



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105348147 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201510641291. 7

C07C 271/22(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 10. 08

(71) 申请人 上海吉尔多肽有限公司

地址 200241 上海市闵行区紫月路 519 号

申请人 吉尔生化(上海)有限公司

(72) 发明人 徐红岩 林崔建 朱红雷 李英杰
马瑛

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

代理人 张劲风

(51) Int. Cl.

C07C 269/04(2006. 01)

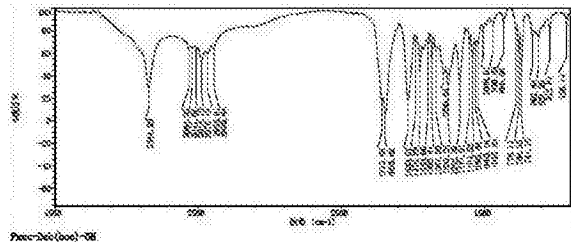
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54) 发明名称

一种 N α -苄甲氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2, 4-二氨基丁酸的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种 N α -苄甲氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2, 4-二氨基丁酸的合成方法。主要解决了现有制备方法存在的步骤较多以及避免使用钯碳造成很难处理的技术问题的。本发明的技术方案为：一种 N α -苄甲氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2, 4-二氨基丁酸的合成方法，一种 N α -苄甲氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2, 4-二氨基丁酸的合成方法，其特征是包括以下步骤：第一步反应，Fmoc-Gln-OH 悬浮液与乙腈、乙酸乙酯和水混合溶剂中，加入二乙酸碘苯反应后处理得到 Fmoc-Dab-OH；第二步反应，Fmoc-Dab-OH 在丙酮和水的条件下加入 (Boc)₂O，用 NaOH 调节 pH=7.5-8，反应后处理得到 Fmoc-Dab (Boc)-OH。本发明提供了规模化生产 Fmoc-Dab (Boc)-OH 的方法。



1. 一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是包括以下步骤:第一步反应,Fmoc-Gln-OH 悬浮液与乙腈、乙酸乙酯和水混合溶剂中,加入二乙酸碘苯反应后处理得到 Fmoc-Dab-OH;第二步反应,Fmoc-Dab-OH 在丙酮和水的条件下加入 (Boc)₂O,用 NaOH 调节 pH=7.5-8,反应后处理得到 Fmoc-Dab (Boc)-OH。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第一步反应,乙腈、乙酸乙酯和水混合溶剂加入体积是 Fmoc-Gln-OH 的 20 倍,乙酸乙酯:乙腈:水体积比=2:1:1,以 Fmoc-Gln-OH 计,二乙酸碘苯加入量 1:1mol-1:1.5mol。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第一步反应,反应温度 20-30 $^{\circ}$ C,反应时间 48-72 小时。

4. 根据权利要求 3 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第一步反应,反应时间为 72 小时。

5. 根据权利要求 1 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第二步反应,Fmoc-Dab-OH 与 (Boc)₂O 加入量 1:1.2mol。

6. 根据权利要求 1 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第二步反应,用 0.5N 的 NaOH 调节 pH。

7. 根据权利要求 1 所述的一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是所述第二步反应,反应时间 4 小时。

一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸 (fmoc-dab(Boc)-oh) 的合成方法。

背景技术

[0002] 现有的制备 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸 fmoc-dab(boc)-oh 方法一般为四步合成:第一步,在二甲基甲酰胺 (DMF) 和水中,苄氧羰基-谷氨酰胺 z-gln-oh 和二乙酸碘苯 DiPa 反应生成 N α -苄氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸 z-dab-oh,第二步, z-dab-oh 和 (Boc)₂O 在丙酮和水中反应生成 z-dab(boc)-oh,第三步, z-dab(boc)-oh 经过加氢氢化得到 H-dab(boc)-oh,第四步,H-dab(boc)-oh 和 Fmoc-osu 在碱性条件下生成 fmoc-dab(boc)-oh。此种方法明显步骤繁琐成本较高,而且氢化过程不好处理中间体,不利于大量生产。

发明内容

[0003] 本发明公开了一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法。主要解决了现有方法步骤繁琐成本较高,而且氢化过程不好处理中间体,不利于大量生产的技术问题。

