

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 403/00 (2006.01)

C07C 403/06 (2006.01)

C07C 43/188 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99111955. X

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1288130C

[22] 申请日 1999.8.4 [21] 申请号 99111955. X

[30] 优先权

[32] 1998. 8. 5 [33] EP [31] 98114684. 8

[32] 1999. 6. 28 [33] EP [31] 99112340. 7

[73] 专利权人 DSM IP 资产公司

地址 荷兰海尔伦

[72] 发明人 布鲁诺·伯德特 奥古斯特·拉蒂曼

审查员 陈 真

[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 7 页 说明书 39 页

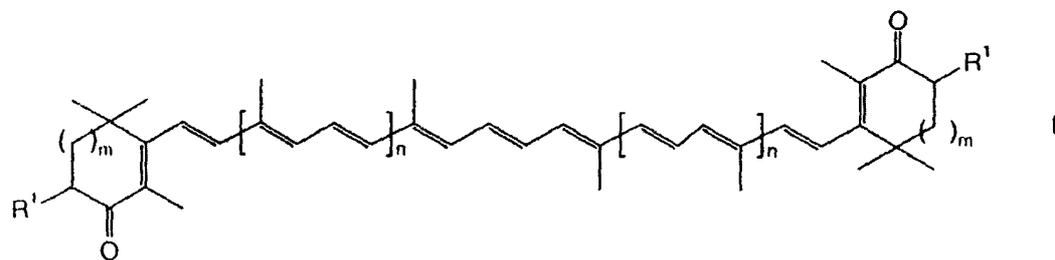
[54] 发明名称

4, 4'-二酮基类胡萝卜素的制备

[57] 摘要

一种对称的、末端环取代的多烯的制备方法，包括在一种路易斯酸或布忍司特酸的存在下，使多烯二(O, O-二烷基缩醛)与环状二烯醇醚反应；水解反应所得缩合产物；在碱性或酸性条件下从在该阶段中产生的多烯衍生物中裂解掉醇。新颖的环状二烯醇醚、以及由缩合反应得到的同样是新颖的中间体和该方法中的其他中间体构成了本发明进一步方面的内容。最终产物主要是类胡萝卜素，也发现了其相应的用途，例如用作食品、动物产品等的着色剂和色素。

1. 一种通式 I



的对称的、末端环取代的多烯的制备方法，

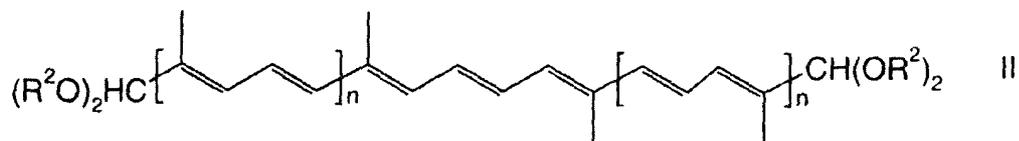
其中

R^1 代表氢或羟基，

m 代表 0 或 1，和

n 代表 0、1 或 2，

该方法包括：在路易斯酸或布忍司特酸的存在下，使通式 II 的多烯二 (O,O-二烷基缩醛)

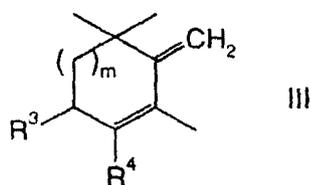


其中

R^2 代表 C_{1-6} 烷基，

n 含义同上，

与通式 III 的环状二烯醇醚反应，



其中

R^3 代表氢，和

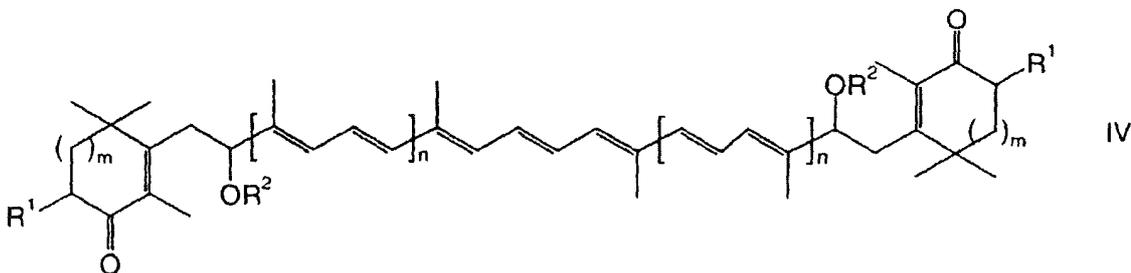
R^4 代表 C_{1-4} 烷氧基, 或者

R^3 与 R^4 共同代表被取代或不取代的亚甲二氧基 $-O-C(R^5)(R^6)-O-$, 其中

R^5 与 R^6 彼此独立代表氢、 C_{1-4} 烷基或苯基, 和

m 具有本权利要求前文已给出的含义,

在酸性条件下水解该反应产物, 然后在碱性或酸性条件下, 从由此得到的通式 IV 化合物中裂解掉链烷醇 R^2OH ,



其中

R^1 代表氢或羟基, 这分别取决于式 III 中的 R^3 与 R^4 是代表氢或 C_{1-4} 烷氧基, 还是共同代表被取代或不取代的亚甲二氧基, 和

R^2 、 m 和 n 具有本权利要求前文已给出的含义。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R^2 代表甲基, R^3 代表氢且 R^4 代表异丁氧基, 或者 R^3 与 R^4 共同代表亚甲二氧基, 以及 n 代表 1。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中使用氯化锌、氯化锌二醚合物、溴化锌、二(三氟甲磺酸)锌、四氯化钛、四氯化锡、三氟化硼醚合物或氯化铁(III)作为路易斯酸, 使用对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、硫酸或三氟乙酸作为布忍司特酸。

4. 根据权利要求 2 的方法, 其中使用氯化锌、氯化锌二醚合物、溴化锌、二(三氟甲磺酸)锌、四氯化钛、四氯化锡、三氟化硼醚合物或氯化铁(III)作为路易斯酸, 使用对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、硫酸或三氟乙酸作为布忍司特酸。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中使用所述锌盐、三氟化硼醚合物或氯化铁(III)的一种作为路易斯酸或布忍司特酸。

6. 根据任意一项权利要求 1 至 5 的方法, 其中使用催化量的路易斯酸或布忍司特酸, 其用量为约 0.5 至约 30 摩尔百分比, 以多烯二(O,O -二烷基缩醛)的用量计。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中使用的路易斯酸或布忍司特酸的用量为约 5 至约 10 摩尔百分比, 以多烯二(O,O-二烷基缩醛)的用量计。

8. 根据任意一项权利要求 1 至 5 的方法, 其中每当量式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)使用约 2.1 至约 4 当量式 III 的环状二烯醇醚。

9. 根据权利要求 7 的方法, 其中每当量式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)使用约 2.1 至约 4 当量式 III 的环状二烯醇醚。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中每当量式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)使用约 2.2 至约 2.6 当量式 III 的环状二烯醇醚。

11. 根据任意一项权利要求 1 至 5 的方法, 其中在约-50℃至约+60℃的温度范围内, 使式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚在一种有机溶剂中反应, 该有机溶剂使用低级卤代脂肪烃; 低级脂肪或环状醚; 低级脂肪腈; 低级脂肪酯; 或芳香烃。

12. 根据权利要求 7 的方法, 其中在约-50℃至约+60℃的温度范围内, 使式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚在一种有机溶剂中反应, 该有机溶剂使用低级卤代脂肪烃; 低级脂肪或环状醚; 低级脂肪腈; 低级脂肪酯; 或芳香烃。

13. 根据权利要求 9 的方法, 其中在约-50℃至约+60℃的温度范围内, 使式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚在一种有机溶剂中反应, 该有机溶剂使用低级卤代脂肪烃; 低级脂肪或环状醚; 低级脂肪腈; 低级脂肪酯; 或芳香烃。

14. 根据权利要求 10 的方法, 其中在约-50℃至约+60℃的温度范围内, 使式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚在一种有机溶剂中反应, 该有机溶剂使用低级卤代脂肪烃; 低级脂肪或环状醚; 低级脂肪腈; 低级脂肪酯; 或芳香烃。

15. 根据权利要求 11 的方法, 其中的温度范围为约-30℃至室温。

16. 根据权利要求 14 的方法, 其中的温度范围为约-30℃至室温。

17. 根据权利要求 11 的方法, 其中的温度范围为约-25℃至约+60℃。

18. 根据权利要求 14 的方法, 其中的温度范围为约-25℃至约+60℃。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中的温度范围为约 0℃至室温。

20. 根据权利要求 11 的方法, 其中该低级卤代脂肪烃为二氯甲烷或氯仿; 该低级脂肪或环状醚为二乙醚、叔丁基甲基醚或四氢呋喃; 该低级脂肪腈为乙腈; 该低级脂肪酯为乙酸乙酯; 该芳香烃为甲苯。

21. 根据权利要求 11 的方法, 其中该有机溶剂使用乙腈与乙酸乙酯或二氯甲烷的混合物。

22. 根据权利要求 17 的方法, 其中该有机溶剂使用乙腈与乙酸乙酯或二氯甲烷的混合物。

23. 根据权利要求 21 的方法, 其中该混合物中乙腈与乙酸乙酯或二氯甲烷的体积比约为 1:1 至 1:4。

24. 根据权利要求 21 的方法, 其中使用乙腈与乙酸乙酯的混合物作为该有机溶剂。

25. 根据任意一项权利要求 1 至 5 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0°C 至约 50°C 的温度范围内搅拌。

26. 根据权利要求 6 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0°C 至约 50°C 的温度范围内搅拌。

27. 根据权利要求 7 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0°C 至约 50°C 的温度范围内搅拌。

28. 根据权利要求 8 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0°C 至约 50°C 的温度范围内搅拌。

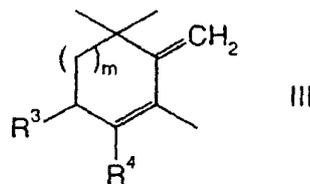
29. 根据权利要求 11 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0°C 至约 50°C 的温度范围内搅拌。

30. 根据权利要求 20 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0 °C 至约 50 °C 的温度范围内搅拌。

31. 根据权利要求 23 的方法, 其中在式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚反应完成后立即使反应所得的中间体在反应混合物中水解, 方法是向反应混合物中加入酸, 随后将该混合物在约 0 °C 至约 50 °C 的温度范围内搅拌。

32. 根据权利要求 25 的方法, 其中向反应混合物中加入的酸为稍微稀释过的含水乙酸。

33. 通式 III 的化合物



其中

R^3 代表氢,

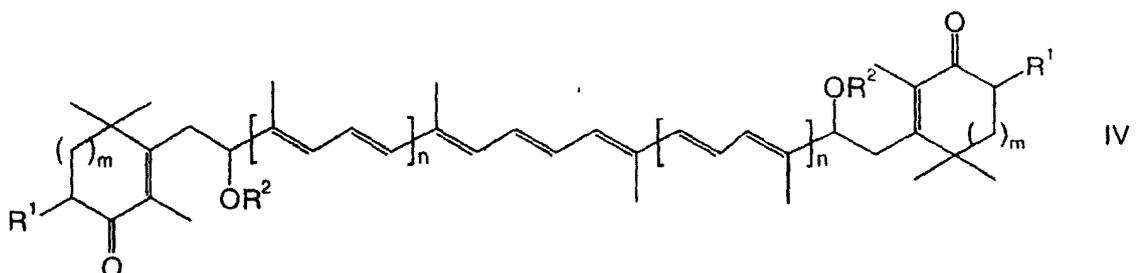
R^4 代表 C_{1-4} 烷氧基, 或者

R^3 与 R^4 共同代表被取代或不取代的亚甲二氧基-O-C(R^5)(R^6)-O-, 其中

R^5 与 R^6 彼此独立代表氢、 C_{1-4} 烷基或苯基, 和

m 代表 0 或 1。

34. 通式 IV 化合物



其中

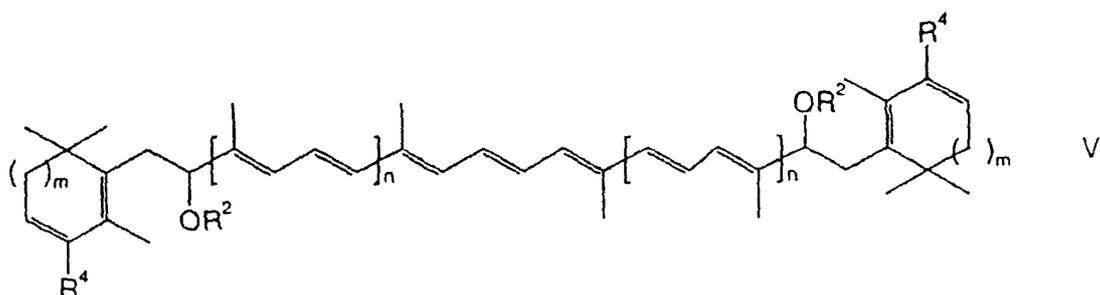
R^1 代表氢或羟基,

R^2 代表 C_{1-6} 烷基,

m 代表 0 或 1, 和

n 代表 0、1 或 2。

35. 通式 V 化合物



其中

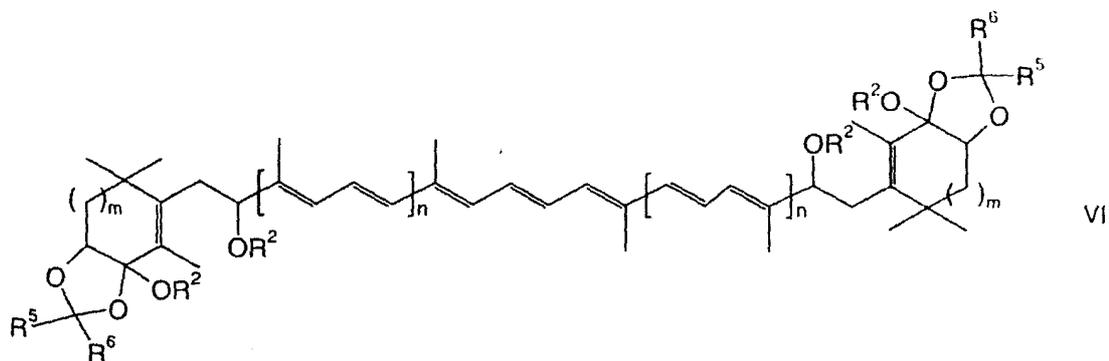
R^2 代表 C_{1-6} 烷基,

R^4 代表 C_{1-4} 烷氧基,

m 代表 0 或 1, 和

n 代表 0、1 或 2。

36. 通式 VI 化合物



其中

R^2 代表 C_{1-6} 烷基,

R^5 与 R^6 彼此独立代表氢、 C_{1-4} 烷基或苯基,

m 代表 0 或 1, 和

n 代表 0、1 或 2。

4,4'-二酮基类胡萝卜素的制备

本发明涉及对称的、末端环取代的多烯的新制备方法，尤其是鸡油菌黄质、虾青素等类型的类胡萝卜素及对应的 2,2'-二去甲类胡萝卜素(一般称之为 4,4'-二酮基类胡萝卜素)，是通过缩醛化的多烯二醛与环状二烯醇醚进行的酸催化的缩合反应来制备的。

