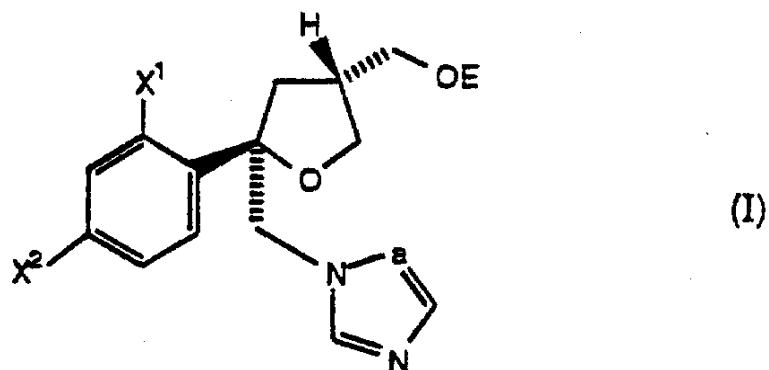


权 利 要 求 书

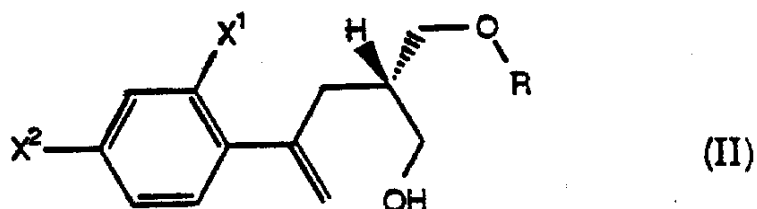
1. 一种式(I)化合物的制备方法,



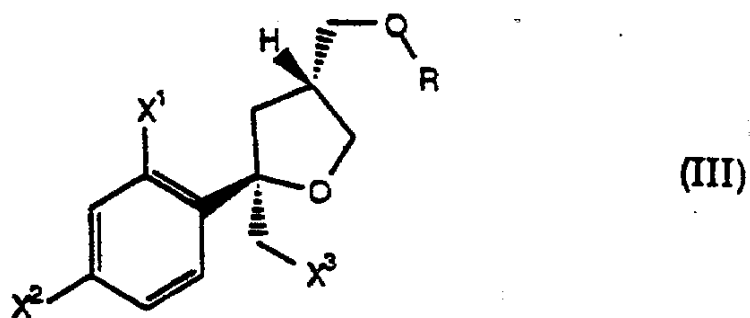
式中: a 为 CH 或 N, X^1 和 X^2 各自独立地为 F 或 Cl; E 为 $-\text{SO}_2\text{R}^6$, 式中 R^6 为 C_1 - C_6 烷基、芳基、被取代的芳基或 $-\text{CF}_3$;

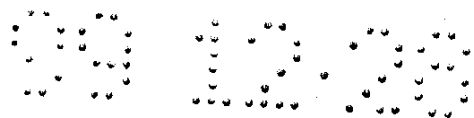
该方法包括下述步骤:

(a) 通过用卤素和选自吡啶、 NH_4OH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 或 KHCO_3 的碱处理将式(II)的手性醇环化而形成式(III)的手性卤化物,



式中: X^1 和 X^2 的定义如上所述; R 为选自 $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ 、四氢吡喃-2-基或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 的羟基保护基, 式中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基、芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, 其式中 n 为 1、2、3 或 4,



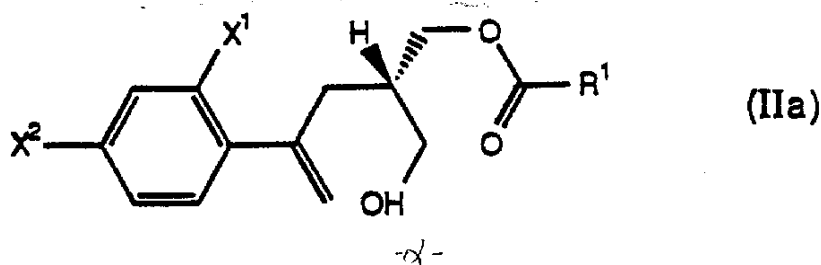
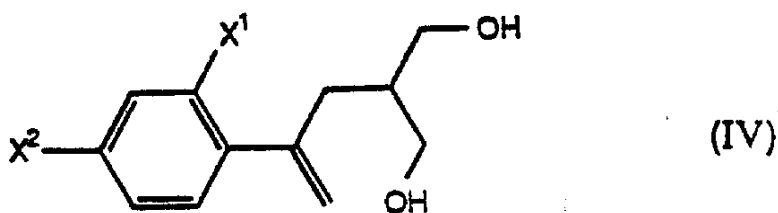


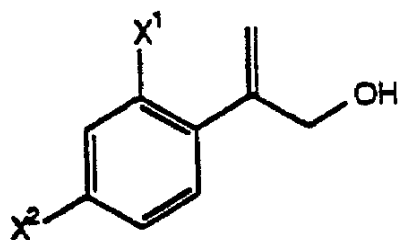
其中: X^1 、 X^2 和 R 的定义如上所述; X^3 为Cl、Br或I; 和

(b)用碱金属三唑或咪唑处理步骤(a)的式(III)的卤化物, 得到其中 X^3 为三唑基或咪唑基的式(III)的手性化合物; 然后除去保护基 R , 得到其中的 R 为H的式(III)的醇; 再用其中 X 为Cl或Br, 而 E 的定义如上所述的式 $E-X$ 化合物处理上述醇, 得到式(I)化合物; 或者

(bi)除去步骤(a)中得到的式(III)的卤化物中的保护基 R , 得到其中的 R 为H的式(III)的醇; 然后用碱金属三唑或咪唑处理上述醇, 得到其中 X^3 为三唑基或咪唑基、而 R 为H的式(III)的手性化合物; 再用其中 X 为Cl或Br, 而 E 的定义如上所述的式 $E-X$ 化合物处理上述醇, 得到式(I)化合物。

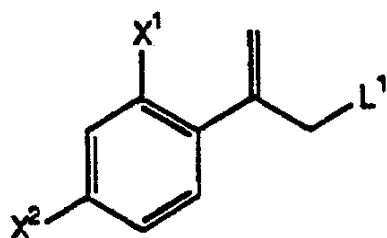
2.按照权利要求1所述的方法, 其中, R 为 $-C(O)R^1$, 而步骤(a)的原料化合物式(II)的制备方法如下, 在选自猪胰脂肪酶、Amano CE(Humicola lanugiosa)、Amano AY-30、Biocatalysts H. lanugiosa、Biocatalysts M. meihei、Biocalalysts Ps. fluorescens、Meito MY、Meito PL、Novo Lipozyme IM-20、Novo SP 435(Canolida antarctica) (Novozyme 435)的酶存在下, 用有效量的选自琥珀酸酐、其中 R^1 是 C_1-C_6 烷基而 R^3 是三氯乙基或 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 链烯基的式 $R^1C(O)-OR^3$ 的温和酰化剂将式(IV)的前手性二醇选择性地酯化, 而得到式(IIa)的手性羟基酯,





(VI)

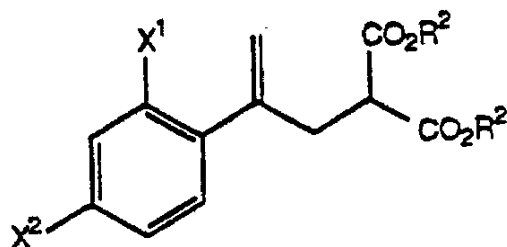
式中 X^1 和 X^2 的定义如上所述,



(VII)

式中 X^1 和 X^2 的定义如上所述, L^1 为选自卤代、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{OSO}_2\text{R}^6$ 的离去基团, 式中 R^6 的定义如上所述;

(A2)使步骤(A1)的产物与有效量的由丙二酸二(C_1 - C_6 烷基)酯衍生的阴离子的碱金属盐反应, 得到式(VIII)的二酯:



(VIII)

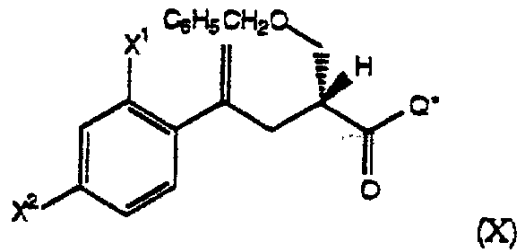
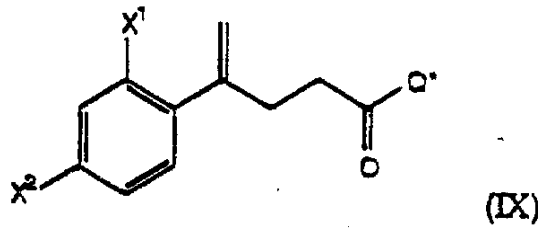
式中 X^1 和 X^2 的定义如上所述, R^2 为 C_1 - C_6 烷基;

(A3)用有效量的选自 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 LiBH_4 和 NaBH_3CN 的氢化物还原剂处理步骤(A2)的式(VIII)的二酯, 得到式(IV)的前手性二醇。

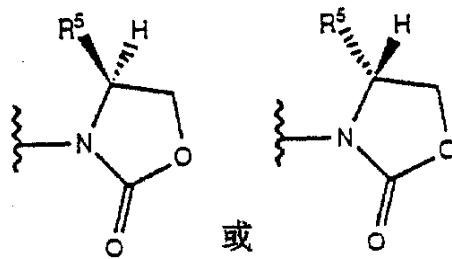
5.按照权利要求1所述的方法, 式中 R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 的步骤(a)的式(II)的手性醇用包括下述步骤的方法制备:

(B1)在有效量的 TiCl_4 和叔胺碱存在下, 使如下所示的式(IX)化合物与其中 L 为选自 Cl 、 Br 和 I 的离去基团的式 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{L}$

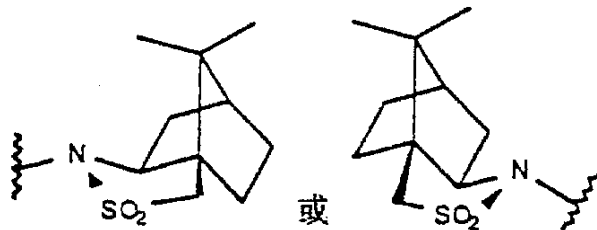
化合物反应，得到如下所示的式(X)的手性化合物，



在式(IX)和式(X)中 X¹ 和 X² 的定义如上所述，Q* 为手性辅助基团，该基团为如下所示的其中 R⁵ 为异丙基或苄基的手性噁唑烷酮；

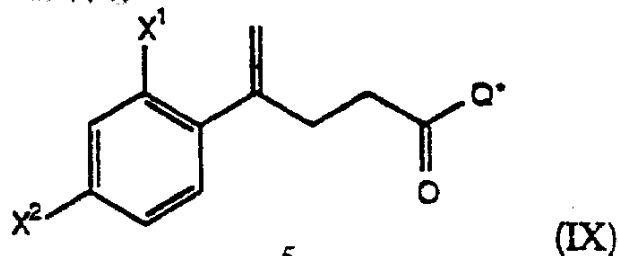


或如下所示的手性磺内酰胺



(B2)用有效量的 LiAlH₄ 处理由步骤(B1)得到的式(X)产物，以得到式中 R 为 -CH₂C₆H₅ 的式(II)的手性化合物。

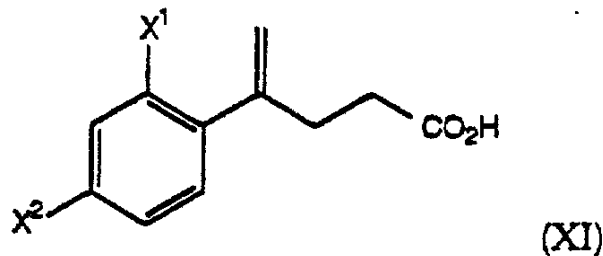
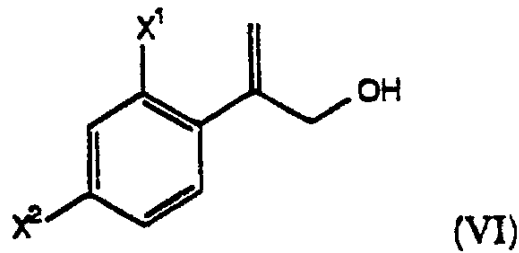
6.按照权利要求 5 所述的方法，其中式(IX)的原料化合物通过包括下述步骤的方法制备：





式中 X^1 , X^2 和 Q^* 的定义如上所述

(B3) 将式(VI)的烯丙醇与有效量的式中 R^2 为 C_1-C_6 烷基的式 $CH_3C(OR^2)_3$ 的原酸酯和催化量的式中 R^2 的定义如上所述的 R^2CO_2H 一起加热, 然后用有效量的氢氧化物碱处理, 得到式(XI)的酸,

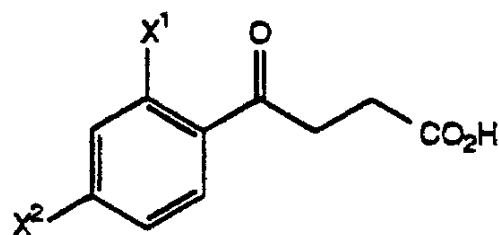


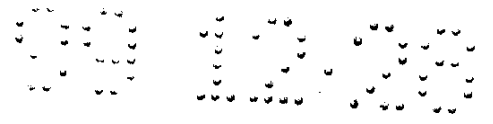
式中 X^1 和 X^2 的定义如上所述; 和

(B4) 用有效量的选自 $SOCl_2$ 、草酰氯、羰基双三唑和草酰基双三唑的活化剂处理步骤(B3)的式(XI)的酸, 然后用其中 M^+ 为碱金属阳离子、 Q^* 为由式 HQ^* 化合物衍生的阴离子的式 M^+Q^* 的碱金属盐处理, 得到式(IX)化合物, 在式 HQ^* 中, Q^* 的定义如上所述。

7. 按照权利要求 6 所述的方法, 其中步骤(B3)的式(XI)的酸按下述方法制备,

使其中 X^1 和 X^2 的定义如上所述的 1-(X^1)-3-(X^2)-苯与琥珀酸酐在路易斯酸存在下反应, 得到下式的酮酸:





式中 X^1 和 X^2 的定义如上所述,

用 $\text{CH}_3 \cdot \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \cdot \text{Br}$ 和非水碱处理上述酮酸, 得到式(XI)的酸。

8.按照权利要求1所述的方法, 其中,

(a)在步骤(a)中: 卤素为 Br_2 或 I_2 ; 碱为吡啶或 NaHCO_3 ; 环化反应在选自 CH_3CN 、四氢呋喃、乙酸乙酯和 CH_2Cl_2 的溶剂存在下进行; 和

(b)在步骤(b)中:

(1)碱金属三唑为三唑钠, 以及三唑处理是在 DMPU 和 N, N-二甲基甲酰胺存在下于 $70-100^\circ\text{C}$ 下进行; 和

(2)按下述方法将三唑化合物脱去保护基 R, 而得到其中 R 为 H 而 X^3 为三唑基的醇:

(i)当 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 而 R^1 为 C_1-C_6 烷基、芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, 其中 n 为 1、2、3 或 4 时, 在甲醇和水存在下, 在 $0-25^\circ\text{C}$ 下用选自 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 和 NH_4OH 的碱处理; 或

(ii)当 R 为四氢呋喃-2-基时, 在 $15-35^\circ\text{C}$ 下用 HCl 和水处理; 或

(iii)当 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 时, 在 Pd/C 催化剂、酸和乙醇存在下进行氢化反应; 或

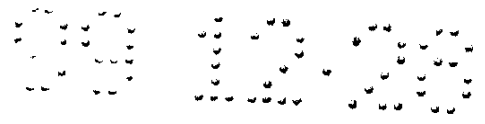
(b1)在步骤(bi)中:

(1)按下述方法脱去保护基 R:

(i)当 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 R^1 为 C_1-C_6 烷基、芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, 式中 n 为 1、2、3 或 4 时, 在甲醇和水存在下, 在 $0-25^\circ\text{C}$ 下用选自 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 和 NH_4OH 的碱处理; 或

(ii)当 R 为四氢吡喃-2-基时, 在 $15-35^\circ\text{C}$ 下用 HCl 和水处理; 或

(iii)当 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 时, 在 Pd/C 催化剂、酸和乙醇存



在下进行氢化反应；和

(2)碱金属三唑为三唑钠，三唑处理是在 DMPU 和 N, N-二甲
基甲酰胺存在下于 70-100℃ 下进行；

从而得到其中 R 为 H 而 X 为三唑基的醇；和

(3)用 E-X 的处理是在吡啶存在下进行，且在 E-X 中 X 为 Cl。

9.按照权利要求 2 所述的方法，其中：温和酰化剂选自乙酸乙
烯酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯和乙酸乙酯；以及酶选自 Amano CE
(Humicloa lanugiosa), Amano AY-30, Biocatalysts H.lanugiosa,
Biocatalysts M. meihei, Biocatalysts Ps. fluorescens, Meito MY, Meito
PL, Novo Lipozyme IM-20 和 Novo SP 435(Candida antartica)。

10.按照权利要求 3 所述的方法，其中：酰化剂选自丁酸酐、
乙酸酐或乙酰氯；以及酶选自 Amano CE(Humicloa lanugiosa),
Amano AY-30, Biocatalysts H. lanugiosa, Biocatalysts M. meihei,
Biocatalysts Ps. fluorescens, Meito MY, Meito PL, Novo Lipozyme
IM-20 和 Novo SP 435(Candida antartica)。

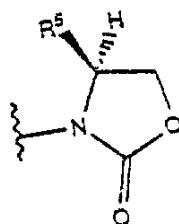
11. 按照权利要求 4 所述的方法，其中：

在步骤(A1)中，通过用溴化剂或磺酰化剂处理来进行转化；

在步骤(A2)中，碱金属盐是钠盐，而丙二酸二烷基酯是丙二
酸二乙酯；

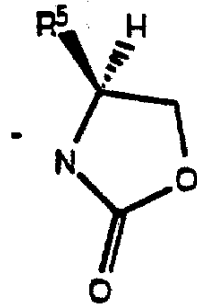
在步骤(A3)中，氢化物还原剂是 LiAlH_4 或 LiBH_4 。

12.按照权利要求 5 所述的方法，其中：在步骤(B1)中，L 为
Cl，而叔胺碱为三乙胺，以及手性助剂 Q^* 为下式所示的噁唑烷酮：



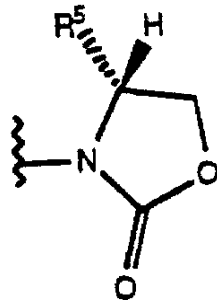
式中 R^5 为异丙基。

13.按照权利要求 6 所述的方法, 其中: 在步骤(B3)中, 氢氧化物碱为 KOH 或 NaOH; 在步骤(B4)中, 活化剂为草酰氯或 SOCl_2 , M^+ 为 Li^+ , $-\text{Q}^*$ 为



式中 R^5 为异丙基。

14.按照权利要求 1 所述的方法, 其中: Q^* 下式所示的噁唑烷酮:



式中 R^5 为 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 在步骤(C2)中, 卤素为 Br_2 或 I_2 , 以及碱为吡啶; 在步骤(C3)中, 氢化物还原剂为 LiBH_4 。

