



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108409589 A

(43)申请公布日 2018.08.17

(21)申请号 201810252541.1

(22)申请日 2018.03.26

(71)申请人 爱斯特(成都)生物制药股份有限公司

地址 611137 四川省成都市温江区成都海峡工业园科林路西段488号

(72)发明人 罗建业 徐兴兵 郭鹏

(74)专利代理机构 成都创新引擎知识产权代理有限公司 51249

代理人 柴越

(51)Int.Cl.

C07C 227/40(2006.01)

C07C 229/34(2006.01)

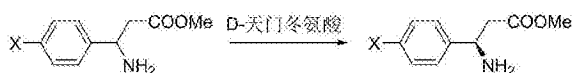
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法

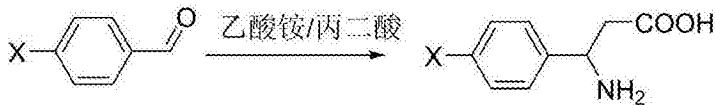
(57)摘要

本发明公开了一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法,其步骤为:首先通过对卤苯甲醛与丙二酸和乙酸铵反应制备β-氨基酸消旋体,再通过β-氨基酸消旋体与氯化亚砷反应制备β-氨基酸酯消旋体,拆分β-氨基酸酯消旋体制备出带手性的β-氨基酸酯。本发明公开的方法合成步骤短、周期短、成本低、总收率高,可用于工业化生产。

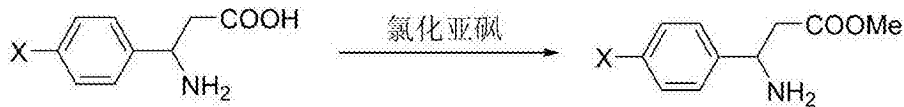


1. 一种带手性的β-氨基酸的制备方法,其特征在于,包括三个反应步骤:

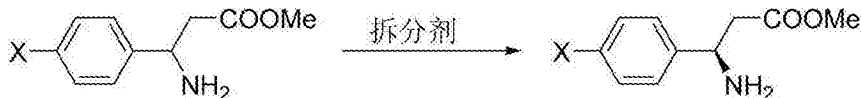
(1) β-氨基酸消旋体的制备:



(2) β-氨基酸酯消旋体的制备



(3) β-氨基酸酯的拆分



其中,三个步骤中,X为F、Cl、Br中的一种;所述拆分剂为青霉素酰化酶PGA、天冬氨酸中的至少一种,优选天门冬氨酸。

2. 根据权利要求1所述的一种带手性的β-氨基酸的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)的具体操作过程如下:将通过步骤(2)制备的β-氨基酸酯消旋体溶于有机溶剂,加入少量去离子水,再加入拆分剂,控制整个过程中反应体系的温度在26-30℃,反应持续24-36h,进行分离纯化,得到带手性的β-氨基酸酯。

3. 根据权利要求2所述的一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为四氢呋喃、DMF、丙酮、乙醚、DMSO、甲醇、乙腈中的至少一种,所述β-氨基酸酯消旋体与有机溶剂的质量比为1:10-1:13.5,优选1:10。

4. 根据权利要求2所述的一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中β-氨基酸酯消旋体与拆分剂的当量比为1:0.3-1:0.8,优选1:0.7。

5. 根据权利要求2所述的一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中的分离纯化具体操作步骤为:拆分过滤后的粗品经过2-4次重结晶直到光学纯度即ee值达标后,过滤,固体加水,用碳酸钾水溶液调节pH在9-10之间进行盐解,然后用醚类进行产物萃取,再经盐洗、过滤、浓缩至干,加溶剂在0-5℃下搅拌析晶,过滤,烘干即得带手性的β-氨基酸酯。

6. 根据权利要求5所述的一种带手性的β-氨基酸酯的制备方法,其特征在于,所述萃取用醚为甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、乙醚中的至少一种,优选甲基叔丁基醚;所述析晶用溶剂为石油醚、正庚烷、乙醚、氯仿、四氯化碳、苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜中的至少一种,优选石油醚。

