

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 209/42 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510049887.4

[45] 授权公告日 2008年6月4日

[11] 授权公告号 CN 100391945C

[22] 申请日 2005.5.31

[21] 申请号 200510049887.4

[73] 专利权人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市玉古路20号

[72] 发明人 陈新志 钱超

[56] 参考文献

EP1354875A1 2003.10.22

EP1338591A1 2003.10.22

EP1348684A1 2003.10.1

EP1354874A1 2003.10.22

EP1323729A1 2003.7.2

US5463077A 1995.10.31

EP1354876A1 2003.10.22

JP2001294573A 2001.10.23

审查员 徐利

[74] 专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司

代理人 唐银益

权利要求书2页 说明书8页

[54] 发明名称

一种 S-(-)- 吲哚啉-2-羧酸的合成方法

[57] 摘要

本发明公开了一种 S-(-)- 吲哚啉-2-羧酸的合成方法，以 L-苯丙氨酸为主要起始原料，依次经过氯化、环合、还原这三大步骤。本发明的 S-(-)- 吲哚啉-2-羧酸的合成方法，环境友好、工艺简单、成本低、收率高。

1、一种S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：以L-苯丙氨酸为主要起始原料，依次包括以下步骤：

1)、氯化：将L-苯丙氨酸、溶剂和乙醇于搅拌条件下，通入氯气进行氯化反应，所述L-苯丙氨酸与溶剂的重量比为1：7~1：12，所述乙醇的用量为L-苯丙氨酸物质的量的10%~31%，反应温度为10~30℃，反应时间为0.5~2小时；将所述氯化反应所得的盐酸盐晶体依次进行水解、真空脱除溶剂、洗涤、干燥步骤，得L-2, 4-二氯苯丙氨酸；

2)、环合：将上述L-2, 4-二氯苯丙氨酸在溶剂中、于铜盐催化剂的作用下进行环合反应，所述L-2, 4-二氯苯丙氨酸与溶剂的重量比为1：1~1：3，所述铜盐催化剂的重量是L-2, 4-二氯苯丙氨酸的5%~15%；所述反应温度为100~140℃，反应时间2~6小时；反应结束后，再依次进行萃取、洗涤、干燥、脱除溶剂步骤，得S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸；

3)、还原：将上述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与钠、叔丁醇在溶剂中进行回流反应，所述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与溶剂的重量比为1：4~1：8.2，钠及叔丁醇的用量均为S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的物质的量的1~3倍；反应结束后再依次进行过滤、脱除溶剂步骤。

2、根据权利要求1所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤3)的还原反应中先将S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与部分溶剂混合，配成浓度为49%的S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸溶液，再将所述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸溶液以滴加的方式加入钠、叔丁醇、剩余溶剂组成的混合物中进行回流反应。

3、根据权利要求1或2所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤3)的回流反应时间为2~6小时。

4、根据权利要求3所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所

述步骤1)的水解步骤中用冰水进行水解。

5、根据权利要求4所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤1)的氯化反应中所用溶剂为卤代物。

6、根据权利要求5所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述卤代物为氯仿或四氯化碳。

7、根据权利要求6所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤2)的环合反应中所用铜盐催化剂为氯化铜或氯化亚铜。

8、根据权利要求7所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤2)的环合反应中所用溶剂为二乙醇胺。

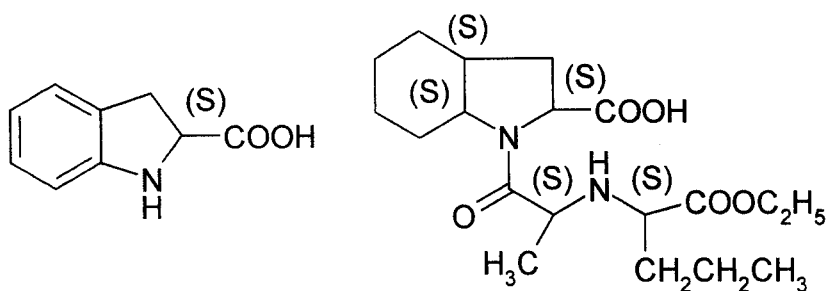
9、根据权利要求8所述的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，其特征在于：所述步骤3)的还原反应中所用溶剂为四氢呋喃。

