

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 69/738

C07C 67/313



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99125459.7

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1158241C

[22] 申请日 1999. 10. 29 [21] 申请号 99125459. 7

[30] 优先权

[32] 1998. 11. 2 [33] JP [31] 311939/1998

[71] 专利权人 住友化学工业株式会社

地址 日本大阪府

共同专利权人 盐野义制药株式会社

[72] 发明人 栗本勋 中村明彦 平田纪彦

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

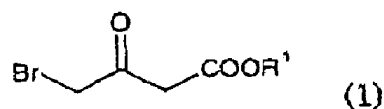
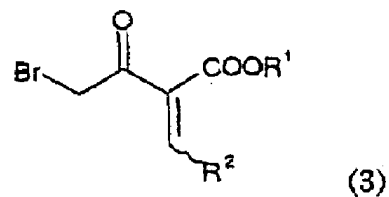
代理人 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 制备 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法

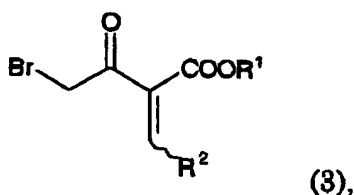
[57] 摘要

制备具有通式(3)的 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法: 式中 R^1 和 R^2 各自独立地代表具有 1-5 个碳原子的低级烷基, 该方法的特征在于在存在胺和羧酸的条件下、在一种惰性溶剂中, 将具有通式(1)的 4-溴代乙酰乙酸酯与具有通式(2)的醛起反应, 通式(1)中 R^1 的定义与上面相同, 通式(2)中 R^2 的定义与上面相同。



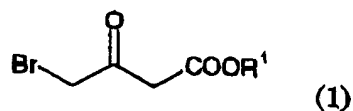
ISSN 1008-4274

1. 制备具有通式 (3) 的 2-亚烷基-4-溴代乙酰乙酸酯的方法:



5 式中 R^1 和 R^2 各自独立地代表具有 1—5 个碳原子的低级烷基, 该方法包括:

在胺和羧酸存在下和在一种惰性有机溶剂中, 将具有通式 (1) 的 4-溴代乙酰乙酸酯与具有通式 (2) 的醛起反应,



通式 (1) 中 R^1 的定义与上面相同,



通式 (2) 中 R^2 的定义与上面相同。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中平行地将通式 (1) 的 4-溴代乙酰乙酸酯、通式 (2) 的醛和所述的胺加入到所述羧酸在惰性有机溶剂中的溶液中。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中将通式 (1) 的 4-溴代乙酰乙酸酯、通式 (2) 的醛、所述的胺和羧酸平行地加入到惰性有机溶剂中。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中采用二 (C_1 — C_{20}) 烷基胺作为所述的胺, 其中所述烷基可以相同或不同, 并且可以含有一个杂原子, 和采用 (C_2 — C_6) 羧酸作为所述的羧酸。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述胺是哌啶, 和所述羧酸是乙酸。

制备 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法

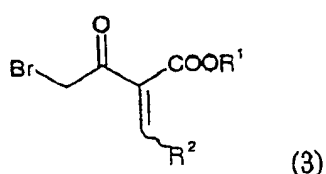
5 本发明涉及一种制备 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法，该产品可以用作药物的中间体，特别是用作在日本专利 2618119 中所说的抗生素的侧链部分的中间体。

在日本专利 2618119 中，公开了一种用于制备 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法，在该方法中，将 2-亚丙基-4-氯代乙酰乙酸甲酯与溴化钠进行卤素置换反应，其中所说的 2-亚丙基-4-氯代乙酰乙酸甲酯是通过用哌啶和乙酸作为
10 催化剂将 4-氯代乙酰乙酸甲酯和丙醛缩合而获得的。

但是，这种方法不能一直使人满意，它需要进行卤素置换反应，而该反应的转化率不能令人满意并且需要昂贵的 4-氯代乙酰乙酸甲酯。因此人们需要新的制备方法。

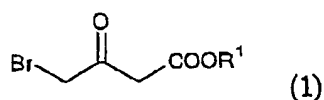
15 本发明的一个目的在于提供一种可以通过采用 4-溴代乙酰乙酸酯作为起始原料提供所需的 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法，所说的 4-溴代乙酰乙酸酯可以较容易地以工业规模从乙酰乙酸酯获得并且产量较好。