## 一种带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于氨基酸酯合成领域,具体涉及一种带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的制备方法。

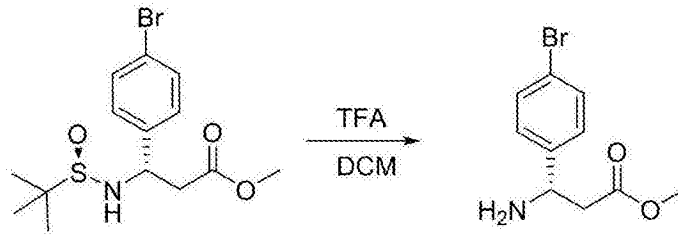
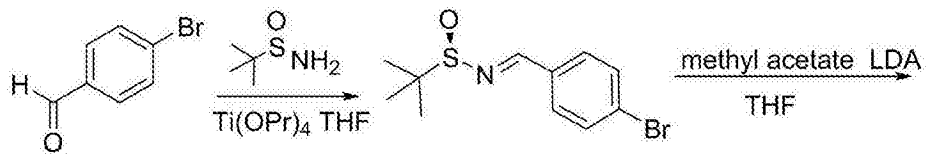
### 背景技术

[0002] 氨基酸是组成蛋白质的基本单元,在人体及动物生命活动中起着举足轻重的作用。光学纯氨基酸是合成多肽和内酰胺类抗生素等药物的重要中间体,在药物合成、新材料合成、食品添加剂和精细化学品的开发等方面都具有巨大的应用价值。然而,人工合成的氨基酸大多是外消旋体,在多数情况下,外消旋氨基酸的两个异构体具有不同的生理作用,有时甚至药性完全相反,对外消旋氨基酸进行拆分是一种获得手性氨基酸的重要方法。目前, $\alpha$ 氨基酸的拆分方法主要有化学拆分法、手性膜拆分法、色谱拆分法,酶拆分法、诱导结晶法和提取拆分法等。但是,对于 $\beta$ 氨基酸的拆分方法却报道很少。

[0003] 1999年,Younghee Lee等人在文献“Traceless Solid-Phase Synthesis of Chiral 3-Aryl $\beta$ -Amino Acid Containing Peptides Using a Side-Chain-Tethered $\beta$ -Amino Acid Building Block”中以对溴苯甲醛为起始原料,通过三步反应得到了手性的 $\beta$ -氨基酸酯(式1),但是该路线有以下不足之处:第一步手性源太贵;第二步反应温度在 $-78^{\circ}\text{C}$ ,对反应设备要求高。

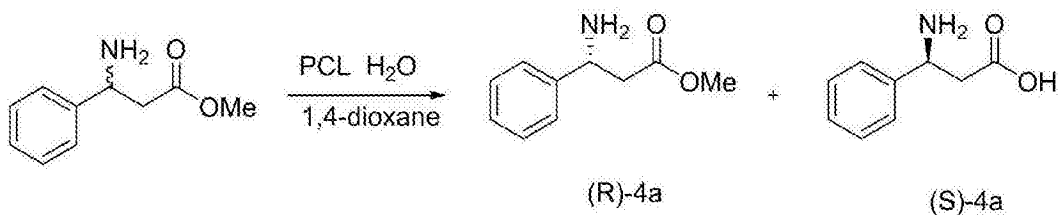
[0004] 2009年,Vicente Gotor等人在文献“Stereoselective Chemoenzymatic Preparation of  $\beta$ -Amino Esters:Molecular Modelling Considerations in Lipase-Mediated Processes and Application to the Synthesis of (S)-Dapoxetine”中以消旋的 $\beta$ -氨基酸酯为起始原料,用PCL作为手性拆分剂,通过一步得到R-构型的 $\beta$ -氨基酸酯和S-构型的手性氨基酸(式2),虽然此反应简单,但是PCL酶价格昂贵。

[0005] 2010年,Guohua Hou等人在文献“Highly Efficient Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Unprotected $\beta$ -Enamine Esters”中以化合物1为起始原料,通过手性配体催化剂一步合成手性的 $\beta$ -氨基酸酯(式3),该路线反应简单,但是所用的手性配体价格昂贵。

