

219932

申請日期	81.03.03
案 號	81101621
類 別	C17D 27/46 (1973.01.01)

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	L-脯胺酸衍生物之製法
	英 文	PROCESS FOR THE PREPARATION OF L-PROLINE DERIVATIVES
二、發明人 創作人	姓 名	(1)古 林 祥 正 (3)崎 前 明 宏 (2)土 佐 香 (4)沼 沢 亮 三
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所	(1)日本國廣島縣大竹市御幸町20番1號 三菱レイヨン株式會社中央研究所內 (2)(3)(4)同(1)
三、申請人	姓 名 (名稱)	三菱電陽股份有限公司 (三菱レイヨン株式會社)
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區京橋2丁目3番19號
	代表人 姓 名	永 井 彌 太 郎

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

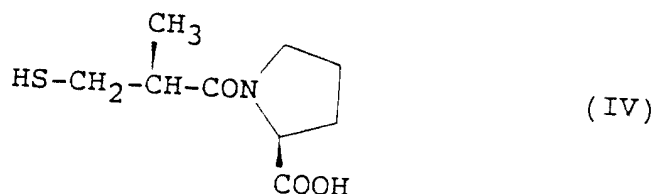
五、發明說明 (1)

發明之背景(1) 發明之領域

本發明係有關一種光學活性 N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸之製法。

(2) 相關技術之說明

業已發現如下式 (IV) 所代表之 N-(D- α -甲基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸 (俗名：卡普脫普利 (Captopril))：



由於對升壓素轉化酶具有強力抑制作用，以及基於此種酶之抑制作用，故具有顯著降血壓功效，因此，用作降血壓劑極為有效 (生物化學，16,5487(1977))。

至於此種 N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸之製法，已知令光學活性 D- α -烷基- β -氫基硫代丙酸鹵化物作起始物料，與 L-脯胺酸於有機溶劑或水介質內反應，分離所得 N-(D- α -烷基- β -氫基硫代丙醯基)-L-脯胺酸，及隨後，將如此所分離的化合物進行脫氫基化反應，藉此，如所期望地，獲得 N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸。於有機溶劑內進行之反應曾報告於日本特許公開案第 40676/1980 號；而於水介質內之反應則報告於日本特許公開案第 18985/1981 號。

然而，作為起始物料之酸鹵化物對水不安定。除非如本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝：：：：：訂：：：：：線：：：：：：

五、發明說明 (2)

發明般，對酸鹵化物與L-脯胺酸間之反應(醯胺化反應)特別小心進行，否則會出現酸鹵化物之水解，結果生成D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸之副產物，此乃酸鹵化物之水解產物。因此，通常使用對酸鹵化物呈惰性之有機溶劑，例如鹵化烴及四氫呋喃作醯胺化反應之反應介質。雖然使用此等有機溶劑，可防止酸鹵化物之水解，但出現一種問題，L-脯胺酸於此等有機溶劑內之溶解度極低。因此，無可避免地，必須藉著以固體形式懸浮L-脯胺酸進行醯胺化反應及犧牲反應效率，或者遵循繁瑣的反應過程：先將L-脯胺酸轉成於此有機溶劑內可溶的酯類後才進行反應。

於前述醯胺化反應中，需要脫酸化用之縮合劑，俾清除由酸鹵化物所產生的鹵化氫。然而，當使用有機溶劑作反應介質時，不允許使用便宜經濟的鹼屬氫氧化物，例如氫氧化鈉。因此，無可避免地，必須使用昂貴的有機胺類，例如N,N-二甲基苯胺，因為有機胺類可溶於有機溶劑。此種有機胺必須從反應產物醯胺中分離及回收。但有機胺之分離及回收比鹼金屬氫氧化物更困難，結果導致未反應的有機胺容易混合於產物內變成雜質等問題。

當於水介質內進行時，酸鹵化物與L-脯胺酸間之史高頓鮑曼(Schotten-Baumann)反應不會出現如同於有機溶劑內進行反應之問題，但會出現酸鹵化物水解的新問題。於日本特許公開案第18958/1981號特別說明的方法中，酸鹵化物溶解於有機溶劑，例如四氫呋喃內，而所生成之溶液加入L-脯胺酸之水溶液俾避免水解反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (3)

