



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113321606 A

(43) 申请公布日 2021.08.31

(21) 申请号 202110689732.6

(22) 申请日 2021.06.22

(71) 申请人 吉尔生化(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区郭守敬路351
号2号楼603室

申请人 上海吉尔多肽有限公司

(72) 发明人 徐红岩 张家宝 曹世团 李仲才
朱银 付等良

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

代理人 张劲风

(51) Int. Cl.

C07D 207/28 (2006.01)

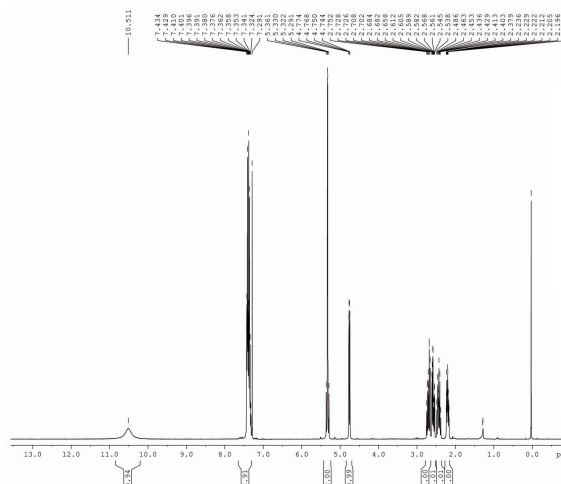
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-
甲酸的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,主要解决原工艺中的复杂性,周期长,成本高、纯度低等技术问题,本发明具体包括以下步骤:第一步,由L-谷氨酸和苄氧羰基供体制备得N-苄氧羰基-L-谷氨酸,第二步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸进行分子内缩合环化制得N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品;第三步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品和有机胺碱混合,利用产品在溶剂中的溶解度制得其有机胺盐式,第四将N-苄氧羰基-L-谷氨酸有机胺盐式脱盐后制备得(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。本发明制备得到高纯度的产品,收率和品质都得到了较大的提高。



1. 一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

第一步,将L-谷氨酸和苄氧羰基供体混合于水中,之后降温,在碱性条件下制备N-苄氧羰基-L-谷氨酸,TLC检测反应进程,反应结束后经提杂并酸化萃取,之后浓缩结晶,过滤,晶体用石油醚洗涤、真空干燥得白色晶体,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸;

第二步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸和缩合环化剂混合于DCM中,之后加入催化剂反应,TLC跟踪反应进程,混合反应好后,经水洗、饱和盐水洗制得N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液;

第三步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温,之后加入有机胺碱,利用粗品中各有机物的有机胺盐在溶剂中的溶解度制得N-苄氧羰基-L-谷氨酸胺盐;

第四步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸胺盐用酸酸化并醋酸乙酯萃取脱除盐后,制得(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

2. 根据权利要求1所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第一步中,L-谷氨酸和苄氧羰基供体的物质的量比为1:1-1.5,所述苄氧羰基供体为:cbz-cl或cbz-osu。

3. 根据权利要求1所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第二步中,所述谷氨酸、脱水剂、催化剂的摩尔比为:1:1-1.5:0.5-1,所述脱水剂为:HATU或DCC,所述的催化剂为:DMAP或三烷基磷。

4. 根据权利要求1所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第三步中,所述有机胺碱为二环己胺或环己胺。

5. 根据权利要求1所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第四步中,所述脱除盐的酸为:盐酸或柠檬酸。

6. 根据权利要求1所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第一步,TLC检测反应进程的监测条件为:1)正丁醇:冰醋酸:水的体积比=2:1:1;2)三氯甲烷:甲醇:乙酸体积比=90:8:2。

7. 根据权利要求1-5所述的一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,所述第一步中,所述苄氧羰基供体为:cbz-cl;所述第二步中,所述脱水剂为:DCC,所述的催化剂为:DMAP;所述第三步中,所述有机胺碱为二环己胺;所述第四步中,所述脱除盐的酸为:柠檬酸。

