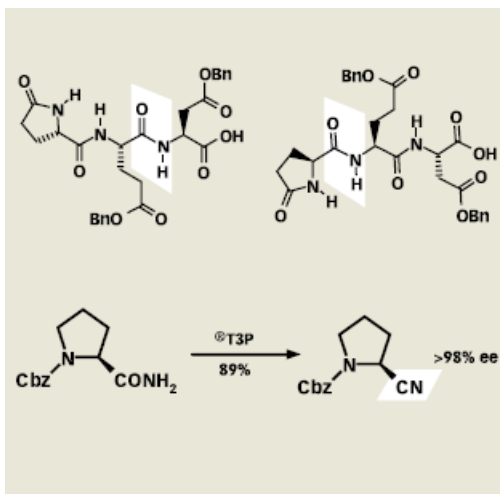


®T3P — 丙基磷酸酐

偶联试剂的未来

在制药和精细化工领域，偶联和脱水是在经济生产高纯度酰胺和酯的关键时刻所需的合成工具。®T3P是这一技术的前沿，是一种高选择性的偶联试剂。

®T3P是一个形成酰胺/肽键的优越试剂。®T3P极易使用，并具有优秀的反应选择性和低差向异构化作用，因此所得产品的纯度和收率都较高。由于它的特性，可不必使用HOBt类的易爆危险的试剂。¹ 此外，®T3P试剂是真正“绿色”的——无毒，无过敏性/无致敏性，副产所得的盐是安全的，并能完全溶于水中。反应结束时，可通过水洗容易地除去这些盐。在其他聚合反应中，®T3P也有良好地表现，如酯化反应。另外，它还可作为一个温和的试剂进行醇的氧化和洛森重排（Lossen rearrangement）。可根据要求提供详细的应用资料包。



可根据客户要求提供 50%或其他浓度的各种不同溶剂的®T3P溶液。

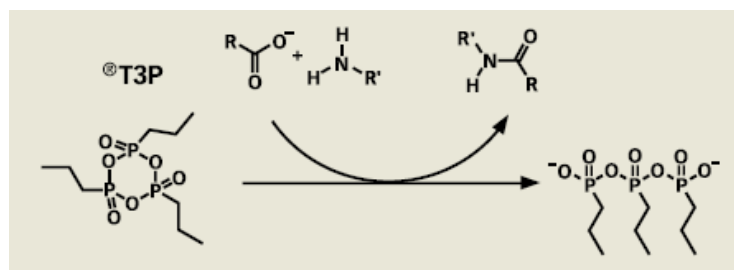
	纯化	产率	差向异构化	毒性	价格/克	综合
®T3P	●容易	●高	●低	●低	●中等	●●●●●●
EDC (WSC)	●容易	●中等	●中等	●高	●中等	●●●●●●
TBTU/HBTU	●难	●高	●低	●中等	●中等	●●●●●●
PyCloP	●难	●高	●低	●中等	●非常高	●●●●●●
BOP	●难	●高	●低	●非常高	●高	●●●●●●
DCC/HOBt	●非常困难	●中等	●中等	●高	●低	●●●●●●
DCC	●非常困难	●低	●高	●高	●低	●●●●●●

®T3P的新近研究

无论你是需要一个偶联试剂还是一个脱水剂，®T3P均表现出生产效率，可更加有效地使用设备，同时通过更加经济地使用原料提高了收率。与此同时，®T3P无毒，无过敏性，使用方便，并且可以高选择性地产生高纯度的产品。

反应机理

[®]T3P可将羧酸上的氧原子转变为一个离去基团。在工业上，可利用廉价的水进行后处理，方便地萃取出离去基团形成的副产物。高选择性和简易纯化后较小的产品损失所产生的收率优势使[®]T3P多用于后期的合成步骤，尤其是合成多手性中心的分子。



