



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102617503 A

(43) 申请公布日 2012.08.01

(21) 申请号 201110051128.7

(22) 申请日 2011.03.03

(71) 申请人 上海常丰生物医药科技有限公司
地址 201512 上海市金山区卫镇秋实路 688
号 1 号楼 2 单元 403 室

(72) 发明人 张博

(74) 专利代理机构 上海精晟知识产权代理有限
公司 31253

代理人 何新平

(51) Int. Cl.

C07D 265/30 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

(S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法, (1) 以 L- 丝氨酸为原料合成 L- 丝氨酸叔丁酯; (2) 将 L- 丝氨酸叔丁酯溶于二氯甲烷中, 滴加氯乙酰氯的二氯甲烷溶液, 得 N- 氯乙酰基-L- 丝氨酸叔丁酯; (3) 将 N- 氯乙酰基-L- 丝氨酸叔丁酯溶于甲苯溶液中, 滴加乙醇钠的甲苯溶液, 得 (S)-5- 氧代 3- 吗啉基羧酸叔丁酯; (4) 将 (S)-5- 氧代 3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中, 先后加入三氯化铝和硼氢化钠进行反应, 得 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯; (5) 将 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中, 滴加氯化氢的甲醇溶液, 反应得 (S)-3- 吗啉基羧酸。反应条件温和、原料易得, 三废少, 适宜工业生产。

1. 一种 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于是通过以下的步骤实现的:

(1) 将 L- 丝氨酸溶于乙酸叔丁酯中,在 0-10°C 滴加催化剂,升温,搅拌进行反应,反应结束后洗涤,萃取,干燥,得 L- 丝氨酸叔丁酯;

(2) 将 L- 丝氨酸叔丁酯溶于二氯甲烷中,在 0-10°C 滴加氯乙酰氯的二氯甲烷溶液,升温,搅拌进行反应,反应结束后洗涤,干燥,得 N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯;

(3) 将 N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯溶于甲苯溶液中,在 0-30°C 滴加乙醇钠的甲苯溶液,升温进行反应,反应结束后水淬灭反应,洗涤,干燥,得 (S)-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯;

(4) 将 (S)-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中,在 -10-0°C 依次加入三氯化铝和硼氢化钠,升温进行反应,反应结束后进行洗涤,干燥,得 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯;

(5) 将 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中,在 -10-0°C 滴加氯化氢的甲醇溶液,升温进行反应,反应结束后旋干,得 (S)-3- 吗啉基羧酸。

2. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (1) 中的 L- 丝氨酸与乙酸叔丁酯的摩尔比是 1 : (1-5),反应温度是 10-60°C。

3. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (1) 中的催化剂是高氯酸溶液,浓度是 10-50%,加入量与所述 L- 丝氨酸的摩尔比是 (0.05-0.5) : 1。

4. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (2) 中的 L- 丝氨酸叔丁酯与氯乙酰氯的摩尔比是 1 : (1-5),二氯甲烷的添加量是 2-30mL/ 每克 L- 丝氨酸叔丁酯,反应温度是 10-40°C。

5. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (3) 中的 N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯与乙醇钠的摩尔比是 1 : (1-4),甲苯的添加量是 2-30mL/ 每克 N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯,反应温度是 30-110°C。

6. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (4) 中的 S-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯与硼氢化钠的摩尔比是 1 : (0.5-3),甲醇的添加量是 5-30mL/ 每克 S-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯,反应温度是 0-40°C。

7. 如权利要求 1 所述的 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,其特征在于所述步骤 (5) 中的氯化氢甲醇溶液浓度是 30-35%,氯化氢甲醇溶液的添加量是 2-20mL/ 每克 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯,甲醇的添加量是 5-30mL/ 每克 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯。

(S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医药中间体 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,属于有机中间体合成、医药中间体合成领域。

背景技术

[0002] (S)-3- 吗啉基羧酸是一种用途广泛的有机医药中间体,现有的合成技术通常存在原料昂贵不易得,成本较高,反应条件苛刻,收率较低,不适宜工业化生产等缺点。

[0003] 在原料选择方面,现有技术通常采用羟基原料和含有不饱和双键的酮在催化剂的条件下进行反应,这样使后续的酰基化反应和关环过程的条件提高,需要一定的温度,催化剂不易选择,副产物较多,收率也较低。

[0004] L- 丝氨酸是一种白色结晶粉末,作为合成 (S)-3- 吗啉基羧酸的原料能使整个反应条件温和,收率高。

发明内容

[0005] 为解决上述技术问题,本发明提供一种 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,以 L- 丝氨酸为原料,成本较低,反应条件温和,三废少,适宜工业生产。

[0006] 本发明是通过以下的技术方案实现的:

[0007] 一种 (S)-3- 吗啉基羧酸的合成新方法,是通过以下的步骤实现的:

[0008] (1) 将 L- 丝氨酸溶于乙酸叔丁酯中,在 0-10℃ 滴加催化剂,升温,搅拌进行反应,反应结束后洗涤,萃取,干燥,得 L- 丝氨酸叔丁酯;

[0009] (2) 将 L- 丝氨酸叔丁酯溶于二氯甲烷中,在 0-10℃ 滴加氯乙酰氯的二氯甲烷溶液,升温,搅拌进行反应,反应结束后洗涤,干燥,得 N- 氯乙酰基-L- 丝氨酸叔丁酯;

[0010] (3) 将 N- 氯乙酰基-L- 丝氨酸叔丁酯溶于甲苯溶液中,在 0-30℃ 滴加乙醇钠的甲苯溶液,升温进行反应,反应结束后水淬灭反应,洗涤,干燥,得 (S)-5- 氧代-3- 吗啉基羧酸叔丁酯;

[0011] (4) 将 (S)-5- 氧代-3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中,在 -10-0℃ 依次加入三氯化铝和硼氢化钠,升温进行反应,反应结束后进行洗涤,干燥,得 S-3- 吗啉基羧酸叔丁酯;

[0012] (5) 将 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯溶于甲醇中,在 -10-0℃ 滴加氯化氢的甲醇溶液,升温进行反应,反应结束后旋干,得 (S)-3- 吗啉基羧酸。

[0013] 所述步骤 (1) 中的 L- 丝氨酸与乙酸叔丁酯的摩尔比是 1 : (1-5),反应温度是 10-60℃。

[0014] 所述步骤 (1) 中的催化剂是高氯酸溶液,浓度是 10-50%,加入量与所述 L- 丝氨酸的摩尔比是 (0.05-0.5) : 1。

[0015] 所述步骤 (2) 中的 L- 丝氨酸叔丁酯与氯乙酰氯的摩尔比是 1 : (1-5),二氯甲烷的添加量是 2-30mL/ 每克 L- 丝氨酸叔丁酯,反应温度是 10-40℃。

[0016] 所述步骤 (3) 中的 N- 氯乙酰基-L- 丝氨酸叔丁酯与乙醇钠的摩尔比是 1 : (1-4),

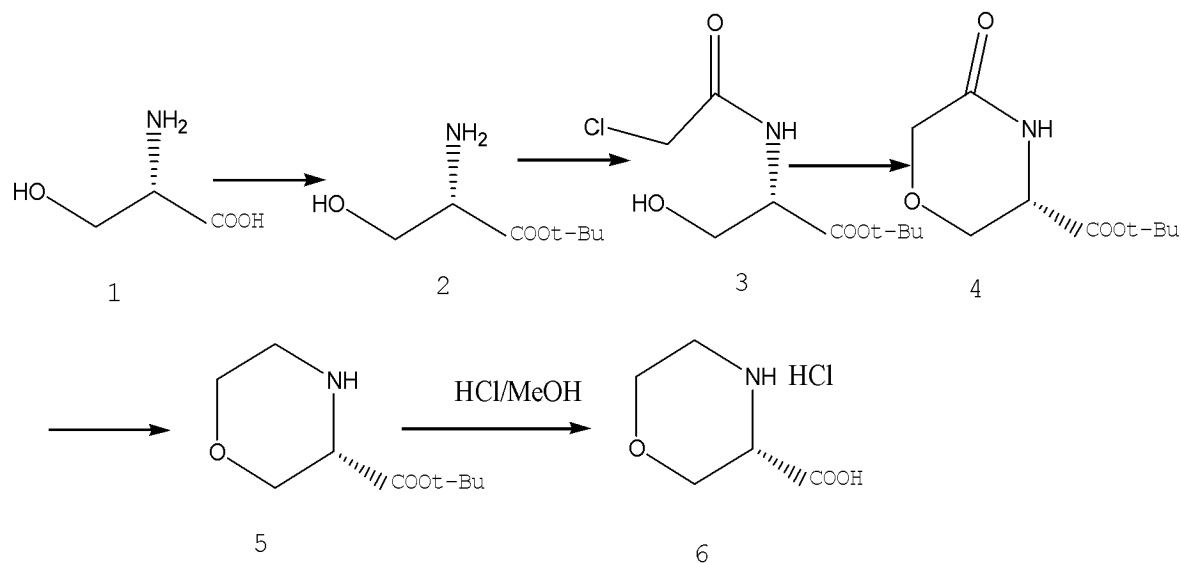
甲苯的添加量是 2-30mL/ 每克 N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯, 反应温度是 30-110℃。

