

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C 49/477
C07C 45/61



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00102786.7

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1137076C

[22] 申请日 2000.2.22 [21] 申请号 00102786.7

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 23 [33] US [31] 60/121209

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 安杰伊·罗伯特·丹尼夫斯基

审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

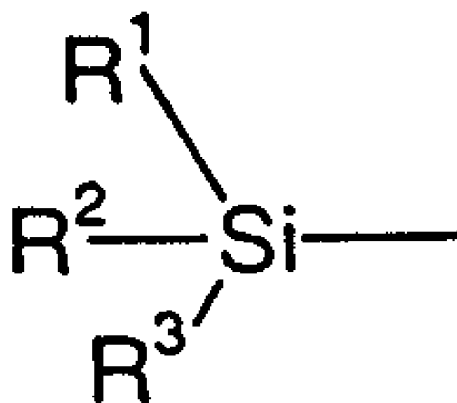
代理人 严 舫

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 用于维生素 D 合成的中间产品的制
法

[57] 摘要

本发明涉及一种改进的制法，制造 [(3aR, 4S, 7aS) -4 - 溴八氢 - 7a - 甲基 - 1H - 茛 - 1, 5 - 二酮]。将 (S) - (+) - 2, 3, 7, 7a - 四氢 - 7a - 甲基 - 1H - 茛 - 1, 5 (6H) - 二酮与二异丁基氢化铝和六甲基磷酰胺在 R - Cu 或催化剂存在下反应被还原，其中 R 是见右式，并且 R¹、R² 和 R³ 每个都单独选自 C₁₋₇ 烷基，苯基，被至少一个 C₁₋₄ 烷基取代的苯基，苄基，或被至少一个 C₁₋₄ 烷基取代的苄基。再将还原产物用含溴的亲电子试剂处理，得到上述产品。

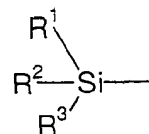


ISSN 1008-4274

5 1. 一种制备 (3aR, 4S, 7aS) -4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮的工艺方法, 其特征在于, 包含如下步骤:

(a) 还原(S)-(+)-2,3,7,7a-四氢-7a-甲基-1H-茛-1,5(6H)-二酮, 是将此化合物在 R-Cu 式催化剂存在下通过与二异丁基氢化铝和六甲基磷酰胺反应形成还原产物, 在 R-Cu 中 R 是

10



以及 R¹、R² 和 R³ 每个都单独选自如下一组: C₁₋₇ 烷基, 苯基, 被至少一个 C₁₋₄ 烷基取代的苯基, 苄基, 或被至少一个 C₁₋₄ 烷基取代的苄基; 以及

15 (b) 用含溴的亲电子试剂处理所述的还原产物而得到 (3aR, 4S, 7aS) -4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮。

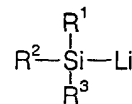
2. 根据权利要求 1 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原使用的 R-Cu 式催化剂是选自 Me₃SiCu、Ph₃SiCu 及 PhMe₂SiCu。

20 3. 根据权利要求 2 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原使用一种 R-Cu 式催化剂, 该催化剂为 PhMe₂SiCu。

4. 根据权利要求 1 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原使用在原地形成的 R-Cu 式催化剂。

5. 根据权利要求 4 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原使用在原地形成的 R-Cu 式催化剂, 该催化剂是通过将结构式

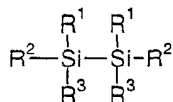
25



的化合物与 CuX 反应形成的, 其中 X 是溴、氯、碘、或氰基。

6. 根据权利要求 5 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原使用在原地形成的 R-Cu 式催化剂, 该催化剂的形成是通过将结构式

30



的化合物与 R^4Li 反应而形成 $R^2-\overset{R^1}{\underset{R^3}{Si}}-Li$ 和 $R^2-\overset{R^1}{\underset{R^3}{Si}}-R^4$, 其中 R^4 是甲基,

