



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102351775 B

(45) 授权公告日 2013.10.09

(21) 申请号 201110272240.3

(22) 申请日 2011.09.14

(73) 专利权人 佛山普正医药科技有限公司

地址 528231 广东省佛山市南海区大沥镇虹  
岭三路 181 号中国科学院南海生物医  
药科技产业中心 A 座 408 室

(72) 发明人 胡文辉 唐星 兰小兵 余加进

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有  
限公司 44245

代理人 裘晖

(51) Int. Cl.

C07D 209/20(2006.01)

审查员 孙亮

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 该方法是将 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯化得到 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐, 在碱性条件下脱盐酸得到 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯, 经乙酰化成 N- 乙酰-L- 色氨酸甲酯 / 乙酯, 在三乙基硅烷- 三氟乙酸还原体系下还原吡啶环, 在钨酸钠-30% 双氧水体系下氧化吡啶环 1 位氮, 最后在酸性条件下, 脱乙酰保护基得到左旋 5- 羟基色氨酸, 再经冷却结晶后, 母液通过大孔吸附树脂柱、浓缩、冷却析晶, 合并得到的左旋 5- 羟基色氨酸晶体。本工艺具有原料廉价易得、反应操作简单、产率高、质量好、环境污染小等优点, 适合工业化大生产, 得到的产品纯度可达 99.2%, 总收率在 45% 以上。

1. 一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 将 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯化得到 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐, 再将 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐在碱性条件下脱盐酸得到 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯, 经乙酰化成 N- 乙酰-L- 色氨酸甲酯 / 乙酯, 再将 N- 乙酰-L- 色氨酸甲酯 / 乙酯在三乙基硅烷- 三氟乙酸还原体系下还原吡啶环, 在钨酸钠-30% 双氧水体体系下氧化吡啶环 1 位氮, 最后在酸性条件下, 脱乙酰保护基得到左旋 5- 羟基色氨酸;

所述制备方法具体包括下述步骤:

第一步: L- 色氨酸与溶剂醇混合, 冷却至 0°C, 在 0 ~ 5°C 下, 滴加与 L- 色氨酸的质量体积比为 1 : 0.5 ~ 1.0 的二氯亚砷, 滴加完毕后, 上述混合液升温至 30 ~ 60°C 下反应 2 ~ 6 小时, 待反应结束后, 减压蒸除溶剂醇以及残余的二氯亚砷, 得到白色固体, 所得产物用乙醚洗涤, 即得 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐;

第二步: 将上述白色固体 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐加入到干燥的有机溶剂中, 20 ~ 30°C 下加入与白色固体 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐质量体积比为 1 : 2 ~ 5 的三乙胺, 冷却到 0 ~ 5°C, 滴加与白色固体 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐质量体积比为 1 : 0.5 ~ 2 的乙酸酐, 滴加完毕后, 升至 20 ~ 30°C 搅拌 30 ~ 60 分钟, 加入水后, 分出有机层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 1 ~ 3 次, 再用无水硫酸钠干燥, 最后蒸除有机溶剂得到白色固体即 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯;

第三步: 将第二步所得白色固体 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯与三氟乙酸和三乙基硅烷混合, 白色固体 L- 色氨酸甲酯 / 乙酯与三氟乙酸和三乙基硅烷的质量体积比为 1 : (5 ~ 10) : (0.5 ~ 4), 于 40 ~ 80°C 下反应 2 ~ 6 小时, 冷却至 20 ~ 30°C, 减压蒸除过量三氟乙酸, 再冷却到 0°C, 用氢氧化钠溶液调节 pH7, 用二氯甲烷 / 甲醇溶剂萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到油状物, 所述二氯甲烷 / 甲醇溶剂中二氯甲烷 : 甲醇的体积比为 95 : 5 ~ 90 : 10;

第四步: 将上述所得油状物加入水和甲醇的混合液中, 加入与油状物质量比为 1 : 0.2 ~ 1 的钨酸钠, 冷却到 0°C, 滴加与油状物质量体积比为 1 : 0.5 ~ 2 的 30% 双氧水, 20 ~ 30°C 下搅拌 30 ~ 60 分钟, 反应完毕后, 向体系中加入有机溶剂萃取, 再用无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 经柱层析得到产物;

