

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510076459.0

[51] Int. Cl.

C07C 235/06 (2006.01)

C07C 235/16 (2006.01)

C07D 295/32 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 26 日

[11] 公开号 CN 1807403A

[22] 申请日 2002.8.5

[21] 申请号 200510076459.0

分案原申请号 02815237.9

[30] 优先权

[32] 2001.8.3 [33] DE [31] 10138348.7

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 于尔根·韦斯特曼 奥林·彼得罗夫
约翰内斯·普拉策克

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

权利要求书 5 页 说明书 34 页

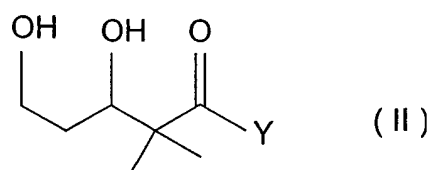
[54] 发明名称

用于合成埃坡霉素及其衍生物并经保护的 3，
5 - 二羟基 - 2，2 - 二甲基 - 戊酰胺及其制备
方法和应用

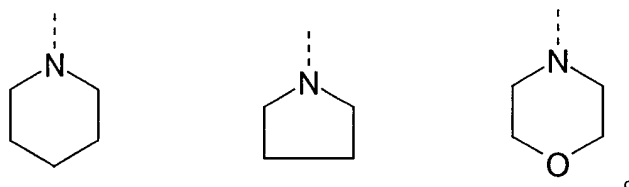
[57] 摘要

本发明涉及用于合成埃坡霉素及其衍生物的
3，5 - 二羟基 - 2，2 - 二甲基 - 戊酰胺及其制备方
法以及在制备埃坡霉素或埃坡霉素衍生物中的应
用。

1、通式 II 的化合物：



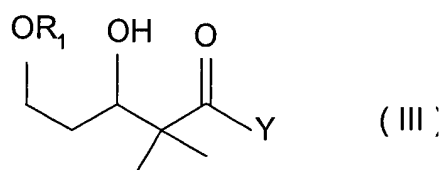
其中 Y 代表基团—NA₁A₂，其中 A₁ 和 A₂ 相互独立地代表 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O—苄基，或者代表以下基团：



2、如权利要求 1 所述的化合物，其中仲醇碳原子处的构型为 S。

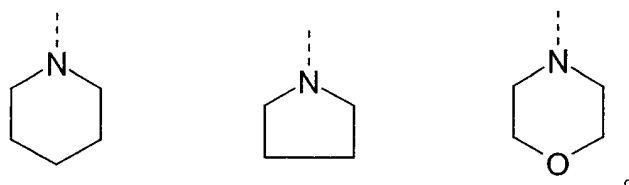
3、如权利要求 1 所述的化合物，其中仲醇碳原子处的构型为 R。

4、通式 III 的化合物：



其中 R¹ 代表醇保护基，如苄基、4—甲氧基苄基、3,4—二甲氧基苄基、THP、TBDMS、TMS、TES、TIP、TBDPS、MEM、MOM、烯丙基、三苯甲基，以及

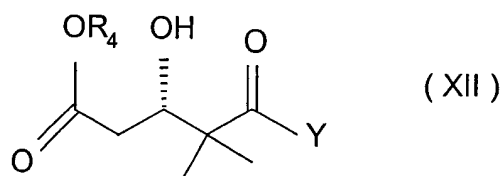
Y 代表基团—NA₁A₂，其中 A₁ 和 A₂ 相互独立地代表 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O—苄基，或者代表以下基团：



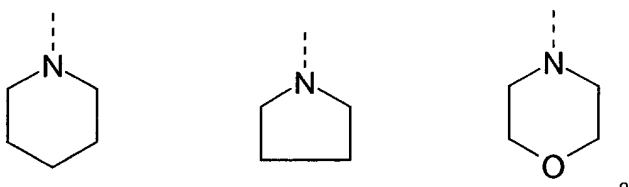
5、如权利要求 4 所述的化合物，其中仲醇碳原子处的构型为 S。

6、如权利要求 4 所述的化合物，其中仲醇碳原子处的构型为 R。

7、通式 XII 的化合物：



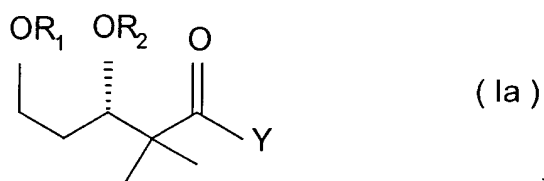
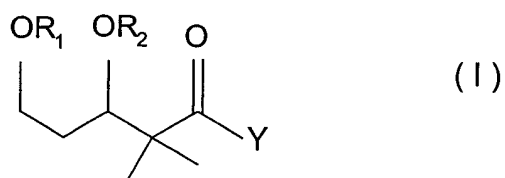
其中 R⁴ 代表 C₁₋₆ 烷基、甲基、乙基、叔丁基、苯基、或苄基，以及 Y 代表基团—NA₁A₂，其中 A₁ 和 A₂ 相互独立地代表 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O—苄基，或者代表以下基团：



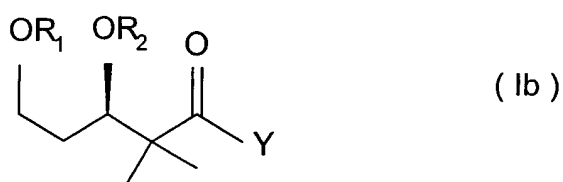
8、如权利要求 7 所述的化合物，其中仲醇碳原子处的构型为 R。

9、如权利要求 1—8 之一所述的通式 II、III 或 XII 的化合物在合成天然及合成埃坡霉素或它们的衍生物中的应用。

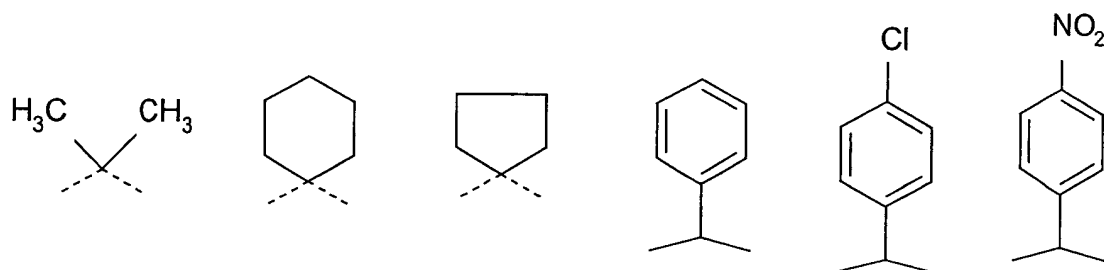
10、制备以下式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的方法，

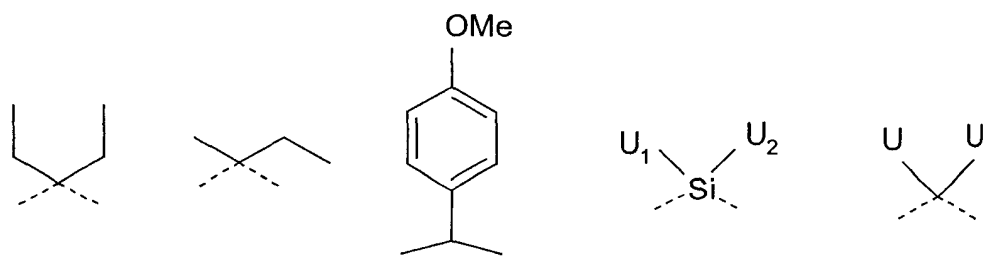


或



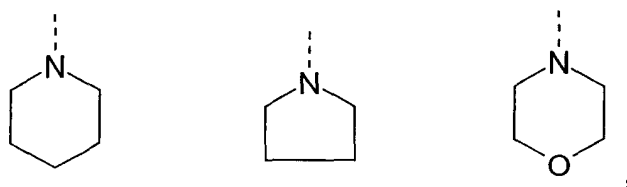
其中 R^1 、 R^2 可以相同或不同，并相互独立地代表醇保护基，如苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、THP、TBDMS、TMS、TES、TIP、TBDPS、MEM、MOM、烯丙基、三苯甲基，或者如果 R^1 和 R^2 桥接在一起，则代表酮缩醇保护基：





其中 U₁、U₂ 代表烷基、苯基、叔丁基，U 代表 C₁₋₆ 烷基；

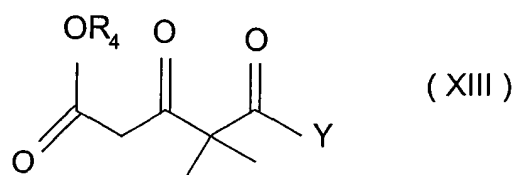
Y 代表基团 -NA₁A₂，其中 A₁ 和 A₂ 相互独立地代表 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O-苄基，或者代表以下基团：



该方法的特征在于由权利要求 1-3 之一的化合物作为起始物，而醇基用保护基 R¹ 和 R² 保护。

11、如权利要求 10 所述的方法，其中保护基 R¹ 和 R² 代表丙酮酮缩醇和 TBDMS 基团。

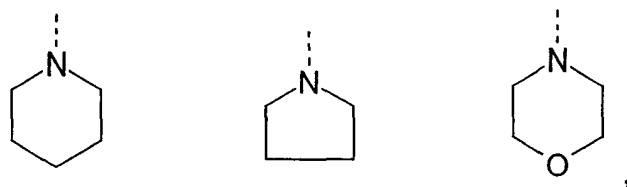
12、制备通式 XIII 的化合物的方法



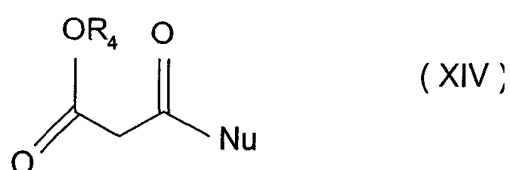
其中 R⁴ 代表 C₁₋₆ 烷基、甲基、乙基、叔丁基、苯基或苄基，

Y 代表基团 -NA₁A₂，其中 A₁ 和 A₂ 相互独立地代表 C₁₋₆ 烷基，如甲

基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O-苄基，或者代表以下基团：



该方法包括使通式 XIV 的化合物



其中 R^4 代表 C_{1-6} 烷基、甲基、乙基、叔丁基、苯基或苄基，

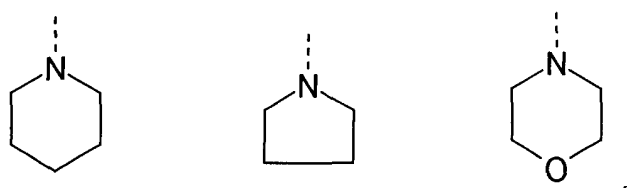
Nu 代表离去基团，如 Cl、Br、咪唑、 $-OPh$ 、 $-O-C_6H_4NO_2$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基，

