



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102070473 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200910199143. 9

(22) 申请日 2009. 11. 20

(71) 申请人 上海雅本化学有限公司

地址 201109 上海市闵行区剑川路 468 号

(72) 发明人 阙利民 吴争光 蔡彤

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

C07C 229/08 (2006. 01)

C07C 227/34 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 4 页

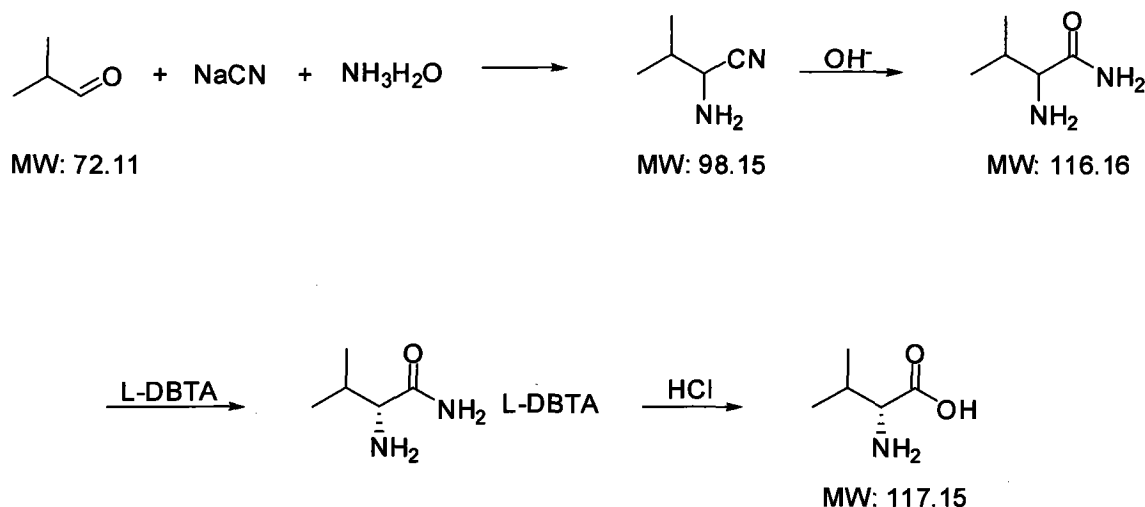
(54) 发明名称

一种 D- 缬氨酸的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 D- 缬氨酸的合成方法。以异丁醛为起始原料,经氰化制备 2- 氨基 -3- 甲基丁腈;再采用无机碱和酮催化剂催化水解得到混旋的游离碱(±)-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺;用拆分剂 L-DBTA,在丙酮与水的混合溶剂中拆分,得到光学活性的 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺 L-DBTA 盐固体;再经酸化分离拆分剂,回流水解精制得到 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酸,即 D- 缬氨酸。本发明方法原材料价廉易得,操作简便,成本低,对环境的污染少,适宜工业化生产。

1. 一种 D- 缬氨酸的合成方法,其特征 在于该方法包括下列步骤:



(1) 氰化:异丁醛、氰化钠和氯化铵在氨水中,于 35 ~ 40℃ 反应 3 ~ 8 小时,经萃取脱溶得到 2-氨基-3-甲基丁腈;

(2) 酰胺化 : 将 2-氨基 -3- 甲基丁腈在醇与水的混合溶剂中, 经无机碱和酮催化剂催化水解, 得到混旋的游离碱 (±)-2-氨基 -3- 甲基丁酰胺 ;

(3) 拆分:游离碱(±)-2-氨基-3-甲基丁酰胺用拆分剂 L-DBTA 在丙酮和水的混合溶剂中进行拆分,得到光学活性的 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺;

(4) 水解:将 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺加入盐酸回流水解,再经过阳离子交换柱、洗脱、脱色,浓缩,过滤,干燥等后处理得到 D-缬氨酸。

2. 根据权利要求1所述的一种D-缬氨酸的合成方法,其特征在于所述步骤(2)2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的溶剂为无水甲醇、无水乙醇、无水丙醇、无水异丙醇、无水正丁醇或无水叔丁醇与水的混合物,醇与水的混合体积百分比为50%~99%,优选为75%~90%。

