



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102391237 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 28

(21) 申请号 201110235768. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 02. 06

C07D 311/94 (2006. 01)

C07D 309/30 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/765728 2006. 02. 07 US

(62) 分案原申请数据

200780004932. 1 2007. 02. 06

(71) 申请人 株式会社・R- 技术上野

地址 日本东京都

申请人 苏坎波公司

(72) 发明人 平田隆 松川达也 增崎和浩

上野隆司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 郭煜 李炳爰

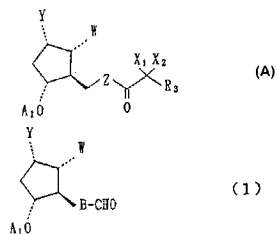
权利要求书 1 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

用于制备前列腺素衍生物的方法

(57) 摘要

本发明披露了用于制备式 (A) 的前列腺素衍生物的方法,其包括由式 (1) 所表示的醛与 2- 氧代烷基膦酸酯在反应溶剂中碱性氢氧化物作为唯一碱存在下进行反应。通过在反应体系中采用碱性氢氧化物作为唯一碱实施反应,可以简单的步骤和高产率得到想得到的前列腺素衍生物。



1. 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸。

2. 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸苄酯。

3. 7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸苄酯。

4. 7-[(1R,2S,3R,5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯。

5. 7-[(1R,2S,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯。

用于制备前列腺素衍生物的方法

[0001] 本申请是基于申请日为 2007 年 2 月 6 日、申请号为 200780004932.1、发明名称为“用于制备前列腺素衍生物的方法”的申请所提交的分案申请。

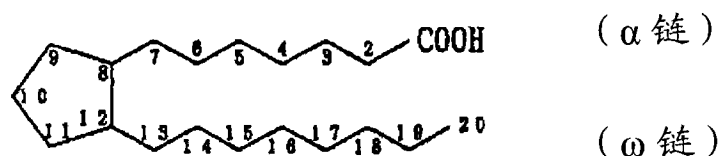
技术领域

[0002] 本发明涉及用于制备前列腺素衍生物的方法，所述前列腺素衍生物适用于多种疾病或症状的治疗，或作为用于制造治疗活性化合物的中间体。

背景技术

[0003] 前列腺素具有由下式所示的前列烷酸结构：

[0004]

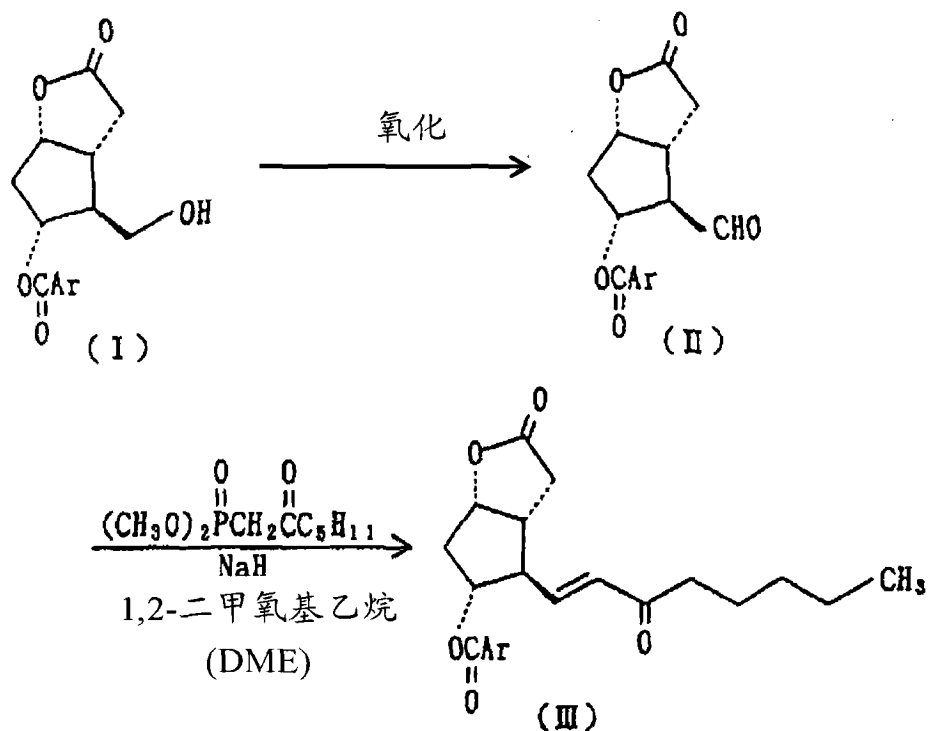


[0005] 且有许多前列腺素具有多种治疗效果。

[0006] 科里 (Corey) 法是用于前列腺素合成的常规的、众所周知的且具有代表性的方法。

[0007] 科里法包括如下步骤，其中 α , β -不饱和酮内酯 (ketolactone) (III) 由科里内酯 (I) 经科里醛 (II) 得到。

[0008]



[0009] 其中 Ar 为芳基。

[0010] 也就是说，科里内酯 (I) 被氧化制得科里醛 (II)，然后与由 2- 烷酰基膦酸二甲酯

与氢氧化钠反应制得的阴离子（烯醇化物）反应，制得 α ， β -不饱和酮（III）。

[0011] 特别是，在合成 ω 链上具有卤素原子的前列腺素化合物的过程中，当将 ω 链引入醛中时，很难保证将该方法用于工业用途的足够的收率。 ω 链上具有卤素原子的前列腺素化合物具有治疗效果，其合成方法已经被研究过（美国专利 U. S. 6, 583, 174、5, 284, 858 和 5, 739, 161，这些文献的内容在此引入作为参考）。

[0012] 以前，铜烯醇化物和铊烯醇化物被尝试用于将以卤素原子取代的 ω 链以高产率引入前列腺素结构中。然而，使用铜烯醇化物的尝试未能得到足够的产率。尽管使用铊烯醇化物的尝试能够显著提高产率，由于铊本身的毒性及铊化合物的高成本，铊烯醇化物并不适合用于工业方法。

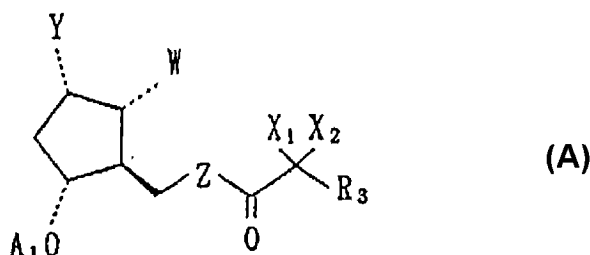
[0013] 其后，通过在碱如氢氧化钠的存在下和锌化合物反应使提高产率成为可能（美国专利 U. S. 5, 529, 529 和 5, 468, 880，这些文献的内容在此引入作为参考）。该方法在从膦酸酯和所述碱制备烯醇化物后需要金属与锌置换，使得操作步骤的繁琐和复杂性没能得到解决。另外，由于以湿气污染反应体系使产率降低，反应溶剂的脱水和锌化合物的干燥是强制性的。此外，作为工业方法时，问题仍然存在，例如，产生含有锌离子的废液。

发明内容

[0014] 本发明的一个目的是提供一种用于制备前列腺素衍生物，尤其是 ω 链上具有一个或多个卤素原子的那些前列腺素衍生物的简单、高效且可工业应用的方法。

[0015] 因此，本发明提供用于制备式 (A) 的前列腺素衍生物的方法：

[0016]



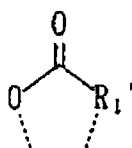
[0017] 其中， A_1 为氢原子或对羟基的保护基；

[0018] Y 为 $-OA_2$ ，其中 A_2 为氢或对羟基的保护基；

[0019] W 为 $-R_1-Q$ ，其中 R_1 为饱和的或不饱和的二价低级或中级 (medium) 脂肪族烃残基，所述脂肪族烃残基为未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代基 (oxo)、芳基或杂环基取代，且脂肪族烃中至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫取代， Q 为 $-CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 或其官能衍生物；或

[0020] Y 和 W 可以两者一起形成由下式所表示的基团：

[0021]



[0022] 其中 R_1' 为二价饱和的或不饱和的低级或中级脂肪族烃残基；

[0023] R_3 为饱和的或不饱和的低级至中级未取代的或被低级烷氧基、低级烷酰氧基、环

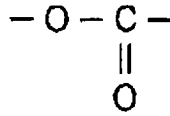
(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基取代的脂肪族烃残基；
环(低级)烷基；环(低级)烷氧基；芳基；芳氧基；杂环基；杂环基氧基；

[0024] X_1 和 X_2 为氢、低级烷基或卤素；和

[0025] Z 为 $=CH-$ 或 $-CH=CH-$ ，

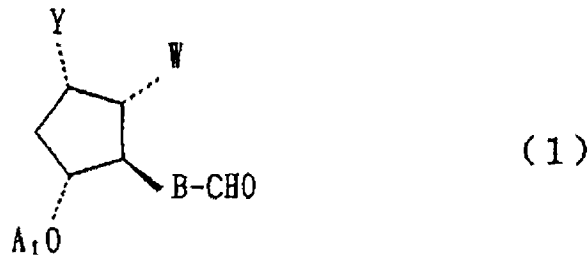
[0026] 条件是 $-OA_1$ 和 Q 可一起形成

[0027]



[0028] 其包含由式 (1) 所代表的醛：

[0029]

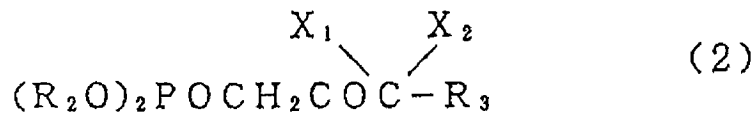


[0030] 其中 Y 、 W 和 A_1 具有如上述相同的含义；

[0031] B 为单键或 $-CH_2-$ ，

[0032] 与由式 (2) 所代表的 2-氧代烷基磷酸酯：

[0033]



