



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 108484455 B

(45)授权公告日 2020.09.01

(21)申请号 201810451248.8

(22)申请日 2018.05.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108484455 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(73)专利权人 浙江凯普化工有限公司

地址 314000 浙江省嘉兴市乍浦经济开发区
东方大道西侧

(72)发明人 罗林风 高峰 曾赛兰

(51)Int.Cl.

C07C 313/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 101525308 A,2009.09.09

DE 1007503 B,1957.05.02

孙晓霞.“手性叔丁基亚磺酰胺的制备及其
双亚胺的金属有机试剂不对称加成反应的研
究”.《中国科学院成都有机化学研究所博士学位
论文》.2005,

朱瑞恒.“基于各种拆分方法的四氢异喹啉

生物碱、手性亚磺酰胺和顺式哌虫啉的合成研
究”.《中国博士学位论文全文数据库 工程科技I
辑》.2014,(第6期),

Ahmed Chelouan等.“DMAP-Catalysed
Sulfinylation of Diacetone-D-Glucose:
Improved Method for the Synthesis of
Enantiopure tert -Butyl Sulfoxides and
tert-Butanesulfinamides”.《Eur. J. Org.
Chem.》.2014,

Christopher K. Savile等.“Subtilisin-
Catalyzed Resolution of N-Acyl
Arylsulfinamides”.《J. AM. CHEM. SOC.》
.2005,第127卷

刘强等.手性叔丁基亚磺酰胺的制备方法及其
在药物合成中的应用.《药学进展》.2013,(第
10期),

桂厚瑛等.叔丁基磺酰胺的合成.《石油化
工》.2010,(第06期),

审查员 岳国亮

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法

(57)摘要

本发明公开了一种合成手性光学纯对甲苯
亚磺酰胺的方法,采用对甲苯亚磺酸钠与酰氯化
试剂反应得到对甲苯亚磺酰氯,随后与水合肼得
到对甲苯亚磺酰肼,再与DTTA拆分剂进行拆分解
离,锌醋酸裂解后得到对映纯对甲苯亚磺酰胺。
本发明工艺操作简便稳定,产率高,环境友好,较
现有的工艺,原料价廉易得,大幅降低了现有手
性光学纯对甲苯亚磺酰胺的生产成本,有利于工
业化规模生产。

1. 一种合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于,包括:1) 在有机溶剂中加入酰氯化试剂与对甲苯亚磺酸钠反应得到对甲苯亚磺酰氯;2) 滴入水合肼中,得到对甲苯亚磺酰肼;3) 采用DTTA拆分剂进行成盐拆分解离;4) 通过锌/醋酸还原得到 手性光学纯的对甲苯亚磺酰胺。

2. 根据权利要求1中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:所述酰氯化试剂为草酰氯、氯化亚砷。

3. 根据权利要求1中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:所述有机溶剂选自甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和苯。

4. 根据权利要求2中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:对甲苯亚磺酸钠与草酰氯和氯化亚砷的摩尔比例为1: 1.1-1.25: 1.5-1.8。

5. 根据权利要求3中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:对甲苯亚磺酸钠与甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和苯的质量比例为1: 5-7: 6-8: 7-10: 6-8。

6. 根据权利要求1中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:拆分时采用1当量或0.5当量拆分剂进行拆分。

7. 据权利要求1中合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法,其特征在于:产品采用醋酸丁酯重结晶进一步提高纯度,其中产品与醋酸丁酯的质量比为1: 6.5-7。

一种合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法

技术领域

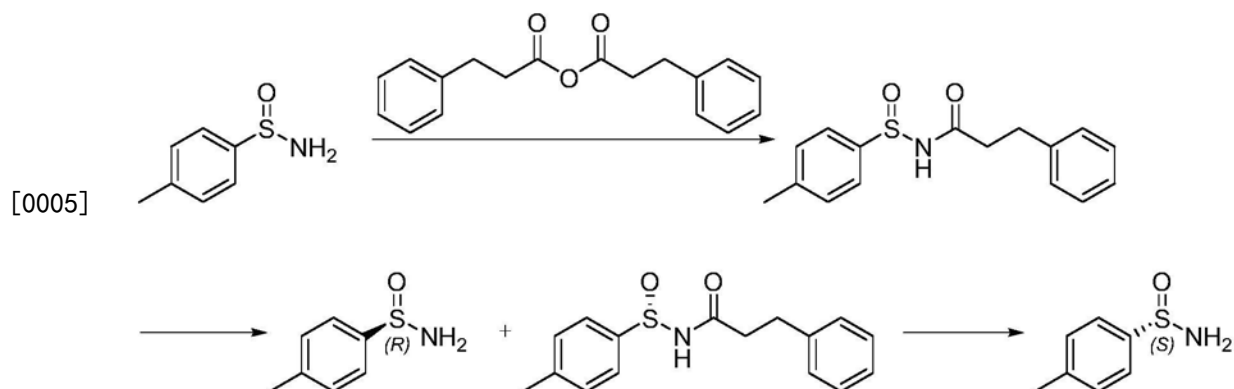
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法。