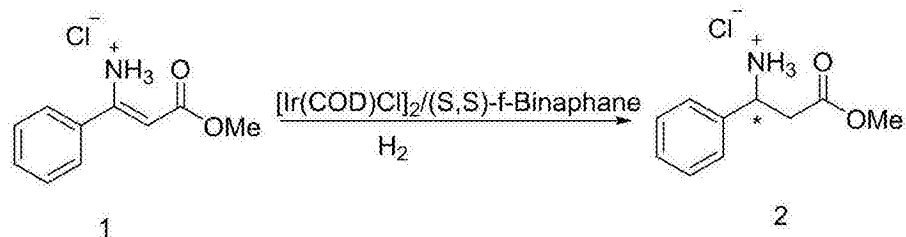


式 1

[0006]



式 2



式 3

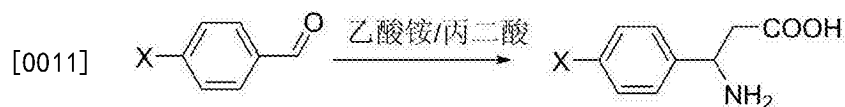
[0007] 综上所述,现有合成带手型的 $\beta$ -氨基酸酯的方法所用原料价格高、反应条件苛刻、对设备要求高。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于:针对上述存在的问题,本发明提供了一种带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的制备方法,该方法采用拆分步骤,对合成的 $\beta$ -氨基酸酯消旋体进行拆分得到带手性的 $\beta$ -氨基酸酯。此方法步骤短、成本低、工艺操作方便、安全且带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的总收率高。

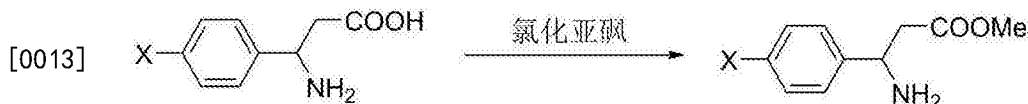
[0009] 本发明采用的技术方案如下:一种带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的制备方法,包括三个反应步骤:

[0010] (1)  $\beta$ -氨基酸消旋体的制备:

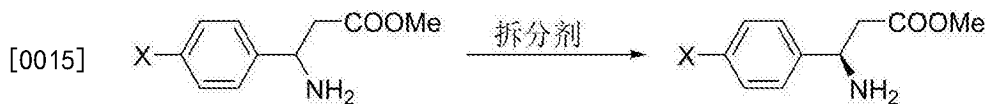


[0011]

[0012] (2)  $\beta$ -氨基酸酯消旋体的制备



[0014] (3)  $\beta$ -氨基酸酯的拆分



[0016] 其中,三个步骤中,X为F、Cl、Br中的一种;所述拆分剂为青霉素酰化酶PGA、天冬氨酸中的至少一种,优选天门冬氨酸。

[0017] 所述步骤(3)的具体操作过程如下:将通过步骤(2)制备的 $\beta$ -氨基酸酯消旋体溶于有机溶剂,加入少量去离子水,再加入拆分剂,控制整个过程中反应体系的温度在26-30℃,反应持续24-36h,进行分离纯化,得到带手性的 $\beta$ -氨基酸酯。

[0018] 进一步地,所述有机溶剂为四氢呋喃、DMF、丙酮、乙醚、DMSO、甲醇、乙腈中的至少一种,所述 $\beta$ -氨基酸酯消旋体与有机溶剂的质量比为1:10.0-1:13.5,优选1:10。

[0019] 进一步地,所述步骤(3)中 $\beta$ -氨基酸酯消旋体与拆分剂的当量比为1:0.3-1:0.8,优选1:0.7。

[0020] 具体地,制备带手性的 $\beta$ -氨基酸酯,需要将 $\beta$ -氨基酸酯消旋体溶解在合适的有机溶剂中,并加入适当的拆分剂进行拆分,使之在一定温度下反应一定的时间,再进行分离纯化处理。在制备过程中,有机溶剂与拆分剂的量需严格控制,才能制备出高产率的带手性的 $\beta$ -氨基酸酯。