3. 根据权利要求1所述的一种D-缬氨酸的合成方法,其特征在于所述步骤(2)2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的催化剂为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡与丙酮或2-丁酮。

4. 根据权利要求3的合成方法,其特征在于所述步骤(2)2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的无机碱催化剂的用量与2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为0.01~1.0:1;所述2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的酮催化剂的用量与2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为0.1~5.0:1。

5. 根据权利要求3的合成方法,其特征在于所述步骤(2)2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的无机碱催化剂的用量与2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为0.05~0.5:1;所述2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的酮催化剂的用量与2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为0.5~2.0:1。

6. 根据权利要求 1 所述的一种 D-缬氨酸的合成方法, 其特征在于所述步骤 (2) 2-氨基

基-3-甲基丁腈的酰胺化的溶剂用量与2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为0.5~50:1; 首选为1.0~10:1。

7. 根据权利要求1所述的一种D-缬氨酸的合成方法,其特征在于所述步骤(2)2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的反应温度为-50~50℃,优选为-10~10℃;时间为0.5~24小时,优选为5~10小时。

8. 根据权利要求1所述的一种D-缬氨酸的合成方法,其特征在于所述步骤(3)拆分的溶剂为丙酮与水的混合物,丙酮与水的体积百分比为50%~99%:50%~1%;溶剂用量与游离碱(±)-2-氨基-3-甲基丁酰胺的重量比为1~20:1;拆分的温度为室温至所使用溶剂的沸点,优选为25~40℃。

9. 根据权利要求8所述的合成方法,其特征在于所述步骤(3)拆分的溶剂丙酮与水的体积百分比为80%~95%:20%~5%;溶剂用量与游离碱(±)-2-氨基-3-甲基丁酰胺的重量比为5~10:1,拆分的温度为25~40℃。

10. 根据权利要求1所述的一种D-缬氨酸的合成方法,其特征在于所述步骤(4)阳离子交换柱为732型阳离子交换柱,氨水浓度为5-25%,活性炭脱色温度为60-70℃,经减压浓缩蒸除部分溶剂水后,冷却至-10-10℃,过滤,80-90℃真空干燥,得到D-缬氨酸。

一种 D- 缬氨酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物中间体的制备,具体涉及手性氨基酸 D- 缬氨酸的合成方法。

背景技术

[0002] D- 缬氨酸,又名 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酸,是一种重要的手性化合物,作为化工中间体被广泛用于药物和农业杀虫剂的合成,如抗癌药物二芳基硼酸,新型杀虫剂拟除虫菊酯的合成等。由于 D- 缬氨酸中的二碘邻苯二酰具有抗菌活性,因此,它的青霉素衍生物是一种有效的爱滋病治疗药物。

[0003] 此外,D- 缬氨酸又是一种重要的有机手性源,主要应用于手性药物、手性添加剂和手性助剂等领域。目前主要用于生产新型广谱抗生素、D- 缬氨醇及多肽合成,在某些手性化合物的不对称合成过程中具有不可替代的重要作用,。

[0004] 通常,D- 缬氨酸的制备有微生物不对称转化法和化学拆分法。

[0005] 如 CN200810054825 采用构建基因工程菌制备 D- 缬氨酸的方法。CN03132137 采用化学拆分的方法制备 D- 缬氨酸:用 D-DBTA 拆分混旋的 DL- 缬氨酸,经沉淀、游离等步骤得到 D- 缬氨酸。但该方法用酸水作溶剂,对拆分体系的酸度较难控制,导致拆分收率和产品质量不稳定,生产上受到一定限制。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究设计纯度高、收率高、质量稳定的 D- 缬氨酸的合成方法。

[0007] 本发明提供一种 D- 缬氨酸的合成方法。

[0008] 本发明方法以异丁醛、氰化钠为起始原料,在氨水中经斯特雷克反应得到 2- 氨基 -3- 甲基丁腈;2- 氨基 -3- 甲基丁腈经水解酰胺化,制得混旋的游离碱(±)-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺;再经化学拆分方法得到 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺;进一步水解得到 D- 缬氨酸。