[®]T3P偶联：易于纯化（仅有水溶性的副产物）

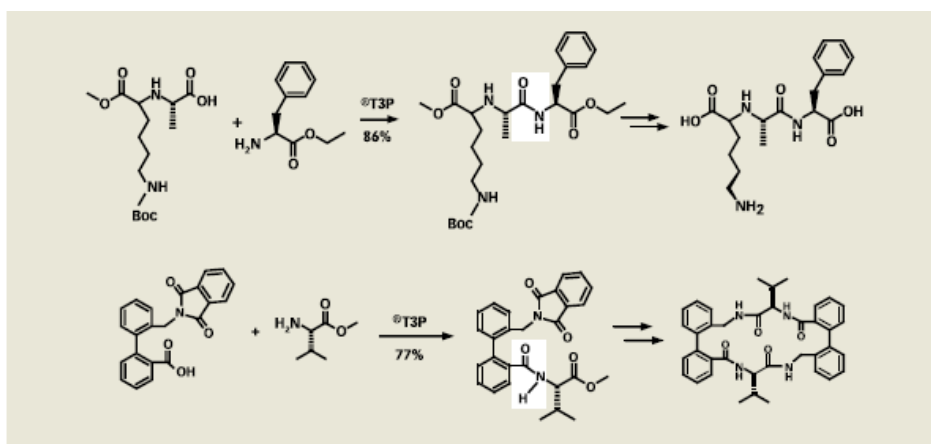
[®]T3P：偶联性能领先

对[®]T3P和其他肽偶联试剂在制备九肽药物的性能方面进行了比较，在收率和低差向异构化方面，[®]T3P要优于其他试剂。

	收率	差向异构化
[®] T3P	86.6	1.8
DCC/HOBt*	60.5	5.9
EDC/HOBt*	67.3	11.1
TBTU	53.2	9.1
HBTU	65.6	16.1
PyCloP	4.1	-
PyBoP	63.4	14.2

HOBt目前被归为易爆化合物。¹

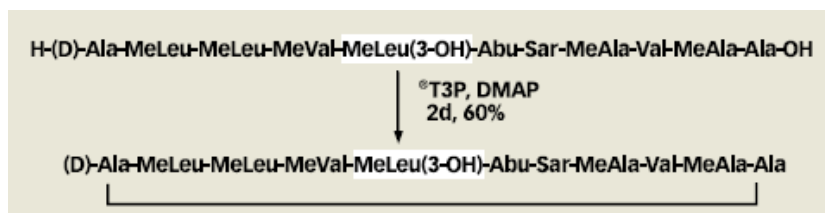
[®]T3P 作为经典的肽偶联试剂



[®]T3P可高收率，低差向异构化地合成肽库，因此不需昂贵和耗时的柱纯化来构建高通量筛选库。由于简单的后处理，[®]T3P的副产物可轻易彻底地去除，所以这一方法完全适用

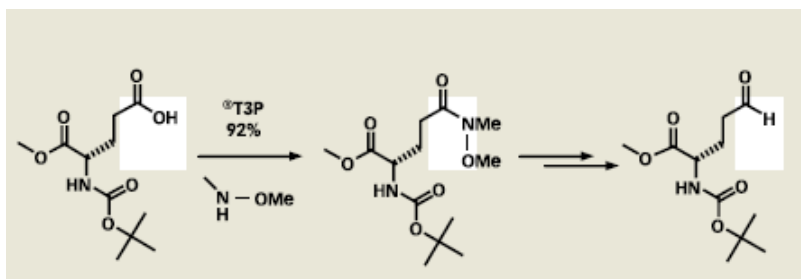
于高通量筛选的装置。³

®T3P 的选择性环化反应



如在环孢霉素衍生物类的高价分子的环化反应中， T3P 不用额外的步骤保护 MeLeu(3-OH)的醇羟基直接进行环化反应。所得到的高收率是其他方法无法达到的。⁴

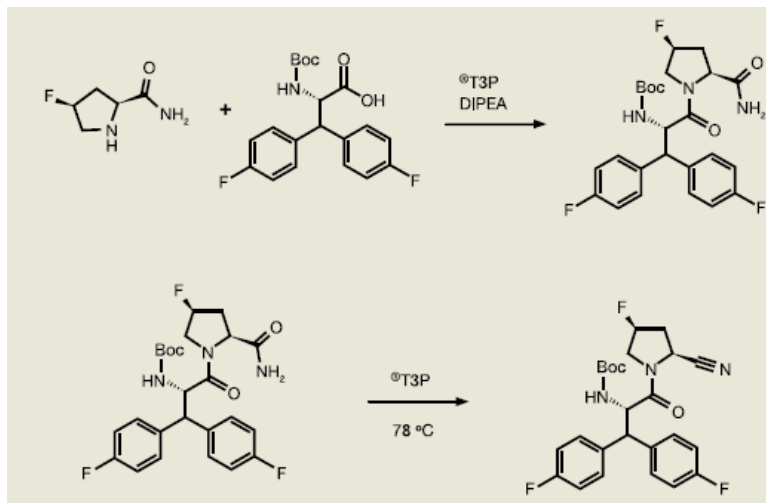
温和条件下制备 Weinreb 酰胺



在温和的条件下， T3P 是形成Weinreb酰胺的理想活化剂。 T3P 的选择性可降低差向异构化的水平并提高反应收率。这些Weinreb酰胺可高收率地转化为醛，同时完全保持手性中心。

