



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113121378 A

(43) 申请公布日 2021.07.16

(21) 申请号 202110340540.4

(22) 申请日 2021.03.30

(71) 申请人 湖北宇阳药业有限公司

地址 432405 湖北省孝感市应城市长江埠
发展大道1号

(72) 发明人 陈挺 钱坚锋 刘成 黄小庭
余依玲 王正豪

(74) 专利代理机构 武汉智嘉联合知识产权代理
事务所(普通合伙) 42231

代理人 丁倩

(51) Int. Cl.

C07C 233/47 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其步骤包括:将冰醋酸和亚硝酸钠溶液依次加入丙二酸二乙酯中,保温反应,静置分层后取油层溶液;将冰醋酸、硼氢化钾、甲醇和乙酰依次加入所述油层溶液中,搅拌反应后经洗涤、蒸馏后得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。本发明通过引入硼氢化钾还原剂,使反应所得乙酰氨基丙二酸二乙酯产率显著提高。

1. 一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,其步骤包括:

(1) 将冰醋酸和亚硝酸钠溶液依次加入丙二酸二乙酯中,保温反应,静置分层后取油层溶液;

(2) 将冰醋酸、硼氢化钾、甲醇和乙醚依次加入所述油层溶液中,搅拌反应后经洗涤、蒸馏后得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。

2. 根据权利要求1中所述的乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述丙二酸二乙酯、亚硝酸钠溶液中所含亚硝酸钠以及冰醋酸的质量比为1:(1.3~1.5):(1~1.2)。

3. 根据权利要求1中所述的乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)具体包括:

在冰浴环境下,将所述冰醋酸加入丙二酸二乙酯中,保持温度3~5℃,在逐渐滴加所述亚硝酸钠溶液,滴加完后移去冰浴环境,在30~40℃下保温反应3~4h,得到反应液;

将所述反应液静置分层,并提取油层溶液。

4. 根据权利要求1中所述的乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)中,油层溶液、冰醋酸、硼氢化钾、甲醇以及乙醚的质量比为1:(6~6.5):(1.8~2):(4~4.4):(2~2.4)。

5. 根据权利要求1中所述的乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)具体包括:先将冰醋酸加入所述油层溶液中,控制温度条件为40~50℃,边搅拌边依次加入硼氢化钾、甲醇和乙醚,滴加完后搅拌反应3~4h,然后进行抽滤并用冰醋酸洗涤,合并滤液后减压蒸馏,得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。

6. 根据权利要求5中所述的乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其特征在于,所得乙酰氨基丙二酸二乙酯颜色深时,所述步骤(2)后还包括如下步骤:

将步骤(2)所得乙酰氨基丙二酸二乙酯分散于溶剂中,并加入脱色剂,依次经搅拌、冷却、析出并抽滤,冲洗后得到的洁白的乙酰氨基丙二酸二乙酯。

一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化工合成领域,特别是一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法。

背景技术

[0002] 乙酰氨基丙二酸二乙酯,又称为 α -乙酰氨基丙二酸二乙酯,是医药合成过程中重要的中间体。目前,乙酰氨基丙二酸二乙酯不仅是瑞巴派特抗胃肠溃烂药的重要中间体,也可用于合成盐酸去甲基氯林可霉素、林可霉素、戊基林可霉素、林可霉素酯等系列产品,同时还可以用于 α -氨基酸的合成,如作为色氨酸和消痛芥等的中间体。现有技术中,采用锌粉还原法制备乙酰氨基丙二酸二乙酯,但收率难以达到90%以上,故需要提出一种新的合成方案,用于解决现有技术中乙酰氨基丙二酸二乙酯收率难以提高的问题。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于,提供一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,用于解决现有技术中乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法其收率难以提高的问题。

[0004] 为解决上述技术问题,本发明提供了一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,其步骤包括:(1)将冰醋酸和亚硝酸钠溶液依次加入丙二酸二乙酯中,保温反应,静置分层后取油层溶液;(2)将冰醋酸、硼氢化钾、甲醇和乙醚依次加入油层溶液中,搅拌反应后经洗涤、蒸馏后得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。