丁基, 或仲丁基, 以及将结构式 $R^2-\overset{R^1}{\underset{R^3}{Si}}-Li$ 与 CuX 反应形成 $R-Cu$ 式

5 催化剂, 其中 X 是溴、氯、碘、或氰基。

7. 根据权利要求 1 所述的制法, 其特征在于步骤 (a) 的还原是在温度范围为 $0^\circ C$ 至 $-78^\circ C$ 下进行。

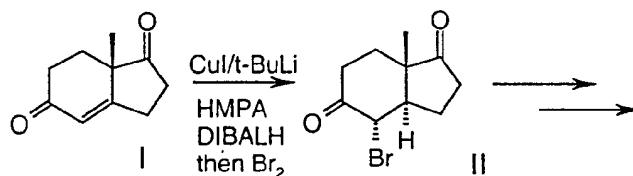
5

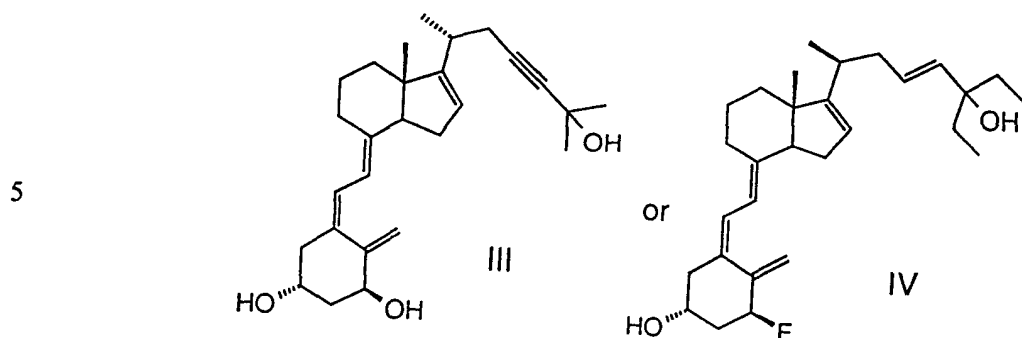
用于维生素 D 合成的中间产品的制法

本发明涉及的领域为维生素 D 的前体，例如 (3aR, 4S, 7aS) -4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮，和特别涉及生产这些衍生物的工艺方法。

10 化合物 (3aR, 4S, 7aS) -4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮 (下面式 II 的化合物) 是一种重要的中间体，可用来制备 1 α ,25-二羟基-16-烯-23-炔-胆钙化甾醇 (下面式 III 的化合物) 和 1 α -氟-25-羟基-16,23-二烯-26,27-双同型-20-表-胆钙化甾醇 (下面式 IV 的化合物) 以及其它维生素 D 同系物。这种化合物的制备最初由 A. R.丹尼夫斯基和 J.凯吉尔作过
15 报道，有机化学杂志 (J.org.chem.) 53: 5534 (1988)。这种化合物的合成包括在 38 摩尔%的叔-丁基铜 (1) 催化剂 (P3) 存在下对式 I 的酮进行立体选择性 1,4-还原 (参见下面) 并随后溴化所得到的烯醇化物 [A.R.丹尼夫斯基和 J.凯吉尔，合成通讯，18: 115 (1988)]。在用硅胶色谱和结晶纯化之后，分离出的式 II 化合物的产率为 57%。然而，叔丁基
20 酮催化剂是不稳定的，使这种工艺方法难于重现和保持精确的温度控制。

