



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113461508 A

(43)申请公布日 2021.10.01

(21)申请号 202010243145.X

(22)申请日 2020.03.31

(71)申请人 北京福元医药股份有限公司  
沧州分公司

地址 061108 河北省沧州市临港经济技术  
开发区华佗路5号

(72)发明人 刘志东 霍玉魁 李志刚 吕振远  
宋立起

(51)Int.Cl.

C07C 51/00(2006.01)

C07C 51/43(2006.01)

C07C 59/84(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,以及 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法。本发明将海因,苯甲醛和氢氧化钙在水中反应,得到包含亚苄基海因的反应体系;对上述反应体系加热进行水解反应,得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液;调节上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液pH为5-8,析晶得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。该方法绿色环保、产生的三废少,操作步骤少,方法简单易行;同时通过该方法制得的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙具有较高的收率和纯度。

1. 一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
  - (1) 将海因,苯甲醛和氢氧化钙在水中反应,得到包含亚苄基海因的反应体系;
  - (2) 将上述反应体系加热进行水解反应,得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液;
  - (3) 调节上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液的pH为5-8,析晶得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。
2. 根据权利要求1所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,海因,苯甲醛和氢氧化钙的摩尔比为1:1~1.3:0.6~1.0。
3. 根据权利要求1所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,反应温度为20~40℃。
4. 根据权利要求3所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,反应温度为20~30℃。
5. 根据权利要求1所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,反应温度为95~105℃。
6. 根据权利要求1所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,调节pH为6.5~7.5。
7. 一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,其特征在于,将根据权利要求1-6中任一权利要求所述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙加入溶剂中,再加入盐酸溶解,然后加入碱,降温至10~20℃,析晶,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品。
8. 根据权利要求7所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,其特征在于,所述溶剂包括甲醇,乙醇,异丙醇和DMF中的一种或几种。
9. 根据权利要求7所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,其特征在于,所述碱是胺类有机碱。
10. 根据权利要求9所述的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,其特征在于,所述胺类有机碱包括三乙胺,二乙胺,乙胺,乙醇胺,氨水或二异丙基乙胺。

## 一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,以及 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙进一步的纯化方法。

[0002]

### 背景技术

[0003]  $\alpha$ -酮苯丙氨酸是人体必需氨基酸即苯丙氨酸生物合成的前体,是复方 $\alpha$ -酮酸片的重要原料。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸及其盐也是功能饮料的重要成分。复方 $\alpha$ -酮酸片能增高肾小球滤过和尿蛋白的排泄,其配合低蛋白饮食减轻尿毒症患者的症状,在减慢肾功能恶化方面已经发挥了良好作用。

[0004] 根据文献报道, $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的合成主要有以下三种方法:路线1是以1-苯基-2-丙酮为原料,经氧化和成盐反应生成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙;路线2是以苯乙酸为原料,与氰代磷酸二乙酯反应,再经水解、氧化和成盐反应得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙;路线3是以苯甲醛和海因(乙内酰脲)为原料,在有机碱作用下反应生成5-亚苄基海因,然后在碱性条件下,经水解、酸化、萃取、浓缩得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸,再与氯化钙生成钙盐,得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。比较上述三种方法发现:合成路线1和2的原料不易得到,且操作复杂,反应条件苛刻,成本高,并有安全隐患,同时对环境污染大,不适合工业化生产。合成路线3的原料虽然简单易得,操作简单,适合工业化生产,但需要浓缩得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸,浓缩后期温度高易导致 $\alpha$ -酮苯丙氨酸的分解,最终使产品发黄,杂质多,需要多次重结晶才能得到合格品,同时路线3为两步反应,先制备得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸,再加入钙源成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,设备利用率低,占用设备多,费工时,收率低。

[0005] 在现有技术中,存在利用苯甲醛和海因为原料生产 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的方法,但均有一定的缺陷。CN103193628A公开了以海因、苯甲醛为原料,在有机碱作用下反应生成亚苄基海因,然后在强碱性条件下,经水解、酸化、萃取后,有机相加碱成盐萃取到水相,再与氯化钙反应得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。在这个方法中,需要在反应体系中多次加入碱,同时加入大量的酸用于调节pH,有大量无机盐生成,并且萃取过程除杂效果较差,且需耗费大量萃取溶剂,经过多次试验。CN107033089B公开了以海因和苯甲醛为原料,甘氨酸、强碱和有机醇为催化剂,在有机碱和有机醇催化环合反应得到亚苄基海因,亚苄基海因在氢氧化钠碱液中水解得到 $\alpha$ -酮苯丙酸钠,再与醋酸钙反应得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。在该制备方法中,采用了脱色过滤、冷冻析晶和隔板隔膜压滤机等方式和设备,操作复杂,设备利用率低,前期投入成本高。