一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法。

背景技术

[0002] 目前现有技术中,(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备报道的有方法一:由h-gln-oh出发,先做成z-gln-oh,再经过缩合环化做成z-pyr-oh,申请人按此途径未能得到目标物质;方法二、经由h-pyr-oh和z-基供体直接合成,常规合成中,申请人多次试验未能得到目标分子(美国专利:US6034058A);3、经由h-pyr-oh到h-pyr-otbu,再到z-pyr-otbu,再脱除叔丁酯,这样步骤反复繁琐,得率低,且要用到异丁烯加压反应,危险性增加,而且往往由于旋光不在范围、手性超标而导致目标产物品质下降,给后处理带来了很大麻烦(欧洲化学杂志,伪肽折叠物:焦谷氨酸的同源低聚物;Chemistry-A European Journal, Pseudopeptide Foldamers: The Homo-Oligomers of Pyroglutamic Acid,17 May 2002)。

发明内容

[0003] 本发明目的在于克服原工艺中的周期长,成本高,收率低、产品质量不达标等技术问题,提供一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,该方法简单易控制,尤其一步达到了产品的性质,得到了合格产品,大大提升了经济效益,且适宜于规模化生产。

[0004] 为了达到上述发明目的,本发明采用的技术方案是:一种(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

第一步,将L-谷氨酸和苄氧羰基供体混合于水中,之后降温,在碱性条件下制备N-苄氧羰基-L-谷氨酸,TLC检测反应进程,反应结束后经提杂并酸化萃取,之后浓缩结晶,过滤,晶体用石油醚洗涤、真空干燥得白色晶体,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸;

第二步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸和缩合环化剂混合于DCM中,之后加入催化剂反应,TLC跟踪反应进程,混合反应好后,之后经少量水洗、饱和盐水洗制得N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液;

第三步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温,之后加入有机胺碱,利用粗品中各有机物的有机胺盐在溶剂中的溶解度制得N-苄氧羰基-L-谷氨酸胺盐;

第四步,将N-苄氧羰基-L-谷氨酸胺盐用酸脱除盐后,制得(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸,经NMR、IR等检测符合标准。

[0005] 所述第一步中,L-谷氨酸和苄氧羰基供体的物质的量比为1:1-1.5,所述苄氧羰基供体为:cbz-cl或cbz-osu,优选z-cl。

[0006] 所述第二步中,所述谷氨酸、脱水剂、催化剂的摩尔比为:1:1-1.5:0.5-1,所述脱水剂为:HATU或DCC中的一种,优选DCC。所述的催化剂为:DMAP或三烷基磷,优选DMAP。第二步反应时间为48小时。

[0007] 所述第三步中,所述有机胺碱为二环己胺或环己胺,优选二环己胺。

[0008] 所述第四步中,所述脱除盐的酸为:盐酸或柠檬酸,优选柠檬酸。

[0009] 所述TLC跟踪监测条件为:1)正丁醇:冰醋酸:水的体积比=2:1:1;2)三氯甲烷:甲醇:乙酸体积比=90:8:2。

[0010] 本发明的有益效果:本发明通过L-glu-oh 制备Z-pyr-oh,工艺简单,成本低,适用于大规模生产,尤其是通过简单易掌握的方法大大改善产品的品质,使得产品一步达到质量要求,符合客观,达到前所未有的经济效益。

附图说明

[0011] 图1为本发明产品的核磁共振图谱。

[0012] 图2为本发明产品的红外光谱。

具体实施方式

[0013] 下面结合具体实例对本发明进行详细的描述,但他们不是对本发明的进一步限制。

[0014] 实施例1

1.1,在3000ml的三口瓶中加入1000ml水,之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh,机械搅拌,降温,2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9,之后滴加入116g (0.68mol) z-cl,全部滴加完后,控制pH值为8-9,自然升温反应6h左右, TLC(正丁醇:冰醋酸:水的体积比=2:1:1)跟踪反应进程,反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶,过滤,晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体135.5g (0.48mol),即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0015] 1.2,将135.5g (0.48mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1355ml的DCM中,之后降温至-5℃,之后加入99g (0.48mol) DCC,再加入29.3g (0.24mol) DMAP混合搅拌反应48h,降温至-5℃,之后过滤除去白色固体,母液经少许水洗,饱和盐水洗,所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液,保留待用。

