(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102212082 B
(45)授权公告日 2015.03.04

(21)申请号 201010179187.8

(22)申请日 2010.05.21

(66)本国优先权数据
201010162885.7 2010.04.05 CN

(73)专利权人 重庆博腾制药科技股份有限公司
地址 401221 重庆(长寿)化工园区精细化工一区

(72)发明人 林文清 郑宏杰 刘小波

(74)专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 11129
代理人 胡敬红

(51)Int.Cl.
C07F 9/535(2006.01)
C07F 7/18(2006.01)
C07C 69/716(2006.01)
C07C 69/708(2006.01)
C07C 69/78(2006.01)
C07C 67/31(2006.01)
C07C 67/307(2006.01)
C07C 67/313(2006.01)
C07C 67/29(2006.01)
C07C 67/287(2006.01)

(56)对比文件
CN 101624390 A,2010.01.13, 全文.
WO 2006091771 A2,2006.08.31, 全文.
US 6689591 B2,2004.02.10, 全文.
Gordon E. M. 等.《Synthesis of Substrate-based Inhibitors of HMG CoA Reductase》.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.1991, 第1卷(第1期),61-64.

审查员 常晓屿

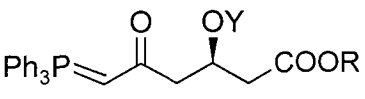
权利要求书3页 说明书21页

(54)发明名称

瑞舒伐他汀钙中间体及制备方法

(57)摘要

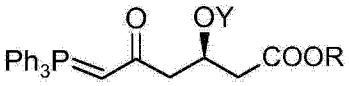
本发明公开了“瑞舒伐他汀钙中间体及制备方法”属于化学药物合成领域。瑞舒伐他汀钙中间体即通式I所示化合物(R为烷基,Y为羟基保护基)的制备方法,以R-环氧氯丙烷为起始原料,经格氏反应、氰化钠亲核取代反应、醇解反应、羟基保护、加成反应、氧化反应、Wittig反应,制得通式I所示化合物。本发明方法条件简单,无高温高压反应,所用原料、催化剂、氧化剂均容易购买,且工艺稳定,产物收率较高,没有产生大量的三废,对环境污染小,很适合工业化大规模生产。



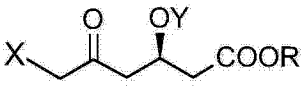
I

CN 102212082 B

1. 瑞舒伐他汀钙中间体即通式 I 所示化合物的制备方法，



I



V

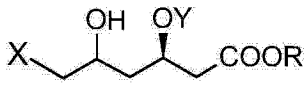
包括如下步骤：由通式 V 所示化合物与三苯基磷在碱性条件下发生 Wittig 反应制得；其中 R 为烷基，Y 为羟基保护基，X 为卤素原子。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，所述 R 为 C1 ～ C3 烷基，Y 为叔丁基二甲基硅基、苄基或苯甲酰基，X 为氯、溴或碘。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法，所述碱性条件为反应液中加入有碱金属氧化物、碱土金属氧化物、氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或其混合物。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，所述碱为碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钙或其混合物。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法，所述通式 V 所示化合物采用如下方法制得：由通式 IV 所示化合物在氮氧自由基、选择性氧化剂以及相转移催化剂存在条件下，于溶剂 A 中选择性氧化羟基得到，



IV，

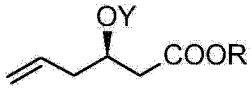
所述溶剂 A 为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙酮、丁酮、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO 中的至少一种或至少一种与水形成的混合液。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法，所述氮氧自由基为 2,2,6,6- 四甲基哌啶 -N- 氧化合物。

7. 根据权利要求 5 所述的制备方法，所述选择性氧化剂为次氯酸钠或亚氯酸钠。

8. 根据权利要求 5 所述的制备方法，所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵或十六烷基三甲基氯化铵。

9. 根据权利要求 5 所述的制备方法，所述通式 IV 所示化合物采用如下方法制得：将通式 III 所示化合物与卤代试剂在溶剂 B 中发生卤代反应而制得，



III ，

所述溶剂 B 为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙酮、丁酮、甲醇、乙醇、异丙醇、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO 中的至少一种或至少一种与水形成的混合液。

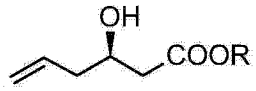
10. 根据权利要求 9 所述的制备方法，所述卤代反应的温度为 -10 ～ 50℃。

11. 根据权利要求 9 所述的制备方法，所述通式 III 所示化合物的制备包括以下步骤：

a、将卤代乙烯与金属镁反应制得卤代乙烯格氏试剂，再与 R- 环氧氯丙烷在催化剂作用下进行格氏反应，得 (2R)-1- 卤代 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物；

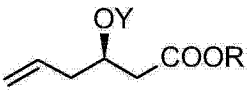
b、将 (2R)-1- 卤代 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物与氰化钠进行亲核取代反应，得 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物；

c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物与醇通过酸催化作用进行醇解反应，得通式 II 所示化合物；



II

d、将通式 II 所示化合物在碱性溶剂中进行羟基保护，得通式III所示化合物，



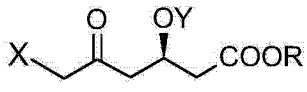
III 。

12. 根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于：步骤 a 中所述催化剂为氯化亚铜，碘化亚铜，氰化亚铜，所述催化剂与 R- 环氧氯丙烷的摩尔比为 0.10 ～ 0.15:1。

13. 根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于：步骤 d 中所述碱性溶剂为咪唑和有机溶剂的混合液。

14. 根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于：所述咪唑与通式 II 所示化合物的摩尔比为 1.5 ～ 2.5:1。

15. 通式Ⅴ化合物，式Ⅴ为



V

其中：

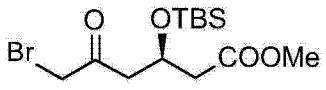
X 代表卤素原子；

Y 代表羟基保护基；

R 代表烷基，

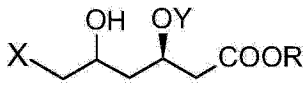
其中 X，Y，R 不同时分别为 Cl，Si$(CH_3)_2$(t-Butyl)，Me。

16. 根据权利要求 15 所述的通式Ⅴ化合物，其中 X 为 Br，Y 为 TBS 保护基团，R 为甲基，即式 VII 所示化合物，



VII 。

17. 权利要求 15 或 16 所述的通式 V 化合物的制备方法，由通式 IV 化合物在氮氧自由基、选择性氧化剂以及相转移催化剂存在条件下，于溶剂 A 中选择性氧化羟基得到，



IV 。

18. 根据权利要求 17 所述的通式 V 化合物的制备方法，所述溶剂为二氯甲烷、氯仿、四

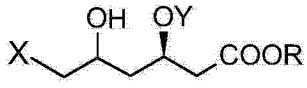
氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙酮、丁酮、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO、水及其任意混合液。

19. 根据权利要求 17 所述的通式 V 化合物的制备方法，所述氮氧自由基为 2,2,6,6- 四甲基哌啶 -N- 氧化合物。

20. 根据权利要求 17 所述的通式 V 化合物的制备方法，所述选择性氧化剂为次氯酸钠或亚氯酸钠。

21. 根据权利要求 17 所述的通式 V 化合物的制备方法，所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵或十六烷基三甲基氯化铵。

22. 通式 IV 化合物，式 IV 为 ：



IV

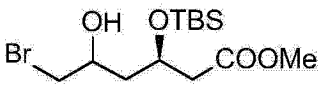
式中

X 代表卤素原子 ；

Y 代表羟基保护基 ；

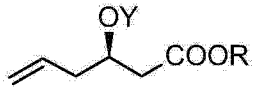
R 代表烷基。

23. 根据权利要求 22 所述通式 IV 化合物，其中 X 为 Br，Y 为 TBS 保护基团，R 为甲基，即式 VI 所示化合物 ：



VI 。

24. 权利要求 22 或 23 所述的通式 IV 化合物的制备方法，将通式 III 化合物与卤代试剂在溶剂 B 中发生卤代反应而制得，



III 。

25. 根据权利要求 24 所述的制备方法，所述的溶剂 B 为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙酮、丁酮、甲醇、乙醇、异丙醇、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO、水及其任意混合液。