路易斯酸催化的 α,β -不饱和醚(醛烯醚)的加成反应生成缩醛，长期以来是已知的，可追溯到 Muller-Cunradi 与 Pieroh 的成果(见美国专利 2165962)。Hoaglin 与 Hirsch(《美国化学会会志》71, 3468 及以下相关页(1949))对该反应进行了进一步研究，并将其可能的应用范围扩大到 β -胡萝卜素、番红花酸二醛、番茄红素以及 β -阿朴类胡萝卜素的合成上，Isler 等人在二十世纪五十年代同样也做到了这些(《瑞士化学学报》39, 249 及以下相关页和 463 及以下相关页(1956)，出处同上，42, 854 及以下相关页(1959)以及美国专利 2827481 和 2827482)。后来，Mukaiyama(《应用化学》89, 858 及以下相关页(1977)和《有机反应》28, 203 及以下相关页(1982))利用易获得的三甲硅烷基烯醇醚，又对该反应进行了延伸。

还有，在脂族与脂环族酮的烯醇醚的情况下，不只是烷基烯醇醚，甲硅烷基烯醇醚也与缩醛反应得到 β -烷氧基酮，由于醇的裂解，得到对应的消去产物(《化学快报》1974, 16 及以下相关页《美国化学会会志》102, 3248 及以下相关页(1980)，《化学快报》1987, 1051 及以下相关页以及出处同上，1975, 569 及以下相关页)。

Nazarov 与 Krasnaya (J. Gen. Chem. USSR 28, 2477 及以下相关页(1958))和 Makin (《纯化学与应用化学》47, 173 及以下相关页(1976), J. Gen. Chem. USSR 31, 3096 及以下相关页(1961)和 32, 3112 及以下相关页(1962))报道了第一种路易斯酸催化的 1-烷氧基-1,3-二烯(二烯醇醚)与 α,β -不饱和缩醛的缩合反应。这里，就所能看到的而言，缩醛与二烯醇醚的偶合仅发生在其 γ -位，生成链延长的 α,β -不饱和缩醛，不过，所生成的

产物竞争前者缩醛与进一步的二烯醇醚反应生成进一步的链延长的 α,β -不饱和缩醛等(调聚物的生成; 又见 Chemla 等,《法国化学会通报》130, 200 及以下相关页(1993))。已经发现对该反应来说, 这样一种缩合是不能为合成目的所利用的, 尤其是对阿朴类胡萝卜素醛而言(Isler 等, Adv. Org. Chem. 4, 115 及以下相关页(1963))。

不只是 1-烷氧基-1,3-二烯, 在路易斯酸催化剂的存在下, 三甲硅烷氧基二烯 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ 类型) 也能与 α,β -不饱和缩醛缩合, 这一点已由 Mukaiyama 等公开在《化学快报》1975, 319 及以下相关页中。在该偶合反应中, 看来该攻击也仅发生在二烯系的末端(γ)碳原子上 (“ γ -攻击”; Mukaiyama 等,《日本化学会通报》50, 1161 及以下相关页(1977)和日本特许公报(公开) 36645/1977/《化学文摘》87, 201825 t, (1977))。与 1-烷氧基-1,3-二烯的反应生成 α,β -不饱和缩醛, 相形之下, 在三甲硅烷氧基二烯与缩醛反应的情况下, 所生成的醛不与二烯进行进一步的反应(没有调聚物生成)。因此, 仅需少量的溴化锌和其他多种路易斯酸作为催化剂(Fleming 等《四面体快报》1979, 3209 及以下相关页和 Chimia 34, 265 及以下相关页(1980)以及 Brownbridge《合成》1983, 85 及以下相关页)。利用该方法, Mukaiyama 等能够合成维生素 A (公开 36645/1977,《化学快报》1975, 1201 及以下相关页和《日本化学会通报》51, 2077 及以下相关页(1978)), Rhone-Poulenc 的工作人员也开发出合成类胡萝卜素和维生素 A 的新途径(DOS 2701489 和 A.E.C. Societe de Chimie Organique et Biologique No. 7824350)。

在 Nazarov 与 Krasnaya、Makin 以及 Chemla 等人成果的基础上, 如果所需... $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{O 烷基}^1)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{O 烷基}^1)(\text{O 烷基}^2)$ 类型的主要产物收率能够增加、并且能够抑制调聚物的生成的话, 上述路易斯酸催化的二烯醇醚与 α,β -不饱和缩醛的缩合反应将是一种非常重要的获得阿朴胡萝卜素醛和双阿朴胡萝卜素醛的方法。于是, 从该主要产物的缩醛基 $\text{C}(\text{O 烷基}^1)(\text{O 烷基}^2)$ 的水解和烷基 ^1OH 的消去, 能够得到所需... $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ 类型的多烯醛(欧洲专利公开说明书(EP) 0816334 A1)。

... $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{O 烷基/三甲硅烷基})-\text{CH}_2$ -烷基类型的酮二烯醇醚与醛、缩醛、正酯和其他亲电子试剂反应, 得到... $\text{E}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$

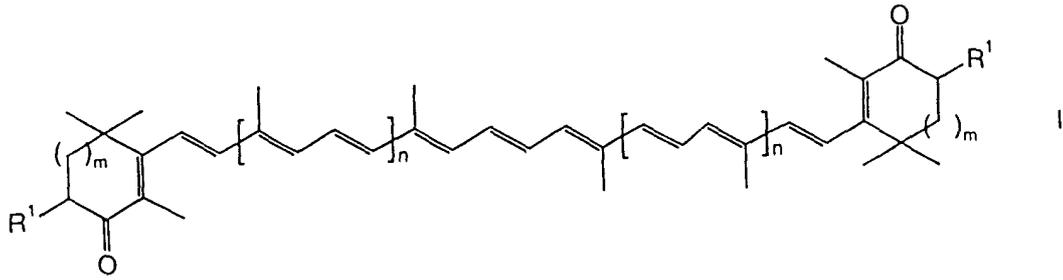
烷基 (E 代表一种亲电子反应物) 类型的 α, β -不饱和酮, 这样的例子是已知的(《四面体快报》 22, 705 及以下相关页和 2833 及以下相关页(1981), 出处同上, 27, 2703 及以下相关页(1986), 出处同上, 29, 685 及以下相关页(1988)以及《化学报告》 123, 1571 及以下相关页(1990))。该反应的用途似乎多少是有限的, 这倒不是由于其反应性的缘故, 而是因为上述酮二烯醇醚是难以获得的, 其中特别是在其制备中不得不考虑区域选择性问题(生成所不需要的... $\text{CH}_2\text{-CH=CH-C(O-烷基/三甲硅烷基)=CH-烷基}$ 类型的区域异构体)。

基于上述二烯醇醚缩合反应, 最近, A. Ruttimann 研究出一种新的、经济的阿朴胡萝卜素醛和双阿朴胡萝卜素醛合成法(EP 0816334 A1), 该方法的优点在于, 在催化条件下, 也就是利用一种路易斯酸催化剂, 完成 C-C 连接。而且, 在该方法中也不需要含磷或含硫试剂。

现已找到一种新的方法, 用来合成鸡油菌黄质、虾青素、对应的 2,2'-二去甲类胡萝卜素和结构上相似的对称的具有两个末端环的类胡萝卜素(4,4'-二酮基类胡萝卜素)。这种新的合成法同样是基于一种催化的二烯醇醚缩合反应的, 也避免了含磷与含硫试剂的使用, 但要以非常精细和令人惊讶的方式使用一种环状化合物参与反应, 该化合物不仅具有末端环的主要性质, 而且具有缩合反应所需的二烯醇醚基团。

本发明的目的是从多烯二缩醛开始制备上述对称的类胡萝卜素, 同时尽可能避免上述本领域中存在的缺点, 并取代迄今为此目的而使用的 Wittig、Horner 或 Julia 反应。按照本发明, 在一种适当催化剂、即路易斯酸或布忍司特酸的存在下, 使一种多烯二缩醛与一种环状二烯醇醚反应, 所得缩合产物水解后, 在与两个环键合的主要共轭烃链的两端进行碱或酸诱发的醇消去反应, 以得到所需对称的、末端环取代的、完全共轭的多烯, 藉此达到本发明目的。不仅环状二烯醇醚与多烯二缩醛的反应是新的, 而且出乎意料的是, 该反应是由缩醛排他地攻击二烯醇醚的 γ -位来完成的。通过在水解后进行的碱或酸诱发的链烷醇消去反应, 无需含磷或含硫试剂即可生成两个共轭的 C-C 双键, 这与本领域中迄今所通常使用的方法相反。

因此, 本发明涉及通式 I



的对称的、末端环取代的多烯的制备方法，

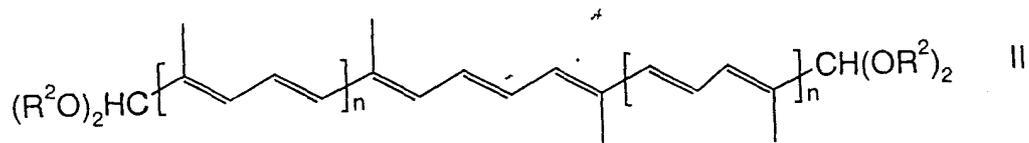
其中

R^1 代表氢或羟基，

m 代表 0 或 1，

n 代表 0、1 或 2，

该方法包括：在一种路易斯酸或布忍司特酸的存在下，使通式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)

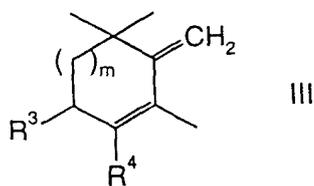


其中

R^2 代表 $C_1 - 6$ 烷基，

n 含义同上，

与通式 III 的环状二烯醇醚反应，



其中

R^3 代表氢，

R^4 代表 $C_1 - 4$ 烷氧基，或者

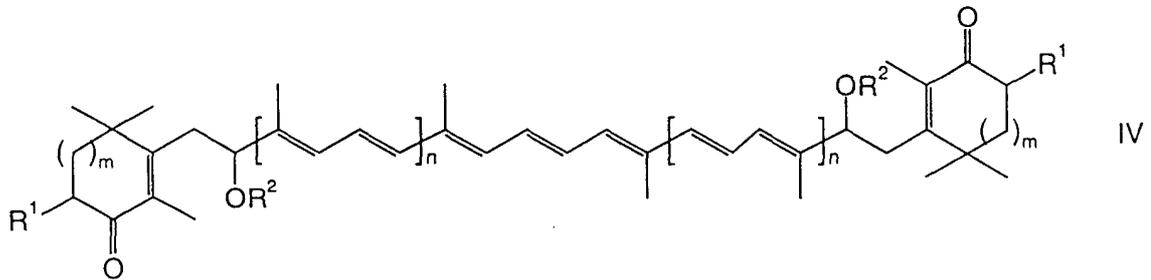
R^3 与 R^4 共同代表一个被取代或不取代的亚甲二氧基-O-C(R^5)(R^6)-

O-，其中

R^5 与 R^6 彼此独立代表氢、 $C_1 - 4$ 烷基或苯基，

m 含义同上，

在酸性条件下水解该反应产物，然后在碱性或酸性条件下，从由此得到的通式 IV 化合物中裂解掉链烷醇 R^2OH ，



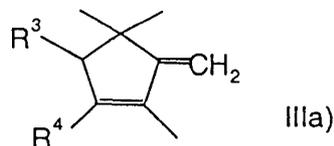
其中

R^1 代表氢或羟基，这分别取决于式 III 中的 R^3 与 R^4 是代表氢或 C_{1-4} 烷氧基，还是共同代表被取代或不取代的亚甲二氧基，

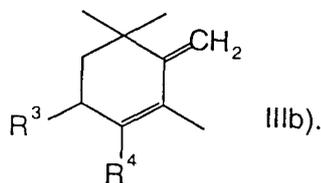
R^2 、 m 和 n 含义同上。

在本发明范围内，术语“ C_{1-4} 烷基”或“ C_{1-6} 烷基”分别包含直链和支链基团，例如甲基、乙基、异丁基和己基。该含义也适用于烷氧基“ C_{1-4} 烷氧基”的烷基部分。

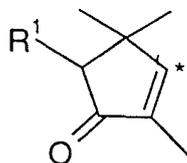
在式 III 的环状二烯醇醚的情况下，考虑存在一种取代的环戊烯的情形（ m 代表 0，则使式 III 特定地代表式 IIIa



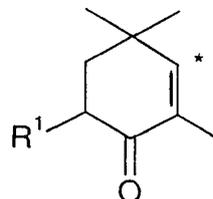
或一种取代的环己烯的情形（ m 代表 1，在这种情况下，使式 III 特定地代表式 IIIb



从这种意义上来说，不言而喻，式 I 与式 IV 化合物所具有的末端环状基团（环）对应为下式基团



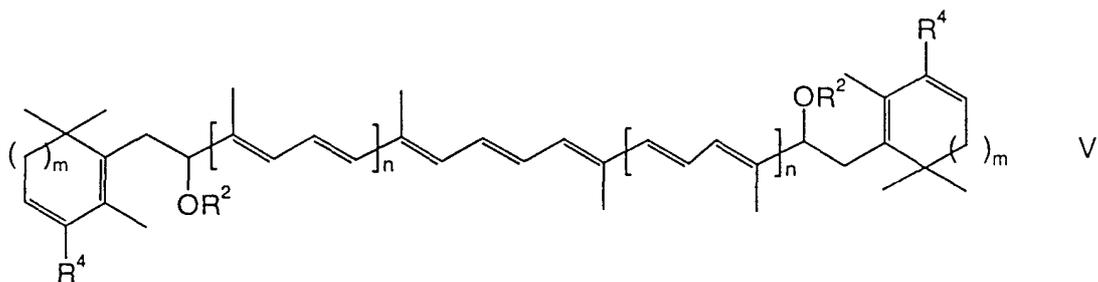
or



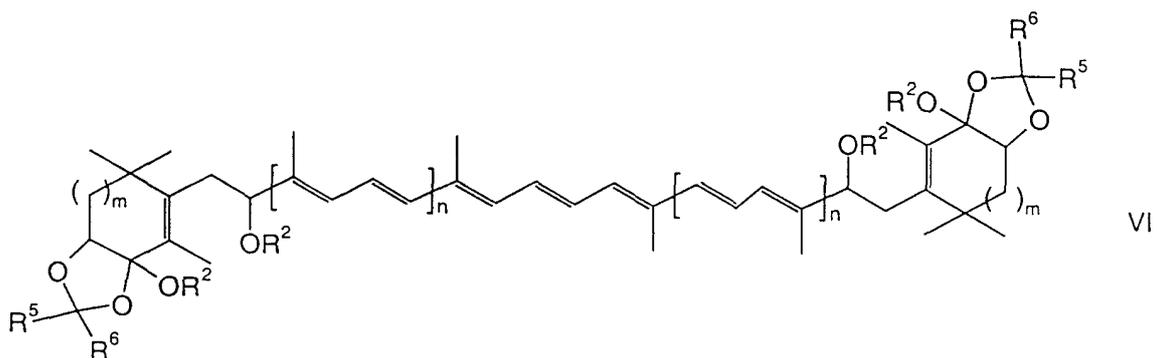
其中*表示各自的连接位置。

除非另有相反的特意说明，在本发明范围内所公开的多烯和环状二烯醇醚的结构式均包含了同分异构形式，例如旋光活性和顺式/反式或E/Z异构体，以及它们的混合物。关于E/Z异构现象，一般来说优选按照本发明方法制得的式 I 产物和式 II 多烯二(O,O-二烷基缩醛)的全 E 异构体。