本发明提供了一种制备具有通式 (3) 的 2-亚烷基 4-溴代乙酰乙酸酯的方法：
20



式中 R^1 和 R^2 各自独立地代表具有 1-5 个碳原子的低级烷基，该方法包括：

25 在存在胺和羧酸的条件下、在一种惰性溶剂中，将具有通式 (1) 的 4-溴代乙酰乙酸酯与具有通式 (2) 的醛起反应，

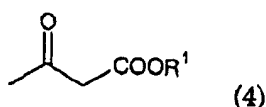


30 通式 (1) 中 R^1 的定义与上面相同，



通式(2)中 R^2 的定义与上面相同。

- 用于本发明中的具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯可以根据在
J.Org.Chem.,12,342(1947),Helvetica Chemical Acta,66,1475 (1983)等文献中所说的方
5 法较容易地通过在一种有机溶剂的存在下将具有通式(4)的乙酰乙酸酯与溴起反
应而制得:



- 10 通式(4)中 R^1 的定义与前面所说的相同。

虽然在上述方法中制得的4-溴代乙酰乙酸酯在通过蒸馏或其类似方法提纯后可以在本发明中用作起始原料,但是也可以无需经过提纯而采用通过将溶剂从该反应混合物中部分或完全蒸发掉而获得的浓缩反应混合物。

- 15 在具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯中用作 R^1 的具有1-5个碳原子的低级烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和正戊基。

具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯的特定例子包括4-溴代乙酰乙酸甲酯、4-溴代乙酰乙酸乙酯、4-溴代乙酰乙酸正丙酯、4-溴代乙酰乙酸异丙酯、4-溴代乙酰乙酸正丁酯、4-溴代乙酰乙酸叔丁酯、4-溴代乙酰乙酸正戊酯及其类似物。

- 20 在本发明的具有通式(2)的醛中用作 R^2 的具有1-5个碳原子的低级烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和正戊基。

具有通式(2)的醛的特定例子包括乙醛、丙醛、丁醛、异丁醛、戊醛、三甲基乙醛、己醛及其类似物。

- 25 具有通式(2)的醛的用量通常为每摩尔具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯1-10摩尔,优选地为1.2-5摩尔。

本发明的反应是在有用作催化剂的胺和羧酸的存在下进行的。胺的特定例子包括:

伯胺,例如氨、(C_1-C_{20})烷基胺(如甲胺、乙胺和正丙胺),

- 30 仲胺,例如二(C_1-C_{20})烷基胺,其烷基可以相同,也可以不同,并且可以含有一个杂原子,如氧或氮(如二甲胺、二乙胺、哌啶和吗啉),

叔胺,例如三(C_1-C_{20})烷基胺,其烷基可以相同,也可以不同,(如三乙胺)和(C_5-C_9)芳香族叔胺(如吡啶)及其混合物。优选地采用仲胺。

羧酸的特定例子包括(C_2-C_6)链烷酸,如乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸及其混合物。

- 5 胺的用量通常为每摩尔具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯0.001-1摩尔,优选地为0.01-0.5摩尔。

羧酸的用量通常为每摩尔胺0.1-10摩尔,优选地为0.5-5摩尔。

- 该反应通常在一种惰性溶剂中进行。这种惰性溶剂没有特定的限定,除非它对反应有不利的影响。其特定的例子包括芳香烃,如甲苯、苯和二甲苯、脂肪烃,如己烷和庚烷、卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、1-氯代丁烷和氯苯,醚,如二乙醚、叔丁甲醚和四氢呋喃,酮类,如甲乙酮和甲异丁酮等。

- 10 这些有机溶剂可以单独使用,也可以以其中的两种或两种以上的混合物使用。惰性有机溶剂的用量没有特别的限定,通常为每份重量具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯0.5-100份,优选地为1-30份重量。

- 15 反应温度通常为 $-80\sim 30^{\circ}\text{C}$,优选地为 $-50\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

加入起始原料和催化剂的方式较重要,从而控制副反应,如具有通式(2)的醛的自浓缩等以及达到较好的产率。

该反应通常通过将胺加入到具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯、具有通式(2)和羧酸在惰性有机溶剂中的溶液中而进行。

