



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103601666 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201310627653. 8

(22) 申请日 2013. 11. 28

(73) 专利权人 遵义医学院

地址 563003 贵州省遵义市大连路 201 号

(72) 发明人 赵长阔 李晓飞 王先恒 王兴华

(74) 专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限公司 31234

代理人 卞孜真

(51) Int. Cl.

C07D 209/52(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102816102 A, 2012. 12. 12, 对比文件 1 说明书第 7 页实施例 1 步骤 A 和步骤 B.

CN 101381338 A, 2009. 03. 11, 对比文件 2 说明书第 2-3 页发明内容部分, 第 3-5 页实施例 1-6.

CN 102924362 A, 2013. 02. 13, 全文.

CN 101235011 A, 2008. 08. 06, 全文.

TW 201341358 A, 2013. 10. 16, 全文.

WO 2013050301 A1, 2013. 04. 11, 全文.

WO 2009140279 A2, 2009. 11. 19, 全文.

JP 特开 2004-131399 A, 2004. 04. 30, 全文.

You-Chun Qiu, 等. A practical and efficient procedure for reduction of carboxylic acids and their derivatives: use of  $\text{KBH}_4 - \text{MgCl}_2$ . 《Tetrahedron Letters》. 2007, 第 48 卷 (第 43 期), 第 7595-7598 页.

车荣睿. 硼氢化钠在有机合成中的新应用. 《化学试剂》. 1986, 第 8 卷 (第 02 期), 第 94-98 页.

审查员 陈昊

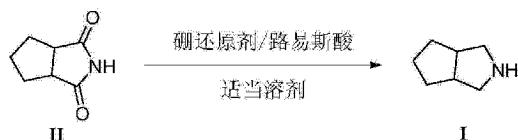
权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

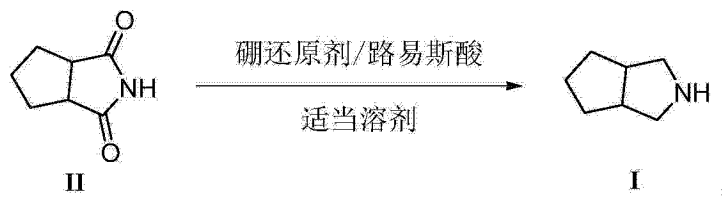
八氢环戊烷 [C] 吡咯的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I) 的制备方法; 该方法通过在路易斯酸促进下, 用硼还原剂还原环戊酰亚胺化合物 (II) 一步法得到八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I)。



1. 一种八氢环戊烷 [C] 吡咯 I 的制备工艺, 其特征在于, 由反应底物环戊酰亚胺 II 在硼还原剂、路易斯酸促进剂作用下, 在适当溶剂中、适当温度下反应, 得到目标化合物八氢环戊烷 [C] 吡咯 I; 化学反应见以下表达式:



所述硼还原剂为硼氢化钠或硼氢化钾, 所述路易斯酸促进剂为氯化锌,

所述适当溶剂选自四氢呋喃、甲苯、二甲苯中的两种或两种以上的混合溶剂,

所述适当温度为所用各溶剂的沸点之间的任意温度或是该混合溶剂的共沸温度。

2. 如权利要求 1 所述的制备工艺, 其特征在于, 所述适当溶剂选自四氢呋喃和甲苯的混合溶剂。

3. 如权利要求 1 所述的制备工艺, 其特征在于, 所述还原剂与反应底物环戊酰亚胺 II 的摩尔比为 1:1 至 10:1。

4. 如权利要求 3 所述的制备工艺, 其特征在于, 所述还原剂与反应底物环戊酰亚胺 II 的摩尔比为 1.1:1 至 5:1。

5. 如权利要求 1 所述的制备工艺, 其特征在于, 所述促进剂与反应底物环戊酰亚胺 II 的摩尔比为 0.5:1 至 10:1。

6. 如权利要求 5 所述的制备工艺, 其特征在于, 所述促进剂与反应底物环戊酰亚胺 II 的摩尔比为 1:1 至 5:1。

## 八氢环戊烷 [C] 吡咯的制备方法

## 技术领域

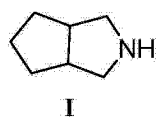
[0001] 本发明属于化学制药领域,具体地涉及药物关键合成中间体八氢环戊烷 [C] 吡咯 (octahydrocyclopenta[c]pyrrole, CAS No. 为 5661-03-0) 的制备方法。

