

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805579.3

[43] 公开日 2002 年 4 月 17 日

[11] 公开号 CN 1345310A

[22] 申请日 2000.3.17 [21] 申请号 00805579.3

[30] 优先权

[32] 1999.3.26 [33] DE [31] 19913699.8

[86] 国际申请 PCT/EP00/02377 2000.3.17

[87] 国际公布 WO00/58284 德 2000.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.26

[71] 申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 B·夏弗 G·赫尔姆辰 U·卡兹梅尔

S·施莱克 H·斯塔尔

V·沃尔法特

[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

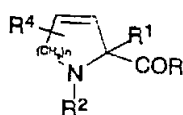
代理人 刘明海

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

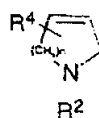
[54] 发明名称 N-酰基-3,4-脱氢脯氨酸和 N-酰基  
-3,4-脱氢哌啶-2-羧酸衍生物的制  
备工艺

[57] 摘要

描述了一个制备如式 I 的化合物的工艺,其中 R 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, -NH C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, Me<sub>3</sub>Si, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基-S; R<sup>2</sup> 是 Boc, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酰基, 甲磺酰基, 苯磺酰基, 甲苯磺酰基, 三氟乙酰基, A1-A3-肽; n 是 1, 2; R<sup>4</sup> 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基。根据所述工艺, 式(II)的吡咯啉-或脱氢哌啶衍生物与一强碱和式(III)的化合物反应, 其中 Y 是 Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 在此 R 不为 OH; 或当 R = OH 时与 CO<sub>2</sub> 反应。(II) 和 (III) 的反应产物可以水解或与式(IV) R'-X 的化合物反应, 其中 X 为 Cl、Br、I、MesO、TosO、三氟甲磺酸基; R' 为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、Me<sub>3</sub>Si、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S 或 NH<sub>4</sub>, 或者 R'-X 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S)<sub>2</sub>。



(I)



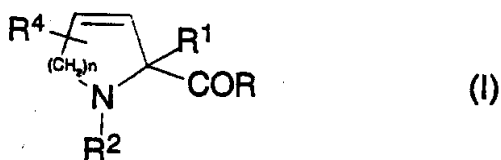
(II)



(III)

## 权 利 要 求 书

1. 一种制备如式 I 的 3, 4-脱氢脯氨酸和 3, 4-脱氢哌啶的工艺:



其中

R 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, -NH C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)  
2, OH, NH<sub>2</sub>,

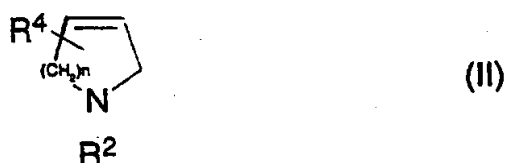
R<sup>1</sup> 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, Me<sub>3</sub>Si, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S

R<sup>2</sup> 是 Boc, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酰基, 甲磺酰基, 苯磺酰基, 甲苯磺酰基, 三氟乙酰基, A1-A3-肽

n 是 1, 2

R<sup>4</sup> 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基

包括如式 II 的吡咯啉-或脱氢哌啶衍生物



与一强碱和一形如式 III 的化合物



其中:

Y 是 Cl,  $C_1-C_6$ -烷氧基,  $-NH C_1-C_6$ -烷基,  $-N(C_1-C_6-烷基)_2$ ,  $N(C_1-C_6-烷基)O C_1-C_6$ , 其中 R 不是 OH,

或当  $R=OH$  时与  $CO_2$  反应的步骤。

2. 权利要求 1 的工艺, 其中 II 和 III 的反应产物被水解或与如式 IV 的化合物反应



其中: X 是 Cl, Br, I, MesO, TosO, 三氟甲磺酸基

$R^3$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基,  $Me_3Si$ ,  $C_1-C_6$ -烷基-S 或  $NH_4$  或  $R^3-X$  是  $(C_1-C_6-烷基-S)_2$ 。

3. 权利要求 1 或 2 的工艺, 其中的化合物 III 是碳酸二- $C_1-C_6$ -烷基酯。

4. 前面任一权利要求的工艺, 其中 A1-A3-肽代表所有对映体和非对映异构体的形式。

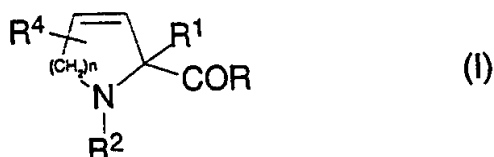
5. 前面任一权利要求的工艺, 其中当存在手性基团  $R^2$  时, 一非对映异构体能够过量形成。

