

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 403/22 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02805728.7

[45] 授权公告日 2006年12月13日

[11] 授权公告号 CN 1289478C

[22] 申请日 2002.9.9 [21] 申请号 02805728.7

[30] 优先权

[32] 2001.9.10 [33] JP [31] 273202/01

[86] 国际申请 PCT/JP2002/009142 2002.9.9

[87] 国际公布 WO2003/022803 日 2003.3.20

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.29

[73] 专利权人 住友化学工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 高桥寿也 柿屋博忠 世古信三

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 庞立志

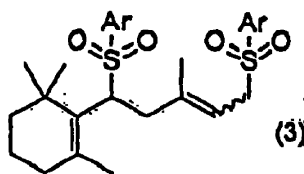
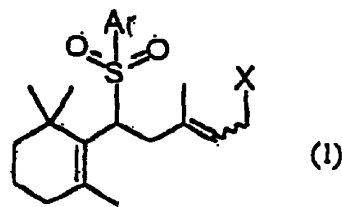
权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

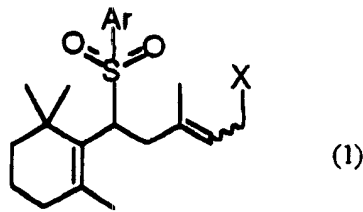
烯丙基砜衍生物的制备方法和制备此种化合物的中间体

[57] 摘要

通式(1)代表的烯丙基卤化物衍生物：(1) [其中 Ar 是任意取代的芳基，X 是卤素原子，和波纹线是指 E/Z 几何异构体的任一种或二者的混合物]；和作为制备维生素 A 中间体的通式(3)代表的烯丙基砜衍生物的制备方法：(3) [其中 Ar 和波纹线各自具有同上定义]，其特征是将通式(2)代表的芳基亚磺酸或其盐与通式(1)代表的烯丙基卤化物衍生物反应：(2) [其中 Ar 的定义同上，和 M 是氢、钠或钾]。

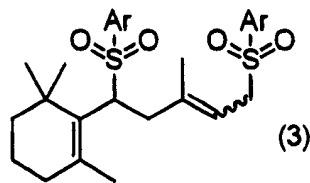


1. 通式 (1) 代表的烯丙基卤化物衍生物:



其中 Ar 是苯基、萘基、或被选自 C1 至 C5 直链或支链烷基、C1 至 C5 直链或支链烷氧基、卤素原子和硝基的基团取代的苯基或萘基, X 是氯原子、溴原子或碘原子, 和波纹线是指 E/Z 几何异构体的任一种或它们的混合物。

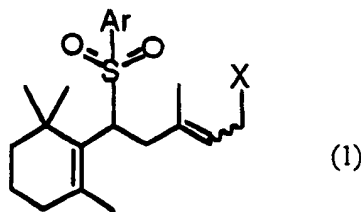
2. 通式 (3) 代表的烯丙基磺衍生物的制备方法:



其中 Ar 是苯基、萘基、或被选自 C1 至 C5 直链或支链烷基、C1 至 C5 直链或支链烷氧基、卤素原子和硝基的基团取代的苯基或萘基, 和波纹线是指 E/Z 几何异构体的任一种或它们的混合物, 该方法包括将通式 (2) 代表的芳基亚磺酸或其盐与通式 (1) 代表的烯丙基卤化物衍生物反应:



其中 Ar 的定义同上, 和 M 是氢原子、钠原子或钾原子



其中 X 是氯原子、溴原子或碘原子，和 Ar 和波纹线的定义同上。

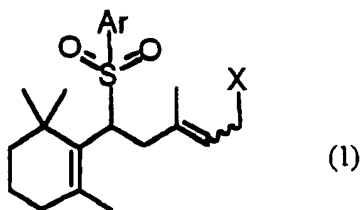
3. 权利要求 2 的方法，该方法包括还原通式 (4) 代表的芳基磺酰氯：



其中 Ar 的定义如权利要求 2，
得到通式 (2) 代表的芳基亚磺酸或其盐：

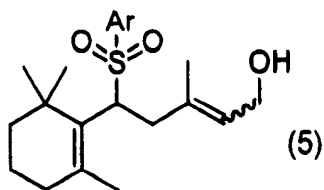


其中 Ar 的定义如权利要求 2，和 M 是氢原子、钠原子或钾原子，
接着，无须分离直接与通式 (1) 代表的烯丙基卤化物衍生物反应：



其中 X 是氯原子、溴原子或碘原子，和 Ar 和波纹线的定义如权利要求 2。

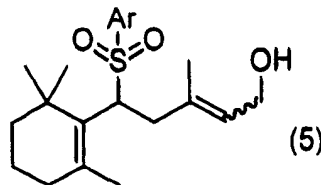
4. 权利要求 1 定义的通式 (1) 代表的烯丙基卤化物的制备方法，
其包括将通式 (5) 的烯丙基醇衍生物与卤化剂反应：



