



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112680497 A

(43) 申请公布日 2021.04.20

(21) 申请号 202011614247.4

(22) 申请日 2020.12.31

(71) 申请人 南京赛信生物科技有限公司
地址 210000 江苏省南京市江北新区长芦街道宁六路606号B栋485室

(72) 发明人 吴荣

(74) 专利代理机构 南京源古知识产权代理事务所(普通合伙) 32300

代理人 马晓辉

(51) Int. Cl.

G12P 41/00 (2006.01)

G12P 7/02 (2006.01)

C07D 307/935 (2006.01)

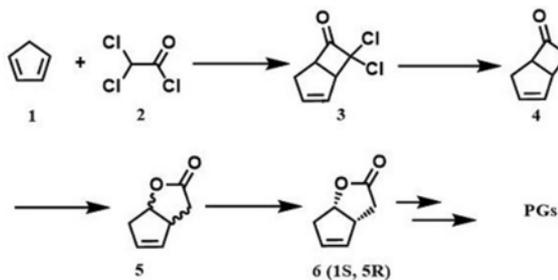
权利要求书1页 说明书2页 附图3页

(54) 发明名称

生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体
(1S,5R)-Corey内酯的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S,5R)-Corey内酯的方法,首先往消旋的Corey内酯的乙腈水溶液加入水解酶,常温搅拌后,反应液用水淬灭,然后用乙酸乙酯萃取、干燥、纯化,得到手性环戊烯醇;往环戊烯醇的乙醇溶液中缓慢加入稀HCl,反应产物后处理纯化后即得。本发明方法适用底物范围广,反应选择性好,无需金属催化剂,且反应条件温和;合成的(1S,5R)-Corey内酯可以用于多种药用功能,与传统化学手性拆分路线相比,缩短了合成步骤,同时得到的副产物也可以利用,增加了原子利用率。本发明的合成方法原料便宜易得步骤短,通过生物酶进行手性拆分,原料易得,反应条件温和,产率高;本发明合成的(1S,5R)-Corey内酯,可以轻松地转换成各种有用的合成结构。



1. 一种生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S, 5R)-Corey内酯的方法, 包括以下步骤: 步骤1: 首先往消旋的Corey内酯的乙腈水溶液加入水解酶, 搅拌24-48小时后, 反应液用水淬灭, 然后萃取、干燥、纯化, 干燥后得到混合物; 步骤2: 步骤1得到的混合物通过柱层析法进行纯化, 得到中间产物手性环戊烯醇; 步骤3: 将步骤2得到的手性环戊烯醇加入到乙醇溶液中, 得到环戊烯醇的乙醇溶液; 步骤4: 将步骤3得到的手性环戊烯醇的乙醇溶液中加入稀HCl, 反应在常温条件下进行反应2-4小时后; 萃取、干燥、纯化, 干燥后得到混合物在减压浓缩除去溶剂后, 再通过柱色谱法纯化, 即得产物 (1S, 5R)-Corey内酯。

2. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于: 在步骤1中, 消旋的Corey内酯与水解酶的质量比为90-110:1。

3. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述消旋的Corey内酯的乙腈水溶液的浓度为0.8-1.2 mol/L。

4. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于: 在步骤2中, 采用柱层析法进行纯化时, 展开溶剂配比为乙酸乙酯: 石油醚=1:3.6-4.4。

5. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于: 在步骤3中, 所述环戊烯醇的乙醇溶液浓度为0.8-1.2mol/L。

6. 如权利要求1-5任一权利要求所述的方法, 其特征在于: 所述步骤1-步骤4都是在常温下进行。

7. 如权利要求1-5任一权利要求所述的方法, 其特征在于: 在步骤4中, 手性环戊烯醇: HCl的摩尔比为1:1.8-2.2。

8. 如权利要求7所述的方法, 其特征在于: 所述的HCl的摩尔浓度为1M。

生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S,5R)-Corey内酯的方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物有机合成技术领域,涉及一种Corey内酯的合成方法,特别涉及生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S,5R)-Corey内酯的方法。

背景技术

[0002] 前列腺素(PGs)类药物,广泛应用于避孕、催产引产、哮喘治疗、消化道溃疡、高血压、血栓、青光眼、兽药催产等。

[0003] Corey内酯是合成前列腺素类药物的通用中间体,目前通用合成方法主要以二聚环戊二烯为原料,经过解聚、环化、脱氯、拆分、氧化、Prins反应、水解等步骤合成Corey内酯,再进一步合成各类PGs。合成路线如图1所示。