[0016] 1.3,将1.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右,之后加入DCHA 140g左右至pH值在8左右,之后过滤,滤饼用DCM带洗一次,烘干得87.7g,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0017] 1.4,将87.7g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于100ml水和200ml的醋酸乙酯中,之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3,并使体系固体全溶,之后油相保留,水相再用乙酸乙酯萃取2次,合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次,饱和盐水洗涤一次,浓缩加正己烷结晶,过滤烘干得到47.6g,经NMR、IR等检测符合要求,即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。见图1,图2。

[0018] 实施例2

2.1,在3000ml的三口瓶中加入1000ml水,之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh,机械搅拌,降温,2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9,之后滴加入145g (0.85mol) z-cl,全部滴加完后,控制pH值为8-9,自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程,反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶,过滤,晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体167g (0.59mol),即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0019] 2.2, 将167g (0.59mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1670ml的DCM中, 之后降温至-5℃, 之后加入152g (0.74mol) DCC和54g (0.44mol) DMAP混合搅拌反应48h, 降温至-5℃, 之后过滤除去白色固体, 母液经少许水洗, 饱和盐水洗, 所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液, 保留待用。

[0020] 2.3, 将2.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右, 之后加入DCHA 175g左右至pH值在8左右, 之后过滤, 滤饼用DCM带洗一次, 烘干得131.2g, 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0021] 2.4, 将131.2g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于150ml水和300ml的醋酸乙酯中, 之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3, 并使体系固体全溶, 之后油相保留, 水相再用乙酸乙酯萃取2次, 合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次, 饱和盐水洗涤一次, 浓缩加正己烷结晶, 过滤烘干得到71.8g, 经NMR、IR等检测符合要求, 即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0022] 实施例3

3.1, 在3000ml的三口瓶中加入1000ml水, 之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh, 机械搅拌, 降温, 2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9, 之后滴加入174g (1.02mol) z-cl, 全部滴加完后, 控制pH值为8-9, 自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程, 反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶, 过滤, 晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体171g (0.608mol), 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0023] 3.2, 将171g (0.608mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1710ml的DCM中, 之后降温至-5℃, 之后加入188.1g (0.91mol) DCC, 再加入74.3g (0.608mol) DMAP混合搅拌反应48h, 降温至-5℃, 之后过滤除去白色固体, 母液经少许水洗, 饱和盐水洗, 所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液, 保留待用。

[0024] 3.3, 将3.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右, 之后加入CHA 100g左右至pH值在8左右, 之后过滤, 滤饼用DCM带洗一次, 烘干得100.7g, 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸环己胺盐。

[0025] 3.4, 将100.7g N-苄氧羰基-L-谷氨酸环己胺盐悬浮于100ml水和200ml的醋酸乙酯中, 之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3, 并使体系固体全溶, 之后油相保留, 水相再用乙酸乙酯萃取2次, 合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次, 饱和盐水洗涤一次, 浓缩加正己烷结晶, 过滤烘干得到67.2g, 经NMR、IR等检测符合要求, 即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0026] 实施例4

4.1, 在3000ml的三口瓶中加入1000ml水, 之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh, 机械搅拌, 降温, 2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9, 之后滴加入145g (0.85mol) z-cl, 全部滴加完后, 控制pH值为8-9, 自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程, 反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶, 过滤, 晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体166g (0.59mol), 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0027] 4.2, 将166g (0.59mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1660ml的DCM中, 之后降温至-5℃, 之后加入280.4g (0.74mol) HATU和72.1g (0.59mol) DMAP混合搅拌反应48h, 降温至-5℃, 之后过滤除去白色固体, 母液经少许水洗, 饱和盐水洗, 所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗

品的DCM溶液,保留待用。

[0028] 4.3,将4.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右,之后加入DCHA 175g左右至pH值在8左右,之后过滤,滤饼用DCM带洗一次,烘干得121.4g,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0029] 4.4,将121.4g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于120ml水和250ml的醋酸乙酯中,之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3,并使体系固体全溶,之后油相保留,水相再用乙酸乙酯萃取2次,合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次,饱和盐水洗涤一次,浓缩加正己烷结晶,过滤烘干得到68.3g,经NMR、IR等检测符合要求,即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0030] 实施例5