[0009] 本发明方法包括如下步骤:

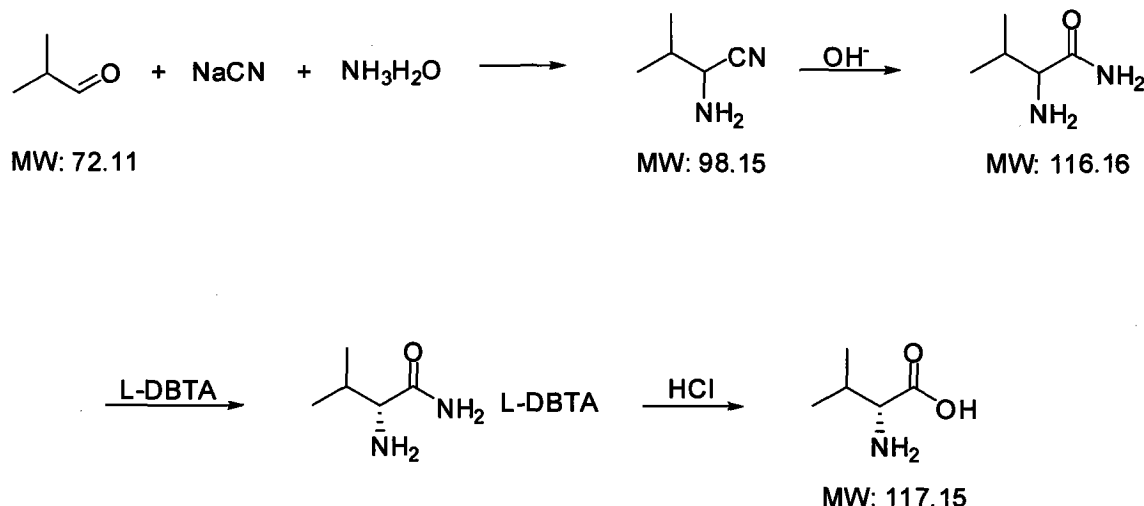
[0010] (1) 氰化:异丁醛、氰化钠和氯化铵在氨水中,于 35 ~ 40℃ 反应 3 ~ 8 小时,经萃取脱溶得到 2- 氨基 -3- 甲基丁腈;

[0011] (2) 酰胺化:将 2- 氨基 -3- 甲基丁腈在醇与水的混合溶剂中,经无机碱和酮催化剂催化水解,得到混旋的游离碱(±)-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺;

[0012] (3) 拆分:混旋的游离碱(±)-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺用拆分剂 L-DBTA 在丙酮和水的混合溶剂中进行拆分,得到光学活性的 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺;

[0013] (4) 水解:将 D-2- 氨基 -3- 甲基丁酰胺盐酸回流水解,再经过阳离子交换柱、洗脱、脱色,浓缩,过滤,干燥等后处理得到 D- 缬氨酸。

[0014]



[0015] 通常,现有技术中氰基水解为酰胺的方法是采用在浓硫酸中,加热的条件下制备。但是该方法浓硫酸用量大、具有强腐蚀性,操作上有危险性,后处理繁琐,废水量大,不利于生产。

[0016] 本发明对于氰基水解为酰胺的方法作了改进,将 2-氨基-3-甲基丁腈在醇和水的混合溶剂中,在无机碱和酮类合用的催化剂催化下,得到 2-氨基-3-甲基丁酰胺。

[0017] 本发明所述步骤(2) 2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的溶剂为低级醇,如无水甲醇、无水乙醇、无水丙醇、无水异丙醇、无水正丁醇或无水叔丁醇与水的混合物,醇与水的混合体积百分比为 50%~99%,首选为 75%~90% ;。

[0018] 2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的溶剂的用量与底物的重量比为 0.5~50 : 1,首选为 1.0~10 : 1。

[0019] 2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的无机碱催化剂为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡。无机碱催化剂的用量与 2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为 0.01~1.0 : 1,首选为 0.05~0.5 : 1。

