潜在用途,可以从FDM和/或bHMTHF合成衍生物的一种有成本效益的且简单的方法作为更好地利用生物质衍生的碳资源的方式同样将受到工业和专用化学品两者的制造商欢迎。

[0018] 发明概述

[0019] 本披露部分地描述了呋喃-2,5-二甲醇(FDM)和/或2,5-双(羟甲基)四氢呋喃(bHMTHF)的直链单-和二-烷基醚、以及其合成方法。总体上,该方法包括:使或者FDM或者bHMTHF在一种具有 >8 的电容率(ϵ)的极性非质子有机溶剂中、在范围从约 -25°C 至约 100°C 的温度下,与或者a)相对于或者FDM或者bHMTHF的羟基的 pK_a 具有 ≥ 15 的 pK_a 差(ΔpK_a)的不受阻的布朗斯特碱(Brønsted base)、或者b)受阻的布朗斯特碱和亲核体接触。

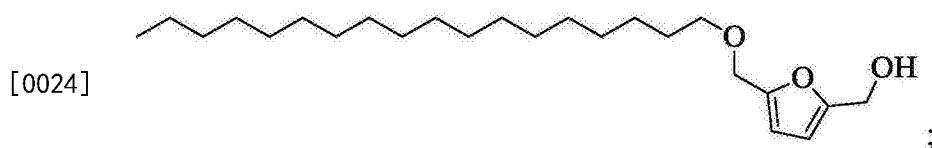
[0020] 在一个具体的实施例中,本披露提供了一种用于制备单醚的方法,该方法涉及:使FDM与布朗斯特碱和一摩尔当量或更少的烷基-X物种根据以下式进行接触:

[0021]



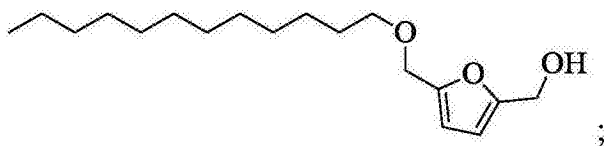
[0022] 其中:“X”是离去基团(离核体),“n”是从5至25的整数,并且“CA”是一种共轭酸。所产生的FDM的单醚可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

[0023] a.(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇



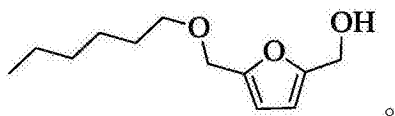
[0025] b.(5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇

[0026]



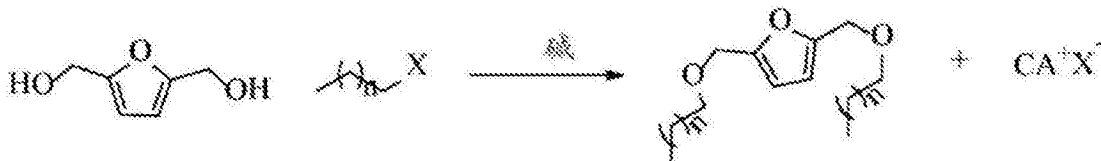
[0027] c. (5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇

[0028]



[0029] 在用于制备二醚的一个实施例中,该方法涉及:使FDM与布朗斯特碱和最少2摩尔当量的烷基-X物种根据以下式进行接触:

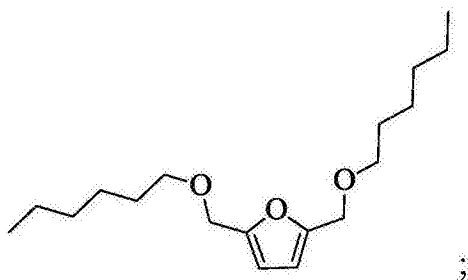
[0030]



[0031] 其中:“X”是离核体,“n”是从5至25的整数,并且“CA”是一种共轭酸。所产生的FDM的二醚可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

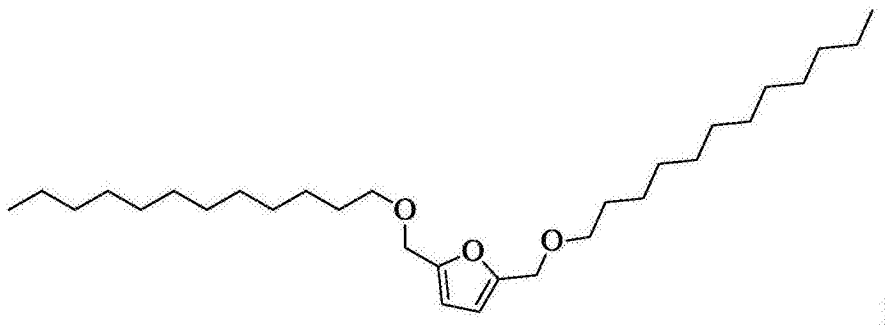
[0032] a. 2,5-双((己氧基)甲基)呋喃

[0033]



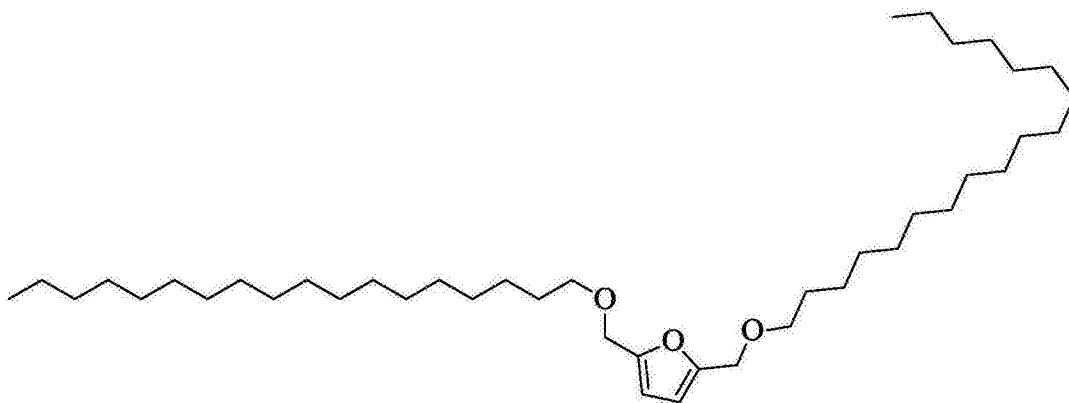
[0034] b. 2,5-双((十二烷氧基)甲基)呋喃

[0035]



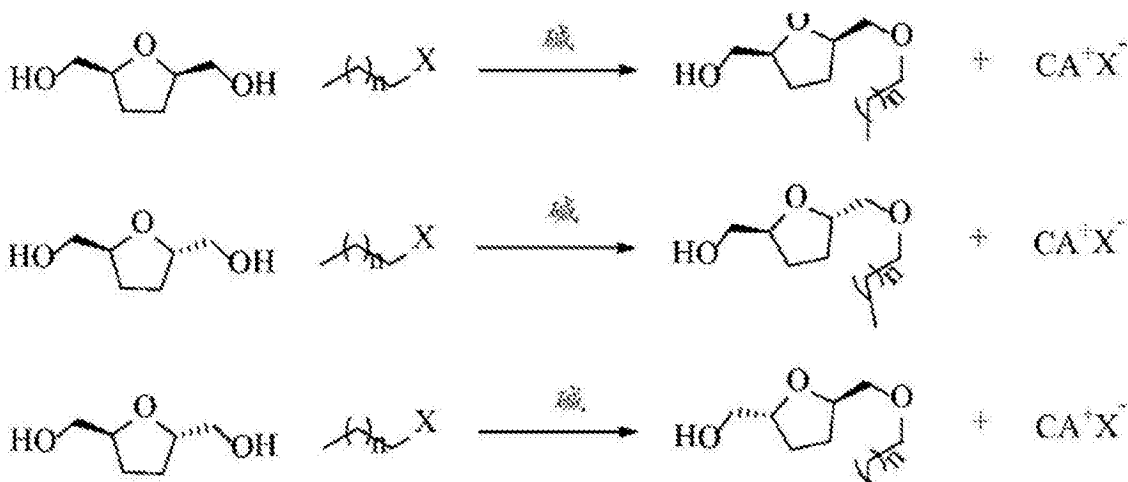
[0036] c. 2,5-双((十八烷氧基)甲基)呋喃

[0037]



[0038] 在又一个实施例中,本披露提供了一种用于制备单醚的方法,该方法涉及:使 bHMTHF 与布朗斯特碱和 1 摩尔当量或更少的烷基-X 物种根据以下式进行接触:

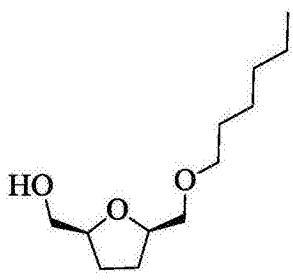
[0039]



[0040] 其中:“X”是离核体,“n”是从 5 至 25 的整数,并且“CA”是一种共轭酸。所产生的 bHMTHF 的单醚可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

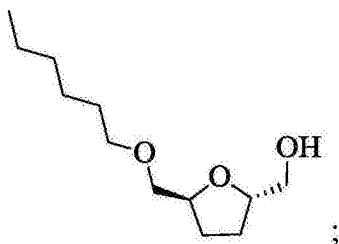
[0041] a. ((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0042]



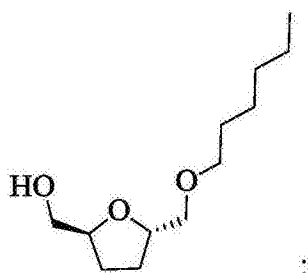
[0043] b. ((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0044]



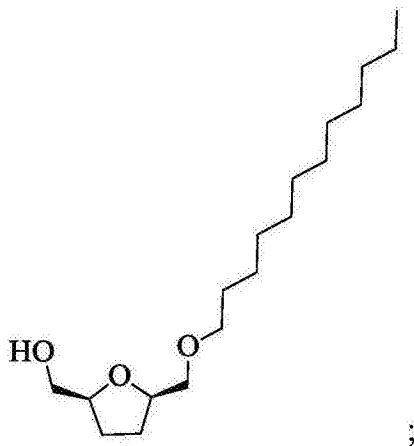
[0045] c. ((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0046]



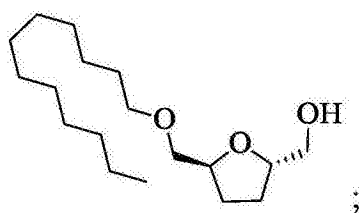
[0047] d. ((2S,5R)-5-((十二烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0048]



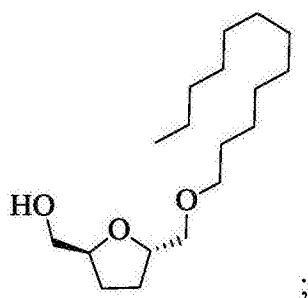
[0049] e. ((2S,5S)-5-((十二烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0050]



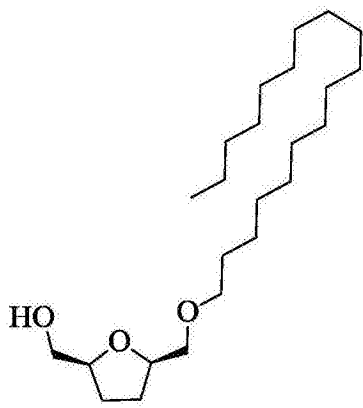
[0051] f. ((2S,5S)-5-((十二烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0052]



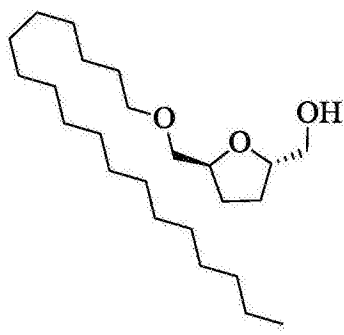
[0053] g. ((2S,5R)-5-((十八烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0054]



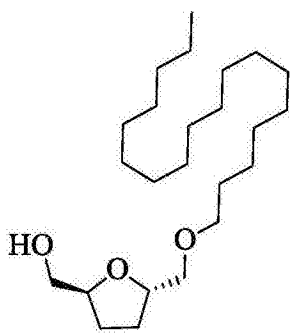
[0055] h. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0056]



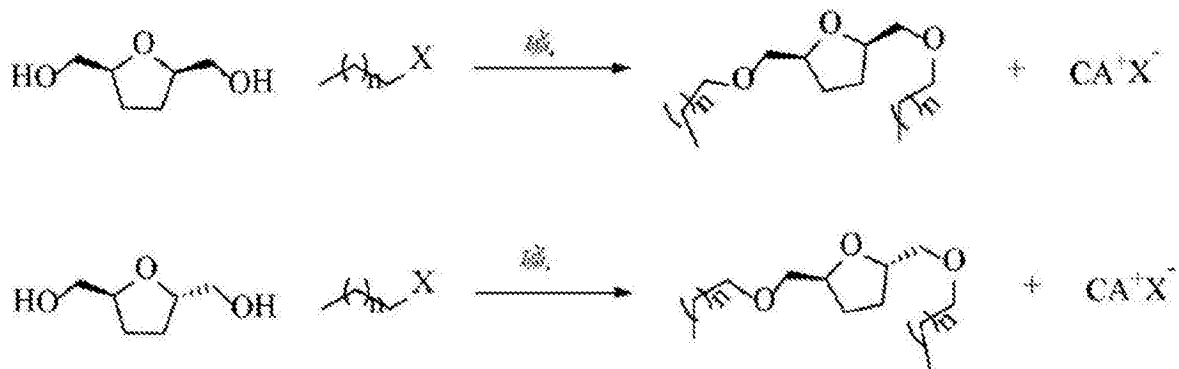
[0057] i. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇

[0058]



[0059] 在用于制备二醚的一个实施例中,该方法涉及:使bHMTf与布朗斯特碱和最少两摩尔当量的烷基-X物种根据以下式进行接触:

