

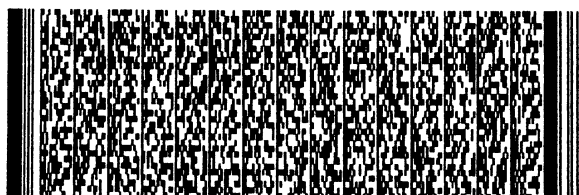
申請日期： 88.3.17	案號： 88104P72
類別： 007D309/32	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

公告 1222970

一、發明名稱	中文	不對稱氫化作用之改良方法
	英文	IMPROVED PROCESS FOR ASYMMETRIC HYDROGENATION
二、發明人	姓名 (中文)	1. 布瑞德里 D. 希威特 2. 馬克 J. 伯克 3. 尼可拉斯 B. 強森
	姓名 (英文)	1. BRADLEY D. HEWITT 2. MARK J. BURK 3. NICHOLAS B. JOHNSON
	國籍	1. 美國 2. 美國 3. 英國
	住、居所	1. 美國密西根州卡林麻梅族市屋德雷路6300號 2. 英國藍德海灘市海街71號 3. 英國劍橋市本漢克勞斯街7號
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商法瑪西亞-普強公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號
	代表人 姓名 (中文)	1. 勞倫斯·特·威奇
	代表人 姓名 (英文)	1. LAWRENCE T. WELCH



本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

1999/03/18 60/125,051

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

發明之背景1. 發明之領域

本發明為不對稱氫化雙鍵之改良方法。

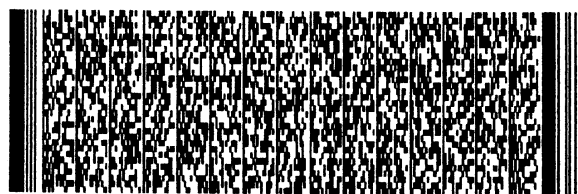
2. 相關技藝之說明

[R-(R*, R*)]-N-[3-[1-[5, 6-二氫-4-羥基-2-氧-6-(2-苯基乙基)-6-丙基-2H-嘓喃-3-基]丙基]苯基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶磺醯胺為用於治療被HIV病毒(AIDS)感染之人體之蛋白酶抑制劑，而且以tipranavir而周知。

J. Am. Chem. Soc., 119, 3627 (1997)與J. Org. Chem., 63, 7348 (1998)均揭示製造tipranavir之方法。

美國專利申請案序號09/213,887揭示將酮(I)轉化成環酯(VI)之方法，如美國專利申請案序號09/213,887之表A及實例1至4所述。美國專利申請案序號09/213,887之表F然後揭示環酯(VI)藉實例16之方法轉酯化成為對應之6(R)-與6(S)-烯烴(XXV)，其然後藉實例17之方法氫化以製造硝基- α , β -不飽和酯(XVII)。硝基- α , β -不飽和酯(XVII)然後藉實例14與15之方法轉換成tipranavir (XIX)。

氫化反應對熟悉此技藝者為非常眾所周知的。在一些氫化反應中，製造之產物具有不對稱碳原子，如美國專利申請案序號09/213,887之實例17。熟悉此技藝者已知氫化之鏡像選擇性受所使用之觸媒影響。美國專利5,171,892與5,559,267揭示以"DuPHOS"觸媒而眾所周知之鏡像選擇性銻觸媒，其可提供70至89%範圍之鏡像選擇性氫化。



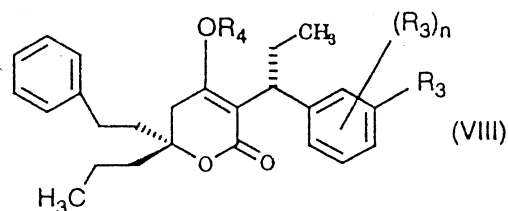
五、發明說明 (2)

美國專利5,686,631及Tetrahedron Lett. 37, 8321 (1996)揭示warfarin(一種2-呋喃酮衍生物)之不對稱氫化，其使用DuPHOS觸媒具有89%之鏡像選擇性。然而，warfarin具有連接至本發明化合物之5,6-位置之苯環，其改變化合物之三維本性。Chem. Rev. 93, 1307 (1993)及Chem. Int. Ed. Engl. 26, 190 (1987)揭示在一些立體選擇性氫化反應中之重要特點為官能基之次級配位。

Catalytic Asymmetric Synthesis; VCH, 紐約, 1993, 第1章, 及Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley & Sons, 紐約, 1993, 第2章, 揭示烯烴基材之立體選擇性氫化之重要特點為雙鍵之幾何(E或Z)。已知烯烴之一種異構物為得到較高之特定鏡像異構產物鏡像選擇性之較佳基材。

發明之概要

所揭示為製備下式化合物之方法：



(VIII)

其中R₃選自包括：

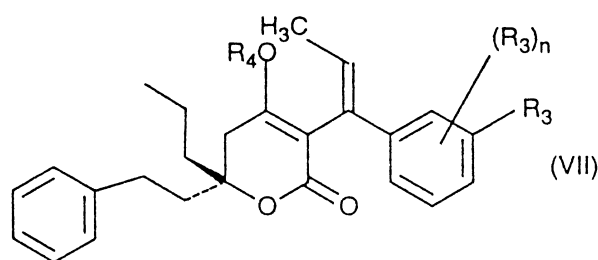
- NO₂ ,
- NH₂ ,
- NH-SO₂-[4-三氟甲基吡啶-2-基] ,
- N-(CH₂-φ)₂ ,

五、發明說明 (3)

$-N(R_{3-1})(R_{3-2})$ ，其中 R_{3-1} 與 R_{3-2} 為相同或不同，而且為：

- H，
- CO-O-(第三-丁基)，
- CO-O-CH₂- ϕ ，
- CO-CH₃，
- CO- ϕ ，
- Cl，
- Br，
- I，
- OH，
- O-SO₂-CF₃，

其中 n 為 0 或 1，其條件為，(1) 在 n 為 0 時， R_3 基必須在間位置，及(2) 在 n 為 1 時， R_3 基之一必須為 -Cl，-Br，-I，-OH 或 -O-SO₂-CF₃，其中 R_4 選自包括 -H 及 -Si(CH₃)₃，其包含在含 Rh、具至少一個磷原子之對掌配位基之觸媒之存在下，氫化下式化合物：

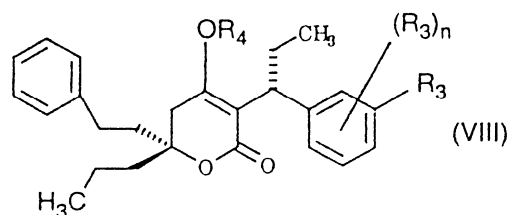


(VII)

其 E-幾何異構物或 Z-與 E-異構物之混合物(其中 R_3 與 R_4 如以上所定義)，其中氫化在鹼之存在下進行。

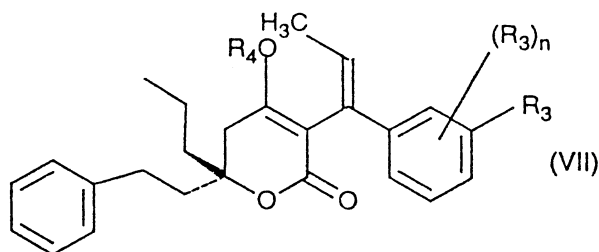
五、發明說明 (4)

亦揭示為製備下式化合物之方法：



(VIII)

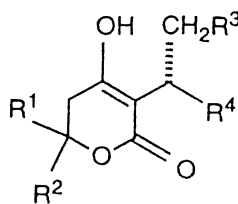
其中 R_3 與 n 如以上所定義，其中 R_4 選自包括 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 與 $(R_{4-1})_4N^+$ ，其中 R_{4-1} 為相同或不同，而且為 CH_3- 、 C_2H_5- 、 C_4H_9- 、 $\phi-CH_2-$ 與 $C_8H_{17}-$ ，其包含在含Rh、具至少一個磷原子之對掌配位基之觸媒之存在下，氫化下式化合物：



(VII)

其E-幾何異構物或Z-與E-異構物之混合物。

另外揭示為製備下式化合物之方法：



其中 R^1 與 R^2 為相同或不同且各為-H或至多30個碳原子；

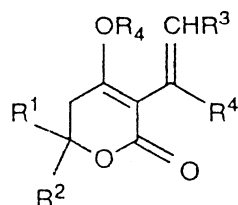
其中 R^3 為 C_1-C_8 烷基；

其中 R^4 為視情況地以官能基取代之芳基；及

其中 R_4 為-H或 $-Si(CH_3)_3$ ，其包含在以過渡金屬及對掌磷

五、發明說明 (5)

配位基之錯合物作為觸媒之存在下，不對稱氫化下式化合物

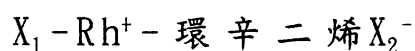


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 與 R_4 如以上所定義，其條件為，在 R^1 或 R^2 之一為丙基時，其他之 R^1 或 R^2 不為1-(2-苯基)乙基。

發明之詳細說明

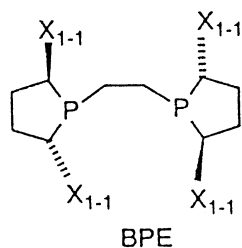
本發明為烯烴(VII)成為對應對掌化合物(VIII)之改良催化氫化；其改良處為鹼加成或以烯醇鹽起始。另外之發明為其中在 R^1 或 R^2 之一為丙基時，其他之 R^1 或 R^2 不為1-(2-苯基)乙基之烯烴之改良氫化。

較佳為，觸媒為下式觸媒之(2R, 5R)-鏡像異構物：



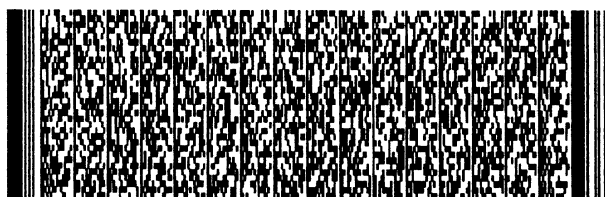
其中 X_1 選自包括：

(1) BPE

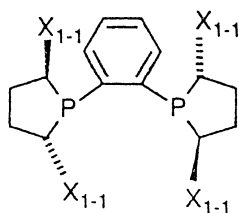


其中 X_{1-1} 為 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ ，

(2) DuPHOS



五、發明說明 (6)