[0034] 其中 X_1 、 X_2 和 R_3 具有如上述相同的含义；和

[0035] R_2 为低级烷基；

[0036] 在反应溶剂中在碱性氢氧化物 (alkali hydroxide) 作为唯一碱存在下反应。

[0037] 在本发明的另一方面，本发明提供新的前列腺素衍生物，包括：

[0038] 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸。

[0039] 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸苄酯。

[0040] 7-[(1R, 3R, 6R, 7R)-3-(1, 1-二氟戊基)-3-羟基-2-氧杂双环[4.3.0]壬-8-酰(on)-7-基]庚酸苄酯。

[0041] 7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯。

[0042] 7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯。这些化合物对于生产具有治疗效果的前列腺素衍生物是有益的。

具体实施方式

[0043] 在上述结构式中, R_1 、 R_1' 和 R_3 中的术语“不饱和的”是指作为在主链和 / 或侧链的碳原子之间的键, 包含单独地、分开地或相邻地存在的至少一个或多个双键和 / 或三键。按照常规的命名法, 两个相邻位置之间的不饱和键通过指示所述两个位置的较小的数值来表示, 而两个不相邻位置之间的不饱和键通过指示两个位置的数字来表示。

[0044] 术语“低级至中级脂肪族烃”是指对于 R_1 具有 1-14 个碳原子 (对于侧链, 优选 1-3 个碳原子) 且优选 1-10 个、尤其是 6-10 个碳原子的直链或支链的烃; 对于 R_1' 具有 1-10 个、尤其是 1-6 个碳原子的直链或支链烃; 且对于 R_3 , 具有 1-10 个、尤其是 1-8 个碳原子的直链或支链烃。

[0045] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0046] 除非另有说明, 术语“低级”包括具有 1-6 个碳原子的基团。

[0047] 术语“低级烷基”包含具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0048] 术语“低级烷氧基”是指低级烷基 -O-, 其中低级烷基具有如上相同的含义。

[0049] 术语“低级烷酰氧基”是指由式 $RCO-O-$ (在这里, $RCO-$ 是通过氧化低级烷基 (例如上面所述的那些) 所形成的酰基, 例如乙酰基) 表示的基团。

[0050] 术语“环 (低级) 烷基”包含通过低级烷基 (例如上面所述的那些) 的环化作用形成的环基, 含有三个或更多个碳原子, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0051] 术语“环 (低级) 烷氧基”是指环 (低级) 烷基 -O-, 其中环 (低级) 烷基具有如上述相同的含义。

[0052] 术语“芳基”包含可能未取代的或非取代的芳烃环基, 优选单环, 例如苯基、甲苯基和二甲苯基可以给出作为实例。取代基包括卤素和卤代低级烷基 (在这里, 卤素和低级烷基具有上述的含义)。

[0053] 术语“芳氧基”是指由式 $ArO-$ (在这里, Ar 为芳基, 例如上述的那些) 表示的基团。

[0054] 术语“杂环基”可以包括单环至三环, 优选单环的杂环基, 所述杂环基具有 5-14 元环、优选 5-10 元环, 具有任选取代的碳原子和 1-4 个、优选 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种或 2 种类型的杂原子。杂环基的实例包括咪唑基、噁吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡啶啉基、吡啶烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、吲哚基、苯并噁吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、呋唑基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、吩噻嗪基。在这种情况下取代基的实例包括卤素和卤代的低级烷基, 其中卤素和低级烷基如上所述。

[0055] 术语“杂环基氧基”是指由式 $HcO-$ 表示的基团, 其中 Hc 是如上所述的杂环基。

[0056] 用于 Q 的术语“官能衍生物”包括盐, 优选药学上可接受的盐、醚、酯和酰胺。

[0057] 作为适合的“药学上可接受的盐”, 可以给出的包括常规使用的无毒盐, 与无机碱形成的盐, 例如碱金属盐 (钠盐和钾盐等)、碱土金属盐 (钙盐、镁盐等)、铵盐, 与有机碱形成的盐, 例如胺盐 (例如, 甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、哌啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三 (羟甲基氨基) 乙烷盐、单甲基 - 单乙醇胺盐、普鲁卡因盐、咖啡因盐等)、碱性氨基酸盐 (例如, 精氨酸盐和赖氨酸盐)、四烷基铵盐等。这些盐可以通过, 例如由相应的酸和碱通过常规反应或盐交换来制备。

[0058] 作为醚的实例,可以采用烷基醚,例如,低级烷基醚,如甲基醚、乙基醚、丙基醚、异丙基醚、丁基醚、异丁基醚、仲丁基醚、叔丁基醚、戊基醚和 1-环丙基乙基醚,中级或高级烷基醚,如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和鲸蜡基醚,不饱和醚,如油基醚和亚麻基醚(linolenyl ether),低级链烯基醚,如乙烯基醚和烯丙基醚,低级链炔基醚,如乙炔基醚和丙炔基醚,羟基(低级)烷基醚,如羟乙基醚和羟基异丙基醚,低级烷氧基(低级)烷基醚,如甲氧基甲基醚和 1-甲氧基乙基醚,以及,例如任选取代的芳基醚,如苯基醚、甲苯磺酰基醚、叔丁基苯基醚、水杨基醚、3,4-二甲氧基苯基醚和苯甲酰胺基苯基醚,和芳基(低级)烷基醚,如苄基醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

[0059] 作为酯,可采用的脂族酯包括低级烷基酯,如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、仲丁酯、叔丁酯、戊酯和 1-环丙基乙酯,低级链烯基酯,如乙烯基酯和烯丙基酯,低级链炔基酯,如乙炔基酯和丙炔基酯,羟基(低级)烷基酯,如羟乙基酯,低级烷氧基(低级)烷基酯,如甲氧基甲基酯和 1-甲氧基乙基酯;和例如任选的取代芳基酯,如苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、水杨基酯、3,4-二甲氧基苯酯和苯甲酰胺基苯酯,和芳基(低级)烷基酯,如苄酯、三苯甲酯和二苯甲酯。

[0060] Q 的酰胺是指由式“-CONR' R”表示的基团,其中 R' 和 R”分别为氢、低级烷基、芳基、烷基磺酰或芳基磺酰、低级链烯基和低级链炔基,以及例如低级烷基酰胺,如甲基酰胺、乙基酰胺、二甲基酰胺和二乙基酰胺,芳基酰胺,如苯胺和 N-某酰基甲苯胺,烷基磺酰酰胺或芳基磺酰酰胺,如甲磺酰胺、乙磺酰胺和甲苯磺酰胺等。

[0061] 优选的 Q 的实例是 -COOH、其药学上可接受的盐、酯和酰胺。

[0062] 优选的 B 的实例是单键,且优选的 Z 实例是 = CH-。

[0063] 优选的 R₁ 的实例是具有 1-10 个碳原子的烃,特别是具有 6-10 个碳原子的烃。此外,脂肪族烃中的至少一个碳原子可任选地被氧、氮或硫所取代。

[0064] R₁ 的实例包括,例如,下列基团:

[0065] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0066] -CH₂-CH = CH-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0067] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH = CH-,

[0068] -CH₂-C ≡ C-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0069] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

[0070] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,

[0071] -CH₂-CH = CH-CH₂-O-CH₂-,

[0072] -CH₂-C ≡ C-CH₂-O-CH₂-,

[0073] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0074] -CH₂-CH = CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0075] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH = CH-,

[0076] -CH₂-C ≡ C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0077] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

[0078] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0079] -CH₂-CH = CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0080] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH = CH-,

[0081] $-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 和

[0082] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。

[0083] 优选的 R_3 是具有 1-10 个, 更优选 1-8 个碳原子的未取代的烃。

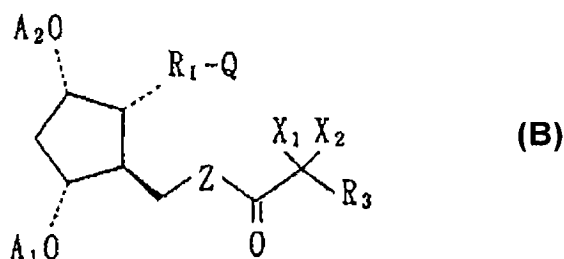
[0084] 对于 X_1 和 X_2 , 优选它们中的至少一个为卤素的情况, 特别优选它们两个都为卤素、尤其是氟的情况。

[0085] A_1 和 A_2 的实例可包括对羟基形成保护基的那些全部的基团, 对羟基的保护基是指为了避免不需要的化学反应, 使羟基对特定的反应失去活性而引入的官能团, 且只要其能够满足该目的, 对其并没有特别的限定。例如, 可以采用甲基、甲氧基甲基、乙基、1-乙氧基乙基、苄基、取代的苄基、烯丙基、叔吡喃基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、甲酰基、乙酰基、取代的乙酰基、苯甲酰基、取代的苯甲酰基、甲氧基羰基、苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基等。

[0086] 依照本发明, 一种用于制备前列腺素衍生物, 特别是由式 (A) 所表示的在 ω 链上具有一个或多个卤素原子的前列腺素衍生物的制备方法, 所述由式 (A) 所表示的前列腺素衍生物通过醛 (1) 和 2-氧代烷基膦酸酯 (2) 在碱性氢氧化物作为唯一碱存在下的反应体系中反应而得到。

