

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D303/12

C07F 7/08



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97120013.0

[43] 授权公告日 2003 年 3 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1103337C

[22] 申请日 1997.9.30 [21] 申请号 97120013.0

[30] 优先权

[32] 1996.10.18 [33] EP [31] 96116742.6

[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 汉斯·希尔珀特 埃里克·威德默

[56] 参考文献

US - A - 4000131 1976.12.28 C07D303/04

US - A - 5126128 1992.06.30 C07D303/18

WO - A - 9323388 1993.11.25 C07D303/36

HELVETICA CHIMICA ACTA (VOL. 63) 1980 - 01 - 01 Mitteilung "Synthesis of optically. . ."

TETRAHEDRON LETTERS (VOL. 25 NO. 8) Tarhouni et al "Monohalomethy llithium. . ."

TETRAHEDRON LETTERS (VOL. 27 NO. 7) 1986 - 01

- 01 Sadhu et al "Chloromethyl) lithium in. . ."

TETRAHEDRON LETTERS (VOL. 25 NO. 8) Tar-

houni et al "Monohalomethy llithium. . ."

US - A - 4000131 1980 - 01 - 01 Mitteilung "Synthesis of optically. . ."

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 1 页 说明书 4 页

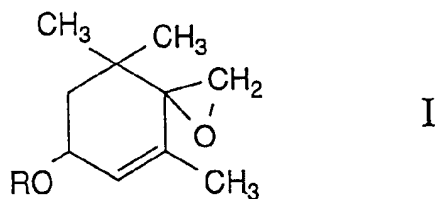
[54] 发明名称 一种环氧化合物的制备方法

[57] 摘要

一种制备任选保护或不保护的 4, 8, 8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺 [2, 5] 辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇 (I) 的方法, 原料是保护的 4 - 羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 2 - 环己烯 - 1 - 酮 (II), 该方法包括把保护的化合物 (II) 与卤化甲基锂反应, 如果需要, 从所得到的 4, 8, 8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺 [2, 5] 辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇中脱去保护基。 卤化甲基锂可以用式 II 的化合物与一种二卤化甲烷和一种低级烷基锂反应而就地生成。 优选的是, 将保护的 (S) - 4 - 羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 2 - 环己烯 - 1 - 酮以这样的方法转化成保护的 (3S, 6S) - 4, 8, 8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺 [2, 5] 辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇。 本发明方法的原料 (II) 和最终产品都是已知的生产类胡萝卜素的有价值的中间产物。

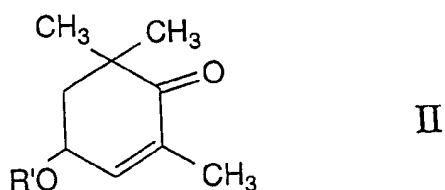
1. 制备通式 I 的任选保护的 4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-醇的方法

5



其中 R 代表氢或羟基的保护基, 所用的原料为通式 II 保护的 4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮

10



15 其中 R'代表羟基的保护基,

该方法包括在脂族醚或环醚溶剂中, 把保护的 4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮与卤化甲基锂反应, 并且根据需要, 将由此得到的通式 I 中 R 为保护基 R'的保护的 4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-醇中脱掉该保护基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中卤化甲基锂是就地生产的, 用式 II 的保护 4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮与一种二卤化甲烷反应以及与低级烷基锂反应。

3. 权利要求 2 的方法, 其中溴氯甲烷用作所述的二卤甲烷。

4. 权利要求 2 的方法, 其中正丁基或己基锂用作所述的低级烷基锂。

5. 权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中四氢呋喃用作溶剂。

25 6. 权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中反应是在温度为约 -20℃ 至约 -120℃ 下进行。

7. 权利要求 6 的方法, 其中反应是在温度为约 -60℃ 至约 -80℃ 下进行。

8. 权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中羟基的保护基(R')是异丙烯基甲基醚或三甲基甲硅烷基保护基。

30 9. 权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中保护的(S)-4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮转化成保护的(3S,6S)-4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-醇。

一种环氧化合物 的制备方法

5

本发明涉及一种将保护的 4 - 羟基 - 2,6,6 - 三甲基 - 2 - 环己烯 - 1 - 酮(保护的“phorenol”)转化成相应的保护的烯丙基环氧化物 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇的方法。该方法使用一种以前从未用于此目的的试剂。原料和最终产品都是已知的用于生产类胡萝卜素的有价值的中间产物。