25

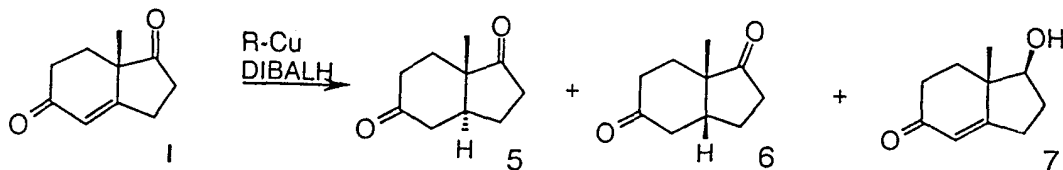




10

已知，式 1 的酮的还原可产生式 5 的反式全氢化茛（hydrindan）衍生物，它的碳骨架虽然在许多天然产物包括维生素 D 和甾族化合物的结构中十分普遍存在，但由于相应的顺式异构体（如式 6 的化合物）在热力学上是强烈优先的，所以难于合成。

15



20

将式 1 的化合物在 MeCu 作为催化剂（P1）的存在下用二异丁基氢化铝（“DIBALH”）进行还原，是很难得到满意的结果，这时会分别得到上述式 5，式 6 和式 7 的这些化合物为 4：3：3 的混合物。因而，立体选择性和区域选择性分别仅为 55%（式 5 与式 6 化合物的比例为 4：3）和 70%（式 5 加上式 6 的化合物与式 7 化合物之比为 7：3）。使用正丁基铜（催化剂 P2）立体选择性可增加至 66%，而使用叔丁基铜催化剂立体选择性可增加到 99%。然而，区域选择性实际上仍保持不变，并且式 7 的化合物可分离出典型的为 30%的产率。因而在用溴停止反应之后分离出的所需式 II 溴-酮的产率决不会超过 57%，即使用叔丁基铜（催化剂 P3）已获得了高的立体选择性（90%）也是如此。

25

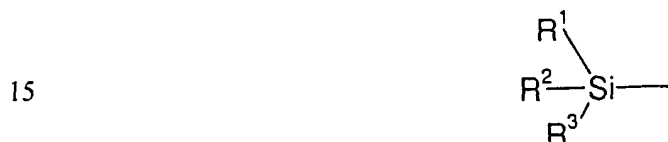
30

表1 使用已知催化剂在酮(I)还原反应中的立体选择性和区域选择性

R-Cu	摩尔%	5(反式):6(顺式)	7(1,2-还原产物)	II的提取产率
(P1)MeCu	20	1.2:1	约30%	—
(P2)正-BuCu	20	2:1	约30%	—
(P3)叔-BuCu	15	10:1	约30%	57%

而且,叔丁基铜由于其倾向于经 β -消去作用而形成异丁烯和氢化铜的热不稳定性,使这一反应难于重复,因为这样形成的氢化铜能催化一种非—立体选择性1,4-还原反应。因而在本领域就需要一种优越的催化剂来进行这一反应。

本主题发明提供了一种制造式II化合物(3aR, 4S, 7aS)-4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮的工艺方法。该制法包括还原(S)-(+)-2,3,7,7a-四氢-7a-甲基-1H-茛-1,5(6H)-二酮和用含溴的亲电子试剂处理还原产物。(S)-(+)-2,3,7,7a-四氢-7a-甲基-1H-茛-1,5(6H)-二酮的还原是通过在R—Cu催化剂存在下与二异丁基氢化铝(“DIBALH”)和六甲基磷酰胺(hexamethylphosphoric triamide, “HMPA”)进行反应,其中R是



并且 R^1 、 R^2 和 R^3 每个都单独选自如下一组: C_{1-7} 烷基,苯基,被至少一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基,苄基,或被至少一个 C_{1-4} 烷基取代的苄基。这样形成的还原产物再用含溴的亲电子试剂处理而得到(3aR, 4S, 7aS)-4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮。

当按照本发明的制法制备时,从式I化合物[(S)-(+)-2,3,7,7a-四氢-7a-甲基-1H-茛-1,5(6H)-二酮]制得的式II化合物[(3aR, 4S, 7aS)-4-溴八氢-7a-甲基-1H-茛-1,5-二酮]的产率为70%,这比以前一些制法达到的产率高13%。

