

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025307.6

[51] Int. Cl.

C12P 17/00 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

C12P 7/24 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1989253A

[22] 申请日 2005.7.23

[21] 申请号 200580025307.6

[30] 优先权

[32] 2004.8.7 [33] DE [31] 102004038403.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/008058 2005.7.23

[87] 国际公布 WO2006/015716 德 2006.2.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.26

[71] 申请人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 W·霍拉 S·凯尔

C·塔佩尔佐芬

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

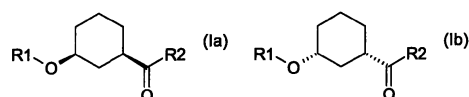
权利要求书 9 页 说明书 47 页

[54] 发明名称

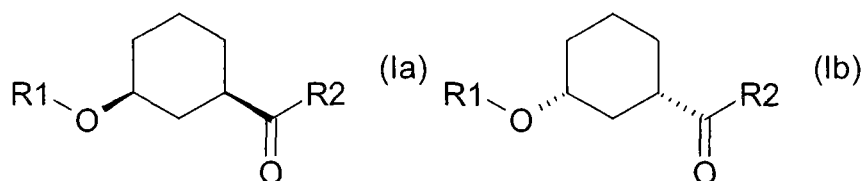
采用水解酶生产顺式结构的 3-羟基环己烷羧酸衍生物的对映体形式的方法

[57] 摘要

本发明涉及通过酶催化的外消旋物裂解的方法生产式 (Ia) 和 (Ib) 的手性非外消旋的顺式结构的环己醇或环己醇衍生物的方法, 式 (Ia) 和 (Ib) 中的各基团如本说明书中所定义。

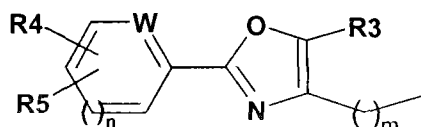


1. 制备式(Ia)和(Ib)的手性非外消旋化合物的方法:



其中:

R^1 为



其中

R^3 为 H、(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C1-C3)-烷基-(C3-C8)-环烷基、苯基、(C1-C3)-烷基-苯基、(C5-C6)-杂芳基、(C1-C3)-烷基-(C5-C6)-杂芳基或(C1-C3)-烷基，其全部或部分被 F 取代；

R^4 、 R^5 彼此互相独立为 H、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、 SCF_3 、 SF_5 、 OCF_2-CHF_2 、(C6-C10)-芳基、(C6-C10)-芳氧基、OH、 NO_2 ；或

R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成稠合的部分饱和的或不饱和的双环(C6-C10)-芳基或(C5-C11)-杂芳基环；

W 为 CH、N，前提是 $n=1$ ；

W 为 O、S、 NR^6 ，前提是 $n=0$ ；

m 为 1 - 6；

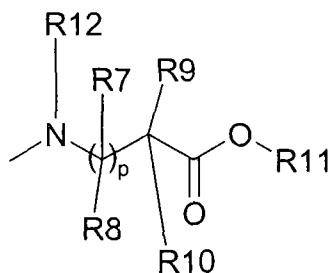
R^6 为 H、(C1-C6)-烷基-苯基、(C1-C6)-烷基；

或者

R^1 为 OH 保护基团(PG)，例如，苄氧基甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔-丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔-丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、四氢吡喃基(THP)、1-乙氧基乙基(Ee)、1-甲基-1-甲氧基乙基或1-甲基-1-苄氧基乙基；

且

R^2 为



其中

p 为 0-2;

R^7 为 H、(C1-C6)-烷基;

R^8 为 H、(C1-C6)-烷基;

R^9 为 H、F、(C1-C6)-烷基;

R^{10} 为 H、F、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、(C2-C6)-链烯基、(C2-C6)-炔基、(C3-C8)-环烷基、苯基, 其中烷基、链烯基、炔基和环烷基可以被一个或多个选自下列的基团所取代: 羟基、苯基、(C5-C11)-杂芳基、O-(C1-C6)-烷基和 $NR^{13}R^{14}$, 苯基可任选被一个或多个选自下列的基团所取代: 羟基、O-(C1-C6)-烷基、F 和 CF_3 , 前提是如果 $R^9=F$, 则 R^{10} 不为 $NR^{13}R^{14}$ 或 O-(C1-C6)-烷基;

R^9 和 R^{10} 与它们所连接的碳原子一起为(C3-C8)-环烷基;

R^{10} 和 R^{12} 一起为吡咯烷和哌啶, 前提是 $n=0$;

R^{11} 为 H、(C1-C8)-烷基、苄基、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基, 其中烷基、苄基、苯基、芳基可任选被选自下列的基团单取代或多取代: O-(C1-C6)-烷基、 OCH_2CH_2-OMe 、F、Cl、Br、I、 $Si(CH_3)_3$ 、 $OSi(CH_3)_3$ 、 $Si(iPr)_3$ 、 $OSi(iPr)_3$ 、 $OCH_2CH_2-SiMe_3$ 、 $OCH_2-Si(iPr)_3$ 、O- $CH_2-C_6H_5$ 、 $SO_2C_6H_4$ -对-Me、SMe、CN、 NO_2 、 $CH_2COC_6H_5$;

R^{12} 为 H、(C1-C6)-烷基、(C2-C6)-链烯基、(C2-C6)-炔基、苄基、CO-(C1-C6)-烷基、CO-苯基、C(O)-O-(C1-C6)-烷基、烯丙基氧基羰基(ALOC)、苄氧基羰基(Cbz、Z)、9-芴基甲基氧基羰基(FMOC)、(C1-C4)-

烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-(C5-C11)-杂芳基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基、(C5-C6)-杂芳基-(C1-C4)-烷基、SO₂-(C1-C6)-烷基、SO₂-(C1-C6)-烷基-SO₂-(C1-C6)-烷基、SO₂-苯基，其中苯基可任选被(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、F、Cl取代；

R¹³ 为(C1-C6)-烷基；

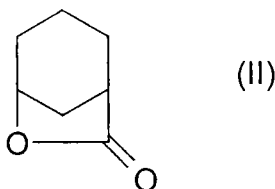
R¹⁴ 为(C1-C6)-烷基-苯基、(C1-C6)-烷基，

在该反应中：

A)

a) 内酯开环(LO)

式(II)的外消旋 6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮



与式(III)化合物反应

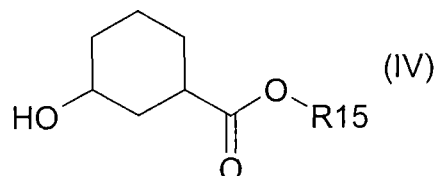
HO-R¹⁵ (III)

其中

R¹⁵ 为 H、(C1-C8)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C2-C8)-链烯基、(C2-C8)-炔基、苄基、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-(C5-C11)-杂芳基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基、(C5-C6)-杂芳基-(C1-C4)-烷基，其中烷基、苄基、苯基、芳基、杂芳基可任选被下列基团单取代或多取代：苯基、O-(C1-C6)-烷基、OCH₂CH₂-OMe、OTs、F、Cl、Br、I、Si(CH₃)₃、OSi(CH₃)₃、Si(iPr)₃、OSi(iPr)₃、OCH₂CH₂-SiMe₃、OCH₂-Si(iPr)₃、OTHP、O-CH₂-C₆H₅、SO₂C₆H₄-p-Me、SMe、CN、NO₂、COOH、CONH₂、CH₂COC₆H₅、CO-苄氧基、CO-O(C1-C6)-烷基、NHTs、NHAc、NHBoc、NHAlc、NH苄基；

该反应在适当的碱或酸存在下在溶剂中进行，或者采用醇中的酰卤进行反应，如果是在含水条件下进行反应，处理条件决定是获得盐还是获得游离酸，

得到例如式(IV)外消旋顺式结构的化合物，

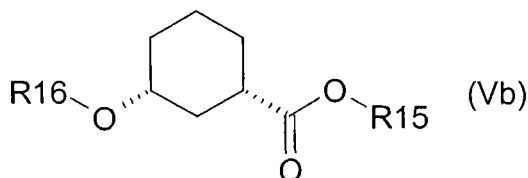


其中 R^{15} 如上文所定义，

或者根据处理方法，得到以金属离子盐形式存在的式(IV)化合物，例如为 Cs^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Mg^{2+} 盐，且其中 R^{15} 也可以为 Cs 、 Li 、 K 、 NH_4 、 Ca 、 Ba 、 Mg ，并且如果适当的话，得到的产物可以再转化为另外一种式(IV)化合物；

b) 酶催化的酯形成(EF) + 分离(S)

使所得式(IV)化合物经过立体选择性的酶催化的酯形成反应(EF)，其中将酰基供体和酶加入有机溶剂中的羟基化合物中，将所得混合物于 -20 至 $80^\circ C$ 搅拌，反应结束后，一种立体异构体以式(Vb)的酯形式存在：

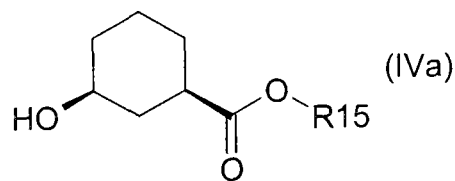


其中

R^{16} 为 $C(=O)-(C_1-C_{16})$ -烷基、 $C(=O)-(C_2-C_{16})$ -链烯基、 $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -炔基、 $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -环烷基，其中一个或多个碳原子可以被氧原子代替，且可以被 1-3 个选自下列基团的取代基所取代：F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 NO_2 、羟基、甲氧基、乙氧基、苯基、 $CO-O(C_1-C_4)$ -烷基和 $CO-O(C_2-C_4)$ -链烯基，其中苯基、 $CO-O(C_1-C_4)$ -烷基和 $CO-O(C_2-C_4)$ -链烯基可以被 1-3 个选自 F、Cl、Br、 CF_3 的取代基所取代，且

R^{15} 如上文所定义，

且另一种立体异构体以式(IVa)的醇形式保持不变：

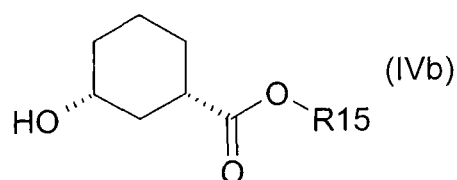


所以，可以根据这些化合物不同的化学或物理化学性质将其各自分离，或者再进行其中酯不参与反应的后续化学反应，其中

得到的为醇的式(IVa)的对映体进一步如下述 d) 进行反应, 或者

c) 酯裂解

得到的为酰基化化合物的式(Vb)的对映体通过已知的方法水解得到化学对映体醇(IVb)，或者，例如通过与 K_2CO_3 的甲醇液反应，进行分子内酯交换得到光学活性的(1S,5R)-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮，它可以转化为产物的异构体形式



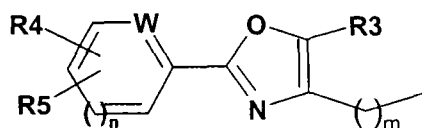
或者通过例如脂酶催化的两个酯官能团的裂解将式(Vb)化合物转化为光学活性的式(IVb, 其中 $R^{15} = H$)化合物, 它可以转化为产物的异构体形式;

d) 烷基化反应(Alk-R¹/Alk-PG)

在碱存在下、在溶剂中进一步用式(VI)化合物转化:



其中

 $\mathbf{R}^1$ 为

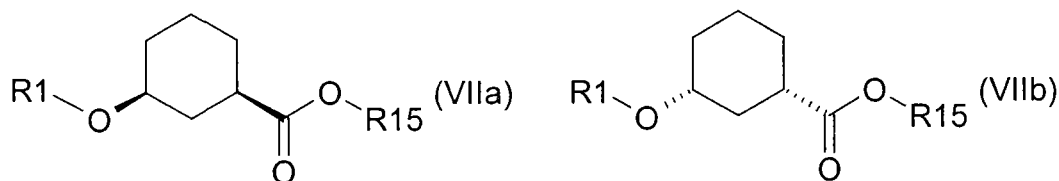
且 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 、 n 和 m 如上文所定义，或者

R¹为如上文所定义的 OH 保护基团(PG)但不为 THP、EE、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

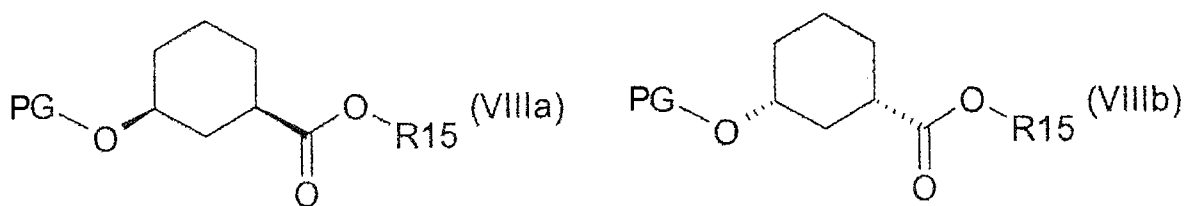
且

X 为 Cl、Br、I、OTs、OMs、OTf;

得到式(VIIa)或(VIIb)化合物;



或者, 如果 $R^1 = PG$, 得到式(VIIIa)或(VIIIb) 化合物:



或者

R^1 为 OH 保护基团(PG), 例如四氢吡喃基(THP)、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

且

在酸催化情况下使式(IVa)或(IVb)化合物与适当的已知的烯醇醚反应, 引入 OH 保护基团, 也可以得到式(VIIIa)或(VIIIb)化合物;

和

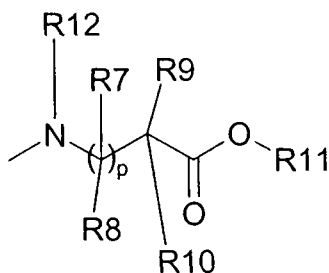
e) 直接反应或酯裂解和偶合反应(DR 或 EC+C)

e1) 在活化试剂或催化剂存在下, 通过例如使式(IX)的胺:



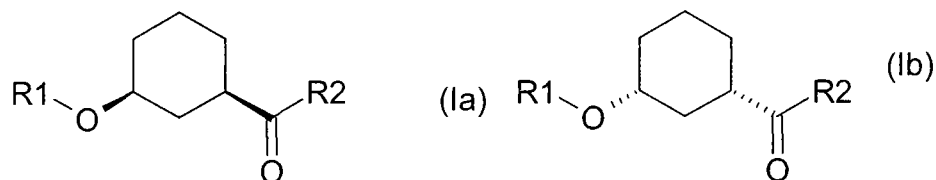
其中

R^2 为

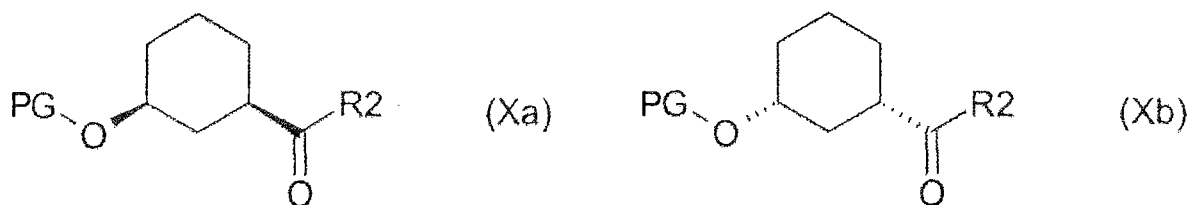


且 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 p 如上文所定义,

或相应的锂或二甲基铝衍生物，或者使式(VIIa)或(VIIb)化合物或式(VIIIa)或(VIIIb)化合物与式(IX)的胺或氨基酸衍生物 R^2-H 反应，可以将所得到的式(VIIa)或(VIIb)化合物或式(VIIIa)或(VIIIb)化合物在直接反应(DR)中转化得到式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式，

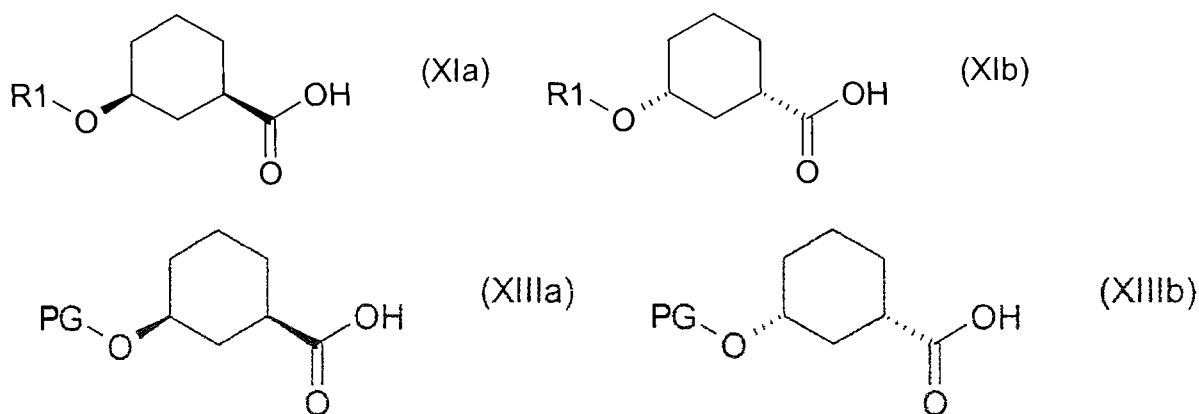


或者，当 $R^1 = PG$ 时，得到式(Xa)或(Xb) 化合物，



或

e2) 在脱水试剂或活化试剂存在下，将所得到的式(VIIa)或(VIIb)化合物或者(VIIIa)或(VIIIb)化合物经过酯裂解，并随后使所得到的式(XIa)或(XIb)化合物或者(XIIIa)或(XIIIb)化合物

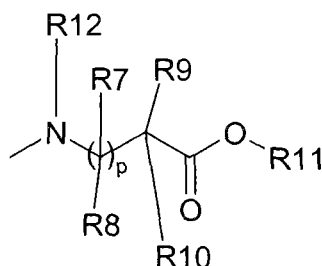


或其相应的盐与式(IX)化合物偶合：

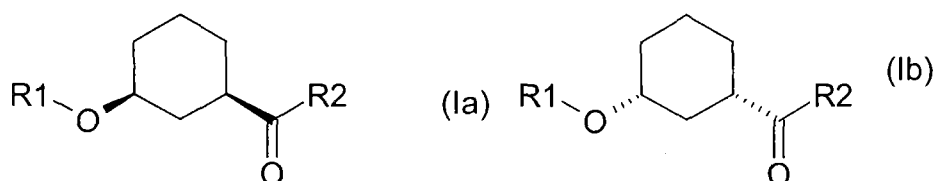


其中

R^2 为



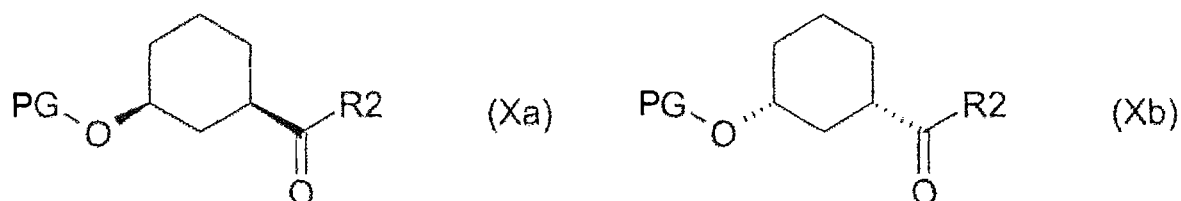
且R7、R8、R9、R10、R11、R12和p如上文所定义，
得到式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式：



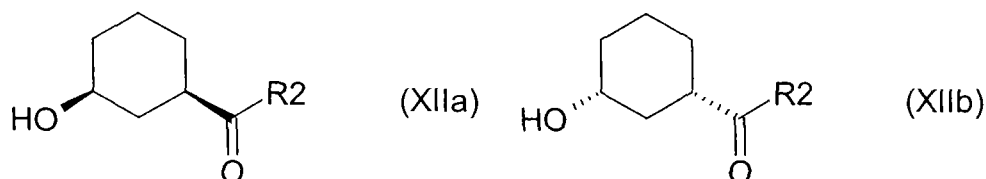
并且，如果适当的话，

f) 除去保护基团 PG (RPG)

如果 R¹ 为如上文 R¹ 项下所定义的 OH 保护基团(PG)，则通过已知的方法除去保护基团，使式(Xa)或(Xb)化合物：



其中 R² 和 PG 如上文所定义，
转化为式(XIIa)或(XIIb)化合物



其中 R² 如上文所定义，然后根据所述方法的变通方法转化为式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式；

也可以改变上述 A) 项下个别反应步骤的顺序：

将 A) LO → EF + S[→EC] → Alk-R¹ → DR 或 EC + C → 产物/异构体形式

改变为：

B) $LO \rightarrow EF+S \rightarrow [EC] \rightarrow DR$ 或 $EC + C \rightarrow Alk-R^1 \rightarrow$ 产物/异构体形式,

或

C) $LO \rightarrow DR$ 或 $EC + C \rightarrow EF + S \rightarrow [EC] \rightarrow Alk-R^1 \rightarrow$ 产物/异构体形式,

或

D) $LO \rightarrow EF+S \rightarrow [EC] \rightarrow Alk-PG \rightarrow DR$ 或 $EC + C \rightarrow RPG \rightarrow Alk-R^1 \rightarrow$ 产物异构体形式,

或

E) $LO \rightarrow Alk-PG \rightarrow DR$ 或 $EC + C \rightarrow RPG \rightarrow EF + S \rightarrow [EC] \rightarrow Alk-R^1 \rightarrow$ 产物/异构体形式。

2. 权利要求 1 中所要求保护的方法, 其中采用 A)、B)和 D)。

3. 权利要求 1 或 2 中所要求保护的方法, 其中采用方法 A)。

4. 权利要求 1-3 中任一项所要求保护的制备式(Ia)和(Ib)化合物的方法, 其中:

R4 为 Br、CF₃、OCF₃、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基;

R5 为 H、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基, 或

R4 和 R5 与苯环一起为萘基;

R3 为 CF₃、(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、苯基;

W 为 CH, 前提是 $n = 1$;

m 为 1;

p 为 0;

R9 为 H、(C1-C6)-烷基;

R10 为(C1-C6)-烷基, 其中烷基可任选被苯基所取代;

R10 和 R12 与它们所连接的原子一起为吡咯烷, 前提是 $p = 0$;

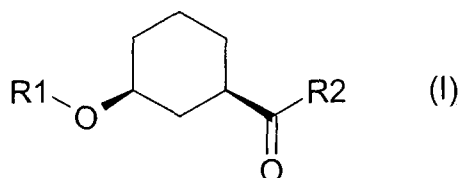
R9 和 R10 与它们所连接的碳原子一起为(C3-C6)-环烷基;

R11 为 H;

R12 为 H、(C1-C6)-烷基、苄基。

采用水解酶生产顺式结构的 3-羟基环己烷羧酸衍生物的对映体形式的方法

本发明涉及制备式(I)的手性非外消旋顺式结构的环己醇或环己醇衍生物的方法。



式(I)的顺式结构的羟基环己烷羧酸衍生物为 DE 专利申请 103 08 355.3 或 WO2004/076426 中所述的具有药物活性的化合物的中心构建模块(central building blocks)或直接前体, 它们能够对脂质和/或碳水化合物的代谢进行治疗性调节, 所以适用于预防和/或治疗 II 型糖尿病和动脉粥样硬化。

但是, 在上述专利申请中所述的非外消旋顺式结构的环己醇构建模块或衍生物的合成不适用于工业化生产方法: 通过手性相色谱分离异构体的方法非常复杂且成本昂贵, 例如对映体的分离(消旋物的拆分)。而且进行对映体的色谱分离时, 外消旋化合物必须化学纯度良好, 但在许多情况下, 只能通过另外的上游色谱(upstream chromatography)才能达到纯度要求。

另外, 许多反应无法以工业化进行。这些反应包括, 尤其是, 在 DMF 中采用 NaH 的烷基化反应, 它是众所周知的高风险反应(C&EN, 1982 年 9 月 13 日, 5)。

自文献中也已经知道, 合成光学纯顺式结构的 3-羟基环己烷羧酸衍生物的方法不适用于生产相对大量的上述具有药物活性的化合物的中心构建模块或者不适用于开发工业化方法, 因为步骤数和/或收率、纯化(尤其是顺/反异构体的分离)的费用以及许多情况下的光学纯度都是无法接受的。

例如,在文献中所述的用于制备光学纯度的顺式结构的3-羟基环己烷羧酸衍生物的某些合成方法是基于间-羟基苯甲酸或其衍生物的氢化或去芳香化反应,并随后通过盐的形成进行传统的外消旋物的拆分。对于在 PtO_2 存在下间-羟基苯甲酸在乙醇中的氢化反应(D. S. Noyce, D. B. Denney, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5912; 参见 J.A.Hirsch, V. C. Truc, J.Org. Chem. 1986, 51, 2218),已有报道需要六次结晶才能以13.8%的收率获得化学纯的外消旋顺式-3-羟基环己烷羧酸。Noyce 和 Denney 也描述了在奎宁三水合物的帮助下顺式-3-羟基环己烷羧酸的外消旋物的拆分。自500g的奎宁三水合物和188.3g的(R,S)-顺式-3-羟基环己烷羧酸开始,经过数步结晶步骤,得到162g的(+)-顺式-3-羟基环己烷羧酸奎宁盐。但是,关于光学纯度(ee)的细节没有给出,仅是声称有旋光性。

在制备光学活性的顺式-3-羟基环己烷羧酸的另一种方法中,采用辛可尼定沉淀外消旋顺式结构的羧酸[a)D. S. Noyce, D. B. Denney, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5912; b)M. Nakazaki, K. Naemura, S. Nakahara, J.Org. Chem. 1979, 44, 2438],并随后将所得盐自甲醇或乙醇重结晶。

所述方法不适用于相对大量的光学活性的顺式-3-羟基环己烷羧酸衍生物的合成,因为很多的化学步骤和/或纯化步骤、用于外消旋物拆分的大量的光学纯的手性辅助剂的应用、所需的立体异构体自盐中的无法避免的游离和非常差的总收率都是不实际且不经济的。

D. S. Noyce, H. I. Weingarten在J. Am. Chem. Soc. 1957, 70, 3098中已经描述了顺式-3-乙酰氧基环己烷羧酸甲酯的制备方法,尽管是以外消旋形式制备的。

最近的公开(C. Exl, E. Ferstl, H. Hönig, R. Rogi-Kohlenprath, Chirality 1995, 7, 211)中描述了在甲醇/乙酸中于100bar的压力下3-乙酰氧基苯甲酸(-)-薄荷酯和4-羟基苯甲酸(-)-薄荷酯分别在40℃和35℃的Rh催化的氢化。在这两个反应中,除了期望的产物外还至少形成了四种产物。这些反应的主要缺点为: a)由于制备光学活性苯甲酸酯和随后手性辅助剂的除去而需要很多步骤; b)工艺上要求的反应条件(100 bar); c)令人不满

的收率和由于很多副产物的存在而导致的复杂的纯化过程；和 d) 较低的光学纯度。最后，作者本人也认为他们的方法几乎没有实用价值。

D. A. Evans, G. C. Fu 和 A. H. Hoveyda (J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6671) 描述了 3-环己烯羧酸的仲或叔酰胺的 Ir(I)-催化的硼氢化反应。尽管收率和非对映异构选择性不错，但是问题在于需要除去反式-异构体。另外，上述酰胺转化为式(I)的目标化合物时需要在相对剧烈的条件下将酰胺键裂解从而同时导致部分差向异构化和内酯化的产生，或者需要直接将酰胺重排形成(I)的目标化合物，这意味着，例如，氨基酸基团的立体选择性合成，这必然导致需要很多步骤，所以也是不经济的。因此，这个方法也不适合于工业化方法。

以 500mg 的规模，作为(1R,3S)-3-羟基环己烷羧酸甲酯直接前体的(1R,3R)-3-羟基-4-环己烯羧酸甲酯的合成已有描述(J. A. Marshall, S. Xie, J. Org. Chem. 1995, 60, 7230 及其所引用的文献)。该合成的主要步骤为：在 TiCl_4 存在下，光学活性的双丙烯酸酯与丁二烯的不对称[4+2]-环加成反应。除去手性辅助剂得到 95%ee 的(R)-3-环己烯羧酸，通过碘内酯化并随后除去 HI，将上述羧酸转化为(1R,5R)-7-氧杂双环[3.2.1]辛-2-烯-6-酮。采用 $\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}$ 将不饱和内酯开环得到(1R,3R)-3-羟基-4-环己烯羧酸甲酯。

