



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101012181 B

(45) 授权公告日 2012.08.08

(21) 申请号 200710036999.5

(22) 申请日 2007.01.31

(73) 专利权人 上海化学试剂研究所  
地址 200333 上海市普陀区真北路 401 号

(72) 发明人 揭元萍 廖本仁 袁振文

(74) 专利代理机构 上海开祺知识产权代理有限公司 31114

代理人 费开逵

(R)-4-chlorophenylalanine methyl ester.  
《Tetrahedron: Asymmetry》.1998, 第 9 卷第  
3247 - 3250 页.

审查员 赵永江

(51) Int. Cl.

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 227/34 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1566080 A, 2005.01.19, 权利要求 1-4.

Cynthia A. Maryanoff. A

crystallization-induced asymmetric  
transformation to prepare

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法。本发明以 DL-对氯苯丙氨酸为原料,在盐酸-乙醇体系中,与拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸进行反应,获得 L-二苯甲酰酒石酸 D-对氯苯丙氨酸,从反应液过滤得到的晶体和母液中分别解析得到 D-对氯苯丙氨酸, L-对氯苯丙氨酸。用本发明的拆分方法解析得到的 D-对氯苯丙氨酸收率 78-84%,  $[\alpha]_D^{20} +3.2^\circ(c 1,1\text{mol/L HCl})$ , 熔点为 261°C (dec)。L-对氯苯丙氨酸收率 78-81%,  $[\alpha]_D^{20} -3.1^\circ(c 1,1\text{mol/L HCl})$ , 熔点为 263°C (dec)。本发明与现有技术相比较,具有原料来源广泛、价格低廉,操作简便,产品质量稳定的优点,适于工业化生产。

1. 一种 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将 DL-对氯苯丙氨酸加入盐酸的水溶液中,80-90℃,0.5-1.0 小时内滴入拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸的乙醇溶液,60-70℃反应 4-6 小时,反应液冷却至室温;

(2) 将步骤(1)中最后的反应液过滤,得到的 L-二苯甲酰酒石酸·D-对氯苯丙氨酸晶体加入 3mol/L-5mol/L 盐酸中,在 20-25℃分解,析出拆分剂,过滤除去拆分剂,滤液浓缩,在 0-5℃的条件下,碱溶液调节 pH 值,在乙醇溶剂中析出 D-对氯苯丙氨酸白色晶体;

(3) 步骤(1)中最后的反应液过滤,得到含 L-对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液,母液浓缩,0-5℃的条件下,碱溶液调节 pH 值,在乙醇溶剂中析出 L-对氯苯丙氨酸白色晶体。

2. 根据权利要求 1 所述的 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于,所述的碱溶液为质量百分含量 10% -25%的氨水溶液。

3. 根据权利要求 1-2 任一项所述的 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于,碱溶液调节的 pH 值为 7。

4. 根据权利要求 1 所述的 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于,反应物的摩尔配比为 DL-对氯苯丙氨酸:盐酸溶液:拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸 = 1.0 : 0.5-1.0 : 0.5-1.0。

5. 根据权利要求 1 所述的 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于,步骤(1)中拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸与乙醇的用量质量体积比为拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸:乙醇 = 1.0 : 2.0-2.2。

6. 根据权利要求 1 所述的 DL-对氯苯丙氨酸的拆分方法,其特征在于,步骤(2)中 L-二苯甲酰酒石酸·D-对氯苯丙氨酸与盐酸的摩尔配比为 1 : 3.5-6.5。

## DL- 对氯苯丙氨酸的拆分方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种 DL- 对氯苯丙氨酸的拆分方法。

### 背景技术

[0002] DL- 对氯苯丙氨酸是一种重要的生物、药物中间体，L- 和 D- 型对氯苯丙氨酸在生理学和肽类药物合成中有重要作用，其中 L- 对氯苯丙氨酸可抑制 5- 羟色胺的形成，D- 对氯苯丙氨酸用于 LHRH 拮抗类似物的合成中可延长多肽类药物的降解时间从而提高药效。

[0003] 现有技术中，DL- 对氯苯丙氨酸的拆分方法有酶拆分和化学拆分两种。化学通报 1994 年第 1 期 50 页披露了用固定化氨基酰化酶拆分 DL- 对氯苯丙氨酸的方法：以 DL- 对氯苯丙氨酸为原料，在碱性条件下用乙酸酐进行乙酰化，得到 N-Ac-DL- 对氯苯丙氨酸，将 N-Ac-DL- 对氯苯丙氨酸配成 0.033mol/L 的溶液，调节 PH7.0，CoCl<sub>2</sub> 的浓度为 5×10<sup>-4</sup>mol/L，然后通过固定化酶（米曲发酵、提取得到氨基酰化酶，再用交联聚 N-二甲胺甲基-丙烯酰胺固定化，得到固定化酶）柱，柱温 37℃，流速仅为 8ml/h，将流出液收集浓缩，加入乙醇，解析出 L- 对氯苯丙氨酸白色固体，母液回收乙醇后用浓盐酸水解，解析得到 D- 对氯苯丙氨酸。

