



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112585117 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 08

(21) 申请号 201980054595.X

(22) 申请日 2019.08.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112585117 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(30) 优先权数据
1857549 2018.08.20 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/072084 2019.08.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/038858 FR 2020.02.27

(73) 专利权人 安迪苏法国联合股份有限公司
地址 法国安东尼

(72) 发明人 帕特里克·雷伊 罗伯特·于埃

让-米歇尔·约尔格

薇薇安·昂里翁

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.
C07C 403/12 (2006.01)

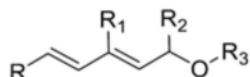
(56) 对比文件
EP 0544588 A1, 1993.06.02
EP 1031561 A1, 2000.08.30
US 4254281 A, 1981.03.03
CN 103619813 A, 2014.03.05
Sandra Balcells 等. Asymmetric Total
Synthesis of (-)-(3R)-Inthomycin C. 《Org.
Lett.》. 2018, 3583-3586.

审查员 林子婷

权利要求书3页 说明书8页

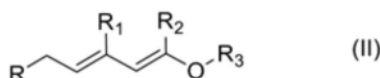
(54) 发明名称
合成维生素A的方法

(57) 摘要
本发明涉及一种由式 (II) 化合物或式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物的方法



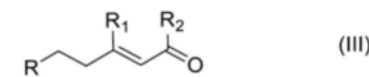
(I) 其中R1选自H和

烷基, R2选自H、烷基、OR', 其中R' 选自烷基、硅烷基、CO-烷基, R3选自CO (R'') 类型的酰基, 和CO (OR'')、CO (NR''R''')、PO (OR'') (OR''')、PO (OR'') (R''') 基团, 其中R''和R''' 彼此独立地选自H和烷基, R代表C(R4)=C(R5)(R6)基团, 其中R4、R5和R6彼此独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基, 或R4和R5一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,



(II)

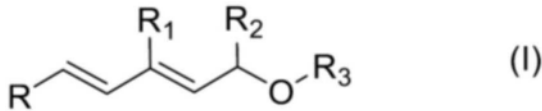
其中, R、R1、R2和



(III)

R3具有以上定义。

1. 一种在强碱存在下通过使式 (II) 化合物异构化制备式 (I) 化合物的方法



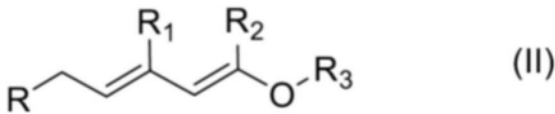
其中

R₁选自H和烷基,

R₂选自H、烷基、OR', 其中R' 选自烷基、硅烷基、CO-烷基,

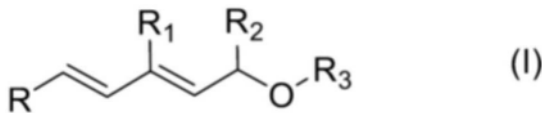
R₃选自CO (R'') 类型的酰基, 和CO (OR'')、CO (NR''R''')、PO (OR'') (OR''')、PO (OR'') (R''') 基团, 其中R''和R'''彼此独立地选自H和烷基,

R代表C (R₄) = C (R₅) (R₆) 基团, 其中R₄、R₅和R₆彼此独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基, 或R₄和R₅一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,



其中, R、R₁、R₂和R₃具有以上定义。

2. 一种由式 (III) 的化合物制备式 (I) 化合物的一锅法,



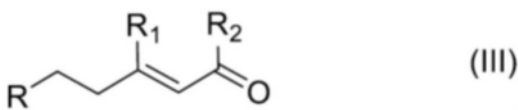
其中

R₁选自H和烷基,

R₂选自H、烷基、OR', 其中R' 选自烷基、硅烷基、CO-烷基,

R₃选自CO (R'') 类型的酰基, 和CO (OR'')、CO (NR''R''')、PO (OR'') (OR''')、PO (OR'') (R''') 基团, 其中R''和R'''彼此独立地选自H和烷基,

R代表C (R₄) = C (R₅) (R₆) 基团, 其中R₄、R₅和R₆彼此独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基, 或R₄和R₅一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,

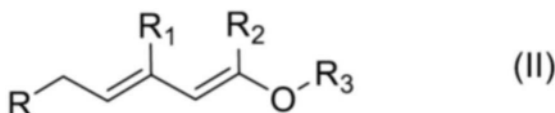


其中

R、R₁和R₂具有以上定义;

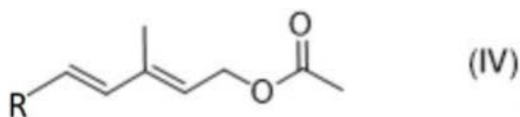
所述方法包括以下步骤:

将所述式 (III) 的化合物酰化形成式 (II) 化合物和在强碱存在下使所述式 (II) 的化合物异构化以形成式 (I) 的化合物

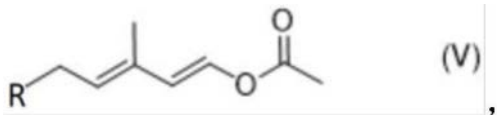


其中, R、R₁、R₂和R₃具有以上定义。

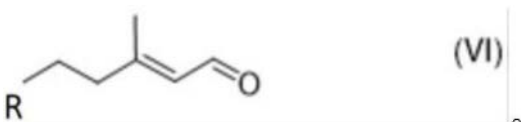
3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其用于通过使式 (V) 化合物在强碱存在下异构化制备式 (IV) 化合物



其中R代表C(R₄) = C(R₅) (R₆) 基团,其中R₄、R₅和R₆彼此独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基,或R₄和R₅一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,



或通过使式(VI)化合物酰化为式(V)化合物和使所述式(V)化合物在强碱的存在下异构化以形成式(IV)化合物



4. 根据权利要求1所述的方法,其获得选自维生素A醋酸酯、脱氢法呢基醋酸酯和脱氢柠檬醛醋酸酯的式(I)化合物,其特征在于式(II)化合物选自11,12-二氢视黄醛烯醇醋酸酯、脱氢法呢基烯醇醋酸酯和脱氢柠檬醛烯醇醋酸酯。

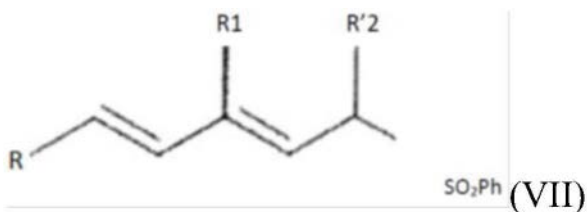
5. 根据权利要求3所述的方法,其获得选自维生素A醋酸酯、脱氢法呢基醋酸酯和脱氢柠檬醛醋酸酯的(IV)化合物,其特征在于式(V)化合物选自11,12-二氢视黄醛烯醇醋酸酯、脱氢法呢基烯醇醋酸酯和脱氢柠檬醛烯醇醋酸酯。

6. 根据权利要求2所述的方法,其获得选自维生素A醋酸酯、脱氢法呢基醋酸酯和脱氢柠檬醛醋酸酯的式(I)化合物,其特征在于式(III)化合物分别选自11,12-二氢视黄醛或7,8-二氢视黄醛、法呢醛和柠檬醛。

7. 根据权利要求1、2、4和5中的任一项所述的方法,其特征在于所述方法在选自以下的强碱的存在下进行:磷腈、脘、和醇盐。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于所述强碱选自P₂Et、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)和叔丁醇钾。

9. 一种制备式(VII)化合物的方法



其中

R₁选自H和烷基,

R'₂选自H和烷基,

R代表C(R₄) = C(R₅) (R₆) 基团,其中R₄、R₅和R₆彼此独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基,或R₄和R₅一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,

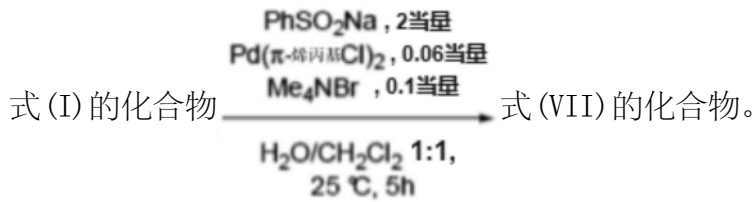
所述方法包括:

i) 根据权利要求1所述的方法由式(II)的化合物制备式(I)的化合物,或

根据权利要求2所述的方法由式(III)的化合物酰化形成式(II)化合物和在强碱存在

下使所述式(II)的化合物异构化以形成式(I)的化合物;和

ii) 根据下述反应由步骤i)所获得的式(I)的化合物制备式(VII)的化合物:



10. 根据权利要求9所述的方法,其用于由法呢醛烯醇醋酸酯制备脱氢法呢基砒。

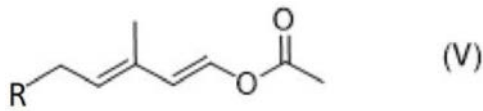
11. 一种由法呢烯合成维生素A的方法,所述方法包括:

i) 由法呢烯氧化制备法呢醛;

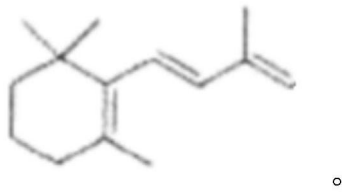
ii) 使用至少一种根据权利要求1至10中任一项所述的方法,由步骤i)获得的法呢醛制备维生素A醋酸酯;

iii) 将步骤ii)获得的维生素A醋酸酯水解以获得维生素A。

12. 一种11,12-二氢视黄醛的烯醇醋酸酯,其作为中间化合物,其具有下式(V):