通过此类环加成反应合成(R)-或(S)-3-环己烯羧酸已有几篇报道。实际上，在手性辅助剂的使用中有许多不同的实例。许多报道也有描述，例如：a) W. Oppolzer, C. Chapuis, D. Dupuis, M. Guo, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 2100；b) C. Thom, P. Kocienski, K. Jarowicki, *Synthesis* 1993, 475；c) B. M. Trost, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1613。在工业化生产中，这些反应需要特别的方法以保证能够安全处理丙烯酸酯和丁二烯。

这些合成方法的最大的缺点是需要大量的用于内酯化环己烯羧酸的碘和碘化钾：在 J.A. Marshall 和 S. Xie 的公开中，760mg 的环己烯羧酸的分子内环化，需要 1.61g 的碘 (约 1eq.) 和 6.0g (约 6eq.) 的碘化钾以制备 460 mg 的(1R,3R)-3-羟基-4-环己烯羧酸甲酯。在 A.S. Raw 和 E. B. Jang (*Tetrahedron* 2000, 56, 3285) 的公开中，需要三倍量的碘进行碘内酯化反

应。出于安全性和生态学的考虑,以数千克的规模进行此类反应是不切实际的。另外,上述内酯的制备需要色谱纯化。

苯硒基-和苯基次磺基内酯化反应[a]K.C.Nicolaou, S.P.Seitz, W.J.Sipio, J.F.Blount, J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3884; b]K.C.Nicolaou, Tetrahedron 1981, 37, 4097]并非适当的选择。这不仅因为所使用的试剂和/或产物及副产物具有恶臭,而且还因为在许多情况下,它们也是有毒的并且引起生态学的破坏。在大多数情况下,需要进行色谱纯化以除去不需要的随之而来的 Se 或 S 副产物。所以,以数千克的规模进行此类反应是不切实际的。

溴内酯化(C. Iwata, A. Tanaka, H. Mizuno, K. Miyashita, Heterocycles 1990, 31, 987 及其所引用的文献)也不能提供一个可选择的用于工业化生产的规模,因为生态学的原因和/或需要特别的注意事项,需要避免使用溴化物或溴源。

此外,(R)-环己烯羧酸可以通过 1,2-环己-4-烯二羧酸酯的酶催化的去对称化作用得到(P.Kocienski, M.Stocks, D.Donald, M.Perry, Synlett 1990, 38);然而,这同样也存在上述碘内酯化的缺点。

另一条途径是采用 Bu_3SnH 还原 2-碘-7-氧杂双环[3.2.1]辛-6-酮(也称为 4-碘-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮),环己烯羧酸的碘内酯化的直接产物,得到饱和的内酯,采用例如 NaOEt 的乙醇液,可以将其转化为 3-羟基环己烷羧酸乙酯。在许多实例中描述了碘的除去,如在 A.S.Raw, E.B. Jang, Tetrahedron 2000, 56, 3285 中所述。通常, Bu_3SnH 反应的后处理以及所产生的 Sn 和碘化物的除去是困难的,在许多情况下,需要另外进行色谱纯化,这在工业化方法中也是不希望的。在苯硒基-、苯基次磺基-和溴内酯化反应中,同样存在除去 Se、S 和溴化物的问题。

通过 α -糜蛋白酶催化的酯水解,使顺式-3-羟基环己烷羧酸甲酯或四氢吡喃基衍生物进行酶催化的外消旋物拆分(J.B. Jones, P. W. Marr, Tetrahedron Lett. 1973, 3165)同样也不是合适的方法,这是因为产物的光学纯度令人不满:所进行的实验分别得到 42%和 50%ee。对转化进行优化

控制, 可能达到 85% 的对映体过量。一方面, 这令人不满, 但另一方面, 接受该相对降低的收率是唯一可能的方法。

通过在液氨中用钠将间-甲氧基苯甲酸还原制备 3-氧代环己烯-1-羧酸甲酯和 3-氧代环己烷羧酸甲酯在 M. E. C. Biffin, A. G. Moritz, D. B. Paul, Aust. J. Chem. 1972, 25, 1320 中已有描述。

采用少根根霉(*Rhizopus arrhizus*), 并随后分离非对映异构体, 也可以使外消旋的 3-氧代环己烷羧酸酯经立体选择性微生物还原得到光学活性的顺式-3-羟基环己烷羧酸酯(F. Trigalo, D. Buisson, R. Azerad, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6109 及其引用的文献)。复杂的非对映异构体的分离使得放大到工业化生产规模时令人不满。

在 NADH 存在下, 采用 HLAD(马肝醇脱氢酶)还原(R)-3-氧代环己烷羧酸甲酯得到 3-羟基环己烷羧酸甲酯的顺式/反式混合物(J. J. Willaert, G. L. Lemiere, L. A. Joris, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, Bioorganic Chemistry 1988, 16, 223)。因此, 此方法同样不适合于制备光学纯的顺式-3-羟基环己烷羧酸构建模块。

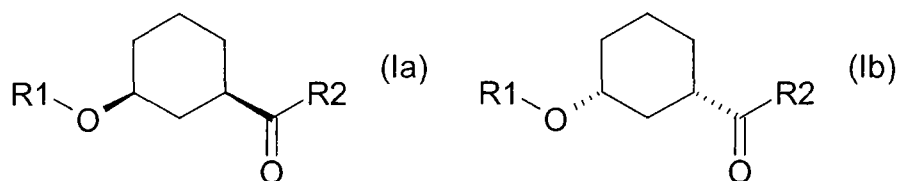
采用白地霉(*Geotrichum candidum*)进行的 3-氧代环己烯-1-羧酸异丙酯的不对称还原(L. Fonteneau, S. Rosa, D. Buisson, Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13, 579)也让人失望, 因为只能形成 3-羟基环己烷羧酸异丙酯的反式-异构体。

在 NADPH 存在下的 3-氧代环己烷羧酸的莽草酸酯脱氢酶的反应研究表明: 该酶将(S)-对映体以 90% 的收率转化为相应的反式-3-羟基环己烷羧酸(T. D. H. Bugg, C. Abell, J. R. Coggins, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6779)。因此, 该反应也不合适。

自莽草酸开始并通过 3-羟基环己烷羧酸, 进行环己烷羧酸在酸热脂环酸芽孢杆菌(*Alicyclobacillus acidocaldarius*) (以前称为酸热芽胞杆菌(*Bacillus acidocaldarius*))和山丘链霉菌(*Streptomyces collinus*)中的生物合成的工业应用是不可行的, 因为 3-羟基环己烷羧酸为反式-结构(1S,3S)-异构体(B. S. Moore, K. Poralla, H. G. Floss, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 5267)。

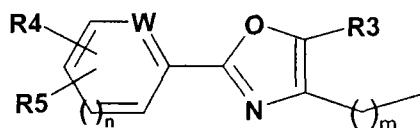
因此,本发明的目标是研究开发没有上述缺点的方法。

本发明提供制备式(Ia)和(Ib)的手性非外消旋化合物的方法:



其中:

R^1 为



其中:

R^3 为 H、(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C1-C3)-烷基-(C3-C8)-环烷基、苯基、(C1-C3)-烷基-苯基、(C5-C6)-杂芳基、(C1-C3)-烷基-(C5-C6)-杂芳基或(C1-C3)-烷基, 它们全部或部分被 F 取代;

R^4 、 R^5 彼此互相独立为 H、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、 SCF_3 、 SF_5 、 OCF_2-CHF_2 、(C6-C10)-芳基、(C6-C10)-芳基氧基、OH、 NO_2 ; 或

R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成稠合的部分饱和的或不饱和的双环 (C6-C10)-芳基或(C5-C11)-杂芳基环;

W 为 CH、N, 前提是 $n = 1$;

W 为 O、S、 NR^6 , 前提是 $n = 0$;

m 为 1 - 6;

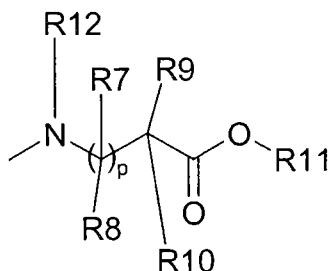
R^6 为 H、(C1-C6)-烷基-苯基、(C1-C6)-烷基;

或者

R^1 为 OH 保护基团(PG), 例如苄氧基甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔-丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔-丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、四氢吡喃基(THP)、1-乙氧基乙基(EE)、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

且

R^2 为



其中：

p 为 0 – 2；

R^7 为 H、(C1-C6)-烷基；

R^8 为 H、(C1-C6)-烷基；

R^9 为 H、F、(C1-C6)-烷基；

R^{10} 为 H、F、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、(C2-C6)-链烯基、(C2-C6)-炔基、(C3-C8)-环烷基、苯基，其中烷基、链烯基、炔基和环烷基可任选被下列一个或多个基团取代：羟基、苯基、(C5-C11)-杂芳基、O-(C1-C6)-烷基和 $NR^{13}R^{14}$ ，且苯基可选择被下列一个或多个基团取代：羟基、O-(C1-C6)-烷基、F 和 CF_3 ，前提是如果 $R^9=F$ ， R^{10} 不为 $NR^{13}R^{14}$ 或 O-(C1-C6)-烷基；

R^9 和 R^{10} 与它们所连接的碳原子一起为(C3-C8)-环烷基；

R^{10} 和 R^{12} 一起为吡咯烷和哌啶，前提是 $n = 0$ ；

R^{11} 为 H、(C1-C8)-烷基、苄基、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基，其中烷基、苄基、苯基、芳基可任选被下列基团单取代或多取代：O-(C1-C6)-烷基、 OCH_2CH_2-OMe 、F、Cl、Br、I、 $Si(CH_3)_3$ 、 $OSi(CH_3)_3$ 、 $Si(iPr)_3$ 、 $OSi(iPr)_3$ 、 $OCH_2CH_2-SiMe_3$ 、 $OCH_2-Si(iPr)_3$ 、 $O-CH_2-C_6H_5$ 、 $SO_2C_6H_4$ -对-Me、SMe、CN、 NO_2 、 $CH_2COC_6H_5$ ；

R^{12} 为 H、(C1-C6)-烷基、(C2-C6)-链烯基、(C2-C6)-炔基、苄基、CO-(C1-C6)-烷基、CO-苯基、C(O)-O-(C1-C6)-烷基、烯丙基氧基羰基(ALOC)、苄氧基羰基(Cbz, Z)、9-芴基甲基氧基羰基(FMOC)、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-(C5-C11)-杂芳基、(C1-C4)-烷

基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基、(C5-C6)-杂芳基-(C1-C4)-烷基；SO₂-(C1-C6)-烷基、SO₂-(C1-C6)-烷基-SO₂-(C1-C6)-烷基、SO₂-苯基，其中苯基可任选被(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、F、Cl所取代；

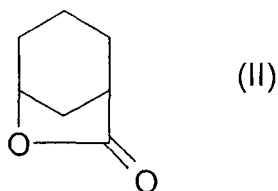
R¹³ 为(C1-C6)-烷基；

R¹⁴ 为(C1-C6)-烷基-苯基、(C1-C6)-烷基，
在该方法中：

A)

a) 内酯开环(LO)

使式(II)的外消旋的 6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮：



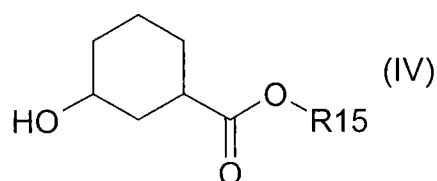
与式(III)化合物反应：



其中

R¹⁵ 为 H、(C1-C8)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C2-C8)-链烯基、(C2-C8)-炔基、苄基、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基、(C1-C4)-烷基-(C5-C11)-杂芳基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基、苯基-(C1-C4)-烷基、(C5-C6)-杂芳基-(C1-C4)-烷基，其中烷基、苄基、苯基、芳基、杂芳基可任选被下列基团单取代或多取代：苯基、O-(C1-C6)-烷基、OCH₂CH₂-OMe、OTs、F、Cl、Br、I、Si(CH₃)₃、OSi(CH₃)₃、Si(iPr)₃、OSi(iPr)₃、OCH₂CH₂-SiMe₃、OCH₂-Si(iPr)₃、OTHP、O-CH₂-C₆H₅、SO₂C₆H₄-p-Me、SMe、CN、NO₂、COOH、CONH₂、CH₂COC₆H₅、CO-苄氧基、CO-O(C1-C6)-烷基、NHTs、NHAc、NHBoc、NHAlc、NH苄基；

上述反应是在适当的碱或酸存在下、在溶剂中进行的(例如,采用氢氧化物如 NaOH 或 CsOH 在水中;或者例如,采用碳酸盐如 K_2CO_3 在醇中;或者例如,采用酸例如 HCl 在水中),或采用酰卤(如乙酰氯)在醇中进行,优选乙酰氯在异丙醇中,其中如果是在含水的条件下进行反应,反应条件决定了是获得例如 Cs(例如,如果采用 CsOH)或 Na(例如,如果采用 NaOH)或铵盐(例如,如果采用 NH_3)还是获得游离酸,得到如外消旋形式的顺式结构的式(IV)化合物:



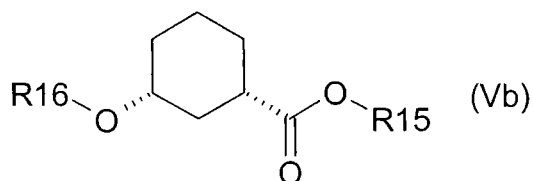
其中 R^{15} 如上文所定义,

或者得到以金属离子盐形式存在的式(IV)化合物(取决于处理方法),例如为 Cs^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Mg^{2+} 盐,且 R^{15} 也为 Cs、Li、K、 NH_4 、Ca、Ba、Mg,

并且如果适当的话,采用烷基化试剂(如苄基溴)可使得到的产物(例如其中 $R^{15} = Cs$ 的式(IV)化合物)再转化为其中 $R^{15} = CH_2C_6H_5$ 的式(IV)化合物,即其中 R^{15} 如上文所定义的另一种产物;

b) 酶催化的酯形成(EF)+分离(s)

将得到的式(IV)化合物经过立体选择性的酶催化的酯形成反应(EF),其中酰基供体(例如,如乙烯基酯 $R^{16}-O-CH=CH_2$, 优选乙酸乙烯酯或酸酐 $R^{16}-O-R^{16}$, 优选琥珀酸酐和戊二酸酐),并将酶加到有机溶剂(例如,如二氯甲烷)中的羟基化合物中,将得到的混合物于-20 至 $80^\circ C$ 搅拌,反应中止后,一种异构体以式(Vb)酯的形式存在:



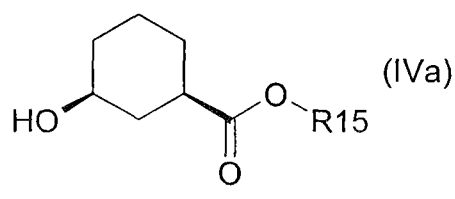
其中:

R^{16} 为 $C(=O)-(C1-C16)$ -烷基、 $C(=O)-(C2-C16)$ -链烯基、

$C(=O)-(C_3-C_{16})$ -炔基、 $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -环烷基，其中一个或多个碳原子可以被氧原子可替换，并且可以被下列选自下列基团的 1-3 个取代基取代：F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 NO_2 、羟基、甲氧基、乙氧基、苯基、 $CO-O(C_1-C_4)$ -烷基和 $CO-O(C_2-C_4)$ -链烯基，其中苯基、 $CO-O(C_1-C_4)$ -烷基和 $CO-O(C_2-C_4)$ -链烯基可以被选自下列基团的 1-3 个取代基取代：F、Cl、Br、 CF_3 ，且

R^{15} 如上文所定义，

另一种立体异构体以式(IVa)的醇形式保持不变：

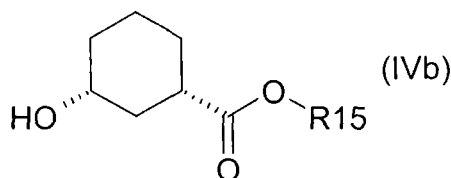


所以，可以根据这些化合物不同的化学或物理化学性质(例如 R_f 值或在水或其它溶剂中的不同溶解度)将其各自分离(分离 S)，例如通过简单硅胶色谱、通过萃取(例如采用庚烷/甲醇或有机溶剂/水)或者随后进一步通过例如其中酯不参与反应的羟基化合物的后续化学反应，其中

得到的为醇的式(IVa)的对映体进一步如下述 d) 进行反应，或者

c) 酯裂解(EC)

得到的为酰化的化合物的式(Vb)的对映体通过已知的方法水解得到化学对映体醇(IVb)，或者，例如通过与 K_2CO_3 的甲醇液反应，进行分子内酯交换，得到光学活性的(1S,5R)-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮，它可以转化为产物的异构体形式(见下面的步骤)



或者，通过例如脂酶催化的两个酯官能团的裂解将式(Vb)化合物转化为光学活性的式(IVb，其中 $R^{15} = H$)化合物，它可以转化为产物的异构体形式(见下面的步骤)；

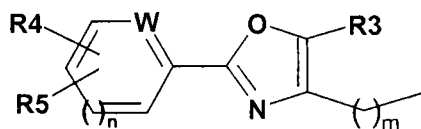
d) 烷基化反应(Alk- R^1 /Alk-PG)

可以在碱存在下、在溶剂中进一步用式(VI)化合物转化



其中

R^1 为



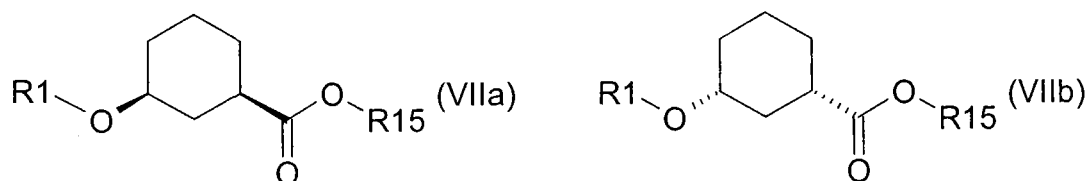
且 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 、 n 和 m 如上文所定义, 或

R^1 为如上文所定义的 OH 保护基团(PG), 但不为 THP、EE、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

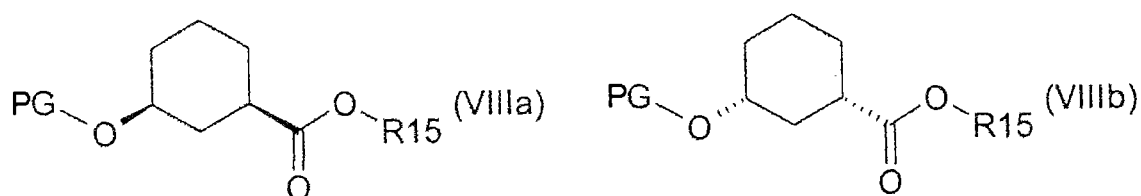
且

X 为 Cl、Br、I、OTs、OMs、OTf;

得到式(VIIa)或(VIIb)化合物:



或者, 如果 $R^1 = PG$ 时, 得到式(VIIIa)或(VIIIb)化合物:



或者

R^1 为 OH 保护基团(PG)例如四氢吡喃基(THP)、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

且

为引入 OH 保护基团, 在酸催化下使式(IVa)或(IVb)化合物与适当的已知的烯醇醚反应也可以得到式(VIIIa)或(VIIIb) 化合物;

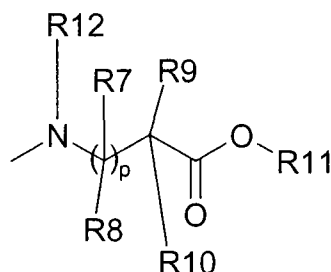
和

e) 直接反应或酯裂解和偶合(DR 或 EC + C)

e1) 在活化试剂或催化剂(例如, 如氰化物离子)存在下, 通过例如使式(IX)的胺: R^2-H (IX),

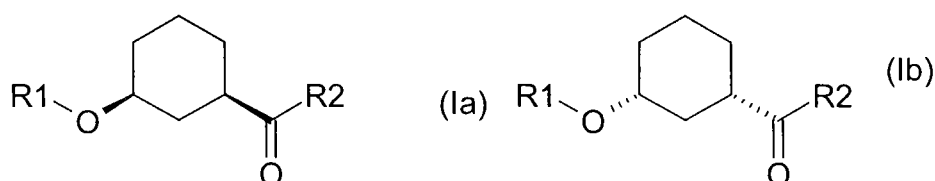
其中

R^2 为

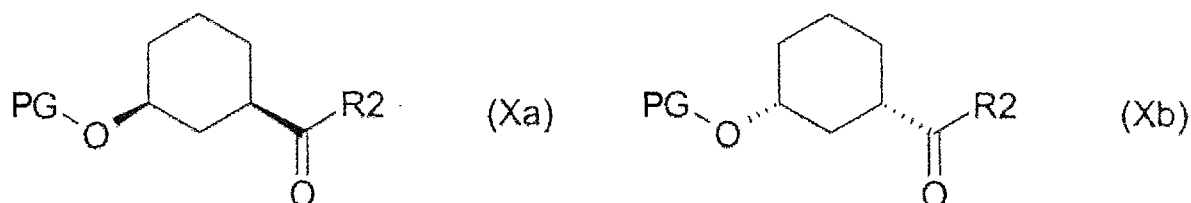


且 $R7$ 、 $R8$ 、 $R9$ 、 $R10$ 、 $R11$ 、 $R12$ 和 p 如上文所定义,

或相应的锂或二甲基铝衍生物, 或者使式(VIIa)或(VIIb)化合物或式(VIIIa)或(VIIIb)化合物与式(IX)的胺或氨基酸衍生物 R^2-H 反应, 可以将所得到的式(VIIa)或(VIIb)化合物或式(VIIIa)或(VIIIb)化合物在直接反应(DR)中转化得到式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式,



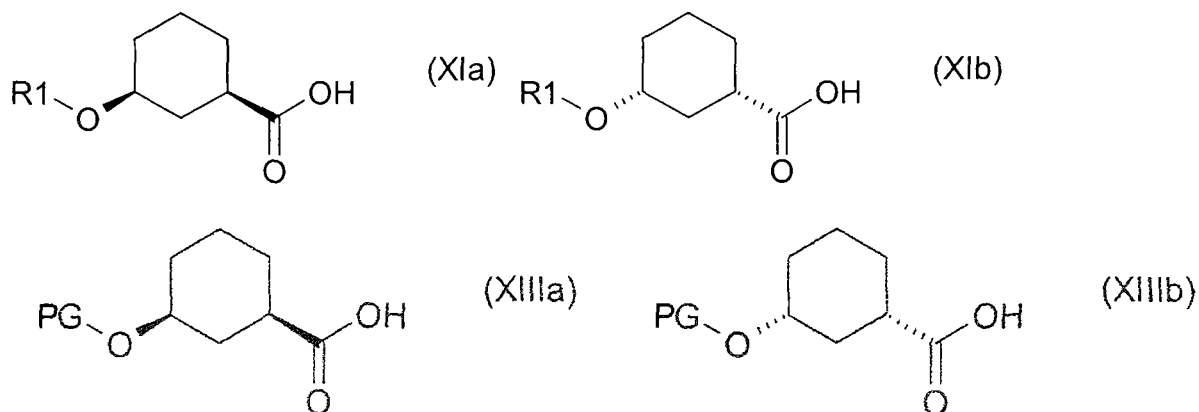
或者, 当 $R^1 = PG$ 时, 得到式(Xa)或(Xb) 化合物,



或者

e2) 在脱水试剂或活化试剂(例如, 如PPA(丙烷膦酸酐)、TOTU([氰基(乙氧基羰基)亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲)、EDC (1-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)、HOBt (1-羟基苯并三唑)、DMAP (4-二甲基氨基吡啶)、DCC (二环己基碳二亚胺)、CDI (N,N'-羰基二咪唑))存在

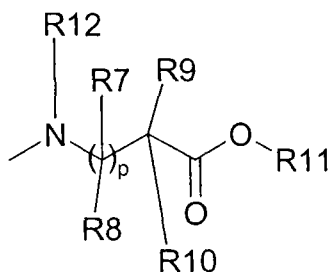
下, 将所得到的式(VIIa)或(VIIb)化合物或者(VIIIa)或(VIIIb)化合物经过酯裂解(例如采用 NaOH 水溶液进行的碱水解、采用 HCl 进行的酸水解或采用脂酶进行的酶催化水解, 或者在 Pd/C 存在下采用 H₂ 进行的氢解), 并随后使所得到的式(XIa)或(XIb)化合物或者(XIIIa)或(XIIIb)化合物



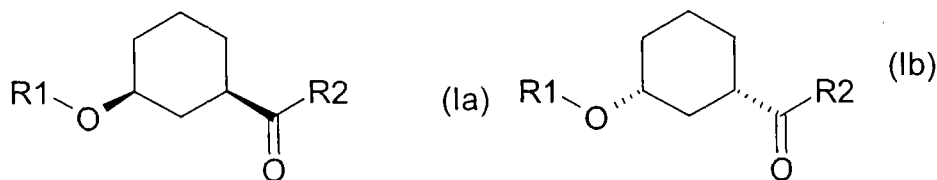
或其相应的盐(例如这些化合物的 Li、Na、K、C₅ 或 NH₄ 盐)与式(IX)化合物偶合: R²-H (IX)

其中

R² 为



且 R7、R8、R9、R10、R11、R12 和 p 如上文所定义, 得到式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式:

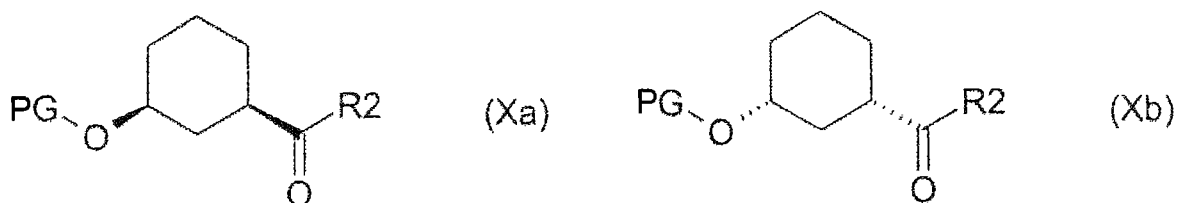


并且, 如果适当的话,

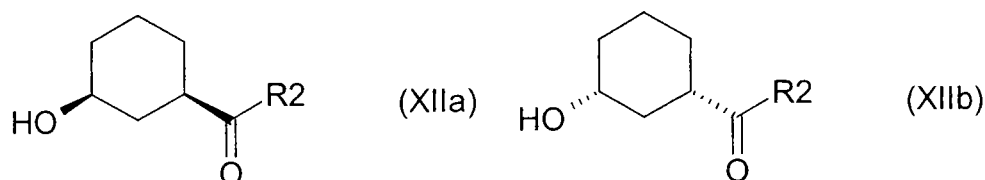
f) 除去保护基团 PG (RPG)

如果 R¹ 为如上文 R¹ 项下所定义的 OH 保护基团(PG), 则通过已知的方法除去保护基团, 例如, 通过 Pd/C 上的氢化反应除去 PG = 苄氧基甲

基或 PG = 苄基, 或采用如 DDQ (2,3-二氯代-5,6-二氰基苯醌) 除去 PG = 对-甲氧基苄基, 或采用如 Bu_4NF 除去 PG = 叔-丁基二甲基甲硅烷基, 或如在酸催化下采用对-甲苯磺酸或 HCl 除去 PG = 四氢吡喃基(THP)、PG = 1-乙氧基乙基、PG = 1-甲基-1-甲氧基乙基或 PG = 1-甲基-1-苄氧基乙基, 将式(Xa)或(Xb)化合物



其中 R^2 和 PG 如上文所定义
 转化为式(XIIa)或(XIIb)化合物



其中 R^2 如上文所定义, 然后根据所述方法的变通方法转化为式(Ia)或(Ib)化合物或其异构体形式;

也可以改变上述 A) 项下个别反应步骤的顺序:

将 A) $\text{LO} \rightarrow \text{EF} + \text{S} [\rightarrow \text{EC}] \rightarrow \text{Alk-R}^1 \rightarrow \text{DR}$ 或 $\text{EC} + \text{C} \rightarrow \text{产物/异构体形式}$

改变为:

B) $\text{LO} \rightarrow \text{EF} + \text{S} [\rightarrow \text{EC}] \rightarrow \text{DR}$ 或 $\text{EC} + \text{C} \rightarrow \text{Alk-R}^1 \rightarrow \text{产物/异构体形式},$

或

C) $\text{LO} \rightarrow \text{DR}$ 或 $\text{EC} + \text{C} \rightarrow \text{EF} + \text{S} \rightarrow [\text{EC}] \rightarrow \text{Alk-R}^1 \rightarrow \text{产物/异构体形式},$

