

3-环己烯-1-甲酸的手性拆分研究

徐春秀^{1,2}, 石 玉², 张师愚¹, 刘 日^{1,2}, 夏 超³, 魏会强³, 李祎亮^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

3. 天津大学, 天津 300072

摘 要: 目的 研究外消旋 3-环己烯-1-甲酸的手性拆分, 获得单一构型异构体。方法 通过化学拆分法中的生成非对映异构体拆分法来拆分外消旋 3-环己烯-1-甲酸, 以手性苯乙胺为手性拆分剂, 外消旋 3-环己烯-1-甲酸在丙酮中形成非对映体异构体并利用它们的溶解度差别来进行拆分。结果 拆分为(*R*)-(+)-3-环己烯-1-甲酸(收率 28.3%)和(*S*)-(-)-3-环己烯-1-甲酸(收率 28.7%), 光学纯度均大于 99%。结论 获得外消旋 3-环己烯-1-甲酸的单一构型异构体。

关键词: 3-环己烯-1-甲酸; 手性拆分; 生成非对映异构体拆分法; 苯乙胺

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)02-0126-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.006

Chiral resolution of cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid

XU Chun-xiu^{1,2}, SHI Yu², ZHANG Shi-yu¹, LIU Ri^{1,2}, XIA Chao³, WEI Hui-qiang³, LI Yi-liang²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Objective To study the chiral resolution of cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid and to obtain a single configurational isomer. **Methods** Cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid was split by generating diastereoisomer method which was a method of chemical resolution. The chiral phenylethylamine was used as a chiral resolving agent, and the cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid was split by forming diastereomer in acetone and by using the difference of their solubilities. **Results** (*R*)-(+)-cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid (yield 33.7%) and (*S*)-(-)-cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid (yield 33.5%) were obtained, and the optical purity was over 99%. **Conclusion** The single configurational isomer of cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid is obtained.

Key words: cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid; chiral resolution; generating diastereoisomer method; phenylethylamine

目前所应用的药物中存在很多手性药物, 它们是一对对映异构体, 如同实物和镜像的关系, 因其构型不同它们的生理活性和毒性也不同。因此, 找到合适构型的手性药物对于科学研究和人类健康有着重要意义^[1]。同样手性物质的拆分也成为热门的研究课题。在众多的拆分方法中, 化学拆分法中的生成非对映异构体的拆分方法是一种经典的获得单一构型手性物质的有效方法之一。本实验利用生成非对映异构体的拆分方法, 即化合物与手性试剂作用, 转变成非对映异构体, 再利用其在拆分溶剂中溶解度不同将其分离。

3-环己烯-1-甲酸是一种重要的化学试剂和有机

中间体, 广泛应用于医药、化工等多个领域, 如在凝血因子 Xa 的抑制剂中, 它是 3,4-二氨基环己烷羧酸衍生物的重要起始原料^[2]。对 3-环己烯-1-甲酸的拆分常用拆分剂是手性苯乙胺, 手性苯乙胺价格低廉, 是很多有机酸的拆分试剂^[3], 且两种构型都能较为简便地获得和应用。该工艺操作简单、拆分剂廉价易得、易于实现大规模的工业化生产。

1 仪器与材料

PE—241 型比旋度测定仪(Perkin Elmer 股份有限公司); X—5 显微熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司)

外消旋 3-环己烯-1-甲酸(分析纯, 湖北新景新

收稿日期: 2013-01-03

作者简介: 徐春秀(1986—), 硕士研究生, 研究方向为分子靶向抗肿瘤药物的设计、合成、工艺研究及其药理筛选。E-mail: 2008abxuxiuxiu@163.com

*通信作者 李祎亮 Tel: (022) 23006023 E-mail: langyil@sina.com

材料有限公司); (*R*)-1-苯乙胺、(*S*)-1-苯乙胺(北京大田丰拓化学科技公司); 其他试剂均为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 两对非对映异构体的制备

