

發明專利說明書 200302821

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92102366 ※IPC分類：C07C51/363

※申請日期：92.2.6

壹、發明名稱

(中文) 旋光性 2-鹵代羧酸之製造法

(英文) _____

貳、發明人 (共 3 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文)山下幸喜

(英文) _____

住居所地址：(中文)日本大阪府大阪市西區境川 1 丁目 6-25

(英文) _____

國籍：(中文)日本

(英文) _____

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文)鐘淵化學工業股份有限公司

(英文) _____

住居所或營業所地址：(中文)日本大阪府大阪市北區中之島 3-2-4

(英文) _____

國籍：(中文)日本

(英文) _____

代表人：(中文)武田 正利

(英文) _____

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文)武田俊弘

(英文)

住居所地址：(中文)日本兵庫縣高砂市伊保崎南 11-7

(英文)

國籍：(中文)日本

(英文)

發明人 3

姓名：(中文)上田恭義

(英文)

住居所地址：(中文)日本兵庫縣姬路市網干區和久 140-15

(英文)

國籍：(中文)日本

(英文)

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

- 1. 日本；2002.02.04；2002-026579
- 2. _____
- 3. _____
- 4. _____
- 5. _____
- 6. _____
- 7. _____
- 8. _____
- 9. _____
- 10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

[發明所屬之技術領域]

本發明係關於一種旋光性 2-鹵代羧酸之製造法。特別是，旋光性 2-溴代異戊酸、尤其是(R)-2-溴代異戊酸，係做為醫藥品、特別是 ACE/NEP 抑制劑之製造中間體為有用之化合物（例如 Organic Process Research & Development(1988),2,238-244）。

[先前技術]

在旋光性 2-鹵代羧酸之製造法方面，例如就旋光性 2-溴代異戊酸係揭示有以下之製法。

在 Organic Process Research & Development(1988),2,238-244 中，係揭示了將旋光性纈氨酸在水中於亞硝酸存在下保持立體而鹵化之後，將所生成之旋光性 2-溴代異戊酸以甲基三級丁醚萃取之後，添加二異丙胺來形成旋光性 2-溴代異戊酸之二異丙胺鹽且進行晶析之方法(所得之結晶的光學純度：98~98.5%ee 左右)。

但是，經本發明者檢討之結果，發現上述方法存在著以下所述之影響品質之各種問題。

(1)受到反應時之外消旋作用影響，所得之旋光性 2-溴代異戊酸之光學純度低。又，將上述胺鹽精製來得到化學純度、光學純度高之事未必容易。

(2)旋光性 2-溴代異戊酸容易在反應~晶析之一連串的過程中分解而副產出 2-羥基羧酸或溴成分。

(3)所副產之 2-羥基異戊酸不易萃取去除，直到最後

之晶析製程都易於存在。

(4)溴成分不易在萃取~晶析中去除，容易混入製品中。

上述問題對於最後之晶析製程造成相當大之負荷。採用上述方法，則難以取得高品質之旋光性 2-鹵代羧酸，而為了達到高品質化，則必須另外採用例如管柱色譜法、再結晶化等之花費勞力之精製製程。

[發明內容]

發明之簡單說明

本發明鑒於現狀，為了解決上述問題，乃以提供一種用以製造高品質之旋光性 2-鹵代羧酸之製造法之工業上所喜好之方法為目的。

本發明者經努力研究的結果，發現

(1)在水中、亞硝酸存在下進行鹵化反應之際，若使得疏水性有機溶劑、較佳為烴系溶劑共存，則可顯著地抑制外消旋作用；

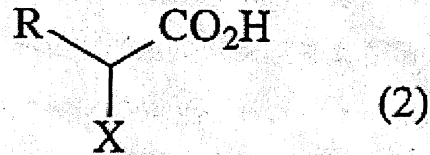
(2)若使用脂肪族烴系溶劑或是芳香族烴系溶劑做為萃取溶劑，則可將與 2-鹵代羧酸共存之 2-羥基羧酸有效地去除；

(3)若自 2-鹵代羧酸之萃取液將 2-鹵代羧酸以與鹼所成之鹽的形式、較佳為以 2-鹵代羧酸之金屬鹽的形式移往水相之後，再度將 2-鹵代羧酸移往有機溶劑相中，則可抑制鹵素成分類；

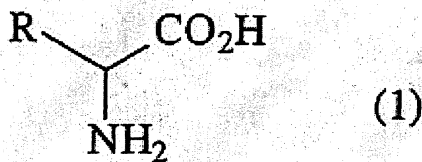
(4)若使得旋光性 2-鹵代羧酸以胺鹽、較佳為二烷基胺鹽、更佳為二環己基胺鹽的形式在特定的條件下做晶析

，則可得到高品質之上述胺鹽；基於上述(1)~(4)，乃完成了本發明。

亦即，本發明係關於一種以通式(2)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸(以下也稱為「旋光性 2-鹵代羧酸(2)」)之製造法，其特徵在於，係使得以通式(1)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基)所表示之旋光性胺基酸(以下也稱為「旋光性胺基酸(1)」)在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化之際，使得疏水性有機溶劑共存來抑制外消旋作用。

本發明又關於一種旋光性 2-鹵代羧酸(2)之製造法，其特徵在於，使得旋光性胺基酸(1)在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化得到反應液，然後自該反應液將旋光性 2-鹵代羧酸(2)以脂肪族烴系溶劑或是芳香族烴系溶劑來萃取出。藉此，可有效地去除副產之 2-羥基羧酸。

本發明又關於一種旋光性 2-鹵代羧酸(2)之製造法，其特徵在於，使得旋光性胺基酸(1)在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化來合成旋光性 2-鹵代羧酸(2)之後

，自其旋光性 2-鹵代羧酸(2)之萃取液將旋光性 2-鹵代羧酸(2)以與鹼所成之鹽的形式移往水相、去除有機溶劑相之後，再度將與前述鹼所成之鹽以酸來中和而轉變為旋光性 2-鹵代羧酸(2)，然後將旋光性 2-鹵代羧酸(2)移往有機溶劑相、去除水相。藉此，可將鹵素成分、特別是溴成分有效地去除。

