



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110423191 B

(45) 授权公告日 2022.03.29

(21) 申请号 201910602072.6

C07C 55/16 (2006.01)

(22) 申请日 2019.07.05

C07C 69/34 (2006.01)

C07C 67/313 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110423191 A

(43) 申请公布日 2019.11.08

(73) 专利权人 常州大学

地址 213164 江苏省常州市武进区滆湖路1号

(56) 对比文件

US 4377708 A, 1983.03.22

WO 2004103942 A1, 2004.12.02

CN 102675016 A, 2012.09.19

CN 103373897 A, 2013.10.30

(72) 发明人 史一安 任文龙 储健骁 孙飞

(74) 专利代理机构 南京纵横知识产权代理有限公司 32224

代理人 董建林

Yang Wang et al..An atom-economic approach to carboxylic acids via Pd-catalyzed direct addition of formic acid to olefins with acetic anhydride as a co-catalyst.《ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY》.2015,第13卷(第31期),第8416-8419页.

Wenju Chang et al..A facile approach to ketones via Pd-catalyzed sequential carbonylation of olefins with formic acid.《ORGANIC CHEMISTRY FRONTIERS》.2017,第4卷第1074-1078页.

审查员 袁喆

(51) Int. Cl.

C07C 51/16 (2006.01)

C07C 53/126 (2006.01)

C07C 57/40 (2006.01)

C07C 57/30 (2006.01)

C07C 53/19 (2006.01)

C07C 59/125 (2006.01)

C07C 59/147 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

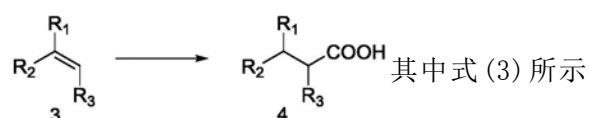
权利要求书1页 说明书15页 附图10页

(54) 发明名称

一种端位羧酸的合成方法

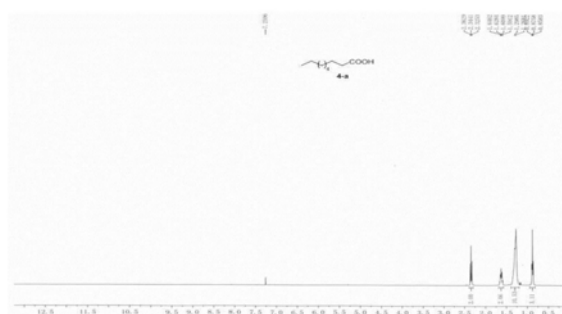
(57) 摘要

本发明公开了一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:在惰性气体的保护下,将式(3)所示的烯烃、甲酸、乙酸酐、Pd(OAc)₂以及单磷配体TFPP按比例加入有机溶剂中,在80-90℃条件下,式(3)所示的烯烃、甲酸和乙酸酐在金属钯盐Pd(OAc)₂和单磷配体TFPP催化作用下经48-72h的氢羧基化反应制得下式所示的端位羧酸,反应完成后分离目标产物端位羧酸;

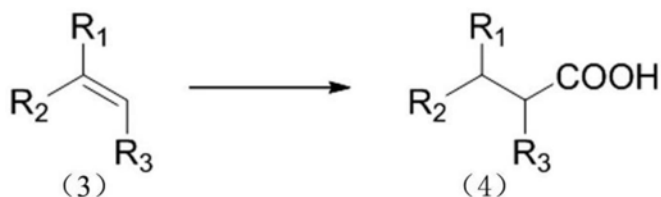


其中式(3)所示的烯烃选自环烯烃或R₁为推电子基团的直链烯

烃。采用本发明所述的方法能够在低温非高压的温和条件下反应得到对应的端位羧酸及其衍生物,且所述合成方法步骤简便、便于操作,产率高,能够大大的节约能源和提高合成效率。

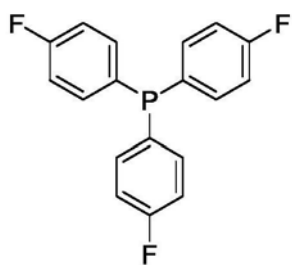


1. 一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:在惰性气体的保护下,将式(3)所示的烯烃、甲酸、乙酸酐、Pd(OAc)₂以及单磷配体TFPP按比例加入有机溶剂中,在80-90℃条件下,式(3)所示的烯烃、甲酸和乙酸酐在金属钯盐Pd(OAc)₂和单磷配体TFPP催化作用下经48-72h的氢羰基化反应制得式(4)所示的端位羧酸,反应完成后分离目标产物端位羧酸;



其中式(3)所示的烯烃选自R₁为推电子基团的直链烯烃,R₂为H原子或非H原子;所述R₂为H原子时,式(3)中的R₁选自与端位双键具有共轭效应的且不含取代基的端位烷基,或选自氯原子、醛基、羧基、酰胺基;所述R₂为非H原子时,式(3)中的R₁选自亚甲基环己烷;

所选用的单磷配体TFPP的结构为:



2. 根据权利要求1所述的一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:所加入的式(3)所示的烯烃1eq、Pd(OAc)₂ 0.05eq、单磷配体TFPP 0.3eq、乙酸酐0.2-0.1eq以及甲酸2-1.5eq。

3. 根据权利要求1所述的一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:所述的有机溶剂包括甲苯和苯。

4. 根据权利要求1所述的一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:包括采用萃取法或柱层析分离法分离所制备的端位羧酸。

一种端位羧酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机药物合成领域,具体涉及一种端位羧酸的合成方法。

背景技术

[0002] 端位羧酸及其衍生物是有机合成,精细化工,药物化学中一类非常重要的化合物,其作为药物、香料、合成砌块等在工业上发挥着巨大的作用。

[0003] 工业上该类化合物的合成一般使用有毒且易燃易爆的一氧化碳气体在高温高压下进行反应。但这些方法大存在使用了有毒的一氧化碳气体试剂,反应温度较高,反应压力较高的要求等问题,并且对反应器件的耐压能力提出了较高的要求。因此本发明一种通过使用催化剂合成端位羧酸的方法。

发明内容

[0004] 针对上述问题,本发明提出一种端位羧酸的合成方法。

[0005] 实现上述技术目的,达到上述技术效果,本发明通过以下技术方案实现:

[0006] 一种端位羧酸的合成方法,其特征在于:在惰性气体的保护下,将式(3)所示的烯烃、甲酸、乙酸酐、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 以及单磷配体TFPP按比例加入有机溶剂中,在80-90℃条件下,式(3)所示的烯烃、甲酸和乙酸酐在金属钯盐 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和单磷配体TFPP催化作用下经48-72h的氢羰基化反应制得式(4)所示的端位羧酸,反应完成后分离目标产物端位羧酸;其中式(3)所示的烯烃选自环烯烃或 R_1 为推电子基团的直链烯烃。

[0007] 作为本发明的进一步改进,式(3)所示的烯烃为环烯烃时,式(3)选自环己烯、环庚烯。

[0008] 作为本发明的进一步改进,式(3)所示的烯烃为直链烯烃时, R_2 为H原子或非H原子。

[0009] 作为本发明的进一步改进,所述的 R_2 为H原子时,所述的式(3)中的 R_1 选自与端位双键具有共轭效应的且不含取代基的端位烷基烯烃或其他端位双键的端位烷基烯烃。

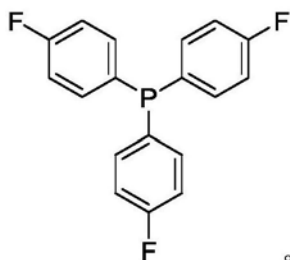
[0010] 作为本发明的进一步改进,所述的 R_1 选自芳基、氯原子、甲氧基、叔丁基二苯基氧基、醛基、1,3-二氧戊环基、羧基、酯基、氰基、磷酸酯基、酰胺基,环己基,叔丁基,烯烃共轭酯基,烯烃共轭苯基。

[0011] 作为本发明的进一步改进,所述的 R_2 为非H原子时,所述的式(3)中的选自 α -甲基苯乙烯、2-甲基-1庚烯、亚甲基环己烷、8-亚甲基-1,4-二氧螺环[4,5]癸烷。

[0012] 作为本发明的进一步改进,所加入的式(3)所示的烯烃(1eq)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05eq)、单磷配体TFPP(0.3eq)、乙酸酐(0.2-0.1eq)以及甲酸(2-1.5eq)。

[0013] 作为本发明的进一步改进,所选用的单磷配体TFPP的结构为:

[0014]



[0015] 作为本发明的进一步改进,所述的有机溶剂包括甲苯和苯。

[0016] 作为本发明的进一步改进,包括采用萃取法或柱层析分离法分离所制备的端位羧酸。本发明的有益效果:本发明以通过金属钯盐、单磷配体为催化剂,将烯烃与甲酸、乙酸酐反应,能够在低温非高压的温和条件下反应得到对应的端位羧酸及其衍生物,且所述合成方法步骤简便、便于操作,产率高,能够大大的节约能源和提高合成效率。

附图说明

[0017] 图1为实施例1合成的壬酸(结构式4-a)的¹H NMR谱图;

[0018] 图2为实施例1合成的壬酸(结构式4-a)的¹³C NMR谱图;

[0019] 图3为实施例24合成的5-庚烯酸(结构式4-x)的¹H NMR谱图;

[0020] 图4为实施例24合成的5-庚烯酸(结构式4-x)的¹³C NMR谱图;

[0021] 图5为实施例29合成的6-甲基-6-庚烯酸(结构式4-ad)的¹H NMR谱图;

[0022] 图6为实施例29合成的6-甲基-6-庚烯酸(结构式4-ad)的¹³C NMR谱图;

[0023] 图7为实施例30合成的10-甲基-6,10-十一二烯酸(结构式4-ae)的¹H NMR谱图;

[0024] 图8为实施例30合成的10-甲基-6,10-十一二烯酸(结构式4-ae)的¹³C NMR谱图;

[0025] 图9为实施例31合成的(R)-2-(((9H-氟-9-基)甲氧基)羰基)氨基)己二酸(结构式4-af)的¹H NMR谱图;

[0026] 图10为实施例31合成的(R)-2-(((9H-氟-9-基)甲氧基)羰基)氨基)己二酸(结构式4-af)的¹³C NMR谱图;

[0027] 图11为实施例32合成的8-((3as,4s,5r,6as)-5-((s)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢-4h-环戊烷[d][1,3]二氧戊环-4-基)氧基)辛酸(结构式4-ag)的¹H NMR谱图;

[0028] 图12为实施例32合成的8-((3as,4s,5r,6as)-5-((s)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢-4h-环戊烷[d][1,3]二氧戊环-4-基)氧基)辛酸(结构式4-ag)的¹³C NMR谱图;

[0029] 图13为实施例33合成的8-(3-((3ar,4r,6r,6ar)-6-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二恶英-4-基)-2,6-二恶英-3,6-二氢嘧啶-1(2h)-基)辛酸(结构式4-ah)的¹H NMR谱图;

[0030] 图14为实施例33合成的8-(3-((3ar,4r,6r,6ar)-6-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二恶英-4-基)-2,6-二恶英-3,6-二氢嘧啶-1(2h)-基)辛酸(结构式4-ah)的¹³C NMR谱图;

[0031] 图15为实施例34合成的4-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-二甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊基[A]菲仑-17-基)丁酸(结构式4-ai)的¹H NMR谱

图；

[0032] 图16为实施例34合成的4-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-二甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊基[A]菲仑-17-基)丁酸(结构式4-ai)的¹³C NMR谱图；

[0033] 图17为实施例35合成的8-((8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-氧代-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[A]菲仑-3-基)氧基)辛酸(结构式4-aj)的¹H NMR谱图；

[0034] 图18为实施例35合成的8-((8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-氧代-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[A]菲仑-3-基)氧基)辛酸(结构式4-aj)的¹³C NMR谱图；

[0035] 图19为实施例36合成的吡啶丁酸(结构式4-ak)的¹H NMR谱图；

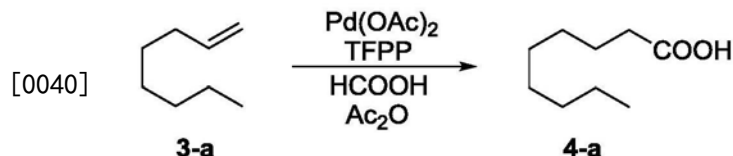
[0036] 图20为实施例36合成的吡啶丁酸(结构式4-ak)的¹³C NMR谱图。

具体实施方式

[0037] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0038] 下面结合附图对本发明的应用原理作详细的描述。

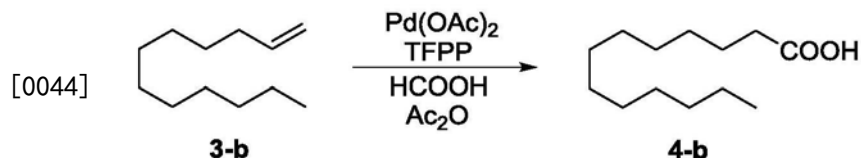
[0039] 实施例1壬酸(结构式4-a)的合成



[0041] TFPP代表单膦配体。

[0042] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-a的1-辛烯(0.5mmol,0.0561g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0727g淡黄色油状液体壬酸(见上述反应式中所述的结构式4-a),收率92%,直链与支链比例为30:1