其中R为



合成维生素A的方法

[0001] 本发明涉及新的倍半萜烯化合物转化反应,所述转化反应允许开辟获取维生素A ($C_{20}H_{30}O$)、其前体和其衍生物的新途径。

[0002] 维生素A的工业规模合成通过各种常规方法进行。在其他制剂中,维生素A可以通过所谓的C15+C5缩合途径获得,例如涉及砜的所谓的Julia反应,根据该反应,用苯基亚磺酸根阴离子处理乙烯基- β -紫罗兰醇,以产生C15砜,向C15砜中添加烯丙基溴以获得C20砜。然后通过消除将其转化为通常直接使用的维生素A醋酸酯,所述维生素A非常不稳定,或皂化为维生素A。

[0003] 也使用其他方法。因此,维生素A可以通过Wittig反应通过C15+C5偶联法制备;尽管如此,该方法仍产生有致癌、突变或生殖毒性作用(CMR)的中间体,例如C5醋酸酯,并且需要使用光气再生膦的装置,光气是剧毒气体。

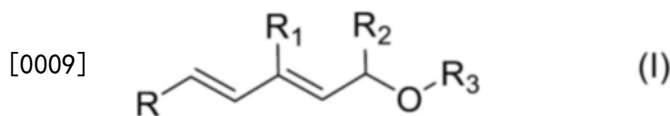
[0004] 因此,根据文献FR2359822A1,已知一种由乙烯基- β -紫罗兰醇合成维生素A醋酸酯的方法,即,使在水溶液中的 β -紫罗兰亚基-乙基-三苯基磷盐与 γ -乙酰氧基-惕各醛反应。

[0005] 另一个获取途径是通过炔烃化学的C6+C14偶联方法;其具有以下缺点:使用呈现明显HSE(健康-安全-环境)风险的一些原料(例如乙炔和正丁基锂),以及涉及非常不稳定且有环的环氧中间体。

[0006] 这些合成方法自发现以来就没有发生任何实际演变,迄今为止,重要的是使用更安全且更经济的新的工业合成方法。

[0007] 本发明提供了由倍半萜烯,特别是法呢烯或倍半萜烯衍生物合成C15砜的原始途径,为维生素A的合成开辟了新的范例。这种新途径开始时的化合物存在于自然界中,可以在某些植物精华中找到并可从中提取,也可以通过微生物特别是真菌进行生物合成。反应物源因此是无穷尽的,本发明为常规方法的成本问题提供了可持续的解决方案,并有助于维生素A以及其他合成过程中间体的生产的实际进展。

[0008] 本发明的目的之一是一种制备式(I)化合物的方法



[0010] 其中

[0011] R1选自H和烷基,

[0012] R2选自H、烷基、OR', 其中R' 选自烷基、硅烷基、CO-烷基,

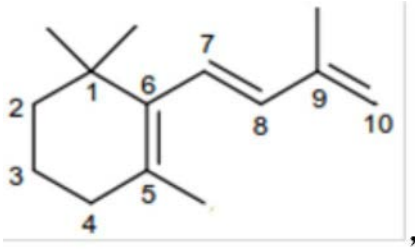
[0013] R3选自CO (R'') 类型的酰基,和CO (OR'')、CO (NR'' R''')、PO (OR'') (OR''')、PO (OR'') (R''') 基团,其中R''和R''' 彼此独立地选自H和烷基,例如R3是CO (CH₃) 或CO (CH₂CH₃),

[0014] R代表C (R4) = C (R5) (R6) 基团,其中R4、R5和R6各自独立地选自H、线性或环状的烷基和烯基、芳基、烷基芳基,或R4和R5一起形成饱和或不饱和、取代或未取代的环,

[0015] 例如,R代表:

[0016] 类维生素A的1位碳原子至10位碳原子的结构部分,如下所示

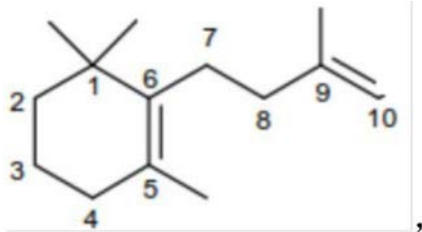
[0017]



[0018]

或7,8-二氢-类维生素A的1位碳原子至10位碳原子的结构部分,如下所示:

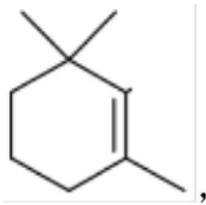
[0019]



[0020]

或类维生素A的1位碳原子至6位碳原子的结构部分,如下所示

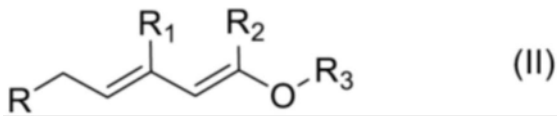
[0021]



[0022]

所述式(I)化合物通过在强碱存在下或在金属催化剂存在下使式(II)化合物反应获得

[0023]



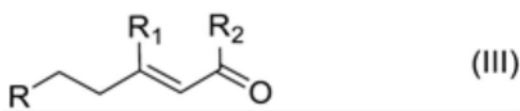
[0024]

其中,R、R1、R2和R3具有以上定义。

[0025]

构成本发明中心的本发明的另一个目的是一种由式(III)化合物获得以上化合物(I)的一锅法

[0026]



