



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118434749 A

(43) 申请公布日 2024.08.02

(21) 申请号 202280085003.2

(22) 申请日 2022.12.22

(30) 优先权数据

2021-209587 2021.12.23 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/047381 2022.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/120647 JA 2023.06.29

(71) 申请人 新魁特株式会社

地址 日本神奈川县

(72) 发明人 徐鹏宇 米山心

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

专利代理师 邹黎黎 张玮

(51) Int.Cl.

C07F 1/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

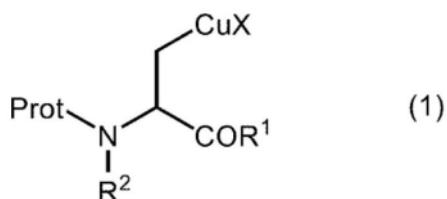
(54) 发明名称

有机铜化合物以及有机铜化合物的制造方法

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种在特殊氨基酸的合成中有用的新型有机铜化合物。本发明涉及有机铜化合物以及有机铜化合物的制造方法。

1. 一种有机铜化合物,其由下述通式(1)表示,



式(1)中,

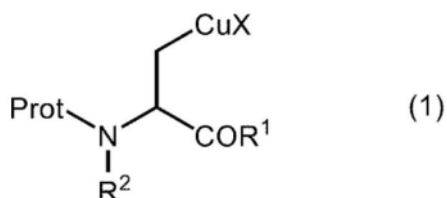
X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

R¹为羟基或羧酸的保护基,

R²为氢原子或烷基。

2. 一种有机铜化合物的制造方法,其为下述通式(1)所示的有机铜化合物的制造方法,



式(1)中,

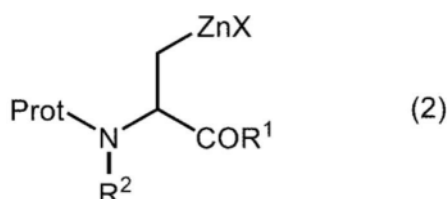
X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

R¹为羟基或羧酸的保护基,

R²为氢原子或烷基,

所述制造方法包括如下工序:在有机溶剂中,使下述通式(2)所示的化合物与铜剂反应,



式(2)中,X、Prot、R¹及R²与上述式(1)中相同。

3. 根据权利要求2所述的制造方法,其中,当制造所述通式(1)中的所述X为氯原子或溴原子的化合物时,所述铜剂为选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)及碘化铜(I)组成的组中的至少一种化合物,

当制造所述通式(1)中的所述X为氰基的化合物时,所述铜剂为氰化铜(I)。

4. 根据权利要求2或3所述的制造方法,其中,所述有机溶剂为选自由非质子性极性溶剂、卤素系溶剂、醚系溶剂、酯系溶剂、烃系溶剂及芳香族系溶剂组成的组中的至少一种有机溶剂。

有机铜化合物以及有机铜化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机铜化合物以及有机铜化合物的制造方法。

背景技术

[0002] 非专利文献1公开了用9-苄基甲基氧基羰基保护基(Fmoc)进行保护的有机碘锌化合物。

[0003] 专利文献1公开了用叔丁氧基羰基保护基(Boc)进行保护的有机碘锌化合物以及用Boc进行保护的有机溴锌化合物。

[0004] 专利文献2公开了用Boc进行保护的有机碘锌化合物以及用苄基氧基羰基保护基(Cbz)进行保护的有机碘锌化合物。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:中国专利申请公开CN-A-111777571

[0008] 专利文献2:中国专利申请公开CN-A-111471003

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:Org.Biomol.Chem.,1(23),4254-4261(2003)

发明内容

[0011] 发明要解决的课题

[0012] 本发明的目的在于提供一种在特殊氨基酸的合成中有用的新型有机铜化合物。

[0013] 用于解决课题的技术手段

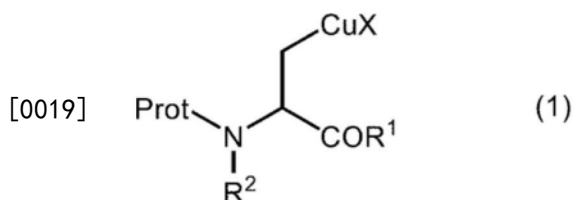
[0014] 本发明人为了解决上述课题而反复进行了深入研究,结果发现,通过使用铜剂,能够制造一种在特殊氨基酸的合成中有用的新型有机铜化合物。

[0015] 本发明人基于上述见解而进一步进行研究,从而完成了本发明。

[0016] 即,本发明包含以下的有机铜化合物及有机铜化合物的制造方法。

[0017] 项1.