[0043] 实施例2十三酸(结构式4-b)的合成

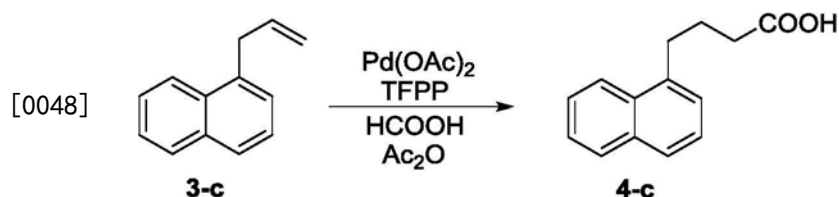


[0045] TFPP代表单膦配体。

[0046] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-b的1-十二烯(0.5mmol,0.0842g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80

℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.0989g白色固体十三酸(见上述反应式中所述的结构式4-b),收率92%,直链与支链比例为25:1

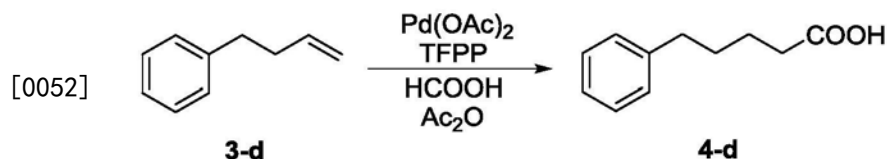
[0047] 实施例3 1-萘丁酸(结构式4-c)的合成



[0049] TFPP代表单膦配体。

[0050] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-c的1-烯丙基萘(0.5mmol,0.0841g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.091g白色固体1-萘丁酸(见上述反应式中所述的结构式4-c),收率85%,直链与支链比例为50:1

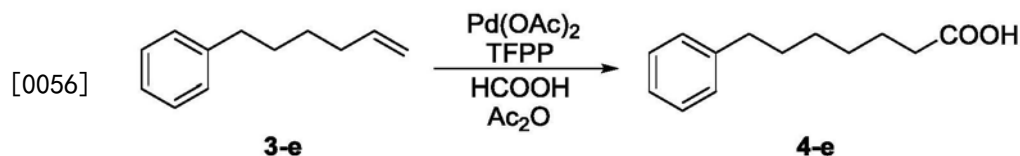
[0051] 实施例4 苯并戊酸(结构式4-d)的合成



[0053] TFPP代表单膦配体。

[0054] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-d的4-苯基-1-丁烯(0.5mmol,0.0661g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.080g白色固体苯并戊酸(见上述反应式中所述的结构式4-d),收率90%,直链与支链比例为大于100:1

[0055] 实施例5 苯己酸(结构式4-e)的合成



[0057] TFPP代表单膦配体。

[0058] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-e的6-苯基-1-己烯(0.5mmol,0.0801g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH

溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.080g白色固体苯己酸(见上述反应式中所的结构式4-e),收率78%,直链与支链比例为30:1

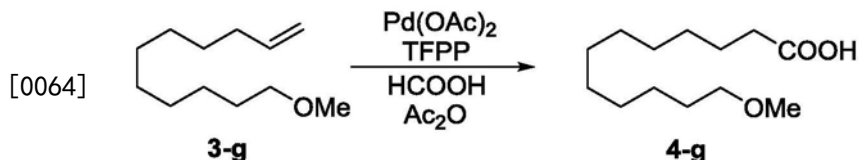
[0059] 实施例6 12-氯-十二酸(结构式4-f)的合成



[0061] TFPP代表单膦配体。

[0062] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-f的11-氯-1-十一碳烯(0.5mmol,0.0944g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.106g白色固体12-氯-十二酸(见上述反应式中所的结构式4-f),收率90%,直链与支链比例为21:1

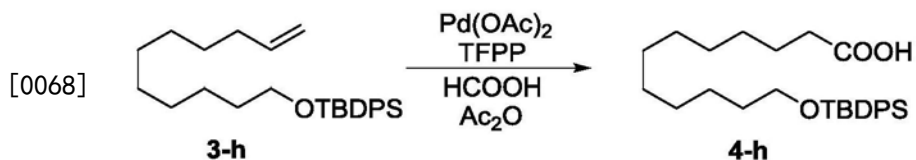
[0063] 实施例7 12-甲氧基-十二酸(结构式4-g)的合成



[0065] TFPP代表单膦配体。

[0066] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-g的11-甲氧基-1-十一碳烯(0.5mmol,0.0852g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.111g白色固体12-甲氧基-十二酸(见上述反应式中所的结构式4-g),收率73%,直链与支链比例为21:1

[0067] 实施例8 12-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅基]氧基]-十二酸(结构式4-h)的合成

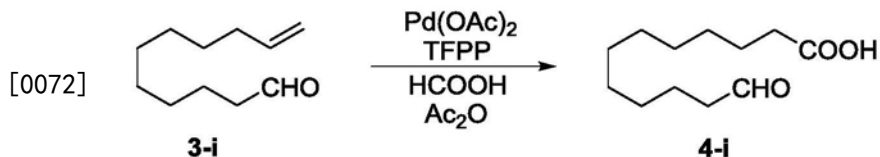


[0069] TFPP代表单膦配体。

[0070] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-h的11-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅基]氧基]-1-十一烯(0.5mmol,0.1974g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.111g白色固体12-[(1,1-二甲基乙基)二苯

基硅基]氧基]-十二酸(见上述反应式中所述的结构式4-h),收率73%,直链与支链比例为21:1

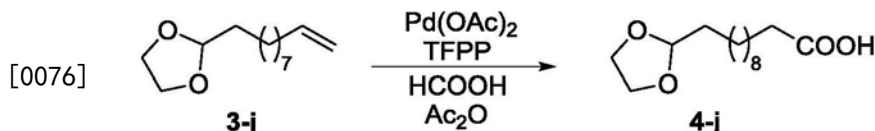
[0071] 实施例9 12-醛基-十二酸(结构式4-i)的合成



[0073] TFPP代表单膦配体。

[0074] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-i的10-十一烯醛(0.5mmol,0.0841g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.098g白色固体12-醛基-十二酸(见上述反应式中所述的结构式4-i),收率92%,直链与支链比例为大于100:1

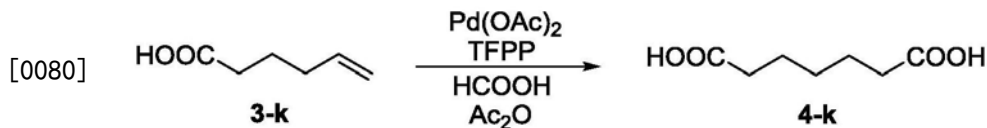
[0075] 实施例10 2-(10-十一酸基)-1,3-二氧戊环(结构式4-j)的合成



[0077] TFPP代表单膦配体。

[0078] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-j的2-(9-癸烯基)-1,3-二氧戊环(0.5mmol,0.1062g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.1054g白色固体2-(10-十一酸基)-1,3-二氧戊环(见上述反应式中所述的结构式4-j),收率82%,直链与支链比例为21:1

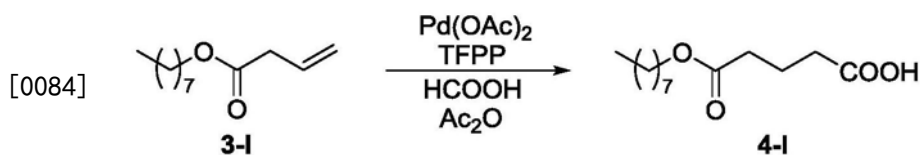
[0079] 实施例11庚二酸(结构式4-k)的合成



[0081] TFPP代表单膦配体。

[0082] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-k的5-己烯酸(0.5mmol,0.0507g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加入2mL DCM转入100mL鸡心瓶,加入20mL石油醚,静置,待析出固体沉入瓶底,上层清液倾倒出。再用10mL石油醚荡洗2次,抽干产物得到0.0760g淡黄色固体庚二酸(见上述反应式中所述的结构式4-k),收率95%,直链与支链比例大于100:1

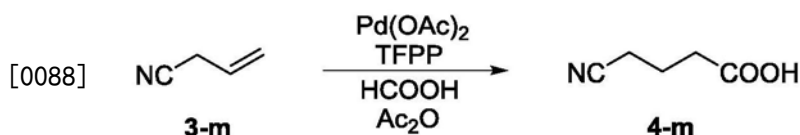
[0083] 实施例12 4-辛酯基丁酸(结构式4-1)的合成



[0085] TFPP代表单膦配体。

[0086] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-1的3-辛酯基-丙烯(0.5mmol,0.0992g),甲酸(0.5mmol,0.0230g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,在反应液中加入0.5mLNa₂CO₃饱和溶液,充分碱化。装200-300目中性氧化铝柱,上样,用纯EA冲100mL。压干柱子,用50mL1M盐酸压进柱子,充分酸化,压干柱子水,用EA冲出产物,旋干得到0.0948g淡黄色油状液体4-辛酯基丁酸(见上述反应式中所述的结构式4-1),收率78%,直链与支链比例大于100:1

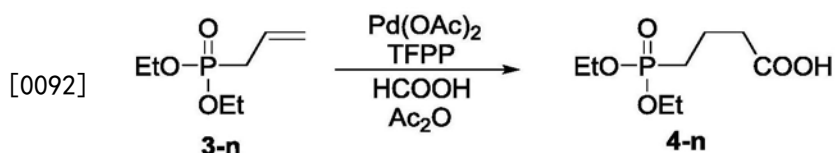
[0087] 实施例13 4-氰基丁酸(结构式4-m)的合成



[0089] TFPP代表单膦配体。

[0090] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-m的烯丙基氰(0.5mmol,0.0335g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0328g淡黄色油状液体4-氰基丁酸(见上述反应式中所述的结构式4-m),收率66%,直链与支链比例大于100:1

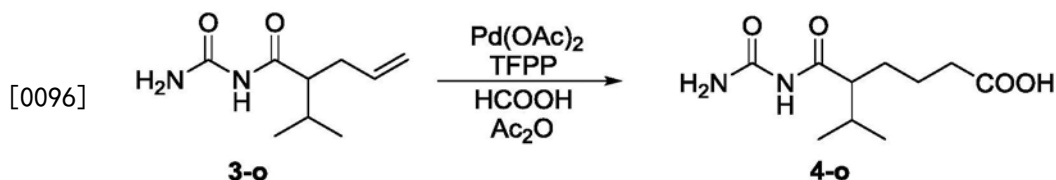
[0091] 实施例14 4-丁酸基磷酸二乙酯(结构式4-n)的合成



[0093] TFPP代表单膦配体。

[0094] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-n的烯丙基磷酸二乙酯(0.5mmol,0.0891g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0835g无色油状液体4-丁酸基磷酸二乙酯(见上述反应式中所述的结构式4-n),收率75%,直链与支链比例大于100:1

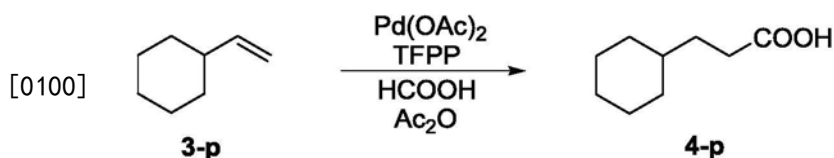
[0095] 实施例15 4-丁酸基基异丙基乙醯脲(结构式4-o)的合成



[0097] TFPP代表单膦配体。

[0098] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-o的丙戊酰脲(0.5mmol,0.0921g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加入2mL DCM转入100mL鸡心瓶,加入20mL石油醚,静置,待析出固体沉入瓶底,上层清液倾倒入。再用10mL石油醚荡洗2次,抽干产物得到0.110g白色固体4-丁酸基基异丙基乙醯脲(见上述反应式中所述的结构式4-o),收率96%,直链与支链比例大于100:1

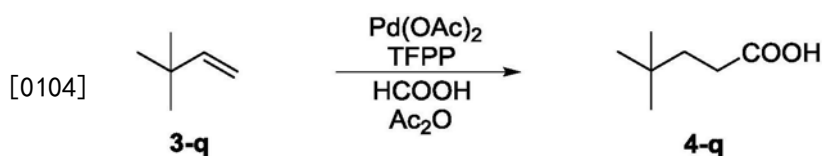
[0099] 实施例16 3-环己基丙酸(结构式4-p)的合成



[0101] TFPP代表单膦配体。

[0102] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-p的乙烯基环己烷(0.5mmol,0.0551g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0727g无色油状液体3-环己基丙酸(见上述反应式中所述的结构式4-p),收率93%,直链与支链比例大于100:1