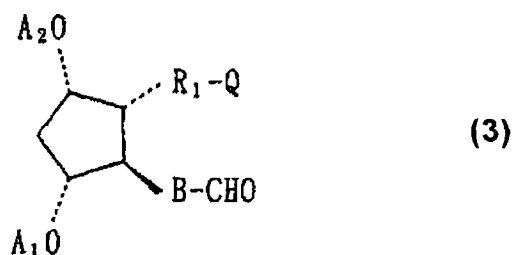
[0087] 在一优选的实施方式中, 由式 (B)

[0088]



[0089] 所表示的前列腺素衍生物可使用由式 (3) 所表示的醛来制备:

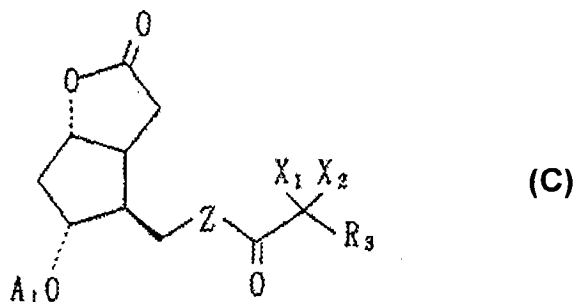
[0090]



[0091] 其中, A_1 、 A_2 、 B 、 R_1 、 Q 、 X_1 、 X_2 和 Z 具有如上所述相同的含义。

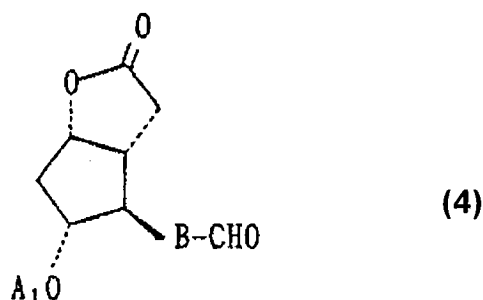
[0092] 在优选的实施方式中, 由式 (C)

[0093]



[0094] 所表示的前列腺素衍生物可使用由式 (4) 所表示的醛来制备：

[0095]



[0096] 其中, A_1 、 B 、 R_3 、 X_1 、 X_2 和 Z 具有如上所述相同的含义。

[0097] 通过在反应体系中使用碱性氢氧化物作为唯一的碱来实施该反应, 可以通过简单的步骤以高产率得到目标产物前列腺素衍生物。不需使用象锌化合物的重金属反应物。另一方面, 例如当单独使用碱如碱金属氢化物时, 特别是, 在 ω 链上具有卤素原子的前列腺素衍生物不能有效地获得。

[0098] 依照本发明, 碱性氢氧化物可以是任何由式 $M-OH$ 或 $M(OH)_2$ 所表示的那些; 其中 M 为碱金属或碱土金属。更详细地, 可以采用氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锶、氢氧化钡等, 且优选地可使用氢氧化锂。

[0099] 碱性氢氧化物的用量优选相对于由式 (2) 所示的 2-氧代烷基磷酸酯在 0.9-1 当量范围内。另外, 在反应中 2-氧代烷基磷酸酯 (2) 的用量优选相对于由式 (1) 所示的醛在 1-3 当量范围内, 且尤其是在 1.1-2 当量范围内。

[0100] 反应溶剂没有特别的限定, 例如, 优选醚如乙醚, 二甲氧基乙烷, 叔丁基甲醚, 二异丙醚, 四氢呋喃和二氧杂环己烷, 芳香族化合物如苯和甲苯, 以及卤代烃如二氯乙烷, 特别优选醚。

[0101] 反应中反应溶剂的用量相对于 1g 的醛 (1) 可以是 1-100ml, 且特别是 10-50ml。

[0102] 反应温度可以是 0-100°C, 且特别是 20-80°C。

[0103] 反应时间可以是 1-100 小时, 特别是当 X_1 和 X_2 中的至少一个为卤素, 尤其是氟时可以是 10-50 小时, 特别地, 当 X_1 和 X_2 不同于卤素时在 1-5 小时范围内。

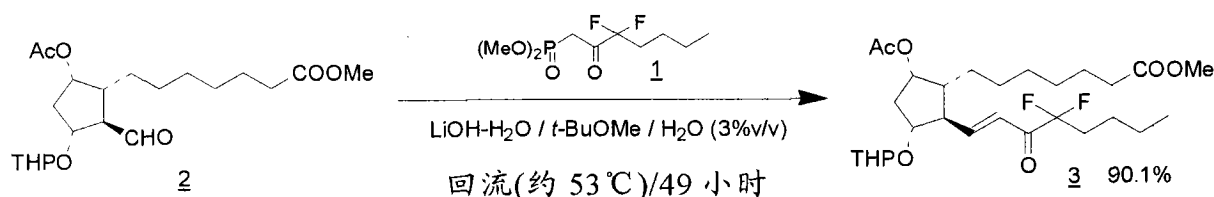
[0104] 依照本发明, 反应体系可以包含水。加入到反应中的水的量相对于反应溶剂可以是 0.5-10%, 且特别是 1-4%。

[0105] 实施例

[0106] 本发明将通过下面的实施例作更详细的说明, 作为实施例仅仅是解释性的而并非意欲限制本发明的范围。

[0107] (实施例 1a)

[0108]



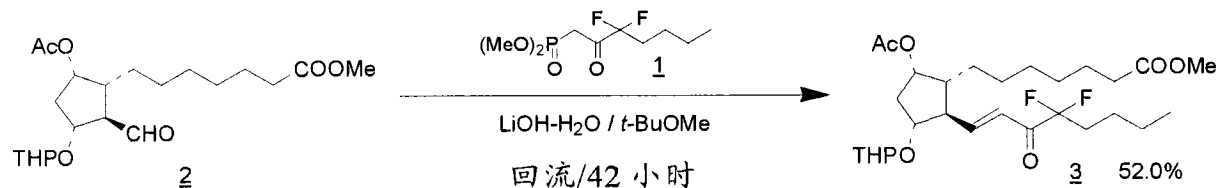
[0109] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 磷酸二甲酯 (1) (50.50g, 195.6mmol) 的叔丁基甲醚

(750ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (7.94g, 189mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (52.00g, 130.5mmol) 的叔丁基甲醚 (150ml) 溶液和水 (27ml), 并将混合物加热回流大约 49 小时 (内部温度: 大约 53°C)。冷却至室温后, 加入水 (300ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (200ml) 萃取两次。将有机层合并, 用饱和氯化钠水溶液 (300ml) 洗涤两次, 并用无水硫酸镁 (50g) 干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 1805g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 580g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 再次提纯, 得到浅黄色油状的 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (62.38g ; 117.6mmol ; 产率 : 90.1%)。

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 7.10 (0.5H, dd, $J = 15.7, 7.0\text{Hz}$), 7.05 (0.5H, dd, $J = 15.7, 7.4\text{Hz}$), 6.67 (0.5H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 6.62 (0.5H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 5.19-5.08 (1H, m), 4.61-4.46 (1H, m), 4.18-3.93 (1H, m), 3.88-3.62 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.51-3.31 (1H, m), 2.87-2.36 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.15-1.11 (24H, m), 2.07 (3H, s), 0.92 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0111] (实施例 1b)

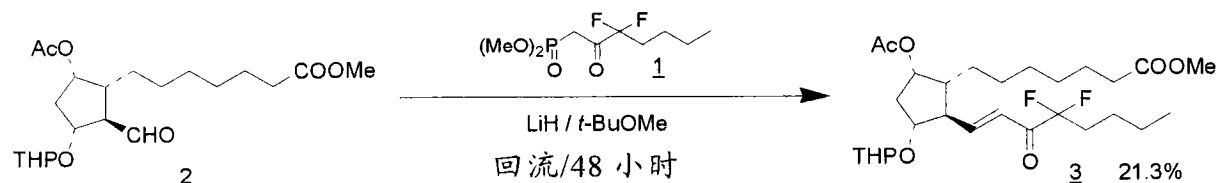
[0112]



[0113] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 磷酸二甲酯 (1) (0.243g, 941mmol) 的叔丁基甲醚 (4ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (38.2mg, 910mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.250g, 627mmol) 的叔丁基甲醚 (3ml) 溶液, 并将混合溶液加热回流大约 42 小时。冷却至室温后, 将反应混合物加入水中, 并用叔丁基甲醚萃取两次。将有机层合并, 依次用饱和碳酸氢钠水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia FL-60D : 100g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 3) 提纯, 得到 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.173g ; 326mmol ; 产率 : 52.0%)。

[0114] (对比例 1)

[0115]

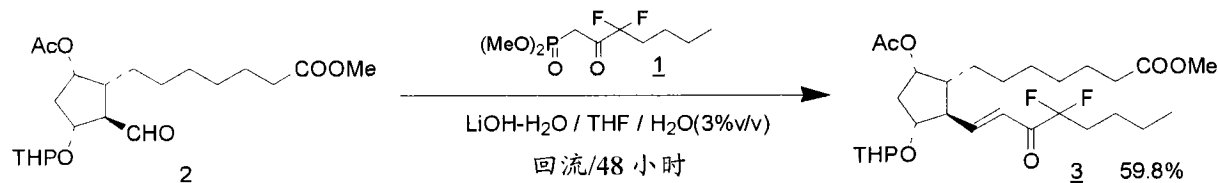


[0116] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 磷酸二甲酯 (1) (1.051g, 4.070mmol) 的无水叔丁基甲醚 (1.6ml) 溶液中加入氢化锂 (30.3mg, 3.81mmol), 混合物在室温下搅拌约 6 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚

酸甲酯 (2) (0.903g, 2.27mmol) 的无水叔丁基甲醚 (3ml) 溶液, 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后, 将水加入溶液中并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP : 36g/15g/18g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯 3 次, 得到 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.257g ; 0.484mmol ; 产率 : 21.3%)。

[0117] (实施例 2a)

