



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105037210 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 11

(21) 申请号 201510278107. 7

(22) 申请日 2015. 05. 27

(71) 申请人 江苏大学

地址 212013 江苏省镇江市京口区学府路
301 号

(72) 发明人 杨永青 陆征

(51) Int. Cl.

C07C 271/22(2006. 01)

C07C 269/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

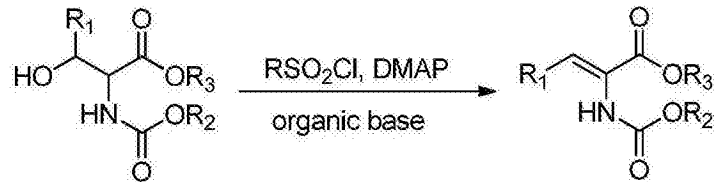
(54) 发明名称

一种 α , β -脱氢- α -氨基酸的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种 α , β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 该方法为一步合成法, 由含有 β -羟基的氨基酸衍生物与有机碱和芳基磺酰化物反应而制备。本发明方法成本低廉、反应条件温和且操作简便。

1. 一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 由含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯为起始原料, 溶于有机溶剂中, 并在磺酰氯和 4-二甲氨基吡啶的活化下, 在有机碱作用下, $10 \sim 30^\circ\text{C}$ 下搅拌反应, 经过后处理, 得到 N-烷氧羰基- α, β -不饱和氨基酸, 收率 50% 到 95%, 反应式为:



其中, R 为芳基或者烷基, R_1 为氢 (H) 或者甲基 (Me), R_2 为叔丁基 (^tBu)、苄基 (Bn) 或 9-苄基, R_3 为甲基 (Me)、乙基 (Et)、叔丁基 (^tBu)、烯丙基 (ally) 或苄基。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯在有机溶剂中的浓度为 $0.01 \sim 2\text{mol/L}$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述的含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯: 磺酰氯: 4-二甲氨基吡啶: 有机碱的物质的量之比为 $1:1 \sim 4:0.05 \sim 0.6:1 \sim 20$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述反应时间为 5 分钟到 48 小时。

5. 根据权利要求 1 或 3 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述的有机碱为三乙胺、三丁胺、吡啶、1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一烯-7、二异丙基乙基胺。

6. 根据权利要求 1 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈。

7. 根据权利要求 1 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述后处理为: 反应混合物反应结束以后, 加入有机溶剂稀释, 水洗三次, 收集有机相, 然后用饱和食盐水洗, 最后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发溶剂后, 得粗产品。柱层析分离。

8. 根据权利要求 7 所述的一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法, 其特征在于, 所述的有机溶剂推荐为乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚; 所述有机溶剂用量为每毫摩尔 N-烷氧羰基- α, β -不饱和氨基酸 1 至 50 毫升。

一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法

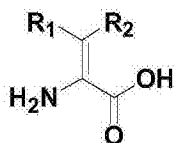
技术领域

[0001] 本发明属于氨基酸合成领域,尤其涉及一种 α, β -脱氢- α -氨基酸的合成方法。

背景技术

[0002] α, β -脱氢氨基酸属于自然界中一类未编码的氨基酸,是某些具有重要生物活性的多肽的组成部分。主要包括脱氢丙氨酸(Δ Ala)、脱氢 α -氨基丁酸(Δ Abu)、脱氢缬氨酸(Δ Val)、脱氢异亮氨酸((E) - Δ Ile)、脱氢天门冬氨酸((E) - Δ Asp)等。(表1)。

[0003]



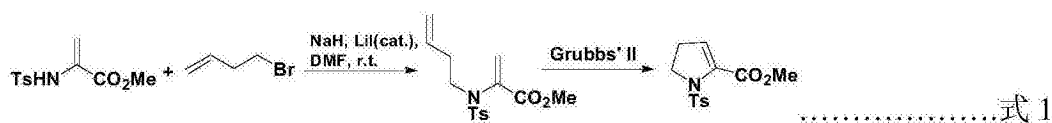
[0004]

氨基酸名称	dehydroalanine	(Z)-dehydrobutyrine	(E)-dehydrobutyrine	dehydrovaline	(E)-dehydroisoleucine	(E)-dehydroaspartic acid
简称	Δ Ala	(Z)- Δ Abu	(E)- Δ Abu	Δ Val	(E)- Δ Ile	(E)- Δ Asp
R ₁	H	Me	H	Me	Me	H
R ₂	H	H	Me	Me	Et	CO ₂ H