[0005] 优选的,步骤(1)中,丙二酸二乙酯、亚硝酸钠溶液中所含亚硝酸钠以及冰醋酸的质量比为1:(1.3~1.5):(1~1.2)。

[0006] 其中,步骤(1)具体包括:在冰浴环境下,将冰醋酸加入丙二酸二乙酯中,保持温度3~5℃,在逐渐滴加亚硝酸钠溶液,滴加完后移去冰浴环境,在30~40℃下保温反应3~4h,得到反应液;将反应液静置分层,并提取油层溶液。

[0007] 优选的,步骤(2)中,油层溶液、冰醋酸、硼氢化钾、甲醇以及乙醚的质量比为1:(6~6.5):(1.8~2):(4~4.4):(2~2.4)。

[0008] 其中,步骤(2)具体包括:先将冰醋酸加入油层溶液中,控制温度条件为40~50℃,边搅拌边依次加入硼氢化钾、甲醇和乙醚,滴加完后搅拌反应3~4h,然后进行抽滤并用冰醋酸洗涤,合并滤液后减压蒸馏,得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。

[0009] 其中,所得乙酰氨基丙二酸二乙酯颜色深时,步骤(2)后还包括如下步骤:将步骤(2)所得乙酰氨基丙二酸二乙酯分散于溶剂中,并加入脱色剂,依次经搅拌、冷却、析出并抽滤,冲洗后得到的洁白的乙酰氨基丙二酸二乙酯。

[0010] 本发明的有益效果是:区别于现有技术的情况,本发明提供了一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,通过引入硼氢化钾还原剂,使反应所得乙酰氨基丙二酸二乙酯产率显著提高。

具体实施方式

[0011] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,均属于本发明保护的范围。

[0012] 本发明中乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法的步骤包括:

[0013] (1) 将冰醋酸和亚硝酸钠溶液依次加入丙二酸二乙酯中,保温反应,静置分层后取油层溶液。本步骤中,具体地,在冰浴环境下,将冰醋酸加入丙二酸二乙酯中,保持温度3~5℃,在逐渐滴加亚硝酸钠溶液,通过冰浴环境控制滴加过程中温度不高于10℃,滴加完后移去冰浴环境,在30~40℃下保温反应3~4h,得到反应液,反应中产生的废气可由通风橱排出;将反应液静置分层,并提取油层溶液;其中,丙二酸二乙酯、亚硝酸钠溶液中所含亚硝酸钠以及冰醋酸的质量比优选为1:(1.3~1.5):(1~1.2)。该步骤中,由硝基进行取代,使丙二酸二乙酯、亚硝酸钠和冰醋酸反应生成肟基丙二酸二乙酯,该过程先降温滴加混合,再升温保温反应,延长反应时间,使反应充分进行,同时也无需引入其他催化剂,进而也省去了催化反应后的萃取步骤,使反应过程更加精简。

[0014] (2) 将冰醋酸、硼氢化钾、甲醇和乙醚依次加入油层溶液中,搅拌反应后经洗涤、蒸馏后得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。本步骤中,具体地,先将冰醋酸加入油层溶液中,控制温度条件为40~50℃,边搅拌边依次加入硼氢化钾、甲醇和乙醚,滴加完后搅拌反应3~4h,然后进行抽滤除去多余的盐,并用冰醋酸洗涤,合并滤液后减压蒸馏,蒸出醋酸,直至大量固体析出,得到乙酰氨基丙二酸二乙酯;其中,油层溶液、冰醋酸、硼氢化钾、甲醇以及乙醚的质量比优选为1:(6~6.5):(1.8~2):(4~4.4):(2~2.4)。该步骤中,以硼氢化钾为还原剂,使上一步得到的肟基丙二酸二乙酯与醋酸、甲醇、乙醚反应,得到乙酰氨基丙二酸二乙酯。

[0015] 现有技术中采用锌粉作为还原剂仅仅是利用了锌泛用的还原作用,锌本身对特定的有机基团并没有选择性,所以导致了乙酰氨基丙二酸二乙酯的产率难以提高;而本申请引入硼氢化钾的优势在于,其还原作用具有比较好的选择性,特别是针对羰基,从而在肟基丙二酸二乙酯、醋酸、甲醇、乙醚进行反应时,能够针对性的合成更多的乙酰氨基丙二酸二乙酯,从而实现了产率的提高。