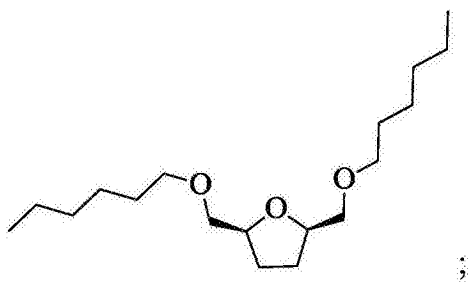
[0060]



[0061] 其中:“X”是离核体,“n”是从5至25的整数,并且“CA”是一种共轭酸。所产生的bHMTf的二醚可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

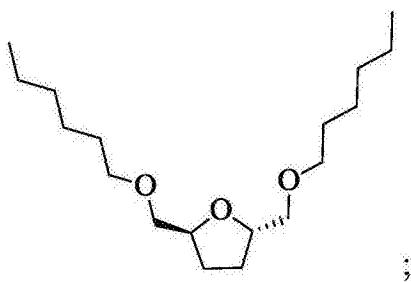
[0062] a. (2R,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃

[0063]



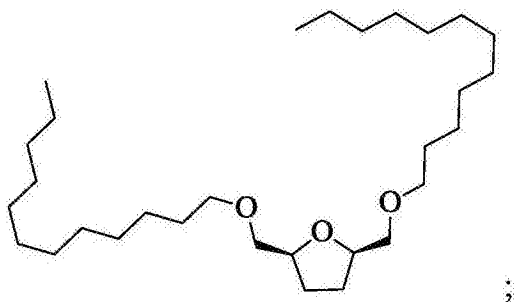
[0064] b. (2S,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃

[0065]



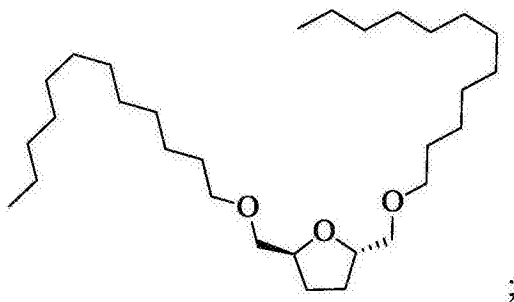
[0066] c. (2R,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃

[0067]



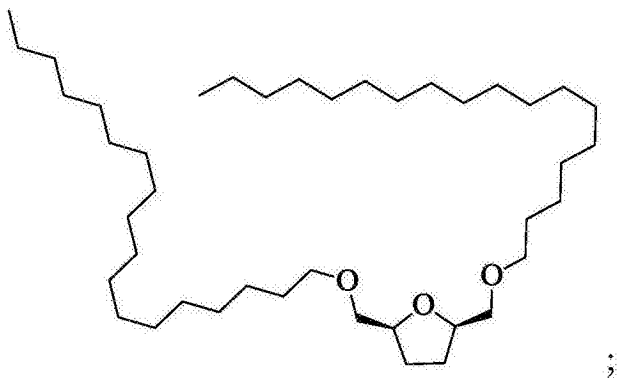
[0068] d. (2S,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃

[0069]



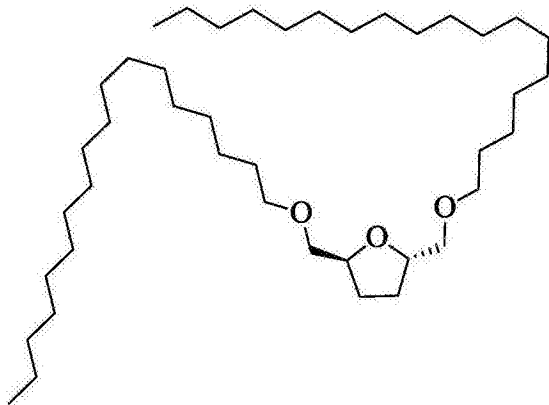
[0070] e. (2R,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃

[0071]



[0072] f.(2S,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃

[0073]



[0074] 此外,在另一个方面中,本披露涉及来自以上描述的FDM和bHMTHF的直链单醚的衍生化合物以及用于制造这些衍生物的方法。这些衍生化合物是这些单醚的两亲变体并且作为前体或似然生物基表面活性剂、分散剂、和/或亲水物是有价值的。

[0075] 本发明方法的另外的特征和优点将披露于以下详细说明中。应理解的是上述概述以及以下详细说明和实例都仅代表本发明,并且旨在提供用于理解如所要求保护的本发明的综述。

[0076] 发明详述

[0077] 部分I.-说明

[0078] 本发明的合成方法打开了用于由二醇FDM和/或bHMTHF(由果糖衍生的5-(羟甲基)糠醛(HMF)在温和条件下的还原产生的分子)直接制备直链烷基醚、以及它们的衍生化合物的一种途径。(尽管不必要,在某些实施例中,根据在此描述的本发明的反应过程,该方法还可以包括在选择性醚化之前的氢化步骤中或者首先将HMF部分还原为FDM或将HMF完全还原为bHMTHF。)这些烷基醚,进而,是具有生物基两亲特性的有价值的前体,这些前体可以在表面活性剂、分散剂、和增塑剂中使用。

[0079] 总体上,用于产生烷基醚的方法可以在单一反应步骤中实施,其中使该FDM或bHMTHF二醇与或者一当量或两当量的卤化的或磺化的(离去基团)烷烃反应,对应地取决于所希望的是单醚产物还是二醚产物。一种具有约10、优选约16的最小pKa的受阻的布朗斯特碱、或相对于或者FDM或者bHMTHF的羟基的pKa具有 ≥ 15 的pKa差(ΔpKa)的不受阻的布朗斯特碱用于使这些二醇的-OH部分去质子化,将其对于离核体取代的亲核性增强了若干数量级。(据信,在布朗斯特碱与FDM和/或bHMTHF二醇的-OH部分之间的pKa的显著差异的情况下,该布朗斯特碱应该在亲核取代和/或消去反应中具有与烷基卤化物或磺酸酯反应的有限的倾向。)一种具有 ≥ 10 、优选 ≥ 30 的介电常数的极性非质子有机溶剂用于经由电荷分离能力来增大布朗斯特碱的碱度。典型地,该反应在从约 -20°C 至约 100°C 的范围内的温度下、在约2或3小时的时段内进行。在一些其他重复中,如条件可能要求的,时间可以涉及约4或8小时直到约12或24小时。

[0080] A. 布朗斯特碱

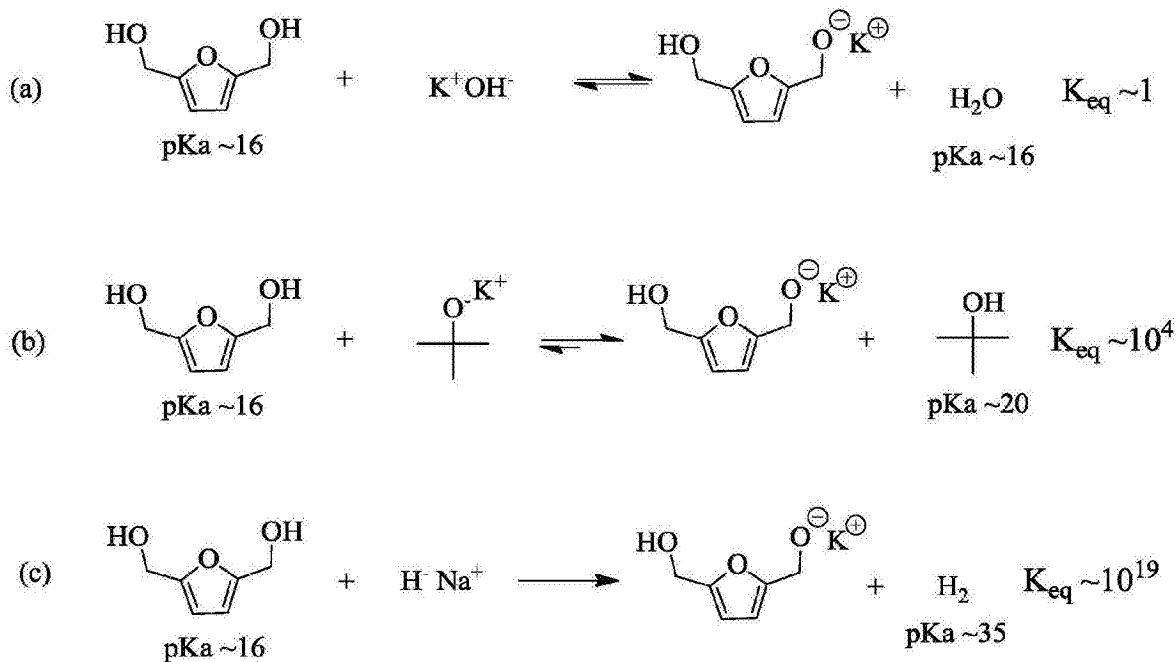
[0081] 如所述,在反应中的布朗斯特碱用来使二醇的-OH部分去质子化。这有助于将二醇FDM和bHMTHF的相应的亲核性增强约至少6或更多的数量级(例如,8-10-12),并且推动在烷基试剂上的卤化物/磺酸酯取代。在反应中使用的布朗斯特碱的相对强度对于提供二醇至

特别地单烷基醚的高转化率是重要的。

[0082] 对于具有至少10至约15的pKa的一些布朗斯特碱,该合成反应通常需要添加热量来进行;因此,反应温度是约45°C-50°C或更高。然而,这可能增加产生副产物(例如,用该烷基卤化物/磺酸酯的布朗斯特碱-亲和取代的产物和/或由布朗斯特碱介导的烷基卤化物/磺酸酯的消去反应形成的烯烃)并且降低所希望的合成的总产率的风险。为了最小化副产物的生成并且抵消这种现象,根据本发明方法的某些实施例,具有至少约16、典型 ≥ 20 的pKa的布朗斯特碱是有利的。具有更大pKa的布朗斯特碱更容易地与二醇的-OH部分反应。这是帮助人们在约环境室温(例如,约18°C-22°C)或更低的温度下有效地运行该反应的优点。一些合适的布朗斯特碱可以包括,例如,氢氧化物(例如,甲醇盐、乙醇盐、叔丁醇盐、以及苄醚)。优选地,当去质子化平衡有助于产生所希望的产物时,使用具有 ≥ 30 的pKa的布朗斯特碱,如在实例中在方案3中说明的。这种类型的某些有利的布朗斯特碱可以包括例如金属氢化物(例如,氢化锂、氢化钾、或氢化钠);金属酰胺(例如,氨基钾或氨基钠);二异丙基氨基锂(LDA);有机金属化合物(例如,烷基锂(例如,甲基锂、正丁基锂、或苯基锂)、烷基镁、或烷基铜酸盐)和格氏试剂(例如,溴化乙基镁、溴化苯基镁)。相比之下,某些不利的布朗斯特碱可以包括,例如,以氮为中心的碱(例如,叔胺、芳基胺),因为偏好低pKa的反应物和亲核倾向。

[0083] 方案3.-用于FDM的不同布朗斯特碱去质子化的平衡常数:a)用氢氧化钾;b)用叔丁醇钾;c)用氢化钠。

[0084]

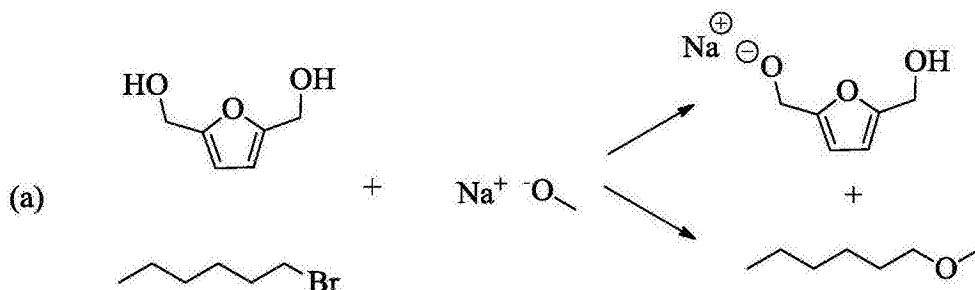


[0085] 反应(a)示出了当使用具有约16的pKa的布朗斯特碱时,该反应趋向于在产物与反应物之间平衡。在反应(b)中,当使用具有约20的pKa的布朗斯特碱时,该反应倾向于更有利于产物,而在反应(c)中,当使用具有 $\text{pKa} \geq 30$ 的布朗斯特碱时,该反应完全被推动朝向产物形成。

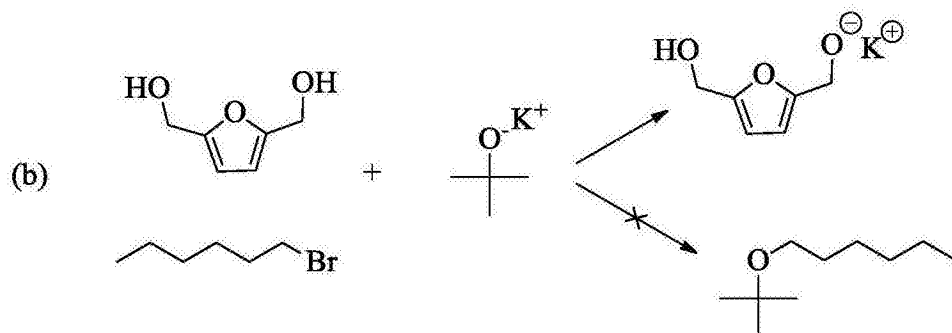
[0086] 根据本发明的一个实施例的另一个因素是采用具有分子体积的布朗斯特碱。有利地,该庞大的布朗斯特碱阻止该布朗斯特碱与该烷基卤化物/磺酸酯的不希望的亲核取代。

因此,更空间受阻的布朗斯特碱更有效地增强了该反应以便主要产生醚产物。方案4展示了这种特征。作为一个实例,使用不受阻的布朗斯特碱的反应(a)倾向于制造直链的和FDM醚二者的混合的产物。相比之下,使用更庞大的、受阻的布朗斯特碱的反应(b)产生单独的FDM醚。