与式 V 的化合物反应



其中 L 代表甲硅烷基保护基，以及

Y 代表基团 $-NA_1A_2$ ，其中 A_1 和 A_2 相互独立地代表 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基，OH、OMe、O-苄基，或者代表以下基团：



用于合成埃坡霉素及其衍生物并经保护的
3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酰胺及其制备方法和应用

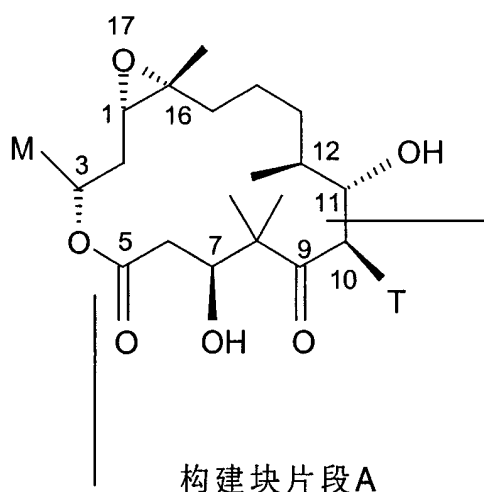
本发明专利申请是于 2002 年 8 月 5 日递交的第 02815237.9 号中国发明专利申请的分案申请。

背景技术

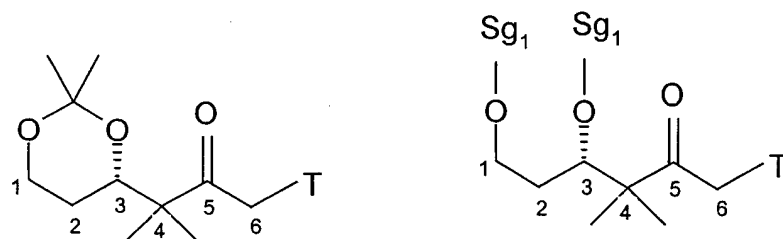
本发明涉及在权利要求书中表征的主题，即、新的中间产物及其制备方法和应用。制备新的中间产物的方法由经济的起始物开始，以良好的产率产生高对映体纯度、高化学纯度的中间产物，而且能够进行工业规模的制备。

背景技术

本发明是用于天然及合成改性的埃坡霉素或衍生物合成的构建块 A。埃坡霉素是 16 元大环化合物，是由 *Myxobacterium Sorangium Cellosum* 的培养物中分离出来的，而且是一类经过测试并发现对多种癌细胞系有效而且非常有前途的抗肿瘤药物的代表。其合成的综述性文章见 J. Muler 等人，J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467。

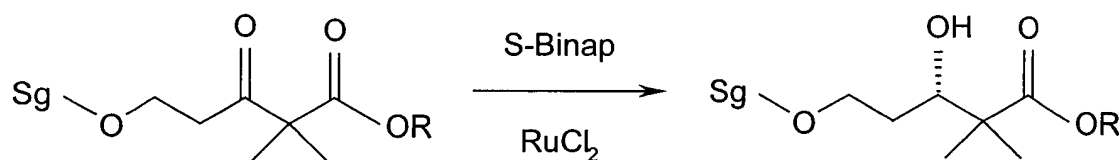


在文献中,除天然的埃坡霉素外,已公开了多种合成的埃坡霉素衍生物,它们主要是在基团 M 和 T 内发生变化。在大多数的情况下, M 代表杂环基团。天然埃坡霉素以及合成的埃坡霉素衍生物的大部分合成都使用构建块片段 A,其代表大环内酯中的碳原子 C₅—C₁₀。在该构建块 A (如下所示)中, C₁ 是大环内酯的 C₅,而 C₆ 是大环内酯中的 C₁₀,等等。

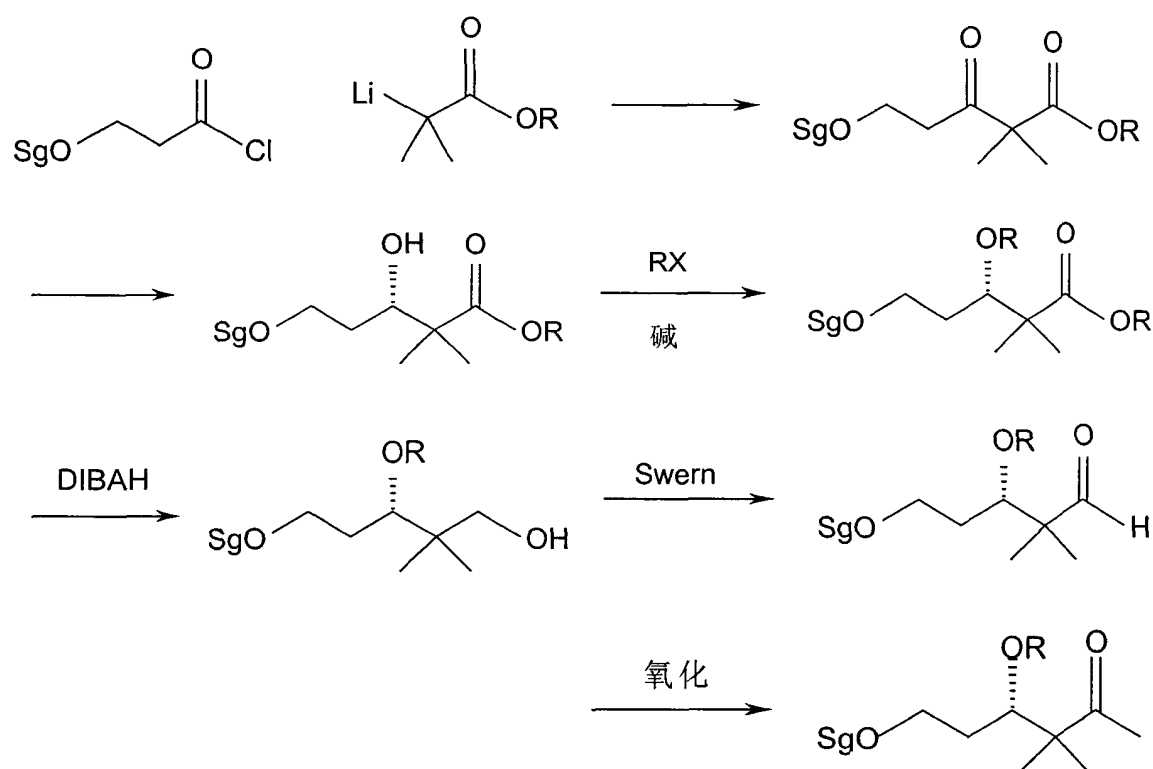


在此, T 代表 C₁₋₄ 烷基或烯基,而 Sg₁ 和 Sg₂ 代表本领域技术人员熟知的保护基,如 TBDMS 基团。

例如在 WO 00/58254 中描述了构建块 A 的可能制备方法。在该文献中公开了 β -酮基酯的合成,该酮基酯可通过多个步骤转化为构建块 A。根据 Noyori 的方法,通过不对称氢化 β -酮基酯可引入手性:



在此方面中,将酯基转化为酮基只能通过多个步骤来进行。在此情况下,在保护 1-羟基和 3-羟基后,还原酯基(C-5 原子)形成醇,然后氧化为醛,用烷基镁和烷基锂化合物进行烷基的 Grignard 加成,产生仲醇,接着再对该醇进行氧化。为从酯得到酮,总共需要 8 个步骤。酯的直接反应不是选择性的,因为中间产生的产物被进一步反应。以下路线图显示了整个合成路径:



B. Paniker 等人在 *Tetrahedron* 200, 56, 78-59-7868 中描述了产生构建块 A 的一个方法。其描述到，羟醛与手性成分反应产生选择性更低的反应。描述了通过 N-甲基硫代乙酰基-噁唑烷酮的弯路，在多步法中通过硼烯醇化物，改进非对映体选择性地合成了手性 C3 原子。为实现可以使用的非对映体选择性，甲硫基取代是必须的，并在羟醛反应之后断裂硫醚。

另外，现有技术 (R. E. Taylor, Y. Chen, *Org. Lett.* (2001), 3(14), 2221-2224) 还公开了一种方法，其中使用苯基酯。在此情况下所能达到的产率是 77%。在 A. Fuerstner (*Chem. Comm.* 2001, 1057-1059) 描述的实施例中，产率达到 67%。这些现有技术中的方法的产率明显低于本发明的产率。

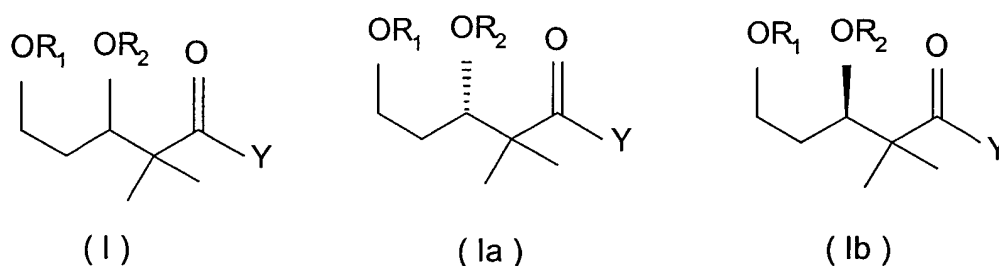
在 *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7456-7467 中，进一步描述了 β -酮基酯的不对称合成，其中不对称形式的一个实施方案是以羟醛反应进行的。