DuPHOS

其中 X_{1-1} 如以上所定義；

其中 X_2 選自包括：

(1) BF_4^- 及

(2) $\text{CF}_3-\text{CO}-\text{O}^-$ 。

較佳為，使用之烯烴為(VII)之E/Z-異構物之混合物。

較佳為 n 為 0。對於烯烴(VII)， R_3 選自包括：

$-\text{NO}_2$ ，

$-\text{NH}_2$ ，

$-\text{NH}-\text{SO}_2-[4-\text{三氟甲基吡啶}-2-\text{基}]$ ，

$-\text{N}-(\text{CH}_2-\phi)_2$ ，

$-\text{N}(\text{R}_{3-1})(\text{R}_{3-2})$ ，其中 R_{3-1} 與 R_{3-2} 為相同或不同，而且

為：

$-\text{H}$ ，

$-\text{CO}-\text{O}-(\text{第三-丁基})$ ，

$-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\phi$ ，

$-\text{CO}-\text{CH}_3$ ，

$-\text{CO}-\phi$ ，



五、發明說明 (7)

-Cl ,

-Br ,

-I ,

-OH ,

-O-SO₂-CF₃ ; 較佳為 , R₃ 為 -NO₂ 、 -NH₂ 與 -N(R₃₋₁)(R₃₋₂)

, 其中 R₃₋₁ 與 R₃₋₂ 之一為 -H 且另一個為 -CO-O-(第三-丁基)

; 更佳為 , R₃ 為 -NO₂ 。 n 為 0 或 1 , 其條件為 , (1) 在 n 為 0 時

, R₃ 基必須在間位置 , 及 (2) 在 n 為 1 時 , R₃ 基之一必須為

-Cl , -Br , -I , -OH 或 -O-SO₂-CF₃ 。 在 n 為 0 時 , 對掌化合物

(VIII) 以 (VIII-A) 之一個 R₃ 基代表 , 及在 n 為 1 時 , 對掌化

合物 (VIII) 以 (VIII-B) 之兩個 R₃ 基代表。R₄ 選自包括 -H 、

-Si(CH₃)₃ 、 Na⁺ 、 K⁺ 、 Li⁺ 、 Cs⁺ 與 (R₄₋₁)₄N⁺ , 其中 R₄₋₁ 為相同

或不同 , 而且為 CH₃- 、 C₂H₅- 、 C₄H₉- 、 -CH₂- 與 C₈H₁₇- 。 較佳

為 , 化合物 (VIII) 為 [3 α(R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-

[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-

嘓喃-2-酮。

本發明之方法具有兩種非常類似之形式。在本方法之第

一種形式中 , 烯烴 (VII) 在 4-位置具有羥基官能基或矽烷

化醚衍生物 ; R₄ 為 -H 或 -Si(CH₃)₃ 。 替代形式在 C-4 以烯醇

鹽起始 , 其中 R₄ 為陽離子、Na⁺ 、 K⁺ 、 Li⁺ 、 Cs⁺ 與 (R₄₋₁)₄N⁺ ,

其中 R₄₋₁ 為相同或不同 , 而且為 CH₃- 、 C₂H₅- 、 C₄H₉- 、 ϕ -CH₂-

與 C₈H₁₇- 。

在 R₄ 為 -H 或 -Si(CH₃)₃ 時 , 此反應需要鹼。可操作之鹼為

其中鹼具有 pK_a > 5 者 ; 較佳為 , 鹼選自包括氫氧化物、烷



五、發明說明 (8)

氧化物(其中烷基為 C_1-C_5)、碳酸氫鹽、碳酸鹽、二-與三元磷酸鹽、硼酸鹽、氟化物及 $R_a R_b R_c N$ ，其中 R_a 、 R_b 與 R_c 為相同或不同，而且為：

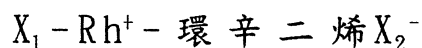
H-，

C_1-C_4 烷基，

ϕ -，

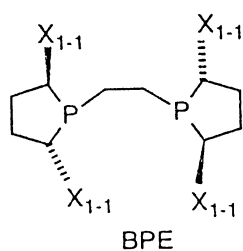
$R_d R_e R_f Si-$ ，其中 R_d 、 R_e 與 R_f 為相同或不同，而且為 C_1-C_3 烷基，其條件為 R_a 、 R_b 與 R_c 中不超過一個為H-；更佳為鹼選自包括氫氧化物、甲氧化物、乙氧化物、第三-丁氧化物、第三-戊氧化物、第二-丁氧化物、二-與三元磷酸鹽及碳酸鹽；甚至更佳為，鹼為甲氧化物或碳酸鹽。所需之鹼量為少於1當量之量；較佳為，鹼以約0.1當量之量存在。

較佳為，含Rh、具至少一個磷原子之對掌配位基之觸媒為下列之觸媒：



其中 X_1 選自包括：

(1) BPE

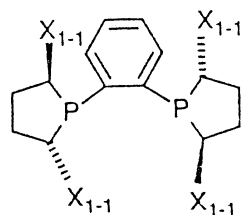


其中 X_{1-1} 為 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ ，及

(2) DuPHOS



五、發明說明 (9)



DuPHOS

其中 X_{1-1} 如以上所定義；其中 X_2 選自包括 BF_4^- 及 $\text{CF}_3\text{-CO-O}^-$ 。這些觸媒對熟悉此技藝者為眾所周知的，例如，參見美國專利 5,171,892、5,532,395 與 5,559,267。對於觸媒，較佳為 X_1 具有式(2)。亦較佳為， X_2 為 BF_4^- 且 X_{1-1} 為 $-\text{CH}_3$ 。觸媒之量表示為基材/觸媒之比例(莫耳數)。可操作比例包括基材/觸媒之比例(莫耳數)為約 200/1 至 5,000/1；較佳為基材/觸媒之比例(莫耳數)為約 500/1 至 3,000/1；更佳為基材/觸媒之比例(莫耳數)為約 1,000/1 至 2,000/1。

本發明之方法在約 20° 至約 120° 之溫度範圍實行；較佳為在約 40° 至約 80° 之溫度範圍；更佳為在約 50° 至約 65° 之溫度範圍。

本發明之方法在約 40 至約 1,000 psi 範圍之壓力下實行；較佳為在約 70 至約 1,000 psi 範圍；更佳為在約 70 至約 90 psi 範圍。或者，壓力可表示為 kPa，其為氫之仟巴斯卡。

用於本發明之溶劑為熟悉此技藝者已知用於實行氫化反應者，而且並不嚴格，只要烯烴(VII)成為溶液。較佳為，溶劑為甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙腈、甲苯。更佳為，溶劑為甲醇或甲苯。

在實行本發明之方法時，較佳為在加入觸媒之前組合烯



五、發明說明 (10)

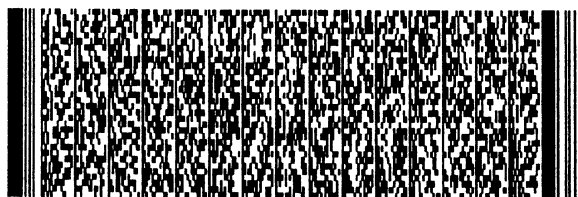
烴(VII)、鹼、溶劑與氫。甚至更佳為在加入觸媒前組合所有這些試劑且使反應混合物達到反應溫度。

為了商業原因，本發明之方法應在小於72小時完成。較佳為，此方法在約24至約48小時完成，而且具有約80%之非鏡像異構過量選擇性，較佳為大於約90%之非鏡像異構過量。應了解，如果選擇各範圍之最小值，並非所有上述反應條件製造所需之結果。然而，熟悉此技藝者應了解而且可選擇最低溫度所使用之最適壓力或最低壓力所使用之最適溫度等。較佳為，在溫度為約20°，壓力為至少約150 psi或更高，以在約72小時完成反應。如果溫度約20°而且希望在約48小時完成反應，則需要約200 psi。同樣地，在壓力為40 psi時，較佳為溫度為48°或更高，以在約72小時完成反應。如果希望在48小時完成反應，則需要至少58°。

對掌化合物(VIII-A或VIII-B)可原地隔離或負載。較佳為，隔離對掌化合物(VIII-A或VIII-B)以決定產物之非立體異構純度。

在 R_4 選自包括 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 與 $(R_{4-1})_4N^+$ 時，則氫化方法不需要加入任何鹼。

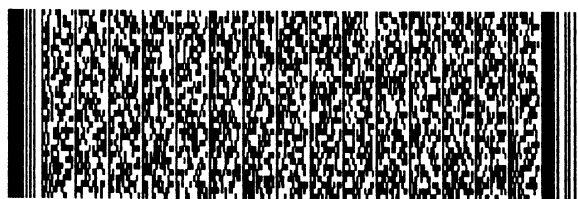
在 n 為0時， R_3 必須在間位置。原因為在tipranavir中，苯環上之取代基在間位置。表B揭示在 n 為0時之較佳方法。較佳為 R_3 為 $-NO_2$ 。烯烴(VII)之不對稱氫化製造對掌化合物(VIII-A)。在 R_3 為 $-NO_2$ 時，其次將其還原(實例7)成為胺基中間物(IX)，繼而為藉實例8之方法形成磺醯胺