[0087] 方案4.-布朗斯特碱的实例:a)不受阻的、亲核的碱,用甲醇钠;b)受阻的、非亲核的碱,用叔丁醇钾。



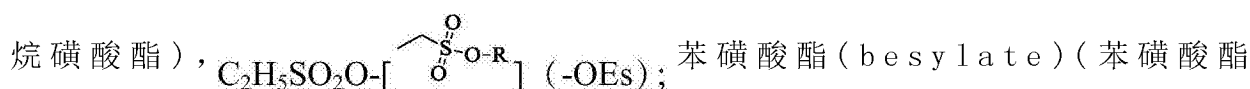
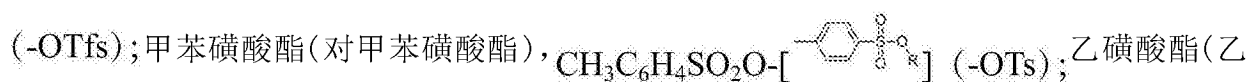
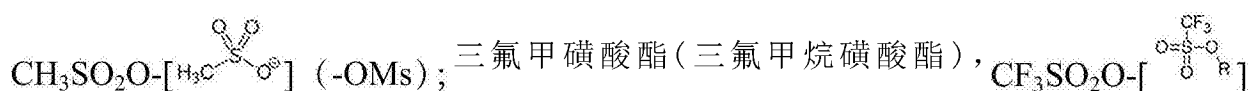
[0088]



[0089] B. 烷基卤化物和磺酸酯

[0090] 本说明书的醚化反应可以在二醇与活化的烷烃之间的碱-介导的、二级取代反应为特征。为了在极性非质子有机溶剂中最迅速地实现希望的醚的令人满意的产率,接至烷烃上的离去基团应该呈现有利的离核特性。在此上下文中,一些物种可以是例如卤化物(例如,Cl、Br、I)和磺酸酯(例如-OTf、-OTs、-OMs)。典型地,人们可以使用具有5至25个碳长度的直链的烷基卤化物或磺酸酯进行该反应。在一些反应中,例如,该烷基链长度可以范围从约5或8至约16或18个碳、或约6或10至约20或22个碳(例如,C₈-C₁₈、C₅-C₁₅、C₆-C₁₂)、或在其之间的任何重复。

[0091] 人们可以使用多种磺酸酯,包括但不限于甲磺酸酯(甲烷磺酸酯),



(benzenesulfonate)), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-[\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}]$ ($-\text{OBs}$), 以及其他烷基和芳基磺酸酯而没有限制。

[0092] 由于卤化物(如溴化物)和醇是更经济上可获得的商业烷烃来源,根据一些实施例,它们可以有利地用于更大规模的、工业用途。在其中烷基卤化物是不可获得或过分昂贵、但相应的醇可获得的情况下,人们可以通过简单的磺化反应取代该醇用于相应的磺酸酯。

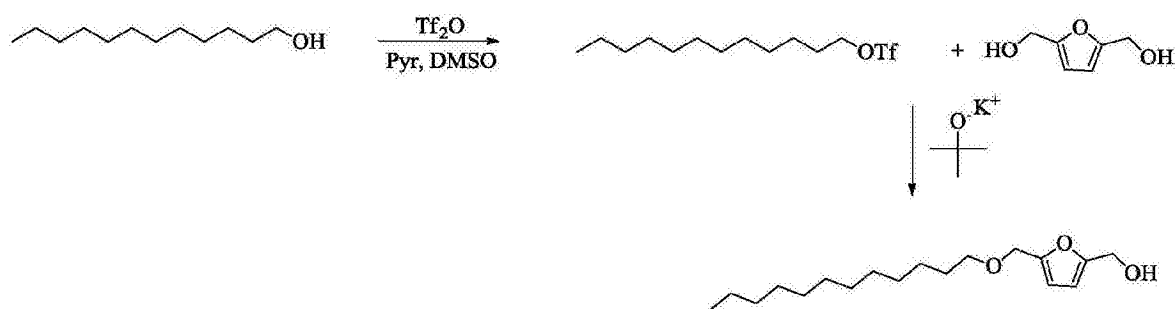
[0093] 在某些实施例中,该磺酸酯优选地是三氟甲磺酸酯,因为它是一种强大的离去基团。这种反应呈现了比较快的动力学并且产生一种活化的三氟甲磺酸络合物。通常在小于0℃(例如,典型地约-10℃或-12℃至约-20℃或-25℃)的低温下进行该反应,以便更容易地控制反应动力学。这种反应基本上是不可逆的,因为所释放的三氟甲磺酸酯完全是不亲核的。然后该三氟甲磺酸络合物与FDM或bHMTfH容易地反应,对应地形成FDM或bHMTfH-三氟甲磺酸酯,同时伴随亲核碱(例如,嘧啶、二甲基-氨基吡啶、咪唑、吡咯烷、和吗啉)的释放和质子化。

[0094] 甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、对溴苯磺酸酯、苯磺酸酯、乙基磺酸酯或其他磺酸酯物种可以与三氟甲磺酸酯一样有效给予离去基团,并且显示出与使用三氟甲磺酸酯所实现的总产率同量的总产率。但是,这些其他磺酸酯与三氟甲磺酸酯相比趋向于更缓慢地反应。为了对此进行补偿,当使用这些其他物种时,更好的产率典型地需要在更高的温度下的操作。

[0095] 经常,在进行与二醇的取代反应之前,该转化可以在一个单一反应容器内顺序进行,如方案5中展示的。

[0096] 方案5.-在FDM与十二烷醇之间的单一容器顺序磺化、取代反应。

[0097]

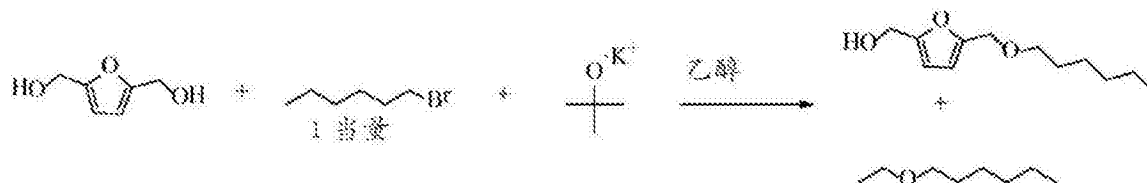


[0098] C. 有机溶剂

[0099] 在本发明的合成方法中,使用非质子溶剂,因为它们不含有对于标题反应的用二醇、烷基卤化物/磺酸酯和布朗斯特碱的共价改性不稳定的官能团,并且因此不干扰该 $\text{S}_\text{N}2$ -驱动的过程。此外,极性非质子溶剂(即,具有永久偶极矩但没有充当氢键供体的能力的溶剂)在本发明的醚化反应中是有利的。极性非质子溶剂充分溶解这些二醇和该烷基卤化物/磺酸酯,一种有效的反应发生的特征。该功能不同于非极性溶剂像己烷或苯,这些非极性溶剂缺乏进行将该阴离子布朗斯特碱与其阳离子对应物电荷分离的能力,致使其是非活性的。另外,极性非质子溶剂不倾向于与该烷基卤化物/磺酸酯反应(参见,方案6,可能产生不希望的副产物的乙醇(极性质子溶剂))。

[0100] 方案6.-用乙醇(极性质子溶剂)的溶剂醚化可能性。

[0101]



[0102] 在非质子溶剂中,较大的介电常数可以帮助防止该溶剂与主要试剂反应,因此最小化副产物的形成。本发明的合成方法的反应在具有 $\geq \epsilon_r$ 25、典型地约30或35的相对电容率的溶剂中进行。例如,DMSO和DMF显示出相对高的介电常数(例如,约30或32)。其他具有高的沸点和介电常数的溶剂,如NMP和DMA,在用于磺酸酯取代反应的氰化物中是有效的。在一种具有 $\geq 110^\circ\text{C}$ 的沸点的溶剂的溶液中进行用磺酸酯衍生化FDM或bHMTfHf的反应。

[0103] 适合此方法的一些常见的极性非质子溶剂是:二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、六甲基磷酰胺(HMPA)、丙酮、乙腈(ACN)、硝基甲烷、环丁砜、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、以及乙酸乙酯。

[0104] 当在该醚化方法中使用极性非质子溶剂时,进一步的考虑是充分地电荷分离布朗斯特碱,这样使得可以使这些二醇-OH部分去质子化。电荷分离能力的一种反映是介电常数的电容率,由 ϵ (无单位)表示,其中更大的数字代表整合离子的更大的能力。总体上, $\epsilon > 20$ 有利于有效的电荷分离,其中例外是THF($\epsilon = 7.58$)以及1,4-二噁烷($\epsilon = 2.21$),其氧原子可以与阳离子推拉地(captodatively)配位。优选的 ϵ 是 > 30 。具有有利的极性非质子溶剂的实例是DMSO($\epsilon = 46.7$)、环丁砜($\epsilon = 43.3$)、DMA($\epsilon = 37.8$)、乙腈($\epsilon = 37.5$)、DMF($\epsilon = 36.7$)、硝基甲烷($\epsilon = 35.9$)、NMP($\epsilon = 32.0$)、HMPA($\epsilon = 30.0$)、丙酮($\epsilon = 20.0$)。

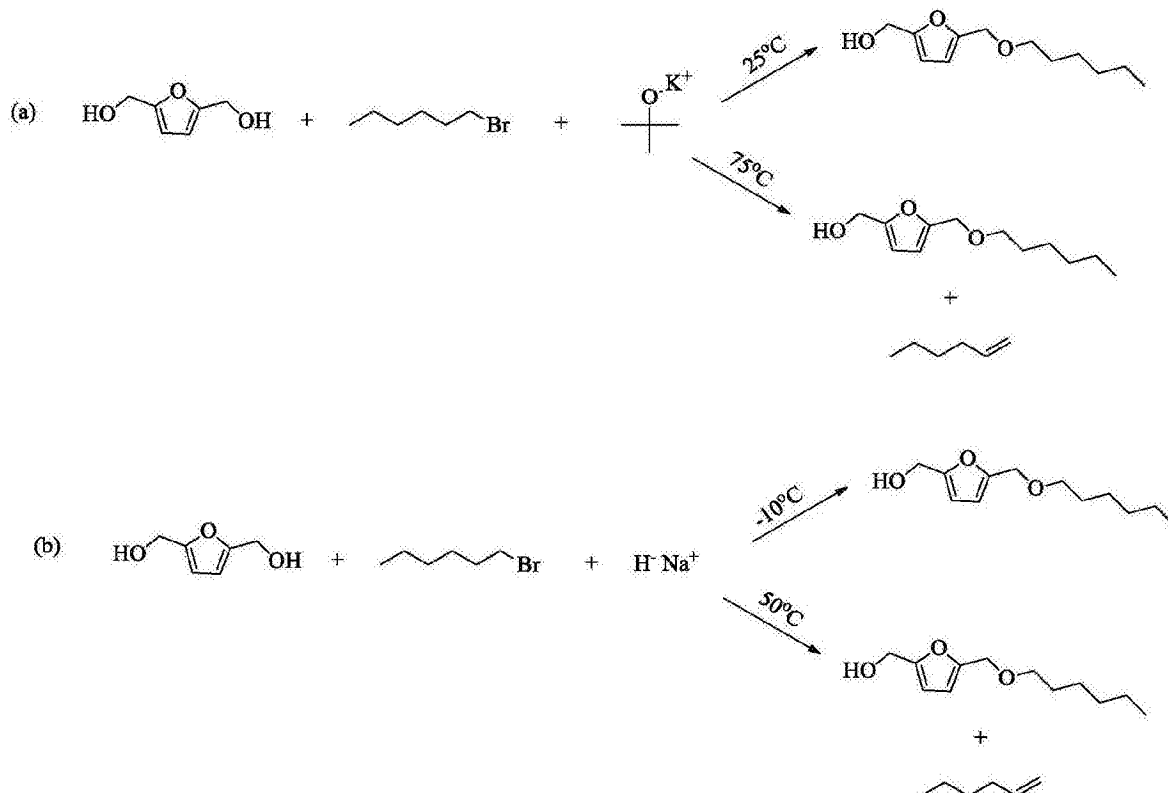
[0105] D. 反应温度

[0106] 本发明的合成方法的优点之一是该合成方法可以在相对温和的温度范围内并且在比一些其他常规反应方法较不恶劣的条件下操作。依赖于具体的布朗斯特碱,反应温度可以在约 -25°C 或 -20°C 至约 80°C 或 100°C 之间的范围内。典型地,该反应温度是在从约 -12°C 或 -7°C 至约 65°C 或 70°C 、更典型地从约 -10°C 或 -5°C 至约 40°C 或 50°C 的范围内。在某些实施例中,优选的温度可以范围从约 -10°C 或 -8°C 至约 25°C 或 30°C 、或约 -3°C 或 0°C 至约 32°C 或 35°C (包含)。优选地,该反应可以在处于或低于环境室温(例如, $\leq$ 约 22°C 或 25°C)下进行。因为由碱介导的烷基卤化物/磺酸酯在高温下的消去反应产生烯烃的可能性或倾向、以及当使用某些布朗斯特碱时潜在的缓慢的反应动力学(方案7),用于本发明的选择性醚化的温度控制是一个重要的因素。(如上述的,一种具有低于16的pKa的布朗斯特碱,这指定了FDM和bHMTfHf的-OH部分的pKa,在平衡时趋向于有利于反应物;因此,该反应在高温(例如 $> 25^\circ\text{C}$ 、 35°C 、或 40°C)下进行以推动醚化,尽管伴随形成副产物(烯烃)的更大的风险。)

[0107] 方案7.-使用a)叔丁醇钾,以及

[0108] b)氢化钠作为布朗斯特碱的反应温度分布(profile)。

[0109]