[0004] 其中,化合物5为消旋体,这一步通过手性拆分试剂如苯乙胺等,通过在有机溶剂中反复的重结晶来得到纯的(1S,5R)构型,收率只有15-20%。存在的主要问题是:化学拆分效率很低,拆分的母液中的(1R,5S)构型没有得到有效利用,化合物总利用率只有15%-20%左右,产生了大量的有机废液和废渣,成本很高。因而导致前列腺素类药物成品的成本很高。

发明内容

[0005] 1、所要解决的技术问题:

现有技术中拆分效率低,化合物总利用率不高(15%-20%),产生了大量的有机废液和废渣,成本高。

[0006] 2、技术方案:

为了解决以上问题,本发明提供了一种生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S,5R)-Corey内酯的方法,包括以下步骤:步骤1:首先往消旋的Corey内酯的乙腈水溶液加入水解酶,搅拌24-48小时后,反应液用水淬灭,然后萃取、干燥、纯化,干燥后得到混合物;步骤2:步骤1得到的混合物通过柱层析法进行纯化,得到中间产物手性环戊烯醇;步骤3:将步骤2得到的手性环戊烯醇加入到乙醇溶液中,得到环戊烯醇的乙醇溶液;步骤4:将步骤3得到的手性环戊烯醇的乙醇溶液中加入稀HCl(稀盐酸),反应在常温条件下进行反应2-4小时后;萃取、干燥、纯化,干燥后得到混合物在减压浓缩除去溶剂后,再通过柱色谱法纯化,即得产物(1S,5R)-Corey内酯。

[0007] 在步骤1中,消旋的Corey内酯与水解酶的质量比为90-110:1。

[0008] 所述消旋的Corey内酯的乙腈水溶液的浓度为0.8-1.2 mol/L。

[0009] 在步骤2中,采用柱层析法进行纯化时,展开溶剂配比为乙酸乙酯:石油醚=1:3.6-4.4。

[0010] 在步骤3中,所述环戊烯醇的乙醇溶液浓度为0.8-1.2mol/L。

[0011] 所述步骤1-步骤4都是在常温下进行。

[0012] 在步骤4中,手性环戊烯醇:HCl的摩尔比为1:1.8-2.2。

[0013] 所述HCl的摩尔浓度为1M。

[0014] 3、有益效果:

本发明的合成方法原料便宜易得步骤短,通过生物酶进行手性拆分,原料易得,反应条件温和,产率高;本发明合成的(1S, 5R)-Corey内酯,可以轻松地转换成各种有用的合成结构。

附图说明

[0015] 图1为现有技术的合成路线。

[0016] 图2为本发明的生物酶拆分原理图。

[0017] 图3为为实施例1制得的(1S, 5R)-Corey内酯的核磁氢谱。

[0018] 图4为实施例1制得的(1S, 5R)-Corey内酯的核磁氢谱。

具体实施方式

[0019] 下面结合实施例来对本发明进行详细说明。

[0020] 实施例1

如图2所示,生物酶拆分前列腺素类药物关键中间体(1S, 5R)-Corey内酯的方法:首先往消旋的Corey内酯的乙腈水溶液加入水解酶,常温搅拌24-48小时后,反应液用水淬灭,然后萃取、干燥、纯化,干燥后得到混合物,将混合物通过柱层析法进行纯化,得到中间产物手性环戊烯醇;产率为38%。

[0021] 将手性环戊烯醇的乙醇溶液中缓慢加入稀HCl(稀盐酸),反应在常温条件下进行反应2-4小时后,萃取、干燥、纯化,干燥后得到混合物在减压浓缩除去溶剂后,再通过柱色谱法纯化,即得产物(1S, 5R)-Corey内酯,产率为95%。

[0022] 所述HCl的摩尔浓度为1M。

[0023] 图2为实施例1制得的(1S, 5R)-Corey内酯的核磁氢谱;图3为实施例1制得的(1S, 5R)-Corey内酯的核磁碳谱图。由图1和图2可以确定产物为(1S, 5R)-Corey内酯。