五、發明說明 (11)

tipranavir 產物(X)。如果 R_3 為 $-NH_2$ ，則烯烴(VII)之不對稱氫化直接製造胺基中間物(IX)。如果 R_3 為 $NH-SO_2-[4-三氟甲基吡啶-2-基]$ ，則直接製造所需之tipranavir 產物(X)。如果 R_3 為 $-N(-CH_2-\phi)_2$ 或 $-N(R_{3-1})(R_{3-2})$ ，則如熟悉此技藝者所已知，藉氫化(在適合之支撐過渡金屬觸媒之存在下，例如，Pd/C)或藉水解(在適合溶劑中以酸和鹼處理)去除 ϕ 基或 R_{3-1} 基以分離 ϕ 基或 R_{3-1} 基，以製造化合物(IX)。如果 R_3 基為鹵素，則化合物(VII-A)無法直接轉化成為化合物(IX)。其必須首先轉化成為其中鹵素被非鹵素 R_3 基取代之化合物。含非鹵素 R_3 基之化合物然後轉換成化合物(IX)。在(VII-A)中 R_3 基為鹵素時，鹵素以Angew. Chem. Int. Ed. 37, 2046 (1998)中所回顧及敘述之方法，在如二 ϕ 胺之適合胺之存在下，藉適合過渡金屬觸媒之作用轉換成非鹵素 R_3 基，以提供其中 R_3 為 $-N(-CH_2\phi)_2$ 之化合物(XI)，其如前所述轉換成化合物(IX)。其他適合之胺包括六甲基二矽氮烷，其製造其中 R_3 為 $-N[Si(CH_3)_3]_2$ 之中間物(XI)，其可水解以提供化合物(IX)。如果 R_3 為 $-O-SO_2-CF_3$ ，則熟悉此技藝者應了解，化合物(VII-A)可以類似在 R_3 為鹵素時之方法轉化成為化合物(IX)。如果 R_3 為 $-OH$ ，則熟悉此技藝者可首先將 $-OH$ 轉化成為 $-O-SO_2-CF_3$ 或類似之磺酸酯，然後以用於此種化合物所述之方法成為化合物(IX)。

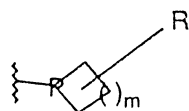
表C揭示在 n 為1時之本發明。在 n 為1時， R_3 基之一必須在間位置。其他之 R_3 基不需要在間位置。在 n 為1時， R_3 基之一必須為 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 或 $-O-SO_2-CF_3$ 。其為 $-Cl$ 、



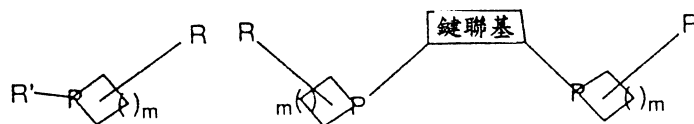
五、發明說明 (12)

-Br、-I、-OH 或 $-O-SO_2-CF_3$ 不必在間位置之 R_3 基。 R_3 之氮官能基必須在間位置。在將烯烴(VII)氫化成為對掌化合物(VIII)時，可保留第二個 R_3 基，然後在後續反應中去除，留下僅一個 R_3 基在所需之間位置之對掌化合物(VIII)或胺基中間物(IX)。

本發明之其他方法為烯烴之改良催化氫化，其中在 R^1 或 R^2 之一為丙基時，其他之 R^1 或 R^2 不為 1-(2-苯基)乙基。其條件為明確地排除化合物式(VIII)， $[3\alpha(R), 6(R)]5, 6$ -二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮。類似地實行此方法。對於此方法，較佳為觸媒具有以下之基作為對掌磷配位基：

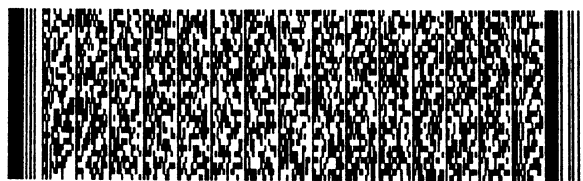


其中 m 為 0 或 1 至 6 之整數，及 R 表示至少一個至多 30 個碳原子之非氫有機基。更佳為，配位基具有下式，其中鍵聯基及 R' 獨立地為任何至多 30 個碳原子之非氫有機基。

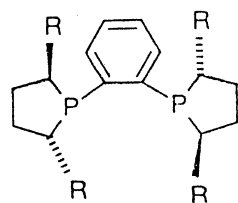


較佳為 R^1 為 C_6-C_{15} 芳烷基；更佳為 R^1 為苯基乙基。較佳為 R^2 為 C_1-C_8 烷基；更佳為 R^2 為正丙基。較佳為 R^3 為甲基且 R^4 為經官能基取代之苯基。較佳為此官能基為 $-NO_2$ 。

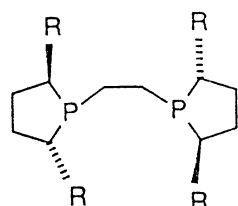
較佳為，配位基為以下各式之 1, 2-貳(磷烷)苯(DuPHOS)或 1, 2-貳(磷烷)乙烷(BPE)之對掌貳磷：



五、發明說明 (13)



DuPHOS



BPE

或其相反之鏡像異構物，其中各R為任何非氫有機基。較佳為，各R為C₁-C₄線形或分支烷基。較佳為，過渡金屬為Rh、Ru或Ir；更佳為過渡金屬為Rh。關於鹼，較佳為鹼之量為催化量；較佳為鹼為NaOMe或Na₂CO₃。較佳為反應溫度為0-125℃；更佳為25-75℃。較佳為反應壓力為35至14,000 kPa H₂，更佳為350至1,400 kPa H₂，而且甚至更佳為500至700 kPa H₂。較佳為，反應在甲醇或甲苯之溶劑中進行。較佳為，觸媒為0.1莫耳%之[((R,R)-Me-DUPHOS)Rh(COD)]BF₄與10莫耳%之Na₂CO₃共觸媒，溫度為50至60℃，壓力為500至700 kPa H₂，及溶劑為甲醇。亦較佳為，產物由甲醇水溶液結晶，其富非立體異構過量之產物。

定義及約定

以下之定義及解釋用於本全部文件中使用之名詞，其包



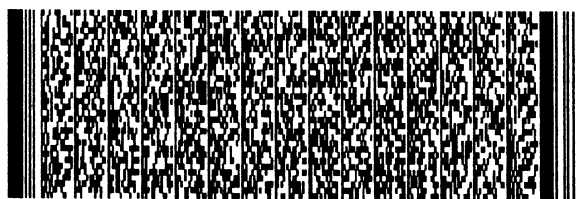
五、發明說明 (14)

括說明書及申請專利範圍。

I. 化學式之約定及變數之定義

除了明確定義之結構特點，在說明書及申請專利範圍中表示各化合物或分子片段之化學式可含變化取代基。這些變化取代基以字母或字母繼而數字下標證驗，例如，" Z_i " 或 " R_i "，其中 " i " 為整數。這些變化取代基為單價或二價，即，其表示藉一或兩個化學鍵連接至式之基。例如，如果連接至式 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{Z}_i)\text{H}$ ， Z_i 基表示二價變數。如果連接至式 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_i)(\text{R}_j)-\text{H}$ ， R_i 與 R_j 基表示單價變化取代基。在如上以線性方式畫出化學式時，含於括號中之變化取代基鍵結至緊接於括號包圍之變化取代基左方之原子。在二或更多個連續變化取代基包圍在括號中時，各連續變化取代基鍵結至左方前個未包圍在括號中之緊接原子。因此，在上式中， R_i 與 R_j 均鍵結至前碳原子。亦對於任何具已建立碳原子計數系統之分子，如類固醇，這些碳原子稱為 C_i ，其中 " i " 為對應碳原子號碼之整數。例如， C_6 表示6位置或如熟悉類固醇化學技藝者所傳統地稱之在類固醇核之碳原子數。同樣地，名詞 " R_6 " 表示在 C_6 位置之變化取代基（單價或二價）。

以線性方式畫出之化學式或其部份表示線形鏈中之原子。符號 "-" 通常表示鏈中兩個原子間之鍵。因此， $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_3$ 表示2-取代-1-甲氧基丙烷化合物。在類似之方式中，符號 "=" 表示雙鍵，例如， $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_i)-\text{O}-\text{CH}_3$ ，及符號 " $\equiv$ " 表示三鍵，例如， $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。羧



五、發明說明 (15)

基以兩種方式之一表示： $-CO-$ 或 $-C(=O)-$ ，為了簡化，以前者較佳。

任何化合物之剛性環形(環)結構在此定義為關於連接至剛性環形化合物各碳原子之取代基之環平面之定向。對於具有兩個連接至碳原子(並為環形系統 $(-C(X_1)(X_2)-)$ 之一部份)之取代基之飽和化合物，兩個取代基相對環可為軸向或圓周位置，而且可在軸向/圓周之間變化。然而，兩個取代基相對環及彼此之位置保持固定。雖然取代基有時位於環之平面(圓周)而非平面之上或之下(軸上)，一個取代基總是在另一個之上。在描述此化合物之化學結構式中，在另一個取代基 (X_2) "之下"之取代基 (X_1) 證驗為阿伐(α)組態且以連接碳原子之斷續、虛線或點線證驗，即，符號" $---$ "或" $\dots$ "。在另一個 (X_1) "之上"連接之對應取代基證驗為貝它(β)組態且以連接碳原子之非斷續或實心線表示。

在變化取代基為二價時，價數在變數之定義中可一起算或分開或兩者。例如，如 $-C(=R_i)-$ 連接至碳原子之變數 R_i 可為二價且證驗為氧或酮(如此形成羰基 $(-CO-)$)，或如兩個分別連接之單價變化取代基 $\alpha-R_{i-j}$ 與 $\beta-R_{i-k}$ 。在二價變數時， R_i 定義為包括兩個單價變化取代基，用以定義二價變數之約定具有形式" $\alpha-R_{i-j} : \beta-R_{i-k}$ "或其一些變化。在此情形， $\alpha-R_{i-j}$ 與 $\beta-R_{i-k}$ 均連接至碳原子以產生 $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$ 。例如，在二價變數 R_6 時， $-C(=R_6)-$ 定義為包括兩個單價變化取代基，此兩個單價變化取代基為

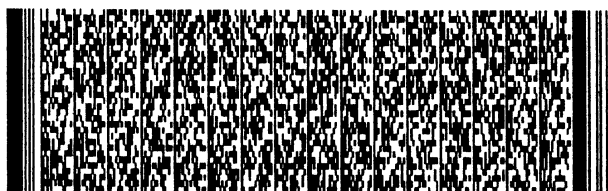
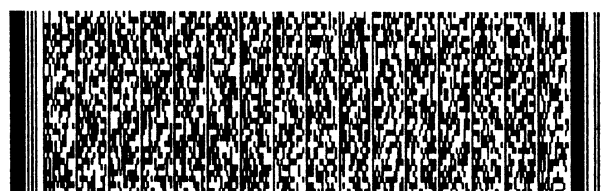