15.按照权利要求 1 所述的方法, 其中: 在步骤(D1)中, 酰化剂是乙酸酐; 在步骤(D2)中, 卤素是 I_2 。

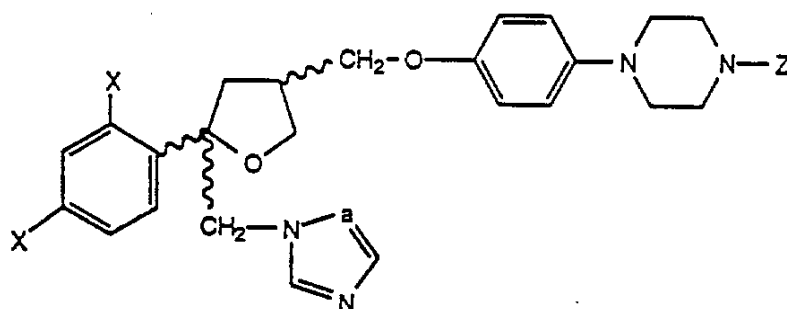
说明书

合成抗真菌剂的 中间体的制备方法

发明的背景

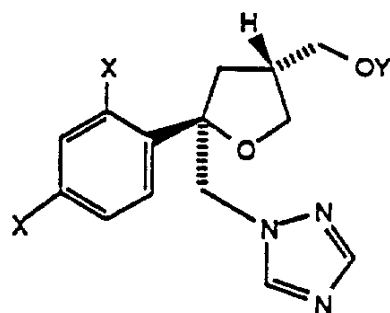
本发明涉及用于制备三取代的四氢呋喃三唑或咪唑抗真菌剂的手性中间体的制备方法。

WIPO公开WO 89/04829 和 USP 5,039,676 公开了下式所示的(±)-顺和(±)-反式抗真菌化合物：

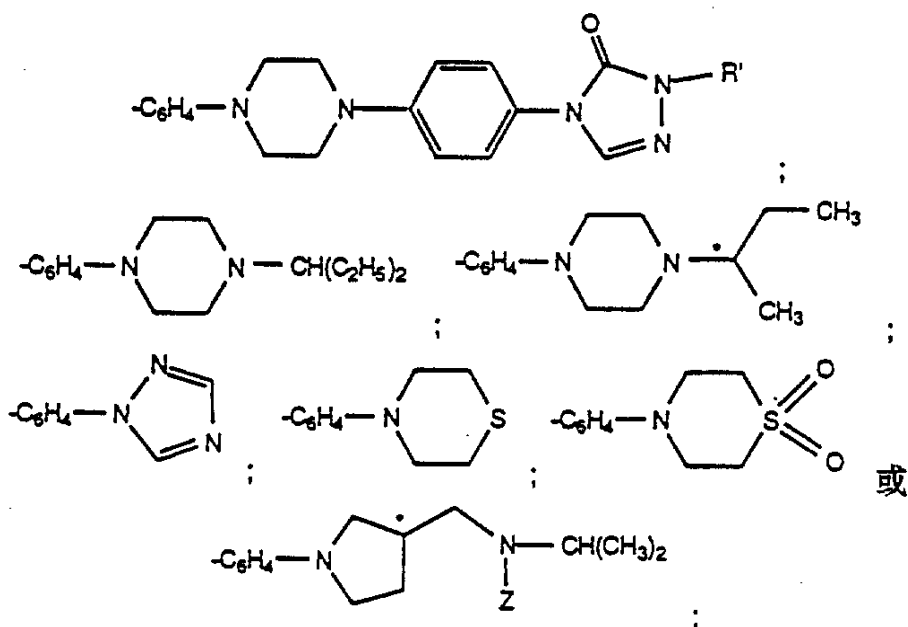


其中：a 为 N 或 CH；X 为 F 或 Cl；Z 为低级烷基、(C₂ - C₆) 链烷酰基或 2 - 低级烷基 - 3 - 氧代 - 1,2,4 - 三唑 - 4 - 基取代的苯基。所述化合物的实例有(±)-顺和(±)-反 - 1 - [4 - [[2 - (2,4-二氟苯基) - 2 - [(1H-1,2,4-三唑 - 1 - 基) 甲基] 四氢 - 4 - 呋喃基] 甲氧基] 苯基] - 4 - (1 - 甲基乙基) 哌嗪。

另外，PCT 国际申请 PCT/US 92/08981 涉及下式所示的抗真菌化合物及其药学上可接受的盐：



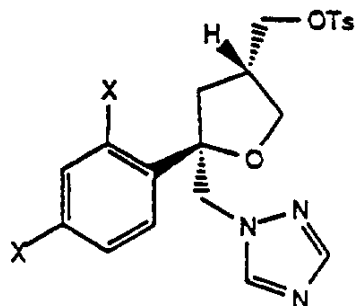
其中：X均为F或均为Cl，或一个X为F，另一个为Cl；Y为一个下式所示基团：



其中：R¹ 为 (C₁ - C₁₀) 烷基、(C₂ - C₁₀) 链烯基、(C₂ - C₁₀) 炔基、(C₃ - C₈) 环烷基或CH₂ R²；R² 为 (C₁ - C₃) 全卤烷基、CO₂ R³、*CH(OR⁴)CH₂ OR⁴ 或CH₂ N(R⁵)₂；R³ 为低级烷基或H；R⁴ 为R³ 或 (CH₂)₂ OR³；R⁵ 为低级烷基；Z为H或 (C₁ - C₅) 烷酰基；带星号 (*) 的碳原子具有 R 或 S 的绝对构型。

PCT/US 92/08981 还公开了通过下式所示的甲苯磺酸酯中间体

合成三取代的四氢呋喃三唑抗真菌剂的方法：

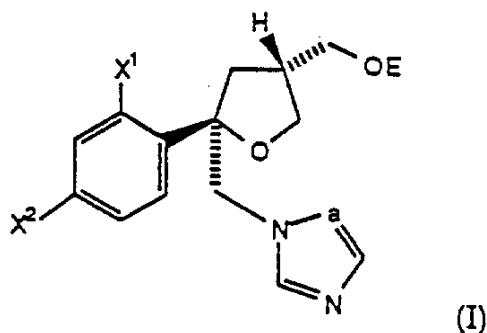


其中X如上所述。

制备甲苯磺酸酯中间体的先有技术方法效率低，且需要利用高成本的手性环氧化来使分子中引入适当的立体化学结构，因此，需要开发一种能克服上述先有技术方法的缺点的该关键中间体的手性合成方法。

发明的概述

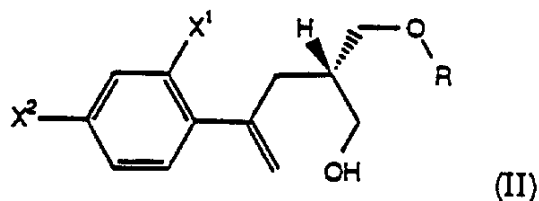
本发明涉及式(I)化合物的制备方法：



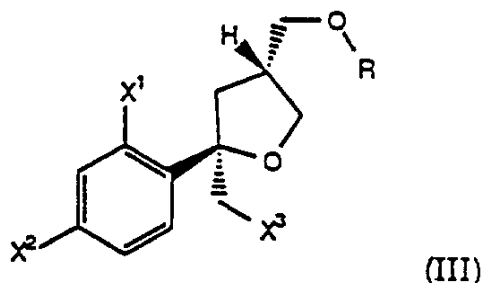
其中：a为CH或N，X¹和X²独立地为F或Cl；E为-SO₂R^a，其中R^a为C₁-C₆烷基、芳基、取代的芳基或-CF₃；

该方法包括下述步骤：

(a) 通过用卤素和碱处理将式(II)的手性醇环化形成式(III)的手性卤化物，



其中：X¹ 和 X² 如上所述；R 为选自 -CH₂-C₆H₅、四氢吡喃-2-基或 C(O)R¹ 的羟基保护基，其中 R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、芳基或 -(CH₂)_nCO₂H，其中 n 为 1、2、3 或 4，



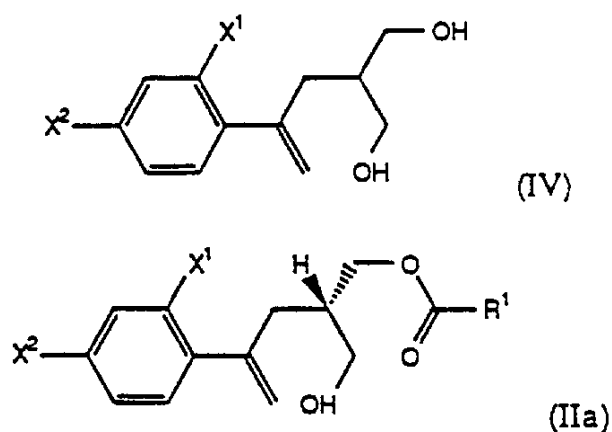
其中：X¹、X² 和 R 如上所述；X³ 为 Cl、Br 或 I；和

(b) 用碱金属三唑或咪唑处理步骤 (a) 的式 (III) 的卤化物，得到其中 X³ 为三唑基或咪唑基的式 (III) 的手性化合物；除去保护基 R，得到其中 X³ 为三唑基或咪唑基、R 为 H 的式 (III) 的醇；用其中 X 为 Cl 或 Br、E 如上所述的式 E-X 化合物处理上述醇，得到式 (I) 化合物；或者

(bi) 除去步骤 (a) 中得到的式 (III) 的卤化物中的保护基 R，得到其中 R 为 H 的式 (III) 的醇；用碱金属三唑或咪唑处理上述醇，得到其中 X³ 为三唑基或咪唑基、R 为 H 的式 (III) 的手性化合物；用其中 X 为 Cl 或 Br、E 如上所述的式 E-X 化合物处理上述醇，得到式 (I) 化合物。

本发明还包括一种称作方法 A 的方法，其中，R 为 -C(O)R¹，

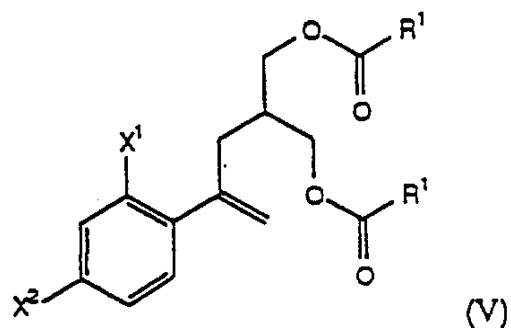
步骤 (a) 的原料化合物 (II) 的制备方法如下, 在酶存在下, 用有效量的温和酰化剂将式 (IV) 的前手性二醇选择性酯化, 得到式 (IIa) 的手性羟基酯,



其中: X^1 和 X^2 如上所述; R^1 为 C_1 - C_6 烷基、芳基或 $-(CH_2)_nCO_2H$, 其中 n 为 1、2、3 或 4。

式 (IV) 的前手性二醇的选择性酯化反应还可以通过包括下述步骤的方法进行:

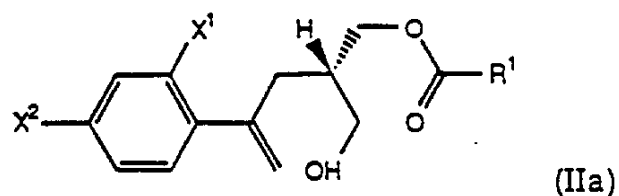
(i) 用有效量的酰化剂将式 (IV) 的前手性二醇酯化, 形成式 (V) 的二酯:



其中 X^1 、 X^2 和 R^1 如上所述, 和

(ii) 在酶存在下将步骤 (i) 中得到的式 (V) 的二酯选择性

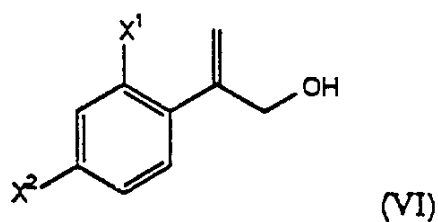
水解，得到式 (IIa) 的手性羟基酯：



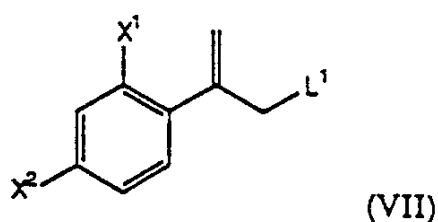
其中 X^1 、 X^2 和 R^1 如上所述。

本发明还包括一种根据方法 A 的方法，其中式 (IV) 的前手性二醇通过包括下述步骤的方法制备：

(A1) 将式 (VI) 的烯丙醇转化为式 (VII) 化合物，



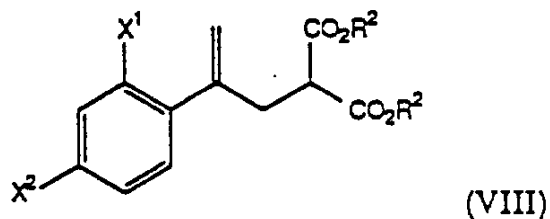
其中 X^1 和 X^2 如上所述，



其中 X^1 和 X^2 如上所述， L^1 为选自卤代、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{OSO}_2\text{R}^\ominus$ 的离去基团，其中 R^\ominus 如上所述；

(A2) 使步骤 (A1) 的式 (VII) 化合物与有效量的由丙二酸二 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基) 酯衍生的阴离子的碱金属盐反应，得到式 (VIII)

的二酯：

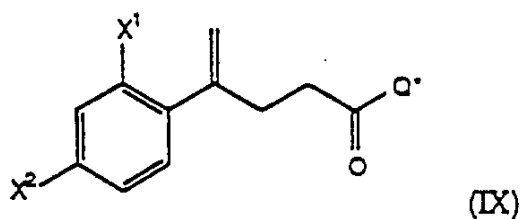


其中X¹和X²如上所述，R²为C₁ - C₆烷基；

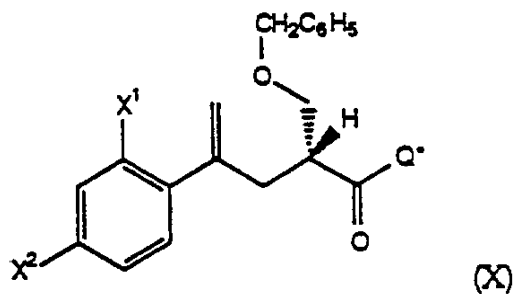
(A3)用有效量的氢化物还原剂处理步骤(A2)的式(VIII)的二酯，得到式(IV)的前手性二醇。

在称作方法B的另一实施方案中，本发明包括用于制备式(I)化合物的式(II)的手性化合物(其中R为-CH₂-C₆H₅)的制备方法，该方法包括下述步骤：

(B1)在有效量的TiCl₄和叔胺碱存在下，使式(IX)化合物与其中L为选自Cl、Br和I的离去基团的式C₆H₅CH₂-O-CH₂L化合物反应，得到式(X)的手性化合物，



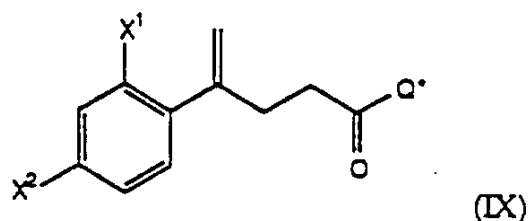
其中X¹和X²如上所述，Q*为手性辅助基团，



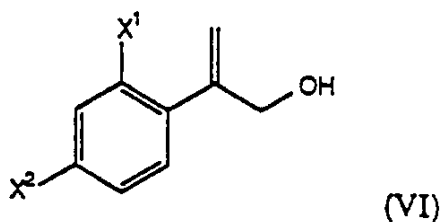
其中 X^1 、 X^2 和 Q^* 如上所述；和

(B2) 用有效量的 $LiAlH_4$ 处理步骤 (B1) 的式 (X) 产物，得到其中 R 为 $-CH_2 C_6 H_5$ 的式 (II) 的手性化合物。

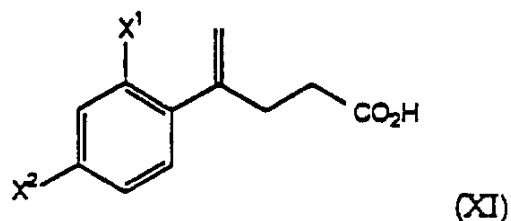
本发明还包括一种根据方法 B 的方法，其中式 (IX) 的原料化合物通过包括下述步骤的方法制备：



(B3) 将式 (VI) 的烯丙醇与有效量的其中 R^2 为 $C_1 - C_6$ 烷基的式 $CH_3 C(OR^2)_3$ 的原酸酯和催化量的其中 R^2 如上所述的 $R^2 CO_2 H$ 一起加热，然后用有效量的氢氧化物碱处理，得到式 (XI) 的酸，



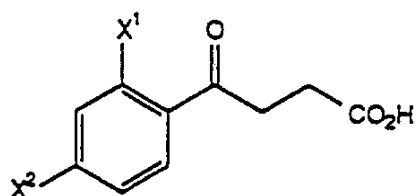
其中 X^1 和 X^2 如上所述，



其中 X^1 和 X^2 如上所述；和

(B4) 用有效量的活化剂处理步骤 (B3) 的式 (XI) 的酸，然后用其中 M^+ 为碱金属阳离子、 $-Q^*$ 为由式 HQ^* 化合物衍生的阴离子的式 M^+Q^* 的碱金属盐处理，得到式 (IX) 化合物，在式 HQ^* 中， Q^* 如上所述。

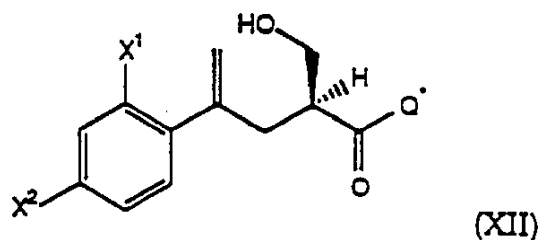
步骤 (B3) 的式 (XI) 的酸还可以按下述方法制备，使其中 X^1 和 X^2 如上所述的 1 - (X^1) - 3 - (X^2) - 苯与琥珀酸酐在路易斯酸存在下反应，得到下式的酮酸：



用 $CH_3 \cdot P(C_6H_5)_3 \cdot Br$ 和非水碱处理上述酮酸，得到用于步骤 (B4) 的酸 (XI)。

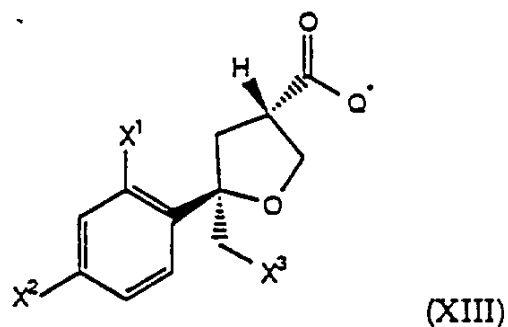
在另一个称作方法 C 的实施方案中，本发明包括一种制备式 (I) 化合物的方法，其中 R 为 H 的步骤 (a) 的式 (III) 的手性卤化物通过包括下述步骤的方法制备：

(C1) 用有效量的 S - 三噁烷、 $TiCl_4$ 和叔胺碱处理上述式 (IX) 化合物，得到式 (VII) 的手性化合物：



其中 X^1 、 X^2 和 Q^* 如上所述；

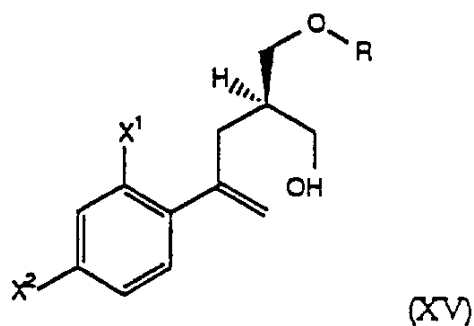
(C2) 通过用有效量的卤素和碱处理使步骤 (C1) 的式 (XII) 化合物环化，得到式 (XIII) 的手性卤化物：



