



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116693437 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 05

(21) 申请号 202310709933.7

(22) 申请日 2023.06.15

(71) 申请人 安徽大学

地址 230601 安徽省合肥市经济技术开发区
九龙路111号安徽大学磬苑校区

(72) 发明人 胡大乔 胡龙杰 孟祥明 杨海旺
李雨 赵玉恒 戴秀 高玮敏

(74) 专利代理机构 合肥广源知识产权代理事务
所(普通合伙) 34129

专利代理师 徐国法

(51) Int. Cl.

C07D 205/06 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

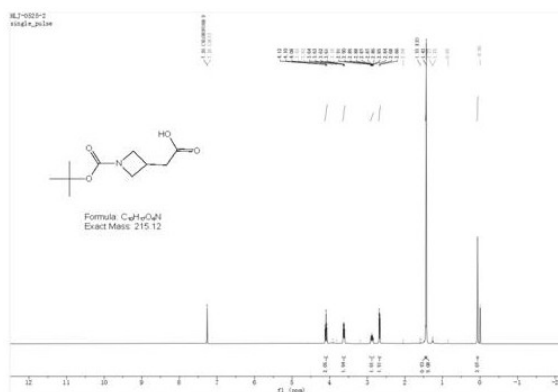
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,属于化学制药技术领域,以N-Boc-3-氮杂环丁酮为起始原料,依次经过亲核取代反应、水解、酸化、氢化反应得到所述N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸。本发明合成方法反应条件温和、收率高、成本低、可工业化生产,且能提高原料的利用率,减少资源浪费,减少污染,最大限度地降低整体工艺的生产成本,具有极高的应用价值。



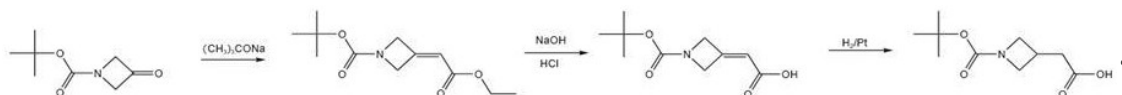
1. 一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:N-Boc-3-氮杂环丁酮和磷酰基乙酸三乙酯发生亲核取代反应,生成3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯;

步骤2:3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯在碱性条件下发生水解反应,经萃取后酸化生成2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸;

步骤3:利用2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸在钯碳作催化剂的条件下发生氢化反应,生成N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸;

具体反应路线如下所示:



2. 根据权利要求1所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,所述步骤1具体为:将四氢呋喃、叔丁醇钠加入反应瓶,氮气保护,控制温度在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$,搅拌下滴加磷酰基乙酸三乙酯,加完后升温至 $15\sim 25^{\circ}\text{C}$,保温反应3小时,降温至 $10\sim 15^{\circ}\text{C}$,再滴加N-Boc-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液,滴加完室温反应4~6小时,点板监控,反应完之后将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,水相再用与刚才等量的乙酸乙酯萃取一遍,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗一遍,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯。

3. 根据权利要求2所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,所述N-Boc-3-氮杂环丁酮与磷酰基乙酸三乙酯的摩尔比为 $1:1.1\sim 1.3$;所述N-Boc-3-氮杂环丁酮与叔丁醇钠的摩尔比为 $1:1.2\sim 1.4$;所述N-Boc-3-氮杂环丁酮与四氢呋喃的质量比为 $1:6\sim 7$;所述饱和氯化钠溶液与有机相体积比为 $2:1$ 。

4. 根据权利要求1所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,所述步骤2具体为:将上步所得3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯和水加入反应瓶中,搅拌,加入氢氧化钠,加完升温 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 反应1~2小时,点板监控,反应完降温,降至室温用二氯甲烷萃取一遍,水相温度控制在 20°C 以下滴加盐酸,将pH调到3~4,滴加完室温搅拌半小时,令其充分反应,反应结束后抽滤,滤饼用水洗一遍,得到2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸。

5. 根据权利要求4所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,所述步骤2中,3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯与氢氧化钠的摩尔比为 $1:1.3\sim 1.5$;3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯与盐酸的摩尔比为 $1:1.5\sim 1.7$;3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯与水的质量比为 $1:5\sim 6$ 。

6. 根据权利要求4所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,所述步骤2中,所述盐酸的浓度为 12mol/L 。

7. 根据权利要求1所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,其特征在于,步骤3中,反应釜中加入乙醇和上步所得2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸,再加入钯碳,盖上釜盖,抽真空氮气置换,再通氢气,压力 $0.1\sim 0.2\text{MPa}$,室温反应12~20小时,反应完抽滤钯碳,滤液蒸掉乙醇,用乙酸乙酯将其加热溶清,再加入石油醚搅拌析晶,降到室温抽滤,烘干得到N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸。

