

# L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐的合成新工艺研究

王玉琴<sup>1,2</sup>

(1.常州吉恩药业有限公司,江苏 常州 213127)

(2.江苏省多肽类及其衍生物医药工程技术研究中心,江苏 常州 213127)

**[摘要]** 提出了L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐合成的新工艺路线,以L-苯丙氨酸为起始原料,先用二碳酸二叔丁酯保护氨基,再与氯化苄缩合得到N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸苄酯,最后用氯化氢脱保护,得到L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐.通过实验探索了反应温度、原料配比、缚酸剂以及溶剂种类等工艺条件对合成的影响.实验结果表明,在优化的工艺条件下,合成总收率为90.8%,为L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐的合成提供了新选择.

**[关键词]** L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐, L-苯丙氨酸, 合成

**[中图分类号]** O625.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-1292(2015)03-0080-04

## Research on a New Techonology of Synthesis of L-Phenylalanine Benzyl Ester Hydrochloride

Wang Yuqin<sup>1,2</sup>

(1.Genchem & Genpharm(Changzhou)Co., Ltd., Changzhou 213127, China)

(Polypeptide Drug and Their Derivatives Engineering Research Center of Jiangsu Province, Changzhou 213127, China)

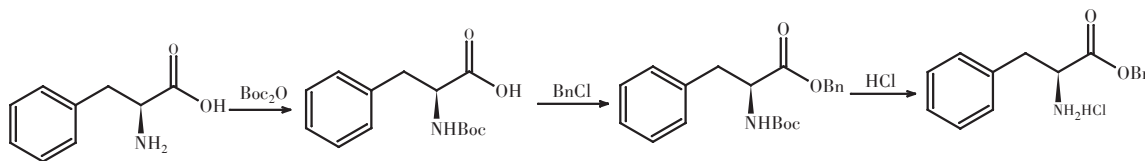
**Abstract:** The paper proposes a new technology line to synthesize L-Phenylalanine benzyl ester hydrochloride. L-Phenylalanine benzyl ester hydrochloride is synthesized from L-phenylalanine via tert-butoxycarbonylation of amino with di-tert-butyl dicarbonate, condensation with benzyl chloride, and deprotection with hydrochloride solution in ethyl acetate. Through the experiments, the effects of such technology conditions as reaction temperatures, ingredients ratios, acid-binding agents and solvents on the synthesis are explored. The experimental results show that under the optimized techonological conditions, the overall yield of target product is 90.8%, and thus a new option is provided for the synthesis of L-Phenylalanine Benzyl Ester Hydrochloride.

**Key words:** L-Phenylalanine benzyl ester hydrochloride, L-Phenylalanine, synthesis

L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐(L-phenylalanine benzyl ester hydrochloride, 分子式  $C_{16}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ , 分子量 291.77, CAS登记号[2462-32-0])为白色固体,比旋光度为 $-13^\circ$ ( $c=1\%$ , 80%乙酸),熔点为 $197^\circ C \sim 200^\circ C$ . L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐主要用于医药、农药合成的中间体,特别用于多肽合成.作为羧基保护剂,相对于甲基、乙基等保护基团,苄基可方便地以催化氢解或氨基钠还原的方式去除,不仅免去了皂化水解而导致的环保问题,且收率也大为提高.因此,诸如L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐等氨基酸苄酯盐酸盐越来越受到有机合成工作者的欢迎.

合成L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐的常见方法是将L-苯丙氨酸与苄醇在各种酸性催化剂的催化下,生成L-苯丙氨酸苄酯,再与氯化氢合成盐酸盐<sup>[1-4]</sup>.这些方法需要用到诸如多聚磷酸、对甲苯磺酸、氯化亚砷、光气等试剂,对环保以及生产安全带来很大的隐患.

本文参考文献[5],设计了如下反应路线:



收稿日期:2015-01-07.