[0024] 虽然本发明已以较佳实施例公开如上,但它们并不是用来限定本发明的,任何熟习此技艺者,在不脱离本发明之精神和范围内,自当可作各种变化或润饰,因此本发明的保护范围应当以本申请的权利要求保护范围所界定的为准。

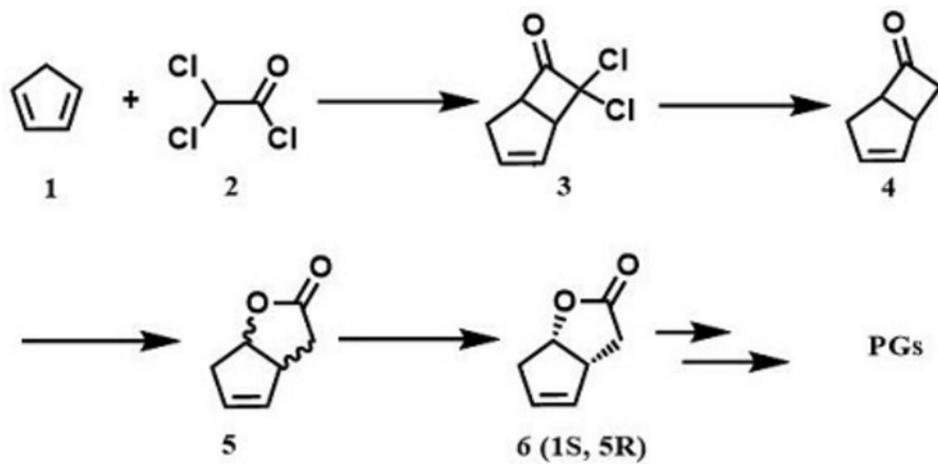