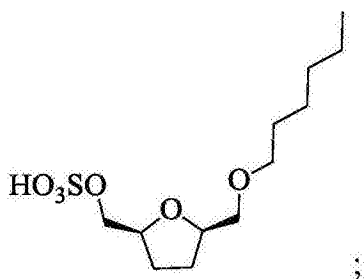
[0110] E. 衍生物

[0111] 在另一方面,多种两亲化合物可以由FDM或bHMTfH醚作为起始或前体材料合成。此类衍生材料可以是作为表面活性剂、分散剂、增塑剂中的现有化合物的替代物或新的化学结构单元、或其他应用中的一种组分有用的。这些衍生两亲化合物可以根据可供用于有机合成的各种化学反应制备。一些代表性的衍生化合物的制备在以下所附实例中进一步描述。

[0112] 这些方法可以包括:使bHMTfH或FDM的单醚分别与:a)氯磺酸反应以产生每种二醇物种的硫酸酯,或b)三氟甲烷磺酸酐反应以产生每种二醇物种的三氟甲烷磺酸酯。对于bHMTfH单醚的衍生物,硫酸酯产物可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

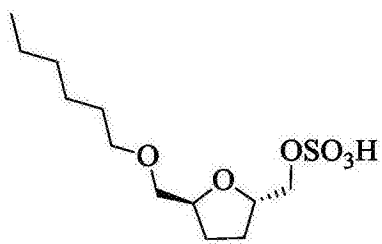
[0113] a. 硫酸氢((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0114]



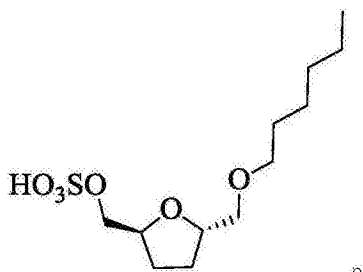
[0115] b. 硫酸氢((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0116]



[0117] c. 硫酸氢((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

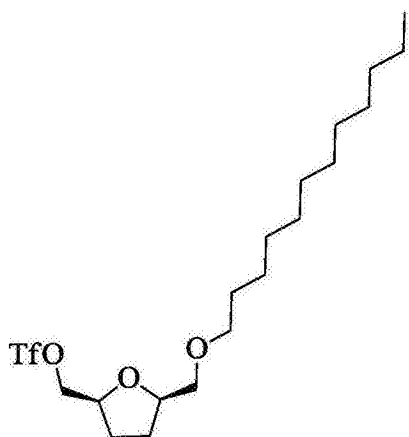
[0118]



[0119] 可替代地,由该bHMTfH单醚所产生三氟甲烷磺酸化的单醚可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

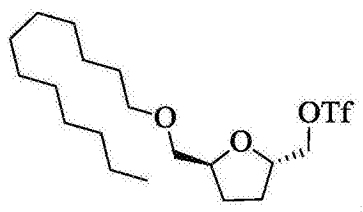
[0120] a. 三氟甲烷磺酸((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0121]



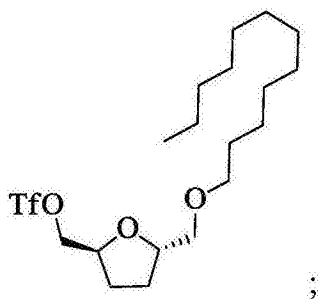
[0122] b. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0123]



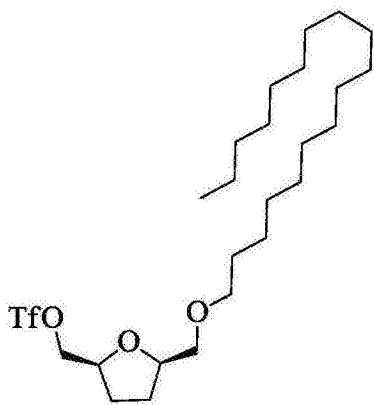
[0124] c. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0125]



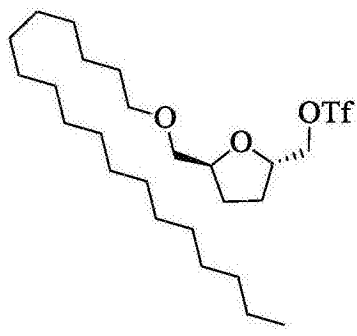
[0126] d. 三氟甲烷磺酸((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0127]



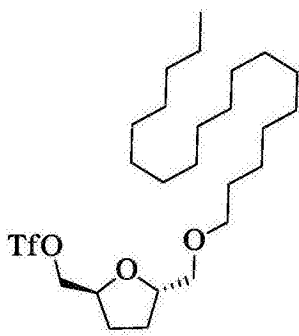
[0128] e. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

[0129]



[0130] f. 三氟甲烷磺酸((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯

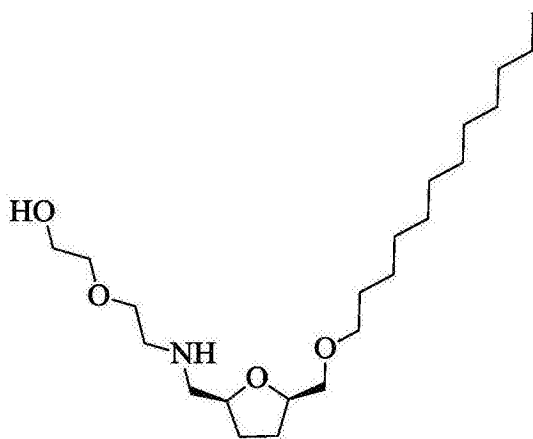
[0131]



[0132] 该方法可以进一步涉及通过用乙醇胺取代磺酸酯基团产生bHMTHF单醚磺酸酯化化合物的乙氧基乙醇胺衍生物。所制备的生成的乙氧基乙醇胺可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

[0133] a. 2-(2-((((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇

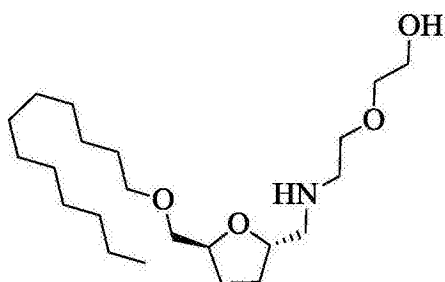
[0134]



;

[0135] b. 2-(2-(((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇

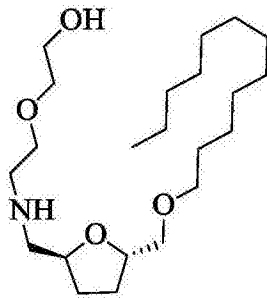
[0136]



;

[0137] c. 2-(2-(((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙氧基)-乙醇

[0138]

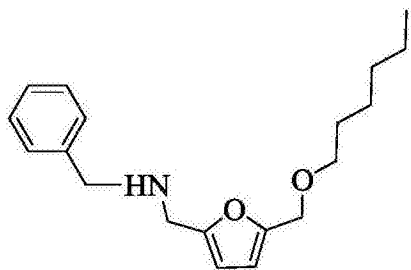


。

[0139] 在一个替代实施例中,该方法可以进一步包括通过以下方式产生bHMTfH单醚的伯胺:取代三氟甲烷磺酸酯基团以形成一种苄基胺,如以下项中的一种:

[0140] a) N-苄基-1-(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲胺

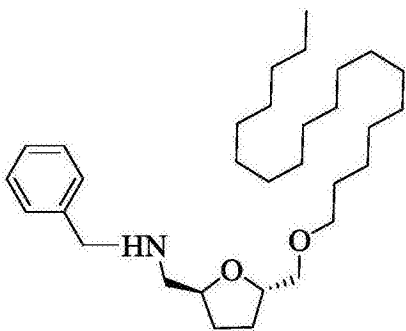
[0141]



;

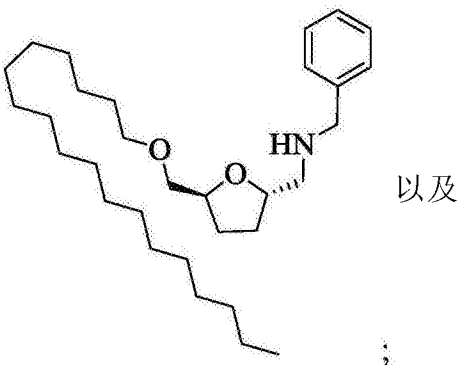
[0142] b) N-苄基-1-((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

[0143]



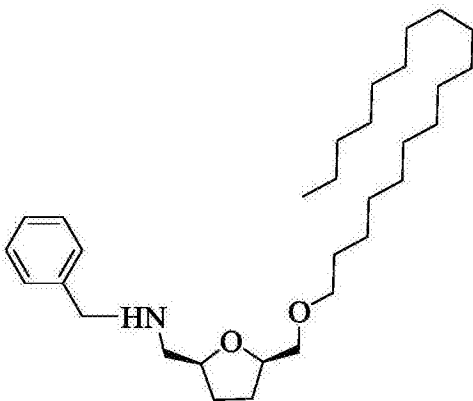
[0144] c) N-苄基-1-((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

[0145]



[0146] d) N-苄基-1-((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

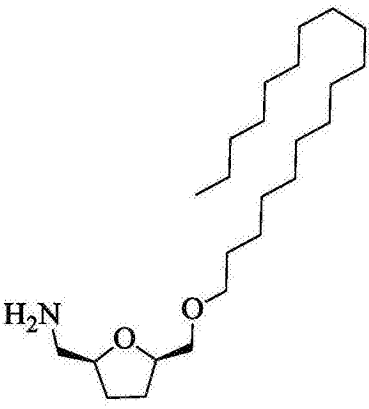
[0147]



[0148] 随后,人们通过用例如一种钯催化剂在碳上的催化脱苄基作用产生该伯胺。所生成的伯胺可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

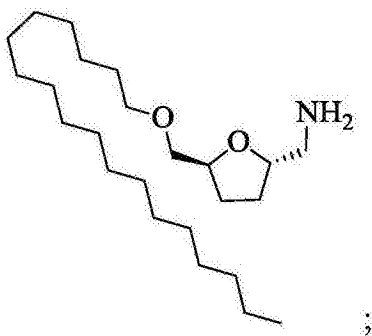
[0149] a. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

[0150]



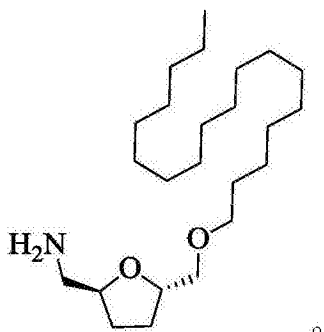
[0151] b. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

[0152]



[0153] c. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲胺

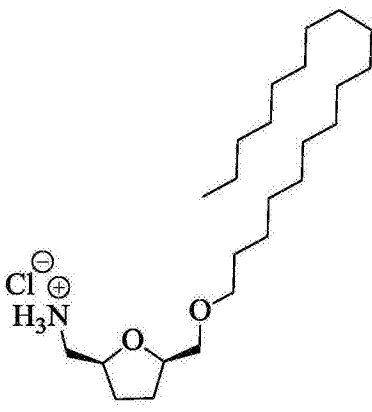
[0154]



[0155] 在另一个替代实施例中,该方法可以进一步包括通过以下方式制备该bHMTf单醚的伯铵盐:取代三氟甲烷磺酸酯基团、随后催化脱苄基作用以及通过具有 $pK_a \leq 0$ 的布朗斯特酸(例如,HCl、HBr、HI)的质子化作用。所生成的伯铵基团可以是,例如,以下化合物中的至少一种:

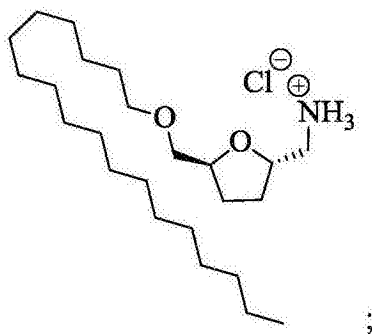
[0156] a. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵(methanaminium)氯化物

[0157]



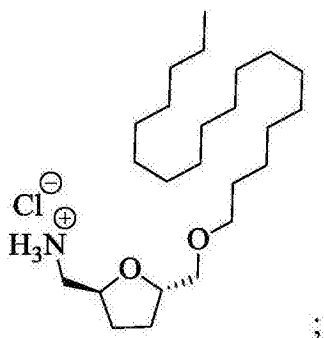
[0158] b. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物

[0159]



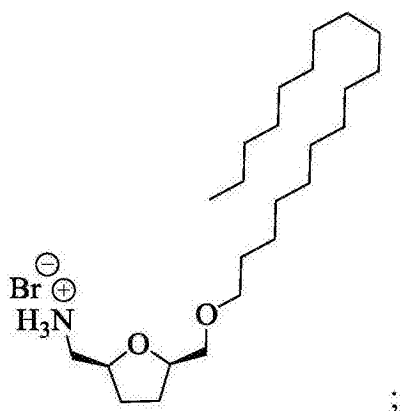
[0160] c. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物

[0161]



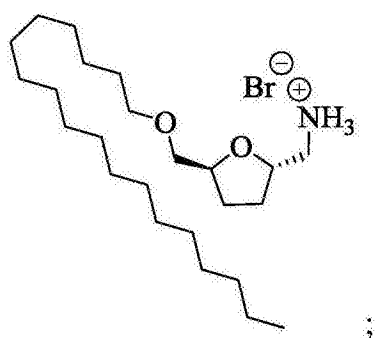
[0162] d. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物

[0163]



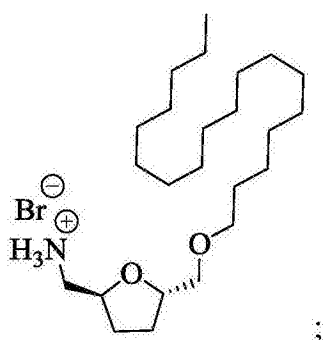
[0164] e. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物

[0165]