[0027]

其中

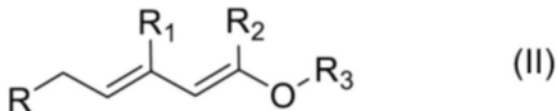
[0028]

R、R1和R2具有以上定义。

[0029]

所述方法包括由以上所述化合物(III)形成式(II)化合物

[0030]



[0031]

其中R、R1、R2和R3具有以上定义,和,由化合物(II)根据上述异构化方法形成化合物(I)。有利地,不分离化合物(II)。该一锅法异构化/酰化方法代表了在合成维生素A、其前体和其衍生物方面的真正进展。

[0032]

在更详细地讨论本发明之前,下面给出本文中使用的术语的定义。

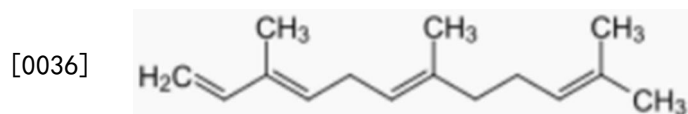
[0033]

任何提及的不饱和化合物都延伸至该化合物的异构体,特别是其位置异构体和立

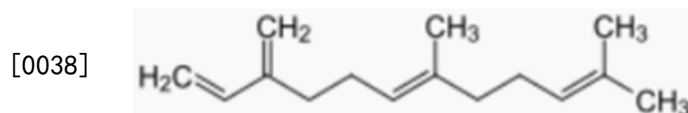
体异构体。

[0034] 举例来说,术语法呢烯包括法呢烯的 α 位置异构体和 β 位置异构体,以及它们各自的立体异构体,如下所示:

[0035] -具有下式的 α -法呢烯(3,7,11-三甲基-1,3,6,10-十二碳四烯)



[0037] 其可以以如下4种异构体(3E,6E)、(3E,6Z)、(3Z,6Z)和(3Z,6E)的形式存在,和-具有下式的 β -法呢烯(7,11二甲基-3-亚甲基-1,6,10-十二碳三烯)



[0039] 其可以以如下2种异构体(6E)和(6Z)的形式存在。

[0040] 该定义特别适用于法呢醛、脱氢-法呢醛、法呢醇、视黄醛、二氢视黄醛、其醋酸酯和其烯醇醋酸酯,它们的名称涵盖其各自全部的异构体。

[0041] 根据本发明,烷基基团是指包括1至20个碳原子,优选1至6个碳原子的饱和的、单价、线性、环状和/或支化的烃链,其代表性元素例如是以下:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基基团。具有环状烃链的烷基,是指包括3至20个碳原子,优选3至7个碳原子,以及一个或多个环的饱和单价烃链。代表性元素例如是以下:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基基团。

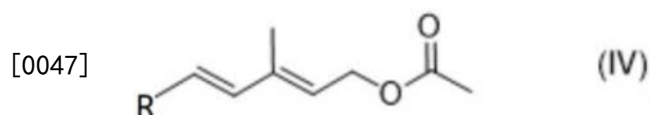
[0042] 烯基基团是指包含2至20个碳原子的单价、线性、环状和/或支化的单或多不饱和烃链。

[0043] 硅烷基基团是指由被选自H和烷基的3个相同或不同取代基取代的Si原子组成的基团,例如三甲基硅烷基。

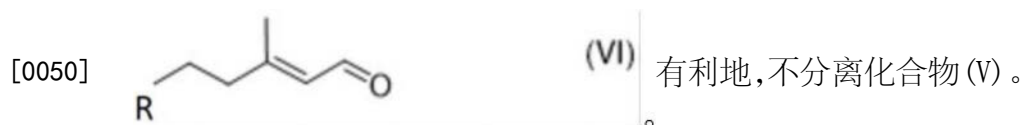
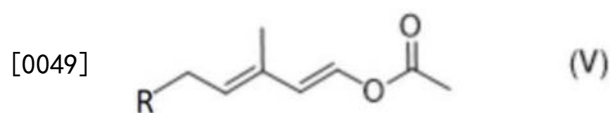
[0044] 根据本发明的芳基基团是指包含6至20个碳原子的芳族的、单官能的单环或多环烃链。例如,可以提及苄基、萘基和联苯基基团。

[0045] 如上定义的术语“烷基”和“芳基”在它们包括基团的名称时保持相同的定义,例如在-CO-烷基或烷基芳基基团中。

[0046] 根据上述两种方法中任一种的变型,本发明涉及通过使式(V)化合物反应或通过使式(VI)化合物反应经式(V)中间化合物制备式(IV)化合物



[0048] 其中R为如前对于式(I)所定义,



[0051] 因此,可以通过以下内容获得以下式 (I) 或 (IV) 化合物中的任意一种:维生素A醋酸酯、脱氢- β -法呢基醋酸酯和脱氢-柠檬醛醋酸酯:

[0052] -根据本发明的酰化步骤,由分别选自11,12-二氢视黄醛烯醇醋酸酯、脱氢- β -法呢基烯醇醋酸酯和脱氢-柠檬醛烯醇醋酸酯的式 (II) 或 (V) 化合物得到,或

[0053] -优选地按照根据本发明的一锅法酰化/异构化方法,由分别选自11,12-二氢视黄醛、法呢醛和柠檬醛的式 (III) 或 (VI) 化合物,而不分离对应的醋酸酯中间体得到。

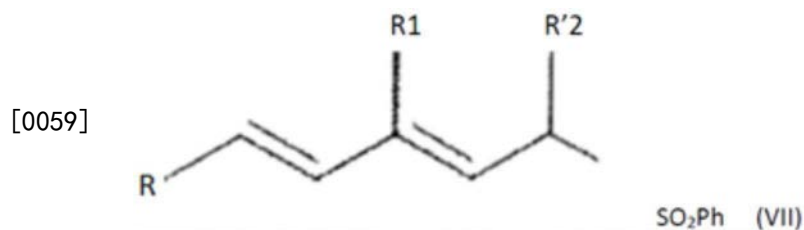
[0054] 还观察了本发明的一锅法酰化/异构化方法由7,8-二氢-视黄醛获得维生素A醋酸酯的可行性。根据本发明,它可以由脱氢-环法呢基烯醇醋酸酯获得,但是优选以一锅法由环法呢醛获得,而不分离脱氢-环法呢基烯醇醋酸酯。

[0055] 在本发明的一个有利的实施方案中,化合物 (II) 或 (V) 异构化为化合物 (I) 或 (IV) 在强碱,例如选自以下的强碱的存在下进行:磷腈,如 P_2Et ;脒(amidines),如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU);和醇盐,如叔丁醇钾。

[0056] 化合物 (III) 或 (VI) 分别乙酰化为化合物 (II) 或 (V) 通常在本领域技术人员已知的条件下,例如在乙酸酐和吡啶的存在下进行。

[0057] 法呢醛是易得的反应物。实际上,它可以根据本领域技术人员已知的方法由法呢烯、法呢醇、法呢酸乙酯、橙花叔醇或脱氢-橙花叔醇合成制备(Tetrahedron Letters 2016, 57, 40, 4496--4499; New Journal of Chemistry 2001, 25, 7, 917-929; Catal. Comm. 2014, 44, 40-45),但它也可以从精油中分离出来,例如柠檬草的精油。根据原始变型,可以在Wacker型方法的催化条件下在至少一种贵金属,主要是钯的存在下,通过氧化法呢烯来生产法呢醛。有利地,反应介质包含钯(II)盐(例如 $PdCl_2$)、铜盐和氧化剂。例如,反应在 $PdCl_2(CH_2CH_2)$ 、 $CuCl_2-LiMoO_4$ 存在下进行。

[0058] 本发明的主要兴趣之一涉及制备式 (VII) 化合物



[0060] 其中

[0061] R和R1具有先前对式 (I) 给出的定义,且R'2选自H和烷基。

[0062] 该方法也是本发明的目的,且其为:

[0063] 由上述式 (II) 的化合物制备式 (VII) 的砜,包括将所述化合物 (II) 酰化为化合物 (I) 的方法,或

[0064] 由上述式 (III) 的化合物制备式 (VII) 的砜,包括将所述化合物一锅法异构化/酰化为式 (I) 化合物的方法,

[0065] 所述化合物 (I)、(II) 和 (III) 如先前所定义。

[0066] 在本发明的一个变型中,由法呢醛烯醇醋酸酯制备脱氢法呢基砜。

[0067] 兴趣之一是由法呢烯或其衍生物生产维生素A,且这是本发明的另一个目的,该合成包括至少任一种上述方法。本发明的不同目的及其应用示于以下实施例中。

[0068] 在实施例中,使用的缩写定义如下:

[0069] TT定义转化率;

[0070] RR定义反应物产率;

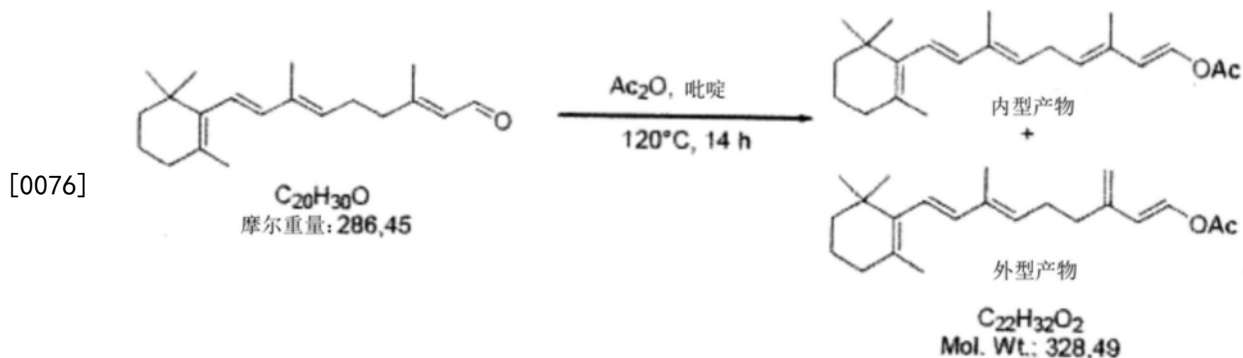
[0071] $RR_{\text{分离}}$ 定义分离后的反应物产率;