又，本發明係進一步關於一種旋光性 2-鹵代羧酸(2)與胺類所成之鹽的晶析法，其特徵在於，係對旋光性 2-鹵代羧酸(2)將胺類以連續或間斷的方式花 1/2 小時以上的時間來添加以及/或是將疏水性有機溶劑與親水性有機溶劑併用做為晶析溶劑，而使得旋光性 2-鹵代羧酸(2)以與胺類所成之鹽的形式來析出。依據本方法，可取得光學純度與化學純度獲得提昇之高品質的旋光性 2-鹵代羧酸(2)。

又，本發明係關於旋光性 2-鹵代羧酸(2)之二環己基胺鹽。該胺鹽係由本發明所發現之新穎的化合物。

發明之詳細揭示

以下詳述本發明。

在本發明中，首先，使得旋光性胺基酸(1)在水中、於亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化來合成出旋光性 2-鹵代羧酸(2)。當旋光性胺基酸(1)為(S)體之情況，所得之 2-鹵代羧酸以(S)體佔優勢，當旋光性胺基酸(1)為(R)體之情況，所得之 2-鹵代羧酸以(R)體佔優勢。做為旋光性胺基酸(1)以(R)體為較樂於使用。

於上述通式(2)中，X 係表示鹵素原子。其中又以氯原

子、溴原子為佳，特別是從上述鹵化反應之產率提昇以及旋光性 2-鹵代羧酸(2)之針對 2-位之取代基導入反應中之反應性的提昇的觀點來看，溴原子為更佳。

於上述通式(1)與(2)中，R 表示可具有取代基之烷基。此處所說之烷基，係一般碳數 1~12、較佳為碳數 1~8、更佳為碳數 1~6、特佳為碳數 1~4 之烷基。具體而言可舉出例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等，較佳為異丙基、異丁基，更佳為異丙基。

做為上述 R 之取代基，可舉出甲氧基、乙氧基、三級丁氧基、正辛氧基等之碳數 1~8 之烷氧基；苯氧基、對羥基苯氧基等之碳數 6~10 之芳氧基；苄氧基、對氯苄氧基；乙醯基、苯醯基等之碳數 2~10 之醯基；鹵素原子；羥基、胺基、硫醇基等。

本發明之鹵化係於水中實施。特別是在旋光性胺基酸(1)之水溶液中實施鹵化乃為所希望者。於鹵化過程中，除了水以外亦可使得有機溶劑共存。上述反應以在水中使得疏水性有機溶劑共存下來實施為更佳。上述疏水性有機溶劑並無特別限制，較佳可舉出烴系溶劑、酯系溶劑、醚系溶劑等，其中以烴系溶劑為喜好使用者。

在烴系溶劑方面較佳可舉出脂肪族烴系溶劑、芳香族烴系溶劑、或是鹵化烴系溶劑，更佳為脂肪族烴系溶劑或芳香族烴系溶劑。

在脂肪族烴系溶劑方面並無特別限定，較佳為碳數 5~8 之脂肪族烴系，具體上可舉出例如戊烷、己烷、庚烷、甲基環己烷等。當中，以碳數 6 或 7 之脂肪族烴類、具體上以己烷、庚烷、甲基環己烷等為佳。在芳香族烴系溶劑方面，並無特別限制，較佳為碳數 6~8 之芳香族烴類，具體上可舉出例如苯、甲苯、二甲苯等。當中，又以碳數 7 或 8 之芳香族烴類、具體上以甲苯、二甲苯為佳。在鹵化烴系溶劑方面並無特別限制，較佳為二氯甲烷、氯苯、二氯苯、1,2-二氯乙烷等。當中又以二氯甲烷為佳。

在酯系溶劑方面並無特別限制，較佳可舉出醋酸酯類。醋酸酯類較佳可舉出醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸正丙酯、醋酸異丙酯等。當中又以醋酸乙酯為佳。

在醚系溶劑方面並無特別限制，較佳可舉出非環式醚系溶劑。在非環式醚系溶劑方面，較佳可舉出甲基三級丁醚、二丁醚等。當中又以甲基三級丁醚為佳。

當然，上述溶劑可以 2 種以上之混合溶劑的形式來使用。

上述有機溶劑之使用量並無特別限定，惟相對於旋光性胺基酸(1)1 重量份，下限通常為 0.1 重量份、較佳為 0.5 重量份、更佳為 1 重量份。上限並無特別限定，惟考慮經濟效益，通常為 10 重量份、較佳為 5 重量份、更佳為 3 重量份。

本發明可使用例如亞硝酸鹽、鹵化鹽以及強酸來進行，又，亦可使用亞硝酸鹽與鹵化氫來進行。較佳為使用亞

硝酸鹽與鹵化氫來進行。

上述亞硝酸鹽可舉出例如亞硝酸鈉、亞硝酸鉀等之亞硝酸鹼金屬鹽，較佳為亞硝酸鈉。上述強酸可舉出例如氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸；甲磺酸或苯磺酸等之有機磺酸、三氟醋酸等之鹵化有機羧酸等之有機酸，較佳為無機酸，特別是氯化氫、溴化氫、硫酸。在上述鹵化鹽方面可舉出例如氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀、碘化鋰、碘化鈉、碘化鉀、氟化鈉、氟化鉀等之鹼金屬鹵化物。

在上述鹵化氫方面可舉出例如氯化氫、溴化氫、碘化氫、氟化氫，較佳為氯化氫、溴化氫，更佳為溴化氫。當然，上述鹵化氫可溶解於水中以水溶液(鹵化氫酸)的形式來使用。

在使用亞硝酸鹽、鹵化鹽以及強酸的情況，該等之使用量並無特別限定，亞硝酸鹽較佳為旋光性胺基酸(1)之等莫爾以上，更佳為相對於旋光性胺基酸(1)1 莫爾，下限通常為 1 倍莫爾、較佳為 1.5 倍莫爾、更佳為 2 倍莫爾，上限通常為 5 倍莫爾、較佳為 4 倍莫爾、更佳為 3 倍莫爾；鹵化鹽較佳為旋光性胺基酸(1)之等莫爾以上，更佳為相對於旋光性胺基酸(1)1 莫爾，下限通常為 2 倍莫爾、較佳為 3 倍莫爾、更佳為 4 倍莫爾，上限通常為 20 倍莫爾、較佳為 15 倍莫爾、更佳為 10 倍莫爾；強酸較佳為旋光性胺基酸(1)之等莫爾以上，更佳為相對於旋光性胺基酸(1)1 莫爾，下限通常為 2 倍莫爾、較佳為 3 倍莫爾、更佳為 4 倍莫爾

