



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113214133 B

(45) 授权公告日 2023.03.07

(21) 申请号 202110498061.5

(22) 申请日 2021.05.08

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113214133 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(73) 专利权人 河北维达康生物科技有限公司  
地址 071000 河北省保定市满城区于家庄  
镇庞村村西北

(72) 发明人 赵云现 杨志彬 崔金旺

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务  
所(普通合伙) 11350  
专利代理师 李兴林

(51) Int. Cl.  
C07D 209/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 110818610 A, 2020.02.21

WO 2011047156 A1, 2011.04.21

杨建武等. 褪黑素的合成与表征.《化学研究》.2003,第14卷(第04期),42-44.

审查员 刘长娥

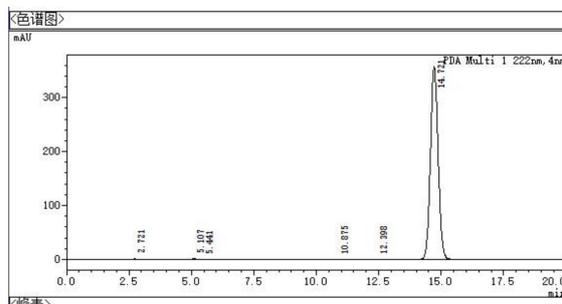
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

一种褪黑素的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种褪黑素的合成方法,属于药物化学合成技术领域。该方法以5-羟色胺盐酸盐为原料,通过一锅投料的方法经过羟基的甲基化反应得到5-甲氧基色胺,再经氨基的乙酰化反应制备得到褪黑素粗品,最后再经过一步精制提纯从而得到成品褪黑素。本发明提供的褪黑素合成方法避免了因为分步提纯纯化产物造成的浪费,具有合成路线短、合成周期短、原料种类少等特点,所得产品收率高,纯度可满足市场需要。本发明提供的褪黑素的合成方法节省了成本且易于工业化生产。



峰号	保留时间	面积	高度	浓度	面积%
1	2.721	3353	621	0.000	0.044
2	5.107	6587	729	0.000	0.086
3	5.441	2470	253	0.000	0.032
4	10.875	5552	191	0.000	0.072
5	12.398	10029	505	0.000	0.130
6	14.721	7664086	357878	0.000	99.636
总计		7692078	360176		100.000

1. 一种褪黑素的合成方法,其特征在于,所述合成方法包括以下步骤:

(1) 在氮气环境下将5-羟基色胺盐酸盐加入到干燥无水的甲苯中,并搅拌制成分散悬浊液;

(2) 控制步骤(1)中悬浊液的温度为20-25℃,加入与5-羟基色胺盐酸盐等摩尔三乙胺,滴加硫酸二甲酯,滴加时间控制在5-6h,滴加完毕后升温至60-65℃继续反应5-6h,降至室温,得到含5-甲氧基色胺溶液;

(3) 在氮气保护下步骤(2)中的溶液中再加入三乙胺,并滴加乙酰氯,滴加时间为3-3.5h,滴加温度控制在8-11℃,滴加完毕,搅拌4-5h充分反应,然后用碱性溶液中和、淬灭,再用水洗涤至中性;

(4) 将步骤(3)中的溶液加热至55-65℃使固体溶解并去除水相,保留有机相,真空-0.095Mpa至-0.098Mpa下蒸去部分有机相溶剂,减压蒸馏至内温85-90℃时停止蒸馏并将剩余有机相搅拌降至室温析晶,析晶完成将混合物过滤,得到滤饼,烘干;

(5) 滤饼加入到乙醇质量比例为15-20%的乙醇水中,后升温至60±5℃溶解,溶解后加入活性炭脱色,过滤掉活性炭,然后缓慢降温至18-22℃,并保持一定时间,析出类白色晶体,收集并烘干即得到纯品褪黑素。

2. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中甲苯与5-羟基色胺盐酸盐的质量比为7:1-9:1。

3. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)中硫酸二甲酯与5-羟基色胺盐酸盐的摩尔比为1.2-1.5:1。

4. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(3)中乙酰氯与5甲氧基色胺摩尔比为1.9-2.1:1。

5. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(3)中再次加入的三乙胺与乙酰氯摩尔比为1:1。

6. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(4)中析晶时间控制为2-3h。

7. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(5)中乙醇水的总重量为褪黑素粗品重量的3-4倍。

8. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(5)中活性炭的加入量为褪黑素粗品重量的2%-4%。

9. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(5)中降温速率为1℃-2℃/min。

10. 根据权利要求1所述的褪黑素的合成方法,其特征在于,所述步骤(5)中析晶时间为1h。

## 一种褪黑素的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域,尤其涉及一种褪黑素的合成方法。

### 背景技术

[0002] 褪黑素,又名褪黑激素,其化学名为N-乙酰基-5-甲氧基色胺,褪黑素是人类大脑松果体分泌产生的一种吲哚类激素,它主要作用是维护人体自身生理节奏的昼夜节律,有利于睡眠,它具有增强人体免疫功能抑制肿瘤细胞的生长,褪黑素还可能对中枢神经系统有抑制作用;是一种比维生素E更有效的过氧化基清除剂,另外它对生产发育、性功能和许多器官起调节作用。

[0003] 目前,随着社会的进步和科学技术的发展,褪黑素的使用价值和应用得到广泛关注。但是褪黑素的制备有不同的工艺,基本以含吲哚环的化合物为底物,经过多步化学合成而最终得到褪黑素。专利CN110818610A提到以邻苯二甲酰亚胺为起始原料经碳氮偶联、关环、水解脱羧、乙酰化4步反应制得褪黑素,该专利工艺步骤繁琐,原料种类多,并且使用对人身有害的1,3-二氯丙烷物质。另专利CN110229092A以5-甲氧基吲哚为起始物经碳酰氯酰基化,脱氯氨基化,再用氢化铝锂还原成5-甲氧基色胺,最后乙酰化共计4步反应制备成褪黑素,5-甲氧基色胺合成涉及工序复杂,反应条件苛刻,所用原料和试剂对环境危害较大,最后合成褪黑素的合成工艺步骤多,并且用到剧毒的物质光气碳酰氯和易燃易爆物质氢化铝锂,不利于工业化生产操作。

### 发明内容

[0004] 为了解决上述褪黑素生产步骤多、工艺步骤较长的技术问题,本发明提供一种褪黑素的合成方法,该方法以5-羟基色胺盐酸盐为原料,通过一锅投料的方法经过羟基的甲基化反应得到5-甲氧基色胺,再经氨基的乙酰化两步反应制备褪黑素粗品,再经过一步精制提纯从而得到成品褪黑素。上述生产工艺简单,避免了人员频繁接触物料,方便工业化生产,提高了原料利用率,从而制备出高收率的褪黑素成品。

[0005] 为达上述目的,本发明采用如下具体的技术方案:

[0006] 一种褪黑素的合成方法,包括如下具体步骤:

[0007] (1) 在氮气环境下将5-羟基色胺盐酸盐加入到干燥无水的甲苯中并搅拌制成分散悬浊液,甲苯与5-羟基色胺盐酸盐的质量比为7:1-9:1。

[0008] (2) 将反应器置于恒温水浴中,控制温度20-25℃,加入5-羟基色胺盐酸盐等摩尔量的三乙胺,滴加硫酸二甲酯,硫酸二甲酯与5-羟基色胺盐酸盐的摩尔比为1.2-1.5:1,滴加时间控制在5-6h,滴加完毕,升温至60-65℃继续反应5-6h,降至室温,得到含5-甲氧基色胺的溶液。

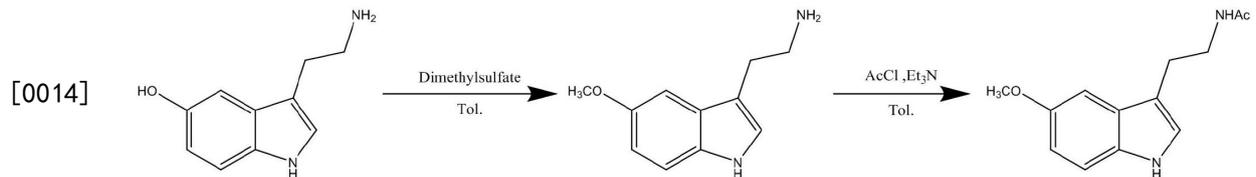
[0009] (3) 上述溶液在氮气保护下再加入三乙胺,并滴加乙酰氯,乙酰氯与5-甲氧基色胺摩尔比为1.9-2.1:1,三乙胺与乙酰氯摩尔比为1:1,滴加时间为3-3.5h,滴加温度控制8-11℃,滴加完毕,搅拌4-5h充分反应,然后用1mol/L的NaOH溶液中和、淬灭,用水洗涤至中性。