在该方法中, D-Ts-缬氨酸被用作催化剂, 其可由昂贵的氨基酸 D-缬氨酸制备。该方法产生 90% 的 ee 值。此方面的另一个方法描述在 R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. (2001), 3 (14), 2221-2224 中, 其也是不对称的羟醛反应, 产率为 71%。

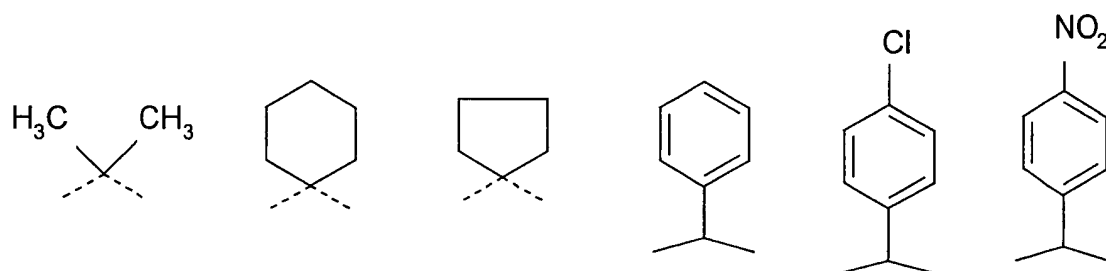
制备双 TBDMS 保护的构建块 A-乙基酮的另一个方法最终描述在以下文献中: Nicolaou, Chem. Eur. J. 2000, 6, 2783-2800。

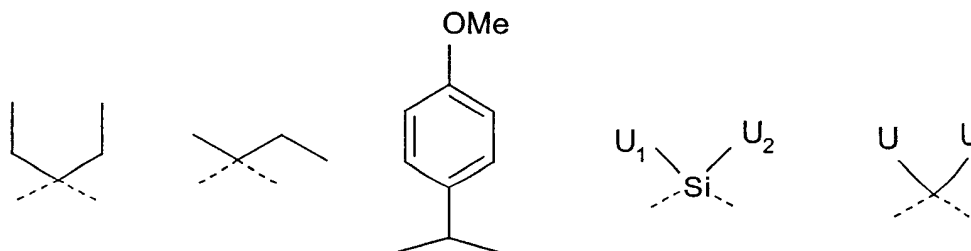
发明内容

本发明的一个目的是制备可以广泛使用的通式 I 的起始中间化合物以及通式 Ia、Ib 的光学纯对映体, 以制备应用埃坡霉素全合成的构建块片段 A:

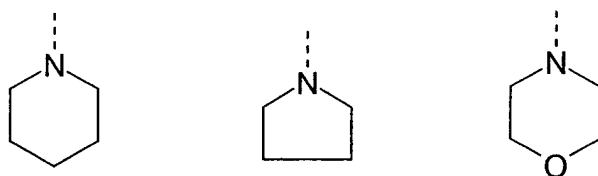


其中 R^1 、 R^2 可以相同或不同, 并相互独立地代表本领域技术人员已知的醇保护基, 如苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、THP、TBDMS、TMS、TES、TIP、TBDPS、MEM、MOM、烯丙基、三苯甲基, 或者如果 R^1 和 R^2 桥接在一起, 则代表酮缩醇保护基:

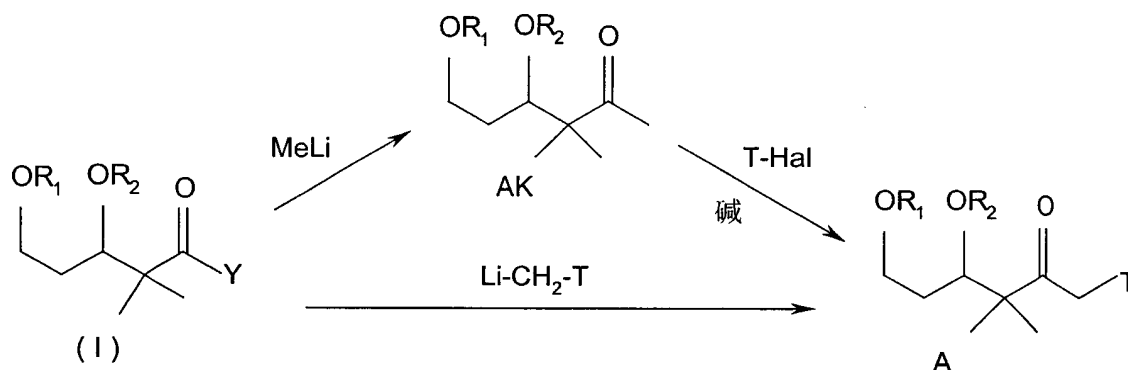




其中 U_1 、 U_2 代表烷基、苯基、叔丁基， U 代表 C_{1-6} 烷基， Y 代表基团 $-NA_1A_2$ ，其中 A_1 和 A_2 相互独立地代表 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基，或者芳基或芳烷基，如苯基、苄基， OH 、 OMe 、 O -苄基，或者代表以下基团：



为此，通式 I 的化合物如下进行反应：



通式 I 化合物及其对映体 Ia、Ib 形成酮 AK 的反应是根据本领域技术人员已知的标准方法用甲基锂或甲基格氏化合物进行的，用含水介质后处理得到酮。随后用式 $T-Hal$ ($Hal=Cl$ 、 Br 、 I 或甲磺酸基、甲磺酸基、三氟甲磺酸基 (triflate) 等) 的烷基卤化物或烯基卤化物借助于碱进行烷基化反应，产生构建块片段 A。

但是，化合物 A 也可通过以下方法直接得到：通式 I 的酰胺直接与有机金属化合物如锂化合物 $Li-CH_2-T$ 反应，然后以含水形式进行后

处理。

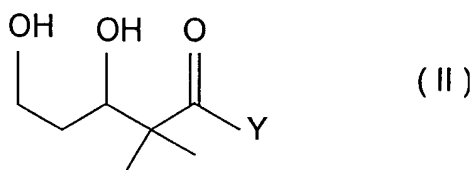
原则上，上述反应可顺利地并进行并以高产率制得构建块 A。

因此，仍需要一种工业规模的方法，其允许制备可广泛使用的用于制备埃坡霉素全合成中的构建块 A 的中间化合物。

除转化为构建块 A 的反应中的高产率外，通式 I 化合物可相对容易地由相对廉价的起始物制得。另外，与文献中已知的酯和酮相反，根据本发明的化合物在储存期间是稳定的，而且大多数是晶体，并可通过结晶进行纯制。以此方式，可得到高化学和光学产率 (e.e. > 98%)。

方法 I (通过羟醛反应的总制备方法)

a) 如果 R^1 和 R^2 代表酮缩醇保护基，或者 $R^1 = R^2$ ，则通式 I 的化合物可由通式 II 的化合物根据本领域技术人员已知的保护基化学方法来制备：

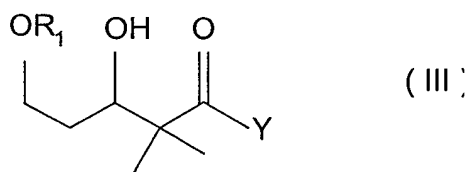


其中 Y 与以上定义相同，

例如，它们的制备和断裂方法参见以下文献：P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994; 以及 Houben Weyl, 第 4 版，第 VI/1b 卷，第 737 页，Thieme Stuttgart 1984。

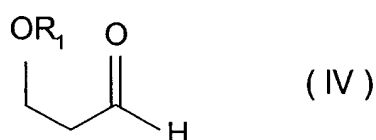
b) 如果 R^1 和 R^2 不代表酮缩醇保护基，并且是相同或不同的，则通式 I 的化合物可直接由通式 III 的化合物直接制备，其中通过文献中已知的方法引入保护基 R^2 (J. Mulzer 等人, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7456-7467)。

通式 II 的化合物可由通式 III 的化合物制备：

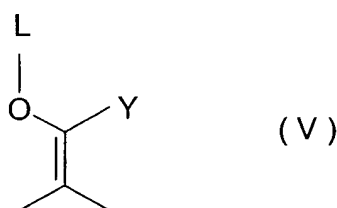


其中 Y 与以上定义相同，而 R^1 代表如上定义的保护基，其中根据本领域技术人员已知的断裂醇保护基方法（P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994; 以及 Houben Weyl, 第 4 版，第 VI/1b 卷，第 737 页，Thieme Stuttgart 1984）断裂保护基 R^1 。

通式 III 的化合物可由通式 IV 的化合物



通过与式 V 的化合物



其中 Y 和 R^1 与以上定义相同，而 L 代表甲硅烷基保护基，如 TBDMS、TMS、TES、TIP、TBDPS，

按照本领域技术人员已知的方式（C. H. Heathcock, *Modern Synthesis Methods*, 1992 (Hrsg. R. Scheffold, VHCA BASEL 1992, p. 1-102) 通过羟醛缩合反应来制备。

然而，通式 IV 的化合物的制备对于本领域技术人员是已知的：

R^1 = THP, JOC, 1984, 49, 2301-2309

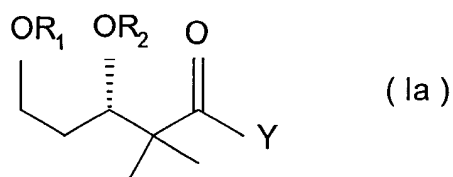
R^1 = 苄基, J. Chem. Soc. Perk. Trans 1, 2000, 2429-2454

R^1 = TBDMS, JOC, 2000, 65, 7456-7467

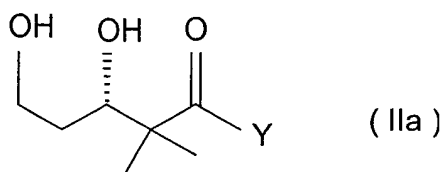
式 V 化合物的合成是新的，并如实施例中所述进行。

方法 II (制备通式 Ia 的旋光性中间产物)

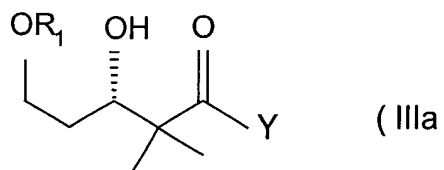
为制备通式 Ia 的旋光化合物:



制备方法类似于方法 I 中所述的步骤。由通式 IIa 和 IIIa 的旋光中间产物制备通式 Ia 的化合物。



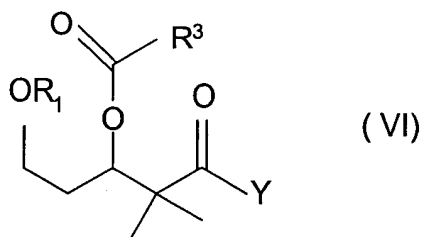
通式 IIa 的化合物类似地由通式 IIIa 的旋光前体化合物制备:



通式 IIIa 的旋光化合物可如下制得:

1、主要通过 SMB 技术: A. Seidel-Morgenstern 等人, Chromat. A. 1998, 827/2, 175-191, 分离手性相中的通式 III 外消旋化合物(文献: G. Roussel, P. Piras, Chirabase, Pure and Applied Chemistry, 1993, 65, 235-244)。

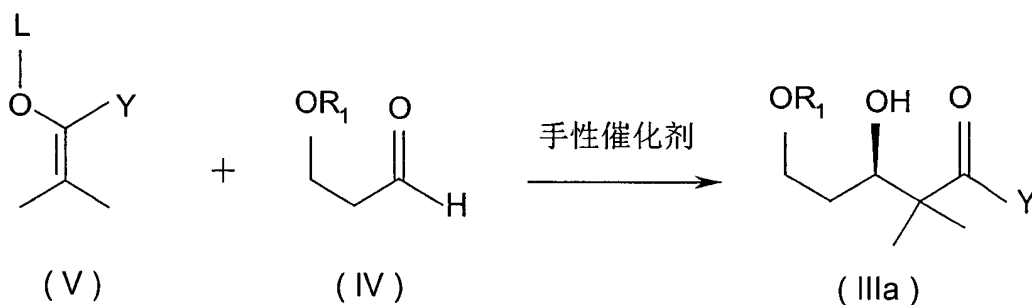
2、由通式 III 的外消旋醇起始, 根据本领域技术人员已知的酯化法制备通式 VI 的酯:



其中 R³ 代表 C₁₋₆ 烷基或烯丙基、苯基或苄基。

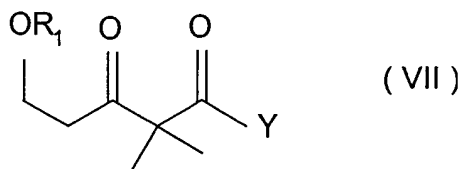
所得的酯用酶促法或者微生物方法对映体选择性地皂化。所得的醇与所用的酯在它们的 R_f 值上有明显的差别, 因此例如通过柱色谱可容易地分离这两种物质。

3、通过由手性催化剂介导的羟醛缩合, 使用催化量或者化学计量量的手性羟醛催化剂, 使通式 IV 和 V 的化合物反应:



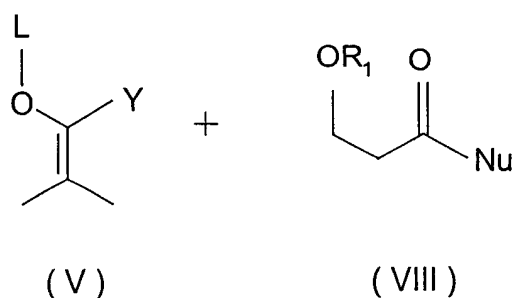
文献: 参见例如 J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467。

4、根据本领域技术人员已知的方法对通式 VII 的酮进行手性还原:



文献: Noyori 等人, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5850; Noyori 等人, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, 第 540—548 页。

其中 Y 和 R^1 为如上定义通式 VII 化合物可通过式 V 的化合物与通式 VIII 的化合物反应来制备:



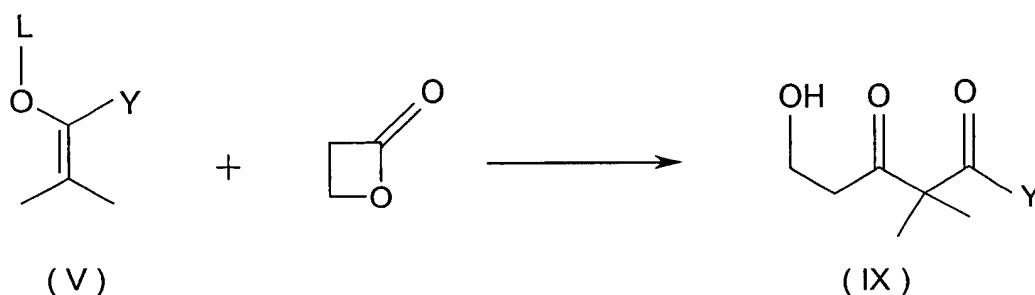
其中 Nu 代表离去基团，如 Cl、Br、咪唑、 $-\text{OPh}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基等。

该反应是按照本领域技术人员已知的方式进行的。文献：Ann. 1962, 655, 90; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, 第 658—702 页。

通式 VIII 化合物的制备描述在以下文献中：J. Med. Chem. 1999, 706-721。

在某些情况下，如果通式 VII 的化合物是由通式 II 的外消旋醇通过本领域技术人员已知的氧化法（例如 Swern 氧化、PDC、PCC 等）制得的，被证明是有利的。

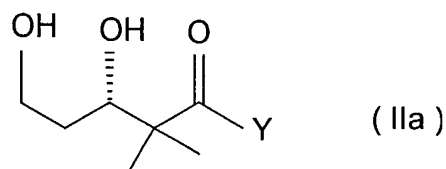
在某些情况下，如果通式 V 的化合物与丙内酯反应形成式 IX 的化合物，被证明是有利的：



式 IX 的化合物可根据本领域技术人员已知的方法通过引入保护基非常容易地转化为通式 VII 的化合物（P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994; 以及 Houben Weyl, 第 4

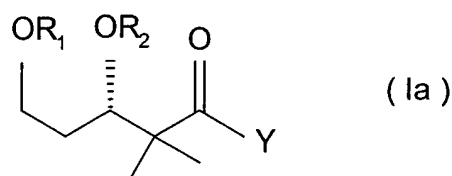
版, 第 VI/1b 卷, 第 737 页, Thieme Stuttgart 1984)。

但是, 由式 IX 的化合物起始, 用化学或者微生物学方法 (例如根据 JOC 1985, 50, 127 / J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1368) 手性还原酮基化合物, 可制得通式 IIa 的化合物:

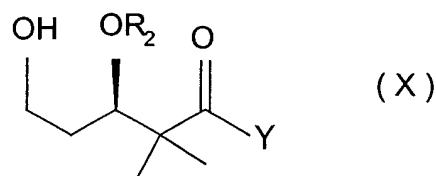


方法 III

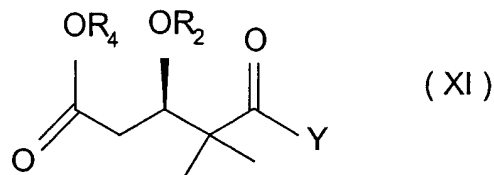
通式 Ia 的化合物



还可根据本领域技术人员已知的用于引入醇保护基的方法由通式 X 的化合物制得 (见以上引用的用于引入保护基的文献)。



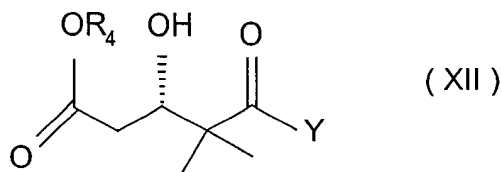
通式 X 的化合物可由通式 XI 的化合物



其中 R⁴ 代表甲基、乙基、或苄基,

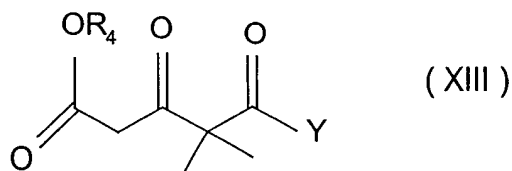
根据本领域技术人员已知的方法 (R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, 第 549—551 页) 通过酯还原来制备。

通式 XI 的化合物可由通式 XII 的化合物



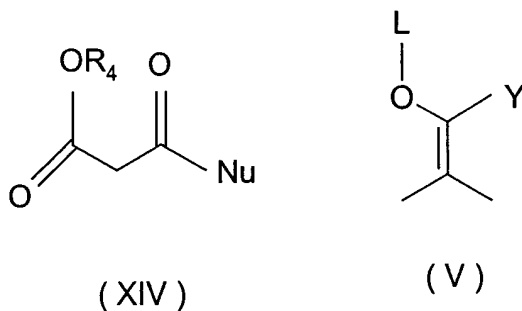
其中 R^4 代表 C_{1-6} 烷基、甲基、乙基、叔丁基、苯基、或苄基，
根据本领域技术人员已知的方法通过引入保护基 R^2 来制备（见以上文献）。

通式 XII 的化合物可由通式 XIII 的 β -酮基酯通过手性还原（化学或酶促）法制得：



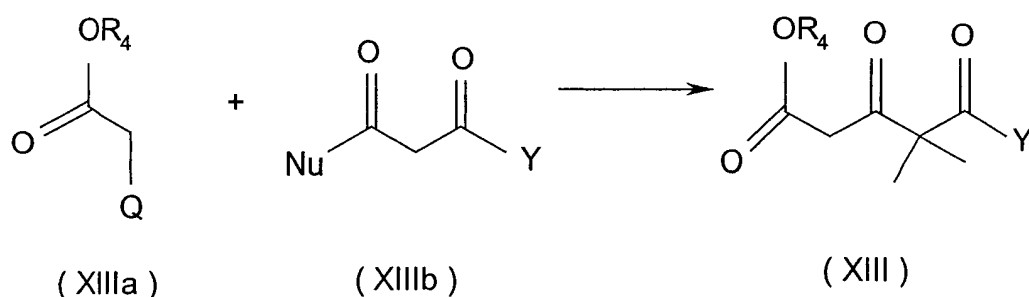
文献：R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, 第 540—547 页。