8. 根据权利要求7所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法, 其特征在于, 步骤3中, 2- {1- [(叔丁氧基) 羰基] 氮杂环丁烷-3-亚烷基} 乙酸与乙醇的质量比为1: 6~7, 2- {1- [(叔丁氧基) 羰基] 氮杂环丁烷-3-亚烷基} 乙酸与乙酸乙酯和石油醚的体积比为1:1:3。

9. 根据权利要求7所述的N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法, 其特征在于, 步骤3中, 重结晶时, 加入乙酸乙酯后温度控制在50~60℃, 回流搅拌1小时, 停止加热后持续搅拌下加入石油醚, 待温度降至室温抽滤。

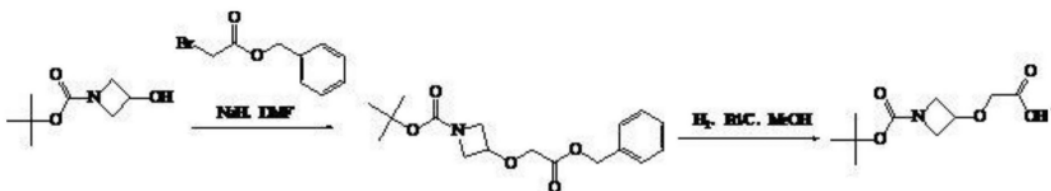
一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学制药技术领域,涉及一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法。

背景技术

[0002] N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸是一种常用的化工医药中间体,可用于治疗BAF复合物相关疾病。现有的合成方法是以N-Boc-3-氮杂环丁酮为原料,先与三苯基磷乙酸乙酯在室温下亲核取代得到3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯,继续反应得到目标产物,但该方法所得产物不易纯化,收率低,原料成本较高,不易分离,提纯困难,三苯基磷乙酸乙酯易与空气等反应,稳定性差,不易操作,原子经济性差;2021年5月8日专利W02021155321报道收率仅为76%,工业化生产成本过高,反应路线如下:



发明内容

[0003] 针对现有技术存在的不足,本发明提供了一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,同样以N-Boc-3-氮杂环丁酮为起始原料,依次经过与磷酰基乙酸三乙酯进行亲核取代、水解、酸化、氢化反应得到目标产物。本方法收率高,产物纯,可工业化生产,能够提高原料的利用率,减少资源浪费,最大限度地降低整体工艺的生产成本,具有极高的应用价值。

[0004] 本发明N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法,包括如下步骤:

步骤1:将四氢呋喃、叔丁醇钠加入反应瓶,氮气保护,控制温度在-5~5℃,搅拌下滴加磷酰基乙酸三乙酯,加完后升温至15~25℃,保温反应3小时。降温至10~15℃,再滴加N-Boc-3-氮杂环丁酮四氢呋喃溶液,溶解在四氢呋喃中,提前溶解备用;滴加完室温反应4~6小时,点板监控。反应完之后将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,水相再用与刚才等量的乙酸乙酯萃取一遍。合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗一遍,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[0005] 步骤2:将上步所得中间体和水加入反应瓶中,搅拌,加入氢氧化钠,加完升温60~70℃反应1~2小时,点板监控。反应完降温,降至室温用二氯甲烷萃取一遍,水相温度控制在20℃以下滴加盐酸,将pH调到3~4。滴加完室温搅拌半小时,令其充分反应。反应结束后抽滤,滤饼用水洗一遍,得到2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸。

[0006] 步骤3:反应釜中加入乙醇和上步所得中间体,再加入钯碳,盖上釜盖,抽真空氮气置换,再通氢气,压力0.1~0.2MPa,室温反应12~20小时。反应完抽滤钯碳,滤液蒸掉乙醇,用乙酸乙酯将其加热溶清,再加入石油醚搅拌析晶,降到室温抽滤,烘干得到N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸。

[0007] 步骤1中,N-Boc-3-氮杂环丁酮与磷酰基乙酸三乙酯的摩尔比为1:1.1~1.3、与叔

丁醇钠的摩尔比为1:1.2~1.4、与四氢呋喃的质量比为1:6~7。

[0008] 步骤1中,点板所用展开剂为乙酸乙酯与石油醚,体积比为1:4。

[0009] 步骤1中,反应完处理反应所需要的水与乙酸乙酯与反应液中的四氢呋喃的体积比为1.6-2:1.6-2:1。

[0010] 步骤1中,饱和氯化钠溶液与有机相体积比为2:1。

[0011] 步骤2中,3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯与氢氧化钠的摩尔比为1:1.3~1.5、与盐酸的摩尔比为1:1.5~1.7、与水的质量比为1:5~6。