或

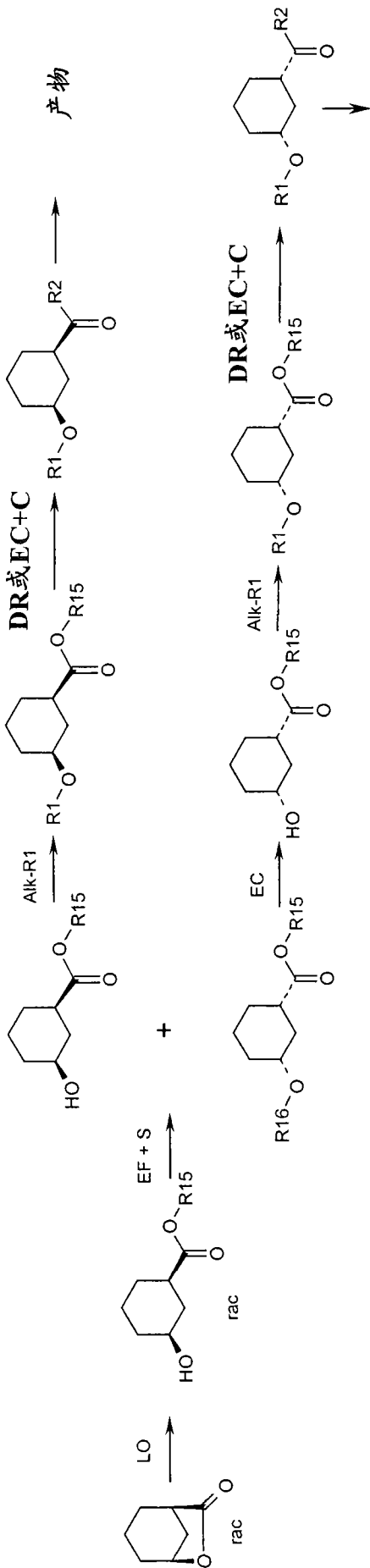
D) $\text{LO} \rightarrow \text{EF} + \text{S} \rightarrow [\text{EC}] \rightarrow \text{Alk-PG} \rightarrow \text{DR}$ 或 $\text{EC} + \text{C} \rightarrow \text{RPG} \rightarrow \text{Alk-R}^1 \rightarrow \text{产物异构体形式},$

或

E) $LO \rightarrow Alk-PG \rightarrow DR$ 或 $EC + C \rightarrow RPG \rightarrow EF + S \rightarrow [EC] \rightarrow Alk-R^1 \rightarrow$ 产物/异构体形式。

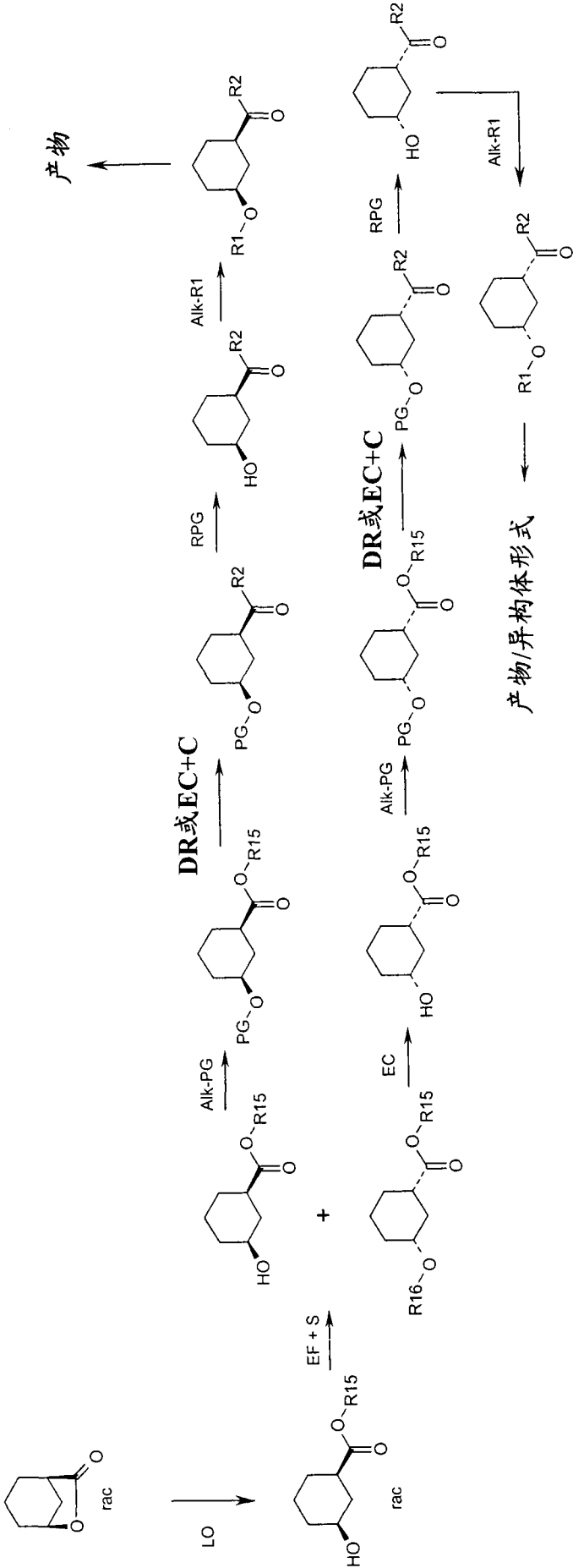
可能的变通方法描述于下面流程 I-V:

流程 A



产物/异构体形式

流程D



式(Ia)和(Ib)化合物在环己烷环上具有两个不对称中心。在此,顺式连接是主要的形式。然而,也可能存在另外的不对称中心,例如,在基团 R2 中。所以,式(Ia)和(Ib)化合物可以以其外消旋物、外消旋混合物、纯对映体、非对映体以及非对映体混合物的形式存在。本发明包括所有这些式(Ia)和(Ib)化合物的异构体形式。即使在某些情况下没有通过语言表述,但这些异构体形式可以通过已知的方法获得。

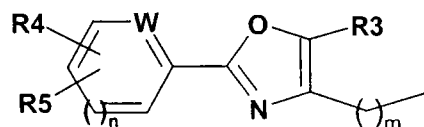
杂芳环可以理解为是指具有最多 4 个杂原子的单环和双环,优选那些具有至多 4 个氮原子和/或 1 个氧原子或 1 个硫原子的杂芳环,例如:呋喃、噻吩、噻唑、噁唑、噻二唑、三唑、吡啶、三嗪、喹啉、异喹啉、吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并三唑。芳环也可以是单-或双环,并且也可以是稠合的,例如,萘基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、二氢苯并[1,4]二噁英。

本发明的方法是经济、简单和快捷的。它不需要等摩尔量的光学纯的原料或辅助剂,不需要昂贵的试剂等,不需要特别危险的试剂,不需要手性相色谱拆分外消旋物,不需要大量的溶剂或花费极大的操作过程。

优选上述方法 A)、B)和 D); 特别优选方法 A)。

优选制备下列式(Ia)和(Ib)化合物的方法,所述化合物中一个或多个基团如下所定义:

R¹ 为



或

R¹ 为 OH 保护基团(PG), 例如, 苄氧基甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔-丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔-丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、四氢吡喃基(THP)、1-乙氧基乙基(Ee)、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基;

且

R⁴ 为 F、Br、CF₃、OCF₃、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基、苯基;

或者

具有如下取代基的那些化合物:

R^4 在间位或对位; 或者

R^5 为氢; 或

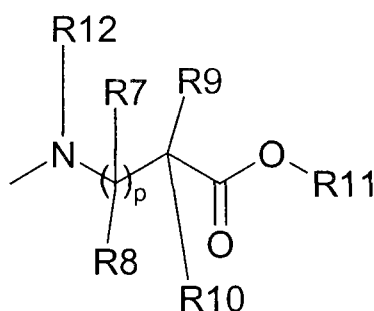
R^4 和 R^5 与苯环一起为萘基; 或

R^3 为 H、(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C1-C3)-烷基-(C5-C6)-环烷基、苯基、(C1-C3)-烷基-苯基; 或

W 为 CH, 前提是 $n = 1$; 或

m 为 1; 或

R^2 为



其中

p 为 0; 或

R_9 为 H、(C1-C6)-烷基; 或

R_9 和 R_{10} 与它们所连接的碳原子一起为(C3-C6)-环烷基, 优选环戊基;

R_{10} 为(C1-C6)-烷基, 其中烷基可任选被下列一个或多个基团所取代: 羟基、苯基、(C5-C11)-杂芳基、(C1-C6)-烷氧基和 $NR_{13}R_{14}$, 且

R_{13} 和 R_{14} 为 H、(C1-C6)-烷基;

R_{11} 为 H、(C1-C8)-烷基、苄基、(C1-C4)-烷基-(C6-C10)-芳基, 其中烷基、苄基、芳基可任选被下列基团单取代或多取代: OMe、

OCH_2CH_2-OMe 、F、Cl、Br、 $Si(CH_3)_3$ 、 $OSi(CH_3)_3$ 、

$OCH_2CH_2-SiMe_3$ 、 $O-CH_2-C_6H_5$ 、SMe、CN、 NO_2 、 $CH_2COC_6H_5$ 。

另外特别优选制备下列式(Ia)和(Ib)化合物的方法, 其中

R_{10} 为(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷基-O-(C1-C4)-烷基或苄基;

R_{11} 为 H、(C1-C8)-烷基、苄基;

最特别优选

R10 为(C1-C4)-烷基或苄基;

R11 为 H、(C1-C8)-烷基。

也最特别优选制备下列式(Ia)和(Ib)化合物:

其中

R4 为 Br、CF₃、OCF₃、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基;

R5 为 H、(C1-C6)-烷基、O-(C1-C6)-烷基; 或

R4 和 R5 与苯环一起为萘基;

R3 为 CF₃、(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、苯基;

W 为 CH, 前提是 $n = 1$;

m 为 1;

p 为 0;

R9 为 H、(C1-C6)-烷基;

R10 为(C1-C6)-烷基, 其中烷基任选被苯基取代;

R10 和 R12 与它们所连接的原子一起为吡咯烷, 前提是 $p = 0$;

R9 和 R10 与它们所连接的碳原子一起为(C3-C6)-环烷基;

R11 为 H;

R12 为 H、(C1-C6)-烷基、苄基。

通过采用醇或在水中使 6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮开环制备式(IV)的外消旋化合物。

外消旋的 6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮(II)可得自商业, 并且可以通过例如脱芳化反应(如通过间-羟基苯甲酸或间-羟基苯甲酸衍生物的氢化反应)并使顺式-3-羟基环己烷羧酸环合合成。

如很多关于内酯的文献中所述 (例如 M. Carballido, L. Castedo, C. Gonzalez, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3973), 内酯的开环可以在酸性或在碱性条件下进行, 例如, 在氢氧化物(如 LiOH)存在下采用水; 例如, 在酸(如乙酸)存在下采用水; 例如, 在碱(如 K₂CO₃)存在下采用醇; 例如, 在酸(如 HCl)存在下采用醇。

对于内酯的开环, 优选在醇中采用乙酰氯。

为拆分羟基化合物的外消旋物，将其溶解于有机溶剂中，例如，二甲氧基乙烷(DME)、甲基叔-丁基醚(MTBE)、二异丙基醚(DIPE)、THF、正己烷、环己烷、甲苯、氯代苯、丙酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和叔-丁醇，加入酰基供体，例如乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、2H,2H-高氟癸酸 2,2,2-三氟乙酯、乙酸乙氧基乙烯酯、对-硝基-或对-氯代苯基乙酸酯、酐酯、乙酸酐、丙酸酐、琥珀酸酐、戊二酸酐、异戊酸酐、丁酸 2,2,2-三氯代乙酯，然后向反应混合物中加入适当的酶，将其于-20 至 80℃搅拌。溶液中共溶剂的比例优选为 10-90%；然而，如果适当的话，最好在纯酰基供体(如乙酸乙烯酯)中进行酶催化的反应，不采用共溶剂。

反应结束后，产物或对映体可以通过简单的方法进行分离，例如根据文献中已知的方法通过萃取分离[a].T. Yamano, F. Kikumoto, S. Yamamoto, K. Miwa, M. Kawada, T. Ito, T. Ikemoto, K. Tomimatsu, Y. Mizuno, Chem. Lett. 2000, 448; b). B. Hungerhoff, H. Sonnenschein, F. Theil, J. Org. Chem. 2002, 67, 1781]，或者采用色谱方法分离。

在另外的方法中，酶反应完成后，通过衍生化作用显著增加了剩余的羟基化合物在水中的溶解度，例如通过采用环状酸酐(例如戊二酸酐)酰化，或者通过转化为胆碱酯[a]. H. Kunz, M. Buchholz, Chem. Ber. 1979, 112, 2145; b.)M. Schelhaas, S. Glomsda, M. Hänsler, H.-D. Jakubke, H. Waldmann, Angew. Chem. 1996, 108, 82]，从而通过萃取可以达到与水不溶性酯或在水中溶解度很差的酯的分离。分离后，通过化学或酶催化的水解可以改变醇的衍生化。

在分离对映体的特别令人感兴趣的选择中，在酶催化的酰化中，应选择酰基供体以使得酰化的对映体较未反应的羟基化合物具有明显更好的水溶性。适当的酰基供体为，例如，环状酸酐，如琥珀酸酐。酶催化的酰化结束后，酰化产物具有游离羧基，可以在碱性介质(例如，饱和的碳酸氢钠水溶液)中通过水溶液萃取快速移出产物。

采用的酶优选自哺乳动物肝中得到的水解酶，例如，自猪胰腺中得到的脂酶(Fluka)，或者自微生物得到的水解酶，例如，自南极假丝酵母

(*Candida antarctica*)得到的脂酶 B(Roche Diagnostics)、自南极假丝酵母得到的脂酶 A(Roche Diagnostics)、自皱落假丝酵母(*Candida rugosa*)得到的脂酶 OF(Meito Sangyo)、自洋葱假单胞菌(*Pseudomonas cepacia*)得到的脂酶 SL(Meito Sangyo)、自产碱杆菌属(*Alcaligenes spec.*)得到的脂酶 L-10(Roche Diagnostics)、自产碱杆菌属得到的脂酶 QL (Meito Sangyo)和戊二酰基-7-ACA-酰基转移酶(Roche Diagnostics)。

特别优选自南极假丝酵母得到的脂酶 B (Roche Diagnostics), 最好选用游离的酶或酶的固定化形式, 例如, 三分之一的产品可以得自商业。

上述每一种酶都可以以游离或固定化的形式使用(Immobilized Biocatalysts, W. Hartmeier, Springer Verlag Berlin, 1988)。酶的量可以根据反应速率或需要的反应时间以及酶的类型(如游离或固定化)而加以选择, 通过简单的预实验可以很容易确定酶的量。酶可以通过冷冻干燥回收。通过固定化可以有助于酶的分离(如果可以的话, 可以重复利用)。