## 背景技术

[0002] 丙型肝炎病毒是一种单股线性正链 RNA 病毒,由于会导致各种慢性肝病发生,丙型肝炎病毒是迄今为止人类因疾病而死亡的主要杀手之一。2011 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了特拉匹韦 (Telaprevir) 和伯赛匹韦 (Boceprevir) 两个小分子药物在美国上市。这两个蛋白酶抑制剂的上市,改变了以往十多年来丙肝的治疗效果;这在丙肝治疗领域是比较大的突破。

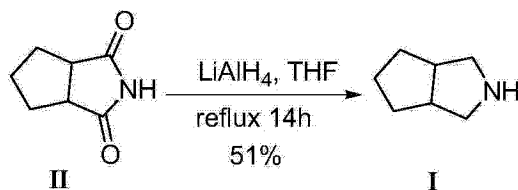
[0003] 八氢环戊烷 [C] 吡咯 (或其盐) 是一种在药物合成中非常有用的医药中间体。它不仅是合成特拉匹韦 (Telaprevir) 的关键中间体,而且还是糖尿病药物格列齐特 (glucicazide) 的合成中间体。因此,对于它的大规模工业化生产,具有非常重要的市场价值。八氢环戊烷 [C] 吡咯为以下结构式 (I) :

[0004]



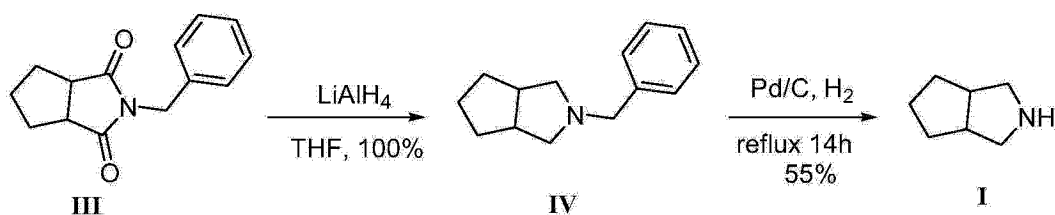
[0005] 八氢环戊烷 [C] 吡咯的制备方法很早就有文献报道:R. Griot 于 1959 年在 Helv. Chim. Acta., 1959, 67-72 杂志上首次提出了一条直接的合成方法;Griot 采用  $\text{LiAlH}_4$  在四氢呋喃溶液中还原环戊酰亚胺 (II), 以 51% 收率得到目标化合物八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I)。

[0006]



[0007] W02009/55467 报道了另一条合成方法:N-苄基环戊酰亚胺先经  $\text{LiAlH}_4$  还原后,再使用 10% 钯碳 (Pd/C) 加氢还原以 55% 的总收率两步得到目标化合物八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I)。该方法流程如下:

[0008]



[0009] 在对八氢环戊烷 [C] 吡咯的药物中间体的工业化研发中,发明人发现以上两种

方法一方面得到最终产品的收率都不高,低于 55%;此外还均需要使用大量的氢化铝锂( $\text{LiAlH}_4$ ),而  $\text{LiAlH}_4$  是一种遇水非常敏感的化学试剂,实验室在应用时,因为使用量小,危险度还能够容忍;然而在工业化生产中,由于使用量大,其危险性非常大,在还原反应过程中以及后处理过量的还原剂  $\text{LiAlH}_4$  时会剧烈放热,在局部热不均匀的情况下,非常容易发生爆炸等安全事故。一般而言,化学工业化生产中,应该避免使用如  $\text{LiAlH}_4$  这样的遇水非常敏感的化学试剂。

[0010] 迄今为止,还没有报道八氢环戊烷 [C] 吡咯的工业化生产方法,迫切需要找到一种安全且高收率的有效工业量化生产方法。

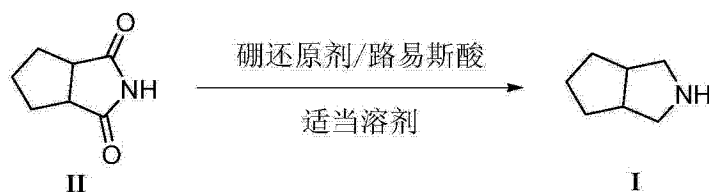
## 发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种符合工业化生产的八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I) 的制备方法。

[0012] 为实现上述目的,本发明在深入研究后,设计了制备八氢环戊烷 [C] 吡咯新的不同于现有技术的方法,即由环戊酰亚胺 (II) 在适当还原剂及适当促进剂作用下通过“一步法”直接还原得到目标化合物八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I)。