其中 Ar 和波纹线的定义同通式 (1) 中的相关定义，
卤化剂选自四氯化钛、四溴化钛、四碘化钛、二异丙醇二氯化钛、三
异丙醇氯化钛、四氯化锆、四溴化锆、四碘化锆、四氯化铪、四溴化
铪、四碘化铪、亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯化
磷、三溴化磷、五溴化磷、三碘化磷、三氯化硼、三溴化硼、三碘

化硼、光气和草酰氯。

5. 权利要求 2 或 3 的方法，其中通式 (1) 代表的烯丙基卤化物是通过通式 (5) 的烯丙基醇衍生物与卤化剂进行卤化反应获得的：



其中 Ar 和波纹线的定义同通式 (1) 中的相关定义；

卤化剂选自四氯化钛、四溴化钛、四碘化钛、二异丙醇二氯化钛、三异丙醇氯化钛、四氯化锆、四溴化锆、四碘化锆、四氯化铪、四溴化铪、四碘化铪、亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷、三溴化磷、五溴化磷、三碘化磷、三氯化硼、三溴化硼、三碘化硼、光气和草酰氯。

6. 权利要求 4 或 5 的方法，其中卤化反应是通过与选自四氯化钛、亚硫酸氯、三氯化磷、五氯化磷和三氯氧化磷的卤化剂反应进行。

7. 权利要求 6 的方法，其中卤化剂是四氯化钛。

8. 权利要求 7 的方法，其中反应是在选自醚化合物和酮化合物或它们两种或多种的混合物的配位化合物的存在下进行的。

9. 权利要求 8 的方法，其中配位化合物是 C2 至 C10 直链或支链酮化合物。

10. 权利要求 9 的方法，其中酮化合物是丙酮。

11. 权利要求 4 或 5 的方法，其中亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷、三溴化磷、五溴化磷、三碘化磷、光气或草酰氯是可以与甲酰胺化合物形成 Vilsmeier 复合物，并由此进行卤化反应。

12. 权利要求 11 的方法，其中甲酰胺化合物是 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基甲酰胺。

13. 权利要求 3 或 5 的方法，其中通式 (4) 的芳基磺酰基化合物还原成通式 (2) 的芳基亚磺酸或其盐的反应在作为溶剂的水中和在选自亚硫酸钠、亚硫酸钾、亚硫酸氢钠和亚硫酸氢钾的还原剂和碱的存

在下进行。

14. 权利要求 13 的方法，其中碱是碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐。

15. 权利要求 2、3 或 5 的方法，其中芳基亚磺酸或其盐在相转移催化剂存在下在含水和疏水有机溶剂的两相体系中与通式 (1) 的烯丙基卤化物衍生物反应。

16. 权利要求 15 的方法，其中相转移催化剂是季铵盐。

17. 权利要求 16 的方法，其中季铵盐是季铵碘化物。

18. 权利要求 2、3 或 15 的方法，其中无机盐被加入到烯丙基亚磺酸或其盐与通式 (1) 代表的烯丙基卤化物衍生物的反应中。

19. 权利要求 18 的方法，其中无机盐是碱金属或碱土金属卤化物。

20. 权利要求 19 的方法，其中碱金属卤化物是氯化钠。

烯丙基砜衍生物的制备方法和制备此种化合物的中间体

技术领域

本发明涉及作为药物、饲料添加剂、食品添加剂等使用的维生素 A 和多种萜化合物的原料的烯丙基砜衍生物的制备方法和制备中所用的中间体。

发明背景

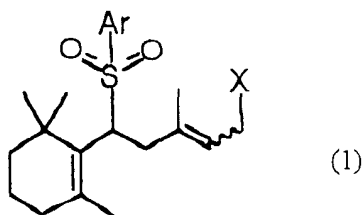
使用衍生自 C10 醇化合物如里哪醇、香叶醇的卤素化合物或通过使用昂贵的 Pd 催化剂和配体的反应步骤获得的类似物与 C10 砜（下文通式（7）代表的化合物）反应导入 C10 侧链（EP900785A）而获得的中间体化合物来制备维生素 A 衍生物的方法是已知的。

发明的公开

根据本发明的方法，下面通式（3）代表的烯丙基砜衍生物用作制备维生素 A 衍生物和类似物的中间体，可在工业上并有利地从卤化物（下面通式（8）代表的化合物）生产，此方法不需要使用昂贵的 Pd 催化剂和配体，因此不需要回收步骤。