第五步: 将上述产物加入酸中, 20 ~ 30°C 搅拌 1 ~ 2 天, 减压蒸除溶剂, 6mol/L 盐酸中加热回流 4 ~ 8 小时, 反应结束后, 冷却至 20 ~ 30°C 用氢氧化钠溶液调节 pH7, 冷却析晶, 得到左旋 5- 羟基色氨酸结晶; 将上述母液过大孔树脂、浓缩、析晶, 得到左旋 5- 羟基色氨酸结晶; 合并上述结晶得到的左旋 5- 羟基色氨酸结晶成品。

2. 根据权利要求 1 所述的一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 所述第一步中溶剂醇为甲醇或乙醇。

3. 根据权利要求 1 所述的一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 所述第二步中有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或四氢呋喃。

4. 根据权利要求 1 所述的一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 所述第四步中水和甲醇体积比为 1 : 5 ~ 10。

5. 根据权利要求 1 所述的一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 所述第四步中有机溶剂为二氯甲烷、乙醚或乙酸乙酯。

6. 根据权利要求 1 所述的一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法, 其特征在于: 所述第五

步中酸为甲酸、乙酸或硫酸。

7. 根据权利要求 6 所述的一种左旋 5-羟基色氨酸的制备方法,其特征在于:所述第五步中酸为 80% 甲酸、75% 乙酸或 10% 硫酸。

## 一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,涉及一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法,尤其是以 L- 色氨酸为原料制备左旋 5- 羟基色氨酸的精细化工方法。

### 背景技术

[0002] 左旋 5- 羟基色氨酸(又名 5- 羟基色氨酸、简称为 5-HTP)是一种天然的植物提取物,分子量为 220.23,具有多种生物活性,已作为重要的神经类药物和保健品。

[0003] 目前,5-HTP 的生产方法主要有三种,第一种是从豆科植物尤其是原产非洲的加纳籽(*Griffonia simplicifolia*)中提取。如专利 CN101648900 报道了以非洲产加纳籽为原料,超临界萃取,除油后物料用水与醇类溶剂的混合溶液提取 3~5 次,合并提取液,经超滤后用离子交换树脂吸附,洗脱,真空浓缩,低温结晶后得到高纯度的 5-HTP 干粉。

[0004] 该工艺是目前 5-HTP 生产的主流工艺,提取条件稳定,除醇和水之外没有其它有机溶剂污染,产品纯度高。但是,该工艺生产完全依赖于原料加纳籽的产量和采收期,年度生产不稳定。

[0005] 第二种工艺是(专利 CN101323586)以色氨酸和羟基乙酸为原料,在高压反应釜中进行化学羟化反应获得多羟基色氨酸,然后以色氨酸酶为催化剂在碱性条件下水解获得 5-HTP 的工艺。该工艺反应步骤长,获得 5-HTP 的条件不稳定,需要严格的拆分纯化条件,而且反应过程中能耗巨大,因此一直未能实现规模化的生产。

[0006] 第三种工艺是(CN101864466)利用工程菌株 BL21-DE3,由家兔 *Oryctolagus cuniculus* 色氨酸羟化酶基因构建重组表达载体的次生代谢发酵,在菌体内将色氨酸转化为 5-HTP,再经溶菌、分离纯化、真空浓缩、结晶获得 5-HTP 的工艺。该工艺存在以下缺点:(1)表达量不高,(2)在胞内表达。一方面导致原料色氨酸的浪费,另一方面导致 5-HTP 成品纯度不高。此外由于菌体代谢的复杂性,所获的产物中除了 5-HTP 外常常还有其他由于菌体自身代谢所产生的杂质。需要对产物进行复杂的分离纯化才能获得达到产品,难以规模化生产。

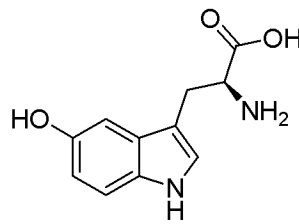
### 发明内容

[0007] 为了解决上述现有技术的不足,特别是植物提取工艺受季节影响的问题,本发明的目的在于提供一种反应操作简单、原料易得、易于工业化、后处理容易、产率高、环境污染小、左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法。

