

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

C07C 233/51 (2006.01)

[21] 申请号 200910098708.4

[43] 公开日 2009年10月14日

[11] 公开号 CN 101555211A

[22] 申请日 2009.5.13

[21] 申请号 200910098708.4

[71] 申请人 浙江九洲药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路 99 号

[72] 发明人 朱国良 阮卫林 陈查林 位军辉

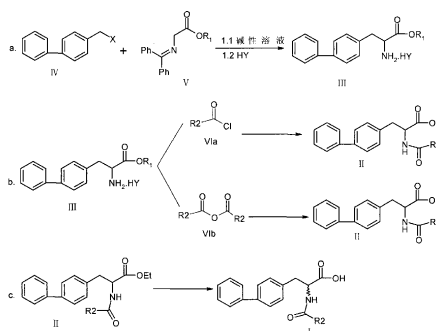
权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

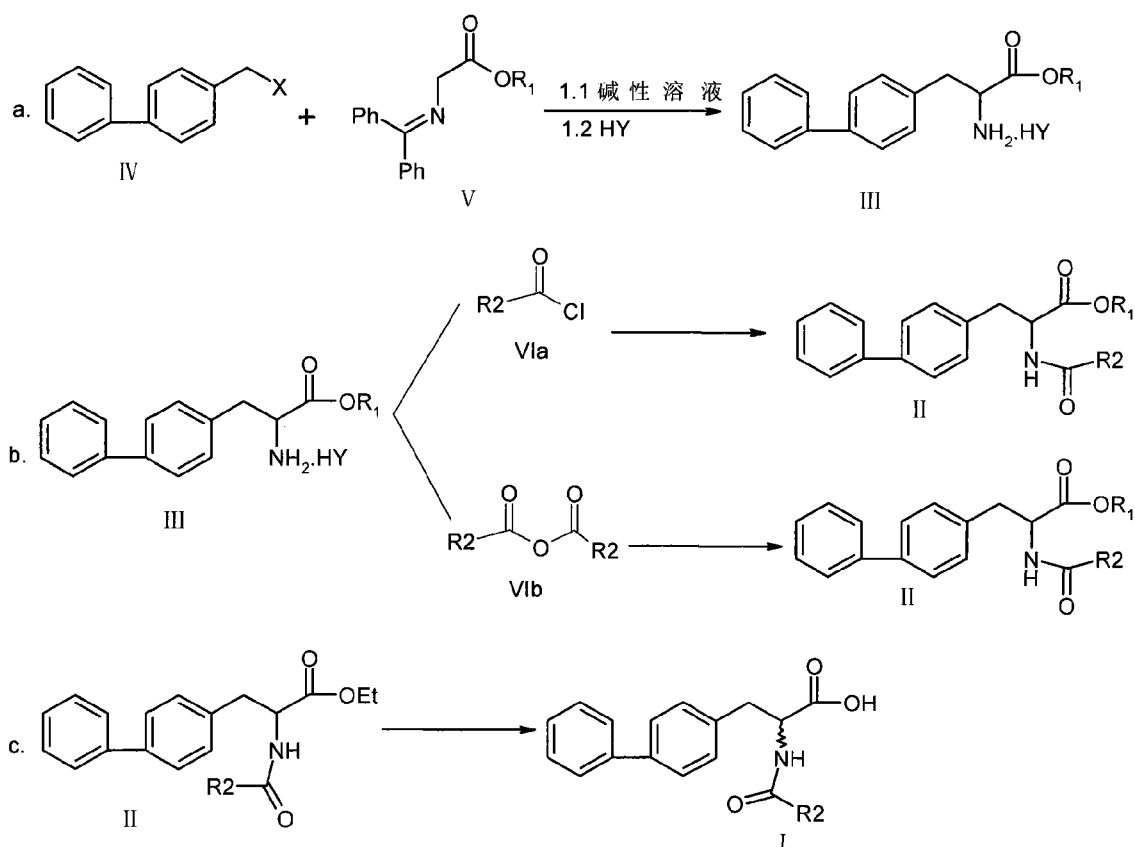
2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法

[57] 摘要

本发明涉及一种 2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其反应方程式如右所示，其中 X 是氯、溴、碘、甲磺酰基或对甲苯磺酰基；R1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或苯甲基；HY 为盐酸、甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、硫酸、硝酸或磷酸；R2 是甲基、乙基、丙基、异丙基、苯甲基或对氯苯甲基。较佳地，所述 R1 优选乙基或异丁基；HY 优选盐酸；R2 优选乙基。本发明路线短，操作简便，试剂选择性高，生产成本低，产物纯度高，收率高，适合大规模工业化生产，具有较大的经济效益和社会效益。