[0018] 一种有机铜化合物,其由下述通式(1)表示。



[0020] (式(1)中,

[0021] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

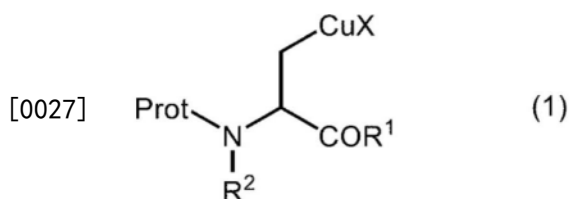
[0022] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0023] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0024] R²为氢原子或烷基。)

[0025] 项2。

[0026] 一种有机铜化合物的制造方法,其为下述通式(1)所示的有机铜化合物的制造方法,



[0028] (式(1)中,

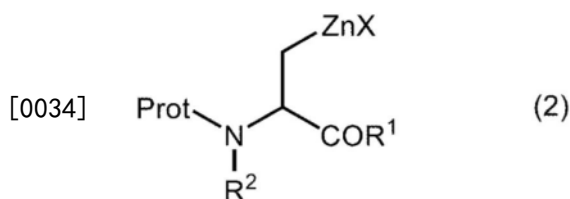
[0029] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0030] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0031] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0032] R²为氢原子或烷基。)

[0033] 所述制造方法包括如下工序:在有机溶剂中,使下述通式(2)表示的化合物与铜剂反应。



[0035] (式(2)中,X、Prot、R¹及R²与上述式(1)中相同。)

[0036] 项3。

[0037] 根据上述项2所述的制造方法,其中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子或溴原子的化合物时,上述铜剂为选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)及碘化铜(I)组成的组中的至少一种化合物,

[0038] 当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,上述铜剂为氰化铜(I)。

[0039] 当制造通式(1)中的上述X为氯原子或溴原子的化合物时,优选上述铜剂为选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)及碘化铜(I)组成的组中的至少一种化合物,并在选自由氯化锂、溴化锂及碘化锂组成的组中的至少一种化合物的存在下(组合)进行反应。

[0040] 当制造通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,优选上述铜剂为氰化铜(I),并在氯化锂的存在下(组合)进行反应。

[0041] 项4。

[0042] 根据上述项2或3所述的制造方法,其中,上述有机溶剂为选自由非质子性极性溶剂、卤素系溶剂、醚系溶剂、酯系溶剂、烃系溶剂及芳香族系溶剂组成的组中的至少一种有机溶剂。

[0043] 上述有机铜化合物的稳定性优异,在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。

[0044] 发明效果

[0045] 本发明可以提供一种在特殊氨基酸的合成中有用的新型有机铜化合物。

具体实施方式

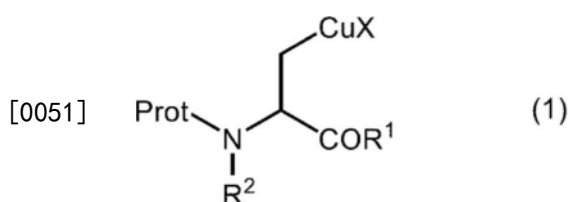
[0046] 以下,对本发明详细地进行说明。

[0047] 在本说明书中,“包含”及“含有”的定义包括“包含(comprise)”、“实质上仅由.....组成(consist essentially of)”及“仅由.....组成(consist of)”中的任一种。

[0048] 在本说明书中,在以“A~B”表示数值范围的情况下,是指“A以上且B以下”。

[0049] [1]有机铜化合物的制造方法

[0050] 本发明的下述通式(1)所示的有机铜化合物的制造方法(以下也称为“本发明的有机铜化合物的制造方法”)包括在有机溶剂中,使下述通式(2)所示的化合物与铜剂反应的工序。



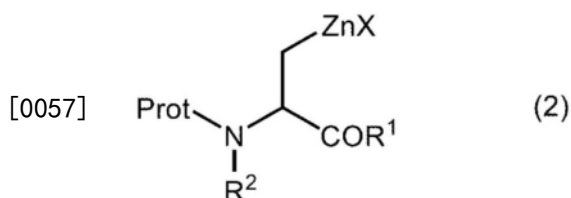
[0052] (式(1)中,

[0053] X为氯原子、溴原子、氰基(-C≡N、CN)或三氟甲磺酸酯基(CF₃SO₃⁻、TfO基),

[0054] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基(Fmoc)、叔丁氧基羰基保护基(Boc)、烯丙基氧基羰基保护基(Alloc)或苄基氧基羰基保护基(Cbz)中的保护基,

[0055] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0056] R²为氢原子或烷基。)



[0058] (式(2)中,X、Prot、R¹及R²与上述式(1)中相同。)