[0004] Tetrahedron :Asymmetry 1998 年第 9 卷第 3247 页报道了结晶诱导不对称转换法制备 (R)-4- 氯苯丙氨酸甲酯的方法。DL- 对氯苯丙氨酸在氯化氢 / 甲醇溶液中进行甲酯化，得到 DL-4- 氯苯丙氨酸甲酯盐酸盐，再用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 固体去除氯化氢得到游离氨基的 DL-4- 氯苯丙氨酸甲酯，然后用 (2S, 3S)- 酒石酸作为拆分剂在甲醇溶液中拆分得到 (R)-4- 氯苯丙氨酸甲酯，同时利用水杨醛作为催化剂，采用不对称转换法得到 (R)-4- 氯苯丙氨酸甲酯。

[0005] 上述拆分方法中，酶拆分法设备投资大，产容比小，催化剂回收困难，产品质量不稳定；化学拆分法需要对 DL- 对氯苯丙氨酸进行衍生，再拆分，增加了反应步骤，操作繁琐。

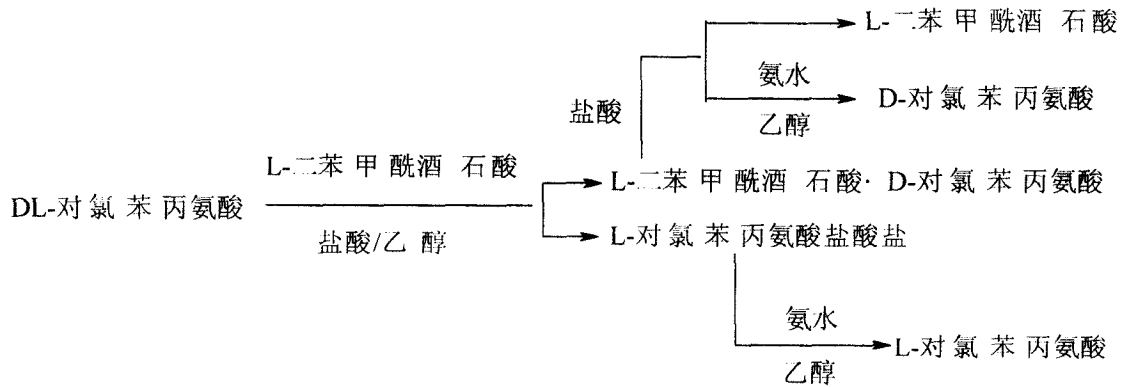
### 发明内容

[0006] 本发明解决的技术问题是提供一种 DL- 对氯苯丙氨酸的拆分方法，以克服现有技术中酶拆分法产容比小，催化剂不容易回收，产品质量不稳定，化学拆分法操作繁琐的缺陷。

[0007] 本发明的技术构思是这样的：以 DL- 对氯苯丙氨酸为原料，在盐酸 - 乙醇体系中，与拆分剂 L- 二苯甲酰酒石酸进行反应，获得 L- 二苯甲酰酒石酸 · D- 对氯苯丙氨酸，从反应液过滤得到的晶体中解析得到 D- 对氯苯丙氨酸，从反应液过滤得到的母液中解析得到 L- 对氯苯丙氨酸。

[0008] 本发明的拆分过程如下：

[0009]



[0010] 本发明的方法包括如下步骤：

[0011] (1) 将 DL-对氯苯丙氨酸加入盐酸的水溶液中，80-90℃，0.5-1.0 小时内滴入拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸的乙醇溶液，60-70℃ 反应 4-6 小时，反应液冷却至室温；

[0012] (2) 将步骤 (1) 中最后的反应液过滤，得到的 L-二苯甲酰酒石酸·D-对氯苯丙氨酸晶体加入 3mol/L-5mol/L 盐酸中，在 20-25℃ 分解，析出拆分剂，过滤除去拆分剂，滤液浓缩，在 0-5℃ 的条件下，碱溶液调节 PH 值，在乙醇溶剂中析出 D-对氯苯丙氨酸白色晶体；

[0013] (3) 步骤 (1) 中最后的反应液过滤，得到含 L-对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液进行浓缩，0-5℃ 的条件下，碱溶液调节 PH 值，在乙醇溶剂中析出 L-对氯苯丙氨酸白色晶体。

[0014] 按照本发明，所说的盐酸溶液的浓度为 3mol/L-5mol/L，所说的碱溶液的质量百分含量为 10% -25% 的氨水溶液，优选 25% 的氨水溶液，碱溶液调节 PH 值为 PH = 7。

[0015] 本发明反应物的配比为 DL-对氯苯丙氨酸：盐酸溶液：拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸 = 1.0 : 0.5-1.0 : 0.5-1.0，摩尔比。

[0016] 本发明步骤 (1) 中拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸与乙醇的用量的质量体积比为拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸：乙醇 = 1.0 : 2.0-2.2。