通过适当的方法进行反应, 获得至少一种光学纯的对映体总是可行的。如果目标产物为光学纯的酯, 在酶催化的酯形成中转化率应低于(或等于)50%。如果目标产物为光学纯的醇, 在酶催化的酯形成中, 转化率应高于(或等于)50%。酶催化反应的转化率可以通过 GC 或 HPLC 直接自反应混合物测定, 或者自反应产物(酯或者酸)的光学纯度通过计算测定, 所述光学纯度又可以采用 GC 或手性相 HPLC 直接自反应混合物进行测定。

可以作为前体的式(VI)化合物 R^1-X 及相应的醇 R^1-OH 可以得自商业的, 或者按文献中已知的方法制备[a]杂环化合物化学(Ed.: A. Weissberger, E. C. Taylor):Oxazoles (编辑: I. J. Turchi); b). Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Houben-Weyl 第4版, Heterene III, 附卷1; c)O. Diels, D. Riley, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1915, 48, 897; d)W. Diltthey, J. Friedrichsen, J. Prakt. Chem. 1930, 127, 292; e)A W. Allan, B. H. Walter, J. Chem. Soc. (C)1986, 1397; f)P. M. Weintraub, J. Med. Chem. 1972, 15, 419; g)I. Simit, E. Chindris, Arch. Pharm. 1971, 304, 425; h)Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana, Chem. Pharm. Bull. 1971, 19 (10), 2050-2057]。

在碱存在下, 式(VI)化合物 R^1-X 与光学纯的顺式结构的 3-羟基环己烷羧酸衍生物反应。适当的碱例如氢氧化物(如 KOH)、碳酸盐(如 Cs_2CO_3)、醇盐(如 KOtBu)以及化合物(例如 LDA、BuLi、LiHMDS、KHMDS、NaH 和 NaHMDS)。适当的溶剂例如 THF、MTBE、DME、NMP、DMF、甲苯和氯代苯。

按文献中已知的方法, 通过使式(IVa)和(IVb)化合物与式(VI)化合物反应引入 OH 保护基团(PG)(T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999)。

另外, 根据文献中已知的方法(T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999), 也可以采用相应的烯醇醚(二氢吡喃和乙基乙烯基醚), 将 OH 保护基团(例如四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基或 1-甲基-1-苄氧基乙基)引入式(IVa)和(IVb)化合物中。

应选择作为 PG 的 R^1 以使得在后期反应过程中 PG 的除去也是容易的且可选择的; 所以, PG 为例如苄氧基甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔-丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔-丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、1-乙氧基乙基(EE)或四氢吡喃基(THP)。

后期保护基团的除去同样也可以根据已知的方法进行, 例如, 通过 Pd/C 上的氢化反应除去 PG = 苄氧基甲基或 PG = 苄基, 或者采用如 DDQ (2,3-二氯代-5,6-二氰基苯醌)除去 PG = 对-甲氧基苄基, 或者采用如 Bu_4NF 除去 PG = 叔-丁基二甲基甲硅烷基或 PG = 叔-丁基二苯基甲硅烷基, 或者在酸催化剂中采用对-甲苯磺酸或 HCl 除去 PG = 四氢吡喃基(THP)、PG = 1-乙氧基乙基、PG = 1-甲基-1-甲氧基乙基或 PG = 1-甲基-1-苄氧基乙基。

式(IX)的胺或氨基酸衍生物是容易得到的。蛋白源和非蛋白源氨基酸的两种衍生物均为肽化学中已知的主要构建模块, 其不同的异构体可以以异构体纯化合物的形式得自商业。另外, 使用的式(IX)氨基酸衍生物可以根据文献中已知的方法制备[a)Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 第 4 版, E16d 卷, 附卷 I 和 II; b)C. Cativiela, M. D.

Diaz-de-Villegas, Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 3517; c)M. Beller, M. Eckert, Angew. Chem. 2000, 112, 1026].

采用文献中已知的方法, 可以进行式(IVa)或(IVb)、(VIIa)或(VIIb)或者式(VIIIa)或(VIIIb)的酯与式(IX)的胺或氨基酸衍生物的直接反应[a)M. B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., 2001, 第510页及其所引用的文献; b)文献综述 R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 第987页, VCH Publishers, Inc., 1989], 例如, 通过相应的锂或二甲基铝衍生物, 或者在适当的催化剂(例如, 氰化物离子)存在下, 进行上述反应。

酯的水解可以根据文献中已知的方法进行(M. B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., 2001, 第469页及其所引用的文献), 例如, 通过采用氢氧化钠水溶液进行碱水解, 采用盐酸水溶液进行的酸水解, 或者采用脂酶进行的酶催化的水解, 例如, 如果为苄基酯的话, 在 Pd/C 存在下采用 H₂ 进行的氢解。

通过文献中已知的酰胺或肽偶合的方法, 将酯水解形成的环己烷羧酸转化为式(XIa)或(XIb)化合物。形成酰胺键的许多方法是可行的 [a)Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 第4版, 第XV卷, 附卷1和2; b)G. Benz in Comprehensive Organic Synthesis (编辑: B. M. Trost), 1991, 第381页; c)Miklos Bodansky, Peptide Chemistry, 第2版, Springer Verlag, 第55页]。

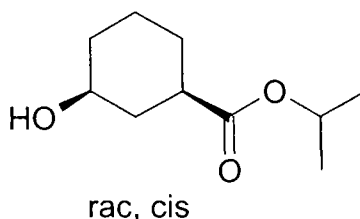
下列实施例用于更详细地阐明本发明。

实施例

对于流程A:

实施例1:

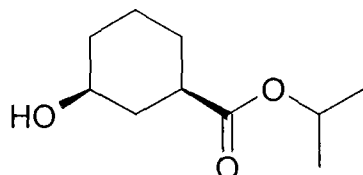
外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的制备



在搅拌下, 将 245ml 乙酰氯缓慢加至 2.1 l 的异丙醇中。在加入的过程中, 温度升高至 45℃, 但随后快速降低至 35℃。然后缓慢滴加 350 g (2.72 mol) 外消旋 6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮和 1.4 l 异丙醇的溶液, 将混合物于 20-25℃ 搅拌。3 小时后, 放置过夜, 反应中止。将反应混合物减压浓缩, 溶于约 1.3 l 二氯甲烷中, 采用 1 l 半饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。然后有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩; 收率: 501 g (98.9%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 (d, 6 H), 1.20-1.45 (m, 4 H), 1.68 (d, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 5.00 (sept, 1 H)。

实施例 2:

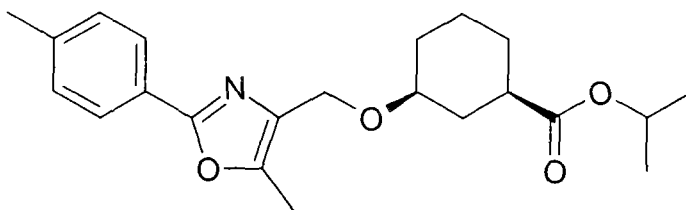
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的酶催化的外消旋物的拆分



于 20-23℃, 将 800 g 外消旋 3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯与 1.5 l 乙酸乙烯酯、5 l 二氯甲烷及 137g 的 Novozym 435 缓慢搅拌。约 4 小时后, 将混合物过滤并减压浓缩。得到 940g 产物, 经 6kg 硅胶色谱纯化(正庚烷/EA 2:1 – EA/正庚烷 3:1): 1. 组分, 484 g, (1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.22 (d, 6 H), 1.2-1.6 (m, 4 H), 1.8-2.0 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 5.00 (sept, 1 H); 80%ee (HPLC, Chiralpak ADH 32 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH 3:1)。2. 混和组分。3. 组分, 324 g 的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 (d, 6 H), 1.20-1.45 (m, 4 H), 1.68 (d, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 5.00 (sept, 1 H); > 99%ee (HPLC, Chiralpak ADH 32 250 × 4.6; 1ml/min, 庚烷/EtOH 3:1)。

实施例 3:

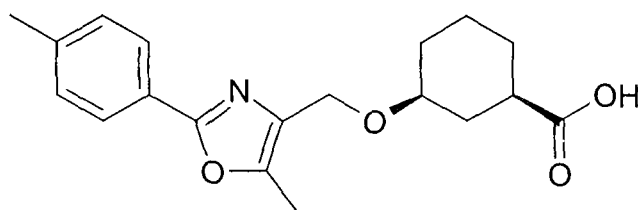
采用 4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑, 通过(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的烷基化反应, 制备(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧酸异丙基酯



在 N_2 环境下, 开始时先将 100 g (0.54 mol) 的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯和 151 g (0.48 mol) 的 4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑加至 1 l 的 NMP 中, 并冷却至 -20°C 。在约 1 小时后, 加入 20.4g 的 NaH, 一次加入少量。在加入过程中, 温度保持在低于 -15°C 。然后将混合物于 -15°C 搅拌。7 小时后, 反应中止。将反应混合物倒入 3 l 水和 40 ml 冰乙酸的混合物中。采用 MTB 醚萃取 (2×700 ml)。有机相减压浓缩。得到 180g 粗品产物, 可直接用于下一步反应。

实施例 4:

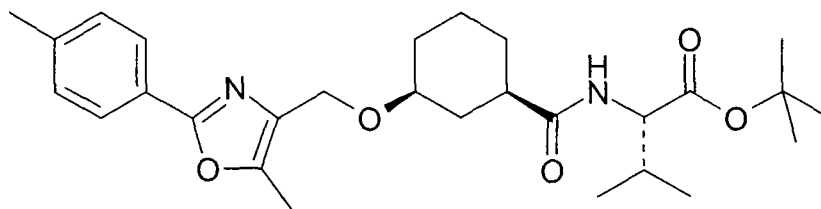
通过异丙基酯水解制备 (1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧酸



将实施例 3 中得到的约 360 g 产物溶于 1.6 l 的 NMP 中, 加入 400 ml 的 NaOH, 将混合物于室温下搅拌。约 1.5 小时后, 反应中止。将反应溶液倒入 6 l 水中, 用 MTB 醚洗涤 3 次, 每次 2 l, 采用约 450 ml 浓 HCl 将水相调节至 pH 为 1。滤出上述操作过程中沉淀的产物, 用水洗涤并于 50°C 干燥; 收率: 85g; m.p. $144-146^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23-1.53$ (m, 4 H), $1.85-2.1$ (m, 3 H), $2.36-2.45$ (m, 8 H), 3.45 (m, 1 H), 4.49 (dd, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.88 (d, 2 H)。

实施例 5:

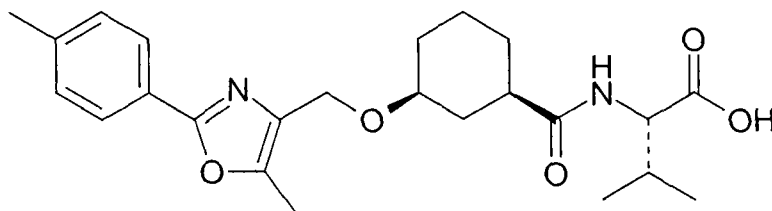
通过偶合(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧酸与(S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐制备 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丁酸叔-丁基酯



在搅拌下,先将 85 g 的(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧酸、70.4g 的 (S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐和 128ml 的三乙胺加至 1.39 l 的 DMF 中。将混合物搅拌约 10 分钟,然后冷却至 0℃ (冰/甲醇),缓慢加入 101 g 的 TOTU,一次加入少量。将混合物于 0℃ 搅拌 15 分钟,然后于约 20℃ 搅拌。2 小时后,反应中止。将全部反应混合物倒入 4.5 l 水中,用 MTB 醚萃取 3 次,每次 700ml,合并的有机相用约 1 l 的水洗涤以除去残留的 DMF,硫酸镁干燥并减压浓缩。残留物用 DIPE 研磨,抽滤;收率: 82g。浓缩母液,残留物再用 DIPE 研磨;总收率: 90g; ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.87 - 0.92 (2 d, 6 H), 1.25 - 1.55 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H), 1.88 (m, 2 H), 2.10 - 2.35 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 5.97 (d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.88 (d, 2 H)。

实施例 6:

3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丁酸的制备



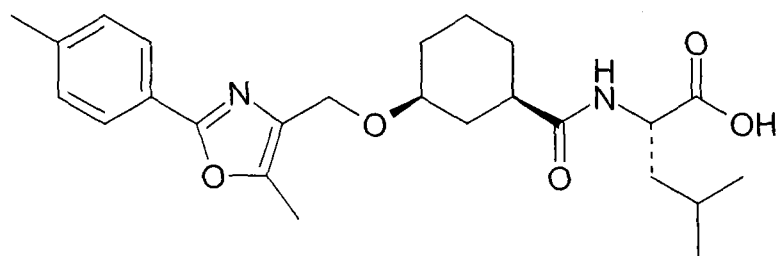
将 141.0 g 的 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丁酸叔-丁基酯溶于 700ml 二氯甲烷中,加入 252ml 三氟乙酸。将反应混合物加热回流。反应时间约 10 小时后,将反应溶液减

压浓缩, 分2次加入约100ml 甲苯, 将混合物减压浓缩。所得残留物溶于1l的水中, 加入约150ml的33%的NaOH水溶液。溶解羧酸的钠盐, 将溶液用MTB醚洗涤, 每次70ml。然后, 采用浓HCl将水相调节至pH为1。目标产物沉淀, 抽滤, 水洗涤, 50℃减压干燥, 采用约1l的乙酸乙酯水解; 收率: 18.8 g; m.p. 195-196℃; ¹H-NMR (DMSO): δ = 0.86 (d, 6 H), 1.05-1.3 (m, 4 H), 1.64 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 2.04 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), ~3.35 (m, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 12.5 (s, br., 1 H)。

实施例 7:

3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}戊酸

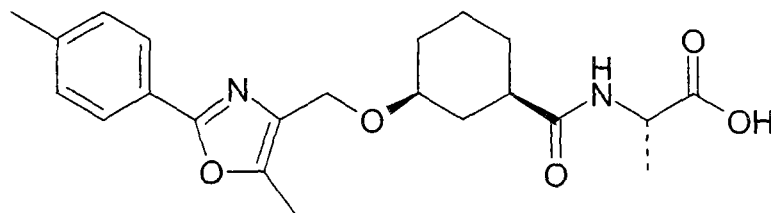
与实施例 2-6 的反应顺序相似, 自(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯、4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑和(S)-亮氨酸叔-丁基酯盐酸盐得到产物 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}戊酸; C₂₅H₃₄N₂O₅ (442.56), MS (ESI): 443 (M+H⁺)。



