



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103435530 A

(43) 申请公布日 2013.12.11

(21) 申请号 201310389262.7

(22) 申请日 2013.08.30

(71) 申请人 张家港市华昌药业有限公司

地址 215600 江苏省苏州市张家港市省经济
开发区国泰北路 10 号

(72) 发明人 庞靖 李苑 陈绘如 庞宝华
王平

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

代理人 汪青

(51) Int. Cl.

C07D 209/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

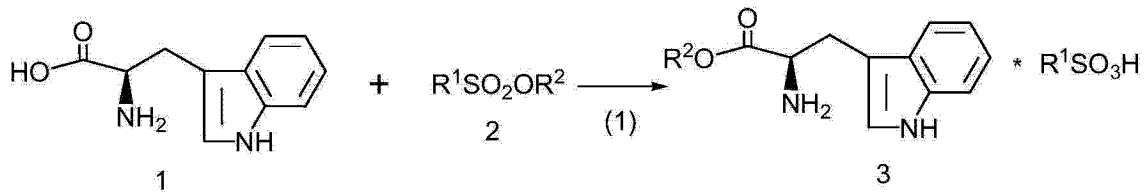
一种高光学纯度的 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法

(57) 摘要

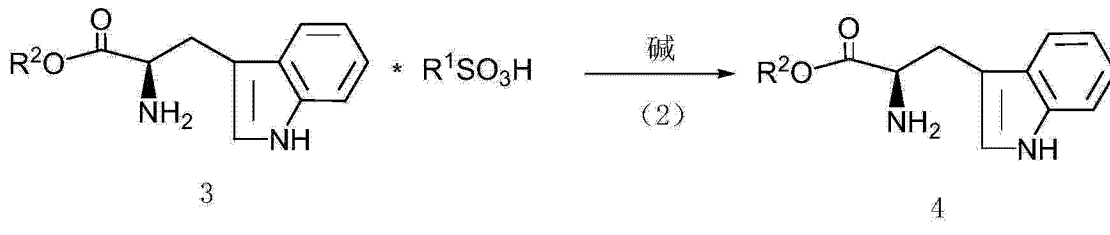
本发明涉及一种高光学纯度的 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,它包括(1)、使 D- 色氨酸与磺酸低级醇酯在溶剂中、温度 25 ~ 100℃ 下反应生成 D- 色氨酸低级醇酯磺酸盐;(2)、将 D- 色氨酸低级醇酯磺酸盐溶解在水中,并用碱调节 pH 至碱性,使 D- 色氨酸酯磺酸盐转化成 D- 色氨酸低级醇酯,反应结束后,用有机溶剂萃取,加干燥剂脱水,得到含有 D- 色氨酸低级醇酯的萃取液;(3)、向含有 D- 色氨酸低级醇酯的萃取液中通入干燥的氯化氢气体进行反应,使生成 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐。本发明方法生产过程稳定,避免了色氨酸的分解和其它副反应,既提高了 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐产品的收率又提高了其光学纯度。

1. 一种 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:它包括如下步骤:

(1)、使 D-色氨酸(化合物 1)与磺酸低级醇酯(化合物 2)在溶剂中、温度 25 ~ 100°C 下反应生成 D-色氨酸低级醇酯磺酸盐(化合物 3),反应方程式如下:

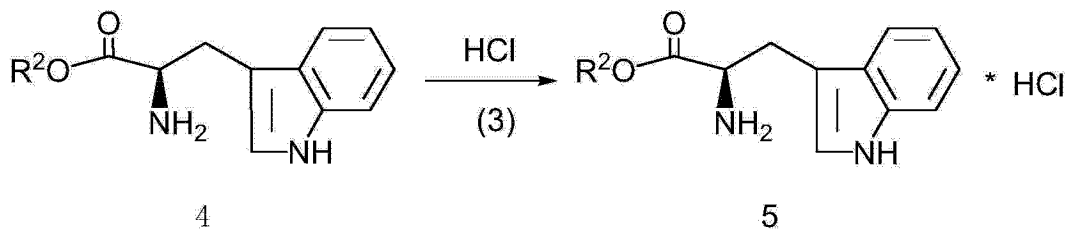


(2)、将步骤(1)所得 D-色氨酸低级醇酯磺酸盐溶解在水中,并用碱调节 pH 至碱性,使 D-色氨酸酯磺酸盐转化成 D-色氨酸低级醇酯(化合物 4),反应方程式如下:



反应结束后,用有机溶剂萃取,加干燥剂脱水,得到含有 D-色氨酸低级醇酯的萃取液,其中,所述碱为选自无机碱及有机碱中的一种或多种的组合;