1. 一种如式I所示的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于，包括如下步骤：



其中，X是氯、溴、碘、甲磺酰基或对甲苯磺酰基；

R1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或苯甲基；

HY 为盐酸、甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、硫酸、硝酸或磷酸；

R2 是甲基、乙基、丙基、异丙基、苯甲基或对氯苯甲基。

- 根据权利要求1所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：所述R1优选乙基或异丁基；HY优选盐酸；R2优选乙基。
- 根据权利要求1或2所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤a中，碱性溶液是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或二氮杂二环溶液；所述碱：式IV所示化合物的投料摩尔配比为（1.0~3.0）：1.0。
- 根据权利要求1所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：所述HY酸性物质：式IV所示化合物的投料摩尔配比为（1.0~5.0）：1.0。
- 根据权利要求1或2所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤a中，反应温度为-5~50℃。

6. 根据权利要求1所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤b中，式III所示化合物和式VIa或VIb所示化合物在碱性试剂存在的条件下进行反应，获得式II所示化合物；所述碱性试剂是碳酸钠、碳酸钾、N-甲基吗啉、二氮杂二环、二异丙基乙胺或三正丁胺。
7. 根据权利要求6所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤b中，所述碱性试剂：所述式III所示化合物的投料摩尔比为（1.0~15.0）：1.0。
8. 根据权利要求6或7所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：所述式III所示化合物和所述式VIa或VIb所示化合物在所述碱性试剂存在的条件下，还可以在有机溶剂中进行反应，获得所述式II所示化合物。
9. 根据权利要求8所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤b中，所述有机溶剂是N，N-二甲基甲酰胺、甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸或丙酸。
10. 根据权利要求1或9所述的2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于：在步骤b中，式VIa或VIb所示化合物或者所述有机溶剂的质量用量是式III所示化合物的1~50倍。

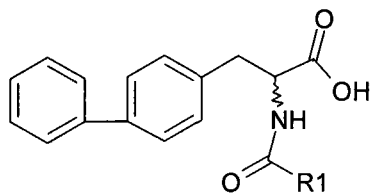
2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法

技术领域

本发明涉及化合物的合成领域，更具体地，涉及一种联苯丙氨酸衍生物的化学合成领域，特别是指 2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法。

背景技术

2-酰基氨基-3-联苯基丙酸，英文名：2-acylamino-3-biphenyl-propanoic acid，结构式如式(I)所示：

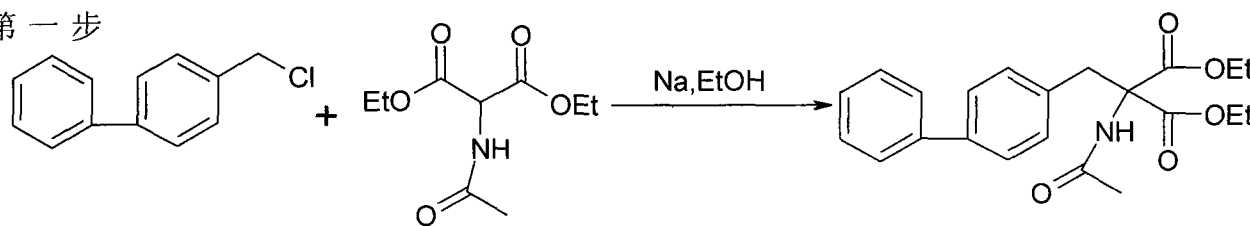


I

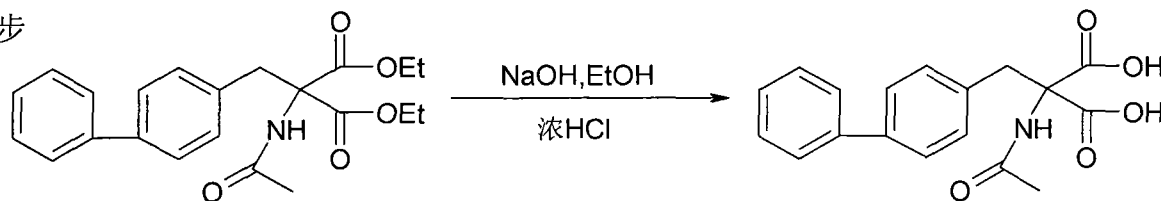
它是一种化学中间体，在化工和医药合成领域具有十分广泛的用途，其拆分后的产物是合成一些新药的关键中间体，主要用来合成多肽或氨基酸类化合物或药物，如苯乙酰氯树脂，三对甲氧苯基氯乙酰树脂，抗肿瘤药物奥曲肽等。

2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的合成过程在文献：Analog of luteinizing hormone-releasing hormone with modification in position (黄体激素释放因子类似物及修正位置, Yabe, Yuichiro 等人, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, (1976), 24(12), 3149-57) 中有报导，具体合成路线如下：