[0059] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子或溴原子的化合物时,上述铜剂优选为选自由氯化铜(I)(CuCl)、溴化铜(I)(CuBr)及碘化铜(I)(CuI)组成的组中的至少一种化合物。

[0060] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子或溴原子的化合物时,优选上述铜剂为选自由氯化铜(I)(CuCl)、溴化铜(I)(CuBr)及碘化铜(I)(CuI)组成的组中的至少一种化合物,并在选自由氯化锂(LiCl)、溴化锂(LiBr)及碘化锂(LiI)组成的组中的至少一种化合物的存在下(组合)进行反应。

[0061] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,上述铜剂优选为氰化铜(I)(CuCN)。

[0062] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,优选上述铜剂为氰化铜(I)(CuCN),并在氯化锂(LiCl)的存在下(组合)进行反

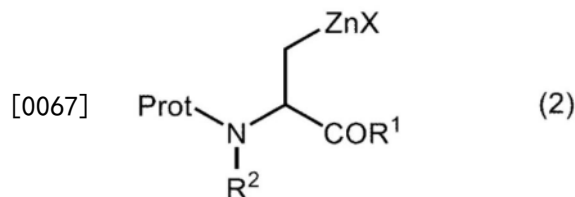
应。

[0063] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,上述有机溶剂优选为选自由非质子性极性溶剂、卤素系溶剂、醚系溶剂、酯系溶剂、烃系溶剂及芳香族系溶剂组成的组中的至少一种有机溶剂。

[0064] 上述有机铜化合物的稳定性优异,在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。

[0065] [1-1]通式(2)所示的化合物

[0066] 本发明的有机铜化合物的制造方法包括如下工序:在有机溶剂中,使用下述通式(2)所示的化合物作为基质(原料化合物),使其与铜剂反应。



[0068] 通式(2)中,X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基。

[0069] 通式(2)中,Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基。

[0070] 通式(2)中,R¹为羟基或羧酸的保护基。

[0071] 通式(2)中,R¹优选为羧酸的保护基,作为羧酸的保护基,可以为通常公知的保护基,例如为Theodora W.Greene著的“Protective Groups in Organic Synthesis,1981by John Wiley&Sons.Inc.”第5章中所记载的保护基等。

[0072] 通式(2)中,R¹更优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙基氧基、正丁氧基、异丁基氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1-乙基丙基氧基等碳原子数1~4的直链状或支链状的烷氧基;包括正戊基氧基、异戊基氧基、新戊基氧基、正己基氧基、异己基氧基、3-甲基戊基氧基、正庚基氧基、正辛基氧基、正壬基氧基、正癸基氧基、正十一烷基氧基、正十二烷基氧基、5-丙基壬基氧基、正十三烷基氧基、正十四烷基氧基、正十五烷基氧基、十六烷基氧基、十七烷基氧基、十八烷基氧基等在内的碳原子数1~18的直链状或支链状烷氧基;环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基、环辛基氧基等碳原子数3~8的环状烷氧基;苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧基、2-(二甲基氨基)-5-硝基苯氧基等可以具有取代基的苯氧基;苄基氧基、二苯基甲基氧基、三苯基甲基氧基等可以具有取代基的苄基;苯甲酰甲基氧基(Phenacyl oxy)、对溴苯甲酰甲基氧基、 α -甲基苯甲酰甲基氧基、3,4,5-三甲氧基苯甲酰甲基氧基等可以具有取代基的苯甲酰甲基氧基;三甲基甲硅烷基氧基、三乙基甲硅烷基氧基等三烷基甲硅烷基氧基等。

[0073] 通式(2)中,R¹进一步优选为碳原子数1~4的直链状或支链状的烷氧基、可以具有取代基的苯氧基、可以具有取代基的苄基氧基。

[0074] 通式(2)中,R¹特别优选为甲氧基、叔丁氧基等。

[0075] 通式(2)中,R²为氢原子或烷基。

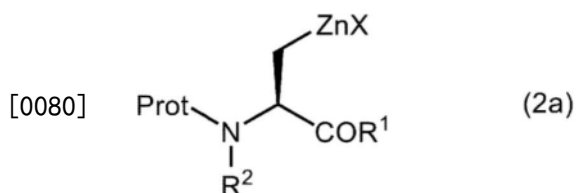
[0076] 通式(2)中,R²可优选举出氢原子或者直链状、支链状或环状的烷基,具体而言,例如为:氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-乙基丙基等

碳原子数1~4的直链状或支链状的烷基;包括正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、5-丙基壬基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等在内的碳原子数1~18的直链状或支链状烷基;环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等碳原子数3~8的环状烷基等。