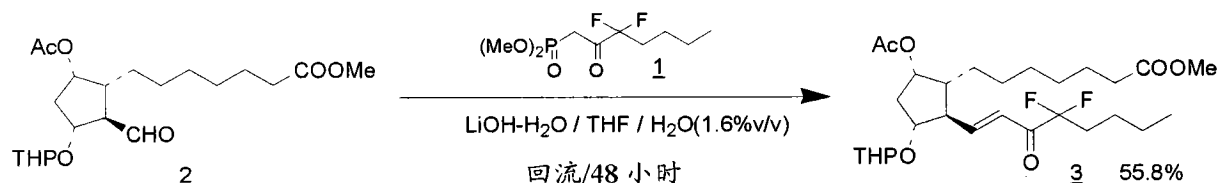
[0118]



[0119] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 磷酸二甲酯 (1) (1.050g, 4.066mmol) 的四氢吡喃 (16ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (0.161g, 3.84mmol), 混合物在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.903g, 2.27mmol) 的四氢吡喃 (3ml) 溶液和水 (0.57ml), 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后, 在减压下从溶液中蒸发大约一半的溶剂。将乙酸乙酯和水加入溶液中并将溶液搅拌, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP : 27g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP : 6g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 再次提纯, 得到 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.719g ; 1.35mmol ; 产率 : 59.8%)。

[0120] (实施例 2b)

[0121]

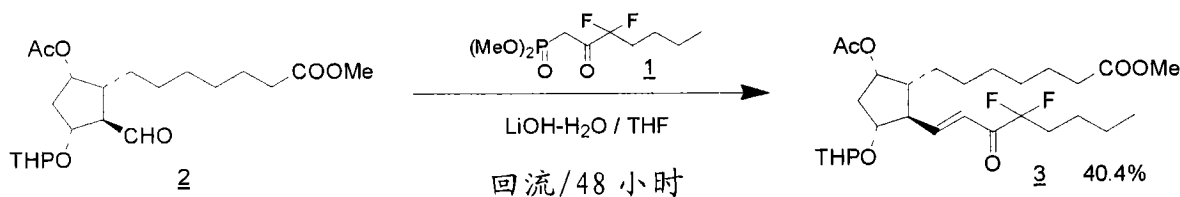


[0122] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 磷酸二甲酯 (1) (1.110g, 4.299mmol) 的四氢吡喃 (17ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (0.171g, 4.08mmol), 混合物在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.971g, 2.44mmol) 的四氢吡喃 (3ml) 溶液和水 (0.32ml), 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后, 溶液在减压下浓缩。将乙酸乙酯和水加入剩余物中并将溶液搅拌, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP : 38g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯, 得到

7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.722g; 1.36mmol; 产率: 55.8%)。

[0123] (实施例 2c)

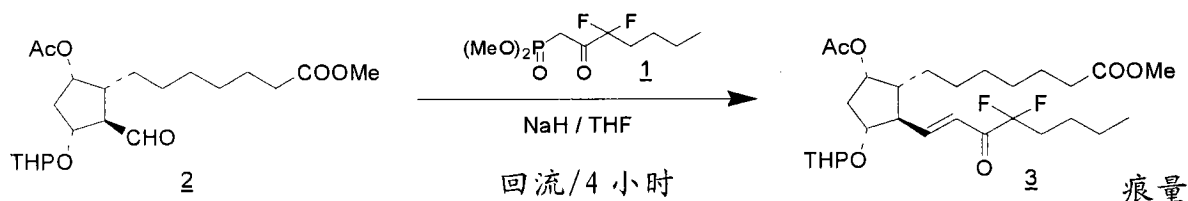
[0124]



[0125] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (1.110g, 4.299mmol) 的四氢吡喃 (17ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (0.171g, 4.08mmol), 混合物在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.962g, 2.41mmol) 的四氢吡喃 (3ml) 溶液, 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后, 溶液在减压下浓缩。将乙酸乙酯和水加入剩余物中并搅拌, 然后, 使混合物静置并分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP: 38g; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 4) 提纯, 得到 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.517g; 0.973mmol; 产率: 40.4%)。

[0126] (对比例 2)

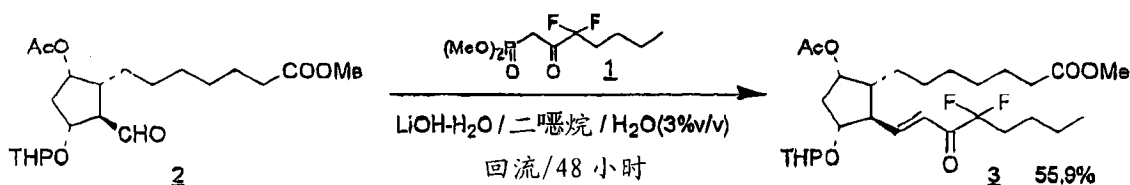
[0127]



[0128] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (0.453g, 1.75mmol) 的无水 THF (7ml) 溶液中加入氢化钠 (60% 的矿物油中的分散体, 70mg, 1.75mmol), 并在室温下搅拌 15 分钟。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.175g, 439mmol) 的无水 THF (3ml) 溶液, 并将混合溶液加热回流大约 4 小时。只得到痕量的目标产物 (3)。

[0129] (实施例 3)

[0130]

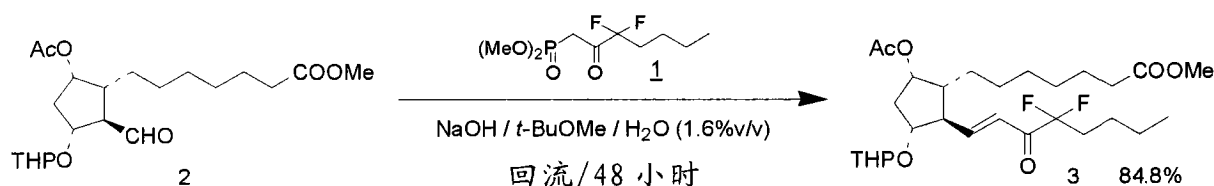


[0131] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (1.052g, 4.074mmol) 的 1,4-二氧杂环己烷 (16ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (0.160g, 3.81mmol), 并在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.902g, 2.26mmol) 的 1,4-二氧杂环己烷 (3ml) 溶液和水 (0.57ml),

并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后,在减压下蒸发大约一半的溶剂。将乙酸乙酯和水加入剩余物并将溶液搅拌,使其静置,然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并,依次用 3%氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后,剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :36g ;乙酸乙酯 :己烷= 1 : 4) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :6g ;乙酸乙酯 :己烷= 1 : 4) 再次提纯,得到 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (0.671g ;1.26mmol ;产率 :55.9%)。

[0132] (实施例 4a)

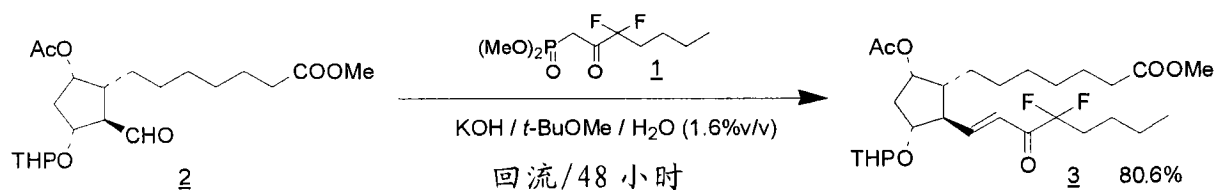
[0133]



[0134] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (1.109g, 4.295mmol) 的叔丁基甲醚 (17ml) 溶液中加入氢氧化钠 (0.164g, 4.10mmol), 混合物在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.955g, 2.40mmol) 的叔丁基甲醚 (3ml) 溶液和水 (0.32ml), 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后,将水 (5.6ml) 加入溶液并将溶液搅拌,然后,使其静置并分为两层。水层用乙酸乙酯 (4ml) 萃取两次。将有机层合并,依次用 3%氯化钠水溶液 (6ml) 和饱和氯化钠水溶液 (6ml) 洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后,剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :33g ;乙酸乙酯 :己烷= 1 : 4) 提纯,得到 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (1.079g ;2.033mmol ;产率 :84.8%)。

[0135] (实施例 4b)

[0136]

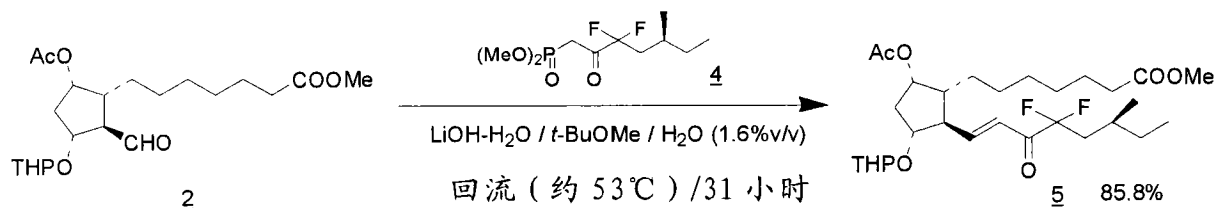


[0137] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (1.113g, 4.31mmol) 的叔丁基甲醚 (17ml) 溶液中加入氢氧化钾 (0.225g, 4.00mmol), 混合物在室温下搅拌约 1.2 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.965g, 2.42mmol) 的叔丁基甲醚 (3ml) 溶液和水 (0.32ml)。将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后,将水 (5.6ml) 加入溶液并将混合物搅拌,使其静置,然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (4ml) 萃取两次。将有机层合并,依次用 3%氯化钠水溶液 (6ml) 和饱和氯化钠水溶液 (6ml) 洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后,剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :33g ;乙酸乙酯 :己烷= 1 : 4) 提纯,得到 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (1.079g ;2.033mmol ;产率 :84.8%)。