，上限通常為 20 倍莫爾、較佳為 15 倍莫爾、更佳為 10 倍莫爾。

於使用亞硝酸鹽以及鹵化氫之情況下，該等之使用量並無特別限定，亞硝酸鹽較佳為旋光性胺基酸(1)之等莫爾以上，更佳為相對於旋光性胺基酸(1)1 莫爾，下限通常為 1 倍莫爾、較佳為 1.5 倍莫爾、更佳為 2 倍莫爾，上限通常為 5 倍莫爾、較佳為 4 倍莫爾、更佳為 3 倍莫爾；鹵化氫較佳為旋光性胺基酸(1)之等莫爾以上，更佳為相對於旋光性胺基酸(1)1 莫爾，下限通常為 2 倍莫爾、較佳為 3 倍莫爾、更佳為 4 倍莫爾，上限通常為 20 倍莫爾、較佳為 15 倍莫爾、更佳為 10 倍莫爾。

反應溫度並無特別限定，下限通常為 -20°C 、較佳為 -10°C ，上限通常為 20°C 、較佳為 10°C 。通常，可在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 之範圍內適宜地實施。

於上述反應中，將亞硝酸與其他成分分開添加於反應系中為佳。亞硝酸鹽之添加時間並無特別限定，下限通常為 1 小時、較佳為 2 小時、更佳為 3 小時，上限通常為 20 小時、較佳為 15 小時、更佳為 10 小時。上述亞硝酸鹽以水溶液(例如 20~40 重量%之亞硝酸鈉水溶液)的形式來使用為佳。

上述反應中之水的使用量並無特別限定，相對於旋光性胺基酸(1)1 重量份，通常為 0.1~100 重量份、較佳為 0.5~50 重量份、更佳為 1~30 重量份，只要依據生產性、產率以及品質來設定適宜的量即可。

於上述鹵化反應中，光學純度通常期待達 92%ee，而若使得上述疏水性有機溶劑共存，則通常可達 97%ee、更佳可達 98%ee 以上。又，以上述鹵化反應所得之旋光性 2-鹵代羧酸(2)之光學純度即使低於 92%ee，藉由上述疏水性有機溶劑的共存，光學純度通常可提升 3%ee 以上、較佳為 5%ee 以上、更佳為 8%ee 以上。

自上述所得之反應液，所生成之旋光性 2-鹵代羧酸(2)係自疏水性有機溶劑萃取出。在疏水性有機溶劑方面可舉出上述之物。上述疏水性有機溶劑，於反應時所使用之上述疏水性有機溶劑兼做萃取溶劑的一部分或全部為佳，亦可為萃取之際另外添加之物。上述疏水性有機溶劑，以上述脂肪族烴系溶劑或是上述芳香族烴系溶劑為佳。當然，以能以該等之混合溶劑的形式來使用。藉此，可有效率地實施所生成之旋光性 2-鹵代羧酸(2)之萃取以及副產 2-羥基羧酸之去除。

以上述疏水性有機溶劑進行萃取之際，自旋光性 2-鹵代羧酸(2)之萃取液將旋光性 2-鹵代羧酸(2)以與鹼所成之鹽的形式、較佳為以 2-鹵代羧酸之金屬鹽(具體而言，較佳為鈉鹽或鉀鹽等之鹼金屬鹽)的形式移往水相之後，再度將其與前述鹼所成之鹽以酸來中和而轉變為旋光性 2-鹵代羧酸(2)，然後將旋光性 2-鹵代羧酸(2)移往有機溶劑相、去除水相，進行此種操作為佳。此操作能以 1 次或 2 次以上來實施。移往水相時，係以弱酸性~弱鹼性(較佳為弱酸性~中性)，例如通常 pH4~8、較佳為 pH4~6 來進行，又，

移往有機溶劑相之時，係以酸性、例如通常 pH2 以下(較佳為 pH0~2)來進行。

藉此，可減低易於伴隨於旋光性 2-鹵代羧酸(2)之鹵素成分、特別是溴成分。

上述鹼成分不論是無機鹼或有機鹼皆可使用，較佳為無機鹼，具體上並無特別限定，可舉出氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽；碳酸氫鈉等之鹼金屬碳酸氫鹽等，上述鹼金屬氫氧化物尤以氫氧化鈉為佳。於上述中和所使用之酸並無特別限定，可適宜地使用例如鹽酸、硫酸等之無機酸。

於上述萃取中，可適宜地加入洗淨操作，特別是以加入含有旋光性 2-鹵代羧酸(2)之萃取液或是有機溶劑相之水洗淨(尤佳者係以氯化鈉等之鹼金屬氯化物、硫酸鈉等之鹼金屬硫酸鹽、硫代硫酸鈉等之鹼金屬硫代硫酸鹽等或是該等混合物之水溶液(特別是 1 重量%~飽和濃度之水溶液)所進行之 1 次或 2 次以上之洗淨)為佳，此對於上述雜質之去除有幫助。

以上述方式所得之旋光性 2-鹵代羧酸(2)與胺類以鹽的形式來晶析為佳。

上述胺類並無特別限定，可舉出氨、烷胺、芳烷胺、胺基酸酯、胺基酸醯胺等，較佳為烷胺。在烷胺方面，可舉出異丙胺、環己胺等之單烷胺；二異丙胺、二環己胺等之二烷胺；三乙胺、二異丙基乙胺等之三烷胺；乙撐二胺、三甲撐二胺、四甲撐二胺、五甲撐二胺、六甲撐二胺等