在按照本发明方法的第一个过程步骤中，也就是在酸性条件下的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与环状二烯醇醚的反应中，前者化合物排他地攻击环状二烯醇醚的 γ -位。如果所用的式 III 环状二烯醇醚中 R^3 代表氢、 R^4 代表 $C_1 - 4$ 烷氧基，那么将得到通式 V 化合物为第一个过程步骤的中间产物



另一种情况下，即所用的式 III 环状二烯醇醚中 R^3 与 R^4 共同代表被取代或不取代的亚甲二氧基，那么将得到通式 VI 化合物为第一个过程步骤的中间产物



第一个过程步骤习惯上是在一种路易斯酸或布忍司特酸的存在下，使式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)与式 III 的环状二烯醇醚在一种有机溶剂中反应，反应温度在约 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至约 $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内（例如约 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至约 $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ），优选在约 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至室温的范围内（例如从约 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至约室温）。一般来说，适用的有机溶剂为极性或非极性非质子传递溶剂。这样的溶剂例如低级卤代脂肪烃，例如二氯甲烷和氯仿；低级脂肪醚和环醚，例如二乙

醚、叔丁基甲基醚和四氢呋喃；低级脂肪腈，例如乙腈；低级脂肪酯，例如乙酸乙酯；以及芳香烃，例如甲苯。优选的溶剂是乙腈，并可选择性地与上述其它溶剂结合使用，尤其是乙酸乙酯或二氯甲烷。如果使用的是乙腈与乙酸乙酯或二氯甲烷的混合物，那么乙腈与乙酸乙酯或二氯甲烷的体积比优选约为 1:1 至 4:1，特别是约为 4:1。可用的路易斯酸的例子是氯化锌、氯化锌二醚合物、溴化锌、二(三氟甲磺酸)锌、四氯化钛、四氯化锡、三氟化硼醚合物以及氯化铁(III)；可用的布忍司特酸的例子是对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、硫酸以及三氟乙酸。一般来说，路易斯酸是优选的，尤其是锌盐、三氟化硼醚合物和氯化铁(III)。一般来说，催化剂的用量是催化量(低于化学计算量)，常规用量约为 0.5 至 30 摩尔百分比，以多烯二(O,O-二烷基缩醛)的用量计，优选的摩尔百分比优选在大约 5%和 10%之间。进一步地，每当量多烯二(O,O-二烷基缩醛)习惯上使用约为 2.1 至 4 当量、优选约为 2.2 至 2.6 当量的环状二烯醇醚。而且，反应习惯上在常压下进行，一般来说，压力不是决定性的。

式 V 或式 VI 的中间体通常频繁地与不同而近似的中间体共同沉淀出来，可以在反应混合物冷却到(例如)约 -10 °C 至 -20 °C、并过滤后分离这些中间体。随后，用酸水溶液将中间体水解为对应的式 IV 化合物。

如果不进行分离和随后的水解，也可以直接在反应混合物中进行水解。此时，向反应混合物中加入一种酸，优选为稍微稀释的乙酸水溶液，例如乙酸:水的体积比约为 9:1，混合物随后通常在约 0 °C 至 50 °C 的温度范围内搅拌一定时间，例如大约 30 分钟至 2 小时。除了乙酸以外，为了在一定程度上促进水解反应，还可以使用催化量的对甲苯磺酸，例如约 1 - 2 摩尔百分比，以多烯二(O,O-二烷基缩醛)的用量计。与式 V 或 VI 的中间体产物的单独水解相比，直接在反应混合物中进行水解是优选的。

式 IV 的产物可以从反应混合物中分离，并且如果需要的话，用本身已知的方法纯化。典型的方法是将混合物与水合并，全部用一种水不混溶的有机溶剂萃取，例如一种低级烷、二烷基醚或脂肪酯，分别例如己烷、叔丁基甲基醚或乙酸乙酯，有机相用水和/或碳酸氢钠溶液和/或饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥并浓缩。然后，如果需要的话，可以进一步纯化所分离的、并且至少在某种程度上洗涤过的粗产物，例如通过柱色谱法，例如使用诸如己烷、乙酸乙酯、甲苯或其混合物等洗脱液，或者通

过(重)结晶法,例如从一种醇中,例如甲醇或乙醇。

至于最后一个过程步骤,即链烷醇 R^2OH 从式 IV 化合物上的裂解、链烷醇从 β -烷氧基醛或 δ -烷氧基- α,β -不饱和醛上的消去、同时生成对应的 α,β -不饱和醛,是专业文献中已知的,可以在各种条件下进行。例如,在已知的碱诱发的消去反应领域中,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯是非常常用的碱,其用量约为2至4当量,以醛的用量计。这样的条件用在已知的类胡萝卜素的制备(特别参见《日本化学会通报》50,1161及以下相关页(1977),出处同上,51,2077及以下相关页(1978),《化学快报》1975,1201及以下相关页和 German Offenlegungsschrift 2701489)和维生素A的制备(特别参见《化学快报》1975,1201及以下相关页)中。作为酸诱发的链烷醇裂解的例子,可再次参考《日本化学会通报》50,1161及以下相关页(1977)和 J. Gen. Chem. USSR 30,3875 及以下相关页(1960),其中使用对甲苯磺酸或85%磷酸作为酸催化剂。尤其是在类胡萝卜素的制备中,为该裂解反应使用乙酸钠/乙酸的缓冲系统(Helv. Chem. Acta. 39,249 及以下相关页和463及以下相关页(1956)和美国专利2827481和2827482)。在对应的烷氧基酮(β -烷氧基酮或 δ -烷氧基- α,β -不饱和酮)的情况下,链烷醇的裂解一般来说也是非常成功的:这方面见《合成》1986,1004 及以下相关页或《有机化学杂志》49,3604 及以下相关页(1984)。有鉴于此和其他有关文献,本领域的技术人员为成功完成按照本发明的过程的最后一步找出反应条件,将是没有困难的。

而且,链烷醇 R^2OH (每当量式 IV 化合物为2当量)的裂解也可以用几当量的碱来完成,以一当量式 IV 化合物计。于是在这种情况下,最后一个过程步骤习惯上是在一种碱的存在下,随着链烷醇 R^2OH 的裂解,将溶于一种适当的有机溶剂中的式 IV 化合物转化为对应的式 I 多烯。一般来说,适当的有机溶剂是质子溶剂或非质子传递溶剂或其混合物,例如醇类,例如乙醇和异丙醇,和醇混合物;或芳香烃,例如甲苯。碱可以是无机碱或有机碱,一般来说宜为强碱,尤其是那些碱金属醇化物,它们是更强的碱,例如乙醇钠。正如上文所指出的那样,习惯上每当量式 IV 化合物使用两当量的碱,优选约为2.5至8当量。

因此,如果碱金属醇化物作为碱来使用的话,则预先制备醇钠的链烷醇溶液,或者从金属钠和链烷醇新近制备。醇钠的醇溶液与式 IV 化合

物在（相同的）链烷醇中的溶液或混悬液（也优选为预先制备）的混合顺序可以是随意的。反应混合物然后一边加热一边搅拌，宜在约 60 °C 至 140 °C 的温度范围内进行，优选在约为 80 °C 至 100 °C 的温度下。根据溶剂沸点的不同，反应习惯上在常压下进行，或者在轻度过压下进行（为了达到所需温度），一般来说，压力不是决定性的。在这些条件下，正常的裂解反应在几小时后结束，尤其是在大约 5 至 10 小时后结束。

在酸诱发的链烷醇裂解的情况下，一般来说，适用的酸是无机强酸，例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和高氯酸，和磺酸类，例如甲磺酸、三氟甲磺酸和对甲苯磺酸。无机酸可以是含水的，水的浓度因酸而异，约为 10 至 50%。氢氯酸（尤其约为 10 至 37%）、氢溴酸（尤其约为 25 至 30%）或氢碘酸（例如 47%）是最适用的。在此情况下，仅需要使用催化量的酸即可，即，每当量式 IV 化合物最多用 1 当量，优选约为 0.1 至 1 当量。而且，酸诱发的链烷醇裂解在一种对式 IV 化合物具有良好溶解度的溶剂中进行（所谓的“均相裂解”），或者在一种不是这种情况的溶剂中进行，也就是说，在该溶剂中，式 IV 化合物呈另一种混悬液的形式（非均相裂解）。不过在两种情况下，酸催化剂都不必完全溶解。适用于均相裂解的溶剂尤其是卤代脂肪烃，例如二氯甲烷、氯仿和 1,2-二氯乙烷，和芳香烃，例如苯和甲苯。适用于非均相裂解的溶剂（分散介质）是低级脂肪腈、酮和羧酸，分别例如乙腈、丙酮和乙酸，优选为乙腈和丙酮。在两种情况下，链烷醇裂解习惯上在约 -20 °C 至 +50 °C 的温度范围内进行的，优选在约 0 °C 至室温的范围内。每种情况中的反应时间与反应温度无关，可达几小时，正常的裂解反应最晚在约 5 小时后结束。

酸诱发的链烷醇裂解比碱诱发的链烷醇裂解更适用于虾青素的制备，也就是 R^1 代表羟基且 m 和 n 都代表 1 的式 I 化合物。

单独进行水解和链烷醇裂解的另一种选择是，这两个过程步骤可以合并为一个过程步骤进行，无需进行式 IV 化合物的分离，并使用一种多少更强的酸，尤其是一种无机酸，例如含水的氢氯酸。

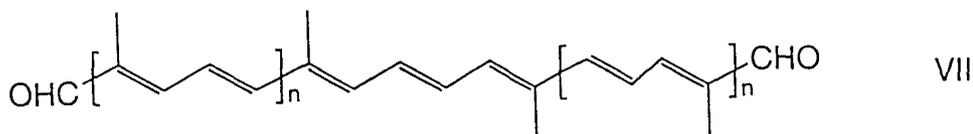
与所选择的最后一个过程步骤程序无关，产物可以用本身已知的方法从反应混合物中分离，通常是将反应混合物冷却，习惯上冷却至室温或甚至约 0 °C，可选地加入水并过滤。分离后，产物可以用（例如）水和/或含水乙醇洗涤，最后如果需要的话，在减压下干燥。如果需要的话，

可以进一步使用诸如柱色谱法和重结晶法，以得到更纯净的产物。如果需要将产物中存在的 Z 异构体异构化为对应的 E 异构体，在分离和纯化过程中可以包括相关的中间步骤；该步骤包括冷却后立即加入一种醇或含水醇，例如含水异丙醇，将混合物加热到约 80 °C 至 100 °C，随即再次将混合物冷却，滤出固体并干燥。饱和的低级烃也可以考虑用作溶剂，例如庚烷。一般来说，E 异构体的溶解度比对应的 Z 异构体低，因此经常产生大量沉淀。而且如上所述，式 I 产物的全 E 异构体一般来说是优选的。

在如上定义的按照本发明的过程中， R^2 优选代表甲基， R^3 优选代表氢， R^4 优选代表异丁氧基，或者 R^3 与 R^4 优选共同代表亚甲二氧基 ($R^5 = R^6 = \text{氢}$)， n 优选代表 1。

一部分按照本发明过程所得到的浸提物是已知的，其他产物可以按照本身已知的方法从在一定程度上是已知的前体物质制得。

因此，例如，新颖的式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)用一种已知的通用方法可以简单地制得，即，在催化量的一种有机酸或路易斯酸的存在下，分别例如对甲苯磺酸或氯化锌，使对应的式 VII 多烯二醛



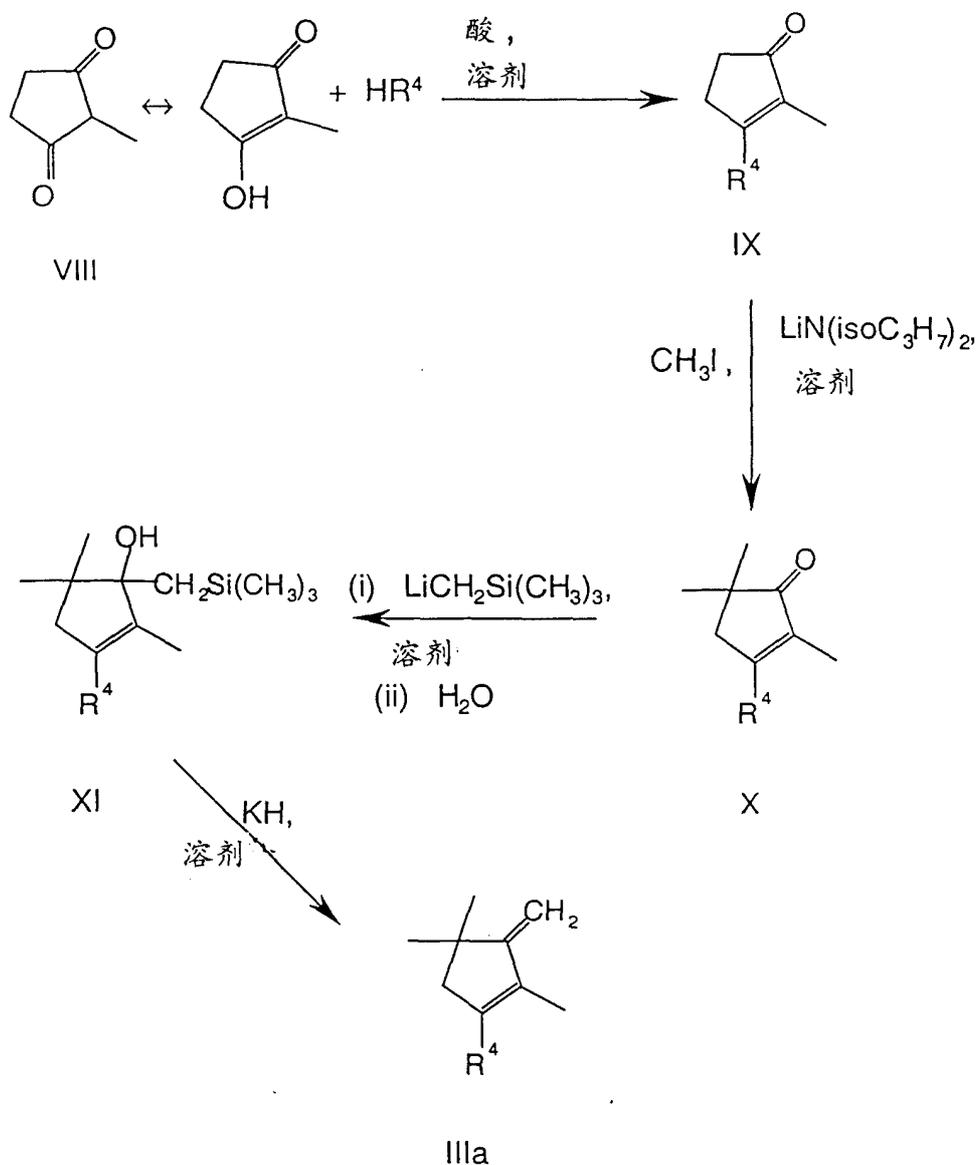
与三烷基原甲酸酯反应，特别是在分别对应的 $C_1 - 6$ 链烷醇中进行，例如在甲醇中与 O,O-二甲基乙缩醛反应（例如参见 *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum* 第 6 版, p. 377 及以下相关页(1963)）。反应在一定程度上是在混悬液中进行的，也就是将分别的多烯二醛悬浮在链烷醇或链烷醇/二氯甲烷混合物中，然后习惯上向该混悬液中加入约四摩尔当量的三烷基原甲酸酯，随后加入痕量的酸催化剂，例如对甲苯磺酸。在此过程中，二醛缓慢溶解，同时，所生成的式 II 的多烯二(O,O-二烷基缩醛)缓慢结晶出来。反应习惯上在约 0 °C 至 40 °C 的温度范围内进行，通常进行 30 分钟至约 4 小时。进一步参考欧洲专利公开说明书 252389 和 391033 以及 *J. Mol. Cat.* 79, 117 及以下相关页(1993)，它们阐述了一般已知的缩醛化方法。