然而，此種方法使用有機溶劑，因此，需要進行複雜的後處理，俾從所得反應產物之水溶液中分離出有機溶劑。此外，各種副產物，例如酸鹵化物之水解產物，及經由史高頓鮑曼反應產物進行進一步反應所生成之反應產物，通常容易出現於史高頓鮑曼反應中。帶有醯基之史高頓鮑曼反應產物進行脫醯基化反應，俾獲得如本發明之帶有氫硫基之終產物時，除非此等副產物事先被去除，否則由於終產物具有水溶性，故終產物之純化將變得困難。因此，沒有任何解決之辦法，除非遵照下列各步驟進行：史高頓鮑曼產物一旦被純化及分離後，即進行脫醯基化反應，且將如此所得之脫醯基化產物純化。

發明之概述

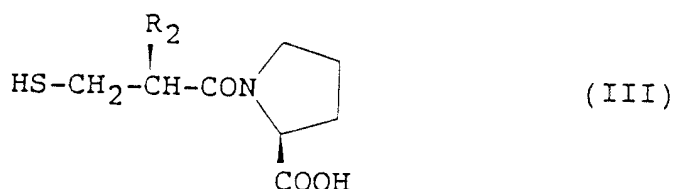
本發明有一目的係提供一種以高產率製備 L-脯胺酸衍生物之方法，該方法包括於水介質內進行酸鹵化物與 L-脯胺酸之史高頓鮑曼反應之同時，抑制酸鹵化物之水解，藉此進行脫醯基化反應，而無需由反應混合物中分離史高頓鮑曼反應產物。

有鑑於此，本發明人對可能影響酸鹵化物與 L-脯胺酸藉史高頓鮑曼反應生成醯胺化產物之產率的反應參數，以及對 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸及 N-醯基-L-脯胺酸等副產物進行徹底研究。結果，發現使用脫酸化用之縮合劑將反應混合物之 pH 控制於預定水平，可無需使用有機溶劑，即可避免酸鹵化物之水解，同時允許醯胺化反應迅速進行；此外，顯著抑制易於極高 pH 下出現的副產物，例如 N-醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

因此本發明提供一種製備式(III)所代表之L-脯胺酸衍生物：



[式中 R_2 代表低級烷基]，該方法包括令如式 (I) 所代表之 D- α -烷基-噻基硫代丙酸鹵化物：



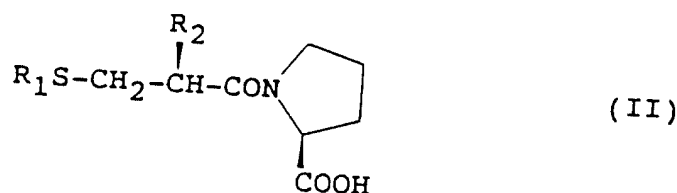
[式中 R_1 代表鹽基，X代表鹵原子及 R_2 具有如前述之定義]

與 L-脯胺酸反應。所述方法包括將 D- α -烷基- β -鹽基硫代丙酸鹵化物 (I) 加入含 L-脯胺酸及脫酸化用之縮合劑之水介質內，令 D- α -烷基- β -鹽基硫代丙酸鹵化物與 L-脯胺酸反應，同時將反應溫度維持於 12℃ 以下及將 pH 維持於 10.5-11.5 之範圍內，藉此獲得式 (II) 所代表之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)



[式中 R_1 及 R_2 具有如前述之定義]；及然後，令化合物 (II) 於強鹼條件下進行脫醯基化反應，而未由反應混合物中分離化合物 (II)。

依據本發明之方法，D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸及 N-醯基-L-脯胺酸副產物之生成可於醯胺化反應中受抑制，因此可以高純度及高產率獲得 N-(D- α -烷基- β -醯基硫代丙醯基)-L-脯胺酸。又復，如依本發明之方法，經由令前述產物進行脫醯基化反應，可抑制 D- α -烷基- β -氫硫基丙酸及 N-醯基-L-脯胺酸等副產物之生成，因而可以高純度及高產率獲得 N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸。

較佳具體例之細節說明

於式 (I) 及 (II) 中， R_1 所代表之醯基之例，包含 C_{2-7} 烷醯基，如乙醯基及丙醯基；及芳醯基，例如無取代或由一或一以上低級烷基，如甲基，乙基，正-丙基，異-丙基，正-丁基及三級丁基，或鹵原子（氟，氯，溴或碘原子），所取代之苯甲醯基。於式 (I)，(II) 及 (III) 中 R_2 所代表之低級烷基之例，包含直鏈或分支鏈 C_{1-7} 烷基，例如甲基，乙基，丙基及異丙基。式 (I) 中，X 所代表之鹵原子之例，包含氯，溴或碘原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (6)

用於實行本發明之酸鹵化物(I)之製法，例如，可經由使用鹵化劑，例如亞磺醯氯，三氯化磷或三溴化磷，藉業界已知之方法處理對應之羧酸(係經由日本特許公開案第222798/1989號揭示之方法而得)而獲得。