基]庚酸甲酯 (3) (1.035g; 1.950mmol; 产率: 80.6%)。

[0138] (实施例 5a)

[0139]

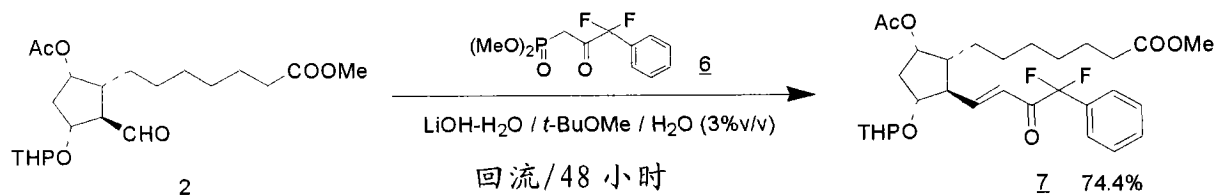


[0140] 往 (3,3-二氟-5S-甲基-2-氧代庚基)磷酸二甲酯 (4) (74.7g, 274mmol) 的叔丁基甲醚 (1120ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (11.5g, 273mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (64.02g, 160.6mmol) 的叔丁基甲醚 (278ml) 溶液和水 (21.7ml), 并将混合溶液加热回流大约 31 小时 (内部温度: 大约 53°C)。冷却至室温后, 往溶液中加入水 (351ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (234ml) 萃取两次。将有机层合并, 用饱和氯化钠水溶液 (351ml) 洗涤两次, 并用无水硫酸镁 (55g) 干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300: 2110g; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 4 至 1: 2) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300: 850g; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 4 至 1: 2) 再次提纯, 得到浅黄色油状的 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-6S-甲基-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (5) (75.03g; 137.8mmol; 产率: 85.8%)。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.10 (0.5H, dd, $J = 15.6, 6.5\text{Hz}$), 7.05 (0.5H, dd, $J = 15.6, 7.0\text{Hz}$), 6.68 (0.5H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 6.63 (0.5H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 5.19-5.09 (1H, m), 4.61-4.46 (1H, m), 4.19-3.93 (1H, m), 3.88-3.60 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.50-3.31 (1H, m), 2.87-2.36 (2H, m), 2.28 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.15-1.03 (23H, m), 2.07 (3H, s), 0.97 (3H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0142] (实施例 5b)

[0143]



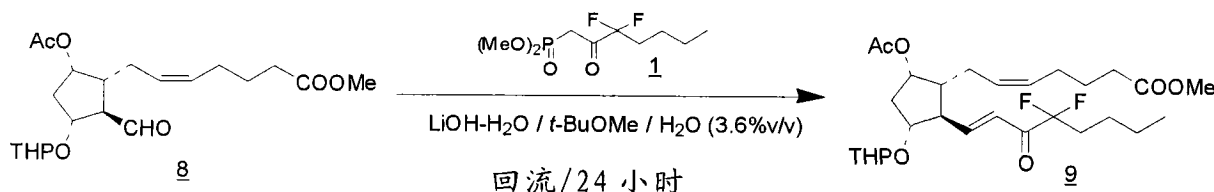
[0144] 往 (3,3-二氟-2-氧代-3-苯丙基)磷酸二甲酯 (6) (0.262g, 0.942mmol) 的叔丁基甲醚 (7ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (38.2mg, 0.910mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (0.250g, 0.627mmol) 的叔丁基甲醚 (3ml) 溶液和水 (0.3ml), 并将混合溶液加热回流大约 48 小时。冷却至室温后, 将反应混合物加入水中, 并用叔丁基甲醚萃取两次。将有机层合并, 依次用水、饱和碳酸氢钠水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Merck Art. 9385: 200g; 乙酸乙酯: 己烷 = 2: 3) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Merck Art. 9385: 120g; 乙酸乙酯: 己

烷 = 2 : 3) 再次提纯, 得到无色油状的 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4, 4-二氟-3-氧代-4-苯基-1-丁烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (7) (0.257g; 0.467mmol; 产率: 74.4%)。

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.60-7.50 (2H, m), 7.50-7.38 (3H, m), 7.10 (0.5H, dd, $J = 16.7, 8.5\text{Hz}$), 7.02 (0.5H, dd, $J = 16.7, 9.5\text{Hz}$), 6.66 (0.5H, d, $J = 16.7\text{Hz}$), 6.59 (0.5H, d, $J = 16.7\text{Hz}$), 5.17-5.05 (1H, m), 4.55-4.48 (0.5H, m), 4.40-4.30 (0.5H, m), 4.16-3.67 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.58-3.13 (2H, m), 2.84-2.35 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 1.93-1.02 (17H, m)

[0146] (实施例 5c)

[0147]

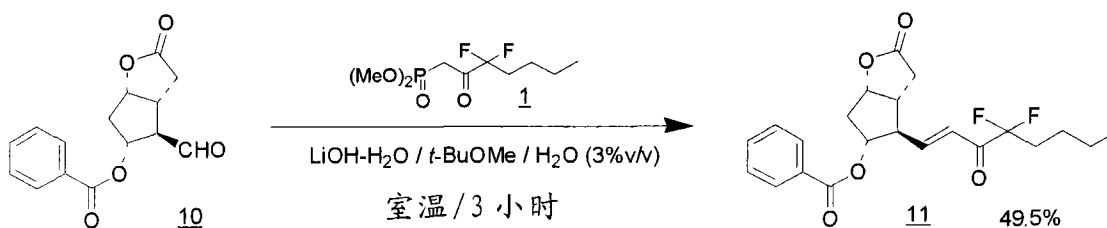


[0148] 往 (3, 3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (1.816g, 7.033mmol) 的叔丁基甲醚 (16ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (0.271g, 6.46mmol), 混合物在室温下搅拌 2.25 小时。往其中加入 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸甲酯 (8) (1.554g, 3.920mmol) 的叔丁基甲醚 (4.7ml) 溶液和水 (0.75ml), 并将混合溶液加热回流大约 24 小时。冷却至室温后, 将水加入溶液中并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次, 将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP; 47g; 乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 4) 提纯, 得到浅黄色油状的 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4, 4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸甲酯 (9) (1.787g; 3.380mmol; 产率: 86.2%)。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.11 (0.5H, dd, $J = 15.7, 7.6\text{Hz}$), 7.08 (0.5H, dd, $J = 15.7, 6.9\text{Hz}$), 6.68 (0.5H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 6.63 (0.5H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 5.45-5.21 (2H, m), 5.15-5.05 (1H, m), 4.62-4.44 (1H, m), 4.19-3.96 (1H, m), 3.88-3.62 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.52-3.32 (1H, m), 2.92-2.36 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.23-1.22 (22H, m), 2.07 (3H, s), 0.92 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0150] (实施例 6)

[0151]



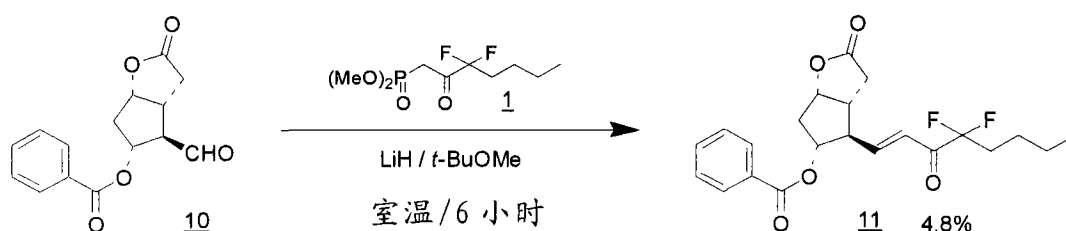
[0152] 往 (3, 3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (0.378g, 1.50mmol) 的叔丁基甲醚 (5ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (60.8mg, 1.45mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入水 (0.15ml) 和 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-2-氧代-5-苯基羧氧基六氢环戊二烯并

(cyclopenta) [b] 呋喃 -4- 甲醛 (10) (0.274g, 1.00mmol), 并将混合溶液在室温下搅拌大约 3 小时。将反应混合物加入水中并用叔丁基甲醚萃取两次。将有机层合并, 依次用水、饱和碳酸氢钠水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 :100g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 2) 提纯, 得到无色油状的 (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-((E)-4, 4- 二氟 -3- 氧代 -1- 辛烯基) -2- 氧代 -5- 苯基羧氧基六氢环戊二烯并 [b] 呋喃 (11) (0.201g ; 0.495mmol ; 产率 : 49.5%)。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8.03-7.95 (2H, m), 7.63-7.39 (3H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 15.8, 7.7\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 5.30-5.41 (1H, m), 5.20-5.06 (1H, m), 3.08-2.82 (3H, m), 2.74-2.26 (3H, m), 2.15-1.81 (2H, m), 1.54-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)

[0154] (对比例 6)

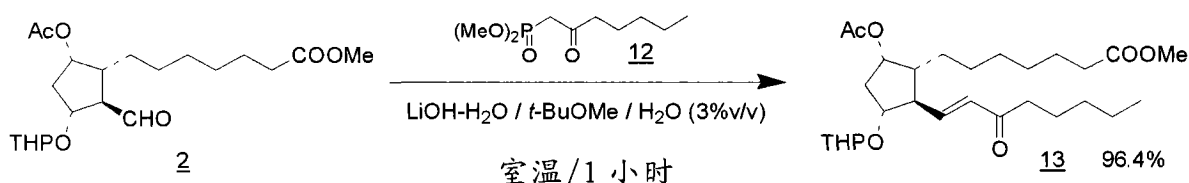
[0155]