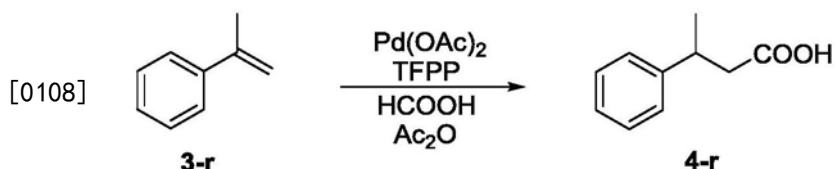
[0103] 实施例17 4,4-二甲基-1-戊酸(结构式4-q)的合成



[0105] TFPP代表单膦配体。

[0106] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-q的3,3-二甲基-1-丁烯(0.5mmol,0.0551g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。72小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0553g淡黄色油状液体4,4-二甲基-1-戊酸(见上述反应式中所述的结构式4-q),收率85%,直链与支链比例大于100:1

[0107] 实施例18 3-苯基丁酸(结构式4-r)的合成



[0109] TFPP代表单膦配体。

[0110] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-r的2-苯基-1-丙烯(0.5mmol,0.0591g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。72小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0553g白色固体3-苯基丁酸((见上述反应式中所的结构式4-r),收率84%,直链与支链比例大于100:1

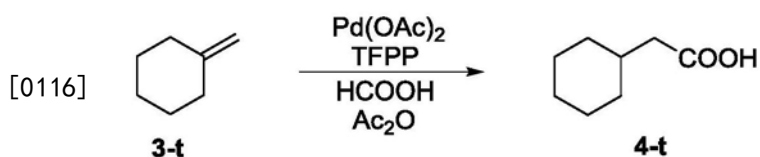
[0111] 实施例19 3-甲基-1-辛酸(结构式4-s)的合成



[0113] TFPP代表单膦配体。

[0114] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-s的2-甲基-1-庚烯(0.5mmol,0.0561g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。72小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0497g无色油状液体3-甲基-1-辛酸(见上述反应式中所的结构式4-s),收率63%,直链与支链比例大于100:1

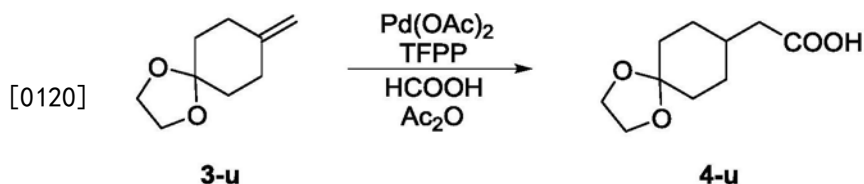
[0115] 实施例20环己基乙酸(结构式4-t)的合成



[0117] TFPP代表单膦配体。

[0118] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-t的亚甲基环己烷(0.5mmol,0.0481g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0700g白色固体环己基乙酸(见上述反应式中所的结构式4-t),收率93%,直链与支链比例大于100:1

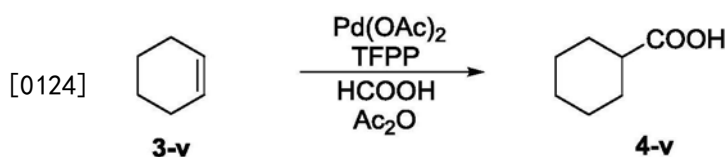
[0119] 实施例21 8-乙氧基-1,4-二氧螺环[4,5]癸烷(结构式4-u)的合成



[0121] TFPP代表单膦配体。

[0122] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-u的8-亚甲基-1,4-二氧螺环[4,5]癸烷(0.5mmol,0.0771g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.5mmol,0.0510g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为90℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.0719g白色固体8-乙羧基-1,4-二氧螺环[4,5]癸烷(见上述反应式中所描述的结构式4-u),收率72%,直链与支链比例大于100:1

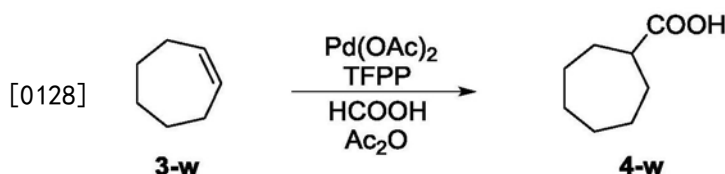
[0123] 实施例22环己甲酸(结构式4-v)的合成



[0125] TFPP代表单膦配体。

[0126] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-v的环己烯(0.5mmol,0.0411g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。72小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.054g无色油状液体环己甲酸(见上述反应式中所描述的结构式4-v),收率84%,直链与支链比例大于100:1

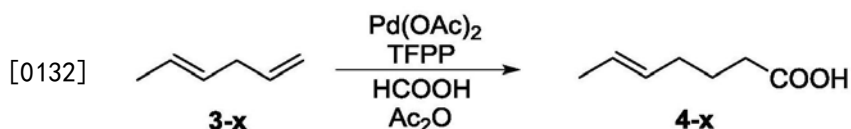
[0127] 实施例23环庚甲酸(结构式4-w)的合成



[0129] TFPP代表单膦配体。

[0130] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-w的环庚烯(0.5mmol,0.0481g),甲酸(1mmol,0.0460g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。72小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0572g白色固体环庚甲酸(见上述反应式中所描述的结构式4-w),收率81%,直链与支链比例大于100:1

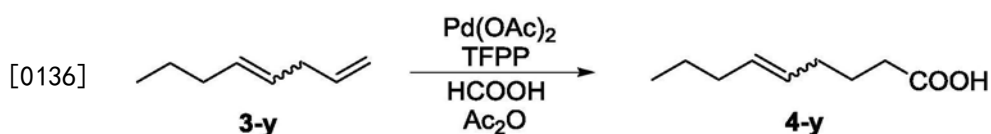
[0131] 实施例24 5-庚烯酸(结构式4-x)的合成



[0133] TFPP代表单膦配体。

[0134] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-x的反-1,4-己二烯(0.5mmol,0.0411g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0388g无色油状液体5-庚烯酸(见上述反应式中所述的结构式4-x),收率61%,直链与支链比例大于100:1

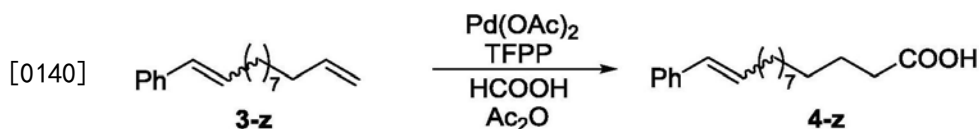
[0135] 实施例25 5-壬烯酸(结构式4-y)的合成



[0137] TFPP代表单膦配体。

[0138] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-y的1,4-辛二烯(0.5mmol,0.0501g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.0484g无色油状液体5-壬烯酸(见上述反应式中所述的结构式4-y),收率66%,直链与支链比例大于100:1

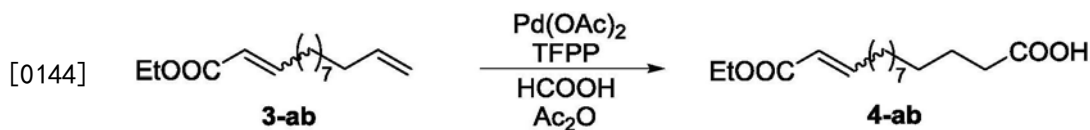
[0139] 实施例26 13-苯基-12-十三烯酸(结构式4-z)的合成



[0141] TFPP代表单膦配体。

[0142] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-z的12-苯基-1,11-十二二烯(0.5mmol,0.121g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.101g白色固体13-苯基-12-十三烯酸(见上述反应式中所述的结构式4-z),收率70%,直链与支链比例为38:1

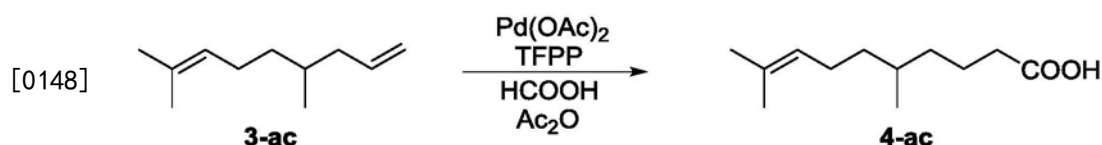
[0143] 实施例27 13-乙基酯基-11-十三烯酸(结构式4-ab)的合成



[0145] TFPP代表单膦配体。

[0146] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-ab的12-乙基酯基-1,11-十二二烯(0.5mmol,0.1192g),甲酸(0.5mmol,0.0230g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,在反应液中加入0.5mLNa₂CO₃饱和溶液,充分碱化。装200-300目中性氧化铝柱,上样,用纯EA冲100mL。压干柱子,用50mL1M盐酸压进柱子,充分酸化,压干柱子水,用EA冲出产物,旋干得到0.1066g淡黄色油状液体13-乙基酯基-11-十三烯酸(见上述反应式中所所述的结构式4-ab)收率75%,直链与支链比例为30:1

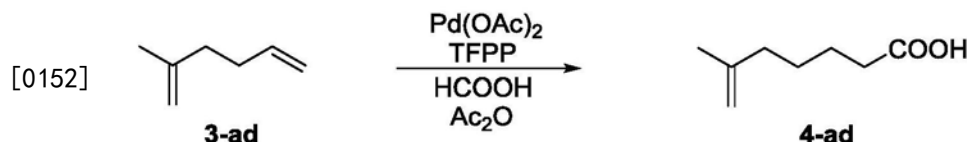
[0147] 实施例28 5,9-二甲基-8-癸烯酸(结构式4-ac)的合成



[0149] TFPP代表单膦配体。

[0150] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-ac的4,5-二甲基-1,7-壬二烯(0.5mmol,0.0762g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.081g无色油状液体5,9-二甲基-8-癸烯酸(见上述反应式中所所述的结构式4-ac),收率82%,直链与支链比例大于100:1

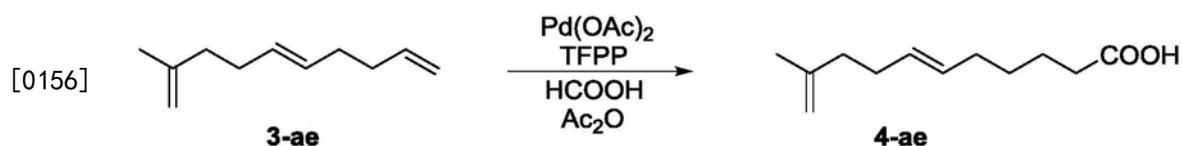
[0151] 实施例29 6-甲基-6-庚烯酸(结构式4-ad)的合成



[0153] TFPP代表单膦配体。

[0154] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-ad的2-甲基-1,5-己二烯(0.5mmol,0.0481g),甲酸(0.5mmol,0.0230g)和乙酸酐(0.05mmol,0.0051g),四丁基碘化铵(0.025mmol,0.0092g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.050g淡黄色油状液体6-甲基-6-庚烯酸(见上述反应式中所所述的结构式4-ad),收率70%,直链与支链比例为60:1

[0155] 实施例30 10-甲基-6,10-十一二烯酸(结构式4-ae)的合成

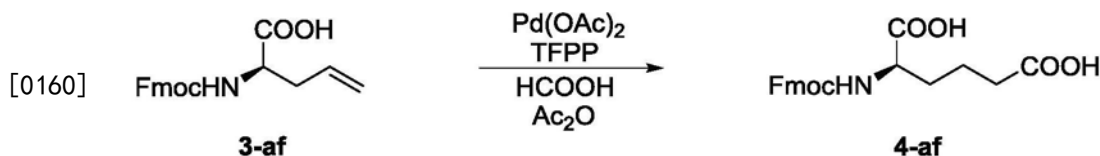


[0157] TFPP代表单膦配体。

[0158] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP

(0.15mmol, 0.0474g)、0.5mL甲苯, 结构式为3-ae的9-甲基-1,5,9-癸三烯(0.5mmol, 0.0751g), 甲酸(0.75mmol, 0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol, 0.0102g)。拧上瓶盖密封, 调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热, 冷却至室温, 加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL, 用二氯甲烷洗3次, 每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化, 再用二氯甲烷萃取三次, 每次30mL。得到0.0676g无色油状液体10-甲基-6,10-十一二烯酸(见上述反应式中所述的结构式4-ae), 收率69%, 直链与支链比例为20:1

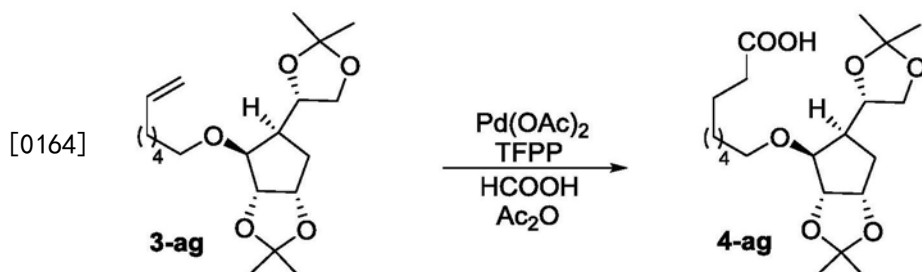
[0159] 实施例31 (R)-2-(((9H-氟-9-基)甲氧基)羰基)氨基)己二酸(结构式4-af)的合成