通式 XIII 的化合物可通过通式 XIV 的化合物与式 V 化合物的反应来制备：



通式 XIV 的化合物在文献中是已知的。通式 V 的化合物是新的，其制备方法可参考以上文献及实施例。

或者通式 XIII 的化合物可通过通式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物的反应来制备：



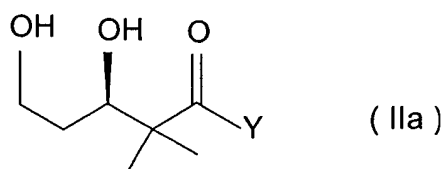
在此, Nu 为如上定义的离去基团, 而 Q 代表氢原子和 COOH 基团。如果 Q 是氢原子, 则 XIIIa 用有机碱如 LDA 脱除质子, 然后根据本领域技术人员已知的方法与活化的酸衍生物反应。

如果 Q 等于 COOH, 则根据例如在 J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7050-7062 / Synth. Commun. 1997, 27, 3227-3234 中描述的丙二酸半酯缩合法进行合成。

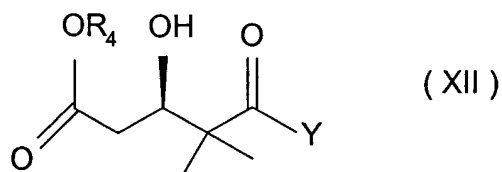
通式 XIIIa 的化合物可市售得到 (例如 Aldrich)。

通式 XIIIb 的化合物可按照以下文献中描述的方法制备: R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, 第 963—964 页。

在某些情况下, 在合成通式 IIa 的二醇时,

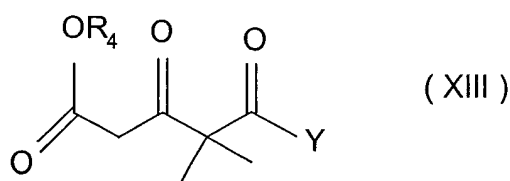


直接由通式 XII 的化合物,



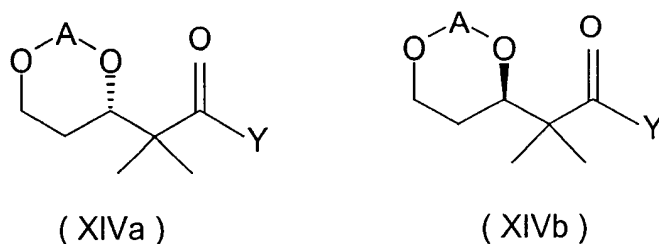
根据上述方法还原酯基, 被证明是有利的。

通式 II 的外消旋二醇也可根据常规用于还原酯和酮的方法通过使用通式 XIII 的 β -酮基酯作为起始物来制备:



方法 IV

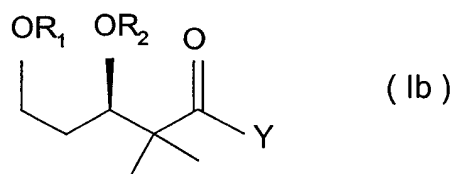
在某些情况下，为制备通式 IIa 的旋光二醇，有利的是对通式 XIVa 和 XIVb 的非对映异构体酮缩醇进行色谱分离或者结晶：



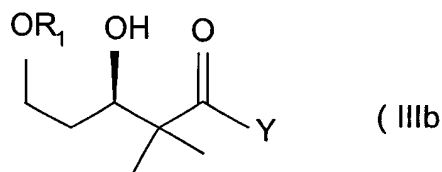
其中 A 代表旋光性酮的基团，例如（-）薄荷酮、（-）樟脑等，然后根据本领域技术人员已知的保护基化学方法脱除酮缩醇基团。

通式 XIVa 和 XIVb 的非对映体 1,3-二醇-酮缩醇可如下制备：通式 II 的外消旋二醇根据文献中已知的方法与手性酮反应。文献：T. Harada 等人, J. Org. Chem. 1992, 57, 1412-1421。

当然，通式 Ib 的相应对映体化合物也可使用镜像催化剂或者其他的酶系统来制备。

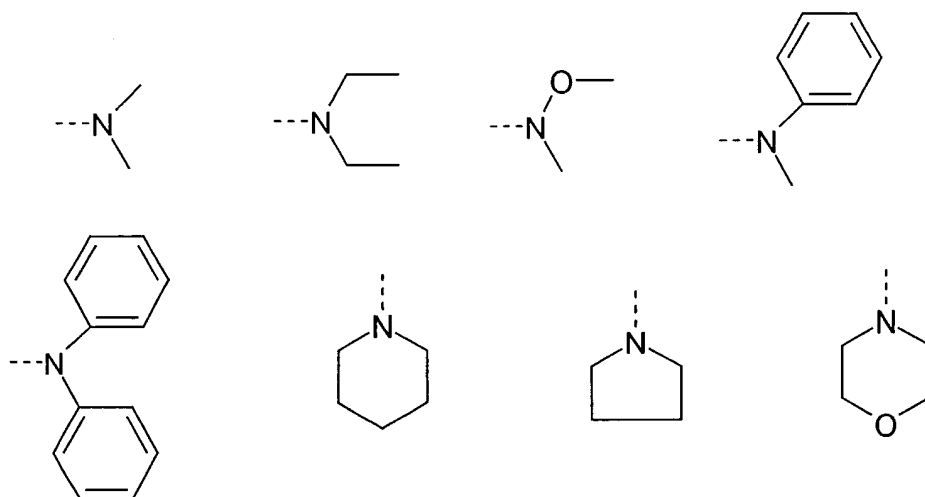


根据 Mitsunobu（文献：Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28）的方法通过羟基的转化，也可得到通式 IIIb 的中间体的相应对映体：



对于合成中使用的保护基 R^1 和 R^2 ，苄基和 TBDMS 基团是优选的。
如果 R^1 、 R^2 代表酮缩醇保护基，则 $-(C(CH_3)_2)-$ 是特别优选的。

