

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 229/20 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610116378.3

[45] 授权公告日 2008年7月9日

[11] 授权公告号 CN 100400503C

[22] 申请日 2006.9.21

[21] 申请号 200610116378.3

[73] 专利权人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路99号

[72] 发明人 万文 麻国斌 谭晟 郝健

[56] 参考文献

JP003321431 2003.11.11

US 3607909A 1971.9.21

CN 1752066A 2006.3.29

审查员 李勇

[74] 专利代理机构 上海上大专利事务所

代理人 何文欣

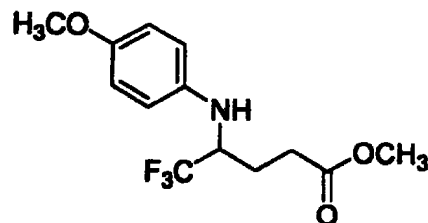
权利要求书1页 说明书4页

[54] 发明名称

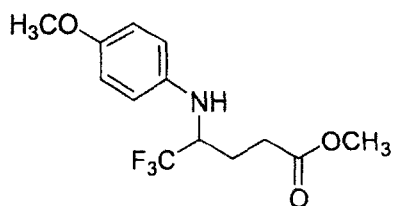
5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯及其合成方法

[57] 摘要

本发明涉及一种5, 5, 5-三氟甲基-4-苯基氨基-戊酸甲酯化合物及其合成方法。该化合物的结构式为：见右式,其合成方法为：氮气保护下,以二氯甲烷为溶剂,在反应容器中加入5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯基亚胺基)戊酸甲酯、硼氢化钠,氯化锌,在室温下反应6~24小时。最后用柱层析的分离,得到此新化合物,即5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯。本发明具有原料易得,操作非常简单,产率高,分离简便等优点,适合于工业生产。此发明不仅在化合物中引进了具有生理活性含氟基团,而且也在化合物中形成了 $\gamma$ 氨基酸的前体。



1. 一种 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯化合物, 其特征在于, 该化合物具有如下结构式:



2. 根据权利要求 1 所述的 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯的合成方法, 其特征在于该方法为: 氮气保护下, 以二氯甲烷为溶剂, 在反应容器中加入 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯基亚胺基)戊酸甲酯、硼氢化钠和氯化锌, 室温下搅拌反应, 反应时间为 6~72 小时, 三种原料的摩尔比为: 1: 0.25~10: 0.1~1.2; 反应完毕后, 用饱和氯化铵溶液处理过量的硼氢化钠, 然后用二氯甲烷萃取, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤旋去溶剂, 得到粗产品, 粗产品用硅胶柱层析分离, 即得到 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯。

## 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯及其合成方法

### 技术领域:

本发明涉及一种 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯化合物及其合成方法。

### 背景技术:

人类从发现氨基酸到应用氨基酸,使氨基酸成为一个工业体系,虽然只有180年的历史,但是取得的成就却是巨大的。特别是上世纪60年代后的进展更为惊人。

氨基酸广泛应用于食品领域。如甘氨酸、谷氨酸常用作食品调味剂;赖氨酸能使儿童身高、体重和智力显著提高,常加入到大米、面条及饮料中;胱氨酸、半胱氨酸能有效防止食品中油脂的氧化变质;甘氨酸、色氨酸、苯丙氨酸有抗菌性,可用作抗菌剂;亮氨酸、缬氨酸和半胱氨酸可使食品增香与着色;将组氨酸加到热糖水中能产生咖啡风味。另外,由于氨基酸具有易吸收、无抗原性、给予途径多、特异性低等特点,因此,某些氨基酸可用在医药方面。如精氨酸是治疗血氨中毒、肝昏迷的有效药物;半胱氨酸可用于肝脏药、解毒药、祛痰药等;亮氨酸与其他药物配合使用,可用作糖尿病的治疗药;组氨酸可作为治疗消化道溃疡病药物的生产原料。

21世纪被誉为电子与生物工程世纪。随着生物工程技术的发展,作为蛋白质基本组成单位的氨基酸,也越来越受到人们的重视。氨基酸作为蛋白质的基本组成单位,直接参与生物体内的新陈代谢和其他生理活动,因而在医药方面广泛用作营养剂、代谢改善剂、抗溃疡、防辐射、抗菌、治癌、催眠、镇痛,以及为特殊病人配制人工合成膳食等。随着合成技术的发展, $\gamma$ -氨基酸也慢慢在被人们关注着。临床中用于脑震荡后遗症、眩晕、改善脑循环系统的药物吡拉西坦为 $\gamma$ -氨基酸的衍生物(图2)(2-氧化-1-吡咯烷基乙酰胺)是20世纪80年代上市的产品。该药可直接作用于大脑皮质,提高脑细胞对葡萄糖的利用率和能量储备,具有激活、修复神经元作用,对于脑梗和痴呆症的认知能力也有一定效果。