一种S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法

技术领域

本发明涉及一种有机化合物的合成方法，特别是S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法。

背景技术



S-1

S-2

分子式如 S-1 所示的 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸，是合成药物培多普利（分子式如 S-2 所示）的关键中间体。S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法国内尚无文献报道，国外的相关文献也不多见。美国专利 US4914214，USP4508729 对该物质的合成方法有所涉及，均以吲哚-2-羧酸为原料，经酯化、还原、水解得到外消旋吲哚啉-2-羧酸后进行拆分。但是，这些方法都存在着原料价格昂贵，拆分产物的手性纯度及收率都不高等缺陷。

发明内容

针对现有技术中存在的不足之处，本发明提供一种环境友好、工艺简单、成本低、收率高的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法。

本发明为达到以上目的，是通过这样的技术方案来实现的：提供一种S-(-)-

吲哚啉-2-羧酸的合成方法：以L-苯丙氨酸为原料，依次包括以下步骤：

1)、氯化：将L-苯丙氨酸、溶剂和乙醇于搅拌条件下，通入氯气进行氯化反应，L-苯丙氨酸与溶剂的重量比为1：7~1：12，乙醇的用量为L-苯丙氨酸物质的量的10%~31%，反应温度为10~30℃，反应时间为0.5~2小时；将所述氯化反应所得的盐酸盐晶体依次进行水解、真空脱除溶剂、洗涤、干燥步骤，得L-2, 4-二氯苯丙氨酸；

2)、环合：将上述L-2, 4-二氯苯丙氨酸在溶剂中、于铜盐催化剂的作用下进行环合反应，L-2, 4-二氯苯丙氨酸与溶剂的重量比为1：1~1：3，铜盐催化剂的重量是L-2, 4-二氯苯丙氨酸的5%~15%；反应温度为100~140℃，反应时间2~6小时；反应结束后，再依次进行萃取、洗涤、干燥、脱除溶剂步骤，得S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸；

3)、还原：将上述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与钠、叔丁醇在溶剂中进行回流反应，所述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与溶剂的重量比为1：4~1：8.2，钠及叔丁醇的用量均为S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的物质的量的1~3倍；反应结束后再依次进行过滤、脱除溶剂步骤。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的一种改进：步骤3)的还原反应中先将S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与部分溶剂混合，配成浓度为49%的S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸溶液，再将所述S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸溶液以滴加的方式加入钠、叔丁醇、剩余溶剂组成的混合物中进行回流反应。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤3)的回流反应时间为2~6小时。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤1)的水解

步骤中用冰水进行水解。

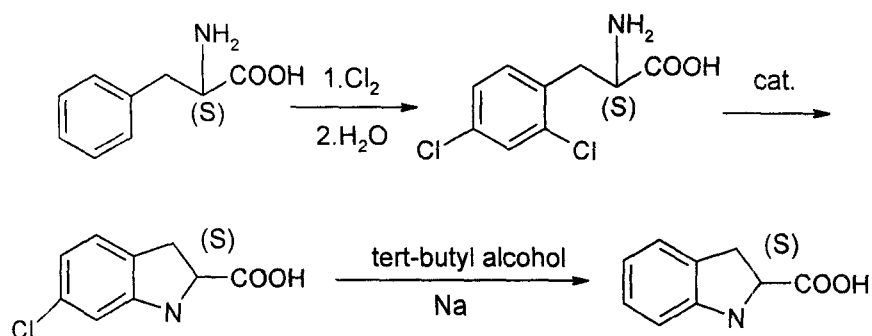
作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤1)的氯化反应中所用溶剂为卤代物，例如氯仿或四氯化碳。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤2)的环合反应中所用铜盐催化剂为氯化铜或氯化亚铜。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤2)的环合反应中所用溶剂为二乙醇胺。

作为本发明的S-(-)-吲哚啉-2-羧酸合成方法的进一步改进：步骤3)的还原反应中所用溶剂为四氢呋喃。

反应式如下：



本发明的 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，以手性有机化合物——L-苯丙氨酸为原料，经过氯化、环合和还原三步反应合成 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸。本发明的路线由于采用了与目标产物具有相同构型的化合物为原料，故合成过程不需要进行拆分，省略了拆分步骤、简化了工艺操作。原料 L-苯丙氨酸目前已经能大规模生产，因此可以降低生产成本。本发明的 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，与以往的合成外消旋体再拆分的工艺相比，具有工艺路线短、收率高（以 L-苯丙氨酸计，最高能达 36.5%），所得产品光学活性高的优点。

