



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I821107 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112102087

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07C231/12 (2006.01)

C07C237/06 (2006.01)

C07D263/44 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/28 日本

2022-011981

(71)申請人：日商日本曹達股份有限公司 (日本) NIPPON SODA CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：野田薰 NODA, KAORU (JP) ; 武久克磨 TAKEHISA, KATSUMA (JP)

(74)代理人：卓俊傑；鮑亞嵐；卓孟儀

(56)參考文獻：

CN 103124721A

CN 107353222A

CN 114057594A

期刊 黃道友;江國棟;李立威;王勇;胡建梅;王寒寒;李強;袁頌東 "2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成" 安徽大學學報 [第41卷第5期] 2017-3-29 全文

期刊 Olga Schafer et al. "Combining Orthogonal Reactive Groups in Block Copolymers for Functional Nanoparticle Synthesis in a Single Step" ACS Macro Lett. 6, 10, September 28, 2017 page.1140 -1145

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 14 頁

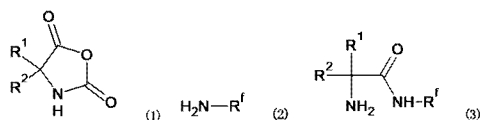
(54)名稱

醯胺化合物的製造方法

(57)摘要

本發明提供一種包括使 4,4-二甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮等式 (1) (式 (1) 中, R^1 及 R^2 分別獨立地表示氫原子或 C1 ~ 6 烷基) 所表示的化合物、與 2,2,2-三氟乙基胺等式 (2) (式 (2) 中, R^f 為含有氟原子的 C1 ~ 6 烷基) 所表示的化合物及/或其鹽進行化學反應的步驟的、2-氨基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺等式 (3) (式 (3) 中, R^1 及 R^2 與式 (1) 中的 R^1 及 R^2 相同, R^f 與式 (2) 中的 R^f 相同) 所表示的化合物及/或其鹽的製造方法。

[化 1]





公告本

I821107

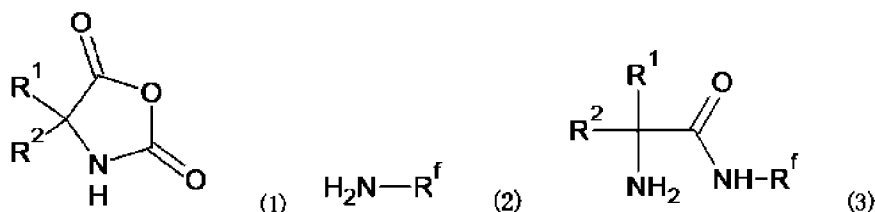
【發明摘要】

【中文發明名稱】醯胺化合物的製造方法

【中文】

本發明提供一種包括使 4,4-二甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮等式 (1) (式 (1) 中, R^1 及 R^2 分別獨立地表示氫原子或 C1~6 烷基) 所表示的化合物、與 2,2,2-三氟乙基胺等式 (2) (式 (2) 中, R^f 為含有氟原子的 C1~6 烷基) 所表示的化合物及/或其鹽進行化學反應的步驟的、2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺等式 (3) (式 (3) 中, R^1 及 R^2 與式 (1) 中的 R^1 及 R^2 相同, R^f 與式 (2) 中的 R^f 相同) 所表示的化合物及/或其鹽的製造方法。

[化 1]



【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 醯胺化合物的製造方法

【技術領域】

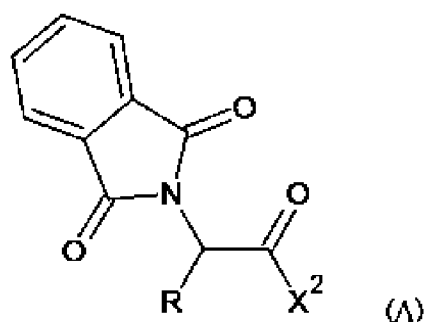
【0001】 本發明是有關於一種醯胺化合物的製造方法。更詳細而言，本發明是有關於一種 α -胺基-N-(含有氟原子的烷基)烷烴醯胺化合物的製造方法。