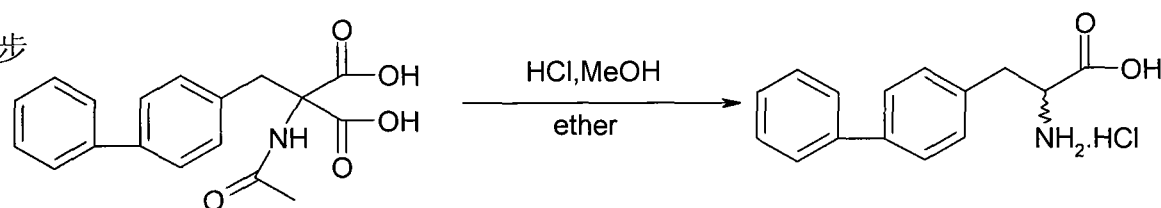
第一步



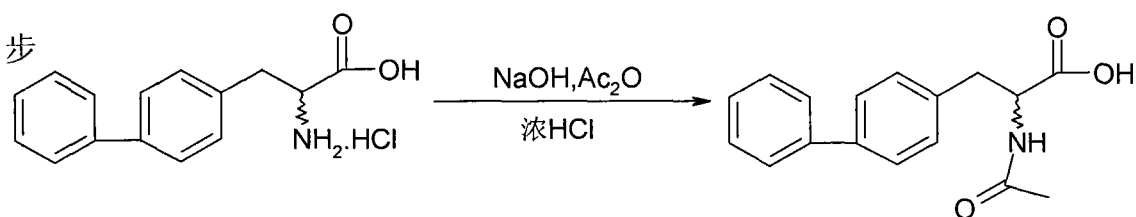
第二步



第三步



第四步



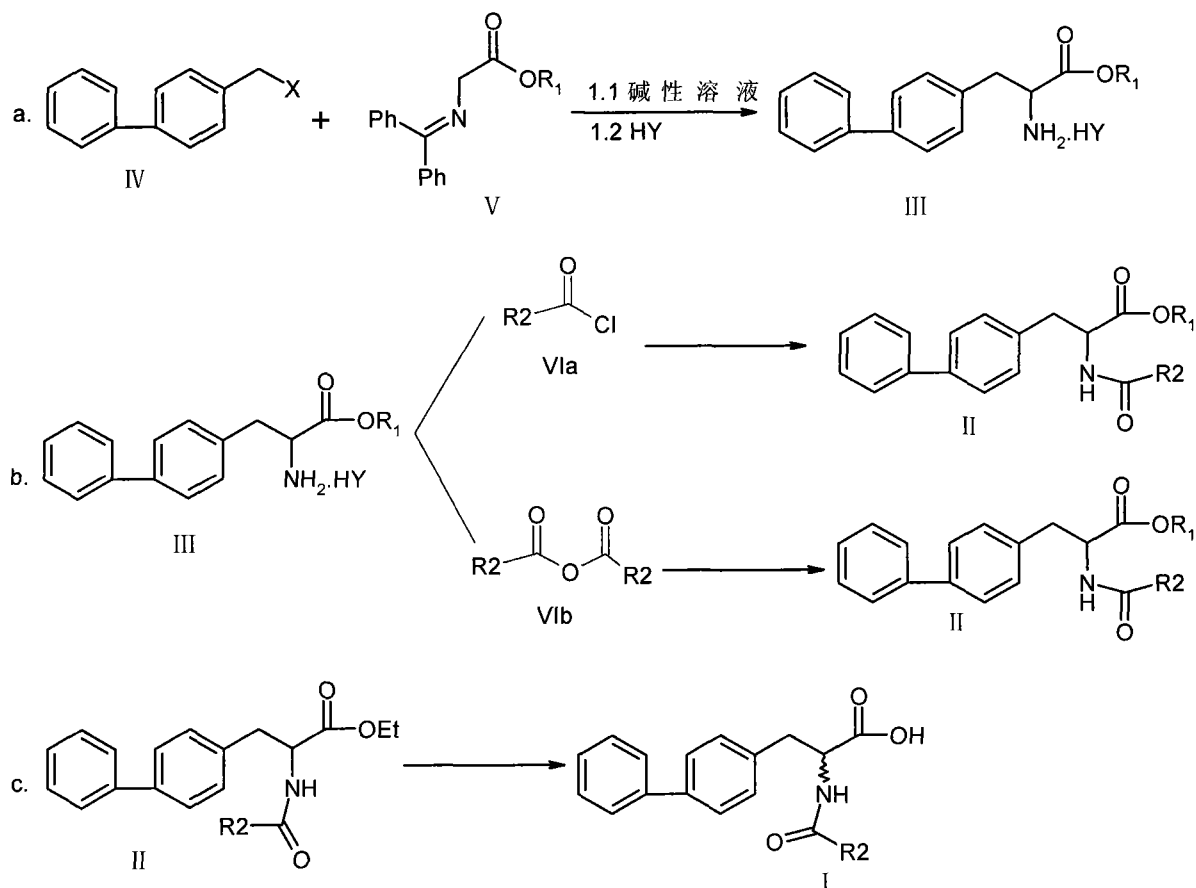
此路线存在的缺点为：由于试剂选择性不高，使得反应路线较长，即酰基需要在第三步先脱去，又在第四步中加上；所用物料和试剂较多，操作较为繁琐，成本较高，收率较低(64%)，经济和实用性不高。