已发现,当与已知的铜催化剂相比,甲硅烷基铜催化剂可提供优异

的区域选择性，在式 I 的酮的 1,4-还原中，三甲基甲硅烷基铜（催化剂 C1）是有效的，并且与已知的叔丁基铜（催化剂 P3）相比是稳定的，据推测这可能是由于在甲硅烷基铜催化剂中 β -消除作用不优先，因为碳-硅双键有高的能量。若使用本发明的铜甲硅烷基催化剂，催化剂的

5 装载量与已知铜催化剂相比可以相对减少。使用本发明的催化剂三甲基甲硅烷基铜，虽然立体选择性（85%）低于用已知叔丁基铜催化（催化剂 P3）所获得的结果（90%），但是三甲基甲硅烷基铜却显示出较高的区域选择性（90%），而叔丁基铜（催化剂 P3）仅为 70%，如表 1 中所示。如结果所示，所需要的溴-酮，即式 II 的化合物，通过单一的结晶

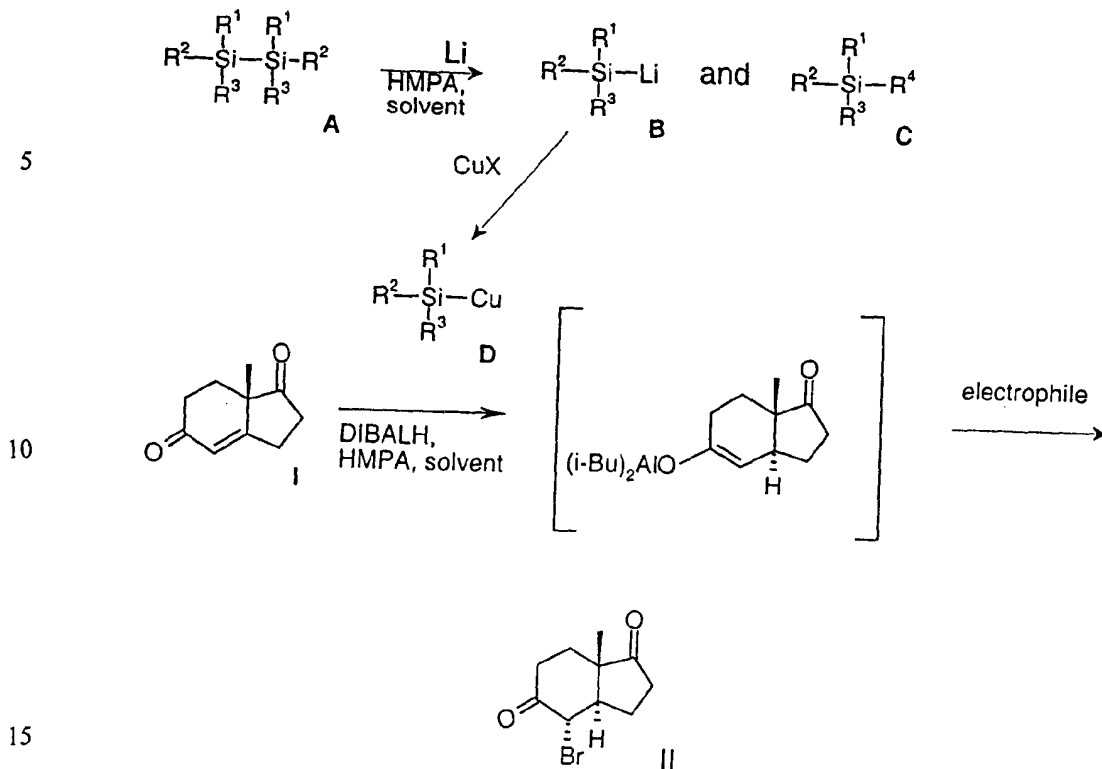
10 工序分离可以获得 59%的产率。用三苯基甲硅烷基铜（催化剂 C2），区域选择性可进一步改善，达到>95%。使用本发明的催化剂二甲基苯基甲硅烷基铜（催化剂 C3），可以得到很高产率的式 II 化合物（70%）。用这种催化剂，产物的立体选择性和区域选择性分别为 85%和>95%。