【先前技術】

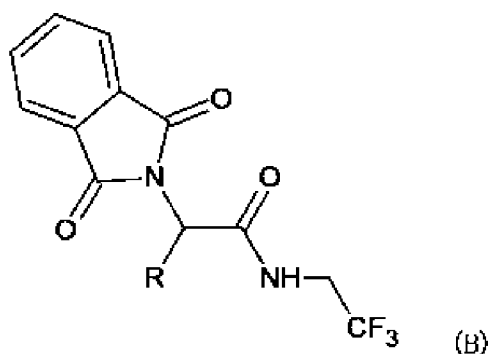
【0002】 2-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺或其鹽是作為醫藥農藥的中間物等有用的化合物。

【0003】 作為製造 2-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺的方法，例如，專利文獻 1 揭示了一種藉由在無機鹼的存在下，使 2,2,2-三氟乙基胺或其鹽、與式 (A) 所表示的醯基化合物進行化學反應而獲得式 (B) 所表示的 N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺化合物，進而對鄰苯二甲醯亞胺部分進行脫保護，藉此製造 2-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺的方法。

【0004】 [化 1]



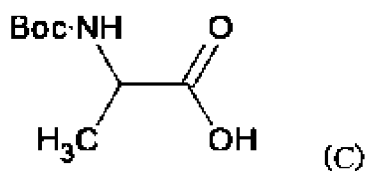
【0005】 [化 2]



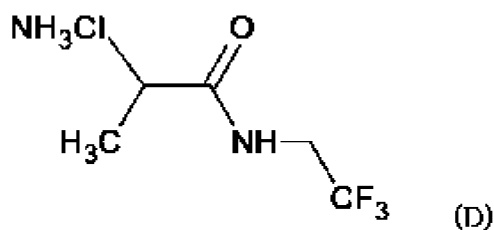
(式 (A) 中， X^2 為烷氧基、羥基、鹵素原子等；式 (A) 及式 (B) 中，R 為氫原子或甲基)

【0006】專利文獻 2 揭示了藉由使式 (C) 所表示的化合物、與 2,2,2-三氟乙基胺鹽酸鹽進行化學反應來製造式 (D) 所表示的化合物 (2-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺鹽酸鹽)。專利文獻 3 亦揭示了藉由相同的流程來製造 2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺鹽酸鹽。

【0007】[化 3]



【0008】[化 4]

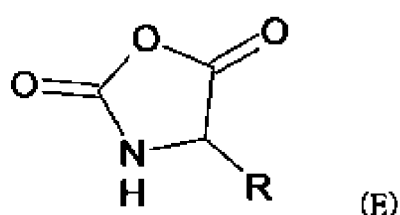


【0009】且說，胺基酸 N-羧酸酐因分子中存在的胺基受到保護，因此是極其有用的中間物。胺基酸 N-羧酸酐中的酸酐基活性高，

可與任意的親核單元反應，例如可與胺基進行化學反應而獲得醯胺基。胺基酸 N-羧酸酐於使胺類發揮作用時使開環聚合反應開始。

【0010】例如，非專利文獻 1 揭示了藉由使式 (F) 所表示的胺化合物作用於式 (E) 所表示的化合物，而式 (E) 所表示的化合物發生開環聚合反應，從而製造式 (G) 所表示的多肽。

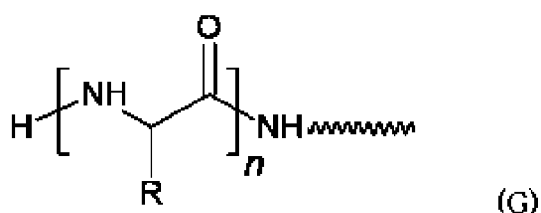
【0011】[化 5]



【0012】[化 6]