实施例 8:

3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丙酸

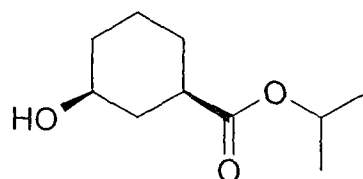
与实施例 7 相似, 自(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯、4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑和(S)-丙氨酸叔-丁基酯盐酸盐得到产物 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丙酸; C₂₂H₂₈N₂O₅ (400.48), MS (ESI): 401 (M+H⁺)。



对于流程 B:

实施例 9:

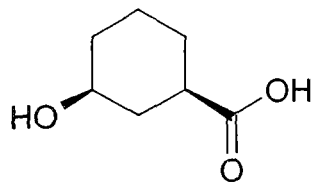
通过酶催化的外消旋物的拆分制备(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯



于室温下, 将 100g 外消旋 3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯与 200 ml 乙酸乙烯酯、800ml 二氯甲烷和 20g 的 Novozym 435 缓慢搅拌。约 60%转化后(GC), 将混合物过滤并减压浓缩。得到 110g 产物, 将其用 1kg 硅胶进行色谱(正庚烷/EA 2:1): 1.组分, 70.9 g, (1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, 6 H), 1.2-1.6 (m, 4 H), 1.8-2.0 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.99 (sept, 1 H); 62%ee (HPLC, Chiralpak ADH 32 250 $\times$ 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH 3:1)。2. 组分, 35.9 g, (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, 6 H), 1.20-1.45 (m, 4 H), 1.68 (d, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 5.00 (sept, 1 H);); > 99%ee (HPLC, Chiralpak ADH 32 250 $\times$ 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH 3:1)。

实施例 10:

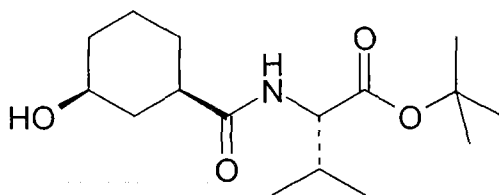
通过光学纯的(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的碱水解制备(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸



于室温下,将 1g (5.4 mmol)的(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯在 6ml 的 2N NaOH 中搅拌过夜。加入数滴 11N 的 NaOH,再将混合物搅拌过夜。检测到没有酯的存在。将混合物用 HCl 酸化并减压浓缩,残留物用异丙醇溶解,过滤,将所得溶液减压浓缩;收率: 0.6g; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) 与外消旋酸的 NMR 数据一致。

实施例 11:

通过使(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸与(S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐偶合制备 2(S)-[[(1R,3S)-3-羟基环己烷羰基]氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯

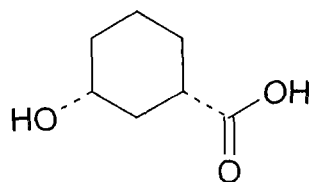


将 8.15 g (56.5 mmol)的(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸、19.6ml 三乙胺和 11.86 g (56.5 mmol)的(S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐加至 100ml 的 DMF 中,并冷却至 0°C ,加入 22.2g (67.8 mmol)的 TOTU ([氰基(乙氧基羰基)亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲鎓),每次少量。将反应溶液于 $18-22^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。根据 LC-MS 检测,原料转化完全。减压蒸发 DMF,将残留物溶于乙酸乙酯,用 NaHCO_3 洗涤。硫酸镁干燥有机相,减压浓缩:得到 29.4g 的红棕色油状物。产物经硅胶色谱纯化(正庚烷/EA 2/1 - 1/1):得到 11.8 g 的黄色固体,可直接用于下一步反应; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (m, 6 H), 1.25 - 1.57 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.78 - 1.95 (m, 3 H), 2.07 - 2.35 (m, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 6.0 (d, br., 1 H)。

通过采用 4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑进行烷基化反应,可以将 2(S)-[[(1R,3S)-3-羟基环己烷羰基]氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯转化为 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羰基]氨基}丁酸叔-丁基酯。

实施例 12:

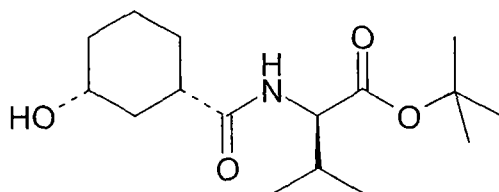
通过酶催化的酯水解自(1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯制备(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸



于室温下, 将 10 g 的(1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯在 100ml 的磷酸盐缓冲液(pH=7)中与 5g 的 Novozym 435 一起搅拌 20 小时。检测表明没有酯的存在(TLC 或 GC)。过滤固定化的酶, 滤液用 HCl 酸化, 减压浓缩。残留物用异丙醇溶解。过滤后, 将得到的澄清溶液减压浓缩; 收率: 7.2 g; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)与外消旋酸的 NMR 数据一致。

实施例 13:

通过使(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸与(R)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐偶合制备 2(R)-[[(1S,3R)-3-羟基环己烷羰基)氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯



先将 2.78 g (19.3 mmol)的(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸、6.7ml 的三乙胺和 4.04 g (19.3 mmol)的(R)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐加至 60ml 的 DMF 中并冷却至 0°C , 再加入 7.57g (23.1mmol)的 TOTU ([氨基(乙氧基羰基)亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基四氟硼脲), 每次少量。将反应溶液于 $18-22^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。减压蒸发 DMF, 残留物溶于乙酸乙酯, 用 NaHCO_3 洗涤。硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 硅胶色谱纯化(正庚烷/EA 2/1 - 1/1): 得到 4.96g 的黄色固体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.9$ (m, 6 H), 1.25 - 1.57 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.78 - 1.95 (m, 3 H), 2.07 - 2.35 (m, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 6.0 (d, br., 1 H)。

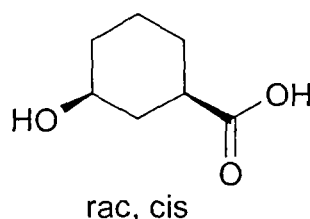
通过采用 4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑烷基化, 可以将 2(R)-[[(1S,3R)-3-羟基环己烷羰基)氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯转化为 3-甲

基-2(R)-{[(1S,3R)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羰基]氨基}丁酸叔-丁基酯。

对于流程 C:

实施例 14:

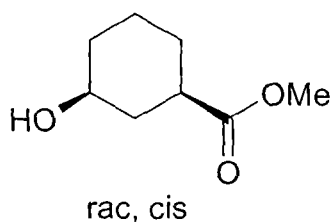
通过 rac-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮的碱水解制备外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸



于室温下, 将 1 g (7.9 mmol) 的 rac-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮和 0.64g (2eq.) 的 NaOH 在 20ml 的水中搅拌过夜。将混合物用 HCl 或乙酸酸化, 减压浓缩, 残留物溶于乙酸乙酯或异丙醇中, 所得有机溶液减压浓缩; 收率: 0.6-0.7g; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 0.9-1.2$ (m, 4 H), 1.6-1.77 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H)。

实施例 15:

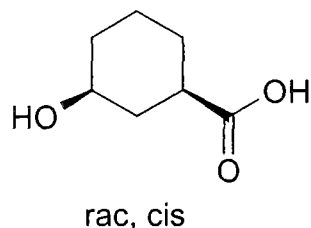
外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯的制备



在搅拌并用冰轻度冷却下, 将 7ml 的乙酰氯加至 10g (79.3 mmol) 的 rac-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮和 100ml 的甲醇中。加入的过程中, 温度升高到 45°C, 但在 10 分钟内降低到 30°C。1 小时后, 反应中止, 将反应混合物减压浓缩; 收率: 12.1 g; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.15-1.50$ (m, 5 H), 1.8-2.0 (m, 3 H), 2.2 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.7 (s, 3 H)。

实施例 16:

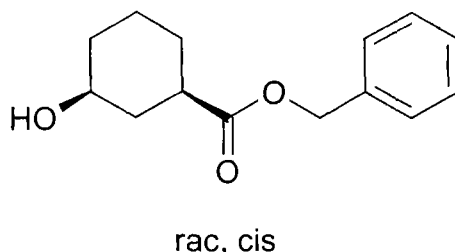
通过外消旋甲酯的碱水解制备外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸



于室温下, 将 1 g (6.3 mmol) 的顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯在 5ml 的 THF、1 ml 的水和 1ml 的 11N NaOH 中搅拌过夜。检测表明没有酯的存在。将混合物用 HCl 酸化并减压浓缩, 残留物溶于乙酸乙酯, 过滤, 溶液减压浓缩; 收率: 0.7g; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) 与上述实施例一致。

实施例 17:

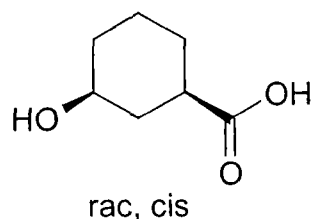
外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯的制备



于 20-23°C, 将 4 ml DMF 中的 0.99 g (7.9 mmol) 的 rac-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮与 0.97ml (1.2 eq.) 的苄醇和 1.3 g (2.2eq.) 的碳酸钾搅拌。反应结束后, 加入水, 将混合物用 MTBE 萃取。合并的有机相用饱和的 NaCl 溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 减压浓缩。硅胶色谱(CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 /丙酮 19:1 - CH_2Cl_2 /MeOH 18:1)得到 0.55g 目标产物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 与得自外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸铯盐和苄基溴反应的产物的 $^1\text{H-NMR}$ 一致。

实施例 18:

通过顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯的氢解制备顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸

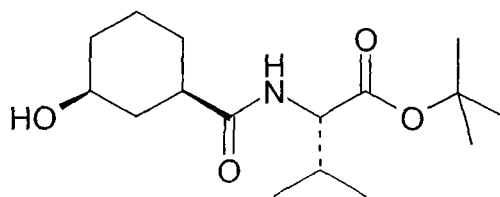


将 4 g (17.1 mmol) 顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯于室温下溶于 100ml 的 MeOH 甲醇中, 加入催化量的 Pd (10% 在炭上), 将混合物于 5bar

氢化。反应结束后(TLC, LCMS), 通过 Celite 过滤除去催化剂并减压蒸发溶剂。将浑浊的残留物溶于乙酸乙酯并过滤, 所得溶液减压浓缩; 收率: 2.0g; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)与上述 NMR 数据一致。

实施例 19:

通过使外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸与(S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐偶合, 并随后进行立体选择性酶催化的酰化, 制备 2(S)-[[(1R,3S)-3-羟基环己烷羧基]氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯



在三乙胺存在下, 在 DMF 中, 采用 TOTU ([氰基(乙氧基羰基)亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲鎓)(反应条件参见实施例 11), 使外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸和光学纯(S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐偶合, 处理反应溶液。

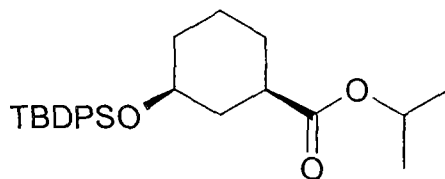
于 20-23°C, 将以此方法获得的 10 g 非对映异构体混合物在 300ml 的乙酸乙酯中与得自南极假丝酵母的 1g 脂酶 B 搅拌。转化达到约 53%后, 通过过滤除去酶中止羟基基团的立体选择性酰化。色谱得到 4 g 的 96.4%de 的 2(S)-[[(1R,3S)-3-羟基环己烷羧基]氨基]-3-甲基丁酸叔-丁基酯, (HPLC, Chiralpak AD 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1%TFA)和 6g 的 > 80%de 的(S)-2-(1S,3R)-乙酸酯。

通过采用 4-碘甲基-5-甲基-2-对-甲苯基噁唑烷基化, 将该物质转化为 3-甲基-2(S)-{[(1R,3S)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基噁唑-4-基甲氧基)环己烷羧基]氨基}丁酸叔-丁基酯。

对于流程 D:

实施例 20:

(1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基)环己烷羧酸异丙基酯的合成

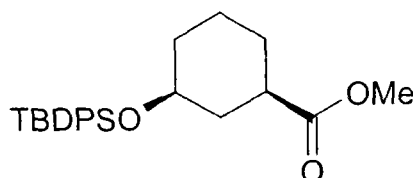


将 5.8 g 光学纯的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 20ml 的 DMF 中, 加入 9.74 ml 的 TBDPSCI (叔-丁基二苯基甲硅烷基氯)、3.2g 咪唑和 100 mg 的 DMAP (二甲基氨基吡啶), 将混合物于 18-23℃ 搅拌 4 小时。减压蒸馏除去大多数溶剂, 油状残留物在 MTBE 和水之间分配。硫酸镁干燥有机相, 然后减压蒸馏除去溶剂; 收率: 14 g 粗品产物。硅胶色谱 (EA/正庚烷 1:6) 得到 7.0 g 的 (1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基) 环己烷羧酸异丙基酯;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9 H), 1.19 (d, 6 H), 1.0 – 1.35 (m, 3 H), 1.48 (m, 1 H), 1.65 – 1.82 (m, 3 H), 2.06 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 7.34 – 7.43 (m, 6 H), 7.66 – 7.68 (m, 4 H)。

实施例 21:

(1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基) 环己烷羧酸甲酯的合成

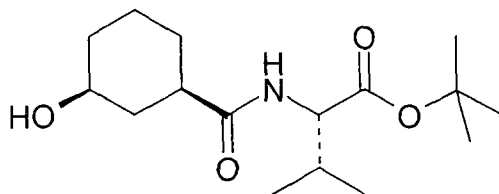


将 >99% ee 的 11.5 g (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯溶于 100ml 的 DMF 中, 加入 21.5 g 的 TBDPSCI (叔-丁基二苯基甲硅烷基氯)、6.5g 咪唑和 500 mg 的 DMAP (二甲基氨基吡啶), 将混合物于 18-23℃ 搅拌过夜。减压蒸馏除去大多数溶剂, 油状残留物溶于 MTBE, 用水洗涤。硫酸镁干燥有机相, 然后减压蒸馏除去溶剂; 得到 28 g 的 (1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基) 环己烷羧酸甲酯, 为浅黄色油状物; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (396.61), MS (ESI): 397 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

该物质可以直接用于碱的酯水解, 随后与氨基酸衍生物(例如, 丙氨酸、亮氨酸和缬氨酸的叔-丁基酯)或其相应的盐酸盐偶合。

实施例 22:

自(1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基)环己烷-1-羧酸进行的
2(S)-{[(1R,3S)-3-羟基环己烷羰基]氨基}-(3S)-甲基丁酸叔-丁基酯的两步合成