- 20 另外,优选地它可以以这样一种方式进行,该方式从工业上考虑可以有助于简化对放热反应的反应温度的控制。

该反应可以通过平行地将具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯、具有通式(2)的醛和胺加入到羧酸催化剂在惰性有机溶剂中的溶液中而进行;或者

- 25 该反应可以通过将具有通式(1)的4-溴代乙酰乙酸酯、具有通式(2)的醛、胺和羧酸平行加入到惰性有机溶剂中而进行。

在完成该反应以后,举例来说,可以用酸水溶液、水及其类似物来冲洗该反应混合物并且将溶剂浓缩以形成所需的具有通式(3)的2-亚烷基4-溴代乙酰乙酸酯。优选地采用经过冲洗的具有通式(3)的2-亚烷基4-溴代乙酰乙酸酯的溶液。

- 30 根据本发明的方法,可以制得可用作药物中间体的2-亚烷基4-溴代乙酰乙

酸酯，它具有良好的产率并且从工业上考虑是有利的。

下列实施例用来说明本发明，但本发明并不受其限制。

4-溴代乙酰乙酸甲酯的制备例子 1

- 在 674 克二氯甲烷中溶解 116 克乙酰乙酸甲酯并冷却到 -5°C 。在 1 小时内、
- 5 在 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下向该混合物中滴加 160 克溴。将该混合物在该温度下保持 1 小时，而后加热到 20°C 并且在该温度下保持 2 小时。在将空气吹入该反应混合物中 1 小时以后，在真空下浓缩该混合物，由此产生 212 克油性残余物，将该残余物减压蒸馏，结果形成纯度为 95.6% 的 4-溴代乙酰乙酸甲酯。

4-溴代乙酰乙酸甲酯的制备例子 2

- 10 在 2613 克 1-氯丁烷中溶解 523 克乙酰乙酸甲酯并冷却到 0°C 。在 1 小时内、在 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向该混合物中滴加 719 克溴。将该混合物在该温度下保持 4 小时，用 1161 克 10% 盐水冲洗该混合物。在将该混合物分离成水层和有机层以后，在真空、 40°C 或低于 40°C 的温度下浓缩有机层，由此形成 782.9 克粗 4-溴代乙酰乙酸甲酯。气相色谱分析结果表明粗产物中 4-溴代乙酰乙酸甲酯的含量为 72%
- 15 (564 克，64% 产率)。

实施例 1

- 在 34 克二氯甲烷中溶解 5.0 克（纯重量：4.78 克）在制备实施例 1 中制得的 4-溴代乙酰乙酸甲酯、2.23 克丙醛和 0.15 克乙酸并且冷却到 -30°C 。在 30 分钟时间内、在 $-27\pm 2^{\circ}\text{C}$ 温度下向该混合物中滴加 0.26 克哌啶和 1.18 克二氯甲烷的
- 20 混合溶液。在该温度下保持 3.5 小时以后，向该反应混合物中加入 15 克 0.7% 盐酸水溶液并且加热到 3°C 。将混合物分离成水层和有机层。在 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下依次用 15 克 1% 碳酸氢钠水溶液和 15 克水冲洗该有机层，并且在真空下、在 15°C 或 15°C 以下温度下进行浓缩，由此形成 8.57 克 2-亚丙基 4-溴代乙酰乙酸甲酯浓溶液。高效液体色谱分析结果表明该浓溶液含有 5.31 克 2-亚丙基 4-溴代乙酰乙酸甲
- 25 酯（92.0% 产率，E/Z 比=49/51）。

实施例 2

- 将 39.9 克甲异丁酮和 2.61 克乙酸的混合溶液冷却到 -27°C ，并且在 6 小时内、在 $-27\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下向该溶液中平行滴加 38.1 克（纯重量：27.43 克）在制备实施例 2 中获得的粗 4-溴代乙酰乙酸甲酯、25.44 克丙醛和通过将 2.30 克哌啶溶解
- 30 在 2.63 克甲异丁酮中而形成的溶液。在加料完成以后，将该混合物在该温度下保

持2小时,而后向该混合物中加入68.85克1.4%盐酸水溶液和85.13克甲异丁酮。将所形成的混合物加热到3℃并且分离成水层和有机层。对该有机层进行的高效液体色谱分析结果表明该层含有29.56克2-亚丙基4-溴代乙酰乙酸甲酯(89.4%产率, E/Z比=54/46)。