15 表 2 用本发明的催化剂还原酮 (I) 的立体选择性和区域选择性

R-Cu	摩尔%	5(反式):6(顺式)	7(1,2-还原产物)	II 的提取 产率
(C1)Me ₃ SiCu	8	7:1	约 10%	59%
(C2)Ph ₃ SiCu	8	5:1	痕量	60%
(C3)PhMe ₂ SiCu	6.5	7:1	痕量	70%

因而本发明涉及一种由式 I 的酮制造式 II 的 (3aR, 4S, 7aS) -4-溴八氢-7a-甲基-1H-茚-1,5-二酮的工艺方法。这种新的制造方法是能够重复的并且式 II 的化合物可得到的产率为 70%。

反应过程:



其中 Si 是硅；X 是溴、氯、碘或氰基；R¹、R²、和 R³ 每个都单独是 C₁₋₇ 烷基、苯基或由一个或多个 1-4 个碳原子的烷基取代的苯基或苄基；以及 R⁴ 是甲基、丁基或仲丁基。

20 这里所用的“C₁₋₇ 烷基”是指具有 1 至 7 个碳原子的烷基，包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等。术语“由 1 至 4 个碳原子的烷基取代了的苯基和苄基”包括例如甲基苯基、甲基苄基、乙基苯基、乙基苄基、丙基苯基、丙基苄基、丁基苯基、丁基苄基、异丙基苯基、异丙基苄基、异丁基苯基、异丁基苄基等。

25 本发明制法所使用的式 A 的乙硅烷化合物是已知的化合物，或者可按照已知方法制备。更具体地说，二甲基苯基甲硅烷基铜（催化剂 C3）是就地制自 1,2-二苯基四甲基乙硅烷，甲基锂及碘化亚铜，如上反应所示。将 1,2-二苯基四甲基乙硅烷用亚化学计量的甲基锂处理以保证甲基锂的全部消耗而得到二甲基苯基甲硅烷基锂（还生成惰性的苯基三甲基硅烷）。这样形成的甲硅烷基锂化合物，然后再用亚化学计量的碘化亚

30

铜处理，而得到所需要的二甲基苯基甲硅烷基铜（催化剂 C3）。任何过量的碘化亚铜都将转化成一氯化铜，后者会催化一种非立体选择性的1,4-还原反应。

上面所使用的 RLi 试剂是一些已知的化合物，或者可按照已知方法制备。R⁴Li 试剂的例子是甲基锂，丁基锂等。

同样，CuX 试剂，其中 X 是溴、氯、碘或氰基，这种试剂都是已知化合物并包括碘化亚铜、溴化亚铜等。

式 I 化合物的氢化物还原是用还原剂如二异丁基氢化铝进行。

在本发明制法所使用的溶剂，包括例如六甲基磷酰胺（HMPA），和当量的溶剂，单独或与其它相容性溶剂结合使用。

本发明制法中所使用的亲电子试剂包括例如用于制备式 II 化合物的溴，N-溴丁二酰亚胺，1,3-二溴-5,5-二甲基脲基乙酸内酰胺。

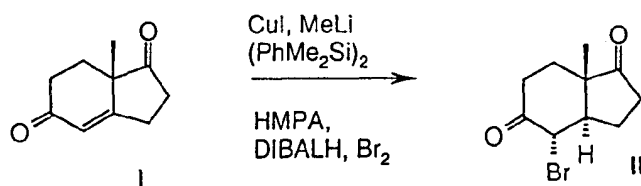
本发明制法是在范围为约 0°C 至 -78°C 的温度下进行。反应温度并不严格限定，但为获得良好收率较低的温度一般是优选的。