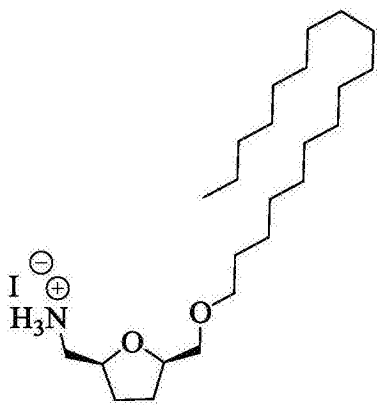
[0166] f. ((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵溴化物

[0167]



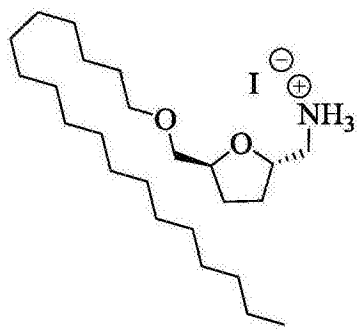
[0168] g. ((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物

[0169]



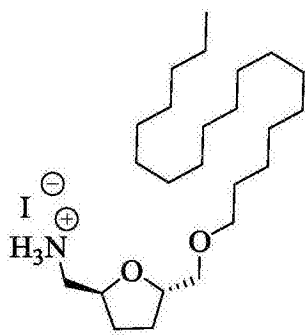
[0170] h. ((2S,5S)-5-((十八烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物

[0171]



[0172] i. ((2S,5S)-5-((十八烷基氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵碘化物

[0173]

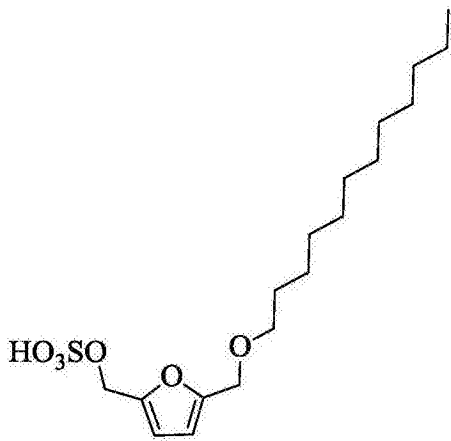


[0174] 该伯胺的盐变体使分子与阳离子表面活性剂的极性头更两亲。

[0175] 对于由与FDM的单醚的反应制成的衍生化合物,所生成的硫酸酯产物可以是例如:

[0176] a. 硫酸氢(5-((十二烷基氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯

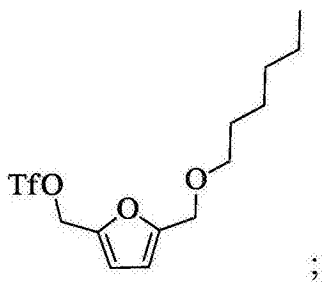
[0177]



[0178] 并且,由FDM单醚所产生的三氟甲烷磺酸酯可以是,例如,以下结构中的至少一种:

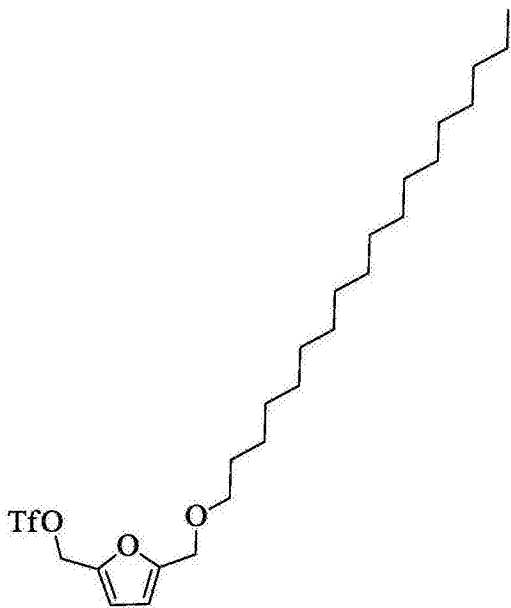
[0179] a. 三氟甲烷磺酸(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯

[0180]



[0181] b. 三氟甲烷磺酸(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯

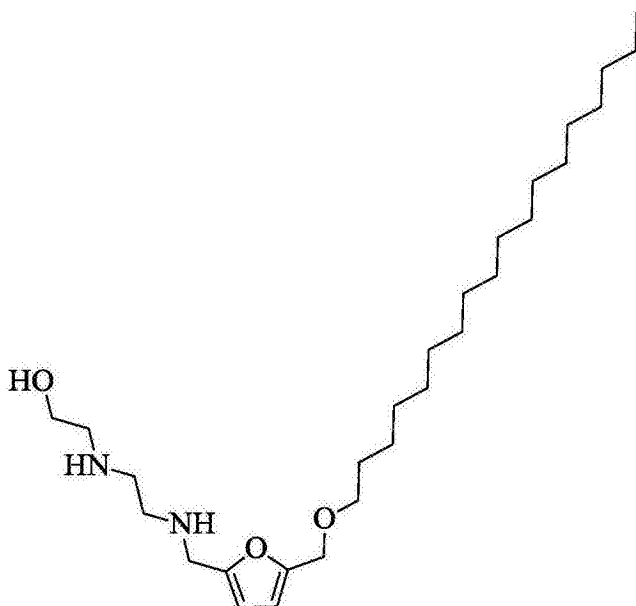
[0182]



[0183] 类似于用bHMTfH单醚的方法,用于使用FDM单醚制备伯胺基团的方法还涉及取代三氟甲烷磺酸酯基团、随后是催化脱苄基作用以及通过具有 $pK_a \leq 0$ 的布朗斯特酸的质子化作用。所产生的氨基乙醇胺可以是,例如以下项:

[0184] a. 2-((2-(((5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)氨基)-乙醇

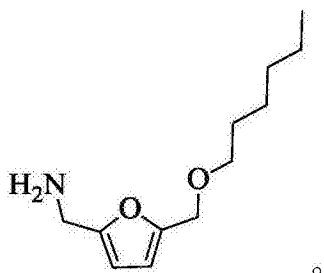
[0185]



[0186] 根据另一个实施例,使用FDM单醚作为起始材料制备的一种伯胺衍生物可以是,例

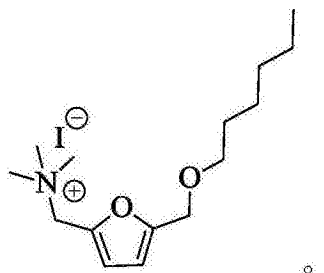
如,以下项:(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲胺

[0187]



[0188] 可替代地,人们还可以制备一种三甲基季铵盐,如:1-(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)-N,N,N-三甲基甲铵碘化物

[0189]



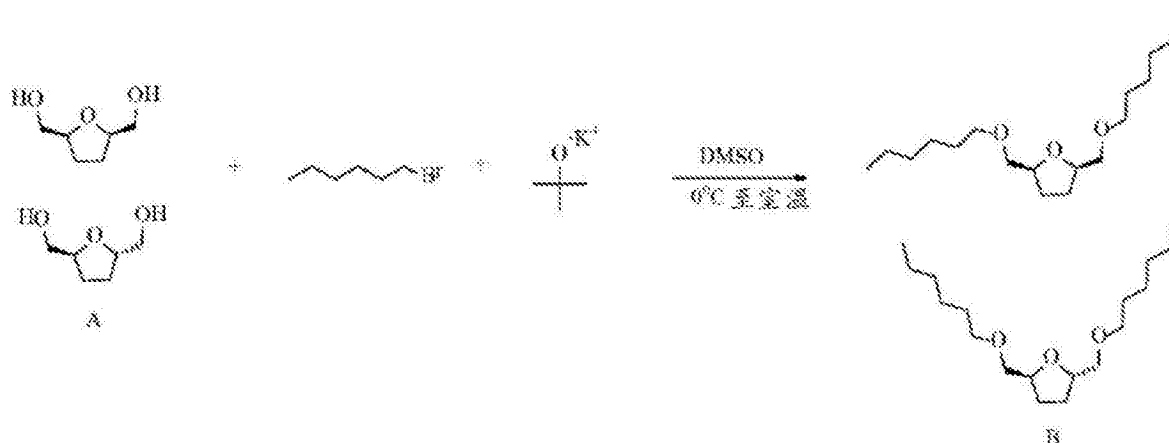
[0190] 部分II.-实例

[0191] 本发明的合成体系在用于制造以下各项的以下实例中进一步说明:A)bHMTFH二醚;B)bHMTFH单醚;C)bHMTFH单醚的衍生物;D)FDM二醚;E)FDM单醚;以及F)FDM单醚的两亲衍生物。

[0192] A.bHMTFH二醚

[0193] 实例1:(2R,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃和(2S,5S)-2,5-双((己氧基)甲基)四氢呋喃,B的合成。

[0194]

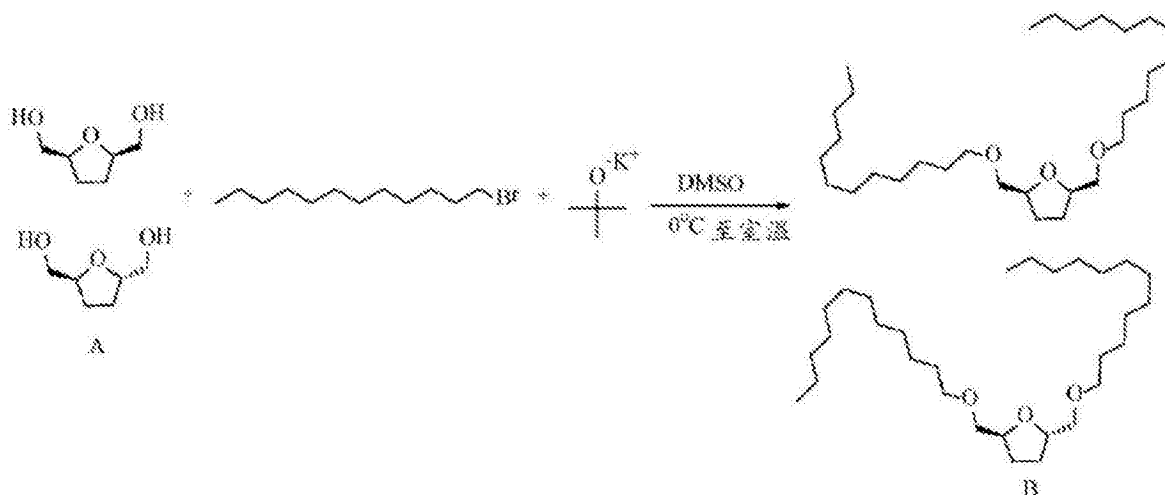


[0195] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将106mg的叔丁醇钾(0.946mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14”针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将117μL的1-溴己烷(0.832mmol)经由注射器加入。然

后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在9:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空下浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空下干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中10%的乙酸乙酯的快速色谱法提供在浓缩后呈淡黄色油状物的64mg的B(理论值的56%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰)δ(ppm) 4.21(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.40-3.36(m, 4H), 2.11(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.47(t, J=6.2Hz, 4H), 1.40(m, 4H), 1.35-1.30(m, 10H), 0.94(t, J=7.0Hz, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃ 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰)δ(ppm) 87.1, 78.3, 68.9, 33.2, 31.2, 29.8, 25.4, 23.1, 13.3。

[0196] 实例2:(2R,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃和(2S,5S)-2,5-双((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃,B的合成

[0197]

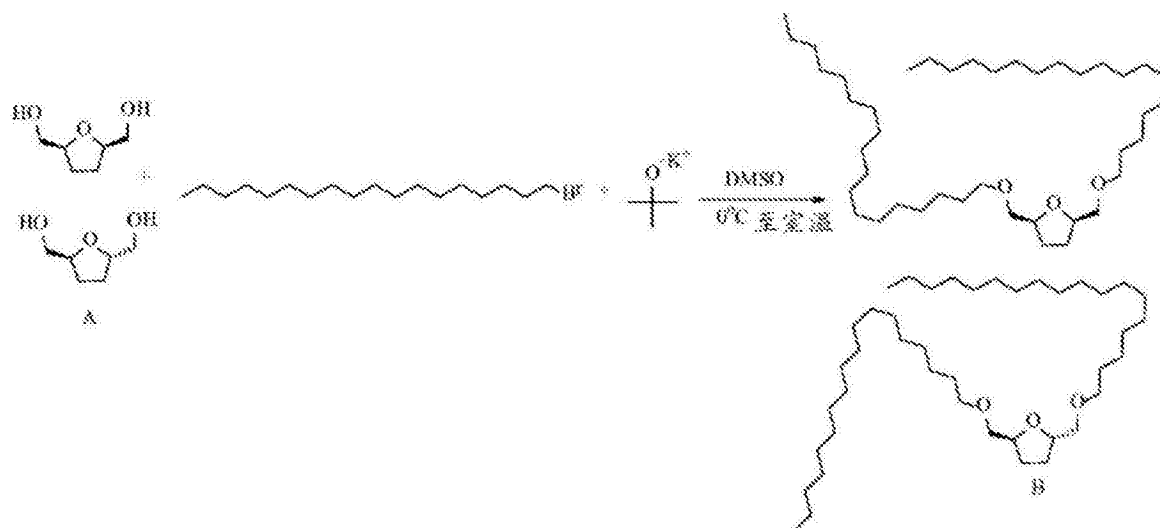


[0198] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将106mg的叔丁醇钾(0.946mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将200μL的1-溴十二烷(0.832mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在10:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空下浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空下干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中7%的乙酸乙酯的快

速色谱法提供在浓缩后呈米色固体的118mg的B(理论值的65%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰) δ (ppm)4.20(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.41-3.38(m, 4H), 2.09(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.49(t, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 1.42(m, 4H), 1.38-1.30(m, 34H), 0.92(t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰) δ (ppm)87.4, 78.1, 69.1, 33.0, 31.2, 30.9, 29.8, 28.7, 26.2, 25.4, 24.9, 24.1, 23.3, 22.1, 13.3。