### 发明内容

[0006] 针对现有技术的缺陷,本发明提供一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,该方法绿色环保、产生的三废少,操作步骤少,方法简单易行;同时通过该方法制得的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙具有较高的收率和纯度。

[0007] 为实现上述目的,本发明采用以下方案:

本发明提供了一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法,包括以下步骤:

- (1)将海因,苯甲醛和氢氧化钙在水中反应,得到包含亚苄基海因的反应体系;
- (2)对上述反应体系加热进行水解反应,得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液;
- (3)调节上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液pH为5-8,析晶得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。

[0008] 本发明人对 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法进行研究,为了实现生产工艺简单易行,操作步骤可控,生成产物的产率和纯度较高的目的,开发出“一锅法”制备 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的方法,该方法通过加入氢氧化钙实现“一锅法”反应,氢氧化钙在反应中一次性加入,在反应步骤(1)(2)(3)中分别作为催化剂,水解试剂和钙源。具体的,在反应开始时加入的氢氧化钙有多个作用:在步骤(1)中,氢氧化钙作为海因和苯甲醛进行缩合反应的催化剂;在步骤(2)中,氢氧化钙作为碱,参与了水解反应;在步骤(3)中,氢氧化钙为 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的形成提供了钙源。本发明可以避免在反应的过程中多次加入反应试剂,真正做到了“一锅法”反应。

[0009] 在化学反应中,由于氢氧化钙的溶解度较低,存在参与化学反应的效果不理想,易导致反应不完全或反应时间过长,终产物产率低、纯度低的缺点。因此,尽管合成路线中需要有增加钙离子的步骤,但本领域技术人员依然很少选择氢氧化钙作为反应物。如CN 107033089 B公开的技术方案中,选择氢氧化钠作为反应试剂参与反应,反应生成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸,然后在 $\alpha$ -酮苯丙氨酸中加入氯化钙反应,最终生成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。尽管增加了操作步骤,但有较好的终产物产率,最高达94.8%。在本发明中,经过研究人员研究发现,可以选择氢氧化钙作为反应试剂参与反应,并且,因氢氧化钙在参与水解反应的同时也为 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的形成提供了钙源,减少了操作步骤,提高了反应效率,同时不降低终产物收率和纯度。因此,本发明的“一锅法”技术方案,克服了氢氧化钙溶解度较低的问题,促进了水解反应和 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的成盐反应,促使反应发生完全,缩短反应时间,克服了本领域技术人员认为氢氧化钙容易使得化学反应反应不完全的技术偏见。

[0010] 在步骤(1)中,海因,苯甲醛和氢氧化钙摩尔比为1:1~1.3:0.6~1.0。

[0011] 步骤(1)中,反应温度为20~40℃,优选的反应温度是20~30℃。在这种条件下,虽然加入的氢氧化钙不一定完全溶解,但是不影响反应的进行,氢氧化钙在步骤(1)中只作为缩合反应的催化剂,不直接参与反应。

[0012] 步骤(1)中,低温反应不但可以降低能源的消耗,而且使得反应体系中物料性质稳定,其他文献中采用的缩合反应在高温条件下反应,高温条件下会促使海因水解开环,造成收率偏低以及质量纯度偏低的问题,本发明的低温反应可以避免海因水解产生杂质。

[0013] 步骤(2)中,所述水解反应的温度为95~105℃,体系处于回流状态,生成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙。

[0014] 步骤(3)中,优选的,调节所述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙溶液的pH为6.5~7.5;调节pH的酸是盐酸;调节pH时,反应液温度为50℃以下;析晶温度为10~20℃。

[0015] 本发明在合成 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的过程中仅用单一的溶剂(水),便于回收套用;缩合水解反应制备 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙离心母液回收部分产品后,可以回收氯化钙作为副产品,浓缩出水可套用至缩合步骤。

[0016] 通过上述三个步骤, $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的收率为90~95%,纯度为 $\geq 98.0\%$ 。

[0017] 在另一方面,本发明还公开了一种 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,其步骤包括:将上述反应中得到的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙加入溶剂中,再加入盐酸溶解,然后加入碱,降温至10~20℃,析晶,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品。