[0077] 通式(2)中, R^2 更优选为氢原子或碳原子数1~4的直链状或者支链状的烷基等。

[0078] 通式(2)中, R^2 进一步优选为氢原子、甲基等。

[0079] 需要说明的是,通式(2)所示的化合物包含:其立体结构为L型(通式(2a)所示的化合物(L体))或者D型(通式(2b)所示的化合物(D体))中的任一种化合物、或L型化合物与D型化合物的混合物。



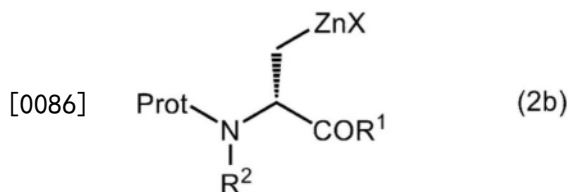
[0081] (式(2a)中,

[0082] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0083] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0084] R^1 为羟基或羧酸的保护基,

[0085] R^2 为氢原子或烷基。)



[0087] (式(2b)中,

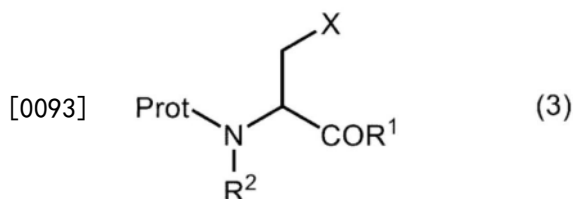
[0088] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0089] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0090] R^1 为羟基或羧酸的保护基,

[0091] R^2 为氢原子或烷基。)

[0092] 本发明的有机铜化合物的制造方法中使用的通式(2)所示的化合物可以按照以往公知的方法、例如Org.Biomol.Chem.,1(23),4254-4261(2003)中所记载的方法、通过使锌与通式(3)所示的化合物反应来制造。



[0094] (式(3)中,

- [0095] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基，
- [0096] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基，
- [0097] R¹为羟基或羧酸的保护基，
- [0098] R²为氢原子或烷基。)
- [0099] 在通式(3)所示的化合物的X为氯原子或溴原子的情况下，在有机溶剂中，在卤素化合物的存在下，使通式(3)所示的化合物与锌反应，由此可以制造通式(2)所示的化合物。
- [0100] 上述有机溶剂优选为选自由非质子性极性溶剂、卤素系溶剂、醚系溶剂、酯系溶剂、烃系溶剂及芳香族系溶剂组成的组中的至少一种有机溶剂。
- [0101] 对于上述有机溶剂的用量，以使上述通式(3)所示的化合物的浓度(M(mol/L))优选为0.01M~5M的浓度、更优选为0.1M~2M的浓度的方式进行调节即可。
- [0102] 上述卤素化合物优选为选自由卤素及卤代烷烃组成的组中的至少一种卤素化合物。
- [0103] 卤代烷烃为通式R^a-X^a(R^a表示烷基，X^a表示卤素原子)所示的有机化合物。
- [0104] 在通式R^a-X^a中，R^a表示烷基，可优选举出：直链状、支链状或环状的烷基，具体而言，例如为：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-乙基丙基等碳原子数1~4的直链状或支链状的烷基；包括正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、5-丙基壬基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等在外的碳原子数1~18的直链状或支链状烷基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等碳原子数3~8的环状烷基等。
- [0105] 在通式R^a-X^a中，X^a表示卤素原子，其为选自由氟、氯、溴及碘组成的组中的至少一种卤素原子，更优选为氯原子或溴原子。
- [0106] 对于卤素化合物的用量，以使上述有机溶剂中的浓度(M(mol/L))优选为0.01M~5M的浓度、更优选为0.1M~2M的浓度的方式进行调节即可。
- [0107] 对于上述锌的用量，以使上述有机溶剂中的浓度(M(mol/L))优选为0.01M~5M的浓度、更优选为0.1M~2M的浓度的方式进行调节即可。
- [0108] 在通式(2)所示的化合物的制造方法中，反应温度优选为0°C~100°C、优选为10°C~80°C、进一步优选为20°C~60°C。
- [0109] 在通式(2)所示的化合物的制造方法中，反应时间优选为0.1小时~100小时、优选为0.1小时~50小时、进一步优选为0.1小时~10小时。
- [0110] 根据该制造方法，由于所得到的通式(2)所示的化合物的 α 位的立体构型可维持所使用的通式(3)所示的化合物的 α 位的立体构型，因此通式(2a)所示的化合物、通式(2b)所示的化合物或者通式(2a)所示的化合物与通式(2b)所示的化合物的混合物可以通过选择所使用的通式(3)所示的化合物来制造。
- [0111] [1-2]有机溶剂
- [0112] 本发明的有机铜化合物的制造方法包括如下工序：在有机溶剂中，使上述通式(2)所示的化合物(基质)与铜剂反应。
- [0113] 上述有机溶剂优选为选自由非质子性极性溶剂、卤素系溶剂、醚系溶剂、酯系溶