[0005] 表1. 自然界中存在主要的 α, β -脱氢氨基酸。

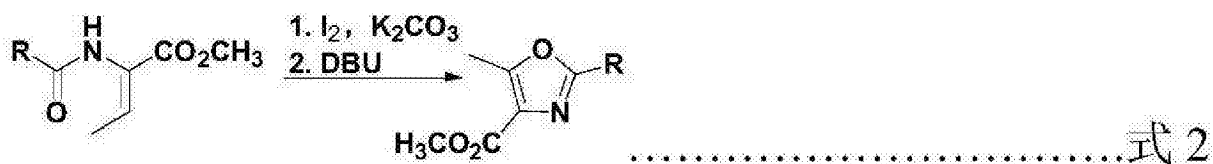
[0006] 其中,脱氢丙氨酸(Δ Ala)/脱氢 α -氨基丁酸(Δ Abu)是当中结构较为简单的结构,在自然界中存在较为广泛,比如,乳酸乳球菌分泌的乳酸链球菌素(Nisin, 尼生素)中就含有两个脱氢丙氨酸(Δ Ala)残基和一个脱氢 α -氨基丁酸(Δ Abu),现在广泛使用为食品防腐剂。另外,它也常作为合成其他较为复杂的脱氢氨基酸的起始原料,比如Rutjes等人的文献“A ring-closing metathesis approach to cyclic alpha,beta-dehydroamino acids”曾报道了以 Δ Ala为原料,通过烯烃关环复分解反应(RCM)得到环状五元或六元 α, β -脱氢氨基酸(式1)。

[0007]



[0008] Ferreira 等人在文献“Synthesis of substituted oxazoles from N-acyl-beta-hydroxyamino acid derivatives”中,以(Z)- Δ Abu为起始原料在碱性条件下,在 I₂的作用下,合成了一系列噁唑环类化合物(式2)。

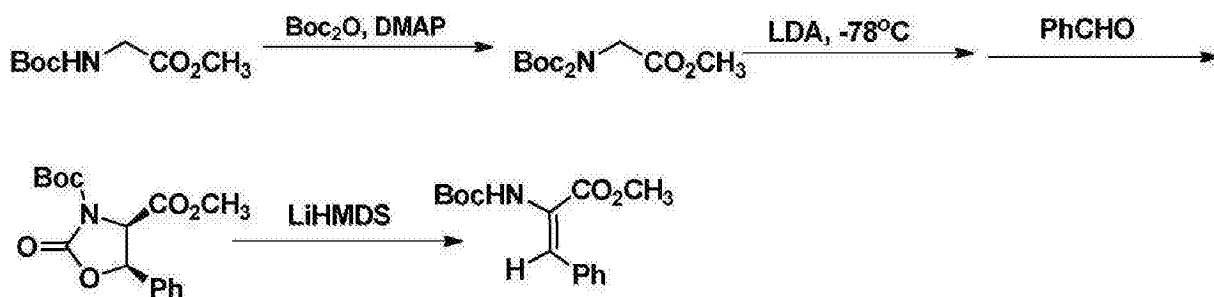
[0009]



式2 以 Δ Ala/ Δ Abu 为起始原料合成化学中间体的举例。

[0010] 对脱氢丙氨酸 (Δ Ala)/脱氢 α -氨基丁酸 (Δ Abu) 类化合物的合成报道也一直层出不穷。2009 年 Kinoshita 小组以 N-叔丁氧羰基-甘氨酸甲酯为起始原料经噁唑啉中间体, 通过四步转化, 生成 (Z)-构型的脱氢氨基酸。最后一步转化需要在有机碱六甲基二硅基胺基锂 (LiHMDS) 作用下, 根据底物的性质不同, 反应所需温度范围从 -10°C 到 -100°C 不等。

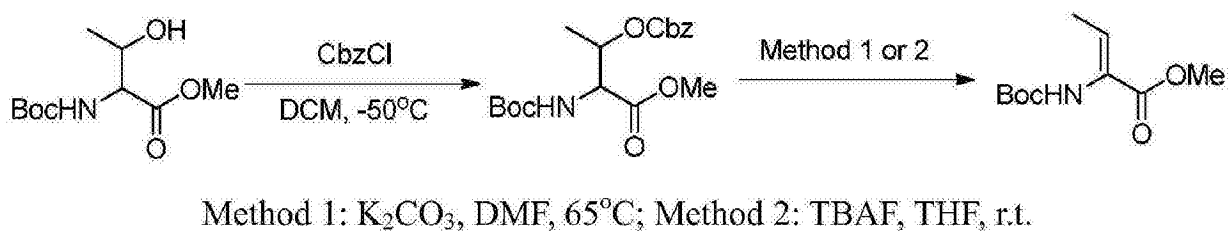
[0011]