下面将要讨论的式 VII 多烯二醛，或者是已知的，尤其是见于有关类胡萝卜素的专业文献中，或者是新颖的，也可以按照本身已知的方法制备。例如，由文献可知，2,7-二甲基-2,4,6-辛三烯-1,8-二醛（所谓的“C₁₀-二醛”）与 C₅-或 C₁₀-维蒂希醛进行两重反应，得到不同链长的二醛。出版于 Birkhauser Basel and stuttgart, 1971 的教科书《类胡萝卜素》，尤其在 VI 和 XII 章给出了很多关于已知二醛的制备和产生的有用的信息。

式 III 的环状二烯醇醚是新颖的，代表了本发明进一步方面的内容。

其中 R³ 代表氢、R⁴ 代表 C₁-₄ 烷氧基、m 代表 0 的环状二烯醇醚可以按照下列反应流程 1 进行制备，原料为已知的 2-甲基-1,3-环戊二酮：

反应流程 1



其中 R⁴ 代表甲氧基或异丁氧基的式 X 化合物是已知的，可以按照 Rosenberger 等人的方法进行制备（《有机化学杂志》47, 2134 及以下相关页(1982)），原料为商业上可得到的式 VIII 的 2-甲基-1,3-环戊二酮/1-羟基-2-甲基环戊-3-酮，分别与甲醇或异丁醇进行酸催化的醚化反应，生成对应的式 IX 化合物，随后在低温下，例如约-70 °C，与甲基碘和二异

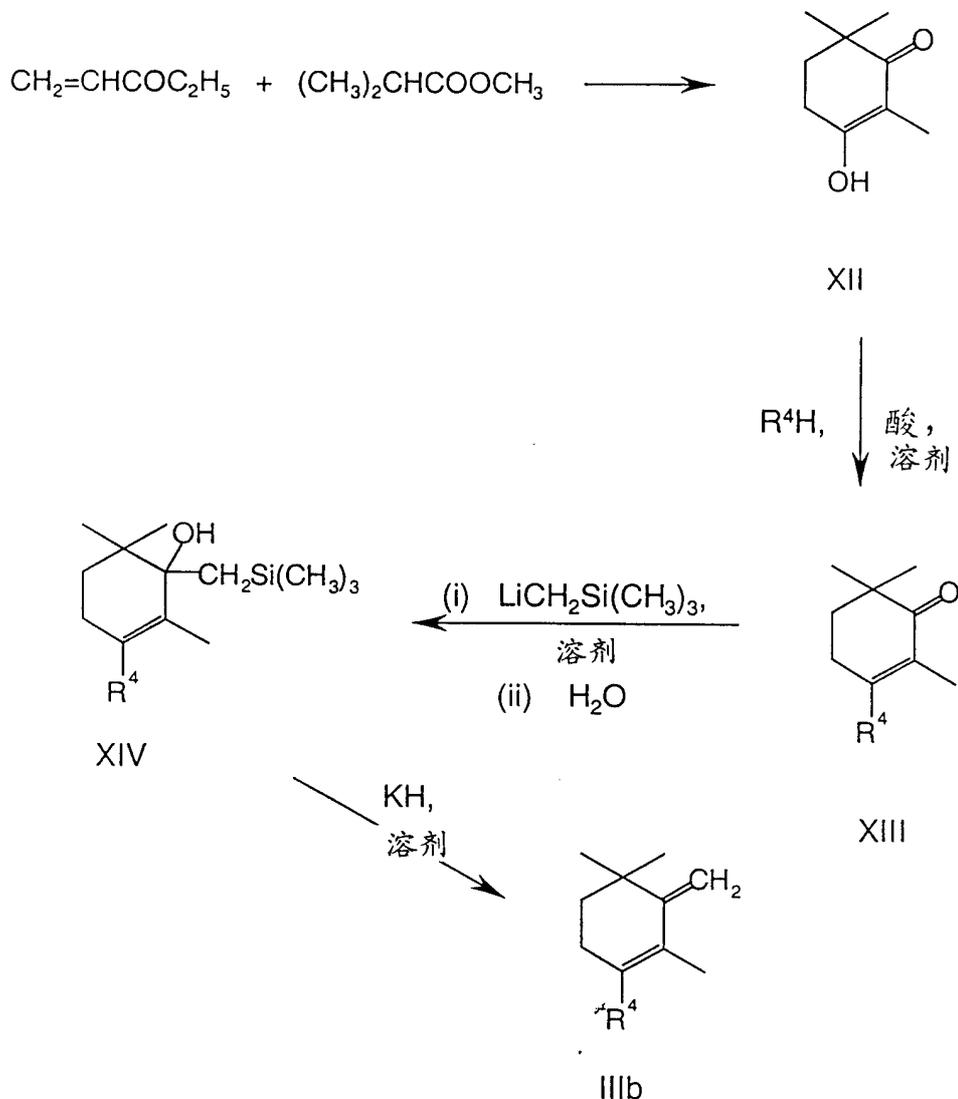
丙基锂胺进行双甲基化反应。对第一个过程步骤 VIII→IX 来说, 对甲苯磺酸/甲苯是尤为适合的酸催化剂/溶剂组合, 四氢呋喃优先用作第二个过程步骤的溶剂。其中 R^4 代表甲氧基或异丁氧基以外的 $C_1 - 4$ 烷氧基的其他式 X 化合物可以用相似方法制备。

按照 Peterson 烯化反应(《有机化学杂志》 33, 780 及以下相关页(1968)), 然后使式 X 的酮基烯醇醚与三甲硅烷基甲基锂(宜由三甲硅烷基甲基氯和金属锂在戊烷中制得)在戊烷中反应, 随后加入水, 得到晶体形式的式 XI 化合物。随后, 用氢化钾作为碱、在四氢呋喃溶剂中、在低于室温的温度下, 例如在约 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内, 直接将式 XI 化合物转化为所需的式 IIIa 环状二烯醇醚。在此过程中, 将在过程步骤 X→XI 中用作溶剂的戊烷蒸馏, 并用最后一个过程步骤 XI→IIIa 的溶剂(四氢呋喃)代替, 直至沸点达到约 $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ (四氢呋喃的沸点为 $66\text{ }^{\circ}\text{C}$)。没有必要分离作为中间体产生的式 XI 化合物: 通过溶剂置换和热处理, 该化合物分解为所需的式 IIIa 环状二烯醇醚和三甲硅链烷醇的锂盐。

加入水后, 由此得到的二烯醇醚宜用一种适当的溶剂萃取, 尤其是一种低级烷, 例如戊烷或己烷, 或用一种低级脂肪醚萃取, 例如二乙醚, 其后在高真空下蒸馏, 进行纯化。

其中 R^3 代表氢、 R^4 代表 $C_1 - 4$ 烷氧基、 m 代表 1 的式 III 环状二烯醇醚可以按照下列反应流程 2 制备:

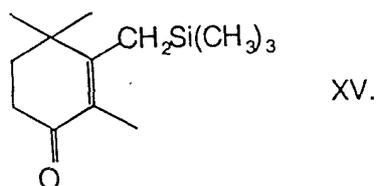
反应流程 2



其中 R⁴ 代表甲氧基、乙氧基或异丁氧基的式 XIII 化合物是已知的(分别见《四面体快报》 37, 1015 及以下相关页(1996)和 EP 31875), 可以按照 Rosenberger 等人的方法进行制备(《有机化学杂志》 47, 2134 (1982)), 原料为异丁酸甲酯和乙基乙烯基酮(通过 Robinson 成环反应), 随后使所得式 XII 的 1-羟基环己-3-酮与对应的链烷醇进行酸催化的醚化反应, 得到对应的式 XIII 化合物。对最后一个过程步骤 XII→XIII 来说, 甲磺酸或对甲苯磺酸尤其适合用作酸催化剂, 低级烷、例如己烷, 或芳香烃、例如苯或甲苯, 尤其适合用作溶剂。其中 R⁴ 代表甲氧基、乙氧基或异丁氧基以外的 C₁-₄ 烷氧基的其他式 XIII 化合物可以用相似方法制

备。

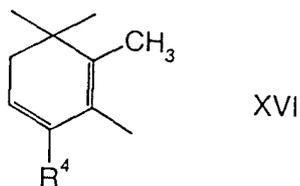
制备所需的式 IIIb 环状二烯醇醚的第三个和最后一个过程步骤与制备对应的 5 环化合物所需的过程步骤 X→XI 和过程步骤 XI→IIIa 可以是相似的（按照 Peterson 烯化反应，《有机化学杂志》33, 780 及以下相关页(1980)）。尽管式 XIV 化合物可以通过结晶法分离和纯化，不过它是非常不稳定的，尤其是纯晶体形式；在空气中易于重排为式 XV 化合物



因此，式 XIV 化合物在结晶和适于在高真空下并充以惰气、例如氩的条件下干燥后，必须尽可能迅速地用在下一个（最后一个）过程步骤中。最后一个过程步骤宜在氢化钾碱的存在下、在四氢呋喃溶剂中进行，反应温度在约 0 °C 至 15 °C 的范围内。

加入水后，由此得到的二烯醇醚宜用一种适当的溶剂萃取，尤其是一种低级烷，例如戊烷或己烷，或用一种低级脂肪醚萃取，例如二乙醚，其后在高真空下蒸馏，进行纯化。

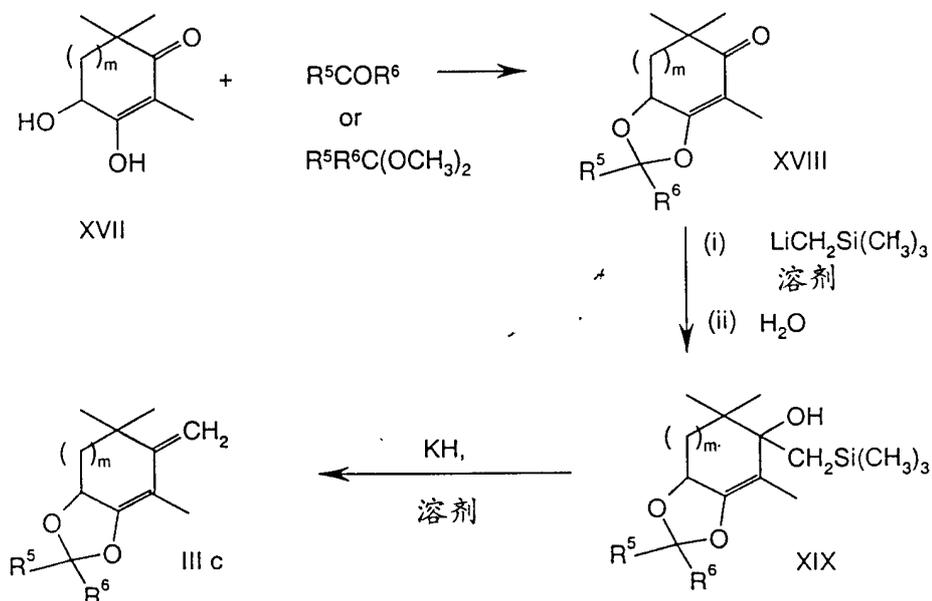
高效进行式 IIb 环状二烯醇醚的制备方法是，在约 0 °C 至 -10 °C 的温度下，使式 XIII 化合物与三甲硅烷基甲基锂在戊烷中反应，其后用四氢呋喃代替戊烷，直至达到四氢呋喃的沸点；因此这是一种一罐反应(one-pot reaction)。正如上述式 IIIa 环状烯醇醚的制备方法，所得式 XIV 中间体因此分解为所需的式 IIIb 环状烯醇醚和三甲硅烷醇的锂盐。不过应当避免在四氢呋喃中加热的时间过长，因为在主要为碱性的条件下，所得环状烯醇醚能部分异构化为对应的式 XVI 环己二烯



最后，其中 R^3 与 R^4 共同代表一个可选被取代的亚甲二氧基-O-C(R^5)(R^6)-O-的式 III 环状二烯醇醚可以按照下列反应流程 3 进行制备，原料分别为已知的 1,5-二羟基-2,4,4-三甲基环戊-1-烯-3-酮或 1,6-二羟基-

2,4,4-三甲基环己-1-烯-3-酮:

反应流程 3



用一种本身已知的方法，将式 XVII 化合物与一种酮 R^5COR^6 或其二甲甲基缩醛进行缩醛化反应，得到对应的式 XVIII 化合物（见《瑞士化学学报》64, 2436 及以下相关页(1981)和 EP 0085158 A2）。如果所用的酮或二甲甲基缩醛是丙酮或其二甲甲基缩醛，在此情况下，由此得到的式 XVIII 化合物是已知的，其中 R^5 与 R^6 都代表甲基， m 代表 0 或 1。不过，优选使用甲醛或甲醛二甲甲基缩醛作为缩醛化试剂，则大量得到 R^5 与 R^6 都代表氢的 XVIII 化合物。下面两个过程步骤 XVIII→XIX 和 XIX→IIIc 可以分别按照类似于反应流程 1 或 2 的过程步骤 X→XI 与 XI→IIIa 或 XIII→XIV 与 XIV→IIIb 的方法进行。该过程优选的产物是 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环，也就是 R^5 与 R^6 都代表氢且 m 代表 1 的式 IIIc 化合物。