剂、烃系溶剂及芳香族系溶剂组成的组中的至少一种有机溶剂。

[0114] 上述非质子性极性溶剂优选为丙酮、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)等。

[0115] 上述卤素系溶剂优选为二氯甲烷(CH_2Cl_2)、三氯甲烷(CHCl_3)等。

[0116] 上述醚系溶剂优选为四氢呋喃(THF)、二噁烷、二乙醚(Et_2O)、异丙醚(IPE)等。

[0117] 上述酯系溶剂优选为乙酸乙酯(AcOEt)等。

[0118] 上述烃系溶剂优选为正己烷等。

[0119] 上述芳香族系溶剂优选为甲苯等。

[0120] 上述有机溶剂更优选为:丙酮、乙腈、DMF、DMSO等非质子性极性溶剂;THF、二噁烷、二乙醚等醚系溶剂(极性溶剂);二氯甲烷、三氯甲烷等卤素系溶剂。

[0121] 对于上述有机溶剂的用量,以使上述通式(2)所示的化合物(基质)的浓度($\text{M}(\text{mol}/\text{L})$)优选为 $0.01\text{M} \sim 5\text{M}$ 的浓度、更优选为 $0.1\text{M} \sim 2\text{M}$ 的浓度的方式进行调节。

[0122] [1-3]铜剂

[0123] 本发明的有机铜化合物的制造方法包括如下工序:在有机溶剂中,使上述通式(2)所示的化合物与铜剂反应。

[0124] 通过本发明的有机铜化合物的制造方法所生成的产物、即通式(1)所示的有机铜化合物的铜(Cu)是源自用作基质(原料化合物)的铜剂的铜。

[0125] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子(Cl)或溴原子(Br)的化合物时,上述铜剂优选为选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)及碘化铜(I)组成的组中的至少一种化合物。

[0126] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子(Cl)或溴原子(Br)的化合物时,优选上述铜剂为选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)及碘化铜(I)组成的组中的至少一种化合物,并在选自由氯化锂、溴化锂及碘化锂组成的组中的至少一种化合物的存在下(组合)进行反应。

[0127] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,上述铜剂优选为氰化铜(I)。

[0128] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,优选上述铜剂为氰化铜(I)(CuCN),并在氯化锂的存在下(组合)进行反应。

[0129] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氯原子或溴原子的化合物时,上述铜剂更优选为氯化铜(I)与氯化锂的组合。

[0130] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,当制造上述通式(1)中的上述X为氰基的化合物时,上述铜剂更优选为氰化铜(I)与氯化锂的组合。

[0131] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,对于铜剂的用量,以使上述有机溶剂中的浓度($\text{M}(\text{mol}/\text{L})$)优选为 $0.01\text{M} \sim 5\text{M}$ 的浓度、更优选为 $0.1\text{M} \sim 2\text{M}$ 的浓度的方式进行调节。

[0132] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,对于铜剂的用量,作为相对于上述通式(2)所示的化合物(基质)的浓度(将基质设为100摩尔%时),以摩尔比计,优选为20摩尔%~10,000摩尔%,更优选为80摩尔%~1,000摩尔%,进一步优选为90摩尔%~500摩尔%。

[0133] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,对于铜剂中的卤化物锂(LiCl 、 LiBr 、 LiI 等)的用量,作为相对于上述通式(2)所示的化合物(基质)的当量(将基质设为1当量时),以

摩尔比计,优选为0.2当量~200当量,更优选为0.8当量~20当量,进一步优选为0.9当量~10当量。

[0134] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,对于铜剂的用量,作为相对于上述通式(2)所示的化合物(基质)的当量(将基质设为1当量时),以摩尔比计,特别是相对于1当量的选自由氯化铜(I)、溴化铜(I)、碘化铜(I)及氰化铜(I)组成的组中的至少一种化合物,为2当量的氯化锂,可以以最大收率得到目标化合物、即通式(1)所示的有机铜化合物。

[0135] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,通过使用铜剂,可以制造一种新型有机铜化合物,且该有机铜化合物的稳定性优异。

[0136] 本发明的有机铜化合物在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。

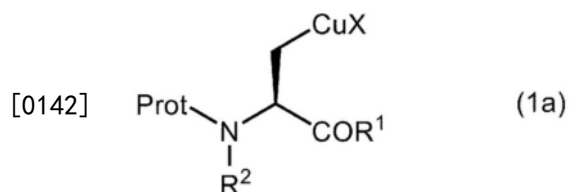
[0137] [1-4]有机铜化合物的制造方法

[0138] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,通过使用铜剂,可以制造一种新型有机铜化合物,并且该有机铜化合物的稳定性优异,在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。