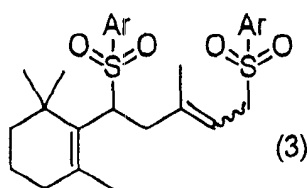
因此，本发明提供：

1. 通式（1）代表的烯丙基卤化物衍生物：

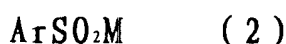


其中 Ar 是任意取代的芳基，X 是卤素原子，和波纹线是指 E/Z 几何异构体的任一种或它们的混合物；

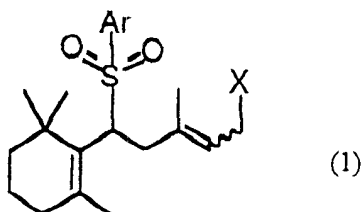
2. 通式（3）代表的烯丙基砜衍生物的制备方法：



其中 Ar 和波纹线的定义同上，
此方法包括将通式 (2) 代表的芳基亚磺酸或其盐与通式 (1) 代表的烯丙基卤化物衍生物反应：

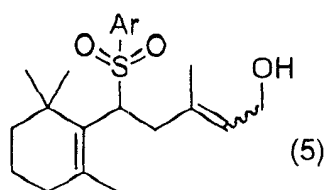


其中 Ar 的定义同上，和 M 是氢原子、钠原子或钾原子



其中 Ar、X 和波纹线的定义同上；和

3. 制备上面通式 (1) 代表的烯丙基卤化物的方法，其中包括将通式 (5) 代表的烯丙基醇衍生物进行卤化反应



其中 Ar 和波纹线的定义同上。

进行本发明的方式

本发明的详细解释将在下文中说明。

在本发明各通式代表的化合物的 Ar 是任意取代的芳基。芳基的实例包括苯基、萘基等，其取代基的实例包括 C1 至 C5 直链或支链烷基

(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基等)、C1至C5直链或支链烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基等)、卤素原子(氟、氯、溴、碘)、硝基等。具体地讲,它们是苯基、萘基、邻-甲苯基、间-甲苯基、对-甲苯基、邻-甲氧基苯基、间-甲氧基苯基、对-甲氧基苯基、邻-氯苯基、间-氯苯基、对-氯苯基、邻-溴苯基、间-溴苯基、对-溴苯基、邻-碘苯基、间-碘苯基、对-碘苯基、邻-氟苯基、间-氟苯基、对-氟苯基、邻-硝基苯基、间-硝基苯基、对-硝基苯基等。

另外,取代基X代表卤素原子,具体地讲,它们是氟原子、溴原子和碘原子。

在本发明中,通式(1)的烯丙基卤化物衍生物可以通过将卤化剂与通式(5)的烯丙基醇衍生物反应制备。

对于卤化剂没有具体的限制,例如反应性卤化物如4族过渡金属卤化物,硫、磷或硼卤化物,酰基氯等可以例举。这些卤化剂可以在甲酰胺化合物的存在下反应。当然,卤化反应也可以在通过上述卤化剂与甲酰胺化合物形成的Vilsmeier复合物的存在下反应。

对于各卤化剂,更详细的解释将在下文中说明。

4族过渡金属卤化物的实例包括四氯化钛、四溴化钛、四碘化钛、二异丙醇二氯化钛、三异丙醇氯化钛、四氯化锆、四溴化锆、四碘化锆、四氯化铪、四溴化铪、四碘化铪等。通常地,其用量相对于每1摩尔烯丙基醇衍生物(5)约为0.3至5摩尔,优选约1至3摩尔。通常在此反应中使用溶剂。此溶剂的实例包括醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、苯甲醚等;烃类溶剂如正己烷、环己烷、正戊烷、苯、甲苯、二甲苯等;卤代烃溶剂如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、邻二氯苯等;酮溶剂如丙酮、丁酮、甲基异丁基酮、乙酰丙酮等;或非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺等。它们可以单独使用或以其两种或多种混合溶剂的形式使用。

上述卤化反应优选在例如配位化合物如包括上述醚溶剂的醚化合物或包括上述酮溶剂的酮化合物的存在下进行。它们可以单独使用或以其两种或多种的混合形式使用。

配位化合物的实例包括C2至C10直链或支链醚化合物和酮化合

物。具体地讲，醚化合物是二甲醚、甲基乙基醚、二乙醚、甲基叔丁基醚、甲基乙二醇-乙醚、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷等；和酮化合物是丙酮、二乙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、环戊酮、环己酮等。

配位化合物的用量可以是在不考虑使用的卤化剂时作为溶剂是足量的并另外相对于每1摩尔烯丙基醇衍生物(5)为约5摩尔。通常反应温度可以在-78℃至溶剂的沸点的范围内自由选择，但是优选约-20至80℃。

硫、磷或硼卤化物和酰基氯的实例包括亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯化磷、三溴化磷、五溴化磷、三碘化磷、三氯化硼、三溴化硼、三碘化硼、光气、草酰氯等。通常其用量相对于每1摩尔烯丙基醇衍生物(5)为约0.3至5摩尔，优选约1至3摩尔。