具体实施方式

原料 L-苯丙氨酸旋光度为 $[\alpha]_D^{25} = -33.0$ ($c=2.0$, H_2O)

实施例 1: S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法, 以 L-苯丙氨酸为主要起始原料, 依次经下述步骤制成:

(1) 氯化, 即 L-2,4-二氯苯丙氨酸的制备:

2000ml 的三口烧瓶中加入 208g (1.26mol) L-苯丙氨酸及 1600g 以无水氯化钙干燥过的四氯化碳, 再加入 7.2ml (0.126mol) 无水乙醇, 于搅拌条件下, 10°C 左右通入氯气, 此时开始析出盐酸盐结晶, 继续通氯气 1h 后停止通入。加热赶除 HCl 气体, 再加入 400ml 冰水水解盐酸盐; 真空脱除溶剂后析出 L-2,4-二氯苯丙氨酸固体, 石油醚洗涤后干燥, 得本步骤产品 130g, 熔点 243~245°C (dec.), 收率 44%。

(2) 环合, 即 S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的制备:

1000ml 三口烧瓶中加入二乙醇胺 100g, 氯化铜 5g, 搅拌升温至 100°C 后分批加入 100g (0.42mol) L-2,4-二氯苯丙氨酸, 完全溶解后, 保持 100°C 继续反应 4h。结束反应后以 200ml 乙酸乙酯萃取, 萃取相以 100ml 水洗涤后以无水硫酸钠干燥, 减压脱除溶剂, 得灰白色固体—S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸, 石油醚洗涤后干燥, 得本步骤产品 25g, 熔点 203~204°C (dec.), 收率 30%。

(3) 还原, 即 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的制备:

500ml 三口烧瓶中加入 75g 四氢呋喃及 8.5g (0.37mol) 钠砂, 强烈搅拌下加入新蒸的叔丁醇 27.5g (0.37mol) 制成混合物。此时, 于 30 分钟内向上述混合物中滴加 50g 溶有 24.5g (0.125mol) S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的四氢呋喃溶液 (即由 24.5g S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸与 25.5g 的四氢呋喃混合所得, 浓度为 49% 的 S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸溶液), 回流反应 2 小时。反应结束后过滤除去未

反应的钠，脱除溶剂后得产品 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸，干燥，得 14g 产品，熔点 184~186℃， $[\alpha]_{589}^{20} = -27.5$ (c=1.0, DMSO)，收率 68.3%。

实施例 2: S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，以 L-苯丙氨酸为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

(1) 氯化，即 L-2, 4-二氯苯丙氨酸的制备：

2000ml 的三口烧瓶中加入 208g (1.26mol) L-苯丙氨酸及 2000g 以无水氯化钙干燥过的四氯化碳，再加入 14.4ml (0.256mol) 无水乙醇，于搅拌条件下，20℃左右通入氯气，此时开始析出盐酸盐结晶，继续通氯气 1.5h 后停止通入。加热赶除 HCl 气体，再加入 400ml 水水解盐酸盐。真空脱除溶剂后析出 L-2, 4-二氯苯丙氨酸固体，石油醚洗涤后干燥，得本步骤产品 188g，熔点 243~245℃ (dec.)，收率 63.2%。

(2) 环合，即 S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的制备：

1000ml 三口烧瓶中加入二乙醇胺 200g，氯化铜 10g，搅拌升温至 100℃后分批加入 100g (0.42mol) L-2, 4-二氯苯丙氨酸，完全溶解后，保持 120℃继续反应 2h。结束反应后以 200ml 乙酸乙酯萃取，萃取相以 100ml 水洗涤后以无水硫酸钠干燥，减压脱除溶剂，得灰白色固体—S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸，石油醚洗涤后干燥，得本步骤产品 28g，熔点 203~204℃ (dec.)，收率 33.4%。

(3) 还原，即 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的制备：

500ml 三口烧瓶中加入 125g 四氢呋喃及 2.88g (0.125mol) 钠砂，强烈搅拌下加入新蒸的叔丁醇 9.25g (0.125mol)。此时，于 30 分钟内滴加 50g 溶有 24.5g (0.125mol) S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的四氢呋喃溶液，回流反应 4 小时。反应结束后过滤除去未反应的钠，脱除溶剂后得产品 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸，干

燥，得 9g 产品，熔点 184~186℃， $[\alpha]_{589}^{20} = -26.5$ (c=1.0, DMSO)，收率 43.9%。

实施例 3: S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法，以 L-苯丙氨酸为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