[0139] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,反应温度优选为0°C~100°C,优选为10°C~80°C,进一步优选为20°C~60°C。

[0140] 在本发明的制造方法中,可以在维持基质的立体结构的状态下制造目标有机铜化合物。

[0141] 若使用其立体结构为L型的式(2a)所示的化合物作为基质,则可以制造式(1a)所示的有机铜化合物(L体)。



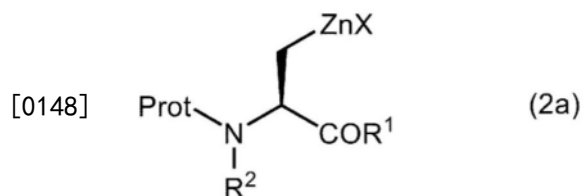
[0143] (式(1a)中,

[0144] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0145] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

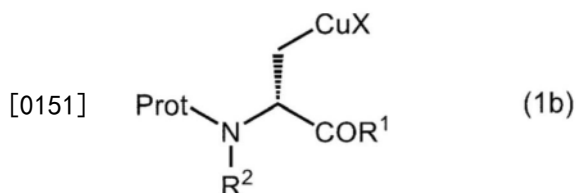
[0146] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0147] R²为氢原子或烷基。)



[0149] (式(2a)中,X、Prot、R¹及R²与上述式(1a)中的相同。)

[0150] 另一方面,若使用其立体结构为D型的式(2b)所示的化合物作为基质,则可以制造式(1b)所示的有机铜化合物(D体)。



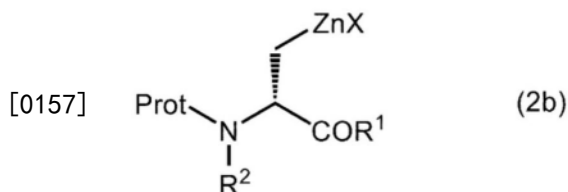
[0152] (式(1b)中,

[0153] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0154] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0155] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0156] R²为氢原子或烷基。)

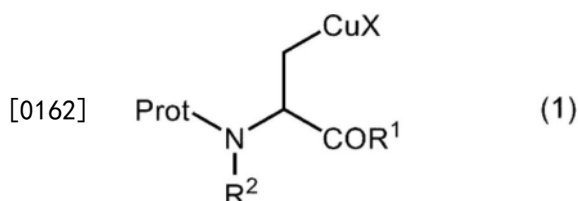


[0158] (式(2b)中,X、Prot、R¹及R²与上述式(1a)中的相同。)

[0159] 同样地,若使用式(2)所示的化合物的L体与D体的混合物作为基质,则可制造维持了L体与D体的存在比例的式(1)所示的有机铜化合物的L体与D体的混合物。

[0160] [2]有机铜化合物

[0161] 本发明的有机铜化合物为下述通式(1)所示的有机铜化合物。



[0163] (式(1)中,

[0164] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0165] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0166] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0167] R²为氢原子或烷基。)

[0168] 通过上述本发明的有机铜化合物的制造方法,通过在有机溶剂中使上述通式(2)所示的化合物与铜剂反应的工序,可以制造本发明的有机铜化合物。

[0169] 通式(1)中,X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基。

[0170] 通式(1)中,Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基。

[0171] 通式(1)中,R¹为羟基或羧酸的保护基。

[0172] 通式(1)中,R¹优选为羧酸的保护基,作为羧酸的保护基,可以为通常公知的保护基,例如为Theodora W.Greene著的“Protective Groups in Organic Synthesis,1981by John Wiley&Sons.Inc.”第5章中所记载的保护基等。

[0173] 通式(1)中, R^1 更优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1-乙基丙氧基等碳原子数1~4的直链状或支链状的烷氧基;包括正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基、正癸氧基、正十一烷基氧基、正十二烷基氧基、5-丙基壬氧基、正十三烷基氧基、正十四烷基氧基、正十五烷基氧基、十六烷基氧基、十七烷基氧基、十八烷基氧基等在内的碳原子数1~18的直链状或支链状烷氧基;环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等碳原子数3~8的环状烷氧基;苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧基、2-(二甲基氨基)-5-硝基苯氧基等可以具有取代基的苯氧基;苄氧基、二苯基甲基氧基、三苯基甲基氧基等可以具有取代基的苄基;苯甲酰甲基氧基、对溴苯甲酰甲基氧基、 α -甲基苯甲酰甲基氧基、3,4,5-三甲氧基苯甲酰甲基氧基等可以具有取代基的苯甲酰甲基氧基;三甲基甲硅烷基氧基、三乙基甲硅烷基氧基等三烷基甲硅烷基氧基等。