[0161] TFPP代表单膦配体。

[0162] 在氩气保护下, 于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol, 0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol, 0.0474g)、0.5mL甲苯, 结构式为3-af的, (R)-2-(((9H-氟-9-基)甲氧基)羰基)氨基)戊-4-烯酸(0.5mmol, 0.1687g), 甲酸(0.75mmol, 0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol, 0.0102g)。拧上瓶盖密封, 调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热, 冷却至室温, 加入2mL DCM转入100mL鸡心瓶, 加入20mL石油醚, 静置, 待析出固体沉入瓶底, 上层清液倾倒出。再用10mL石油醚荡洗2次, 抽干产物得到0.181g白色固体(R)-2-(((9H-氟-9-基)甲氧基)羰基)氨基)己二酸(见上述反应式中所述的结构式4-af), 收率94%, 直链与支链比例大于100:1

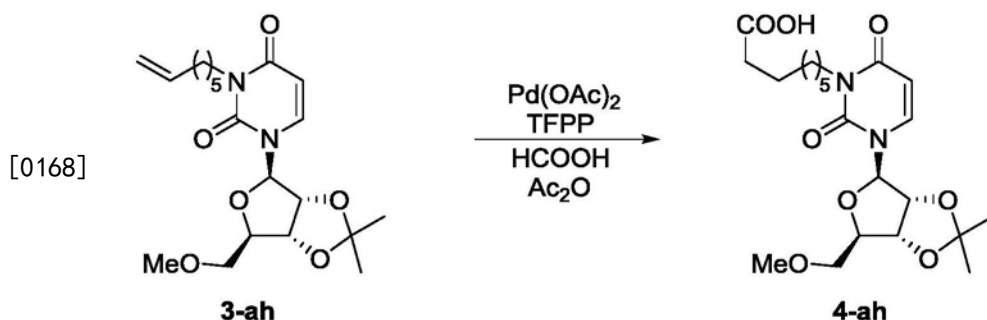
[0163] 实施例32 8-((3as,4s,5r,6as)-5-((s)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢-4h-环戊烷[d][1,3]二氧戊环-4-基)氧基)辛酸(结构式4-ag)的合成



[0165] TFPP代表单膦配体。

[0166] 在氩气保护下, 于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol, 0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol, 0.0474g)、0.5mL甲苯, 结构式为3-ag的(3as,4s,5r,6as)-5-((s)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-4-(hept-6-en-1-氧基)-2,2-二甲基四氢-4h-环戊烷[d][1,3]二恶英(0.5mmol, 0.1782g), 甲酸(0.75mmol, 0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol, 0.0102g)。拧上瓶盖密封, 调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热, 冷却至室温, 柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为3:1)得到0.1708g淡黄色油状液体8-((3as,4s,5r,6as)-5-((s)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢-4h-环戊烷[d][1,3]二氧戊环-4-基)氧基)辛酸(见上述反应式中所述的结构式4-ag), 收率85%, 直链与支链比例为21:1

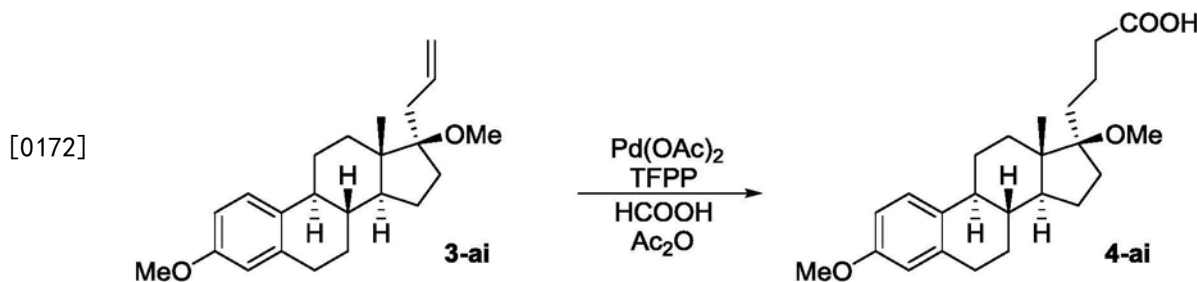
[0167] 实施例33 8-(3-((3ar,4r,6r,6ar)-6-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃[3,4-d][1,3]二恶英-4-基)-2,6-二恶英-3,6-二氢嘧啶-1(2h)-基)辛酸(结构式4-ah)的合成



[0169] TFPP代表单膦配体。

[0170] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-ah的1-((3ar,4r,6r,6ar)-6-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧基-4-基)嘧啶-2,4(1h,3h)-二酮(0.5mmol,0.1972g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.1784g无色油状液体8-(3-((3ar,4r,6r,6ar)-6-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二恶英-4-基)-2,6-二恶英-3,6-二氢嘧啶-1(2h)-基)辛酸(见上述反应式中所所述的结构式4-ah),收率81%,直链与支链比例为33:1

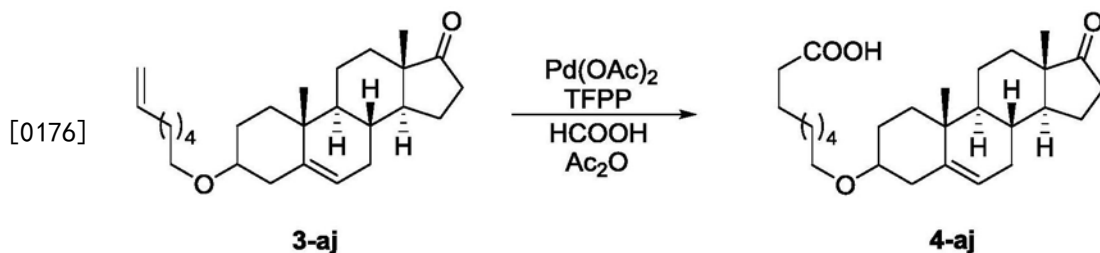
[0171] 实施例34 4-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-二甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊基[A]菲仑-17-基)丁酸(结构式4-ai)的合成



[0173] TFPP代表单膦配体。

[0174] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-ai的(8R,9S,13S,14S,17R)-17-烯丙基-3,17-二甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊烷[A]菲(0.5mmol,0.1703g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷3mL转入125mL分液漏斗中。母液加1M NaOH溶液30mL,用二氯甲烷洗3次,每次30mL。水相用3M盐酸15mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次30mL。得到0.157g白色固体4-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-二甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊基[A]菲仑-17-基)丁酸(见上述反应式中所所述的结构式4-ai),收率81%,直链与支链比例大于100:1

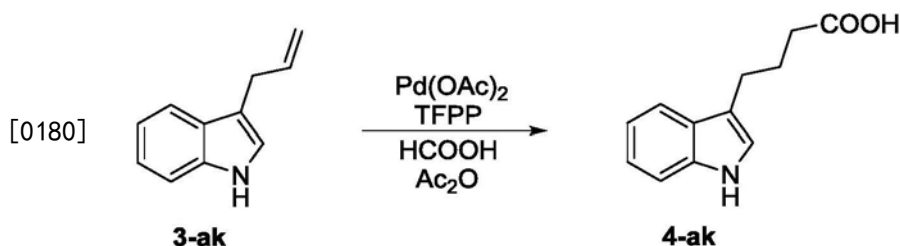
[0175] 实施例35 8-((8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-氧代-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[A]菲仑-3-基)氧基)辛酸(结构式4-aj)的合成



[0177] TFPP代表单膦配体。

[0178] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.025mmol,0.0056g)、单膦配体TFPP(0.15mmol,0.0474g)、0.5mL甲苯,结构式为3-aj的(8R,9S,10R,13S,14S)-3-(HEPT-6-EN-1-氧基)-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十四氢-17H-环戊烷[A]菲萸-17-酮(0.5mmol,0.1923g),甲酸(0.75mmol,0.0345g)和乙酸酐(0.1mmol,0.0102g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1)得到0.1791g白色固体8-((8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-氧代-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[A]菲仑-3-基)氧基)辛酸(见上述反应式中所述的结构式4-aj),收率85%,直链与支链比例大于100:1

[0179] 实施例36吡啶丁酸(结构式4-ak)的合成



[0181] TFPP代表单膦配体。

[0182] 在氩气保护下,于反应器中依次加入醋酸钯(0.318mmol,0.071g)、单膦配体TFPP(1.9mmol,0.0600g)、6.4mL甲苯,结构式为3-ak的3-烯丙基吡啶(0.5mmol,1g),甲酸(9.54mmol,0.44g)和乙酸酐(1.27mmol,0.13g)。拧上瓶盖密封,调节加热盘温度为80℃。48小时后停止加热,冷却至室温,加二氯甲烷10mL转入1000mL分液漏斗中。母液加1MNaOH溶液390mL,用二氯甲烷洗3次,每次300mL。水相用3M盐酸200mL酸化,再用二氯甲烷萃取三次,每次300mL。得到1.02g褐色固体吡啶丁酸(见上述反应式中所述的结构式4-ak),收率79%,直链与支链比例大于100:1。

[0183] 以上显示和描述了本发明的基本原理和主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和进步都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。