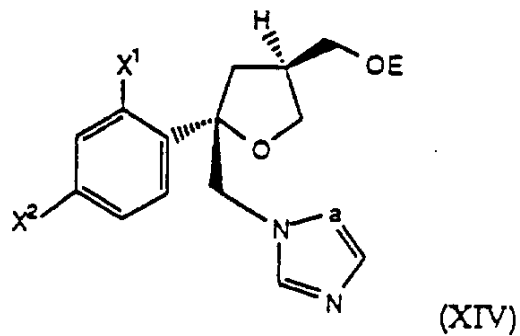
其中 X^3 为 Cl、Br 或 I， X^1 、 X^2 和 Q^* 如上所述；

(C3) 用有效量的氢化物还原剂处理步骤 (C2) 的式 (XIII) 的手性卤化物，得到其中 R 为 H 的式 (III) 的手性卤化物。

通过利用具有相反构型的手性助剂，或者通过选择能够选择性制备式 (II) 化合物的 R-对映体 (如式 (XV) 化合物)，

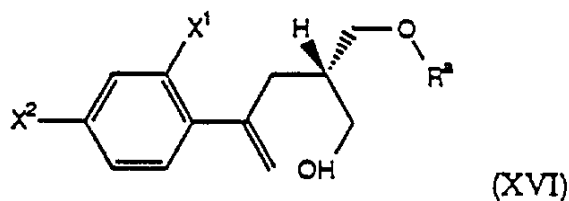


其中 X^1 、 X^2 和 R 如上所述) 的酶, 本发明的
 (XIV) 化合物, 即式 (I) 化合物的对映体,



其中 a 、 X^1 、 X^2 和 E 如上所述。

本发明还包括下述方法: 通过利用适宜的保护基 R^a 保护游离羟基并将 $-OR$ 基选择性水解, 得到式 (XVI) 化合物,

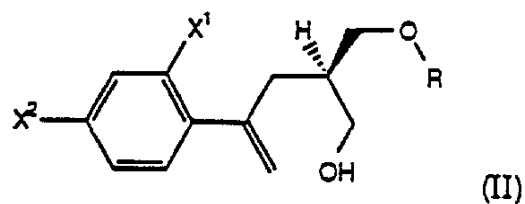


其中 X^1 和 X^2 如上所述, R^a 为羟基保护基,

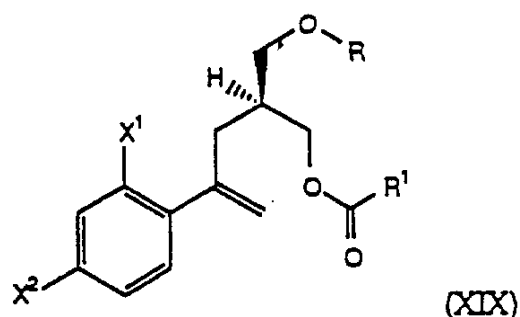
从而将式 (XV) 化合物转化为式 (II) 化合物。 R^a 优选为 $-CH_2C_6H_5$ 、
 四氢吡喃-2-基或 $-C(O)R^1$, 其中 R^1 如上所述, 条件是 $R \neq R^a$, 这时式 (XVI) 化合物即式 (II) 化合物。

在另一实施方案中, 本发明包括用于制备式 (I) 化合物的方法 D, 其中步骤 (a) 的手性卤化物, 即其中 R 为 $-C(O)R^1$ 、 R^1 为 $C_1 - C_6$ 烷基的式 (III) 化合物通过包括下述步骤的方法制备:

(D1) 通过用有效量的酰化剂处理将式 (II) 的手性醇酯化, 得到式 (XIX) 的手性化合物,

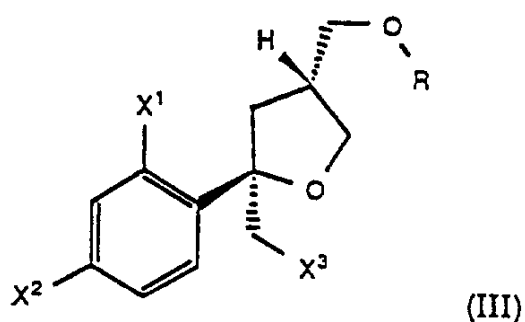


其中 X^1 和 X^2 如上所述, R 为 $-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$,



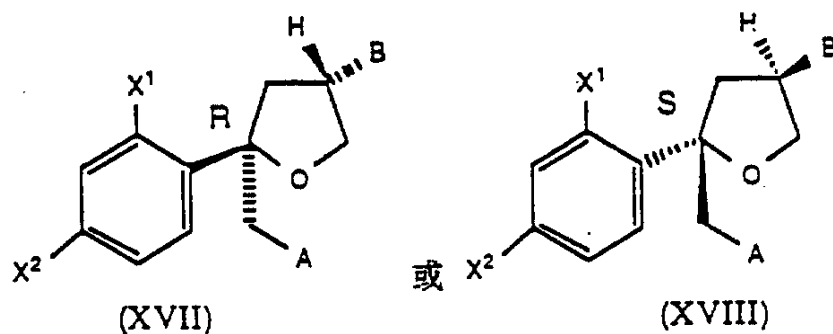
其中 X^1 、 X^2 如上所述, R 为 $-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$, R^1 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基; 和

(D2) 通过用卤素处理将步骤 (D1) 的式 (XIX) 的手性产物环化, 得到式 (III) 的手性卤化物:



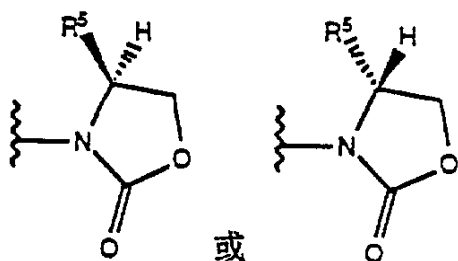
其中 X^1 、 X^2 如上所述, R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, R^1 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, X^3 为 Cl 、 Br 或 I 。

本发明还包括可用作制备抗真菌剂的中间体的式 (XVII) 或 (XVIII) 的手性化合物:

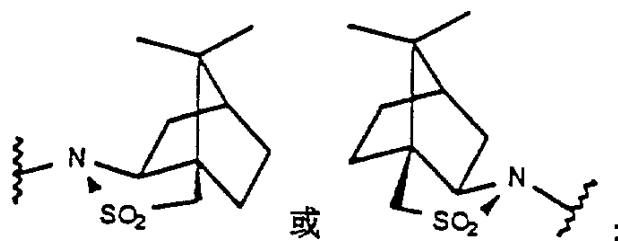


其中：

X^1 和 X^2 独立地为 F 或 Cl，A 表示 Cl、Br、I、三唑基或咪唑基，B 表示 $-C(O)Q^*$ 或 $-CH_2OR''$ ，其中 R'' 表示选自下述基团的羟基保护基： $-CH_2C_6H_5$ 或 $-C(O)R^1$ ，其中 R^1 为 $C_1 - C_6$ 烷基、 $-CH_2C_6H_5$ 或芳基； Q^* 表示选自下式的手性噁唑烷酮和下式的手性磺内酰胺的手性辅助基团：



其中 R^5 为异丙基或苄基，



本发明的方法是化学上有效的，且可以制备旋光纯度高的式 (I) 的手性化合物。因此，本发明要求保护的方法不存在先有技术方法的

缺点。

通过用非手性二醇(IV)代替式(II)的手性化合物来进行步骤(a)的环化反应形成其中R为H的式(III)的外消旋碘化物,本发明的方法还可用于制备外消旋形式的式(I)化合物。在使用其中R为H的碘化物(III)时,步骤(b)中不需要进行脱保护反应。

发明的详细说明

本发明的方法利用手性辅助基团或酶由手性原料立体选择性地制备手性化合物。用 --- 和 表示的立体化学名称均表示绝对立体化学以及当存在一个以上手性中心时表示相对立体化学。化合物的旋光纯度通常用指定立体异构体的对映体过量(e. e.)表示。

在本发明的方法中,当用手性助剂形成某一化合物的单一对映体时,相反对映体可利用所用手性助剂的相反对映体来制备。同样,当用酶由前手性原料制备手性化合物时,通过选择适宜的酶来控制所得的特定对映体。

本文所用术语“烷基”是指1-6个碳原子的直链或支链烷基;

“芳基”是指 $C_6 - C_{10}$ 碳环芳基,如苯基或萘基;“取代的芳基”是指具有1-3个选自卤代、 $C_1 - C_6$ 烷基、 NO_2 或 CF_3 的取代基的芳基;

“氢氧化物碱”是指 $LiOH$ 、 KOH 、 $NaOH$ 、 $Ca(OH)_2$;

“碱”是指吡啶、 NH_4OH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 或 $KHCO_3$;

“非水碱”是指能产生碳负离子的非亲核试剂,如 $NaN[Si(CH_3)_3]_2$ 、 $KN[Si(CH_3)_3]_2$ 和 $LiN[CH(CH_3)_2]_2$;

“叔胺碱”是指 Et_3N 或Hünigs碱;

“碱金属三唑或咪唑”分别指由三唑或咪唑衍生的阴离子的碱金属盐,如三唑钠、三唑钾、三唑锂、咪唑钠、咪唑钾或咪唑锂;

“氢化物还原剂”是指 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 NaBH_3CN ；

“卤素”是指 Cl_2 、 Br_2 或 I_2 ；“卤代”是指氯、溴或碘代；

“卤化物”是指氯化物、溴化物或碘化物阴离子或取代基；

“溴化剂”是指能将醇转化为溴化物的试剂，优选 PBr_3 ；

“活化剂”是指能将羧酸转化成诸如酰卤、酸酐或混合酸酐一类的活性衍生物的试剂，优选的试剂有 SOCl_2 、草酰氯、羧基双三唑或草酰基双三唑等；

“碱金属盐”是指包含由Li、Na或K衍生的阳离子和阴离子的盐；

“磺酰化剂”是指能将 $-\text{OH}$ 基转化成式 $-\text{OSO}_2\text{R}^a$ （其中 R^a 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、芳基、取代的芳基或 $-\text{CF}_3$ ）的磺酰基的试剂，优选的试剂有甲苯磺酰氯或甲磺酰氯等；

“离去基团”是指易被亲核试剂（如 Cl 、 Br 、 I 或 $-\text{OSO}_2\text{R}^a$ （其中 R^a 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、芳基、取代的芳基或 $-\text{CF}_3$ ））取代的取代基；

“路易斯酸”是指能催化弗瑞德-克来福特酰化反应的试剂，包括诸如 AlCl_3 、 BF_3 、 SnCl_4 、 BCl_3 或 ZnCl_2 一类的试剂；

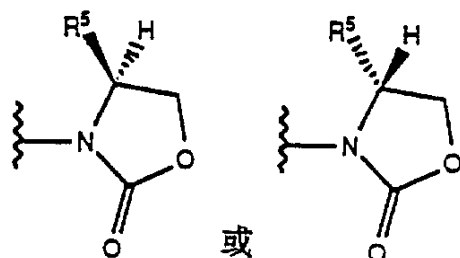
“酰化剂”是指式 $\text{R}^1 - \text{C}(\text{O}) - \text{Z}$ 所示的试剂，其中 R^1 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基， Z 是使所述酰化剂能与醇的羟基反应而形成酯的适宜的离去基团；优选的酰化剂选自酰氯、酸酐或混合酸酐；最优的酰化剂是例如丁酸酐、乙酰氯或乙酸酐；

“温和的酰化剂”是指与酶结合使用以将酰基转移到带羟基的物质上的试剂，这类试剂包括：琥珀酸酐；式 $\text{R}^1 - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^2$ 所示的酯，其中 R^2 为三氟乙基、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 链烯基，优选的酯是丁酸乙烯酯、乙酸乙烯酯、苯甲酸乙烯酯、乙酸异丙烯酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸三氟乙酯、丁酸三氟乙酯、

异丁酸三氟乙酯或 2-甲基丁酸三氟乙酯，其中最优选乙酸乙烯酯；以及乙酸酐。

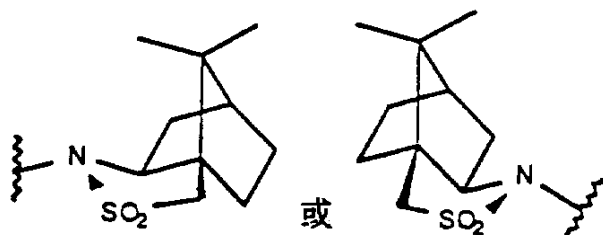
用于本发明的酶选自能将对称的前手性二酯选择性水解或者能催化对称的前手性二醇的酯化反应以便以高 e.e. 得到单一手性羟基酯的酶。用于本发明方法的酶包括下面实施例 4 的表 1 所示的市售酶制剂。优选的酶是猪胰脂肪酶、Amano CE (*Humicola lanuginosa*), Amano AY-30, Biocatalysts H. *lanuginosa*, Biocatalysts M. *meihei*, Biocatalysts Ps. *fluorescens*, Meito MY, Meito PL, Novo Lipozyme IM-20, Novo SP 435 (*Candida antarctica*) (Novozyme 435)。最优选的酶是 Amano CE 和 Novo SP 435 (Novozyme 435)。

手性助剂“Q*”是一种如 Evans 等在 *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 2127-2129 (1981) 和 *Tetrahedron*, 44, 5525-5540 (1988) 中公开的下式所示的手性噁唑烷酮：



其中 R⁵ 为异丙基或苄基；

或如 Oppolzer 等在 *J. Amer. Chem. Soc.*, 112, 2767-2772 (1990) 中公开的下式所示的手性磺内酰胺：



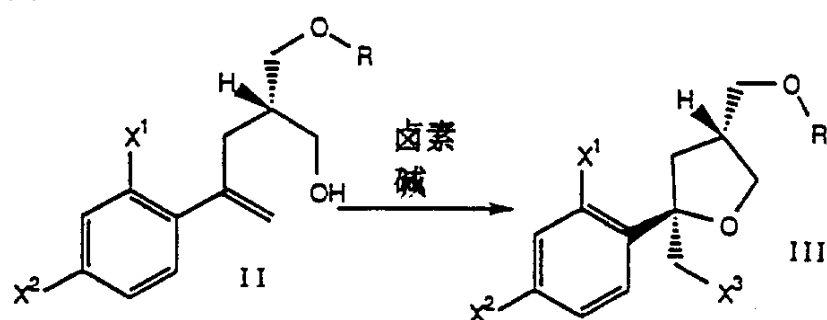
本文所用的下述试剂和溶剂用所示的缩写表示：甲醇（MeOH）；四氢呋喃（THF）；乙醚（Et₂O）；二异丙基氨基化锂（LDA）；三乙胺（Et₃N）；二异丙基乙胺（Hünigs碱）；乙酸乙酯（EtOAc）；乙醇（EtOH）；N，N-二甲基甲酰胺（DMF）；N，N'-二甲基亚丙基脲（DMPU）；4-二甲氨基吡啶（DMAP）；对甲苯磺酰氯（TsCl）；甲磺酰氯（MsCl）；对甲苯磺酸（p-TSA）。

下述缩写用来表示结构式中的取代基：四氢吡喃-2-基（THP）；对甲苯磺酰基（Ts）；乙酰基（Ac）。

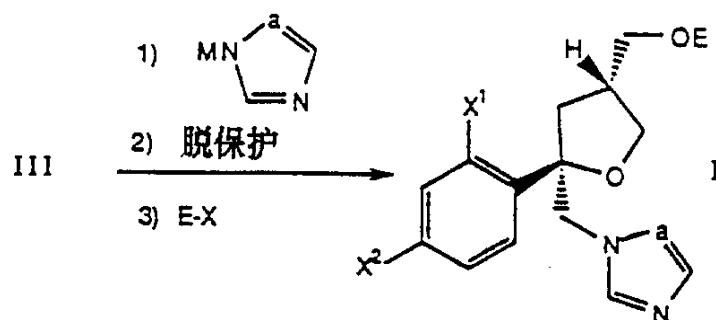
本发明包括一种如反应图解 1 所示的式 I 化合物的制备方法。

反应图解 1

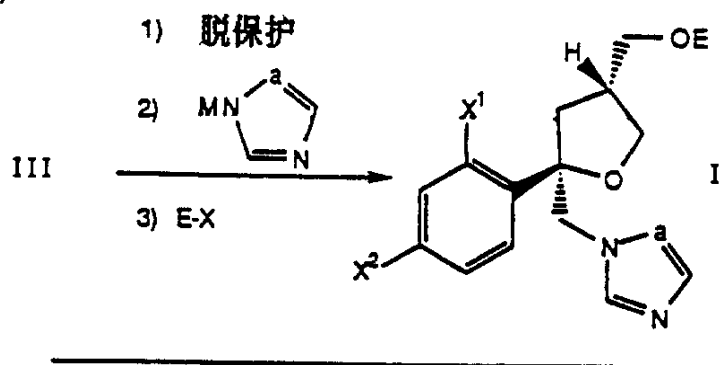
步骤 (a)



步骤 (b)



步骤 (b1)



在反应图解 1 的步骤 (a) 中, 在碱 (如吡啶或 NaHCO_3) 存在下, 在适宜的溶剂 (如 CH_3CN 、 THF 、 EtOAc 或 CH_2Cl_2) 中, 在 -20°C - 30°C 、优选约 0 - 25°C 下, 化合物 II 与卤素 (如 Cl_2 、 Br_2 或 I_2 , 优选 Br_2 或 I_2) 反应, 得到其中 X^3 为 Cl 、 Br 或 I 的卤化物 III。

在步骤 (b) 中,

(1) 在适宜的溶剂 (如 DMF) 中, 在 DMPU 存在下, 在 70 - 100°C 、优选约 80°C 下, 将卤化物 III 与碱金属三唑或咪唑 (M 表示碱金属) (如三唑钠或咪唑钠) 加热 10 - 24 小时, 优选约 15 小时;

(2) 按下述方法脱保护, 得到其中 R 为 H 的醇:

(i) 当 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 时, 在适宜的溶剂 (如 $\text{MeOH}/\text{水}$) 中, 在 0 - 25°C 、优选约 0 - 5°C 下, 用碱 (优选 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NH_4OH) 处理; 或

(ii) 当 R 为四氢吡喃 - 2 - 基时, 在 15 - 35°C 、优选约 25°C 下, 用 HCl 、优选 10% 的 HCl 水溶液处理 1 - 6 小时、优选 3 小时; 或

(iii) 当 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 时, 在适宜的催化剂 (如 Pd/C , 优选 10% Pd/C) 和酸 (优选 HCl) 存在下, 在适宜的溶剂 (如 EtOH)

中于H₂气氛下氢化：

(3) 在碱(如吡啶)存在下,用式E-X(其中X为卤素、优选氯, E如上所述、优选-SO₂C₆H₄CH₃或-SO₂C₆H₄Cl)化合物处理,得到式I化合物。

在另一步骤(b1)中,使卤化物III:

(1) 按下述方法脱保护,得到其中R为H的醇:

(i) 当R为-C(O)R¹时,在适宜的溶剂(如MeOH/水)中,在0-25℃、优选约0-5℃下,用碱(优选K₂CO₃、Na₂CO₃或NH₄OH)处理;或

(ii) 当R为四氢吡喃-2-基时,在15-35℃、优选约25℃下,用HCl、优选10%的HCl水溶液处理1-6小时、优选3小时;或

(iii) 当R为-CH₂C₆H₅时,按照Freifelder在“Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Procedures and Comments”, 120页, J. Wiley & Sons (1978)中所述的方法,在适宜的催化剂(如Pd/C, 优选10%Pd/C)和酸(优选HCl)存在下,在适宜的溶剂(如EtOH)中于H₂气氛下氢化:

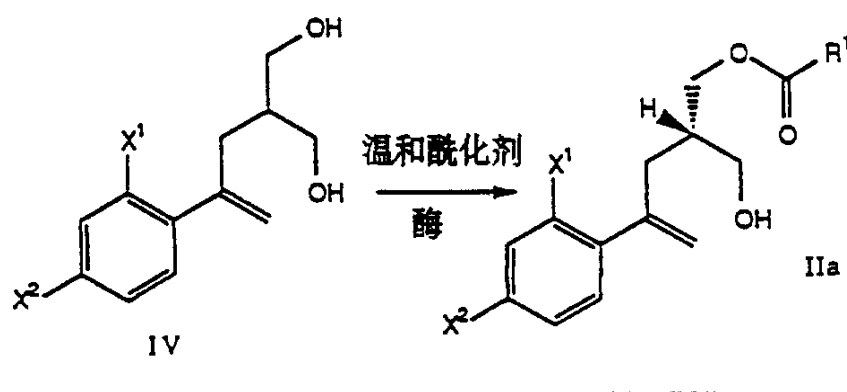
(2) 在适宜的溶剂(如DMF)中,在DMPU存在下,将醇与碱金属三唑或咪唑(M表示碱金属(如三唑钠或咪唑钠))在70-100℃、优选约80℃下加热10-24小时、优选约15小时;

(3) 在碱(如吡啶)存在下,用式E-X(其中X为卤素、优选氯, E如上所述, 优选-SO₂C₆H₄CH₃或-SO₂C₆H₄Cl)化合物处理,得到式I化合物。

在方法A的实施方案中,本发明还包括下述方法:其中式(II)的手性化合物是式(IIa)的手性羟基酯,即其中R为-C(O)R¹、

R¹ 如上所述的式 (II) 化合物。通过采用能选择性酯化前手性二醇 (IV) 的酶形成式 (II a) 的手性化合物来由式 (IV) 的前手性二醇制备式 (II a) 的手性羟基酯。选择性酯化反应按反应图解 A 所示方法进行。

反应图解 A

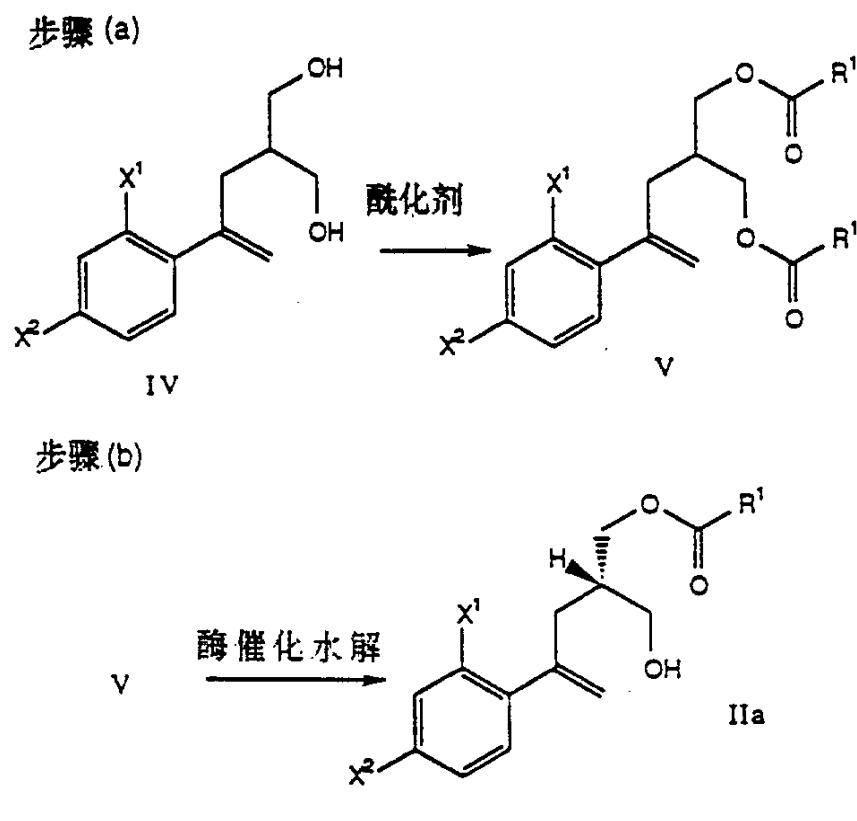


在反应图解 A 中，在酶（最优选 Novo SP435）存在下，在适宜的溶剂（如甲苯或 CH₃CN）中，在 0 - 35 °C、优选约 25 °C 下，用温和酰化剂、优选式 R¹ - C(O)OR³ 的酯（其中 R¹ 如上所述，R³ 为三氟乙基、C₁ - C₆ 烷基或 C₂ - C₆ 链烯基）、最优选乙酸乙烯酯处理前手性二醇 IV，得到式 (II a) 的手性羟基酯。

在反应图解 A 的方法中，通过采用其它脂肪酶（如 Amano CE），可以制得 R 对映体，即上述式 (XV) 化合物。

手性羟基酯 II a 用反应图解 AA 的方法制备。

反应图解AA

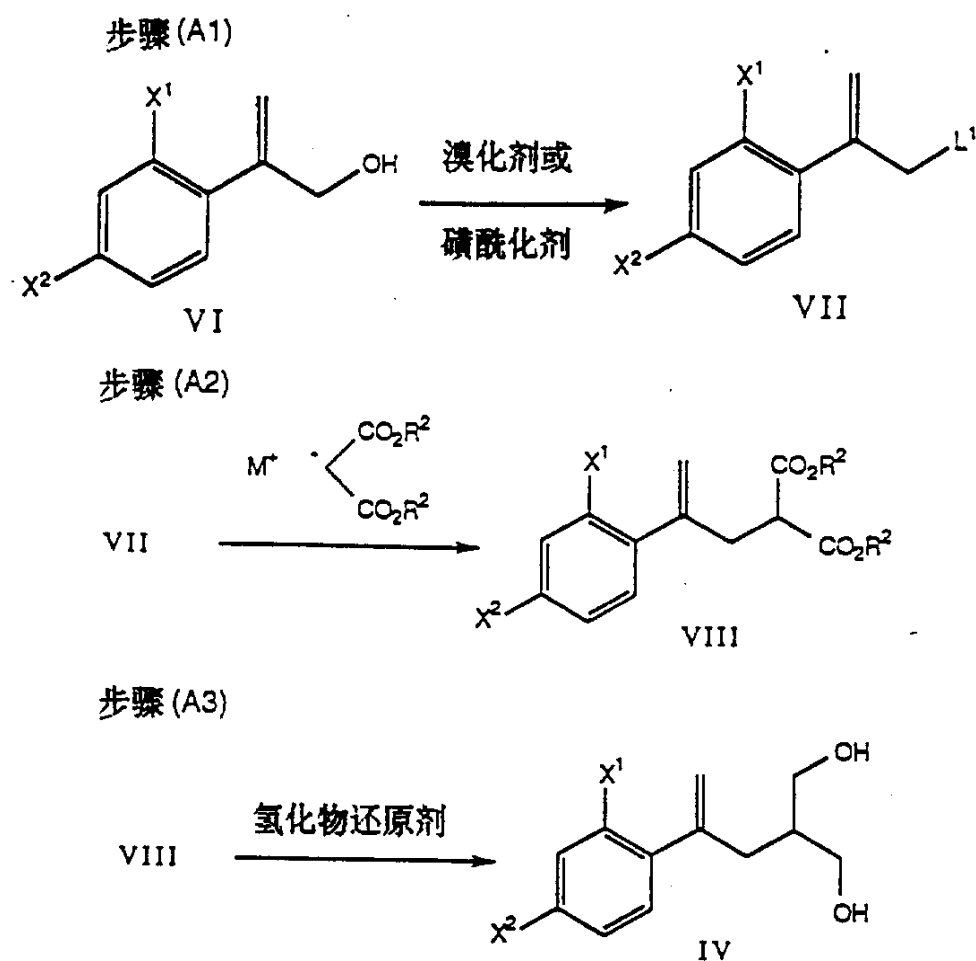


在反应图解AA的步骤 (a) 中，在适宜的溶剂 (如THF) 中，在 0 - 4 0 °C，优选约 2 5 °C下，用酰化剂 (优选酰卤、酸酐或混合酸酐，最优选丁酸酐、乙酰氯或乙酸酐) 处理前手性二醇IV，得到二酯V。

在步骤 (b) 中，在适宜的溶剂 (如THF / 水) 中，在15 - 35 °C、优选约 2 5 °C下，用酶、优选脂肪酶、最优选Amano CE 处理二酯V，得到手性羟基酯II a。

本发明还包括一种根据方法A的方法，其中前手性二醇IV用反应图解AAA 所示方法制备：

反应图解AAA



在反应图解AAA 的步骤(A1)中, 在适宜的溶剂(如 CH_2Cl_2)中, 在 $-10-35^\circ\text{C}$ 、优选 $0-25^\circ\text{C}$ 下, 用溴化剂、优选 PBr_3 处理烯丙醇VI 30-90分钟、优选约1小时, 得到烯丙基溴, 即其中 L^1 为Br的式VII化合物。

或者, 在步骤(A1)中, 在适宜的溶剂(如 CH_2Cl_2)中, 在 $-10-35^\circ\text{C}$ 、优选 $0-25^\circ\text{C}$ 下, 用磺酰化剂(如甲磺酰氯或甲苯磺酰氯)、叔胺碱(如 Et_3N 和DMAP)处理烯丙醇VI, 得到磺酰化产物, 即其中 L^1 为 $-\text{OSO}_2\text{R}^a$ 、 R^a 如上所述的式VII化合物。

在步骤(A2)中, 在适宜的溶剂(如THF)中, 在 $15-35^\circ\text{C}$ 、

优选约 25 °C 下，用由丙二酸二 (C₁ - C₆ 烷基) 酯衍生的阴离子的碱金属盐、优选 NaCH(CO₂ C₂ H₅)₂ 处理式 VII 化合物 1 - 3 小时、优选约 1.5 小时，得到二酯 VIII。

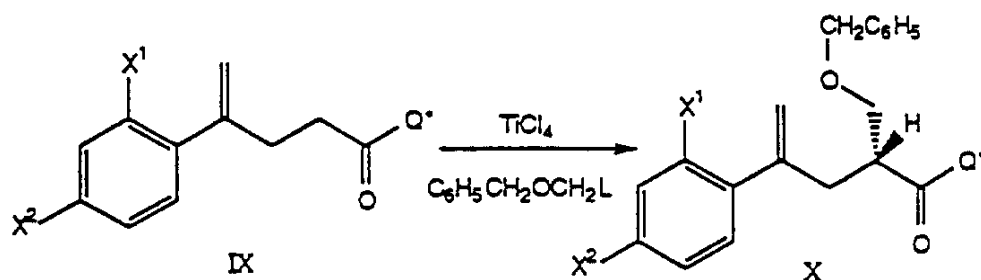
在步骤 (A3) 中，在适宜的溶剂 (如 THF 或 Et₂O) 中，在 0 - 35 °C、优选约 25 °C 下，用氢化物还原剂、优选 LiAlH₄ 处理二酯 VIII 1 - 4 小时、优选约 2 小时，得到前手性二醇 IV。

或者，在步骤 (A3) 中，在适宜的溶剂 (如 EtOH) 中，在 LiCl 存在下，在 0 - 35 °C、优选 0 - 25 °C 下，用 NaBH₄ 处理二酯 VIII 1 - 4 小时、优选约 1.5 小时，得到前手性二醇 IV。

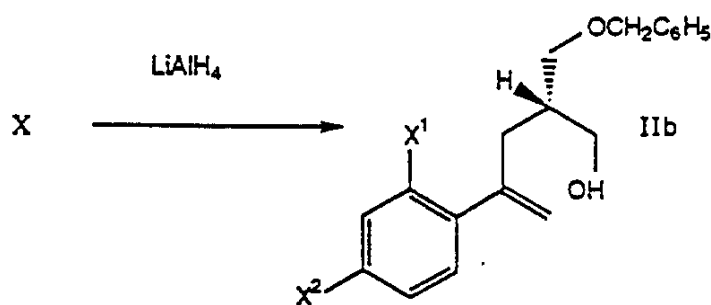
在方法 B 的另一实施方案中，本发明包括下述方法：其中式 (II) 的手性化合物是式 (II b) 的手性苄基醚，即其中 R 为 -CH₂ C₆ H₅ 的式 (II) 化合物。式 (II b) 的手性苄基醚用反应图解 B 所示的方法制备。

反应图解 B

步骤 (B1)



步骤 (B2)



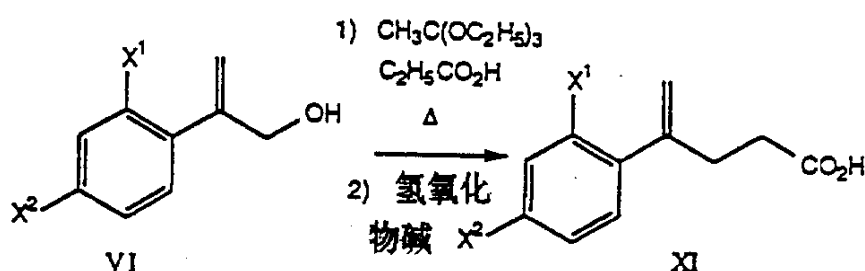
在反应图解B的步骤(B1)中,在叔胺碱(Et_3N)存在下,在 $-10-10^\circ\text{C}$ 、优选约 0°C 下,用 TiCl_4 和式 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$ (其中L为离去基团,优选卤素)化合物处理式IX化合物,得到式X的手性化合物。

在步骤(B2)中,在适宜的溶剂(如THF或 Et_2O)中,在 $0-35^\circ\text{C}$ 、优选约 25°C 下,用 LiAlH_4 处理式X的手性化合物,得到手性苄基醚II b。

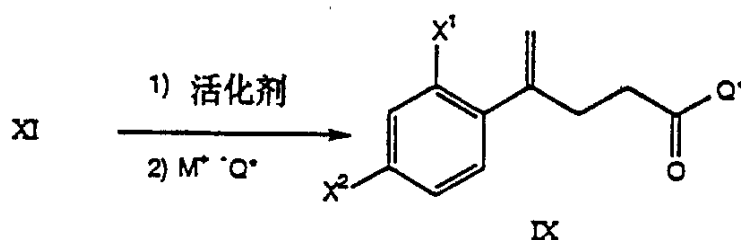
本发明还包括一种根据方法B的方法,其中式IX化合物用反应图解BB所示方法制备。

反应图解BB

步骤(B3)



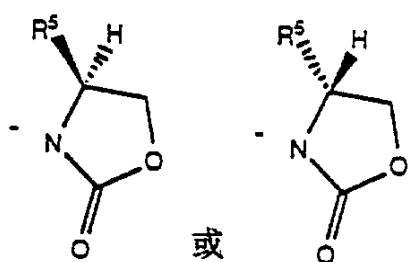
步骤(B4)



在反应图解BB的步骤(B3)中,在 $90-130^\circ\text{C}$ 、优选约 120°C 下,用 $\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ 和催化量的丙酸处理烯丙醇VI,然后,在适宜的溶剂(如MeOH、优选MeOH/水)中,在 $15-35^\circ\text{C}$ 、优选约 25°C 下,

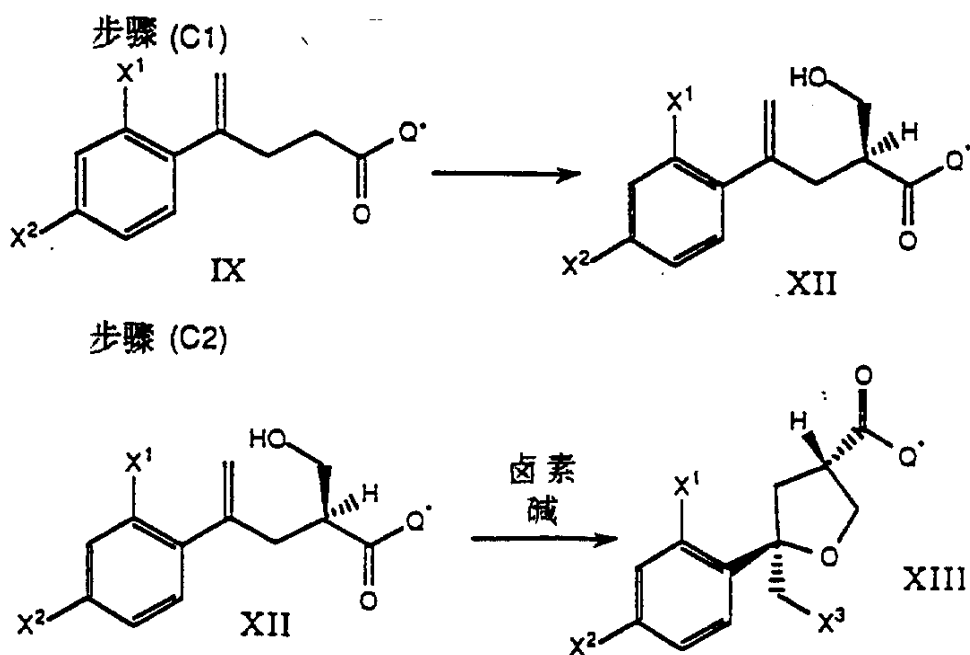
用氢氧化物碱、优选KOH或NaOH处理，得到酸 XI。

在步骤 (B4) 中，在 15-35°C、优选约 25°C 下，用活化剂、优选 SOCl₂ 或草酰氯处理酸 XI，得到活性衍生物（如酰氯）。在 -70 至 25°C、优选 -70 至 0°C 下，用式 M⁺⁺-Q⁻ 的碱金属盐、优选 Li⁺ 盐（其中 Q⁻ 优选为由下式的手性噁唑烷酮衍生的阴离子）处理所述活性衍生物，得到式 IX 化合物。

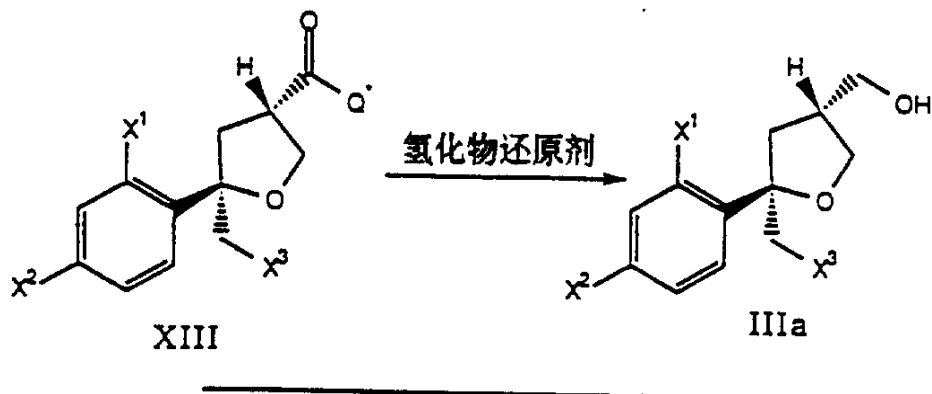


在另一方法 C 的实施方案中，本发明包括下述方法：其中式 (III) 的手性卤化物是式 (III a) 的手性醇，即其中 R 为 H 的式 (III) 化合物。式 (III a) 的醇用反应图解 C 所示的方法制备。

反应图解 C



步骤 (C3)



