



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89104095.1

[51] Int.Cl⁵

C07D313/00

[43] 公开日 1990 年 12 月 19 日

[22] 申请日 89.6.9

[71] 申请人 C.R.C 化学研究联合股份公司

地址 意大利乌迪内

[72] 发明人 弗雷维欧·莫伊玛斯

朱利亚诺·克劳提

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

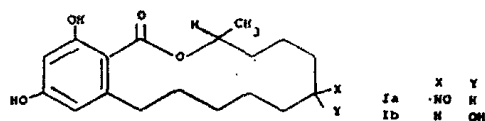
代理人 唐 跃

说明书页数: 9 附图页数:

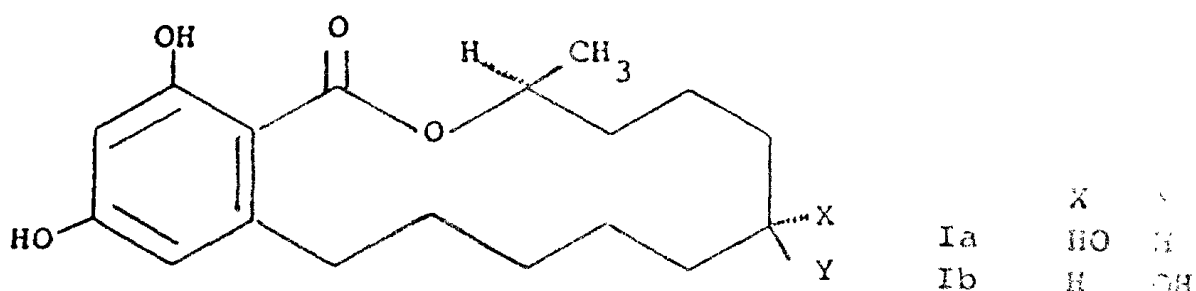
[54] 发明名称 分离大环非对映体的一种方法

[57] 摘要

一种分离化学式为 Ia 和 Ib 的两种非对映体 (3S, 7R) 和 (3S, 7S)-3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-十氢-7, 14, 16-三羟基-3-甲基-1H-苯并氧杂环十四烯-1-酮 (α -与 β -玉米赤霉醇) 的方法, 它是从含有 50-60% 非对映体 Ia 的混合物出发, 在受控冷却的条件下, 通过从含 0.2-2% 水的乙腈中结晶, 得到非对映体纯度 (滴定率) 高于 98.5% 的化合物 Ia (α -玉米赤霉醇)。



1. 一种分离化学式为 I a 与 I b,



的非对映体(3S, 7R)与(3S, 7S)3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-十氢-7, 14, 16-三羟基-3-甲基-1H-2-苯并氧杂环十四烯-1-酮的方法, 此法在于由含50-60%非对映体I a的混合物出发, 将它在含有0.1至10%水的乙腈中进行结晶。

2. 按照权利要求1的方法, 其中含水量为0.2至2%。

3. 按照权利要求1或2的方法, 其中溶剂, 溶质比为15-30:1, 最好是20-22:1。

4. 按照权利要求1-3中任何一项的方法, 其中I a, I b混合物在乙腈/水中的溶液于搅动下以5-10℃/小时的冷却速度冷却, 直到最终温度为25-35℃, 特别是到30℃。

5. 按照权利要求1至4中任何一项的方法, 其中将第一次结晶得到的产物在乙腈/水中进行第二次重结晶, 溶剂: 溶质比为25-

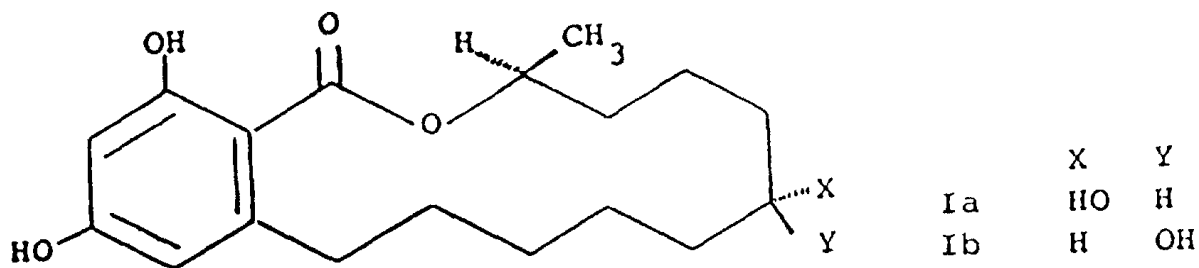
35 : 1, 最好是28 - 30 : 1, 以得到非对映体纯度高于98.5%的产物I a。