[0072] $RR_{\text{测定}}$ 定义在反应介质中测定的反应物产率。

[0073] 实施例1:由11,12-二氢视黄醛制备维生素A醋酸酯

[0074] 该制备包括两个步骤,第一步是由11,12-二氢视黄醛获得为本发明主题化合物的11,12-二氢视黄醛的烯醇醋酸酯,然后第二步包括将11,12-二氢视黄醛的烯醇醋酸酯异构化为维生素A醋酸酯的本发明方法。

[0075] 1.1) 11,12-二氢视黄醛乙酰化为烯醇醋酸酯和异构形式



[0077] 操作条件如下:

[0078] 按以下顺序在氮气下引入反应物:

[0079] -11,12-二氢视黄醛 (DHR) ,2g (4.47mmol)

[0080] -DMAP, 1g (8.10mmol)

[0081] -吡啶, 10g (126mmol)

[0082] -乙酸酐, 10g (96mmol)

[0083] 将反应介质在无光下于 $115^\circ C$ 搅拌1h.冷却至 $25^\circ C$ 后,将反应介质倒入由100mL水、100mL $NaHCO_3$ 饱和水溶液和100mL环己烷组成的混合物中.分离后,将水相用100mL的环己烷再次萃取,然后将合并的有机相用饱和的 $NaCl$ 水溶液 (300mL) 洗涤, Na_2SO_4 上干燥并蒸发。

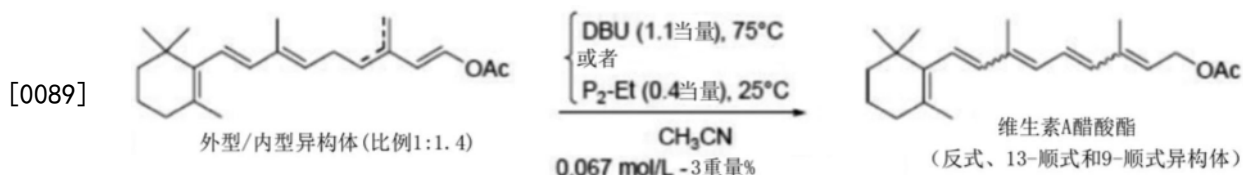
[0084] 得到2.01g黄橙色油。

[0085] - $TT_{DHR} = 100\%$ (TLC)

[0086] - $RR_{\text{分离}} = 57\%$ 外型/内型异构体混合物 (80/20)

[0087] -滴定率 (HPLC) = 41% (33%外型+8%内型)。

[0088] 1.2) 二氢视黄醛烯醇醋酸酯异构化为维生素A醋酸酯



[0090] 一般操作条件如下:

[0091] 将反应物在氮气下引入设置有磁力搅拌的药盒中:烯醇醋酸酯(上述反应1.2得到的混合物, 50mg, 0.076mmol)、溶剂 (1.15mL, 除了DMSO: 2.3mL)、碱 (tBuOK: 3.6mg (在DMSO、NMP、异丙醇和THF的情况下以溶液形式添加);水滑石25mg;KOH: 一片30mg, 滴定率85%;苏

打水:300g/L 500 μ L。将反应介质在无光下搅拌。

[0092] 为了反应监测,使有机相的每个样品(50 μ L)在0.5mL水、0.5mL NaHCO₃饱和水溶液和0.5mL环己烷的混合物上水解。将等份的环己烷相沉积在二氧化硅板上,并用环己烷/乙酸乙酯混合物(90/10)洗脱。

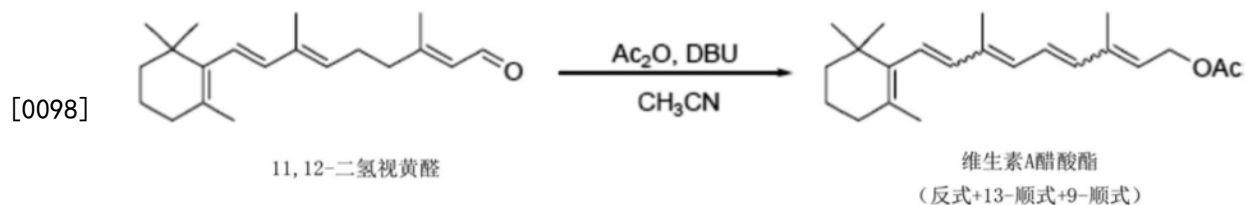
[0093] 测试了不同的条件,表1列出了最具代表性的条件。

[0094] 表1

条件	测定的RR _{反式} (GC, %)
P ₂ -ET(0.2当量), 25 $^{\circ}$ C, 30min	33
DBU(1.1当量), 75 $^{\circ}$ C, 120min	59
tBuOK(0.4当量), 75 $^{\circ}$ C, 30min	19