式3 四步法合成 α,β -脱氢氨基酸

[0012] 2007 年 Chadraseskaran 等人报道了两步法合成脱氢氨基酸 Δ Ala 和 (Z)- Δ Abu 类化合物。该方法是第一步在 O-甲基 N-叔丁氧羰基丝氨酸的游离羟基上引入苄氧羰基, 第二步使用 2 个当量的碳酸钾在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中在 65°C 下反应一个小时, 收率达 83%。后来他们发现可以用四丁基氟化铵 (TBAF) 来代替碳酸钾, 加速反应进程, 室温下反应仅需十分钟, 收率在 80 ~ 90%。

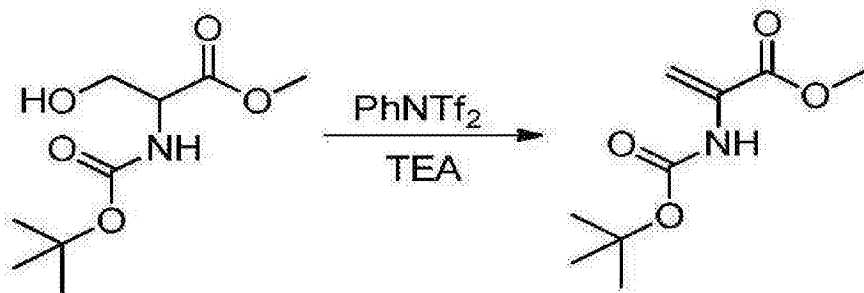
[0013]



式4 两步法合成 α,β -脱氢氨基酸

[0014] 该方法存在的主要局限性是在第一步通过向 β -羟基上引入苄氧羰基来活化 β -羟基的时候, 需要在 -50°C 的低温下反应 2 至 4 小时, 从而限制了该方法的广泛应用。

[0015]

式5 一步法合成 α,β -脱氢氨基酸

[0016] Paradisi 等人报道过一步法合成 α,β -脱氢氨基酸的方法,但反应中需使用 N-三氟甲磺酰亚胺。该试剂为 427.05 元/5 克 (Aldrich),价格昂贵,限制了该方法的广泛推广。

[0017] 综上所述,虽然 α,β -脱氢氨基酸已有较多报道,但是从工业化生产的角度,合成路线仍存 在改进的需求。如果可以从价廉易得的底物出发,在温和的条件下,通过简洁的步骤合成该类化合物,这将具有广泛的应用前景,产生巨大的经济效益。

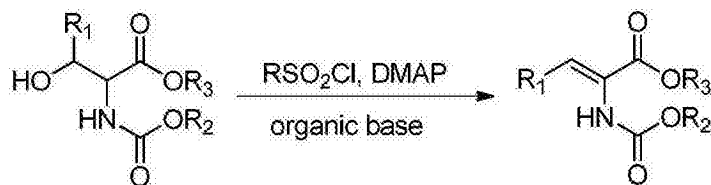
发明内容

[0018] 针对现有技术中存在不足,本发明提供了一种 α,β -脱氢- α -氨基酸的合成方法,该方法从价廉易得的底物出发,在温和的碱性条件下一步合成。

[0019] 本发明是通过以下技术手段实现上述技术目的的。

[0020] 一种 α,β -脱氢- α -氨基酸的合成方法,包括如下步骤:由含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯为起始原料,溶于有机溶剂中,并在磺酰氯和 4-二甲氨基吡啶的活化下,在有机碱作用下,10~30℃下搅拌反应,经过后处理,得到 N-烷氧羰基-O-烷基- α,β -不饱和氨基酸,收率 50%到 95%,反应式为:

[0021]



[0022] 其中,R为芳基或者烷基, R_1 为氢(H)或者甲基(Me), R_2 为叔丁基(^tBu)、苄基(Bn)或 9-苄基, R_3 为甲基(Me)、乙基(Et)、叔丁基(^tBu)、烯丙基(allyl)或苄基。

[0023] 所述含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯在有机溶剂中的浓度为 0.01~2mol/L。

[0024] 所述的含有 β -羟基的 N-烷氧羰基氨基酸酯:磺酰氯:4-二甲氨基吡啶:有机碱的物质的量之比为 1:1~4:0.05~0.6:1~20。

[0025] 所述反应时间为 5 分钟到 48 小时。

[0026] 所述的有机碱为三乙胺、三丁胺、吡啶、1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7、二异丙基乙基胺。

[0027] 所述有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈。

[0028] 所述后处理为：反应混合物反应结束以后，加入有机溶剂稀释，水洗三次，收集有机相，然后用饱和食盐水洗，最后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发溶剂后，得粗产品，柱层析分离。

[0029] 后处理中，所述的有机溶剂推荐为乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚；所述有机溶剂用量为每毫摩尔 N-叔丁氧羰基-O-叔丁氧氨基酸 1 至 50 毫升。