发明内容

本发明的主要目的就是针对以上存在的问题与不足，提供一种全新的 2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，该方法路线短，操作简便，试剂选择性高，生产成本低，产物纯度高，收率高，适合大规模工业化生产，具有较大的经济效益和社会效益。

为了实现上述目的，本方面采用的技术方案如下：

该 2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法，其特征在于，包括如下步骤：



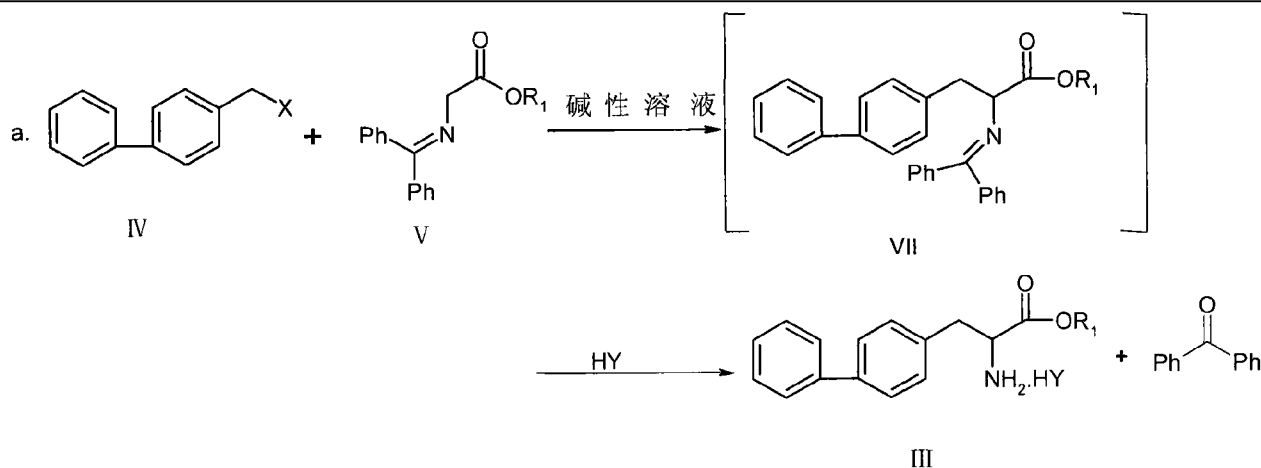
其中，X 可以是氯、溴、碘、甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

R1 可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或苯甲基；优选乙基或异丁基。

HY 为酸性物质，可以是盐酸、甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、硫酸、硝酸或磷酸；优选盐酸。

R2 可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、苯甲基或对氯苯甲基；优选乙基。

较佳地，在步骤 a 中，加入反应原料（式IV所示化合物与式V所示化合物）后，加入碱性溶液作为催化剂可以促进反应的进行，得到式VII中间化合物（如下图所示），再用所述 HY 酸性溶液进行滴定，得到式III所示化合物。具体反应式如下图所示：



其中，所述式VII中间化合物不进行单独提取，直接用于下面的反应。

较佳地，在步骤 a 中，所述碱性溶液可以是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或二氮杂二环（DBU）溶液。

较佳地，在步骤 a 中，所述碱：所述式 IV 所示化合物的投料摩尔配比为（1.0~3.0）：1.0。

较佳地，在步骤 a 中，所述 HY 酸性物质：所述式 IV 所示化合物的投料摩尔配比为（1.0~5.0）：1.0。

较佳地，在步骤 a 中，所述式V所示化合物：所述式IV所示化合物的投料摩尔配比为（1.0~2.0）：1.0。

较佳地，在步骤 a 中，反应温度为-5~50℃。

更佳地，在步骤 a 中，所述式IV所示化合物与所述式V所示化合物在溶剂（溶剂1）中进行反应后制得所述式III所示化合物。

较佳地，在步骤 a 中，所述溶剂1可以是甲苯、甲基叔丁基醚（MTBE）、四氢呋喃（THF）、氯苯、二氯甲烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇或正丁醇。