五、發明說明 (16)

$a-R_{6-1} : \beta-R_{6-2} , \dots a-R_{6-9} : \beta-R_{6-10}$ 等，產生 $-C(a-R_{6-1})$
 $(\beta-R_{6-2})-$ ， $\dots -C(a-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})-$ 等。同樣地，對於二
 價變數 R_{11} ， $-C(=R_{11})-$ ，兩個單價變化取代基為 $a-R_{11-1} :$
 $\beta-R_{11-2}$ 。對於不存在分開之 a 與 β 定向之環取代基（例如
 ，由於環中碳原子雙鍵之存在所造成），及對於鍵結至非
 環部份之碳原子之取代基，仍使用以上之約定，但是省略
 a 與 β 代號。

恰如二價變數可定義為兩個分開之單價變化取代基，兩
 個分開之單價變化取代基可定義為一起形成一個二價變數
 。例如，在式 $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ 中 (C_1 與 C_2 各絕對地定義為
 第一及第二碳原子)， R_i 與 R_j 可定義為一起形成 (1) C_1 與 C_2
 間之第二鍵，或 (2) 二鍵基，如 噁 $(-O-)$ ，而且此式因而
 敘述一個環氧化物。在 R_i 與 R_j 一起取為形成更複雜之個體
 時，如 $-X-Y-$ 基，則個體之定向為使得上式中之 C_1 鍵結至 X
 且 C_2 鍵結至 Y 。因此，約定代號 " $\dots R_i$ 與 R_j 一起形成 $-CH_2-$
 $CH_2-O-CO-\dots$ " 時，此約定表示其中羰基鍵結至 C_2 之內酯。
 然而，在代號 " $\dots R_j$ 與 R_i 一起形成 $-CO-O-CH_2-CH_2-\dots$ " 時，此
 約定表示其中羰基鍵結至 C_1 之內酯。

變化取代基之碳原子含量以兩種方式之一表示。第一種
 方法使用變數全名之字首，如 " C_1-C_4 "，其中 "1" 與 "4" 為代
 表變數中最小與最大碳原子數之整數。字首與變數以空白
 間隔。例如，" C_1-C_4 烷基" 表示 1 至 4 個碳原子之烷基，（其
 包括其異構形式，除非給予相反之明確表示）。不論何時
 ，在給予此單一字首時，字首表示所定義變數之全部碳原



五、發明說明 (17)

子含量。因此， C_2-C_4 烷氧基羰基敘述 $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ 基，其中 n 為 0、1 或 2。第二種方法，將 " C_i-C_j " 代號包圍在括號中且置於緊接(無間隔之空白)被定義之定義部份之前而分別表示僅定義各部份之碳原子含量。在此選用約定， (C_1-C_3) 烷氧基羰基具有如 C_2-C_4 烷氧基羰基之相同意義，因為 " C_1-C_3 " 僅指烷氧基之碳原子含量。類似地，雖然 C_2-C_6 烷氧基烷基與 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基均定義含 2 至 6 個碳原子之烷氧基烷基，兩個定義為不同的，因為前者定義可使烷氧基或烷基部份單獨含 4 至 5 個碳原子，而後者定義限制這些基為 3 個碳原子。

在申請專利範圍含相當複雜(環形)取代基時，在片語名稱/代號結束之處，此特定取代基為(括號)中之標示，其對應亦敘述此特定取代基之化學結構式之表之一之相同名稱/代號。

II. 定義

所有之溫度為攝氏度數。

TLC 指薄層層析術。

HPLC 指高壓液相層析術。

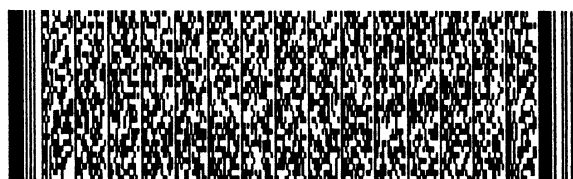
THF 指四氫呋喃。

CDI 指 1,1'-羰基二咪唑。

鹽水指飽和氯化鈉水溶液。

IR 指紅外線光譜。

CMR 指 $C-13$ 核磁共振光譜，化學移位以 TMS 下區之 ppm (d) 報告。



五、發明說明 (18)

NMR 指核(中子)磁共振光譜，化學移位以四甲基矽烷下區之ppm (d)報告。

- ϕ 指苯基(C_6H_5)。

MS指質譜儀，以m/e、m/z或質量/電荷單位表示。

$[M+H]^+$ 指母體之正離子加一個氫原子。EI指電子衝擊。CI指化學游離。FAB指快速原子撞擊。

在使用溶劑對時，使用之溶劑比例為體積/體積(v/v)。

psi指每平方英尺之磅數。

kPa指氫之仟巴斯卡。

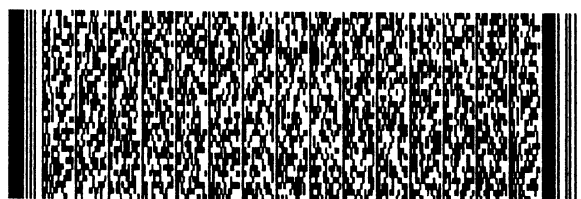
"對掌化合物(VIII)"包括具有一個 R_3 基(VIII-A)及具有兩個 R_3 基(VIII-B)之對掌化合物。

實例

不必進一步詳述，據信熟悉此技藝者可使用以上之敘述實行本發明至其最完全之程度。以下之詳細實例敘述如何製備各種化合物及/或實行本發明之各種方法，而且在任何方面僅為以上揭示之描述而非限制而構成。熟悉此技藝者應由此步驟立即了解反應物及反應條件與技術之適合變化。

實例1 3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸乙酯(II)

對異丙胺(32.2毫升，230毫莫耳)於四氫呋喃(240毫升)中在 $-58^\circ C$ 之溶液經1小時加入2.63 M之正丁鋰於己烷(87.4毫升，230毫莫耳)。然後加入乙酸乙酯(21.4毫升，220毫莫耳)而且反應混合物攪拌1小時，此時反應混合物冷卻至 $-70^\circ C$ 。經30分鐘緩慢地加入1-苯基-3-己酮(I，



五、發明說明 (19)

35.2 克，200 毫莫耳)，而且反應混合物冷攪拌1小時。混合物以氯化銨水溶液(100 毫升)驟冷且加溫至20-25 °C。混合物然後以氫氯酸(4 M)酸化。將所需產物萃取至甲基第三-丁基醚中且以硫酸鎂乾燥，並且濃縮產生標題化合物，TLC R_f =0.71(乙酸乙酯/己烷，30/70)；NMR ($CDCl_3$) 7.28-7.12, 4.13, 3.60, 2.73-2.63, 2.50, 1.83-1.77, 1.58-1.53, 1.41-1.36, 1.24 及 0.93 L；CMR ($CDCl_3$) 173.0, 143.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 125.8, 72.8, 60.6, 42.9, 41.3, 30.1, 17.0, 14.6 及 14.2 L；MS (CI, 氮) m/z (相對強度) 282 (100), 264 (63), 247 (10), 194 (13), 172 (5), 159 (5)。

實例2 3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸(III)

將3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸乙酯(II，實例1，200 毫莫耳)溶於甲醇(423 毫升)且加入2 M 氫氧化鈉(150 毫升，300 毫莫耳)。反應混合物在20-25 °C 攪拌過夜。去除甲醇且以氫氯酸(4 M)將其餘水性混合物酸化。將所需產物萃取至甲基第三-丁基醚中且以硫酸鎂乾燥，並且濃縮產生標題化合物，TLC R_f =0.10(乙酸乙酯/己烷，30/70)；NMR ($CDCl_3$) 7.43-7.13, 2.77-2.62, 2.06, 1.87-1.76, 1.63-1.57, 1.45-1.31 及 0.93 L；CMR ($CDCl_3$) 176.9, 141.9, 128.4, 128.3, 125.9, 73.4, 42.7, 41.4, 40.9, 31.9, 17.0 及 14.5 L；MS (CI, 氮) m/z (相對強度) 254 (100), 236 (28), 218 (3), 194 (3), 159 (5)。

實例3 R-3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸，(1R,2S)-去甲



五、發明說明 (20)

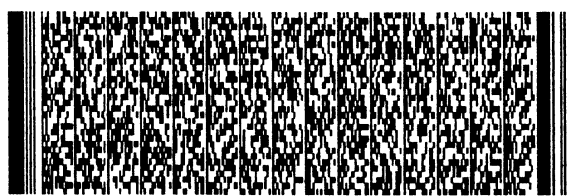
麻黃鹼鹽(IV)

將3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸(III, 實例2, 2.83克, 以甲基第三-丁基醚調整為11.97毫莫耳)溶於乙腈(15毫升)中。加入(1R, 2S)-去甲麻黃鹼(910毫克, 5.99毫莫耳, 0.5當量)且混合物在20-25°C攪拌過夜。在約1小時後, 產物開始沉澱。次日早上在過濾以收集羥基酸鹽之前, 漿料在0°C冷卻1小時。以乙腈(9毫升冷)清洗團塊且在低壓下加熱乾燥而產生所需產物。

此材料(約1.5克)在乙腈(21毫升)中漿化且在70°C加熱30分鐘。生成之溶液逐漸地冷卻至20-25°C使產物沉澱。在20-25°C約2小時後, 以真空過濾收集產物, 以乙腈(21毫升)清洗且在低壓下在20-25°C乾燥。