26. 根据权利要求 24 所述的制备方法，所述卤代反应的温度为 -10 ～ 50℃。

瑞舒伐他汀钙中间体及制备方法

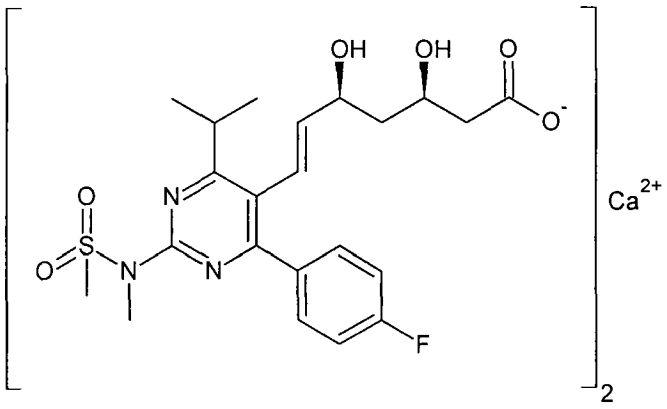
技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的药物中间体及其制备方法，特别涉及瑞舒伐他汀钙一个重要中间体的新的制备方法。

背景技术

[0002] 瑞舒伐他汀钙 (Rosuvastatin calcium)，化学名为 (+)-(3R,5S)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(N- 甲基 -N- 甲磺酰基氨基）嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基 -6(E)- 庚烯酸钙 (2 ： 1)，适用于原发性高胆固醇血症 (II a 型，包括杂合子家族性高胆固醇血症）或混合性脂血障碍 (II b 型）患者在节食或锻炼疗法不理想时的辅助治疗。可降低升高的 LDL- 胆固醇、总胆固醇、甘油三酸酯和 ApoB，增加 HDL- 胆固醇。也适用于纯合子家族性高胆固醇血症患者，可单独使用或配合节食或其他降脂手段（如 LDL 去除法）使用。由于其具有高效、低毒、副作用小等优点，备受人们的青睐，有着广阔的应用前景。其化学结构式如下：

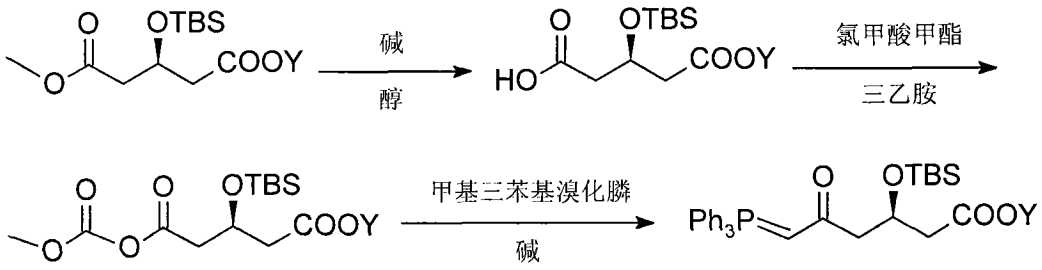
[0003]



[0004] 本专利中所描述的 (3R)- 叔丁基二甲硅氧基 -5- 氧代 -6- 三苯基膦烯己酸酯是制备瑞舒伐他汀钙的重要中间体。

[0005] PCT 专利申请 WO2006091771 中公开了以 (3R)-3- 叔丁基二甲硅氧基戊二酸单甲酯为原料制备 (3R)- 叔丁基二甲硅氧基 -5- 氧代 -6- 三苯基膦烯己酸酯的方法，其主要路线如下 (Y 为羧基保护基团，TBS 为叔丁基二甲基硅基，Ph 为苯基）：

[0006]

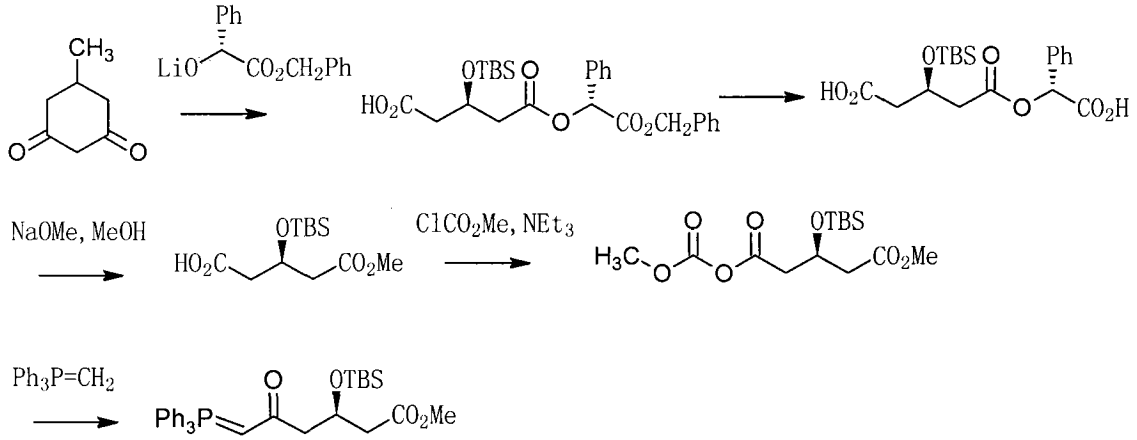


[0007] 但是，该方法要求羧基保护基团 Y 必须是较大的基团，以增加其所保护的酯基的稳定性，提高第一步反应中单甲酯水解的选择性。如果羧基保护基团 Y 为甲基等较小的基

团，将极大地增加单甲酯水解的难度，单甲酯水解产物收率低甚至不能得到。因此，该方法制备成本较高，不适于工业化大规模生产。

[0008] 文献（J. Org. Chem. Vol. 59, No. 25, 7849-7854, 1994）公开了以酸酐化合物为原料制备（3R）-叔丁基二甲硅氧基-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯的方法，其主要路线如下（Me为甲基，Et为乙基）：

[0009]



[0010] 但是，该方法使用的原料酸酐化合物价格昂贵，且第一步反应产物收率低，同样存在制备成本较高的问题，不适于工业化大规模生产。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于提供一种适合工业化生产的瑞舒伐他汀钙中间体即通式 I 所示化合物的制备方法，该方法简单易控，收率高，纯度好，相对成本低。

[0012] 瑞舒伐他汀钙中间体即通式 I 所示化合物的制备方法，

[0013]



I V

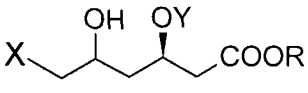
[0014] 包括如下步骤：由通式 V 所示化合物与三苯基磷在碱性条件下发生 Wittig 反应制得；其中 R 为烷基，Y 为羟基保护基，X 为卤素原子。

[0015] 优选：R 为 C1 ～ C3 烷基，Y 为叔丁基二甲基硅基、苄基或苯甲酰基，X 为氯、溴或碘。

[0016] 所述碱性条件为反应液中加入有碱金属氧化物、碱土金属氧化物、氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或其混合物。优选：碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钙或其混合物。

[0017] 所述通式 V 所示化合物采用如下方法制得：由通式 IV 所示化合物在氮氧自由基、选择性氧化剂以及相转移催化剂存在条件下，于溶剂 A 中选择性氧化羟基得到。

[0018]



IV

[0019] 所述溶剂 A 为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙

酮、丁酮、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO 中的至少一种或至少一种与水形成的混合液。

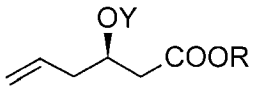
[0020] 所述氮氧自由基为 2,2,6,6- 四甲基哌啶 -N- 氧化合物。

[0021] 所述选择性氧化剂为次氯酸钠或亚氯酸钠。

[0022] 所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵或十六烷基三甲基氯化铵。

[0023] 所述通式 IV 所示化合物采用如下方法制得 :将通式 III 所示化合物与卤代试剂在溶剂 B 中发生卤代反应而制得。

[0024]



III

[0025] 所述溶剂 B 为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、乙腈、丙酮、丁酮、甲醇、乙醇、异丙醇、正己烷、环己烷、正庚烷、DMF、DMA、DMSO 中的至少一种或至少一种与水形成的混合液。

[0026] 所述卤代反应的温度为 -10 ～ 50℃。

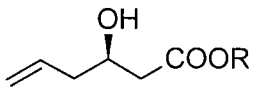
[0027] 所述通式 III 所示化合物的制备包括以下步骤 :

[0028] a、将卤代乙烯与金属镁反应制得卤代乙烯格氏试剂,再与 R- 环氧氯丙烷在催化剂作用下进行格氏反应,得 (2R)-1- 卤代 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物 ;

[0029] b、将 (2R)-1- 卤代 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物与氰化钠进行亲核取代反应,得 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物 ;

[0030] c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯化合物与醇通过酸催化作用进行醇解反应,得通式 II 所示化合物 ;