6. 前面任一权利要求的工艺, 其中反应在 1 至 200 巴的压力范围和  $-100$  至  $+100^\circ C$  的反应温度下进行。

## 说 明 书

N-酰基-3, 4-脱氢脯氨酸和 N-酰基-3, 4-  
脱氢哌啶-2-羧酸衍生物的制备工艺

本发明涉及 3, 4-脱氢脯氨酸和 3, 4-脱氢哌啶的制备工艺。特别地, 本发明涉及制备式 I 化合物的工艺。



其中

R 是 H,  $C_1-C_6$ -烷氧基,  $-NH C_1-C_6$ -烷基,  $N(C_1-C_6-烷基)_2$ , OH,  $NH_2$ ,

$R^1$  是 H,  $C_1-C_6$ 烷基,  $Me_3Si$ ,  $C_1-C_6$ -烷基-S

$R^2$  是 Boc,  $C_1-C_6$ 酰基, 甲磺酰基, 苯磺酰基, 甲苯磺酰基, 三氟乙酰基, A1-A3-肽

n 是 1, 2

$R^4$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基。

3, 4-脱氢脯氨酸, 是从 4-羟基脯氨酸开始, 通过 Tschugaeff 反应制备的 (P. Grogg, Angrew. Chem, 92(1980)761)。除产率相对较低 (64%) 以外, 此方法要使用高毒性化合物例如: 二硫化碳、碘代甲烷和甲硫醇。在  $180^\circ C$  至  $190^\circ C$  和 12 毛条件下高温分解要求更为复杂的技术。

除黄原酸酯以外, 也可能使其相应的碘化物, 亚砷, 氧化砷进行

热分解反应 (J. — R. Dormoy, Synthesis (1982) 752)。然而, 这没有解决毒性和技术花费方面的根本问题。

非手性合成通常使用吡咯羧酸作为原料, 该吡咯羧酸用碘化磷铈或碘化氢还原, (J. W. Scott, Synth. Commun, 10 (1980) 529)。接下来, 此外消旋物通过使用手性胺类化合物 (S. S. KerWar, J. Bio, Chem, 251 (1976) 503; US 4066658) 或者酒石酸 (A. Corbella, chem. Ind. (1969) 583) 结晶来分离。此合成的缺点在于要使用高毒性的磷以及分离外消旋物的最大产率为 50%。

W098/04523 描述了在羟基脯氨酸酯中消去磺酸酯和之后的酶促外消旋物的分离。

直至最近, 吡咯衍生物的 Birch 还原仍不为人所知。在 J. Org. Chem. 61 (1996) 7664 中, T. J Donohoe 首先描述了吡咯—2—羧酸衍生物的非手性 Birch 还原。如上所述, 至今只能通过经典的或酶促的外消旋物分离来把它们分离为对映体。

W098/55456 描述了手性吡咯—2—羧酸酯和吡咯—2—羧酸酰胺非对映体选择性的 Birch 还原。

3, 4—脱氢吡啶—2—羧酸衍生物的合成在 D' Ambra, Bell, J. Org, Chem. 54 (1989) 5632 和 Krogsaard — Larsen, J. Labeled Compd, 19 (1982) 689 中有描述。此二种合成方法均要求使用到极毒化学物质 (异氰酸酯类, 亚硝酸胺类) 且仅能低产率提供所要求产品。

本发明目的在于应用简单的反应流程来制备式 I 的 3, 4—脱氢脯氨酸和 3, 4—脱氢吡啶。

例如通过易位反应来制备 3—吡咯啉, 在更近期的文献 (Grubbs, J. Org. Chem. 62 (1997) 7310; Pandit, Tetrahedron lett. 37 (1996) 547; Grubbs, J. Am, Chem., Soc, 115 (1993) 9856; Moreno — Manas, Tetrahedron 54 (1998) 14869) 中有全面记述。

已经知道的是, 3—吡咯啉在 2 位上的烷基化, 例如,

Meyers, J. Am, Chem, Soc, 107 (1985) 7974; Macdonald, J. Org, Chem, 45 (1980) 193; Francke, Liebigs Ann. (1995) 193, 和羧基化作用能产生脯氨酸衍生物 (Izawa, Bull, Chem, Soc, Jpn, 64 (1991) 620)。

吡咯烷的羧化作用已为人熟知, 例如, Beak, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 3231。然而, Colegate, Austral, J, Chem 37 (1984) 1503 指出, 在甲酯基-3-吡咯啉的类似去质子化的作用中, 该化合物经历了一个不希望的分子间反应, 以 65% 产率, 产生了 N-甲酯基-3-吡咯啉-2-羧酸-1-(3-吡咯啉)。