较佳地，在步骤 a 中，所述溶剂1的质量为所述式IV所示化合物投料质量的2~20倍。

较佳地，在步骤 a 中，反应时间为0.5~24小时。

较佳地，在步骤 b 中，所述式III所示化合物和式VIa或VIb所示化合物在碱性试剂存在的条件下进行反应，获得式II所示化合物。其中碱性试剂作为催化剂，用于中和反应过程中生成的酸，促进反应的进行；所述式VIa或VIb所示化合物（即液态的酰氯或酸酐）可以直接用作反应溶剂。

较佳地，在步骤 b 中，所述碱性试剂可以是碳酸钠、碳酸钾、N-甲基吗啉、二氮杂二环（DBU）、二异丙基乙胺或三正丁胺。

较佳地，在步骤 b 中，所述碱性试剂：所述式III所示化合物的投料摩尔比为（1.0~15.0）：1.0。

更佳地，在步骤 b 中，所述式 III 所示化合物和所述式 VIa 或 VIb 所示化合物在所述碱性试剂存在的条件下，还可以在溶剂（溶剂 2）中进行反应，获得所述式 II 所示化合物。

较佳地，在步骤 b 中，所述溶剂 2 可以是 N, N-二甲基甲酰胺（DMF）、甲苯、甲基叔丁基醚（MTBE）、四氢呋喃（THF）、氯苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸或丙酸。

较佳地，在步骤 b 中，所述式 VIa 或 VIb 所示化合物或者所述溶剂 2 的质量用量是所述式 III 所示化合物的 1~50 倍。

较佳地，在步骤 b 中，反应温度为回流温度；反应时间为 1~24hr。

较佳地，在步骤 c 中，所述式 II 所示化合物使用碱性试剂进行水解，并在溶剂（溶剂 3）中进行反应，获得式 I 所示化合物。

较佳地，在步骤 c 中，所述碱性试剂可以是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾。

较佳地，在步骤 c 中，所述碱性试剂：所述式 II 所示化合物的投料摩尔比为（1.0~5.0）：1.0。

较佳地，在步骤 c 中，所述溶剂 3 可以是水；或者水和 N, N-二甲基甲酰胺（DMF）、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、甲苯、甲基叔丁基醚（MTBE）、四氢呋喃（THF）、氯苯或二氯甲烷的混合溶剂。

较佳地，在步骤 c 中，所述溶剂 3 的质量用量是所述式 II 所示化合物的 3~50 倍。

本发明的有益效果具体为：合成方法路线短，由背景技术中的四步缩减为三步；操作简便，试剂选择性高，酰基在反应过程中不需要先脱去后加上；生产成本低，用做催化剂的试剂为可方便获得的酸和碱；产物纯度高，收率高，比现有技术方法的收率提高了将近 30 个百分点（背景技术中描述方法收率：64%，本发明收率：88%以上），适合大规模工业化生产，具有较大的经济效益和社会效益。

具体实施方式

为更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例作进一步说明。

关于步骤 a 的合成：

实施例 1（2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯盐的合成）

在干净的烧瓶内，加入 4-氯甲基联苯 20.27g（100mmol），N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸甲酯 25.33g（100mmol），甲苯 115mL，加毕，调节内温至 0℃。滴入配好的 20%NaOH 溶液（含 NaOH 4.0g（100.0mmol）），滴毕，保温 3h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，

滴入 20%盐酸溶液（含 HCl 5.47g（150.0mmol）），保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸盐 24.80g，产品收率 85%。

实施例 2 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-溴甲基联苯 24.73g（100mmol），N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸甲酯 25.33g（100mmol），氯苯 180mL，加毕，调节内温至 0℃。滴入配好的 20%KOH 溶液（含 KOH 5.61g（100.0mmol）），滴毕，保温 2h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%甲酸溶液（含甲酸 9.21g（200.0mmol）），保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯甲酸盐 26.52g，产品收率 88%。

实施例 3 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯草酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-碘甲基联苯 29.41g（100mmol），N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸甲酯 30.40g（120mmol），四氢呋喃 330mL，加毕，调节内温至-5℃。滴入配好的 20%K₂CO₃ 溶液（含 K₂CO₃ 27.64g（200.0mmol）），滴毕，保温 0.5h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%草酸溶液（含草酸 13.50g（150.0mmol）），保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯草酸盐 28.53g，产品收率 95%。

实施例 4 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯硫酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入对 4-对甲苯磺酰基甲基联苯 33.84g（100mmol），N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸甲酯 30.40g（120mmol），N,N-二甲基甲酰胺（DMF）180mL，加毕，调节内温至 0℃。滴入配好的 20%KOH 溶液（含 KOH 11.20g（200.0mmol）），滴毕，保温 2h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%硫酸溶液（含硫酸 14.7g（150mmol）），保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯硫酸盐 27.39g，产品收率 90%。

