[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07C 62/32
C07C 51/347
C07C 51/377

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99106395.3

[45]授权公告日 2001 年 11 月 28 日

[11]授权公告号 CN 1075485C

[22]申请日 1999.5.13
[21]申请号 99106395.3
[30]优先权
[32]1998.5.13 [33]EP [31]98108655.6
[73]专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72]发明人 H-J·麦尔
[56]参考文献
WO9807682 1998.2.26 C07C62/32
审查员 罗 玲

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备莽草酸及其衍生物的方法

[57]摘要

用奎尼酸及其衍生物和 Vilsmeier 试剂通过脱水制备莽草酸及其衍生物的方法。

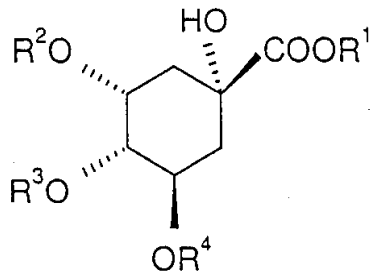
ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种用奎尼酸及其衍生物通过脱水制备莽草酸及其衍生物的方法，其特征在于是用 Vilsmeier 试剂进行脱水。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于是将下式化合物



I

其中

R^1 是氢或羧酸保护基，

R^2 是氢或羟基保护基，

R^3 是氢或羟基保护基或

R^2 和 R^3 一起是 1,2-二醇保护基，

R^4 是氢或羟基保护基，

或其盐进行脱水。

3. 根据权利要求 2 的方法，其特征在于是将式 I 所示的化合物脱水，其中 R^1 是氢或烷基。

4. 根据权利要求 3 的方法，其特征在于是将式 I 所示的化合物脱水，其中 R^2、R^3 和 R^4 是氢。

5. 根据权利要求 3 的方法，其特征在于是将式 I 所示的化合物脱水，其中 R^2、R^3 和 R^4 中至少一个是羟基保护基。

6. 根据权利要求 5 的方法，其特征在于保护基是酰基和/或烷基。

7. 根据权利要求 5 的方法，其特征在于 R^2 和 R^3 一起表示亚烷基，并且 R^4 是酰基。

8. 根据权利要求 7 的方法，其特征在于 R^4 是磺酸基。

9. 根据权利要求 2 的方法，其特征在于式 I 所示的化合物是 3,4-亚异丙基-5-甲磺酰基-奎尼酸乙酯。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法，其特征在于是在乙酸乙酯中用 Vilsmeier 试剂进行反应。

11. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法，其特征在于是在二甲基甲酰胺中用 $POCl_3$、草酰氯或光气原地直接生成 Vilsmeier 试剂。

说　　明　　书

制备莽草酸及其衍生物的方法

本发明涉及用奎尼酸[1R-（1α，3α，4α，5β）]-（1,3,4,5-四羟基环己烷羧酸）及相应的衍生物制备莽草酸[3R-（3α，4α，5β）]-（3,4,5-三羟基-1-环己烯-1-羧酸）及其衍生物的方法。

在本领域中，莽草酸及其衍生物是众所周知的化合物，可以根据已知的方法在吡啶中使用（例如）$POCl_3$ 将相应的奎尼酸衍生物脱水制备，（Bestmann, H. J.等，应用化学（Angew. Chemie）83, 329[1971]; Snyder, C. D.等，美国化学会志（J. Am. Chem. Soc.）95, 7821[1973]; Grewe R.等，化学报告（Chem. Ber.）98, 104[1965]）或者在吡啶中用 SO_2Cl_2 脱水制备（上文中的 Snyder; WO 98/07685）。

现在我们惊奇地发现，使用 $ClCH=N^+(CH_3)_2Cl^-$（Vilsmeier 试剂）作为脱水剂，其脱水的区域选择性要高于现有技术。这种区域选择的程度非常高，例如，可以在 50: 1 的范围内，对于所需要的立体异构体可以高到 100: 1。

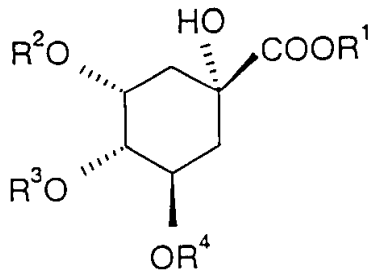
因此，本发明涉及在用奎尼酸及其衍生物制备莽草酸及其衍生物中使用 Vilsmeier 试剂。

而且，本发明还涉及使用 Vilsmeier 试剂通过奎尼酸及其衍生物的脱水反应制备莽草酸的方法，最后还涉及在反应中生成的中间体。

奎尼酸的衍生物包括通过对除 1-位羟基之外的一个、几个或者全部官能团的修饰可获得的所有衍生物，尤其是那些具有被保护羧基和/或三个邻近羟基中至少一个是以被保护形式存在的奎尼酸衍生物和相应的盐。如果是两个邻近的羟基被保护，那么它们可以分别被相同或不同的保护基保护，或者共同被一个 1,2-二醇保护基保护。3-和 4-位或者 4-和 5-位羟基都可以用 1,2-二醇保护基保护，5-或 3-位羟基各自没有保护，或者可以用不同的保护基保护。