背景技术

[0002] 对甲苯亚磺酰胺,英文名为p-toluenesulfinamide,分子式为: C₇H₉NOS。包括R型和S型两种构型,英文名分别对应为(R)-p-toluenesulfinamide和(S)-p-toluenesulfinamide。自上个世纪中期首次合成以来,其作为手性胺类药物及其中间体的关键手性源之一。尤其在学术上较为广泛,它是一种作为手性辅基的重要化学品,在手性合成和手性药物合成中具有重要的意义。如今,大部分药物或药物中间体中具有胺基团,在许多报道中,手性光学纯对甲苯亚磺酰胺是不对称合成中非对映体的一个灵活的来源。

[0003] (R)-对甲苯亚磺酰胺和(S)-对甲苯亚磺酰胺文献均有报道,其中合成路线如下:

[0004] 路线一:其反应方程式如下:

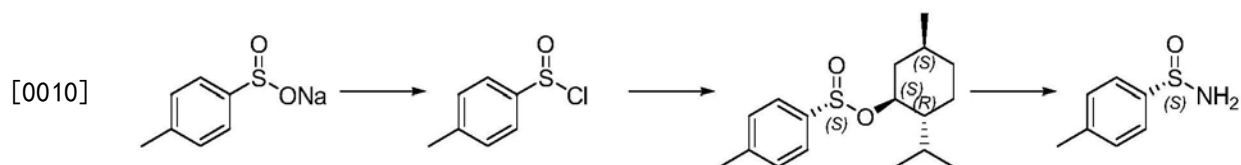


[0006] 用外消旋的对甲苯亚磺酰胺合成N-对甲苯亚磺酰基酰胺,再用 α -胰凝乳蛋白酶进行拆分处理24小时,混合物得到(R)-对甲苯亚磺酰胺,再通过HCl处理得到(S)-N-对甲苯亚磺酰基酰胺。

[0007] 在上述方法中,用外消旋的对甲苯亚磺酰胺合成N-对甲苯亚磺酰基酰胺,再用 α -胰凝乳蛋白酶进行拆分处理24小时。此方法拆分时间较长且不易纯化, α -胰凝乳蛋白酶价格较高,不利于放大生产,经济效益不佳。

[0008] 针对(S)-对甲苯亚磺酰胺文献报道,其合成工艺路线如下:

[0009] 以对甲苯亚磺酸钠为原料与氯化亚砷生成对甲苯亚磺酰氯,对后该中间体与L-薄荷醇反应生成相应手性酯,最后通过LiHMDS氨解得到(S)-对甲苯亚磺酰胺,其反应方程式如下:



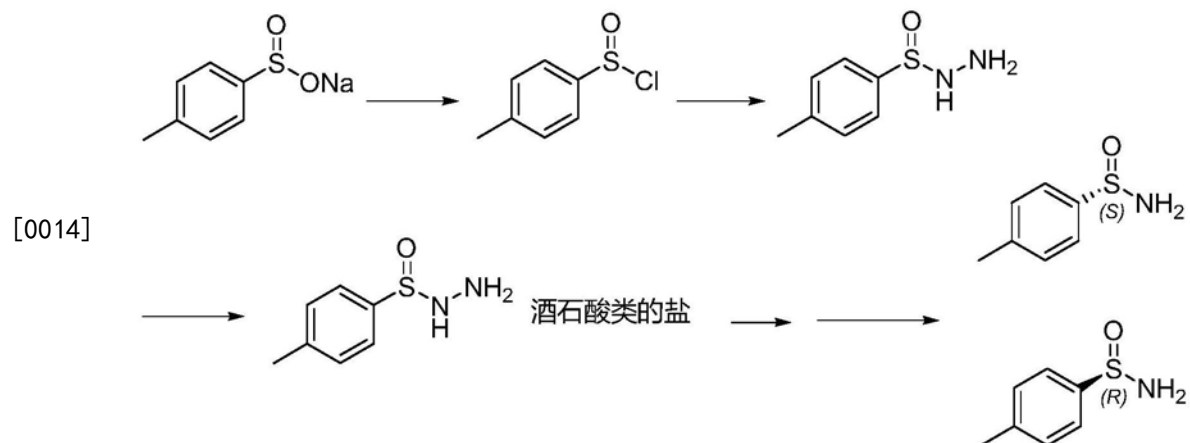
[0011] 在上述方法中,所用LiHMDS价格较高,所用溶剂比例较大,且只针对(S)-对甲苯亚