[0016] 此外,所得乙酰氨基丙二酸二乙酯颜色深时,步骤(2)后还包括如下步骤:将步骤(2)所得乙酰氨基丙二酸二乙酯分散于溶剂中,并加入脱色剂,依次经搅拌、冷却、析出并抽滤,冲洗后得到的洁白的乙酰氨基丙二酸二乙酯。该步骤可作为乙酰氨基丙二酸二乙酯合成的补充工艺,以适应不同的生产制备需求,获得品质更好的乙酰氨基丙二酸二乙酯,其中,所采用的脱色剂和溶剂可根据实际需求进行选择,在此不做限定。

[0017] 下面通过具体实施例对上述乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法的应用效果进行详述。

[0018] 实施例1

[0019] 本实施例中合成乙酰氨基丙二酸二乙酯的具体步骤如下:

[0020] (1) 取三口烧瓶加入丙二酸二乙酯25g,冰浴冷却,加入冰醋酸33g,温度降至5℃时滴加44%亚硝酸钠溶液(该亚硝酸钠溶液由亚硝酸钠32.5g溶于40.5g水配制得到),滴加过

程中控制温度不高于10℃,滴加完毕,移去水浴环境,保温30~40℃,继续搅拌4小时,反应中产生的NO应有通风橱排出;反应完毕后,将反应液在分液漏斗中静置分层,取油层溶液。

[0021] (2)取18.7g油层溶液倒入另一个三口烧瓶中,加入118g乙酸,在搅拌下分批加入钾硼氢35g和78g甲醇溶液,控制温度在40~50℃,加完后,滴加乙酰43g,然后继续搅拌4h,抽滤除去盐,用冰乙酸洗涤,合并滤液,减压蒸馏,蒸出乙酸,直至烧瓶中有大量固体析出,加入100ml热水,固体溶解转移至烧杯中,若颜色较深,可用脱色剂脱色,搅拌、冷却、析出固体抽滤,用冷水洗涤得白色晶体。

[0022] (3)烘干后得到31.3g的乙酰氨基丙二酸二乙酯,其纯度为99.6%,收率为92.3%。

[0023] 实施例2

[0024] 本实施例中合成乙酰氨基丙二酸二乙酯的具体步骤如下:

[0025] (1)取三口烧瓶加入丙二酸二乙酯25g,冰浴冷却,加入冰醋酸35g,温度降至5℃时滴加44%亚硝酸钠溶液(该亚硝酸钠溶液由亚硝酸钠32.5g溶于40.5g水配制得到),滴加过程中控制温度不高于10℃,滴加完毕,移去水浴环境,保温30~40℃,继续搅拌4小时,反应中产生的NO应有通风橱排出;反应完毕后,将反应液在分液漏斗中静置分层,取油层溶液。

[0026] (2)取18g油层溶液倒入另一个三口烧瓶中,加入108g乙酸,在搅拌下分批加入钾硼氢33g和72g甲醇溶液,控制温度在40~50℃,加完后,滴加乙酰40g,然后继续搅拌4h,抽滤除去盐,用冰乙酸洗涤,合并滤液,减压蒸馏,蒸出乙酸,直至烧瓶中有大量固体析出,加入100ml热水,固体溶解转移至烧杯中,若颜色较深,可用脱色剂脱色,搅拌、冷却、析出固体抽滤,用冷水洗涤得白色晶体。

[0027] (3)烘干后得到29.6g的乙酰氨基丙二酸二乙酯,其纯度为99.4%,收率为91.6%。

[0028] 可以看出上述实施例在保证纯度大于99%的情况下,收率均大于90%,相比于现有技术中乙酰氨基丙二酸二乙酯产率仅有80%左右,有了显著的提升。

[0029] 区别于现有技术的情况,本发明提供了一种乙酰氨基丙二酸二乙酯的合成方法,通过引入硼氢化钾还原剂,使反应所得乙酰氨基丙二酸二乙酯产率显著提高。

[0030] 需要说明的是,以上各实施例均属于同一发明构思,各实施例的描述各有侧重,在个别实施例中描述未详尽之处,可参考其他实施例中的描述。

[0031] 以上所述实施例仅表达了本发明的实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。