奇怪的是已经发现如式 II 的吡咯啉和 3, 4-脱氢吡啶。



其中

$R^2$  是 Boc,  $C_1-C_6$ -酰基, 甲磺酰基, 苯磺酰基, 甲苯磺酰基, 三氟乙酰基, A1-A3-肽

$R^4$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基

$n$  是 1 或 2。

能在如式 III 的羧基化剂或羧基化剂存在下,



其中

R 是 H,  $C_1-C_6$ -烷基氧基,  $-NH C_1-C_6$ -烷基,  $-N(C_1-C_6-烷基)_2$  OH,  $NH_2$ ,

Y 是 Cl,  $C_1-C_6$ -烷基氧基,  $-NH C_1-C_6$ -烷基,  $-N(C_1-C_6-烷基)_2$ ,  $N(C_1-C_6-烷基)O C_1-C_6$ , 其中 R 不是 OH, 或者, 当式 I 中  $R=OH$  时, 与  $CO_2$  反应

和一强碱反应, 优选碱金属胺化物, 并且, 如果适合, 发生水解反应或者与式 IV 的试剂反应,



其中 X 是 Cl, Br, I, MesO, TosO, 三氯甲磺酸基

$R^3$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基,  $Me_3Si$ ,  $C_1-C_6$ -烷基-S 或  $NH_4$  或  $R^3-X$  是  $(C_1-C_6-烷基-S)_2$

得以高产率地产生希望得到的脱氢脯氨酸和脱氢吡啶。

优选的碱金属胺化物是式 V 的胺化锂或胺化钠



其中

M 是 Na, Li,

$R^5$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基,

$R^6$  是 H,  $C_1-C_6$ -烷基。

式 III 的意义优选为碳酸二- $C_1-C_6$ -烷基酯, 尤其是碳酸二甲基酯或碳酸二乙基酯。

A1-A3-肽应理解为含有至多 3 个氨基酸的基团, 其中的氨基酸是天然的 (蛋白质的) 和非天然的 (非蛋白质的) 氨基酸。此 A1-A3 肽能够发生衍生作用或者能够被通常的保护基团所保护。A1-A3-肽包含部分或全部肽模拟物结构。

A1, A2 和 A3, 特别地应被理解为如下的氨基酸: 叔丁基甘氨酸, 叔丁基丙氨酸, 金刚烷基-甘氨酸, 金刚烷基-丙氨酸, 天然氨基酸, 它们的 D-对映体, 环丙基甘氨酸, 环庚基甘氨酸, 环庚基丙氨酸, 环丁基甘氨酸, 环戊基甘氨酸, 环己基甘氨酸, 环丙基丙氨酸, 环丁

基丙氨酸, 环戊基丙氨酸, 环己基丙氨酸; 呋喃基-甘氨酸的全部异构体、呋喃基-丙氨酸、萘基甘氨酸、萘基丙氨酸、苯硫基甘氨酸、苯硫基丙氨酸、异喹啉甘氨酸、异喹啉丙氨酸、喹啉甘氨酸、喹啉丙氨酸、吡咯基甘氨酸、吡咯基丙氨酸、咪唑基甘氨酸、咪唑基丙氨酸、3, 4-脱氢脯氨酸。

该反应在于本反应条件下呈惰性的溶剂中进行, 优选的溶剂是  $C_2-C_8$  烃, 特别是己烷, 四氢呋喃和  $C_1-C_6$  醚,  $C_1-C_6$ -醚/DMPU 混合物, 二噁烷及上述溶剂的混合物。

该反应通常在  $-100^{\circ}\text{C}$  至  $+100^{\circ}\text{C}$  及 1 至 200 巴的压力下进行, 温度优选在  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $+20^{\circ}\text{C}$  的范围。

通常, 当反应混合物中不再可能检测出吡咯啉衍生物或者脱氢吡啶衍生物 (例如用 GC, HPLC, TLC 法) 的时候, 就以惯用的方法结束该反应。

产物的精制过程通常以惯用的方法进行, 例如蒸馏, 过滤, 离心及萃取。

根据本发明的工艺是不连续地进行的, 例如, 在一个搅拌反应器内。然而, 该工艺过程能以简单方式进行的这一事实表明了能够使其变成一连续操作的优点, 例如, 使用一个反应管或者是一套串联的搅拌反应器。

如果需要, 得到的粗产品可进一步纯化, 例如通过结晶, 萃取或者色谱法。

根据本发明的工艺, 以简单的方法制备的如式 I 的 3, 4-脱氢脯氨酸和 3, 4-脱氢吡啶是合成染料, 农作物保护剂或者药品, 特别是凝血酶抑制剂的有用的中间体, 正如 W094/29336, W095/35309, W096/17860, W096/24609, W096/25426, W098/06741 中所述。