以上可以看出 $\gamma$ -氨基酸衍生物正在慢慢延伸到我们生活当中。尤其是在药物领域的应用更令世人刮目。由于氟原子其特殊的电子效应、类氢模拟效应、阻碍效应、脂溶渗透效应,含氟氨基酸则具有独特的生理活性和潜在的药用价值,近十几年来受到越来越多的关注。正是由于含氟化合物对药物性能的特殊贡献,近十年来,其合成

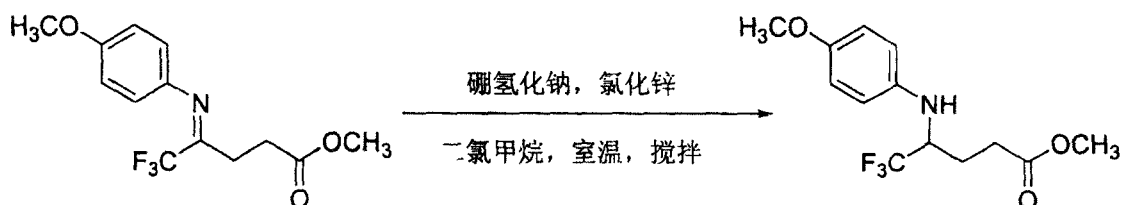
方法的研究已经引起国内相关科学工作者的广泛关注。

### 发明内容:

本发明的目的之一在于提供一种新的含氟化合物 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯。该化合物是含氟  $\gamma$ -氨基酸的前体化合物。

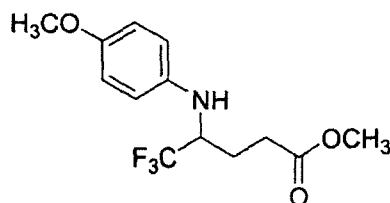
本发明的目的之二在于提供一种上述化合物的制备方法。

为达到上述目的, 本发明的反应机理如下:



根据上述反应机理, 本发明采用如下技术方案:

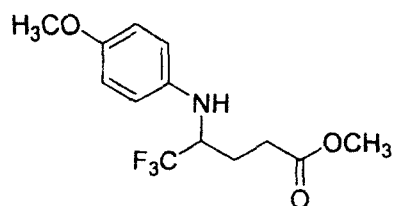
一种新型的含氟的  $\gamma$ -氨基酸的前体化合物 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯, 其特征在于, 该化合物具有如下结构:



该化合物的物性参数:

分子式: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

结构式:



中文命名: 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基)戊酸甲酯

英文命名: methyl 5, 5, 5-trifluoro-4-(4-methoxyphenylamino)pentanoate

分子量: 291.11

外观: 白色固体

波谱数据:

红外光谱 (采用 Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr 压片):

$U_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3387, 2956, 2839, 1731, 1619, 1512, 1440, 1259, 1162, 1119,

1034, 898, 819, 757, 697。

核磁共振谱  $^1\text{H}$  谱 (500 兆赫兹, 氘代氯仿)  $\delta$  /ppm: 6.78、6.77 (d, 2H, *ArH*), 6.62、6.61 (d, 2H, *ArH*), 3.87 (s, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 3.74 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.41(s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 2.51 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.19(m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.88(m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ )。

核磁共振谱  $^{13}\text{C}$  谱 (500 兆赫兹, 氘代氯仿)  $\delta$  /ppm: 173.38, 153.02, 140.43, 129.47、127.21、124.95、122.69 (q), 114.95, 114.90, 56.72, 56.49、56.26、56.03(q), 29.81, 24.56、24.55(d)。

核磁共振谱  $^{19}\text{F}$  谱 (500 兆赫兹, 氘代氯仿)  $\delta$  /ppm: -76.17、76.18(d)。

上述的 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基) 戊酸甲酯的制备方法, 其特征在于该方法为: 氮气保护下, 以二氯甲烷为溶剂, 在反应容器中加入 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯亚胺基) 戊酸甲酯、硼氢化钠和氯化锌, 室温下搅拌反应, 反应时间为 6~72 小时, 三种原料的摩尔比为: 1: 0.25~10: 0.1~1.2; 反应完毕后, 用饱和氯化铵溶液处理过量的硼氢化钠, 然后用二氯甲烷萃取, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤后旋去溶剂, 粗产品用硅胶柱层析分离, 最终得到 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基) 戊酸甲酯。

