(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118541347 A
(43)申请公布日 2024.08.23

(21)申请号 202280088600.0
(22)申请日 2022.12.27
(30)优先权数据
2022-011981 2022.01.28 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/048272 2022.12.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/145372 JA 2023.08.03
(71)申请人 日本曹达株式会社
地址 日本
(72)发明人 野田薰 武久克磨
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 康晓宇
(51)Int.Cl.
C07C 231/10(2006.01)
C07C 237/06(2006.01)

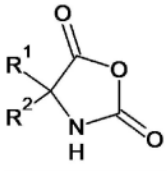
权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

酰胺化合物的制造方法

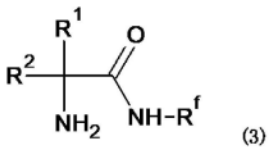
(57)摘要

本发明提供2－氨基－2－甲基－N－(2,2,2－三氟乙基)丙酰胺等式(3)(式(3)中,R^1和R^2与式(1)中的R^1和R^2相同,R^f与式(2)中的R^f相同)表示的化合物和/或其盐的制造方法,其包括使4,4－二甲基－1,3－噁唑烷－2,5－二酮等式(1)(式(1)中,R^1和R^2各自独立地表示氢原子或C1～6烷基)表示的化合物与2,2,2－三氟乙基胺等式(2)(式(2)中,R^f为含氟原子的C1～6烷基)表示的化合物和/或其盐发生化学反应的步骤。



(1)

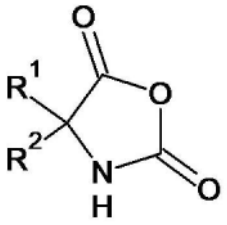
$H_2N\text{-}R^f$ (2)



(3)

CN 118541347 A

1.式(3)表示的化合物或其盐的制造方法,包括使式(1)表示的化合物与选自式(2)表示的化合物及其盐中的至少1种进行化学反应的步骤,

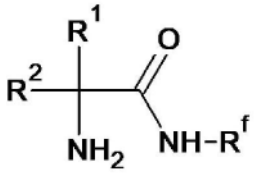


(1)

式(1)中,R^1和R^2各自独立地为氢原子或C1～6烷基,

$H_2N—R$ (2)

式(2)中,R^f为含有氟原子的C1～6烷基,



(3)

式(3)中,R^1和R^2与式(1)中的R^1和R^2相同,R^f与式(2)中的R^f相同。

2.根据权利要求1所述的制造方法,其中,式(1)和式(3)中的R^1和R^2各自独立地为C1～6烷基。

3.根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,式(2)表示的化合物为2,2,2—三氟乙基胺。

酰胺化合物的制造方法

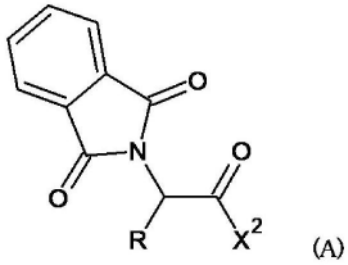
技术领域

[0001] 本发明涉及一种酰胺化合物的制造方法。更详细而言,本发明涉及一种α—氨基—N—(含有氟原子的烷基)烷酰胺化合物的制造方法。

背景技术

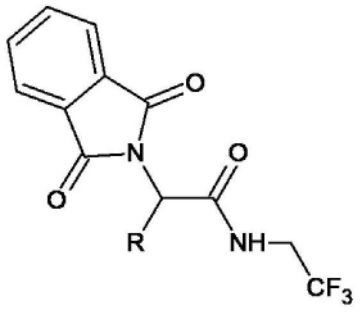
[0002] 2—氨基—N—(2,2,2—三氟乙基)乙酰胺或其盐是一种作为医药农药的中间体等而有用的化合物。

[0003] 作为制造2—氨基—N—(2,2,2—三氟乙基)乙酰胺的方法,例如,专利文献1公开了如下方法:在无机碱的存在下,通过使2,2,2—三氟乙基胺或其盐与式(A)表示的酰基化合物进行化学反应而得到式(B)表示的N—(2,2,2—三氟乙基)乙酰胺化合物,进而对邻苯二甲酰亚胺部分进行脱保护,由此制造2—氨基—N—(2,2,2—三氟乙基)乙酰胺。



(A)

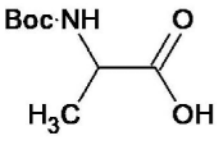
[0004]



(B)

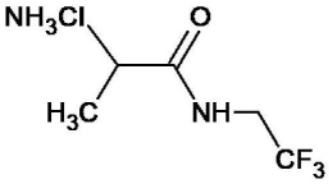
[0005] (式(A)中,X^2为烷氧基、羟基、卤素原子等。式(A)和(B)中,R为氢原子或甲基。)