基团 Y 优选代表以下基团：

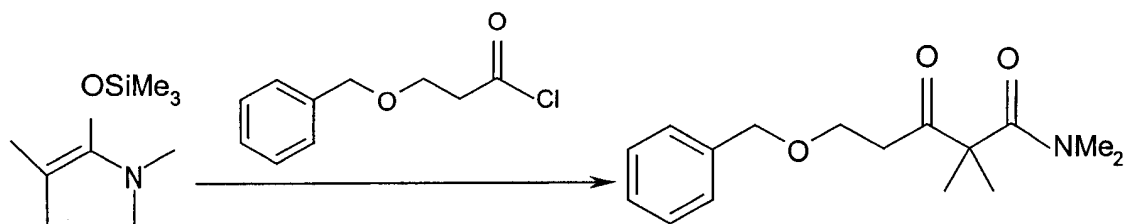


但是特别优选为二甲基氨基。

在不同的制备方法中，以下部分步骤对于制备非手性前体化合物是特别优选的。

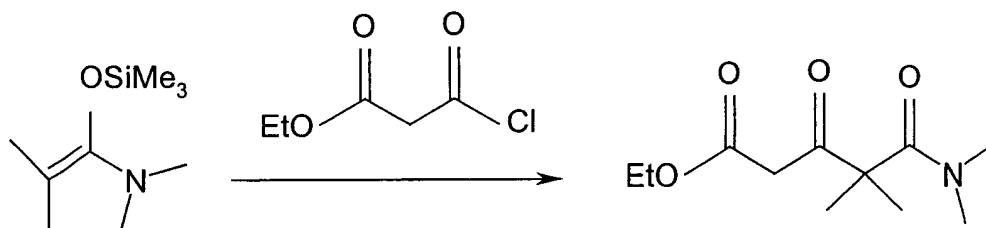
1、由通式 V 和 VIII 的中间化合物制备通式 VII 的化合物

L 是 TMS， R^1 =苄基， $Nu=Cl$ ，Y=二甲基氨基



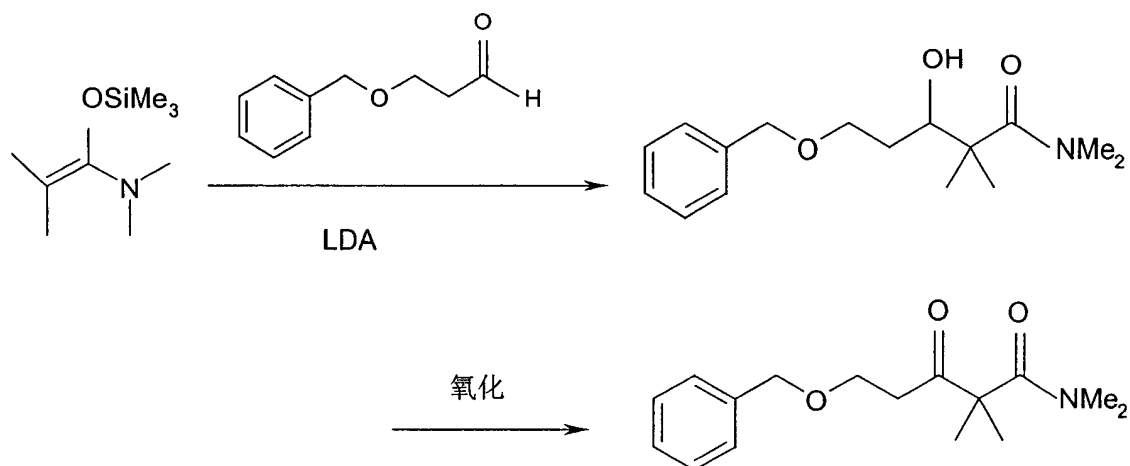
2、由通式 V 和 XIV 的化合物制备通式 XIII 的化合物

L 是 TMS， R^4 =乙基， $Nu=Cl$ ，Y=二甲基氨基

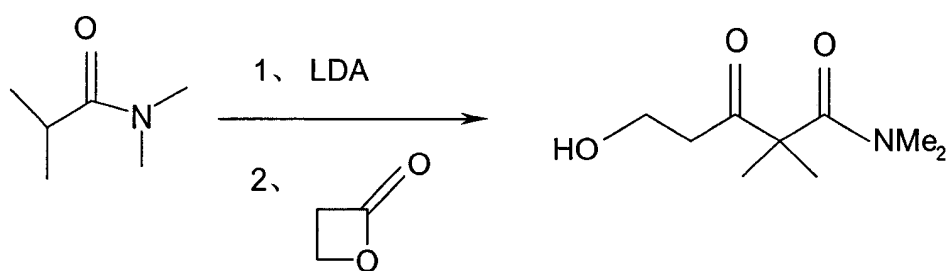


3、通过羟醛缩合以及随后的氧化反应制备通式 VII 的化合物

L 是 TMS, R1=苄基, Nu=Cl, Y=二甲基氨基

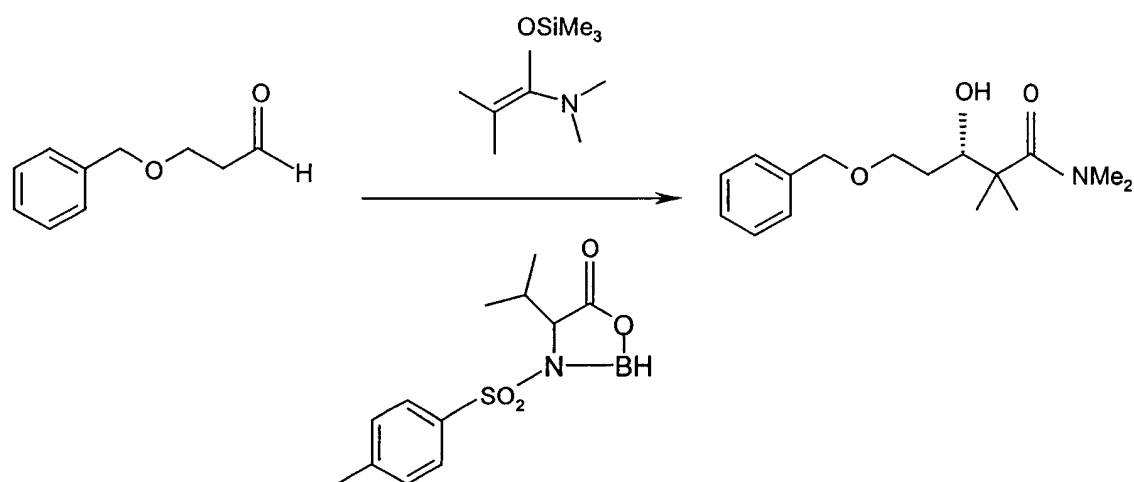


4、制备通式 IX 的化合物 (其中 Y=二甲基氨基)

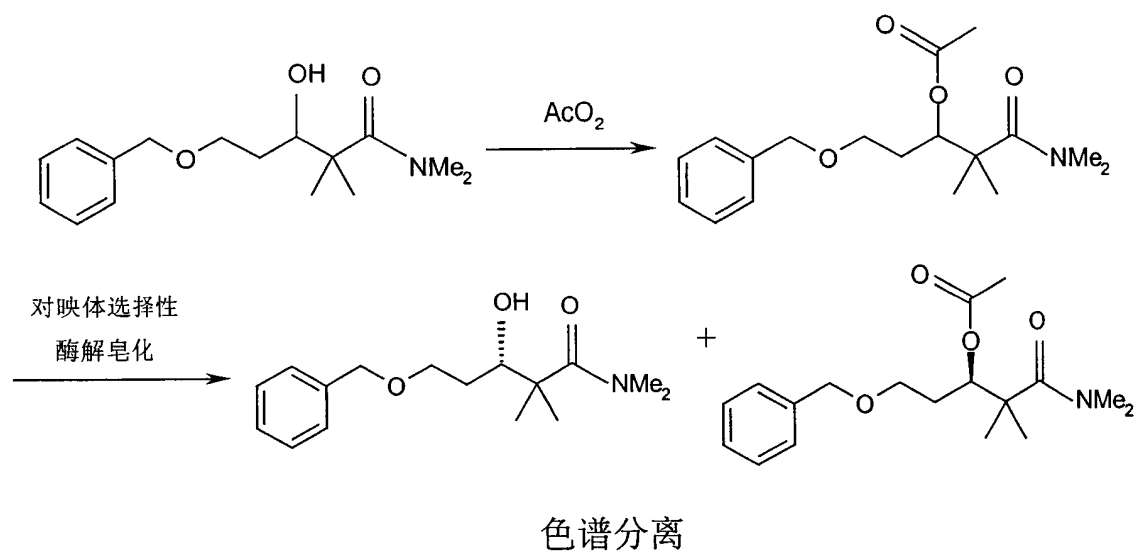
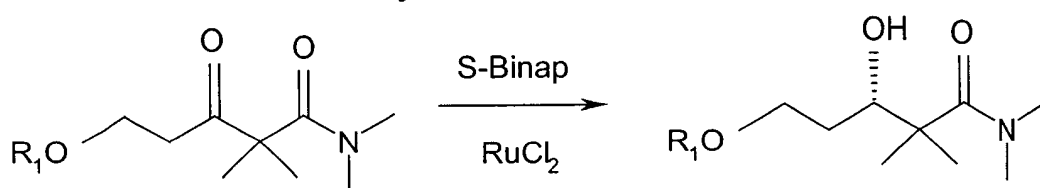
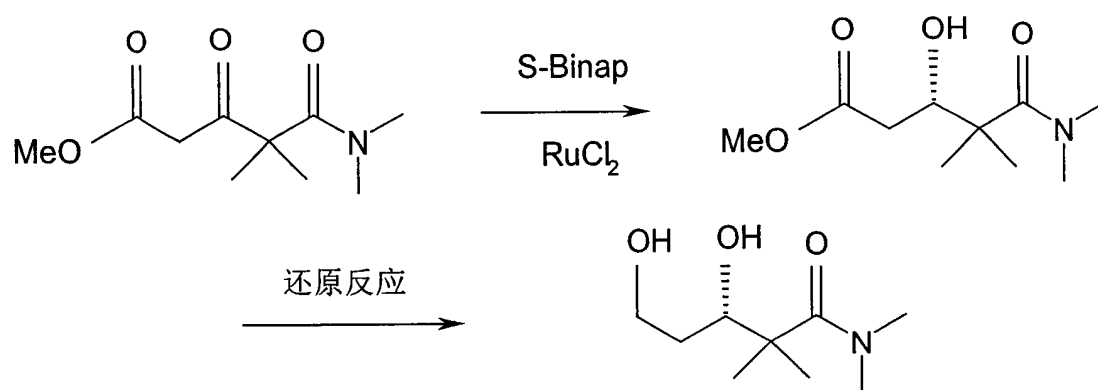


为制备手性前体化合物, 以下部分步骤是特别优选的。

1、用手性催化剂进行手性羟醛缩合



2、借助于酶的乙酸酯对映体选择性皂化

3、 β -酮基酰胺 (Noyori 类型) 的手性还原4、用随后的还原反应对 β -酮基酯进行手性还原

本发明化合物的制备优选按照以下步骤进行。

1、制备丙酮缩醇



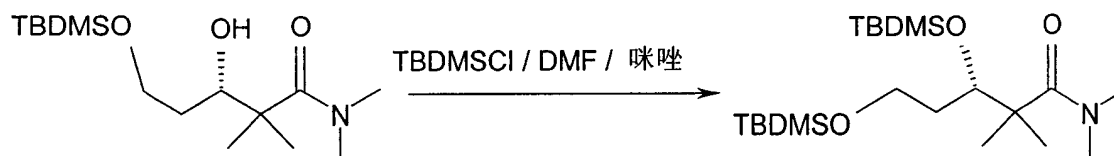
R1=苄基 => 氢化

R1=THP => 酸裂解

R1=TBDMS => TBAF



2、制备双 TBDMS 保护的化合物

具体实施方式

根据本发明的化合物及其制备方法通过以下实施例的描述将更为明显。

实施例 1a

1-二甲氨基-2-甲基-1-三甲基甲硅烷基-丙烯

在-35℃和惰性气氛下向 0.43 mol 二异丙基胺在 300 ml THF 中的溶液内滴加 294 ml (0.45 ml) 的丁基锂。接着在 0℃下添加 50 g (0.434 mol) 的 N,N-二甲基-2-甲基丙酸酰胺, 并在该温度下搅拌 30 分钟。然

后在 -35°C 下添加 60.3 ml (0.47 mol) 的三甲基甲硅烷基氯, 并继续搅拌 2 小时。在旋转蒸发器中蒸馏掉溶剂。残留物在 $65-69^{\circ}\text{C}/30\text{ mbar}$ 下真空蒸馏。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta = 0.2$ (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.5 (s, 6H)

元素分析:

	C	H
计算值	57.70	11.30
实测值	58.00	11.40

实施例 1b

外消旋 N, N-二甲基- (5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (R, S) -羟基-戊酸) 酰胺

在 500 ml 的 THF 中搅拌 68.8 g (0.367 mol) 实施例 1a 的标题化合物 1-二甲氨基-2-甲基-1-三甲基甲硅烷基-丙烯、67 g (0.4 mol) 的苄氧基丙醛和 5.56 g 的 ZnCl_2 共 1 小时。添加 13.88 g 的 NH_4F 和 300 ml 的甲醇, 然后在室温下搅拌 18 小时。蒸馏除去溶剂, 残留物用 200 ml 乙酸乙酯萃取, 有机相用 10% 柠檬酸溶液洗涤。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行色谱纯制后, 得到 60.8 g 的产物 (理论值的 60%)。

元素分析:

	C	H
计算值	68.79	9.02
实测值	68.80	9.00

实施例 1c

N, N-二甲基- (5-苄氧基-2, 2-二甲基-3-氧基-戊酸) 酰胺

在 25 ml 二氯甲烷中将 2.47 g 的草酰氯冷却至 -60°C ，向其中添加 4.4 ml DMSO 在 10 ml 二氯甲烷中的溶液，继续搅拌 15 分钟，向其中添加 7.26 g 实施例 1b 的标题化合物 N，N-二甲基-（5-苄氧基-2，2-二甲基-3（R，S）-羟基-戊酸）酰胺在 20 ml 二氯甲烷中的溶液，继续搅拌 30 分钟。添加 8.7 ml 的三乙胺，再搅拌 30 分钟，同时温热至 -20°C 。用 25 ml 的水进行水解，并分离有机相。蒸发溶剂后，得到 7.18 g 的产物。进行色谱纯制后，得到 3.6 g 的产物（理论值的 50%）以及 1.36 g 的析物。