至於可用於實施本發明之水介質，可使用具有pH10.5-11.5之水溶液。

脫酸化用之縮合劑之較佳範例，包含可溶於水介質之鹼性化合物，例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉及氫氧化鉀。脫酸化用之縮合劑也可用作水介質之pH控制劑。

於實施本發明時，酸鹵化物與L-脯胺酸間之反應係經由將酸鹵化物加入含L-脯胺酸之水介質內，較好於攪拌下加入。反應中，反應混合物之pH係維持於10.5-11.5之範圍內。使用鹼金屬氫氧化物作脫酸化用之縮合劑，俾清除由酸鹵化物所放出的鹵化氫，同時也用於控制反應混合物之pH。將L-脯胺酸之水溶液加入酸鹵化物內並不宜，歸咎於酸鹵化物於水溶液內之停留時間過長，因而出現酸鹵化物之水解。

隨著反應混合物之pH變成低於10.5，換言之，趨近酸性側時，酸鹵化物變成對水解更敏感。pH愈接近pH7，則生成愈多D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸副產物，亦即水解產物。因此，pH低於10.5並不宜。另一方面，隨著反應混合物之pH升高至超過11.5而趨近於14，則生成愈多N-醯基-L-脯胺酸。因此pH高於11.5也不宜。於較高pH時，N-醯基-L-脯胺酸副產物之產量較大，可能係歸因於所產生的N-(D

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (7)

- α -烷基- β -醯基硫代丙醯基)-L-脯胺酸與反應混合物內所含的L-脯胺酸反應之故。

需要於12℃以下，較好10℃或以下，且更好8℃或以下之溫度進行醯胺化反應。溫度高於12℃導致N-醯基-L-脯胺酸副產物之產量增高，因此並不宜。如此，較好於反應進行時，將反應混合物維持於0℃或以上之溫度，俾避免反應混合物不期望的凍結。

對反應時間並無特殊限制，但反應時間較好為0.5-8小時，以1-5小時為更佳。

就經濟上而言，有利地L-脯胺酸之進料量為0.9-1.1莫耳/莫耳之酸鹵化物。雖然對所饋進的L-脯胺酸水溶液之濃度並無特殊限制，但由反應溫度之控制的觀點看來，較好以1-50wt%，更宜2-30wt%之濃度進料。

經由酸鹵化物與L-脯胺酸反應所生成的N-(D- α -烷基- β -醯基硫代丙醯基)-L-脯胺酸，於以業界已知方式進行分離及純化後，可進行脫醯基化反應。然而，於本發明之方法中，醯胺化反應所得反應混合物中之副產物含量極低，因此，醯胺化產物可於同一反應器內進行脫醯基化反應，同時將反應混合物維持於鹼性條件下，而無需於醯胺化反應大體完成後分離醯胺化產物。

如文所用之“醯胺化反應大體完成後”之表示法，代表以進料為基準，所饋進的酸鹵化物及L-脯胺酸之至少一者之數量降至5%或以下之狀態。

雖然對脫醯基化反應溫度範圍並無特殊限制，只要反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(8)

係於鹼性條件下進行即可，但欲縮短反應時間，較好將反應溫度升至超過 15°C ，較好升至 20°C 或以上。特別更好於 40°C 至 50°C 間之溫度及 10.5 至 11.5 間之 pH 下進行反應。若反應混合物維持於 $\text{pH}12$ 或以上之強鹼條件下，脫醯基化反應甚至可於更低溫下進行，然而，就經濟上而言，此等較低溫度並不利，因為於醯基化反應後，欲從反應混合物中抽取分離L-脯胺酸衍生物將需要大量礦酸。另一方面， pH 低於 10.5 會導致出現較多副產物的問題。因此， pH 在前述範圍以外並不宜。

脫醯基化反應所需反應時間通常係於 10 分鐘至 10 小時之範圍內，以 0.5 - 4 小時為較佳。此外，較好於惰性氣體，例如氮氣，氬氣及氬氣氛圍下，較好於氣流下，進行脫醯基化反應。

於反應完成後，藉加入無機酸，如鹽酸將反應混合物調整為酸性。然後，所生成之N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸使用有機溶劑，如二氯甲烷及乙酸乙酯抽取，及於減壓下乾燥或再結晶，藉此可分離及獲得標的產物。

