



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101175715 B

(45) 授权公告日 2011.04.13

(21) 申请号 200680017072.0

(56) 对比文件

(22) 申请日 2006.05.09

US 5198548 A, 1993.03.30, 全文.

(30) 优先权数据

审查员 马良晓

60/683,150 2005.05.20 US

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007.11.16

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/017978 2006.05.09

(87) PCT 申请的公布数据

WO2006/127273 EN 2006.11.30

(73) 专利权人 雷迪实验室 (欧洲) 有限公司

地址 英国东约克郡

(72) 发明人 L · T · 博尔顿

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司
11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07C 231/18 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

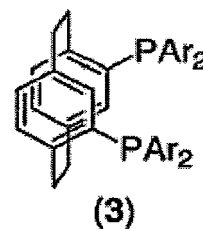
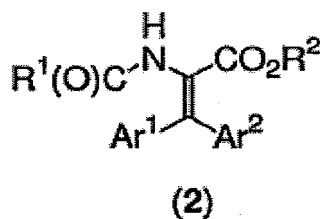
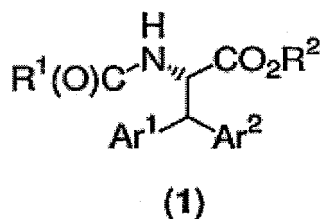
(54) 发明名称

制备二苯基丙氨酸衍生物的不对称氢化反应

(57) 摘要

本发明涉及一种制备二苯基丙氨酸衍生物的方法, 其中该方法包括利用手性 - 二膦铑均相氢化催化剂的不对称氢化反应。

1. 一种制备对映体富集的通式 (1) 所示的 3, 3- 二芳基丙氨酸衍生物, 或其反向对映体的方法, 其中每个 Ar^1 和 Ar^2 独立地为 C_{6-30} 的芳基基团或 C_{4-30} 的杂芳基基团, 其可为非取代或取代的, R^1 为 H、烷基、烷氧基或芳基, R^2 为 H 或烷基, 这种方法包括在手性 - 二膦铑均相氢化催化剂存在的条件下, 相应通式 (2) 所示的烯酰胺的不对称氢化反应, 其中二膦为具有通式 (3) 所示结构的配体, 其中 Ar 为苯基或带有一个或多个烷基或烷氧基基团的取代的苯基基团



2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2$ 。
3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中每个 Ar^1 和 Ar^2 均为苯基或取代的苯基。
4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^1 为烷基。
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中 R^1 为甲基。
6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^2 为烷基。
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中 R^2 为甲基或乙基。
8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中配体 (3) 中的 Ar 选自苯基、4- 甲基苯基或 3, 5- 二甲基苯基。
9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其中配体 (3) 中的 Ar 为苯基。
10. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中以至少 80% 的对映体过量形成产物 (1)。
11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中以至少 90% 的对映体过量形成产物 (1)。

制备二苯基丙氨酸衍生物的不对称氢化反应

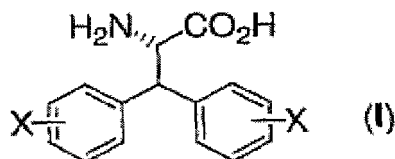
技术领域

[0001] 本发明涉及不对称氢化反应方法以及，更特别地，涉及手性-二膦铑均相氢化催化剂的使用，以在这种不对称氢化反应方法中达到改进的催化剂装填和更短的反应时间。

背景技术

[0002] 非自然 α -氨基酸为活性药物组分 (APIs) 的合成形成了一类重要的构件。例如可通过加入一种或多种这类氨基酸提高肽和类肽 APIs 的新陈代谢稳定性，以及由此的生物可利用率。非自然 α -氨基酸可被进一步分类为多个结构子类型，包括 3, 3-二芳基丙氨酸 (I)，典型地，其中两个芳基取代基相同。这些化合物的多种应用已有报道。例如已将 3, 3-二苯基丙氨酸残基加入到凝血酶抑制剂 (Cody 等人, Bioorg.Med.Chem.Lett., 1999, 9, 2497-2502)、II a 因子对抗物 (WO 2004073747) 以及 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂 (WO 2004056764) 中。

[0003]