[0006] 专利文献2公开了如下内容:通过使式(C)表示的化合物与2,2,2—三氟乙基胺盐酸盐进行化学反应来制造式(D)表示的化合物(2—氨基—N—(2,2,2—三氟乙基)丙酰胺盐酸盐)。专利文献3也公开了通过同样的方案来制造2—氨基—2—甲基—N—(2,2,2—三氟乙基)丙酰胺盐酸盐。



(C)

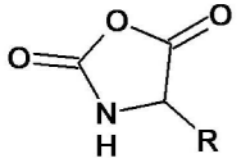
[0007]



(D)

[0008] 然而,氨基酸N—羧酸酐由于分子中存在的氨基受到保护,因此是非常有用的中间体。氨基酸N—羧酸酐中的酸酐基的活性高,可以与任意的亲核单元反应,例如,可以与氨基进行化学反应而得到酰胺基。如果氨基酸N—羧酸酐与胺类作用则引发开环聚合反应。

[0009] 例如,非专利文献1公开了如下内容:通过使式(F)表示的胺化合物作用于式(E)表示的化合物而使式(E)表示的化合物进行开环聚合反应,由此制造式(G)表示的多肽。

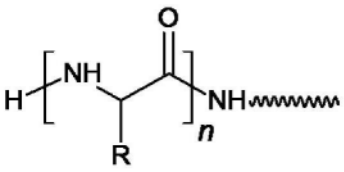


(E)

[0010]



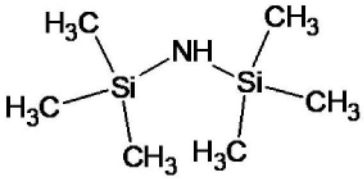
(F)



(G)

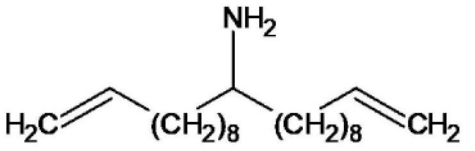
[0011] 非专利文献2公开了如下内容:通过使作为引发剂的2,2—二甲基丙烷—1—胺作用于3—甲基—1,3—噁唑烷—2,5—二酮而使3—甲基—1,3—噁唑烷—2,5—二酮进行开环聚合反应,由此制造末端键合有引发剂残基的多肽。

[0012] 非专利文献3公开了如下内容:如果使作为引发剂的式(H1)表示的化合物、式(H2)表示的化合物或式(H3)表示的化合物作用于4,4—二甲基—1,3—噁唑烷—2,5—二酮,则4,4—二甲基—1,3—噁唑烷—2,5—二酮进行开环聚合反应而制造末端键合有引发剂残基的多肽。

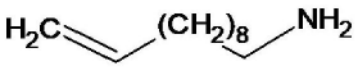


(H1)

[0013]



(H2)



(H3)

[0014] 非专利文献4记载了如下内容:对能否抑制N—羧基氨基酸酐的聚合反应进行了各种研究,结果表明在N—羧基氨基酸酐与胺类反应时胺的碱度、N—羧基氨基酸酐的NH的碱度以及反应后生成的肽的NH_2的碱度或N—羧基氨基酸酐的取代基的空间位阻会影响反应。

[0015] 现有技术文献

[0016] 专利文献

[0017] 专利文献1:日本特开2009-173621号公报

[0018] 专利文献2:WO 2006/127587A1

[0019] 专利文献3:WO 2019/198592A1

[0020] 非专利文献

[0021] 非专利文献1:远藤等“基于非光气法的α—氨基酸N—羧酸酐(NCA)的合成方法的开发与在多肽合成中的开展”日本粘接学会刊VOL.52,NO.11,(2016)333(10)-341(18)

[0022] 非专利文献2:Olga Schafer et al."Combining Orthogonal Reactive Groups inBlock Copolymers for Functional Nanoparticle Synthesis in a Single Step"ACS Macro Lett.2017,6,1140-1145

[0023] 非专利文献3:Jan Freudenberg et al."Chirality Control of Screw-Sense inAib-Polymers:Synthesis and Helicity of Amino Acid Functionalized Polymers" ACSMacro Lett.2020,9,686-692

[0024] 非专利文献4:大屋等“使用N—羧基氨基酸酐的酰化反应”有机合成化学第29卷第8号(1971)751(15)-759(23)