[0174] 通式(1)中, R^1 进一步优选为碳原子数1~4的直链状或支链状的烷氧基、可以具有取代基的苯氧基、可以具有取代基的苄氧基。

[0175] 通式(1)中, R^1 特别优选为甲氧基、叔丁氧基等。

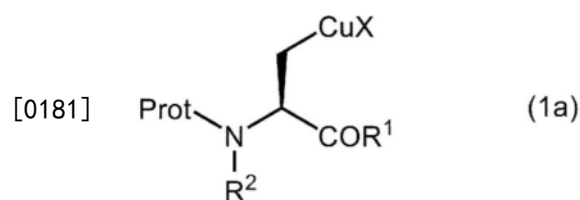
[0176] 通式(1)中, R^2 为氢原子或烷基。

[0177] 通式(1)中, R^2 可优选出:氢原子或者直链状、支链状或环状的烷基,具体而言,例如为:氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-乙基丙基等碳原子数1~4的直链状或支链状的烷基;包括正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、5-丙基壬基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等在内的碳原子数1~18的直链状或支链状烷基;环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等碳原子数3~8的环状烷基等。

[0178] 通式(1)中, R^2 更优选为氢原子或碳原子数1~4的直链状或者支链状的烷基等。

[0179] 通式(1)中, R^2 进一步优选为氢原子、甲基等。

[0180] 需要说明的是,通式(1)所示的化合物包含:其立体结构为L型(通式(1a)所示的有机铜化合物)或者D型(通式(1b)所示的有机铜化合物)中的任一种化合物、或L型与D型的混合物。



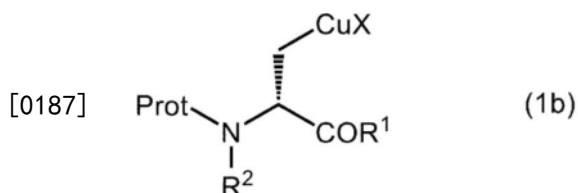
[0182] (式(1a)中,

[0183] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0184] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0185] R^1 为羟基或羧酸的保护基,

[0186] R^2 为氢原子或烷基。)



[0188] (式(1b)中,

[0189] X为氯原子、溴原子、氰基或三氟甲磺酸酯基,

[0190] Prot为选自9-苄基甲基氧基羰基保护基、叔丁氧基羰基保护基、烯丙基氧基羰基保护基或苄基氧基羰基保护基中的保护基,

[0191] R¹为羟基或羧酸的保护基,

[0192] R²为氢原子或烷基。)

[0193] 本发明的有机铜化合物的稳定性优异,在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。

[0194] 以上,针对本发明的实施方式进行了说明,但本发明并不受这些例子的任何限定。不言而喻,本发明可以在不脱离本发明主旨的范围内以各种方式来实施。

[0195] 实施例

[0196] 以下,基于实施例,更具体地说明本发明的实施方式。

[0197] 本发明并不限于这些。

[0198] 需要说明的是,在实施例中,MeO表示甲氧基,t-BuO表示叔丁氧基。

[0199] 参考例

[0200] (通式(2)中,Prot=Fmoc、X=Br、R¹=MeO、R²=H的化合物的制造)

[0201] 在二甲基亚砷(DMSO)(5mL)中,依次投入锌(3mmol,196.2mg)、碘(0.02mmol,5mg),并搅拌1分钟~5分钟。

[0202] 加入经保护的(L)-溴代丝氨酸甲酯(通式(3)中,Prot=Fmoc、X=Br、R¹=MeO、R²=H的化合物)(2mmol,800mg),并搅拌12小时,得到通式(2)所示的化合物(L体:Prot=Fmoc、X=Br、R¹=MeO、R²=H的化合物)。

[0203] 将所得到的有机锌化合物冷冻干燥后,记录在DMSO-d₆中测定的NMR。

[0204] ¹H NMR(300MHz,d₆-DMSO):8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=7.2Hz,2H),7.73(d,J=7.2Hz,2H),7.43(t,J=6.9Hz,2H),7.34(t,J=6.9Hz,2H),6.30(d,J=6.6Hz,1H),3.96-3.89(m,1H),3.54(s,3H),0.27-0.18(m,2H)

[0205] 实施例的制造方法

[0206] 实施例1

[0207] (通式(1)中,Prot=Fmoc、X=Cl、R¹=MeO、R²=H的化合物的制造)

[0208] 在作为有机溶剂的二甲基亚砷(DMSO)溶剂(1mL)中,投入氯化铜(I)(CuCl)(2mmol,200mg)和氯化锂(LiCl)(4mmol,170mg),并在室温下搅拌30分钟。