通常此反应使用溶剂。此溶剂的实例包括醚溶剂如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、苯甲醚等；烃类溶剂如正己烷、环己烷、正戊烷、苯、甲苯、二甲苯等；卤代烃溶剂如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、邻二氯苯等；酮溶剂如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、乙酰丙酮等；或非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺等。反应温度可以在-78℃至溶剂的沸点的范围内自由选择，但是优选约-20至80℃。

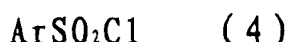
Vilsmeier 复合物可以通过在卤化剂如亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯化磷、三溴化磷、五溴化磷、三碘化磷、三氯化硼、三溴化硼、三碘化硼、光气、草酰氯等的共存下，与甲酰胺化合物进行卤化反应形成。与这些卤化剂共同使用的甲酰胺化合物是N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基甲酰胺、甲酰胺、N-甲基甲酰胺苯胺等。通常卤化剂的用量相对于每1摩尔的烯丙基醇衍生物(5)约为0.3-5摩尔，优选约0.5-3摩尔。另外，通常甲酰胺化合物的用量相对于每1摩尔的烯丙基醇衍生物(5)约为0.3-5摩尔，优选约0.5-3摩尔。

此反应通常使用溶剂。此溶剂的实例包括醚溶剂如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、苯甲醚等；烃类溶剂如正己烷、环己烷、正戊烷、苯、甲苯、二甲苯等；卤代烃溶剂如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、邻二氯苯等；酮溶剂如丙酮、甲乙酮、甲基异

丁基酮、乙酰丙酮等；和非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺等。反应温度可以在-78℃至溶剂的沸点的范围内自由选择，但是优选约-20至50℃。

此反应完成后，烯丙基卤化物衍生物(1)可以通过常规的后处理获得。如果有必要，其可以通过萃取、洗涤、各种色谱法等提纯。

通式(2)的烯丙基亚磺酸或其盐可以通过还原通式(4)的芳基磺酰氯获得：



其中 Ar 是任意取代的芳基。此还原反应优选在水中在还原剂和碱的存在下进行。还原剂优选为亚硫酸盐或亚硫酸氢盐，特别是例如亚硫酸钠、亚硫酸钾、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾等。通常其用量相对于每 1 摩尔的芳基磺酰氯(4)约为 1-2.5 摩尔，优选约 1-2 摩尔。作为与还原剂一起存在的碱，优选碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐等。具体地讲，其实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。通常其用量相对于每 1 摩尔的芳基磺酰氯(4)约为 1-5 摩尔，优选约 1-2.5 摩尔。此反应温度通常在 0-100℃范围，优选约 20-70℃。

此反应完成后，可以分离获得的芳基亚磺酸或其盐。另外，烯丙基砜衍生物(3)可以从芳基磺酰氯通过一罐操作而不经分离将由此制得的芳基亚磺酸或其盐，通过将烯丙基卤化物衍生物(1)加到此反应混合物中获得。通常加入的烯丙基卤化物衍生物(1)的量相对于每 1 摩尔芳基磺酰氯(4)的量约为 0.3-1.2 摩尔，优选 0.7-1 摩尔。

上述反应优选在含水和疏水有机溶剂的双相体系中存在相转移催化剂的存在下进行。使用的疏水有机溶剂的实例包括烃溶剂如正己烷、正庚烷、环己烷、苯、甲苯、二甲苯等；卤代烃溶剂如 1-氯丁烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、邻氯苯、三氯甲苯等；酮溶剂如丙酮、甲基异丁基酮等；酯溶剂如乙酸甲酯、乙酸乙酯等；酰胺溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺等；和醚溶剂如甲基叔丁基醚等。

使用的相转移催化剂的实例包括季铵盐、季磷盐、铈盐等。季铵盐例如氯化四甲铵、氯化四乙铵、氯化四丙铵、氯化四丁铵、氯化四辛铵、氯化四-十六铵、氯化四-十八铵、苄基三甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、苄基三丁基氯化铵、氯化 1-甲基吡啶鎓、氯化 1-十六烷基

吡啶鎓、1, 4-二甲基氯化吡啶鎓、氯化四甲基-2-丁基铵、氯化三甲基环丙基铵、溴化四甲铵、溴化四乙铵、溴化四丙基铵、溴化四丁基铵、溴化四辛基铵、溴化四-十六铵、溴化四-十八铵、苄基三甲基溴化胺、苄基三乙基溴化铵、苄基三丁基溴化铵、溴化 1-甲基吡啶鎓、1-十六烷基溴化吡啶鎓、1, 4-二甲基溴化吡啶鎓、溴化三甲基环丙基铵、碘化四甲铵、碘化四乙铵、碘化四丁铵、碘化四辛铵、碘化叔丁基乙基二甲铵、碘化十四烷基三甲铵、碘化十六烷基三甲铵、碘化十八烷基三甲铵、苄基三甲基碘化铵、苄基三乙基碘化铵、苄基三丁基碘化铵、硫酸氢四甲基铵、硫酸氢四乙基铵、硫酸氢四丁基铵等。

