

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680007708.3

[51] Int. Cl.

C07B 53/00 (2006.01)

C07C 57/52 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

C07C 69/65 (2006.01)

C07C 51/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月5日

[11] 公开号 CN 101137602A

[22] 申请日 2006.2.22

[21] 申请号 200680007708.3

[30] 优先权

[32] 2005.3.9 [33] AT [31] A400/2005

[86] 国际申请 PCT/EP2006/001597 2006.2.22

[87] 国际公布 WO2006/099926 英 2006.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.10

[71] 申请人 DSM 精细化学奥地利 NFG 两合公司

地址 奥地利林茨

[72] 发明人 马卡斯·勒斯勒尔

格哈德·斯坦保尔

彼得·波亚尔里尔

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限
责任公司

代理人 肖善强

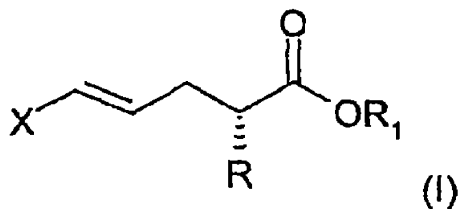
权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

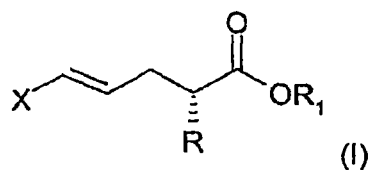
制备对映异构纯的 E - (2S) - 烷基 - 5 - 卤代戊 - 4 - 烯酸及其酯的方法

[57] 摘要

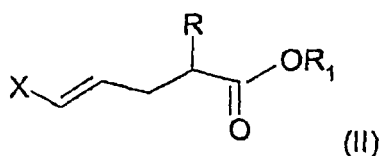
本发明提供了一种方法，用于制备对映异构纯的如式 (I) 所示的 E - (2S) - 烷基 - 5 - 卤代戊 - 4 - 烯酸及其酯，其中，R 是 C₁ - C₆ 烷基，R₁ 是 H 或 C₁ - C₄ 烷基，X 是氯、溴或碘，其中，首先用相应的外消旋 2 - 烷基 - 5 - 卤代戊 - 4 - 烯酸 a) 在合适的溶剂中与 (S) - 3 - 甲基 - 2 - 苯基丁胺、奎宁或与 N - 甲基 - D - 葡糖胺反应，之后，b) (R) - 戊烯酸的相应的 (S) - 3 - 甲基 - 2 - 苯基丁胺盐、奎宁盐或葡糖胺盐被沉淀并除去，以及 c) 将剩余的滤液与第二手性碱或无机盐混合，之后 (S) - 戊烯酸的相应的盐被沉淀出来，以及 d) 然后将其转化为相应的 E - (2S) - 烷基 - 5 - 卤代 - 4 - 戊烯酸，如果合适的话，随后转化为式 (I) 的相应的酯，其中，R₁ 是 C₁ - C₄ 烷基。



1. 一种方法，用于制备对映异构纯的如式 (I) 所示的 E-(2S)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯，



其中，R 是 C₁-C₆ 烷基，R₁ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基，X 是氯、溴或碘，所述方法包括：将式 (II) 的外消旋 2-烷基-5-卤代戊-4-烯酸



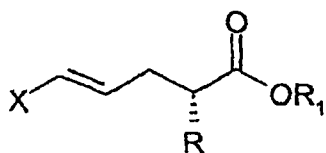
其中，R 和 X 如上文所定义，R₁ 是 H，

a) 在合适的溶剂中先与(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或与 N-甲基-D-葡萄糖胺反应，以及之后，

b) (R)-戊烯酸的相应的(S)-3-甲基-2-苯基丁胺盐、奎宁盐或葡萄糖胺盐被沉淀并除去，以及

c) 将剩余的滤液与第二手性碱或无机盐混合，之后想要的(S)-戊烯酸的盐被沉淀出来，以及

d) 然后被转化为相应的式 (I) E-(2S)-烷基-5-卤代-4-戊烯酸



其中 X 和 R 如上文所定义，R₁ 是 H，如果合适的话，随后转化为式 (I) 的相应的酯，其中，R₁ 是 C₁-C₄ 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中，酮、酯、醇或醚被用作为步骤 a) 中的溶剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中，步骤 a) 中，(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或 N-甲基-D-葡萄糖胺以 0.5 至 1.2 个摩尔当量的量加入。