[0010] (4) 加热至55-65℃使固体溶解并去除水相,保留有机相,真空-0.095Mpa至-0.098Mpa下蒸去部分有机相溶剂,减压蒸馏至内温85-90℃时停止蒸馏并将剩余有机相搅拌降至室温析晶,析晶时间控制2-3h,析晶完成将混合物在真空减压下过滤,得到滤饼,烘干。

[0011] (5) 滤饼加入乙醇水(乙醇质量比例为15-20%,乙醇水的总重量为褪黑素粗品重量的3-4倍)升温至60±5℃溶解,溶解后加入褪黑素粗品重量2%-4%的活性炭脱色50-60min,过滤掉活性炭,然后缓慢降温至20℃(降温速率1℃-2℃/min),并保持1h,析出类白色晶体,收集并烘干得到纯品褪黑素。

[0012] (6) 将上述烘干纯品褪黑素进行检验,HPLC纯度在99.5%以上,摩尔收率为90-93%。

[0013] 本发明的上述制备方法的反应路线如下:



[0015] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0016] 本发明以5-羟基色胺盐酸盐为原料,经甲基化、乙酰化反应一锅煮法制得粗品再经过纯化后得到成品褪黑素,避免了因为分步提纯纯化产物造成的浪费,具有合成路线短、合成周期短、原料种类少等特点,所得产品收率高,纯度可满足市场需要。本发明提供的褪黑素的生产方法节省了成本易于工业化生产。

#### 附图说明:

[0017] 图1为实施例1中制备得到的褪黑素的高效液相色谱图。

[0018] 图2为实施例2中制备得到的褪黑素的高效液相色谱图。

[0019] 图3为实施例3中制备得到的褪黑素的高效液相色谱图。

#### 具体实施方式

[0020] 实施例1

[0021] 向2L三口烧瓶中加入700ml无水甲苯通氮气加入100g 5-羟基色胺盐酸盐,向三口瓶中通入氮气,置于20℃水浴锅中控温,控制温度21-24℃,开始加入三乙胺47.5g,再将77g (1.3eq) 硫酸二甲酯滴加到溶液中,滴加时间为5小时,滴加完毕,升温到60℃,继续反应5h,降至室温,在氮气氛围下加入三乙胺95.15g,滴加73.68g (2.0eq) 乙酰氯,滴加3小时,控制温度在8-11℃,滴加完毕搅拌4.5h,用少量1mol/L的NaOH溶液中和、淬灭,用水洗涤至中性,加热至60℃使固体溶解并分离有机相和水相,真空-0.095Mpa至-0.098Mpa下蒸去部分有机相溶剂,减压蒸馏至内温86℃时停止并将剩余有机相搅拌降温析晶2.5h,将混合物在真空减压下过滤,得到滤饼烘干后为104.8g。将104.8g粗品加入到384g 18%乙醇水体系中,升温至60℃溶解后加入活性炭2.88g脱色50min,热过滤掉活性炭,滤液加热溶解然后缓慢降温析出类白色晶体,过滤烘干后得到99.56g纯品褪黑素,整体收率为91.2%。本实施例制备得到的褪黑素的HPLC图如图1所示。

**[0022] 实施例2**

[0023] 向2L三口烧瓶中加入800ml无水甲苯通氮气加入100g 5-羟基色胺盐酸盐,向三口瓶中通入氮气,置于20℃水浴锅中控温,控制温度22-25℃,开始加入三乙胺47.5g,再将83.2g (1.4eq) 硫酸二甲酯滴加到溶液中,滴加时间为5.5小时,滴加完毕,升温到65℃,继续反应5h,降至室温,在氮气氛围下加入三乙胺99.9g,滴加77.76g (2.1eq) 乙酰氯,滴加3小时,控制温度在8-11℃,滴加完毕搅拌4.5h,用少量1mol/L的NaOH溶液中和、淬灭,用水洗涤至中性,加热至60℃使固体溶解并分离有机相和水相,真空-0.095Mpa至-0.098Mpa下蒸去部分有机相溶剂,减压蒸馏至内温89℃时停止并将剩余有机相搅拌降温析晶2.5h,将混合物在真空减压下过滤,得到滤饼烘干后为105.3g。将105.3g粗品加入到396g16%乙醇水体系中,升温至60℃溶解后加入活性炭2.94g脱色50min,热过滤掉活性炭,滤液加热溶解然后缓慢降温析出类白色晶体,过滤烘干后得到101.14g纯品褪黑素,整体收率为92.6%。本实施例制备得到的褪黑素的HPLC图如图2所示。