季磷盐例如是四乙基磷氯化物、三乙基苄基磷氯化物、四丁基磷氯化物、三丁基甲基磷氯化物、三丁基辛基磷氯化物、三丁基十六烷基磷氯化物、三丁基烯丙基磷氯化物、三丁基苄基磷氯化物、三辛基乙基磷氯化物、四苄基磷氯化物、四乙基磷溴化物、三乙基苄基磷溴化物、四丁基磷溴化物、三丁基甲基磷溴化物、三丁基辛基磷溴化物、三丁基十六烷基磷溴化物、三丁基烯丙基磷溴化物、三丁基苄基磷溴化物、三辛基乙基磷溴化物、四苄基磷溴化物、四乙基磷碘化物、三乙基苄基磷碘化物、四丁基磷碘化物、三丁基甲基磷碘化物、三丁基辛基磷碘化物、三丁基十六烷基磷碘化物、三丁基烯丙基磷碘化物、三丁基苄基磷碘化物、三辛基乙基磷碘化物、四苄基磷碘化物等。

铊盐例如是二丁基甲基铊氯化物、三甲基铊氯化物、三乙基铊氯化物、二丁基甲基铊溴化物、三甲基铊溴化物、三乙基铊溴化物、二丁基甲基铊碘化物、三甲基铊碘化物、三乙基铊碘化物等。

在这些相转移催化剂中，优选碘化物，特别优选季铵碘化物。

通常，相转移催化剂的相对于每 1 摩尔的烯丙基卤化物衍生物 (1) 的用量约为 0.001-0.2mol，优选 0.01-0.1mol。

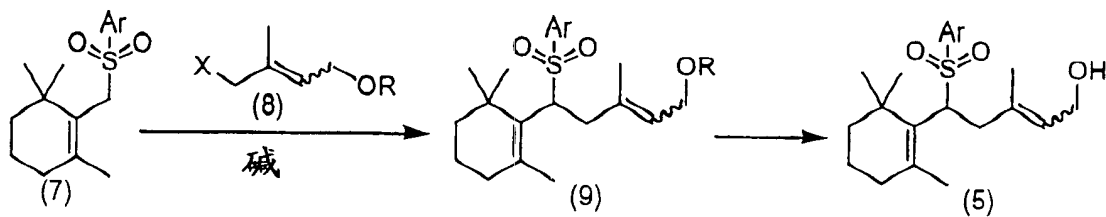
通常，反应温度约为 30-110℃，优选约 50-100℃。

另外，更优选加入无机盐和其实例包括碱金属和碱土金属卤化物。具体地讲，例如为氯化钠、氯化钾、溴化钠、溴化钾、氯化钙、氯化镁等。此无机盐的用量取决于作为溶剂的水的量，但是通常为烯丙基卤化物衍生物 (1) 重量的约 50%-1000% (重量)，优选约 100%-300% (重量)。

反应完成后，获得的烯丙基砜衍生物 (3) 可以分离并通过萃取、

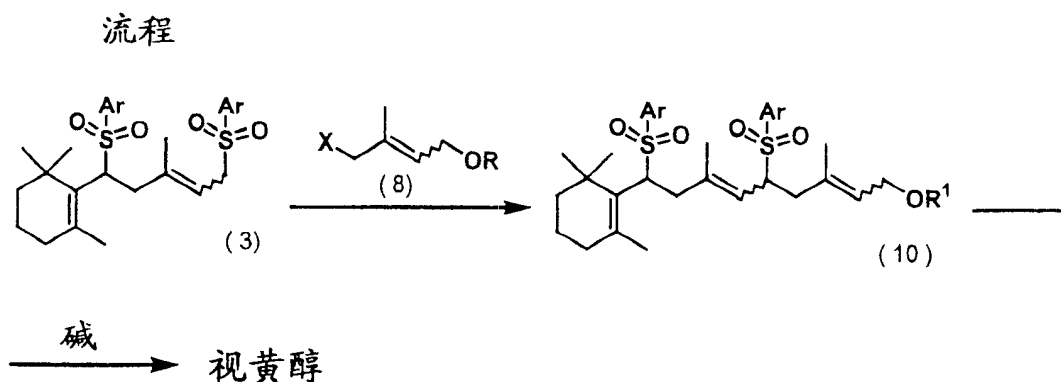
洗涤、结晶、各种色谱等方法提纯。

起始化合物，即烯丙基醇衍生物(5)，可以简便地和容易地按下列流程显示的方法制备。也就是烯丙基醇衍生物(5)可以通过在碱性条件下将砜(7)与卤化物(8)反应并按惯用的方法(例如，当酰基如R=乙酰基时，碱水解)将得到的砜衍生物(9)的保护的羟基脱保护来制备。