【0013】[化 7]

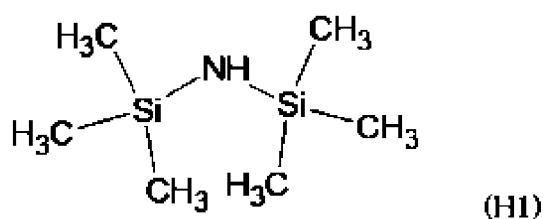


【0014】非專利文獻 2 揭示了藉由使作為起始劑的 2,2-二甲基丙烷-1-胺作用於 3-甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮，而 3-甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮發生開環聚合反應，從而製造於末端鍵結有起始劑殘基的多肽。

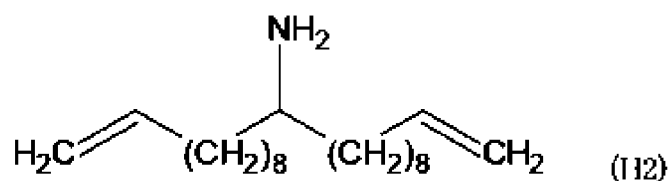
【0015】非專利文獻 3 揭示了於使作為起始劑的式 (H1) 所表示的化合物、式 (H2) 所表示的化合物或式 (H3) 所表示的化合物

作用於 4,4-二甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮時，4,4-二甲基-1,3-噁唑啉-2,5-二酮發生開環聚合反應，從而製造於末端鍵結有起始劑殘基的多肽。

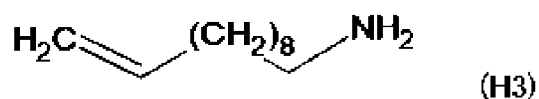
【0016】 [化 8]



【0017】 [化 9]



【0018】 [化 10]



【0019】 非專利文獻 4 敘述了：對是否可抑制 N-羧基胺基酸酐的聚合反應進行了各種研究，結果，於使 N-羧基胺基酸酐與胺類進行反應的情況下，胺的鹼度、N-羧基胺基酸酐的 NH 的鹼度以及反應後生成的肽的 NH₂ 的鹼度或 N-羧基胺基酸酐的取代基的立體阻礙對反應造成影響。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0020】 [專利文獻 1] 日本專利特開 2009-173621 號公報

[專利文獻 2]WO 2006/127587 A1

[專利文獻 3]WO 2019/198592 A1

[非專利文獻]

【0021】[非專利文獻 1]遠藤等人「基於無光氣法的 α -胺基酸 N-羧酸酐 (NCA) 的合成法的開發與向多肽合成的展開」日本接著學會誌」(VOL. 52, NO. 11, (2016) 333(10)-341(18))

[非專利文獻 2]奧爾加謝弗等人「於單個步驟中結合嵌段共聚物中的正交反應基團以用於功能性奈米顆粒合成」ACS 大分子快訊」(2017, 6, 1140-1145) (Olga Schafer et al. "Combining Orthogonal Reactive Groups in Block Copolymers for Functional Nanoparticle Synthesis in a Single Step" ACS Macro Lett. 2017, 6, 1140-1145)

[非專利文獻 3]簡弗羅伊登伯格等人「Aib-聚合物螺旋感的手性控制：胺基酸功能化聚合物的合成及螺旋性」ACS 大分子快訊」(2020, 9, 686-692) (Jan Freudenberg et al. "Chirality Control of Screw-Sense in Aib-Polymers: Synthesis and Helicity of Amino Acid Functionalized Polymers" ACS Macro Lett. 2020, 9, 686-692)

[非專利文獻 4]大屋等人「使用 N-羧基胺基酸酐的醯化反應」有機合成化學」(第 29 卷第 8 號(1971) 751(15)-759(23))

【發明內容】

【0022】[發明所欲解決之課題]

本發明的目的是提供一種 α -胺基-N-(含有氟原子的烷基)烷烴醯胺化合物的製造方法。

[解決課題之手段]