[0008] 本发明的目的通过下述技术方案实现:一种左旋 5- 羟基色氨酸的制备方法,由 L- 色氨酸出发,甲酯/乙酯化得到 L- 色氨酸甲酯/乙酯盐酸盐,再将 L- 色氨酸甲酯/乙酯盐酸盐在碱性条件下脱盐酸得到 L- 色氨酸甲酯/乙酯,经乙酰化成 N- 乙酰-L- 色氨酸甲酯/乙酯,再将 N- 乙酰-L- 色氨酸甲酯/乙酯在三乙基硅烷-三氟乙酸还原体系下还原吲哚环,在钨酸钠-30%双氧水体系下氧化吲哚环 1 位氮,最后在酸性条件下将吲哚环 1 位氮上的羟基转移到苯环 5 位碳上,脱乙酰保护基得到左旋 5- 羟基色氨酸。

[0009] 本发明产品结构式如下：

[0010]



5-HTP

[0011] 所述 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐是将 L-色氨酸与醇溶剂混合形成混合液，与二氯亚砷反应制备的。

[0012] 所述 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐的制备中，L-色氨酸与二氯亚砷的质量体积比为 1 : 0.5 ~ 1.0 (克 / 毫升)。

[0013] 所述醇溶剂为甲醇或乙醇。

[0014] 所述碱性条件下脱盐酸是指采用三乙胺提供碱性条件脱除盐酸。

[0015] 所述 L-色氨酸甲酯的乙酰化是采用乙酸酐乙酰化。

[0016] 所述转移羟基的酸性条件采用甲酸、乙酸或硫酸。

[0017] 所述脱乙酰保护采用氢氧化钠溶液。

[0018] 一种左旋 5-羟基色氨酸的制备方法，包括下述步骤：

[0019] 第一步：L-色氨酸与溶剂醇混合，冷却至 0℃，在 0 ~ 5℃ 下，滴加与 L-色氨酸的质量体积比为 1 : 0.5 ~ 1.0 (克 / 毫升) 的二氯亚砷，滴加完毕后，上述混合液升温至 30 ~ 60℃ 下反应 2 ~ 6 小时，待反应结束后，减压蒸除溶剂醇以及残余的二氯亚砷，得到白色固体，所得产物用乙醚洗涤，即得 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐；

[0020] 第二步：将上述白色固体 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐加入到干燥的有机溶剂中，20 ~ 30℃ 下加入与白色固体 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐质量体积比为 1 : 2 ~ 5 (克 / 毫升) 的三乙胺，冷却到 0 ~ 5℃，滴加与白色固体 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐质量体积比为 1 : 0.5 ~ 2 (克 / 毫升) 的乙酸酐，滴加完毕后，升至 20 ~ 30℃ 搅拌 30 ~ 60 分钟，加入水后，分出有机层，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 1 ~ 3 次，再用无水硫酸钠干燥，最后蒸除有机溶剂得到白色固体即 L-色氨酸甲酯 / 乙酯；

[0021] 第三步：将第二步所得白色固体 L-色氨酸甲酯 / 乙酯与三氟乙酸和三乙基硅烷混合，白色固体 L-色氨酸甲酯 / 乙酯与三氟乙酸和三乙基硅烷的质量体积比为 1 : (5 ~ 10) : (0.5 ~ 4) (克 / 毫升 / 毫升)，于 40 ~ 80℃ 下反应 2 ~ 6 小时，冷却至 20 ~ 30℃，减压蒸除过量三氟乙酸，再冷却到 0℃，用氢氧化钠溶液调节 pH7，用二氯甲烷 DCM / 甲醇 MeOH 溶剂萃取，合并有机相，有机相无水硫酸钠干燥，蒸除溶剂得到油状物，所述二氯甲烷 / 甲醇溶剂中二氯甲烷 : 甲醇的体积比为 95 : 5 ~ 90 : 10；

[0022] 第四步：将上述所得油状物加入水和甲醇的混合液中，加入与油状物质量比为 1 : 0.2 ~ 1 的钨酸钠，冷却到 0℃，滴加与油状物质量体积比为 1 : 0.5 ~ 2 (克 / 毫升) 的 30% (质量百分比) 双氧水，20 ~ 30℃ 下搅拌 30 ~ 60 分钟，反应完毕后，向体系中加入有机溶剂萃取，再用无水硫酸钠干燥，蒸除溶剂，经柱层析得到产物；

[0023] 第五步：将上述产物加入酸性液中，20 ~ 30℃ 搅拌 1 ~ 2 天，减压蒸除溶剂，盐酸

中加热回流 4~8 小时,反应结束后,冷却至 20~30℃用氢氧化钠溶液调节 pH7,冷却析晶,得到左旋 5-羟基色氨酸结晶;