[0209] 然后,将反应液冷却至0°C,投入包含作为基质的有机锌化合物(通式(2a)(L体)中,Prot=Fmoc、X=Cl、R¹=MeO、R²=H的化合物)(850mg)的DMSO溶剂(5mL),并搅拌1小时~10小时。

[0210] 通过上述制造方法,可以得到有机铜化合物(通式(1a)(L体)中,Prot=Fmoc、X=Cl、R¹=MeO、R²=H的化合物)。

[0211] 将所得到的有机铜化合物冷冻干燥后,记录在DMSO-d6中测定的NMR。

[0212] ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO) : 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.90 (d, J=7.4Hz, 2H) , 7.73 (d, J=7.4Hz, 2H) , 7.44 (t, J=6.9Hz, 2H) , 7.34 (t, J=6.9Hz, 2H) , 6.30 (d, J=6.6Hz, 1H) , 3.85-3.79 (m, 1H) , 3.54 (s, 3H) , 0.37-0.29 (m, 2H)

[0213] 实施例2

[0214] (通式(1)中, Prot=Fmoc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物的制造)

[0215] 在作为有机溶剂的二甲基亚砷(DMSO)溶剂(1mL)中,投入氰化铜(I)(CuCN)(2mmol, 180mg)和氯化锂(LiCl)(4mmol, 170mg),并在室温下搅拌30分钟。

[0216] 然后,将反应液冷却至0°C,投入包含作为基质的有机锌化合物(通式(2a)(L体)中, Prot=Fmoc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)(850mg)的DMSO溶剂(5mL),并搅拌1小时~10小时。

[0217] 通过上述制造方法,可以得到有机铜化合物(通式(1a)(L体)中, Prot=Fmoc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)。

[0218] 将所得到的有机铜化合物冷冻干燥后,记录在DMSO-d6中测定的NMR。

[0219] ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO) : 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.90 (d, J=7.4Hz, 2H) , 7.73 (d, J=7.4Hz, 2H) , 7.44 (t, J=6.9Hz, 2H) , 7.34 (t, J=6.9Hz, 2H) , 6.30 (d, J=6.6Hz, 1H) , 3.85-3.79 (m, 1H) , 3.53 (s, 3H) , 0.49-0.39 (m, 2H)

[0220] 实施例3

[0221] (通式(1)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物的制造)

[0222] 在作为有机溶剂的二甲基亚砷(DMSO)溶剂(1mL)中,投入氯化铜(I)(CuCl)(2mmol, 200mg)和氯化锂(LiCl)(4mmol, 170mg),并在室温下搅拌30分钟。

[0223] 然后,将反应液冷却至0°C,投入包含作为基质的有机锌化合物(通式(2a)(L体)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)(610mg)的DMSO溶剂(5mL),并搅拌1小时~10小时。

[0224] 通过上述制造方法,可以得到有机铜化合物(通式(1a)(L体)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)。

[0225] 将所得到的有机铜化合物冷冻干燥后,记录在DMSO-d6中测定的NMR。

[0226] ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO) : 6.11 (d, J=6.6Hz, 1H) , 3.85-3.79 (m, 1H) , 3.53 (s, 3H) , 1.39 (s, 9H) , 0.49-0.41 (m, 2H)

[0227] 实施例4

[0228] (通式(1)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物的制造)

[0229] 在作为有机溶剂的二甲基亚砷(DMSO)溶剂(1mL)中,投入碘化铜(I)(CuI)(2mmol, 380mg)和氯化锂(LiCl)(4mmol, 170mg),并在室温下搅拌30分钟。

[0230] 然后,将反应液冷却至0°C,投入包含作为基质的有机锌化合物(通式(2a)(L体)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)(610mg)的DMSO溶剂(5mL),并搅拌1小时~10小时。

[0231] 通过上述制造方法,可以得到有机铜化合物(通式(1a)(L体)中, Prot=Boc、X=C1、R¹=MeO、R²=H的化合物)。

[0232] 将所得到的有机铜化合物冷冻干燥后,记录在DMSO-d6中测定的NMR。

[0233] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : 6.13 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) , 3.85-3.79 (m, 1H) , 3.53 (s, 3H) , 1.30 (s, 9H) , 0.22-0.11 (m, 2H)

[0234] 产业上的可利用性

[0235] 在本发明的有机铜化合物的制造方法中,通过使用铜剂,可以制造一种新型有机铜化合物,且该有机铜化合物的稳定性优异。

[0236] 本发明的有机铜化合物在特殊氨基酸的合成中、特别是在向芳基型特殊氨基酸的衍生化中是有用的。