[0199] 实例3:(2R,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃和(2S,5S)-2,5-双((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃,B的合成

[0200]

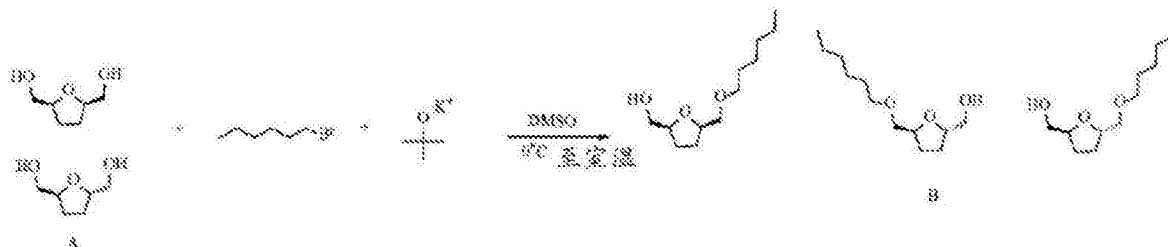


[0201] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将106mg的叔丁醇钾(0.946mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由1/4"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将277μL的1-溴十八烷(0.832mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在11:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空下浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空下干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中5%的乙酸乙酯的快速色谱法提供在浓缩后呈灰白色固体的132mg的B(理论值的55%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰) δ (ppm)4.20(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.41-3.38(m, 4H), 2.08(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.48(t, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 1.41(m, 4H), 1.40-1.28(m, 58H), 0.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 对应于大量过量的顺式(内消旋)衍生物的显著的峰) δ (ppm)87.4, 78.1, 69.1, 33.0, 31.2, 30.9, 29.8, 28.7, 26.2, 25.4, 24.9, 24.1, 23.8, 23.3, 22.9, 22.7, 22.5, 22.1, 21.7, 21.3, 13.3。

[0202] B.bHMTfH单醚

[0203] 实例4:((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、和((2S,5S)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇,B的合成

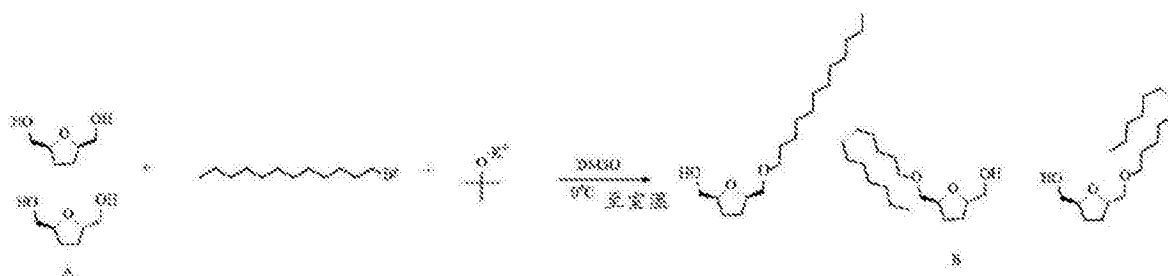
[0204]



[0205] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将42mg的叔丁醇钾(0.378mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14”针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将53μL的1-溴己烷(0.378mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在3:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出两个显著的条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.54$ (目标B), R_{f2} =基线(未反应的THF-二醇A)。通过GC/MS的分析(EI,初始70℃,坡度5℃/分钟至350℃,保持60min.)显示出具有如下保留时间的三个显著的信号:a)12.4min., m/z 132.1(M^+ ,未反应的THF-二醇),b)18.7min., m/z 216.1(M^+ ,一种或多种目标单醚),19.2min. m/z 216.1(M^+ ,一种或多种目标单醚)。

[0206] 实例5:((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、((2S,5S)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇,B的合成

[0207]

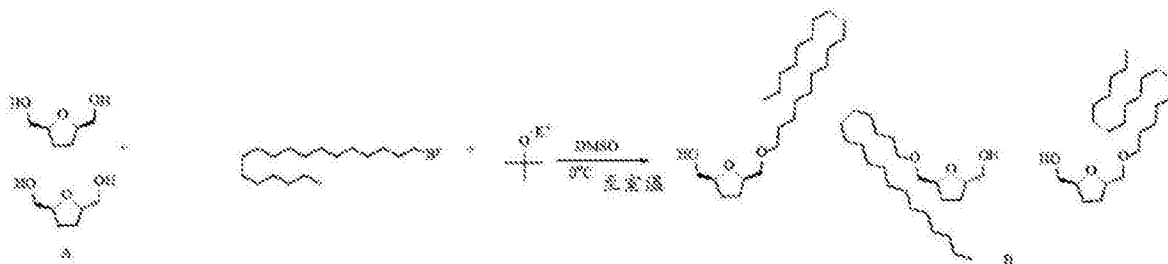


[0208] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将42mg的叔丁醇钾(0.378mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14”针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将91μL的1-溴十二烷(0.378mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样

到硅胶TLC板上,在5:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出两个显著的条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.57$ (目标B), R_{f2} =基线(残余THF-二醇A)。通过GC/MS的分析(EI,初始70℃,坡度5℃/分钟至350℃,保持60min)显示出具有如下保留时间的三个显著的信号:a)12.3min., m/z 132.1(M^+ ,未反应的THF-二醇A),b)25.1min., m/z 300.2(M^+ ,一种或多种目标单醚),25.9min. m/z 300.2(M^+ ,一种或多种目标单醚)。

[0209] 实例6:((2S,5R)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇、((2S,5S)-5((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇,B的合成

[0210]

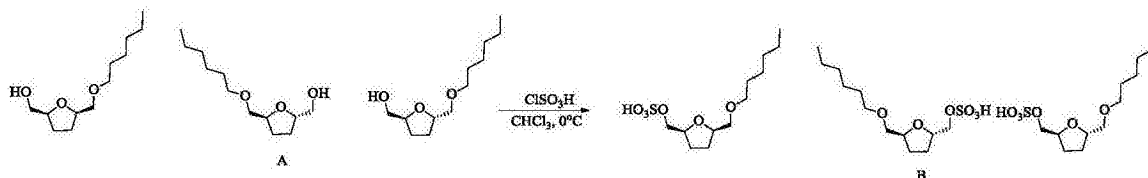


[0211] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2R,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇和((2S,5S)-四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇的9:1的混合物(0.378mmol)以及5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将42mg的叔丁醇钾(0.378mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将126μL的1-溴十二烷(0.378mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在6:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.62$ (目标B)和 R_{f2} =基线(未反应的THF-二醇A)。A的特征条带明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。通过LC/MS的分析(APCI-,RP 1.7μm,2.1×50mm,流动相-梯度50%至0%的水在CH₃CN中,流速0.5mL/min., $M-1$) m/z 383.4。

[0212] C.bHMTMF单醚的衍生物

[0213] 实例7:((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基硫酸钾以及非对映异构体,B的合成

[0214]

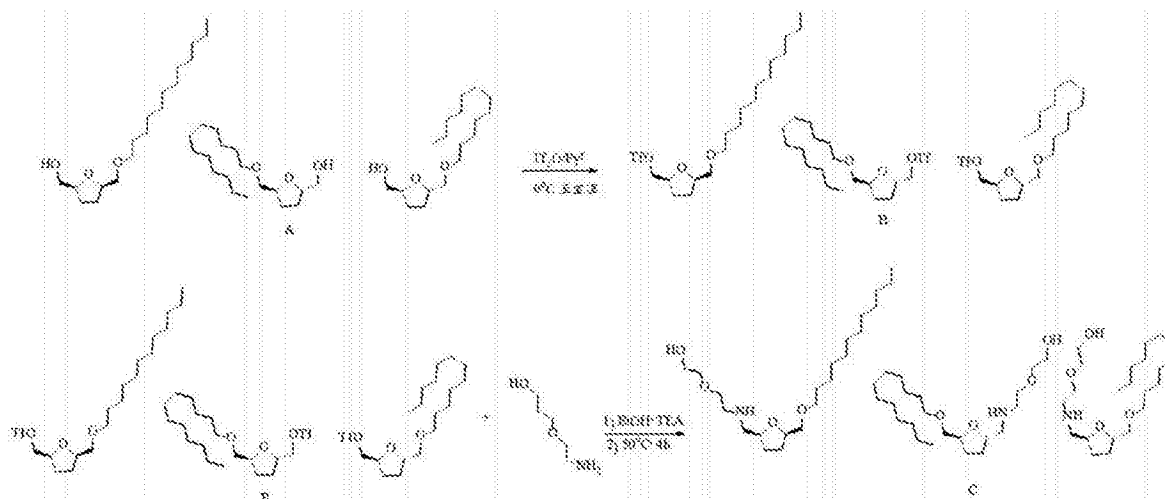


[0215] 实验:向配备有0.5"PTFE涂覆的锥形的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的((2S,5R)-5-((己氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇和非对映异构体的9:1的混合物A(0.231mmol)以及5mL的无水CHCl₃。然后将该烧瓶浸入到冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,经15分钟逐滴加入15.4μL的氯磺酸(26.9mg,0.231mmol)。然后将该混合物加热至室温并继续反应1小时。在这段时间后,经由旋转蒸发和高真空去除

该溶剂和生成的HCl。将淡黄色油状残余物溶解在最小量的异丙醇中并且置于冷冻机中。在约3天之后,观察到悬浮的晶体,将其过滤并干燥,提供16mg(理论值的24%)的B。元素分析(C,H):对于 $C_{12}H_{24}O_6S$ 预测的(C,48.63;H,8.16);发现的(C,48.66;H,8.23)。

[0216] 实例8:2-(2-(((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃2基)甲基)氨基)-乙氧基)乙醇和非对映异构体C(似然非离子表面活性剂)的合成

[0217]



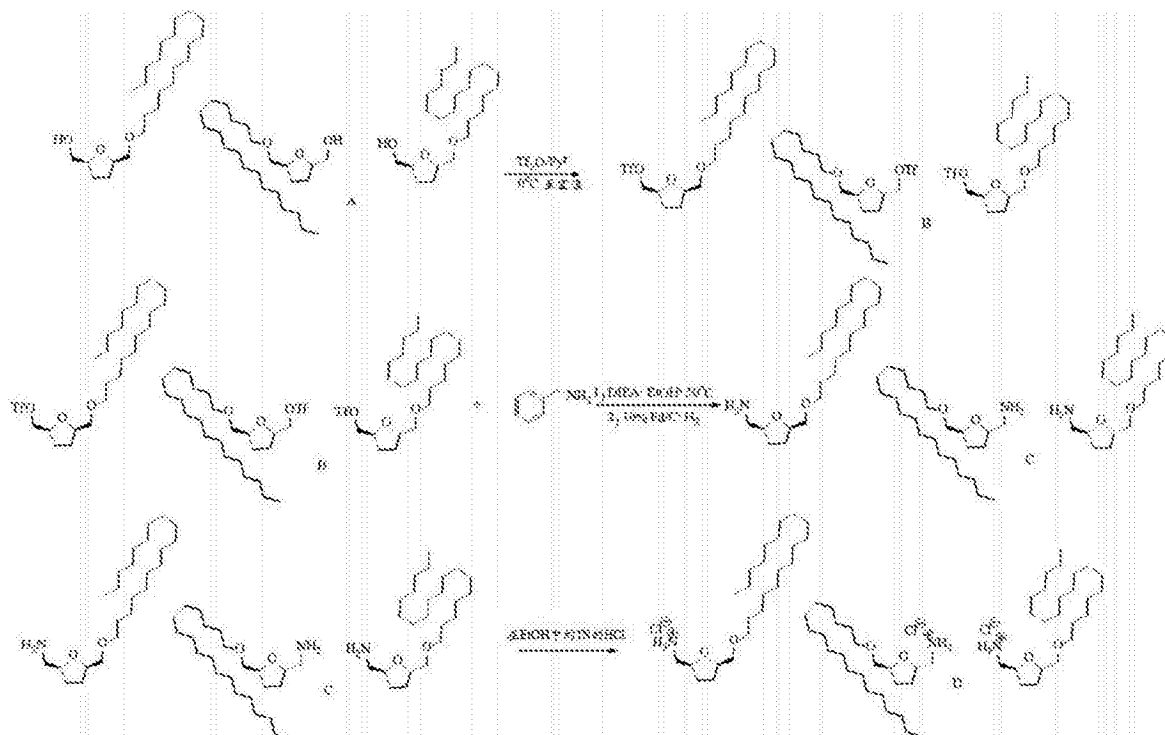
[0218] 实验:向配备有0.5" PTFE涂覆的八角形的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的25mL的圆底烧瓶中装入200mg的((2S,5R)-5-((十二烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲醇和非对映异构体的9:1的混合物A(0.666mmol)、107 μ L的吡啶(1.33mmol)以及5mL的无水二氯甲烷。然后将该烧瓶浸入到冰-盐水浴(约-10 $^{\circ}$ C)中并且在搅拌的同时,经15分钟逐滴加入112 μ L的三氟甲磺酸酐(0.666mmol)。然后将该混合物加热至室温并继续反应2小时。在这段时间之后,移出一个等分试样并且将其点样在硅胶TLC板上,该硅胶TLC板用25%乙酸乙酯洗脱液展开。一个点出现在该板上(钼酸铈可视化),其中 $R_f=0.57$ 。不存在对应于起始醇的条带, $R_f=0.44$,表明完全转化。然后蒸发过量的溶剂,提供指定为B的261mg的淡黄色油状物(90%)。将这种材料在后续步骤中使用而没有进一步纯化。