[0021] 所述步骤(3)中的分离纯化具体操作步骤为:拆分过滤后的粗品经过2-4次重结晶直到光学纯度即ee值达标后,过滤,固体加水,用碳酸钾水溶液调节pH在9-10之间进行盐解,然后用醚类进行产物萃取,再经盐洗、过滤、浓缩至干,加溶剂在0-5℃下搅拌析晶,过滤,烘干即得带手性的 $\beta$ -氨基酸酯。

[0022] 进一步地,所述萃取用醚为甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、乙醚中的至少一种,优选甲基叔丁基醚;所述析晶用溶剂为石油醚、正庚烷、乙醚、氯仿、四氯化碳、苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砷中的至少一种,优选石油醚。

[0023] 具体地,萃取用醚和析晶用溶剂的选择直接影响萃取和析晶效果,而萃取和析晶的效果进一步影响带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的产率。

[0024] 综上所述,由于采用了上述技术方案,本发明的有益效果是:本发明以对卤苯甲醛为起始原料,通过3步反应得到带手性的 $\beta$ -氨基酸酯,本发明所采用的方法成本低廉,简便易行,对设备要求不高,安全且总收率高,适于工业化应用。

## 附图说明

[0025] 本发明将通过例子并参照附图的方式说明,其中:

[0026] 图1:制备带手性的 $\beta$ -氨基酸酯的反应式。

## 具体实施方式

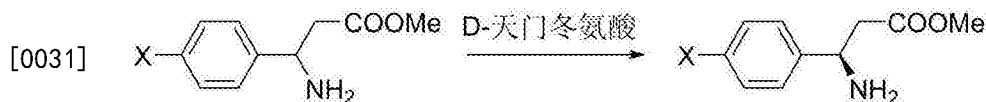
[0027] 本说明书中公开的所有特征,或公开的所有方法或过程中的步骤,除了互相排斥

的特征和/或步骤以外,均可以以任何方式组合。

[0028] 根据本发明说明书(包括任何附加权利要求、摘要)的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0029] 实施例1

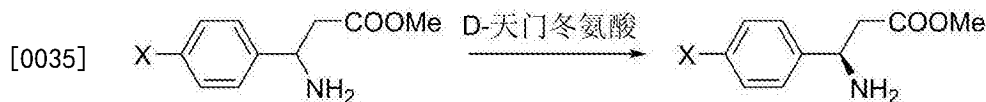
[0030]  $\beta$ -氨基酸酯的拆分方法,如下式所示:



[0032] 将3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯(1.6kg, 1.0eq)、D-天门冬氨酸(0.51kg, 0.7eq)、去离子水(2.0kg)依次加到四氢呋喃(16.0kg)溶液中,升温至26-30℃后,保温26-30℃下反应24-36h,取样中控固体光学纯度即ee值在85-93%之间后,其余体系全部过滤得到固体A1。然后将固体A1加入到四氢呋喃(10.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体的ee值在95-98%之间后,其余体系全部过滤得到固体A2,然后再将固体A2加入到四氢呋喃(8.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在98-99%之间后,其余体系全部过滤得到手性纯度很高的固体A3,将固体A3加入到自来水(5.0kg)中,用碳酸钾水溶液调pH=9-10解盐,用甲基叔丁基醚(8.0kg)萃取产物,有机相再进行盐洗后,过滤,浓缩干,加石油醚(2.0kg)0-10℃下搅拌析晶,过滤,烘干得到带手性的 $\beta$ -氨基酸酯(0.45kg), ee%=99.3%,收率:28%。

[0033] 实施例2

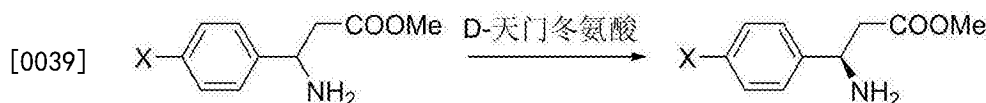
[0034]  $\beta$ -氨基酸酯的拆分方法,如下式所示:



[0036] 将3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯(1.6kg, 1.0eq)、D-天门冬氨酸(0.43kg, 0.6eq)、去离子水(2.0kg)依次加到四氢呋喃(16.0kg)溶液中,升温至26-30℃后,保温26-30℃反应24-36h后,取样中控固体光学纯度即ee值在85-93%之间后,其余体系全部过滤得到固体A1。然后将固体A1加入到四氢呋喃(10.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在95-98%之间后,其余体系全部过滤得到固体A2,然后再将固体A2加入到四氢呋喃(8.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在95-98%之间后,其余体系全部过滤得到手性纯度很高的固体A3,将固体A3加入到自来水(5.0kg)中,用碳酸钾水溶液调pH=9-10解盐,用甲基叔丁基醚(8.0kg)萃取产物,有机相再进行盐洗后,过滤,浓缩干,加石油醚(2.0kg)0-10℃下搅拌析晶,过滤,烘干得到带手性的 $\beta$ -氨基酸酯(0.48kg), ee%=97.0%,收率:30%。

[0037] 实施例3

[0038]  $\beta$ -氨基酸酯的拆分方法,如下式所示:



[0040] 将3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯(1.6kg, 1.0eq)、D-天门冬氨酸(0.36kg, 0.5eq)、去离子水(2.0kg)依次加到四氢呋喃(16.0kg)溶液中,升温至26-30℃后,保温26-

30℃反应24-36h后,取样中控固体光学纯度即ee值在50-57%之间后,其余体系全部过滤得到固体A1。然后将固体A1加入到四氢呋喃(10.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在53-58%之间后,其余体系全部过滤得到固体A2,然后再将固体A2加入到四氢呋喃(8.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在55-62%之间后,其余体系全部过滤得到手性纯度的固体A3,将固体A3加入到自来水(5.0kg)中,用碳酸钾水溶液调PH=9-10解盐,用甲基叔丁基醚(8.0kg)萃取产物,有机相再进行盐洗后,过滤,浓缩干,加石油醚(2.0kg)0-10℃下搅拌析晶,过滤,烘干得到带手性的β-氨基酸酯(0.62kg),ee%=61%,收率:39%。

[0041] 通过实施例1,2,3的比对发现,当β-氨基酸酯消旋体与拆分剂的当量比为1:0.7时,所得到的带手性的β-氨基酸酯的光学纯度比较高,说明拆分剂的用量在此发明中占据重要作用。从表1的实施例1、2、3所示的峰面积比对发现,峰1和峰2的峰面积差异最大即拆分效果最好的为实施例1所得产物,亦可说明拆分剂的用量对拆分效果有明显的影响。

[0042] 实施例4

[0043] β-氨基酸酯的拆分方法,如下式所示:

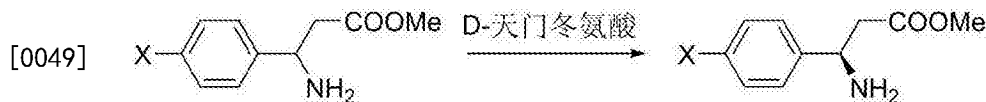


[0045] 将3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯(1.6kg,1.0eq)、D-天门冬氨酸(0.51kg,0.7eq)、去离子水(2.0kg)依次加到四氢呋喃(16.0kg)溶液中,升温至26-30℃后,保温26-30℃下反应24-36h,取样中控固体光学纯度即ee值在85-93%之间后,其余体系全部过滤得到固体A1。然后将固体A1加入到四氢呋喃(10.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体的ee值在95-98%之间后,其余体系全部过滤得到固体A2,然后再将固体A2加入到四氢呋喃(8.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在98-99%之间后,其余体系全部过滤得到手性纯度很高的固体A3,将固体A3加入到自来水(5.0kg)中,用碳酸钾水溶液调PH=9-10解盐,用甲基叔丁基醚(8.0kg)萃取产物,有机相再进行盐洗后,过滤,浓缩干,加正庚烷(2.0kg)0-10℃下搅拌析晶,过滤,烘干得到带手性的β-氨基酸酯(0.40kg),ee%=89.1%,收率:24.8%。