5.1,在3000ml的三口瓶中加入1000ml水,之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh,机械搅拌,降温,2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9,之后滴加入z-osu (170g,0.68mol)的dmf (680ml)溶液,全部滴加完后,控制pH值为8-9,自然升温反应6h左右, TLC(三氯甲烷:甲醇:乙酸体积比=90:8:2)跟踪反应进程,反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶,过滤,晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体166g (0.59mol),即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0031] 5.2,将166g (0.59mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1660ml的DCM中,之后降温至-5℃,之后加入152g DCC和72gDMAP混合搅拌反应48h,降温至-5℃,之后过滤除去白色固体,母液经少许水洗,饱和盐水洗,所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液,保留待用。

[0032] 5.3,将4.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右,之后加入DCHA 175g左右至pH值在8左右,之后过滤,滤饼用DCM带洗一次,烘干得133.6g,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0033] 5.4,将133.6g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于150ml水和300ml的醋酸乙酯中,之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3,并使体系固体全溶,之后油相保留,水相再用乙酸乙酯萃取2次,合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次,饱和盐水洗涤一次,浓缩加正己烷结晶,过滤烘干得到71.4g,经NMR、IR等检测符合要求,即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0034] 实施例6

6.1,在3000ml的三口瓶中加入1000ml水,之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh,机械搅拌,降温,2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9,之后滴加入116g (0.68mol) z-cl,全部滴加完后,控制pH值为8-9,自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程,反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶,过滤,晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体135.5g (0.48mol),即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0035] 6.2,将135.5g (0.48mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1355ml的DCM中,之后降温至-5℃,之后加入99g (0.48mol) DCC,再加入29.3g (0.24mol) DMAP混合搅拌反应48h,降温至-5℃,之后过滤除去白色固体,母液经少许水洗,饱和盐水洗,所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液,保留待用。

[0036] 6.3,将1.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右,之后加入DCHA 140g左右至pH值在8左右,之后过滤,滤饼用DCM带洗一次,烘干得87.7g,即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0037] 6.4, 将87.7g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于100ml水和200ml的醋酸乙酯中, 之后加入6N盐酸调节体系pH值为2-3, 并使体系固体全溶, 之后油相保留, 水相再用乙酸乙酯萃取2次, 合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次, 饱和盐水洗涤一次, 浓缩加正己烷结晶, 过滤烘干得到45.2g, 经NMR、IR等检测符合要求, 即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0038] 实施例7

7.1, 在3000ml的三口瓶中加入1000ml水, 之后加入100g (0.68mol) L-glu-oh, 机械搅拌, 降温, 2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9, 之后滴加入145g (0.85mol) z-cl, 全部滴加完后, 控制pH值为8-9, 自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程, 反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶, 过滤, 晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体167g (0.59mol), 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸。

[0039] 7.2, 将167g (0.59mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酸溶于1670ml的DCM中, 之后降温至-5℃, 之后加入152g (0.74mol) DCC和89.4g (0.44mol) 三烷基磷混合搅拌反应48h, 降温至-5℃, 之后过滤除去白色固体, 母液经少许水洗, 饱和盐水洗, 所得为N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液, 保留待用。

[0040] 7.3, 将2.2步所得的N-苄氧羰基-L-谷氨酸粗品的DCM溶液降温至5℃左右, 之后加入DCHA 175g左右至pH值在8左右, 之后过滤, 滤饼用DCM带洗一次, 烘干得131.2g, 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐。

[0041] 7.4, 将131.2g N-苄氧羰基-L-谷氨酸二环己胺盐悬浮于150ml水和300ml的醋酸乙酯中, 之后加入柠檬酸调节体系pH值为2-3, 并使体系固体全溶, 之后油相保留, 水相再用乙酸乙酯萃取2次, 合并油相并用水少许柠檬酸水洗涤1次, 饱和盐水洗涤一次, 浓缩加正己烷结晶, 过滤烘干得到71.8g, 经NMR、IR等检测符合要求, 即为(S)-1-(苄氧羰基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸。