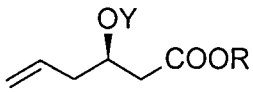
[0031]



II

[0032] d、将通式 II 所示化合物在碱性溶剂中进行羟基保护,得通式 III 所示化合物。

[0033]



III

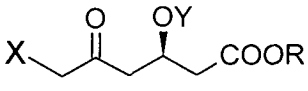
[0034] 步骤 a 中所述催化剂为氯化亚铜,碘化亚铜,氰化亚铜,所述催化剂与 R- 环氧氯丙烷的摩尔比为 0.10 ～ 0.15 ： 1。

[0035] 步骤 d 中所述碱性溶剂为咪唑和有机溶剂的混合液。

[0036] 所述咪唑与通式 II 所示化合物的摩尔比为 1.5 ～ 2.5 ： 1。

[0037] 通式 V 化合物,式 V 为

[0038]



V

[0039] 其中：

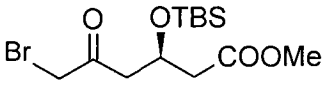
[0040] X 代表卤素原子；

[0041] Y 代表羟基保护基；

[0042] R 代表烷基。

[0043] 优选：其中 X 为 Br，Y 为 TBS 保护基团，R 为甲基，即式 VII 所示化合物。

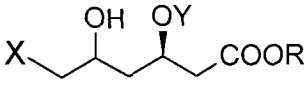
[0044]



Ⅶ

[0045] 通式 IV 化合物，式 IV 为：

[0046]



Ⅳ

[0047] 式中

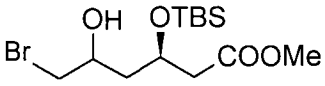
[0048] X 代表卤素原子；

[0049] Y 代表羟基保护基；

[0050] R 代表烷基。

[0051] 优选：其中 X 为 Br，Y 为 TBS 保护基团，R 为甲基，即式 VI 所示化合物：

[0052]



Ⅵ

[0053] 本发明的有益效果在于：本发明的瑞舒伐他汀钙中间体即通式 I 所示化合物的制备采用了完全不同于现有技术的合成方法制得，该方法条件简单，无高温高压反应，所用原料、催化剂、氧化剂均容易购买，且工艺稳定，产物收率较高，没有产生大量的三废，对环境污染小，很适合工业化大规模生产。

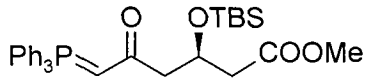
[0054] 在制备过程中，还得到两种新的化合物，通式 IV 和通式 V，该两个新的化合物是实现本发明制备方法过程中重要的中间体。

具体实施例

[0055] 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚，下面对本发明的优选实施例进行详细的描述。

[0056] 实施例 1：化合物 I-1（通式 I 中 R 为 Me，Y 为 TBS）的制备

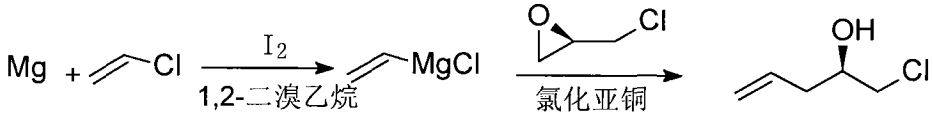
[0057]



I-1

[0058] a、将氯乙烯与金属镁反应制得氯乙烯格氏试剂，再与 R- 环氧氯丙烷在氯化亚铜催化下进行格氏反应，制备 (2R)-1- 氯 -2- 羟基 -4- 戊烯；

[0059]

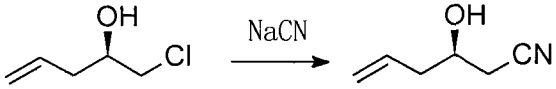


[0060] 在反应瓶中加入 2700ml 经无水处理的四氢呋喃和 216g 镁粉，搅拌均匀，再加入 4.5g 碘，100g 1,2- 二溴乙烷，加毕，缓慢升温至 60 ～ 64℃，保温搅拌 3 ～ 4 小时后通入氯乙烯气体进行反应，在温度为 60 ～ 64℃、持续通入氯乙烯气体条件下反应 10 ～ 11 小时后停止反应，降温至 25 ～ 35℃，测定所得氯乙烯格氏试剂的浓度为 3.34mol/L；

[0061] 将反应液继续降温至 -35 ～ -25℃，加入 30g 氯化亚铜，再缓慢滴加 280gR- 环氧氯丙烷（氯化亚铜与 R- 环氧氯丙烷的摩尔比可在 0.10-0.15 ：1 之间），在滴加过程中保持温度为 -35 ～ -25℃，1 ～ 2 小时滴毕，将反应液转移至 200ml 预冷至 5 ～ 10℃的饱和氯化铵溶液中，用浓度为 3mol/L 的盐酸溶液调节 pH 至 3 ～ 4，用 150ml 甲叔醚分三次萃取，合并有机相，依次用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为 25 ～ 30℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 306.9g 黄褐色粘稠液体，即 (2R)-1- 氯 -2- 羟基 -4- 戊烯，经高效液相色谱法检测其纯度为 97.4%，收率为 81.9%。

[0062] b、将 (2R)-1- 氯 -2- 羟基 -4- 戊烯与氰化钠进行亲核取代反应，制备 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯；

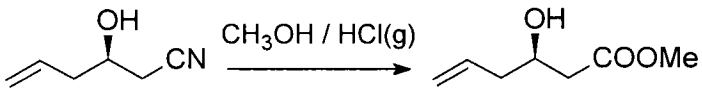
[0063]



[0064] 在反应瓶中加入 440ml 纯净水和 50g 氰化钠，搅拌使溶解，再在温度为 30 ～ 35℃条件下滴加 82g(2R)-1- 氯 -2- 羟基 -4- 戊烯，滴毕，升温至 40 ～ 45℃反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 5 ：1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至 (2R)-1- 氰基 -2- 氯 -4- 戊烯反应完全，将反应液降温至 30 ～ 35℃，用 600ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，30g 无水硫酸钠干燥，再在温度为 30 ～ 40℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 66.6g 褐色液体，即 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯，经气相色谱法检测其纯度为 99.7%，收率为 90.2%。

[0065] c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯与甲醇在干燥的氯化氢气体作用下进行醇解反应，制备化合物 II-1；

[0066]



II-1

[0067] 在反应瓶中加入 300ml 无水甲醇和 62g(2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯 (GC：

99.7%），搅拌均匀，通入干燥的氯化氢气体，室温下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为1 ：1的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至(2R)-1-氰基-2-羟基-4-戊烯反应完全，将反应液在温度为35℃、真空度为250 ～ 350Pa条件下蒸去部分甲醇，加入400ml水混合均匀，用600g氯仿分三次萃取，合并有机相，用200ml饱和碳酸氢钠溶液洗涤，100g无水硫酸钠干燥，再在温度为45℃条件下蒸去溶剂，得70.9g褐色液体，即化合物II-1，HPLC为91.0%，收率为80.5%。

[0068] d、化合物III-1的制备；

[0069]

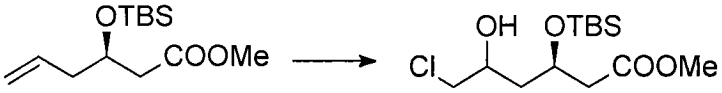


II-1 III-1

[0070] 在反应瓶中加入33.4g咪唑和50ml二氯甲烷，以及37g化合物II-1(HPLC：91.0%，咪唑与化合物II-1的摩尔比可在1.5-2.5 ：1之间），搅拌至澄清，再滴加46.4g TBSCl和70ml二氯甲烷的混合液，滴毕，在温度为25 ～ 30℃条件下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为3 ：1的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至化合物II-1反应完全，将反应液转移至100ml水中，用150g二氯甲烷萃取三次，合并有机相，依次用100ml饱和碳酸氢钠溶液和100ml饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为30 ～ 35℃、真空度为250 ～ 350Pa条件下蒸去溶剂，得63.1g淡黄色液体，即化合物III-1，经气相色谱法检测其纯度为88.1%，收率为92.1%。

[0071] e、化合物IV-1的制备

[0072]



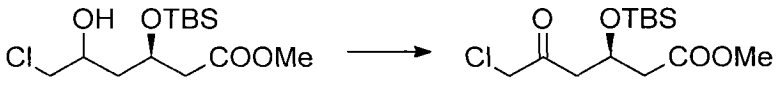
III-1 IV-1

[0073] 向1L反应瓶中加入17.6g(GC：88.1%）化合物III-1和250ml丙酮，完全溶解后将体系降温至0 ～ 15℃，再分批加入10.9gN-氯代丁二酰亚胺，加毕，体系于40 ～ 50℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束（TLC监控原料消失）。再在温度为30 ～ 35℃、真空度为250 ～ 350Pa条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物IV-1粗品21.3g，气相色谱纯度(GC)为86.6%，收率98.9%。