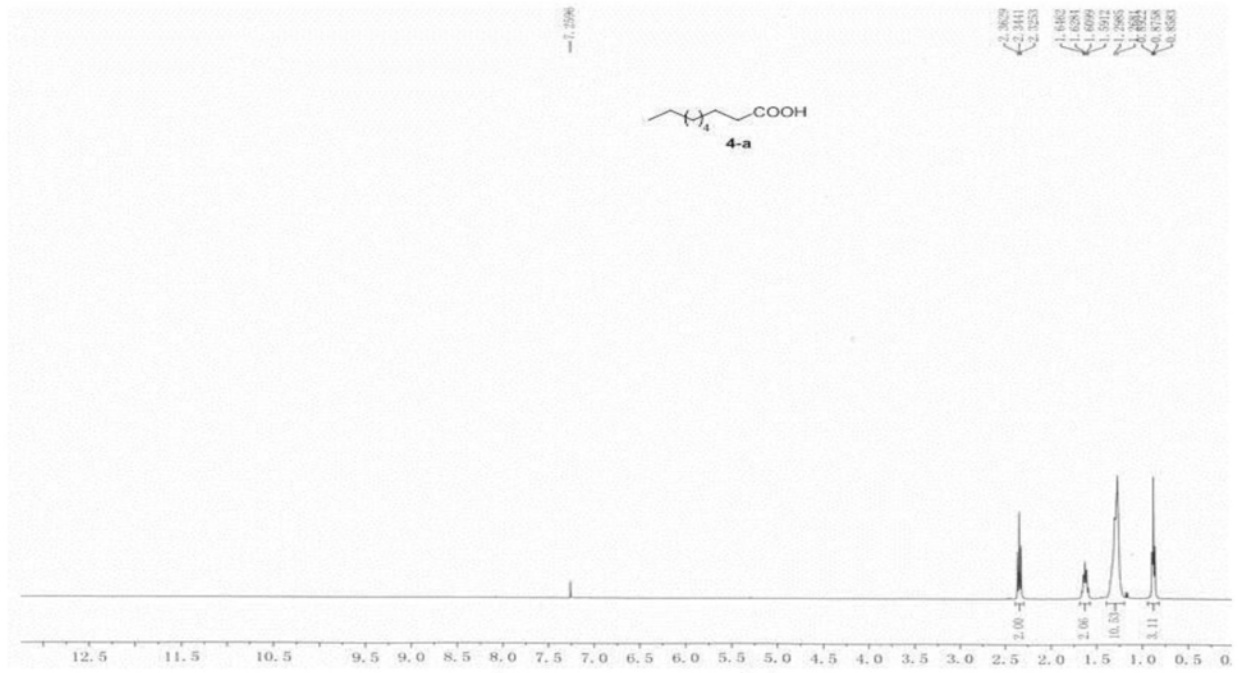


图1

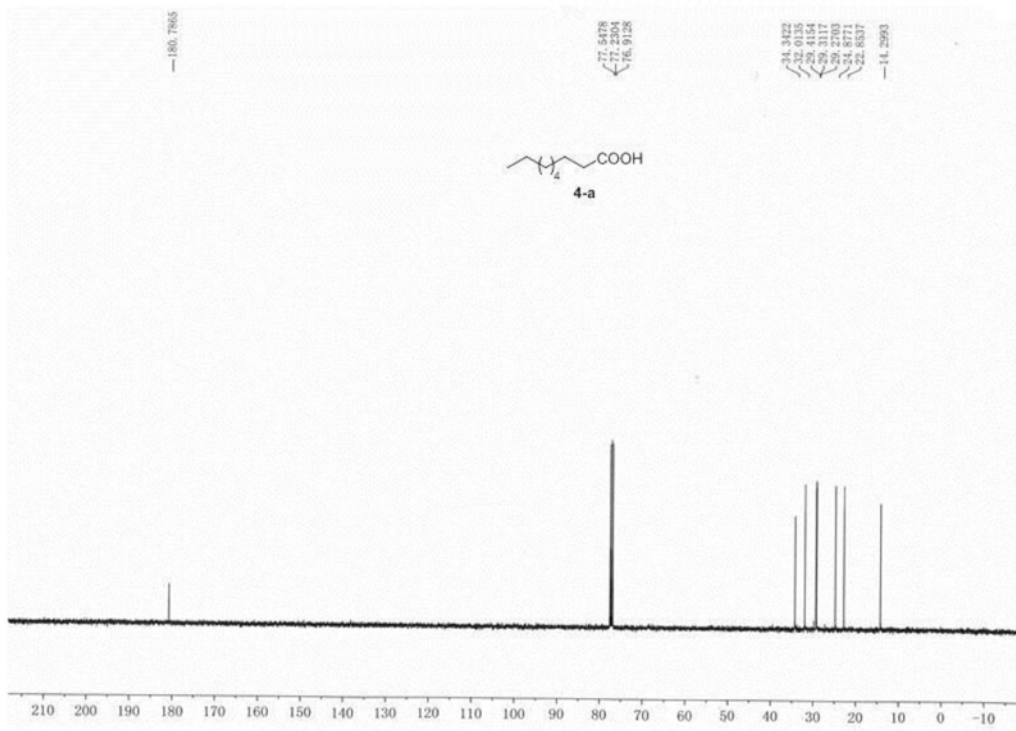


图2

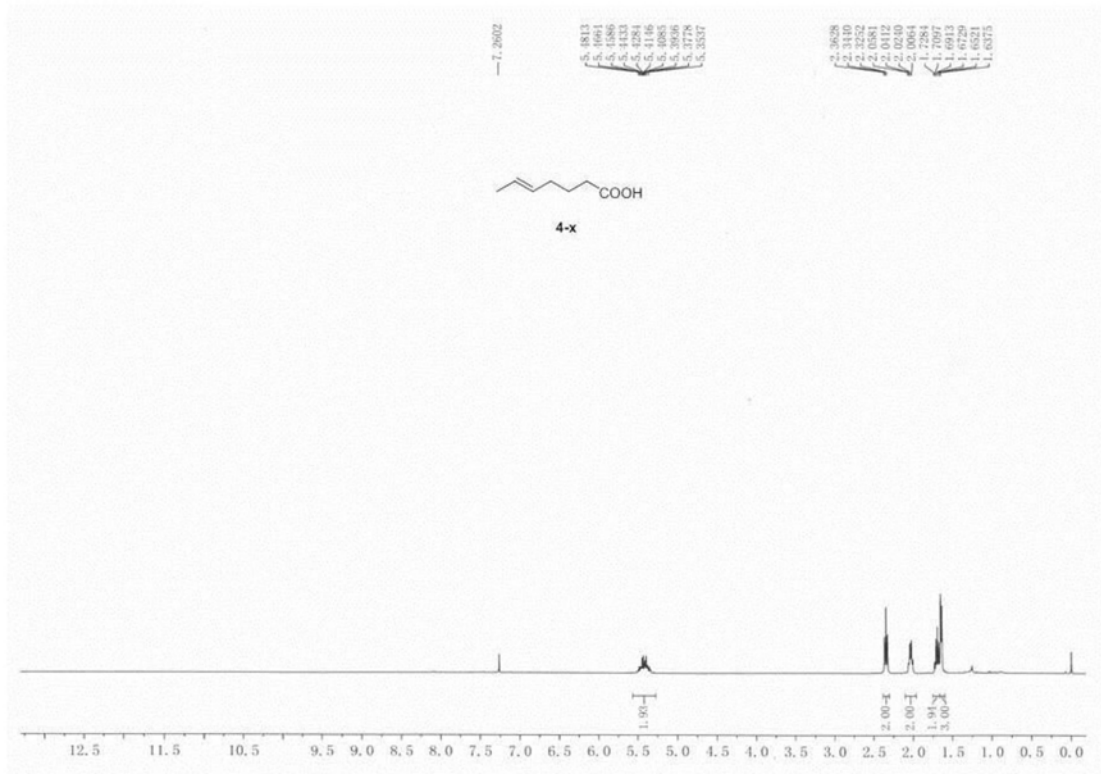


图3

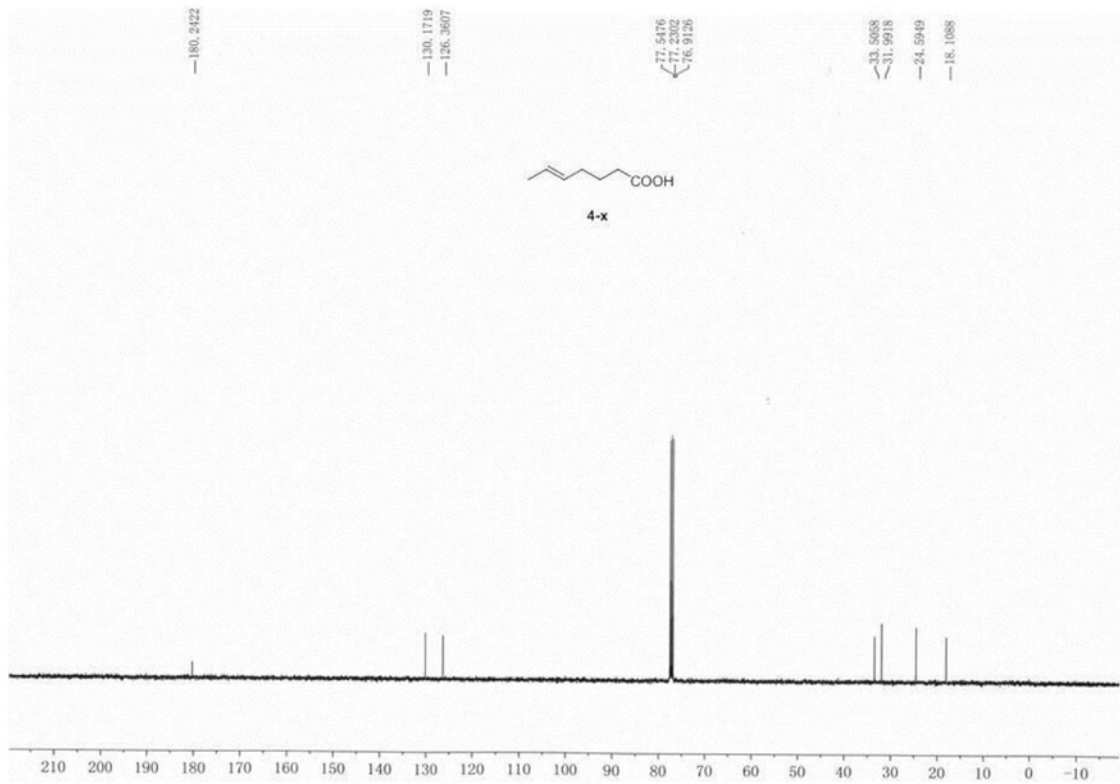


图4

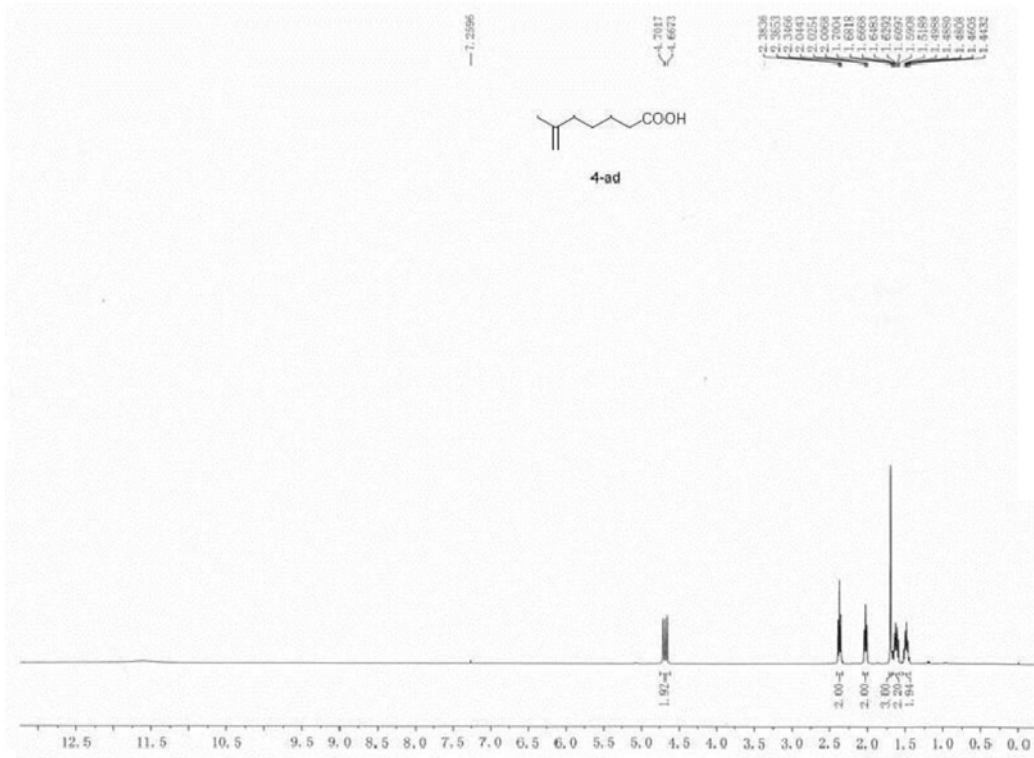


图5