後文中將利用以下各例更詳細說明本發明之細節。但需謹記本發明並非僅限於或僅受下列各例所圍限。

實施例 1

於 90ml 蒸餾水中加入 5.8g L-脯胺酸。所得溶液藉加入 2N 氫氧化鈉水溶液調整為 $\text{pH}11$ 。所得水溶液藉冰-水浴冷卻至 $5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。將反應混合物之溫度維持於 $5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，以 1 小時時間逐滴加入 9.0g D- α -甲基- β -乙醯基硫代丙

五、發明說明(9)

醯氣。逐滴添加完成後，反應混合物又反應2小時。逐滴添加開始之時，反應開始進行而pH開始下降。因此，反應期間由pH控制泵浦添加2N氫氧化鈉水溶液，俾便將反應混合物之pH經常維持於11。

反應混合物內大體不再測得任何D- α -甲基- β -乙醯基硫代丙醯氣後，反應混合物於氮氣流下以溫水浴加熱至50℃。隨著反應混合物之溫度之升高，其pH再度開始下降。藉著經由pH控制泵浦添加5N氫氧化鈉水溶液將溶液之pH維持於11，脫醯基化反應又進行2小時。脫醯基化反應完成後，利用高效液相層析分析反應混合物內之反應產物之莫耳產率。結果示於表1。

以等莫耳量使用D- α -甲基- β -苯甲醯基硫代丙醯氣置換D- α -甲基- β -乙醯基硫代丙醯氣，也可同樣成功地進行醯胺化及脫醯基化反應，結果導致以高純度及以高產率生成對應的L-脯胺酸衍生物。

比較例 1-4

反應係以類似例1之方式進行，但醯胺化反應中之pH經常維持於7.6(比較例1中氫氧化鈉水溶液係以碳酸氫鈉水溶液置換)，10.0(比較例2)，12.0(比較例3)，或至少13(比較例4)。

各反應混合物內之反應產物之莫耳產率係藉高效液相層析分析之。結果也示於表1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

表 1

		實施例 1	比較例			
			1	2	3	4
反應混合物之 pH		11.0	7.6	10.0	12.0	≥ 13
產物 (%)	1	95.1	38.7	79.8	85.1	40.4
	2	3.3	61.3	20.2	3.7	22.2
	3	1.6	0	0	11.2	37.4

表 1 及後文中之表 2 及表 3 中，產物 1，產物 2 及產物 3 分別代表 N-(D- α -甲基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸，D- α -甲基- β -氫硫基丙酸，及 N-醯基-L-脯胺酸。

實施例 2 及 3

反應係以類似例 1 之方式進行，但 pH 變成 10.5 (例 2) 或 11.5 (例 3)。各反應混合物內之莫耳產率係以高效液相層析分析之。結果示於表 2。

表 2

反應混合物之 pH		實施例 2	實施例 3
		10.5	11.5
產物 (%)	1	90.0	92.0
	2	9.8	2.0
	3	0.2	6.0

由實施例 1-3 及比較例 1-4 之結果可見，高純度 N-(D- α -烷基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸可以高產率獲得，其製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (11)

法係經由進行醯胺化反應，同時將反應混合物之 pH 維持於本發明界定之範圍內，及然後，令所得反應產物就此於鹼性條件下進行脫醯基化反應。

實施例 4 及 比較例 5 及 6

以類似例 1 之方式進行反應，但醯胺化之溫度改變。結果示於表 3。

表 3

		實施例 4	比較例	
			5	6
反應溫度 (°C)		10	15	20
產物 (%)	1	90.2	83.8	78.7
	2	7.8	6.2	8.6
	3	3.0	10.0	12.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線



219932

A 6
B 6

五、發明說明 (11a)

比較例 7

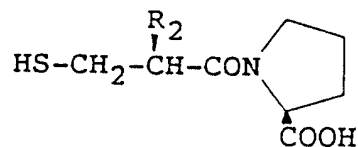
除了醯胺化反應時之 pH 始終保持於 10.0 外，均與實施例 1 同樣實施反應。由反應產生之 N-(D- α -甲基- β -乙醯硫丙醯基)-L-脯胺酸其莫耳產率為 82%。由於反應混合物含有 D- α -甲基- β -乙醯硫基丙酸 18% 為不純物，用鹽酸使該混合物酸化後，由氯化甲烷萃取之。將溶劑餾除以獲得油狀物質。然後，以該油狀物質由醋酸乙酯再結晶而獲得 N-(D- α -甲基-乙醯硫丙醯基)-L-脯胺酸。單離產率為 70%。將 5N-NaOH 加入所單離之 N-(D- α -甲基- β -乙醯硫丙醯基)-L-脯胺酸以將反應混合物之 pH 保持於 11。在氮氣流下，藉溫水浴將反應混合物加熱至 50℃。隨著反應混合物之溫度上升，其 pH 再度開始下降。藉 pH 控制泵添加 5N-NaOH 以將溶液之 pH 保持於 11，同時進行脫醯化 2 小時。脫醯化完成後，藉高速液體層析術分析反應溶液中之「卡普脫普列」之總莫耳產率。其結果是，該產率為 67%，相當低。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