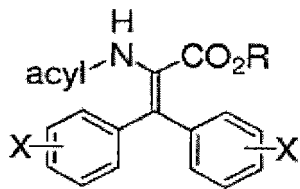


[0004] 3, 3-二芳基丙氨酸在新型 API 中的使用驱动了对可提供单一对映体形式的高效、可规模生产和经济的合成路线的需要。文献中已报道的现有路线有多个缺点。Josien 等人 (Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6547-6550) 报道的合成 (S)-二苯基丙氨酸的路线要求使用化学当量的手性辅助物和低温烷基化步骤。Beylin 等人 (US 5198548) 报道的典型拆分 3, 3-二苯基丙氨酸和其取代的类似物的方法为固有低效率的，要求处置或后处理不需要的对映体，在制造规模上更加剧了这种缺点。因此，需要更有效的方法以得到具有合适的保护和 / 或活化基团的 (S)-或 (R)-3, 3-二芳基丙氨酸及其衍生物以使其在 API 合成中得以应用。

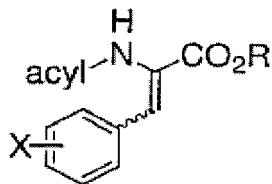
[0005] 不对称催化将提供具有吸引力的可选择的合成方法以克服这些缺点，但是提出了寻找具有工业上可行的方法所需的足够选择性和活性的合适手性催化体系的挑战。本领域技术人员可能认为烯酰胺前体 (II) 的催化不对称氢化反应是潜在的解决方法，但是未报道过这类成功的路线。作为四取代的烯烃，烯酰胺 (II) 与通式 (III) 所示的标准三取代的烯酰胺相比，作为氢化反应底物具有低得多的活性。由 DuPhos 铑配合物和其他手性二膦配体催化的后一类化合物的不对称氢化反应，公知为制备宽范围的 3-芳基丙氨酸衍生物的优选方法。(代表性的参考文献，见 Burk 等人, J.Am.Chem.Soc., 1993, 115, 10125-10138; Pye 等人, J.Am.Chem.Soc., 1997, 119, 6207-6208)。Burk (J.Am.Chem.Soc., 1995, 117, 9375-76) 和 Turner 组 (J.Am.Chem.Soc., 2004, 126, 4098-4099) 也使用铑-DuPhos 和铑-BPE 基催化剂，采用通式 (IV) 所示烯酰胺的不对称氢化反应制备

β -甲基苯基丙氨酸衍生物。虽然有用,但这些方法依赖于使用高催化剂装填,高反应压力和漫长的反应时间。

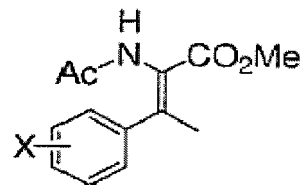
[0006]



(II); R = H, alkyl



(III); R = H, alkyl



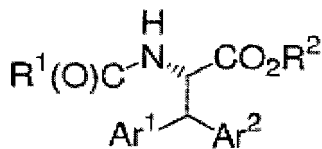
(IV)

发明内容

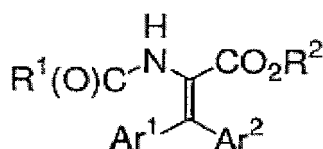
[0007] 发明人公开了通式 II 所示的庞大的 3, 3'-二芳基烯酰胺的不对称氢化反应方法, 这种方法较之使用衍生自 DuPhos 和 BPE 配体的催化剂的方法, 既可达到高的对映选择性又可达到改进的活性。由于该方法的高活性和选择性, 所需催化剂装填量更低, 加工时间更短, 两者均可提供相当的成本节约。

[0008] 本发明包括制备对映体富集的通式 (1) 所示的 3, 3'-二芳基丙氨酸衍生物, 或其反向对映体的方法, 其中包括在手性-二膦铑均相氢化催化剂存在的条件下, 相应通式 (2) 所示的烯酰胺的不对称氢化反应, 其中二膦为具有通式 (3) 所示结构的 PhanePhos 配体 (Pye 等人, J.Am.Chem.Soc., 1997, 119, 6207-6208)。在该应用中, 术语“具有通式所示的结构”意味着通式所示的结构存在但也可存在其他取代基。在 (1) 和 (2) 中, 每个 Ar^1 和 Ar^2 独立地为 C_{6-30} 的芳基基团或 C_{4-30} 的杂芳基基团, 其可为非取代或取代的, R^1 为 H、烷基 (优选具有 1-10, 更优选 1-3, 仍更优选 1 或 2 个碳原子)、烷氧基 (优选具有 1-10, 更优选 1-3, 仍更优选 1 或 2 个碳原子) 或芳基 (优选具有 6-10, 更优选 6 个碳原子), R^2 为 H 或烷基 (优选具有 1-10, 更优选 1-3, 仍更优选 1 或 2 个碳原子)。在配体 (3) 中, Ar 为苯基或带有一个或多个烷基或烷氧基基团 (优选这些烷基或烷氧基基团具有 1-10, 更优选 1-3, 仍更优选 1-2, 最优选 1 个碳原子) 的取代的苯基基团。如果配体 (3) 是取代的, 优选在 [2.2] 二聚二甲苯-羧酸主链上取代。取代优选为具有 1-36 个碳原子的、取代的或非取代的芳基或芳氧基或芳基烷基或烷基芳基或 ofarylalkyloxy 或烷基芳氧基或烷基或烷氧基。例如被三苯甲基氧基甲基基团在相对于某个 PAr_2 基团为对位的位置取代 (见 Hems 等人, WO 2004111065)。所得二芳基丙氨酸衍生物 (1) 适合在多种应用 (尤其是制备具有提高的新陈代谢稳定性的合成肽) 中用作药物中间体。这些衍生物也可在其他要求手性精细化学品的工业部门, 如农用化学品和香料化学品部门得到应用。