之烷撐二胺，較佳為單烷胺、二烷胺，更佳為二烷胺。從高品質化之觀點來看，以使用二環己胺為特別適宜。

上述胺類的使用量並無特別限定，相對於旋光性 2-鹵代羧酸(2)接近等莫爾程度，下限通常為 0.9 倍莫爾、較佳為 0.95 倍莫爾、更佳為 0.97 倍莫爾，上限並無特別限制，惟從經濟性考量來看，通常為 1.2 倍莫爾、較佳為 1.1 倍莫爾、更佳為 1.05 倍莫爾、特佳為 1.0 倍莫爾。普通係以 0.9~1.1 倍莫爾實施，較佳以 0.95~1.0 倍來實施。

做為晶析溶劑並無特別限定，可使用上述疏水性有機溶劑、或是例如 THF、二噁烷、二甲氧基乙烷等之醚類、乙腈等之腈類、丙酮等之酮類、甲醇、乙醇、異丙醇等之低級醇類(碳數 1~4 之醇類)等之親水性有機溶劑。不過，較佳之晶析溶劑以使用疏水性有機溶劑為佳，更佳為烴系溶劑，特別是脂肪族烴系溶劑。這些物質可舉出上述所提及者，又，以上述者為佳。上述溶劑亦可以 2 種以上之混合溶劑的形式來使用。於晶析之際，可適宜地使用由上述疏水性有機溶劑所構成之上述萃取液，依據必要情形，尤其是為了提高產率、生產性，可將上述萃取液濃縮(濃縮脫水)來提高晶析濃度或是減少水分濃度。

為了提高所得之結晶的品質，於晶析時除了上述疏水性有機溶劑另外併用上述親水性有機溶劑乃為更佳者。此時，在親水性有機溶劑方面，並無特別限制可使用上面所舉出者，其中又以上述低級醇類為佳，是以，適於使用例如脂肪族烴系溶劑與低級醇類之混合溶劑，具體上例如己

烷、庚烷、甲基環己烷等之碳數 5~8 之脂肪族烴系溶劑與甲醇、乙醇、異丙醇等之低級醇類之混合溶劑。此時，上述親水性有機溶劑之使用量並無特別限制，在親水性有機溶劑/(親水性有機溶劑+疏水性有機溶劑)之體積比方面，下限通常為 0.05、較佳為 0.1，上限通常為 0.95、較佳為 0.75、更佳為 0.5。

在晶析方法方面，並無特別限定，可使用例如冷卻晶析法、濃縮晶析法、採溶劑置換之晶析法、弱溶劑添加法、中和晶析法(反應晶析法)等之一般眾知的晶析方法。將該等晶析法做適宜的組合來實施亦為所希望者。以往即知之中和晶析法(反應晶析法)，亦即於旋光性 2-鹵代羧酸(2)中添加胺類，使得旋光性 2-鹵代羧酸(2)以與胺類所成之鹽的形式析出之方法特別為所希望使用者。為達到高品質化，使得晶析在氮氣環境氣氛等之惰性氣體環境氣氛、也是脫氧環境氣氛下來進行為特別適宜。

於上述中和晶析法(反應晶析法)中，將胺類之全量花 1/2 小時以上、較佳為 1 小時以上來連續或分段添加為特別所喜好者。

又，於晶析之際所添加之種晶，在謀求過飽和形成之抑制、藉順利的成核化來達安定之高品質化上為適宜者。

晶析溫度並無特別限制，通常為 60℃ 以下、較佳為 40℃ 以下、更佳為 20℃ 以下，下限為系統之固化溫度。通常可在 -20℃ ~40℃ 來實施、較佳為在 -10~20℃ 左右來實施。於上述中和晶析法(反應晶析法)中，通常可在 20℃ 以下、

較佳在 10°C 以下來實施。

於晶析之際，以每單位體積之攪拌所需動力 0.3kW/m³ 以上、較佳為 0.4 kW/m³ 以上、更佳為 0.5 kW/m³ 以上之強攪拌下來析出為佳。

以上述方式所得之旋光性 2-鹵代羧酸(2)與胺類所成之鹽，可使用離心分離、加壓過濾、減壓過濾等之一般固液分離方法來採取結晶。又，於結晶採取之際，將晶析液最後冷卻到 10°C 以下來提高結晶析出量乃為所希望者。所得之結晶可進一步依實際情況進行例如減壓乾燥(真空乾燥)來以乾燥結晶的形式取得。

又，本發明為使得旋光性 2-鹵代羧酸(2)之分解最小化，較佳係在氮氣環境氣氛等之惰性氣體環境氣氛下來進行。

藉由本發明，則無須再結晶化操作，即可以工業規模製造出高品質之旋光性 2-鹵代羧酸(2)。所得之旋光性 2-鹵代羧酸(2)可期待光學純度 99%ee 以上、較佳為 99.5%ee 以上。又，可期待化學純度 98%以上、較佳為 99%以上。

[實施方式]

以下舉出實施例對本發明做更詳細的說明，但本發明不因該等實施例而受限。

又，2-溴代異戊酸及其鹽之定量、表觀含量之測定、以及 2-溴代異戊酸、溴成分之含有量的測定係使用以下之分析系統來進行。

[管柱：野村化學製造 Develosil ODS-HG-3

150mmX4.6mmI.D., 移動相：0.1wt/v%磷酸水/乙腈=75/25，流速：1.0ml/min，檢測：UV 210nm，管柱溫度：40℃，保持時間：2-溴代異戊酸 11.0 分鐘，2-羥基異戊酸 2.4 分鐘，溴成分 1.8 分鐘，甲苯 50.0 分鐘]

上述 2-溴代異戊酸及其鹽之表觀含量，於上述分析系統中，以下述式 1 來表示。

(式 1)

表觀含量=(2-溴代異戊酸之波峰面積值/所檢測出之化合物的波峰面積值之總和(溶劑波峰不計)) \times 100(%)

上述 2-羥基異戊酸、溴成分之含有量，於上述分析系統中，以下述式 2 來表示。

(式 2)

含有量=(2-羥基異戊酸(或溴成分)之波峰面積值/所檢測出之化合物的波峰面積值之總和) \times 100(%)