[0030] 本发明的有益效果为：

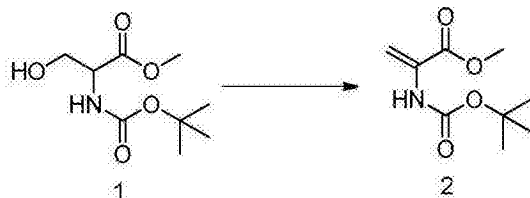
[0031] 与现有的制备方法相比，本发明方法具有成本价廉、条件温和操作简便的特点。

具体实施方式

[0032] 下面结合具体实施例对本发明作进一步的说明，但本发明的保护范围并不限于此。

[0033] 实施例 1

[0034]

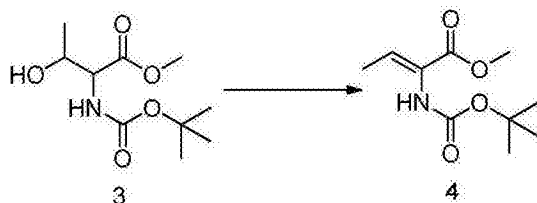


[0035] (+)-N-叔丁氧羰基丝氨酸甲酯 (219mg, 1mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中，向溶液中依次加入对甲苯磺酰氯 (380mg, 2mmol)、4-二甲氨基吡啶 (24mg, 0.1mmol)，20℃ 下缓慢滴入三乙胺 (505mg, 5mmol)，然后继续搅拌 1 个小时，薄层层析显示原料已经消失，加入水 (5ml) 淬灭，减压浓缩，除去二氯甲烷，然后以乙酸乙酯萃取 (30mL*3)，有机相经饱和食盐水 (30mL) 洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩后得到粗产品。然后通过快速柱层析方法纯化（淋洗剂为乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:20），常温减压浓缩，得到 2-(N-叔丁氧羰基) 氨基丙烯酸甲酯（无色油状液体，85mg，收率 76%）。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.02 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (d, J = 1.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[0036] 文献中报道的该化合物为无色油状液体，¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.02 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (d, J = 1.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[0037] 实施例 2

[0038]



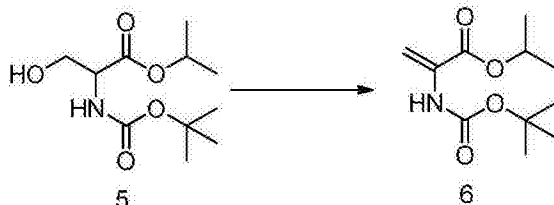
[0039] (+)-N-叔丁氧羰基苏氨酸甲酯 (92mg, 0.39mmol) 溶于乙腈 (2mL) 中，向溶液中依次加入对甲苯磺酰氯 (149mg, 0.78mmol)、4-二甲氨基吡啶 (9mg, 0.08mmol)，20℃ 下缓慢滴入 1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一碳-7-烯 (300mg, 1.95mmol)，然后继续搅拌 5 小时，薄层层析跟踪反应，反应结束之后，加水 (5mL) 淬灭，然后用乙酸乙酯萃取 (30mL*3)，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，得到粗产品。然后用快速柱层析方法纯化（淋洗剂

为乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:20), 常温减压浓缩之后得到 (Z)-2-N-叔丁氧羰基氨基-2-丁烯酸甲酯 (无色油状液体, 42mg, 收率 50%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.67 (q, J = 7.2Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0040] 文献中报道的该化合物为无色油状液体, ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.68 (q, J = 6.9Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0041] 实施例 3:

[0042]



[0043] (+)-N-叔丁氧羰基丝氨酸异丙酯 (247mg, 1mmol) 溶于乙腈 (5mL) 中, 向溶液中依次加入对甲苯磺酰氯 (380mg, 2mmol)、4-二甲氨基吡啶 (24mg, 0.1mmol), 20 °C 下缓慢滴入 1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一烯-7 (760mg, 5mmol), 然后继续搅拌 17 个小时, 薄层层析显示原料已经小时, 加入水 (5ml) 淬灭, 减压下旋蒸, 除掉乙腈, 然后用乙酸乙酯萃取 (30mL*3), 有机相用饱和食盐水 (30mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到粗产品。然后用快速柱层析方法纯化 (淋洗剂为乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:20), 常温减压浓缩, 得到 2-N-叔丁氧羰基氨基丙烯酸异丙酯 (无色油状液体, 218mg, 0.95mmol, 收率 95%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.04 (br s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 5.10 (sept, J = 6.4Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4Hz, 6H)。

[0044] 文献报道的该化合物为无色油状液体, ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.05 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.0Hz, 6H) ;

[0045] 所述实施例为本发明的优选的实施方式, 但本发明并不限于上述实施方式, 在不背离本发明的实质内容的前提下, 本领域技术人员能够做出的任何显而易见的改进、替换或变型均属于本发明的保护范围。