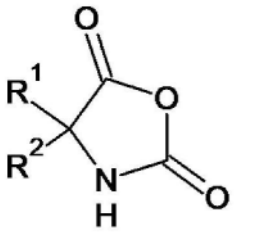
发明内容

[0025] 本发明的目的在于提供一种α—氨基—N—(含有氟原子的烷基)烷酰胺化合物的制造方法。

[0026] 根据如非专利文献1、非专利文献2或非专利文献3中记载的反应机制,可以推断:假设式(2)表示的化合物(以下有时称为化合物(2))作用于式(1)表示的化合物(以下有时称为化合物(1)),则化合物(1)进行开环聚合反应而生成相应结构的多肽,会无法得到化合物(3)。

[0027] 然而,实际上,如果使化合物(2)作用于化合物(1),则可以在不生成多肽的情况下得到式(3)表示的化合物(以下有时称为化合物(3))。根据该事实,为了实现本发明的目的而进行了研究,结果完成了包含以下方式的本发明。

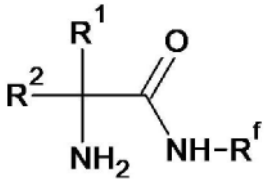
[0028] 〔1〕一种(3)表示的化合物和/或其盐的制造方法,包括使式(1)表示的化合物与选自式(2)表示的化合物及其盐中的至少1种进行化学反应的步骤。

[0029] 
(1)

[0030] (式(1)中,R^1和R^2各自独立地为氢原子或C1～6烷基。)

[0031] $H_2N—R'$ (2)

[0032] (式(2)中,R^f为含有氟原子的C1～6烷基。)

[0033] 
(3)

[0034] (式(3)中,R^1和R^2与式(1)中的R^1和R^2相同,R^f与式(2)中的R^f相同。)

[0035] 〔2〕根据〔1〕所述的制造方法,其中,式(1)和式(3)中的R^1和R^2各自独立地为C1～6烷基。

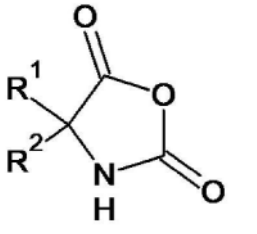
[0036] 〔3〕根据〔1〕或〔2〕所述的制造方法,其中,式(2)表示的化合物为2,2,2—三氟乙基胺。

[0037] 根据本发明的制造方法,能够以高收率得到化合物(3)。虽然本发明的效果的主要原因尚不明确,但认为是由于化合物(2)的亲核性比化合物(3)的亲核性更具有优势,或者是由于存在由化合物(2)中的氟原子带来的空间位阻。

具体实施方式

[0038] 本发明的化合物(3)和/或其盐的制造方法包括使化合物(1)与化合物(2)和/或其盐进行化学反应的步骤。

[0039] 本发明中使用的化合物(1)由式(1)表示。

[0040] 
(1)

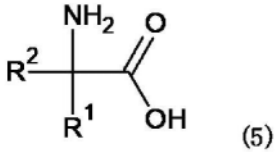
[0041] 式(1)中,R^1和R^2各自独立地为氢原子或C1～6烷基。

[0042] R^1和R^2中的C1～6烷基可以是直链、也可以是支链。作为C1～6烷基,可以举出甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、

2—甲基丁基、2,2—二甲基丙基、异已基等。

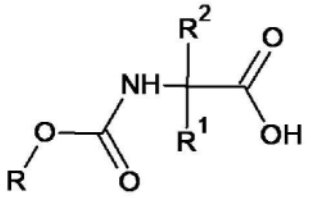
[0043] 本发明中使用的化合物(1)可以是利用公知的方法而自行合成的化合物,也可以是其它别人利用某种方法合成并市售的化合物。

[0044] 化合物(1)可以通过如下方法而得到,例如,包括使式(5)表示的化合物(以下有时称为化合物(5))与光气、双光气或三光气反应的步骤的方法、包括使式(6)表示的化合物(以下有时称为化合物(6))与卤化试剂反应并脱去R的卤化物的步骤的方法、包括使化合物(5)与三碳酸二叔丁酯反应的步骤的方法、包括使化合物(5)与碳酸二芳基酯反应的步骤的方法等。



(5)

[0045]



(6)

[0046] (式(5)和(6)中,R^1和R^2与式(1)中的R^1和R^2相同。式(6)中,R为氢原子或可形成卤化物的有机基团。)

[0047] 本发明中使用的化合物(2)由式(2)表示。

[0048] $H_2N—R'$ (2)

[0049] 式(2)中,R^f为含有氟原子的C1～6烷基。

[0050] 作为含有氟原子的C1～6烷基,例如,可以举出氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1—氟乙基、2—氟乙基、2,2—二氟乙基、1,2—二氟乙基、2,2,2—三氟乙基、全氟乙基、1,2—二氟正丙基、3,3,3—三氟正丙基、1—氟正丁基、1—三氟甲基—1—甲基乙基、全氟正戊基、全氟正已基等。