砜(7)可以通过 Chem. Lett., 479 (1975) 中描述的方法制备。另外，卤化物(8)可以简单和方便地从异戊二烯按美国专利 4175294 的说明书中描述的方法通过两步反应制备。

另外，可以按下面流程从烯丙基砜衍生物(3)衍生得到视黄醇。也就是说，可以通过将烯丙基砜衍生物(3)与卤化物(8)反应，并将所得的二砜衍生物(10)与碱反应简单和方便地获得视黄醇。烯丙基砜衍生物(3)是用作药物、饲料添加剂和食品添加剂的视黄醇的重要的中间体。



实施例

以下实施例进一步详细说明本发明，但本发明不受这些实施例限制。

实施例 1

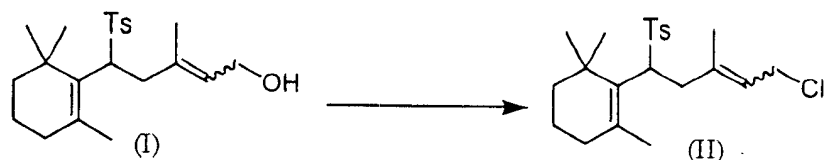


室温下，将醇 (I) (1.0g (2.68mmole)) 溶解在二甲氧基乙烷 (下文中缩写为 DME) (30ml) 中并在此同样温度下滴加入 1M TiCl_4 的甲苯溶液 (9.5ml)。加完后，将此反应混合物的温度升温至 60°C ，接着搅拌 30 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中并用乙酸乙酯萃取此混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂。将得到的黄色油状物通过硅胶色谱提纯，以 55% 的收率得到烯丙基卤化物 (II)。

烯丙基卤化物 (II)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.46 (3H, s), 0.69 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.01-1.26 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.63-1.84 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.26 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.32 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.52 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$).

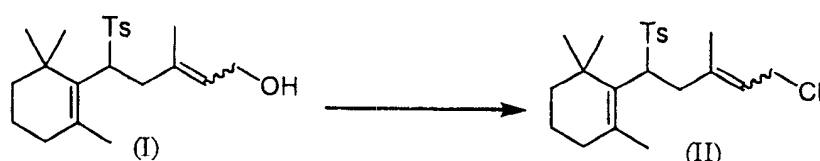
实施例 2



室温下，将醇 (I) (反式/顺式=96/4; 188mg (0.5mmole)) 溶解在丙酮 (3.3ml) 中并在 0°C 滴加入 1M TiCl_4 的甲苯溶液 (1.2ml)。在同样的温度搅拌 2 小时后，将反应混合物的温度升温至室温，接着在相同温度下搅拌 6.5 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，

并用乙酸乙酯萃取此混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为 97%（反式/顺式=84/16）。

实施例 3



室温下，将醇（I）（反式/顺式=96/4；188mg（0.5mmole））溶解在甲苯（2.8ml）中并滴加入丙酮（395mg（6.8mmole））。然后将此混合物冷却至 0℃并在此同样温度下滴加入 1M TiCl_4 的甲苯溶液（1.2ml）。加完后，将此混合物在同样温度下搅拌 1 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，并用乙酸乙酯萃取此混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为 91%（反式/顺式=91/9）。

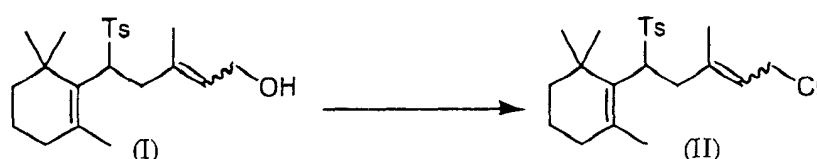
实施例 4



室温下，将三氯化磷（137mg（1.0mmole））滴加到 N,N-二甲基甲酰胺（0.5ml）中并将此混合物在同样温度下静置 2.5 小时。然后在同样温度下加入醇（I）（反式/顺式=99/1；377mg（1.0mmole）），接着搅拌 1.5 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，并用乙酸乙

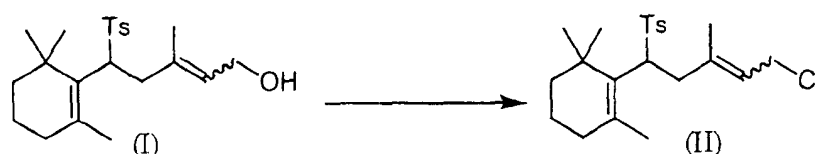
酯萃取此混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为 99%（反式/顺式=97/3）。

实施例 5



室温下，将醇（I）（反式/顺式=99/1；377mg（1.0mmole））加到三氯化磷（137 mg（1.0mmole））的甲苯溶液（1.5ml）中并将此混合物搅拌 3 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，接着用乙酸乙酯萃取此混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为 58%（反式/顺式=92/8）。