4. 如权利要求 1 至 3 中任意一项所述的方法, 其中, 步骤 a) 在 0 至 100°C 的温度进行。

5. 如权利要求 1 至 4 中任意一项所述的方法, 其中, 在步骤 b) 中, 通过将所述反应混合物冷却至 -10°C 至 +10°C 来沉淀(R)-戊烯酸的(S)-3-甲基-2-苯基丁胺盐、奎宁盐或葡糖胺盐。

6. 如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的方法, 其中, 如果合适的话, 在步骤 c) 之前先用酸性水来洗除去(R)-盐之后剩余的滤液。

7. 如权利要求 1 至 6 中任意一项所述的方法, 其中, (S)-或(R)-苯乙胺、(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、(L)-或(D)-伪麻黄碱、(L)-或(D)-去甲麻黄碱在步骤 c) 中被用作为第二手性碱。

8. 如权利要求 1 至 6 中任意一项所述的方法, 其中, 锂盐在步骤 c) 中被用作为无机盐。

9. 如权利要求 1 至 8 中任意一项所述的方法, 其中, 步骤 c) 中所述第二手性碱或所述无机盐的加入在 0 至 100°C 进行。

10. 如权利要求 1 至 9 中任意一项所述的方法, 其中, 步骤 c) 中所述第二手性碱或所述无机盐加入之后, 将所述反应混合物冷却至 -10°C 至 +10°C, 之后(S)-戊烯酸的相应的盐沉淀出来。

11. 如权利要求 1 至 10 中任意一项所述的方法, 其中, 为在步骤 d) 中将(S)-戊烯酸的盐转化为其中 R_1 等于 H 的、游离的式 (I) 的(S)-戊烯酸, 将所述的盐与水可混溶溶剂混合, 并用酸性水萃取, 之后通过浓缩有机相获得想要的其中 R_1 等于 H 的游离式 (I) (S)-戊烯酸。

12. 如权利要求 1 至 11 中任意一项所述的方法, 其中, 如果其中 R_1 等于 C_1 - C_4 烷基的式 (I) (S)-戊烯酸酯是想要的终产物, 在存在酸时于 C_1 - C_4 醇中、或使用 $SOCl_2/C_1$ - C_4 醇或使用 DMF 二 C_1 - C_4 烷基缩醛对步骤 d) 中获得的(S)-戊烯酸加以酯化。

制备对映异构纯的 *E*-(2*S*)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯的方法

本发明涉及一种方法，用于以高达 e.e. > 99% 的光学纯度以及高达理论值的 98% 的产率制备 *E*-(2*S*)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯。

E-(2*S*)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯对制药来说是有价值的中间体，例如，用于制备 δ -氨基- λ -羟基- ω -芳基烷羧酰胺，其具有肾素抑制特性，可作为抗高血压药剂用于药物制剂。

制备烷基-5-卤代-4-烯酸酯的一种变化方法描述于例如 WO 01/09079 中，根据这份文献，想要的酯作为外消旋酯以 84% 的产率获得，这通过在存在强碱（例如碱金属胺（LDA））的情况下，用异戊酸酯与 1,3-二卤代-1-丙烯反应来实现。通过用酯酶（例如用猪肝酯酶（PLE））处理，以大约 32 至 46% 的产率从外消旋酯获得想要的对映异构体。

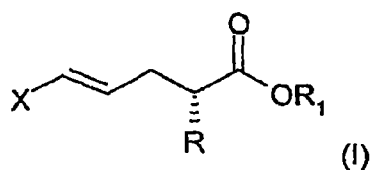
该方法的实质性缺点在于使用了动物来源的猪肝酯酶（PLE）。

J. Agric. Food Chem. 32(1), pp. 85-92 描述了对多种卤代烯炔羧酸的制备，例如从相应的二烷基异丙基丙二酸酯起始制备外消旋 2-异丙基-5-氯戊-4-烯酸。在该情况下，首先用 1,3-二氯-1-丙烯对丙二酸酯烷基化，然后进行脱羧反应，将酯转化为外消旋 2-异丙基-5-氯戊-4-烯酸。外消旋酯分离没有被描述。

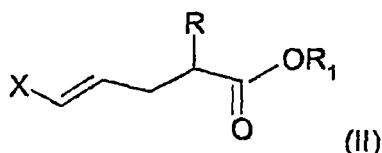
根据 WO 2004/052828，在一些反应参数方面，对 *J. Agric. Food Chem.* 32(1), 1, pp. 85-92 的方法进行了略微的改动。这种方法的仍具有 WO 申请文件所述的使用猪肝酯酶（PLE）进行外消旋酯分离的缺陷。