[0017] 所述步骤 (4) 中的 (S)-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯与硼氢化钠的摩尔比是 1 : (0.5-3), 甲醇的添加量是 5-30mL/ 每克 (S)-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯, 反应温度是 0-40℃。

[0018] 所述步骤 (5) 中的氯化氢甲醇溶液浓度是 30-35%, 氯化氢甲醇溶液的添加量是 2-20mL/ 每克 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯, 甲醇的添加量是 5-30mL/ 每克 (S)-3- 吗啉基羧酸叔丁酯。

[0019] 本发明的合成路线如下:

[0020]



[0021] 具体可以概括为:以 L- 丝氨酸做初始原料进行合成 (S)-3- 吗啉基羧酸,

[0022] 第 1 步用高氯酸做催化剂,用乙酸叔丁酯做保护试剂,进行 L- 丝氨酸的保护。

[0023] 第 2 步用氯乙酰氯做反应试剂,在二氯甲烷中进行酰基化反应。

[0024] 第 3 步用乙醇钠做碱,在甲苯中进行关环。

[0025] 第 4 步用硼氢化钠在三氯化铝的催化下,还原羰基,硼氢化钠和三氯化铝为温和的还原试剂,在这个反应中有选择性高,反应条件温和,收率高等特点。

[0026] 第 5 步用氯化氢进行酸化得最终产物。

[0027] 本发明的有益效果为:反应条件温和,采用冰水浴和热水浴即可达到反应温度要求,实验室亦可操作;副产物少,反应专一;收率高,收率可以达到 95% 以上。

具体实施方式

[0028] 以下结合实施例,对本发明做进一步说明。

[0029] 实施例 1

[0030] 第一步反应操作过程

[0031] 将 L- 丝氨酸 10.5g 溶于 20ml 的乙酸叔丁酯中,在 0℃ 缓慢滴加 2g 高氯酸的 5ml 水溶液,反应液在缓慢升温至室温,在室温下搅拌 8 小时,然后 10ml 水洗,10ml 氯化铵洗,水相合并,用碳酸钾调 pH 为 9-10,用 100ml*3 二氯甲烷萃取,二氯甲烷用无水硫酸钠干燥,旋干,得到 10.0g (65.0%) 淡黄色油状物中间体 2 (L- 丝氨酸叔丁酯)。

[0032] 第二步反应操作过程

[0033] 将 10g 中间体 2 溶于 100ml 二氯甲烷中,在 0℃缓慢滴加 8.4g 氯乙酸氯的 30ml 二氯甲烷溶液,反应液在缓慢升温至室温,在室温下搅拌 1 小时,加入 50ml (50%) 的碳酸氢钠水溶液,分层,有机相用水 30ml 盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋干,得到 12.3g (83.7%) 中间体 3(N-氯乙酰基-L-丝氨酸叔丁酯)。

[0034] 第三步反应操作过程

[0035] 将 10g 中间体 3 溶于 50ml 甲苯中,在室温下缓慢滴入 6.8g 乙醇钠的 50ml 的甲苯溶液中,滴加完毕后,缓慢升温至 60℃,保温 6 小时,降温,加入 50ml 水淬灭反应,分层,甲苯层水洗,干燥,旋干,得到 8.1g (95.8%) 中间体 4(S-5-氧代-3-吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0036] 第四步反应操作过程

[0037] 将 8g 中间体 4 溶于 80ml 甲醇中,在 0℃缓慢加入 10g 三氯化铝,加入过程会剧烈放热,0℃保温搅拌 1 小时,然后小量分批加入 1.5g 硼氢化钠,加完后室温下搅拌 2 小时,加入饱和碳酸钠的水溶液 100ml,用二氯甲烷 100*3 萃取,无水硫酸钠干燥,旋干,得到 6.2g (83.8%) 中间体 5(S-3-吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0038] 第五步反应操作过程

[0039] 将 6g 中间体 5 溶于 40ml 甲醇中,在 0℃缓慢加入 20ml 氯化氢的 30% 的甲醇溶液,0℃搅拌 1 小时,室温下搅拌一小时,旋干,得到 5.2g (97.2%) 最终产品 S-3-吗啉基羧酸。

[0040] 实施例 2

[0041] 第一步反应操作过程

[0042] 将 L-丝氨酸 10.5g 溶于 30ml 的乙酸叔丁酯中,在 0℃缓慢滴加 4g 高氯酸的 5ml 水溶液,反应液在缓慢升温至 20-40℃之间,在 20-40℃下搅拌 10 小时,然后 15ml 水洗,15ml 氯化铵洗,水相合并,用碳酸钾调 pH 为 9-10,用 100ml*3 二氯甲烷萃取,二氯甲烷用无水硫酸钠干燥,旋干,得到 10.0g (65.0%) 淡黄色油状物中间体 2(L-丝氨酸叔丁酯)。