[0020] 2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化的酮催化剂为丙酮或 2-丁酮。酮催化剂的用量与 2-氨基-3-甲基丁腈的重量比为 0.1~5.0 : 1,首选为 0.5~2.0 : 1。

[0021] 2-氨基-3-甲基丁腈酰胺化的反应温度为 -50~50℃,首选为 -10~10℃。反应时间为 0.5~24 小时,首选为 5~10 小时。

[0022] 本发明所述步骤(3) 混旋的游离碱(±)-2-氨基-3-甲基丁酰胺拆分所用的拆分剂为 L-DBTA(L-二苯甲酰酒石酸)。

[0023] 拆分用的溶剂为丙酮与水的混合物,丙酮与水体积百分比为 50%~99% : 50%~1%,首选为 80%~95% : 20%~5%。拆分的溶剂用量与 2-氨基-3-甲基丁酰胺的重量比为 1~20 : 1,首选为 5~10 : 1。拆分的温度为室温至所使用溶剂的沸点,优选为 25~40℃。

[0024] 本发明所述步骤(4) 将 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺在盐酸中回流水解,反应液经 732 型阳离子交换柱,用 5~25%浓度的氨水洗脱,洗脱液加入活性炭在 60~70℃脱色,减压浓缩蒸除部分溶剂水后,冷却至 -10~10℃,过滤,80~90℃真空干燥,得到 D-2-氨基-3-甲基丁酸,即 D-缬氨酸。

[0025] 本发明各步骤涉及减压浓缩时的温度为 35℃ -40℃。

[0026] 本发明方法优点：1、2-氨基-3-甲基丁腈的酰胺化采用碱和酮催化水解的方法，溶剂和催化剂用量少，三废少，减少了对环境的污染；2、拆分时采用丙酮和水作为混合溶剂，使拆分收率达到 45% 以上，产品手性纯度 ee 值 $\geq 99\%$ ；3、各步原材料价廉易得，单元操作简单安全，后处理方便，设备要求低，适合工业化大生产。

具体实施方式

[0027] 以下结合实施例对本发明作进一步说明，但并非限制本发明的应用范围。

[0028] 实施例 1：

[0029] 1.1 制备 2-氨基-3-甲基丁腈：

[0030] 在 1000ml 烧瓶中，加入 30% 氰化钠水溶液 200 克，氯化铵 86.4g，25% 氨水 111 克，搅拌使固体溶解，冷却至 0℃，滴加 100.4g 异丁醛，滴加完毕，加热至 40℃，反应 5 小时。用 600ml 二氯甲烷分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 35℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，残余液体即 2-氨基-3-甲基丁腈 119g，收率 87.4%。

[0031] 1.2 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0032] 在 500ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 6.66 克，甲醇 250ml，蒸馏水 30 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 42.5g，冷却至 0℃ 以下，加入丙酮 29 克，在 0 ~ 5℃ 反应 6 小时，38℃ 减压浓缩回收溶剂，加入 100ml 蒸馏水，再用 500ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 38℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 38g，收率 75.5%。

[0033] 1.3 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0034] 在 500ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 6.66 克，甲醇 200ml，蒸馏水 22.6 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 42.5g，冷却至 0℃ 以下，加入丙酮 29 克，在 0 ~ 5℃ 反应 6 小时，减压浓缩回收溶剂，加入 100ml 蒸馏水，再用 500ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 40℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 41g，收率 81.5%。

[0035] 1.4 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0036] 在 500ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 6.66 克，乙醇 200ml，蒸馏水 22.6 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 42.5g，冷却至 0℃ 以下，加入丙酮 29 克，在 0 ~ 5℃ 反应 6 小时，40℃ 减压浓缩回收溶剂，加入 100ml 蒸馏水，再用 500ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 40℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 38g，收率 75.5%。

[0037] 1.5 制备 D-缬氨酸：

[0038] 在 500ml 烧瓶中，加入 70g 2-氨基-3-甲基丁酰胺，350ml 丙酮，40ml 蒸馏水，加入 108g L-DBTA，加热至回流 1 小时，冷却至室温，搅拌 2 小时，过滤，用适量丙酮洗涤，滤饼为 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺 L-DBTA 盐固体，在 50 ~ 60℃ 真空干燥，得固体 129 克。

