



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1951912 B

(45) 授权公告日 2010.05.05

(21) 申请号 200510030618.3

展. 有机化学 23 11. 2003, 23(11), 1213-1218.

(22) 申请日 2005.10.18

审查员 王勤耕

(73) 专利权人 上海五洲药业股份有限公司

地址 201201 上海市浦东新区龙东大道
4333 号

专利权人 孙海全

(72) 发明人 孙海全 杨成志 卢启轩 张志梅

许清子 周萍 张书桥

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

C07C 259/08 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 9814424 A1, 1998.04.09, 说明书全文.

范小英. 异羟肟酸的合成方法. 广东有色金属学报 7 2. 1997, 7(2), 100-105.

曾伟等. 异羟肟酸的合成与应用研究新进

权利要求书 1 页 说明书 2 页

(54) 发明名称

手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法, 本发明采用一种在水相中催化, 通过调节反应 pH 值、同时采用混合溶剂, 使转化率达到 99%、收率达到 81.2%、含量达到 99.5%, ee 值大于 99%, 无须精制。收率较通用方法提高 30%, 成本下降至四分之一。采用本发明的方法, 步骤简便, 各步反应的收率高, 产品质量得以提高, 宜于工业化生产。

1. 一种手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法,其特征在于:该方法是在反应器内加入四氢呋喃和水,搅拌下冷却至 0℃,加入手性羟基羧酸,然后加入苄氧基胺盐酸盐,调节 pH3-5,在 0.5-1 小时内分次均匀加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐,在加完前,用 HPLC 跟踪监测,当反应转化率达 99%时,即加入乙酸乙酯,以猝灭催化反应,然后在 0℃条件下保温 2-3 小时,离心过滤,少量乙醇洗涤沉淀物,然后沉淀物于室温真空干燥制得手性脂环烃异羟肟酸衍生物;所述的手性羟基羧酸为 3-环戊基-2R-羟甲基丙酸、2R-羟甲基丙酸或 3-环丁基-2R-羟甲基丙酸。

手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及药物化学技术领域。具体涉及手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法。

背景技术：

[0002] 目前国际上新一代全合成抗感染药物的研制正深入进行,关于 2R- 羟甲基丙酰胺衍生物的研制,是此类新一代抗生素的主要结构体。此类化合物研究有两大难点:第一是手性辅剂的合成及应用,而形成不对称的基团,此化合物 N- 苄氧基 -3-(s)- 羟甲基环戊丙酰胺(以下简称 S-C-mol-NH₂) 制备为不对称羟甲基化反应;第二是 2R- 羟甲基丙酰胺的化学合成,2R- 羟甲基丙酰胺合成一般使用生物转化,如使用腺酶抑制剂 (inhibitorease Odake S et al., chem. pharm. Bull., 1992, 40, 2764-2768) 等等。

[0003] 关于从 2R 羟甲基酸合成 2R- 羟甲基丙酰胺衍生物的方法,通常认为羟甲基丙酰胺衍生物的化学合成也是一种酰胺反应。酸与胺基酰化是一种典型反应,但效果差。

[0004] 因此在国际上通用生物转化,或在 DMF 中采用 HOAT(1-hydroxyl-7-azabenzotriazole) 昂贵催化剂来化学合成。但此法时间长,需 16 小时,同时由于 DMF 沸点高,在一般情况下必须采用高真空度,长期减压才能除去。而后再采用后处理方法,但该方法的步骤长、质量差、ee 值低。

发明内容：

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,设计一种反应条件温和,后处理简单的手性脂环烃异羟肟酸衍生物制备方法。

[0006] 本发明提供了一种手性脂环烃异羟肟酸衍生物的制备方法,

[0007] 本发明的具体方法是在反应器内加入四氢呋喃和水,搅拌下冷却至 0℃,加入手性羟基羧酸,然后加入苄氧基胺盐酸盐,调节 pH3-5,在 0.5-1 小时内分次均匀加入 1- 乙基-(3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI),在加完前,用 HPLC 跟踪监测,当反应转化率达 99% 时,即加入乙酸乙酯,以猝灭催化反应,然后在 0℃ 条件下保温 2-3 小时,离心过滤,少量乙醇洗涤沉淀物,然后沉淀物于室温真空干燥制得手性脂环烃异羟肟酸衍生物。

[0008] 本发明采用一种在水相中催化,调节反应 pH 值、同时采用混合溶剂,使转化率达到 99%、收率达到 81.2%、含量达到 99.5%, ee 值大于 99%,无须精制。收率较国际通用方法提高 30%,成本下降至四分之一。

具体实施方式

[0009] 实施例：

[0010] 例 1N- 苄氧基 -3- 环戊基 -2R- 羟甲基 - 丙酰胺

[0011] 在 2000L 反应瓶中,加入 60L 四氢呋喃和 400L 水,搅拌下冷却至 0℃,加入 3- 环戊基 -2R- 羟甲基丙酸 35.5kg(0.2kmol),再加入苄氧基胺盐酸盐 32kg(0.2kmol),用 6N 氢

氧化钠水溶液,调 pH4.0-4.5,在 1 小时均匀加入 40kg 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI) (0.21kmol),在 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI) 加完前,HPLC 跟踪监测,当反应转化率达到 99%时,立即加入 140kg 乙酸乙酯,以猝灭催化反应,此时自始至终,反应的温度均保持在 0℃,pH 保持在 4.0-4.5,0℃下保温 2 小时,离心过滤,少量乙醇洗涤。在室温下真空干燥,得产物 48kg,收率 85%,含量 99.8%,ee 值 99.9%。

[0012] 例 2N-苄氧基-2R-羟甲基-丙酰胺合成

[0013] 操作同上,起始原料为 2R-羟甲基丙酸,标题产物收率 95%,含量 99.5%,ee 值 99.5%。

[0014] 例 3N-苄氧基-3-环丁基-2R-羟甲基-丙酰胺

[0015] 操作同上,起始原料为 3-环丁基-2R-羟甲基丙酸,标题产物 90%,含量 99.6%,ee 值 99.8%。

[0016] 分析方法:分析 HPLC Lc 10ATVP 手性分析 LC10ATVP

[0017] 色谱柱 C18 250×4.6m Astec chirobiotic v 250×4.6m

[0018] 波长: 215nm 210nm

[0019] 流动相: 甲醇:水 70:30 正己烷:乙醇 55%:45%

[0020] 流速: 1.0ml/min 1.0ml/min.