

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07B 53/00

C07C 67/343 C07C 67/327

C07C 69/732 C07C 29/147

C07C 29/17 C07C 41/18

C07C 41/20 C07C 43/23



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01812233.7

[43] 公开日 2003 年 9 月 3 日

[11] 公开号 CN 1440374A

[22] 申请日 2001.6.26 [21] 申请号 01812233.7

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 3 [33] CH [31] 1318/2000

[86] 国际申请 PCT/CH01/00398 2001. 6. 26

[87] 国际公布 WO02/02487 英 2002. 1. 10

[85] 进入国家阶段日期 2003. 1. 2

[71] 申请人 斯皮德尔药品公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·赫罗尔德 S·斯图茨

F·斯平德勒 T·斯特姆

W·威森斯坦纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

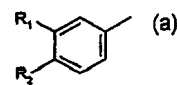
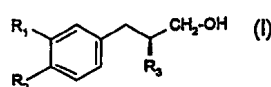
代理人 刘冬

权利要求书 4 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 制备(R)-2-烷基-3-苯基-1-丙醇的方法

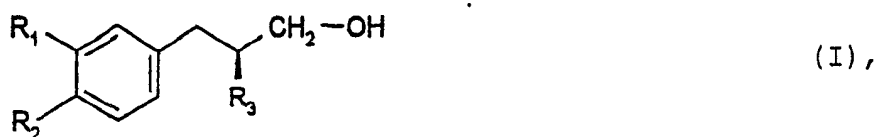
[57] 摘要

可以高收率获得式(I)化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 相互独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基并且 R₃ 为 C₁-C₆ 烷基, 其通过将 R₃-取代的丙酸酯立体选择性加入到 R₁ 和 R₂ 取代的式 R-CHO 的苯甲醛中形成相应的 3-R-3-羟基-2-R₃-丙酸酯, OH 基转化成离去基团, 随后区域选择性消除形成 3-R-2-R₃-丙烯酸酯, 并且还原成相应的 3-R-2-R₃-丙烯醇及其对映体选择性氢化, 其中 R 为(a)。



ISSN 1008-4274

1. 一种制备式 I 化合物的方法,



5 式中 R_1 和 R_2 相互独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基, R_3 为 C_1 - C_6 烷基, 该方法包括:

a) 式 II 的化合物与式 III 的化合物反应形成式 IV 的化合物,



10 式中 R_1 和 R_2 与上面的定义相同,



其中 R_3 与上面的定义相同,



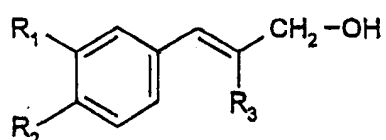
式中 R_7 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、苯基或苄基;

15 b) 式 IV 的结晶化合物的分离, OH 基团向离去基团的转变, 以及含离去基团的化合物在强碱存在下形成式 V 化合物的反应



;

c) 式 V 的碳酸酯形成式 VI 的醇的还原



(VI) ; 和

d) 在氢气和催化量的非对称氢化催化剂形式的金属络合物的存在下, 式 VI 的醇氢化形成式 I 的化合物, 所述金属络合物包括选自钌、
5 铬和铱的金属, 手性双齿配体与所述金属相结合。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R₁ 为甲氧基-C₁-C₄ 烷氧基或乙氧基-C₁-C₄ 烷氧基, 并且 R₂ 为甲氧基或乙氧基。

3. 权利要求 2 的方法, 其中 R₁ 为 1-甲氧基丙-3-基氧基并且 R₂
10 为甲氧基。

4. 权利要求 1 的方法, 其中 R₃ 为线性或分支的 C₁-C₄ 烷基。

5. 权利要求 4 的方法, 其中 R₃ 为异丙基。

6. 权利要求 1 的方法, 其中 R₁ 为 1-甲氧基正丙基氧基, R₂ 为甲
氧基, R₃ 为异丙基。

7. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 a) 的处理在低温、仲氨基化锂存在
15 下进行。

8. 权利要求 1 的方法, 包括在步骤 b) 中羟基首先酰化, 然后在低
温、碱金属醇化物存在下, 在酰化处理的反应混合物中消除。

9. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 c) 在低温、作为还原剂的金属氰
20 化物存在下进行。

10. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 d) 在作为氢化催化剂的式 VII
或 VIIa 金属络合物的存在下进行,



式中

Me 为铈;

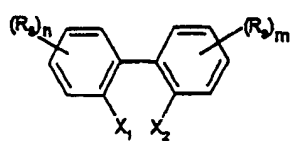
Y 代表两个烯烃或一个二烯;

Z 为 Cl、Br 或 I;

5 E 为含氧酸或配酸的阴离子; 并且

L 为来自二叔二膦基团的手性配体, 其中膦基与二膦主链的 C₂-C₄ 链结合, 并且二膦与铈原子一起形成了五到七元环。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 L 为式 VIII,



(VIII)

10 其中:

m 和 n 各均为 0 或 1-4 的整数, R₈ 和 R₉ 为氢或者相同或不同的选自 C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基的取代基; 并且

X₁ 和 X₂ 相互独立地为仲膦基。

12. 权利要求 11 的方法, 其中取代基在 6 位或 6,6' 位结合。

15 13. 权利要求 11 和 12 的方法, 其中 R₈ 和 R₉ 为甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

14. 权利要求 11 的方法, 其中 X₁ 和 X₂ 基团相同或不同, 对应于式-PR₁₀R₁₁, 其中 R₁₀ 和 R₁₁ 相同或不同, 为分支的 C₃-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基或者未取代苯基或被 1-3 个 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-CF₃ 取代的苯基。

15. 权利要求 11 的方法, 其中在式 VIII 中, n 为 0 并且 X₁ 和 X₂ 为 PR₁₀R₁₁ 基团, 其中 R₁₀ 和 R₁₁ 均为环丁基、环戊基、环己基、苯基或被 1 或 2 个甲基、甲氧基或 CF₃ 取代的苯基。

16. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 d) 在 -20℃ 到 150℃ 的温度下进行。

17. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 d) 在正压下进行。

18. 权利要求 1 的方法, 其中压力条件为 10^5 到 2×10^7 Pa (帕斯卡)。

19. 式 VI 的化合物,



5

式中 R_1 和 R_2 相互独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基, R_3 为 C_1 - C_6 烷基。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_1 为甲氧基- C_1 - C_4 烷氧基或乙氧基- C_1 - C_4 烷氧, R_2 为甲氧基或乙氧基, R_3 为 C_1 - C_4 烷基。

21. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_1 为 1-甲氧基正丙氧基, R_2 为甲氧基, R_3 为异丙基。

22. 式 IV 的化合物,



15 其中 R_1 和 R_2 相互独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基, R_3 为 C_1 - C_6 烷基, 并且 R_7 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、苯基或苄基。

23. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_1 为甲氧基- C_1 - C_4 烷氧基或乙氧基- C_1 - C_4 烷氧基, R_2 为甲氧基或乙氧基, R_3 为 C_1 - C_4 烷基, R_7 为 C_1 -
20 C_4 烷基。

24. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_1 为 1-甲氧基正丙氧基, R_2 为甲氧基, R_3 为异丙基, R_7 为甲基或乙基。

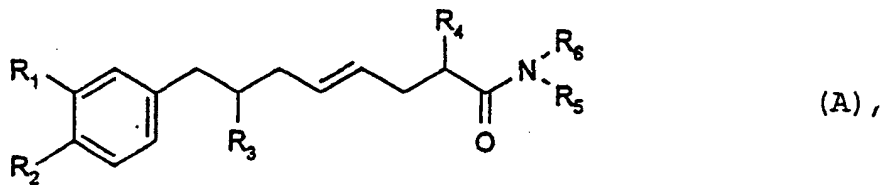
制备(R)-2-烷基-3-苯基-1-丙醇的方法

5 本发明涉及一种用于制备(R)-2-烷基-3-苯基-1-丙醇的立体选择方法和在所述工艺步骤中获得的新中间体产物。

在 EP-A-0 678 503 中, 描述了具有血管紧张肽原酶抑制特性并可在药物制造中用作抗高血压药剂的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基烷酰胺(alkanecarboxamide)。所述生产方法在工艺步骤数和收率方面并不令人满意并且不适用于工业生产。这些方法的一项缺点也是可获得的纯非对映异构体的总收率太小。