不仅式 III 的环状二烯醇醚，而且式 IV、V 和 VI 的中间体都是新颖的，同样代表了本发明的进一步方面内容。

按照本发明方法的终产物、即对称的、末端环取代的通式 I 多烯在极大程度上属于类胡萝卜素领域，可以用相应的方法加以利用，例如作为着色剂或色素，用于食品、蛋黄、体被（尤其是皮肤、腿和嘴）和/或家禽的皮下脂肪、鱼和有外壳的动物等的肉和/或体被（尤其是皮肤、鳞和

贝壳)。例如，虾青素是适用于鲑鱼着色的主要色素。可以按照本身已知的方法实现该用途，例如欧洲专利申请 No. 630578 所述。

根据下列实施例对本发明进行举例说明：

A · 多烯二(O,O-二烷基缩醛) (式 II 化合物) 的制备

实施例 1

8,8'-二阿朴胡萝卜素醛二甲基缩醛 (番红花酸二醛二甲基缩醛)

在带有磁搅拌器和氩气化装置的 500ml 圆底烧瓶中，将 15g (50.1mmol) 番红花酸二醛 (根据 HPLC 结果，纯度 \geq 99%) 和 30g (141mmol) 三甲基原甲酸酯悬浮在 50ml 二氯甲烷和 40ml 甲醇中。在室温下，一边搅拌一边向其中加入 60mg 对甲苯磺酸一水合物。所存在的晶体在约 2 - 3 分钟内溶解，再过 5 分钟后有黄色沉淀生成。搅拌约 40 分钟后，滴加 250ml 甲醇，随后是 0.3ml 三乙胺。随后在减压(350 - 400mbar/ 35 - 40kPa)、30 °C 下，在 30 分钟内蒸馏除去约 50ml 溶剂，即二氯甲烷。然后将残余物用冰浴冷却至 0 °C，滤出，用 -10 °C 甲醇洗涤，在高真空、室温下干燥。得到 17.8g 番红花酸二醛二甲基缩醛，为橙黄色晶体。从 50ml 热二氯甲烷中重结晶，一边搅拌一边向其中滴加 260ml 甲醇，随后冷却至 0 °C，过滤，用 10 °C 甲醇洗涤，在室温、高真空下干燥后，得到 17.02g (产率 87%) 番红花酸二醛二甲基缩醛，为橙黄色晶体，熔点 138 °C，根据 HPLC 结果，含量 $>$ 99%；UV (己烷/2%二氯甲烷)：456nm (logE=4.63), 423nm (logE=5.02), 398nm (logE=4.90), 378nm (logE=4.63)；¹H-NMR (C₆D₆, 400MHz): 1.83 (s, 6H), 1.87 (s, 6H), 3.18 (s, 12H), 4.59 (s, 2H), 6.25-6.7 (m, 10H, 烯 H)；

微量分析：

计算值： C 74.19% H 9.34%

实测值： C 74.1% H 9.32%

实施例 2

8,8'-二阿朴胡萝卜素醛二乙基缩醛 (番红花酸二醛二乙基缩醛)

在室温下，在带有磁搅拌器和氩气化装置的 250ml 圆底烧瓶中，将 10.0g 番红花酸二醛 (根据 HPLC 结果，纯度 \geq 99%) 悬浮在 30ml 二氯甲烷和 70ml 乙醇中。在室温下，一边搅拌一边向其中加入 22g (140mmol)

三乙基原甲酸酯和 50mg 对甲苯磺酸一水合物。所存在的晶体在约 10 - 15 分钟内溶解, 形成暗绿色溶液。在室温下再搅拌 15 分钟后, 混合物用 0.5ml 三乙胺中和, 随后在减压(200 - 120mbar/20 - 12kPa)下除去二氯甲烷。因此分离到橙色晶体。下面再加入 30ml 乙醇, 混合物冷却至 0 °C, 滤出晶体, 用 -10 °C 乙醇洗涤。在高真空、室温下干燥后, 得到 11.23g 番红花酸二醛二乙基缩醛, 为微细的橙色粉末, 熔点 128 - 129 °C。从 0 °C 的二氯甲烷/乙醇中重结晶, 得到 10.4g (产率 68%) 番红花酸二醛二乙基缩醛, 为微细的橙黄色晶体, 熔点 130 - 130.5 °C, 根据 HPLC 结果, 含量为 97.5%; UV (环己烷/3%二氯甲烷): 462nm (logE=5.11), 434nm (logE=5.10), 411nm (logE=4.88); 质谱: 444 (M^+ , 80); $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400MHz): 1.26 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.94 和 2.04 (2s, 均为 3H), 3.50 和 3.70 (2m, 均为 2H), 4.90 (s, 1H), 6.4-6.8 (5 烯 H);

微量分析:

计算值: C 75.63% H 9.97%

实测值: C 75.44% H 9.86%

B · 环状二烯醇醚 (式 III 化合物) 的制备

实施例 3

1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环戊烯(式 III 中 R^3 代表氢, R^4 代表异丁氧基, m 代表 0)

(i) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环戊烯-3-酮的制备

为了制备二异丙基锂胺的四氢呋喃溶液 (“LDA 溶液”), 在氩气下, 向 470ml (750mmol) 丁基锂的 1.6M 己烷溶液与 390ml 四氢呋喃的混合物中滴加 117ml (830mmol) 二异丙胺, 滴加在 30 分钟内完成, 并使温度缓慢降至 -15 °C。

将 430ml (约 330mmol) 上述 LDA 溶液置于带有机械搅拌器、温度计 500ml 滴液漏斗和氩气化装置的 1.5 升磺化烧瓶中。向其中滴加 55g (327mmol) 1-异丁氧基-2-甲基环戊烯-3-酮。反应混合物然后在 -70 °C 下搅拌 20 分钟, 随后用 20.3ml (46.3g, 326mmol) 甲基碘缓慢处理, 使温度升至室温。在室温下搅拌 15 分钟后, 再将混合物冷却至 -70 °C, 再滴加 300ml (230mmol) 上述 LDA 溶液, 然后是 14.1ml (32.1g, 226mmol) 甲基碘。使混合物温度再升至室温, 该程序用下列试剂重复三次: 128ml (98mmol)

LDA 溶液和 6.1ml (14g, 100mmol) 甲基碘、86ml (66mmol) LDA 溶液和 4.0ml (9g, 65mmol) 甲基碘以及 42ml (32mmol) LDA 溶液和 2.0ml (4.5g, 32mmol) 甲基碘。其后将反应混合物在室温下搅拌一小时。

为了进行逐步反应，先向其中缓慢滴加 100ml 水，然后是 500ml 二乙醚，分离含水相，有机相用约 500ml 饱和氯化钠溶液洗涤。随后有机相经无水硫酸钠干燥，在 35 °C、减压下浓缩。得到 65g 粗的 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环戊烯-3-酮，为无色的油。

从 49g (291mmol) 1-异丁氧基-2-甲基环戊烯-3-酮开始，以完全相似的方法重复该甲基化反应。以这种方法进一步得到 49g 粗的 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环戊烯-3-酮。

通过在短 Vigreux 柱上蒸馏，对这两批粗产物（共 114g）进行纯化（沸点约 83 °C/0.4mbar (40MPa)）。得到 85g 产物，部分固化为玻璃形式。将产物溶于 500ml 戊烷，在冰箱（-25 °C）中从该溶液中结晶。过滤后，晶体在室温、真空(14mmHg)下干燥，得到 79.6g（产率 66%）1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环戊烯-3-酮，为雪白色小片，熔点 63 °C。根据气相色谱 (GC) 结果，所需产物的含量为 100%。

(ii) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环戊烯的制备

将 170ml 三甲硅烷基甲基锂(约 140mmol)的约 0.8M 戊烷溶液（制备方法是，将 3.3g (0.48mol) 锂粉的 140ml 戊烷溶液与 24.7g (0.2mol) 氯甲基三甲硅烷在 40 °C（回流温度）下加热约 16 小时，在氩气下用压力吸滤器过滤，用 20ml 戊烷清洗；根据滴定结果，每种情况的产率均为 80 - 85%：见《有机金属化学杂志》9, 165-168 (1967)）置于带有机机械搅拌器、温度计、滴液漏斗和氩气化装置的 500ml 四颈磺化烧瓶中。在 -20 °C 下，向其中滴加 23g (112mmol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环戊烯-3-酮（根据 GC 结果，纯度为 96%）的 50ml 四氢呋喃溶液。然后，使混合物温度升至室温，安装 Vigreux 柱，蒸馏除去溶剂（戊烷），连续加入四氢呋喃（最终至 300ml），直至液上温度达到 62 °C。然后，将混合物冷却至 0 °C，滴加 150ml 水。用戊烷萃取，有机相用饱和碳酸钠溶液和氯化钠溶液洗涤后，经无水硫酸钠干燥，过滤，在 35 °C、减压下浓缩。通过短 Vigreux 柱蒸馏（沸点 49 - 55 °C/0.40 - 0.45mbar (40 - 45Pa)），得到 17.24g（产率 78%）1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环戊烯，为无色的油，根

据 GC 结果, 含量为 99.4%。¹H-NMR (250MHz, d₆-DMSO): 特别是 4.37 (d, J~3Hz, 2H, 烯 H), 3.65 (d, J~7Hz, 2H, -O-CH₂-CH); IR (膜): 1659, 1619cm⁻¹; 质谱: 194 (M⁺, 65%)。

微量分析:

计算值: C 80.35% H 11.41%

实测值: C 80.47% H 11.32%

实施例 4

1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯(式 III 中 R³ 代表氢, R⁴ 代表异丁氧基, m 代表 1; 两步法)

(i) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-羟基-3-三甲硅烷基甲基环己烷的制备
将 450ml 三甲硅烷基甲基锂(约 360mmol/1.3 当量)的 0.8M 戊烷溶液(从 7.1g (1mol) 锂粉、51g (0.41mol) 氯甲基三甲硅烷和 350ml 戊烷按照类似于实施例 3 (ii)/《有机金属化学杂志》9, 165-168 (1967)所述的方法制备)置于带有磁搅拌器、温度计、滴液漏斗和氩气装置的 750ml 四颈磺化烧瓶中。在约 -20 °C 下, 在约一小时内, 向该溶液中滴加 60g (0.278mol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环己烯-3-酮(根据 GC 结果, 纯度为 9.75%), 引发轻微的放热反应。加入完成后, 混合物在 0 °C 冰浴中搅拌一小时, 直至根据 GC 结果, 浸提物不再存在。

下面, 通过滴液漏斗缓慢加入 100ml 水。其后, 分离含水相, 用总共为 100ml 的戊烷萃取两次, 每次 50ml。合并了的有机相用 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。一边在 50 °C 下搅拌约一小时, 一边从 125ml 戊烷中结晶, 吸滤, 在高真空、室温下干燥约 18 小时后, 得到 75g (产率 90%) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-羟基-3-三甲硅烷基甲基环己烷, 为白色晶体, 熔点约 50 °C; ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃): 特别是 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.80 (t, J=7Hz, 2-CH₂), 1.86 (s, 2H, -CH₂-Si), 2.47 (t, J=7Hz, 3-CH₂)。

该产物必须立即用在下一步中, 因为它是非常不稳定的, 易于重排为油状的式 XV 化合物(见一般性说明中的相应讨论)。

(ii) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯的制备

将 60ml 氢氧化钾的油悬液(约 20%wt/vol., 含有约 12g/0.3mol KH)置于带有机械搅拌器、温度计、滴液漏斗和氩气装置的 750ml 四颈磺化烧

瓶中。氯化钾用总共 75ml 的戊烷洗涤三次，每次 25ml，每次洗涤后倾析掉溶剂，向其中加入 200ml 四氢呋喃。利用冰浴将混合物冷却至 5 °C，在不超过 10 °C 的温度下，在约 1 小时内滴加上述 75g (0.25mol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-羟基-3-三甲硅烷基甲基环己烷的 50ml 四氢呋喃溶液。然后，混合物在 15 - 20 °C 下搅拌 1 小时，再在室温下搅拌 1 小时（GC 控制：约 96% 产物，不再有浸提物）。

为了逐步完成反应，将混合物冷却至 0 °C，小心地滴加 200ml 水。分离出两相来，含水相用总共 300ml 的戊烷萃取三次，每次 100ml。合并了的有机相用 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩。将分离了的残余物再次溶于 250ml 戊烷，再次用无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。得到 58g 粗的 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯，为淡黄色液体。在小的 10cm Vigreux 柱上以 0.1mbar (10Pa) 蒸馏，得到沸点约为 55 - 60 °C 的 51.2g (产率 93%) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯，为无色的油，根据 GC 结果，所需产物含量为 95%。
¹H-NMR (C₆D₆, 250MHz): 0.89 (d, J=7Hz, 2xCH₃), 1.12 (s, 2xCH₃), 1.42 (t, J=7Hz, 2-CH₂), 1.80 (七重峰, J=7Hz, -CH-(CH₃)₂), 2.03 (t, J~2Hz, 5-CH₃), 2.08 (bt, J~7Hz, 3-CH₂), 3.28 (d, J=7Hz, O-CH₂), 4.97 (d, J=10Hz, =CH₂);
IR (膜): 1643, 1118cm⁻¹;

微量分析:

计算值: C 80.71% H 11.61%

实测值: C 80.64% H 12.01%

实施例 5

1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯（一步法）

将 400ml 三甲硅烷基甲基锂（约 0.3mol/1.2 当量）的 0.76M 戊烷溶液（从 8.5g (1.2mol) 锂粉、50g (0.4mol) 氯甲基三甲硅烷和 300ml 戊烷按照类似于实施例 3 (ii)/《有机金属化学杂志》9, 165-168 (1967)所述的方法制备）置于带有机机械搅拌器、温度计、带蒸馏头的 20cm Vigreux 柱和氩气化装置的 750ml 四颈磺化烧瓶中。在约 -20 °C 下，在 30 分钟内，向该溶液中滴加 53g (0.25mol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基环己烯-3-酮（根据 GC 结果，纯度为 97.5%）的 100ml 四氢呋喃溶液，引发轻微的放热反应。然后将混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时，随后通过 Vigreux 柱蒸馏除去约 300ml

戊烷，加入 200ml 四氢呋喃后，继续蒸馏，直至沸点达到约 60 °C (GC 控制：约 90%所需产物；浸提物和中间体不再存在)。

然后，将混合物冷却至+5 °C，小心地滴加 200ml 水，如前面的试验 (实施例 4 (ii)) 对混合物进行逐步操作。得到 55g 粗的 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯，为淡棕色的油，在 0.15mbar (15Pa) 的高真空下通过 10cm Vigreux 柱进行蒸馏。在 58 - 60 °C 的沸点下，得到 39g (产率 71%) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环己烯，为淡黄色液体。根据 GC 结果，含量为 94%；光谱数据如实施例 4 (ii)。

实施例 6

2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环(式 III 中 R^3 与 R^4 共同代表亚异丙二氧基， m 代表 1)