(3)、向步骤(2)所得含有 D-色氨酸低级醇酯的萃取液中通入干燥的氯化氢气体进行反应,使生成所述 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐(化合物 5),反应方程式如下:



上述式中, R¹ 代表任意烃基, R² 代表 C₁ ~ C₆ 的烃基。

2. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于: R² 代表甲基、乙基或丙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于: R¹ 代表苯基、对甲苯基或甲基。

4. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述的溶剂为四氢呋喃,所述的反应温度为 55°C ~ 60°C。

5. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(1)中, D-色氨酸与磺酸低级醇酯的投料摩尔比为 1:1.1 ~ 1.3。

6. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,将 pH 调节至 9 ~ 10。

7. 根据权利要求 1 或 6 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述的碱为选自碱金属的氧化物、碱金属的氢氧化物及碱金属的碳酸盐中的一种或多种的组合。

8. 根据权利要求 7 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述的碱为氢氧化钠,且将其以 5wt% ~ 20wt% 的水溶液形式使用。

9. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,萃取所用的有机溶剂为乙酸丁酯,干燥所用的干燥剂为分子筛 A3。

10. 根据权利要求 1 所述的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:步骤(3)中,当体系 pH 为 4 ~ 5 时,停止通入氯化氢气体,蒸出大部分溶剂,冷却后析出大部分晶体,依次经过滤、真空干燥,得白色固体,即为光学纯度大于 99.50% 的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐。

一种高光学纯度的 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及他达那非中间体的制备方法,具体涉及一种 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法。

背景技术

[0002] D- 色氨酸低级醇(C1 ~ C6) 酯盐酸盐是合成他达那非(又名西力士)的极其重要的中间体,它的纯度尤其是光学纯度直接关系到他达那非的品质。

[0003] 现有技术中,D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐通常采用常规的氨基酸酯盐酸盐的合成方法来制备,具体主要有酸催化直接酯化法和氯化亚砷法。由于色氨酸对酸比较敏感,在强酸性体系中易发生分解和消旋,采取常规方法所来制备 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐,不仅收率低且产品的光学纯度低。

发明内容

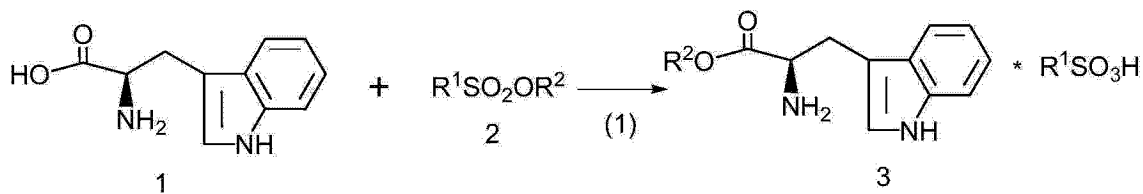
[0004] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的不足,提供一种新的高光学纯度的 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法。

[0005] 为解决以上技术问题,本发明采取如下技术方案:

[0006] 一种 D- 色氨酸低级醇酯盐酸盐的制备方法,它包括如下步骤:

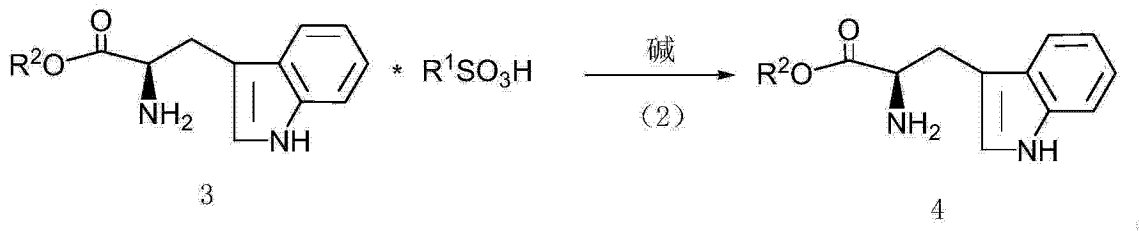
[0007] (1)、使 D- 色氨酸(化合物 1) 与磺酸低级醇酯(化合物 2) 在溶剂中、温度 25 ~ 100°C 下反应生成 D- 色氨酸低级醇酯磺酸盐(化合物 3),反应方程式如下:

[0008]



[0009] (2)、将步骤(1)所得 D- 色氨酸低级醇酯磺酸盐溶解在水中,并用碱调节 pH 至碱性,使 D- 色氨酸酯磺酸盐转化成 D- 色氨酸低级醇酯(化合物 4),反应方程式如下:

[0010]