在 3 L 三颈圆底烧瓶中加入 126.15 g 外消旋 3-环己烯-1-甲酸、1 500 mL 醋酸乙酯, 剧烈搅拌下, 缓慢滴加用 200 mL 醋酸乙酯稀释过的 126.18 g (*R*)-1-苯乙胺(或 126.18 g (*S*)-1-苯乙胺)溶液, 并逐渐缓慢升温回流, 将近滴加完时有大量白色固体产生, 随着回流的进行, 混合体系逐渐溶清并呈现透明。缓慢冷却至室温, 析出大量白色针状固体, 抽滤, 滤饼用丙酮洗两次, 干燥得(*R*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐与(*R*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐的混合物 208.76 g, 收率 84.51%; 或(*S*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐与(*S*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐的混合物 214.31 g, 收率 86.65%。

2.2 重结晶溶剂的选择

拆分过程中所使用的重结晶溶剂对拆分程度及拆分的产率都有着重要的影响, 本实验考察了醋酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃和丙酮, 结果发现以手性苯乙胺为手性拆分剂、丙酮为重结晶溶剂, 拆分的效果最佳。拆分过程中析出的晶体盐的旋光纯度可达 99%以上, 而在醋酸乙酯和其他溶剂中的同样的重结晶次数达到的旋光纯度低于 96%。因此选丙酮做拆分时的重结晶溶剂。

2.3 重结晶次数的选择

将上述“2.1”中得到的一对非对映异构体混合物用丙酮重结晶, 共重结晶 6 次, 取每次重结晶后的固体 0.25 g 于 25 mL 量瓶中, 用甲醇配成浓度为 0.01 g/mL 的待测溶液, 在温度 20 °C、钠波长 589 nm 下测其每次重结晶后的比旋度结果及熔程, 见表 1 和表 2。由此可见, 重结晶 5 次后比旋度结果及熔程基本稳定, 且比旋度达到了所要求的结果。

2.4 (*R*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐(1)和(*S*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐(2)的制备

将上述 2.1 中得到(*R*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐与(*R*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐的混合物 208.76 g (或(*S*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐与(*S*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐的混合物 214.31 g), 溶于 1 050 mL 丙酮中, 加热至回流, 约 30 min 反应液澄清, 停止加热, 缓慢冷却, 开始有晶体析出时, 此时温度为 53 °C, 大量固体瞬间析出的温度为 49 °C, 混合液冷却至室温, 滤过得白色固体,

表 1 在(*R*)-1-苯乙胺-(*S*)-3-环己烯羧酸盐的制备过程中重结晶次数对比旋度与熔程的影响

Table 1 Effects of recrystallization times on specific rotation and melting range during preparation of (*R*)-1-phenylethylamine-(*S*)-3-cyclohexene carboxylic

重结晶次数	比旋度/(°)	熔程/°C
1	+12.5	115.3~116.1
2	+21.2	117.3~119.1
3	+30.5	117.7~120.1
4	+36.1	118.5~120.5
5	+40.0	119.7~120.4
6	+40.1	119.6~120.1

表 2 在(*S*)-1-苯乙胺-(*R*)-3-环己烯羧酸盐的制备过程中重结晶次数对比旋度与熔程的影响

Table 2 Effects of recrystallization times on specific rotation and melting range during preparation of (*S*)-1-phenylethylamine-(*R*)-3-cyclohexene carboxylic

重结晶次数	比旋度/(°)	熔程/°C
1	-13.0	118.3~119.1
2	-23.2	118.7~120.1
3	-31.6	119.4~120.3
4	-37.1	119.7~121.5
5	-40.3	119.7~121.4
6	-40.5	119.6~121.1

重结晶 6 次(每次所用溶剂量为刚好将重结晶物质溶清为止)。最终得化合物 **1** 70.35 g, $[\alpha]_D^{20} = -40.5^\circ$, ($c=1$, 甲醇), 熔点 119.6~121.1 °C; 化合物 **2** 70.99 g, $[\alpha]_D^{20} = +40.5^\circ$, ($c=1$, 甲醇), 熔点 119.6~120.1 °C^[4]。