元素分析：

	C	H
计算值	69.29	8.36
实测值	69.40	8.50

实施例 1d

N，N-二甲基-（5-苄氧基-2，2-二甲基-3（S）-羟基-戊酸）酰胺

500 mg 实施例 1c 的标题化合物 N，N-二甲基-（5-苄氧基-2，2-二甲基-3-氧基-戊酸）酰胺用催化剂（由 23.3 mg 的 $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ 和 62.6 mg 的 S-BiNAP 根据 R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, p. 1927-1930 的方法制备的）进行氢化（在 40°C /100 Bar 下 2 天）。

产量：定量

元素分析：

	C	H
计算值	68.79	9.02
实测值	69.00	9.00

实施例 1e

N, N-二甲基-3 (S) - (3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺

向 13.13 g (47.70 mmol) 实施例 1d 的标题化合物 N, N-二甲基- (5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (S) -羟基-戊酸) 酰胺在 110 ml 四氢呋喃中的溶液内添加 16 g 的 Pearlman 催化剂 (在炭上的 Pd(OH)₂, 20 %)。在 10 bar 和室温下氢化 7.5 小时。过滤出催化剂, 并真空蒸发滤液至干。

产量: 8.63 g (理论值的 97%) 无色粘稠油

元素分析:

	C	H	N
计算值	57.12	10.12	7.40
实测值	57.10	10.00	7.39

实施例 1f

N, N-二甲基- (3 (S) - (3, 5) -丙酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺

将 8.89 g (47 mmol) 实施例 1e 的标题化合物 N, N-二甲基- (3 (S) -3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺溶解在 27 ml 的丙酮二甲基酮缩醇中, 然后添加 546 mg 的樟脑-10-磺酸。加热 15 小时至 50°C。真空蒸发至干, 残留物溶解在 200 ml 的二氯甲烷中, 然后用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 再用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相在硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发至干。所得的油在静置下结晶。

产量: 8.30 g (理论值的 77%) 无色晶体

元素分析:

	C	H	N
计算值	62.85	10.11	6.11
实测值	62.90	10.00	6.00

实施例 1g

N, N-二甲基- (5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (S) -羟基-戊酸) 酰胺

在 0℃下将 29.8 g (0.11 mmol) 的 N-甲苯磺酰基 D-缬氨酸 (文献: J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 116-118) 溶解在 100 ml 的二氯甲烷中。在 0℃下, 于 30 分钟的时间内滴加 100 ml 的 BH_3 -THF 溶液 (1 M), 然后搅拌 30 分钟。将溶液冷却至 -78℃。在 -78℃下, 添加 16.42 g (0.1 mol) 苄氧基-丙醛在 100 ml 二氯甲烷中的溶液和 22.4 g (0.12 mol) 实施例 1a 的标题化合物 N, N-二甲基- (3 (S) - (3, 5) -丙酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺, 在 -78℃下搅拌 2 小时, 然后在温热至 0℃的情况下再搅拌 2 小时。

添加 5 g 的氟化铵和 100 ml 的甲醇, 然后在室温下搅拌 18 小时。添加 150 ml 的水进行水解。用 200 ml 的乙酸乙酯萃取, 有机相用 10% 的柠檬酸溶液洗涤。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行色谱纯制后, 得到 24 g 的产物 (理论值的 85%)。

通过 HPLC 测定对映体纯度, 固定相为 Chiracel AD 4.6×250 mm, UV 208 nm, 洗脱剂: 己烷/异丙醇 99: 1, 流速: 1 ml/min, t_R (S)=75 min (97%), t_R (R)=79 min (3%)。

元素分析:

	C	H
计算值	68.79	9.02
实测值	68.65	9.08

类似于实施例 1e、1f 和 10 转化为 2- (2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷-4-基) -2-甲基-丁烷-3-酮后, 实施例 10 化合物的对映体纯

度在结晶后升高至 99%ee（由己烷、戊烷或者其他烃中结晶）。

实施例 2

N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-二-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺

向 3.96 g (20.95 mmol) 实施例 1e 的标题化合物 N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺在 20 ml 二甲基甲酰胺中的溶液内添加 7.31 g (104.75 mmol) 的咪唑和 7.9 g (52.7 mmol) 的叔丁基二甲基甲硅烷基氯，然后在室温下搅拌 16 小时。将溶液倾倒在 200 ml 的水中，并分别用 50 ml 的环己烷萃取 2 次。有机相合并，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上通过快速色谱进行纯制（己烷/MTB 醚）。

产量：8.31 g（理论值的 95%）无色粘稠油

元素分析：

	C	H	N
计算值	60.37	11.34	3.35
实测值	60.40	11.36	3.29

实施例 3

N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-环己烷酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺

向 3.96 g (20.95 mmol) 实施例 1e 的标题化合物 N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺在 30.21 g (0.2095 mmol) 环己酮-二甲基酮缩醇中的溶液内添加 10 mg 的对甲苯磺酸，然后在 100℃下搅拌 6 小时。将溶液倾倒在 200 ml 的水中，并分别用 50 ml 的环己烷萃取 2 次。有机相合并，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上通过快速色谱进行纯制（己烷/MTB 醚）。

产量：5.08 g（理论值的 90%）无色粘稠油

元素分析：

	C	H	N
计算值	66.88	10.10	5.20
实测值	66.90	10.20	5.21

实施例 4

N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-苯甲醛二甲基缩醛-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺

将 31.9 g（0.2095 mmol）的苯甲醛二甲基缩醛和 50 mg 的对甲苯磺酸添加至 3.96 g（20.95 mmol）实施例 1e 的标题化合物 N, N-二甲基-（3（S）-3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸）酰胺在 20 ml 二甲基甲酰胺中的溶液内，然后在 100℃下搅拌 6 小时。将溶液倾倒在 200 ml 的水中，然后分别用 50 ml 的乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上通过快速色谱（己烷/MTB 醚）进行纯制。

产量：5.11 g（理论值的 88%）无色粘稠油

元素分析：

	C	H	N
计算值	69.29	8.36	5.05
实测值	69.30	8.39	5.00

实施例 5a

N, N-二甲基-（5-苄氧基-2, 2-二甲基-3（R, S）-乙酰氧基-戊酸）酰胺

在 0℃下向 30.65 g（109.7 mmol）实施例 1b 的标题化合物 N, N-二甲基-（5-苄氧基-2, 2-二甲基-3（R, S）-羟基-戊酸）酰胺、

14.43 g (142.64 mmol) 的三乙胺和 200 mg 的 4-二甲氨基吡啶(DMAP) 在 128 ml MTB 醚中的溶液内添加 14.56 g (142.64 mmol) 的乙酸酐, 然后在室温下搅拌 5 小时。倾倒在 2 L 的冰水中, 然后分别用 300 ml 的 MTB 醚萃取 2 次。合并的 MTB 向用 300 ml 的 5% 盐酸洗涤 1 次, 再用水洗涤 1 次。真空蒸发至干。

产量: 33.50 g (理论值的 95%) 无色油

元素分析:

	C	H	N
计算值	67.26	8.47	4.36
实测值	67.30	8.50	4.40

实施例 5b

N, N-二甲基-(5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (S)-羟基-戊酸) 酰胺

将 11.67 g (36.31 mmol) 实施例 5a 的标题化合物 N, N-二甲基-(5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (R, S)-乙酰氧基-戊酸) 酰胺添加至一缓冲液中, 该缓冲液是由 0.88 g 的磷酸二氢钾和 1.82 g 的磷酸氢二钠在 250 ml 水中制得的。添加 5 g 的脂酶 AYS “Amano” (与 Amano 有关), 然后在室温下搅拌 42.5 小时。添加 2.062 g 的磷酸氢二钠, 将 pH 调节为 7, 并继续搅拌 44.5 小时。后处理: 用 400 ml 的乙酸乙酯萃取 5 次。有机相合并, 然后真空蒸发至干。在硅胶上通过色谱 (己烷/乙酸乙酯梯度) 进行纯制。

产量: 4.60 g (理论值的 40%) 无色油

元素分析:

	C	H	N
计算值	68.79	9.02	5.01
实测值	68.80	9.00	5.01

实施例 5c

N, N-二甲基- (3 (S) -3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺

向 13.13 g (47.70 mmol) 实施例 5b 的标题化合物 N, N-二甲基- (5-苄氧基-2, 2-二甲基-3 (S) -羟基-戊酸) 酰胺在 110 ml 四氢呋喃中的溶液内添加 16 g 的 Pearlman 催化剂 (在炭上的 $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 20 %)。在 10 bar 和室温下氢化 7.5 小时。过滤出催化剂, 并真空蒸发滤液至干。

产量: 8.72 g (理论值的 98%) 无色粘稠油

元素分析:

	C	H	N
计算值	57.12	10.12	7.40
实测值	57.10	10.10	7.39

实施例 5d

N, N-二甲基- (3 (S) - (3, 5) -丙酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺

将 6.62 g (35.00 mmol) 实施例 5c 的标题化合物 N, N-二甲基- (3 (S) -3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺溶解在 27 ml 的丙酮二甲基酮缩醇中, 然后添加 546 mg 的樟脑-10-磺酸。加热 15 小时至 50℃。真空蒸发至干, 残留物溶解在 200 ml 的二氯甲烷中, 然后用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 再用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相在硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发至干。所得的油在静置下结晶。

产量: 5.93 g (理论值的 74%) 无色晶体

元素分析:

	C	H	N
计算值	62.85	10.11	6.11
实测值	62.90	10.10	6.10

N-甲基-N-苯基酰胺的合成

实施例 6a

1-甲基-1-苯基氨基-2-甲基-1-三甲基甲硅烷基-丙烯

在 -35°C 和惰性气氛下向 0.43 mol 二异丙基胺在 300 ml THF 中的溶液内滴加 294 ml (0.45 ml) 的丁基锂。接着在 0°C 下添加 76.92 g (0.434 mol) 的 N-甲基-N-苯基-2-甲基丙酸酰胺, 并在该温度下搅拌 30 分钟。然后在 -35°C 下添加 60.3 ml (0.47 mol) 的三甲基甲硅烷基氯, 并继续搅拌 2 小时。在旋转蒸发器中蒸馏掉溶剂。残留物在 $65-69^{\circ}\text{C}/30\text{ mbar}$ 下真空蒸馏。