磺酰胺有效,不利于大规模生产。

发明内容

[0012] 针对现有技术的上述不足,本发明提供一种操作简便稳定、收率高、环境友好、生产成本低,适合工业化规模生产的合成手性光学对甲苯亚磺酰胺的方法。

[0013] 本发明提供一种合成手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的方法。其反应方程式如下:



[0015] 本发明的技术方案的实现,其特征在于,包括步骤如下:

[0016] 第一步对甲苯亚磺酰氯的合成。

[0017] 将对甲苯磺酸钠加入有机溶剂中,0℃下滴加酰氯化试剂反应完全后得到对甲苯亚磺酰氯。其中反应温度选自0℃至70℃。

[0018] 第二步对甲苯亚磺酰肼的合成。

[0019] 将对甲苯亚磺酰氯0℃下加入水合肼中反应得到甲苯亚磺酰肼,其中反应温度选自0℃至30℃。

[0020] 第三步对甲苯亚磺酰肼进行成盐拆分离。

[0021] 将对甲苯亚磺酰肼加入有机溶剂中,30℃滴加酒石酸类拆分剂的溶液中,滴加结束回流3小时,缓慢降温,得到手性的对甲苯亚磺酰肼络合盐。其中反应温度选自0℃至66℃。再解离得到手性光学纯对甲苯亚磺酰肼。

[0022] 第四步手性光学纯对甲苯亚磺酰胺的合成。

[0023] 将手性光学纯的对甲苯亚磺酰肼加入醋酸和二氯甲烷中,40-45℃分批加入锌粉进行反应,随后得到手性光学纯的对甲苯亚磺酰胺,其中反应温度选自20℃至45℃。

[0024] 进一步地,在上述技术方案中,第一步反应所述酰氯化试剂选自草酰氯和氯化亚砷。对甲苯亚磺酸钠与草酰氯和氯化亚砷的摩尔比例为:1:1.1-1.25:1.5-1.8。

[0025] 进一步地,在上述技术方案中,第一步反应所述的有机溶剂选自甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和苯。对甲苯亚磺酸钠与甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和苯的质量比例为1:5-7:6-8:7-10:6-8。

[0026] 进一步地,在上述技术方案中,第四步反应所述的衍生物系列拆分剂选自酒石酸、DBTA和DTTA。拆分时采用1当量或0.5当量拆分剂分别进行拆分。

[0027] 其中,DBTA为二苯甲酰酒石酸(Dibenzoyl-L-tartaric acid)简称;DTTA为二对甲基苯甲酰酒石酸(Di-p-toluoyl-tartaric acid)简称;这两种拆分剂均包括其水合物形

式。

[0028] 进一步地,在上述技术方案中,第三步得到的产品EE>98%。

[0029] 进一步地,在上述技术方案中,第四步得到的产品采用醋酸丁酯重结晶得到纯度>99%及EE>99%以上纯品。

[0030] 发明有益效果:

[0031] 与以往的合成方法相比,本发明具有如下有益效果:

[0032] 1) 本发明合成路线简单,原料易得避免使用LiMSDS这种易燃原料或生物酶这种昂贵原料,大大方便了工业化放大生产并节约成本。

[0033] 2) 本发明得到对甲苯亚磺酰肼,不仅提高了碱性,还提高收率。其产品宜纯化,反应条件温和。

[0034] 3) 本发明通过拆分这样改进,避免深冷反应,操作简单,原子利用率高。溶剂及拆分剂均可回收套用,并且很大程度提高了产品的收率,更能适合工业化放大。

具体实施方式

[0035] 下面通过具体实例对本发明进行进一步说明。

[0036] 这些实施例应理解为仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的保护范围。在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等效变化和修改同样落入本发明权利要求所限定的范围。