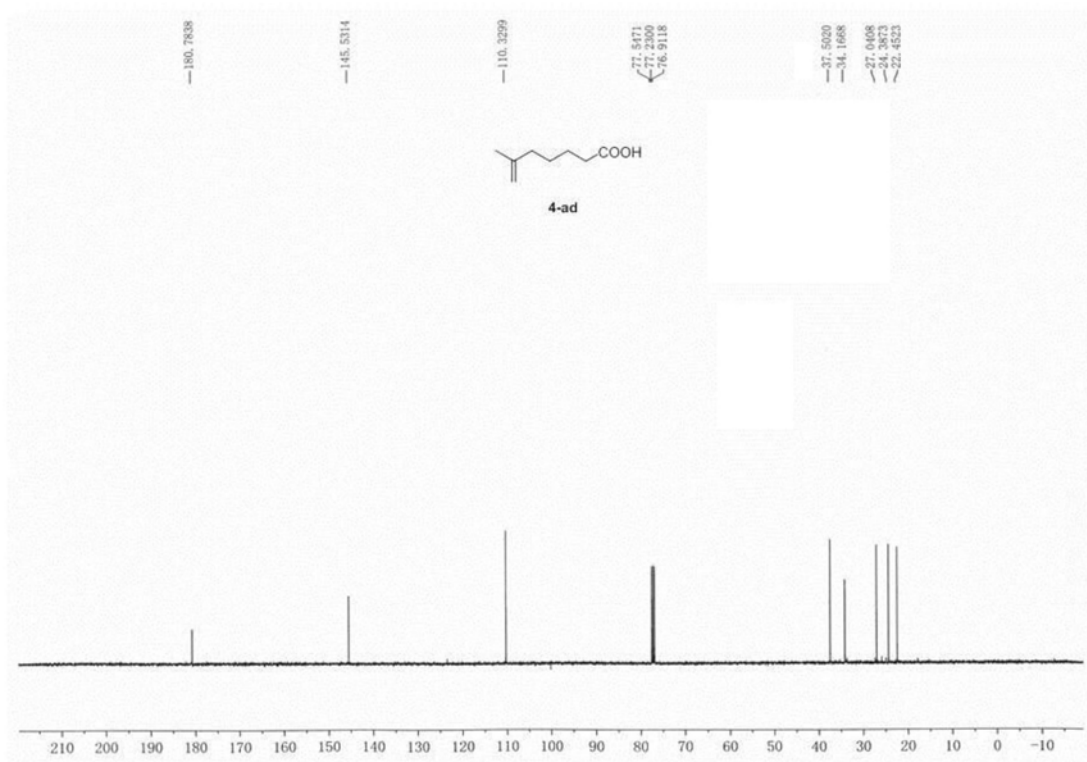


图6

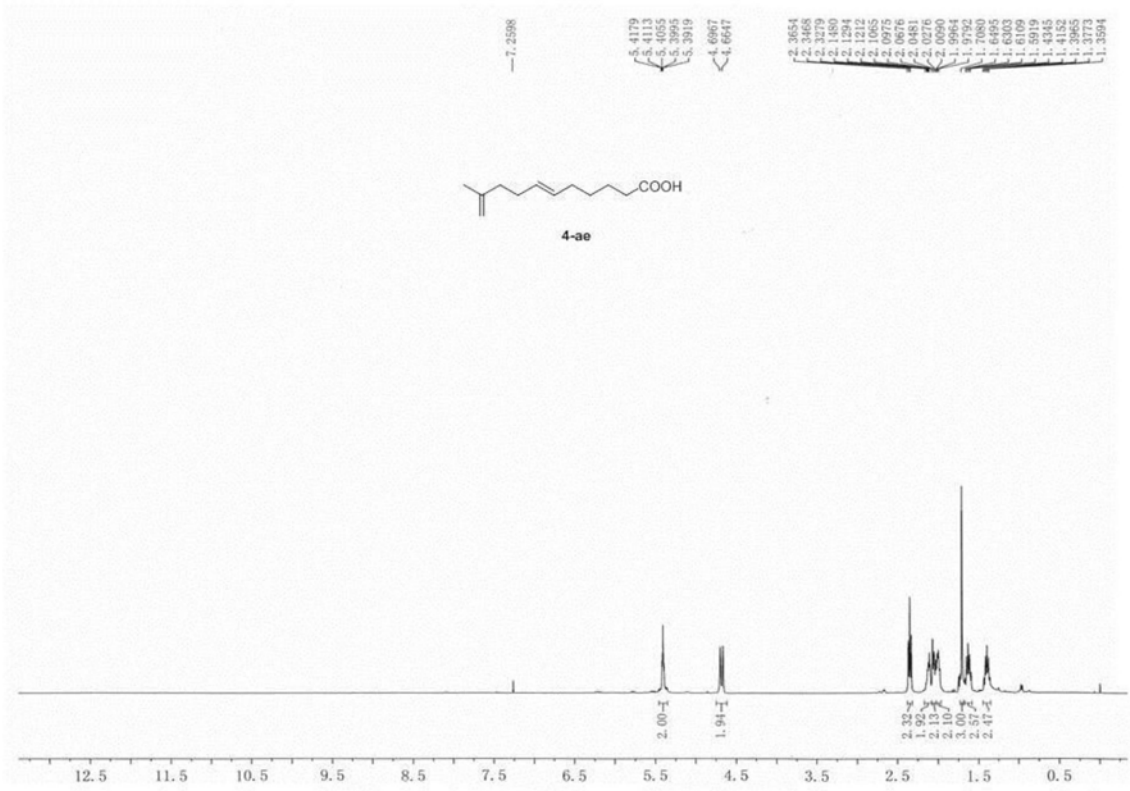


图7

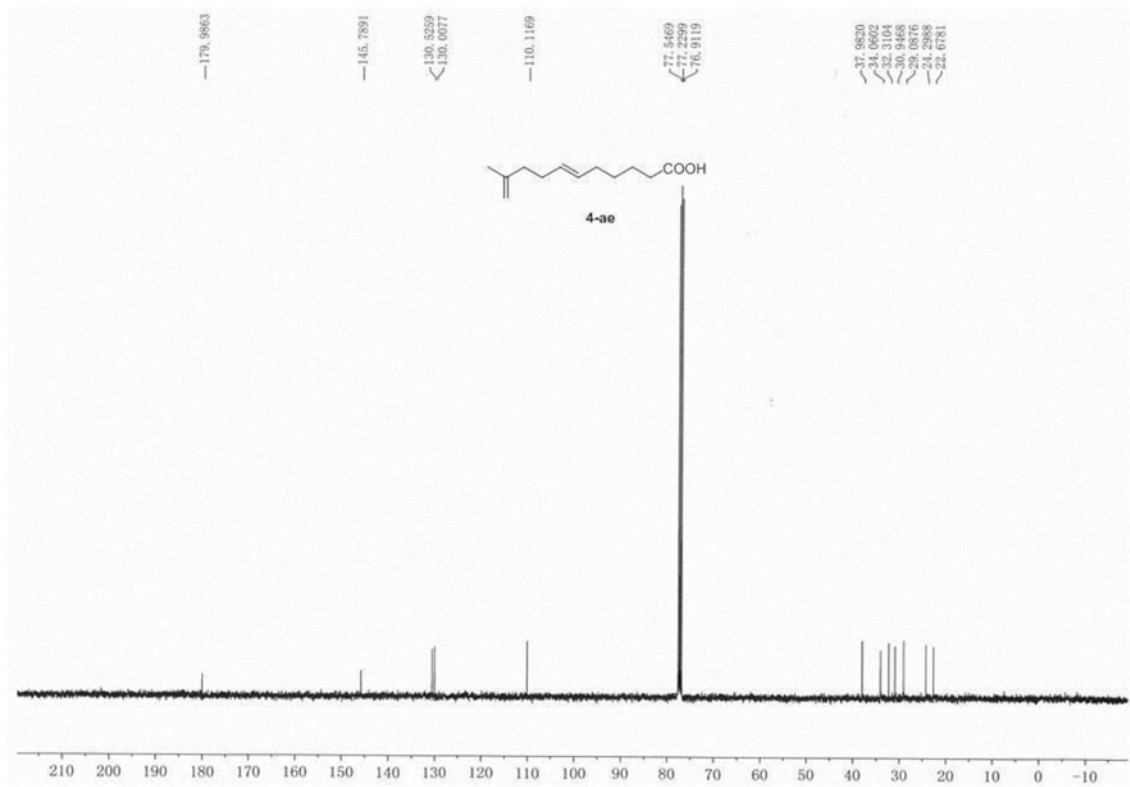


图8

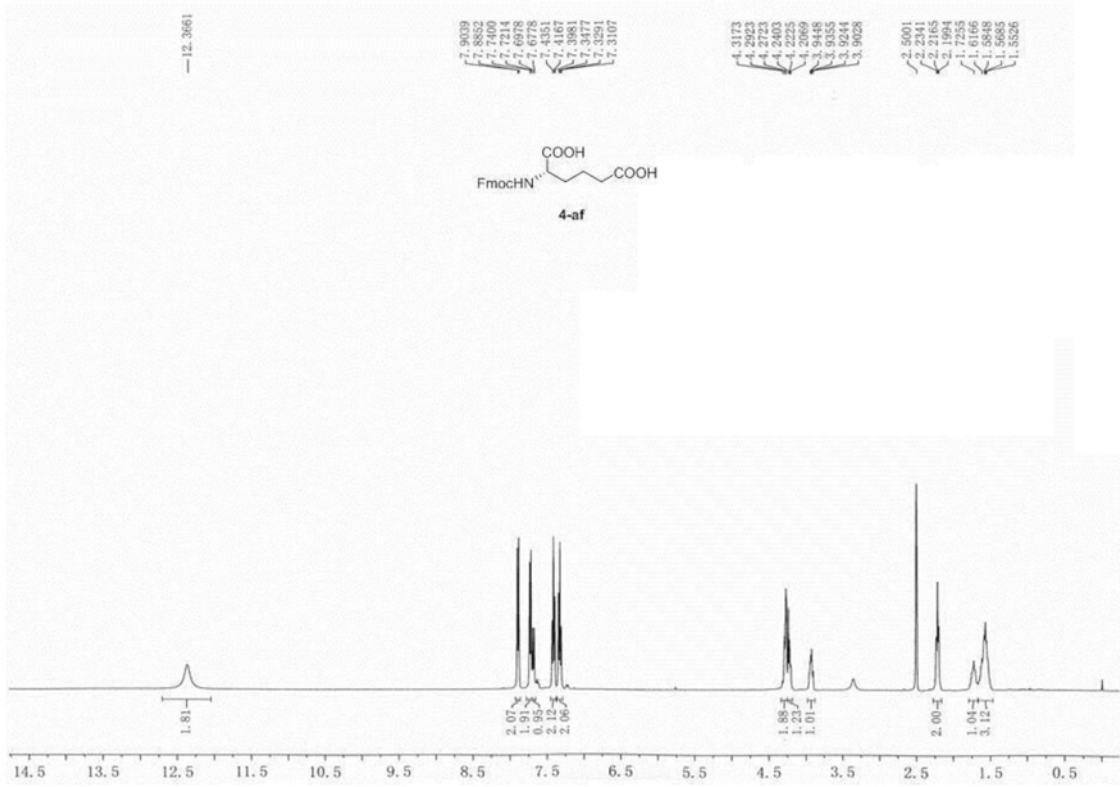


图9

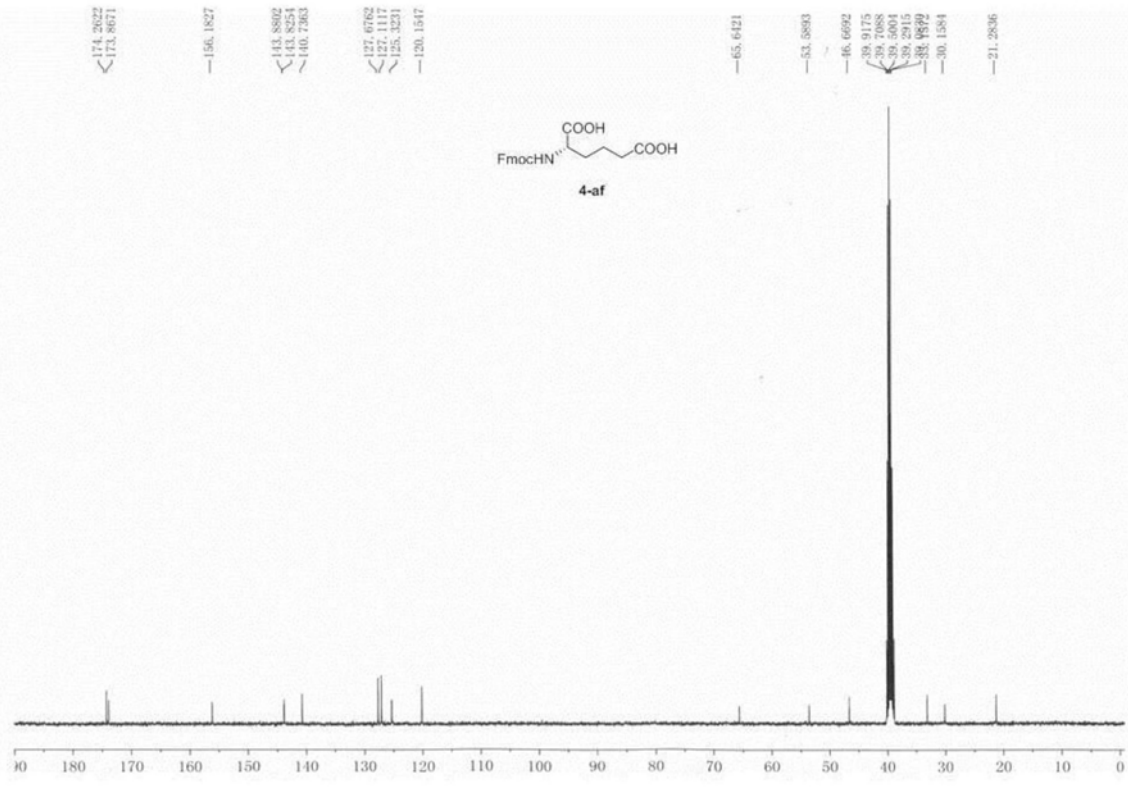


图10