(i) 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚的制备

将约 500ml 三甲硅烷基甲基锂 (约 0.4mol/2.0 当量) 的约 0.8M 戊烷溶液 (从 5.2g (0.75mol) 锂粉、62.5g (0.51mol) 氯甲基三甲硅烷和 250ml 戊烷按照类似于实施例 3 (ii)/《有机金属化学杂志》9, 165-168 (1967) 所述的方法制备) 置于带有机机械搅拌器、温度计、滴液漏斗和氩气化装置的 1.5 升四颈磺化烧瓶中。在约 -20 °C 下，在 30 分钟内，向该溶液中滴加 42.0g (0.2mol) 的 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的 140ml 四氢呋喃溶液。其后，使反应混合物温度缓慢升至 0 °C，然后升至室温，在室温下搅拌 30 分钟。反应完全后，将混合物再次冷却至 0 °C，缓慢滴加 200ml 水。分离含水相，用总共 200ml 己烷萃取两次，每次 100ml。有机相合并，用 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，在 40 °C/30mbar (3kPa) 下浓缩。得到 59.6g 粗的 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚，为无色潮湿的晶体。从 250ml 戊烷中重结晶 (在加热溶解、冷却至约 -20 °C 后)，得到 49.3g 纯产物，为白色晶体，熔点 95 °C。从母液中可进一步得到 3.7g 晶体，熔点 95 °C，也就是说，最后制得 53.0g (产率 89%) 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚。 $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3): 特别是 0.06 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (s, 6H, $\text{C}(6)-(\text{CH}_3)_2$), 1.40 和 1.42 (2s, 6H, $\text{C}(2)-(\text{CH}_3)_2$), 4.43 (类三重峰,

J~8Hz, CH-O); 质谱: 281 (M^- -OH, 5%), 242 (M^+ -异丁烯, 100%);

微量分析:

计算值: C 64.38% H 10.13%

实测值: C 64.10% H 9.95%

(ii) 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环的制备

将 23ml 氢化钾的 20% 油悬液 (含有约 3.7g/92mmol KH) 用移液管移入带有磁搅拌器和具有固定的氩气泡计数器的滴液漏斗的 500ml 圆底烧瓶中, 用己烷洗涤三次, 每次 10ml。然后, 向其中加入 120ml 四氢吡喃, 在室温下向其中滴加 25.0g (83mmol) 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚的 220ml 四氢吡喃溶液, 混合物在室温下搅拌 30 分钟 (GC 控制: 浸提物不再存在)。然后, 将混合物冷却至 0 °C, 缓慢滴加 50ml 水。进行类似于(i)中的逐步操作, 得到 29.7g 粗的 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环, 为淡黄色的油。在非常短的 Vigreux 柱上蒸馏, 得到沸点为 50 °C / 0.02mbar (2Pa) 的 15.6g (产率 90%) 纯产物, 为无色的油。¹H-NMR (250MHz, CDCl₃): 特别是 1.12 和 1.23 (2s, 均为 3H, C(6)-(CH₃)₂), 1.50 和 1.53 (2s, 均为 3H, C(2)(CH₃)₂), 1.73 (s, 3H, C(4)-CH₃), 4.55 (m, 1H, CH-O), 4.79 (d, J=6Hz, =CH₂); IR (膜): 1693, 1112cm⁻¹; 质谱: 208 (M^+ , 40), 107 (100);

微量分析:

计算值: C 74.96% H 9.68%

实测值: C 74.70% H 9.42%

实施例 7

4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环 (式 III 中 R³ 与 R⁴ 共同代表亚甲二氧基, m 代表 1)

(i,a) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的制备 (使用甲醛二甲基缩醛)

将 85g (0.5mol) 2,2,6-三甲基-4,5-二羟基环己-5-烯-1-酮的 700ml 乙酸乙酯溶液和 210ml (2.4mol) 甲醛二甲基缩醛置于 2 升圆底烧瓶中, 加入 5g Amberlyst® 15 (H⁺型)。然后, 将带有冷凝器的索式提取器 (500ml, 装有 3Å 分子筛) 安装在圆底烧瓶上。总共回流 10 小时后, 从催化剂中滤出

混合物，在 35 °C/62mbar (6.2kPa)下浓缩。通过 10cm 填充柱蒸馏后，得到沸点为 78 - 84 °C/0.3 - 0.15mbar (30 - 15Pa)的 77.5g (产率 85%) 油，经冷却固化。将 5g 该产物从 20ml 不超过 -20 °C 的戊烷中重结晶。过滤并在高真空、室温下干燥后，得到 4.50g 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮，为白色晶体，熔点 55.5 - 57 °C。IR (cm⁻¹): 1690, 1639; 质谱: 182 (M⁺, 30), 126 (100); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.16, 1.21 (2s, 均为 3H), 1.73 (s, 3H), 1.91 (t, J=19Hz, 1H), 2.27 (q, J₁=19Hz, J₂=9Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.61 (s, 1H);

微量分析:

计算值: C 65.92% H 7.74%

实测值: C 65.83% H 7.79%

(i,b) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的制备 (利用仲甲醛)

将 10.0g (58mmol) 2,2,6-三甲基-4,5-二羟基环己-5-烯-1-酮的 100ml 乙酸乙酯溶液和 3.5g (116mmol)低聚甲醛置于 250ml 圆底烧瓶中，加入 500mg Amberlyst[®]15 (H⁺型)。所生成的水然后用乙酸乙酯通过 30cm Vigreux 柱连续地共沸蒸馏 (回收比 10:1)。2.5 小时后，向烧瓶中加入 50ml 乙酸乙酯。再过一小时，根据薄层色谱法结果，反应结束。为了进行逐步操作，将反应溶液过滤，在减压下浓缩。在 0.3mbar (30Pa)和 100 °C 浴温下进行短路径(short path)蒸馏，得到 9.8g (产率 93%) 油性蒸馏物，冷却后固化。产物与按(i,a)所述的产物相同。

(ii) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的制备

使 24.7ml (20.6g, 0.17mol)氯甲基三甲硅烷与 2.92g (0.42mol)锂粉在 150ml 戊烷中反应 (按照实施例 3 中所述的方法)。将所得三甲硅烷基甲基锂(约 0.14mol)的戊烷溶液在氩气作用下置于 500ml 烧瓶中。在 -20 °C 下，在约 20 分钟内，向其中加入 20g (0.11mol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的 25ml 四氢呋喃溶液。再过 20 分钟后，使混合物温度缓慢升至室温，然后冷却至 0 °C。其后，向其中滴加 90ml 水。随后，在水分离器中分离水，用戊烷萃取两次，每次 100ml。戊烷相连续用碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产

物(31.9g)在 60ml 戊烷中结晶, 冷却至 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。滤出所得白色晶体, 用少量 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 戊烷洗涤, 在高真空、室温下干燥。得到 30.5g (产率几乎为 100%) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚, 为白色晶体。熔点 $63\text{--}64.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。IR(Nujol, cm^{-1}):3510(OH); 质谱: 253($\text{M}^+\text{-OH}$,5), 214($\text{M-C}_4\text{H}_8$); $^1\text{H-NMR}(\text{C}_6\text{D}_6,400\text{MHz})$; 特别是 0.27(s,9H), 4.9(s,1H), 5.19(s,1H)。

微量分析:

计算值: C62.18% H9.16%

实测值: C62.07% H9.51%

(iii) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环的制备

将 23ml (约 1 当量)氯化钾(油中 20%)置于带有磁搅拌器、滴液漏斗和氩气装置的 750ml 四颈磺化烧瓶中, 用己烷洗涤三次, 加入 120ml 四氢呋喃。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 向其中滴加 30.4g (0.11mol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-三甲硅烷基甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-酚的 200ml 四氢呋喃溶液。随后, 将混悬液在 $20\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。再次冷却至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 小心地滴加 200ml 水。随后, 用己烷萃取三次, 每次 100ml, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下除去溶剂后, 得到 18.7g 黄色的油, 在减压下进行短路径蒸馏。在 $77\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}/0.75\text{mbar}$ (7.5kPa)下得到 15.6g (产率 74%) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环, 为无色的油。根据 GC 结果, 所需产物的含量为 96% (面积%)。IR(膜, cm^{-1}):1697,1600; 质谱: 180(M^+ ,50), 107(100); $^1\text{H-NMR}(\text{C}_6\text{D}_6,400\text{MHz})$; 特别是 0.83 和 0.95(2s, 均为 3H), 1.78(bs, 3H), 3.9(m, 1H), 4.59(s, 1H), 4.70(s, 1H),4.75(s, 1H),4.91(Ss,1H)。

微量分析:

计算值: C73.30% H8.95%

实测值: C73.08% H9.21%

实施例 8

4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环 (“直通法”)

将从 8.7g (1.25mol)锂粉和 74ml (61.6g, 0.5mol)氯甲基三甲硅烷在 450ml 戊烷中制得的三甲硅烷基甲基锂(约 0.43mol)溶液置于带有磁搅拌器、滴液漏斗、冷凝器和氩气装置的 750ml 四颈磺化烧瓶中。在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

下, 在 30 分钟内, 向其中滴加 60.0g (0.33mol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-1,3-苯并二氧戊环-5-酮的 75ml 四氢呋喃溶液。然后, 使混合物温度缓慢升至室温, 随后通过 Vigreux 柱在 62 °C 沸点以下蒸馏除去戊烷。蒸馏除去的戊烷连续用 500ml 四氢呋喃代替。最后, 混合物在 GC 控制下加热回流 12 小时。随后, 冷却至 0 °C, 滴加 200ml 水, 发生相分离, 含水相用戊烷萃取三次, 每次 100ml。全部有机相用 150ml 饱和碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到 67.5g 黄色的油, 通过 10cm 填充柱蒸馏。在沸点为 38 °C/0.04mbar (4Pa)下, 得到 49.0g (产率 82%) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环, 为无色的油。产物的分析数据与实施例 7 的产物相同。

C·对称的、末端环取代的多烯(式 I 化合物)的制备

实施例 9

2,2'-二去甲鸡油菌黄质(式 I 中 R¹代表氢, m 代表 0, n 代表 1; “直通法” II+III→[IV]→I)

将 3.4g (8.6mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛和 5.1g (25mmol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环戊烯(根据 GC 结果, 纯度为 98%) 的 60ml 乙腈溶液置于带有磁搅拌器的 100ml 圆底烧瓶中, 加入 400mg (1.8mmol, 20mol%) 无水溴化锌, 反应混合物在 50 °C 下搅拌 16 小时。在这个反应阶段后, 进行薄层色谱分析, 使用甲苯与乙酸乙酯的 9:1 混合物作为洗脱液, 结果显示不仅还有番红花酸二醛二甲基缩醛存在(R_f≈约 0.6), 而且也有式 IV 反应产物存在(R_f≈约 0.3)。

然后, 向所得暗色溶液中加入 30ml 乙酸乙酯, 反应混合物冷却至 0 °C, 用 5ml 乙酸与水的 9:1 混合物处理, 进行最后的水解。然后将混合物再在该温度下搅拌一小时。

为了完成反应, 混合物用约 300ml 乙酸乙酯稀释, 全部连续用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 均用 100ml。有机相用无水硫酸钠干燥, 在 35 °C、减压下浓缩。得到 6.8g 粗的 8,8'-二甲氧基-7,8,7',8'-四氢-2,2'-二去甲鸡油菌黄质(式 IV 的相应化合物中, R²尤其代表甲基), 为粘性、红色的油。

将该油溶于 50ml 乙醇, 溶液用 5.7ml 乙醇钠的 1.6 摩尔乙醇溶液(含有 9mmol NaOC₂H₅) 处理。反应混合物在 80 °C 下搅拌 2 小时, 然后冷

却至 0 °C。用吸滤法滤出分离的暗色晶体，在高真空、室温下干燥，得到 3.7g 粗的 2,2'-二去甲鸡油菌黄质，为暗紫色晶体。将该晶体溶于 75ml 异丙醇，混合物在回流温度下加热 16 小时。随后从二氯甲烷/异丙醇(1:1)中重结晶，在减压下除去大部分二氯甲烷。过滤后，洗涤并在室温、高真空下干燥，得到 2.5g (产率 54%，以式 II 的二缩醛计) 2,2'-二去甲鸡油菌黄质，为暗紫色晶体，熔点 223 - 224 °C；UV (环己烷/2%二氯甲烷): 527nm(logE=5.02), 494nm(logE=5.13), 468nm(logE=5.02), 319nm(logE=4.45); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); 特别是 1.33(s, 2x CH₃), 1.90, 2.00, 2.03(3s, 3x CH₃), 2.35(s, 3-CH₂); IR(KBr): 1685cm⁻¹.

质谱 536(M⁺, 100%).

实施例 10

8,8'-二甲氧基-7,8,7',8'-四氢-2,2'-二去甲鸡油菌黄质中间体 (式 IV 中 R¹ 代表氢, R² 代表甲基, m 代表 0, n 代表 1) 的制备和分离

将 1.18g (3mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛、1.76g (9mmol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基环戊烯和 135mg (0.6mmol, 20mol%) 无水溴化锌在 25ml 乙腈中的混合物置于带有磁搅拌器的 50ml 圆底烧瓶中，在 40 °C 下搅拌 18 小时，随后在 50 °C 下搅拌 6 小时，在此过程中如实施例 9 所述进行同样的薄层色谱控制。然后，将混合物冷却至 0 °C，加入 2ml 乙酸与水的 9:1 混合物，然后加入 10ml 乙酸乙酯。混合物在 0 °C 下搅拌两小时后，进行通常的逐步操作 (如实施例 9 所述)，然后在 150g 硅胶 (0.04 - 0.063mm) 上进行柱色谱法分析，用 9:1 甲苯/乙酸乙酯作为洗脱液，再用 50 °C 乙醇进行消化作用。得到 230mg (产率约 13%) 8,8'-二甲氧基-7,8,7',8'-四氢-2,2'-二去甲鸡油菌黄质，为红色晶体，熔点 163 - 164 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 特别是 1.18, 1.21(2s, 12H, C(1)-(CH₃)₂, C(1')-(CH₃)₂), 2.29(s, 4H, C(3)H₂, C(3')H₂), 2.45(dxd, J₁=14Hz, J₂=5Hz, 2H, C(7)H, C(7')H), 2.69(dxd, J₁=14Hz, J₂=7Hz, 2H, C(7)H, C(7')H), 3.13(s, 6H, 2xOCH₃), 3.75(dxd, J₁=7Hz, J₂=5Hz, C(8)H, C(8')H), 6.05-6.7(m 约 10H, 烯烃的 H).

质谱: 600.5(M⁺, 25%).