[0051] 作为化合物(2)的盐,可以举出盐酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、磺酸盐、硫酸盐、碳酸盐、乙酸盐等。

[0052] 本发明中使用的化合物(2)及其盐可以是利用公知的方法而自行合成的化合物,也可以是其它别人利用某种方法合成并市售的化合物。

[0053] 化合物(1)与化合物(2)和/或其盐的化学反应(以下有时简称为“酰胺化反应”)中的化合物(2)和/或其盐的量没有特别限定,相对于化合物(1)100摩尔份,优选为100～1000摩尔份,更优选为150～300摩尔份。

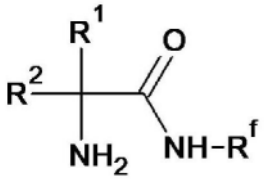
[0054] 酰胺化反应可以在水、有机溶剂、离子液体等溶剂中进行。有机溶剂优选相对于该化学反应为非活性的。作为有机溶剂,例如,可以举出甲醇、乙醇等醇类;乙醚、二异丙醚、二乙二醇二甲醚(产品名:二甘醇二甲醚(diglyme))、四氢呋喃(简称:THF)、二噁烷等醚类;二氯甲烷、氯仿、1,2—二氯乙烷(简称:DCE)等卤代烃类;戊烷、已烷、环已烷、庚烷、辛烷等脂肪族烃类;甲苯、二甲苯等芳香族烃类;乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二

甲酯、碳酸二乙酯等酯类;丙酮、环己酮、甲基异丁基酮(简称:MIBK)等酮类;作为其它溶剂的二甲基亚砜(简称:DMSO)、二甲基甲酰胺(简称:DMF)等。溶剂的使用量没有特别限定,相对于化合物(1)1重量份,优选为0.5～500重量份。

[0055] 反应基质的混合顺序没有特别限定,例如,可以向反应容器中放入溶剂后,加入化合物(2)和/或其盐,加入化合物(1),或者可以向反应容器中放入溶剂后,加入化合物(1),加入化合物(2)和/或其盐。混合时的温度没有特别限定,可以为室温。反应基质的混合优选在搅拌下进行。

[0056] 酰胺化反应时的温度可以适当地选择,例如为从0℃到溶剂的沸点。酰胺化反应时压力没有特别限定,例如为常压。反应时间例如为0.5小时～24小时。

[0057] 由本发明的制造方法得到的化合物(3)由式(3)表示。

[0058] 

(3)

[0059] (式(3)中,R^1和R^2与式(1)中的R^1和R^2相同,R^f与式(2)中的R^f相同。)

[0060] 作为化合物(3)的盐,可以举出盐酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、磺酸盐、硫酸盐、碳酸盐、乙酸盐等。

[0061] 也可以在酰胺化反应结束后进行后处理。例如,可以对用有机溶剂中进行萃取而得到的有机层进行干燥、浓缩等处理。进而,通过重结晶、层析等操作进行纯化。

[0062] 实施例

[0063] 以下,示出实施例对本发明进行更具体的说明。应予说明,本发明并不由下述的实施例所限定。

[0064] 〔实施例1〕2－氨基－2－甲基－N－(2,2,2－三氟乙基)丙酰胺的合成

[0065] 在4,4－二甲基噁唑烷－2,5－二酮(1.3g,10mmol)中加入10mL乙酸乙酯。向该溶液中滴加2,2,2－三氟乙基胺(1.0g、12mmol),在20℃下反应24小时。将该溶液浓缩干固,以收率90％得到2－氨基－2－甲基－N－(2,2,2－三氟乙基)丙酰胺。得到的物质的NMR如下。

[0066] ^{1}H-NMR($CDCl_3$/TMS,δ(ppm)):8.17(s,1H),3.83-3.92(m,2H),1.50(s,2H),1.38(s,6H)

[0067] 〔实施例2〕2－氨基－2－甲基－N－(2,2,2－三氟乙基)丙酰胺的合成

[0068] 在乙酸乙酯100mL中添加2,2,2－三氟乙基胺(51.5g、0.61mol)。向该溶液中滴加使4,4－二甲基噁唑烷－2,5－二酮(32.7g、0.26mol)溶解于乙酸乙酯150mL而得的溶液,在室温下反应2小时。将该溶液浓缩干固,以收率98％得到46.7g的2－氨基－2－甲基－N－(2,2,2－三氟乙基)丙酰胺。得到的物质的NMR如下。

[0069] ^{1}H-NMR($CDCl_3$/TMS,δ(ppm))8.17(s,1H),3.83-3.92(m,2H),1.50(s,2H),1.38(s,6H)M.P.91-93℃。