此材料再度在乙腈(21毫升)中漿化且在70°C加熱30分鐘。生成之溶液逐漸地冷卻至室溫20-25°C使產物沉澱。在20-25°C約2小時後, 以真空過濾收集產物, 以乙腈(21毫升)清洗且在低壓下在20-25°C乾燥而產生標題化合物, mp=113-117°; NMR(甲醇) 7.41-7.08, 5.18, 4.98, 3.15, 2.65-2.60, 2.34, 1.79-1.73, 1.56-1.52, 1.43-1.37, 1.06及0.92 L; CMR(甲醇) 181.4, 144.6, 142.2, 130.2-129.3, 127.6, 127.1, 74.5, 73.9, 54.0, 46.4, 43.6, 43.4, 31.9, 31.9, 18.6, 15.7及12.9 L; MS (CI, 氣) m/z(相對強度) 388 (25), 303 (15), 254 (30), 236 (7), 152 (100); $[I]^{25}_D = 16$ (C=1.0, 甲醇)。

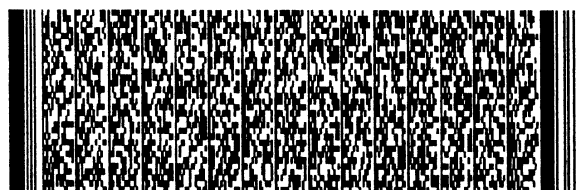
實例4 (6R)-5,6-二氫-4-羥基-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-



五、發明說明 (22)

實例5 [3 α (R), 6(R)]-5, 6-二氫-4-羥基-3-[(Z)-1-(3-硝基苯基)丙烯基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VII, 主要成份)及[3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[(E)-1-(3-硝基苯基)丙烯基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VII, 少量成份)

(6R)-5, 6-二氫-4-羥基-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VI, 實例4, 50.0克, 187毫莫耳)組合間-硝基苯丙酮(33.5克, 187.2毫莫耳)及375毫升之THF。加入吡啶(31.0毫升, 374毫莫耳), 而且攪拌生成之混合物及冷卻至低於-5°C。藉由將四氯化鈦(31毫升, 280毫莫耳)加入80毫升之甲苯而製備溶液, 而且以維持反應溫度低於10°之控制方式將此溶液加入混合物。使用甲苯(15毫升)清洗所有之四氯化鈦溶液, 而且在此加成結束時, 將反應混合物加溫至35-45°C及在此範圍維持約16小時。反應混合物冷卻至0°且一次加入水(200毫升)。攪拌此混合物直到全部之固體溶解。將混合物加溫至至少15°然後使用水(250毫升)及乙酸乙酯(500毫升)轉移至分液漏斗以稀釋混合物。水層分離、去除、以乙酸乙酯(150毫升)萃取及丟棄。主要有機層循序以氫氯酸(1 N, 2x150毫升)、水(150毫升)及飽和碳酸氫鈉(150毫升)清洗。各洗液在丟棄前以乙酸乙酯(150毫升)萃取液萃取。此時, 主要有機層及萃取液組合及在低壓下濃縮而產生濃縮物。濃縮物然後溶於二氯甲烷(350毫升)。此溶液以總共500毫升之1 N



五、發明說明 (23)

氫氧化鈉(4x50 毫升，然後3x100 毫升)萃取。組合之水性萃取液以總共500 毫升之二氯甲烷(4x50 毫升，然後3x100 毫升)萃取，然後以氫氯酸(3 N，150 毫升)處理。酸化之混合物以二氯甲烷(400 毫升，然後6x100 毫升)萃取，而且組合之有機萃取液以水(200 毫升)然後鹽水(200 毫升)清洗。在進一步以無水硫酸鈉乾燥後，混合物經酸式矽酸鎂墊過濾然後在低壓下濃縮產生標題化合物之混合物，TLC $R_f = 0.18$ (Z)-異構物，0.28 (E)-異構物(乙酸乙酯/己烷，1/1)；CMR ($CDCl_3$) 166.93, 166.53, 148.27, 142.53, 142.39, 140.96, 132.23, 132.12, 131.82, 131.74, 129.87, 129.12, 128.55, 128.14, 126.16, 121.67, 120.56, 101.09, 81.77, 39.78, 35.23, 29.73, 16.91, 15.75, 15.69 及 14.23 L；MS (CI+ NH_3) m/z (相對強度) 439 (100), 422 (18), 409 (9), 392 (9), 278 (9), 194 (10), 136 (9)。

實例6 [3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VIII)

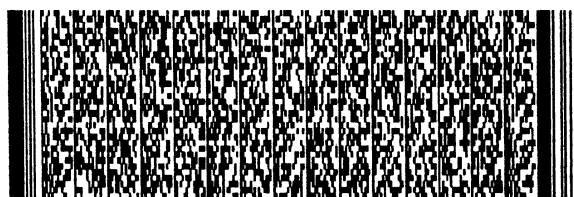
[3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[(Z)-1-(3-硝基苯基)丙烯基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VII，實例5，4.24 克，10 毫莫耳)及[(1, 5-環辛二烯)銻(I)-1, 2-貳-(2R, 5R)-二甲基磷烷)苯]-四氟硼酸鹽(6.0 毫克，0.01 毫莫耳)在惰氣氣氛中組合且溶於20 毫升之去氧甲醇。以80 psig 或更高壓力之氫取代此氣氛，而且反應



五、發明說明 (25)

6-(2-苯基乙基)-6-丙基-2H-嘓喃-3-基]丙基]苯基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶磺醯胺(X)

在-25至-30° 經2小時在[3 α (R), 6(R)]-3-[1-(3-胺基苯基)丙基]-5,6-二氫-4-羥基-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(IX, 實例7, 粗0.555克, 基於標題化合物XIX為1.378毫莫耳)於二氯甲烷(3.10毫升)、DMSO (0.100毫升, 1.409毫莫耳, 1.02當量)及吡啶(0.56毫升, 6.92毫莫耳, 5.02當量)之混合物中加入以上製備之5-(三氟甲基)-2-吡啶磺醯氯於二氯甲烷之粗混合物(5.23毫升, 基於硫醇為~2.3毫莫耳, ~1.7當量), 以5-(三氟甲基)-2-吡啶磺醯氯混合物滴定至1.4面積%殘餘[3 α (R), 6(R)]-3-[1-(3-胺基苯基)丙基]-5,6-二氫-4-羥基-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮之HPLC終點。加入氫氯酸水溶液(1 M, 6.2毫升, 6.2毫莫耳, 4.50當量)及乙酸乙酯(5.2毫升)且相分離。水相以二氯甲烷(10毫升)清洗且組合有機相以硫酸鎂乾燥及濃縮。將此濃縮物裝載於以乙酸乙酯/己烷(10/90)充填之矽膠管柱(9.76克矽膠)上, 而且以以下之乙酸乙酯於己烷混合物(50毫升10%, 100毫升20%, 100毫升30%, 及50毫升40%)溶析產物。溶析液組合及濃縮成具乙酸乙酯相之油。加入乙酸乙酯(5.2毫升)且產物藉庚烷(15毫升)之緩慢加成而沉澱。生成之漿料冷卻至-30° 及藉真空過濾收集沉澱物, 以乙酸乙酯(1毫升)與庚烷(4毫升)之-30° 混合物清洗及在氮流中乾燥產生標題化合物, mp=86-89/ ; TLC R_f =0.66(乙酸乙酯/

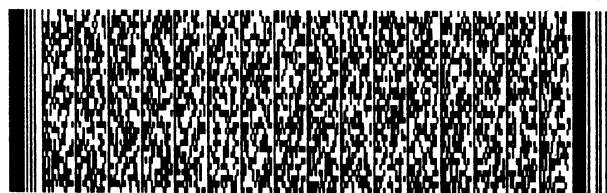
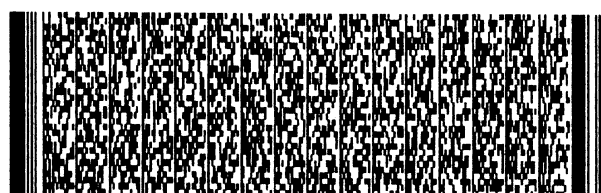


五、發明說明 (26)

己烷，50/50)；NMR (CD_3OD) 8.94, 8.19, 8.02, 7.25-6.97, 3.93, 2.68-2.52, 2.15-2.09, 1.96-1.64, 1.33 0.88 及 0.83 L；CMR (CD_3OD) 169.9, 167.0, 161.6, 148.1, 147.6, 142.8, 137.7, 137.0, 130.1, 129.5, 129.3, 127.0, 126.1, 124.2, 122.6, 120.3, 106.2, 81.9, 43.6, 40.5, 40.5, 37.4, 30.9, 25.8, 17.9, 14.7 及 13.3 L；MS (CI, 氮) m/z (相對強度) 621 (1.7), 620 (5.4), 604 (1.1), 603 (3.4), 411 (12), 394 (12), 148 (100)；IR (混亂) 1596, 1413, 1359, 1326, 1177, 1149, 1074 及 720 cm^{-1} (如參考之相同固態形式)。

實例9 [3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VIII)

將[3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[(Z)-1-(3-硝基苯基)丙烯基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VII, 實例5, 1.0克, 2.37毫莫耳)及碳酸鈉(0.025克, 0.23毫莫耳)置於50毫升Parr壓力容器中，其然後以氫沖洗(藉由以70 psi之氫加壓及通氣4次)。在此混合物加入脫氣甲醇(4.5毫升)，其在20-25°藉氮起泡2至3小時而脫氣。容器再度以氫沖洗(藉由以70 psi之氫加壓及通氣2次)。反應器裝載70 psi之氫且加熱至約50°之內溫(生成約80 psi之內壓)。在達到所需溫度時，容器去壓且加入[(1,5-環辛二烯)銻(I)-1,2-貳-(2R,5R)-二甲基磷烷)苯]-四氟硼酸鹽(1.4毫克, 2.3毫莫耳)於脫氣甲醇(0.5毫升)



五、發明說明 (27)

之混合物。容器然後再加壓至80 psi及加熱至55-60°。在攪拌22小時後，容器在通風櫥中通氣。在轉移至圓底燒瓶後，在低壓下去除溶劑。殘渣在二氯甲烷(10毫升)及氫氯酸(2 M, 10毫升)之間分布。有機相分離，以鹽水(10毫升)清洗，以硫酸鎂乾燥，在低壓下過濾及濃縮產生標題化合物。產物以NMR (200 MHz, CD₃OD)及對掌超臨界流體層析術20分鐘停留時間分析。