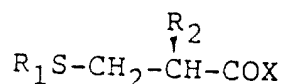
裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱： L-脯胺酸衍生物之製法)

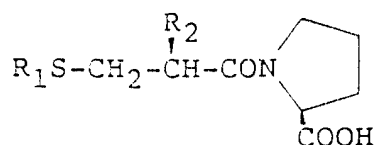
一種如下式所代表之 L-脯胺酸衍生物：



(其中 R_2 代表低級烷基)，係經由令 L-脯胺酸與如下式之 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物反應而製備者，



式中 R_1 代表醯基，X代表鹵原子及 R_2 具有如前文之定義。
鹵化物加入含 L-脯胺酸及縮合劑之水介質內俾進行脫酸化作用。鹵化物與 L-脯胺酸反應之同時，反應溫度及 pH 分別係維持於 12°C 或以下以及維持於 10.5-11.5 之範圍內，藉此獲得如下式所代表之化合物：

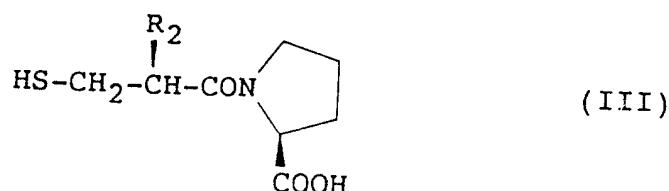


式中 R_1 及 R_2 具有如前文之定義。然後，所得化合物未從反應混合物中分離，而於強鹼性條件下進行脫醯基化反應，藉此獲得標的 L-脯胺酸衍生物。

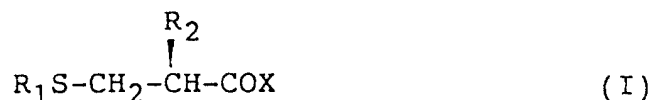
附註：本案已向 **日 本** 國地區：申請專利，申請日期：1990-10-3 案號：263720/1990
1990-10-29 案號：288406/1990
1991-4-2 案號：069916/1991

六、申請專利範圍

1. 一種製備式 (III) 所代表之 L-脯胺酸衍生物之方法：

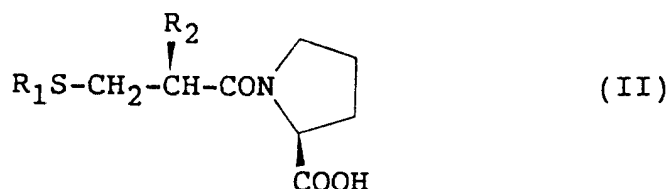


[式中 R_2 代表直鏈或分支鏈 C_{1-7} 烷基]，係藉由令如式 (I) 所代表之 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物：



[式中 R_1 代表 C_{2-7} 烷醯基或無取代或由一種或二種以上之 C_{1-4} 烷基或鹵原子取代之芳醯基，X 代表鹵原子及 R_2 具有如前述之定義]與 L-脯胺酸反應，所述方法包括：

將 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物 (I) 加入含 L-脯胺酸及脫酸用之水溶性鹼性化合物之水介質中，令 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物與 L-脯胺酸反應，同時將反應溫度維持於 12°C 以下及將 pH 維持於 10.5-11.5 之範圍內，藉此獲得式 (II) 所代表之化合物：



[式中 R_1 及 R_2 具有如前述之定義]；及

於未將化合物 (II) 自反應混合物中單離下，令化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

(II) 於強鹼條件及溫度為 15-50°C 下進行脫醯基化反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物 (I) 與 L-脯胺酸間之反應係於反應溫度維持於 10°C 或以下之條件下進行者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之脫酸化用之水溶性鹼性化合物為鹼金屬氫氧化物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中之鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之 L-脯胺酸之用量為 0.9 至 1.1 莫耳 / 莫耳之 D- α -烷基- β -醯基硫代丙酸鹵化物 (I)。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之脫醯基化反應係於 40°C 至 50°C 及 pH 10.5 至 pH 11.5 下進行者。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之 L-脯胺酸衍生物為如下式 (IV) 所代表之 N-(D- α -甲基- β -氫硫基丙醯基)-L-脯胺酸：