[0219] 向配备有5/8"八角形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈的50mL圆底烧瓶中装入250mg的B(0.578mmol)、69mg的3-(2-氨基乙氧基)丙-1-醇、81 μ L的三乙胺(0.578mmol)和10mL的无水乙醇。将一个回流冷凝器装配到该烧瓶上,并且在搅拌的同时,将该溶液加热到50 $^{\circ}$ C,4个小时。在这段时间之后,将一个等分试样提取出来并且通过TLC(钼酸铈可视化)分析,展示B已经完全消失。直接将该混合物倾倒入一个短路径的、预先制造的包括中性氧化铝的柱上,其中用无水乙醇的快速色谱法提供呈粘性的浅黄色油状物的96mg的C(43%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$, 对应于顺式(内消旋)物种的显著的峰) δ (ppm)4.12(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.64-3.62(m, 4H), 3.53(t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.41(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.30(t, $J=5.4$ Hz), 2.75-2.72(m, 3H), 2.59(m, 1H), 2.01(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.47(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.38(m, 2H), 1.33-1.27(m, 16H), 0.93(t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$, 显著的峰(顺式, 内消旋)) δ (ppm)84.1, 82.2, 77.8, 73.6, 69.0, 68.4, 63.2, 55.9, 50.0, 32.4, 31.9, 31.4, 30.8, 30.6, 30.5, 30.2, 29.9, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 16.0。

[0220] 实例9:((2S,5S)-5-((十八烷氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲铵氯化物和非对映异

构体D(似阳离子表面活性剂)的合成

[0221]



[0222] 实验:向配备有锥形的1cm的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入150mg的A(0.390mmol)、94 μ L的吡啶(1.17mmol)和10mL的无水二氯甲烷。然后将该烧瓶浸入到盐水/冰浴(约-10 $^{\circ}$ C)中并且在剧烈搅拌的同时,经10分钟逐滴加入66 μ L的三氟甲磺酸酐(0.390mmol)。然后移除该冰浴并且使反应在室温下继续持续2h。在这段时间之后,移出一个等分试样,将其点样在硅胶TLC板上并用在己烷中20%的乙酸乙酯展开,表明了具有 $R_f=0.52$ 的单一条带(钼酸铈可视化)。A的特征条带($R_f=0.39$)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。然后过滤固体并且将滤液在真空中浓缩过夜,提供呈浅棕色油状物的173g的B(88%)。将这种产物在接下来的步骤中使用而没有进一步纯化。

[0223] 向配备有1cm的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈50mL的圆底烧瓶中装入175mg的B(0.339mmol)、65 μ L的Hunig碱(0.373mmol)、37 μ L的苄胺、以及10mL的乙醇。该颈用一个回流冷凝器加盖,并且在剧烈搅拌的同时,将该混合物加热到50 $^{\circ}$ C持续2小时。在这段时间之后,TLC(UV和钼酸铈可视化)表明单一条带以及两种试剂的全部消耗。然后用10mL的水和10mL的二氯甲烷稀释该混合物并且通过液液萃取分层。水层用5mL体积的二氯甲烷(x2)萃取,有机层合并并且干燥,提供浅黄色蜡状固体。将这种材料与100mg的10%的Pd/C和10mL的无水乙醇一起装入一个配备有0.5"的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的25mL的圆底烧瓶中。该颈用一个橡胶隔片加盖并且充满H₂的气球经由9英寸、16"针插入;剧烈搅拌该混合物并且通过TLC(UV-vis可视化)监控。2h后,该反应被认为完成;通过硅藻土的衬垫过滤催化剂并且滤液在真空下浓缩过夜,提供呈淡黄色松散油状物的74mg的C(52%)。这种材料在随后的步骤中使用而没有进一步纯化。

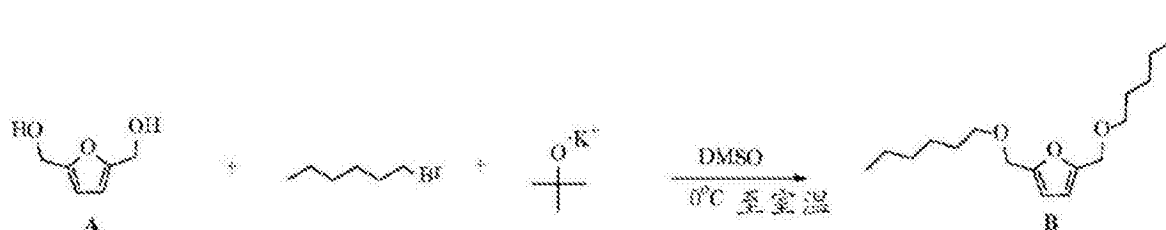
[0224] 向配备有0.5"八角形的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈的10mL的圆底烧瓶中装入50mg的C(0.130mmol)以及2mL的1N的乙醇HCl溶液。将该混合物搅拌15分钟,在此时间

后,首先用旋转蒸发器(50℃,30mmHg),然后在高真空(<1托)下持续1周移除过量溶剂。这段时间之后,观察到对应于D的黄色半固体,称重为49mg(88%)。¹H NMR(400MHz,d⁶-DMSO/D₂O,对应于顺式(内消旋)衍生物的显著的信号)δ(ppm)4.52(m,1H),4.13(m,1H),3.62-3.60(m,2H),3.32-3.28(m,4H),2.03(m,2H),1.75(m,2H),1.59(m,2H),1.48(m,2H),1.30-1.25(m,28H),0.95(t,J=6.2Hz,3H)。¹³C NMR(100MHz,d⁶-DMSO/D₂O对应于顺式(内消旋)衍生物的显著的信号)δ(ppm)85.1,81.2,77.3,72.2,49.2,32.6,32.2,31.9,31.5,31.2,30.5,30.3,30.0,29.8,29.6,29.3,29.1,28.9,28.8,28.6,28.3,28.0,27.9,13.1。

[0225] D.FDM二醚

[0226] 实例10:2,5-双((己氧基)甲基)呋喃,B的合成

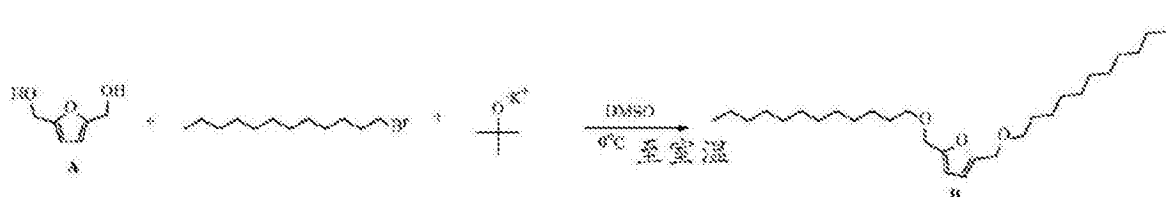
[0227]



[0228] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶中装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将219mg的叔丁醇钾(1.95mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将240μL的1-溴己烷(1.72mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在9:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。FDM A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空中浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空中干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中13%的乙酸乙酯的快速色谱法提供在真空中浓缩后呈淡黄色油状物的124mg的B(理论值的53%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm)6.32(s,2H),4.63(s,4H),3.40-3.36(m,4H),2.10(m,2H),1.59(m,2H),1.48(t,J=6.0Hz,4H),1.42(m,4H),1.35-1.30(m,10H),0.91(t,J=7.4Hz,6H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ(ppm)152.23,108.3,71.6,68.1,32.6,31.4,29.8,25.4,13.3。

[0229] 实例11:2,5-双((十二烷氧基)甲基)呋喃,B的合成

[0230]

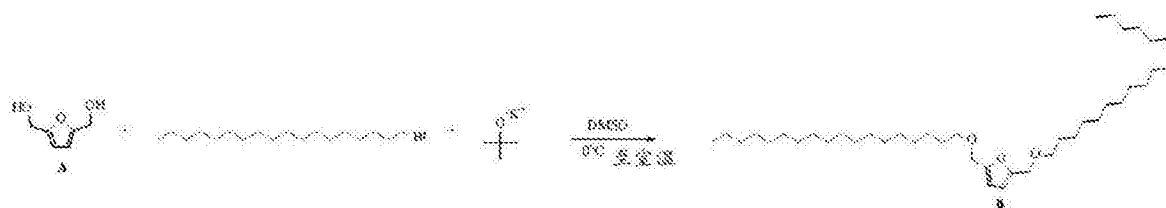


[0231] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶中装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)

中并且在搅拌的同时,将219mg的叔丁醇钾(1.95mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将412μL的1-溴十二烷(1.72mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在10:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。FDM A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空下浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空下干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中9%的乙酸乙酯的快速色谱法提供在浓缩后呈米色固体的139mg的B(理论值的39%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm) 6.42(2,2H),4.67(s,4H),3.42-3.39(m,4H),2.06(m,2H),1.58(m,2H),1.47(t,J=6.4Hz,4H),1.40(m,4H),1.38-1.30(m,34H),0.91(t,J=7.0Hz,6H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ(ppm)152.4,108.5,73.4,69.9,33.0,31.2,30.9,29.8,28.7,26.2,25.4,24.9,24.1,23.3,22.1,13.3。

[0232] 实例12:2,5-双((十八烷氧基)甲基)呋喃,B的合成

[0233]

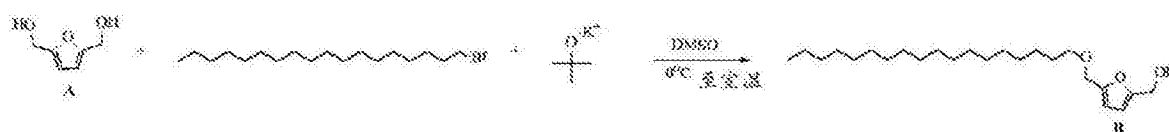


[0234] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶中装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将219mg的叔丁醇钾(1.95mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将586μL的1-溴十八烷(1.72mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在11:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出单一条带(钼酸铈染色)。FDM A的特征条带(基线)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。在此,将该混合物用5mL的水和5mL的二氯甲烷稀释并且分区并且用3-5mL体积的二氯甲烷萃取该水层。将有机相合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并且在真空下浓缩。将油状残余物溶解在最小量的二氯甲烷中并且加入到20g的硅胶中,然后将其在真空下干燥,提供吸附了产物的硅胶。将这种材料加入到一个预先制造的硅胶柱中,其中用己烷至己烷中6%的乙酸乙酯的快速色谱法提供在浓缩后呈灰白色固体的171mg的B(理论值的35%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm) 6.40(s,2H),4.52(s,4H),3.41-3.38(m,4H),2.08(m,2H),1.65(m,2H),1.48(t,J=6.2Hz,4H),1.41(m,4H),1.40-1.28(m,58H),0.89(t,J=6.8Hz,6H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ(ppm)152.7,108.6,73.6,69.0,33.0,31.2,30.9,29.8,28.7,26.2,25.4,24.9,24.1,23.8,23.3,22.9,22.5,22.1,21.7,21.3,13.3。

[0235] E.FDM单醚

[0236] 实例13:(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇,B的合成

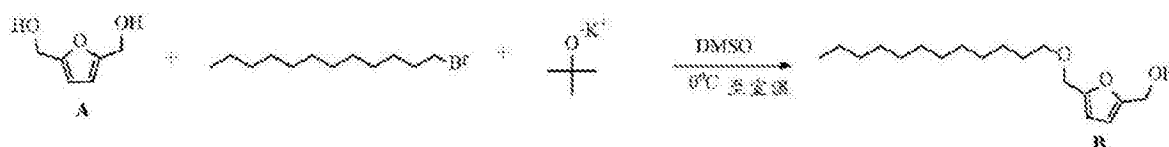
[0237]



[0238] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将87mg的叔丁醇钾(0.780mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将266μL的1-溴十八烷(0.780mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在6:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出三个条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.91$ (FDM二醚)和 $R_{f2}=0.60$,以及基线(未反应的FDM A)。A的特征条带明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。通过LC/MS的分析(APCI-,RP 1.7μm,2.150mm,流动相-梯度50%至0%的水在CH₃CN中,流速0.5mL/min.,M-1),泄露379.3的m/z。

[0239] 实例14:(5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇,B的合成

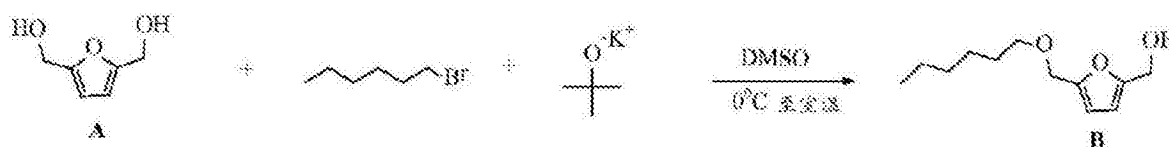
[0240]



[0241] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将87mg的叔丁醇钾(0.780mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌的同时并且在氩气覆盖层下,将187μL的1-溴十二烷(0.780mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在5:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出两个显著的条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.91$ (FDM二醚), $R_{f2}=0.55$ (目标B), R_{f3} =基线(FDM A)。通过GC/MS的分析(EI,初始70℃,坡度5℃/分钟至350℃,保持60min.)显示出具有如下保留时间的三个显著的信号:a)11.3min.,m/z 128.1(M+,FDM A),b)24.2min.,m/z 296.2(M+,FDM单醚B)。

[0242] 实例15:(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇,B的合成

[0243]