又，2-溴代異戊酸及其鹽之光學純度係依據以下方法引導至所對應之甲酯，利用氣體色譜法(GC)分析來決定。

2-溴代異戊酸及其鹽之光學純度評價

將產物 20mg(0.11mmol)溶於甲醇 1ml 與甲苯 3.5ml 之混合溶液中，滴入 10%之三甲基甲矽烷基重氮甲烷溶液 152mg(0.14mmol)，於室溫下反應 30 分鐘後，在減壓下餾除溶劑，將濃縮物以矽膠管柱(己烷/醋酸乙酯=4/1)來精製，得到 2-溴代異戊酸甲酯。將此甲酯以氣體色譜法(GC)做分析，算出光學純度。

GC 分析條件

管柱：GL 賽恩斯公司製造 CP-Chiralsil-Dex CB 內徑
0.25mm,長 25m,膜厚 0.25 μ m

溫度：管柱 60°C，注入口 200°C，檢測器 220°C

檢測：FID

載氣：氫、以及氮(約 50kPa)

保持時間：(S)-2-溴代異戊酸甲酯 20.3min，(R)-2-
-溴代異戊酸甲酯 22.9min

(實施例 1) (R)-2-溴代異戊酸之製造

對於由 47% 溴化氫酸 816g、水 300ml、以及甲苯 300ml 所構成之混合液，以內溫 0°C 加入 D-纈氨酸 200g，冷卻到內溫 -5°C，接著花 7 小時來添加亞硝酸鈉 155.1g 與水 310g 所成之混合溶液。於添加結束後，以內溫 -5°C 進行 3 小時攪拌(每單位體積之攪拌所需動力 0.2kW/m³)。加入甲苯 500ml 之後，升溫到 20°C，進行 1 小時攪拌後分離有機層(萃取液-1)。再者，於水層添加甲苯 500ml，進行 30 分鐘攪拌後分離有機層(萃取液-2)。將由萃取液-1 與萃取液-2 所混合而成之萃取液依序以 20% 硫代硫酸鈉水溶液 200ml、20% 食鹽水 200ml、水 100ml 來洗淨。對所得之萃取液進行減壓濃縮，得到含有 (R)-2-溴代異戊酸 247.22g 之甲苯溶液 609.4g。

光學純度 98.1%ee，產率 80%，雜質含量 2-羥基異戊酸：0.18%，溴成分：3.21%

(實施例 2) (R)-2-溴代異戊酸之製造

對於由 47% 溴化氫酸 816g、水 300ml、以及甲苯

300ml 所構成之混合液，以內溫 0°C 加入 D—纈氨酸 200g，冷卻到內溫 -5°C，接著花 7 小時來添加亞硝酸鈉 155.1g 與水 310g 所成之混合溶液。於添加結束後，以內溫 -5°C 進行 3 小時攪拌(每單位體積之攪拌所需動力 0.2kW/m³)。加入己烷 500ml 之後，升溫到 20°C，進行 1 小時攪拌後分離有機層(萃取液-1)。再者，於水層添加己烷 500ml，進行 30 分鐘攪拌後分離有機層(萃取液-2)。將由萃取液-1 與萃取液-2 所混合而成之萃取液依序以 20% 硫代硫酸鈉水溶液 200ml、20% 食鹽水 200ml、水 100ml 來洗淨。對所得之萃取液進行減壓濃縮，得到含有(R)-2-溴代異戊酸 241.0g(光學純度 96.8%ee，產率 78%，表觀含量 91.3%，雜質含量 2-羥基異戊酸：未檢測出，溴成分：3.24%)之己烷溶液 948.8g。

(比較例 1)

對於 47% 溴化氫酸 408g 以水 150ml 稀釋所成之液體，以內溫 0°C 加入 D—纈氨酸 100g，冷卻到內溫 -5°C，接著花 7 小時來添加亞硝酸鈉 77.5g 與水 155g 所成之混合溶液。於添加結束後，以內溫 -5°C 進行 3 小時攪拌(每單位體積之攪拌所需動力 0.2kW/m³)。加入甲苯 400ml 之後，升溫到 20°C，進行 1 小時攪拌後分離有機層(萃取液-1)。再者，於水層添加甲苯 250ml，進行 30 分鐘攪拌後分離有機層(萃取液-2)。將由萃取液-1 與萃取液-2 所混合而成之萃取液依序以 20% 硫代硫酸鈉水溶液 100ml、20% 食鹽水 100ml、水 50ml 來洗淨。對所得之萃取液進行減壓濃縮，得到含有(R)

—2—溴代異戊酸 108.7g(光學純度 92.9%ee，產率 70%，雜質含量 2—羥基異戊酸：未檢測出，溴成分：3.74%)之甲苯溶液 355.2g。

(比較例 2)

本比較例係確認 Organic Process Research & Development(1988), 2,238-244 所記載之反應成效之例。

對於由 47%溴化氫酸 60ml、水 39ml 以及 D—纈氨酸所成之溶液，花 2.5 小時將亞硝酸鈉 16.0g 與水 29ml 所成之混合溶液以 -5℃ 來添加。於添加結束後，以 0℃ 進行 1 小時攪拌後，升溫到 23℃，以甲基三級丁醚 50ml 進行 3 次萃取。將所得之萃取液混合依序以 10%硫代硫酸鈉水溶液 40ml、水 40ml、食鹽水 40ml 來洗淨。於所得之萃取液 128.9g 中含有(R)—2—溴代異戊酸 22.3g(光學純度 93.5%ee，產率 72%，雜質含量 2—羥基異戊酸：2.60%，溴成分：4.67%)。

(實施例 3) (R)—2—溴代異戊酸之製造

對於實施例 1 所得之(R)—2—溴代異戊酸之甲苯溶液 281g(含有(R)—2—溴代異戊酸 115.0g)，添加水 250g 之後，以 5℃ 添加 30%氫氧化鈉水溶液 76.3g，調整成 pH4.6，接著攪拌 30 分鐘後，進行分液得到水層。將所得之水層以己烷 150ml 洗淨後，添加己烷 650ml，以 5℃ 添加濃鹽酸 60.67g，調整成 pH1.0，接著攪拌 30 分鐘後，進行分液得到有機層(萃取液-1)。再者，於水層添加己烷 250ml，以 5℃ 進行 30 分鐘攪拌後進行分液得到有機層(萃取液-2)。將