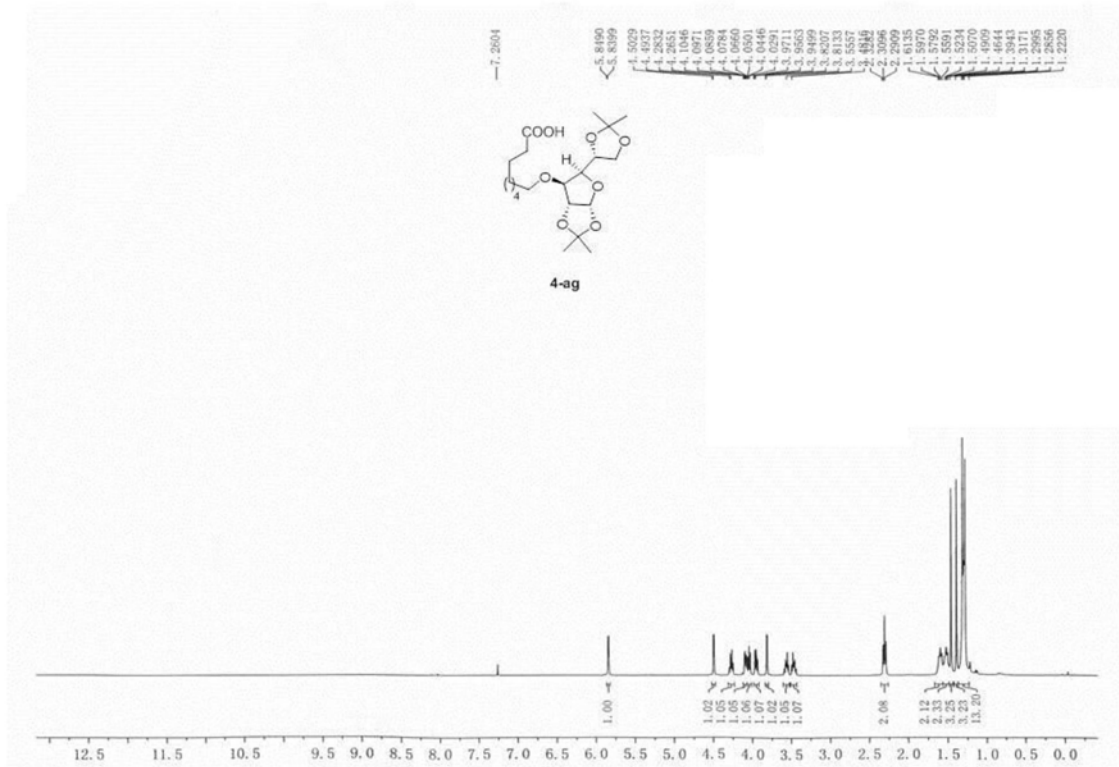


图11

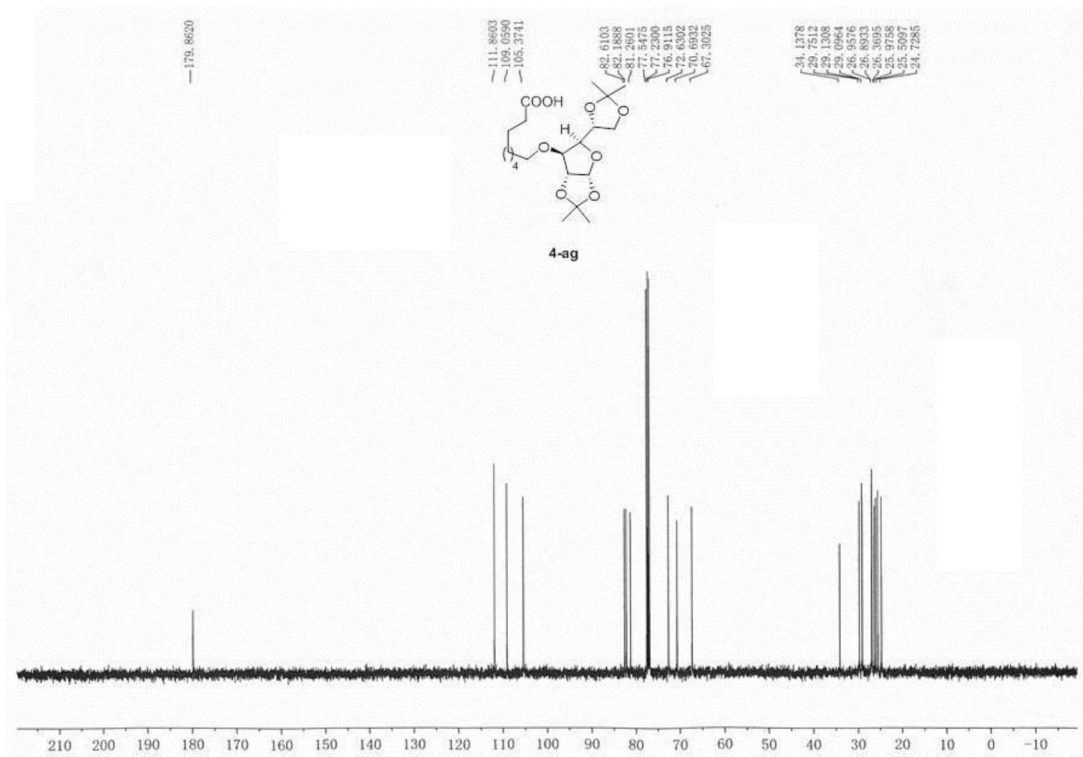


图12

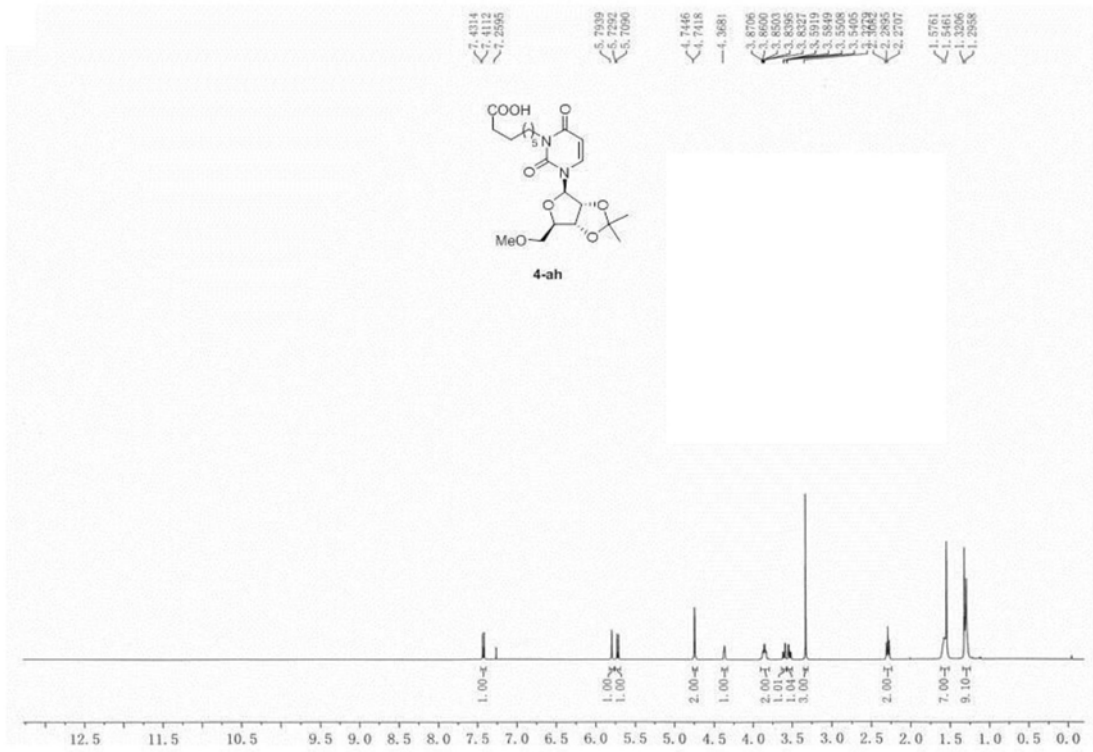


图13

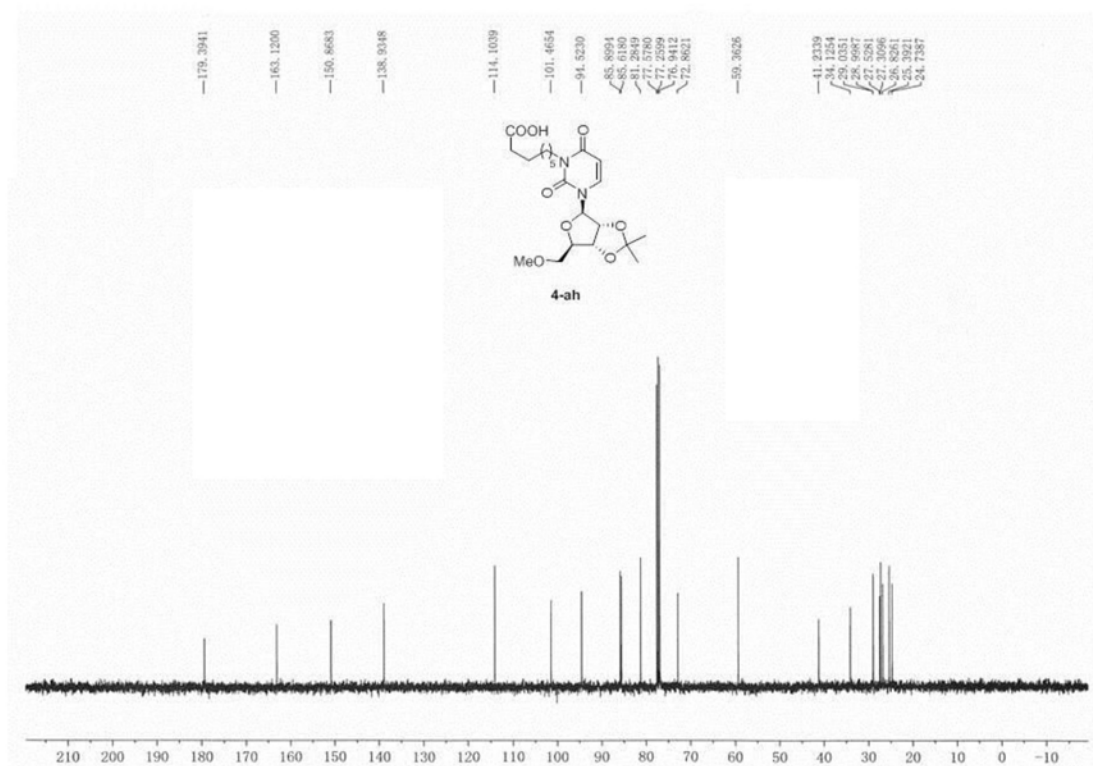


图14

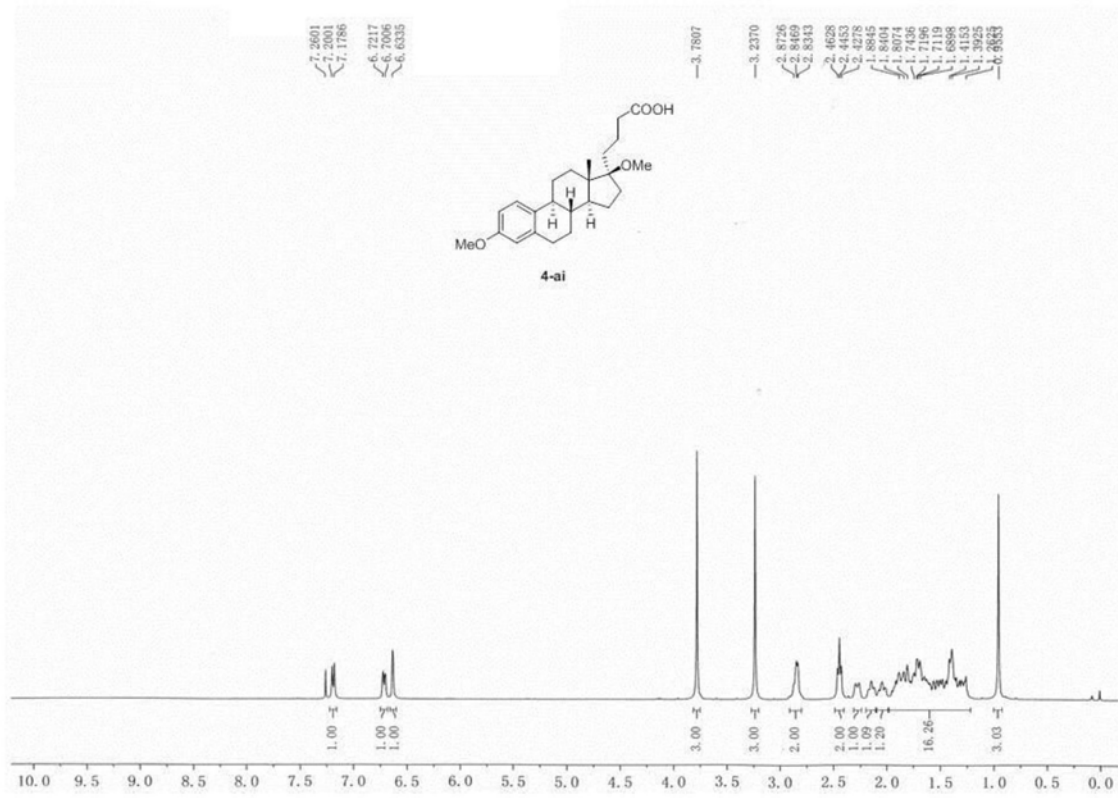


图15