[0096] 实施例2:由11,12-二氢视黄醛制备维生素A醋酸酯

[0097] 该实施例是实施例1的“一锅法”替代方案,其包括根据本发明的酰化/异构化方法。



[0099] 操作条件如下:

[0100] 按以下顺序在氮气下引入反应物:

[0101] -二氢视黄醛,3.62g(12mmol)

[0102] -乙腈,141.5g(180mL)

[0103] -Ac₂O,1.86g(18mmol)

[0104] -DBU,9.23g(60mmol)。

[0105] 将(均匀的深黄色)反应介质在无光下于75 $^{\circ}$ C搅拌10h。冷却至25 $^{\circ}$ C后,将(均匀的深棕色)反应介质倒入[环己烷(600mL)+饱和碳酸氢钠水溶液(600mL)+水(600mL)]的搅拌混合物中。用100mL环己烷再次萃取水相(pH=9),然后合并环己烷相,用水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),浓缩,得到3.97g红棕色油。

[0106] 所得粗反应具有以下特征:

[0107] -TT(DHR)=100%(TLC),

[0108] -RR_{分离}=77%的(反式+13-顺式+9-顺式)异构体的混合物-滴定率(HPLC)=77%
(反式+13-顺式+9-顺式)

[0109] -异构分布:反式/13-顺式/9-顺式=75/16/9。

[0110] 上述反应粗产物按如下进行结晶:

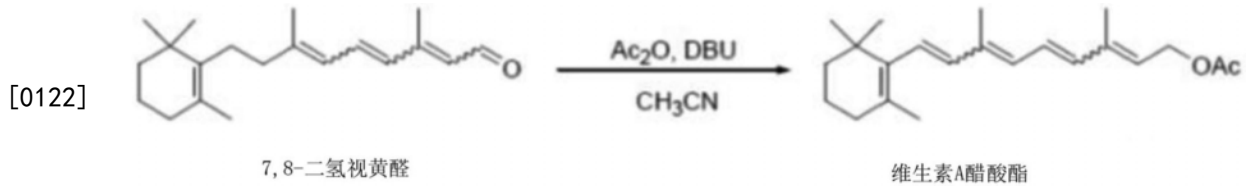
[0111] 将3.91g前述油在3.8mL正庚烷中的溶液冷却至-20 $^{\circ}$ C,并接种反式维生素A醋酸酯晶体(在先前在正庚烷中的结晶过程中获得)。在-20 $^{\circ}$ C下4h后,发生大量结晶。然后将悬浮液冷却至40 $^{\circ}$ C 16h,然后过滤。得到2.41g橙色晶体(干燥后)和4.3ml(3.37g)红棕色母液。

[0112] 晶体的表征:

[0113] -反式异构体的晶化产率=88%

- [0114] -反式滴定率(HPLC) = 81 %
 [0115] -滴定率(反式+13-顺式+9-顺式,HPLC) = 90 %
 [0116] -异构分布:反式/13-顺式/9-顺式 = 90/8/2
 [0117] 母液的表征:
 [0118] -滴定率(反式+13-顺式+9-顺式,HPLC) = 23 %
 [0119] -异构分布:反式/13-顺式/9-顺式 = 37/37/26

[0120] 实施例3:根据本发明的“一锅法”替代方案由7,8-二氢视黄醛制备维生素A醋酸酯
 [0121] 该实施例是制备维生素A醋酸酯的另一个“一锅法”替代方案,其包括根据本发明的酰化/异构化方法。



[0123] 操作条件如下:

[0124] 按以下顺序在25°C下在氮气下引入反应物:

[0125] -7,8-二氢视黄醛,0.2g(0.628mmol)

[0126] -乙腈,0.42mL

[0127] -Ac₂O,0.097g(0.943mmol)

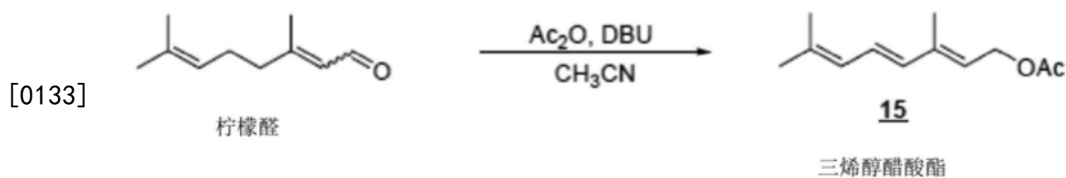
[0128] -DBU,0.483g(3.142mmol)。

[0129] 将(均匀的深黄色)反应介质在无光下于80°C搅拌。在反应24小时期间采集样品。

[0130] TT(7,8-DHR) = 100% (HPLC)

[0131] 测定的RR_{维生素A醋酸酯} = 4h后4%的(反式+13-顺式+9-顺式)异构体的混合物异构分布:反式/13-顺式/9-顺式 = 86/10/4