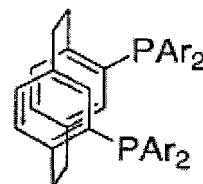
[0009]



(1)



(2)



(3)

具体实施方式

[0010] 优选的具体实施方式详述

[0011] 依据本发明的不对称氢化反应包括以下步骤：提供根据通式 (2) 所述的氢化反应底物，以及在与铑配合的根据通式 (3) 所述的 PhanePhos 配体存在的条件下与氢气反应。在本发明的优选的具体实施方式中， $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2$ ，更优选每个均为苯基或取代的苯基， R^1 为烷基，更优选为甲基， R^2 为甲基或乙基。优选的配体为 PhanePhos 本身 ($\text{Ar} = \text{苯基}$)、Tol-PhanePhos ($\text{Ar} = 4\text{-甲基苯基}$) 和 Xyl-PhanePhos ($\text{Ar} = 3, 5\text{-二甲基苯基}$)；更优选地，配体为 PhanePhos。

[0012] 为在本发明中操作该方法，底物 (2) 溶解于合适的溶剂中，优选为选自甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇或其混合物的醇溶剂。更优选溶剂为甲醇。反应可在氢压力为 2-30bar 或更高下进行，优选在氢压力 5-15bar 下进行。反应可在温度为 10-100°C 或更高下进行，优选在温度为 20-60°C 下进行。

[0013] 优选地，以至少 80%，更优选为约 90% 或更高的对映体过量形成产物 3, 3-二芳基丙氨酸衍生物 (1)。如有具体应用需要，通过增加选自结晶、盐衍生物结晶的进一步步骤，或通过对映选择性生物催化剂存在的条件下选择性水解，产物 3, 3-二芳基丙氨酸衍生物 (1) 的对映体过量可被提高到约 80-90% 对映体过量至 95% 对映体过量或更高。

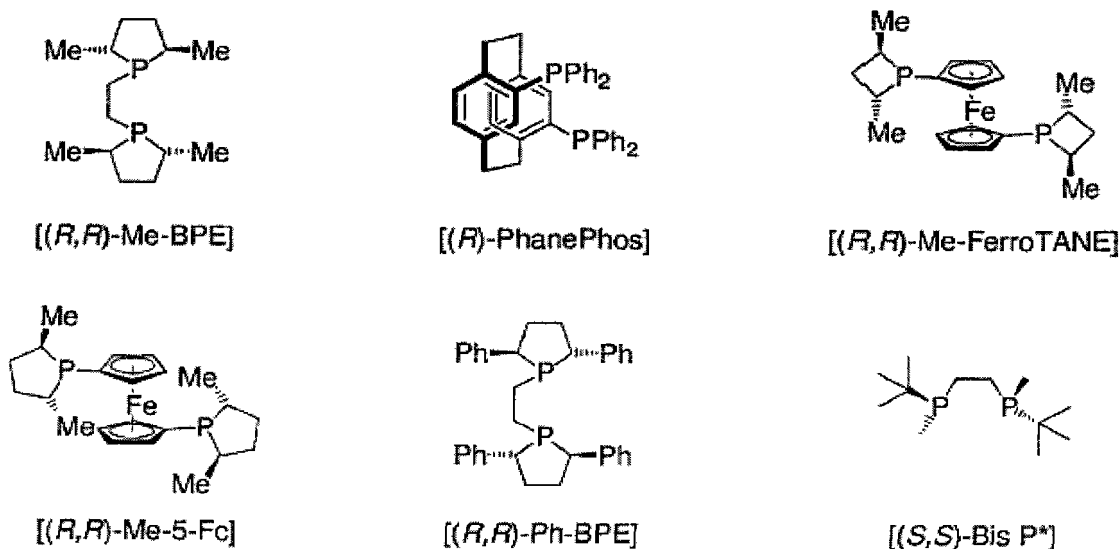
[0014] 较之基于可选择的配体如双(磷环)(bis(phosphacycles))的现有催化剂，优选的催化剂既表现出高选择性又表现出高活性，实施例 1(甲基 2-乙酰氨基-3, 3-丙烯酸二苯酯的不对称氢化反应)的表 1 中总结的结果已证实了这一点。