本发明中的原料 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯亚胺基) 戊酸甲酯的制备方法为: 在氮气保护下, 按 5,5,5-三氟-4-羰基-戊酸甲酯: 4-甲氧基苯胺=1: 1~3 的摩尔比, 溶于溶剂苯或甲苯中, 并加入催化剂用量的催化剂, 所述的催化剂为对甲苯磺酸、或全氟磺酸树脂、或乙酸、或盐酸、或硫酸; 搅拌下, 加热回流 48~64 小时, 反应结束后减压蒸去溶剂, 得到粗产品, 粗产品用硅胶柱层析分离, 硅胶柱层析所用展开剂为乙酸乙酯和石油醚, 体积比为 1: 4, 最终获得淡黄色液体目标化合物 5,5,5-三氟-4-(4-甲氧基苯亚胺基) 戊酸甲酯。

本发明中的 5, 5, 5-三氟-4-羰基-戊酸甲酯的制备方法请参见如下参考文献:

1. Brown, P. et al.; *Tetrahedron*; 10,1960, 164-170.
2. Hanack, M.; Meyer, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*; 720,1968, 81-97.
3. Ratier, Max; Pereyre, Michel; Davies, Alwyn G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*; 1984, 1907-1916.

本发明是以含氟亚胺为原料合成含氟  $\gamma$ -氨基酸前体——5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯基氨基) 戊酸甲酯。以水解后就形成了含氟的  $\gamma$ -氨基酸。因此, 此化合物的合成将具有一定的意义。

本发明的制备方法具有原料易得，操作非常简单，产率高，分离简便等优点，适合于工业生产。此发明不仅在化合物中引进了具有生理活性含氟基团，而且也在化合物中形成了  $\gamma$ -氨基酸的前体。

#### 具体实施方式：

为进一步阐述本发明，下面给出本发明的具体实验步骤。

首先制备 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯亚胺基)戊酸甲酯：在氮气保护下，在容积为 50 毫升的三颈烧瓶中加入 5, 5, 5-三氟-4-羰基-戊酸甲酯 10mmol, 1.84 克；对甲氧基苯胺 15mmol, 1.85 克；溶剂甲苯 25 毫升；以及催化剂对甲苯磺酸 1mmol, 0.20 克。然后装上分水器和回流冷凝管，加热回流 48 小时，加热温度为 140℃，同时不断搅拌使反应完全，反应结束后减压蒸去溶剂，得到粗产品，粗产品用硅胶柱层析分离，硅胶柱层析所用展开剂为乙酸乙酯和石油醚（1：4），最终得淡黄色目标化合物 5, 5, 5-三氟-4-(4-甲氧基苯亚胺基)戊酸甲酯 2.6 克，其产率为 90%。

实施例一：在氮气保护下，在 25 毫升的二颈烧瓶中加入 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯基亚胺基)戊酸甲酯（0.18 克，0.69 毫摩尔），二氯甲烷（5 毫升），和硼氢化钠（0.078 克，2 毫摩尔）氯化锌（0.02 克，0.15 毫摩尔）室温搅拌反应 12 小时后，用饱和氯化铵水溶液处理过量的硼氢化钠，然后用二氯甲烷萃取，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤后旋去溶剂，得到粗产品，粗产品用硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚=1：4）分离，得目标化合物 0.15 克，产率 75%。

实施例二：在氮气保护下，在 100 毫升的二颈烧瓶中加入 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯基亚胺基)戊酸甲酯（1.8 克，6.9 毫摩尔），二氯甲烷（50 毫升），硼氢化钠（2.691 克，69 毫摩尔），氯化锌（0.92 克，6.9 毫摩尔），室温搅拌反应 18 小时后，用饱和氯化铵水溶液处理过量的硼氢化钠，然后用二氯甲烷萃取，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤旋去溶剂，得到粗产品，粗产品用硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚=1：4）分离，得目标化合物 1.6 克，产率 80%。

实施例三：在氮气保护下，在 1 升的二颈烧瓶中加入 5, 5, 5-三氟甲基-4-(4-甲氧基苯基亚胺基)戊酸甲酯（18 克，69 毫摩尔），二氯甲烷（500 毫升），硼氢化钠（0.67 克，17.25 毫摩尔），氯化锌（0.92 克，6.9 毫摩尔），室温搅拌反应 24 小时后，用饱和氯化铵水溶液处理过量的硼氢化钠，然后用二氯甲烷萃取，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤后旋去溶剂，得到粗产品，粗产品用硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚=1：4）分离，得目标化合物 16.5 克，产率 83%。