[0156] 往 (3, 3- 二氟 -2- 氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (0.969g, 3.75mmol) 的无水叔丁基甲醚 (15ml) 溶液中加入氢化锂 (28.6mg, 3.60mmol), 混合物在室温下搅拌 2 小时。往其中加入 (3aR, 4R, 5R, 6aS) -2- 氧代 -5- 苯基羧氧基六氢环戊二烯并 [b] 呋喃 -4- 甲醛 (10) (0.686g, 2.50mmol), 并将混合溶液在室温下搅拌大约 6 小时。将水加入溶液中并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 依次用 3% 氯化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :28g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 2) 提纯, 得到 (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-((E)-4, 4- 二氟 -3- 氧代 -1- 辛烯基) -2- 氧代 -5- 苯基羧氧基六氢环戊二烯并 [b] 呋喃 (11) (48.5mg ; 0.119mmol ; 产率 : 4.8%)。

[0157] (实施例 7)

[0158]



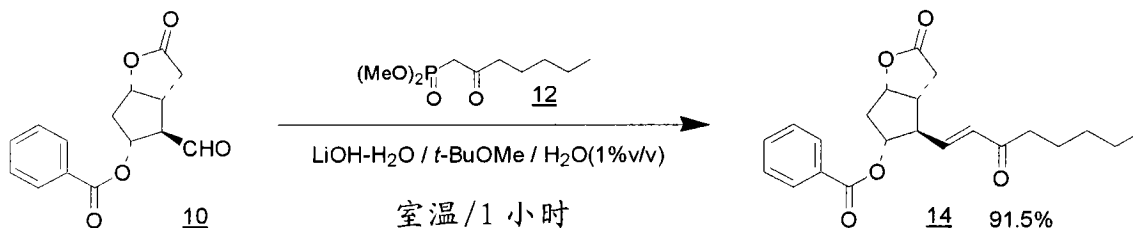
[0159] 往 (2- 氧代庚基) 膦酸二甲酯 (12) (0.178g, 0.801mmol) 的叔丁基甲醚 (2ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (32.5mg, 0.775mmol), 混合物在室温下搅拌 2 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S) -5- 乙酰氧基 -2- 甲酰基 -3-(2- 四氢吡喃氧基) 环戊基] 庚酸甲酯 (2) (0.213g, 0.535mmol) 的叔丁基甲醚 (2ml) 溶液和水 (0.12ml), 并将混合溶液在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物加入水中, 并用叔丁基甲醚萃取两次。将有机层合并, 依次用饱和碳酸氢钠水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 :100g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 3 : 7) 提纯, 得到无色油状

的 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (13) (0.255g; 0.516mmol; 产率: 96.4%)。

[0160] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ (ppm): 6.71 (0.5H, dd, $J = 16, 7.5\text{Hz}$), 6.68 (0.5H, dd, $J = 16, 7.5\text{Hz}$), 6.22 (0.5H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.20 (0.5H, d, $J = 16\text{Hz}$), 5.19-5.08 (1H, m), 4.61-4.52 (1H, m), 4.15-3.95 (1H, m), 3.90-3.60 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.50-3.35 (1H, m), 2.75-2.35 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 1.90-1.15 (23H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0161] (实施例 8)

[0162]



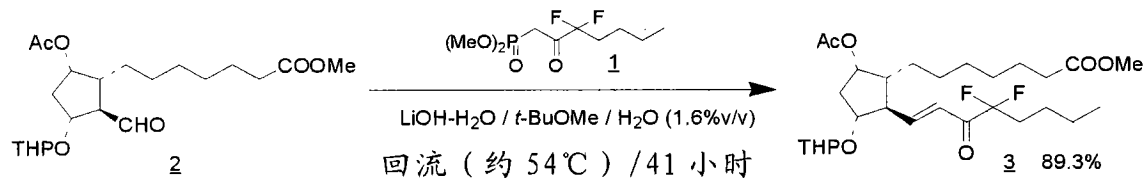
[0163] 往 (2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (12) (0.267g, 1.20mmol) 的叔丁基甲醚 (5ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (48.3mg, 1.15mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入水 (0.05ml) 和 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-2-氧代-5-苯基羰氧基六氢环戊二烯并 [b] 呋喃-4-甲醛 (10) (0.274g, 1.00mmol), 并将混合溶液在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物加入水中并用叔丁基甲醚萃取两次。将有机层合并, 依次用饱和碳酸氢钠水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩之后, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300:100g; 乙酸乙酯: 己烷 = 2:3) 提纯, 得到无色油状的 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-((E)-3-氧代-1-辛烯基)-2-氧代-5-苯基羰氧基六氢环戊二烯并 [b] 呋喃 (14) (0.339g; 0.915mmol; 产率: 91.5%)。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ (ppm): 8.05-7.95 (2H, m), 7.65-7.40 (3H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 16, 7.5\text{Hz}$), 6.37 (1H, dd, $J = 16\text{Hz}$), 5.42-5.28 (1H, m), 5.19-5.06 (1H, m), 3.00-2.45 (5H, m), 2.55 (2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.38-2.25 (1H, m), 1.70-1.54 (2H, m), 1.90-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0165] (本发明方法的应用)

[0166] 利用本发明的方法来制备具有治疗作用的化合物。

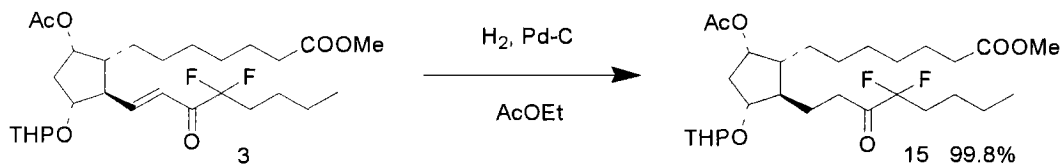
[0167]



[0168] 往 (3,3-二氟-2-氧代庚基) 膦酸二甲酯 (1) (69.65g, 269.8mmol) 的叔丁基甲醚 (1046ml) 溶液中加入单水合氢氧化锂 (10.69g, 254.8mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。往其中加入 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (59.72g, 149.9mmol) 的叔丁基甲醚 (233ml) 溶液和水 (20.2ml), 并将混合溶液加热回流大约 41 小时 (内部温度: 大约 54°C)。冷却至室温后, 将水 (351ml) 加入溶液中并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (234ml) 萃取两次。将有机层合

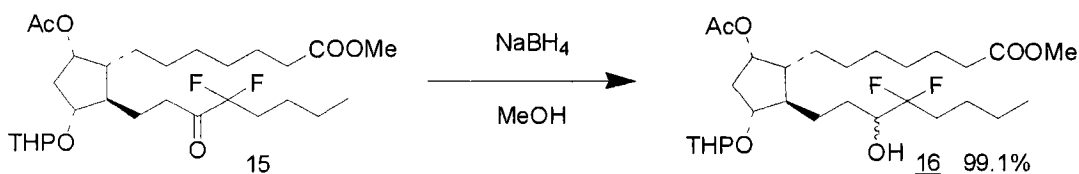
并,依次用 3%氯化钠水溶液 (351ml) 和饱和氯化钠水溶液 (351ml) 洗涤,然后用无水硫酸镁 (55g) 干燥。在减压下浓缩之后,剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300SP :2280 ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 582g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 再次提纯,得到浅黄色油状 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (71.02g ; 133.8mmol ; 产率 : 89.3%)。

[0169]



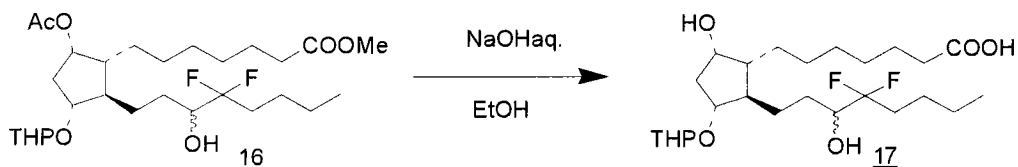
[0170] 往 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-((E)-4,4-二氟-3-氧代-1-辛烯基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (3) (70.90g, 133.6mmol) 的乙酸乙酯 (357ml) 溶液中加入 5% - 钯 / 碳 (7.12g), 溶液在室温和环境压力下氢化。将反应混合物过滤, 滤液在减压下浓缩, 得到无色油状的 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(4,4-二氟-3-氧代辛基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (15) (71.02g ; 133.3mmol ; 产率 : 99.8%)。

[0171]



[0172] 将 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(4,4-二氟-3-氧代辛基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (15) (71.01g, 133.3mmol) 的甲醇 (284ml) 溶液冷却至大约 -20℃, 并往其中加入硼氢化钠 (5.08g, 134mmol)。搅拌大约 40 分钟后, 滴加醋酸 (7.6ml, 133mmol), 并将反应混合物在减压下浓缩。剩余物用水 (325ml) 补充并用乙酸乙酯 (228ml) 萃取三次。将有机层合并, 用 3%氯化钠水溶液 (325ml) 和饱和氯化钠水溶液 (325ml) 洗涤, 并用无水硫酸镁 (51g) 干燥。将溶液在减压下浓缩得到无色油状的 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (16) (70.64g ; 132.1mmol ; 产率 : 99.1%)。

[0173]