**[0024] 实施例3**

[0025] 向2L三口烧瓶中加入900ml无水甲苯通氮气加入100g 5-羟基色胺盐酸盐,向三口瓶中通入氮气,置于20℃水浴锅中控温,控制温度20-23℃,开始加入三乙胺47.5g,将71.3g (1.2eq) 硫酸二甲酯滴加到溶液中,滴加时间为5小时,滴加完毕,升温到60℃,继续反应5h,降至室温,在氮气氛围下加入三乙胺90.39g,滴加70g (1.9eq) 乙酰氯,滴加3.5小时,控制温度在8-11℃,滴加完毕搅拌4.5h,用少量1mol/L的NaOH溶液中和、淬灭,用水洗涤至中性,加热至55℃固体溶解并分离有机相和水相,真空-0.095Mpa至-0.098Mpa下蒸去部分有机相溶剂,减压蒸馏至内温85℃时停止并将剩余有机相搅拌降温析晶2.5h,将混合物在真空减压下过滤,得到滤饼烘干后为104.2g。将104.2g粗品加入到376g20%乙醇水体系中,升温至60℃溶解后加入活性炭2.82g脱色50min,热过滤掉活性炭,滤液加热溶解然后缓慢降温析出类白色晶体,过滤烘干后得到98.5g纯品褪黑素,整体收率为90.2%。本实施例制备得到的褪黑素的HPLC图如图3所示。

[0026] 以上所述的实施例仅是对本发明的优选方式进行描述,并非对本发明的范围进行限定,在不脱离本发明设计精神的前提下,本领域普通技术人员对本发明的技术方案做出的各种变形和改进,均应落入本发明权利要求书确定的保护范围内。