[0024] 将上述母液过大孔树脂、浓缩、析晶,得到左旋 5-羟基色氨酸结晶;

[0025] 合并上述结晶得到的左旋 5-羟基色氨酸结晶成品。

[0026] 所述第一步中溶剂醇为甲醇或乙醇等。

[0027] 所述第二步中有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或四氢呋喃。

[0028] 所述第四步中水和甲醇体积比为 1 : 5~10。

[0029] 所述第四步中有机溶剂为二氯甲烷、乙醚或乙酸乙酯。

[0030] 所述第五步中酸性液为甲酸、乙酸或硫酸。特别优选所述第五步中酸性液为 80% (质量百分比) 甲酸、75% (质量百分比) 乙酸或 10% (质量百分比) 硫酸。所述第五步中盐酸为 6mol/L 盐酸。

[0031] 本发明与现有技术相比,具有如下的优点及有益效果:

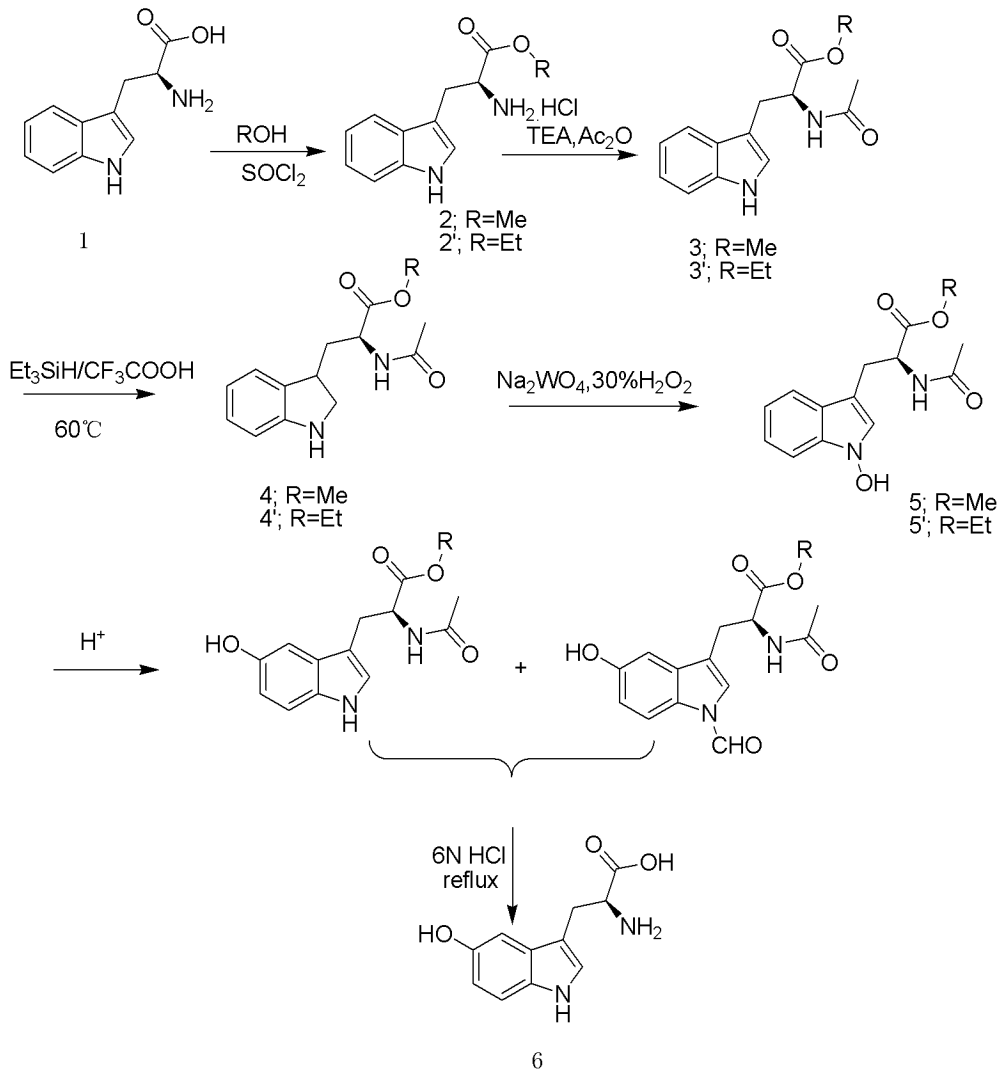
[0032] 本发明通过化学合成法、使用低毒、环境友好溶剂,以廉价易得的原料,经多步合成得 5-羟基色氨酸晶体,得到的产品纯度可达 99.2%,总收率为 45%以上。