[0074] 1H NMR(300MHz,CDCl3)：δ4.31 ～ 4.35(m,1H)，δ3.90 ～ 4.10(m,1H)，δ3.66(s,3H)，δ3.36 ～ 3.46(m,2H)，δ2.54 ～ 2.59(m,2H)，δ1.75 ～ 1.81(m,2H)，δ0.86(s,9H)，δ0.09(s,3H)，δ0.07(s,3H)

[0075] f、化合物V-1的制备

[0076]



IV-1 V-1

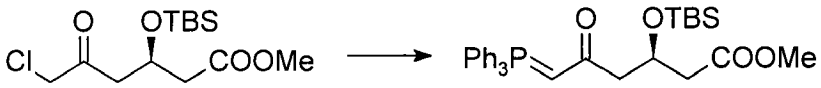
[0077] 向500ml反应瓶中加入21.3g(GC：86.6%）化合物IV-1，0.2g四丁基溴化铵，0.4g溴化钾和0.2gTEMPO，再加入150ml正己烷，将体系冷却至-10 ～ 10℃后加入35ml碳

酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 120g 次氯酸钠，滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 20.5g 浅黄色液体化合物 V-1，气相色谱纯度 (GC) 为 70.0%，收率 78.3%。

[0078] 1H NMR(300MHz, CDCl3) ：δ 4.52 ～ 4.60(m,1H)，δ 4.12(s,2H)，δ 3.65(s,3H)，δ 2.72 ～ 2.89(m,2H)，δ 2.44 ～ 2.58(m,2H)，δ 0.82(s,9H)，δ 0.06(s,3H)，δ 0.04(s,3H)

[0079] g、化合物 I-1 的制备

[0080]



V-1 I-1

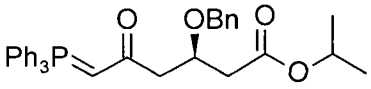
[0081] 向 500ml 反应瓶中加入 20.5g(GC ：70.0%) 化合物 V-1，26.0g 三苯基膦，18.2g 碳酸钾和 61.5ml DMF，体系在 20 ～ 30℃反应。GC 中控，待反应完毕 (化合物 V-1 反应完全)，向体系加入 100ml 水将固体溶解，再用 100ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-1，加入 50g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶，过滤，烘干得 7.9g 化合物 I-1，HPLC 纯度 ：96.5%，ee 值 ：99.7%，收率 30.6%。

[0082] 1H NMR(300MHz, CDCl3) ：δ 7.46 ～ 7.70(m,15H)，δ 4.54 ～ 4.59(m,1H)，δ 3.67(s,3H)，δ 2.73 ～ 2.77(m,1H)，δ 2.59 ～ 2.63(m,1H)，δ 2.45 ～ 2.55(m,2H)，δ 0.83(s,9H)，δ 0.03 ～ 0.06(m,6H)。

[0083] MS ：m/z ＝ 535.5[M+H]+

[0084] 实施例 2 ：化合物 I-2(通式 I 中 R 为异丙基，Y 为 Bn) 的制备

[0085]

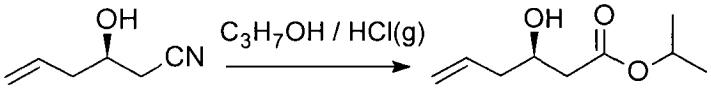


I-2

[0086] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同。

[0087] c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯与异丙醇在干燥的氯化氢气体作用下进行醇解反应，制备化合物 II-2 ；

[0088]



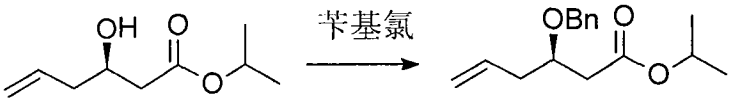
II-2

[0089] 在反应瓶中加入 300ml 无水异丙醇和 62g(2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯 (GC ：99.4%)，搅拌均匀，通入干燥的氯化氢气体，室温下搅拌反应，用薄层色谱法 (展开剂为体积比为 1 ： 1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液) 监测反应进程至 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯反应完全，将反应液在温度为 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去约 2/3 的异丙醇，加入 400ml 水混合均匀，用 600g 氯仿分三次萃取，合并有机相，用 200ml 饱和碳酸氢钠溶液

洗涤，100g 无水硫酸钠干燥，再在温度为 30 ～ 40℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 84.7g 褐色液体，即化合物 II-2，HPLC 为 91.6%，收率为 81.3%。

[0090] d、化合物 III-2 的制备；

[0091]

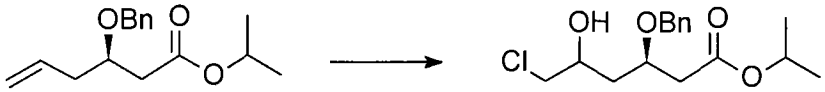


II-2 III-2

[0092] 在反应瓶中加入 26.3g 咪唑和 40ml 二氯甲烷，以及 35g 化合物 II-2(HPLC：91.6%)，搅拌至澄清，再滴加 31g 苄基氯和 70ml 二氯甲烷的混合液，滴毕，在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 3 ：1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至化合物 II-2 反应完全，将反应液转移至 100ml 水中，用 150g 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，依次用 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 52.3g 淡黄色液体，即化合物 III-2，GC 为 86.5%，收率为 92.6%。

[0093] e、化合物 IV-2 的制备

[0094]



III-2 IV-2

[0095] 向 1L 反应瓶中加入 15g(GC :86.5%）化合物 III-2 和 200ml 丙酮，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 10gN- 氯代丁二酰亚胺，加毕，体系于 25 ～ 35℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-2 粗品 17.6g，气相色谱纯度 (GC) 为 87.1%，收率 98.2%。

[0096] f、化合物 V-2 的制备

[0097]

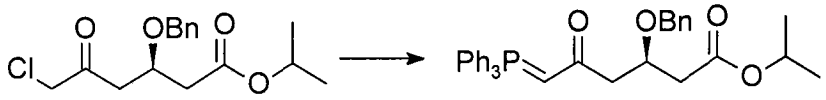


IV-2 V-2

[0098] 向 500ml 反应瓶中加入 18g(GC :87.1%）化合物 IV-2，0.2g 四丁基氯化铵，0.4g 溴化钾和 0.2gTEMPO，再加入 150ml 正己烷，将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 35ml 碳酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 100g 次氯酸钠，滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 16.8g 浅黄色液体化合物 IV-2，气相色谱纯度 (GC) 为 72.2%，收率 78.0%。

[0099] g、化合物 I-2 的制备

[0100]



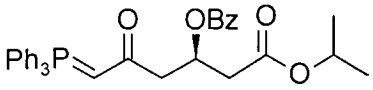
V-2 I-2

[0101] 向 500ml 反应瓶中加入 18g(GC :72.2%) 化合物 V-2,26.0g 三苯基膦,18.2g 碳酸钾和 61.5ml 甲醇,体系在 -10 ～ 10℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 V-2 反应完全),向体系加入 100ml 水将固体溶解,再用 100ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-2,加入 40g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 7.44g 化合物 I-2,HPLC 纯度 :97.1%,ee 值 :99.8%,收率 32.3%。

[0102] MS :m/z ＝ 539.7[M+H]+

[0103] 实施例 3 :化合物 I-3(通式 I 中 R 为异丙基,Y 为 Bz) 的制备

[0104]

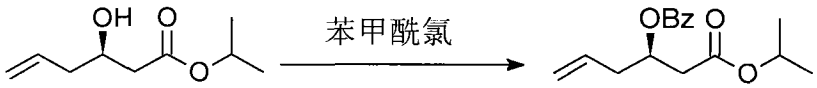


I-3

[0105] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同,步骤 c 与实施例 2 中的 c 相同。

[0106] d、化合物 III-3 的制备 ;

[0107]