## 实施例

### 实施例 1

N-叔丁氧羰基- $\Delta^3$ -脱氢脯氨酸甲基酯

4.1 毫升(48.7 毫摩尔)的碳酸二甲基酯和 8.2 克(48.5 毫摩尔)的 N-叔丁氧羰基- $\Delta^3$ -吡咯啉溶于 40 毫升的四氢呋喃,混合物冷却至约-5℃。然后逐滴加入 54 毫升 LDA 溶液(2 摩尔/升,溶于庚烷,四氢呋喃,乙苯中),使内部温度不超过 4℃。20 分钟后,滴加完成。反应混合物的颜色已变为棕红色。反应混合物于 0℃再搅拌 10 分钟,之后用 150 毫升正戊烷稀释并把混合物倒入 200 毫升 1N 的 HCl 中。不同的相发生分离,用正戊烷萃取 3 次,每次用 50 毫升正戊烷,合并的有机相连续洗涤两次,分别用 0.01N 的 HCl,饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和饱和 NaCl 溶液。接着有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,挥发性组分用旋转蒸发器除去,棕黄色的粗产品在 120 到 150℃/0.4 托条件下蒸馏。得到一浅黄色油状物,当向其中加入晶种时发生结晶。将该晶体在正戊烷中重结晶,作为最后的纯化。产量: 9.06 克;理论值的 82%;无色透明晶体。

#### 实施例 2

N-叔丁氧羰基-2-甲基- $\Delta^3$ -脱氢脯氨酸甲基酯

N-叔丁氧羰基- $\Delta^3$ -脱氢脯氨酸甲基酯的制备如实施例 1 中所述(批次规模 1.60 毫摩尔=271 毫克 N-叔丁氧羰基- $\Delta^3$ -吡咯啉)。在二异丙基胺化锂全部加入后,混合物在 0℃搅拌 5 分钟。在此温度下,加入 0.1 毫升(1.61 毫摩尔)的一碘甲烷。接下来,混合物在 0℃下搅拌 10 分钟,接着按照如实施例 1 中的方法精制。这得到 320 毫克(理论值的 83%)棕色油状物,根据气相色谱分析,其中含 24%的 N-叔丁氧羰基- $\Delta^3$ -脱氢脯氨酸甲基酯和 75%的希望得到的产品。

#### 实施例 3

甲基 N-乙氧羰基- $\Delta^3$ -哌啶-2-羧酸酯

228 毫克(1.47 毫摩尔)的 N-乙氧羰基- $\Delta^3$ -哌啶和 0.14 毫升(1.66 毫摩尔)的碳酸二甲基酯溶于 3 毫升四氢呋喃的溶液冷却至 0℃,接下来逐滴混入 1.5 毫升 LDA 溶液(2 摩尔/升,溶于庚烷,四氢呋喃,乙苯中)。该反应混合物于 0℃搅拌 10 分钟,接着倒入由 5 毫升 1N 的 HCl 和 10 毫升叔丁基甲醚组成的混合物中。混合物发生相分离,用戊烷萃取 3 次,每次 10 毫升,合并的有机相连续洗涤两次,分

别用 0.01N HCl, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和饱和  $\text{NaCl}$  溶液。接着用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相, 挥发性组分用旋转蒸发器除去。然后, 粗产品通过硅胶色谱柱 (移动相为石油醚: 乙酸乙酯=8: 2), 产量: 201 毫克无色油状物 (理论值的 64%)。

#### 实施例 4

N-叔丁氧羰基-(R)-环己基甘氨酸基-(R, S)-脱氢脯氨酸甲基酯

LDA 溶液 (2M, 2.6 毫摩尔—Fluka 产) 逐滴加入到已冷却至  $0^\circ\text{C}$  的 N-叔丁氧羰基-(R)-环己基-甘氨酸基吡咯啉 (524 毫克, 1.70 毫摩尔) 和碳酸二甲基酯 (0.3 毫升, 357 毫摩尔) 溶于 5 毫升无水四氢呋喃的溶液中。反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 15 分钟, 然后倒入 1N 的 HCl 的正戊烷溶液中, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤, 之后用  $\text{MgSO}_4$  干燥。用旋转蒸发器除去溶剂, 得 0.59 克黄色油状物。用硅胶色谱进行最后的纯化, 使用 PE: EA=7: 3 的移动相。为白色, 发粘的固体。产量: 307 毫克 (理论值的 49%)。