图1

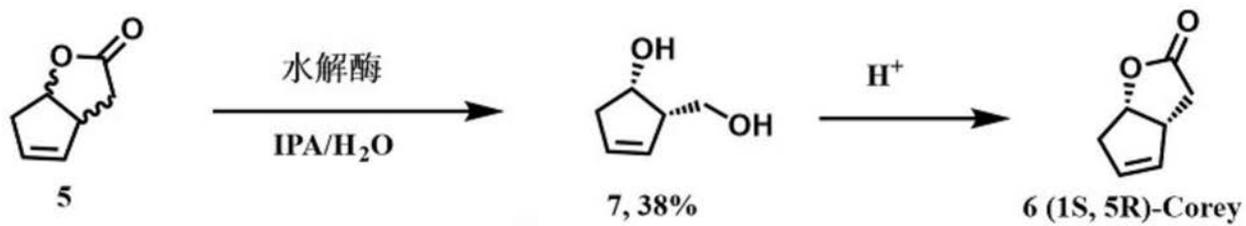


图2

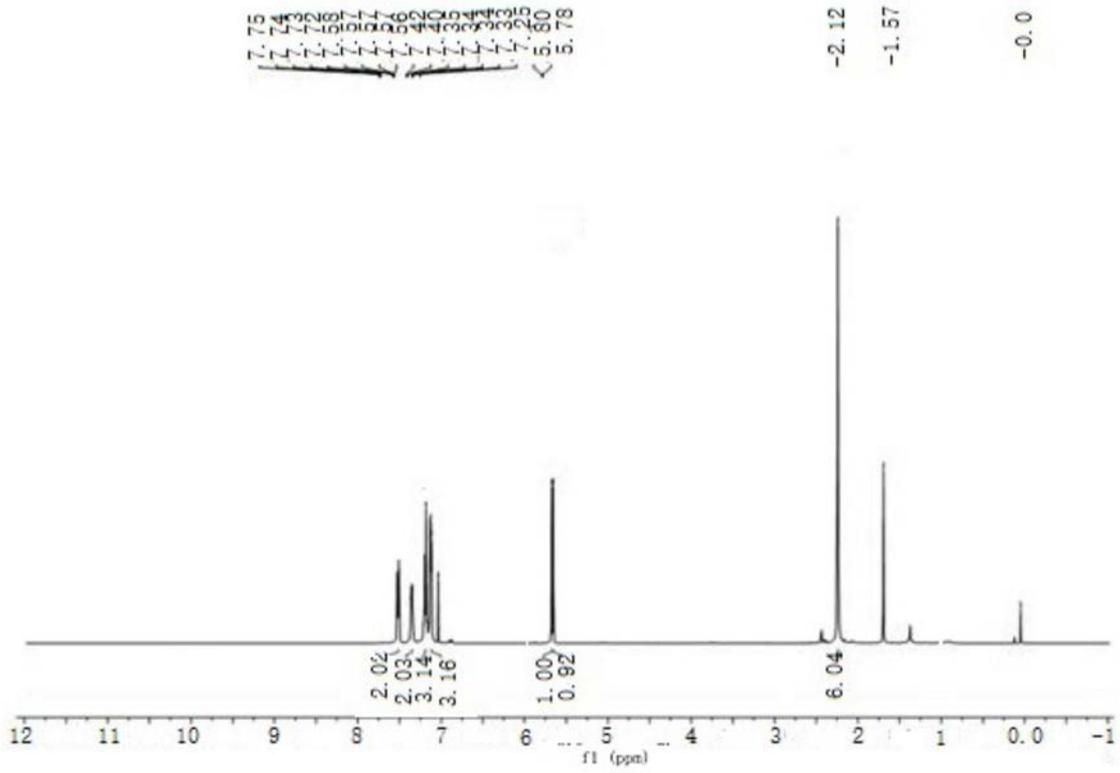


图3

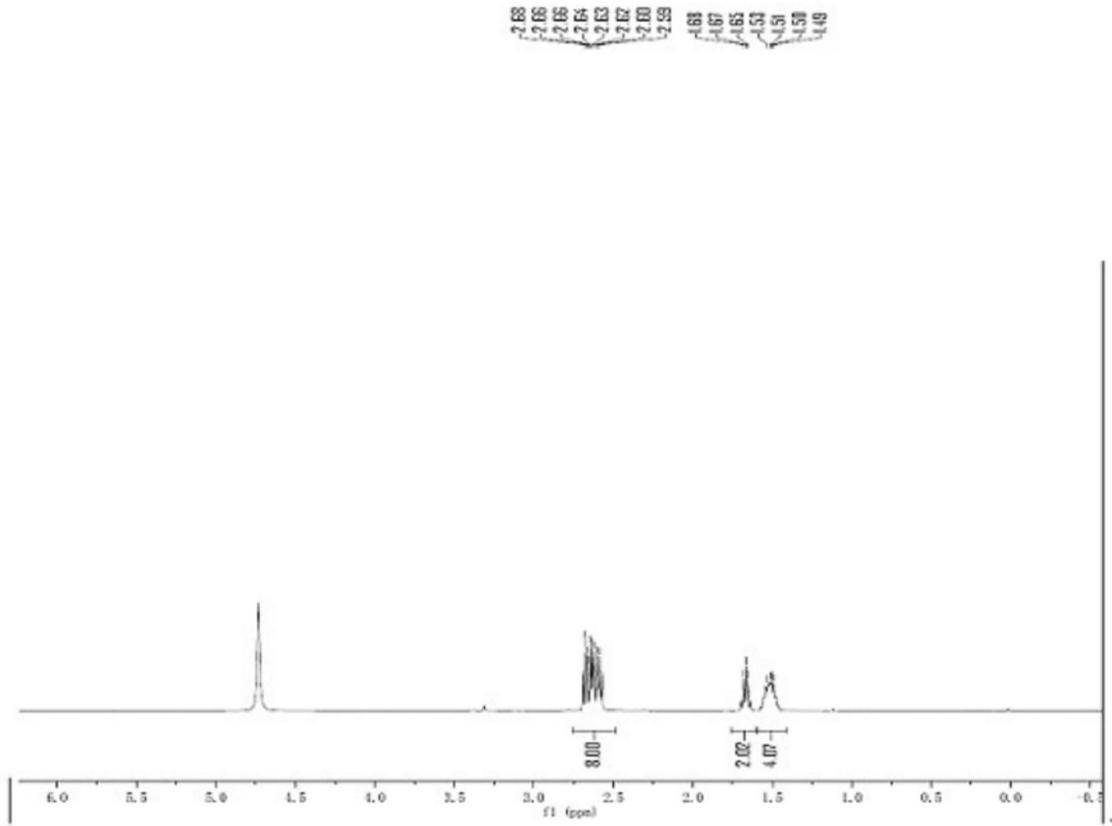


图4