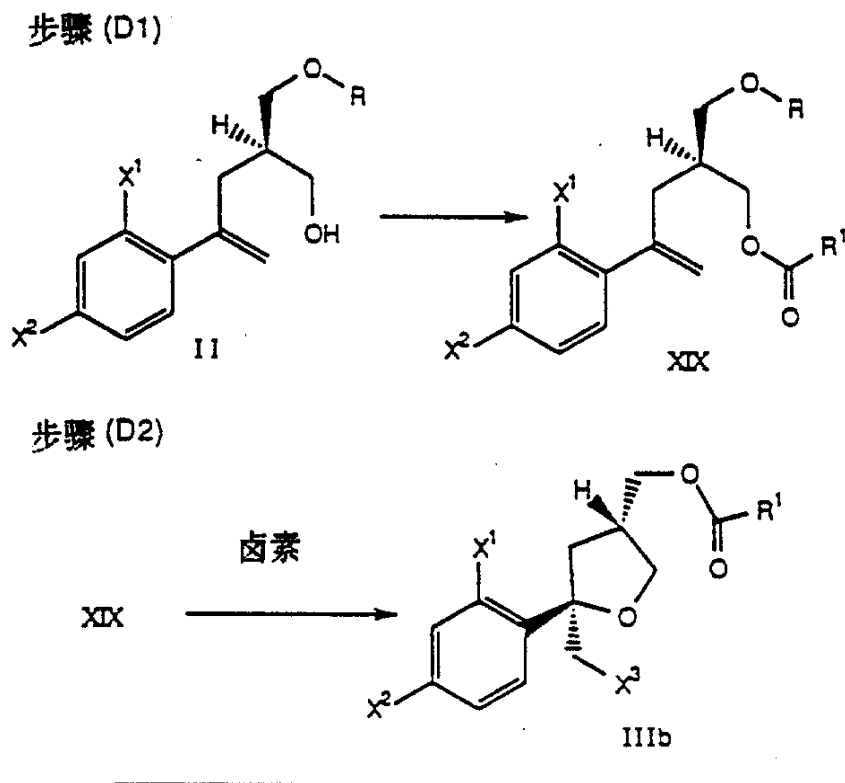
在反应图解 C 的步骤 (C1) 中, 通过 Evans 等在 J. Amer. Chem. Soc., 112, 8215-8216 (1990) 中所述的一般方法将式 IX 化合物转化为式 XII 的手性化合物。

在步骤 (C2) 中, 在适宜的溶剂 (如 CH_3CN 、THF、EtOAc 或 CH_2Cl_2) 中, 在 -20 至 30°C 、优选约 0 至 25°C 下, 用卤素、优选 Br_2 或 I_2 和碱处理式 XII 的手性化合物 $10-20$ 小时、优选约 20 小时, 得到其中 X^3 为 Br 或 I 的手性卤化物 XIII。

在步骤 (C3) 中, 在适宜的溶剂 (如 THF 或 Et_2O) 中, 在 -100°C 至 30°C (优选在 -78°C 开始, 在 25°C 持续) 下, 用氢化物还原剂 (如 LiBH_4) 处理手性化合物 XIII, $1-6$ 小时、优选约 3 小时, 得到手性卤化物 IIIa。

在另一方法 D 的实施方案中, 本发明包括式 I 化合物的制备方法: 其中式 (III) 的手性卤化物是式 (IIIb) 化合物, 即其中 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 R^1 为 C_1-C_6 烷基、芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ (其中 n 为 1、2、3 或 4) 的式 (III) 的手性卤化物。式 (IIIb) 的卤化物用反应图解 D 所示的方法制备。

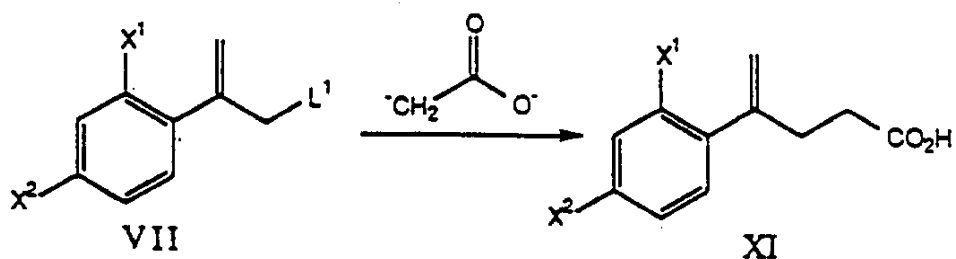
反应图解 D



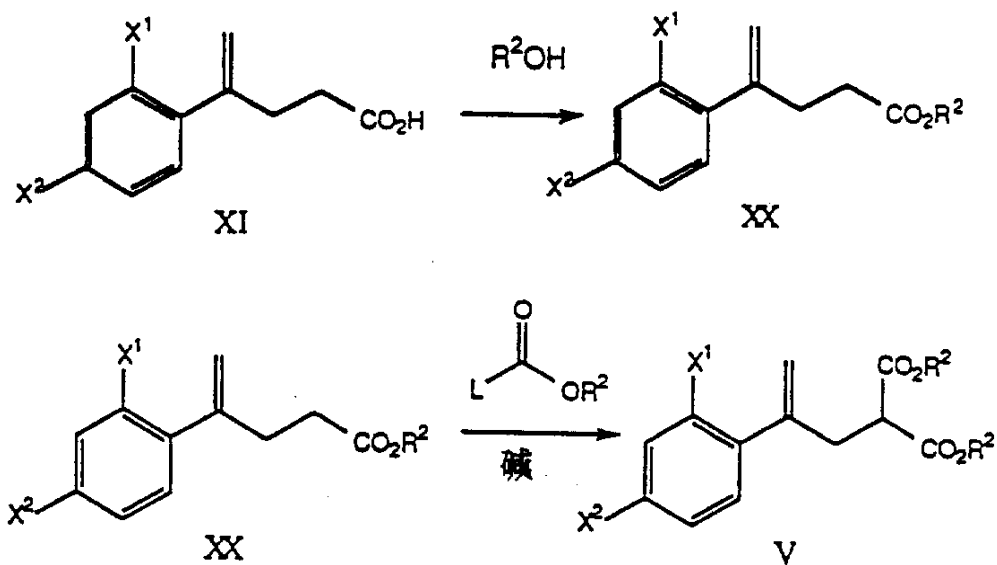
在反应图解 D 的步骤 (D 1) 中, 在碱存在下, 用酰化剂、优选乙酰氯或乙酸酐处理其中 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 的式 II 的手性醇, 即式 (II b) 的手性醇, 得到其中 X^1 、 X^2 、R 和 R^1 如上所述的式 XIX 的手性酯。

在步骤 (D 2) 中, 在适宜的溶剂 (如 CH_3CN 、THF、EtOAc 或 CH_2Cl_2) 中, 在 -20°C 至 30°C 、优选约 0 至 25°C 下, 用卤素 (如 Cl_2 、Br 或 I_2 , 优选 Br 或 I_2) 处理式 XIX 的酯, 得到其中 X^3 为 Cl、Br 或 I、 X^1 、 X^2 和 R^1 如上所述的卤化物 III b。

还可以通过使式 VII 化合物与由乙酸衍生的双负离子反应 (如下所示) 来制备式 XI 化合物:



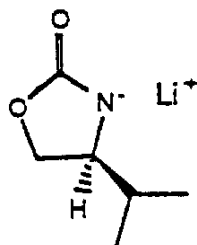
式V的二酯还可以用下述方法制备：利用已知方法，用式 R^2OH （其中 R^2 如上所述）的醇将式XI化合物酯化，通过用碱处理并使所得负离子与式 $\text{R}^2\text{OC}(=\text{O})-\text{L}$ （其中L为如上所述的离去基团）的化合物反应将所得的酯XX脱保护。



式VI的原料化合物可用已知方法制备。

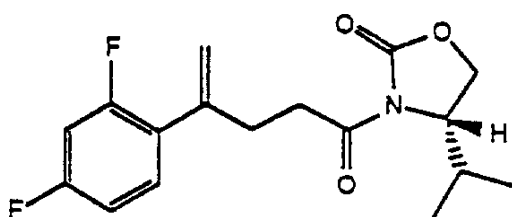
下面用制备例和实施例说明本发明的方法。

制备例 1

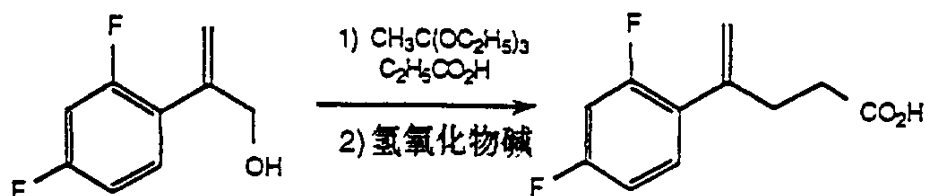


将 (4S) - (-) - 4 - 异丙基 - 2 - 噁唑烷酮 (400mg, 3.1mmol) 溶于 4 ml THF 中并冷却至 -78°C 。加入 2 ml (3.2mmol) 1.6M 的正丁基锂的己烷溶液, 将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 得到标题的噁唑烷酮盐的溶液。

制备例 2

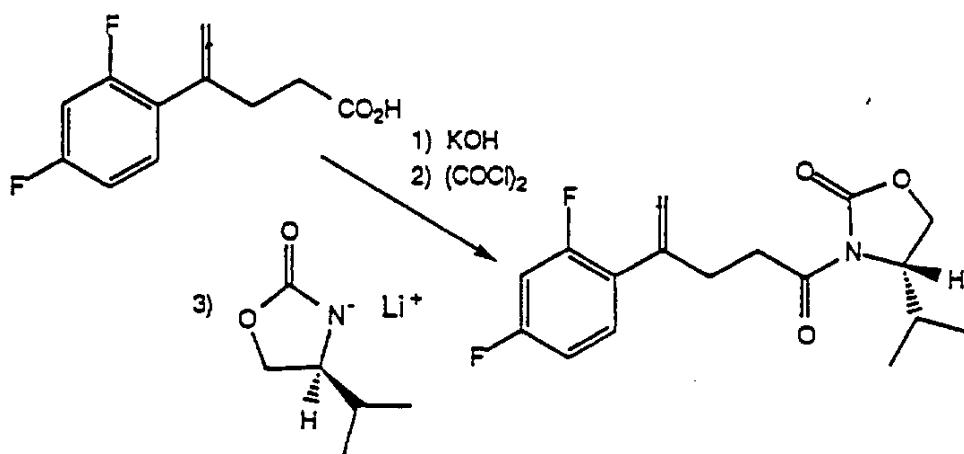


步骤 (a)



将烯丙醇 (6.25g, 31.53mmol)、原乙酸三乙酯 (20.46g, 126.12mmol) 和 5 滴丙酸混合, 将混合物在 120°C 下加热, 蒸馏收集 4 ml EtOH。继续加热, 蒸去过量的原乙酸三乙酯 (14ml), 得到残余物。将残余物

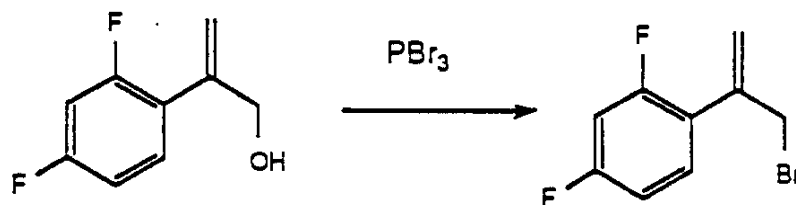
与KOH (3.5g, 63mmol)、16ml MeOH和4 ml 水混合并在室温下搅拌过夜 (@18小时)。用水稀释混合物并用冷CH₂ Cl₂ 洗涤, 然后加入0.1M HCl将水层酸化至pH=3。用3份EtOAc萃取, 合并EtOAc萃取液, 用Na₂ SO₄ 干燥, 浓缩后得到6.75g酸产物。MS=213 (M+H)⁺。
步骤 (b)



将步骤(a)的酸产物 (0.5g, 2.36mmol)、KOH(0.13g,2.36mmol)和5 ml EtOH混合并在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂得到残余物, 将残余物溶于甲苯中并蒸发至干。加入5 ml无水Et₂ O, 冷却至0℃, 加入3 ml草酰氯和4滴DMF。将混合物在0℃下搅拌2小时, 然后过滤并真空浓缩滤液, 得到残余物。加入CH₂ Cl₂, 然后使CH₂ Cl₂ 和任何残余的草酰氯共蒸发, 得到酰氯。

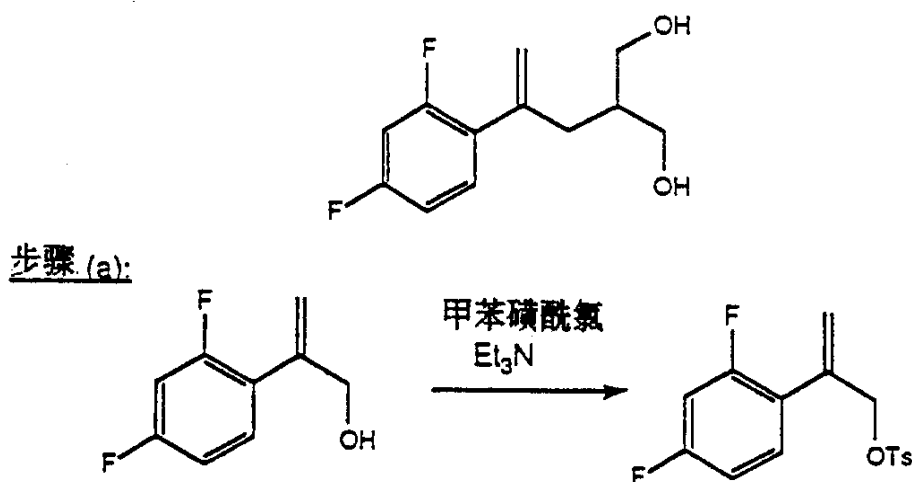
将酰氯 (2.36mmol) 溶于4 ml THF 中并将所得溶液加入-78℃下的制备例1中提到的噁唑烷酮盐的溶液中。将混合物搅拌1小时, 然后真空除去溶剂, 得到残余物。将残余物进行色谱法纯化 (硅胶, 15% - 20%EtOAc/己烷), 得到0.26g标题化合物。MS=324(M+H)⁺。

制备例 3



将烯丙醇 (5.37g, 31.58mmol) 溶于 50 ml CH₂Cl₂ 中并将所得溶液冷却至 0 - 5 °C。加入 PBr₃ (1.0ml, 10.53mmol), 温热至室温并搅拌 1 小时, 同时用 TLC (硅胶, 25% EtOAc/己烷) 监测反应。加入 50 ml 冰水, 搅拌 5 分钟, 分离各层并用 MgSO₄ 干燥有机层。真空浓缩, 得到 6.45g 溴化物产物。MS = 233 M⁺。

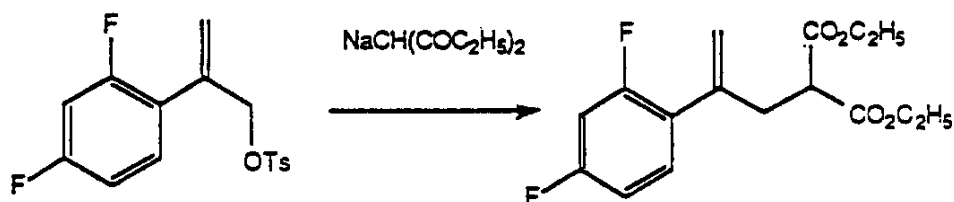
制备例 4



将烯丙醇 (8.51g, 50mmol) 溶于 200ml CH₂Cl₂ 中, 加入 Et₃N (8.36ml, 60mmol) 和 100mg DMAP, 然后将混合物冷却至 0 - 5 °C。加入 甲苯磺酰氯 (10.49g, 55 mmol), 然后缓慢加温至室温。加入 1 ml MeOH, 搅拌 20 分钟, 用 100ml 水洗涤, 然后用 100ml 盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层, 然后真空浓缩, 得到 13.1g 甲苯磺酸酯产物。

(Ts = -SO₂ C₆ H₄ CH₃)。

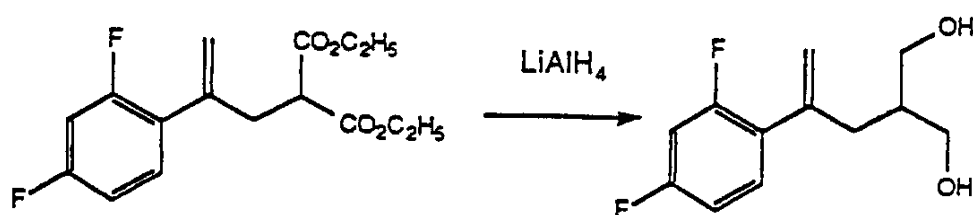
步骤 (b)



将丙二酸二乙酯 (1.85g, 11.6mmol) 和 25 ml THF 混合, 冷却至 0 - 5 °C, 然后加入 0.339g (8.48mmol) 60% NaH (油分散体) 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入步骤 (a) 的甲苯磺酸酯 (2.50g, 7.71mmol) 并在室温下搅拌 90 分钟。加入 250ml Et₂O 和 100ml 水, 搅拌 10 分钟, 分离各层并用 50 ml 盐水洗涤有机层。用 MgSO₄ 干燥, 然后真空浓缩, 得到 3.2g 二酯产物。MS = 313 M⁺。

按照基本上相同的方法, 将制备例 3 的烯丙基溴转化为相同的二酯产物。

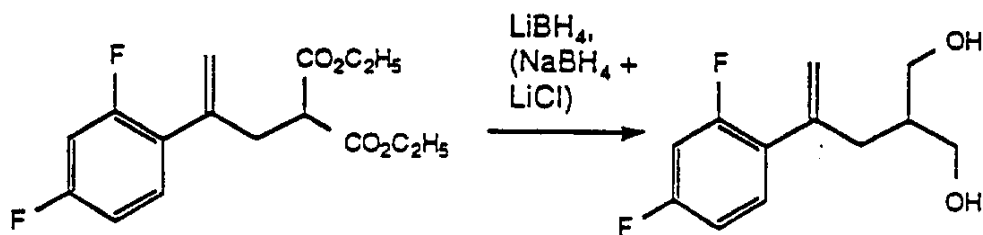
步骤 (c)



将步骤 (b) 的二酯 (1.68g, 5.38mmol) 和 15 ml THF 混合并将混合物冷却至 0 - 5 °C。在 5 分钟内滴加 7.0ml (6.99mmol) 1.0 M 的 LiAlH₄ 的 THF 溶液, 然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0 - 5 °C, 滴加 0.3ml 水, 然后加入 0.3ml 15% NaOH, 再加入 0.9ml 水, 并在室温下搅拌 1 小时。过滤, 真空浓缩滤液得到残

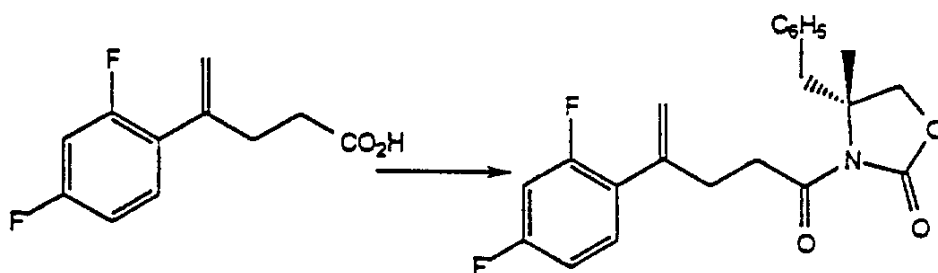
余物，将残余物溶于 50 ml CH_2Cl_2 中并用 MgSO_4 干燥。真空浓缩，得到 1.10g 标题化合物。MS = 229 M^+ 。