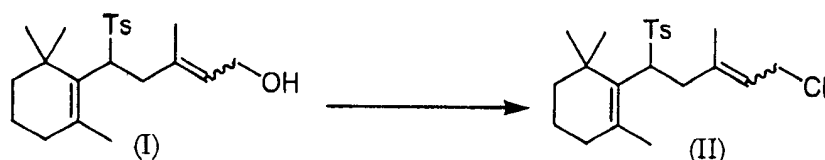
实施例 6



室温下，将 N,N-二甲基甲酰胺（36.5mg（0.5mmole））和三氯化磷（77mg（0.5mmole））滴加到甲苯（1ml）中并将此混合物在同样温度下静置 1.5 小时。然后，在同样温度下加入溶解在甲苯（0.5ml）中的醇（I）（反式/顺式=99/1；188mg（0.5mmole））的溶液并将此混合物搅拌 7.5 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机

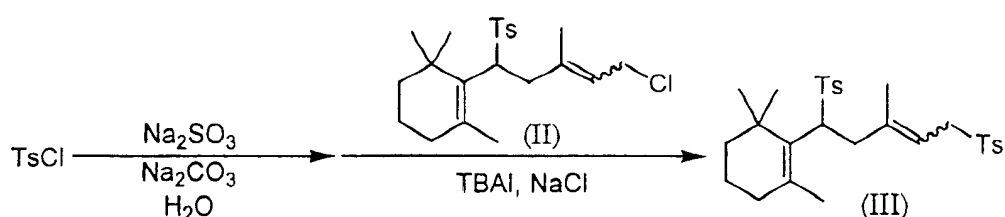
层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为85%（反式/顺式=97/3）。

实施例 7



室温下，将五氯化磷（104mg（0.5mmole））滴加到 N,N-二甲基甲酰胺（0.5ml）中并将此混合物在同样温度下静置 1.5 小时。然后在同样温度下加入醇（I）（反式/顺式=99/1；188mg（0.5mmole）），并将此混合物搅拌 3 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入水中，接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，烯丙基卤化物（II）的产率为83%（反式/顺式=98/2）。

实施例 8

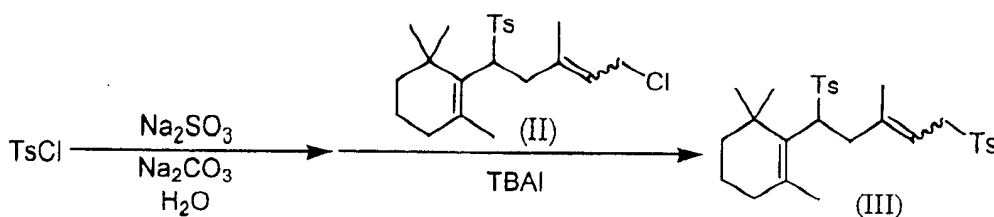


室温下，将对-甲苯磺酰氯（105mg（0.55mmole））、亚硫酸钠（76mg（0.60mmole））、碳酸钠（64mg（0.60mmole））和水（3ml）置反应容器中，并当升温至 50℃后，搅拌此混合物 2 小时。然后，在同样温度下向反应混合物中加入碘化四丁基铵（1.9mg（0.005mmole））和氯化钠（460mg（200 重量%））并进一步滴加溶解在甲基异丁基酮（2ml）中的烯丙基卤化物（II）（90%；230mg（0.53mmole））。将此混合

物的温度升温至 88℃并将此混合物在此温度下搅拌 3 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入饱和的氯化铵水溶液中，接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱 (HPLC) 定量，烯丙基砜 (III) 的产率为 97%。

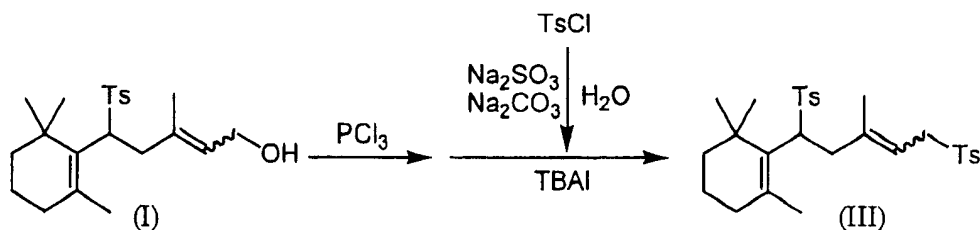
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.75 (3H* 70/100, s), 0.98 (3H* 70/100, s), 0.78 (3H* 30/100, s), 1.00 (3H* 30/100, s), 1.15 (3H, s), 1.26-1.61 (7H, m), 1.98 (3H* 70/100, s), 2.00 (3H* 30/100, s), 2.44 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.57-3.06 (2H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, t, J=8Hz), 5.18-5.23 (1H, t, J=8Hz), 7.26-7.35 (4H, m), 7.66-7.73 (4H, m).