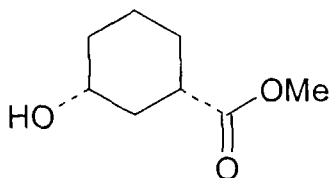
在搅拌下,先将 0.35 g 光学纯的(1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基)环己烷羧酸(通过在水/异丙醇中采用 NaOH 水解,如,相应的异丙基酯水解而制备)、0.38g (S)-缬氨酸叔-丁基酯盐酸盐和 0.45 ml 三乙胺加至 4ml 的 DMF 中。于 0-5℃,每次少量加入 0.36g 的 TOTU ([氰基(乙氧基羰基)亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲鎓),冷却,将混合物搅拌约 5 分钟。然后,于室温下继续搅拌。16 小时后,反应结束。将全部反应混合物倒入约 60ml 水中,用乙酸乙酯萃取 2 次,每次 50ml,硫酸镁干燥有机相,减压浓缩。残留物(1.4 g)经硅胶纯化(正庚烷/EA 1:1);收率:394mg 白色固体。

使 2(S)-{[(1R,3S)-3-(叔-丁基二苯基硅烷基氧基)环己烷羰基]氨基}-3-甲基丁酸叔-丁基酯在 THF 中与四丁基氟化铵反应,以除去 TBDPS 保护基团。浓缩反应混合物,并经硅胶色谱纯化(正庚烷/EA 3:1)得到 197 mg 目标化合物; $C_{16}H_{29}NO_4$ (299.41), MS (ESI): 300 ($M+H^+$); HPLC (Chiralpak AD 250 × 4.6; 1ml/min, 庚烷/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1%TFA): $R_t = 4.9$ min。

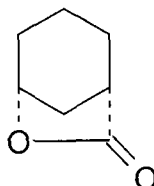
流程 A、B 和 D

实施例 23:

通过(1S,5R)-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮自(1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯制备(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯



采用 Novozym 435, 在乙酸乙烯酯/二氯甲烷中, 使通过立体选择性酶催化的酯形成得自外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的 2.74 g 的 (1S,3R)-3-乙酰氧基环己烷-1-羧酸异丙基酯于 20-23℃ 与 30 ml 甲醇中的 0.3 g 的 K_2CO_3 搅拌, 几乎定量转化为 (1S,5R)-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮。过滤后, 减压浓缩溶剂, 将 (1R,5S)-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮

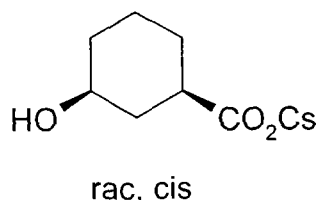


溶于约 30ml 甲醇中, 搅拌并用冰轻度冷却, 加入 1-2ml 乙酰氯。反应结束后, 将反应混合物减压浓缩; 收率: 1.5 g; ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.15-1.50 (m, 5 H), 1.8-2.0 (m, 3 H), 2.2 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.7 (s, 3 H)。

(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯可直接用于后面的反应。

流程 A、B、C、D、E - 式(II)化合物两步转化为式(IV)的外消旋化合物
实施例 24:

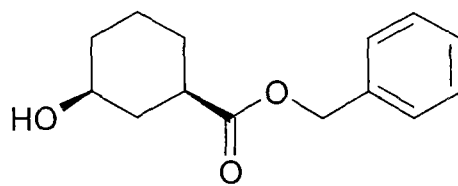
外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸铯盐的制备



于室温下, 将 10 g (79.3 mmol) 的 rac-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮和 13.5 g (80.3mmol) 氢氧化铯单水合物在 50 ml 水中搅拌。2 小时后, 反应结束。将混合物减压浓缩, 分 2 次加入 DMF, 每次 50ml, 将混合物减压浓缩; 收率: 19.6 g (89.5%); ^1H -NMR (D_2O): δ = 1.1-1.37 (m, 4 H), 1.75-2.25 (m, 5 H), 3.63 (m, 1 H)。

实施例 25:

外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯的制备

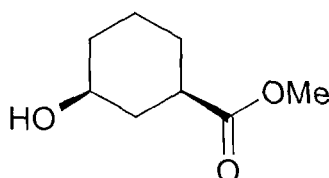


rac, cis

于室温下, 将 2 g (7.24 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸铯盐和 1.1 g (0.81 ml, 6.82 mmol) 苄基溴在 10 ml 的 DMF 中搅拌。搅拌 4 小时后, 放置过夜, 完成苄基化。将反应混合物倒入约 100 ml 水中, 用 MTBE 萃取 2 次, 每次约 50 ml。合并的有机相用水洗涤 1 次, 然后用硫酸镁干燥并减压浓缩; 粗品收率: 1.3 g (76.6%)。粗品产物可以直接用于后面反应或者经色谱纯化; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.17\text{--}1.50$ (m, 4 H), 1.62 (d, 1 H), 1.80–2.0 (m, 3 H), 2.22 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.28–7.40 (m, 5 H)。

通过立体选择性酯的形成进行酶催化的外消旋物拆分的另外的实施例
实施例 26:

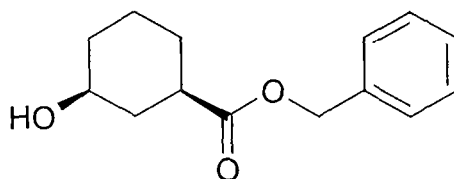
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯的立体选择性酰化



将 500 mg 外消旋 3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯、1 ml 乙酸乙烯酯、4 ml 二氯甲烷和 25 mg 的 Novozym 435 于室温下缓慢搅拌。约 54% 转化完成后 (GC), 通过过滤除去酶中止反应。光学纯的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯测定为 >99% ee。

实施例 27:

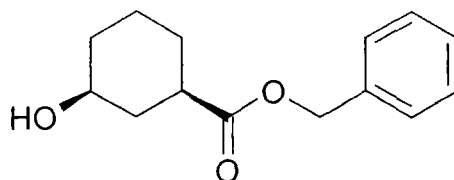
通过外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯的立体选择性酰化合成 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯



于室温下,将 108 mg (0.5 mmol)外消旋 3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯在 5ml 乙酸乙烯酯和 4ml 二氯甲烷中与 54mg 的 Novozym 435 一起缓慢搅拌 2 小时。过滤并减压浓缩后,产物经硅胶色谱(正庚烷/EA 2:1); 收率: 56 mg 的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.15-1.5 (m, 4 H), 1.63 (d, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.35 (m, 5 H); ee > 99%(HPLC, Chiracel OJ 250 $\times$ 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH/MeOH 70:1:1)。

实施例 28:

通过外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯的外消旋拆分合成 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸苄基酯

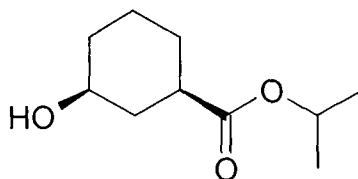


将 29.5 g 顺式-(1RS,3SR)-3-羟基环己烷羧酸苄基酯溶于约 200ml 乙酸乙烯酯中,加入 15g 的 Novozym 435,将混合物于 20-23℃搅拌。75 分钟后,过滤除去酶,将溶液减压浓缩。硅胶色谱(正庚烷/乙酸乙酯 2:1)得到 12 g (1R,3S)-3-羟基环己烷羧酸苄基酯; > 99%ee (HPLC, Chiracel OJ 250 $\times$ 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH/CH₃OH 70:1:1); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ = 0.98-1.30 (m, 4 H), 1.66-1.82 (m, 4 H), 2.04 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 4.63 (dd, 2 H), 5.08 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 5 H)。

反应也可以得到 17g 的 (1S,3R)-乙酰基化合物; 94%ee (HPLC, Chiracel OJ 250 $\times$ 4.6; 1 ml/min, 庚烷/EtOH/CH₃OH 70:1:1,除去乙酰基后)。

实施例29

顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分

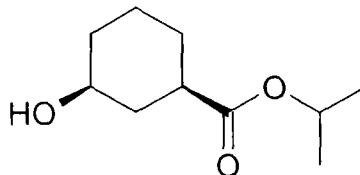


将 200 mg (1.07 mmol)外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于

10ml 丙酮中, 加入 584mg (5.78 mmol)琥珀酸酐和 40mg 的 Novozym 435, 将混合物于 5℃ 搅拌。40-45%转化完成后, 过滤除去酶以中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为 72%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羰基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 > 97%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例30

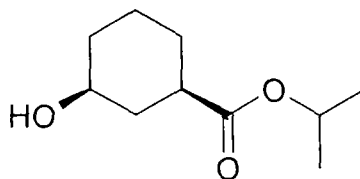
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol)外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 10ml 的 DIPE 中, 加入 584 mg (5.78 mmol)琥珀酸酐和 40 mg 的 Novozym 435, 将混合物于 35℃ 搅拌。约 40%的转化完成后, 通过过滤除去酶中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为 61%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羰基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 94%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例31

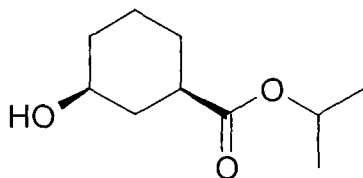
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 10ml 丙酮中, 加入 584mg (5.78 mmol) 琥珀酸酐和 160mg 的 Novozym 435, 将混合物于 35℃ 搅拌。45-49% 的转化完成后, 通过过滤除去酶中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为 84%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 96%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例32

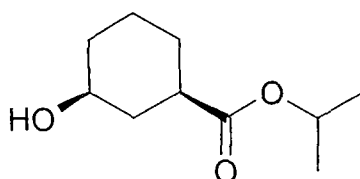
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 10 ml 的 MTB 醚中, 加入 119 mg (1.18 mmol) 琥珀酸酐和 160mg 的 Novozym 435, 将混合物于 35℃ 搅拌。33-37% 转化完成后, 通过过滤除去酶以中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为 46%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 93%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例33

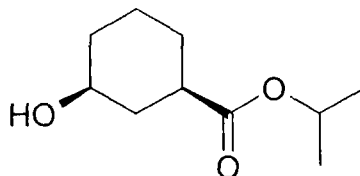
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 10ml 的 THF 中, 加入 Novozym 435 L-2, 将混合物于 35℃ 搅拌。约 40% 的转化完成后, 通过过滤除去酶以中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的纯度为 64%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 97%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例34

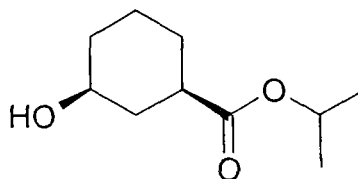
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 10ml 的 DIPE 中, 加入 584 mg (5.78 mmol) 琥珀酸酐和 40mg 的 Novozym 435, 将混合物于 35℃ 搅拌。约 40-45% 的转化完成后, 通过过滤除去酶以中止反应。浓缩样品, 测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为 70%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7), 单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 92%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例35

顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的外消旋物的拆分

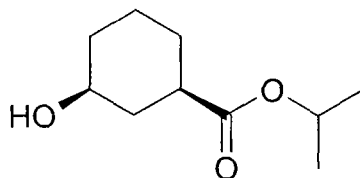


将 200 mg (1.07 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于

10 ml的正庚烷中，加入119mg (1.18 mmol)琥珀酸酐和160mg的Novozym 435，将混合物于5℃搅拌。约30%的转化完成后，通过过滤除去酶以中止反应。浓缩样品，测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为43%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)，单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为96%ee (HPLC on Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例36

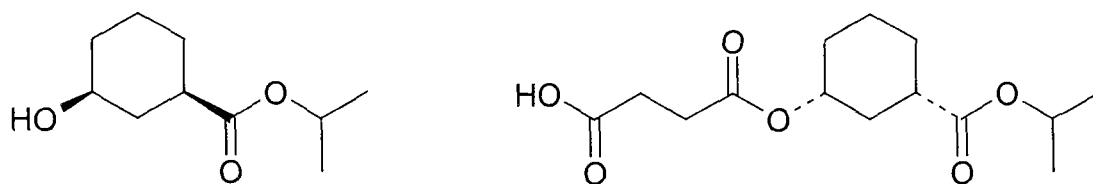
顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯的外消旋物的拆分



将 200 mg (1.07 mmol)外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于10ml 甲苯中，加入 584mg (5.78 mmol)琥珀酸酐和 160mg 的 Novozym 435，将混合物于 5℃搅拌。46-49%的转化完成后，通过过滤除去酶以中止反应。浓缩样品，测定未反应底物和形成的酰基化产物的光学纯度。(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯的光学纯度为> 76%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)，单(顺式-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯的光学纯度为 91%ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250×4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

实施例37

通过采用琥珀酸酐对顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯进行立体选择性酶催化的酰化，制备(1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯和单(-3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯



将 2.0 mg (10.7 mmol) 外消旋顺式-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯溶于 100ml 的 MTB 醚中, 加入 5.84 g (57.8 mmol) 琥珀酸酐和 1.6g 的 Novozym 435, 将混合物于 35℃ 搅拌。约 50% 的转化完成后, 通过过滤除去酶以中止反应。将反应混合物溶于丙酮, 减压浓缩, 然后在二异丙基醚/正庚烷 4:1 和 1M Na₂CO₃ (aq.) 之间分配。浓缩有机相得到 890 mg 的 (1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙基酯; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.23 (d, 6 H), 1.20-1.45 (m, 4 H), 1.68 (d, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 5.00 (sept, 1 H); 光学纯度: 90% ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

采用 2N HCl 将水相调节至 pH 6-7, 用乙酸乙酯萃取 2 次。硫酸钠干燥后浓缩得到 1.39g 单(3-异丙氧基羧基环己基)(1R,3S)-琥珀酸酯;

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 (d, 6 H), 1.24-1.41 (m, 3H), 1.47 (q, 1 H), 1.83-2.01 (m, 3 H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.35 (tt, 1 H), 2.58-2.64 (m, 2 H), 2.64-2.71 (m, 2 H), 4.69-4.79 (m, 1 H), 4.99 (sept, 1 H); 光学纯度: 88% ee (HPLC, Chiralpak AD-H 250 × 4.6; 1 ml/min, 庚烷/MeOH/EtOH/TFA 500:100:100:0.7)。

通过 ¹H-NMR 和/或质谱和/或通过 GC 或 HPLC, 鉴定分离的产物或粗品产物。

通过 HPLC, 例如采用 Chiralpak AD 250 X 4.6 (Daicel) 或 Chiracel OD 250 × 4.6 柱, 测定酯和醇的光学纯度。