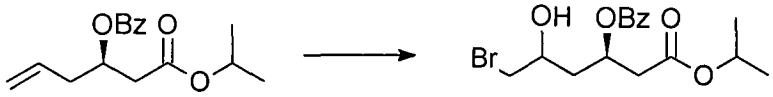


II-2 III-3

[0108] 在反应瓶中加入 34g 咪唑和 50ml 二氯甲烷,以及 37g 化合物 II-2(HPLC :93.1%),搅拌至澄清,再滴加 39.0g 苯甲酰氯和 70ml 二氯甲烷的混合液,滴毕,在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应,用薄层色谱法 (展开剂为体积比为 3 ： 1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液) 监测反应进程至化合物 II-3 反应完全,将反应液转移至 100ml 水中,用 150g 二氯甲烷萃取三次,合并有机相,依次用 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂,得 56.7g 淡黄色液体,即化合物 III-3,经气相色谱法检测其纯度为 89.5%,收率为 91.7%。

[0109] e、化合物 IV-3 的制备 ;

[0110]



III-3 IV-3

[0111] 向 1L 反应瓶中加入 17.2g(GC :89.5%) 化合物 III-3 和 200ml 丙酮,完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃,再分批加入 10gN- 溴代丁二酰亚胺,加毕,体系于 30 ～ 40℃保温反应,取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂,得淡黄色液体,即化合物 IV-3 粗品 23.2g,气相色谱纯度 (GC) 为 87.6%,收率 97.6%。

[0112] f、化合物 V-3 的制备

[0113]

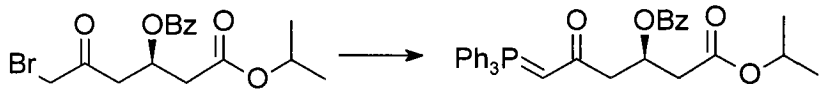


Ⅳ-3 V-3

[0114] 向 500ml 反应瓶中加入 21.3g(GC :87.6%) 化合物 IV-3,0.4g 苄基三乙基氯化铵,0.3gTEMPO,0.4g 溴化钾,再加入 150ml 正己烷,将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 35ml 碳酸氢钠溶液,搅拌下缓慢滴入 130g 次氯酸钠,滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃,滴加毕,体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束,加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应,加水洗涤后分出水相,有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥,过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 19.7g 浅黄色液体化合物 V-3,气相色谱纯度 (GC) 为 72.8%,收率 77.2%。

[0115] g、化合物 I-3 的制备

[0116]



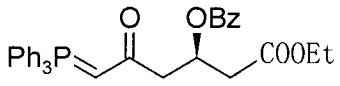
V-3 I-3

[0117] 向 500ml 反应瓶中加入 21.5g(GC :72.8%) 化合物 V-3,26.0g 三苯基膦,18.2g 碳酸钾和 61.5mlDMF,体系在 -10 ～ 20℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 V-3 反应完全),向体系加入 100ml 水将固体溶解,再用 100ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-3,加入 60g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 7.5g 化合物 I-3,HPLC 纯度 :97.6%,ee 值 :99.8%,收率 31.4%。

[0118] MS :m/z ＝ 553.5[M+H]+

[0119] 实施例 4 :化合物 I-4(通式 I 中 R 为乙基,Y 为 Bz) 的制备

[0120]

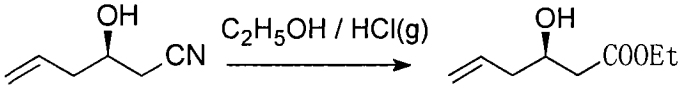


I-4

[0121] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同。

[0122] c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯与乙醇在干燥的氯化氢气体作用下进行醇解反应,制得化合物 II-3 ;

[0123]



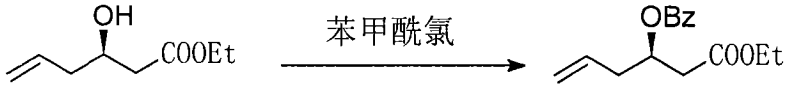
II-3

[0124] 在反应瓶中加入 350ml 无水乙醇和 62g(2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯 (GC :99.6%),搅拌均匀,通入干燥的氯化氢气体,室温下搅拌反应,用薄层色谱法 (展开剂为体积比为 1 ： 1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液) 监测反应进程至 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊

烯反应完全，将反应液在温度为 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去部分乙醇，加入 400ml 水混合均匀，用 600g 氯仿分三次萃取，合并有机相，用 200ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤，100g 无水硫酸钠干燥，再在温度为 45℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 68.7g 褐色液体，即化合物 II-3，HPLC 为 93.5%，收率为 73.1%。

[0125] d、化合物 III-4 的制备；

[0126]

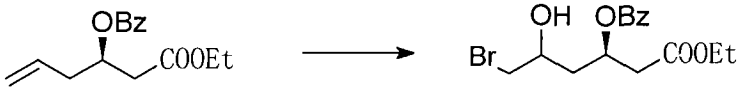


II-3 III-4

[0127] 在反应瓶中加入 12.7g 咪唑和 50ml 二氯甲烷，以及 35g 化合物 II-3(HPLC：93.5%)，搅拌至澄清，再滴加 39.0g 苯甲酰氯和 70ml 二氯甲烷的混合液，滴毕，在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 3 ：1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至化合物 II-3 反应完全，将反应液转移至 100ml 水中，用 150g 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，依次用 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 55.3g 淡黄色液体，即化合物 III-3，经气相色谱法检测其纯度为 89.9%，收率为 91.6%。

[0128] e、化合物 IV-4 的制备；

[0129]

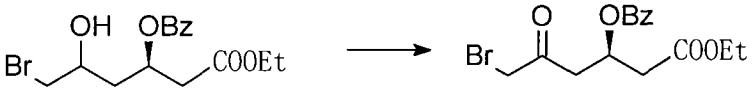


III-4 IV-4

[0130] 向 1L 反应瓶中加入 16g(GC：89.9%）化合物 III-4 和 200ml 丙酮，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 10℃，再分批加入 9gN- 溴代丁二酰亚胺，加毕，体系于 20 ～ 30℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束（TLC 监控原料消失）。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-4 粗品 22.0g，气相色谱纯度 (GC) 为 88.1%，收率 98.2%。

[0131] f、化合物 V-4 的制备

[0132]

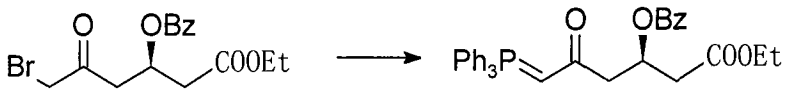


IV-4 V-4

[0133] 向 500ml 反应瓶中加入 20g(GC：88.1%）化合物 IV-4，0.3g 四丁基硫酸氢铵，0.4g 溴化钾，再加入 150ml 正己烷，将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 35ml 碳酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 115g 次氯酸钠，滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 18.6g 浅黄色液体化合物 V-4，气相色谱纯度 (GC) 为 72.4%，收率 77.0%。

[0134] g、化合物 I-4 的制备

[0135]



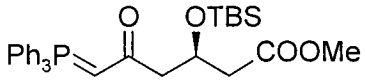
V-4 I-4

[0136] 向 500ml 反应瓶中加入 21g(GC :72.4%) 化合物 IV-4,26.0g 三苯基膦,18.2g 碳酸钾和 61.5ml 二氯甲烷,体系在 15 ～ 30℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 IV-4 反应完全),向体系加入 100ml 水将固体溶解,再用 100ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-4,加入 60g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 7.2g 化合物 I-4,HPLC 纯度 :97.5%,ee 值 :99.8%,收率 30.7%。

[0137] MS :m/z ＝ 539.4[M+H]+

[0138] 实施例 5 :化合物 I-1 的制备

[0139]

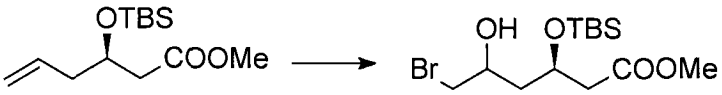


I-1

[0140] 步骤 a、b、c、d 与实施例 1 中的 a、b、c、d 相同。

[0141] e、化合物 IV-5 的制备 ;

[0142]



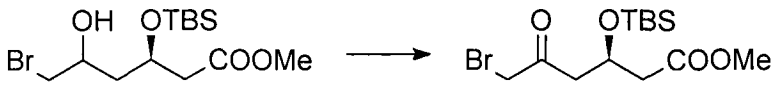
III-1 VI

[0143] 在反应瓶中加入 22.1g(GC :90.5%) 化合物 III-1 和 280ml 丙酮,完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃,再分批加入 20.6g N- 溴代丁二酰亚胺,加毕,体系于 -10 ～ 0℃保温反应,取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂,得淡黄色液体,即化合物 IV-5 粗品 30.1g,气相色谱纯度 (GC) 为 86.8%,收率 95.4%。

