



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110128284 A

(43)申请公布日 2019.08.16

(21)申请号 201910511640.1

(22)申请日 2019.06.13

(71)申请人 南京一心和医药科技有限公司

地址 211800 江苏省南京市浦口区桥林街  
道浦口经济开发区步月路29号

(72)发明人 袁方 吕伏生 周步高 李守忠  
张盼

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所  
(普通合伙) 32204

代理人 张超

(51) Int. Cl.

C07C 227/18(2006.01)

C07C 229/36(2006.01)

权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,步骤如下:步骤1:以对溴苯甲醛和苯硼酸为原料,在碱和催化剂的作用下,以有机溶剂为反应溶剂,进行反应得到联苯基甲醛(II);步骤2:将联苯基甲醛(II)与氰基乙酸乙酯在碱的作用下反应得到中间体(III);步骤3:中间体(III)在Pd/C的催化作用下,在氢气氛围下,与氢气发生还原反应,得到中间体(IV);步骤4:中间体(IV)在碱的作用下,在无水乙醇中水解成酰胺化合物(V);步骤5:酰胺化合物(V)与溴素和氢氧化钠的作用下,反应得到2-氨基-3-联苯基丙酸。本方法原材料廉价易得,生产成本低,反应步骤短,反应条件温和,后处理方便,收率高,适合工业化生产。

1. 一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:其制备方法步骤如下:

步骤1:以对溴苯甲醛和苯硼酸为原料,在碱和催化剂的作用下,以有机溶剂为反应溶剂,进行反应得到联苯基甲醛(II);

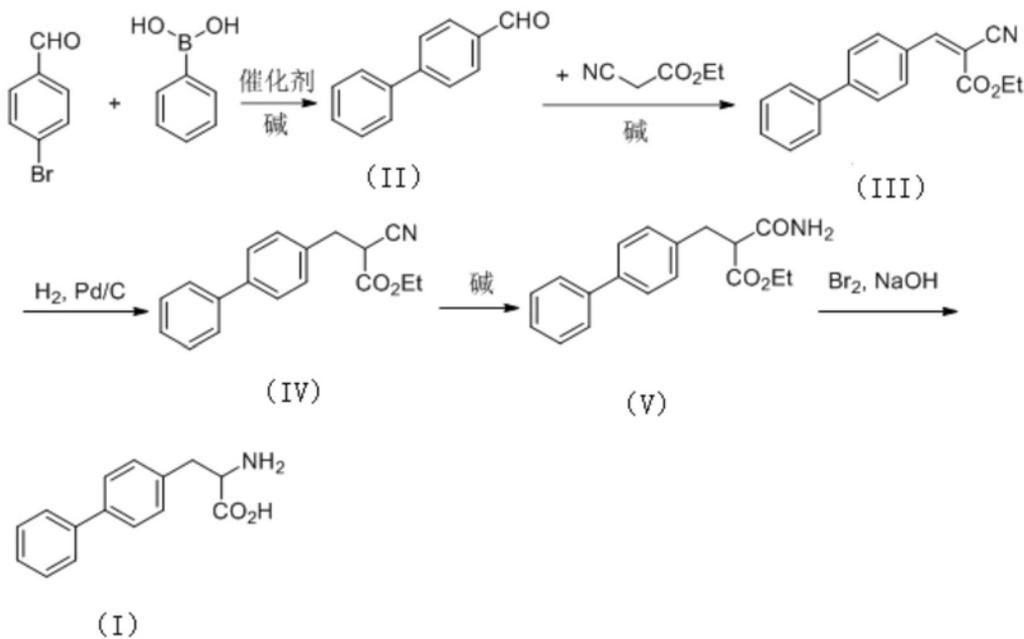
步骤2:将联苯基甲醛(II)与氰基乙酸乙酯在碱的作用下反应得到中间体(III);

步骤3:中间体(III)在Pd/C的催化作用下,在氢气氛围下,与氢气发生还原反应,得到中间体(IV);

步骤4:中间体(IV)在碱的作用下,在无水乙醇中水解成酰胺化合物(V);

步骤5:酰胺化合物(V)与溴素和氢氧化钠的作用下,反应得到2-氨基-3-联苯基丙酸(I);

反应式表示如下:



2. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤1中的苯硼酸和对溴苯甲醛的摩尔比为1.1~1.5:1,催化剂与对溴苯甲醛的摩尔比为0.02~0.05:1,碱与对溴苯甲醛的摩尔比为1~2:1。

3. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤1中的催化剂为四(三苯基膦)钯或醋酸钯,碱为碳酸钠或碳酸钾,有机溶剂为DMF、DMA或DMSO。

4. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤1中的反应在有机溶剂的回流温度下进行。

5. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤2中的氰基乙酸乙酯与联苯基甲醛(II)的摩尔比为1~1.2:1,碱与联苯基甲醛(II)的摩尔比为1~1.2:1。

6. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤2中的碱为三乙胺、吡啶或哌啶。

7. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步

骤3中的Pd/C与中间体(III)的质量比为0.02~0.05:1。

8. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤4中的碱与中间体(IV)的摩尔比为2~2.5:1,步骤4的反应温度为室温至回流温度之间。

9. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤4中的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾中的一种或多种。

10. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其特征在于:所述步骤5中的溴素与酰胺化合物(V)的摩尔比为1~1.2:1,氢氧化钠与酰胺化合物(V)的摩尔比为3~5:1。

## 一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法

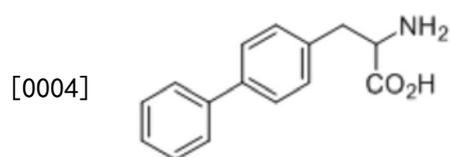
### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药合成技术领域,具体涉及一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法。

### 背景技术

[0002] 沙库巴曲 (Sacubitril),是由瑞士诺华公司开发的脑啡肽酶抑制剂,它与血管紧张素II受体抑制剂缬沙坦形成的三钠半五水化合物Entresto于2015年7月首次被FDA批准上市,临床用于II-IV级及射血分数降低的慢性心衰的治疗。

[0003] 沙库巴曲作为Entresto的重要原料,其合成方法及中间体的制备有较多报道,其中中间体2-氨基-3-联苯基丙酸可以用来合成沙库巴曲,其结构式如下:



[0005] 但是,关于2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,很少有文献报道。

### 发明内容

[0006] 发明目的:本发明目的是提供一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,与现有技术相比,该方法原材料廉价易得,生产成本低,反应步骤短,反应条件温和,解决了2-氨基-3-联苯基丙酸的制备问题。

[0007] 技术方案:本发明一种2-氨基-3-联苯基丙酸的制备方法,其制备方法步骤如下:

[0008] 步骤1:以对溴苯甲醛和苯硼酸为原料,在碱和催化剂的作用下,以有机溶剂为反应溶剂,进行反应得到联苯基甲醛(II);

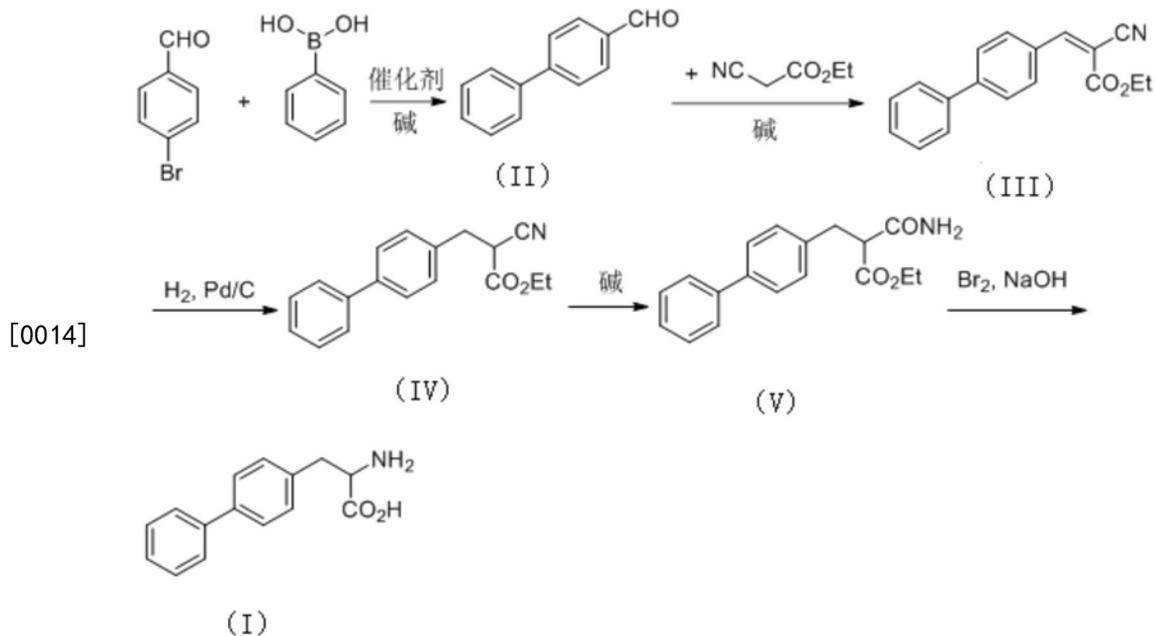
[0009] 步骤2:将联苯基甲醛(II)与氰基乙酸乙酯在碱的作用下反应得到中间体(III);