[0004] 本发明的技术方案:一种 N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸的合成方法,其特征是包括以下步骤:第一步反应, Fmoc-Gln-OH 悬浮液与乙腈、乙酸乙酯和水混合溶剂中,加入二乙酸碘苯 (DiPa) 反应后处理得到 Fmoc-Dab-OH。第二步反应, Fmoc-Dab-OH 在丙酮和水的条件下加入 (Boc)₂O,用 NaOH 调节 pH=7.5-8,反应后处理得到 Fmoc-Dab (Boc)-OH。

[0005] 所述第一步反应,乙腈、乙酸乙酯和水混合溶剂加入体积是 Fmoc-Gln-OH 的 20 倍,乙酸乙酯:乙腈:水=2:1:1 (v/v/v),反应温度 20-30℃,反应时间 48-72 小时,优选反应时间为 72 小时;二乙酸碘苯加入量 1:1mol-1:1.5mol。

[0006] 所述第二步反应,Fmoc-Dab-OH 与 (Boc)₂O 加入量 1:1.2mol,用 0.5N 的 NaOH 调节 pH,反应时间 4 小时。

[0007] 本发明的有益效果:合成简单,避免加氢氢化,有利于环保,而且成本低,产率高,便于规模化生产。

[0008] 本发明中一些常用的缩写具有以下含义:

Fmoc- :苄氧羰基

DiPa :二乙酸碘苯

(Boc)₂O :二碳酸二叔丁酯

Fmoc-Gln-OH :N-苄氧羰基-L-谷氨酰胺

Fmoc-Dab-OH :N α -苄氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸

Fmoc-Dab(Boc)-OH :N α -苄氧羰基-N γ -叔丁氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸。

附图说明

- [0009] 图 1 :Fmoc-Dab-OH 红外图谱。
[0010] 图 2 :Fmoc-Dab-OH 核磁图谱。
[0011] 图 3 :Fmoc-Dab(Boc)-OH 红外图谱。
[0012] 图 4 :Fmo-Dab(Boc)-OH 核磁图谱。

具体实施方式

[0013] 以下参照实例对本发明作进一步的详细描述,但本发明不限与这些具体实例。

[0014] 实施例 1

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 2L 乙酸乙酯:乙腈:水=2:1:1(v/v/v)混合溶液中,在 20~30℃下加入 105.1g 325.9nmol Dipa,反应 72 小时,后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 80g。产率为 86.5%,HPLC:99.6%。经红外、核磁确认结构正确,见图 1、图 2。

[0015] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮:水=1:1(v/v)中,在 0~10℃下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O,0.5N NaOH 调节 pH=7.5-8,反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 55g,产率 85.07%,HPLC 99.33%。经红外、核磁确认结构正确,见图 3、图 4。

[0016] 实施例 2

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 1L 乙酸乙酯:乙腈:水=2:1:1(v/v/v)混合溶液中,在 20~30℃下加入 105.1g Dipa,反应 72 小时,后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 61g,产率为 65.98%,HPLC 99.1%。经红外、核磁确认结构正确,见图 1、图 2。

[0017] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮:水=1:1(v/v)中,在 0~10℃下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O,0.5N NaOH 调节 pH=8-8.5,反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 50g,产率 77.34%,HPLC 98.56%。经红外、核磁确认结构正确,见图 3、图 4。

[0018] 实施例 3

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 2L 乙酸乙酯:乙腈:水=2:1:1(v/v/v)混合溶液中,在 10~20℃下加入 105.1g Dipa,反应 72 小时,后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 75g,产率为 81.12%,HPLC 99.5%。经红外、核磁确认结构正确,见图 1、图 2。

[0019] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮:水=1:1(v/v)中,在 0~10℃下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O,0.5N NaOH 调节 pH=7.5-8,反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 54g,产率 83.52%,HPLC 99.2%。经红外、核磁确认结构正确,见图 3、图 4。

[0020] 实施例 4

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 2L 乙酸乙酯:乙腈:水=2:1:1(v/v/v)混合溶液中,在 20~30℃下加入 105.1g Dipa,反应 48 小时,后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 70g,产率为 75.71%,HPLC 99.1%。经红外、核磁确认结构正确,见图 1、图 2。

[0021] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮 : 水 =1:1 (v/v) 中, 在 0~10℃ 下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O, 0.5N NaOH 调节 pH=7.5-8, 反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 56g, 产率 86.62%, HPLC 99.4%。经红外、核磁确认结构正确, 见图 3、图 4。

[0022] 实施例 5

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 2L 乙酸乙酯 : 乙腈 : 水 =2:1:1(v/v/v) 混合溶液中, 在 20~30℃ 下加入 87.5g Dipa, 反应 72 小时, 后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 67g, 产率为 72.47%, HPLC 98.5%。经红外、核磁确认结构正确, 见图 1、图 2。