[0043] 第二步反应操作过程

[0044] 将 10g 中间体 2 溶于 100ml 二氯甲烷中,在 10℃缓慢滴加 13.5g 氯乙酸氯的 50ml 二氯甲烷溶液,反应液在缓慢升温至 20-30℃,在 20-30℃之间下搅拌 1 小时,加入 50ml (50%) 的碳酸氢钠水溶液,分层,有机相用水 30ml 盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋干,得到 13.2g (85.6%) 中间体 3(N-氯乙酰基-L-丝氨酸叔丁酯)。

[0045] 第三步反应操作过程

[0046] 将 10g 中间体 3 溶于 50ml 甲苯中,在室温下缓慢滴入 5.5g 乙醇钠的 50ml 的甲苯溶液中,滴加完毕后,缓慢升温至 80-100℃,保温 6 小时,降温,加入 50ml 水淬灭反应,分层,甲苯层水洗,干燥,旋干,得到 8.5g (96.1%) 中间体 4(S-5-氧代-3-吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0047] 第四步反应操作过程

[0048] 将 8g 中间体 4 溶于 80ml 甲醇中,在 0℃缓慢加入 8g 三氯化铝,加入过程会剧烈放热,0℃保温搅拌 1 小时,然后小量分批加入 2.2g 硼氢化钠,加完后升温至 20-40℃,搅拌 2 小时,加入饱和碳酸钠的水溶液 100ml,用二氯甲烷 100*3 萃取,无水硫酸钠干燥,旋干,得到 6.5g (84.2%) 中间体 5(S-3-吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0049] 第五步反应操作过程

[0050] 将 6g 中间体 5 溶于 40ml 甲醇中,在 -10℃缓慢加入 20ml 氯化氢的 30% 的甲醇

溶液, -10℃搅拌 1 小时, 升温至 20-30℃, 搅拌一小时, 旋干, 得到 5.8g (98.5%) 最终产品 S-3- 吗啉基羧酸。

[0051] 实施例 3

[0052] 第一步反应操作过程

[0053] 将 L- 丝氨酸 10.5g 溶于 20ml 的乙酸叔丁酯中, 在 5℃缓慢滴加 3g 高氯酸的 5ml 水溶液, 反应液在缓慢升温至 50-60℃, 在 50-60℃下搅拌 8 小时, 然后 10ml 水洗, 10ml 氯化铵洗, 水相合并, 用碳酸钾调 pH 为 9-10, 用 100ml*3 二氯甲烷萃取, 二氯甲烷用无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 10.0g (65.0%) 淡黄色油状物中间体 2 (L- 丝氨酸叔丁酯)。

[0054] 第二步反应操作过程

[0055] 将 10g 中间体 2 溶于 100ml 二氯甲烷中, 在 0℃缓慢滴加 10g 氯乙酸氯的 30ml 二氯甲烷溶液, 反应液在缓慢升温至 30-40℃, 在 30-40℃下搅拌 1 小时, 加入 50ml (50%) 的碳酸氢钠水溶液, 分层, 有机相用水 30ml 盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 11.5g (82.5%) 中间体 3 (N- 氯乙酰基 -L- 丝氨酸叔丁酯)。

[0056] 第三步反应操作过程

[0057] 将 10g 中间体 3 溶于 50ml 甲苯中, 在室温下缓慢滴入 9.5g 乙醇钠的 50ml 的甲苯溶液中, 滴加完毕后, 缓慢升温至 80-100℃, 保温 6 小时, 降温, 加入 50ml 水淬灭反应, 分层, 甲苯层水洗, 干燥, 旋干, 得到 8.1g (93.6%) 中间体 4 (S-5- 氧代 -3- 吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0058] 第四步反应操作过程

[0059] 将 8g 中间体 4 溶于 80ml 甲醇中, 在 -5℃缓慢加入 8.5g 三氯化铝, 加入过程会剧烈放热, -5℃保温搅拌 1 小时, 然后小量分批加入 1.2g 硼氢化钠, 加完后室温下搅拌 2 小时, 加入饱和碳酸钠的水溶液 100ml, 用二氯甲烷 100*3 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 6.0g (82.9%) 中间体 5 (S-3- 吗啉基羧酸叔丁酯)。

[0060] 第五步反应操作过程

[0061] 将 6g 中间体 5 溶于 40ml 甲醇中, 在 -5℃缓慢加入 30ml 氯化氢的 30% 的甲醇溶液, -5℃搅拌 1 小时, 室温下搅拌一小时, 旋干, 得到 4.9g (95.0%) 最终产品 S-3- 吗啉基羧酸。