2.5 (*R*)-(+)-3-环己烯-1-甲酸(3)和(*S*)-(-)-3-环己烯-1-甲酸(4)的制备

将 70.35 g 化合物 **1** (70.99 g 化合物 **2**) 溶于 600 mL 醋酸乙酯中, 常温搅拌 5 min 左右。用 1.5 mol/L 的盐酸溶液调酸性, pH 值约在 2~3, 常温搅拌约 5 min, 分离有机相, 将水相用适量醋酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相并用无水 $MgSO_4$ 干燥, 减压蒸馏得到化合物 **3** 35.63 g (无色透明油状液体, 收率 99%); 化合物 **4** 为 36.21 g, 无色透明油状液体, 收率 99%。

以手性苯乙胺为手性拆分剂, 3-环己烯-1-甲酸在丙酮中被拆分为(*R*)-(+)-3-环己烯-1-甲酸(收率 28.3%)和(*S*)-(-)-3-环己烯-1-甲酸(收率 28.7%), 光学纯度均大于 99%。拆分工艺路线见图 1。

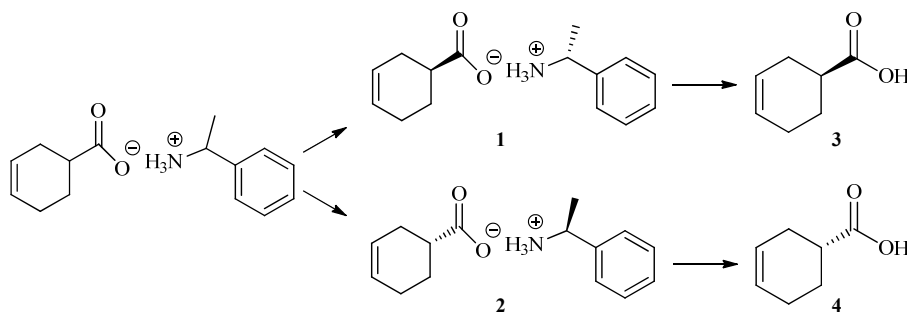


图 1 3-环己烯-1-甲酸的拆分路线

Fig. 1 Resolution route of cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid

3 讨论

迄今为止, 化学拆分法中的生成非对映异构体的拆分方法是一种经典的应用最广的方法, 大多数光学活性药物的生产均用此方法。适用这种拆分方法的外消旋体有酸、碱、醇、酚、醛、酮、酰胺及氨基酸。其中非对映异构体盐的溶解度差别必须显著。而对这个条件影响最大的还是结晶所使用的溶剂, 本实验以手性苯乙胺为手性拆分剂, 外消旋 3-环己烯-1-甲酸在丙酮中被拆分为(*R*)-(+)-3-环己烯-1-甲酸和(*S*)-(-)-3-环己烯-1-甲酸; 丙酮作为重结晶溶剂比其他溶剂得到的光学纯度的提高程度更快, 所用的重结晶次数少。但要注意析晶时缓慢冷却, 重结晶时所用的溶剂量尽量少, 以提高产率。

同时, 该拆分工艺具有产品成本低、原料易得、操作方便、易于大规模生产等优点。为很多手性药

物的研究提供了基础, 有很好的发展前景。

参考文献

- [1] 刘凤艳, 宠小琳, 郑轶群, 等. 手性物质及其拆分方法 [J]. 辽宁化工, 2007, 36(11): 784-786.
- [2] Nagata T, Nagamochi M, Kobayashi S, *et al.* Stereoselective synthesis and biological evaluation of 3,4-diaminocyclohexanecarboxylic acid derivatives as factor Xa inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(16): 4587-4592.
- [3] Yoshioka T, Shimamura M. Studies of polystyrene-based ion exchange fiber. i. The preparation and fundamental characteristics of polystyrene-based ion exchange fiber [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1983, 56: 3726-3729.
- [4] Rosemarie R, Werner H, Lee S. Process for the preparation of pleuromutilins [P]. WO: 2011146954, 2011-12-1.