由萃取液-1 與萃取液-2 所混合而成之萃取液以 20%食鹽水 50ml 來洗淨。將所得之萃取液濃縮，得到含有(R)-2-溴代異戊酸 103.7g(光學純度 98.1%ee，表觀含量 94.8%，雜質含量 2-羥基異戊酸：0.04%，溴成分：1.28%)之己烷溶液 341.2g。

(實施例 4) (R)-2-溴代異戊酸之製造

對於實施例 2 所得之(R)-2-溴代異戊酸之己烷溶液 787.4g(含有(R)-2-溴代異戊酸 200.0g)，添加水 400g 之後，以 5°C 添加 30%氫氧化鈉水溶液 132.2g，調整成 pH4.6，接著攪拌 30 分鐘後，進行分液得到水層。將所得之水層以己烷 200ml 洗淨後，添加己烷 1300ml，以 5°C 添加濃鹽酸 98.4g，調整成 pH1.2，接著攪拌 30 分鐘後，將有機層分離(萃取液-1)。再者，於水層添加己烷 1000ml，以 5°C 進行 30 分鐘攪拌後，將有機層分離(萃取液-2)。將由萃取液-1 與萃取液-2 所混合而成之萃取液濃縮，得到含有(R)-2-溴代異戊酸 187.6g(光學純度 96.8%ee，表觀含量 95.7%，雜質含量 2-羥基異戊酸：未檢測出，溴成分：0.95%)之己烷溶液 813.6g。

(實施例 5) (R)-2-溴代異戊酸二環己胺鹽之製造

對於實施例 4 所得之(R)-2-溴代異戊酸之己烷溶液 325.2g(含有(R)-2-溴代異戊酸 75.0g)，進一步添加己烷 530.9g、2-丙醇 269.7g。於氮氣環境氣氛下、5°C 花 1 小時來連續添加二環己胺 72.5g 之約 2/3 的時刻添加種晶使得結晶析出。進一步以 5°C 花 0.5 小時將上述二環己胺之剩下

的約 1/3 連續添加之後，於 5°C 攪拌 1 小時。將所得之結晶減壓過濾，接著以己烷 150ml 將結晶洗淨 3 次。所得之濕結晶做減壓乾燥，得到 (R)-2-溴代異戊酸二環己胺鹽 126.45g(光學純度 98.0%ee，晶析產率 87%，表觀含量 98.9%，雜質含量 2-羥基異戊酸：未檢測出，溴成分：0.64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.07 (m, 4H), 1.15-1.28 (m, 6H), 1.53 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 2H), 4.13 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), IR (KBr) 3059, 2932, 2861, 2635, 2432, 1624, 1581, 1520, 1472, 1455, 1420, 1367, 1302, 1253, 1238, 1186, 1115, 1071, 1036, 976, 916, 899, 887, 855, 839, 764, 706, 654, 594, 561, 492, 447, 405 (cm^{-1})。

(實施例 6) (R)-2-溴代異戊酸二異丙胺鹽之製造

對於實施例 3 所得之 (R)-2-溴代異戊酸之己烷溶液 12.00g(含有 (R)-2-溴代異戊酸 3.00g) 添加有 2-丙醇 0.79g 所成之液體，於氮氣環境氣氛下、5°C 攪 1 小時來連續添加二異丙胺 1.68g 使得結晶析出之後，於 5°C 攪拌 2 小時。將所得之結晶減壓過濾，接著以冷卻到 5°C 之己烷/2-丙醇=15/1(V/V) 混合液 3ml 將結晶洗淨。將所得之結晶做減壓乾燥，得到 (R)-2-溴代異戊酸二異丙胺鹽 4.35g(光學純度 99.1%ee，晶析產率 93%，表觀含量 98.2%，雜質含量 2-羥基異戊酸：未檢測出，溴成分：0.69%)。

(實施例 7)

對於實施例 1 所得之(R)-2-溴代異戊酸之甲苯溶液 11.81g(含有(R)-2-溴代異戊酸 3.00g)進一步添加甲苯 3.19g。於氮氣環境氣氛下、5°C 花 1 小時來連續添加二環己胺 3.00g 使得結晶析出之後，於 5°C 攪拌 2 小時。將所得之結晶減壓過濾，接著以甲苯 3ml 將結晶洗淨。將所得之結晶做減壓乾燥，得到(R)-2-溴代異戊酸二環己胺鹽 4.84g(光學純度 99.4%ee，晶析產率 81%，表觀含量 94.5%，雜質含量 2-羥基異戊酸：0.04%，溴成分：3.02%)。

(比較例 3)

本比較例係確認 Organic Process Research & Development(1988), 2,238-244 所記載之晶析時之成效之例。

對於比較例 2 所得之(R)-2-溴代異戊酸之甲基三級丁醚溶液 128.9g，以-4°C 花 12 分鐘來連續添加二異丙胺 16ml 使得結晶析出之後，於 0°C 攪拌 1 小時。將所得之結晶減壓過濾，接著以甲基三級丁醚 30ml 將結晶洗淨。將所得之結晶做減壓乾燥，得到(R)-2-溴代異戊酸二異丙胺鹽 27.81g(光學純度 98.1%ee，晶析產率 80%，表觀含量 92.5%，雜質含量 2-羥基異戊酸：0.31%，溴成分：4.58%)。

(實施例 8) (R)-2-溴代丙酸之製造

對水 110g 緩緩地加入濃硫酸(16.16g，0.16mol)，然後添加 L-丙氨酸(5.90g，0.066mol)、KBr(39.4g，0.33mol)以及甲苯 50ml。將所得之漿料冷卻到-10°C，然後花 2 小時

添加溶解於水 12.9g 中之亞硝酸鈉(7.0g, 0.10mol)。於 -10℃ 攪拌一晚之後，升溫到室溫，進行分液。丟棄水層，將所得之有機層以水 30ml 做 2 次洗淨，得到(R)-2-溴代丙酸之甲苯溶液。上述(R)-2-溴代丙酸之光學純度以 HPLC 做評價時，結果為 76.0%ee。