5 实施例3

将39.9克甲异丁酮冷却到-27℃,并且在6小时内、在-27±2℃的温度下向该溶液中平行滴加38.1克(纯重量:27.43克)在制备实施例2中获得的粗4-溴代乙酰乙酸甲酯、25.44克丙醛、通过将2.30克哌啶溶解在2.63克甲异丁酮中而形成的溶液和2.61克乙酸。在加料完成以后,将该混合物在该温度下保持2小时,而后向该混合物中加入68.85克1.4%盐酸水溶液和85.13克甲异丁酮。将所形成的混合物加热到3℃并且分离成水层和有机层。对该有机层进行的高效液体色谱分析结果表明该层含有29.56克2-亚丙基4-溴代乙酰乙酸甲酯(88.2%产率, E/Z比=53/47)。

4-溴代乙酰乙酸甲酯的制备例子3

在113.3千克1-氯丁烷中溶解22.7千克乙酰乙酸甲酯并冷却到0℃。在2小时内、在5℃下向该混合物中滴加31.4千克溴。将该混合物在该温度下保持8小时,将该反应混合物冷却到-10℃并且在10℃或更低的温度下、在2小时内滴加到22.7千克水中,而后进行冲洗并分离成水层和有机层,在减压、40℃或低于40℃的温度下浓缩有机层,由此形成42.0千克粗4-溴代乙酰乙酸甲酯。气相色谱分析结果表明粗产物中4-溴代乙酰乙酸甲酯的含量为65.3%(27.4千克,72%产率),其中1-氯代丁烷的含量为19.7%。

实施例4

将38.0千克在制备实施例3中获得的含有24.8千克所说化合物的粗4-溴代乙酰乙酸甲酯、16.5千克丙醛和1.22千克哌啶在9小时内、在-24±3℃的温度下同时滴加到28.6千克1-氯代丁烷和预冷到-27℃的2.55千克乙酸的混合溶液中,并且将所获得的溶液在该温度下保持3小时。而后将该反应混合物加入到36.1千克1.4%盐酸中并分离,用高效液体色谱法分析78.8千克所获得的有机层,其结果表明2-亚丙基4-溴代乙酰乙酸甲酯的含量为25.9千克(86.6%, E/Z比=55/45)。

30 对比实施例1

- 在 16.98 克甲异丁酮中溶解 12.04 克 4-氯代乙酰乙酸甲酯、6.97 克丙醛和 0.48 克乙酸并且将该混合物冷却到 -30°C 。在 30 分钟时间内、在 $-27 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 温度下向所形成的溶液中滴加 0.41 克哌啶和 0.54 克甲异丁酮的混合溶液。在该温度下保持 3 小时以后，向所形成的溶液中加入 48 克 0.35% 盐酸水溶液并且加热到 3°C 。将
- 5 混合物分离成水层和有机层。在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下依次用 48 克 1% 碳酸氢钠水溶液和 48 克水冲洗该有机层，并且在真空下、在 15°C 或 15°C 以下温度下进行浓缩，由此形成 31.17 克 2-亚丙基 4-氯代乙酰乙酸甲酯浓溶液。高效液体色谱分析结果表明该浓溶液含有 12.44 克 2-亚丙基 4-氯代乙酰乙酸甲酯 (81.6% 产率, E/Z 比 = 46/54)。
- 10 在 10.23 克 N, N-二甲基甲酰胺中溶解 11.45 克浓溶液 (2-亚丙基 4-氯代乙酰乙酸甲酯的纯重量: 4.57 克) 并且冷却到 10°C 。向该混合物中加入 6.17 克溴化钠而后加热到 22°C ，并且在 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下强烈搅拌 2 小时。将所获得的反应溶液冷却到 5°C 并且用 20 克水进行冲洗，随后分离成水层和有机层。对该有机层的高效液体色谱分析结果表明该有机层含有 4.66 克 2-亚丙基 4-溴代乙酰乙酸甲酯
- 15 (82.6% 产率, E/Z 比 = 52/48) 并且残留 9.7% 起始原料 2-亚丙基 4-氯代乙酰乙酸甲酯。