[0042] 对照实施例1

在3000ml的三口瓶中加入1000ml水, 之后加入100g (0.68mol) L-gln-oh, 机械搅拌, 降温, 2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9, 之后滴加入145g (0.85mol) z-cl, 全部滴加完后, 控制pH值为8-9, 自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程, 反应结束后经萃洗杂质、酸化萃取、浓缩结晶, 过滤, 晶体用乙正己烷洗涤、烘干得白色晶体166.2g (0.59mol), 即为N-苄氧羰基-L-谷氨酰胺, 之后将166.2g (0.59mol) N-苄氧羰基-L-谷氨酰胺溶于3200ml的DCM中, 之后降温至-5℃, 之后加入152g DCC和72g DMAP混合搅拌反应48h, TLC跟踪未见明显反应物, 说明工艺方案不可行。

[0043] 对照实施例2

在3000ml的三口瓶中加入1000ml水, 之后加入100g (0.77mol) L-pyr-oh, 机械搅拌, 降温, 2N氢氧化钠水溶液调节体系pH值为8-9, 之后滴加入165g (0.97mol) z-cl, 全部滴加完后, 控制pH值为8-9, 自然升温反应6h左右, TLC跟踪反应进程, 无明显反应物产生。

[0044] 对照实施例3

在3000ml的三口瓶中加入1000ml DCM, 之后加入100g (0.77mol) L-pyr-oh, 机械搅拌, 降温, -5℃时加入300g对甲苯磺酸, 并通入200g异丁烯, 密封反应4天, 之后降温并释放多余的异丁烯, 之后用碳酸钠调节pH值为7-8, 之后分成, DCM相再用质量百分浓度10%的碳

酸钠水溶液洗2次,饱和盐水洗一次,干燥并浓缩得油100g即为h-pyr-otbu的粗品,将油溶于DMF中,之后加入z-osu,再加入DMAP,之后反应过夜,加醋酸乙酯溶解,并用水洗涤2次,饱和盐水洗涤一次,之后干燥,浓缩加正己烷结晶,烘干得43g即为z-pyr-otbu,之后将所得的z-pyr-otbu经酸解脱除叔丁酯,最终得到z-pyr-oh 27g,此方案虽然最终得到了目标分子,但是得率偏低,且过程使用异丁烯需要加压反应,属高危工艺。

[0045] 本发明所使用的缩写或英文全称的含义如下:

h-glu-oh:L-谷氨酸

h-gln-oh:L-谷氨酰胺

z-gln-oh:N-苄氧羰基-L-谷氨酰胺

Z-CL:氯甲酸苄酯

h-pyr-otbu:L-焦谷氨酸叔丁酯

h-pyr-oh:L-焦谷氨酸

z-pyr-otbu:N-苄氧羰基-L-焦谷氨酸叔丁酯

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

DMAP:4-二甲氨基吡啶

DCC:N,N-二环己基碳二亚胺

HATU: 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐

EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

z-osu:苄氧羰基琥珀酰亚胺

DCM:二氯甲烷

CHA:环己胺

z-pyr-oh:N-苄氧羰基-L-焦谷氨酸

DCHA:二环己胺

TLC:薄板层析

NMR:核磁共振(氢谱)