[0013] 具体地说,本发明提供的八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I) 的制备方法,包括将反应底物环戊酰亚胺 (II) 在硼还原剂以及路易斯酸促进剂作用下,在适当溶剂中,在适当温度下反应,得到目标化合物八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I)。

[0014]



[0015] 一种实施方式中,所述适当还原剂选自硼氢化钠或硼氢化钾;优选硼氢化钠。

[0016] 一种实施方式中,所述路易斯酸促进剂选自氯化锌、氯化钙、氯化铁、氯化亚铁、氯化镁等;更优选地,所述路易斯酸促进剂为氯化锌。

[0017] 一种实施方式中,所述适当溶剂为惰性溶剂;所述惰性溶剂选自四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环、甲苯、二甲苯、苯、乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯仿单一溶剂或其中两种或两种以上的混合溶剂。优选地,溶剂为四氢呋喃或甲苯,或两者的混合溶剂。

[0018] 一种实施方式中,反应使用单一溶剂,反应温度为所用溶剂的回流温度。

[0019] 一种实施方式中,反应使用混合溶剂,反应温度为所用各溶剂的沸点之间的任意温度或是该混合溶剂的共沸温度。

[0020] 一种实施方式中,所述还原剂与反应底物 (II) 的摩尔比为 1:1 至 10:1;优选 1.1:1 至 5:1。

[0021] 一种实施方式中,所述促进剂与反应底物 (II) 的摩尔比为 0.5:1 至 10:1;优选 1.1:1 至 5:1。

[0022] 与目前已公开的技术相比,本发明的制备新方法通过还原环戊酰亚胺化合物 (II),一步法制备八氢环戊烷 [C] 吡咯 (I),优点在于,一方面采用了价格便宜,而且反应温

和、操作安全的还原试剂,另一方面通过适当的路易斯酸提升了还原试剂的反应活性,产品收率较高且纯度也高(>97%)。因此该新方法采用的试剂安全、反应条件温和、产物收率高;能很好地符合工业化生产。

[0023] 以下实施例仅仅是进一步阐明本发明,并无将本发明局限于该具体实施例的意图。本领域技术人员应该认识到,本发明涵盖了权利要求书范围内所有可能的备选方案、改进方案和等效方案。

## 实施例

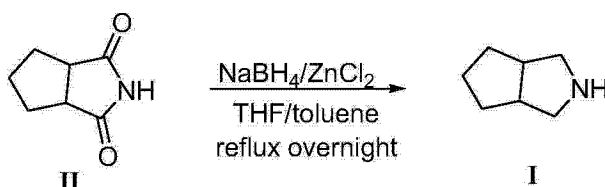
[0024] 原料及试剂:

[0025] 环戊酰亚胺(II)(自制,按照现有文献由1,2-环戊二甲酸与尿脱水缩合而成);

[0026] 硼氢化钠、硼氢化钾、氯化锌、氯化铁及其它使用的溶剂及试剂均为国药集团化学试剂有限公司提供。

[0027] 实施例1

[0028]



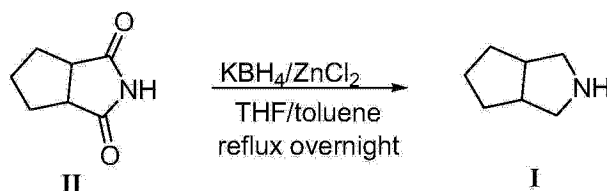
[0029] 在氮气氛围下,往一装有机机械搅拌器的5L的三口瓶中依次加入四氢呋喃(500mL)、甲苯(1.5L)、硼氢化钠(68.40g,2.5eq.)和氯化锌(125.0g,1.3eq.)。所得悬浮物加热至回流。缓慢蒸出四氢呋喃,使温度控制在 $90\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,直至有黑色固体生成。滴加环戊酰亚胺(100g,0.72mol)的四氢呋喃(500mL)溶液,并在此温度下回流过夜。冷却,用稀盐酸中和至 $\text{pH}=2-3$ ,分去有机相,水相用乙酸乙酯(1L x3)萃取三次,分去有机相。带酸性的水层用碳酸钠饱和溶液中和至 $\text{pH}=8-9$ 后,用乙酸乙酯(1L x3)提取。合并的有机相用硫酸镁干燥。过滤后,滤液减压浓缩。得到白色固体八氢环戊烷[C]吡咯(72.8g,90.9%),HPLC纯度为97%。