【0023】若為非專利文獻 1、非專利文獻 2 或非專利文獻 3 中所記載般的反應機制，則可推斷：假設使式 (2) 所表示的化合物（以下，有時稱為化合物 (2)）作用於式 (1) 所表示的化合物（以下，有時稱為化合物 (1)），則化合物 (1) 發生開環聚合反應，生成相應結構的多肽，而會無法獲得化合物 (3)。

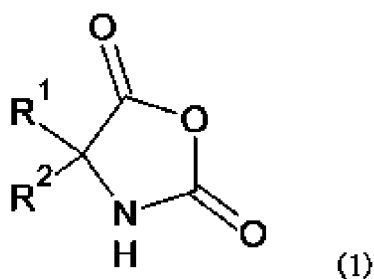
但是，實際上，於使化合物 (2) 作用於化合物 (1) 時，不生成多肽，而是可獲得式 (3) 所表示的化合物（以下，有時稱為化合物 (3)）。基於該事實，為了達成本發明的目的而進行了研究，結果完成了包含以下態樣的本發明。

【0024】〔1〕一種化合物及/或其鹽的製造方法，所述化合物由式 (3) 表示，所述製造方法包括：

使式 (1) 所表示的化合物、與

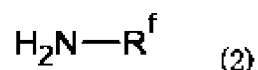
選自由式 (2) 所表示的化合物及其鹽所組成的群組中的至少一種進行化學反應的步驟。

【0025】[化 11]



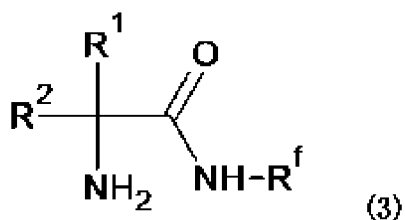
（式 (1) 中， R^1 及 R^2 分別獨立地為氫原子或 C1~6 烷基）

【0026】[化 12]



(式(2)中， R^f 為含有氟原子的 C1~6 烷基)

【0027】[化 13]



(式(3)中， R^1 及 R^2 與式(1)中的 R^1 及 R^2 相同， R^f 與式(2)中的 R^f 相同)

【0028】〔2〕如〔1〕所述的製造方法，其中式(1)及式(3)中的 R^1 及 R^2 分別獨立地為 C1~6 烷基。

〔3〕如〔1〕或〔2〕所述的製造方法，其中式(2)所表示的化合物為 2,2,2-三氟乙基胺。

[發明的效果]

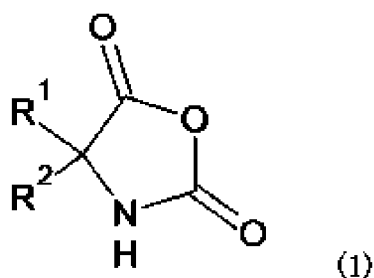
【0029】藉由本發明的製造方法，可以高產率獲得化合物(3)。本發明的效果的主要原因並不清楚，認為可能是由於化合物(2)的親核性比化合物(3)的親核性更具優勢，或者是由於具有由化合物(2)中的氟原子帶來的立體阻礙。

【實施方式】

【0030】本發明的化合物(3)及/或其鹽的製造方法包括使化合物(1)與化合物(2)及/或其鹽進行化學反應的步驟。

【0031】本發明中所使用的化合物(1)由式(1)表示。

【0032】[化 14]



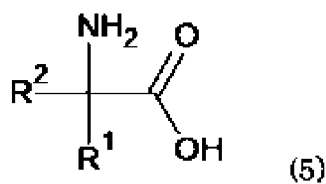
【0033】式(1)中， R^1 及 R^2 分別獨立地為氫原子或 C1~6 烷基。

R^1 及 R^2 中的 C1~6 烷基可為直鏈，亦可為分支鏈。作為 C1~6 烷基，可列舉：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、異己基等。