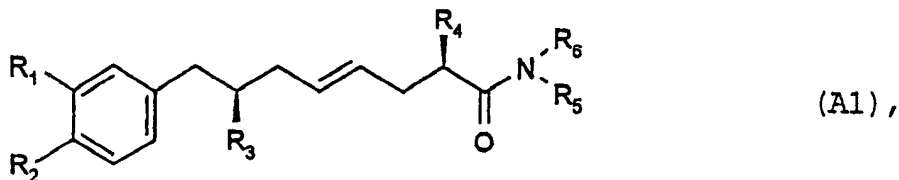
10 在一种新方法中, 人们以 2,7-二烷基-8-芳基-4-辛烯酰胺(octenoyl amide)为原料, 其双键在内酯化作用下同时在 5-位卤化和在 4-位羟基化, 然后卤素被叠氮基取代, 然后酰胺化的内酯和氮化物转变成胺基。15 所需的烷酰胺可用新方法以高的总收率和高纯度获得, 并可制备选择性纯的非对映异构体。处理步骤 a) 的卤内酯化、处理步骤 b) 的叠氮化和处理步骤 d) 的氮化物还原由 P. Herold 描述于 Journal of Organic Chemistry, 54 卷 (1989), 1178-1185 页。

所述 2,7-二烷基-8-芳基-4-辛烯酰胺可例如相当于式 A,



20

特别是相当于式 A1,



其中 R_1 和 R_2 相互独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基； R_3 为 C_1-C_6 烷基； R_4 为 C_1-C_6 烷基； R_6 为 C_1-C_6 烷基； R_5 为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；或者 R_5 和 R_6 一起为四亚甲基、五亚甲基、3-氧杂-1,5-亚戊基或 $-CH_2CH_2O-C(O)-$ ，如果需要它们可被 C_1-C_4 烷基、苯基或苄基取代。

在碱金属或碱土金属的存在下，通过使外消旋体或对映体形式的式 B 化合物



与外消旋体或对映体形式的式 C 化合物



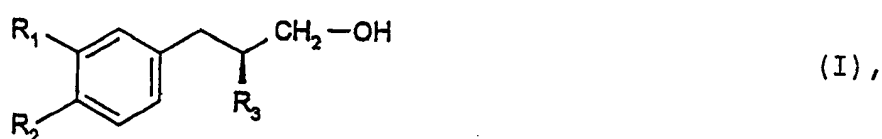
反应，可获得式 A 和 A1 的化合物，其中 R_1 到 R_4 、 R_5 和 R_6 如上面所述，Y 为 Cl、Br 或 I，Z 为 Cl、Br 或 I。Y 和 Z 优选为 Br，特别是 Cl。

式 B 的化合物可从 EP-A-0678503 获知。式 C 的化合物可从相应的碳酸酯、酰胺或卤化物的酰胺化制备。在三烷基铝或二烷基铝卤化物的存在下，例如使用三甲基铝或二甲基氯化铝从碳酸酯和胺形成酰胺由 S. M. Weinreb 描述于 Org. Synthesis, VI, 49 页(1988)。所述碳酸酯通过反-1,3-二卤丙烯(例如反-1,3-二氯丙烯)与相应的碳酸酯在强碱如碱金属酰胺的存在下反应来获得。

迄今没有发现令人满意的立体选择性制备式 B 化合物的解决方法，特别是工业用方法。出乎意料的是现已发现 2-烷基-3-苯基丙酸可只用三个处理步骤以高收率立体有择制备。当适当取代的苯甲醛

与碳酸酯缩合形成 2-烷基-3-羟基-3-苯基丙酸酯时，所需的非对映异构体可大多数以易于分离的结晶化合物的形式以出乎意料的高收率获得。在羟基转化成离去基团后，通过用强碱以出乎意料的高区域选择性消除而形成 2-烷基肉桂酸酯。氢化后获得的丙烯醇可再在某些催化剂的存在下氢化形成实际上绝对映体的(enantiomer-pure)2-烷基-3-苯基-1-丙醇。然后这些醇可以本身为人们熟悉的方式通过卤化转变成式 B 的化合物。