通讯联系人:王玉琴,高级工程师,研究方向:有机物合成. E-mail:wyq@genchem.cn

以L-苯丙氨酸为起始原料,先用二碳酸二叔丁酯保护氨基,得到N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸,再与苄氯反应得到N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸苄酯,最后在氯化氢的乙酸乙酯溶液中脱保护,同时得到L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

仪器:安捷伦1260型液相色谱仪;Bruker Avance 400型核磁共振仪。

试剂:L-苯丙氨酸、二碳酸二叔丁酯均为本公司产品;碳酸钠、乙酸乙酯、三乙胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、正己烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、氢氧化钠、碳酸氢钠、硫酸氢钾等均为分析纯,市售产品。

### 1.2 实验步骤

#### 1.2.1 N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸的合成

按文献[6]方法加以改进合成:于250 mL的三口烧瓶中,加入10 g氢氧化钠(0.25 mol)和150 mL水,搅拌溶解,冰水冷却后,加入16.5 g(0.10 mol)L-苯丙氨酸,搅拌形成澄清溶液。滴加26.2 g(0.12 mol)二碳酸二叔丁酯的四氢呋喃(30 mL)溶液,控制反应温度不超过5℃。加毕,缓慢升温至室温,继续反应过夜。旋转蒸发仪蒸去四氢呋喃,采用正己烷萃取,水相用硫酸氢钾水溶液酸化至pH=2,用乙酸乙酯萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得淡黄色油状物,加入正己烷,在冰箱内放置过夜。过滤,烘干,得白色固体25 g,收率为94%,熔点为85℃~86℃(文献[6]熔点参考值为84℃~85℃)。

#### 1.2.2 N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸苄酯盐酸盐的合成

于干燥的500 mL三口瓶中,加入53.06 g(0.2 mol)N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸和250 mL的乙酸乙酯,搅拌使其溶解,加入三乙胺24.3 g(0.24 mol)。搅拌下滴加30.3 g(0.24 mol)氯化苄,加毕,加热至内温为50℃,保温反应48 h。反应终了后,降至室温,抽滤。用乙酸乙酯洗涤滤饼,滤液依次进行如下顺序洗涤:5%盐酸、5%碳酸钠溶液、饱和盐水,最后用无水硫酸钠干燥。

旋蒸去除部分乙酸乙酯,降温至20℃以下,滴加氯化氢/乙酸乙酯溶液(5.8 mol/L)125 mL,滴加速度控制以温度不超过20℃;滴完后自然升至室温,搅拌反应3 h。抽滤,乙酸乙酯洗涤,鼓风烘箱干燥,得到白色固体56.4 g,经HPLC分析含量为99.7%,收率为96.6%。比旋光度为-12.9°(c=1.0,80%乙酸);核磁共振氢谱测定值(实验条件:400 MHz,溶剂:d<sub>6</sub>-DMSO)如下:d:3.08(dd,1 H),3.22(dd,1 H),4.29(dd,1 H),5.11(m,2 H),7.17~7.35(m,10 H),8.76(s,2 H)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应温度对缩合酯化反应的影响

以三乙胺为缚酸剂, $n(\text{氯化苄}):n(\text{N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸})=1.20:1$ ,缚酸剂用量与氯化苄等当量,以乙酸乙酯为溶剂,考察反应温度对缩合酯化反应的影响,结果如表1所示。

表1 反应温度对缩合酯化反应的影响

Table 1 Impact of temperature on condensation esterification reaction

序号	反应温度/℃	反应时间/h	产品含量/%	收率/%
1	40	72	95.8	81.2
2	50	60	97.4	86.9
3	60	48	99.7	96.6
4	回流	48	99.5	96.5

以上结果表明,反应温度太低,反应不完全,会导致产品收率和质量下降。在回流温度下,尽管反应收率和产品质量不受影响,但三乙胺回流并与生成的氯化氢形成絮状盐堵塞冷凝管,后续处理不方便。因此选择反应温度为60℃,时间为48 h,此时产品收率为96.6%,产品含量为99.7%。

### 2.2 原料比对缩合酯化反应的影响

以三乙胺为缚酸剂,缚酸剂用量与氯化苄等当量,乙酸乙酯为溶剂,反应温度为60℃,改变氯化苄与N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸的配比,考察其对缩合酯化反应的影响,结果如表2所示。

从表 2 可以看出,改变原料配比对反应收率影响较大. 氯化苄的用量太小时,产品质量和收率均明显下降. 分析其原因,可能是由于氯化苄的用量不足以使反应完全,*N*-叔丁氧羰基-*L*-苯丙氨酸残留过多,并难以精制除去. 当氯化苄过量 20%时,产品收率达到 96.6%,产品含量达到 99.7%. 进一步增加氯化苄的用量,对产品收率和质量提高作用不大. 因此, $n(\text{氯化苄}):n(\text{N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸})=1.20:1$  为较优用量比.