[0046] 通过实施例1,4比对发现,析晶用溶剂的种类会影响带手性β-氨基酸酯的产率和光学纯度,当析晶用溶剂为石油醚时,带手性β-氨基酸酯的产率和光学纯度均较高。

[0047] 实施例5

[0048] β-氨基酸酯的拆分方法,如下式所示:



[0050] 将3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯(1.6kg,1.0eq)、D-天门冬氨酸(0.43kg,0.6eq)、去离子水(2.0kg)依次加到丙酮(16.0kg)溶液中,升温至26-30℃后,保温26-30℃反应24-36h后,取样中控固体光学纯度即ee值在85-93%之间后,其余体系全部过滤得到固体A1。然后将固体A1加入到丙酮(10.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在95-98%之间后,其余体系全部过滤得到固体A2,然后再将固体A2加入到丙酮(8.0kg)溶液中,保温26-30℃反应12-24h后,取样中控固体ee值在95-98%之间后,其余体

系全部过滤得到手性纯度很高的固体A3,将固体A3加入到自来水(5.0kg)中,用碳酸钾水溶液调pH=9-10解盐,用甲基叔丁基醚(8.0kg)萃取产物,有机相再进行盐洗后,过滤,浓缩干,加石油醚(2.0kg)0-10℃下搅拌析晶,过滤,烘干得到带手性的β-氨基酸酯(0.40kg), ee%=95.0%,收率:25%。

[0051] [表1]

[0052]

实施 例	特征峰 编号	保留时 间(min)	对称 因子	峰高	峰宽	峰面积	峰面积 百分比
1	1	5.446	0.508	0.571	0.152	5.192	0.325
	2	7.839	0.869	97.842	0.271	1593.404	99.675
2	1	5.510	0.896	10.294	0.149	92.022	1.510
	2	7.872	0.866	360.239	0.278	6003.413	98.490
3	1	5.484	0.916	82.500	0.155	765.066	19.461
	2	7.816	0.874	194.692	0.271	3166.254	80.539
4	1	5.490	0.899	8.176	0.147	102.322	1.970
	2	7.859	0.887	249.326	0.223	5069.423	97.623
5	1	5.461	0.606	1.303	0.153	28.411	1.780
	2	7.828	0.858	99.91	0.274	1584.265	99.258

[0053] 通过实施例2、5的比对发现,当反应溶剂为四氢呋喃时,所得带手性β-氨基酸酯的光学纯度下降,产率也有所降低,说明在此发明中,步骤(3)溶剂的选择会影响带手性β-氨基酸酯的产率和光学纯度。

[0054] 表1示出的是实施例1,2,3,4和5所得产物的液相色谱结果,从表1可以看出,峰面积差异最大的为实施例1所得产物,也即其拆分效果最好;通过实施例1,2,3的比对,实施例1,4的比对,和实施例2,5的比对,可以进一步了解到,β-氨基酸酯消旋体与拆分剂的用量比例,析晶用溶剂及反应溶剂的选择,均影响带手性β-氨基酸酯的光学纯度和产率。本发明所述实施例并不限定本发明的权利要求书、说明书及说明书附图,摘要及摘要附图,在本发明实施例中未出现的限定条件,并非表示本发明未要求保护,而是依本发明所施的实施例过多,无以穷举。

[0055] 综上所述,本发明公开的制备β-氨基酸酯的拆分的方法均采用常见试剂,原料成本低,拆分时间短,收率高,无苛刻的反应条件,安全、操作方便,且对环境友好,适合于大规模工业化生产。



[0056] 本发明并不局限于前述的具体实施方式。本发明扩展到任何在本说明书中披露的新特征或任何新的组合,以及披露的任一新的方法或过程的步骤或任何新的组合。

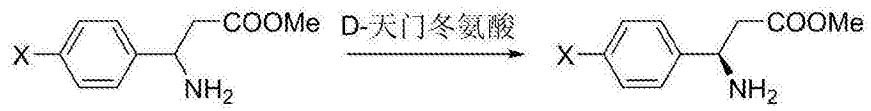


图1