产量: 70.36 g (理论值的 65%) 油

元素分析:

	C	H
计算值	67.42	9.29
实测值	67.50	9.30

实施例 6b

N-甲基-N-苯基-(5-苄氧基-2,2-二甲基-3-氧代-戊酸)酰胺

在 500 ml 的 THF 中搅拌 68.8 g (0.367 mol) 1-甲基-1-苯基-氨基-2-甲基-1-三甲基甲硅烷基-丙烯、81.06 g (0.401 mol) 的 3-苄氧基丙酰氯和 5.56 g 的 ZnCl_2 共 1 小时。添加 13.88 g 的 NH_4F 和 300 ml 的甲醇, 然后在室温下搅拌 18 小时。蒸馏除去溶剂, 残留物用 200 ml 乙酸乙酯萃取, 有机相用 10% 柠檬酸溶液洗涤。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行色谱纯制后, 得到 74.74 g 的产物 (理论值的 60%)。

元素分析:

	C	H
计算值	74.31	7.42
实测值	74.29	7.40

实施例 6c

N-甲基-N-苯基-(5-苄氧基-2,2-二甲基-3(S)-羟基-戊酸)酰胺

500 mg 实施例 6b 的标题化合物 N-甲基-N-苯基-(5-苄氧基-2,2-二甲基-3-氧代-戊酸)酰胺用催化剂(由 23.3 mg 的 $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ 和 62.6 mg 的 S-BiNAP 根据 R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, p. 1927-1930 的方法制备的)进行氢化(在 40°C/100 Bar 下 2 天)。

产量: 定量

元素分析:

	C	H
计算值	73.87	7.97
实测值	74.00	8.00

实施例 6d

N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二羟基-2,2-二甲基-戊酸)酰胺

向 16.29 g (47.70 mmol) 实施例 6c 的标题化合物 N-甲基-N-苯基-(5-苄氧基-2,2-二甲基-3(S)-羟基-戊酸)酰胺在 110 ml 四氢呋喃中的溶液内添加 16 g 的 Pearlman 催化剂(在炭上的 $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 20%)。在 10 bar 和室温下氢化 7.5 小时。过滤出催化剂,并真空蒸发滤液至干。

产量: 11.98 g (理论值的 98%) 无色粘稠油

元素分析:

	C	H	N
计算值	66.91	8.42	5.57
实测值	66.90	8.40	5.60

实施例 6e

N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二羟基-2,2-二甲基-戊酸)酰胺

将 11.81 g (47 mmol) 实施例 6d 的标题化合物 N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二羟基-2,2-二甲基-戊酸)酰胺溶解在 27 ml 的丙酮二甲基酮缩醇中, 然后添加 546 mg 的樟脑-10-磺酸。加热 15 小时至 50°C。真空蒸发至干, 残留物溶解在 200 ml 的二氯甲烷中, 然后用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 再用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相在硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发至干。所得的油在静置下结晶。

产量: 10.54 g (理论值的 77%) 无色晶体

元素分析:

	C	H	N
计算值	70.07	8.65	4.81
实测值	70.00	8.50	4.90

实施例 7

N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-环戊烷酮二甲基酮缩醇-2,2-二甲基-戊酸)酰胺

向 5.26 g (20.95 mmol) 实施例 6d 的标题化合物 N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二羟基-2,2-二甲基-戊酸)酰胺在 30.21 g (0.2095 mmol) 环戊酮-二甲基酮缩醇中的溶液内添加 10 mg 的对甲苯磺酸, 然后在 100°C 下搅拌 6 小时。将溶液倾倒在 200 ml 的水中, 并分别用 50 ml 的乙酸乙酯萃取 2 次。有机相合并, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶

上通过快速色谱进行纯制（己烷/MTB 醚）。

产量：5.98 g（理论值的 90%）无色粘稠油

元素分析：

	C	H	N
计算值	71.89	8.57	4.41
实测值	71.90	8.60	4.50

实施例 8

N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二氯二苯基硅烷-2,2-二甲基-戊酸)酰胺

向 5.26 g (20.95 mmol) 实施例 6d 的标题化合物 N-甲基-N-苯基-(3(S)-3,5-二羟基-2,2-二甲基-戊酸)酰胺在 20 ml 二甲基甲酰胺中的溶液内添加 3.14 g (46.09 mmol) 的咪唑和 5.83 g (23.05 mmol) 的二氯二苯基硅烷，然后在室温下搅拌 16 小时。将溶液倾倒在 200 ml 的水中，并分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取 2 次。有机相合并，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上通过快速色谱进行纯制（己烷/MTB 醚）。

产量：7.68 g（理论值的 85%）无色粘稠油

元素分析：

	C	H	N
计算值	72.35	6.77	3.25
实测值	72.37	6.80	3.30

实施例 9a

外消旋 N, N-二甲基-(3-羟基-3-氧代-戊酸)酰胺

在 -50℃ 下将 13 ml (26 mmol) 的 2 M LDA-THF 溶液添加至 2.99 g

(26 mmol) N, N-二甲基-2-甲基丙酸酰胺中, 然后在该温度下搅拌 30 分钟。接着添加 1.44 g (20 mmol) 的丙内酯, 并在温热至室温的情况下继续搅拌 20 小时。用饱和氯化铵溶液洗涤, 用乙酸乙酯萃取。在 1 mbar 下干燥后, 得到 2.8 g 实施例 9a 的标题化合物 (理论值的 77%)。

元素分析:

	C	H	N
计算值	57.72	9.15	7.47
实测值	58.05	8.95	7.75

实施例 9b

N, N-二甲基-3 (S) - (3, 5-二羟基-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺

1.87 g (10 mmol) 实施例 1c 的标题化合物外消旋 N, N-二甲基-(3-羟基-3-氧代-戊酸) 酰胺用催化剂 (由 75 mg 的 $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ 和 190 mg 的 S-BiNAP 根据 R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, p. 1927-1930 的方法制备的) 进行氢化 (在 40°C/ 100 Bar 下 2 天)。

产量: 定量

元素分析:

	C	H	N
计算值	57.11	10.1	7.4
实测值	57.60	10.3	7.7

实施例 10

(S) -3- (2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷-4-基) -3-甲基-丁烷-2-酮

在 -20°C 下将 35.6 ml 的甲基锂-溴化锂复合物 (1.5 M 的乙醚溶液) 滴加至 4.08 g (17.79 mmol) 实施例 1f 的标题化合物 N, N-二甲基-(3

(S) - (3, 5) - 丙酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺在 5 ml 乙醚中的溶液内。在 -20℃ 下搅拌 30 分钟, 然后加热至室温。在室温下搅拌过夜。添加 10 ml 的饱和氯化铵溶液, 并在室温下搅拌 6 小时。分离有机相, 并用水洗涤 2 次。真空蒸发有机相至干。残留物在硅胶上进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯梯度)。

产量: 2.77 g (理论值的 78%) 油

元素分析:

	C	H
计算值	65.97	10.07
实测值	65.84	10.19

实施例 11

(S) - 2- (2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷-4-基) - 2-甲基-庚烷-3-酮

在 -65℃ 下将 34 ml 的正丁基锂 (15%, 1.6 M 的己烷溶液) 滴加至 4.08 g (17.79 mmol) 实施例 1f 的标题化合物 N, N-二甲基- (3 (S) - (3, 5) - 丙酮二甲基酮缩醇-2, 2-二甲基-戊酸) 酰胺在 5 ml THF 中的溶液内。在 -65℃ 下搅拌 30 分钟, 然后加热至室温。在室温下搅拌过夜。添加 10 ml 的饱和氯化铵溶液, 并在室温下搅拌 6 小时。分离有机相, 并用水洗涤 2 次。真空蒸发浓缩有机相。残留物在硅胶上进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯梯度)。

产量: 4.13 g (理论值的 96%) 油

元素分析:

	C	H
计算值	69.38	10.81
实测值	69.27	10.96

实施例 12

(4S)-4-(2-甲基-3-氧代-庚-6-烯-2-基)-2,2-二甲基-(1,3)二噁烷

在-90℃下将 50 ml 的 3-丁烯基锂溶液（根据 J. Org. Chem. 第 56 卷 21 号, 6094-6103 页(1991)或者 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 pp. 2937 (1988)由 4-溴-1-丁烯和锂丝或者叔丁基锂制成）滴加至 4.08 g (17.79 mmol) 实施例 1f 的标题化合物 N,N-二甲基-(3(S)-(3,5)-丙酮二甲基酮缩醇-2,2-二甲基-戊酸)酰胺在 5 ml 乙醚中的溶液内。在-90℃下搅拌 17 小时，然后加热至室温。在室温下搅拌过夜共 17 小时。添加 10 ml 的饱和氯化铵溶液，并在室温下搅拌 6 小时。分离有机相，并用水洗涤 2 次。真空蒸发有机相至干。残留物在硅胶上进行色谱纯制（己烷/乙酸乙酯梯度）。

产量：2.74 g（理论值的 70%）油

元素分析：

	C	H
计算值	69.96	10.06
实测值	69.90	10.05

实施例 13

N,N-二甲基-2,2-二甲基-戊烷-1,5-二甲酸-1-酰胺-5-乙基酯

在 0℃下向 1 g (5.35 mmol) 1-二甲氨基-2-甲基-1-三甲基甲硅烷基-丙烯在 3 ml THF 中的溶液内添加 0.81 g (5.35 mmol) 的丙二酸单乙基酯氯化物，添加 72 mg 的无水氯化锌作为催化剂，然后在 0℃搅拌 2 小时。添加至 10 ml 的水中，分别用 10 ml 的乙酸乙酯萃取 2 次，然

后在硅胶上进行色谱纯制。产量为 0.958 g (理论值的 77%)。

MS-Cl/NH³ (70 eV), M/Z=230 [M-H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ = 01.4 (s, 6H), 2.9 (m, 6H),
3.48 (s, 2H), 4.25 (m, 4H)

所用醚保护基的缩写

TES = 三乙基甲硅烷基

TMS = 三甲基甲硅烷基

TIP = 三异丙基

TBDPS = 叔丁基二甲基甲硅烷基

MEM = 甲基乙氧基甲基

MOM = 甲氧基甲基

THP = 四氢吡喃基 (醚)