又，溴代丙酸之光學純度之評價係使用以下之分析系統來進行。

[管柱 代謝爾化學製造 {Chiralpak AD 250×4.6mm} × 2(2 條串聯)，移動相：己烷/異丙醇/三氟醋酸=95/5/0.1，流速：0.5ml/min，檢測：UV 210nm，管柱溫度：10℃，保持時間：(S)-2-溴代丙酸 29.9 分鐘，(R)-2-溴代丙酸 32.7 分鐘]

(比較例 4) (R)-2-溴代丙酸之製造

對水 110g 緩緩地加入濃硫酸(16.16g, 0.16mol)，然後添加 L-丙氨酸(5.90g, 0.066mol)、KBr(39.4g, 0.33mol)。將所得之漿料冷卻到 -10℃，然後花 2 小時添加溶解於水 12.9g 中之亞硝酸鈉(7.0g, 0.10mol)。於 -10℃ 攪拌一晚之後，加入甲苯 50ml，升溫到室溫，進行分液。將水層丟棄，所得之有機層以水 30ml 做 2 次洗淨，得到(R)-2-溴代丙酸之甲苯溶液。上述(R)-2-溴代丙酸之光學純度以 HPLC 做評價時，結果為 67.0%ee。

(實施例 9) (R)-2-溴-4-甲基戊酸之製造

對水 110g 緩緩地加入濃硫酸(16.16g, 0.16mol)，然後添加 L-亮氨酸(8.68g, 0.066mol)、KBr(39.4g, 0.33mol)

以及甲苯 50ml。將所得之漿料冷卻到 -10°C ，然後花 2 小時添加溶解於水 12.9g 中之亞硝酸鈉(7.0g, 0.10mol)。於 -10°C 攪拌一晚之後，升溫到室溫，進行分液。丟棄水層，將所得之有機層以水 30ml 做 2 次洗淨，得到(R)-2-溴-4-甲基戊酸之甲苯溶液。上述(R)-2-溴-4-甲基戊酸之光學純度以 HPLC 做評價時，結果為 98.0%ee。

又，2-溴-4-甲基戊酸之光學純度之評價係使用以下之分析系統來進行。

[管柱 代謝爾化學製造 {Chiralpak AD 250×4.6mm} × 2(2 條串聯)，移動相：己烷/異丙醇/三氟醋酸=95/5/0.1，流速：0.5ml/min，檢測：UV 210nm，管柱溫度： 10°C ，保持時間：(R)-2-溴-4-甲基戊酸 22.3 分鐘，(S)-2-溴-4-甲基戊酸 22.9 分鐘]

(比較例 5) (R)-2-溴-4-甲基戊酸之製造

對水 110g 緩緩地加入濃硫酸(16.16g, 0.16mol)，然後添加 L-亮氨酸(8.68g, 0.066mol)以及 KBr(39.4g, 0.33mol)。將所得之漿料冷卻到 -10°C ，然後花 2 小時添加溶解於水 12.9g 中之亞硝酸鈉(7.0g, 0.10mol)。於 -10°C 攪拌一晚之後，加入甲苯 50ml，升溫到室溫，進行分液。丟棄水層，將所得之有機層以水 30ml 做 2 次洗淨，得到(R)-2-溴-4-甲基戊酸之甲苯溶液。上述(R)-2-溴-4-甲基戊酸之光學純度以 HPLC 做評價時，結果為 92.0%ee。

產業上之可利用性

本發明由於具有上述構成，所以能以高光學純度與高

化學純度、經濟且有效率地製造出醫藥品等之製造上重要的旋光性 2-鹵代羧酸以及旋光性 2-鹵代羧酸胺鹽。

肆、中文發明摘要

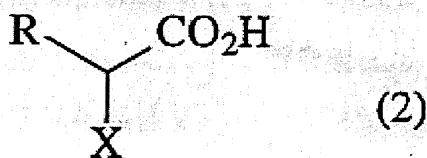
本發明係提供一種醫藥品等之製造上重要的旋光性 2-鹵代羧酸以及旋光性 2-鹵代羧酸胺鹽之有效率的製造法。

將旋光性胺類在水中、疏水性有機溶劑共存且亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化，以一邊抑制外消旋作用一邊去除副產之 2-羥基溴代羧酸，製造出旋光性 2-鹵代羧酸。將所得之旋光性 2-鹵代羧酸以與鹼所成之鹽的形式移往水相、去除有機溶劑相之後，再度將旋光性 2-鹵代羧酸移往有機溶劑相、去除水相，藉此，去除鹵素成分、製造出旋光性 2-鹵代羧酸。再者，於使得旋光性 2-鹵代羧酸與胺類所成之鹽晶析出之方法中，將胺類以連續或間斷的方式花 1/2 小時以上的時間來添加以及/或是將疏水性有機溶劑與親水性有機溶劑併用做為晶析溶劑，以得到高品質之旋光性 2-鹵代羧酸與胺類所成之鹽。

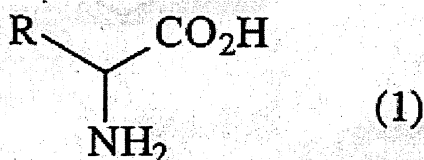
伍、英文發明摘要

拾、申請專利範圍

1.一種旋光性 2-鹵代羧酸之製造法，係用以製造以通式(2)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸；其特徵在於，將以通式(1)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基)所表示之旋光性胺基酸在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化之際，使得疏水性有機溶劑共存來抑制外消旋作用。

2.如申請專利範圍第 1 項之製造法，其中，R 係碳數 1 到 12 之烷基。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之製造法，其中，X 係溴原子。

4.如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之製造法，其中，疏水性有機溶劑係烴系溶劑。

5.如申請專利範圍第 4 項之製造法，其中，烴系溶劑係脂肪族烴系溶劑或是芳香族烴系溶劑。

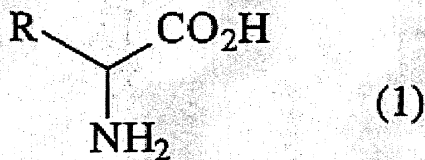
6.如申請專利範圍第 1、2、3、4 或 5 項之製造法，其中，疏水性有機溶劑之使用量相對於旋光性胺基酸在 0.1