[0144] 1H NMR(300MHz,CDCl3) :δ 4.31 ～ 4.35(m,1H), δ 3.95 ～ 4.05(m,1H), δ 3.66(s,3H),3.36 ～ 3.46(m,2H), δ 3.22and 2.95(2×d,1H), δ 2.54 ～ 2.59(m,2H), δ 1.75 ～ 1.81(m,2H), δ 0.86,(s,9H), δ 0.09(m,6H)

[0145] f、化合物 V-5 的制备

[0146]



IV-5 Vii

[0147] 向 500ml 反应瓶中加入 34.6g(GC :86.8%) 化合物 IV-5,0.3g 三辛基甲基氯化铵,0.4gTEMPO,0.5g 溴化钾和,再加入 250ml 二氯甲烷,将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 57ml 碳酸氢钠溶液,搅拌下缓慢滴入 100g 次氯酸钠,滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃,滴加毕,体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束,加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应,加水洗涤后分

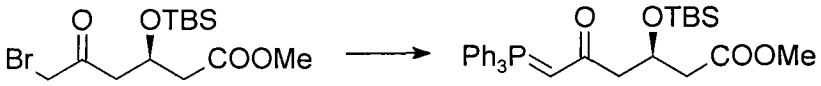
出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 28.5g 浅黄色液体化合物 V-5，气相色谱纯度 (GC) 为 75.0%，收率 72.1%。

[0148] 1H NMR(600MHz, CDCl3)：δ 4.50 ～ 4.53(m,1H)，δ 3.87(s,2H)，δ 3.62(s,3H)，δ 2.80 ～ 2.89(m,2H)，δ 2.43 ～ 2.51(m,2H)，δ 0.79(s,9H)，δ 0.017(d, J = 5.5,6H)

[0149] $[\alpha]_{D20} = -4.6$(c = 1.0, C_2H_5OH)；

[0150] g、化合物 I-1 的制备

[0151]



V-5 I-1

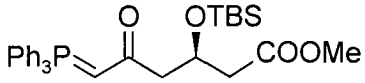
[0152] 向 500ml 反应瓶中加入 30g(GC：75.0%) 化合物 V-5，26.9g 三苯基膦，18.6g 碳酸钾和 75ml 二氯甲烷，体系在 -10 ～ 10℃反应。GC 中控，待反应完毕 (化合物 V-5 反应完全)，向体系加入 150ml 水将固体溶解，再用 150ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-1，加入 50g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶，过滤，烘干得 9.0g 化合物 I-1，HPLC 纯度：98.2%，ee 值：97.9%，收率 25.4%。

[0153] 1H NMR(300MHz, CDCl3)：δ 7.46 ～ 7.70(m,15H)，δ 4.54 ～ 4.59(m,1H)，δ 3.67(s,3H)，δ 2.73 ～ 2.77(m,1H)，δ 2.59 ～ 2.63(m,1H)，δ 2.45 ～ 2.55(m,2H)，δ 0.83(s,9H)，δ 0.03 ～ 0.06(m,6H)。

[0154] MS：m/z = 535.5[M+H]+

[0155] 实施例 6：化合物 I-1 (通式 I 中 R 为甲基，Y 为 TBS) 的制备

[0156]

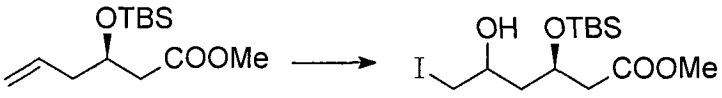


I-1

[0157] 步骤 a、b、c、d 与实施例 1 中的 a、b、c、d 相同。

[0158] e、化合物 IV-6 的制备；

[0159]

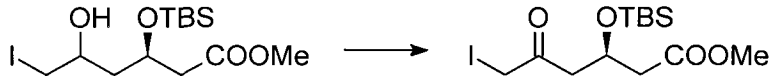


III-1 IV-6

[0160] 在反应瓶中加入 15.6g(GC：89.6%) 化合物 III-1 和 220ml 丙酮，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 14.0g N- 碘代丁二酰亚胺，加毕，体系于 -5 ～ 5℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-6 粗品 22.6g，气相色谱纯度 (GC) 为 87.2%，收率 90.9%。

[0161] f、化合物 V-6 的制备

[0162]



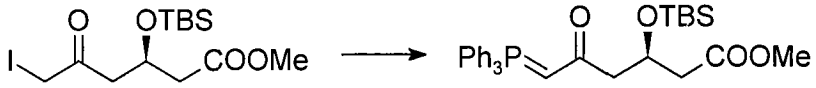
Ⅳ-6 Ⅴ-6

[0163] 向 500ml 反应瓶中加入 22.9g(GC :87.2％) 化合物 IV-6,0.2g 四丁基溴化铵,0.35gTEMPO,0.3g 溴化钾和,再加入 160ml 二氯甲烷,将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 38ml 碳酸氢钠溶液,搅拌下缓慢滴入 110g 次氯酸钠,滴加时保持温度在 -20 ～ 20℃,滴加毕,体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束,加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应,加水洗涤后分出水相,有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥,过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 20.7g 浅黄色液体化合物 V-6,气相色谱纯度 (GC) 为 72.7％,收率 75.6％。

[0164] 1H NMR(300MHz, CDCl3) :δ 4.50 ～ 4.58(m,1H), δ 3.82(s,2H), δ 3.65(s,3H), δ 2.92 ～ 2.95(m,2H), δ 2.43 ～ 2.57(m,2H), δ 0.82(s,9H), δ 0.038 ～ 0.075(m,6H)。

[0165] g、化合物 I-1 的制备

[0166]



Ⅴ-6 I-1

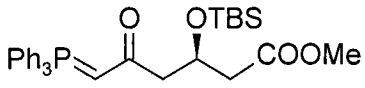
[0167] 向 500ml 反应瓶中加入 20.6g(GC :72.7％) 化合物 V-6,15.7g 三苯基膦,10.4g 碳酸钾和 50ml 二氯甲烷,体系在 10 ～ 27℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 V-6 反应完全),向体系加入 100ml 水将固体溶解,再用 100ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-1,加入 60g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 5.0g 化合物 I-1,HPLC 纯度 :97.4％,ee 值 :96.8％,收率 23.7％。

[0168] 1H NMR(300MHz, CDCl3) :δ 7.46 ～ 7.70(m,15H), δ 4.54 ～ 4.59(m,1H), δ 3.67(s,3H), δ 2.73 ～ 2.77(m,1H), δ 2.59 ～ 2.63(m,1H), δ 2.45 ～ 2.55(m,2H), δ 0.83(s,9H), δ 0.03 ～ 0.06(m,6H)。

[0169] MS :m/z ＝ 535.5[M+H]+

[0170] 实施例 7 :化合物 I-1(通式 I 中 R 为甲基,Y 为 TBS) 的制备

[0171]

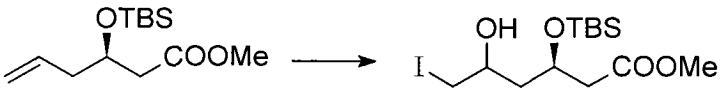


I-1

[0172] 步骤 a、b、c、d 与实施例 1 中的 a、b、c、d 相同。

[0173] e、化合物 IV-6 的制备 ;

[0174]



Ⅲ-1 Ⅳ-6

[0175] 在反应瓶中加入 18.3g(GC :87.4％) 化合物 III-1 和 250ml 丙酮,完全溶解后将

体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 16.0g N- 碘代丁二酰亚胺，加毕，体系于 15 ～ 25℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-6 粗品 26.1g，气相色谱纯度 (GC) 为 88.4%，收率 92.6%。

[0176] f、化合物 V-6 的制备

[0177]



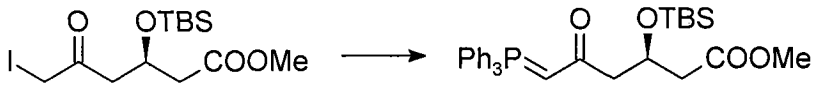
IV-6 V-6

[0178] 向 500ml 反应瓶中加入 19.2g(GC :88.4%) 化合物 IV-6，0.14g 四丁基氯化铵，0.4gTEMPO，0.25g 溴化钾，再加入 160ml 二氯甲烷，将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 38ml 碳酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 120g $NaClO_2$，滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 17.5g 浅黄色液体化合物 V-6，气相色谱纯度 (GC) 为 73.2%，收率 76.4%。