实施例 5 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-氯甲基联苯 20.27g（100mmol），N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸乙酯 28.07g（105mmol），N,N-二甲基甲酰胺（DMF）130mL，加毕，调节内温至 0℃。滴入配好的 20%KOH 溶液（含 KOH 11.2g（199.6mmol）），滴毕，保温 4h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸（含盐酸 5.47g（150mmol）），保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 28.44g，产品收率 93%。

实施例 6 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-氯甲基联苯 20.27g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸乙酯 28.07g (105mmol)，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 130mL，加毕，调节内温至 30℃。滴入配好的 20%KOH 溶液 (含 KOH 11.2g (199.6mmol))，滴毕，保温 4h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸 (盐酸 5.47g (150mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 26.61g，产品收率 87%。

实施例 7 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-溴甲基联苯 24.70g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸乙酯 28.07g (105mmol)，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 160mL，加毕，调节内温至 5℃。滴入配好的 20%KOH 溶液 (含 KOH 11.2g (199.6mmol))，滴毕，保温 4h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸 (含盐酸 5.47g (150mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 29.05g，产品收率 95%。

实施例 8 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯乙酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-甲磺酰基甲基联苯 26.23g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸乙酯 32.20g (120mmol)，甲醇 330mL，加毕，调节内温至 5℃。滴入配好的 20%K₂CO₃ 溶液 (含 K₂CO₃27.64g (200mmol))，滴毕，保温 4h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，加入 150mL 甲苯，保温 1h，静置，分去水层，滴入 20%乙酸 (含乙酸 30.02g (500mmol))，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯乙酸盐 30.64g，产品收率 93%。

实施例 9 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯酒石酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-氯甲基联苯 20.27g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸丙酯 42.20g (150mmol)，乙醇 520mL，加毕，调节内温至 20℃。滴入配好的 20%Na₂CO₃ 溶液 (含 Na₂CO₃31.8g (300mmol))，滴毕，保温 10h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，加入 200mL 甲苯，滴入 20%酒石酸 (含酒石酸 75.04g (500mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯酒石酸盐 24.37g，产品收率 68%。

实施例 10 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-溴甲基联苯 24.71g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸丙酯 42.20g (150mmol)，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 320mL，加毕，调节内温至 20℃。滴入配好的 20%NaOH 溶液 (含 NaOH8.0g (200mmol))，滴毕，保温 10h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸 (含盐酸 7.3g (200mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯盐酸盐 23.35g，产品收率 73%。

实施例 11 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸异丙酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-碘甲基联苯 29.41g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸异丙酯 42.20g (150mmol)，甲基叔丁基醚 (MTBE) 670mL，加毕，调节内温至 30℃。滴入配好的 20% 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 溶液 (含 DBU45.67g (300mmol))，滴毕，保温 12h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸异丙酯盐酸盐 23.99g，产品收率 75%。

实施例 12 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸正丁酯硝酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-溴甲基联苯 24.71g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸正丁酯 44.31g (150mmol)，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 210mL，加毕，调节内温至 30℃。滴入配好的 20%KOH 溶液 (含 KOH11.2g (200mmol))，滴毕，保温 15h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%硝酸 (含硝酸 12.60g (200mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸正丁酯硝酸盐 27.03g，产品收率 75%。

实施例 13 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸异丁酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-碘甲基联苯 29.41g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸异丁酯 59.07g (200mmol)，甲苯 340mL，加毕，调节内温至 40℃。滴入配好的 20%K₂CO₃ 溶液 (含 K₂CO₃27.64g (200mmol))，滴毕，保温 20h。保温毕，滴入水 200mL，再保温 1h，保温毕，滴入 20%盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol))，保温 1h，静置，分去水层，得有机层，减压浓缩至干，得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸异丁酯盐酸盐 24.04g，产品收率 72%。

实施例 14 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内，加入 4-甲磺酰基甲基联苯 26.23g (100mmol)，N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸

叔丁酯 59.07g (200mmol), 甲苯 540mL, 加毕, 调节内温至 50℃。滴入配好的 20% 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 溶液 (含 DBU45.67g (300mmol)), 滴毕, 保温 24h。保温毕, 滴入水 200mL, 再保温 1h, 保温毕, 滴入 20% 盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol)), 保温 1h, 静置, 分去水层, 得有机层, 减压浓缩至干, 得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯盐酸盐 20.03g, 产品收率 60%。

实施例 15 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 4-溴甲基联苯 24.71g (100mmol), N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸苯甲酯 39.53g (120mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 300mL, 加毕, 调节内温至 0℃。滴入配好的 20% K₂CO₃ 溶液 (含 K₂CO₃27.64g (200mmol)), 滴毕, 保温 4h。保温毕, 滴入水 200mL, 再保温 1h, 保温毕, 滴入 20% 盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol)), 保温 1h, 静置, 分去水层, 得有机层, 减压浓缩至干, 得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐 32.20g, 产品收率 91%。