[0010] 步骤3:中间体(III)在Pd/C的催化作用下,在氢气氛围下,与氢气发生还原反应,得到中间体(IV);

[0011] 步骤4:中间体(IV)在碱的作用下,在无乙醇中水解成酰胺化合物(V);

[0012] 步骤5:酰胺化合物(V)与溴素和氢氧化钠的作用下,反应得到2-氨基-3-联苯基丙酸(I);

[0013] 反应式表示如下:



[0015] 进一步的,所述步骤1中的苯硼酸和对溴苯甲醛的摩尔比为1.1~1.5:1,催化剂与对溴苯甲醛的摩尔比为0.02~0.05:1,碱与对溴苯甲醛的摩尔比为1~2:1。

[0016] 进一步的,所述步骤1中的催化剂为四(三苯基膦)钯或醋酸钯,碱为碳酸钠或碳酸钾,有机溶剂为DMF、DMA或DMSO。

[0017] 进一步的,所述步骤1中的反应在有机溶剂的回流温度下进行。

[0018] 进一步的,所述步骤2中的氰基乙酸乙酯与联苯基甲醛(II)的摩尔比为1~1.2:1,碱与联苯基甲醛(II)的摩尔比为1~1.2:1。

[0019] 进一步的,所述步骤2中的碱为三乙胺、吡啶或哌啶。

[0020] 进一步的,所述步骤3中的Pd/C与中间体(III)的质量比为0.02~0.05:1。

[0021] 进一步的,所述步骤4中的碱与中间体(IV)的摩尔比为2~2.5:1,步骤4的反应温度为室温至回流温度之间。

[0022] 进一步的,所述步骤4中的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾中的一种或多种。

[0023] 进一步的,所述步骤5中的溴素与酰胺化合物(V)的摩尔比为1~1.2:1,氢氧化钠与酰胺化合物(V)的摩尔比为3~5:1。

[0024] 有益效果:本发明的制备方法提供了一种合成沙库巴曲中间体2-氨基-3-联苯基丙酸的新思路,合成方法路线短,原材料廉价易得,生产成本低,操作简单且反应条件温和易于控制,反应步骤短,工艺可靠,后续处理十分方便,产物收率高,适合大规模工业化生产,具有较大的经济效益和社会效益。

### 具体实施例

[0025] 下面结合实施例对本发明做进一步描述:

[0026] 实施例1

[0027] 将1mol对溴苯甲醛、0.02mol四(三苯基膦)钯、20mLDMF和40mL碳酸钠水溶液(2mol碳酸钠溶于40mL水中)加入到100mL三颈瓶中,搅拌下,再加入1.1mol苯硼酸,得到混合物溶

液；

[0028] 随后加热混合物溶液，使其产生回流反应，反应结束后，将混合物溶液降至室温，其中多余的苯硼酸用双氧水淬灭，并加入甲基叔丁基醚萃取，有机相则用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到联苯基甲醛 (II)，收率88%；

[0029] 将1mol联苯基甲醛 (II)、1mol氰基乙酸乙酯、1mol三乙胺和100mL甲苯加入到500mL三颈瓶中，加热至回流，油水分离器分出混合物溶液中产生的水，反应结束后，反应液分别用1N的稀盐酸和饱和氯化钠水溶液进行洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到中间体 (III)，收率80%；

[0030] 将1mol中间体 (III)、5.5g Pd/C和100mL乙醇加入到500mL反应瓶中，搅拌下，通入氢气将反应体系中的空气排净，再室温下发生还原反应，直至反应结束，反应结束后，将反应液经硅藻土过滤，滤液浓缩，得到中间体 (IV)，收率90%；

[0031] 将1mol中间体 (IV)、200mL无水乙醇和2mol固体氢氧化钠加入到500mL反应瓶中，反应混合物加热至回流温度，并在此温度下反应，直至反应完全，反应结束后，将混合物冷却至室温，减压蒸馏除去溶剂，残留物加入水后析出固体，过滤，滤饼用水洗至中性，干燥，得到酰胺化合物 (V)，收率95%；

[0032] 将0.3mol酰胺化合物 (V) 与50mL NaOH水溶液 (0.3molNaOH溶于50mL水) 放入反应瓶中，冷却至5℃以下备用；在另一反应瓶中加入100mL NaOH水溶液 (1.2molNaOH溶于100mL水)，然后滴加0.3mol溴素；再将所得含有溴素的溶液滴加到先前制备的酰胺溶液中，升温至80℃保温反应，反应结束后，加入70mL浓盐酸，冷却，过滤，冷水洗涤，烘干，得到2-氨基-3-联苯基丙酸。