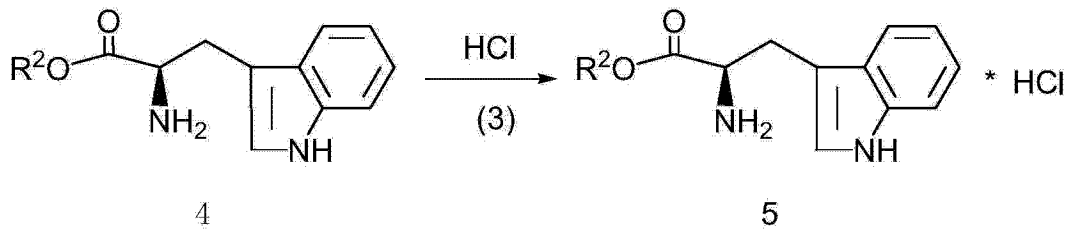


[0011] 反应结束后,用有机溶剂萃取,加干燥剂脱水,得到含有 D- 色氨酸低级醇酯的萃取液,其中,所述碱为选自无机碱及有机碱中的一种或多种的组合;

[0012] (3)、向步骤(2)所得含有 D- 色氨酸低级醇酯的萃取液中通入干燥的氯化氢气体

进行反应,使生成所述 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐(化合物 5),反应方程式如下:

[0013]



[0014] 上述式中, R^1 代表任意烃基, R^2 代表 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 的烃基。

[0015] 根据本发明的一个具体方面, R^2 代表甲基、乙基或丙基, 所对应制备的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐分别为 D-色氨酸甲酯盐酸盐、D-色氨酸乙酯盐酸盐、D-色氨酸丙酯盐酸盐。

[0016] 优选地, R^1 代表苯基、对甲苯基或甲基。

[0017] 根据本发明, 代表性的磺酸低级醇酯有苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸甲酯、苯磺酸乙酯、对甲苯磺酸乙酯、苯磺酸丙酯、对甲苯磺酸丙酯、甲磺酸乙酯等。

[0018] 根据一个具体且优选方面, 步骤(1)中, 所述的溶剂为四氢呋喃, 反应温度为 $55^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 。

[0019] 进一步地, 步骤(1)中, D-色氨酸与磺酸低级醇酯的投料摩尔比优选为 $1:1 \sim 3$, 更优选为 $1:1.1 \sim 1.3$, 最优选为 $1:1.2$ 。

[0020] 优选地, 步骤(2)中, 将 pH 调节至 $9 \sim 10$ 。

[0021] 步骤(2)中, 所用的碱可以为选自碱金属的氧化物、碱金属的氢氧化物及碱金属的碳酸盐中的一种或多种的组合。根据一个具体且优选方面, 所用的碱为氢氧化钠, 且将其以 $5\text{wt}\% \sim 20\text{wt}\%$ 的水溶液形式使用。在一个具体的实施方式中, 使 $10\text{wt}\%$ 氢氧化钠水溶液来调节 pH 至 $9 \sim 10$ 。

[0022] 步骤(2)中, 萃取所用的有机溶剂优选为乙酸丁酯。干燥所用的干燥剂优选为分子筛 A3。

[0023] 进一步地, 步骤(3)中, 当体系 pH 为 $4 \sim 5$ 时, 停止通入氯化氢气体, 蒸出大部分溶剂, 冷却后析出大部分晶体, 依次经过滤、真空干燥, 得白色固体, 即为光学纯度大于 99.50% 的 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐。

[0024] 由于上述技术方案的采用, 本发明与现有技术相比具有以下优点:

[0025] 本发明方法生产过程稳定, 避免了色氨酸的分解和其它副反应, 大大提高了 D-色氨酸低级醇酯盐酸盐产品的光学纯度(大于 99.50%) 和收率(大于 80%)。

具体实施方式

[0026] 下面结合具体的实施例对本发明做进一步详细的说明, 但本发明不限于以下实施例。

[0027] 实施例 1

[0028] 本例提供一种 D-色氨酸甲酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0029] 将 1mol D-色氨酸 (204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.2mol 苯磺酸甲酯 206g , 加热至 60°C , 反应 8 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL , 搅匀后用 $10\text{wt}\%$ NaOH 溶液调至 pH 9.5 左右, 用乙酸丁酯萃取 ($250\text{mL} \times 3$), 合并乙酸丁酯萃取液, 用纯化水洗涤

(150mL*2), 乙酸丁酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸丁酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸丁酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 228 克, 即为 D- 色氨酸甲酯盐酸盐, 光学纯度 99.61% (HPLC), 计算收率为 89.5%。