实施例 16 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 4-碘甲基联苯 29.41g (100mmol), N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸苯甲酯 39.53g (120mmol), 甲苯 350mL, 加毕, 调节内温至 0℃。滴入配好的 20% Na₂CO₃ 溶液 (含 Na₂CO₃21.2g (200mmol)), 滴毕, 保温 4h。保温毕, 滴入水 200mL, 再保温 1h, 保温毕, 滴入 20% 盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol)), 保温 1h, 静置, 分去水层, 得有机层, 减压浓缩至干, 得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐 32.55g, 产品收率 92%。

实施例 17 (2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 4-对甲苯磺酰基甲基联苯 33.84g (100mmol), N-(二苯基甲烯基)氨基乙酸苯甲酯 39.53g (120mmol), 甲苯 500mL, 加毕, 调节内温至 0℃。滴入配好的 20% 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 溶液 (含 DBU45.67g (300mmol)), 滴毕, 保温 4h。保温毕, 滴入水 200mL, 再保温 1h, 保温毕, 滴入 20% 盐酸 (含盐酸 18.23g (500mmol)), 保温 1h, 静置, 分去水层, 得有机层, 减压浓缩至干, 得 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐 31.85g, 产品收率 90%。

关于步骤 b 的合成:

实例 18 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 30.58g (100mmol), 甲苯 220mL,

乙酸酐 12.25g (120mmol), 在 20~30℃时滴加入三乙胺 10.62g (105mmol), 滴毕, 加热回流, 回流 3h, 减压浓缩甲苯至干, 加入 300mL 水, 搅拌 1h, 过滤, 得滤饼并烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 26.47g, 收率 85%。

实例 19 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 30.58g (100mmol), 乙酸 100mL, 乙酰氯 9.42g (120mmol), 在 20~30℃时滴加入三乙胺 10.62g (105mmol), 滴毕, 加热回流, 回流 3h, 减压浓缩乙酸至干, 加入 300mL 水, 搅拌 1h, 过滤, 得滤饼并烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 28.65g, 收率 92%。

实例 20 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 30.58g (100mmol), 乙酰氯 78.49g (1000mmol), 在 20~30℃时滴加入二异丙基乙胺二异丙基乙胺(DIEPA)13.57g (105mmol), 滴毕, 加热回流, 回流 1h, 减压浓缩乙酰氯至干, 加入 300mL 水, 搅拌 1h, 过滤, 得滤饼并烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 28.65g, 收率 92%。

实例 21 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 30.58g (100mmol), 乙酸酐 81.67g (800mmol), 在 20~30℃时滴加入二异丙基乙胺二异丙基乙胺(DIEPA)12.93g (100mmol), 滴毕, 加热回流, 回流 4h, 减压浓缩乙酸酐至干, 加入 300mL 水, 搅拌 1h, 过滤, 得滤饼并烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 27.40g, 收率 88%。

实例 22 (2-丙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸盐 29.18g (100mmol), 甲苯 400mL, 乙酸酐 13.01g (100mmol), 在 20~30℃时滴加入 N-甲基吗啉 30.35g (300mmol), 滴毕, 加热回流, 回流 5h, 减压浓缩甲苯至干, 加入 300mL 水, 搅拌 5h, 过滤, 得滤饼并烘干, 得 2-丙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯 28.02g, 收率 90%。

实例 23 (2-异丙基甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯盐酸盐 31.98g (100mmol), 四氢呋喃 400mL, 2-异丙酰氯 21.31g (200mmol), 在 20~30℃时滴加入 K₂CO₃ 41.46g (300mmol), 滴

毕，加热回流，回流 15h，减压浓缩甲苯至干，加入 300mL 水，搅拌 1h，过滤，得滤饼并烘干，得 2-异丙基甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯 30.04g，收率 85%。

实例 24 (2-丁甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯盐酸盐 33.39g (100mmol)，乙酸乙酯 1854mL，丙酸酐 23.73g (150mmol)，在 20~30℃时滴加入 Et₃N 151.79g (1500mmol)，滴毕，加热回流，回流 24h，减压浓缩乙酸乙酯至干，加入 300mL 水，搅拌 1h，过滤，得滤饼并烘干，得 2-丁甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯 30.50g，收率 83%。

实例 25 (2-苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 30.58g (100mmol)，四氢呋喃 1000mL，苯甲酸酐 45.25g (200mmol)，在 20~30℃时滴加入 Na₂CO₃ 53.00g (500mmol)，滴毕，加热回流，回流 15h，减压浓缩四氢呋喃至干，加入 300mL 水，搅拌 1h，过滤，得滤饼并烘干，得 2-苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 31.00g，收率 80%。