酰胺和腈的制备

在Denaglipatin（GSK）的生产过程中，®T3P被成功地运用于酰胺键的形成和腈的生成。在该合成中，®T3P相对于其他可选的合成方法表现出了较高的收率，并且没有差向异构化发生。与先前研究的HATU相比，®T3P更加经济，安全，有效。



利用®T3P合成酯

由于®T3P高选择性和低差向异构化的特性，因此这个偶联试剂对于合成复杂，敏感的酯也是十分理想的。⁷

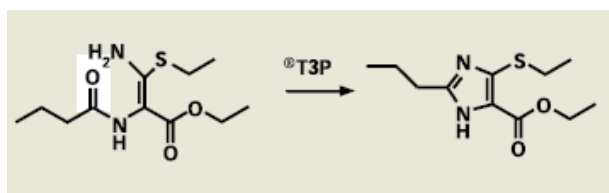
C，C偶联反应

®T3P被用于苯甲酰环和吡唑类药效团上的温和的酰化反应。现今多次发现吡唑是一个活性药效成分。⁸

取代杂环的形成

同时具有酸催化 and 脱水的作用

®T3P是一个液态的有机脱水剂，相当于高反应性，危险的化学脱水试剂P₂O₅（五氧化二磷）和PPA（多聚磷酸），及从液体媒介中高活性脱水的昂贵的分子筛。与此同时，它对反应具有路易斯酸催化的能力。



®T3P的相关信息

分子量	318.19 g/mol
分子式	(C ₃ H ₇ O ₂ P) ₃
检验 (³¹ P-NMR %w/w) ®T3P	> 50.0 %
焦丙烷磷酸	< 10.0 %
丙烷磷酸	< 0.5 %
溶剂	< 50.0 %
外观	淡黄色液体
保存期	若储存得当，至少一年

规格

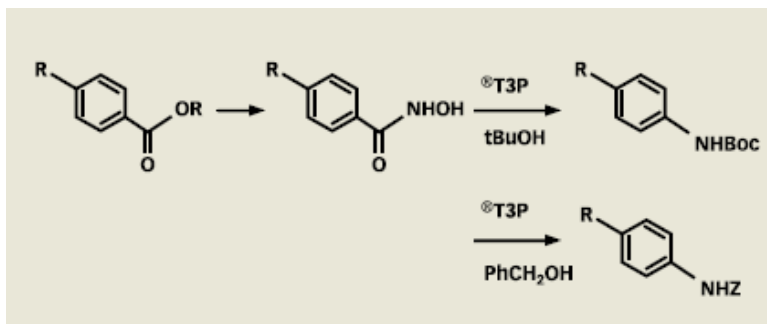
目前提供利用各种溶剂配制的 50% (w/w) ®T3P的溶液，所用溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺，乙酸乙酯，丁酸乙酯，四氢呋喃，甲基四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷或其他能相溶的溶剂（如，聚乙二醇醚）。

®T3P的高效操作

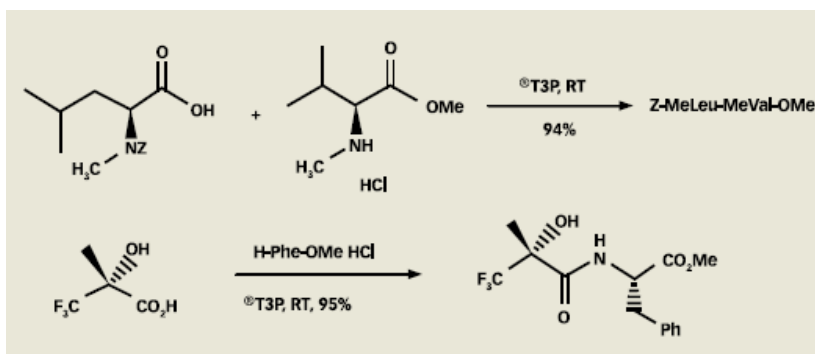
考虑到更好地适用和优化您的工艺需要，®T3P通常仅需要一个混合的步骤，并可在各种溶剂中使用。通过水解和分液的操作能容易地获得高纯度的产品。这是归结于®T3P的反应副产品的离子特性。这可以在一些步骤中避免使用较昂贵的色谱柱。此外，®T3P的方法可以简化操作，降低原料费用，并可获得高纯度和低差向异构化的产品。