IR:红外光谱。

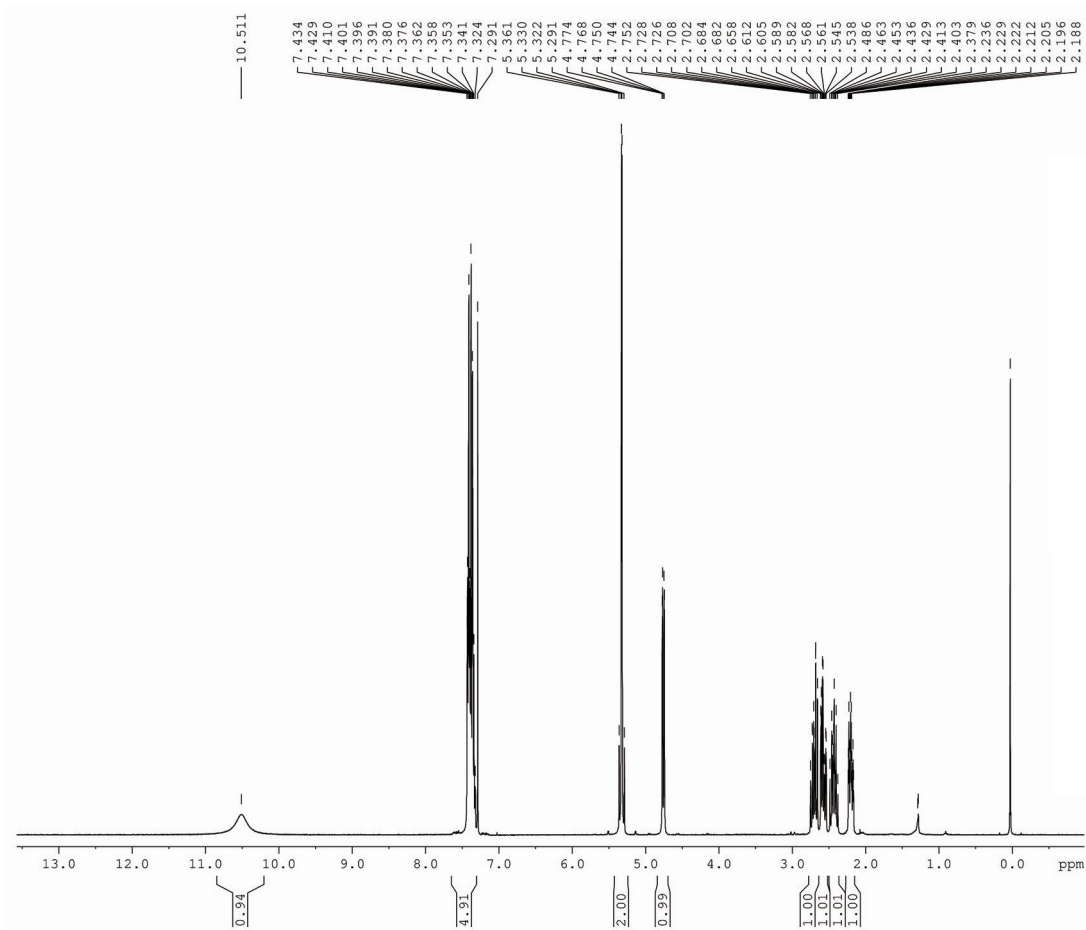


图1

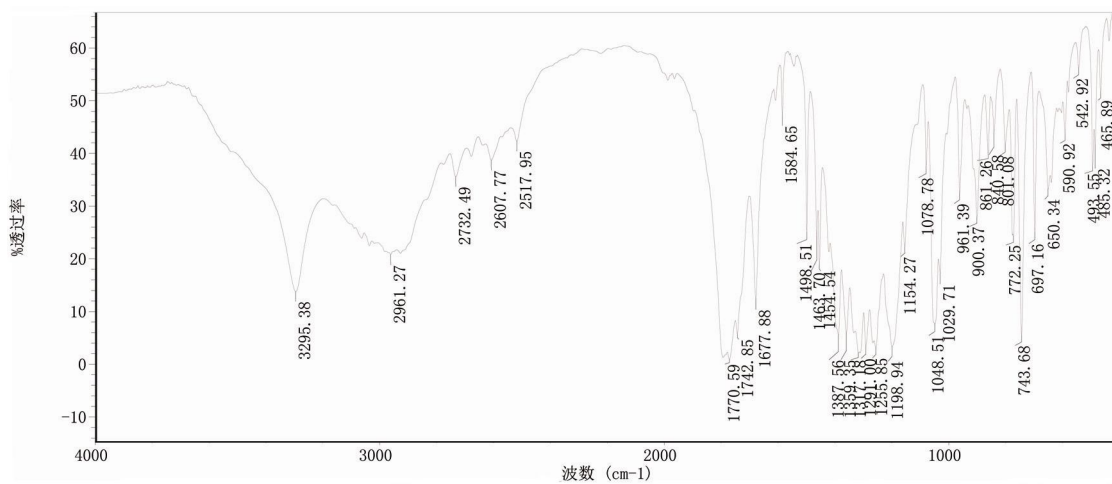


图2