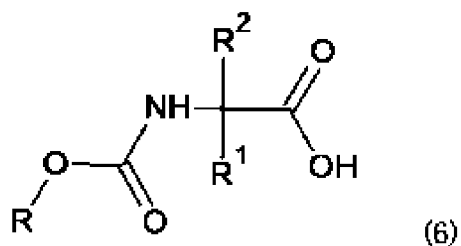
【0034】本發明中所使用的化合物(1)可為利用公知的方法自己合成者，亦可為其他人利用某種方法合成並市售者。

【0035】化合物(1)例如可藉由如下方法而獲得：包括使式(5)所表示的化合物(以下，有時稱為化合物(5))、與光氣、二光氣或三光氣進行反應的步驟的方法；包括使式(6)所表示的化合物(以下，有時稱為化合物(6))與鹵化試劑反應，並使 R 的鹵化物脫離的步驟的方法；包括使化合物(5)與二-第三丁基三碳酸酯進行反應的步驟的方法；包括使化合物(5)與碳酸二芳基酯進行反應的步驟的方法等。

【0036】[化 15]



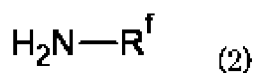
【0037】 [化 16]



(式 (5) 及式 (6) 中， R^1 及 R^2 與式 (1) 中的 R^1 及 R^2 相同；式 (6) 中， R 為氫原子或可形成鹵化物的有機基)

【0038】 本發明中所使用的化合物 (2) 由式 (2) 表示。

【0039】 [化 17]



【0040】 式 (2) 中， R^f 為含有氟原子的 C1~6 烷基。

作為含有氟原子的 C1~6 烷基，例如可列舉：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-正己基等。

【0041】 作為化合物 (2) 的鹽，可列舉：氫氯酸鹽、氫氟酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、碳酸鹽、乙酸鹽等。

【0042】 本發明中所使用的化合物 (2) 及其鹽可為利用公知的方

法自己合成者，亦可為其他人利用某種方法合成並市售者。

【0043】化合物（1）與化合物（2）及/或其鹽的化學反應（以下，有時簡稱為「醯胺化反應」）中的、化合物（2）及/或其鹽的量並無特別限定，相對於化合物（1）100 莫耳份，較佳為 100 莫耳份～1000 莫耳份，更佳為 150 莫耳份～300 莫耳份。

【0044】醯胺化反應可於水、有機溶媒、離子液體等溶媒中進行。有機溶媒較佳為對於該化學反應而言為惰性。作為有機溶媒，例如可列舉：甲醇、乙醇等醇類；二乙基醚、二異丙基醚、二乙二醇二甲醚（製品名：二甘醇二甲醚（diglyme））、四氫呋喃（tetrahydrofuran）（簡稱：THF）、二噁烷等醚類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷（1,2-dichloroethane）（簡稱：DCE）等鹵化烴類；戊烷、己烷、環己烷、庚烷、辛烷等脂肪族烴類；甲苯、二甲苯等芳香族烴類；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯等酯類；丙酮、環己酮（anone）、甲基異丁基酮（methyl isobutyl ketone）（簡稱：MIBK）等酮類；作為其他溶媒的二甲基亞砷（dimethyl sulfoxide）（簡稱：DMSO）、二甲基甲醯胺（dimethyl formamide）（簡稱：DMF）等。溶媒的使用量並無特別限定，相對於化合物（1）1 重量份，較佳為 0.5 重量份～500 重量份。

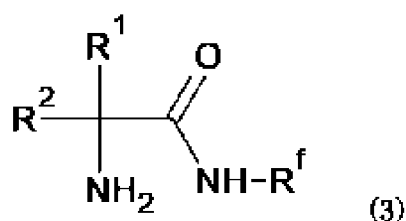
【0045】反應基質的混合順序並無特別限制，例如，可於在反應容器中加入溶媒後，加入化合物（2）及/或其鹽，進而加入化合物（1），或者可於在反應容器中加入溶媒後，加入化合物（1），進而加入化合物（2）及/或其鹽。混合時的溫度並無特別限制，可為室溫。反