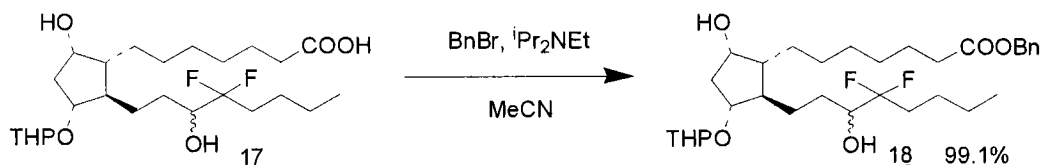


[0174] 将 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (16) (70.62g, 132.1mmol) 的乙醇溶液在冰上冷却, 并往其中滴加 8N 的氢氧化钠水溶液 (132ml, 1056mmol)。在室温下搅拌大约 3 小时后, 将反应混合物在减压下浓缩。剩余物用水 (280ml) 和叔丁基甲醚 (141ml) 补充, 并在冰上冷却。在滴加 6N 的盐酸调节至 pH3-4 后, 将溶液用乙酸乙酯 (280ml) 萃取三次。将有机层合并并依次用水 (280ml) 洗涤两次并用饱和氯化钠水溶液 (336ml) 洗涤。用无水硫酸镁 (50g) 干燥后, 将溶

液在减压下浓缩得到白色固体的粗 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸 (17)。在下面的步骤中使用其总量而没有提纯。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 4.71-4.58 (1H, m), 4.18-3.96 (2H, m), 3.96-3.60 (2H, m), 3.60-3.42 (1H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.13-1.17 (30H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)

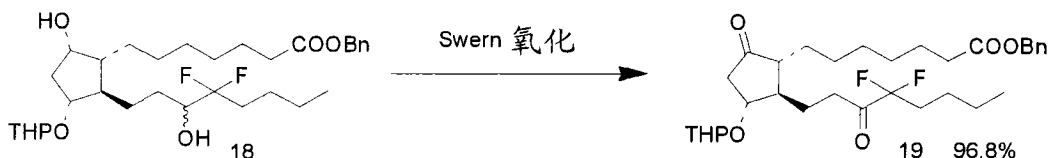
[0176]



[0177] 往粗 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸 (17) (132.1mmol) 的乙腈 (315ml) 溶液中加入二异丙基乙胺 (69.0ml, 369mmol) 和苄基溴 (47.1ml, 369mmol), 并将混合物在室温下搅拌 14 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 向剩余物中加入乙酸乙酯 (366ml) 和水 (280ml) 并将混合物搅拌, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (224ml) 萃取两次。将有机层合并, 用 1N 盐酸 (336ml)、饱和碳酸氢钠水 (336ml) 和饱和氯化钠水溶液 (336ml) 洗涤。用无水硫酸镁 (51g) 干燥后, 将溶液在减压下浓缩。浓缩剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 2400g; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 2) 提纯, 得到无色油状的 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸苄酯 (18) (74.44g; 130.9mmol; 产率 : 99.1%)。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 7.42-7.26 (5H, m), 5.11 (2H, s), 4.70-4.57 (1H, m), 4.18-3.96 (2H, m), 3.96-3.58 (2H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 2.51-2.21 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.16-1.12 (29H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)

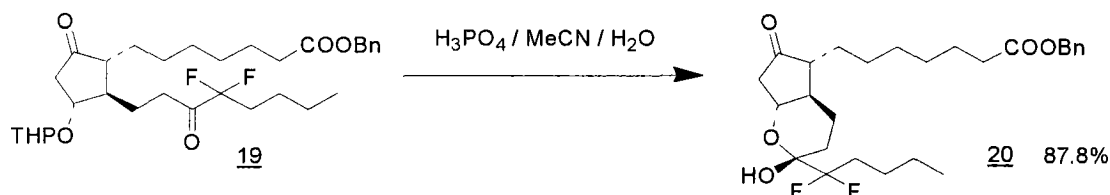
[0179]



[0180] 将草酰氯 (57.0ml, 653mmol) 的二氯甲烷 (635ml) 溶液在干冰-甲醇浴中冷却。滴加二甲亚砜 (92.7ml, 1306mmol) 并将溶液搅拌 30 分钟。滴加 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(4,4-二氟-3-羟基辛基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸苄酯 (18) (74.31g, 130.7mmol) 的二氯甲烷 (191ml) 溶液, 并将混合物搅拌大约 1.5 小时。往混合物中滴加三乙胺 (273ml, 1959mmol) 并将反应混合物升温至 0°C , 往溶液中加入饱和氨水 (605ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用二氯甲烷 (302ml) 萃取两次。将有机层合并, 并依次用 0.35N 盐酸 (302ml)、水 (605ml)、饱和碳酸氢钠水 (605ml) 和饱和氯化钠水溶液 (605ml) 洗涤。用无水硫酸镁 (52g) 干燥后, 将溶液在减压下浓缩。将剩余物溶于适当量的乙酸乙酯/己烷 (1 : 10) 混合溶剂中, 将不溶物质过滤。滤液在减压下浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 2260g; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯, 得到浅黄色油状的 7-[(1R,2R,3R)-2-(4,4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]

庚酸苄酯 (19) (71.44g ;126.5mmol ;产率 :96.8%)。

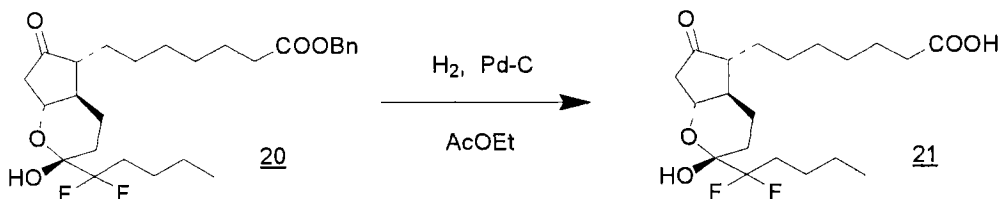
[0181]



[0182] 往 7-[(1R,2R,3R)-2-(4,4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸苄酯 (19) (70.49g,124.8mmol) 的乙腈 (705ml) 溶液加入水 (70.5ml) 和 85% 的磷酸 (70.5ml), 并将混合物在大约 20°C 下搅拌 3 小时。溶液用 10% 氯化钠水溶液 (705ml) 补充, 并用乙酸乙酯 (276ml) 萃取三次。将有机层合并, 并依次用 10% 氯化钠水溶液 (360ml)、饱和碳酸氢钠水 (360ml) 和饱和氯化钠水溶液 (360ml) 洗涤。溶液用无水硫酸镁 (51g) 干燥并在减压下浓缩。剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 :2100g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 1000g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 再次提纯, 得到无色油状的 7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基]庚酸苄酯 (20) (52.64g ; 109.5mmol ; 产率 :87.8%)。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) :7.44-7.26 (5H, m), 5.11 (2H, s), 4.27-4.04 (1H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 17.5, 7.1\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.24 (1H, dd, $J = 17.5, 11.4\text{Hz}$), 2.13-1.74 (5H, m), 1.74-1.21 (17H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)

[0184]

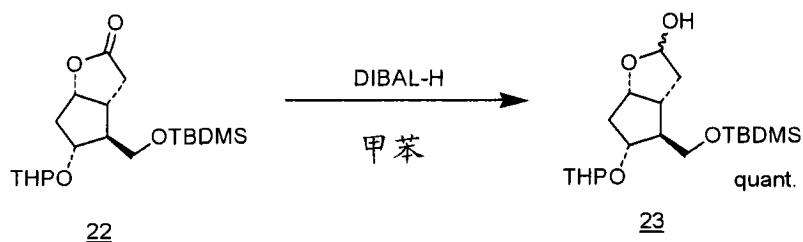


[0185] 往 7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基]庚酸苄酯 (20) (51.88g,108.0mmol) 的乙酸乙酯 (521ml) 溶液中加入 10% - 钯 / 碳 (含水 50%, 7.81g), 溶液在环境压力和大约 20°C 下氢化。将反应混合物通过 C 盐过滤, 并将滤液在减压下浓缩。浓缩剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia FL-60D : 1156g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 2) 提纯得到白色固体 (44.67g)。将该固体溶于乙酸乙酯, 并滴加己烷使化合物重结晶。重结晶进行两次, 得到纯化的白色晶体 (36.42g)。将晶体溶于乙酸乙酯, 并通过薄膜过滤器过滤。往滤液中加入己烷使其重结晶。通过过滤回收晶体并真空干燥得到 7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基]庚酸 (21) (35.30g ;90.41mmol ; 产率 :83.7%), 其为可用作药剂的化合物。

[0186] (起始原料的制备)

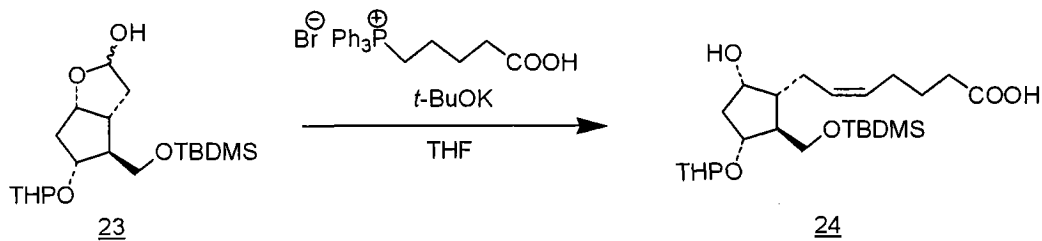
[0187] 本发明中使用的醛 (2) 通过下面的方法来制备。

[0188]