[0179] 1H NMR(300MHz, CDCl3) : δ 4.50 ～ 4.58(m,1H), δ 3.82(s,2H), δ 3.65(s,3H), δ 2.92 ～ 2.95(m,2H), δ 2.43 ～ 2.57(m,2H), δ 0.82(s,9H), δ 0.038 ～ 0.075(m,6H)。

[0180] g、化合物 I-1 的制备

[0181]



V-6 I-1

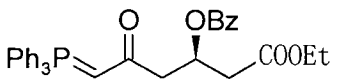
[0182] 向 500ml 反应瓶中加入 16.6g(GC :73.2%) 化合物 V-6，12.8g 三苯基膦，8.4g 碳酸钾和 57.5ml 二氯甲烷，体系在 -10 ～ 10℃反应。GC 中控，待反应完毕 (化合物 V-6 反应完全)，向体系加入 95ml 水将固体溶解，再用 95ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-4，加入 50g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶，过滤，烘干得 4.9g 化合物 I-4，HPLC 纯度 :97.6%，ee 值 :98.5%，收率 28.7%。

[0183] 1H NMR(300MHz, CDCl3) : δ 7.46 ～ 7.70(m,15H), δ 4.54 ～ 4.59(m,1H), δ 3.67(s,3H), δ 2.73 ～ 2.77(m, 1H), δ 2.59 ～ 2.63(m,1H), δ 2.45 ～ 2.55(m,2H), δ 0.83(s,9H),80.03 ～ 0.06(m,6H)。

[0184] MS :m/z ＝ 535.5[M+H]+

[0185] 实施例 8 :化合物 I-4(通式 I 中 R 为乙基，Y 为 Bz) 的制备

[0186]

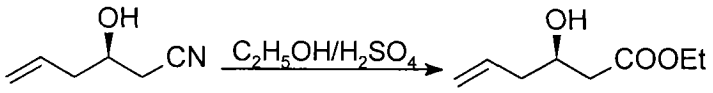


I-4

[0187] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同。

[0188] c、将 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯与乙醇在浓硫酸作用下进行醇解反应，制得化合物 II-3 ；

[0189]

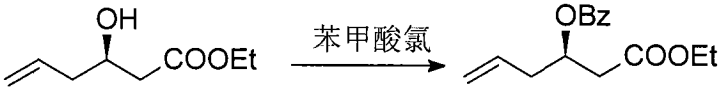


II-3

[0190] 在反应瓶中加入 250ml 无水乙醇和 45.0g(2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯 (GC：98.7％)，搅拌均匀，加入 60.0g 浓硫酸，室温下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 1 ：1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至 (2R)-1- 氰基 -2- 羟基 -4- 戊烯反应完全，将反应液在温度为 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去部分乙醇，加入 285ml 水混合均匀，用 430g 氯仿分三次萃取，合并有机相，用 145ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤，70g 无水硫酸钠干燥，再在温度为 45℃条件下蒸去溶剂，得 54.2g 褐色液体，即化合物 II-3，HPLC 为 93.2％，收率为 79.5％。

[0191] d、化合物 III-4 的制备 ；

[0192]

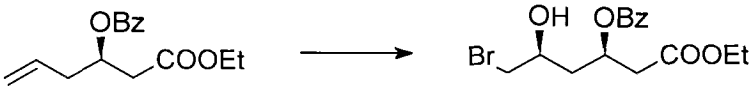


II-3 III-4

[0193] 在反应瓶中加入 33.0g 咪唑和 50ml 乙酸乙酯，以及 35.8g 化合物 II-3(HPLC：93.2％)，搅拌至澄清，再滴加 37.9g 苯甲酰氯和 70ml 二氯甲烷的混合液，滴毕，在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 3 ：1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至化合物 II-3 反应完全，将反应液转移至 100ml 水中，用 150g 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，依次用 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 56.4g 淡黄色液体，即化合物 III-4，经气相色谱法检测其纯度为 90.6％，收率为 93.2％。

[0194] e、化合物 IV-4 的制备 ；

[0195]

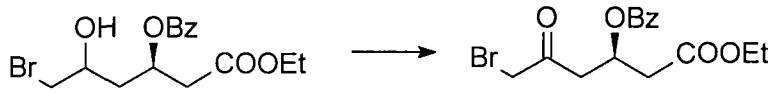


III-4 IV-4

[0196] 在反应瓶中加入 16.0g(GC ：90.6％）化合物 III-4 和 200ml 丙酮，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 11.3g N- 溴代丁二酰亚胺，加毕，体系于 0 ～ 10℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-4 粗品 21.4g，气相色谱纯度 (GC) 为 86.9％，收率 93.5％。

[0197] f、化合物 V-4 的制备

[0198]

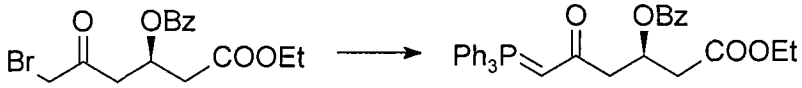


Ⅳ-4 Ⅴ-4

[0199] 向 500ml 反应瓶中加入 20.5g(GC :86.9％) 化合物 IV-4,0.16g 四丁基溴化铵,0.5gTEMPO,0.29g 溴化钾,再加入 150ml 二氯甲烷,将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 33.4ml 碳酸氢钠溶液,搅拌下缓慢滴入 110g NaClO2,滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃,滴加毕,体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束,加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应,加水洗涤后分出水相,有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥,过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 19.0g 浅黄色液体化合物 V-4,气相色谱纯度 (GC) 为 72.6％,收率 78.0％。

[0200] g、化合物 I-4 的制备

[0201]



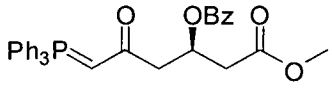
Ⅴ-4 I-4

[0202] 向 500ml 反应瓶中加入 17.9g(GC :72.6％) 化合物 V-4,15.3g 三苯基膦,10.1g 碳酸钾和 50mlDMF,体系在 35 ～ 50℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 V-4 反应完全),向体系加入 85ml 水将固体溶解,再用 85ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-4,加入 55g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 6.2g 化合物 I-4, HPLC 纯度 :97.8％, ee 值 :98.2％,收率 30.4％。

[0203] MS :m/z ＝ 539.4[M+H]+

[0204] 实施例 9 :化合物 I-5(通式 I 中 R 为 Me, Y 为 Bz) 的制备

[0205]

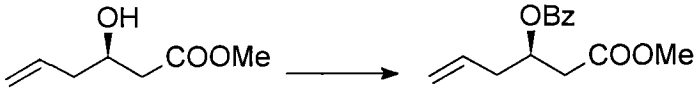


I-5

[0206] 步骤 a、b、c 与实施例 1 中的 a、b、c 相同。

[0207] d、化合物 III-1 的制备 ;

[0208]



Ⅱ-1 Ⅲ-7

[0209] 在反应瓶中加入 55.3g 咪唑和 80ml 丙酮,以及 58.0g 化合物 II-1(HPLC :91.8％),搅拌至澄清,再滴加 60.2g 苯甲酰氯和 110ml 二氯甲烷的混合液,滴毕,在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应,用薄层色谱法 (展开剂为体积比为 3 ： 1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液) 监测反应进程至化合物 II-1 反应完全,将反应液转移至 155ml 水中,用 240g 二氯甲烷萃取三次,合并有机相,依次用 155ml 饱和碳酸氢钠溶液和 155ml 饱和氯化钠溶液洗涤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂,得 97.0g 淡黄色液体,即化合物

III-1，经气相色谱法检测其纯度为 90.7%，收率为 92.2%。

[0210] e、化合物 IV-7 的制备；

[0211]



III-7 IV-7

[0212] 在反应瓶中加入 19.5g(GC：90.7%）化合物 III-1 和 230ml 正己烷，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 18.4g N- 碘代丁二酰亚胺，加毕，体系于 10 ～ 20℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束（TLC 监控原料消失）。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-7 粗品 30.2g，气相色谱纯度 (GC) 为 89.3%，收率 96.4%。

[0213] f、化合物 V-7 的制备

[0214]

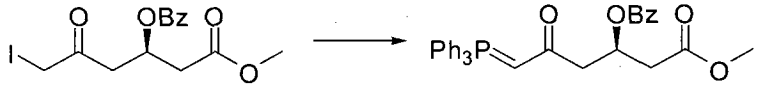


IV-7 V-7

[0215] 向 500ml 反应瓶中加入 22.0g(GC：89.4%）化合物 IV-7，0.16g 四丁基溴化铵，0.4gTEMPO，0.30g 溴化钾，再加入 160ml 正己烷，将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 37ml 碳酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 100g NaClO2，滴加时保持温度在 10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 19.1g 浅黄色液体化合物 V-7，气相色谱纯度 (GC) 为 77.4%，收率 75.9%。