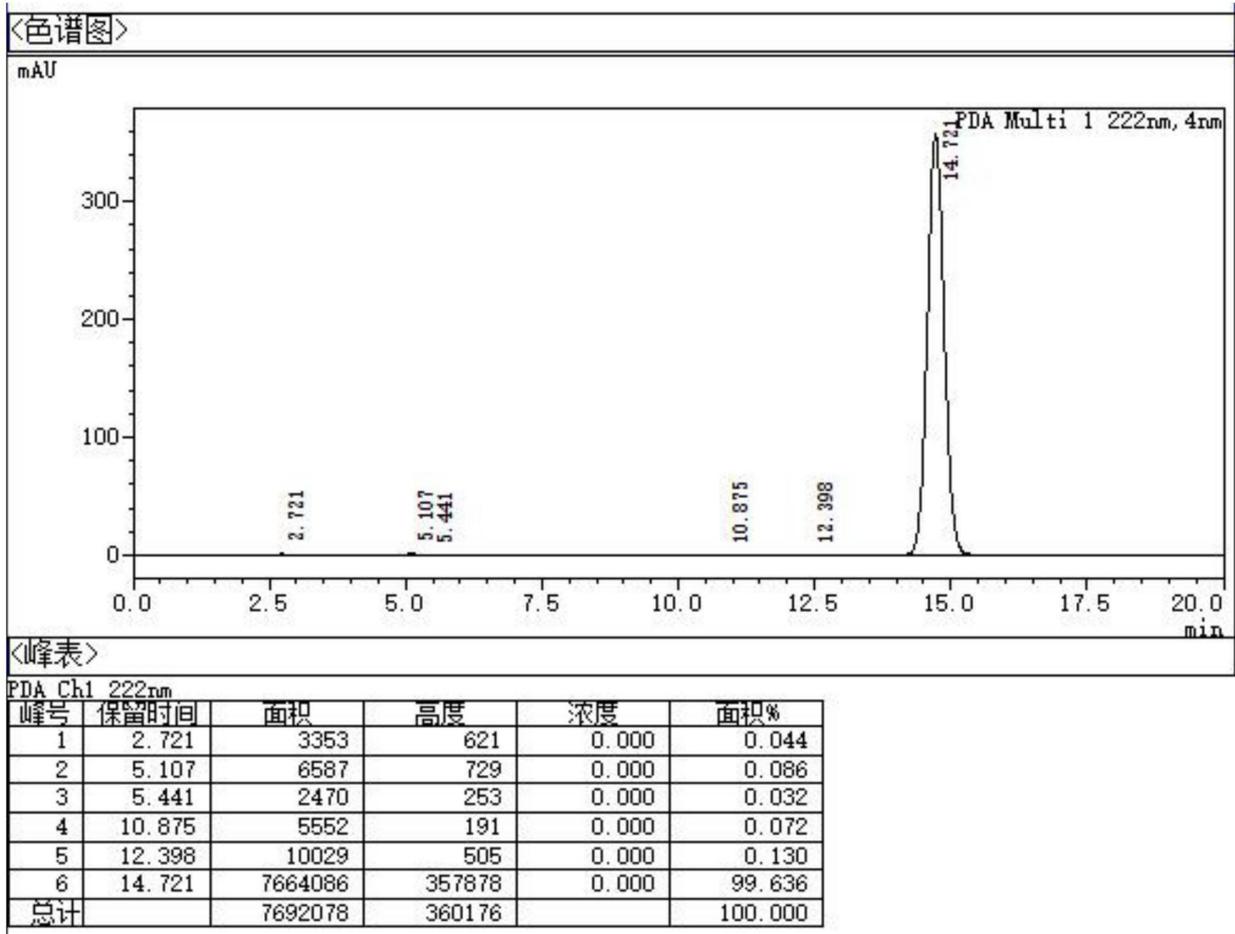


图1

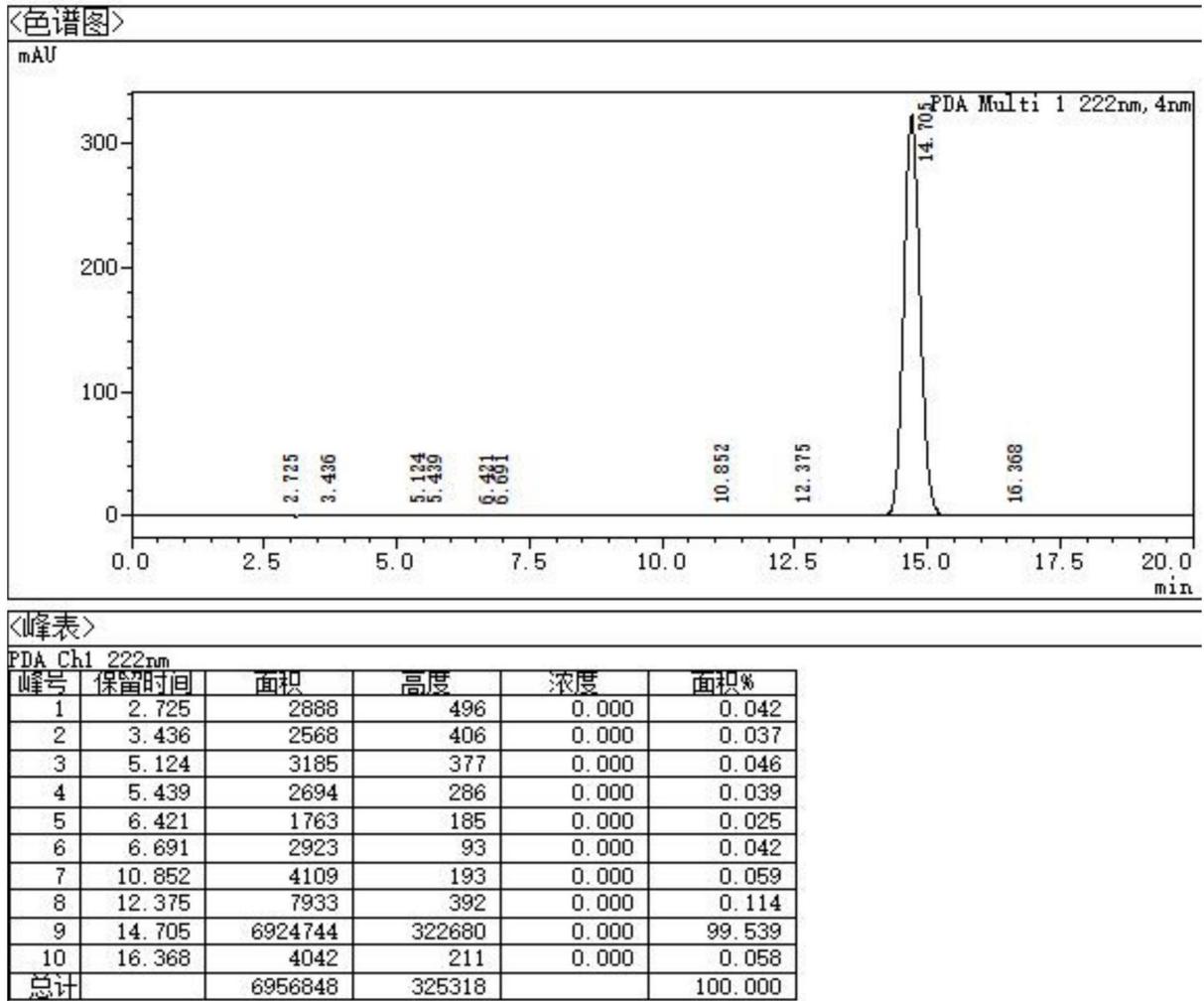