实施例 11

鸡油菌黄质 (式 I 中 R¹ 代表氢, m 和 n 都代表 1)

(i) 3,4,3',4'-四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基-

β,β' -胡萝卜素(式 V 中 R^2 代表甲基, R^4 代表异丁氧基, m 和 n 都代表 1) 的制备

在带有磁搅拌器、温度计和氯化钙试管的 50ml 双颈烧瓶中, 将 1.7g (4.3mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛悬浮在 20ml 乙腈与 5ml 乙酸乙酯中。在 $0 - 5\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 加入 2.7g (12.3mmol) 1-异丁氧基-2,4,4'-三甲基-3-外亚甲基环己烯和 120mg (20mol%) 无水氯化锌。短时间后, 除去冰浴, 将橙色混悬液在室温下搅拌约 20 小时。向所得柠檬黄色混悬液中加入 0.5ml 三乙胺, 将混合物冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 一小时后用吸滤法过滤。在室温、高真空下减压干燥后, 得到 2.6g (产率约 82%) 标题名称的化合物, 为淡黄色粉末, 熔点 $155 - 156\text{ }^\circ\text{C}$ 。

为了获得分析数据, 将该产物回流两次, 每次均在 25ml 丙酮中回流 30 分钟, 然后冷却至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 用吸滤法过滤。在室温、高真空下干燥后, 得到 1.4g 3,4,3',4'-四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基- β,β' -胡萝卜素, 为淡黄色粉末, 熔点 $166 - 173\text{ }^\circ\text{C}$ 。UV (环己烷/2%氯仿): 430nm(logE=5.16), 404nm(logE=5.15), 383nm(logE=4.93), 365nm(logE=4.60); $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400MHz): 特别是 0.89(d, $J=7\text{Hz}$, 12H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20(s, 6H, C(1)- CH_3 , C(1')- CH_3), 1.23(s, 6H, C(1')- CH_3 , C(1')- CH_3), 3.09(s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.33(d, $J=7\text{Hz}$, 4H, $2\times\text{O-CH}_2-$), 4.59(t, $J=5\text{Hz}$, 2H, $2\times\text{C}(3)\text{H}$); IR(KBr): no C=O, 1650, 1089 cm^{-1} (C-O-C);

质谱: 740(M^+ , $\leq 1\%$), 533.4(15%), 326.1(100%)。

(ii) 7,8,7',8'-四氢-8,8'-二甲氧基鸡油菌黄质(式 IV 中 R^1 代表氢, R^2 代表甲基, m 和 n 都代表 1) 的制备

在带有磁搅拌器、温度计和氩气化装置的 50ml 双颈烧瓶中, 将 1.00g (1.35mmol) 3,4,3',4'-四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基- β,β' -胡萝卜素(熔点 $166 - 173\text{ }^\circ\text{C}$) 悬浮在 10ml 甲醇中, 用 1ml 的 50% 含水乙酸处理, 然后是 30mg 对甲苯磺酸一水合物。将混合物在 $35 - 40\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 3 小时。下面, 向其中加入 2ml 水, 将混合物冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 并过滤。在减压下干燥后, 得到 800mg (产率约 94%) 标题名称的化合物, 为黄橙色粉末, 熔点 $183 - 189\text{ }^\circ\text{C}$ 。

为了获得分析数据, 将 750mg 所得产物在硅胶(0.04 - 0.063mm)上纯化, 用二氯甲烷与二乙醚的 9:1 混合物作为洗脱液。将纯的部分浓缩,

残余物在 10ml 甲醇中以回流温度消化 2 小时。冷却后，过滤并在室温高真空下干燥，得到 370mg 纯的 7,8,7',8'-四氢-8,8'-二甲氧基鸡油菌黄质，为淡黄色粉末，熔点 200 - 203 °C；根据 HPLC 结果，含量为 96.5%（面积%）；UV(环己烷/3%氯仿)：429nm(logE=5.14), 403nm(logE=5.13), 382nm(logE=4.90), 365nm(logE=4.59)；¹H-NMR(CDCl₃), 400MHz): 特别是 1.14(s=6H, C(1)-CH₃, C(1')-CH₃), 1.19(s, 6H, C(1)-CH₃, C(1')-CH₃), 2.40(dxd, J₁=14Hz, J₂=4Hz, 2H, C(7)-H, C(7')-H), 2.65(dxd, J₁=14Hz, J₂=7Hz, 2HC(7)H, C(7')H), 2.50(t, J~7Hz, 4H, C(3)H₂.C(3')H₂), 3.11(s, 6H, 2xOCH₃), 3.70(dxd, J₁=14Hz, J₂=7Hz, 2H, 2xCH-OCH₃), 6.0-6.7(m, 10H, 烯烃 H); IR(KBr): 1660cm⁻¹(C=O); 质谱: 628.5(M⁺, 20), 477.3(100).

微量分析:

计算值: C 79.62% H 9.63% (with 0.26%H₂O)

实测值: C 79.43% H 9.63% (H₂O, 0.26%)

实施例 12

鸡油菌黄质(式 I 中 R¹代表氢, m 和 n 都代表 1) (“直通法”)

3,4,3',4'-四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基-β,β'-胡萝卜素(式 V 中 R²代表甲基, R⁴代表异丁氧基, m 和 n 都代表 1) 的制备

将 25ml 二氯甲烷与 25ml 乙酸乙酯的混合物中的 60mg (0.4mmol, 5mol%) 无水氯化铁(III) 和 5 滴 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基-1-环己烯置于带有磁搅拌器、温度计和氩气装置的 100ml 双颈圆底烧瓶中，混合物在室温下搅拌 2 小时。然后，将混合物冷却至 -20 °C，连续加入 3.0g (7.5mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC: 纯度 ≥ 99%) 和 4.0g (19mmol, 2.6 当量) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基-1-环己烯。混合物在 -20 °C 至 -15 °C 下搅拌 2 小时，再在 -10 °C 至 -5 °C 下搅拌 2 小时。再加入 1.0g (4.6mmol) 1-异丁氧基-2,4,4-三甲基-3-外亚甲基-1-环己烯，混合物在 -10 °C 至 -5 °C 下再搅拌 2 小时。然后，混合物用 0.5ml 三乙胺中和，加入 20ml 甲醇，在 20 - 30 °C、减压(350mbar/35kPa) 下除去二氯甲烷。下面将所得橙色晶体在 -5 °C 下冷却 2 小时。吸滤法过滤后，洗涤(甲醇, 0 °C) 并在室温、高真空下干燥 18 小时，得到 5.3g (产率约 95%) 3,4,3',4'-

四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基- β,β' -胡萝卜素, 为橙色晶体, 立即用在下一个反应(ii)中。

(ii) 7,8,7',8'-四氢-8,8'-二甲氧基鸡油菌黄质(式 IV 中 R^1 代表氢, R^2 代表甲基, m 和 n 都代表 1) 的制备

在带有磁搅拌器和氩气化装置的 100ml 双颈圆底烧瓶中, 将 5.2g (约 7mmol) 3,4,3',4'-四脱氢-7,8,7',8'-四氢-4,4'-二异丁氧基-8,8'-二甲氧基- β,β' -胡萝卜素悬浮在 35ml 甲醇中。向该混悬液中加入 5ml 的 50% 含水乙酸和一小刀尖的对甲苯磺酸一水合物, 混合物在 40 - 45 °C 下搅拌 3.5 小时。混合物冷却至 3 °C 后, 向其中加入 15ml 水, 30 分钟后, 混合物用 P3 玻璃原料进行吸滤, 并用 -20 °C 的 10ml 甲醇洗涤。产物在室温、高真空下干燥后, 得到 4.0g 标题名称的化合物, 为橙色晶体, 熔点 169 - 179 °C。将该晶体重结晶, 方法是使其溶于 30ml 二氯甲烷, 并在减压下用 20ml 甲醇代替 (如(i)所述)。得到 3.0g (产率 68%) 7,8,7',8'-四氢-8,8'-二甲氧基鸡油菌黄质, 为橙色晶体, 熔点 188 - 201 °C (异构体混合物; 光谱学数据: 见实施例 11 (ii))。它们立即用在下一个反应(iii)中。

(iii) 鸡油菌黄质的制备

在带有磁搅拌器、温度计和氩气化装置的 50ml 双颈圆底烧瓶中, 将 2.8g (4.5mmol) 7,8,7',8'-四氢-8,8'-二甲氧基鸡油菌黄质溶于 30ml 二氯甲烷。然后, 将混合物冷却至 -15 °C, 一边搅拌一边加入 1ml (约 9mmol) 的 48% 含水氢溴酸。断裂完成后 (约 1.25 小时后; HPLC 控制), 一次性加入 10ml (约 10mmol) 的 1N 氢氧化钠溶液, 混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟。然后分离含水相, 用二氯甲烷萃取两次, 每次 10ml。合并了的有机相用 15ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩至约 20ml。下面, 通过 20g 硅胶垫过滤, 并用二氯甲烷/二乙醚(9:1)回洗。过滤后的产物再在减压下浓缩, 压力约为 100mbar (10kPa), 同时与 20ml 庚烷交换。

异构化前的 E/Z 比为: 全 E: 77%, 9Z+13Z: 13%。

进行异构化, 混合物在约 100 °C 的回流条件下沸腾 7 小时 进行异构化, 然后冷却至室温, 并过滤。在高真空、70 °C 下干燥 4 小时后, 得到 2.3g (产率约 82%) 粗的鸡油菌黄质, 为棕紫色晶体, HPLC 含量 (面积%) 为 90.5% (全 E)。为了进行重结晶, 将该粗产物溶于 30ml 二氯甲烷, 在约 100mbar (10kPa) 下与 15ml 丙酮交换。在 -25 °C 下冷却后, 滤出

晶体, 用 0 °C 的丙酮洗涤, 在高真空、70 °C 下干燥 4 小时。得到 2.0g (产率 76%) 鸡油菌黄质, 为深紫色晶体, 熔点 207 - 208 °C; HPLC 含量 (面积%):

(全 E)-鸡油菌黄质: 95.7%

(9Z+13Z)-鸡油菌黄质: 1.6%

8'-阿朴鸡油菌黄质醛: 2.1%

UV(环己烷/3% CHCl₃):470nm(logE=5.09); IR(KBr):1657cm⁻¹; 质谱:564(M⁺, 22); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):1.20(s, 12H), 1.85(t, J~8Hz, 4H), 1.87(s, 6H), 1.99 和 2.00(2s, 12H), 2.50(t, J~7Hz, 4H), 6.2-6.7(div.m, 14H).

实施例 13

8,8'-二甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,3'-二羟基-4,4'-二酮基-β,β'-胡萝卜素中间体(式 IV 中 R¹代表羟基, R²代表甲基, m 和 n 都代表 1) 的制备和分离

将 582mg (1.5mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度>97%) 和 937mg (4.5mmol) 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 25ml 圆底烧瓶中的 8ml 乙腈中。加入 25mg (0.2mmol) 无水氯化锌后, 反应溶液在室温下搅拌 16 小时, 用薄层色谱法控制。所得暗红色溶液浓缩, 所得的油在 50g 硅胶(0.04 - 0.063mm)上纯化, 用二氯甲烷/二乙醚(9:1)作为溶剂。得到 331mg (产率 33%) 橙色晶体。为得到光谱学数据而进行进一步纯化, 将其在热甲醇中消化, 冷却至 -20 °C, 滤出并在高真空下干燥。得到 190mg 8,8'-二甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,3'-二羟基-4,4'-二酮基-β,β'-胡萝卜素, 为淡橙色晶体, 熔点 171 °C; HPLC 纯度为 99.5% 纯; UV(环己烷/3% CHCl₃):429nm(logE=5.12), 403nm(logE=5.11), 382nm(logE=4.90); IR(KBr):1657cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃, 400Mhz):特别是 1.17, 1.23, 1.24, 1.28(4s, 12H), 3.09, 3.10(2s, 2xOCH₃), 约 3.7(m, 4H), 4.3(m, 2H), 6.1-6.7(10 烯烃的 H).

微量分析:

计算值: C 76.33% H 9.15%

实测值: C 76.13% H 9.18%

实施例 14

3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素、即虾青素(式 I 中 R^1 代表羟基, m 和 n 都代表 1; “直通法” $II+III\rightarrow I$) 的制备

将 580mg (1.5mmol) 番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度 >97%) 和 940mg 2,2,4,6,6-五甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 25ml 圆底烧瓶中的 8ml 乙腈中。加入 50mg (0.4mmol) 无水氯化锌后, 反应溶液在室温下搅拌 2.5 小时, 用薄层色谱法控制。将该暗色混悬液冷却至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 加入 5 滴 37% 含水氢氟酸。5 分钟后, 使混合物温度升至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 在该温度下再搅拌 15 分钟。随后, 将反应溶液倾入 100ml 水中, 用二氯甲烷萃取两次, 每次 50ml。将如此得到的暗红色油状粗产物在 70g 硅胶(0.04 - 0.063mm)上进行色谱法分析, 用二氯甲烷/二乙醚(5:1)作为溶剂。以这种方法得到 358mg (产率 40%) 虾青素, 为暗红色晶体(与薄层色谱法结果是一致的)。为了得到光谱学数据, 将 320mg 在热甲醇中消化, 冷却后滤出, 在高真空下干燥。得到 198mg 虾青素, 为闪光的深紫色晶体, 熔点 $212 - 218\text{ }^\circ\text{C}$ 。IR(KBr): 1657, 1610cm^{-1} ; 质谱: $596.5(\text{M}^+, 40)$; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.29, 1.32(2s, 2x6H), 1.84(t, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.94(s, 2x 3H), 2.00, 2.03(2s, 2x 6H), 2.16(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.68(d, $J\sim 1-2\text{Hz}$, 2H), 4.8(m, 2H), 6.2-6.7(14 烯烃的 H)。

实施例 15

8,8'-二乙氧基-7,8,7',8'-四氢-3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素(式 IV 中 R^1 代表羟基, R^2 代表乙基, m 和 n 都代表 1) 的制备

将 20ml 二氯甲烷置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 50ml 圆底烧瓶中, 加入约 40mg (4 滴; 0.4mmol) 丙酮二甲基缩醛和约 25mg (2 滴; 0.2mmol, 8mol%) 三氟化硼二乙醚合物。将该溶液在室温下搅拌一小时(以从溶剂中除去残留的水)后, 冷却至 $-25\text{ }^\circ\text{C}$, 连续向其中加入没有溶剂的 1.11g (2.5mmol) 番红花酸二醛二乙基缩醛和 1.30g (7.2mmol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环, 混合物在 -20 至 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌, 用 HPLC 控制。

在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下加入 90% 含水乙酸, 混合物在室温下搅拌 10 分钟进行水解。然后倾入水中, 用己烷萃取两次, 每次 100ml, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到 2.80g 红色的油, 在 100g 硅胶(0.04 - 0.063mm)上进行色谱法分析, 用二氯甲

烷/二乙醚(9:1)作为溶剂。由此可能分离到 1.00g (产率 58%) 8,8'-二乙氧基-7,8,7',8'-四氢-3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素, 为淡红色固体; HPLC 含量: 98.1% (面积%)。为了获得光谱学数据, 将该物质在 15ml 热甲醇中消化, 冷却至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 滤出并在高真空下干燥。由此得到 620mg 橙色晶体, 熔点 $140 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 根据 HPLC 结果, 含量为 98.8% (面积%)。