表 2 原料比对缩合酯化反应的影响

Table 2 Impact of material ratio on condensation esterification reaction

序号	$n(\text{氯化苄}):n(\text{N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸})$	产品收率/%	产品含量/%
1	1.30:1	96.3	99.7
2	1.20:1	96.6	99.7
3	1.10:1	95.2	98.8
4	1.00:1	83.4	97.5
5	0.90:1	78.8	95.3

2.3 缚酸剂种类对反应的影响

选择三乙胺、吡啶、*N,N*-二甲苯胺、碳酸氢钠为缚酸剂, $n(\text{氯化苄}):n(\text{N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸})=1.20:1$ ,缚酸剂用量与氯化苄等当量,反应温度为 60 ℃,分别进行缩合酯化反应,以考察缚酸剂种类对反应的影响,结果如表 3 所示.

表 3 不同缚酸剂对缩合酯化反应的影响

Table 3 Impact of different acid binding agent on condensation esterification reaction

序号	缚酸剂	产品收率/%	产品含量/%
1	三乙胺	96.6	99.7
2	吡啶	96.1	99.0
3	<i>N,N</i> -二甲苯胺	95.6	98.8
4	碳酸氢钠	83.1	96.7

由表 3 可知,以三乙胺为缚酸剂时,产品收率最高,产品纯度也最高. 而在使用吡啶和 *N,N*-二甲苯胺为缚酸剂时,收率和产品纯度均略有下降. 分析原因,可能是三乙胺作缚酸剂生成的三乙胺盐酸盐的水溶性好,易于水洗除去,而吡啶和 *N,N*-二甲苯胺的盐酸盐水溶性相对较差,较难除尽,残留的盐不仅影响产品纯度,还对产品收率造成较大影响. 当以碳酸氢钠为缚酸剂时,由于其与氯化氢反应生成水,导致 *N*-叔丁氧羰基-*L*-苯丙氨酸苄酯的水解,从而影响了产品的收率和质量. 综合考虑,应选用三乙胺为缚酸剂.

2.4 溶剂种类对缩合酯化反应的影响

以三乙胺为缚酸剂,缚酸剂用量与氯化苄等当量, $n(\text{氯化苄}):n(\text{N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸})=1.20:1$ ,分别在不同的溶剂中进行缩合酯化反应,以考察溶剂种类对反应的影响,结果如表 4 所示.

表 4 溶剂种类对缩合酯化反应的影响

Table 4 Impact of different kinds of solvents on condensation esterification reaction

序号	溶剂	温度/℃	时间/h	产品收率/%	产品含量/%
1	四氢呋喃	回流	60	95.0	99.4
2	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	60	36	92.3	98.5
3	乙酸乙酯	60	48	96.6	99.7
4	丙酮	回流	72	85.6	98.2

从表 4 可以看出,以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂时反应较快,但产品收率和质量下降明显;以丙酮为溶剂反应较慢,产品收率和质量也不高. 四氢呋喃和乙酸乙酯的效果相对较好,但四氢呋喃体系中反应温度相对要低,因此反应时间长. 此外,四氢呋喃的价格较高. 综合考虑,以乙酸乙酯为溶剂较为适宜.

3 结语

以 *L*-苯丙氨酸为起始原料,采用二碳酸二叔丁酯保护氨基,然后与氯化苄缩合得到 *N*-叔丁氧羰基-

*L*-苯丙氨酸苄酯,最后用氯化氢脱保护,同时得到*L*-苯丙氨酸苄酯盐酸盐,总收率为90.8%,产品含量达到99.7%。本工艺原料来源简单,操作简便,适合工业化生产。

#### [参考文献](References)

- [1] Miller H K, Waelsch H. Benzyl esters of amino acids [J]. Journal of the American Chemical Society, 1952, 74: 1 092-1 093.
- [2] Erlanger B F, Hall R M. Improved synthesis of amino acid benzyl esters [J]. Journal of the American Chemical Society, 1954, 76: 5 781-5 782.
- [3] Patel R P, Price S. Synthesis of benzyl esters of  $\alpha$ -amino acids [J]. Journal of Organic Chemistry, 1965, 30: 3 575-3 576.
- [4] Yoshio Iwakura, Katsumi Hayashi, Sanam Kang, et al. Benzyl esters of  $\alpha$ -amino acids [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1964, 37(11): 1 707-1 709.
- [5] Lassen K M, Lee J, Joullie M M. Synthetic studies of tamandarin B side chain analogues [J]. Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(9): 3 027-3 036.
- [6] Keller O, Keller W E, Look G V, et al. Tert-Butoxycarbonylation of amino acids and their derivatives: *N*-tert-butoxycarbonyl-*L*-phenylalanine [J]. Organic Syntheses, 1985, 63: 160.

[责任编辑:严海琳]