多官能团分子的选择性转化。

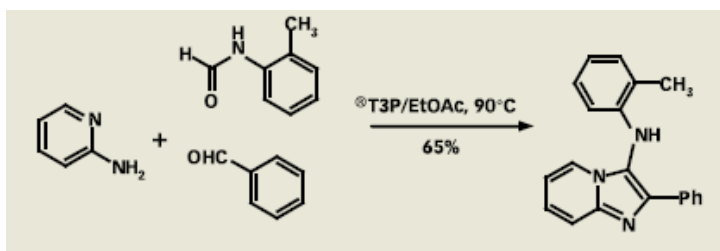
研究显示，[®]T3P可有效地对多官能团分子进行高选择性的转化，包括：经过羟肟酸将酯转化为 N 保护的苯胺。



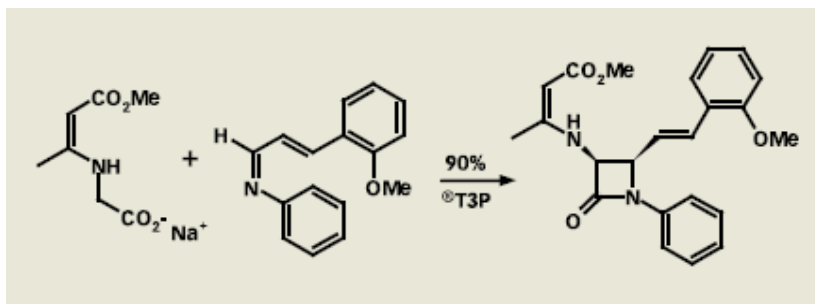
对于空间位阻较大的酰胺，使用[®]T3P 比PyBOP更加经济。试剂费用明显减少，同时还解决了后处理和毒性的问题。