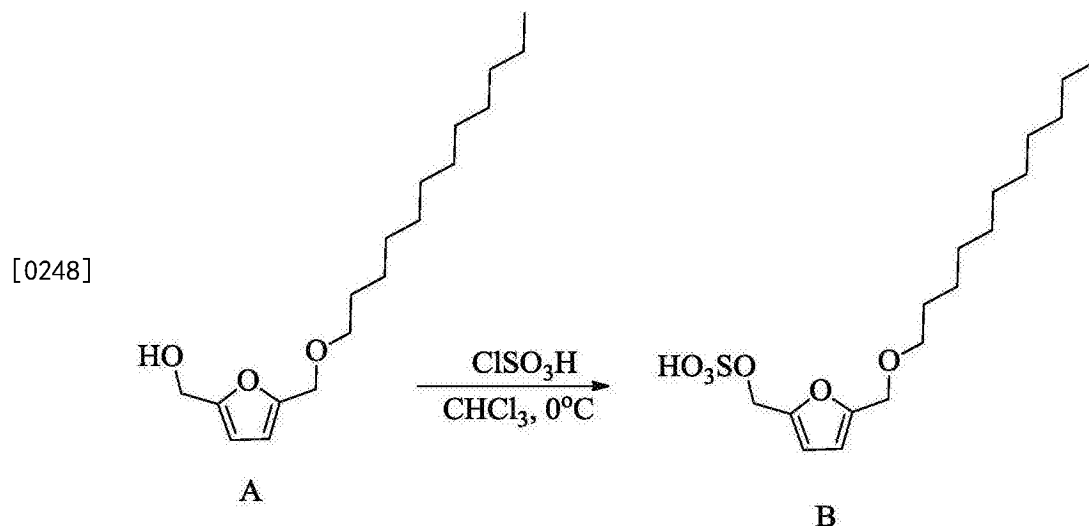
[0244] 实验:向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈10mL圆底烧瓶装入100mg的FDM A(0.780mmol)和5mL的无水DMSO。然后将该烧瓶浸入冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,将87mg的叔丁醇钾(0.780mmol)分份地加入并且将该混合物在此温度下搅拌30分钟。在此时,将颈用橡胶垫片塞住并且经由14"针附接氩气进口。在剧烈搅拌

的同时并且在氩气覆盖层下,将109 μ L的1-溴己烷(0.780mmol)经由注射器加入。然后将该混合物加热至室温并继续反应过夜。在这段时间后,移出一个等分试样并且将其点样到硅胶TLC板上,在3:1的己烷/乙酸乙酯中展开后该硅胶TLC板显示出三个条带(钼酸铈染色), $R_{f1}=0.89$ (FDM二醚), $R_{f2}=0.57$ (目标B), R_{f3} =基线(未反应的FDM A)。通过GC/MS的分析(EI,初始70 $^{\circ}$ C,坡度5 $^{\circ}$ C/分钟至350 $^{\circ}$ C,保持60min.)显示出具有如下保留时间的三个显著的信号:a)11.3min., m/z 128.1(M^{+} ,未反应的THF-二醇),b)17.6min., m/z 212.1(M^{+} ,FDM单醚,B)。

[0245] F.FDM单醚的两亲衍生物

[0246] 总体上,各种衍生物物种也可以由FDM单醚制成,并且这些FDM衍生物的制备采用与用于由bHMTF作为起始材料合成衍生物的反应方案相同或相似的反应方案(加上必要的变更),如在前述实例中描述的。因此,如普通技术人员将理解的,以下实例具有说明在合成中的某些变化的替代化合物,而不是重复整个系列的实例用于由FDM单醚合成衍生物。期望在这些变体实例中的每种化合物与衍生物bHMTF单醚的每种化合物类似(例如,具有作为表面活性剂、分散剂、增塑剂等潜在应用的不可水解的两亲物)。

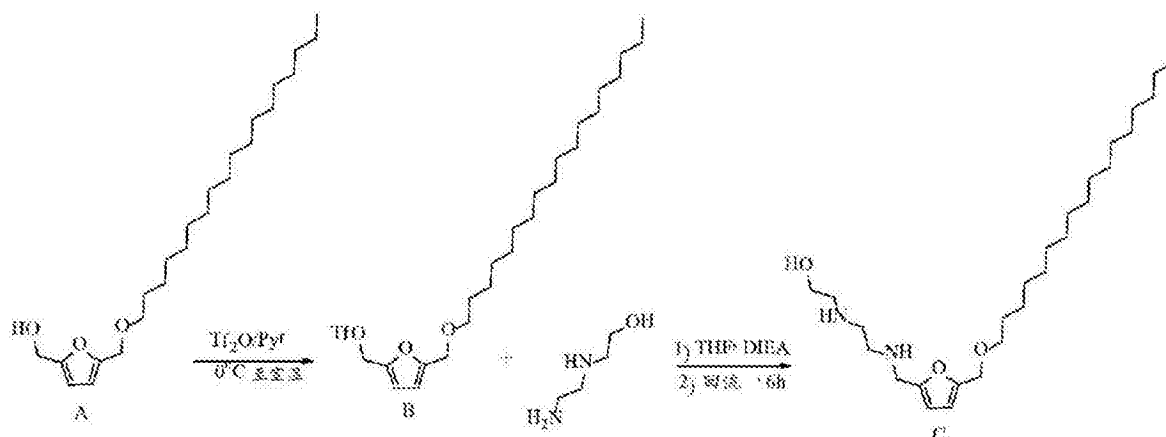
[0247] 实例16:硫酸氢(5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯,B的合成。



[0249] 实验:向配备有0.5" PTFE涂覆的锥形的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的10mL的圆底烧瓶中装入100mg的(5-((十二烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇A(0.337mmol)以及5mL的无水 $CHCl_3$ 。然后将该烧瓶浸入到冰-盐水浴(约-10 $^{\circ}$ C)中并且在搅拌的同时,经15分钟逐滴加入22.5 μ L的氯磺酸(39.2mg,0.231mmol)。然后将该混合物加热至室温并继续反应1小时。在这段时间后,经由旋转蒸发和高真空去除该溶剂和生成的HCl。将淡黄色油状残余物溶解在最小量的异丙醇中并且置于冷冻机中过夜。显示出大量的悬浮的晶体,将这些晶体过滤并且干燥,提供55mg(理论值的43%)的B。元素分析(C,H):对于 $C_{18}H_{32}O_6S$ 预测的(C,57.42;H,8.57);发现的(C,57.51;H,8.60)。

[0250] 实例17:2-((2-(((5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)氨基)-乙醇,C的合成

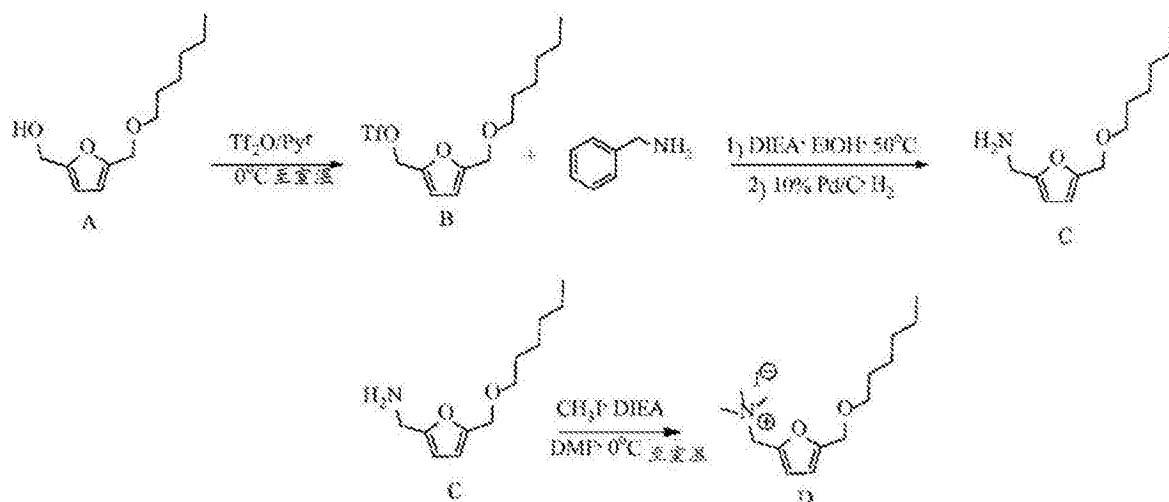
[0251]



[0252] 实验:向配备有0.5" PTFE涂覆的八角形的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、单颈的25mL的圆底烧瓶中装入100mg的(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇A(0.263mmol)、42 μ L的吡啶(0.526mmol)以及5mL的无水二氯甲烷。然后将该烧瓶浸入到冰-盐水浴(约-10℃)中并且在搅拌的同时,经15分钟逐滴加入44.2 μ L的三氟甲磺酸酐(0.263mmol)。然后将该混合物加热至室温并继续反应2小时。在这段时间之后,移出一个等分试样并且将其点样在硅胶TLC板上,该硅胶TLC板用25%乙酸乙酯洗脱液展开。一个点出现在该板上(钼酸铈可视化),其中 $R_f=0.54$ 。不存在对应于起始醇的条带, $R_f=0.41$,表明完全转化。然后蒸发过量的溶剂,提供指定为三氟甲烷磺酸(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯,B的110mg的淡黄色油状物(82%)。将这种材料在后续步骤中使用而没有进一步纯化。向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈的50mL圆底烧瓶中装入100mg的三氟甲烷磺酸(5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯B(0.195mmol)、20.3mg的2-((2-氨基乙基)氨基)乙醇(0.195mmol)、67.9 μ L的二异丙基乙胺(0.390mmol)和10mL的无水THF。将一个回流冷凝器装配到该烧瓶上,并且在搅拌的同时,将该溶液加热至回流持续6个小时。在这段时间之后,将一个等分试样提取出来并且通过TLC(钼酸铈可视化)分析,展示B已经完全消失。直接将该混合物倾倒入一个短路径的、预先制造的包括中性氧化铝的柱上,其中用无水乙醇的快速色谱法提供呈松散的浅黄色油状物的31mg的2-((2-(((5-((十八烷氧基)甲基)呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)氨基)乙醇C(34%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.38(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.16(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.51(s, 2H), 3.62(m, 3H), 3.45(m, 2H), 3.32(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.94(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.61(m, 4H), 1.59(m, 2H), 1.42(m, 2H), 1.33-1.29(m, 28H), 0.91(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.9, 149.1, 108.2, 107.0, 73.5, 68.2, 62.1, 51.6, 50.9, 47.8, 46.6, 30.3, 30.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.4, 28.2, 28.0, 21.8, 13.8

[0253] 实例18:1-(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)-N,N,N-三甲基甲铵碘化物,D的合成

[0254]



[0255] 实验:向配备有锥形的1cm的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个烘箱干燥的、25mL单颈圆底烧瓶中装入125mg的(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲醇A(0.589mmol)、94 μ L的吡啶(1.18mmol)和10mL的无水二氯甲烷。然后将该烧瓶浸入到盐水/冰浴(约-10 $^{\circ}$ C)中并且在剧烈搅拌的同时,经10分钟逐滴加入99.1 μ L的三氟甲磺酸酐(0.589mmol)。然后移除该冰浴并且使反应在室温下继续持续2小时。在这段时间之后,移出一个等分试样,将其点样在硅胶TLC板上并用在己烷中20%的乙酸乙酯展开,表明了具有 $R_f=0.52$ 的单一一条带(钼酸铈可视化)。A的特征条带($R_f=0.39$)明显是不存在的,表明了这种试剂已经完全转化。然后过滤固体并且将滤液在真空中浓缩过夜,提供呈米色油状物的183mg的三氟甲烷磺酸(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯B(90%)。将这种产物在接下来的步骤中使用而没有进一步纯化。

[0256] 向配备有1cm的PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈25mL的圆底烧瓶中装入150mg的三氟甲烷磺酸(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲酯B(0.436mmol)、152 μ L的Hunig碱(0.871mmol)、48 μ L的苄胺(0.436mmol)以及10mL的乙醇。该颈用回流冷凝器加盖,并且在剧烈搅拌的同时,将该混合物加热到50 $^{\circ}$ C持续2小时。在这段时间之后,TLC(UV和钼酸铈可视化)表明单一的条带以及两种试剂的全部消耗。然后用10mL的水和10mL的二氯甲烷稀释该混合物并且通过液液萃取分层。水层用5mL体积的二氯甲烷(x2)萃取,有机层合并并且干燥,提供浅黄色蜡状固体。将这种残余物与100mg的10%的Pd/C和10mL的无水乙醇一起装入一个配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的25mL的圆底烧瓶中。该颈用一个橡胶隔片加盖并且充满H₂的气球经由9英寸、16"针插入;剧烈搅拌该混合物并且通过TLC(UV-vis可视化)监控。1.5h后,该反应被认为完成;通过硅藻土的衬垫过滤催化剂并且滤液在真空中浓缩过夜,提供呈无色松散油状物的71mg的(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲胺C(77%)。将这种产物在接下来的步骤中使用而没有进一步纯化。

[0257] 向配备有PTFE涂覆的磁力搅拌棒的一个单颈的25mL的圆底烧瓶中装入50mg的(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)甲胺C(0.237mmol)以及5mL的无水DMF。该烧瓶用一个附接到氩气进口上的橡胶隔片加盖,并且浸入饱和盐水/冰浴混合物(约0 $^{\circ}$ C)中。在剧烈搅拌的同时并且在氩气下,将74 μ L的甲基碘(167mg,1.18mmol)在10分钟内逐滴加入该混合物。在完全加入时,撤去该冰浴并且在室温下搅拌该混合物过夜。在这段时间之后,加入15mL的二乙醚,这导致一种白色固体的沉淀。过滤该固体,用5mL的二乙醚(x3)洗涤并且高真空(<1托)

干燥持续1周。在这段时间之后,获得55mg(理论值的61%)的呈细白色粉末的1-(5-((己氧基)甲基)呋喃-2-基)-N,N,N-三甲基甲铵碘化物D。¹H NMR(400MHz, d⁶-DMSO)δ(ppm)6.29(d, J=8.2Hz, 1H), 6.10(d, J=8.2Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.30(s, 2H), 3.51(s, 9H), 3.40(t, J=6.2Hz, 2H), 1.48-1.46(m, 4H), 1.33-1.31(m, 4H), 0.91(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, d⁶-DMSO)δ(ppm)152.7, 151.4, 109.0, 108.2, 73.6, 70.0, 68.8, 50.6, 30.8, 30.1, 23.4, 22.5, 15.8。

[0258] 已总体地并借助于实例详细地描述了本发明。本领域的普通技术人员应理解, 本发明不必然限于特定披露的实施例, 而是在不脱离如由以下权利要求书或其等效物(包括目前已知或有待开发的其他等效组分, 它们可以在本发明的范围内使用)所定义的本发明的范围的情况下可以作出修改和变化。因此, 除非变化另外脱离本发明的范围, 否则这些变化应被解释为被包括在此。