### 具体实施方式

[0033] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0034] 本发明左旋 5-羟基色氨酸的合成路线如下:

[0035]



[0036] 本发明左旋 5-羟基色氨酸的制备方法包括以下步骤：

[0037] 1) 由 L-色氨酸 (1) 出发, 甲酯 / 乙酯化得到 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐 (2) ；

[0038] 2) 将 L-色氨酸甲酯 / 乙酯盐酸盐在碱性条件下脱盐酸得到 L-色氨酸甲酯 / 乙酯, 再乙酰化成 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 / 乙酯 (3) ；

[0039] 3) 将 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 / 乙酯在三乙基硅烷-三氟乙酸还原体系下还原吲哚环, 得到化合物 (4) ；

[0040] 4) 将化合物 (4) 在钨酸钠-30%双氧水体体系下氧化吲哚环 1 位氮, 得到化合物 (5) ；

[0041] 5) 化合物 (5) 在酸性条件下将吲哚环 1 位氮上的羟基转移到苯环 5 位碳上, 脱乙酰保护得到左旋 5-羟基色氨酸 (6) 。

[0042] 实施例 1

[0043] 步骤 1 :L-色氨酸甲酯盐酸盐 (2) 的制备：

[0044] 称取 174g L-色氨酸 (1) 于 1.6L 甲醇中, 冷却至 0℃, 在 0℃下, 滴加二氯亚砷 87mL, 滴加完毕后, 升温至 30℃下反应 6 小时。反应完毕, 减压蒸除溶剂, 得白色固体。该固体用 300mL 乙醚洗涤, 得到 L-色氨酸甲酯盐酸盐, 其重量为 214g。

[0045] 该 L-色氨酸甲酯盐酸盐的表征参数如下：

[0046] 熔点 :232 ~ 233℃ ；

[0047] 质谱数据 : $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ ,  $[M+H]^+ = 255.1$  ;

[0048] 核磁共振数据 : $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :3.39(2H, m, CH<sub>2</sub>) ;3.63(3H, s, CH<sub>3</sub>O) ;4.20(1H, t, CH, J = 5.5Hz) ;7.07(2H, dt, J = 21Hz, 6Hz) ;7.26(1H, d, J = 3Hz) ;7.39(1H, d, J = 7.8Hz)。

[0049] 步骤 2 :N-乙酰-L-色氨酸甲酯 (3) 的制备 :

[0050] 取步骤 1 所得 L-色氨酸甲酯盐酸盐 (2) 于 1.5L 干燥的二氯甲烷中, 25℃ 下缓慢加入三乙胺 430mL, 冷却到 0℃, 滴加入乙酸酐 214mL, 25℃ 搅拌 30 分钟, 加入 500mL 水, 用 1.0L 二氯甲烷稀释, 分出有机层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 (3), 其重量为 206.7g, 两步产率为 93.2%。

[0051] 该 N-乙酰-L-色氨酸甲酯的表征参数如下 :

[0052] 质谱数据 : $C_{14}H_{16}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 260.1$  ;

[0053] 核磁共振数据 : $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :7.18(4H, m) ;6.82(1H, s) ;4.84(1H, t) ;3.67(3H, s) ;3.16(1H, d, m) ;2.84(1H, m)。

[0054] 步骤 3 :化合物 (4) 的制备 :

[0055] 取步骤 2 所得 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 206.7g 于 1.05L 三氟乙酸中, 加入三乙基硅烷 105mL, 于 60℃ 下, 反应 2 小时, TLC 监测反应完成, 冷却至 25℃, 减压蒸除溶剂, 回收三氟乙酸, 剩余物加入水, 冷却到 0℃, 用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 7, 用 DCM/MeOH = 95/5 的溶剂萃取 1000mL × 2, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到化合物 (4), 其重量为 156.0g, 产率 74.9%。

[0056] 该化合物 (4) 的表征参数如下 :

[0057] 质谱数据 : $C_{14}H_{18}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 263.1$  ;

[0058] 核磁共振数据 : $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :6.8-6.9(2H, m) ;6.52(1H, d) ;6.35(1H, d) ;4.42(1H, m) ;3.67(3H, s) ;3.47-3.50(2H, m) ;3.01(1H, m) ;2.19(2H, m) ;2.10(3H, s)。