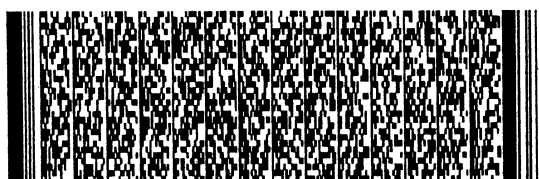
實例10 [3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VIII)

依照實例9之一般步驟且進行不重要之變化，但是在20-25°，在200 psi，以0.1之觸媒負載(莫耳%)且不使用鹼實行反應，在2小時內未觀察到標題化合物而在48小時以5%得到。

實例11 [3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃-2-酮(VIII)

依照實例9之一般步驟且進行不重要之變化，但是在20-25°，在200 psi，以0.1之觸媒負載(莫耳%)且使用甲氧化鈉(1當量)實行反應，在2小時內觀察到殘量之標題化合物；在21小時為35%及在96小時為100%，其具有88.7%之鏡像異構純度。

實例12 [3 α (R), 6(R)]5, 6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-嘓喃



五、發明說明 (28)

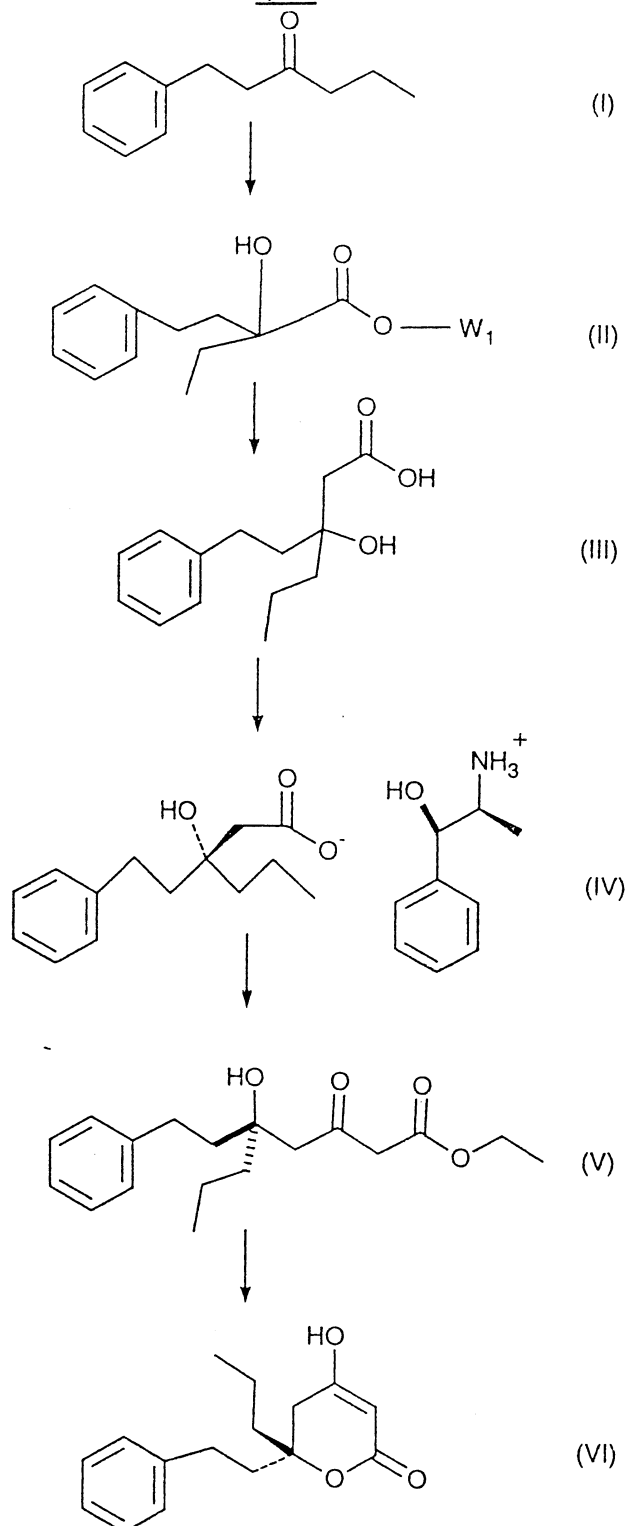
喃-2-酮(VIII)

依照實例9之一般步驟且進行不重要之變化，但是在20-25°，在200 psi，以0.1之觸媒負載(莫耳%)且使用甲氧化鈉(0.1當量)實行反應，在2小時內觀察到殘量之標題化合物；在24小時為60%及在96小時為100%，其具有94.3%之鏡像異構純度。



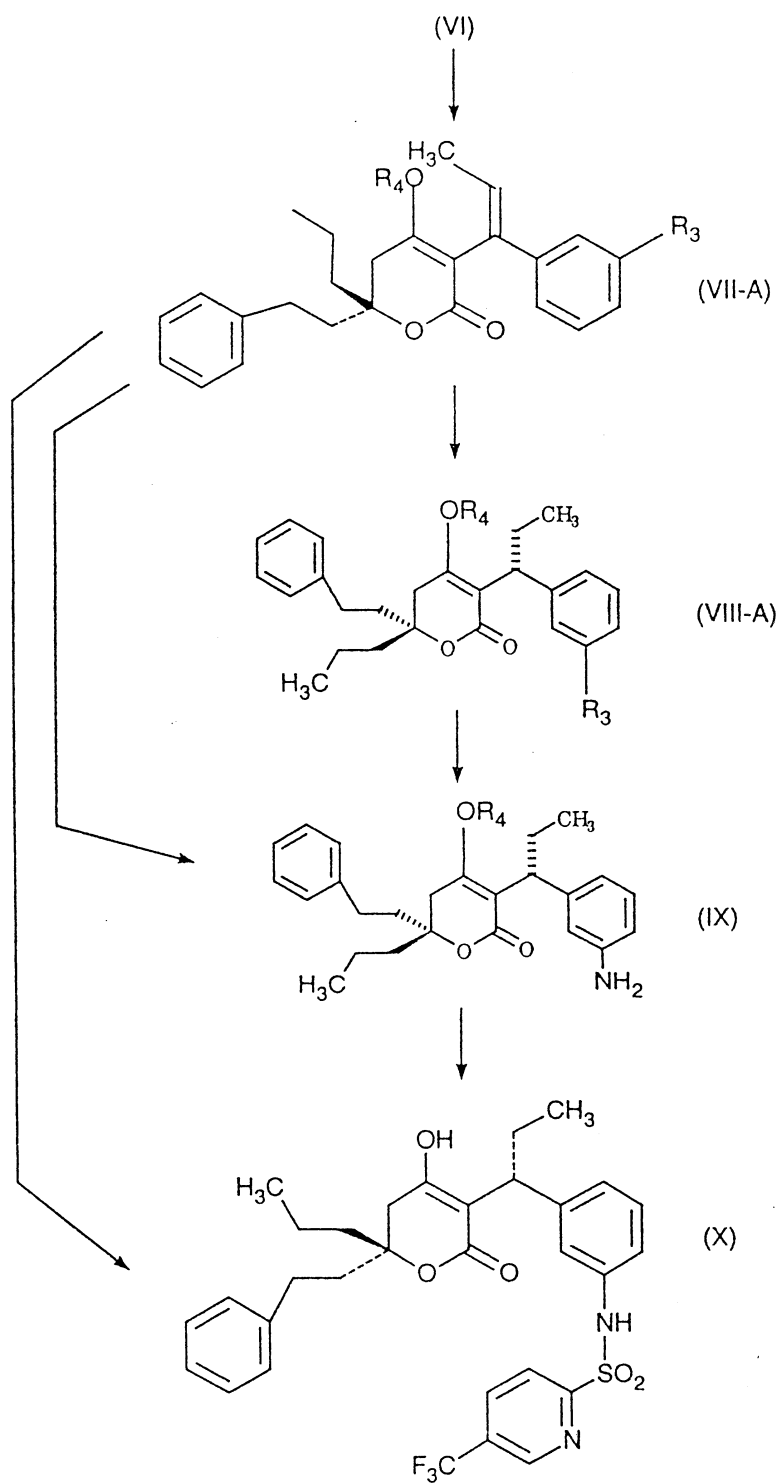
五、發明說明 (29)

表 A



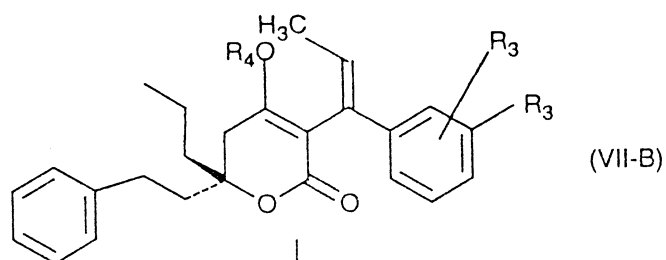
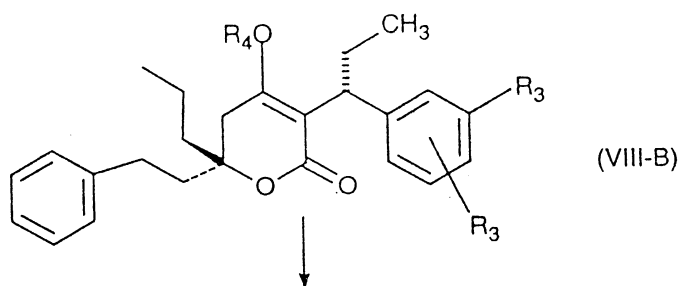
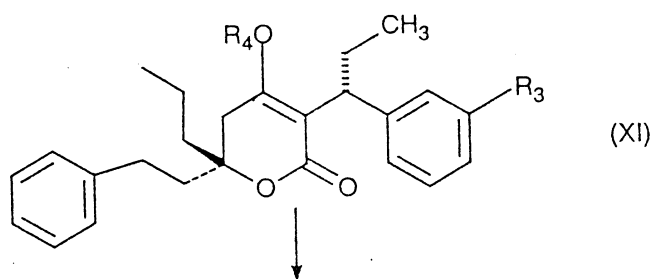
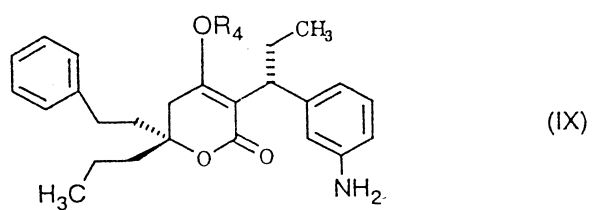
五、發明說明 (30)