[0015] 本发明由下述实施例进一步说明。

[0016] 实施例 1

[0017] 使用一定范围的手性二膦配体，根据下述的标准步骤，研究了可通过 Burk 等人 (Tetrahedron Letters 1997, 38, 1309-1312) 和 Deng 等人 (Synthesis, 2003, 337-339) 所述方法的组合得到的甲基 2-乙酰氨基-3, 3-丙烯酸二苯酯的氢化反应。所研究的配体结构如图 1 所示。

[0018]



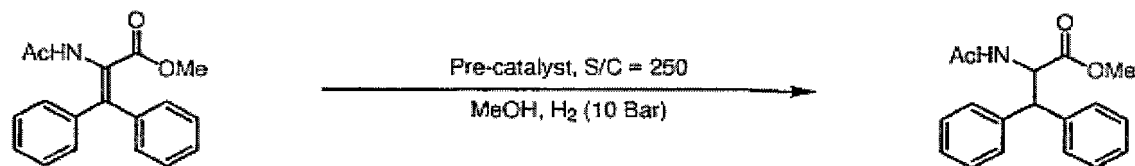
[0019] 图 1

[0020] 标准步骤

[0021] 将适当的手性二膦-铑氢化催化剂 (0.006mmol) 和甲基 2-乙酰氨基-3,3-丙烯酸二苯酯 (0.45g, 1.52mmol) 置于 Argonaut Endeavor 多井 (multi-well) 氢化反应器内的玻璃内衬中并装配反应器。将反应器用氮气加压至 10bar, 然后放出气体, 将该过程再重复三次。在最后一次放空后, 将甲醇 (6ml) 引入高压气体储罐, 然后将反应器用氮气充气至 10bar 和放空三次。在用氢气充气至 10bar 前, 将反应器加热至适当的温度。搅拌 18 小时后, 将反应器冷却, 放出氢气压, 拆开反应器。在减压下浓缩反应混合物以提供粗残留物, 通过 ^1H NMR 光谱分析粗残留物的转化率, 通过 SFC 分析粗残留物的对映选择性。

[0022] 当基于 PhanePhos 配体体系的催化剂用于这类底物 (列 2、4 和 9) 时, 表 1 中总结的结果显示观察到的速率和选择性均有提高。虽然对列 5 和 6 中所示的二茂铁基配体也可观察到可与之相比的活性, 但这些配体为不充分对映选择性的。Ph-BPE 配体 (列 7) 给予了高对应选择性, 但其如 $t_{1/2}$ 所测定的活性却难以接受的低。PhanePhos 提供了活性和对映选择性的最优组合。

[0023]



[0024] 表 1

[0025]

列	前-催化剂	$t_{1/2}^*$	温度 ($^{\circ}\text{C}$)	转化率 (%) [#]	e.e. (%)
1	[(R, R)-Me-BPE Rh COD]BF ₄	1h 25m	60	94	70
2	[(R)-PhanePhos Rh COD]BF ₄	2.5m	60	> 95	88
3	[(R, R)-Me-BPE Rh COD]BF ₄	3h 9m	50	82	76
4	[(R)-PhanePhos Rh COD]BF ₄	3m	50	> 95	88
5	[(R, R)-Me-FerroTANE Rh COD]BF ₄	13m	50	72	72
6	[(R, R)-Me-5-Fc Rh COD]BF ₄	2m	50	> 95	75
7	[(R, R)-Ph-BPE Rh COD]BF ₄	3h 23m	50	96	94
8	[(S, S)-Bis P [*] Rh COD]BF ₄	5h 17m	50	73	51
9	[(R)-PhanePhos Rh COD]BF ₄	nd	20	> 95	89
10	[(R, R)-Me-BPE Rh COD]BF ₄	nd	20	95	78

[0026] [#] 通过分析粗材料的 ¹H nmr 光谱估算的转化率。

[0027] ^{*} 由标准化图中得到的氢消耗量测得的半衰期。