10

迄今用于上述转化的方法(一种“C₁ - 均裂作用”)是使用二甲基·亚甲基硫做为反应试剂[例如见纯粹和应用化学.51,535 - 564(1979), 尤其是 546 - 547 页: 52 + 53 → 54; 以及瑞士化学学报 63, 1451 - 1455(1980), 尤其是 1452 页: 5 → 6]. 但是, 这种试剂难于生产并生成一种副产物是气味讨厌的甲硫醚, 这是一个严重的缺点。

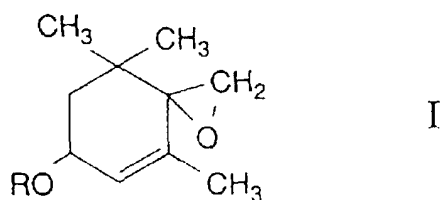
15

本发明的目的是开发一种用另外一种试剂来从保护的 phorenol 开始生产出任选保护或不保护的 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇的方法, 因而避免了由于使用二甲基·亚基硫所带来的上述缺点。这个目的因用卤化甲基锂作为 C₁ - 均裂作用中的反应试剂而实现了。和以前用过的试剂相比, 采用卤化甲基锂还节省了成本。

20

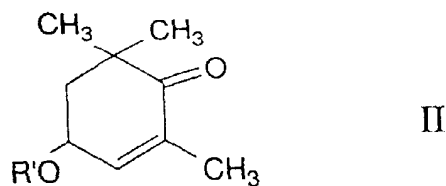
本发明生产如下通式的保护的 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇的方法

25



其中 R 代表氢或羟基的保护基, 所用的原料是一种通式如下的被保护的 phorenol。

30



其中 R' 代表羟基的保护基,

- 5 本方法包括用该保护的 phorenol 与卤化甲基锂反应, 并且如果需要, 从所得式 I 中 R 代表保持基 R' 的保护 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇中脱掉保护基。

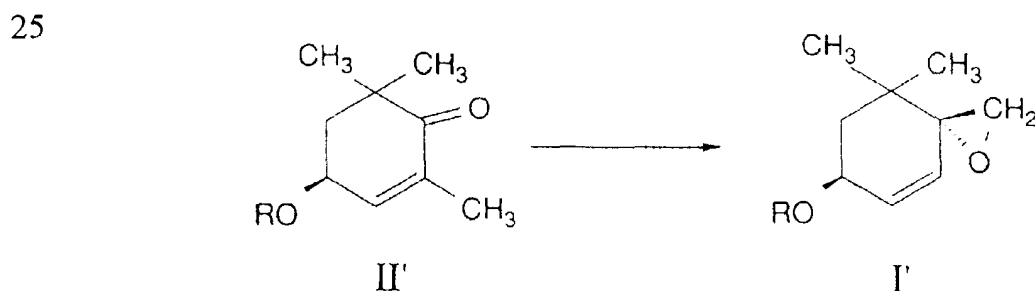
- 10 以上用的词“羟基的保护基”包括位于相关结构中常用的羟基保护基, 尤其是在类胡萝卜素领域中熟悉的保护基。醚化的羟基是尤其应予以考虑的相关的保护羟基。例如, 它们是 C₁₋₅ - 烷氧基, 优选甲氧基和乙氧基; 含直至 16 个碳原子的单和二烷氧基烷氧基, 优选 1 - 甲氧基 - 1 - 甲基乙氧基[具有称谓异丙烯基甲基醚(“IPM”)保护基的羟基]或二甲氧基甲氧基; 芳基烷氧基, 优选苄氧基; 四氢吡喃氧基; 和甲硅烷氧基, 优选三甲基甲硅烷氧基和苯基二甲基甲硅烷氧基。

- 15 上述未经过一步限定的“烷基”包括直链和支链基, 优选含 1 - 5 个碳原子, 如甲基、乙基、正 - 丙基、异丙基、叔丁基等。这也适用于每个“烷氧基”中的烷基部分。当芳基存在时, 优选是苯基, 可以取代或不取代, 如用一个或多个 C₁₋₅ - 烷基和/或硝基取代。但通常, 优选未取代的苯基。

IPM 和三甲基甲硅烷基(“TMS”)保护基是特别优选的保护基。

- 20 上面的式 I 和 II 是中和的异构形成(构型), 但包括所有异构形式(尤其是旋光异构)。

按照本发明方法的一个实施方案, 式 II' 保护的(S) - phorenol 是用卤化甲基锂转化成式 I' 保护的(3S,6S) - 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇:



