



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104829478 B

(45)授权公告日 2019.01.22

(21)申请号 201510249330.9

C07C 227/18(2006.01)

(22)申请日 2015.05.15

审查员 高文婷

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104829478 A

(43)申请公布日 2015.08.12

(73)专利权人 河北科技大学

地址 050018 河北省石家庄市裕华东路70号

(72)发明人 孙华 刘宝树 任凯 张军立

王亚川 崔雪君

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 朱江岭

(51)Int.Cl.

C07C 229/36(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺

(57)摘要

本发明属于化工技术领域,具体涉及一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺,它包括以下步骤:将甲醇和D-苯甘氨酸按顺序加入反应器中,搅拌均匀后,缓慢加入氯化亚砷,将反应器内温度控制在55℃以下,氯化亚砷加入完毕后,控制反应器内温度为55~65℃,回流反应,然后真空共沸蒸馏,最后进行控温冷却结晶,再经过滤、洗涤、干燥得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。本发明一次收率高,制得的产品纯度高、色级优,产品质量稳定,并且生产成本低、操作易于控制。

1. 一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备工艺,其特征是,包括以下步骤:

a. 将D-苯甘氨酸和甲醇按质量比(20~30):100的比例加入反应器中,开启搅拌,完全形成悬浊液后,将氯化亚砷缓慢加入反应体系中,控制加入速率,利用反应热使反应器内温度不超过55℃,所述氯化亚砷与D-苯甘氨酸质量比为(1~1.5):1;

b. 氯化亚砷加料结束后,保温,使反应器内温度维持在55~65℃,回流反应0.5~2.5h;

c. 回流反应结束,然后反应器内温度维持在30~60℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入共沸剂进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.05~0.1MPa,共沸剂的加料方式为分次补加或连续补加,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于5~20%后,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了反应器内温度控制在0~15℃,保持反应器内温度不变,持续搅拌20~100分钟,然后经过滤,得滤饼;

d. 用滤饼体积的10%~30%、温度为0~5℃的甲醇洗涤滤饼,在55~60℃下真空干燥1.5~3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品;

所述反应过程中的加料顺序为:D-苯甘氨酸、甲醇、氯化亚砷;

所述的共沸剂的补加方式为:分次补加时,分次补加的次数为2~6次;

连续补加时,需要维持反应器内液位不变;

所述的共沸剂为环己烷、正己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、丙酸甲酯中的一种或几种。

2. 如权利要求1所述的一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺,其特征是所述步骤b中反应器内温度维持在60℃,回流反应时间为1.5~2h。

3. 如权利要求1所述的一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺,其特征是所述步骤c中回流反应结束后,反应器内温度维持在40~50℃。

4. 如权利要求1所述的一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺,其特征是包括以下具体步骤:

称取D-苯甘氨酸70g,量取甲醇300mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,混合均匀后,量取氯化亚砷60mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入烧瓶中,1.5h滴完,滴加过程中使反应器内温度维持在55℃,滴加完毕后,维持反应器内温度为60℃,回流0.5h,反应结束,然后将反应器内温度控制在45℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入环己烷进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.05MPa,共沸剂的补加方式为连续补加,维持反应器内液位不变,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于20%后,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在15℃,保持反应器内温度不变持续搅拌50分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的30%的温度为5℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。

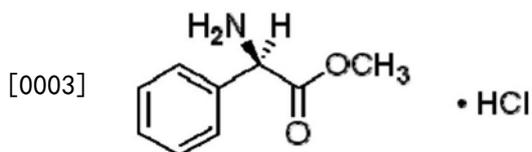
## 一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物中间体的制备领域,具体涉及一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺。

### 背景技术

[0002] D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐,英文名D-(-)- $\alpha$ -phenylglycine methyl ester hydrochloride (CAS No.:19883411),分子式 $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$ ,熔点 $189-191^{\circ}C$ ,相对分子质量201.65,比旋光度( $[\alpha]_{20/D}$ ): $+120^{\circ}$ ( $c=1, H_2O$ ),D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐为白色粉末或结晶,若其中混有杂质时产品会略带黄色或灰色,易吸潮。结构式如下式所示:



[0004] D-苯甘氨酸甲酯是酶法合成头孢克洛、头孢氨苄的活性侧链,其分子结构中含有氨基,易氧化,易聚合,稳定性差,不利于保存,因此有必要对其氨基进行保护。目前,通常通过把D-苯甘氨酸甲酯制成D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的形式来解决这一问题。D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐虽具有较强吸水性,但其稳定性高,可以以固体形式存在,有利于长期保存,在实验过程中更有利于活性生物酶的筛选和投料配比的确定,使用非常方便。

[0005] 郑贵贤(浙江昂立制药有限公司)2014年发表的《头孢克洛活性侧链苯甘氨酸甲酯盐酸盐的合成》中提到的D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的合成方法是采用氯化亚砷法。在 $35^{\circ}C$ 以下把二氯亚砷缓缓加入到甲醇溶液中,生成氯化亚硫酸甲酯,此过程放热严重,需冷却控温;待二氯亚砷滴完后,向反应体系中加入D-苯甘氨酸,加热升温至 $55-60^{\circ}C$ 回流一定时间,生成D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐,然后降温搅拌使产物以晶体的形式析出,回收反应母液待套用。该方法在合成过程中存在以下主要问题:其一,第一步反应为放热反应,需要通过冷却控制反应温度;而第二步要求在较高温度下进行,需要加热升温,整个合成过程没有充分利用反应热,生产能耗较高。其二,采用此种方法合成D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的一次产率低,不满足工业化生产的要求,为了提高总收率,其提出反应母液需多次套用,但是在母液套用过程中,杂质会在母液中累积,使母液变黄,从而影响产品的纯度和色级等质量指标,并且容易造成产品质量不稳定。多次套用后的D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的纯度可降到98%以下,色级达到3#以上。给下游企业的生产造成困难。

### 发明内容

[0006] 本发明为解决现有技术中的问题,提供一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备工艺,本工艺合成过程充分利用反应热进行体系升温,不需要外界提供冷源和热源,能量利用更为合理;制备得到的产品纯度高、色级优、一次收率高,产品质量稳定生产工艺简便、易操作,生产成本低,适于规模化工业生产。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明采用以下技术方案予以实施:

[0008] 一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备工艺,包括以下步骤:

[0009] a.将D-苯甘氨酸和甲醇按质量比(16~40):100的比例加入反应器中,开启搅拌,完全形成悬浊液后,将氯化亚砷缓慢加入反应体系中,控制加入速率,利用反应热使反应器内温度不超过55℃,所述氯化亚砷与D-苯甘氨酸质量比为(1~1.5):1;

[0010] b.氯化亚砷加料结束后,保温,使反应器内温度维持在55~65℃,回流反应0.5~2.5h;

[0011] c.回流反应结束,然后反应器内温度维持在30~60℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入共沸剂进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.05~0.1MPa,共沸剂的加料方式为分次补加或连续补加,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于5~20%后,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了反应器内温度控制在0~15℃,保持反应器内温度不变,持续搅拌20~100分钟,然后经过滤,得滤饼;

[0012] d.用滤饼体积的10%~30%、温度为0~5℃的甲醇洗涤滤饼,在55~60℃下真空干燥1.5~3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。产品纯度可达到99%以上,色级达到1#。

[0013] 优选的,所述反应过程中的加料顺序为:D-苯甘氨酸、甲醇、氯化亚砷。

[0014] 优选的,所述的共沸剂的补加方式为:分次补加时,分次补加的次数为2~6次;

[0015] 优选的,所述的共沸剂的补加方式为:连续补加时,需要维持反应器内液位不变。

[0016] 优选的,所述的共沸剂为环己烷、正己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、丙酸甲酯中的一种或几种。

[0017] 优选的,所述步骤a中D-苯甘氨酸和甲醇的质量比为(20~30):100;

[0018] 优选的,所述步骤b中反应器内温度维持在60℃,回流反应时间为1.5~2h;

[0019] 优选的,所述步骤c中回流反应结束后,反应器内温度维持在40~50℃;

[0020] 优选的,所述的一种D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺,包括以下具体步骤:

[0021] 称取D-苯甘氨酸70g,量取甲醇300mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,混合均匀后,量取氯化亚砷60mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入烧瓶中,1.5h滴完,滴加过程中使反应器内温度维持在55℃,滴加完毕后,维持反应器内温度为60℃,回流0.5h,反应结束,然后将反应器内温度控制在45℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入环己烷进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.05MPa,共沸剂的补加方式为连续补加,维持反应器内液位不变,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于20%后,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在15℃,保持反应器内温度不变持续搅拌50分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的30%的温度为5℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。

[0022] 本发明与现有技术相比具有以下显著的优点:

[0023] 本发明提供的D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶的制备工艺改变了现有的合成及结晶工艺。提出了D-苯甘氨酸、甲醇、氯化亚砷三种反应物的新加入顺序使过程充分利用反应热进行升温、能量利用更加合理,缩短了反应时间,提高了产能;在结晶过程中使用真空共沸蒸馏结晶替代现有冷却结晶工艺,使一次产率大大提高,产品纯度可达到99%以上,由于避免了母液的套用,使产品纯度高,色级优,可达1#色级,产品质量稳定,生产工艺简便易操作,生产成本低,有利于工业生产。

## 具体实施方式

[0024] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。

[0025] 实施例1:

[0026] 称取D-苯甘氨酸70g,量取甲醇300mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,混合均匀后,量取氯化亚砷60mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入烧瓶中,1.5h滴完,滴加过程中使反应器内温度维持在55℃,滴加完毕后,维持反应器内温度为60℃,回流0.5h,反应结束。然后将反应器内温度控制在45℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入环己烷进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.05MPa,共沸剂的补加方式为连续补加,维持反应器内液位不变。待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于20%后,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在15℃,保持反应器内温度不变持续搅拌50分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的30%的温度为5℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。

[0027] 实施例2:

[0028] 称取D-苯甘氨酸25g,量取甲醇200mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,待混合均匀后,量取氯化亚砷20mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入反应体系中,滴加过程中使反应器内温度维持在50℃,滴加结束后,控制反应器温度为65℃,回流1h,反应完毕。然后将反应器内温度控制在40℃,搅拌反应器内液体,将反应器内溶液体积30%的共沸剂甲苯迅速加入反应器内,进行真空共沸蒸馏,反应器内真空度维持在0.08MPa,当馏出液体积达到加入的甲苯体积时,再次补加相同体积的甲苯,补加4次后,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于10%,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在5℃,保持反应器内温度不变持续搅拌30分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的20%的温度为5℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥3h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。

[0029] 实施例3:

[0030] 称取D-苯甘氨酸94g,量取甲醇300mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,混合均匀后,量取氯化亚砷85mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入反应体系中,1.5h滴完,滴加过程中使反应器内温度维持在50℃,滴加结束后,将反应器温度控制在60℃回流1h,反应完毕。然后将反应器内温度控制在40℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入正己烷进行真空共沸蒸馏,共沸剂的补加方式为连续补加,维持反应器内液位不变。反应器内真空度维持在0.07MPa,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于5%,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在0℃,保持反应器内温度不变持续搅拌30分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的10%的温度为0℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥1.5h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。

[0031] 实施例4:

[0032] 称取D-苯甘氨酸82g,量取甲醇300mL,依次加入500mL四口烧瓶反应器中,开启搅拌,混合均匀后,量取氯化亚砷50mL,通过恒压滴液漏斗将氯化亚砷缓慢加入反应体系中,1.5h滴完,滴加过程中使反应器内温度维持在55℃,滴加结束后,将反应器温度控制在55℃回流2.5h,反应完毕。然后将反应器内温度控制在60℃,搅拌反应器内液体,向反应器内加入丙酸甲酯进行真空共沸蒸馏,共沸剂的补加方式为连续补加,维持反应器内液位不变。反

反应器内真空度维持在0.09MPa,待反应器内溶液中甲醇的质量含量低于10%,停止真空共沸蒸馏,进行控温冷却结晶,冷却终了温度控制在10℃,保持反应器内温度不变持续搅拌90分钟,然后经过滤,并用滤饼体积的30%的温度为0℃的甲醇洗涤滤饼,55℃下真空干燥2h,得到D-苯甘氨酸甲酯盐酸盐结晶产品。