在本发明的一个具体的实施方案中，使用 Vilsmeier 试剂将下式的

所示的化合物



I

其中

R^1 是氢或羧酸保护基，

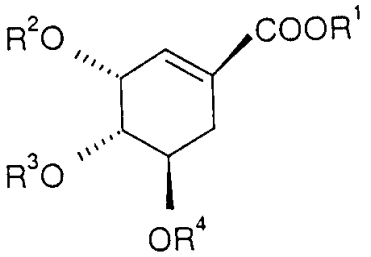
R^2 是氢或羟基保护基，

R^3 是氢或羟基保护基或者

R^2 和 R^3 连在一起是一个 1,2-二醇保护基，

R^4 是氢或羟基保护基，

或者它的盐脱水生成相应的下式所示的化合物



II

许多羧酸和羟基保护基（包括 1,2-二醇保护基）及相应的化学断裂反应对本领域的技术人员来说是公知的并描述在（例如）“有机化学中的保护基(Protective Groups in Organic Chemistry)”, Theodora W. Greene 等（John Wiley & Sons, Inc., 纽约, 1991）或“保护基（Protecting Groups)”, Philip J. Kocienski（Georg Thieme Verlag Stuttgart, 纽约, 1994)。

通常羧基是以酯基的形式被保护。在这种情况下，R^1 是具有 1-12 个碳原子的烷基、2-12 个碳原子的烯基或 2-12 个碳原子的炔基，任何一个所述的烷基、烯基或炔基均可以被 0-3 个在（例如）WO 98/07685 中定义

的基团所取代。更常规的羧酸保护基 R^1 是具有 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基或 2-6 个碳原子的炔基，任何一个烷基、烯基或炔基均可以被 0-3 个在上述 WO 中定义的基团所取代。典型一些的保护基 R^1 是被 0-2 个在上述 WO 中定义的基团所取代的具有 1-8 个碳原子的烷基。更加典型的 R^1 是具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基。最典型的羧酸保护基 R^1 是甲基、乙基、1-丙基或 2-丙基。

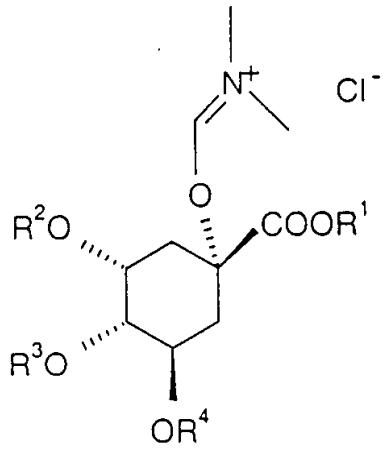
典型的羟基是以醚或酯的形式被保护。因此，R^2、R^3 或 R^4 羟基保护基是，例如甲基、取代甲基、乙基、取代乙基、苄基、取代苄基或者取代甲硅烷基如三烷基甲硅烷基，酯的合适实例是甲酸酯，苯甲酰基甲酸酯，乙酸酯，氯乙酸酯，二氯乙酸酯，三氯乙酸酯，三氟乙酸酯，甲氧基乙酸酯，苯甲酸酯，碳酸酯和磺酸酯如硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯。

典型的 1,2-二醇保护基可参见 Greene 的著作和所提到的 WO 98/07685，它包括生成环状缩醛和缩酮基团（例如，亚甲基、亚乙基、1-叔丁基亚乙基、1-苯基亚乙基、（4-甲氧苯基）亚乙基、2,2,2-三氯亚乙基、亚异丙基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚苄基、对甲氧基亚苄基、2,4-二甲氧基亚苄基、3,4-二甲氧基亚苄基、2-硝基亚苄基）；环状原酸酯（例如，甲氧亚甲基、乙氧亚甲基、二甲氧基亚甲基、1-甲氧基亚乙基、1-乙氧基亚乙基、1,2-二甲氧基亚乙基、α-甲氧基亚苄基），甲硅烷基衍生物（例如，二叔丁基亚甲硅烷基），环状碳酸酯，环状硼酸酯，硼酸乙酯（ethyl boronate）和硼酸苯酯（phenyl boronate）。优选的 1,2-二醇保护基是亚烷基，尤其是具有 1-6 个碳原子的亚烷基，最优选亚异丙基。

在本发明一个优选的具体实施方案中，将式 I 所示的化合物脱水，其中 R^1 是氢或烷基；或 R^2、R^3 和 R^4 是氢；或 R^2、R^3 和 R^4 中至少一个是羟基保护基；或所述保护基是酰基和/或烷基；或 R^2 和 R^3 一起表示一个亚烷基；或 R^2 和 R^3 一起表示一个亚烷基并且 R^4 是一个酰基；或 R^4 是一个磺酸基；或者 R^1 是乙基、R^2 和 R^3 是亚异丙基并且 R^4 是甲磺酰基。