表 B



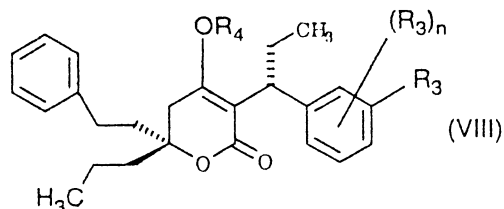
五、發明說明 (31)

表 C



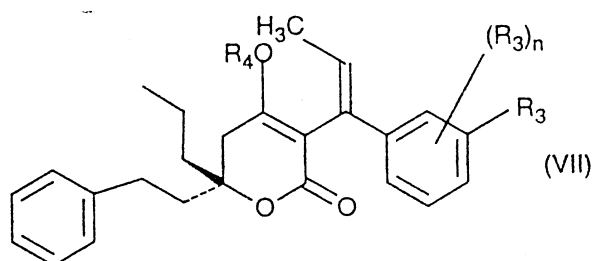
四、中文發明摘要 (發明之名稱：不對稱氫化作用之改良方法)

本發明為製備下式化合物之方法：



(VIII)

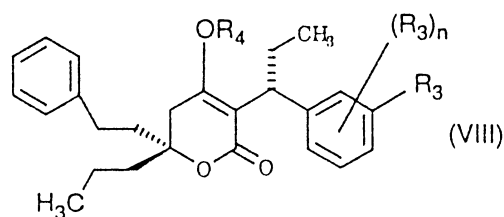
其中 R_3 、 R_4 與 n 在說明書中定義，其包含在含Rh、具至少一個磷原子之對掌配位基之觸媒之存在下，氫化下式化合物：



(VII)

英文發明摘要 (發明之名稱：IMPROVED PROCESS FOR ASYMMETRIC HYDROGENATION)

The present invention is a process for the preparation of a compound of the formula:



(VIII)

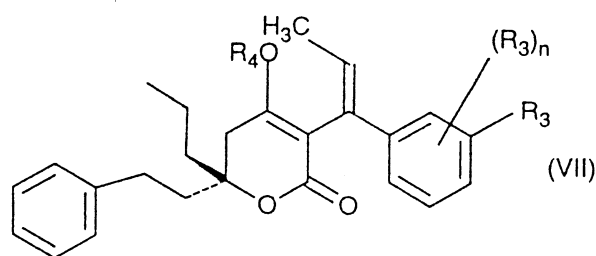
where R_3 , R_4 and n are defined in the specification which comprises hydrogenating a compound of the formula:



四、中文發明摘要 (發明之名稱：不對稱氫化作用之改良方法)

其E-幾何異構物或Z-與E-異構物之混合物，其中氫化在鹼之存在下進行。

英文發明摘要 (發明之名稱：IMPROVED PROCESS FOR ASYMMETRIC HYDROGENATION)



(VII)

the E-geometrical isomer thereof or a mixture of the Z- and E-isomers in the presence of catalyst containing Rh, a chiral ligand with at least one



四、中文發明摘要 (發明之名稱：不對稱氫化作用之改良方法)

英文發明摘要 (發明之名稱：IMPROVED PROCESS FOR ASYMMETRIC HYDROGENATION)

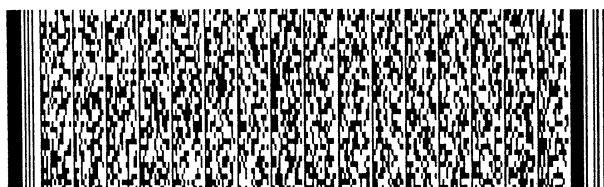
phosphorous atom where the hydrogenation is
conducted in the presence of a base.



五、發明說明 (21)

丙基-2H-嘓喃-2-酮(VI)

藉由在乙酸乙酯(810毫升)中拌混鹽且加入氫氯酸(1 M, 810 毫升), 將R-3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸, (1R, 2S)-去甲麻黃素鹽(IV, 實例3, 81克, 209毫莫耳)轉化成自由酸, R-3-羥基-3-(2-苯基乙基)己酸。將自由酸萃取至乙酸乙酯中且收集乙酸乙酯層及濃縮成油。自由酸然後溶於四氫呋喃(490毫升)且溶液冷卻至 -10°C 。加入羰基二咪唑(37.3克, 230毫莫耳)且反應混合物冷攪拌2小時。加入丙二酸單乙酯鎂鹽(65.9克, 230毫莫耳)且將反應混合物逐漸地加溫至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 同時攪拌過夜。反應以氫氯酸(1 M, 490 毫升)驟冷且收集有機層。有機層以碳酸氫鈉溶液清洗及濃縮成含5-羥基-7-苯基-5-丙基庚酸R-乙酯(V)之294毫升。將氫氧化鈉溶液(0.5 M, 460 毫升, 230毫莫耳)加入此濃溶液且生成之混濁混合物在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 攪拌過夜。加入甲基第三-丁基醚且收集水層。水相以氫氯酸(4 M)酸化且將產物萃取至甲基第三-丁基醚中。甲基第三-丁基醚層以硫酸鈉乾燥且濃縮產生標題化合物, TLC $R_f=0.22$ (乙酸乙酯/己烷, 50/50); NMR (CDCl_3) 7.29-7.13, 3.39, 2.70, 2.71-2.62, 1.98-1.93, 1.74-1.66, 1.45-1.34 及 0.93 L; CMR (CDCl_3) 176.89, 167.5, 140.4, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 126.3, 83.2, 60.1, 47.1, 44.3, 40.7, 40.4, 29.6, 16.8 及 14.5 L; MS (CI, 氣) m/z (相對強度) 278 (100), 254 (15), 236 (15), 217 (5), 195 (5), 159 (3)。



五、發明說明 (26)

修正
91 年 12 月 2 日
用充

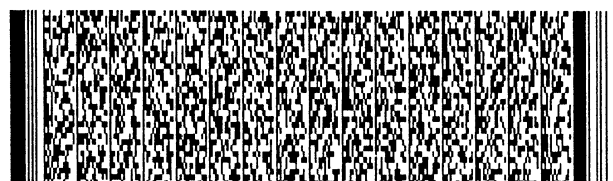
加溫至 55° 及攪拌 24 小時。在此期間結束時，反應冷卻至 20-25° 且以惰氣氣氛取代氫。反應混合物在低壓下濃縮且殘渣由甲醇/水混合物(3/1)結晶產生標題化合物，TLC R_f =0.49(乙酸乙酯/己烷，1/1)；HPLC r_t =6.93 分鐘

；NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ ，1/1) 8.08, 7.80, 7.56, 7.22, 7.07-6.88, 3.98, 3.33-3.30, 2.50-2.37, 1.92-1.70, 1.58-1.50, 1.22-1.14, 0.76 及 0.72 L；CMR ($CDCl_3/CD_3OD$ ，1/1) 169.05, 166.66, 148.66, 147.79, 141.99, 135.30, 129.21, 129.02, 128.70, 126.55, 123.51, 121.23, 105.13, 81.39, 42.58, 40.39, 40.09, 36.76, 30.38, 24.95, 17.44, 14.54 及 13.04 L。

實例 7 [3 α (R), 6(R)]-3-[1-(3-胺基苯基)丙基]-5,6-二氫-4-羥基-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-哌喃-2-酮(IX)

在 [3 α (R), 6(R)]5,6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-哌喃-2-酮(VIII，實例 6，0.6993 克，1.651 毫莫耳)於 THF (50 毫升)之溶液中加入鈀於碳上(5%，50%水份濕潤，0.2574 克，0.06048 毫莫耳，0.0366 當量)且混合物在 Parr 搖動器上以 50 psi 氫化 21 小時。加入藻土(2.07 克)且藉真空過濾去除觸媒以及 THF 濕潤。濾液濃縮產生標題化合物，TLC R_f =0.45(乙酸乙酯/己烷，1/1)；HPLC r_t =5.18 分鐘。

實例 8 [R-(R*, R*)]-N-[3-[1-[5,6-二氫-4-羥基-2-氧-



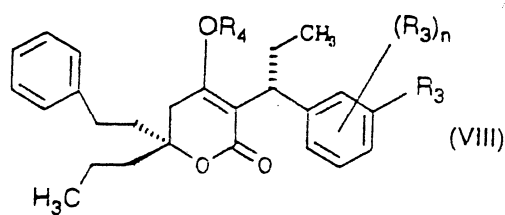
圖式簡單說明

修正
補充 本 83年3月29日



六、申請專利範圍

1. 一種製備下式化合物之方法，



(VIII)

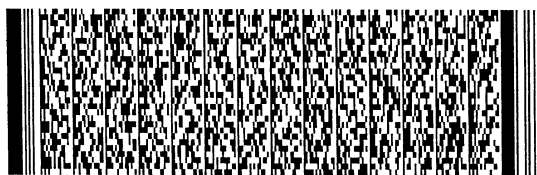
其中 R_3 選自包括：

- NO₂，
- NH₂，
- NH-SO₂-[4-三氟甲基吡啶-2-基]，
- N-(CH₂-)₂，
- N(R₃₋₁)(R₃₋₂)，其中R₃₋₁與R₃₋₂為相同或不同，而且為