[0059] 步骤 4 :化合物 (5) 的制备 :

[0060] 将步骤 3 所得 156g 化合物 (4) 于 350mL 甲醇, 70mL 水中, 加入 31.2g 钨酸钠, 冷却到 0℃, 滴加入 30% (质量百分比) 双氧水 78mL, 加毕后在 25℃ 搅拌 30 分钟, 反应完毕后, 向体系中加入 500mL × 3DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 得到化合物 (5), 其重量为 120.3g, 产率 73.2%。

[0061] 该化合物 (5) 的表征参数如下 :

[0062] 质谱数据 : $C_{14}H_{16}N_2O_4$ ,  $[M+H]^+ = 277.1$  ;

[0063] 步骤 5 :左旋 5-羟基色氨酸 (6) 的制备 :

[0064] 将 120g 化合物 (5) 于 600mL 80% (质量百分比) HCOOH 中, 在 20℃ 搅拌 2 天, TLC 监测反应完毕, 减压蒸除甲酸, 向体系中加入 6mol/L HCl 150mL 加热回流 4 小时, TLC 监测反应结束, 冷却至 25℃ 用 2mol/L NaOH 溶液调节 pH 7, 溶液呈浅黄色, 活性炭脱色, 浓缩溶液到一半, -5℃ 冷却析晶, 过滤出左旋 5-羟基色氨酸 (6) 结晶 66.4g ;

[0065] 把过滤后的溶液加热到 75℃, 通过大孔吸附树脂柱, 浓缩滤液, -5℃ 冷却析晶, 过滤出左旋 5-羟基色氨酸结晶 15.6g。

[0066] 合并左旋 5-羟基色氨酸结晶, 合计 82.0g, 测得左旋 5-羟基色氨酸含量为



99.6%。

[0067] 该左旋 5-羟基色氨酸的表征参数如下：

[0068] 质谱数据： $C_{11}H_{12}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 221.1$ 。

[0069] 左旋 5-羟基色氨酸性能如下：

[0070] 溶解性：易溶于热水

[0071] 熔点：270℃

[0072] 比旋光度  $[\alpha]_{20D} : -32^\circ$  ( $C = 1, H_2O$ )

[0073] 分子式： $C_{11}H_{12}N_2O_3$

[0074] 分子量：220.23。

[0075] 实施例 2

[0076] 步骤 1：L-色氨酸乙酯盐酸盐 (2) 的制备：

[0077] 称取 174g L-色氨酸 (1) 于 1.6L 乙醇中，冷却至 0℃，在 2℃ 下，滴加二氯亚砷 140mL，滴加完毕后，升温至 45℃ 下反应 4 小时。反应完毕，减压蒸除溶剂，得白色固体。该固体用 200mL 乙醚洗涤，得到 L-色氨酸乙酯盐酸盐，其重量为 217.5g。

[0078] 该 L-色氨酸乙酯盐酸盐的表征参数如下：

[0079] 质谱数据： $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ ,  $[M+H]^+ = 269.1$ ；

[0080] 核磁共振数据： $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : 1.30 (3H, t, CH<sub>3</sub>) ; 3.39 (2H, m, CH<sub>2</sub>) ; 4.23 (2H, CH<sub>3</sub>O) ; 4.20 (1H, t, CH, J = 5.5Hz) ; 7.07 (2H, dt, J = 21Hz, 6Hz) ; 7.26 (1H, d, J = 3Hz) ; 7.39 (1H, d, J = 7.8Hz)。

[0081] 步骤 2：N-乙酰-L-色氨酸乙酯 (3) 的制备：

[0082] 取步骤 1 所得 L-色氨酸乙酯盐酸盐 (2) 217g 于 1.5L 干燥的乙酸乙酯中，25℃ 下缓慢加入三乙胺 1L，冷却到 5℃，滴加入乙酸酐 110mL，20℃ 搅拌 45 分钟，加入 500mL 水，用 1L 二氯甲烷稀释，分出有机层，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到 N-乙酰-L-色氨酸乙酯 (3)，其重量为 215g，两步产率为 96.7%。

[0083] 该 N-乙酰-L-色氨酸乙酯的表征参数如下：

[0084] 质谱数据： $C_{15}H_{18}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 275.1$ ；