6. 按照权利要求1到5中任何一项的方法, 其中, 由第一次结晶后的母液得到的I a、I b混合物(约30 : 70)与从第二次结晶得到的I a、I b混合物(I a与I b之比约为70 : 30)合并在一起, 得到的最终混合物的I a滴定率为50 - 60%, 此混合物可与起始的I a、I b混合物合并。

7. 按照权利要求1至5中任何一项的方法, 其中, 将从第一次结晶后的母液中得到的I a、I b混合物(比例约为30 : 70)的一部分用阮内镍在乙酸正丁酯中回流6 - 8小时进行氧化, 直到转化率不高于75 - 80%, 所得的混合物最后与玉米赤霉烯酮(II)一起氢化进行再循环。

分离大环非对映体的一种方法

本发明涉及分离化学式为 I a 和 I b

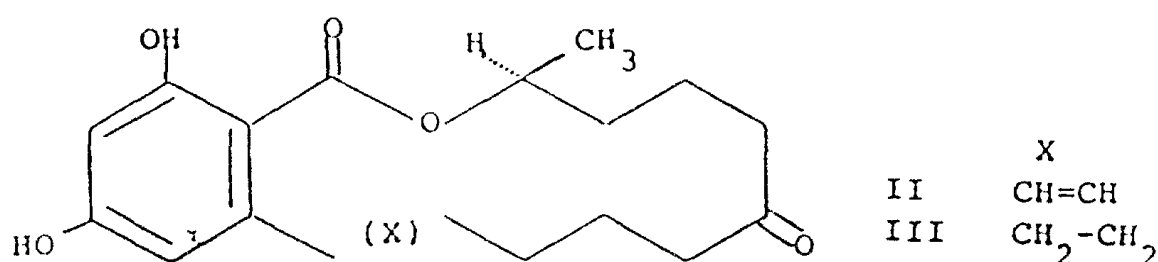


的两个大环非对映体(3S, 7R)和(3S, 7S)-3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-十一氢-7, 14, 16-三羟基-3-甲基-1H-2-苯并氧杂环十四烯-1-酮的一种方法, 该法是以含 50-60%非对映体a的混合物作原料, 在有控制的冷却条件下于含水乙腈中进行结晶。

众所周知, 两个非对映体I a与I b中, 只有I a(α-玉米赤霉醇形式)具有高的组成代谢活性而无副作用(美国专利 4069339号, E. Maissoner 和J. M. vigneron编“家畜饲养中的组成代谢”, OIE会议集, 巴黎, 1983年)。测定率高于98.5%的化合物I a是一种极有

用的产品,尤其是用于养牛业中(美国专利4069339号)。

化合物I a与I b的混合物是作为一个生物工艺多步过程的最终产物而制得的。在该过程中用禾本科镰孢菌(*Fusarium Graminearum*)对玉米进行发酵,接着进行化学转变,得到不饱和酮II(玉米赤霉烯酮)。



将该大环酮氢化,从而使酮羰基和 $\text{CH}=\text{CH}$ 键都被还原。众所周知,还原可以按催化方式进行(美国专利3239345号;德国专利公开说明书2111606、2253467、2328605号),也可以使用化学计量数量的复合氢化物来完成(美国专利3704294(1972),意大利专利1175147号, G. Shatzke等, *Helv. Chim. Acta*, 1986年69卷734-748页)。虽然后一种方法对非对映体的选择性较高,即I a形式(α -)的含量较高,但是从费用角度考虑,无疑更倾向于有损非对映体选择性的催化还原法,例如用阮内镍(*Nickel Raney*)还原。在这种情况下,还原产物中I a的数量为50至60%。因此,将I a与I b分离和