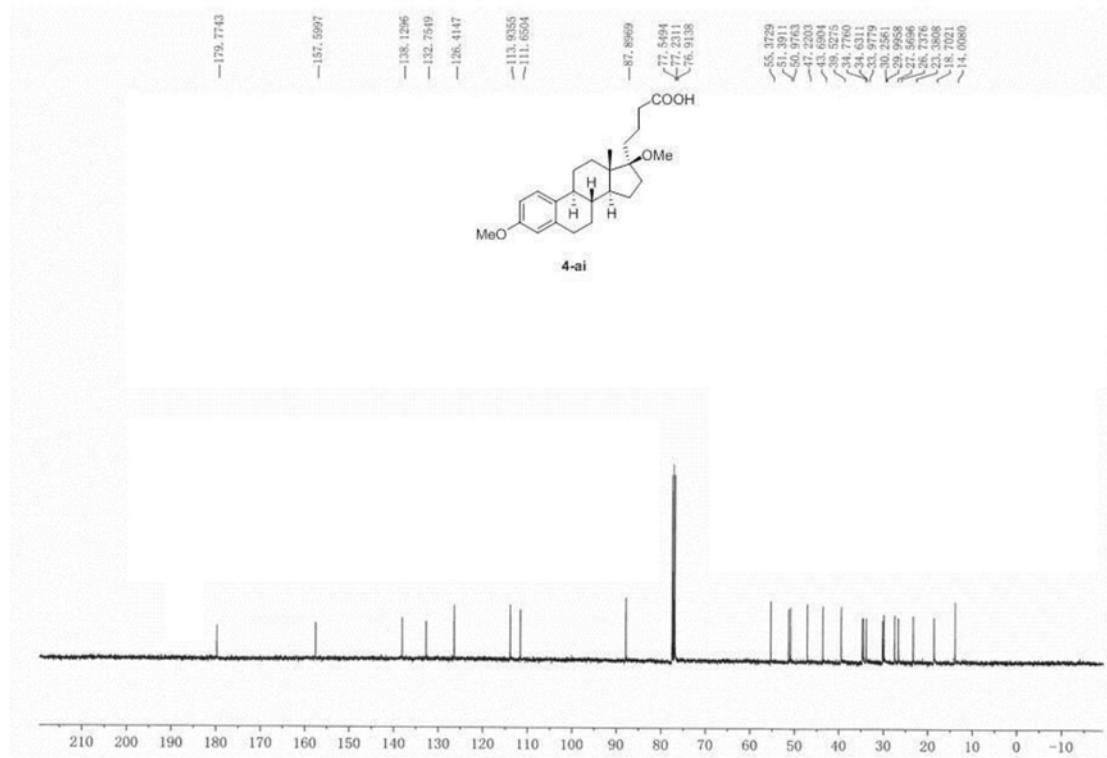


图16

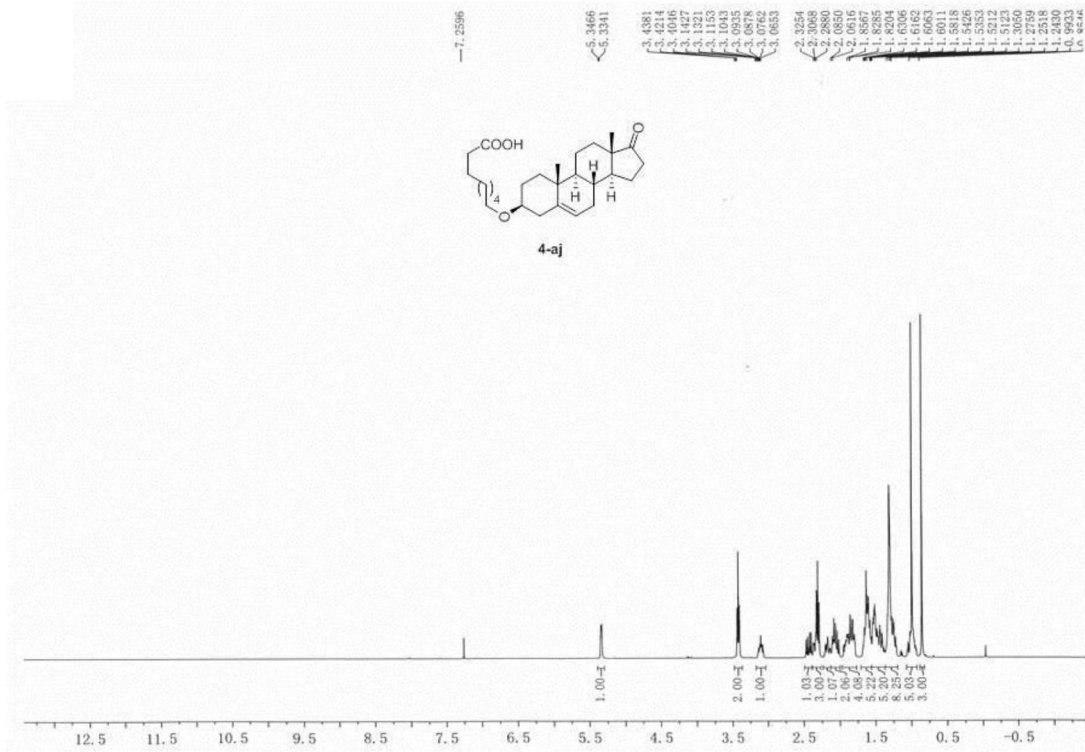


图17

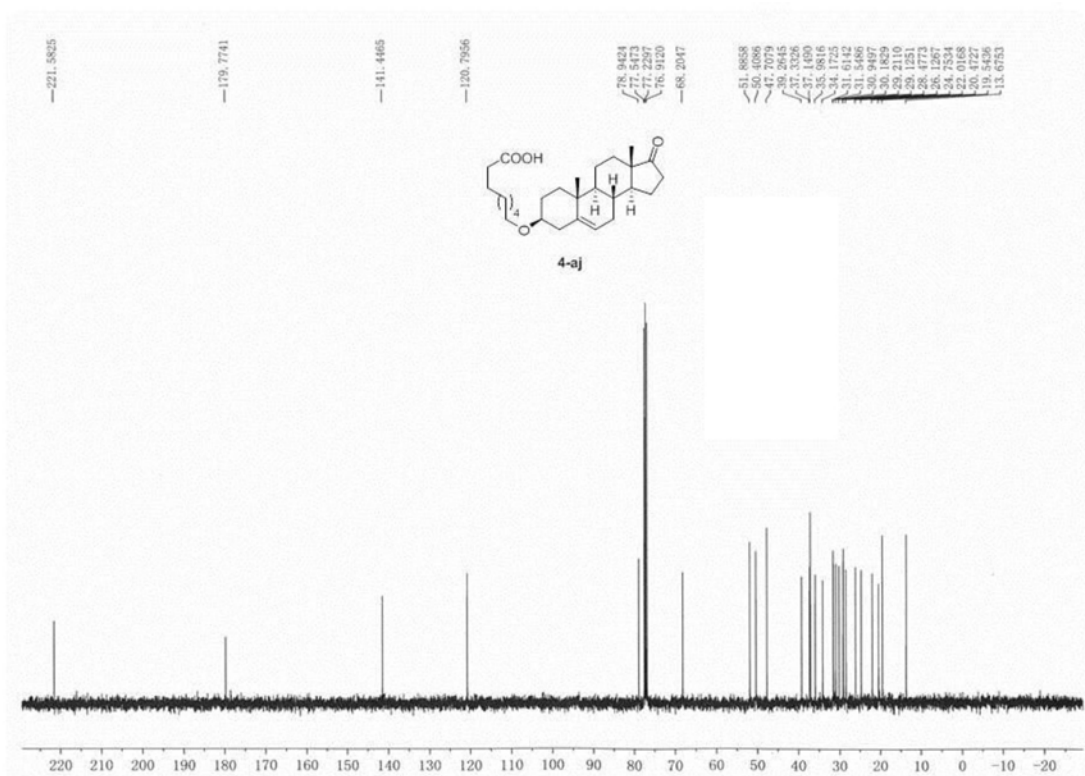


图18

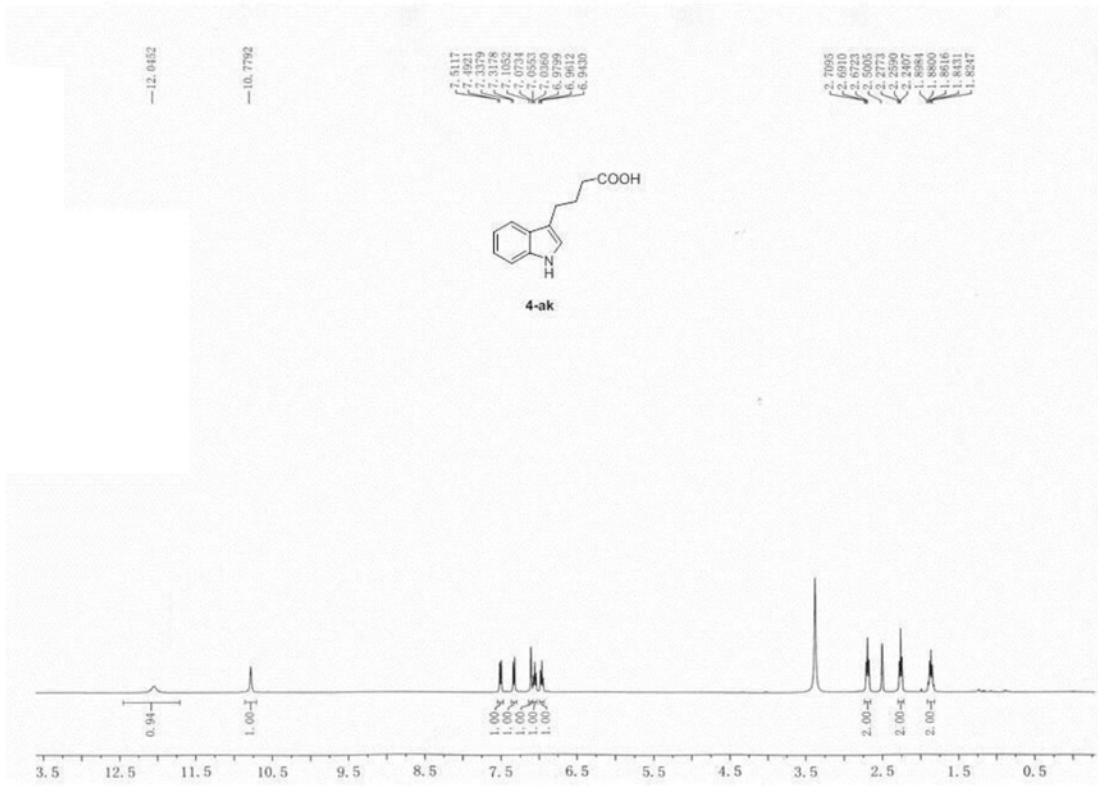


图19

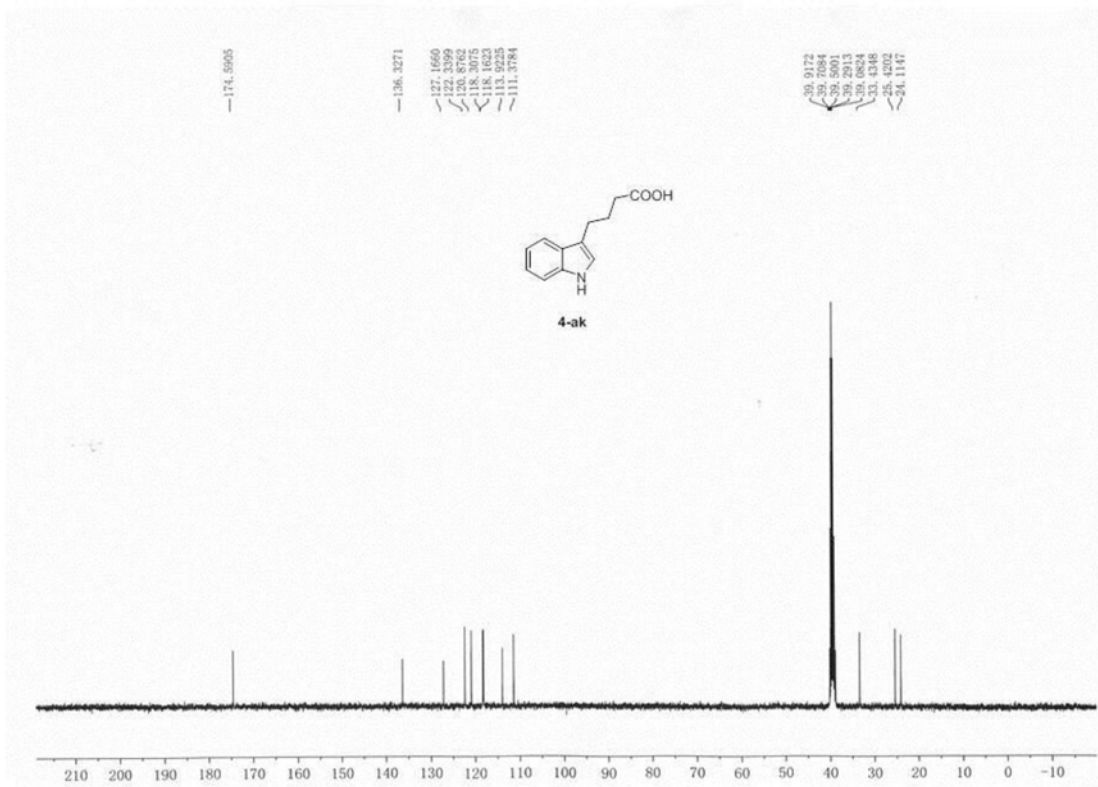


图20