[0132] 实施例4:根据本发明的“一锅法”替代方案由柠檬醛制备三烯醇醋酸酯



[0134] 操作条件如下:

[0135] 按以下顺序在氮气下引入反应物:

[0136] -柠檬醛,7.7g(48mmol)

[0137] -乙腈,72mL

[0138] -Ac₂O,7.47g(72mmol)

[0139] -DBU,36.5g(240mmol)。

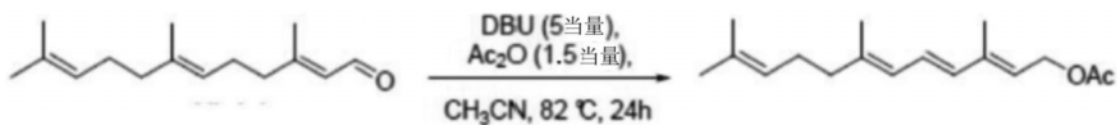
[0140] 将(均匀的)反应介质在无光下于82°C搅拌24h。冷却至25°C后,将(均匀的)反应介质倒入[环己烷(300mL)+饱和氯化铵水溶液(300mL)+水(300mL)]的搅拌混合物中。用100mL环己烷再次萃取水相(pH=5),然后合并环己烷相,干燥(Na₂SO₄),浓缩,得到9.34g棕色油。

[0141] TT(DHR) = 100% (TLC)

[0142] RR_{分离} = 80%

[0143] 滴定率(^1H NMR) = 80%

[0144] 实施例5:根据本发明的“一锅法”替代方案由法呢醛制备脱氢法呢基醋酸酯



[0145]

线性 β -法呢醛

脱氢法呢基醋酸酯

[0146] 操作条件如下:

[0147] 在氮气气氛下,将 Ac_2O 添加到在装有磁力搅拌棒和温度计的500mL三颈烧瓶中的法呢醛的 CH_3CN 溶液中。将介质在 25°C 下搅拌5分钟,然后在反应介质中搅拌DBU。用TLC跟踪反应介质组成的变化。下午6点后,法呢醛的转化完成。反应介质用 NH_4Cl ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,然后在减压(40°C , 10mbar)下浓缩。通过色层法(SiOH , 120g , 环己烷 \rightarrow 环己烷/ $\text{AcOEt} = 98:2$)纯化允许从脱氢法呢基醋酸酯中分离出4.5g橙色油。

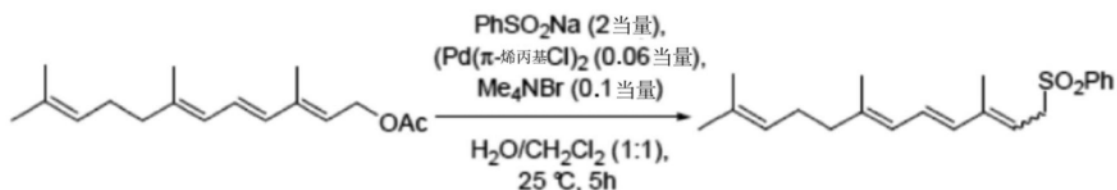
[0148] TT法呢醛 = 100% (GC)

[0149] 测定的RR_{脱氢法呢基醋酸酯} = 89% (GC)

[0150] 分离的RR_{脱氢法呢基醋酸酯} = 75% (色层法)

[0151] 脱氢法呢基醋酸酯滴定率 = 90% (^1H NMR估计)

[0152] 实施例6:由实施例5中获得的脱氢法呢基醋酸酯制备脱氢法呢基砜



[0153]

脱氢法呢基醋酸酯

脱氢法呢基砜

[0154] 操作条件如下:

[0155] 在配备有磁力搅拌棒的Schott管中,在氮气气氛下,将包含在脱气(N_2) CH_2Cl_2 (4.4mL) 中的 Pd (对烯丙基 Cl) $_2$ (0.028g , 0.075mmol) 和1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦) (dppf) (0.126g , 0.21mmol) 的溶液添加到 PhSO_2Na (1.1g , 7.57mmol) 和 Me_4NBr (0.15g , 0.038mmol) 的 H_2O (12.4mL) 溶液中和包含在 CH_2Cl_2 (8.8mL) 中的脱氢法呢基醋酸酯 (1.1g , 3.79mmol) 中。用有机相的TLC跟踪反应介质组成的演变。 25°C 下5h后,脱氢法呢基醋酸酯的转化完成。反应介质用 CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,然后在减压(40°C , 10mbar)下浓缩。通过色层法(SiOH , 40g , 环己烷 \rightarrow 环己烷/ $\text{AcOEt} = 95:5$)纯化允许分离出1g脱氢法呢基砜的浅黄色油。

[0156] TT_{脱氢法呢基砜} = 100% (GC)

[0157] 测定的RR_{脱氢法呢基砜} = 76% (GC)

[0158] 分离的RR_{脱氢法呢基砜} = 68% (色层法)

[0159] 脱氢法呢基砜滴定率 = 90% (^1H NMR估计)。