非对映体I b的再利用就成为使整个过程工业化的关键。

迄今为止，两种非对映体I a与I b的分离是用两种完全不同的方法进行的。头一种方法是将I a、I b的混合物用羧酸-硫酸酐化，回收两个6'-O-酰基-非对映体(α -与 β -形式)的混合物，利用反复重结晶由此混合物中分离出 α -6'-O-酰基异构体。最后，将 α -6'-O-酰基异构体水解，所得产物进行重结晶(美国专利3687982号)，得到化合物I a。第二个方法披露在以本申请人名义申请的意大利专利申请83329 A/85号，其要点是用高效液体色谱进行工业规模的色谱分离。与前面所说的方法相比，虽然此法的设备容易控制并可节省人力，但其起始投资高得多。

本发明的方法与迄今为止的这些方法相比，在设备与费用方面有显著的优越性。

事实上已经发现，发酵得到的玉米赤霉烯酮氢化后的I a、I b混合物，或玉米赤霉酮，其I a(α -玉米赤霉醇)滴定率为50-60%，可以用乙腈/水混合物作为结晶溶剂进行选择性的结晶。

溶剂混合物中的水百分含量可以从0.1至10%，最好是从0.2至2%。溶质/溶剂比可以从1:10至1:30，特别推荐的比例是从1:20至1:22。

本发明的方法在于，将I a、I b混合物在含水乙腈中加热回流，接着在连续搅拌下有控制地冷却(大约每小时5至10℃)至最终温度为15至35℃。

结晶出的I a的滴定率高于90%，按I a总量计产率为70-75%。按常规步骤进行的第二次结晶得到滴定率高于

98. 5%的非对映体I a。

第二次结晶最好在溶剂—溶质比为25至35：1的条件下进行，在28至30：1之间更好。

下面的表1列出了用不同的乙腈/水比进行结晶试验的结果。这些数据清楚地说明了水含量从0.2至2%时有最佳的选择性和产率。

表1 自乙腈/水中结晶的I a的滴定率与产率变化(最终温度30℃)

试验	Ia:Ib 混合物	稀释度 —H ₂ O	稀释度 克/毫升	Ia滴定率% (高效液相色谱)	重量 产率 (%)	Ia 产率 %
1	58:42	10:5	1:10	92.0	24.3	38.5
2	58:42	10:1	1:10	93.0	25.5	40.9
3	58:42	9.9:0.1	1:20	92.0	39.0	61.9
4	58:42	10:0	1:22	83.5	47.2	67.9
5	54:46	10:1	1:10	91.0	21.6	36.4
6	54:46	9.95:0.01	1:22	92.8	42.3	72.7
7	54:46	9.98:0.02	1:20	91.6	40.8	69.2
8	54:46	9.98:0.02	1:22	92.0	43.1	73.4

下面的表2表明最终温度和溶质／溶剂比如何影响产率与非对映体选择性。显然，比值在1：20至1：22范围时所得结果最好，而当最终温度下降时，产率增加，但选择性变差。

表2. I a 滴定率和产率随稀释度与最终温度的变化
(溶剂，乙腈／水99.8：0.2，起始混合物I a：I b=54：46)

试验	稀释度	I a 滴定度% (高效液体色谱)	最终温度(℃)	重量产率 (%)	I a 产率 (%)
1	1:20	68.6	15	53.0	67.3
2	1:20	73.0	20	52.6	71.1
3	1:20	89.0	27	43.0	70.9
4	1:20	90.8	30	39.5	65.8
5	1:22	92.0	25	40.3	62.7
6	1:22	94.0	30	42.4	73.8
7	1:25	86.0	20	39.7	63.2
8	1:25	91.7	25	35.0	59.4
9	1:25	93.7	30	32.8	56.9

自母液中回收的产物富集着非对映体I b (β -玉米赤霉醇)。此产物的一部分可直接再循环进入结晶步骤,另一部分则予以氧化转变成玉米赤霉酮。这与美国专利3687982中所披露的方法不同,该法是设想 β -6'-O-酰基衍生物独立地水解成I b,然后进行再氧化。

本发明另一个特殊优点是,从母液中回收的产物是用阮内镍在乙酸叔丁酯中进行氧化而转变成玉米赤霉酮,转化率可达75-80%。实际上,已经发现此氧化作用具有非对映体选择性(即,异构体I b 优先被氧化),即,如果氧化不完全,则得到玉米赤霉酮和富集着I a 的I a-I b 混合物的混合体。

随后将该混合物还原,结果使异构体I a 进一步富集,直到其百分含量甚至高于60%。

下列实例说明了本发明中采用的条件与实验方法,但其范围与原则绝不限于此。

实例 1

从I a、I b 混合物中分离I a (α -玉米赤霉醇)