[0037] 本发明以下实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件进行。

[0038] 本发明以下实施例中所用的原料或试剂除特别说明之外,均市售可得。

[0039] 本发明以下实施例中所述的室温均值20-35℃。除非特别指出,所述的试剂不特别说明均为不经纯化直接使用。所有溶剂均购自商业化供应商,并且不经处理就可使用。反应通过TLC、GC、HPLC分析,通过起始材料的消耗来判断反应的终止。

[0040] 实施例1

[0041] 第一步:对甲苯亚磺酰氯的合成。

[0042] (1) 在干燥洁净的500mL四口瓶内用加料漏斗投入267g甲苯、53.4g 对甲苯亚磺酸钠和0.1g N,N-二甲基甲酰胺,室温滴加57.5g氯化亚砷,在55-65℃反应4个小时,取样GC或衍生后HPLC检测,原料小于0.3%,减压浓缩,用甲苯150g替换一次,再加入50g甲苯稀释待用。外标收率 94%。

[0043] (2) 在干燥洁净的500mL四口瓶用加料漏斗投入267g苯、53.4 g对甲苯亚磺酸钠和0.1g N,N-二甲基甲酰胺,室温滴加57.5g氯化亚砷,在55-65℃反应4个小时,取样GC或衍生后HPLC检测,原料小于0.3%,减压浓缩,用苯150g替换一次,再加入50g苯稀释待用。外标收率93%。

[0044] (3) 在干燥洁净的500mL四口瓶用加料漏斗投入260g甲基叔丁基醚、44.5g对甲苯亚磺酸钠和0.04g吡啶,0℃下滴加16.5g草酰氯,在35-40℃反应2个小时后,再在0℃滴加剩余20g草酰氯,在 35-40℃反应2个小时后,取样GC或衍生后HPLC检测,原料小于0.3%,减压浓缩,用甲苯150g替换一次,再加入45g甲苯稀释待用。外标收率89%。

[0045] (4) 在干燥洁净的500mL四口瓶用加料漏斗投入330g二氯甲烷、44.5g对甲苯亚磺酸钠和0.04g吡啶,0℃下滴加16.5g草酰氯,在 35-40℃反应2个小时后,再在0℃滴加剩余

20g草酰氯,在35-40℃反应2个小时后,取样GC或衍生后HPLC检测,原料小于0.3%,减压浓缩,用甲苯150g替换一次,再加入45g甲苯稀释待用。外标收率91%。

[0046] 第二步:对甲苯亚磺酰肼的合成。

[0047] (1) 在洁净的500mL四口瓶用加料漏斗投入50g 80%水合肼和85g 水,滴加第一步(3/4)中45g甲苯稀释的对甲苯亚磺酰氯溶液,并控制温度在-5℃至15℃滴加,滴加结束后,20-25℃反应2小时,取样TLC检测,静置,分区上层甲苯,下层水相离心,得到37g对甲苯亚磺酰肼,收率89%。对甲苯亚磺酰肼宜潮解,需低温保存。

[0048] (2) 在洁净的500mL四口瓶用加料漏斗投入70g 80%水合肼和 104g水,滴加第一步(2)中50g苯稀释的对甲苯亚磺酰氯溶液,并控制温度在-5℃至15℃滴加,滴加结束后,20-25℃反应2小时,取样TLC检测,静置,分区上层甲苯,下层水相离心,得到45g对甲苯亚磺酰肼,收率91%。对甲苯亚磺酰肼宜潮解,需低温保存。

[0049] 第三步:对甲苯亚磺酰肼拆分成盐解离。

[0050] (1) 在洁净的500mL四口瓶内加入140g MTBE和29g对甲苯亚磺酰肼,滴加32.9g (0.5eq) D-DTTA溶于150g MTBE的溶液,控制滴加温度在30-45℃,滴加完毕后,回流保温3小时,梯度缓慢降温至5-10℃,过滤,冷的MTBE淋洗,湿品用140g MTBE重结晶,过滤烘干得到31.3g拆分产品,EE=98.6%,收率33%。再通过4N盐酸水溶液进行水解,调节pH=3-4,MTBE萃取D-DTTA回收套用,水相再用 NaOH水溶液调节pH=9-10,二氯甲烷萃取得到8.4g (R)-对甲苯亚磺酰肼,EE=99.1%,解离收率87.5%。