制备例 5



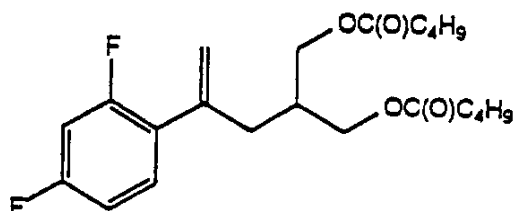
将制备例 3 的步骤 (b) 的二酯产物 (6.77g, 21.7mmol)、 LiCl (2.76g, 65.1mmol) 和 100ml EtOH 混合，冷却至 $0 - 5^\circ\text{C}$ ，加入 NaBH_4 (2.46g, 65.1mmol)，然后将混合物缓慢加温至室温并搅拌过夜。加入 100ml MeOH 和 100ml 水，搅拌 90 分钟，然后真空浓缩得到残余物。将残余物在 500ml EtOAc 和 100ml 水之间分配，用 100ml 盐水洗涤有机层，用 MgSO_4 干燥，真空浓缩后得到 4.94g 二醇产物。

制备例 6



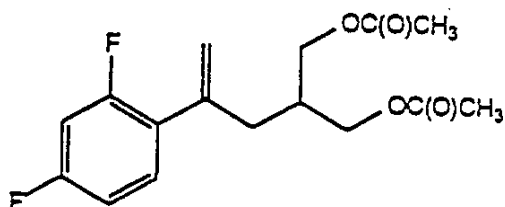
按照 Evans 等在 *Tetrahedron*, 44, 5525-5540 (1988) 中和 Gage 等在 *Org. Syn.*, 68, 83-90 (1989) 中所述的一般方法使制备例 2 的步骤 (a) 的酸反应，得到手性噁唑烷酮产物， $[\alpha]_{\text{D}} = -44.4^\circ$ ($c = 1.67, \text{CHCl}_3$)。MS = 371 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

制备例 7



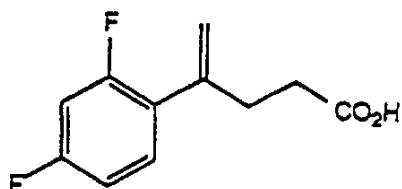
将8.5g制备例4或5的二醇(IV)和50ml THF混合,加入14ml 丁酸酐(1.15当量)、15ml Et_3N 和0.22g DMAP,并将混合物在20-23℃下搅拌16小时。真空浓缩得到残余物,将残余物溶于EtOAc中,用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤,然后和 MgSO_4 干燥。真空浓缩,得到二丁酸酯产物(接近定量产率)。

按照基本上相同的方法,用乙酸酐也可以接近定量的产率制得下面化合物:



制备例 7A

制备例 8



步骤(a)

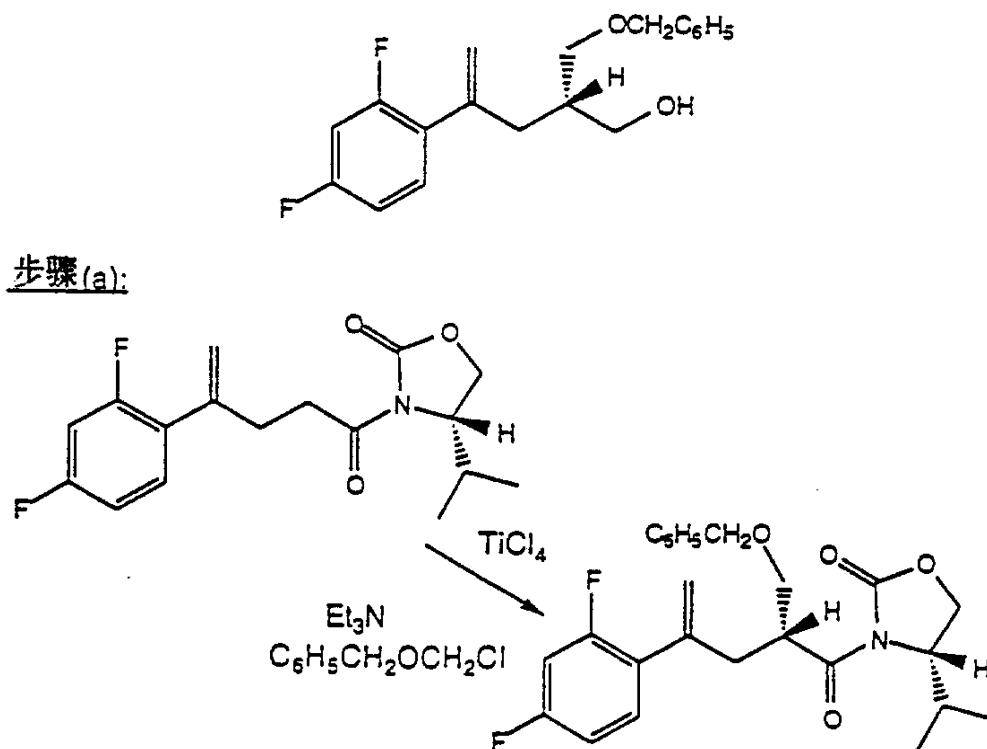
将8.5g琥珀酸酐和30g 1,3-二氟代苯混合,加入29.2g AlCl_3

(无水)并在搅拌下加热回流1小时。冷却至室温并搅拌2小时,然后加入25ml水。用EtOAc萃取,用MgSO₄干燥萃取液,真空浓缩得到残余物。用EtOH或CH₂Cl₂和己烷的混合物将残余物结晶,得到16.6g 酮酸产物。

步骤(b)

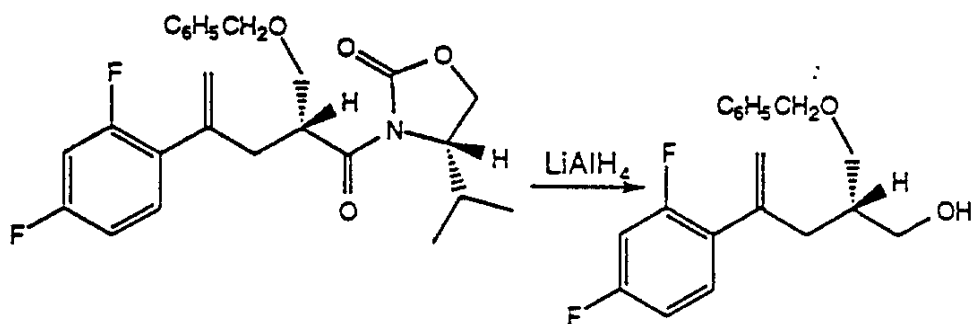
将876mg CH₃·P(C₆H₅)₃·Br和5ml THF混合,然后加入2.6ml 1M的NaN[Si(CH₃)₃]₃/THF溶液并在室温下搅拌30分钟。将混合物冷却至-78℃并缓慢滴加250mg步骤(a)的产物在5ml THF中的溶液。将混合物搅拌12-18小时,然后加入柠檬酸水溶液,同时冷却至0℃。用EtOAc萃取,用Na₂SO₄干燥萃取液,真空浓缩得到残余物。用色谱法(硅胶,5%MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到142mg 标题化合物(用于制备例2和6)。

实施例1



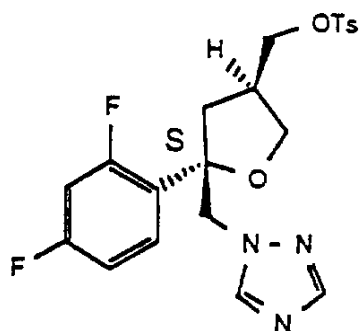
将制备例 2 的产物 (2.8g, 8.66mmol) 和 12 ml CH_2Cl_2 混合并将混合物冷却至 0°C , 搅拌混合物并滴加 9.1ml (9.1mmol) 1 M 的 TiCl_4 溶液。再搅拌 5 分钟, 然后滴加 Et_3N (1.27ml, 9.1mmol) 并在 0°C 下搅拌 1 小时。缓慢加入苄基氯甲基醚 (3.15g, 18.2mmol) 并将混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。用 15ml 饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥萃取液, 然后真空浓缩得到残余物。用柱色谱法 (硅胶, 10% $\text{EtOAc}/$ 己烷) 纯化残余物, 得到 3.21g 产物。MS = 444 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 (b)

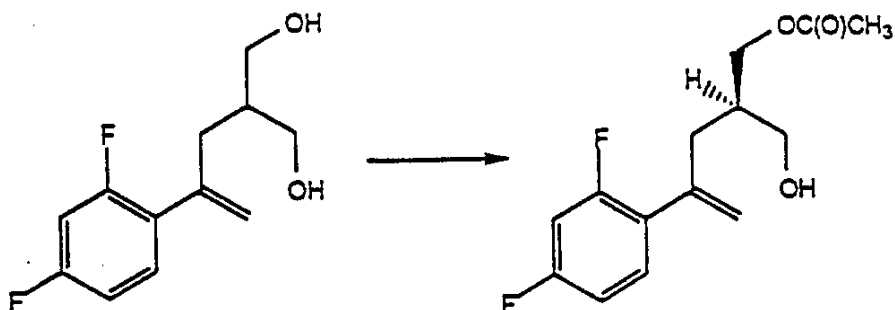


按照 Evans 等在 *J. Amer. Chem. Soc.*, 104, 1737-1739 (1982) 中所述方法, 用 LiAlH_4 处理步骤 (a) 的产物而将其还原, 得到手性产物的 S 异构体, $[\alpha]_{\text{D}} = -28.4^\circ$ ($c = 1.18, \text{CHCl}_3$), MS = 341 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

实施例 2

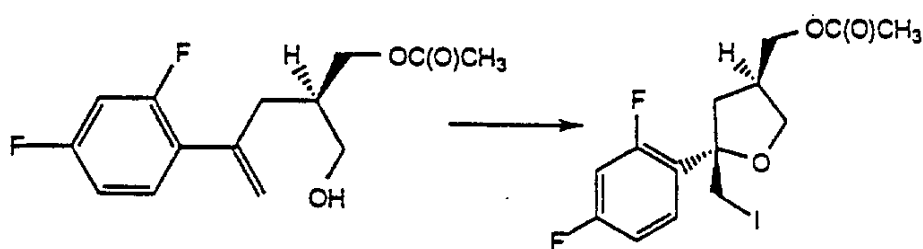


步骤 (a)



将制备例 4 或 5 的二醇产物 (0.60g) 和 12 ml EtOAc 混合, 加入 1.8g 猪胰脂肪酶 (EC 3.1.1.3), 将混合物脱气, 并在氮气氛下于室温下搅拌 48 小时。过滤混合物, 用 EtOAc 洗涤固体, 然后真空浓缩合并的滤液和洗涤液, 得到残余物。用色谱法 (硅胶, 10% - 20% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 0.628g 手性产物的 R 异构体, $[\alpha]_D = +6.2^\circ$ ($c = 1.11, \text{CHCl}_3$)。MS = 271M⁺, 利用 ¹H NMR, 采用手性位移剂测得 e. e. 为 20 - 30%。

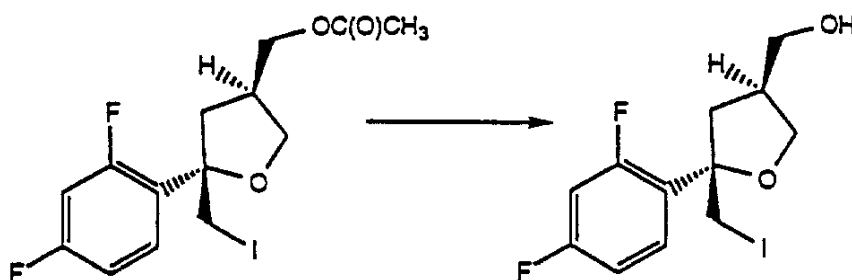
步骤 (b)



将步骤 (a) 的产物 (0.1g, 0.37mmol) 和 3 ml CH₃CN 混合, 加入吡啶 (45 μl, 0.56mmol) 和 I₂ (0.188g, 0.74mmol) 并将混合物在 0 - 5 °C 下搅拌 6 小时。加入 50 ml Et₂O 和 25 ml 水, 然后滴加饱和 Na₂S₂O₃ 溶液直至混合物无色。搅拌 10 分钟, 分离各层, 用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 然后真空浓缩得到残余物。用色谱法

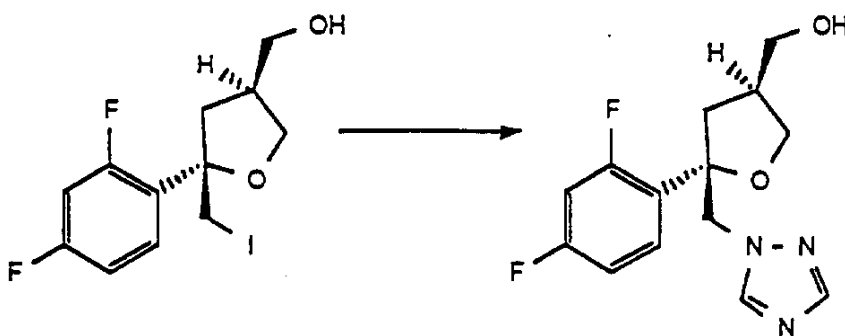
(硅胶, 10 - 50% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到0.132mg 手性碘化物。由 ^1H NMR 测得该产物为90:10的顺式和反式异构体的混合物。

步骤 (c)



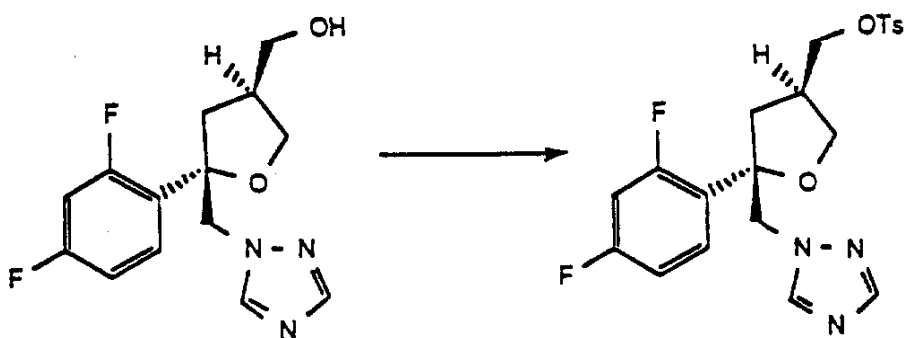
将步骤 (b) 的碘化物产物 (0.387g, 0.908mmol) 和 9 ml MeOH 混合, 加入水直至混合物变得略微混浊, 然后加入 K_2CO_3 (0.148g, 1.07mmol) 并将混合物在 0 - 5 °C 下搅拌 1 小时。加入 CH_2Cl_2 , 用水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到残余物, 然后用制备 TLC (硅胶, 50% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到0.348g 手性醇产物 (90:10 顺式/反式)。

步骤 (d)



按照实施例 3 的步骤 (b) 的方法用三唑钠处理步骤 (c) 的手性醇产物, 得到手性三唑产物。

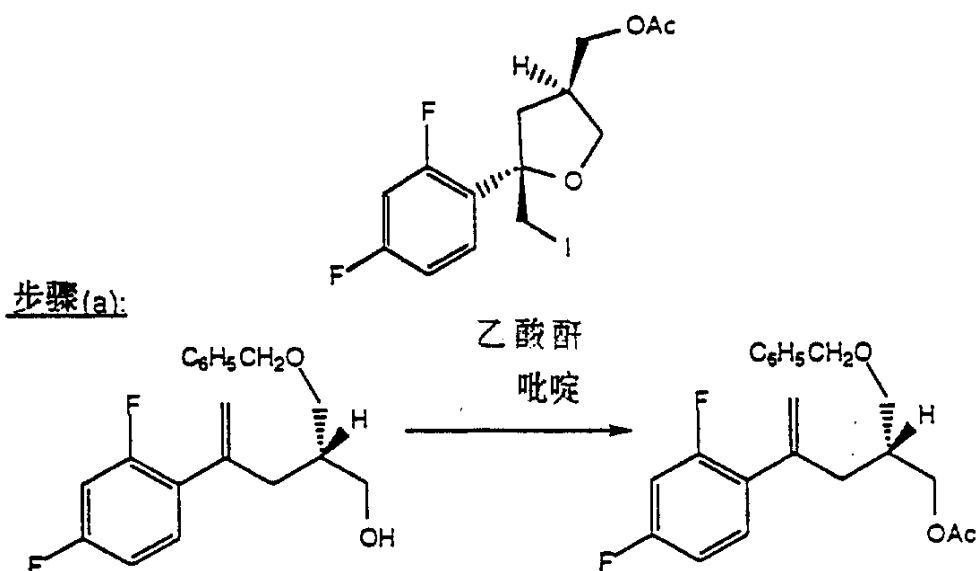
步骤 (e)



按照实施例 6 的步骤 (d) (第二段) 的方法用甲苯磺酰氯和吡啶处理步骤 (d) 的醇产物, 得到标题化合物的 S - 顺式异构体, $[\alpha]_D = +9.5^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3), e. e. 为 25 %。

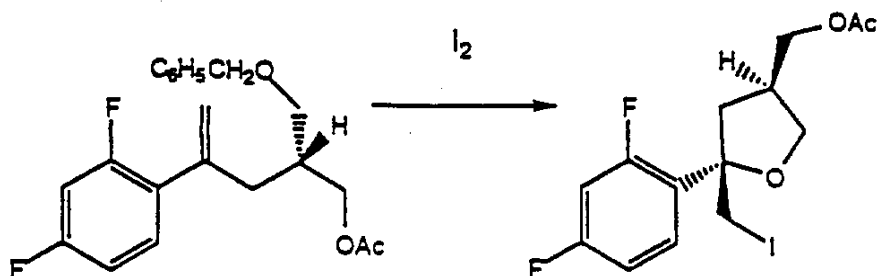
当步骤 (c) 中使用实施例 2 A 的手性碘化物并完成步骤 (d) 和 (e) 时, 得到高旋光纯度的标题化合物, $[\alpha]_D = +37.0^\circ$ ($c = 1.19$, CHCl_3)。

实施例 2 A



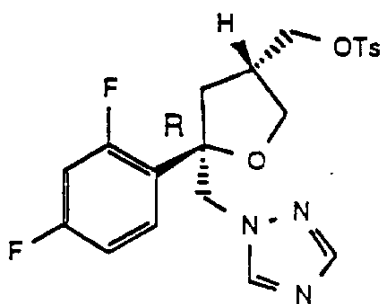
将实施例 1 的手性产物和乙酸酐在 CH_2Cl_2 中混合, 加入吡啶并在室温下搅拌, 得到手性乙酰化产物。

步骤 (b)