[0018] 所述溶剂包括甲醇,乙醇,异丙醇和DMF中的一种或几种;优选的,溶剂是甲醇。

[0019] 所述碱包括胺类有机碱,例如三乙胺,二乙胺,乙胺,乙醇胺,氨水或二异丙基乙胺。所述胺类有机碱与盐酸的摩尔比为1:1。

[0020] 所述碱也可以是氢氧化钠,氢氧化钾等无机碱。

[0021] 上述纯化方法,得到的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,收率90~95%,HPLC $\geq$ 99.9%。同时,离心母液通过简单精馏回收溶剂,可做溶剂进行套用,绿色环保,降低生产成本。

[0022] 上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法,可以用在任意 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙粗品的纯化上,尤其是以海因和苯甲醛为原料,经由亚苄基海因水解的路径生成的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,得到的产品纯度和收率均有提高。

[0023] 本发明公开的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备方法的有益效果在于:

(1) 本发明的制备方法采用“一锅法”制备,不需提纯中间体亚苄基海因,简化了操作步骤;

(2) 将氢氧化钙作为反应步骤(1)(2)(3)的催化剂,水解试剂和钙源,在步骤(1)中一次性加入,避免了反复加入试剂,减少了操作步骤;

(3) 制备过程中的水可以套用,还可以回收氯化钙作为副产品,排出废水废固少,有利于环保;

(4) 本发明的工艺设备使用少,便于规模化生产。

[0024] 本发明公开的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化方法的有益效果在于:

(1) 使 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙在溶剂中先成酸溶解在溶剂中,再对体系中加入碱析晶精制,解决传统 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精制难溶解问题,同时得到高纯度的 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品;

(2) 反应用水做溶剂,安全系数高;精制离心母液通过精馏回收甲醇或其他溶剂,收率75~80%,纯度气相检测 $\geq$ 99.85%,可做精制溶剂进行套用,降低环保压力;

(3) 采用本工艺所得到 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的API粒度均一,符合制剂制备的原料药要求需求。

## 具体实施方式

[0025] 下面结合具体实施例进一步说明本发明的技术方案,但并不限定本发明。

[0026] 实施例1:

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g,海因350g(3.47mol),再将苯甲醛393g(3.70mol),氢氧化钙194g(2.62mol)依次加入反应瓶中,升温至20℃,保温反应2h,得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体);

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至100℃,升温回流,反应5h,得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液;

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至40℃,控温40℃,缓慢滴加31%盐酸调pH至6.5,控温40℃保温2h后,降温至20℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用水350g淋洗,得 $\alpha$ -酮苯丙

氨酸钙604g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率95%，纯度98.4%。

(2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中，加入乙醇1500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙，控温 25℃，搅拌下加31%盐酸约390g溶解。然后缓慢滴加三乙胺约335g，开始缓慢降温，待反应液开始变浑浊时，保温2h，继续降温至15℃，保温析晶2h，抽滤，滤饼用250g甲醇淋洗，干燥至恒重，得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品572g，纯化步骤收率95%，HPLC $\geq$ 99.9%。

[0027] 实施例2：

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g，海因350g (3.47mol)，再将苯甲醛423g (4.00mol)，氢氧化钙257g (2.47mol)依次加入反应瓶中，升温至30℃，保温反应2h，得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)；

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至100℃，升温回流，反应4h，得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液；

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至45℃，控温45℃，缓慢滴加31%盐酸调pH至7，控温45℃保温2h后，降温至10℃，保温析晶2h，抽滤，滤饼用水350g淋洗，得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙598g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率94%，纯度98.2%。

(2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中，加入乙醇1500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙，控温 25℃，搅拌下加31%盐酸约390g溶解。然后缓慢滴加二乙胺约242g，开始缓慢降温，待反应液开始变浑浊时，保温2h，继续降温至15℃，保温析晶2h，抽滤，滤饼用300g乙醇淋洗，干燥至恒重，得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品559g，纯化步骤收率94%，HPLC $\geq$ 99.9%。

[0028] 实施例3：

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g，海因350g (3.47mol)，再将苯甲醛405g (3.82mol)，氢氧化钙180g (2.43mol)依次加入反应瓶中，升温至25℃，保温反应2h，得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)；

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至95℃，升温回流，反应4h，得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液；