[0023] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮 : 水 =1:1 (v/v) 中, 在 0~10℃ 下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O, 0.5N NaOH 调节 pH=7.5-8, 反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 55g, 产率 85.07%, HPLC 99.3%。

[0024] 经红外、核磁确认结构正确, 见图 3、图 4。

[0025] 实施例 6

a. 将 100g 271.5nmol Fmoc-Gln-OH 悬浮液与 2L 乙酸乙酯 : 乙腈 : 水 =2:1:1 (v/v/v) 混合溶液中, 在 20~30℃ 下加入 122.5g Dipa, 反应 72 小时, 后处理得到产物 Fmoc-Dab-OH 76g, 产率为 82.2%, HPLC 99.6%。经红外、核磁确认结构正确, 见图 1、图 2。

[0026] b. 将 50g 146.8nmol Fmoc-Dab-OH 悬浮液与 700ml 丙酮 : 水 =1:1 (v/v) 中, 在 0~10℃ 下加入 38.4g 176.1nmol (Boc)₂O, 0.5N NaOH 调节 pH=7.5-8, 反应 4 小时后处理得产物 Fmoc-Dab(Boc)-OH 55g, 产率 85%, HPLC 99.2%。经红外、核磁确认结构正确, 见图 3、图 4。

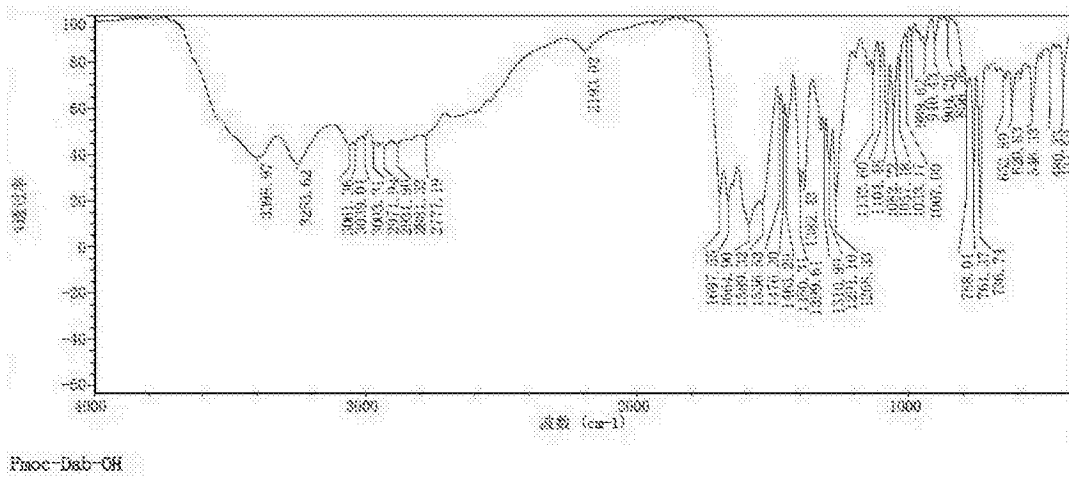


图 1

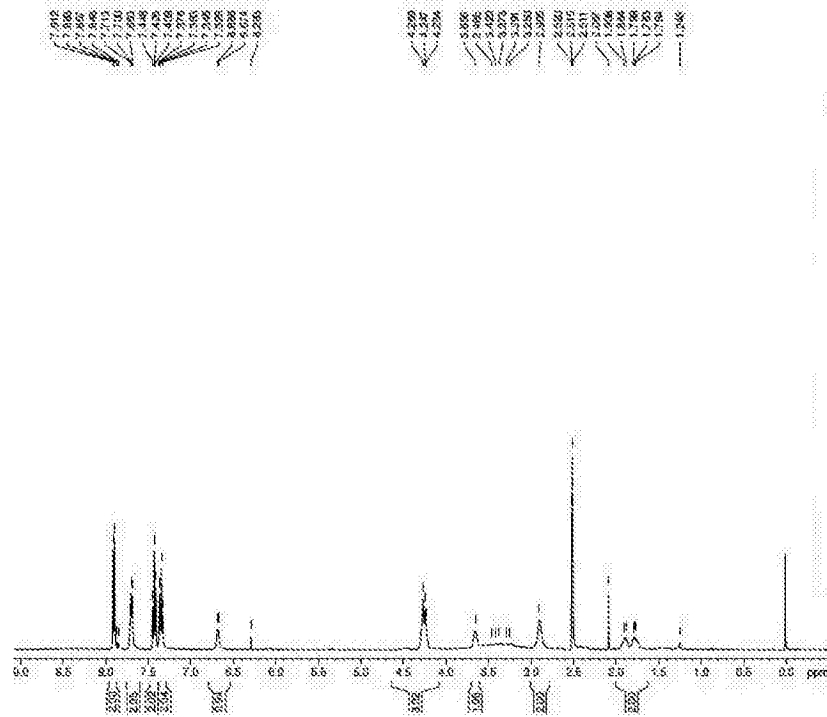


图 2

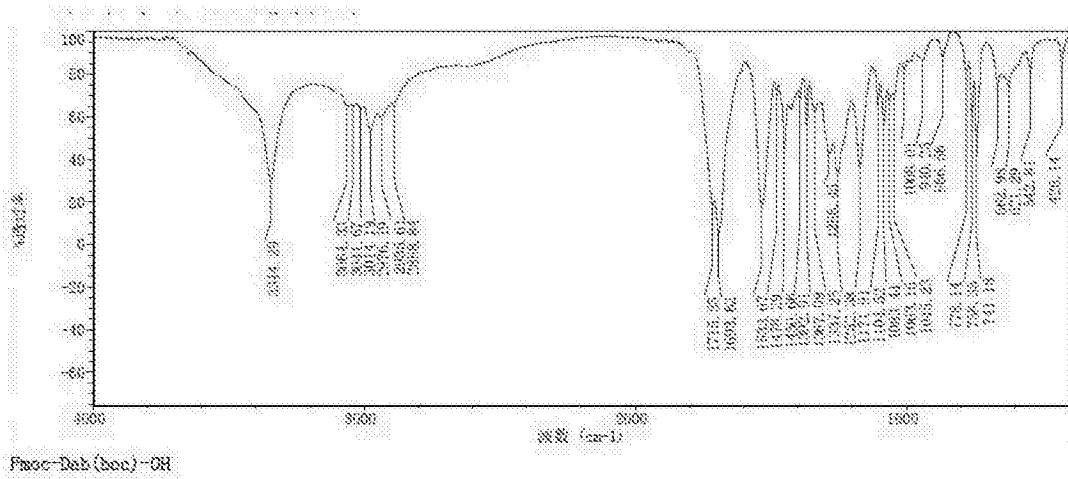


图 3

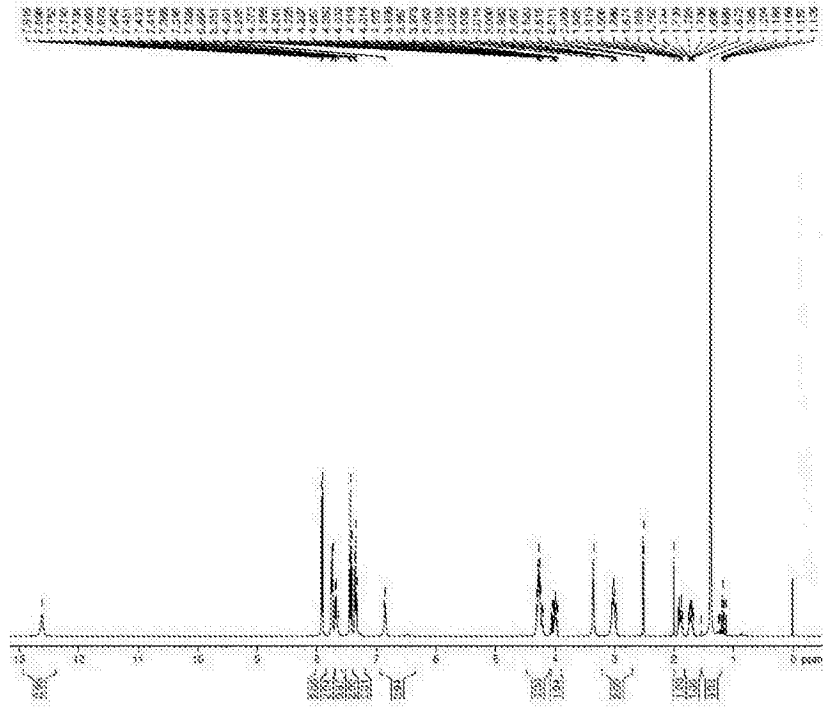


图 4