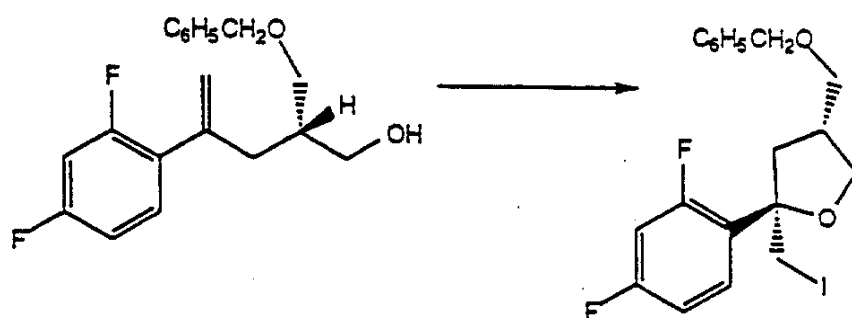


按照实施例 2 的步骤 (b) 的方法用 I_2 (不用碱) 处理步骤 (a) 的乙酰化产物, 得到手性碘化物产物。

实施例 3



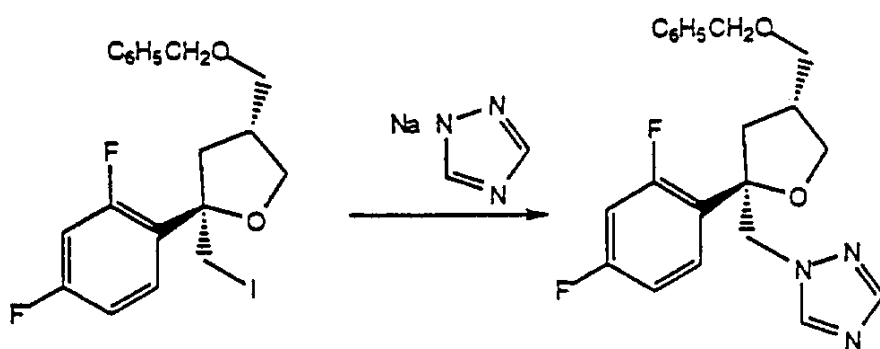
步骤 (a)



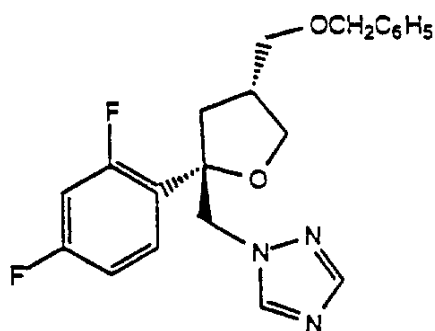
将实施例 1 的产物 (1.7g, 5.34mmol) 溶于 12 ml CH_3CN 中, 将溶液冷却至 $0 - 5^\circ C$ 并加入 I_2 (2.8g, 11.0mmol) 和吡啶 (1.0ml, 12.4mmol)。将所得混合物在 $0 - 5^\circ C$ 下搅拌 6 小时, 然后加入饱和

Na₂S₂O₃ 水溶液和Et₂O并搅拌至混合物为无色。用Et₂O萃取，萃取液用0.01N HCl 洗涤，然后用饱和NaHCO₃ 溶液洗涤，用Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得到残余物，并用柱色谱法（硅胶，0 - 5% EtOAc / 己烷）纯化残余物，得到2.3g环化的碘化物，[α]_D = +3.7°（c = 1.17, CHCl₃）。MS = 444 (M+H)⁺。

步骤 (b)

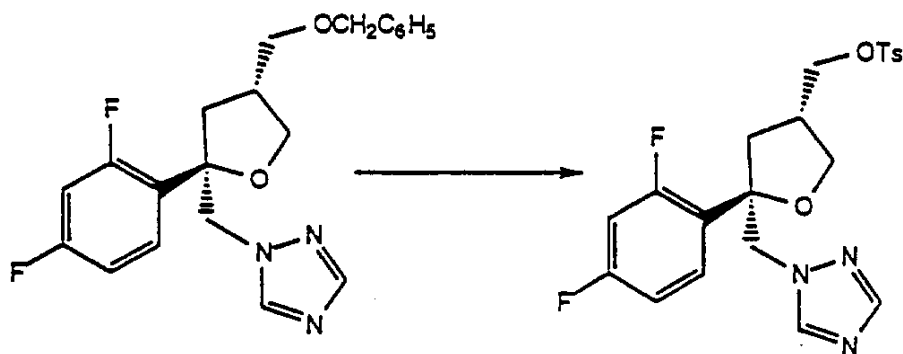


将步骤 (a) 的碘化物产物 (1.18g, 4.01mmol) 溶于 8 ml DMF 中，然后加入三唑钠 (0.73g, 8.02mmol) 和 5 滴 DMPU 并将混合物在 100℃ 下加热 30 小时。真空浓缩得到残余物，将残余物用 100ml 水和 100ml EtOAc 分配。用 EtOAc 萃取水层，合并有机层并用 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得到残余物并将残余物用色谱法纯化 (硅胶，20 - 30% EtOAc / 己烷)，得到 R - 顺式三唑产物以及 R - 反式异构体，即



R-顺式三唑, 1.0g, $[\alpha]_D = -42.1^\circ$ ($c = 1.17, \text{CHCl}_3$),
 MS = 386 (M+H)⁺, R-反式三唑, 0.24g, $[\alpha]_D = +10.6^\circ$
 ($c = 1.12, \text{CHCl}_3$), MS = 386 (M+H)⁺。

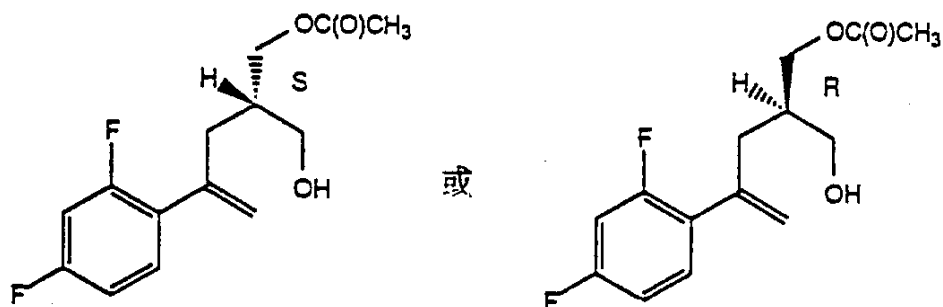
步骤 (c)



将步骤 (b) 的 R-顺式三唑产物 (0.83g, 2.16mmol)、0.22g
 10% Pd/C、20ml EtOH和1.2ml 1N HCl混合并将混合物在
 60psi的氢压下搅拌3小时。过滤并浓缩滤液得到残余物, 将残余
 物溶于EtOAc并用NaHCO₃水溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥EtOAc溶液,
 真空浓缩, 得到R-顺式醇产物。

按照实施例6的步骤(d)(第二段)所述方法用甲苯磺酰氯和
 吡啶处理上述醇, 得到标题化合物的R-顺式异构体, m. p. 101-
 102°C, $[\alpha]_D = -43.9^\circ$ ($c = 1.16, \text{CHCl}_3$)。

实施例4



按下述一般方法，用各种市售的酶来筛选用于制备例 4 或 5 的二醇（IV）的乙酰化反应的酶。将 0.050-0.10g 二醇（IV）与 1.0ml 含 2-10 当量乙酸乙烯酯的甲苯或 CH₃CN 混合。加入 0.001-0.30g 市售的酶制剂，并将混合物在 20-23 °C 下搅拌。用手性 HPLC 分析反应混合物以确定：残余二醇（IV）、羟基乙酸酯（IIa）和二乙酸酯（其中 R² 为 CH₃ 的式 V 化合物）的量；以及手性羟基乙酸酯（IIa）的绝对构型和 e. e.。结果汇总在下面表 1 中。

表 1

来源和酶	# mgs	时间 (小时)	产物组成 (%)			% ee
			IV	IIa	V	
Amano 酰基转移酶	53.8	22	41.12	55.76	3.12	R 29
Amano AK	45.2	3.75	0.29	93.04	6.66	R 79
Amano AP-12	47.6	22	83.48	15.96	0.56	R 55
Amano AY-30	50.3	3.75	0.18	58.02	41.80	R 94
Amano CE	47.7	3.75	0.36	92.02	7.62	R 93
Amano CE	50.0	1.66	-	100	-	R 97
Amano CES	46.7	3.75	5.07	93.81	1.12	R 71
Amano D	50.8	22	91.96	7.51	0.53	R 37
Amano FAP-15	53.6	22	92.12	7.29	0.58	R 30
Amano G	77.4	22	2.10	86.98	10.92	R 66
Amano GC-4	47.3	22	69.41	29.85	0.74	S 7
Amano Lipoase A-10	56.5	94	84.85	15.15	-	R 42
Amano MAP-10	48.1	22	49.04	49.55	1.41	R 69
Amano N	55.6	22	94.30	5.20	0.50	R 44
Amano PGE	63.1	22	85.09	14.06	0.85	R 7
Amano PS-30	51.5	3.75	0.28	92.02	7.70	R 77
Amano R	43.9	22	68.66	29.92	1.41	R 44
Amano 肽酶 A	89.0	28.5	70.29	29.5	0.21	R 71
Amano 酰化氨基酸水解酶	91.7	28.5	3.82	80.95	15.24	R 34
Amano 脂蛋白脂肪酶 80	20.7	28.5	8.93	90.31	0.76	R 59
Amano 脂蛋白脂肪酶-200S	16.1	28.5	36.07	63.69	0.23	R 63
Amano Newlase A	77.3	28.5	78.67	19.52	1.81	S 22
Amano 蛋白酶 2A	91.3	28.5	89.92	10.02	0.05	R 51
Amano 蛋白酶 B	105.1	28.5	68.16	31.00	0.84	S 4

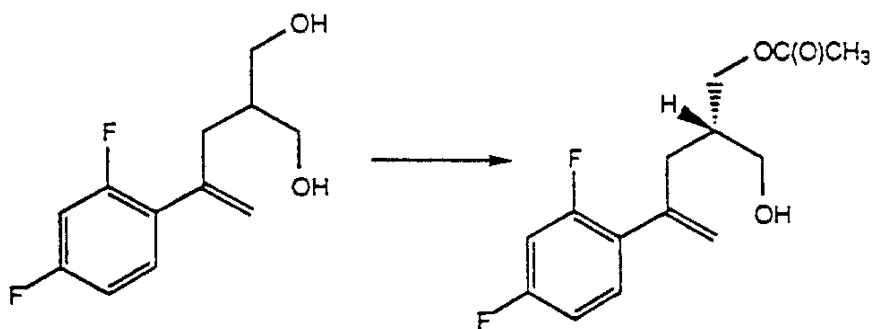
Amano 蛋白酶 M	92.3	28.5	12.59	85.26	2.15	R	59
Biocatalyst Alcaligenes sp.	66.7	1.33	-	34.85	65.15	R	45
Biocatalyst 黑色曲霉	76.2	42.25	83.81	15.79	0.40	R	51
Biocatalyst C. cylindracea	67.4	1.33	2.28	74.07	23.65	R	55
Biocatalyst Chr. viscosum	55.6	42.25	67.47	32.31	0.22	R	45
Biocatalyst H. lanuginosa	81.2	1.33	-	98.75	1.25	R	97
Biocatalyst 爪哇毛霉	64.3	42.25	5.03	88.59	6.38	R	62
Biocatalyst M. meihei	70.7	18	-	73.98	26.02	R	87
Biocatalyst P. cyclopium	63.5	18	-	58.51	41.49	R	51
Biocatalyst 荧光假单胞菌	65.8	1.33	-	100	-	R	99
Biocatalyst 德列马根霉	84.1	18	-	82.30	17.70	R	69
Biocatalyst 日本根霉	96.3	42.25	84.95	15.03	0.02	R	66
Biocatalyst 爪哇根霉	135.2	42.25	88.95	11.05	-	R	36
Biocatalyst 雪白根霉	61.7	3.00	88.78	11.22	-	R	46
EDC 蛋白酶 160	131.1	28.5	76.40	23.40	0.20	R	48
EDC 蛋白酶 180	159.3	28.5	90.40	9.53	0.07	R	36
EDC 蛋白酶 细菌	102.3	28.5	62.99	35.34	1.66	R	17
蛋白酶 S761	146.2	28.5	80.04	19.69	0.27	R	12
Genencor 酰基转移酶 Cells C.O. 1128	21.1	28.5	88.27	10.93	0.80	S	27
Genzyme C. cylindracea	23.0	94	12.10	65.62	22.28	R	5
Gist Brocades Piccantase A	225.4	28.5	12.45	85.77	1.78	R	76
Gist Brocades 小牛脂肪酶	96.3	94	58.68	37.12	4.19	S	8
Gist Brocades 小山羊脂肪酶	135.2	94	67.55	26.59	5.86	S	1
IBT 肽酶	45.0	22	94.97	4.43	0.60	S	25
Interspex Bacterial 蛋白酶 BP1 C 级 固化 zed 6/92	254.4	45	27.36	65.53	7.10	S	38
Interspex Bacterial 蛋白酶 BP2 C 级 固化 6/92	271.4	45	15.45	76.49	8.06	S	58
Interspex Fungal 蛋白酶 FP1 C 级 6/92	128.6	45	33.57	61.56	4.87	R	39

ISC BE1	66.7	94	79.91	19.49	0.59	R	2
ISC BP1	55.6	94	76.83	22.96	0.21	R	5
ISC BP1 immob	70.0	94	9.21	77.76	13.03	R	45
ISC BP2	81.2	94	78.16	21.63	0.20	R	5
ISC BP2 immob	63.5	94	46.88	47.41	5.71	S	50
ISC BP3	64.3	45.75	75.79	23.94	0.27	R	4
ISC BP4	76.2	94	96.89	3.11	-	S	34
ISC BPG1	65.8	94	81.62	18.18	0.20	R	8
ISC FP1	65.8	94	71.40	28.25	0.35	R	40
Merto MY	48.3	3.75	0.15	65.27	34.58	R	95
Meito OF	47.1	3.75	3.00	86.63	10.37	S	8
Meito PL	47.0	3.75	-	11.79	88.21	R	55
Nagase Denapsin 10-P	117.8	28.5	80.93	15.69	3.37	R	24
Nagase Denazyme AP	119.4	28.5	86.41	13.99	0.20	R	17
Nagase XP-415 根霉属	87.1	28.5	81.55	17.86	0.59	?	3
Novo IM20	61.7	3.00	-	81.53	18.47	R	95
Novo SP 522	100	24	98	2	-	-	-
Novo SP 523	100	24	62.93	30.91	5.98	R	67.3
Novo SP 524	100	24	8.49	83.73	5.32	R	91.5
Novo SP 525	100	24	14.21	57.57	26.60	S	26
Novo SP 526	100	24	67.39	27.10	2.52	S	52.5
Novo SP435	84.1	3.00	-	-	100	-	-
Quest Kid PGE IX	86.9	28.5	78.71	19.05	2.24	?	6
Quest Lamb PGE IX	122.6	28.5	91.97	5.531	2.49	?	23
Quest 蛋白酶酸	95.0	28.5	77.22	18.94	3.84	S	3
Quest 蛋白酶真菌	112.1	28.5	97.04	2.92	0.04	R	50
Scientific Protein Labs PEC 高脂酶	175.4	45	0.00	55.33	44.67	R	24
Seikagaki Lipase 德列马根霉	30.0	45	73.27	26.32	0.41	?	4
Sigma 酰基转移酶 Aspergillus nerelease	88.2	45	4.20	76.12	19.68	R	32
Sigma 酰基转移酶 猪肾	19.8	45	80.95	16.81	2.24	S	19
Sigma 蛋白酶 IV型 头状链霉菌	147.6	45	69.46	30.36	0.18	S	23
Sigma 蛋白酶 XIII型 Aspergillus saitoi	205.3	45	86.60	12.88	0.52	?	9

Sigma 蛋白酶 XXIV型细菌	23.1	45	85.72	12.11	2.16	S	33
Sigma 蛋白酶 XXVII型 (Nacarse)	50.9	45	66.97	25.80	7.22	R	21
Sigma 蛋白酶 XXXI型 地衣形芽孢杆菌	238.9	45	86.29	13.02	0.68	S	44
Sigma PPL	102.5	5.50	-	93.97	6.03	R	41
Sigma Wheatgerm	23	94	86.31	13.51	0.18	R	5
Solvay AFP 2000	116.5	45	9.08	83.74	7.18	R	40
Solvay PPL	80.4	20	9.69	90.31	-	R	29
Toyobo LPL	9.7	3.75	2.96	53.66	43.37	R	29
Toyobo NEP-160	51.8	94	68.96	30.71	0.33	S	41
Wako 无色肽酶 TBL-1	17.3	45	44.30	39.10	16.60	?	4
Wako Lipase PN 闪光须霉	32.3	45	56.11	43.39	0.49	R	77
Wako Lipase B <i>Pseudomonas fragi</i>	1.0	45	0.00	64.72	35.28	R	50

* 表示 (II a) 中手性中心的绝对构型。

实施例 4 A



配制0.2M的前手性二醇的甲苯溶液。将二醇溶液加入乙酸乙烯酯 (5 当量) 和市售酶Novo SP 435 (*Candida antarctica*) (Novozyme 435) 的混合物中并将混合物在 20 - 23 °C 下搅拌。按实施例 4 所述方法分析 S 羟基酯产物。下表列出了采用指定量试剂的数个这类实验的结果。

二醇	脂肪酶	时间 (分)	单乙酸酯%	e.e.
4.9 g	0.54 g	85	87.2	90 %
6.1 g	0.50 g	190	87.6	89 %
11.4 g*	0.51 g	210	75.6	94 %
10.7 g**	1.0 g	80	71.1	96 %

* 该反应用0.4M的二醇的甲苯溶液进行。

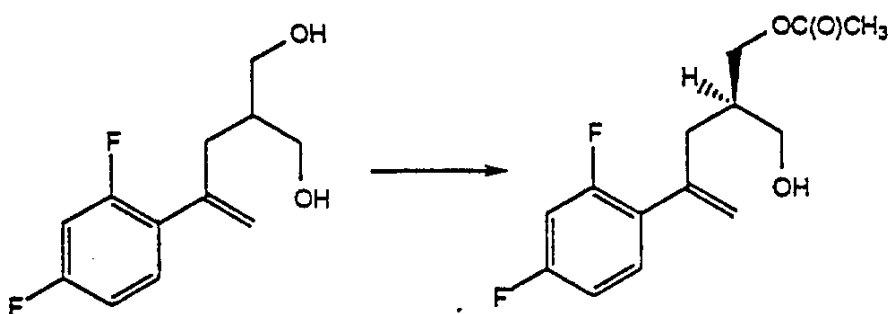
**该反应用分子筛干燥二醇的甲苯溶液。

这种反应还可以按与上述基本相同的方法，用各种不同溶剂在0 - 35 °C下进行，结果如下表所示：

溶剂	乙酸乙 烯酯 #当量	二醇/ 酶比 a/c	温度 °C	产物组成 (%)			% e.e
				IV	IIa	V	
iPr ₂ O	10.0	4.0	0	5.76	83.85	10.39	91
THF	10.0	4.0	0	2.41	80.65	16.93	87
二噁烷	10.0	4.0	20-23	1.01	74.71	24.26	93
CH ₃ CN	10.0	4.0	0	0	77.06	22.94	98
丙酮	10.0	4.0	0	1.19	83.07	15.74	94
甲苯	10.0	4.0	0	0.86	89.21	9.93	93
叔戊醇	5.0	4.0	0	35.04	57.56	7.40	91