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至40℃，控温40℃，缓慢滴加31%盐酸调pH至7.5，控温40℃保温2h后，降温至10℃，保温析晶2h，抽滤，滤饼用水350g淋洗，得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙591g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率93%，纯度98.5%。

(2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中，加入甲醇1500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙，控温 20℃，搅拌下加31%盐酸约390g溶解。然后缓慢滴加二异丙基乙胺约428g，开始缓慢降温，待反应液开始变浑浊时，保温2h，继续降温至10℃，保温析晶2h，抽滤，滤饼用250g甲醇淋洗，干燥至恒重，得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品559g，纯化步骤收率95%，HPLC $\geq$ 99.9%。

[0029] 实施例4：

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g，海因350g (3.47mol)，再将苯甲醛368g (3.47mol)，氢

氧化钙154g (2.08mol) 依次加入反应瓶中,升温至40℃,保温反应2h,得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体);

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至105℃,升温回流,反应4h,得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液;

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至45℃,控温45℃,缓慢滴加31%盐酸调pH至8,控温45℃保温2h后,降温至10℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用水350g淋洗,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙585g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率92%,纯度98.5%。

[0030] (2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中,加入异丙醇1500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,控温 2℃,搅拌下加31%盐酸约387g溶解。然后缓慢滴加乙胺约149g,开始缓慢降温,待反应液开始变浑浊时,保温2h,继续降温至20℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用300g异丙醇淋洗,干燥至恒重,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品534g,纯化步骤收率91%,HPLC $\geq$ 99.9%。

[0031] 实施例5:

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g,海因350g (3.47mol),再将苯甲醛479g (4.51mol),氢氧化钙257g (3.47mol) 依次加入反应瓶中,升温至30℃,保温反应2h,得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体);

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至95℃,升温回流,反应4h,得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液;

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至50℃,控温50℃,缓慢滴加31%盐酸调pH至5,控温50℃保温2h后,降温至20℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用水350g淋洗,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙591g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率93%,纯度98.0%。

[0032] (2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中,加入DMF1500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,控温30℃,搅拌下加31%盐酸约387g溶解。然后缓慢滴加乙醇胺约202g,开始缓慢降温,待反应液开始变浑浊时,保温2h,继续降温至10℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用250g甲醇淋洗,干燥至恒重,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品547g,纯化步骤收率92%,HPLC $\geq$ 99.9%。

[0033] 实施例6:

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g,海因350g (3.47mol),再将苯甲醛393g (3.70mol),氢氧化钙194g (2.62mol) 依次加入反应瓶中,升温至40℃,保温反应2h,得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体);

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至100℃,升温回流,反应4h,得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液;

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至45℃,控温45℃,缓慢滴加31%盐酸调pH至6.5,控温40℃保温2h后,降温至20℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用水350g淋洗,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙578g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率91%,纯度98.2%。

[0034] (2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中,加入甲醇1000g,乙醇500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,控温25℃,搅拌下加

31%盐酸约387g溶解。然后缓慢滴加氨水约116g,开始缓慢降温,待反应液开始变浑浊时,保温2h,继续降温至15℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用250g甲醇淋洗,干燥至恒重,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品540g,纯化步骤收率93%,HPLC $\geq$ 99.9%。

[0035] 实施例7:

(1)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的制备

a) 向10L四口瓶中加入水1750g,海因350g(3.47mol),再将苯甲醛442g(4.16mol),氢氧化钙231g(3.12mol)依次加入反应瓶中,升温至40℃,保温反应2h,得到包含亚苄基海因的反应液(含未溶解的氢氧化钙固体);

b) 将上述反应液(含未溶解的氢氧化钙固体)升温至100℃,升温回流,反应4h,得到包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液;

c) 将上述包含 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的溶液降温至40℃,控温40℃,缓慢滴加31%盐酸调pH至6.5,控温45℃保温2h后,降温至20℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用水350g淋洗,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙585g。 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙收率92%,纯度98.5%。

[0036] (2)  $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙的纯化

10L四口瓶中,加入甲醇1000g,乙醇500g和上述 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙,控温25℃,搅拌下加31%盐酸约387g溶解。然后缓慢滴加三乙胺约335g,开始缓慢降温,待反应液开始变浑浊时,保温2h,继续降温至15℃,保温析晶2h,抽滤,滤饼用250g甲醇淋洗,干燥至恒重,得 $\alpha$ -酮苯丙氨酸钙精品540g,纯化步骤收率94%,HPLC $\geq$ 99.9%。

[0037] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。