典型的脱水方法包括在室温到大约 100℃之间，在合适的溶剂中用

Vilsmeier 试剂处理奎尼酸或其衍生物几个小时，其中合适的反应溶剂优选极性非质子性溶剂，如乙酸乙酯或二甲基甲酰胺（DMF），反应温度优选 50-100℃，更优选 50-80℃。如果以乙酸乙酯为溶剂，优选将反应混合物加热至回流。Vilsmeier 试剂是商品化的产品，同样可以引入反应。另一方面，可以在 DMF 中用 $POCl_3$、草酰氯或光气原地直接制备 Vilsemier 试剂。在后一种情况中，将奎尼酸或其衍生物在 DMF 中的溶液与过量（优选 1.1-1.5 当量）的 $POCl_3$、草酰氯或光气室温反应大约 1 小时。然后把反应混合物在大约 70℃下加热几小时。如果使用式 I 所示的起始原料，那么在室温反应时 Vilsmeier 试剂与叔羟基反应生成如下通式所示的中间体化合物

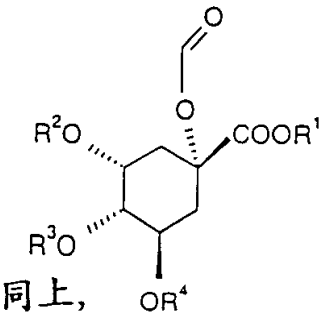


III

其中 R^1-R^4 的定义同上。

在进一步加热至 70℃时，中间体化合物通过 DMF 的消去作用转化成相应的莽草酸或衍生物，在中和反应混合物后，可以使用本领域中众所周知的方法对其进行分离提纯。

上述中间体化合物用含水溶剂处理得到相应的奎尼酸衍生物，其中的叔羟基是甲酰化的。这些化合物也是本发明的一个实施方案。如果使用的是式 I 所示的起始化合物，那么由式Ⅲ所示的化合物能得到下式所示的化合物



IV

其中 R1-R4 的定义同上，

取决于起始物质（即奎尼酸衍生物）中存在的具体保护基和在脱水反应中使用的具体反应条件，保护基可以被消去或者转变，得到未保护或部分保护的莽草酸。控制反应条件朝所希望的方向反应或者把得到的具体的式Ⅱ所示莽草酸衍生物转变成不同的式Ⅱ所示衍生物，这是本领域中技术人员的常识。

在已知的工业应用方面，莽草酸及其衍生物是合成已知的有用化合物，特别是药物活性化合物的中间体（例如 WO 96/26933 和 WO 98/07685）。

下面的实施例是对本发明的说明和更详细的描述，而不是对其进行限制。

实施例 1

在一个干燥并用氮气清洗过的反应器中，将 61.4g 商品化的 Vilsmeier 试剂（480mmol，1.2 当量）悬浮分散在 112ml 乙酸乙酯中。在室温下加入 135.3g 1-羟基-3,4-亚异丙二氧基-5-甲磺酰氧基-环己烷羧酸乙酯（=3,4-亚异丙基-5-甲磺酰基-奎尼酸乙酯；400mmol，1.0 当量）在 458ml 乙酸乙酯中的溶液。把所得的混合物加热至 70-75℃直至反应结束（大约 3 小时）。在冷却后用 330.5g 氢氧化钠水溶液（28%）和 460g 冰使溶液骤冷。用碳酸氢钠和水洗涤有机层。合并的水层用乙酸乙酯反萃取。然后减压浓缩合并的有机层并把残余物用热甲醇结晶。得到 75g（59%）3,4-亚异丙基-5-甲磺酰基-莽草酸乙酯，熔点 103℃。

实施例 2

在一个干燥并用氮气清洗过的反应器中，将 80.0g 的 3,4-亚异丙基-5-甲磺酰基-奎尼酸乙酯（236mmol，1.0 当量）溶于 320ml 二甲基甲酰胺（DMF）中。冷却下加入 47.1g 三氯氧磷（$POCl_3$；307mmol，1.3 当量）。继续室温搅拌所得的澄清溶液 60 分钟，然后加热至 60-63℃直至反应结

束（大约 6 小时）。在冷却后用 480ml 叔丁基甲基醚（TBME）、120ml 二氯甲烷和 500ml 2.5N 的氢氧化钠水溶液的混合物使溶液骤冷。把 pH 值调节至中性。用 TBME 和二氯甲烷的混合物萃取水层。用碳酸氢钠和水洗涤合并的有机层。减压浓缩有机层并把产品从热 TBME 中结晶出来。得到 42g（55%）3,4-亚异丙基-5-甲磺酰基-莽草酸乙酯，熔点 103℃。