30 本发明方法的 C₁ - 均裂作用可以方便地用就地生产出来的卤化甲基锂

进行, 这样, 式 II 的被保护的 phorenol 与卤化甲烷和与低级烷基锂反应。氟、氯、溴或碘是适用于做二卤化甲烷中的卤素 [即 $\text{CH}_2(\text{Hal})_2$ 中的 Hal], 其中两个卤素原子可以是相同或不同的。在这种情况下溴氯甲烷是特别优选的。低级烷基锂中的“低级烷基”要特别考虑的是含最多 8 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。C₁₋₄ 烷基是特别优选的, 其中正-丁基或己基锂是特别优选的低级烷基锂。烷基锂通常以低级烷烃中的溶液使用, 优选己烷。二卤化甲烷与低级烷基锂反应生成卤化甲基锂, 后者随即在这同样的反应介质中与保护的 phorenol 反应。例如, 由溴氯甲烷和正-丁基锂生成了氯化甲基锂, 溴化正丁烷是其中生成的副产物。

C₁-均裂作用(就地生产卤化甲基锂)可以方便地在约 - 20 °C 至约 - 120 °C, 优选约 - 60 °C 至约 - 80 °C 的温度下在脂族醚或环醚为溶剂的条件下进行。该溶剂如二乙醚或叔丁基甲基醚或四氢呋喃或二噁烷。反应优选地在四氢呋喃中进行。

每当量保护的 phorenol 所用的二卤化甲烷通常为约 1 至 2, 优选约 1.1 当量; 所用的低级烷基锂通常为约 1 至 2, 优选约 1.5 当量。

环氧化作用通常约需 30 至 60 分钟, 反应完成后, 混合物的后处理包括使其温热至如约 - 70 °C - 30 °C, 用水或氯化钠水溶液冲稀, 用合适的有机溶剂萃取, 通常是用该反应所用的溶剂。蒸去溶剂和任选结晶和/或其它精制方法后, 就得到了纯度较好的其中 R 代表保护基 R' 的式 I 产品。

所得产品中的保护基, 如果需要, 可以按照已知的方法如用酸或碱水解脱掉。由此得到 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 - 醇本身(式 I 的化合物, 其中 R 代表氢)。

式 I 的产品可以按照已知的方法, 经过几个反应步骤转化成有用的最终产品, 如类胡萝卜素和药品[例如, 见纯化学和应用化学 51,535 - 564(1951)]。

本发明用以下的实施例加以说明。

实施例 1

制备丙酮甲基[(3S,6S) - 4,8,8 - 三甲基 - 1 - 氧杂螺[2,5]辛 - 4 - 烯 - 6 基]乙缩醛

2.00g(S) - 4 - (1 - 甲氧基 - 1 - 甲基乙氧基) - 2,6,6 - 三甲基 - 2 - 环

- 己烯-1-酮和 1.25g 溴氯甲烷在 20ml 四氢呋喃中的溶液冷却至 -80°C ，在 30 分钟内用 8.3ml 的 1.6 摩尔的己烷和正-丁基锂的溶液处理。然后将反应混合物温热至 -35°C ，用 15ml 半饱和的氯化钠溶液处理。有机相分开，在无水硫酸钠上干燥，在减压下浓缩。得到 2.1g 丙酮甲基[(3S,6S)-4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-基]乙缩醛。产品为白色固体，熔点 $53-59^{\circ}\text{C}$ ，在甲醇中再结晶后，熔点 $65.2-66.8^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 2

- 由(4S)-4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮经过其 TMS-保护形式制备(3R,6S)-和(3S,6S)-三甲基-(4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-氧)硅烷(一釜完成的方法)

- 22.1g(4S)-4-羟基-2,6,6-三甲基-2-环己烯-1-酮在 200ml 四氢呋喃的溶液被冷至 -80°C ，在 40 分钟内用 90ml 的 1.6 摩尔正丁基锂在己烷中的溶液处理，然后在 10 分钟内用 20ml 三甲基氯硅烷处理。在 10 分钟内滴加 10.5ml 溴氯甲烷，在一小时和 -80°C 下滴加 134.5ml 的 1.6 摩尔正-丁基锂在己烷中的溶液，反应混合物搅拌 20 分钟。使反应混合物暖至 -30°C 并用 200ml 半饱和的氯化钠溶液处理。然后分出有机相，在无水硫酸钠上干燥，在减压下浓缩。这样就得到了 33.6g 薄层色谱法纯化的(3R,6S)-和(3S,6S)-三甲基-(4,8,8-三甲基-1-氧杂螺[2,5]辛-4-烯-6-氧)硅烷的混合物。质谱: $240/3, \text{M}^+$; tlc(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 1:1): $R_f = 0.70$ 。