本发明的目标是一种制备式 I 化合物的方法，



10 式中 R_1 和 R_2 相互独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基， R_3 为 C_1 - C_6 烷基，该方法包括：

a) 式 II 化合物



15 (式中 R_1 和 R_2 与上面的定义相同)与式 III 化合物



(其中 R_3 与上面的定义相同)反应形成式 IV 的化合物

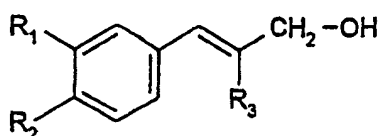


(式中 R_7 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、苯基或苄基);

- 5 b) 式 IV 的结晶化合物的分离, OH 基团向离去基团的转变, 和在强碱存在下含离去基团的化合物形成式 V 化合物的反应



c) 式 V 的碳酸酯还原形成式 VI 的醇



(VI); 和

- 10 d) 在氢气和催化量的非对称氢化催化剂形式的金属络合物存在下, 式 VI 的醇氢化形成式 I 的化合物, 所述金属络合物包括选自钌、铑和铱的金属, 手性双齿配体与所述金属相结合。

R_1 和 R_2 可以是线性或分支的烷基, 优选包含 1 到 4 个碳原子。例子有甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基和己基。

R_1 和 R_2 可以是线性或分支的卤代烷基, 优选包含 1 到 4 个碳原子, 特别优选 1 或 2 个碳原子。例子有氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基和 2,2,2-三氟乙基。

- 15 R_1 和 R_2 可以是线性或分支的烷氧基, 优选包含 1 到 4 个碳原子。例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基、正丁氧基、异

丁氧基和叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

R_1 和 R_2 可以是线性或分支的烷氧基烷基。烷氧基优选包含 1 到 4 个碳原子，特别是 1 或 2 个碳原子，烷基优选包含 1 到 4 个碳原子。例子有甲氧基甲基、1-甲氧基乙-2-基、1-甲氧基丙-3-基、1-甲
5 氧基丁-4-基、甲氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基甲基、1-乙氧基乙-2-基、1-乙氧基丙-3-基、1-乙氧基丁-4-基、乙氧基戊基、乙氧基己基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、1-丙氧基乙-2-基和 1-丁氧基乙-2-基。

R_1 和 R_2 可以是线性或分支的 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基。所述烷氧基优选包含 1 到 4 个，特别是 1 或 2 个碳原子，所述烷氧基团
10 优选包含 1 到 4 个碳原子。例子有甲氧基甲氧基、1-甲氧基乙-2-基氧基、1-甲氧基丙-3-基氧基、1-甲氧基丁-4-基氧基、甲氧基戊氧基、甲氧基己氧基、乙氧基甲氧基、1-乙氧基乙-2-基氧基、1-乙氧基丙-3-基氧基、1-乙氧基丁-4-基氧基、乙氧基戊氧基、乙氧基己氧基、丙氧基甲氧基、丁氧基甲氧基、1-丙氧基乙-2-基氧基和 1-丁氧基乙-2-
15 基氧基。

在一优选的实施方案中， R_1 为甲氧基- C_1 - C_4 烷氧基或乙氧基- C_1 - C_4 烷氧基，并且 R_2 优选为甲氧基或乙氧基。相当特别优选的是式 I 的化合物，其中 R_1 为 1-甲氧基丙-3-基氧基并且 R_2 为甲氧基。

R_3 可以是线性或分支的烷基，优选包含 1 到 4 个碳原子。例子
20 有甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基和己基。在一优选的实施方案中，式 I 化合物中的 R_3 为异丙基。

特别优选的是其中 R_1 为甲氧基正丙氧基、 R_2 为甲氧基并且 R_3 为异丙基的式 I 化合物。

R_7 优选为 C_1 - C_6 烷基，特别优选为 C_1 - C_4 烷基；其一些例子为
25 甲基、乙基、正丙基和正丁基。

用于处理步骤 a) 的式 II 和 III 的原料化合物为人们所熟悉或可以用类似于已知方法的方式制备。式 II 的化合物描述于 EP-A 0678503。该反应在至少等量的强碱存在下在低温如 0-40°C 下进行较

为有利。该反应还适合于在溶剂中进行，特别适合的溶剂有醚如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷。适合的强碱具体有碱金属醇化物和仲酰胺诸如二异丙基氨基化锂。