实施例 9



室温下，将对-甲苯磺酰氯 (200mg (1.05mmole))、亚硫酸钠 (145mg (1.15mmole))、碳酸钠 (122mg (1.15mmole)) 和水 (1.5 ml) 置反应容器中，并当升温至 50℃后，搅拌此混合物 3 小时。然后，在同样温度下向反应混合物中加入碘化四丁基铵 (3.69mg (0.01mmole)) 并进一步滴加溶解在甲苯 (1ml) 中的烯丙基卤化物 (II) 溶液 (97.6% (反式/顺式=94/6)；405mg (1.0mmole))。将此混合物的温度升温至 88℃并将此混合物在此温度下搅拌 5.5 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入饱和的氯化铵水溶液中，接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱 (HPLC) 定量，烯丙基砜 (III) 的产率为 93% (反式/顺式=94/6)。

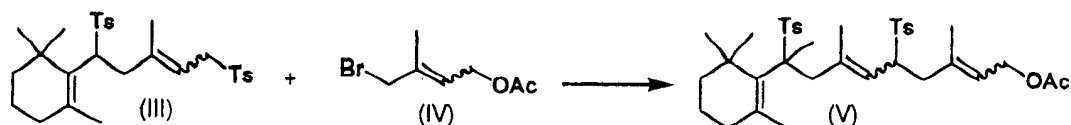
实施例 10



室温下，将三氯化磷（137mg（1.0mmole））滴加到 N,N-二甲基甲酰胺（0.5ml）中并将此混合物在此温度下放置 2.5 小时。然后，在此温度下加入醇（I）（反式/顺式=96/4；377mg（1.0mmole））并将此混合物搅拌 1.5 小时。反应完成后，将此反应混合物倾倒入水中，接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到烯丙基卤化物（II）（反式/顺式=94/6）的粗产物。

分别将对-甲苯磺酰氯（200mg（1.05mmole））、亚硫酸钠（145mg（1.15mmole））、碳酸钠（122mg（1.15mmole））和水（1.5 ml）置反应容器中，并当升温至 50℃后，搅拌此混合物 3 小时。然后，在同样温度下向反应混合物中加入碘化四丁基铵（3.69mg（0.01mmole））并进一步滴加溶解在甲苯（1ml）中的烯丙基卤化物（II）溶液（反式/顺式=94/6）。将此混合物升温至 88℃并在此温度下搅拌 5.5 小时。反应完成后，将反应混合物倾倒入饱和的氯化铵水溶液中，接着用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸钠干燥，蒸馏除去溶剂得到黄色油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱（HPLC）定量，从醇（I）到烯丙基磺衍生物（III）的总产率为 92%（反式/顺式=94/6）。

参考实施例 1



将溶解在 DMF (6ml) 中的氢氧化钠 (60%油悬浮液) 溶液冷却至 0℃并在 20 秒内滴加入烯丙基砜衍生物 (III) (190mg (0.37mmole)) 的 DMF (3ml) 溶液, 接着将此混合物保持在此温度 20 分钟。然后在此温度下在 5 分钟内滴加入烯丙基卤化物 (IV) (96%, 88mg (0.41mmole)) 的 DMF (3ml) 溶液。升温至室温并将此混合物搅拌 3 小时。反应完成后, 将此反应混合物倾倒入饱和氯化铵水溶液中, 接着用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤获得的有机层并以无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂得到油状粗产物。将得到的粗产物通过高效液相色谱 (HPLC) 定量, 二砜衍生物 (V) 的产率为 94.8%。

参考实施例 2



将二砜衍生物 (V) (256mg (0.4mmole)) 溶解在己烷中 (含 BHT (300ppm); 2ml)、和加入 95%氢氧化钾 (240mg (4mmole))、甲醇 (7mg (0.2mmole)) 和苄基三乙基氯化铵 (4mg (0.02mmole)), 接着在 30℃搅拌 18 小时。反应完成后, 倾倒入饱和盐水, 并用乙酸乙酯萃取此混合物。依次用水和饱和盐水洗涤得到的有机层并用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂获得红色油状粗视黄醇。将由此获得的粗视黄醇通过惯用方法乙酰化并通过 HPLC 定量分析, 视黄醇醋酸酯 (VI) 的产率为 91.3%。

工业适用性

按本发明，烯丙基砜衍生物（3）可以从烯丙基卤化物（1）通过使用廉价的芳基磺酰氯制备。此制备方法是工业上有利的方法，因为其可以使用廉价的起始物，另外，所需产物可以高产率获得，即使在水的存在下，也不需要昂贵的 Pd 催化剂和配体。