[0030] 实施例2

[0031] 在氮气氛围下,往一装有机机械搅拌器的500mL的三口瓶中依次加入四氢呋喃(50mL)、甲苯(150mL)、硼氢化钠(6.84g,2.5eq.)和氯化锌(12.5g,1.3eq.)。所得悬浮物加热至回流。缓慢蒸出四氢呋喃,使温度控制在 $90\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,直至有黑色固体生成。滴加环戊酰亚胺(10g,72mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液,并在此温度下回流过夜。冷却,用稀盐酸中和至 $\text{pH}=2-3$ ,分去有机相,水相用乙酸乙酯(100mL x3)萃取三次,分去有机相。带酸性的水层用碳酸钠饱和溶液中和至 $\text{pH}=8-9$ 后,用乙酸乙酯(100mL x3)提取。合并的有机相用硫酸镁干燥。过滤后,滤液减压浓缩。得到白色固体八氢环戊烷[C]吡咯(7.35g,91.8%),HPLC纯度为97%。

[0032] 实施例3

[0033]



[0034] 在氮气氛围下,往一装有机械搅拌器的 500mL 的三口瓶中依次加入四氢呋喃 (50mL)、甲苯 (150mL)、硼氢化钾 (9.76g, 2.5eq.) 和氯化锌 (14.4g, 1.5eq.)。所得悬浮物加热至回流。缓慢蒸出四氢呋喃,使温度控制在  $90 \pm 5^\circ\text{C}$ ,直至有黑色固体生成。滴加环戊酰亚胺 (10g, 72mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液,并在此温度下回流过夜。冷却,用稀盐酸中和至 pH=2-3,分去有机相,水相用乙酸乙酯 (100mL x3) 萃取三次,分去有机相。带酸性的水层用碳酸钠饱和溶液中和至 pH=8-9 后,用乙酸乙酯 (100mL x3) 提取。合并的有机相用硫酸镁干燥。过滤后,滤液减压浓缩。得到白色固体八氢环戊烷 [C] 吡咯 (7.33g, 91.6%), HPLC 纯度为 97%。

[0035] 实施例 4

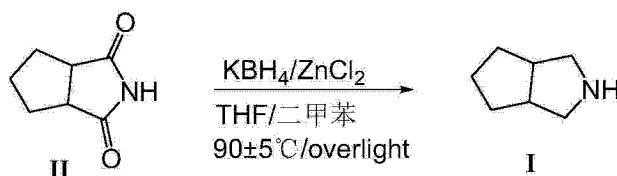
[0036]



[0037] 在氮气氛围下,往一装有机械搅拌器的 250mL 的三口瓶中依次加入乙腈 (25mL)、二甲苯 (75mL)、硼氢化钠 (4.93g, 3.0eq.) 和氯化铁 (11.5g, 2.0eq.)。所得悬浮物加热至  $90 \pm 5^\circ\text{C}$ 。缓慢蒸出四氢呋喃,使温度控制在  $90 \pm 5^\circ\text{C}$ ,直至有黑色固体生成。滴加环戊酰亚胺 (5g, 36mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液,并在此温度下过夜。冷却,用稀盐酸中和至 pH=2-3,分去有机相,水相用乙酸乙酯 (100mL x3) 萃取三次,分去有机相。带酸性的水层用碳酸钠饱和溶液中和至 pH=8-9 后,用乙酸乙酯 (100mL x3) 提取。合并的有机相用硫酸镁干燥。过滤后,滤液减压浓缩。得到白色固体八氢环戊烷 [C] 吡咯 (3.26g, 81.4%), HPLC 纯度为 95%。

[0038] 实施例 5

[0039]



[0040] 在氮气氛围下,往一装有机械搅拌器的 250mL 的三口瓶中依次加入四氢呋喃 (25mL)、二甲苯 (75mL)、硼氢化钾 (11.22g, 5.0eq.) 和氯化锌 (19.32g, 4.0eq.)。所得悬浮物加热至  $90 \pm 5^\circ\text{C}$ 。缓慢蒸出四氢呋喃,使温度控制在  $90 \pm 5^\circ\text{C}$ ,直至有黑色固体生成。滴加环戊酰亚胺 (5g, 36mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液,并在此温度下过夜。冷却,用稀盐酸中和至 pH=2-3,分去有机相,水相用乙酸乙酯 (50mL x3) 萃取三次,分去有机相。带酸性的水层用碳酸钠饱和溶液中和至 pH=8-9 后,用乙酸乙酯 (50mL x3) 提取。合并的有机相用硫酸镁干燥。过滤后,滤液减压浓缩。得到白色固体八氢环戊烷 [C] 吡咯 (3.65g, 91.2%), HPLC

---

纯度为 96%。