[0051] (2) 在洁净的500mL四口瓶内加入130mL 1,2-二氯乙烷和29g 对甲苯亚磺酰肼,滴加30.5g (0.5eq) L-DBTA溶于120mL1,2-二氯乙烷的溶液,控制滴加温度在30-45℃,滴加完毕后,63℃保温3 小时,梯度缓慢降温至15-20℃,过滤,再用10℃的1,2-二氯乙烷淋洗,产品烘干,得到34.2g拆分产品,EE=97.9%,收率38%。再通过4N盐酸水溶液进行水解,调节pH=3-4,MTBE萃取D-DBTA回收套用,水相再用NaOH水溶液调节pH=9-10,二氯甲烷萃取得到9.8g (S)-对甲苯亚磺酰肼,EE=98.6%,解离收率89%。

[0052] (3) 在洁净的500mL四口瓶内加入150g甲醇、3g水和32g对甲苯亚磺酰肼,滴加28.2g (1eq) D-Tartaric acid溶于140g甲醇的溶液,控制滴加温度在30-45℃,滴加完毕后,65℃保温3小时,梯度缓慢降温至0-10℃,过滤,得到湿品EE=76%,通过NaOH水溶解解离后,二氯甲烷萃取、浓缩得到的产品通过上述操作再进行一次拆分,得到18.6g拆分产品,EE=99.3%,收率31%。再通过NaOH水溶液进行水解,二氯甲烷萃取得到8.3g (R)-对甲苯亚磺酰肼,EE=99.6%,解离收率83%。

[0053] (4) 在洁净的500mL四口瓶内加入第四步(3)中过滤的成盐母液,浓缩至干,加入少量乙酸乙酯打浆,过滤得到42.1g固体,再通过NaOH水溶液进行水解,二氯甲烷萃取得到20.1g对甲苯亚磺酰肼,再加入100g甲醇、1g水,滴加17.7g (1eq) L-Tartaric acid溶于 90g甲醇的溶液,控制滴加温度在30-45℃,滴加完毕后,64℃保温 3小时,梯度缓慢降温至0-10℃,过滤,再用10g 0℃的甲醇淋洗,产品烘干,得到23.8g拆分产品,收率63%。再通过NaOH水溶液进行水解,二氯甲烷萃取得到10.7g (S)-对甲苯亚磺酰肼,EE=99.3%,解离收率85%。

[0054] 第四步:手性光学纯的对甲苯亚磺酰胺的合成。

[0055] (1) 在洁净的500mL四口瓶加入70g醋酸、51g (R)-对甲苯亚磺酰肼、58.5g锌粉和

160mL二氯甲烷,缓慢加热至40-45℃,反应9-11小时,取样TLC、HPLC检测,原料小于2%,过滤,滤液倒入 120mL水中,每次加入75g二氯甲烷进行萃取,共萃取3次,富集有机相,加入30%NaOH调节pH=7-8,分层,有机相用饱和氯化钠水溶液30g洗1次,硫酸镁干燥,过滤,滤液25-30℃下减压浓缩至不溜液,醋酸丁酯替换,加入251g醋酸丁酯进行重结晶,降温过滤,得到32.1g (R)-对甲苯亚磺酰胺,HPLC纯度=99.3%,EE=99.1%,收率69%,HNMR与文献一致。

[0056] (2) 在洁净的500mL四口瓶加入70g醋酸、51g (S)-对甲苯 亚磺酰肼(第三步中方法2得到的产品)、60.5g锌粉和160mL二氯甲烷,缓慢加热至40-45℃,反应9-11小时,取样TLC、HPLC检测,原料小于2%,过滤,滤液倒入含120mL水中,每次加入75g二氯甲烷进行萃取,共萃取3次,富集有机相,加入30%NaOH调节pH=7-8,分层,有机相用饱和氯化钠水溶液30g洗1次,硫酸镁干燥,过滤,滤液25-30℃下减压浓缩至不溜液,醋酸丁酯替换,加入243g醋酸丁酯进行重结晶,降温过滤,得到35.7g (S)-对甲苯亚磺酰胺, HPLC纯度=99.7%,EE=99.6%,收率77%,HNMR与文献一致。

[0057] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。