5 所需的式 IV 的非对映体令人惊异地形成最高达约 75%。式 IV 的化合物令人惊异地为结晶并因此可借助于萃取和结晶在基本上没有损失的情况下分离。

反应步骤 b) 中 OH 基团向离去基团的转化本身为人们所熟悉。与羧酸或磺酸或它们的酸酐的反应(酰化)尤其适合。一些羧酸的例子有甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸和三氟甲磺酸。已经证明使用乙酸酐特别成功。所述消除适合在强碱的存在下进行，碱金属醇化物诸如叔丁醇钾特别适合。也适合存在溶剂诸如醚。所述反应在低温如 0-40°C 下进行较为有利。直接在用于酰化的反应混合物中进行消除反应是有利的。所述消除反应以令人惊异的高区域选择性形成所需的 Z 异构体。这些异构体为结晶并且因此可通过萃取和结晶在基本上没有损失的情况下容易地分离。收率在 80% 以上。

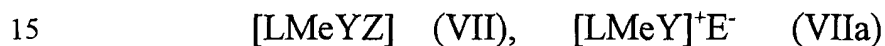
20 处理步骤 d) 优选在低温如 -40°C 到 0°C 的温度下进行，并且在溶剂中进行较为有利。适当的溶剂有例如烃(戊烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯和二甲苯)。对于氢化来说，金属氢化物有利地以至少等摩尔量使用，例如 LiH、NaH、NaBH₄、LiAlH₄ 和烷基金属氢化物诸如甲基、乙基或异丙基二氢化铝或三氢化锡，二甲基、二乙基、三异丙基或三异丁基氢化铝或二氢化锡，和三丁基氢化锡。所述化合物可通过萃取分离并通过蒸馏纯化。收率大于 90%。

25 α,β -不饱和羧酸与均相非对称氢化催化剂在处理步骤 d) 中的不对称氢化本身为人们熟悉并且例如由 John M. Brown 描述于 E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (编辑), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer Verlag, 1999, 121-182 页。特别有效的是钨和铑催化剂。经常使用其 1,2、1,3 或 1,4 位的膦基与 C₂-C₄ 碳链结合的

手性二叔二膦作为配位体。手性二叔二膦的骨架结构可以为无环、单环或多环。膦基可以由相同或不同(优选相同)的选自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基和 C₆-C₁₂ 芳基-C₁-C₄ 烷基的取代基取代。环烷基和芳基可以是未取代或被 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 氟代烷基或 C-C₁₂ 仲氨基取代。适合的膦基还有膦烷基(phosphanyl), 优选五元膦烷基, 如果需要, 所述膦烷基可在一个或两个 α -位被 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基取代。

手性二叔二膦的一些例子有(R'')₂P 为例如二苯基膦基或二环己基膦基, 如果需要可被取代)1,2-二-R''₂P-丙烷、2,3-二-R''₂P-丁烷、1,2-二-R''₂P-降冰片烷或-降冰片二烯、1,2-二-R''₂P-环戊烷、1,2-二-R''₂P-N-甲基吡咯烷、2,2'-二-R''₂P-联苯或-联萘、2,2'-二-R''₂P-6-甲基或-6,6'-二甲基联苯、2,2'-二-R''₂P-6-甲氧基或-6,6'-二甲氧基-联苯和 1-(α -R''₂P-乙基)-2-R''₂P-二茂铁。

使用式 VII 或 VIIa 的金属络合物获得了良好的光学产量,



式中

Me 为铈;

Y 代表两个烯烃或一个二烯;

Z 为 Cl、Br 或 I;

E 为含氧酸或配酸的阴离子; 并且

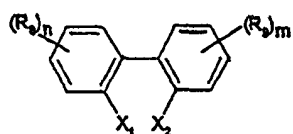
L 为来自二叔二膦的手性配体, 其中膦基与二膦主链的 C₂-C₄ 链结合, 并且二膦与铈原子一起形成了五到七元环。

当 Y 代表两个烯烃时, 它们可以是 C₂-C₁₂ 烯烃, 优选 C₂-C₆ 烯烃, 特别优选 C₂-C₄ 烯烃。例子有丙烯、丁-1-烯, 特别是乙烯。所述二烯可包含 5 到 12 个, 优选 5 到 8 个碳原子, 可以是无环、环状或多环二烯。优选二烯的两个烯烃基通过一个或两个 CH₂ 基连接。例子有 1,3-戊二烯、环戊二烯、1,5-己二烯、1,4-环己二烯、1,4-或 1,5-庚二烯、1,4-或 1,5-环庚二烯、1,4-或 1,5-辛二烯、1,4-或 1,5-环辛二