[0216] g、化合物 I-5 的制备

[0217]



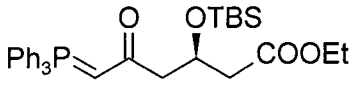
V-7 I-5

[0218] 向 500ml 反应瓶中加入 18.6g(GC：77.4%）化合物 V-7，15.5g 三苯基膦，10.2g 碳酸钾和 56.6ml 正己烷，体系在 30 ～ 45℃反应。GC 中控，待反应完毕（化合物 V-7 反应完全），向体系加入 95ml 水将固体溶解，再用 95ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-5，加入 50g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶，过滤，烘干得 5.9g 化合物 I-5，HPLC 纯度：98.3%，ee 值：98.8%，收率 29.5%。

[0219] MS：m/z ＝ 524.1[M+H]+

[0220] 实施例 10：化合物 I-6（通式 I 中 R 为乙基，Y 为 TBS）的制备

[0221]

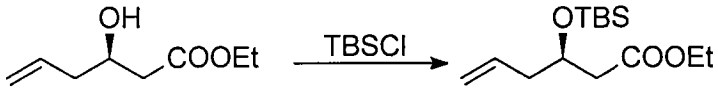


I-6

[0222] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同，步骤 c 与实施例 4 中的 c 相同。

[0223] d、化合物 III-4 的制备；

[0224]

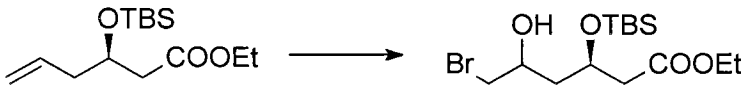


II-3 III-5

[0225] 在反应瓶中加入 42.3g 咪唑和 65ml 乙酸乙酯，以及 45.5g 化合物 II-3(HPLC：94.1%，咪唑与化合物 II-3 的摩尔比为 2.3 ： 1)，搅拌至澄清，再滴加 59.0g 叔丁基二甲基氯硅烷和 90ml 二氯甲烷的混合液，滴毕，在温度为 25 ～ 30℃条件下搅拌反应，用薄层色谱法（展开剂为体积比为 3 ： 1 的石油醚与乙酸乙酯的混合液）监测反应进程至化合物 II-3 反应完全，将反应液转移至 130ml 水中，用 190g 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，依次用 130ml 饱和碳酸氢钠溶液和 130ml 饱和氯化钠溶液洗涤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得 75.5g 淡黄色液体，即化合物 III-5，经气相色谱法检测其纯度为 89.6%，收率为 91.7%。

[0226] e、化合物 IV-8 的制备；

[0227]



III-5 IV-8

[0228] 在反应瓶中加入 13.4g(GC：89.6%）化合物 III-5 和 195ml 丙酮，完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃，再分批加入 9.0g N- 溴代丁二酰亚胺，加毕，体系于 25 ～ 35℃保温反应，取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂，得淡黄色液体，即化合物 IV-8 粗品 17.7g，气相色谱纯度 (GC) 为 88.4%，收率 96.2%。

[0229] f、化合物 V-8 的制备

[0230]



IV-8 V-8

[0231] 向 500ml 反应瓶中加入 17.6g(GC：88.4%）化合物 IV-8，0.14g 四丁基溴化铵，0.4gTEMPO，0.25g 溴化钾，再加入 130mlDMF，将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 30ml 碳酸氢钠溶液，搅拌下缓慢滴入 110g NaClO2，滴加时保持温度在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 17.1g 浅黄色液体化合物 V-8，气相色谱纯度 (GC) 为 71.8%，收率 79.5%。

[0232] g、化合物 I-6 的制备

[0233]



V-8 I-6

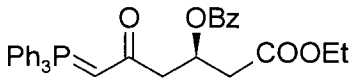
[0234] 向 500ml 反应瓶中加入 16.7g(GC :71.8％) 化合物 V-8,13.7g 三苯基膦,9.0g 碳酸钾和 45ml 氯仿,体系在 -10 ～ 10℃反应。GC 中控,待反应完毕 (化合物 V-8 反应完全),向体系加入 85ml 水将固体溶解,再用 85ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后过滤,再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-6,加入 55g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶,过滤,烘干得 5.0g 化合物 I-6, HPLC 纯度 : 98.3％,ee 值 :96.7％,收率 26.4％。

[0235] 1H NMR(300MHz,CDC13) :δ 7.45 ～ 7.69(m,15H), δ 4.52 ～ 4.59(m,1H), δ 4.11 ～ 4.14(m,2H), δ 2.70 ～ 2.76(m,1H), δ 2.60 ～ 2.63(m,1H), δ 2.45 ～ 2.55(m,2H), δ 1.20(t,3H), δ 0.84(s,9H), δ 0.03 ～ 0.07(m,6H)。

[0236] MS :m/z ＝ 549.3[M+H]+

[0237] 实施例 11 :化合物 I-4(通式 I 中 R 为乙基,Y 为 Bz) 的制备

[0238]

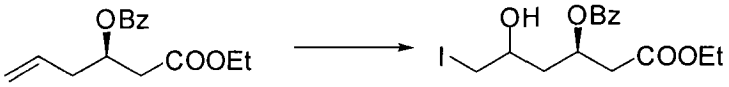


I-4

[0239] 步骤 a、b 与实施例 1 中的 a、b 相同,步骤 c、d 与实施例 4 中的 c、d 相同。

[0240] e、化合物 IV-9 的制备 ;

[0241]

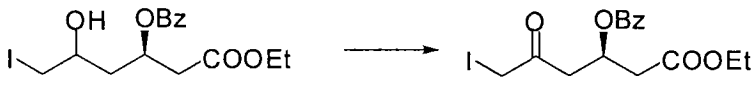


III-4 IV-9

[0242] 在反应瓶中加入 18.9g(GC :90.1％) 化合物 III-4 和 280ml 丙酮,完全溶解后将体系降温至 0 ～ 15℃,再分批加入 16.8g N- 碘代丁二酰亚胺,加毕,体系于 15 ～ 25℃保温反应,取样点板跟踪至反应结束 (TLC 监控原料消失)。再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下蒸去溶剂,得淡黄色液体,即化合物 IV-9 粗品 28.9g,气相色谱纯度 (GC) 为 87.3％,收率 95.8％。

[0243] f、化合物 V-9 的制备

[0244]



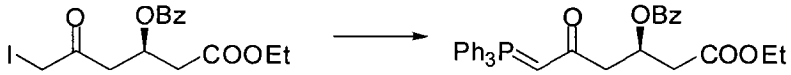
IV-9 V-9

[0245] 向 500ml 反应瓶中加入 21.8g(GC :87.3％) 化合物 IV-9,0.15g 四丁基溴化铵, 0.4gTEMPO,0.28g 溴化钾和 0.07g NaC102,再加入 155ml 二氯甲烷,将体系冷却至 -10 ～ 10℃后加入 36.5ml 碳酸氢钠溶液 (3％),搅拌下缓慢滴入 10g 双氧水,滴加时保持温度

在 -10 ～ 20℃，滴加毕，体系于 -10 ～ 10℃保温反应。反应结束，加入饱和硫代硫酸钠淬灭反应，加水洗涤后分出水相，有机相用适量的水、饱和食盐水依次洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得 19.6g 浅黄色液体化合物 V-9，气相色谱纯度 (GC) 为 73.9%，收率 76.4%。

[0246] g、化合物 I-4 的制备

[0247]



V-9 I-4

[0248] 向 500ml 反应瓶中加入 18.5g(GC :73.9%) 化合物 V-9，14.2g 三苯基膦，9.3g 碳酸钾和 60ml 乙腈，体系在 30 ～ 45℃反应。GC 中控，待反应完毕 (化合物 V-9 反应完全)，向体系加入 95ml 水将固体溶解，再用 95ml×3 甲基叔丁基醚萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，再在温度为 30 ～ 35℃、真空度为 250 ～ 350Pa 条件下浓缩得油状物化合物 I-4，加入 50g 乙酸乙酯 / 石油醚 (2 ： 1) 析晶，过滤，烘干得 4.5g 化合物 I-4，HPLC 纯度 : 97.4%，ee 值 :95.8%，收率 23.2%。

[0249] MS :m/z ＝ 539.4[M+H]+

[0250] 最后说明的是，以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制，尽管通过参照本发明的优选实施例已经对本发明进行了描述，但本领域的普通技术人员应当理解，可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变，而不偏离所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围。