[0085] 核磁共振数据： $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : 7.18 (4H, m) ; 6.82 (1H, s) ; 4.84 (1H, t) ; 3.67 (2H, t) ; 3.16 (1H, d, m) ; 2.84 (1H, m) ; 1.30 (3H, t)。

[0086] 步骤 3：化合物 (4) 的制备：

[0087] 取步骤 2 所得 N-乙酰-L-色氨酸乙酯 215g 于 1.7L 三氟乙酸中，加入三乙基硅烷 440mL，于 80℃ 下，反应 4 小时，TLC 监测反应完成，冷却至 20℃，减压蒸除溶剂，回收三氟乙酸，剩余物加入水，冷却到 0℃，用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 7，用 DCM/MeOH = 93/7 的溶剂萃取 1.0L × 2，合并有机相，有机相无水硫酸钠干燥，蒸除溶剂得到化合物 (4)，其重量为 164.6g，产率 76.0%。

[0088] 该化合物 (4) 的表征参数如下：

[0089] 质谱数据： $C_{15}H_{20}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 277.1$ ；

[0090] 核磁共振数据： $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : 6.8-6.9 (2H, m) ; 6.52 (1H, d) ; 6.35 (1H, d) ; 4.42 (1H, m) ; 3.67 (3H, s) ; 3.47-3.50 (2H, m) ; 3.01 (1H, m) ; 2.19 (2H, m) ; 2.10 (2H, q) ; 1.40 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

[0091] 步骤4:化合物(5)的制备:

[0092] 将步骤3所得164g化合物(4)于525mL甲醇,70mL水中,加入90.0g钨酸钠,冷却到0℃,滴加入30%(质量百分比)双氧水154mL,加毕后在20℃搅拌45分钟,反应完毕后,向体系中加入500mL×3乙醚萃取,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,得到化合物(5),其重量为123.6g,产率71.3%。

[0093] 该化合物(5)的表征参数如下:

[0094] 质谱数据: $C_{15}H_{18}N_2O_4$ ,  $[M+H]^+ = 291.1$ ;

[0095] 步骤5:左旋5-羟基色氨酸(6)的制备:

[0096] 将123.6g化合物(5)于10%(质量百分比)硫酸500mL中25℃搅拌24小时,TLC监测反应完毕,减压蒸除甲酸,向体系中加入6mol/L HCl 150mL加热回流6小时,TLC监测反应结束,冷却至20℃用2mol/L NaOH溶液调节pH 7,溶液呈浅黄色,活性炭脱色,浓缩溶液到一半,-5℃冷却析晶,过滤出左旋5-羟基色氨酸(6)结晶72.6g;

[0097] 把过滤后的溶液加热到75℃,通过大孔吸附树脂柱,浓缩滤液,-5℃冷却析晶,过滤出左旋5-羟基色氨酸结晶15.0g。

[0098] 合并左旋5-羟基色氨酸结晶,合计87.6g,测得左旋5-羟基色氨酸含量为99.4%。

[0099] 该左旋5-羟基色氨酸的表征参数如下:

[0100] 质谱数据: $C_{11}H_{12}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 221.1$ 。

[0101] 左旋5-羟基色氨酸性能如下:

[0102] 溶解性:易溶于热水

[0103] 熔点:270℃

[0104] 比旋光度 $[\alpha]_{20D}:-32^\circ$  (C = 1, H<sub>2</sub>O)

[0105] 分子式: $C_{11}H_{12}N_2O_3$

[0106] 分子量:220.23。

[0107] 实施例3

[0108] 步骤1:L-色氨酸甲酯盐酸盐(2)的制备:

[0109] 称取174g L-色氨酸(1)于1.6L甲醇中,冷却至0℃,在5℃下,滴加二氯亚砷175.0mL,滴加完毕后,升温至60℃下反应2小时。反应完毕,减压蒸除溶剂,得白色固体。该固体用500mL乙醚洗涤,得到L-色氨酸甲酯盐酸盐,其重量为207g。

[0110] 该L-色氨酸甲酯盐酸盐的表征参数如下:

[0111] 熔点:232~233℃;

[0112] 质谱数据: $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ ,  $[M+H]^+ = 255.1$ ;

[0113] 核磁共振数据:<sup>1</sup>H NMR( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):3.39(2H, m, CH<sub>2</sub>);3.63(3H, s, CH<sub>3</sub>O);4.20(1H, t, CH, J = 5.5Hz);7.07(2H, dt, J = 21Hz, 6Hz);7.26(1H, d, J = 3Hz);7.39(1H, d, J = 7.8Hz)。