烯和降冰片二烯。Y 优选代表两个乙烯或 1,5-己二烯、1,5-环辛二烯或降冰片二烯。

在式 VII 中, Z 优选为 Cl 或 Br。E₁ 的例子有 ClO₄⁻、CF₃SO₃⁻、CH₃SO₃⁻、HSO₄⁻、BF₄⁻、B(苯基)₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsF₆⁻ 或 SbF₆⁻。

- 5 发现具有联苯骨架的配体特别适合于式 VI 化合物的不对称氢化。在式 VII 和 VIIa 的金属络合物中用这些配体, 可获得至少 95% ee 的光学产量, 这代表对于工业规模的生产来说大量的资金节约。因此, 在处理步骤 d) 中, 优选使用式 VII 和 VIIa 的金属络合物, 其中 L 代表式 VIII 的配体,



(VIII)

10

其中:

m 和 n 各均为 0 或 1-4 的整数, R₈ 和 R₉ 为氢或者相同或不同的选自 C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基的取代基; 并且

X₁ 和 X₂ 相互独立地为仲膦基。

- 15 取代基优选在 6 位或 6,6' 位结合。

作为烷基, 优选 R₈ 和 R₉ 可包含 1 到 2 个碳原子。优选线性烷基。作为烷基的 R₈ 和 R₉ 的例子有甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。优选甲基和乙基, 特别优选甲基。

- 20 作为烷氧基, 优选 R₈ 和 R₉ 可包含 1 到 2 个碳原子。优选线性烷氧基。作为烷氧基的 R₈ 和 R₉ 的例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。优选甲氧基和乙氧基, 特别优选甲氧基。

- 25 X₁ 和 X₂ 基团可以不同, 或者优选相同, 并与式 PR₁₀R₁₁ 对应, 其中 R₁₀ 和 R₁₁ 可相同或不同, 代表分支的 C₃-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基, 或未取代或被 1-3 个 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 -CF₃ 取代的苯基。

对于式 VIII 的配体来说, 特别优选其中 X₁ 和 X₂ 为 PR₁₀R₁₁ 基

团, 其中 R_{10} 和 R_{11} 均为环丁基、环戊基、环己基、苯基或被 1 或 2 个甲基、甲氧基或 CF_3 取代的苯基。

5 用作催化剂的金属络合物可作为单独制备的分离化合物加入, 或者在反应前就地制备并然后与待氢化物质混合。在使用分离的金属络合物的反应中加入另外的配体或者在就地制备中使用过剩的配体是有利的。基于用于制备的金属络合物, 多出的部分可例如最多为 10 摩尔, 优选 0.001-5 摩尔。

10 处理步骤 d) 可在低温或高温下进行, 例如在 $-20 - 150^\circ\text{C}$ 的、优选 $-10 - 100^\circ\text{C}$ 的温度下进行, 特别优选在 $10 - 80^\circ\text{C}$ 的温度下进行。低温下的光学产量通常高于高温下的光学产量。