将4.5克I a、I b 混合物(50:50)置于含大约1%水的100毫升乙腈中,并加入0.1克活性炭。将混合物回流15分钟,然后将温热的溶液在硅藻土上过滤,加热滤液以得到澄清的溶液。这大约要加热到80℃。在搅动下将溶液冷却,将温度的下降速度调节为大约6-7℃/小时,于是在大约8小时后溶液温度为30℃。过滤沉淀,用10毫升冷乙腈洗,最后干燥。得到1.8克(40%)I a (α -玉米赤霉醇),纯度为91%(用高效液体色谱测定。使用Nucleosil 18柱,4.6毫米×200毫

米，洗脱液，乙腈／甲醇／水41：14：45，用磷酸调节至pH 3.5，保留时间，I_a 6.28分，I_b 5.06分，紫外—可见显色剂， $\lambda = 265$ 纳米）。

将全部I_a（1.8克）溶于55毫升乙腈／水（99.5：0.5）中，加热回流，然后在硅藻土上过滤，滤液热至80℃。将澄清的溶液冷却，调节温度下降速度为每小时6—7℃左右，在大约8小时内，溶液于搅动下冷至30℃，滤出固体，用5毫升冷乙腈洗，干燥后得到1.26克I_a，非对映体纯度为98.5%。

用如上所述的高效液体色谱测定滴定率，熔点180～182℃， $[\alpha]_D^{20} = +46.2$ （ $c=1.0$ ，甲醇）。

实例 2

从I_a、I_b混合物中分离I_a（ α -玉米赤霉醇）

将3.59公斤I_a、I_b混合物（55：45）、80升含0.5%水的乙腈和0.05公斤活性炭放入一个150升的结晶器中。混合物回流30分钟，热过滤，滤液再次回流。将得到的清溶液在激烈机械搅拌下冷却，调节温度下降速度为每小时约8—10℃，以进行受控结晶。分别在42℃、36℃与30℃收集结晶，按实例1中所述对这些晶体进行高效液体色谱分析，I_a的含量证明是极其恒定的（在上述几个温度下分别为91.9%、92.3%与91.8%）。在30℃再继续搅动12小时（包括夜间），然后将产物过滤并干燥，得到1.40公斤（38.99%）滴定率为93.5%的I_a。将此产物溶于42升含1%水的乙腈中，按前述步骤进行结晶。得到1.01公斤最终产物，滴定率为98.6%

(高效液体色谱), 熔点181-182℃, $[\alpha]_D^{20} = 46.2$ (c=1.0, 甲醇)。

实例 3

I a、I b 混合物 (I a 滴定率约为30%) 通过氧化进行再循环

将例2中所述的第一次结晶后的母液 (80升) 浓缩至小体积 (约10升)。将悬浮液过滤, 得到1.92公斤 I a、I b 混合物, I a 滴定率为29.2% (象例1一样用高效液体色谱测定)。此产物用阮内镍 (2.5公斤) 在30升乙酸正丁酯中氧化。回流6小时后, 高效液体色谱表明Ⅲ (玉米赤霉酮) 的含量约为80%, I a 含量约为12-14%, I b 约为6-8% (为进行定量测定, 使用4毫米×150毫米的Bio-sil ODS-5S柱, 洗脱液与例1同, 保留时间, Ⅲ=5.04分, I a=3.51分, I b=2.63分)。滤出催化剂, 用10升乙酸正丁酯洗, 然后将溶液蒸发至5升, 得到1.6公斤上述的I a、I b与Ⅲ的混合物。该混合物与由禾木科镰孢菌得到的Ⅱ (玉米赤霉烯酮) 一起氢化, 得到I a 滴定率从60至65%的I a、I b 混合物。

实例 4

I a、I b 混合物 (I a 滴定率约为30%) 通过结晶进行再循环

将例2所述的第一次结晶后的母液 (80升) 浓缩至较小体积, 然后滤出由I a、I b 混合物构成的沉淀 (1.92公斤)。其中I a 滴定率为29.2%。此混合物与从第二次结晶后的母液得到的I a、I b 混合物 (4.36公斤、I a 滴定率71%) 相混合。最

终混合物(6.28公斤)中I a的含量为58.2%。将此混合物与从玉米赤霉烯酮催化还原中得到的I a、I b混合物一起。如例2所述进行结晶。