應基質的混合較佳為於攪拌下進行。

【0046】醯胺化反應時的溫度可適宜選擇，例如，為自 0℃ 至溶媒的沸點。醯胺化反應時的壓力並無特別限制，例如為常壓。反應時間例如為 0.5 小時～24 小時。

【0047】藉由本發明的製造方法獲得的化合物(3)由式(3)表示。

【0048】[化 18]



(式(3)中， R^1 及 R^2 與式(1)中的 R^1 及 R^2 相同， R^f 與式(2)中的 R^f 相同)

【0049】作為化合物(3)的鹽，可列舉：氫氯酸鹽、氫氟酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、碳酸鹽、乙酸鹽等。

【0050】亦可於醯胺化反應結束後進行後處理。例如，可進行利用有機溶媒進行提取，並將所獲得的有機層乾燥、濃縮等處理。進而，可藉由再結晶、層析等操作來進行精製。

【0051】以下，示出實施例來更具體地說明本發明。再者，本發明不受下述實施例的限定。

【0052】〔實施例 1〕2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺的合成

對 4,4-二甲基噁唑啶-2,5-二酮 (1.3 g, 10 mmol) 加入 10 mL 乙酸乙酯。向該溶液中滴加 2,2,2-三氟乙基胺 (1.0 g, 12 mmol)，

於 20℃ 下反應 24 小時。將該溶液濃縮乾固，以 90%產率獲得 2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺。所獲得的物質的核磁共振 (Nuclear Magnetic Resonance , NMR) 如下。

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

【0053】〔實施例 2〕2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺的合成

對乙酸乙酯 100 mL 添加 2,2,2-三氟乙基胺(51.5 g, 0.61 mol)。向該溶液中滴加使 4,4-二甲基噁唑啉-2,5-二酮(32.7 g, 0.26 mol) 溶解於乙酸乙酯 150 mL 中而成的溶液，於室溫下反應 2 小時。將該溶液濃縮乾固，以 46.7 g、98%的產率獲得 2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺。所獲得的物質的 NMR 如下。

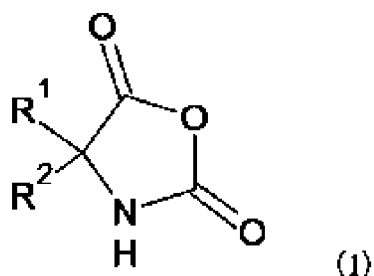
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , δ (ppm)) 8.17 (s, 1H), 3.83-3.92 (m, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.38 (s, 6H) M.P. 91-93℃

【發明申請專利範圍】

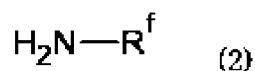
【請求項1】一種化合物或其鹽的製造方法，所述化合物由式(3)表示，包括：

使式(1)所表示的化合物、與

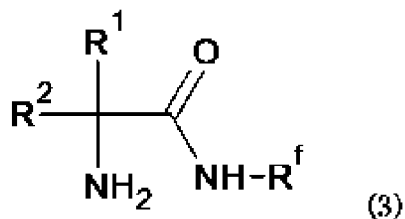
選自由式(2)所表示的化合物及其鹽所組成的群組中的至少一種進行化學反應的步驟，



式(1)中， R^1 及 R^2 分別獨立地為氫原子或C1~6烷基，



式(2)中， R^f 為含有氟原子的C1~6烷基，



式(3)中， R^1 及 R^2 與式(1)中的 R^1 及 R^2 相同， R^f 與式(2)中的 R^f 相同。

【請求項2】如請求項1所述的製造方法，其中式(1)及式(3)中的 R^1 及 R^2 分別獨立地為C1~6烷基。

【請求項3】如請求項1或2所述的製造方法，其中式(2)所表示的化合物為2,2,2-三氟乙基胺。