本发明的方法可在常压或优选正压下进行。所述压力可例如从 10^5 到 2×10^7 Pa (帕斯卡)。

催化剂的用量优选为待氢化化合物的 0.0001-10% (摩尔), 尤其优选 0.001-10% (摩尔), 并特别优选 0.01-5% (摩尔)。

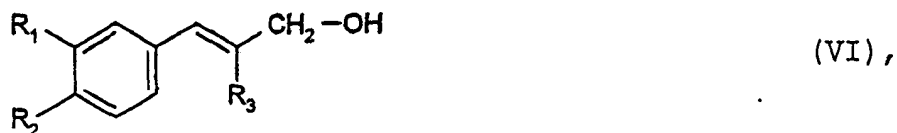
15 催化剂的制备以及处理步骤 d) 和其他处理步骤可在存在或不存在于惰性溶剂的情况下进行, 其中可使用一种溶剂或溶剂混合物。适合的溶剂有例如脂族、环脂族和芳族烃(戊烷、己烷、石油醚、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯)、脂族卤代烃(二氯甲烷、氯仿、二氯和四氯乙烷)、腈(乙腈、丙腈、苯甲腈)、醚(二乙醚、二丁醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚、乙二醇二乙基醚、二甘醇二甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甘醇单甲基或单乙基醚)、酮(丙酮、甲基异丁酮)、碳酸酯和内酯(乙酸乙酯或乙酸甲酯、戊内酯)、N-取代内酰胺(N-甲基吡咯烷酮)、酰胺(二甲酰胺、二甲基甲酰胺)、无环脲(二甲基咪唑啉)、亚砷和砷(二甲基亚砷、二甲基砷、四亚甲基亚砷、四亚甲基砷)和醇(甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇单甲基醚、乙二醇单乙基醚、二甘醇单甲基醚)以及水。所述溶剂可单独使用或者至少
25 两种溶剂组合使用。

所述反应可在助催化剂如季铵卤化物(四丁基碘化铵)的存在下

和/或在质子酸如无机酸的存在下进行。

使用本发明的区域选择性和对映体选择性方法，可经所有处理步骤以至少 50% (重量) (基于式 II 的化合物) 的收率制备式 (B) 的中间体产物。其高的总收率使该方法适合于工业规模。

5 本发明的另一目标涉及式 VI 的化合物(中间体)



式中 R_1 、 R_2 和 R_3 与前面的定义相同。

本发明的再一目标涉及式 IV 的化合物(中间体)



10 式中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_7 与前面的定义相同。

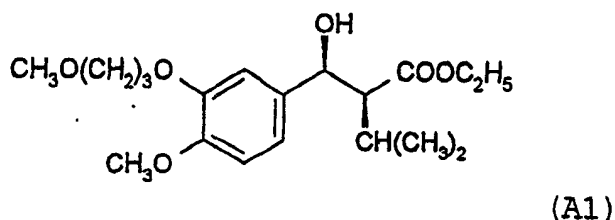
上述实施方案和优选情况适用于 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_7 。

下面的实施例将更详细地解释本发明。

A) (R)-3-[4'-CH₃O-3'-(CH₂O(CH₂)₃O)苯-1-基]-2-异丙基丙-1-醇

(A4)的制备

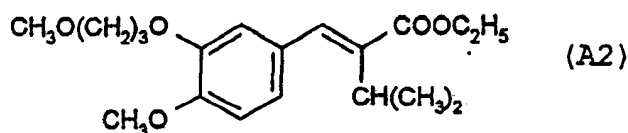
15 实施例 A1: A1 的制备



20 将 436 ml 二异丙胺和 2.6 l 四氢呋喃的溶液冷却到 -20℃，并用 15 分钟时间滴加 1.234 l 正己基锂(2.5 M/己烷)。用 15 分钟时间在 -20℃ 下滴加 368 g 异戊酸乙酯在 1.7 l 四氢呋喃中的溶液。再过 10 分钟

后, 逐滴加入 584 g 4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲醛(EP 0678503) 在 1.7 l 四氢呋喃中的溶液并在 -20℃ 搅拌 40 分钟。然后滴加 2.15 l 饱和氯化铵水溶液并用乙酸乙酯(2 × 8 l)萃取。将有机相顺序用 0.5 N 盐酸(1 × 4.3 l)、水(1 × 4.4 l)和盐水(1 × 4.4 l)洗涤。将合并的有机相
 5 经硫酸钠(1.6 kg)干燥、过滤并在旋转蒸发器中蒸发溶剂。通过从乙
 酸乙酯(1 l)和己烷(1 l)中结晶, 从残渣获得白色固体物形式的标题
 化合物 A1(656 g, 72%): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90-1.04 (m,
 9H), 1.97 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H),
 3.74 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.75-
 10 6.90 (m, 3H) ppm。