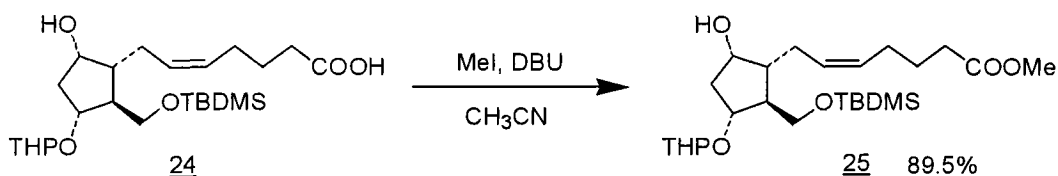
[0189] 将 (3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-(2-四氢吡喃氧基)六氢环戊二烯并[b]呋喃-2-酮 (22) (96.7g, 261mmol) 的甲苯溶液 (600ml) 冷却至 -75°C 。往其中滴加 1.5M 二异丁基氢化铝 (261ml, 392mmol), 并将混合物在 -78°C 下搅拌大约 2 小时。往溶液中滴加甲醇 (69.0ml, 1703mmol) 后, 将溶液升温至室温。往其中加入饱和酒石酸钾钠水溶液 (800ml) 和乙醚 (400ml) 并将混合物搅拌一小时, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙醚 (400ml) 萃取两次。将有机层合并, 并用饱和氯化钠水溶液 (800ml) 洗涤两次, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶液在减压下浓缩得到略带黄色的油状的 (3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-(2-四氢吡喃氧基)六氢环戊二烯并[b]呋喃-2-醇 (23) (97.8g, 定量)。

[0190]



[0191] 将 (4-羧基丁基)溴化三苯基磷 (289.3g, 652.6mmol) 的四氢呋喃 (1000ml) 悬浮液在冰上冷却。往悬浮液中加入叔丁醇钾 (146.3g, 1304mmol) 并将混合物升温至室温。加入 (3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-(2-四氢吡喃氧基)六氢环戊二烯并[b]呋喃-2-醇 (23) (97.2g, 261mmol) 的四氢呋喃 (500ml) 溶液, 并将得到的溶液搅拌大约 1.5 小时。往反应中加入冰水 (800ml) 并将混合物在减压下浓缩。然后, 往剩余物中加入冰冷冷却的 1N 盐酸 (600ml) 和乙酸乙酯 (800ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (400ml) 萃取两次。将有机层合并, 并用饱和氯化钠水溶液 (800ml) 洗涤。用无水硫酸镁干燥后, 将溶液在减压下浓缩, 往剩余物中加入乙醚 (1400ml) 并将混合物搅拌 30 分钟。将得到的混合物过滤, 除去沉淀的白色固体。滤液在减压下浓缩得到白色固体的粗 (Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸 (24) (220g)。在下面的步骤中使用其总量而没有提纯。

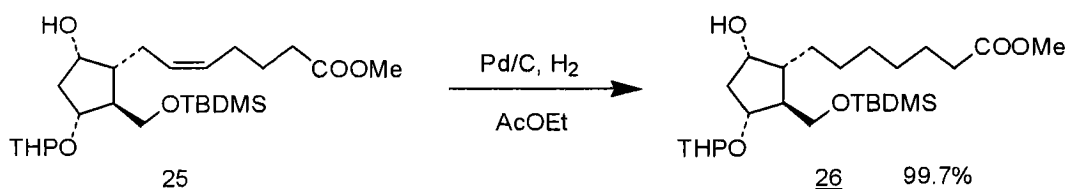
[0192]



[0193] 将 (Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸 (24) (261mmol) 的乙腈 (1000ml) 溶液在冰

上冷却。往其中加入二氮杂二环十一碳烯 (156.0ml, 1044mmol) 并往溶液中滴加碘甲烷 (65.0ml, 1044mmol)。将反应混合物升温至室温, 并搅拌 14 小时。将反应混合物在冰上冷却, 加入二氮杂二环十一碳烯 (39.0ml, 261mmol) 和碘甲烷 (16.3ml, 261mmol), 然后将混合物在室温下搅拌 1.25 小时。将反应混合物再次在冰上冷却, 并加入二氮杂二环十一碳烯 (39.0ml, 261mmol) 和碘甲烷 (16.3ml, 261mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 将反应混合物在减压下浓缩。向剩余物中加入乙酸乙酯 (400ml) 和水 (400ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用乙酸乙酯 (400ml) 萃取两次, 将有机层合并, 并依次用 1N 盐酸 (600ml)、饱和碳酸氢钠水 (800ml) 和饱和氯化钠水溶液 (800ml) 洗涤。用无水硫酸镁干燥后, 将溶液在减压下浓缩。剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 2000g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 3) 提纯, 含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 190g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 3) 再次提纯, 得到无色油状的 (Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸甲酯 (25) (110.4g, 233.5mmol, 89.5%)。

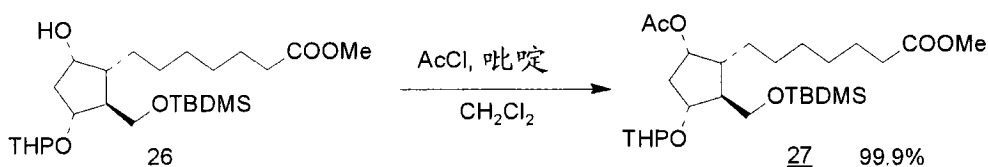
[0194]



[0195] 往 (Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]-5-庚酸甲酯 (25) (109.9g, 233.5mmol) 的乙酸乙酯 (450ml) 溶液中加入 5% - 钯 / 碳 (10.98g), 并将混合物在环境压力和室温下氢化。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩, 得到无色油状的 7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (26) (110.1g, 232.9mmol, 99.7%)。

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 4.75-4.65 (1H, m), 4.26-4.06 (2H, m), 3.97-3.28 (4H, m), 3.67 (3H, s), 2.52 (0.5H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 2.39 (0.5H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.10-1.18 (19H, m), 0.89 (4.5H, s), 0.88 (4.5H, s), 0.04 (6H, s)

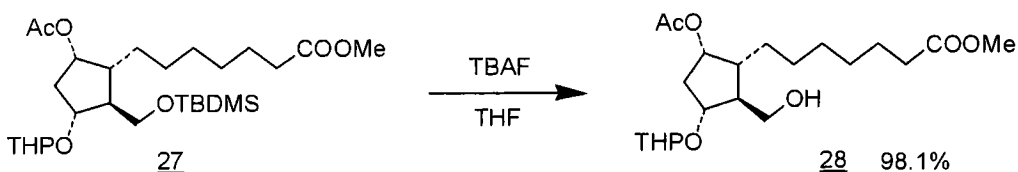
[0197]



[0198] 将 7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-羟基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (26) (109.6g, 231.8mmol) 的二氯甲烷 (500ml) 溶液在冰上冷却。往溶液中滴加吡啶 (28.1ml, 347mmol) 和乙酰氯 (24.0ml, 349mmol), 并将溶液在室温下搅拌 1.5 小时。往溶液中加入水 (600ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 分为两层。并将水层用二氯甲烷 (400ml) 萃取两次。将有机层合并, 并用 1N 盐酸 (600ml)、饱和碳酸氢钠水 (800ml) 和饱和氯化钠水溶液 (800ml) 洗涤。用无水硫酸镁干燥后, 将溶液在减压下浓缩得到略带黄色的油状的 7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-5-乙酰氧基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (27) (119.2g, 231.5mmol, 99.9%)。

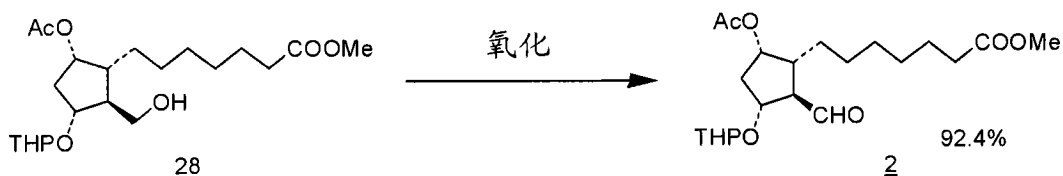
[0199] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 5.15-5.05 (1H, m), 4.76-4.53 (1H, m), 4.21-4.10 (0.5H, m), 4.10-3.95 (0.5H, m), 3.95-3.39 (4H, m), 3.67 (3H, s), 2.38-1.04 (20H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 0.89 (4.5H, s), 0.88 (4.5H, s), 0.04 (6H, s)

[0200]



[0201] 将 7-[(1R,2S,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (27) (118.7g, 230.6mmol) 的四氢呋喃 (450ml) 溶液在冰上冷却。往其中滴加 1M 的氟化四丁基铵溶液 (于 THF 中, 277ml, 277mmol) 并将混合物在室温下搅拌 20.5 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并将剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 2000g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1) 提纯。含有杂质的级分用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 520g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1) 再次提纯, 得到无色油状的 7-[(1R,2S,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-羟甲基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (28) (90.64g, 226.3mmol, 98.1%)。

[0202]



[0203] 将草酰氯 (28.3ml, 324mmol) 的二氯甲烷 (325ml) 溶液在干冰-甲醇浴中冷却。滴加二甲亚砜 (46.0ml, 648mmol) 并将混合物搅拌大约 30 分钟。往其中滴加 7-[(1R,2S,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-羟甲基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (28) (65.00g, 162.3mmol) 的二氯甲烷 (170ml) 溶液, 并将混合物搅拌大约 1.5 小时。往反应中滴加三乙胺 (113ml, 811mmol) 并将反应混合物升温至 0°C 。往反应混合物中加入水 (426ml) 并搅拌混合物, 使其静置, 然后分为两层。水层用叔丁基甲醚 (266mL) 萃取两次。将有机层合并, 并依次用 1N 盐酸 (390ml)、水 (426ml)、饱和碳酸氢钠水 (426ml) 和饱和氯化钠水溶液 (426ml) 洗涤。用无水硫酸镁 (54g) 干燥后, 将溶液在减压下浓缩。剩余物用硅胶柱色谱 (Fuji Silysia BW-300 : 1950g ; 乙酸乙酯 : 己烷 = 3 : 7) 提纯, 得到黄色油状的 7-[(1R,2R,3R,5S)-5-乙酰氧基-2-甲酰基-3-(2-四氢吡喃氧基)环戊基]庚酸甲酯 (2) (59.74g, 149.9mmol ; 产率 : 92.4%)。