(1) 氯化，即 L-2, 4-二氯苯丙氨酸的制备：

1000ml 的三口烧瓶中加入 104g (0.63mol) L-苯丙氨酸及 1200g 以无水氯化钙干燥过的四氯化碳，再加入 10.8ml (0.192mol) 无水乙醇，于搅拌条件下，30℃左右通入氯气，此时开始析出盐酸盐结晶，继续通氯气 2h 后停止通入。加热赶除 HCl 气体，再加入 200ml 水水解盐酸盐。真空脱除溶剂后析出 L-2, 4-二氯苯丙氨酸固体，石油醚洗涤后干燥，得本步骤产品 108g，熔点 243~245℃ (dec.)，收率 72.6%。

(2) 环合，即 S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的制备：

1000ml 三口烧瓶中加入二乙醇胺 300g，氯化铜 15g，搅拌升温至 100℃后分批加入 100g (0.42mol) L-2, 4-二氯苯丙氨酸，完全溶解后，保持 140℃回流反应 6h。结束反应后以 200ml 乙酸乙酯萃取，萃取相以 100ml 水洗涤后以无水硫酸钠干燥，减压脱除溶剂，得灰白色固体—S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸，石油醚洗涤后干燥，得本步骤产品 54g，熔点 203~204℃ (dec.)，收率 64.4%。

(3) 还原，即 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的制备

1000ml 三口烧瓶中加入 350g 四氢呋喃及 11.5g (0.5mol) 钠砂，强烈搅拌下加入新蒸的叔丁醇 37g (0.5 mol)。此时，于 30 分钟内滴加 100g 溶有 49g (0.25mol) S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的四氢呋喃溶液，回流反应 6 小时。反应结束后过滤除去未反应的钠，脱除溶剂后得产品 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸，干燥，得 32g 产品，熔点 180~182℃， $[\alpha]_{589}^{20} = -28.5$ (c=1.0, DMSO)，收率 78.0%。

实施例 4: 一种 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法, 以 L-苯丙氨酸为主要起始原料, 依次经下述步骤制成:

(1) 氯化, 即 L-2, 4-二氯苯丙氨酸的制备

2000ml 的三口烧瓶中加入 208g (1.26 mol) L-苯丙氨酸及 1600g 以无水氯化钙干燥过的氯仿, 再加入 7.2ml (0.126mol) 无水乙醇, 于搅拌条件下, 20℃左右通入氯气, 此时开始析出盐酸盐结晶, 继续通氯气 0.5h 后停止通入。加热赶除 HCl 气体, 再加入 200ml 水水解盐酸盐。真空脱除溶剂后析出 L-2, 4-二氯苯丙氨酸固体, 石油醚洗涤后干燥, 得本步骤产品 120g, 熔点 243~245℃ (dec.), 收率 40.4%。

(2) 环合, 即 S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的制备

1000ml 三口烧瓶中加入二乙醇胺 100g, 氯化亚铜 10g, 搅拌升温至 100℃后分批加入 100g (0.42mol) L-2, 4-二氯苯丙氨酸, 完全溶解后, 保持 100℃继续反应 4h。结束反应后以 200ml 乙酸乙酯萃取, 萃取相以 100ml 水洗涤后以无水硫酸钠干燥, 减压脱除溶剂, 得灰白色固体—S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸, 石油醚洗涤后干燥, 得本步骤产品 37g, 熔点 203~204℃ (dec.), 收率 44.2%。

(3) 还原, 即 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的制备

500ml 三口烧瓶中加入 75g 四氢呋喃及 8.5g (0.37mol) 钠砂, 强烈搅拌下加入新蒸的叔丁醇 27.5g。此时, 于 30 分钟内滴加 50g 溶有 24.5g (0.125mol) S-吲哚啉-6-氯-2-羧酸的四氢呋喃溶液, 回流反应 2 小时。反应结束后过滤除去未反应的钠, 脱除溶剂后得产品 S-(-)-吲哚啉-2-羧酸, 干燥, 得 12g 产品, 熔点 184~186℃, $[\alpha]_{589}^{20} = -27.0$ (c=1.0, DMSO), 收率 58.5%。

最后, 还需要注意的是, 以上列举的仅是本发明的若干个具体实施例。

显然，本发明不限于以上实施例，还可以有许多变形。本领域的普通技术人员能从本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形，均应认为是本发明的保护范围。