[0017] 本发明步骤 (2) 中 L-二苯甲酰酒石酸·D-对氯苯丙氨酸与盐酸的配比为 1 : 3.5-6.5，摩尔比。

[0018] 用本发明的拆分方法分别解析得到两种对映异构体，其中 D-对氯苯丙氨酸收率 78-84%， $[\alpha]_D^{20} +3.2^\circ$  (c 1, 1mol/L HCl)，熔点为 261℃ (dec)，L-对氯苯丙氨酸收率 78-81%， $[\alpha]_D^{20} -3.1^\circ$  (c 1, 1mol/L HCl)，熔点为 263℃ (dec)。

[0019] 本发明所使用的原料 DL-对氯苯丙氨酸可按照文献“化学通报”1994 年第 1 期 50 页公开的方法制备得到。

[0020] 本发明的有益效果：

[0021] 1. 本发明采用具有光学活性的拆分剂 L-二苯甲酰酒石酸直接对 DL-对氯苯丙氨酸进行拆分，操作简便；

[0022] 2. 本发明的原料来源广泛、价格低廉；

[0023] 3. 本发明获得的产品质量稳定，适于工业化生产。

### 具体实施方式

[0024] 下面通过实施例对本发明作进一步说明，但实施例并不限制本发明的保护范围。

[0025] 实施例 1

[0026] 在带有加热、搅拌、温度计、滴液装置的反应器中分别加入 320ml 水和 2.1 ml

5mol/L 的盐酸, 搅拌形成盐酸的水溶液, 加入 DL- 对氯苯丙氨酸 40g (0.2mol), 搅拌下加热升温至  $85 \pm 5^\circ\text{C}$  使 DL- 对氯苯丙氨酸完全溶解, 0.5 小时内滴入 L- 二苯甲酰酒石酸 38g (0.11mol) 与 80ml 乙醇的溶液, 缓慢降温, 保温  $60^\circ\text{C}$ , 反应 6 小时后冷却至室温。反应液过滤得到 L- 二苯甲酰酒石酸·D- 对氯苯丙氨酸白色晶体 54.1 g (0.097mol) 和含 L- 对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液, 分别进行以下处理:

[0027] (1) 上述白色晶体加入 120ml 5mol/L 盐酸  $20\text{--}25^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时, 过滤得到的固体经水洗, 干燥, 得到 L- 二苯甲酰酒石酸 34.2g (回收, 循环再使用), 回收率为 90%; 过滤液进行减压浓缩到 100ml, 在  $0\text{--}5^\circ\text{C}$  用 25% 氨水调节 PH 为 7 后加入 100ml 乙醇, 放置过夜, 得到 D- 对氯苯丙氨酸白色晶体 15.6g, 收率 78%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.2^\circ$  (c 1, 1mol/L HCl)。

[0028] (2) 上述含 L- 对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液进行减压蒸馏, 母液浓缩到 200ml, 在  $0\text{--}5^\circ\text{C}$ , 用 25% 氨水调节 PH 为 7 后加入 200ml 乙醇, 析出 L- 对氯苯丙氨酸白色晶体 16.2g, 收率 81%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3.1^\circ$  (c 1, 1mol/L HCl)。

[0029] 实施例 2

[0030] 在带有加热、搅拌、温度计、滴液装置的反应器中分别加入 320ml 水和 21ml 5mol/L 的盐酸, 搅拌形成盐酸的水溶液, 加入 DL- 对氯苯丙氨酸 40g (0.2mol), 加入 320ml 水的盐酸溶液, 搅拌下加热升温至  $85 \pm 5^\circ\text{C}$  使 DL- 对氯苯丙氨酸完全溶解, 1.0 小时内加入 L- 二苯甲酰酒石酸 71.6g (0.2mol) 与 160ml 乙醇的溶液, 缓慢降温, 保温  $65 \pm 5^\circ\text{C}$ , 反应 4 小时后冷却至室温。反应液过滤得到 L- 二苯甲酰酒石酸·D- 对氯苯丙氨酸白色晶体 89.3g (0.16mol) 和含 L- 对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液分别进行以下处理:

[0031] (1) 上述白色晶体用加入 200ml 3mol/L 盐酸,  $20\text{--}25^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时, 过滤得到的固体经水洗, 干燥, 得到 L- 二苯甲酰酒石酸 61.6g (回收, 循环再使用), 回收率为 86%; 过滤液进行减压浓缩到 100ml, 在  $0\text{--}5^\circ\text{C}$  用 25% 氨水调节 PH 为 7 后加入 100ml 乙醇, 放置过夜, 得到 D- 对氯苯丙氨酸白色晶体 16.8g, 收率 84%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.0^\circ$  (c1, 1mol/L HCl)。

[0032] (2) 上述含 L- 对氯苯丙氨酸盐酸盐的母液进行减压蒸馏, 母液浓缩到 200ml, 在  $0\text{--}5^\circ\text{C}$  用 25% 氨水调节 PH 为 7 后加入 200ml 乙醇, 析出 L- 对氯苯丙氨酸白色晶体 15.6g, 收率 78%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3.2^\circ$  (c1, 1mol/L HCl)。