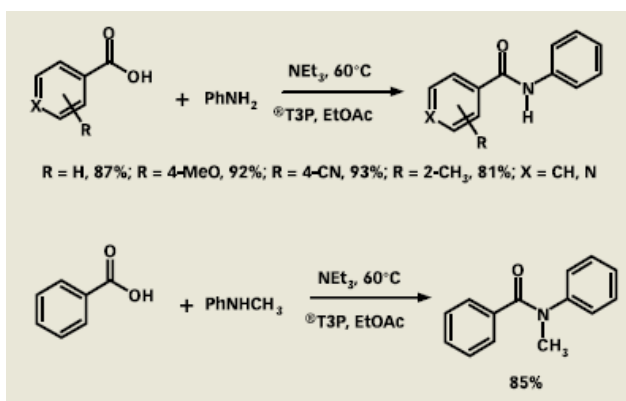
原位生成异脒，用于构建复杂的杂环体系。



在非常温和的条件下（ 0°C ）生成 β -内酰胺，并且存在完全的立体控制。¹⁰

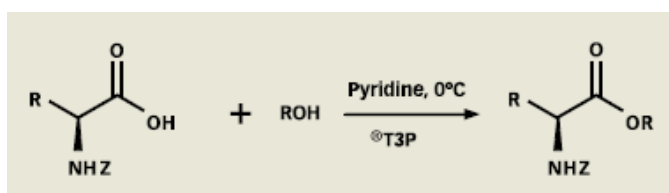


利用游离酸高收率地合成酰基苯胺。

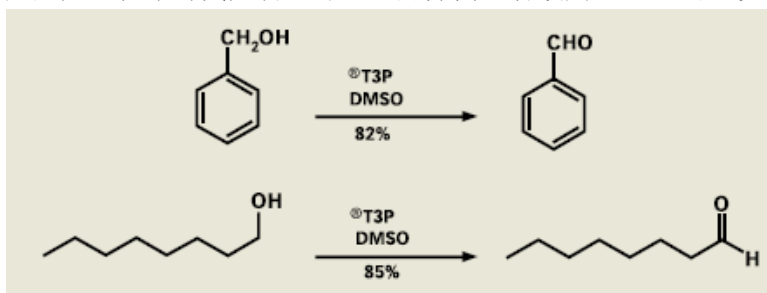


氨基酸酯的形成¹¹，如：

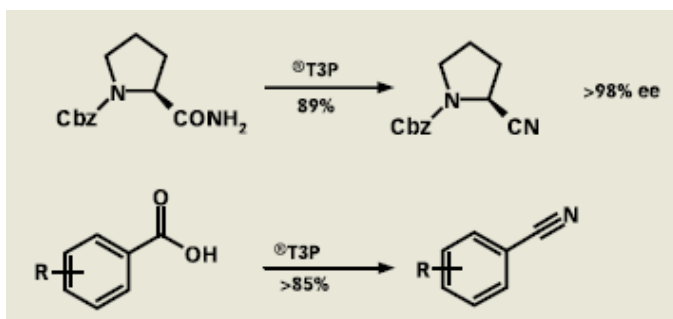
Z-酪氨酸（叔丁基）-O-环己基	91%
Z-酪氨酸（叔丁基）-O-正丁基	78%
Z-酪氨酸（叔丁基）-O-正己基	85%
Z-酪氨酸（叔丁基）-O-异丙基	83%
Z-苯丙氨酸-叔丁氧基	76%
Z-天冬氨酸（叔丁氧基）-乙酯	79%



条件非常温和的氧化反应（-50 - +10℃），后处理简便，无重金属。若使用DCC，常见的问题是产品很难与副产物二环己基脲分离，若改用[®]T3P，可避免这个问题。



将酸转化为腈时，反应条件非常温和，收率高，易使用。在形成腈的过程中不会干扰其他所有的官能团。在几百公斤级的带有复杂取代基团的案例中，可得到 96% 的分离收率。



安全性和易处理性

[®]T3P是一种低毒性，低过敏性的试剂，它操作简单，运输费用低。从实验室到工业生产的放大过程中它可降低健康和环境的风险。与易爆的苯并三唑（HOBt）不同，[®]T3P在所有等级量的生产中都可安全地操作。

[®]T3P的工艺过程开发服务

[®]T3P的应用与任何其他商业可得的偶联试剂相比存在根本的差别。Archimica拥有超过20年关于各种化学反应物的偶联反应的经验，包括从酰胺，杂环，酯，碳-碳双键到肽库的固相合成。Archimica凭借这些广泛的偶联反应的知识基础，可提供一个免费的应用计划，用以[®]T3P的工艺过程开发。通过Archimica适当的优化支持，证明了在一些案例中[®]T3P是优于其他试剂的。[®]T3P的应用计划将在保密协议下进行，并允许公司完全持有他们的知识产权。在工艺过程开发服务过程中，Archimica的专业意见将综合偶联和萃取步骤的要求，提供一个适合工业规模放大的解决方案。

质量管理

[®]T3P是由ISO9001:2008认证的设备生产的。

实用性

对于具有几百吨年生产能力并具有专用于生产的实验性放大设备的客户，Archimica可定制各式各样的溶液，以提供适应特殊需求的[®]T3P溶液。

声明

向我们的顾客提供[®]T3P之前（甚至是样品量），我们要求顾客填写我们的最终使用文件。

[®]T3P是Archimica的一个注册商标。

参考文献

1. K. D. Wehrstedt et al., J Hazardous Materials (2005), A126, 1-7.
2. J. Hiebl et al, J. Pept. Res. (1999), 54, 54
3. R. Escher, P. Büning, Angew. Chem. Int. Ed. (1986), 25(3), 277
4. Wisconsin Alumni Research Foundation US5948693 A
5. H. Kessler et al., Angew. Chem. Int. Ed. (1997), 36(11), 1191
6. Patterson DE et al., Org Process Res and Dev. (2009), 13, 900-906. 'Development of a practical large-scale synthesis of Denaglipatin tosylate'.
7. M. Wedel et al., Eur. J. Org. Chem. (2001), 1681-1687
8. Bayer, DE 100 63 493
9. Hoechst, WO 99 / 37620
10. K. S. Critchfield et al., Syn Commun., (2000), 30(20), 3737. 'Propane phosphonic acid anhydride: A mild reagent for β -lactam synthesis'.
11. H. Wissmann, et al., Pept., Proc. Eur. Pept. Symp., 16th, (1981), 174 – 179. 'Peptide synthesis using propylphosphonic acid anhydride as coupling reagent.'