所需要的式 II 的化合物，是按照已知方法和工序进行回收，优选如实施例 1 中所述那样进行。

下面是进一步说明本发明的一些实施例。

实施例 1

式 II 溴-铜[(3aR, 4S, 7aS)-4-溴八氢-7a-甲基-1H-茚-1,5-二酮]的制备。



25

将装有机械搅拌器、温度计、隔膜、滴液漏斗及氮扩散器的 2 升、三颈烧瓶用氮气吹洗 45 分钟，然后装充以 13.7 克（50.6 毫摩尔）的 1,2-二苯基四甲基乙硅烷、320 毫升四氢呋喃及 120 毫升六甲基磷三酰胺。在用冰-丙酮浴中冷冻至 -5°C 之后，加入在二乙醚中的 31 毫升（43.4 毫摩尔）的 1.4 摩尔甲基锂。

30

将得到的深褐色混合物在-5°C至 0°C搅拌 0.5 小时。在冷却至-60°C之后，向一部分加入 60 克（40.0 毫摩尔）碘化亚铜并将漏斗用 50 毫升四氢呋喃冲洗。将反应混合物缓慢地加热至-35°C经过 25 分钟，然后在-35°C至-40°C搅拌 0.5 小时。在此时间过程中黑色固体发生沉淀并且上清液几乎转变成无色的或淡黄色的。

在冷冻至-70°C之后，通过套管加入一种二异丁基氢化铝的溶液（该溶液是将 132 毫升（732 毫摩尔）的二异丁基氢化铝（纯净）在-10°C加入到 100 毫升四氢呋喃和 176 毫升六甲基磷酰胺的混合物中制得），同时保持混合物的温度低于-68°C。在冷却至-70°C之后，将 100 克（609 毫摩尔）式 I 的酮在 100 毫升六甲基磷酰胺和 100 毫升四氢呋喃混合物中形成的溶液在 1 小时内加入，同时保持反应混合物的温度在-70°C至-68°C。在加入式 I 化合物之后，立刻用薄层色谱分析来指示出完全反应。然后，在 10 分钟内加入 60 毫升（1.16 摩尔）的溴。接着一种放热反应，使混合物的温度上升至-20°C。在-20°C搅拌 5 分钟之后，将反应混合物注入到含 80 毫升硫酸的 1.3 公斤冰一水中。

将得到的混合物搅拌 20 分钟。将反应烧瓶用总量为 100 毫升的水冲洗，将冲洗物合并于反应结束的混合物中。将得到的混合物用 1.5 升+1.0 升=2.5 升的乙酸乙酯提取并将合并的有机层用 2×500 毫升=1 升的 5%硫酸洗涤，然后用 150 毫升的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。

将得到的乳液通过粉状硅胶过滤剂的填充垫进行过滤、分离有机层、在硫酸钠上干燥及浓缩至干燥。残留物在高真空下干燥，然后用 250 毫升的己烷研制粉碎并将上清液通过倾析除去。将残留物再用 50 毫升的己烷研制。在倾析除去上清液之后，将得到的固体在减压下干燥以除去残留的己烷，并用 250 毫升二乙醚研细。在冷冻器中冷却 5 分钟后，通过过滤收集固体，用冷的二乙醚洗涤并通过抽吸干燥，得到 106 克（70.9%）的式 II 化合物[(3aR, 4S, 7aS)-4-溴八氢-7a-甲基-1H-茚-1,5-二酮]，为一种白色固体。

在制法控制方面：薄层色谱（1：1 的己烷：乙酸乙酯，短波 UV 检测及磷钼酸着色剂； $R_f I=0.6$ 和 $R_f II=0.75$ ）及 $^1H NMR (CDCl_3)$ 。

在阅读本发明说明书时，本领域中熟悉的技术人员可联想到各种变

换的实施方案。这些变换方案被认为是属于本发明的精神范围之内，本发明仅由权利要求及其等同物来限定。