



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116606236 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 18

(21) 申请号 202310583461.5

(22) 申请日 2023.05.23

(71) 申请人 上海吉奉生物科技有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实
路688号A大楼A2

(72) 发明人 徐红岩 卫兵 林海滨

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

专利代理师 张劲风

(51) Int. Cl.

C07D 209/20 (2006.01)

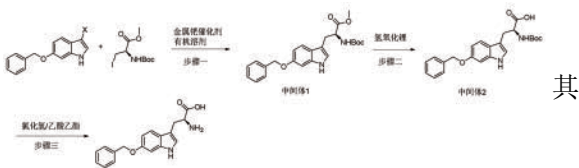
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种6-苄氧基色氨酸的合成方法

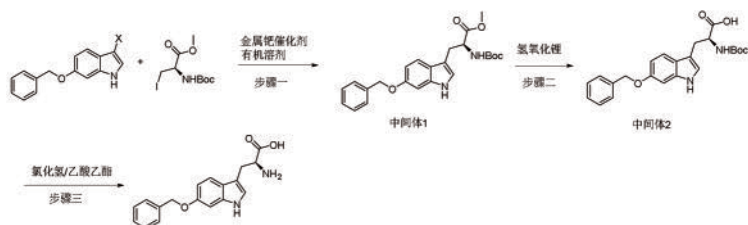
(57) 摘要

本发明涉及一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,主要解决现有合成工艺繁琐、效率低的技术问题。本发明技术方案如下:一种6-苄氧基色氨酸衍生物的合成方法,所述反应式如下:



中,X是卤素原子,选自:Cl、Br或I中的一种。本发明将文献中报道的多步合成方法简化为三步反应,提高了合成效率,适用于规模化生产。

1. 一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:包括以下步骤:步骤一,6-苄氧基-3-卤代吲哚溶于有机溶剂与(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-碘代丙酸甲酯在金属钯催化剂作用下反应得到中间体1;步骤二,中间体1经氢氧化锂水解脱除甲基得到中间体2;步骤三,中间体2经氯化氢/乙酸乙酯溶液脱除保护基得到目标产品6-苄氧基色氨酸;所述反应式如下:



;其中: X是卤素原子,选自:Cl、

Br或I中的一种。

2. 根据权利要求1所述的一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:步骤一所述的有机溶剂选自下述的一种或者几种:乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯、甲基叔丁基醚、乙醚、甲苯、DMF。

3. 根据权利要求2所述的一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:步骤一所述的有机溶剂选自DMF、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种。

4. 根据权利要求1所述的一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:步骤一所述的金属钯催化剂为四(三苯基膦)钯或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。

5. 根据权利要求1所述的一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:步骤一反应温度为0-100℃。

6. 根据权利要求6所述的一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,其特征是:步骤一反应温度为40-80℃。

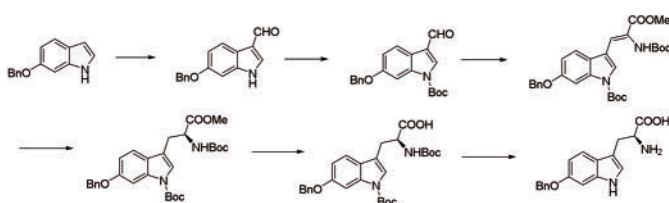
一种6-苄氧基色氨酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种快速简便合成6-苄氧基色氨酸的方法。将文献中报道的反应路线由多步反应缩短为3步反应,提高了合成效率。

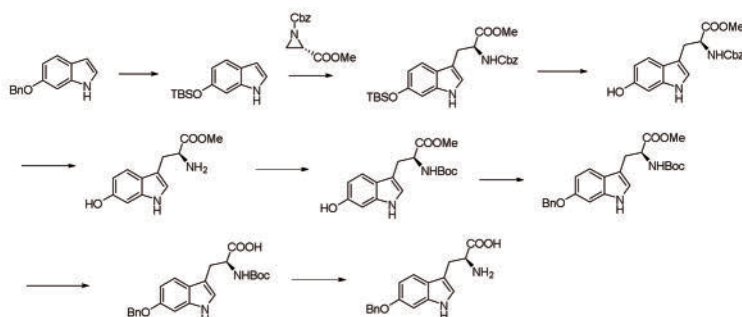
背景技术

[0002] 色氨酸是一种人体必需氨基酸,对生命的新陈代谢、生长发育起着重要的作用,广泛应用在食品、饲料、医药和化工等行业。色氨酸衍生物也被广泛用于生物医药领域。文献美国化学会志(J. Am. Chem. Soc. 2021, 143, 35, 14322-14331)报道了一种6-苄基色氨酸的合成方法,具体如下:



[0003] 该方法以6-苄氧基吲哚为起始原料,经过6步反应得到目标产物,该合成方法不仅繁琐,还需要不对称高压氢化,成本昂贵。

[0004] 药物化学(ChemMedChem 2022, 17, e202200308)报道了另外一种合成6-苄基色氨酸的方法,具体如下:



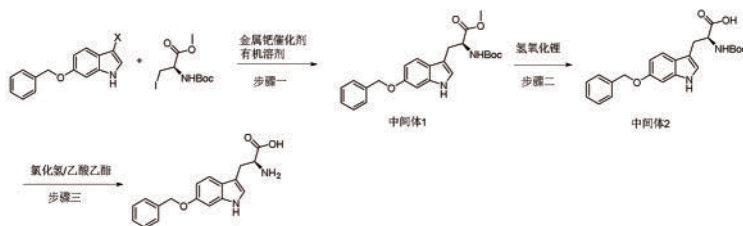
[0005] 该方法起始物料为6-苄氧基吲哚,经过8步反应得到目标产物,该路线需要不对称催化,氢化等反应,合成极其繁琐,成本昂贵。

[0006] 相关报道中,目标产物的合成需要6步以上反应才能完成,效率低下。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种快速简便合成6-苄氧基色氨酸的方法,主要解决现有合成方法合成步骤多、效率低的技术问题。本发明方法具有操作简便,易于工业化生产的特点。

[0008] 本发明技术方案如下:一种6-苄氧基色氨酸的合成方法,所述反应式如下:



[0009] 步骤一, 6-苄氧基-3-卤代吲哚溶于有机溶剂与(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-碘代丙酸甲酯在金属钯催化剂作用下反应得到中间体1; 步骤二, 中间体1经氢氧化锂水解脱除甲基得到中间体2; 步骤三, 中间体2经氯化氢/乙酸乙酯溶液脱除保护基得到目标产品6-苄氧基色氨酸。

[0010] X是卤素原子, 选自: Cl、Br或I中的一种。

[0011] 所述的有机溶剂选自下述的一种或者几种: 乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基-乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯、甲基叔丁基醚、乙醚、甲苯、DMF。优选DMF、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种。

[0012] 所述的金属钯催化剂为四(三苯基膦)钯或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。

[0013] 反应温度为0-100℃, 优选40-80℃。

[0014] 本发明的有益效果: 本发明提供了一种色氨酸衍生物的快速简便合成方法。将文献中报道的反应路线由6-8步缩短为3步反应, 大大提高了合成效率。

具体实施方式

[0015] 依据具体的实施方式对本发明进行进一步的说明, 本发明不仅限于这些实施例。

[0016] 实施例1

步骤一 150mL反应瓶中, 加入DMF(20 ml), 开启搅拌, 依次加入锌粉(9.75 g, 0.149 mol), 碘(3.78 g, 14.9 mmol), N_2 置换3次, 滴加3-氯-6-苄氧基吲哚(14.1 g, 0.0547 mol)的30 ml DMF溶液, 滴毕, 加入(R)-2-苄氧羰基氨基-3-碘代丙酸甲酯(18.0 g 0.0497 mol), 四(三苯基膦)钯(1.72 g 1.49 mmol) N_2 置换3次, 升温至50-60℃反应搅拌12 h, 反应完全, 将反应液倒入100 mL水中, 用200 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤一次, 有机相除去溶剂, 柱层析纯化(200-300目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯体积比=10:1流动相)得到17.5 g中间体, 收率83%。

[0017] 步骤二 取250 ml反应瓶, 加入上一步的中间体(17.5 g, 41.2 mmol), THF(100 ml), 开启搅拌, 滴加1M氢氧化锂水溶液(62 ml, 61.8 mmol), 加完后室温搅拌1小时, 40℃减压浓缩除去THF, 水相用石油醚50 ml萃取2次, 水相用固体柠檬酸调pH~4, 有固体析出, 过滤, 得到固体15.2 g, 收率 90%;