本发明的一个目的是找到一种制备对映异构纯的 *E*-(2*S*)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯的方法，使得可以以高于现有技术的、高达 e.e. > 99% 的光学纯度，以及高达理论值的 98% 更高产率，以简单的手段制备想要的化合物，并且避免猪肝酯酶（PLE）。

本发明因此涉及一种方法，用于制备对映异构纯的如式 (I) 所示的 *E*-(2*S*)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯，



其中，R 是 C₁-C₆ 烷基，R₁ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基，X 是氯、溴或碘，所述方法包括：将式 (II) 的外消旋 2-烷基-5-卤代戊-4-烯酸



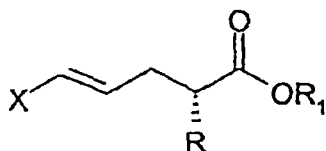
其中，R 和 X 如上文所定义，R₁ 是 H，

a) 在合适的溶剂中先与(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或与 N-甲基-D-葡萄糖胺反应，以及之后，

b) (R)-戊烯酸的相应的(S)-3-甲基-2-苯基丁胺盐、奎宁盐或葡萄糖胺盐被沉淀并除去，以及

c) 将剩余的滤液与第二手性碱或无机盐混合，之后想要的(S)-戊烯酸的盐被沉淀出来，以及

d) 然后被转化为相应的式 (I) E-(2S)-烷基-5-卤代-4-戊烯酸



其中 X 和 R 如上文所定义，R₁ 是 H，如果合适的话，随后转化为式 (I) 的相应的酯，其中，R₁ 是 C₁-C₄ 烷基。

式 (I) 的对映异构纯的 E-(2S)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸及其酯通过本发明的方法来制备。

式 (I) 中的 R 是 C₁-C₆ 烷基，例如，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。

C₁-C₄ 烷基是优选的，异丙基特别优选。

在羧酸的情况下，R₁ 是 H，在酯的情况下，R₁ 是 C₁-C₄ 烷基，优选地，C₁-C₂ 烷基，特别优选地，甲基。

X 是氯、溴或碘，优选是氯。

根据本发明对对映异构纯的式 (I) 的(S)-羧酸及其酯的制备以多个步骤进行。

在第一个步骤 a) 中, 其中 R 和 X 如上文所定义、R₁ 是 H 的外消旋的式 (II) 的 2-烷基-5-卤代戊-4-烯酸与(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或与 N-甲基-D-葡萄糖胺反应。

合适的式 (II) 起始化合物可例如按照现有技术来制备, 如例如 *J. Agric. Food Chem.* 32(1), 1, pp. 85-92、WO 2004/052828 或 WO 01/09079 所述。

步骤 a) 在合适的溶剂中进行。

这方面的合适溶剂是酮、酯(例如乙酸酯)、醇或醚。其例子是丙酮、乙酸异丙酯、甲基异丁基甲醇、四氢呋喃等。

优选的溶剂是乙酸酯。

在这种情况下, 将(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或 N-甲基-D-葡萄糖胺加入到处于合适溶剂中的式 (II) 外消旋酸的反应溶液中。所用的(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、奎宁或 N-甲基-D-葡萄糖胺的量为 0.5 至 1.2 个摩尔当量, 优选地, 0.7 至 0.9 个摩尔当量。

在 0 至 100°C 的温度下、优选 60 至 80°C 的温度下进行加入。

随后, 在步骤 b) 中, 将反应混合物冷却至-10°C 至+10°C, 优选地, -5°C 至+5°C。在此期间, 不想要的(R)-戊烯酸盐沉淀, 并例如通过过滤除去。

如果合适的话, 首先用 pH 小于 7 的酸性水来洗涤除去(R)-盐之后剩余的滤液(其现在几乎排他性地包含想要的式 (I) 羧酸的(S)-对映异构体)。在这种情况下, 用传统的酸(例如 HCl、H₂SO₄) 等对 pH 进行调节。

在与第二手性碱或无机盐进行进一步反应之前, 如果合适的话, 除去部分溶剂, 例如通过蒸馏来进行。

在步骤 c) 中, 再将第二手性碱或无机盐加入到滤液中。在这方面适合用作为手性碱的是传统的碱, 例如, (S)-或(R)-苯乙胺、(S)-3-甲基-2-苯基丁胺、(L)-或(D)-伪麻黄碱、(L)-或(D)-去甲麻黄碱等。