重量份以上。

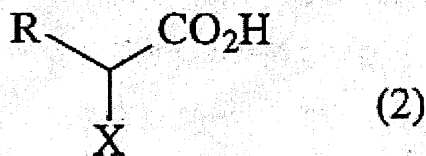
7.如申請專利範圍第 1、2、3、4、5 或 6 項之製造法，其中，在亞硝酸存在下之鹵化反應係使用亞硝酸鹽以及鹵化氫來進行。

8.如申請專利範圍第 7 項之製造法，其中，鹵化氫係溴化氫。

9.一種旋光性 2-鹵代羧酸(2)之製造法，其特徵在於，自以通式(1)



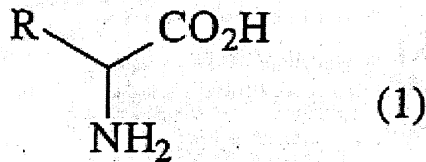
(式中，R 係表示可具有取代基之烷基)所表示之旋光性胺基酸在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化所得之反應液，將以通式(2)



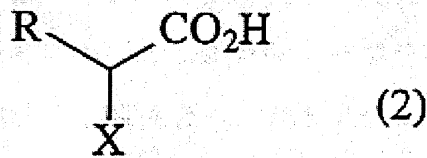
(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸以脂肪族烴系溶劑或是芳香族烴系溶劑來萃取出。

10.如申請專利範圍第 9 項之製造法，係使用申請專利範圍第 1~8 項中任一項之方法所得之反應液。

11.一種旋光性 2-鹵代羧酸之製造法，其特徵在於，使得以通式(1)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基)所表示之旋光性胺基酸在水中、亞硝酸存在下保持立體狀態進行鹵化來合成以通式(2)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸之後，自其旋光性 2-鹵代羧酸之萃取液將旋光性 2-鹵代羧酸以與鹼所成之鹽的形式移往水相、去除有機溶劑相之後，再度將與前述鹼所成之鹽以酸來中和而轉變為旋光性 2-鹵代羧酸，然後將該旋光性 2-鹵代羧酸移往有機溶劑相、去除水相。

12.如申請專利範圍第 11 項之製造法，其中，旋光性 2-鹵代羧酸與鹼所成之鹽係旋光性 2-鹵代羧酸之金屬鹽。

13.如申請專利範圍第 11 或 12 項之製造法，其中，移往水相係在弱酸性~弱鹼性下進行，移往有機溶劑相係在酸性下進行。

14.如申請專利範圍第 11、12 或 13 項之製造法，其中，將含有旋光性 2-鹵代羧酸之萃取液以及/或是有機溶劑相進一步做水洗淨。

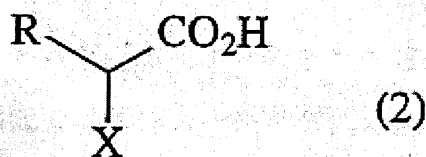
15.如申請專利範圍第 14 項之製造法，其中，水洗淨係藉由鹼金屬氯化物、鹼金屬硫酸鹽、鹼金屬硫代硫酸鹽

或是該等之混合物之水溶液來進行洗淨。

16.如申請專利範圍第 11、12、13、14 或 15 項之製造法，其中，旋光性 2-鹵代羧酸係利用申請專利範圍第 1~11 項中任一項之方法所得者。

17.如申請專利範圍第 1~16 項中任一項之旋光性 2-鹵代羧酸之製造法，其中，R 為異丙基，X 為溴原子。

18.一種旋光性 2-鹵代羧酸與胺類所成之鹽的晶析法，其特徵在於，係對以通式(2)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸將胺類以連續或間斷的方式花 1/2 小時以上的時間來添加以及/或是將疏水性有機溶劑與親水性有機溶劑併用做為晶析溶劑，而使得旋光性 2-鹵代羧酸以與胺類所成之鹽的形式來析出。

19.如申請專利範圍第 18 項之晶析法，係在惰性氣體環境氣氛下進行。

20.如申請專利範圍第 18 或 19 項之晶析法，其中，於晶析之際係添加種晶。

21.如申請專利範圍第 18、19 或 20 項之晶析法，其中，疏水性有機溶劑係烴系溶劑。

22.如申請專利範圍第 21 項之晶析法，其中，烴系溶劑係脂肪族烴系溶劑。

23.如申請專利範圍第 18、19、20、21 或 22 項之晶析

法，其中，親水性有機溶劑之使用量以親水性有機溶劑/(親水性有機溶劑+疏水性有機溶劑)之體積比計為 0.05~0.95。

24.如申請專利範圍第 18、19、20、21、22 或 23 項之晶析法，其中，親水性有機溶劑係碳數 1~4 之醇類。

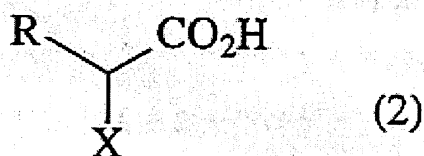
25.如申請專利範圍第 18、19、20、21、22、23 或 24 項之晶析法，其中，胺類係二烷胺。

26.如申請專利範圍第 25 項之晶析法，其中，二烷胺係二環己胺。

27.如申請專利範圍第 18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 項之晶析法，其中，係將以申請專利範圍第 1~17 項中任一項之方法所得之旋光性 2-鹵代羧酸用於晶析。

28.如申請專利範圍第 18、19、20、21、22、23、24、25、26 或 27 項之晶析法，其中，R 係異丙基，X 係溴原子。

29.一種以通式(2)



(式中，R 係表示可具有取代基之烷基，X 係表示鹵素原子)所表示之旋光性 2-鹵代羧酸之二環己胺鹽。

30.如申請專利範圍第 29 項之旋光性 2-鹵代羧酸之二環己胺鹽，其中，R 係異丙基。

31.如申請專利範圍第 29 或 30 項之旋光性 2-鹵代羧酸之二環己胺鹽，其中，Y 係氯原子或溴原子。

32.一種旋光性 2-溴代異戊酸之二環己胺鹽。

33.如申請專利範圍第 32 項之二環己胺鹽，其中，旋光性 2-溴代異戊酸係(R)體。

拾壹、圖式

無