[0114] 步骤2:N-乙酰-L-色氨酸甲酯(3)的制备:

[0115] 取步骤1所得L-色氨酸甲酯盐酸盐(2)于1.5L干燥的四氢呋喃中,30℃下缓慢加入三乙胺725mL,冷却到3℃,滴加入乙酸酐400mL,30℃搅拌60分钟,加入600mL水,用1L二氯甲烷稀释,分出有机层,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤3次,无水硫酸钠干燥。蒸除

溶剂得到 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 (3), 其重量为 212.2g, 两步产率为 95.7%。

[0116] 该 N-乙酰-L-色氨酸甲酯的表征参数如下:

[0117] 质谱数据:  $C_{14}H_{16}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 260.1$ ;

[0118] 核磁共振数据:  $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 7.18 (4H, m); 6.82 (1H, s); 4.84 (1H, t); 3.67 (3H, s); 3.16 (1H, d, m); 2.84 (1H, m)。

[0119] 步骤 3: 化合物 (4) 的制备:

[0120] 取步骤 2 所得 N-乙酰-L-色氨酸甲酯 212.2g 于 2.1L 三氟乙酸中, 加入三乙基硅烷 840mL, 于 40°C 下, 反应 6 小时, TLC 监测反应完成, 冷却至 30°C, 减压蒸除溶剂, 回收三氟乙酸, 剩余物加入水, 冷却到 0°C, 用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 7, 用 DCM/MeOH = 90/10 的溶剂萃取 1000mL × 2, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到化合物 (4), 其重量为 148.6g, 产率 69.5%。

[0121] 该化合物 (4) 的表征参数如下:

[0122] 质谱数据:  $C_{14}H_{18}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 263.1$ ;

[0123] 核磁共振数据:  $^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 6.8-6.9 (2H, m); 6.52 (1H, d); 6.35 (1H, d); 4.42 (1H, m); 3.67 (3H, s); 3.47-3.50 (2H, m); 3.01 (1H, m); 2.19 (2H, m); 2.10 (3H, s)。

[0124] 步骤 4: 化合物 (5) 的制备:

[0125] 将步骤 3 所得 148.6g 化合物 (4) 于 700mL 甲醇, 70mL 水中, 加入 148.0g 钨酸钠, 冷却到 0°C, 滴加入 30% (质量百分比) 双氧水 295mL, 加毕后在 30°C 搅拌 60 分钟, 反应完毕后, 向体系中加入 500mL × 3 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 得到化合物 (5), 其重量为 117.4g, 产率 75%。

[0126] 该化合物 (5) 的表征参数如下:

[0127] 质谱数据:  $C_{14}H_{16}N_2O_4$ ,  $[M+H]^+ = 277.1$ ;

[0128] 步骤 5: 左旋 5-羟基色氨酸 (6) 的制备:

[0129] 将 117.4g 化合物 (5) 于 75% (质量百分比) 乙酸 500mL 中 30°C 搅拌 36 小时, TLC 监测反应完毕, 向体系中加入 6mol/L HCl 150mL 加热回流 8 小时, TLC 监测反应结束, 冷却至 30°C 用 2mol/L NaOH 溶液调节 pH 7, 溶液呈浅黄色, 活性炭脱色, 浓缩溶液到一半, -5°C 冷却析晶, 过滤出左旋 5-羟基色氨酸 (6) 结晶 64.5g;

[0130] 把过滤后的溶液加热到 75°C, 通过大孔吸附树脂柱, 浓缩滤液, -5°C 冷却析晶, 过滤出左旋 5-羟基色氨酸结晶 18.3g。

[0131] 合并左旋 5-羟基色氨酸结晶, 合计 92.8g, 测得左旋 5-羟基色氨酸含量为 99.2%。

[0132] 该左旋 5-羟基色氨酸的表征参数如下:

[0133] 质谱数据:  $C_{11}H_{12}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+ = 221.1$ 。

[0134] 左旋 5-羟基色氨酸性能如下:

[0135] 溶解性: 易溶于热水

[0136] 熔点: 270°C

[0137] 比旋光度  $[\alpha]_{20D}$ : -32° (C = 1, H<sub>2</sub>O)

[0138] 分子式:  $C_{11}H_{12}N_2O_3$

[0139] 分子量 :220. 23。

[0140] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。