[0030] 实施例 2

[0031] 本例提供一种 D- 色氨酸乙酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0032] 将 1mol D- 色氨酸 (204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.2mol 苯磺酸乙酯 223 克, 加热至 60℃, 反应 8 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH9.0 左右, 用乙酸丁酯萃取 (250mL*3), 合并乙酸丁酯萃取液, 用纯化水洗涤 (150mL*2), 乙酸丁酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸丁酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸丁酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 236 克, 即为 D- 色氨酸乙酯盐酸盐, 光学纯度 99.56% (HPLC), 计算收率为 87.8%。

[0033] 实施例 3

[0034] 本例提供一种 D- 色氨酸丙酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0035] 将 1mol D- 色氨酸 (204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.2mol 苯磺酸丙酯 240 克, 加热至 60℃, 反应 8 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH10 左右, 用乙酸丁酯萃取 (250mL*3), 合并乙酸丁酯萃取液, 用纯化水洗涤 (150mL*2), 乙酸丁酯萃取液用无水硫酸钠干燥, 脱水过夜。滤除无水硫酸钠, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸丁酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸丁酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 245 克, 即为 D- 色氨酸丙酯盐酸盐, 光学纯度 99.53% (HPLC), 计算收率为 86.7%。

[0036] 实施例 4

[0037] 本例提供一种 D- 色氨酸甲酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0038] 将 1mol D- 色氨酸 (204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.1mol 对甲苯磺酸甲酯 205 克, 加热至 60℃, 反应 10 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH10 左右, 用乙酸乙酯萃取 (250mL*3), 合并乙酸乙酯萃取液, 用纯化水洗涤 (150mL*2), 乙酸乙酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸乙酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸乙酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 225 克, 即为 D- 色氨酸甲酯盐酸盐, 光学纯度 99.64% (HPLC), 计算收率为 88.3%。

[0039] 实施例 5

[0040] 本例提供一种 D- 色氨酸乙酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0041] 将 1mol D- 色氨酸 (204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1mol 对甲苯磺酸乙酯 200 克, 加热至 60℃, 反应 8 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH9.0 左右, 用乙酸丁酯萃取 (250mL*3), 合并乙酸丁酯萃取液, 用纯化水洗涤 (150mL*2), 乙酸丁酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸丁酯萃取液中, 使 pH 至 5 左右, 蒸出大部分乙酸丁酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 238 克, 即为 D- 色氨酸乙酯盐酸盐, 光学纯度 99.55%

(HPLC, 计算收率为 88.6%。

[0042] 实施例 6

[0043] 本例提供一种 D-色氨酸丙酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0044] 将 1mol D-色氨酸(204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1mol 对甲苯磺酸丙酯 214 克, 加热至 60℃, 反应 10 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH9.5 左右, 用乙酸乙酯萃取(250mL*3), 合并乙酸乙酯萃取液, 用纯化水洗涤(150mL*2), 乙酸乙酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸乙酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸乙酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 241 克, 即为 D-色氨酸丙酯盐酸盐, 光学纯度 99.58% (HPLC), 计算收率为 85.2%。

[0045] 实施例 7

[0046] 本例提供一种 D-色氨酸甲酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0047] 将 1mol D-色氨酸(204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.2mol 对甲苯磺酸甲酯 132 克, 加热至 60℃, 反应 8 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH9.5 左右, 用乙酸丁酯萃取(250mL*3), 合并乙酸丁酯萃取液, 用纯化水洗涤(150mL*2), 乙酸丁酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸丁酯萃取液中, 使 pH 至 4.0 左右, 蒸出大部分乙酸丁酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 208 克, 即为 D-色氨酸甲酯盐酸盐, 光学纯度 99.62% (HPLC), 计算收率为 81.7%。

[0048] 实施例 8

[0049] 本例提供一种 D-色氨酸乙酯盐酸盐的制备方法, 具体如下:

[0050] 将 1mol D-色氨酸(204g) 加入到 400mL 四氢呋喃中, 搅拌, 分批加入 1.1mol 对甲苯磺酸乙酯 200 克, 加热至 60℃, 反应 10 小时, 蒸出四氢呋喃, 加纯化水 300mL, 搅匀后用 10wt%NaOH 溶液调至 pH10 左右, 用乙酸乙酯萃取(250mL*3), 合并乙酸乙酯萃取液, 用纯化水洗涤(150mL*2), 乙酸乙酯萃取液用分子筛 A3 脱水过夜。滤除分子筛, 将干燥的氯化氢气体通入到乙酸乙酯萃取液中, 使 pH 至 4.5 左右, 蒸出大部分乙酸乙酯, 冷却后析出大部分晶体, 过滤后晶体真空干燥, 得白色固体 219 克, 光学纯度 99.52% (HPLC), 计算收率为 81.5%。

[0051] 上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点, 其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施, 并不能以此限制本发明的保护范围, 凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。