步骤三 将上述得到的15.2 g 中间体用1.0 M氯化氢/乙酸乙酯(74 mL, 2.0 eq)溶解, 搅拌12小时, 减压浓缩干, 加入水(152 mL), 用碳酸氢钠调pH至5-7, 有大量固体析出, 过滤得到目标产品9.2 g, 收率80%, 核磁与文献报道一致。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.80 (s, 2 H), 4.30 (dd, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 2 H)。

[0018] 实施例2

步骤一 150 mL反应瓶中,加入四氢呋喃(20 mL),开启搅拌,依次加入锌粉(9.75 g,0.149 mol),碘(3.78 g,14.9 mmol), N₂置换3次,滴加3-溴-6-苄氧基吡啶(16.5 g, 0.0547mol)的30 mL 四氢呋喃溶液,滴毕,加入(R)-2-苄氧羰基氨基-3-碘代丙酸甲酯(18.0 g 0.0497 mol),四(三苯基膦)钯(1.72 g 1.49 mmol)N₂置换3次,升温至40-50℃反应搅拌12h,反应完全,将反应液倒入100 mL水中,用200 mL 乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤一次,有机相除去溶剂,柱层析纯化(200-300目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯体积比=10:1流动相)得到16.9 g目标产品,收率80%。

[0019] 步骤二 取250 mL反应瓶,加入上一步的产物(16.9 g, 39.8 mmol),THF(97 mL),开启搅拌,滴加1M氢氧化锂水溶液(60 mL,59.7 mmol),加完后室温搅拌1小时,40℃减压浓缩除去THF,水相用石油醚50 mL萃取2次,水相用固体柠檬酸调pH~4,有固体析出,过滤,得到固体15.5 g,收率 95%;

步骤三 将上述得到的15.5 g 中间体用1.0 M氯化氢/乙酸乙酯(76 mL, 2.0 eq)溶解,搅拌12小时,减压浓缩干,加入水(152 mL),用碳酸氢钠调pH至5-7,有大量固体析出,过滤得到目标产品10 g,收率85%,核磁与文献报道一致。¹H-NMR (400 MHz, CDOD₃): δ (ppm) = 3.80 (s, 2 H), 4.30 (dd, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 2 H)。

[0020] 实施例3

步骤一 150 mL反应瓶中,加入乙酸乙酯(20 mL),开启搅拌,依次加入锌粉(9.75 g,0.149 mol),碘(3.78 g,14.9 mmol), N₂置换3次,滴加3-碘-6-苄氧基吡啶(19.1 g, 0.0547 mol)的30 mL 乙酸乙酯溶液,滴毕,加入(R)-2-苄氧羰基氨基-3-碘代丙酸甲酯(18.0 g, 0.0497 mol),Sphos(1.02 g 2.49 mmol),Pd₂(dba)₃(1.36 g 1.49 mmol),N₂置换3次,升温至70-80℃反应搅拌12 h,反应完全,将反应液倒入100 mL水中,用200 mL 乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤一次,有机相除去溶剂,柱层析纯化(200-300目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯体积比=10:1流动相)得到17.9 g中间体,收率85%。

[0021] 步骤二 取250 mL反应瓶,加入上一步的产物(17.9 g, 41.2 mmol),THF(102 mL),开启搅拌,滴加1M氢氧化锂水溶液(62 mL,61.8 mmol),加完后室温搅拌1小时,40℃减压浓缩除去THF,水相用石油醚50 mL萃取2次,水相用固体柠檬酸调pH~4,有固体析出,过滤,得到固体15.9 g,收率 92%;

步骤三 将上述得到的15.9 g 中间体用1.0 M氯化氢/乙酸乙酯(77 mL, 2.0 eq)溶解,搅拌12小时,减压浓缩干,加入水(152 mL),用碳酸氢钠调pH至5-7,有大量固体析出,过滤得到目标产品9.6 g,收率80%,核磁与文献报道一致。¹H-NMR (400 MHz, CDOD₃): δ (ppm) = 3.80 (s, 2 H), 4.30 (dd, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 2 H)。