UV(环己烷 /3%CHCl₃):429nm(logE=5.14), 403nm(logE=5.13), 382nm(logE=4.91); IR(Nujol): 1664cm^{-1} , 1607cm^{-1} ; 质谱: $688.6(\text{M}^+, 5)$, $521.4(30)$; ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz; 非对映体混合物): 特别是 2.3(dxd, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, 1H), 2.45(dxd, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, 1H), 2.6(dxd, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.7(dxd, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.1 和 3.35(2m, 4H, 2x OCH₂), 3.65(2d, $J\sim 6\text{Hz}$, 2xOH), 3.8(m, 2H, CH-OC₂H₅), 4.3(m, 2H, CH-OH), 6.1-6.7(div.m, 10 烯烃的 H)。

微量分析(结晶中含 20mol%甲醇):

计算值: C 76.34% H 9.36%

实测值: C 75.92% H 9.02%

实施例 16

3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素、即虾青素(式 I 中 R¹ 代表羟基, m 和 n 都代表 1; “直通法”)的制备

将 60ml 二氯甲烷置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 100ml 四颈磺化烧瓶中, 加入约 55mg (6 滴; 0.5mmol) 丙酮二甲基缩醛和约 25mg (2 滴; 0.2mmol, 2mol%) 三氟化硼二乙醚合物。将该溶液在室温下保持约 16 小时(以除去残留的水)后, 冷却至 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 一次性向其中加入没有溶剂的 3.33g (7.3mmol) 番红花酸二醛二乙基缩醛(HPLC 纯度为 97.5%) 和 3.80g (21mmol, 29 当量) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环。下面, 混合物在 -20 至 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 9 小时, 用 HPLC 控制。在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下向其中加入 0.7ml (约 1g, 6mmol) 48% 含水氢溴酸, 混合物在该温度下搅拌 30 分钟。

向混合物中一次性加入 10ml (10mmol) 的 1N 氢氧化钠溶液进行中和。随后, 混合物在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰浴中搅拌 45 分钟, 然后用 1ml 乙酸酸化。然后, 反应溶液用二氯甲烷萃取, 用水洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥后浓

缩。得到 5.84g 暗红色固体残余物，将其悬浮在 60ml 庚烷中。混悬液在 100 °C 下回流 3 小时，缓慢冷却至室温后过滤。所得晶体用庚烷洗涤。晶体在高真空、室温下干燥后，得到 4.10g 棕红色粉末。使其溶于二氯甲烷 (60ml 或 35ml)，并在减压下连续用丙酮(40ml 或 30ml)代替，进行重结晶。冷却 (-20 °C)，用冷 (-20 °C) 丙酮洗涤，在高真空、55 °C 下干燥一小时后，得到 2.20g (产率 45%，以所用的番红花酸二乙基缩醛计) 虾青素，为紫色闪光的晶体，熔点 219 °C；HPLC: 97% (面积%)。

为了获得分析数据，进行两次以上重结晶。所得虾青素是具有金属光泽的晶体，熔点 219 °C；HPLC: 97% (面积%)；HPLC (与标准物比较的 wt.%):

(全 E)-虾青素: 94%

(9Z+13Z)-虾青素: 0.3%

单乙氧基甲氧基虾青素: 1.6%

8'-阿朴虾青素醛: 1.6%

3,3'-二羟基-2,3-二脱氢-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素("halbastacin"): 0.1%

二氯甲烷: 2%

UV (环己烷/3%CHCl₃): 476nm (logE=5.10)

微量分析 (用晶体中的 2%二氯甲烷修正过):

计算值: C 78.95% H 8.65%

实测值: C 78.79% H 8.52%

实施例 17

4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素中间体(式 VI 中 R²代表甲基, R⁵与 R⁶都代表氢, m 和 n 都代表 1) 的制备和分离

(a)由氯化锌催化, 用乙腈作为溶剂

将 580mg (1.5mmol)番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度>97%) 和 815mg (4.5mmol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 25ml 圆底烧瓶中的 10ml 丙酮中, 在 0 °C 下, 混合物用约 20mg (10mol%)无水氯化锌处理。所得橙色混悬液在 -5 °C 下搅拌 4 天, 其后在室温下搅拌 5 天, 得到淡黄色混悬液。下面,

冷却至-10 °C，用吸滤法过滤，在-20 °C下用 8ml 乙腈洗涤。在进行纯化时，将黄色晶体在 10ml 热甲醇中消化，冷却至-10 °C，滤出并在高真空、室温下干燥。得到 690mg (产率 62%) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素，为橙色粉末。

为了获得分析数据，再次将来自丙酮中的样本以类似方法进行消化。得到淡橙色晶体，熔点 170.5 °C。

UV(环己烷 /3% CHCl_3):429nm(logE=5.14), 403nm(logE=5.12), 382nm(logE=4.91); IR(cm^{-1}):no C=O bands; 质谱:748.5(M^+ , 5), 537.3(50), 179(100); $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400Mhz; 非对映体混合物):特别是 3.05, 3.17(2s, OCH_3), 3.60, 3.70(2s, C(3)-H), 4.98 和 5.07(2m, OCH_2O), 6.10-6.70(div.m, 烯烃的 H).

微量分析:

计算值: C 74.16% H 8.66%

实测值: C 74.07% H 8.96%

(b)由二(三氟磺酸)锌催化，用乙腈作为溶剂

向 40ml 乙腈中加入 72mg (约 8 滴)丙酮二甲基缩醛，然后是 43mg (0.12mmol, 1.2mol%)三氟甲磺酸锌，混合物搅拌约 16 小时。然后，在 0 °C 下向其中加入 4.01g (10mmol)番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度 $\geq 97\%$)和 4.60g (25.6mmol, 2.6 当量) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环，混合物在 0 °C 下搅拌 8 小时，在室温下搅拌 24 小时。按照类似于(a)所述的方法，用约 0.2ml 三乙胺中和后，混合物冷却至-20 °C，滤出深黄色糊状物，在高真空、室温下干燥。得到 7.06g (产率 94%) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素，为橙色晶体。

(c)由氯化铁(III)催化，用二氯甲烷作为溶剂

将 100ml 二氯甲烷中的 100mg (1mmol)丙酮二甲基缩醛和 76mg (0.5mmol, 4mol%)无水氯化铁(III)在带有磁搅拌器和氩气装置的 150ml 圆底烧瓶中保持约 16 小时。然后将混合物冷却至-30 °C，一次性向其中加入没有溶剂的 5.6g (14.0mmol)番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度 $\geq 97\%$)，然后是 6.5g (36mmol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环。混合物在-25 至 30 °C 下搅拌 7 小时，并用 HPLC 控制。

加入 0.5ml 三乙胺中和催化剂，在减压下(150mbar=15kPa)，二氯甲烷缓慢用约 90ml 甲醇代替，混合物冷却至-20 °C，滤出所得晶体，用冷(-20 °C) 甲醇洗涤，在高真空下干燥约 16 小时。得到 9.90g (产率 94 %) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素，为黄橙色晶体，熔点 169 - 172 °C。质谱:748.5(M⁺, 2)537.3(10); ¹H-NMR(C₆D₆, 400MHz;非对映体混合物): 特别是 2.40, 2.75(2m, 4H), 3.12(s, OCH₃, 6H), ~3.35(2s, OCH₃, 6H), 3.8(m, 2H), 4.6(m, 2H), 5.11 和 5.14(2s, 2H), 5.33(s, 2H), 6.3-6.8(m, 10 烯烃的 H)。

(d)由三氟化硼二乙醚合物催化，用二氯甲烷与乙腈的混合物作为溶剂

在-30 °C下，用约 40mg (3 滴, 0.3mmol, 4mol%)三氟化硼二乙醚合物催化 2.72g (6.8mmol)番红花酸二醛二甲基缩醛 (HPLC 纯度 \geq 97%) 与 3.28g (18.2mmol) 4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环在 50ml 二氯甲烷与 10ml 乙腈的混合物中进行类似反应(如(b)所述) 2 小时，用三乙胺中和并结晶(类似于(c))后，得到 4.71g (产率 92 %) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素，为淡黄色晶体，熔点 175 - 177 °C。

实施例 18

3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素、即虾青素(式 I 中 R¹ 代表羟基，m 和 n 都代表 1) 的制备

(a)二氯甲烷中的水解和裂解反应

在带有磁搅拌器和氩气化装置的 100ml 圆底烧瓶中，将 4.90g (6.55mmol) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素溶于 60ml 二氯甲烷。将溶液冷却至-20 °C，用 2ml 的 48% 含水氢溴酸处理，并用 HPLC 控制。1.5 小时后，在-15 至-20 °C下，混合物用 20ml 的 2N 氢氧化钠溶液中和，在分液漏斗中分离。有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，其后用半饱和的氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩至约 35ml。溶液通过 15g 硅胶垫过滤(0.04 - 0.065mm; 溶剂: 二氯甲烷/二乙醚(3:1))，在减压下略为浓缩，连续用乙醇代替，直至最后残留约 20ml 溶液，从中进行结晶。所得混悬液用一小刀尖丁基化的羟基甲苯处理，回流约 16 小时进行异构化。然后冷却至

0 °C, 用吸滤法过滤, 用冷乙醇洗涤。在高真空、70 °C 下干燥后得到 3.00g 暗红色晶体, 使其溶于 50ml 二氯甲烷, 溶剂在 40 °C/400mbar (40kPa) 下连续用丙酮代替 (最后的液体约为 30ml), 冷却至 0 °C, 过滤并用 -20 °C 丙酮洗涤, 进行结晶。在高真空、室温下干燥 18 小时后得到 2.80g (产率 68%, 修正过) 虾青素, 为具有金属光泽的晶体, 熔点 219 - 220 °C。

HPLC 含量 (与标准物比较的 wt.%):

(全 E)-虾青素: 94%

(9Z+13Z)-虾青素: 0.7%

8'-阿朴虾青素醛: 1.3%

单甲氧基甲基虾青素: 1.6%

3,3'-二羟基-2,3-二脱氢-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素 ("Halbastacin"): 0.3%

二氯甲烷: 1%

UV(环己烷/3%CHCl₃):467nm(logE=5.10); 质谱:596(M⁺, 10), 147(100); ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz):1.21 和 1.32(2s, 每种情况 6H), 1.81(t,J=12Hz, 2H), 1.95, 1.99 和 2.00(3s, 3x6H), 2.16(dxd, J₁=12Hz, J₂=6Hz, 2H), 3.68(d,J~2Hz, 2x OH), 4.32(dxdxd, J₁=12Hz, J₂=6Hz, J₃~2Hz), 6.2-6.7(div.m, 14 烯烃的 H)。

(b)乙腈中的水解和裂解反应

在氩气下, 将 4.9g (约 6.5mmol) 4,8,4',8'-四甲氧基-7,8,7',8'-四氢-3,4,3',4'-双(O-亚甲基)- β,β' -胡萝卜素 (熔点 167 - 174 °C) 置于带有磁搅拌器和氩气化装置的 100ml 圆底烧瓶中。在 -15 °C 下, 一边搅拌一边向该黄色混悬液中加入 2ml (3g, 20mmol) 的 48% 含水氢溴酸, 溶液的颜色立即变暗。15 分钟后, 温度升至 0 °C (冰浴), 混悬液在该温度下再搅拌 4 小时, 并用 HPLC 控制。随后, 用 20ml (20mmol) 的 1N 氢氧化钠溶液使混合物呈碱性, 用吸滤法过滤, 固体用大量水洗涤。下面, 将潮湿的晶体溶于 250ml 二氯甲烷, 溶液经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩至约 50ml。下面, 将浓缩了的溶液通过 15g 硅胶垫(0.04 - 0.065mm) 过滤, 并使用二氯甲烷/二乙醚(3:1) 溶剂混合物, 滤液在减压下略为浓缩。然后, 连续向其中加入 60ml 乙醇, 溶液浓缩, 直至最后的体积约为 15 - 20ml。所得混悬液在回流下沸腾 2 小时进行异构化, 冷却至室温, 过

滤，晶体用-20℃的10ml乙醇洗涤。在高真空、80℃下干燥两小时后得到3.30g虾青素，为暗紫色晶体，使其如(a)所述从70ml二氯甲烷与40ml丙酮中重结晶。得到3.10g（产率74%）虾青素，为深紫色闪光的晶体，熔点222℃；HPLC含量（与标准物比较的wt.%）：

（全E）-虾青素：91%

（9Z+13Z）-虾青素：0.3%

8'-阿朴虾青素醛：1.7%

单甲氧基甲基虾青素：1.9%

3,3'-二羟基-2,3-二脱氢-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素（“Halbastacin”）：
3.6%

二氯甲烷：1.4%

UV（环己烷/3%CHCl₃）：477nm（logE=5.07）；质谱和¹H-NMR与被公认的物质相同。

实施例 19

3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素，即虾青素（式I中R¹代表羟基，m和n都代表1；“直通法”II+III→I）的制备

将50ml二氯甲烷置于带有磁搅拌器、温度计和氩气装置的100ml四颈磺化烧瓶中，加入约55mg（6滴，0.5mmol）丙酮二甲基缩醛和40mg（3mol%）无水氯化铁(III)。混合物在35—40℃下搅拌2小时。下面，冷却至-30℃，一次性向其中加入没有溶剂的2.80g（7mmol）番红花酸二醛二甲基缩醛（HPLC纯度≥97%）和3.28g（18.2mmol，2.6当量）4,6,6-三甲基-5,6,7,7a-四氢-5-次甲基-1,3-苯并二氧戊环。下面，混合物在-30℃至-25℃下搅拌4.5小时，并用HPLC控制。然后，在-25℃下向其中加入1ml（约1.5g/9mmol）的48%含水氢溴酸和50ml二氯甲烷，混合物在-15℃下再搅拌1.25小时。

向混合物中一次性加入5ml（10mmol）的2N氢氧化钠溶液，混合物搅拌5分钟，进行中和。然后，倾入水中，分离出水，有机相用饱和碳酸氢钠溶液和半饱和的氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，在减压下浓缩至约30ml。使浓缩了的溶液通过15g硅胶垫（0.04—0.056mm）过滤，并使用二氯甲烷/二乙醚（3:1）溶剂混合物，在减压下略为浓缩，连续用乙醇代替，直至最终体积为20ml，此时发生结晶。所得混悬液用一小刀尖

丁基化的羟基甲苯处理，回流约 16 小时进行异构化。然后冷却至室温，用吸滤法过滤，用冷乙醇洗涤。在高真空、70 °C 下干燥两小时后得到 3.60g 紫色晶体，将其如实施例 18(a)所述从二氯甲烷/丙酮中重结晶两次。以这种方式得到 3.00g (产率 68%，以所用的番红花酸二醛二甲基缩醛计) 虾青素，为深紫色闪光的晶体，熔点 219 °C。HPLC 含量 (与标准物比较的 wt.%):

(全 E)-虾青素: 95%

(9Z+13Z)-虾青素: 0.2%

单甲氧基甲基虾青素: 1%

8'-阿朴虾青素醛: 1%

3,3'-二羟基-2,3-二脱氢-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素("halbastacin"): 0.3%

二氯甲烷: 1%

UV (环己烷/3%CHCl₃): 476nm (logE=5.10); 质谱和 ¹H-NMR 与被公认的物质相同。