[0033] 实施例2

[0034] 将1mol对溴苯甲醛、0.05mol四 (三苯基膦) 钯、50mLDMF和20mL碳酸钾水溶液 (1mol碳酸钾溶于20mL水中) 加入到200mL三颈瓶中，搅拌下，再加入1.5mol苯硼酸，得到混合物溶液；

[0035] 随后加热混合物溶液，使其产生回流反应，反应结束后，将混合物溶液降至室温，其中多余的苯硼酸用双氧水淬灭，并加入甲基叔丁基醚萃取，有机相则用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到联苯基甲醛 (II)，收率91%；

[0036] 将1mol联苯基甲醛 (II)、1.2mol氰基乙酸乙酯、1.2mol吡啶和150mL甲苯加入到500mL三颈瓶中，加热至回流，油水分离器分出混合物溶液中产生的水，反应结束后，反应液分别用1N的稀盐酸和饱和氯化钠水溶液进行洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经柱层析分离，得到中间体 (III)，收率84%；

[0037] 将1mol中间体 (III)、13.8g Pd/C和100mL乙醇加入到500mL反应瓶中，搅拌下，通入氢气将反应体系中的空气排净，再室温下发生还原反应，直至反应结束，反应结束后，将反应液经硅藻土过滤，滤液浓缩，得到中间体 (IV)，收率95%；

[0038] 将1mol中间体 (IV)、300mL无水乙醇和2.5mol固体氢氧化钾加入到500mL反应瓶中，反应混合物在室温下反应，直至TLC监测反应完全，反应结束后，减压蒸馏除去溶剂，残留物加入水后析出固体，过滤，滤饼用水洗至中性，干燥，得到酰胺化合物 (V)，收率97%；

[0039] 将0.3mol酰胺化合物 (V) 与50mL NaOH水溶液 (0.3molNaOH溶于50mL水) 放入反应瓶中，冷却至5℃以下备用；在另一反应瓶中加入50mL NaOH水溶液 (0.6molNaOH溶于50mL

水),然后滴加0.3mol溴素;再将所得含有溴素的溶液滴加到先前制备的酰胺溶液中,升温至80℃保温反应,反应结束后,加入70mL浓盐酸,冷却,过滤,冷水洗涤,烘干,得到2-氨基-3-联苯基丙酸。

[0040] 实施例3

[0041] 将1mol对溴苯甲醛、0.03mol醋酸钨、30mLDMSO和40mL碳酸钾水溶液(2mol碳酸钾溶于40mL水中)加入到200mL三颈瓶中,搅拌下,再加入1.3mol苯硼酸,得到混合物溶液;

[0042] 随后加热混合物溶液,使其产生回流反应,反应结束后,将混合物溶液降至室温,其中多余的苯硼酸用双氧水淬灭,并加入甲基叔丁基醚萃取,有机相则用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到联苯基甲醛(II),收率90%;

[0043] 将1mol联苯基甲醛(II)、1.15mol氰基乙酸乙酯、1.1mol哌啶和150mL甲苯加入到500mL三颈瓶中,加热至回流,油水分离器分出混合物溶液中产生的水,反应结束后,反应液分别用1N的稀盐酸和饱和氯化钠水溶液进行洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,经柱层析分离,得到中间体(III),收率82%;

[0044] 将1mol中间体(III)、8g Pd/C和100mL乙醇加入到500mL反应瓶中,搅拌下,通入氢气将反应体系中的空气排净,再室温下发生还原反应,直至反应结束,反应结束后,将反应液经硅藻土过滤,滤液浓缩,得到中间体(IV),收率93%;

[0045] 将1mol中间体(IV)、300mL无水乙醇和2.4mol碳酸钠加入到500mL反应瓶中,反应混合物加热至回流温度,并在此温度下反应,直至反应完全,反应结束后,将混合物冷却至室温,减压蒸馏除去溶剂,残留物加入水后析出固体,过滤,滤饼用水洗至中性,干燥,得到酰胺化合物(V),收率94%;

[0046] 将0.3mol酰胺化合物(V)与50mL NaOH水溶液(0.3molNaOH溶于50mL水)放入反应瓶中,冷却至5℃以下备用;在另一反应瓶中加入100mL NaOH水溶液(0.9molNaOH溶于100mL水),然后滴加0.36mol溴素;再将所得含有溴素的溶液滴加到先前制备的酰胺溶液中,升温至80℃保温反应,反应结束后,加入70mL浓盐酸,冷却,过滤,冷水洗涤,烘干,得到2-氨基-3-联苯基丙酸。