合适的无机盐的例子是 Li 盐，例如氢氧化锂、甲氧基锂等。

这种情况中，手性碱或无机盐以 1 至 1.5 个摩尔当量的量使用。

该步骤中的反应温度为 0 至 100°C，优选地，60 至 80°C。

随后在步骤 c) 中，将反应混合物冷却至 -10°C 至 +10°C，优选地，-5°C 至 +5°C。在此期间，(S)-戊烯酸的相应的盐沉淀，然后例如通过过滤将其从反应混合物中分离。为获得想要的游离的式 (I) (S)-酸，将该盐与水可混溶溶剂混合，并用酸性水萃取。合适的溶剂的例子是酯（例如乙酸酯）、醚（例如 MTBE、THF 等）、酮（例如 MIBK 等）、醇（例如 MIBC）、烃（例如己烷、甲苯等）。

然后通过浓缩从有机相获得相应的对映异构纯的式 (I) 的(S)酸，其中 R₁ 为 H。

如果相应的酯是想要的终产物，将酸转化为想要的酯。

这可以例如在 C₁-C₄ 醇中（优选在 C₁-C₂ 醇中，特别优选在甲醇中），在存在酸（例如 HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、甲磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸等）或酸性离子交换剂的情况下进行，醇加入之后先是蒸馏出醇和剩余溶剂的混合物，然后是加入催化量的上述酸。

反应温度取决于所用的醇，其为 50 至 100°C。

温度优选为回流温度，在这种情况下，以大约等于作为塔顶馏出物蒸馏出的醇/水的量，向反应混合物中重复加入醇。

反应完成之后，如果合适的话，用碱中和反应混合物，例如用甲氧基钠、氢氧化钠溶液、KOH、K₂CO₃ 等，通过蒸馏以 > 99% 的 e.e. 以及 > 98% 的产率获得想要的对映异构纯的 E-(2S)-烷基-5-卤代戊-4-烯酸酯。

但是，酯化还可以通过其它传统酯化方法来进行，例如使用 SOCl₂/C₁-C₄ 醇或者使用 DMF 二 C₁-C₄ 烷基缩醛来进行。

通过本发明的方法，以高达 98% 的产率，以及以高达 > 99% 的 e.e. 获得相应的式 (I) 酸和酯，并且避免了使用动物来源的酶等。

实施例 1

将 42.3 g (0.24 mol) 外消旋 2-异丙基-5-氯-4-戊烯酸溶解于 1337.5 ml

乙酸异丙酯中，并加热至 60-70°C，加入 67.8 g (0.20 mol) 奎宁。然后以 0.17°C/分钟的速率冷却混合物，直到产生混浊 (58.5°C)，然后在一小时的时间段上冷却至 53.5°C。再在三小时的时间段上进一步冷却至 0°C，在 0°C 保持 1 小时，其间沉淀出(*R*)-戊烯酸的奎宁盐。其被滤走，用冰冷的 (0°C) 乙酸异丙酯 (100 ml) 洗一次。

先用 4%强度的 HCl 水溶液 (180 g) 洗剩余滤液，然后用水 (90 g) 洗。在最大 100°C 下蒸馏出乙酸异丙酯的一部分 (795 ml)，然后在 60°C，加入 13.7 g (0.11 mol) 的(*S*)-苯乙胺。以 0.17°C/分钟的速率冷却得到的反应混合物，直到产生混浊 (56.2°C)，然后在 1 小时的时间段冷却至 51.2°C。再在三小时的时间段上进一步冷却至 0°C，在 0°C 保持 1 小时，其间沉淀出(*S*)-戊烯酸的苯乙胺盐。其被滤走，用冰冷的 (-5°C) 乙酸异丙酯 (2 x 34 g) 洗。

将用乙酸异丙酯洗过的 36 g 苯乙胺盐悬浮于 108 g 水中，加入 7.2 g H₂SO₄ (76%的强度，该溶液 pH 为 1.8)。然后加入 65 g 乙酸异丙酯，对各相进行分离。用 30 g 水洗有机相，在真空下除去溶剂。获得 16.6 g (*S*)-2-异丙基-5-氯-4-戊烯酸，其为无色液体，产率为理论值的 85%，光学纯度为 e.e. > 98%。