[0039] 将 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺 L-DBTA 盐固体悬浮于 30% 盐酸中，室温搅拌 3 小时，过滤，滤饼为 L-DBTA，可回收套用。滤液加热至回流 24 小时，上 732 型阳离子交换柱，用 10% 氨水洗脱，洗脱液加入活性炭在 60 ~ 70℃ 脱色 1 小时，40℃ 减压浓缩至 100ml，冷却至 -10 ~ 10℃，搅拌 1 小时，过滤，80 ~ 90℃ 真空干燥，得到 D-2-氨基-3-甲基丁酸，即 D-缬氨酸 25g，收率 72%， $[\alpha] = -27.2^\circ$ ($c = 5, 5N HCl$)，光学纯度 99.2%

[0040] 实施例 2：

[0041] 2.1 制备 2-氨基-3-甲基丁腈：

[0042] 在 5000ml 烧瓶中，加入 30% 氰化钠水溶液 1000 克，氯化铵 500g，25% 氨水 600 克，搅拌使固体溶解，冷却至 0℃，滴加 500g 异丁醛，滴加完毕，加热至 40℃，反应 5 小时。用 3000ml 二氯甲烷分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 35℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，残余液体即 2-氨基-3-甲基丁腈 578g，收率 85%。

[0043] 2.2 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0044] 在 1000ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 14 克，甲醇 500ml，蒸馏水 50 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 85g，冷却至 0℃ 以下，加入丙酮 60 克，在 0～5℃ 反应 5 小时，38℃ 减压浓缩回收溶剂，加入 200ml 蒸馏水，再用 1000ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 38℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 85g，收率 84.5%。

[0045] 2.3 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0046] 在 500ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 6.66 克，甲醇 200ml，蒸馏水 22.6 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 42.5g，冷却至 0℃ 以下，加入 2-丁酮 40 克，在 0～5℃ 反应 8 小时，40℃ 减压浓缩回收溶剂，加入 100ml 蒸馏水，再用 500ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 40℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 35g，收率 69.5%。

[0047] 2.4 制备 2-氨基-3-甲基丁酰胺：

[0048] 在 500ml 烧瓶中，加入氢氧化钠 6.66 克，乙醇 200ml，蒸馏水 22.6 克，搅拌使固体溶解，加入 2-氨基-3-甲基丁腈 42.5g，冷却至 0℃ 以下，加入 2-丁酮 40 克，在 0～5℃ 反应 8 小时，40℃ 减压浓缩回收溶剂，加入 100ml 蒸馏水，再用 500ml 氯仿分三次萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，在 40℃ 减压浓缩将溶剂蒸除，得到半固体 31.8g，收率 63.1%。

[0049] 2.5 制备 D-缬氨酸：

[0050] 在 1000ml 烧瓶中，加入 150g 2-氨基-3-甲基丁酰胺，700ml 丙酮，70ml 蒸馏水，加入 231g L-DBTA，加热至回流 1 小时，冷却至 20～25℃，搅拌 2 小时，过滤，用适量丙酮洗涤，滤饼为 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺 L-DBTA 盐固体，在 50～60℃ 真空干燥，得固体 280 克。

[0051] 将 D-2-氨基-3-甲基丁酰胺 L-DBTA 盐固体悬浮于 30% 盐酸中，室温搅拌 3 小时，过滤，滤饼为 L-DBTA，可回收套用。滤液加热至回流 24 小时，上 732 型阳离子交换柱，用 10% 氨水洗脱，洗脱液加入活性炭在 60～70℃ 脱色 1 小时，40℃ 减压浓缩至 200ml，冷却至 -10～10℃，搅拌 1 小时，过滤，80～90℃ 真空干燥，得到 D-2-氨基-3-甲基丁酸，即 D-缬氨酸 55g，收率 74%， $[\alpha] = -27.5^\circ$ ($c = 5, 5N\ HCl$)，光学纯度 99.3%。