：

- H，
- CO-O-(第三-丁基)，
- CO-O-CH₂-，
- CO-CH₃，
- CO-，
- Cl，
- Br，
- I，
- OH，
- O-SO₂-CF₃，

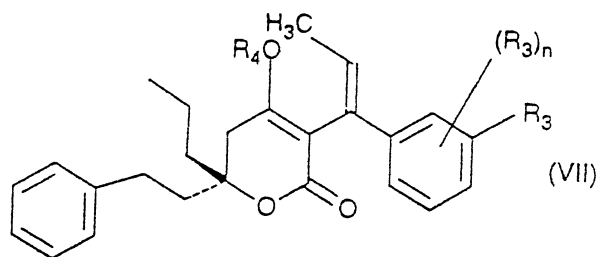
其中n為0或1，其條件為：(1) 在n為0時，R₃基必須在



六、申請專利範圍

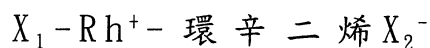
間位置，及(2) 在n為1時， R_3 基之一必須為 $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ 或 $-O-SO_2-CF_3$ ，

其中 R_4 選自包括 $-H$ 及 $-Si(CH_3)_3$ ，其包含在一觸媒之存在下，氫化下式化合物：



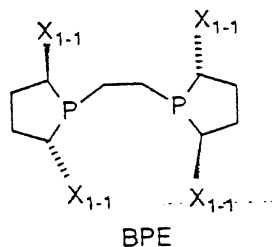
(VII)

其E-幾何異構物或Z-與E-異構物之混合物(其中 R_3 與 R_4 如以上所定義)，其中該觸媒為下式觸媒之(2R, 5R)-鏡像異構物：



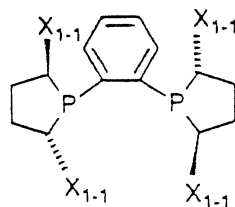
其中 X_1 選自包括：

(1) BPE



其中 X_{1-1} 為 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ ，

(2) DuPHOS



DuPHOS



六、申請專利範圍

其中 X_{1-1} 如以上所定義；

其中 X_2 選自包括：

(1) BF_4^- 及

(2) $\text{CF}_3\text{-CO-O}^-$ ，

其中該氫化係在鹼存在下進行。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中使用(VII)之E/Z-異構物之混合物。

3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中n為0。

4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中 R_3 為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{N}(\text{R}_{3-1})(\text{R}_{3-2})$ 中 R_{3-1} 與 R_{3-2} 之一為 $-\text{H}$ 且另一個為 $-\text{CO-O}-$ (第三-丁基)。

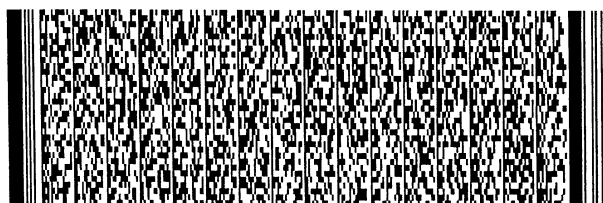
5. 根據申請專利範圍第4項之方法，其中 R_3 為 $-\text{NO}_2$ 。

6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中 R_4 為 $-\text{H}$ 。

7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中鹼具有 $\text{pK}_a > 5$ 。

8. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中鹼選自包括氫氧化物、烷氧化物(其中烷基為 $\text{C}_1\text{-C}_5$)、碳酸氫鹽、碳酸鹽、二-與三元磷酸鹽、硼酸鹽、氟化物及 $\text{R}_a\text{R}_b\text{R}_c\text{N}$ ，其中 R_a 、 R_b 與 R_c 為相同或不同，而且為：

$\text{H}-$ ，



六、申請專利範圍

C_1-C_4 烷基，

—，

$R_d R_e R_f Si-$ ，其中 R_d 、 R_e 與 R_f 為相同或不同，而且為 C_1-C_3 烷基，其條件為 R_a 、 R_b 與 R_c 中不超過一個為H—。

9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中鹼選自包括氫氧化物、甲氧化物、乙氧化物、第三-丁氧化物、第三-戊氧化物、第二-丁氧化物、二-與三元磷酸鹽及碳酸鹽。

10. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中鹼為甲氧化物或碳酸鹽。

11. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中鹼以少於1當量之量存在。

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中鹼以約0.1當量之量存在。

13. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中觸媒具有式(2)DuPHOS。

14. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中 X_2 為 BF_4^- 。

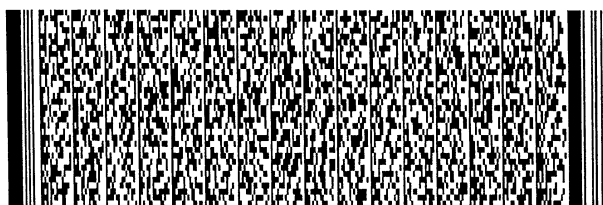
15. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中 X_{1-1} 為 $-CH_3$ 。

16. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約200/1至5,000/1。

17. 根據申請專利範圍第16之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約500/1至3,000/1。

18. 根據申請專利範圍第17之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約1,000/1至2,000/1。

19. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中實行氫化之溫



六、申請專利範圍

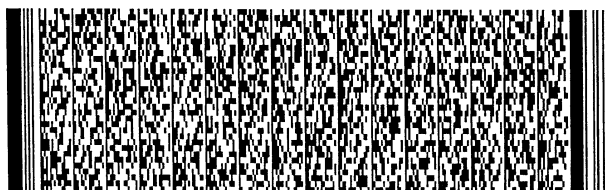
(VIII)

其中 R_3 選自包括：

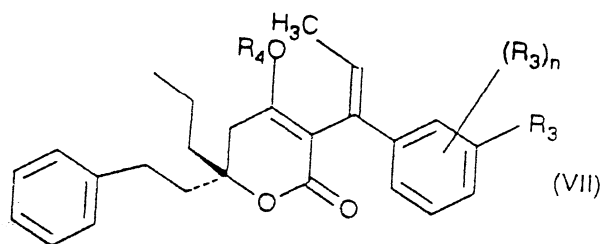
- NO₂，
- NH₂，
- NH-SO₂-[4-三氟甲基吡啶-2-基]，
- N-(CH₂-)₂，
- N(R₃₋₁)(R₃₋₂)，其中R₃₋₁與R₃₋₂為相同或不同，而且為：
 - H，
 - CO-O-(第三-丁基)，
 - CO-O-CH₂-，
 - CO-CH₃，
 - CO-，
- Cl，
- Br，
- I，
- OH，
- O-SO₂-CF₃；

其中n為0或1，其條件為：(1) 在n為0時， R_3 基必須在間位置，及(2) 在n為1時， R_3 基之一必須為-Cl，-Br，-I，-OH或-O-SO₂-CF₃；

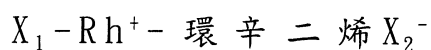
其中 R_4 選自包括Na⁺、K⁺、Li⁺、Cs⁺與(R₄₋₁)₄N⁺，其中R₄₋₁為相同或不同，而且為CH₃-、C₂H₅-、C₄H₉-、-CH₂-與C₈H₁₇-，其包含在觸媒之存在下，氫化下式化合物：



六、申請專利範圍

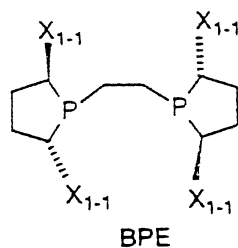


其E-幾何異構物或Z-與E-異構物之混合物(其中 R_3 及 R_4 如上所定義),其中該觸媒為下式觸媒之(2R,5R)-鏡像異構物:



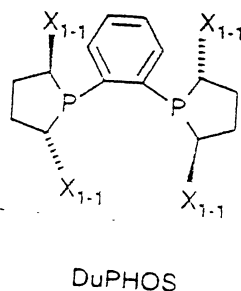
其中 X_1 選自包括:

(1) BPE



其中 X_{1-1} 為 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$,

(2) DuPHOS



六、申請專利範圍

其中 X_{1-1} 如以上所定義；

其中 X_2 選自包括：

(1) BF_4^- 及

(2) $\text{CF}_3-\text{CO}-\text{O}^-$ 。

29. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中使用(VII)之E/Z-異構物之混合物。

30. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中n為0。

31. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中 R_3 為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{N}(\text{R}_{3-1})(\text{R}_{3-2})$ ，其中 R_{3-1} 與 R_{3-2} 之一為 $-\text{H}$ 且另一個為 $-\text{CO}-\text{O}-$ (第三-丁基)。

32. 根據申請專利範圍第31項之方法，其中 R_3 為 $-\text{NO}_2$ 。

33. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中 R_4 為 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 與 $(\text{R}_{4-1})_4\text{N}^+$ 。

34. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中觸媒具有式(2) DuPHOS。

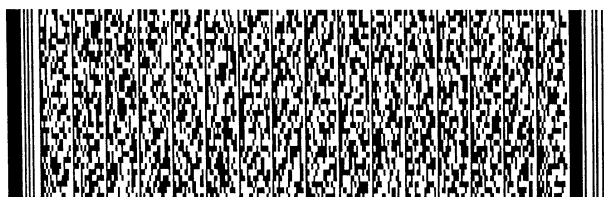
35. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中 X_2 為 BF_4^- 。

36. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中 X_{1-1} 為 $-\text{CH}_3$ 。

37. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約200/1至5,000/1。

38. 根據申請專利範圍第37項之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約500/1至3,000/1。

39. 根據申請專利範圍第38項之方法，其中基材/觸媒之比例(莫耳數)為約1,000/1至2,000/1。



六、申請專利範圍

40. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中實行氫化之溫度為約20°至約120°。

41. 根據申請專利範圍第40項之方法，其中實行氫化之溫度為約40°至約80°。

42. 根據申請專利範圍第41項之方法，其中實行氫化之溫度為約50°至約65°。

43. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中壓力為約40至約1,000 psi。

44. 根據申請專利範圍第43項之方法，其中壓力為約70至約500 psi。

45. 根據申請專利範圍第44項之方法，其中壓力為約70至約90 psi。

46. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中觸媒在接觸式(VII)化合物、鹼、溶劑及氫後加入。

47. 根據申請專利範圍第46項之方法，其中觸媒在接觸式(VII)化合物、鹼、溶劑及氫且達到反應溫度後加入。

48. 根據申請專利範圍第28項之方法，其中化合物(VIII)為[3 α (R), 6(R)]5,6-二氫-4-羥基-3-[1-(3-硝基苯基)丙基]-6-[1-(2-苯基)乙基]-6-丙基-2H-吡喃-2-酮。