图2

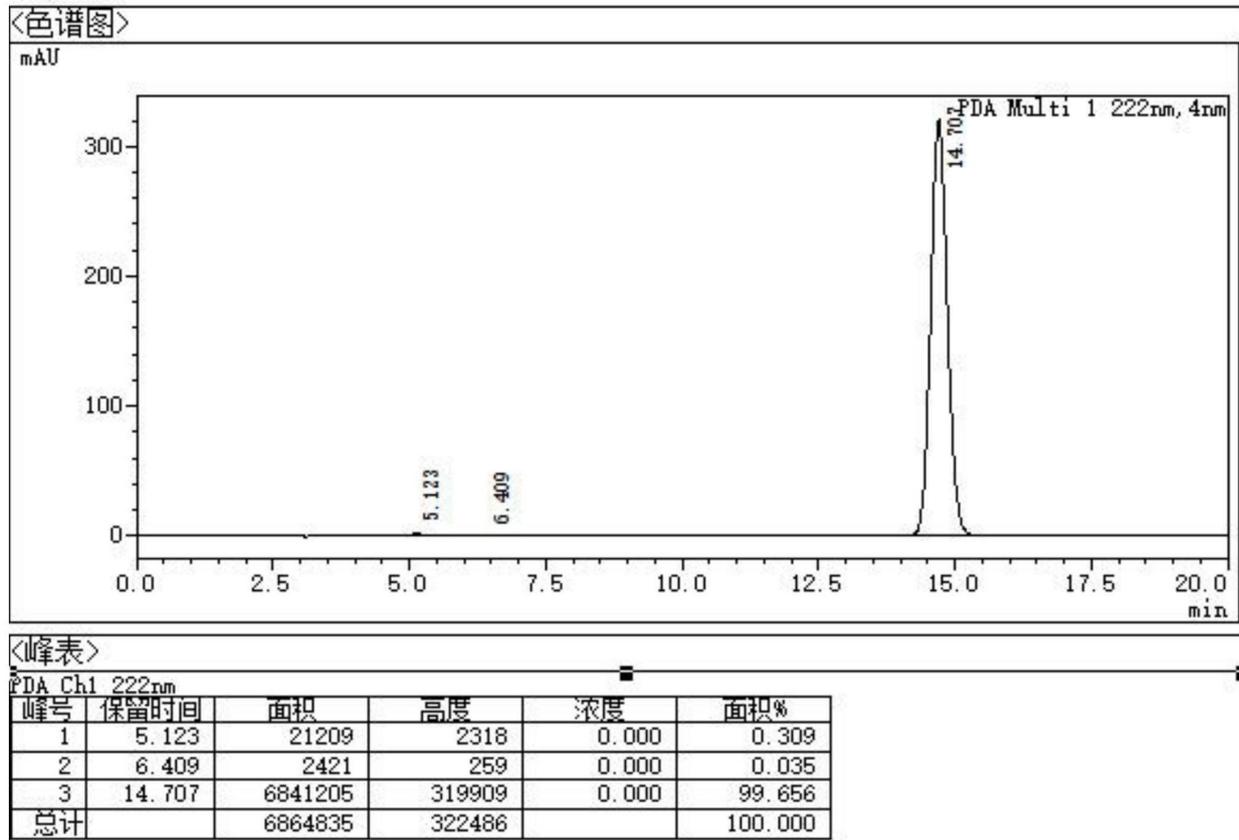


图3