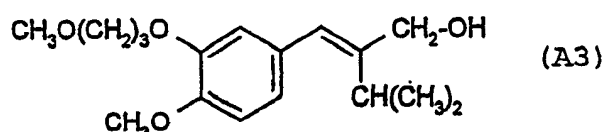
实施例 A2: A2 的制备



将 20 g A1 和 0.4 g 4-二甲基氨基吡啶在 100 ml 四氢呋喃中的溶
 液冷却到 0℃, 滴加 6.3 ml 乙酸酐, 并将反应混合物搅拌 1 小时。用
 15 30 分钟在 -2℃ 到 0℃ 逐滴加入 19.0 g 叔丁醇钾在 140 ml 四氢呋喃中
 的溶液, 然后在 0℃ 搅拌 2 小时。然后将 250 ml 叔丁基甲基醚和 250 ml
 冰水加入到反应混合物中。分离有机相并再用 250 ml 叔丁基甲基醚
 提取水相。然后将有机相连续用 250 ml 水和 250 ml 盐水洗涤。合并
 20 的有机相经硫酸镁(50 g)干燥, 过滤并在旋转蒸发器中浓缩。通过快
 速层析(SiO₂ 60F/乙酸乙酯/己烷 1:4)从残渣获得无色油状的纯标题化
 合物 A2(17.45g, 92.6%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.26 (d, 6H), 1.
 35 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s,
 3H), 4.17 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 6.85-7.0 (m, 3H), 7.49 (s, 1H) ppm。

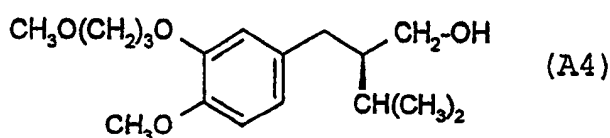
25

实施例 A3: A3 的制备



将 37.0 g A2 在 410 ml 甲苯中的溶液冷却到 -20°C ，用 20 分钟
 5 时间加入 229 ml 二异丁基氢化铝溶液(1.2 M 甲苯溶液)。将反应混合物在 -20°C 搅拌 1 小时，然后缓慢加入 220 ml 甲醇。然后将 1.5 l 1N HCl 加入到混合物中，然后将其用叔丁基甲基醚(3×1 l)萃取。有机相连续用 1.2 l 水和 1.2 l 盐水洗涤。将合并的有机相经硫酸镁干燥、过滤并在旋转蒸发器上浓缩。通过分子蒸馏，从残渣获得无色油状的
 10 标题化合物 A3(29.7 g, 91.8%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 1.08 (d, 6H), 1.93 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.77 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.93 (m, 1H) ppm。

15 实施例 A4: A4 的制备



在具有磁性搅拌器的烧瓶中，将 1.2 mg (0.0026 mmol) $[\text{Rh}(\text{降冰片二烯})\text{Cl}]_2$ 和 3.83 mg (0.0054 mmol) (R)-(4,4',5,5',6,6'-六甲氧基联苯-2,2'-二基)二(二苯膦)在通过重复抽空和用氩气清洗获得的氩气气氛
 20 中置入。然后加入 10 ml 脱气甲苯并搅拌 15 分钟，然后将 3.75 g (0.01275 mol) A3 和 20 ml 脱气甲苯导入一个配有活栓的 50 ml 烧瓶中并用氩气冲洗。在和缓加热下，连续搅拌直到形成均匀溶液。加

压迫使催化剂和反应物溶液经钢毛细管进入氩气覆盖下的 50 ml 钢制压热器中。在 3 次清洗循环(氩气 20 巴/氢气 20 巴)中, 氢气压力最终升到 1000 巴。将压热器加热到 30℃并通过打开搅拌器开始氢化。反应通过氢气消耗(氢气储罐压力的下降)进行。在反应 18 小时后, 将反应混合物浓缩, 并获得淡黄色油形式的粗制标题化合物(3.75 g, 定量): 产物的对映体纯度(通过 HPLC 测量: 柱: Chiralcel ODH 0.46 × 25 cm; 己烷/异丙醇: 95/5; 温度: 20℃; 流速: 0.6 ml/min; S-产物: 22.9 min; R-产物: 25.3 min; 离析物: 27.8 min; UV: 210 nm), 相当于 >95% ee (R)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (m, 6H), 1.2 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 6.70-6.85 (m, 3H) ppm。

实施例 A5: A4 的制备

本方法类似于实施例 1 中所述的方法。但是使用配体 ((R)-(6,6'-二甲氧基联苯-2,2'-二基)-二(二环丁基基磷)) 作为催化剂。反应在 18 小时后停止。转化率达 100%, 对映体纯度为 96.3% (R)。