实例 26 (2-对氯苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯盐酸盐 35.39g (100mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)500mL，对氯苯甲酰氯 35.00g(200mmol)，在 20~30℃时滴加入三乙胺 20.24g (200mmol)，滴毕，加热回流，回流 10h，减压浓缩 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)至干，加入 300mL 水，搅拌 1h，过滤，得滤饼并烘干，得 2-对氯苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯 41.14g，收率 85%。

关于步骤 c 的合成：

实施例 27 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 31.14g (100mmol)，甲苯 72mL，水 156mL，加入 NaOH 4.8g(120mmol)，并升温，于 60℃保温反应 3h，保温毕，滴入 HCl 4.74g (130mmol)，滴毕，于 20~30℃保温，析出大量固体，保温 2h，过滤，滤饼烘干，得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 26.92g，收率 95%。

实施例 28 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 31.14g (100mmol)，水 218mL，加

入 NaOH 4.8g (120mmol), 并升温, 于 60℃保温反应 3h, 保温毕, 滴入 HCl 4.74g (130mmol), 滴毕, 于 20~30℃保温, 析出大量固体, 保温 2h, 过滤, 滤饼烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 27.20g, 收率 96%。

实施例 29 (2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 31.14g (100mmol), 甲苯 72mL, 水 156mL, 加入 NaOH 4.12g (103mmol), 并升温, 于 60℃保温反应 3h, 保温毕, 滴入 HCl 4.74g (130mmol), 滴毕, 于 20~30℃保温, 析出大量固体, 保温 2h, 过滤, 滤饼烘干, 得 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 25.22g, 收率 89%。

实施例 30 (2-丙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-丙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸甲酯 31.14g (100mmol), 甲醇 54.8mL, 水 50mL, 加入 KOH 5.61g (100mmol), 并升温, 于 100℃保温反应 1h, 保温毕, 滴入 HCl 4.38g (120mmol), 滴毕, 于 20~30℃保温, 析出大量固体, 保温 2h, 过滤, 滤饼烘干, 得 2-丙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 26.17g, 收率 88%。

实施例 31 (2-异丙基甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-异丙基甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸丙酯 35.35g (100mmol), 正丙醇 706.3mL, 水 1200mL, 加入 K₂CO₃ 69.1g (500mmol), 并升温, 于 70℃保温反应 8h, 保温毕, 滴入 HCl 36.46g (1000mmol), 滴毕, 于 20~30℃保温, 析出大量固体, 保温 2h, 过滤, 滤饼烘干, 得 2-异丙基甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 28.65g, 收率 92%。

实施例 32 (2-丁酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-丁酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸叔丁酯 36.75g (100mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 150mL, 水 300mL, 加入 KOH 8.42g (150mmol), 并升温, 于 80℃保温反应 24h, 保温毕, 滴入 HCl 6.56g (180mmol), 滴毕, 于 20~30℃保温, 析出大量固体, 保温 2h, 过滤, 滤饼烘干, 得 2-丁酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 28.34g, 收率 91%。

实施例 33 (2-苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内, 加入 2-苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 38.75g (100mmol), 氯苯 150mL, 水 300mL, 加入 KOH 11.22g (200mmol), 并升温, 于 10℃保温反应 20h, 保温毕, 滴入 HCl

8.02g (220mmol)，滴毕，于 20~30℃保温，析出大量固体，保温 2h，过滤，滤饼烘干，得 2-苯甲酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 32.35g，收率 90%。

实施例 34 (2-对氯苯甲酰胺基-3-(联苯-4-基)丙酸的合成)

在干净的烧瓶内，加入 2-对氯苯甲酰胺基 4-(联苯-4-基)丙酸苯甲酯 48.40g (100mmol)，氯苯 150mL，水 300mL，加入 Na_2CO_3 31.80g (300mmol)，并升温，于 60℃保温反应 10h，保温毕，滴入 HCl 23.70g (650mmol)，滴毕，于 20~30℃保温，析出大量固体，保温 2h，过滤，滤饼烘干，得 2-对氯苯甲酰胺基 4-(联苯-4-基)丙酸 36.63g，收率 93%。

综上所述，本发明提供了一种全新的 2-酰基氨基-3-联苯基丙酸的化学合成方法。该方法路线短，操作简便，试剂选择性高，生产成本低，产物纯度高，收率高，适合大规模工业化生产，具有较大的经济效益和社会效益。

需要说明的是，在本发明中提及的所有文献在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，以上所述的是本发明的具体实施例及所运用的技术原理，在阅读了本发明的上述内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改而不背离本发明的精神与范围，这些等价形式同样落在本发明的范围内。