该反应优选0.9M的前手性二醇溶液和1.5当量乙酸乙烯酯在0 - 5 °C下进行。

实施例 4 B

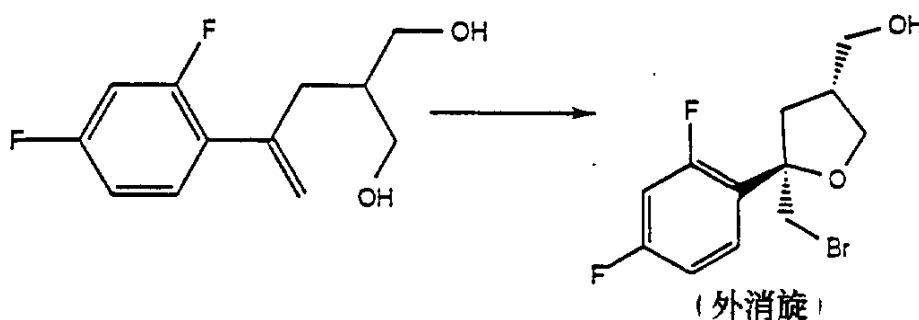


按照实施例4A的方法，用市售酶Amano CE (Humicola lanuginosa) 进行该反应，得到R羟基酯。数个这类实验的结果示于下表中。

二醇	脂肪酶	时间 (分)	单乙酸酯%	e.e.
0.05 g	0.05 g	95	97	99 %
5.3 g	5.0 g	95	97.3	96%
1.0 g	0.1 g**	930	92.8	91 %
5.0 g	5.0 g	170	97.6	97 %
7.7 g	1.0 g**	170	91.3	95 %

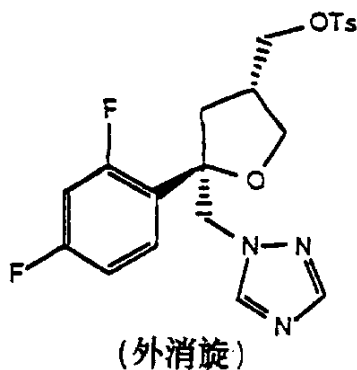
**这些实验中所用的酶是从前面实验中回收的并重新使用。

实施例 5

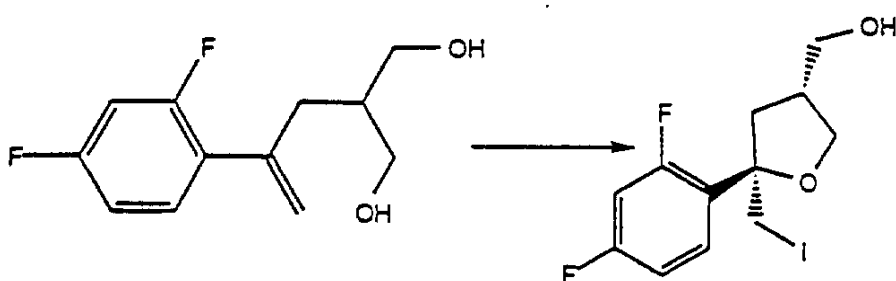


将制备例 4 或 5 的二醇产物 (0.5g, 2.19mmol) 和 10ml CH_2Cl_2 混合，冷却至 $0 - 5^\circ\text{C}$ ，然后加入 Br_2 (0.112ml, 2.19mmol) 和吡啶 (0.117ml, 2.19mmol) 并将混合物在 $0 - 5^\circ\text{C}$ 下搅拌 18 小时。加入 25ml CH_2Cl_2 ，依次用 10ml 10% Na_2SO_3 、10ml 1N HCl 和 10ml NaHCO_3 溶液洗涤，然后用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到残余物，将残余物进行色谱法纯化 (硅胶，10% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$)，得到 0.59g 溴化物产物。MS = 307 M^+ 。

实施例 6

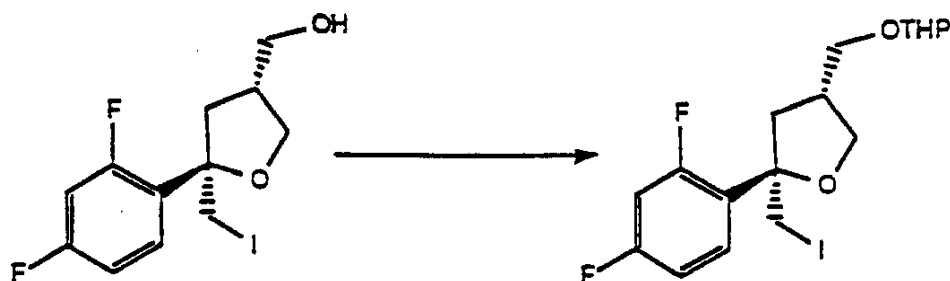


步骤 (a):



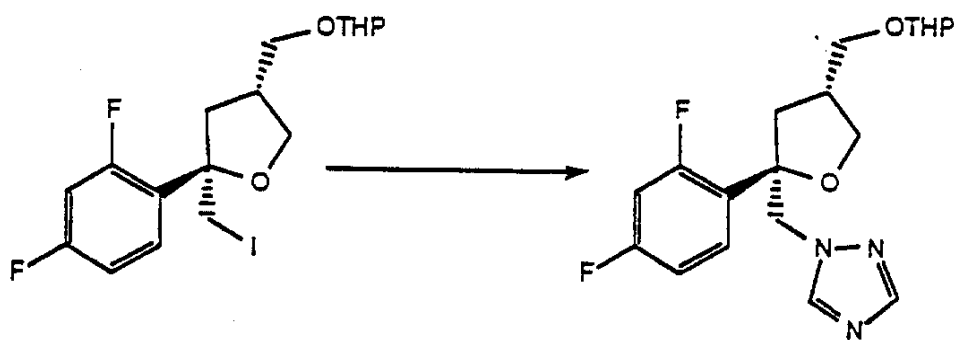
将制备例 4 或 5 的二醇产物 (3.80g, 16.6mmol)、50ml CH_3CN 和 2.0ml (25.0mmol) 吡啶混合, 将混合物冷却至 $0 - 5^\circ\text{C}$, 然后加入 I_2 (8.45g, 33.3mmol) 并在 $0 - 5^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时。加入 500ml Et_2O 和 100ml 10% Na_2SO_3 , 搅拌 5 分钟, 然后分离各层。用 50ml 1N HCl 、50ml 5% NaHCO_3 和 50ml 盐水洗涤有机层, 然后用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到残余物, 将残余物用色谱法纯化, (硅胶, 10% $\text{EtOAc}/$ 己烷), 得到 5.10g 外消旋碘化物产物, $\text{MS} = 354\text{M}^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ 分析表明产物为 84% / 16% 的反式和顺式异构体的混合物。

步骤 (b)



将步骤(a)的碘化物产物 (5.00g, 14.1mmol) 和50ml CH_2Cl_2 混合, 加入3,4-二氢-2H-吡喃 (1.93ml, 21.2mmol) 和0.1g p-TSA-水合物, 然后将混合物在室温下搅拌2小时。加入100ml CH_2Cl_2 , 用50ml 5% Na_2CO_3 和50ml水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到残余物并用色谱法纯化 (硅胶, 2.5% EtOAc/己烷), 得到5.61g 外消旋THP 醚产物。MS = 439M⁺。

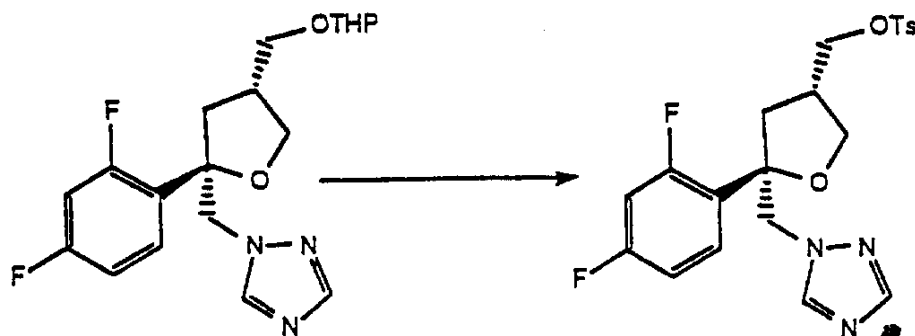
步骤 (c)



将步骤 (b) 的THP 醚产物 (5.54g, 12.6mmol) 和60ml DMF 混合, 加入90% 1,2,4-三唑钠 (2.30g, 25.2mmol) 和5滴 DMPU, 然后将混合物在90-100℃ 下加热48小时。将混合物冷却至室温, 真空浓缩得到残余物, 并将残余物在100ml水和100ml EtOAc 间分配。用100ml EtOAc萃取水层, 合并的EtOAc 层用 MgSO_4 干燥, 真空浓缩

得到残余物，然后将残余物进行色谱法纯化（硅胶，EtOAc），得到4.17g 外消旋三唑产物。MS = 380M⁺。

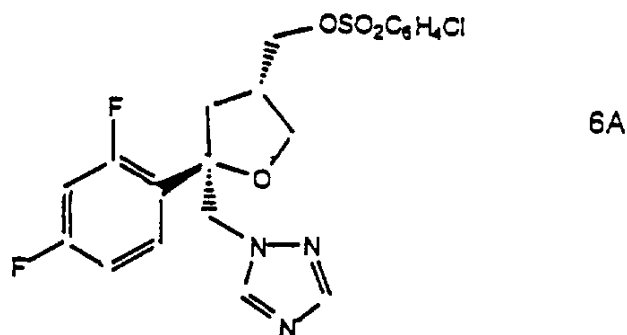
步骤（d）



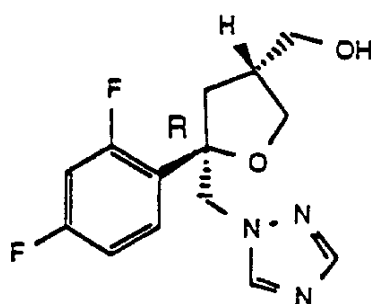
将步骤（c）的三唑产物（4.10g，12.2mmol）和50ml 10% HCl混合并在室温下搅拌18小时。真空浓缩得到残余物，将残余物溶于150ml CH₂Cl₂和50ml水中，然后滴加10% Na₂CO₃将水层的pH调至8，分离各层，有机层用50ml盐水洗涤，用MgSO₄干燥，然后真空浓缩，得到3.02g 醇。

将醇和30ml吡啶混合，将混合物冷却至0-5℃，加入甲苯磺酰氯（2.13g，11.1mmol）。将混合物在0-5℃下搅拌18小时，然后在室温下搅拌18小时。真空浓缩得到残余物，将残余物溶于100ml CH₂Cl₂中，用50ml水、50ml 5% NaHCO₃和50ml盐水洗涤，然后用MgSO₄干燥。真空浓缩得到残余物并用色谱法纯化（硅胶，EtOAc），得到3.13g外消旋标题化合物。MS = 450M⁺。

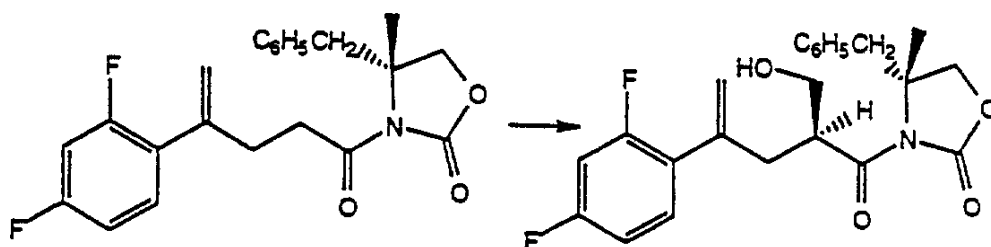
用对氯苯磺酰氯代替步骤（d）中的甲苯磺酰氯并基本上按与上述相同的方法进行，得到对氯苯磺酰基同系物（6A）。



实施例 7

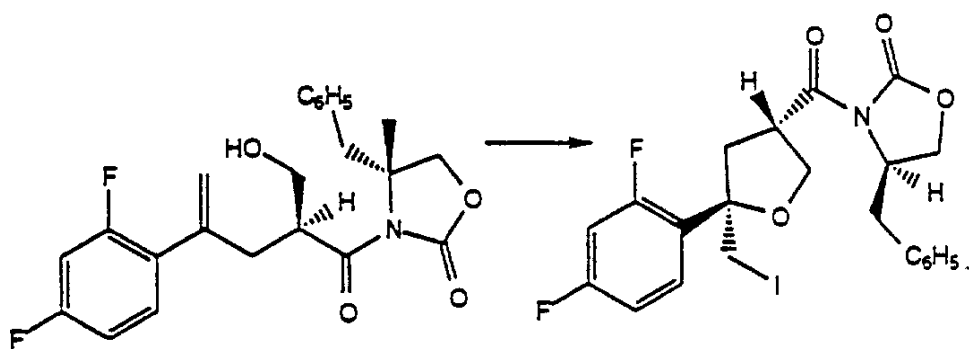


步骤 (a)

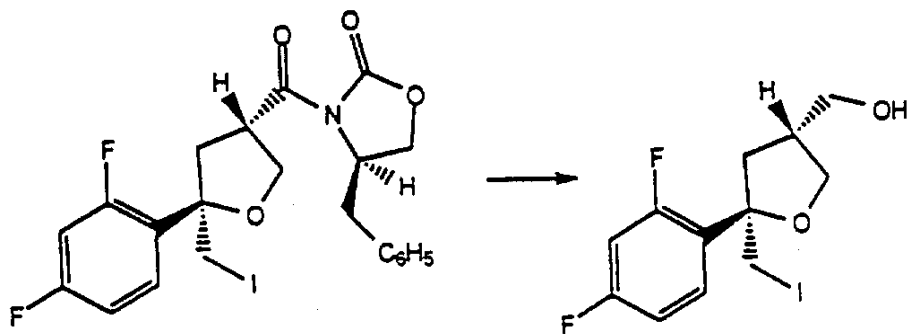


基本上按照Evans 等在J. Amer. Chem. Soc., 112, 8215-8216 (1990) 中所述方法, 将制备例 6 的噁唑烷酮产物 (2.18g, 5.88mmol) 和 2.4 ml CH_2Cl_2 在 0°C 下混合, 加入 6.5ml 1M 的 TiCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液。搅拌 5 分钟, 然后加入 1.12ml Hünigs碱并在 0°C 下搅拌 30 分钟。加入 1,3,5-三噁烷 (0.67g, 7.44mmol) 在 5 ml CH_2Cl_2 中的溶液, 然后加入另一份 6.5ml 1M 的 TiCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液并在 0°C

3 °C下搅拌2.5小时。加入10 ml饱和NH₄Cl溶液并搅拌5分钟，然后分离各层并用20 ml CH₂Cl₂萃取水相。合并有机相和萃取液，用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，然后真空浓缩得到残余物。将残余物进行色谱法纯化，（硅胶，15 - 25 % EtOAc / 己烷），得到1.33g手性产物， $[\alpha]_D = -62.9^\circ$ (c=1.7, CHCl₃)。MS = 40 (M+H)⁺。
步骤 (b)

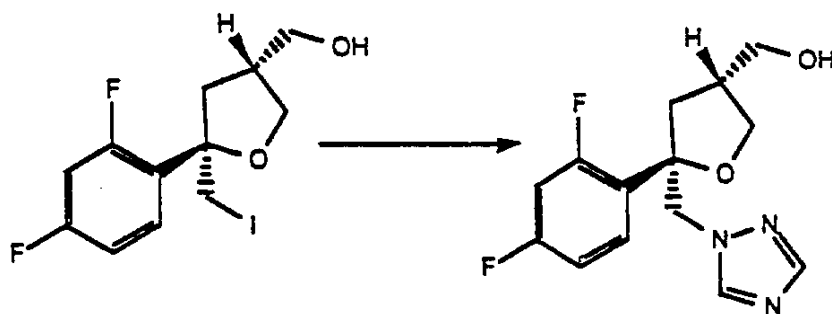


将步骤 (a) 的产物 (1 g, 2.5mmol)、0.45ml吡啶和20 ml CH₃CN混合，冷却至0 °C，然后加入1.78g I₂。将混合物在室温下搅拌20小时，然后用稀Na₂S₂O₄水溶液终止反应。用Et₂O (2 × 20 ml) 萃取，合并萃取液并用MgSO₄干燥。真空浓缩得到残余物，然后用色谱法纯化 (硅胶，15 - 25 % EtOAc / 己烷)，得到1.18g 手性碘化物产物 (89.8% 产率)。MS = 528 (M+H)⁺。
步骤 (c)



将步骤 (b) 的碘化物产物 (0.9g, 1.71mmol) 和 35 ml THF 混合并冷却至 -78°C , 然后加入 0.85ml 2 M 的 LiBH_4 的 THF 溶液, 并将混合物搅拌 1 小时, 同时加温至室温。在室温下搅拌 2 小时, 然后加入饱和 NH_4Cl 水溶液终止反应。搅拌 0.5 小时, 真空浓缩得到残余物, 将残余物在 CH_2Cl_2 和水之间分配, 分离各层并用 MgSO_4 干燥有机层。真空浓缩得到残余物并用色谱法纯化 (硅胶, 15 - 30% EtOAc), 得到 0.43g 手性产物。MS = 355 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

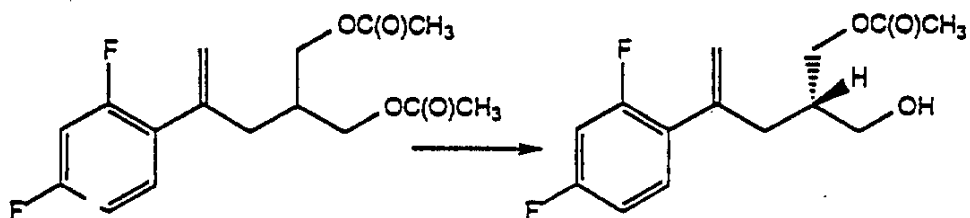
步骤 (d)



将步骤 (c) 的产物 (0.3g, 0.85mmol)、三唑钠 (0.86g, 8.5mmol) 和 5 ml DMF 混合并在氮气氛下于 80°C 加热 24 小时。冷却混合物, 用 50 ml 水稀释并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 40\text{ ml}$) 萃取。合并萃取液, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 然后真空浓缩得到残余物。将残余物进行色谱法纯化 (硅胶, 50 - 75% EtOAc), 得到 0.101g 标题化合物。MS = 296 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

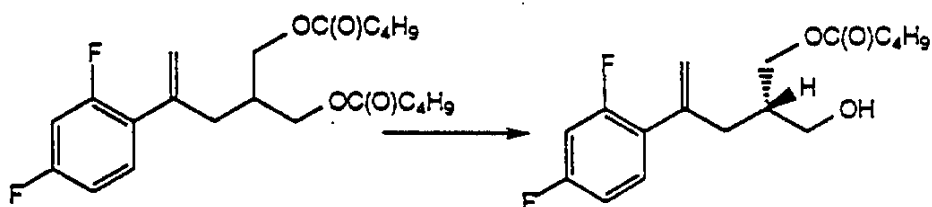
还回收得到 0.138g 未反应的原料。

实施例 8



配制KCl 在 20%THF/水中的 50 mM溶液。用该溶液配制 5 ml 0.2M的制备例 7 A 的二乙酸酯产物的溶液。在反应过程中，根据需要，通过用NaOH水溶液滴定将溶液的pH保持在7.5。加入0.12g Amano CE 并在室温下搅拌 18 小时。过滤混合物，滤液用水、Na₂CO₃ 水溶液洗涤，再用盐水洗涤，用MgSO₄ 干燥。真空浓缩得到手性产物，由手性HPLC测得e. e. 为 98%。

实施例 9



配制7.0g制备例 7 的二丁酸酯在 6.3 ml 50 mM KCl在 20% THF/水中的溶液中的溶液。加入5.0g Amano CE并将混合物在 22 °C 下搅拌6.5小时，同时用pH衡定器通过用NaOH水溶液滴定保持pH为7.5。萃取混合物，以81.5%的产率得到 S 产物，e. e. 为 99%。

还可按与上述基本相同的方法在水（不用THF）中进行反应。