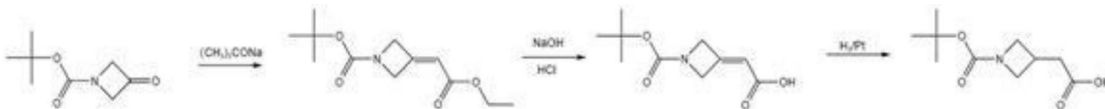
[0012] 步骤2中,盐酸的浓度为12mol/L,缓慢滴加,持续监控。

[0013] 步骤3中,2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸与乙醇的质量比为1:6~7,与乙酸乙酯和石油醚的体积比为1:1:3。

[0014] 步骤3中,钯碳含有5%的水分,与2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸的质量比为1:20。

[0015] 步骤3中,重结晶时,加入乙酸乙酯后温度控制在50~60℃,回流搅拌1小时,停止加热后持续搅拌下慢慢加入石油醚,待温度降至室温抽滤。

[0016] 本发明合成路线如下所示:



本发明合成方法以N-Boc-3-氮杂环丁酮为原料,磷酰基乙酸三乙酯来源广泛,经过亲核取代、水解、酸化、氢化反应得到所述N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸,反应条件温和,副反应少,产品纯度高,总收率高,工业化生产成本大幅度下降。

附图说明

[0017] 图1为本发明原料的核磁共振氢谱图;

图2为本发明产物的核磁共振氢谱图。

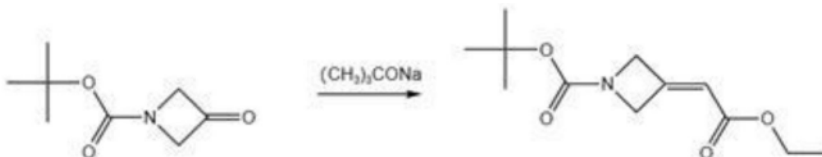
具体实施方式

[0018] 下面通过具体的实施例,进一步阐明本发明技术方案。这些实施例只是为了说明问题,并不是一种限制。

[0019] 实施例1

本实施例中N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法包括以下步骤:

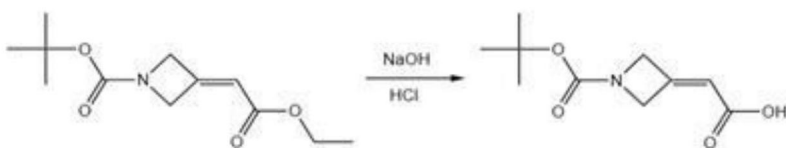
1、3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



将四氢呋喃855mL、叔丁醇钠115g (1.2mol) 加入反应瓶,控制温度在-5℃搅拌下滴加磷酰基乙酸三乙酯247g (1.1mol),加毕,升温至15℃,保温反应3小时,降温至10℃再滴加N-Boc-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液(将171g (1mol)N-Boc-3-氮杂环丁酮溶解在340ml四氢呋喃中,提前溶解备用)。滴加完室温反应5小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1

:4)。反应完之后将反应液倒入2升水中,加入1升乙酸乙酯萃取,水相再用1升乙酸乙酯萃取一遍,合并有机相,用1升饱和食盐水洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得235g。收率91%,HPLC纯度93.3%。

[0020] 2、2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸的合成



将上步3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯235g和水1.2L加入反应瓶中,搅拌,加入氢氧化钠60g (1.5mol),加完升温60℃反应1.5小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:4)。反应完降温,降至室温用二氯甲烷1.5L萃取一遍,水相温度控制在20℃以下滴加盐酸125mL,将pH调到3.3。滴加完室温搅拌半小时,令其充分反应。反应结束后抽滤,滤饼用500mL水洗一遍,得到2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸190g,收率92.9%,HPLC纯度98.1%。

[0021] 3、N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成



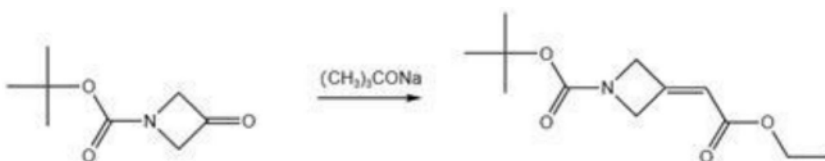
反应釜中加入乙醇1.2L和上步所得中间体190g,再加入钯碳10g,盖上釜盖,抽真空氮气置换,再通氢气,压力0.1MPa,室温反应16小时。反应完抽滤钯碳,滤液蒸掉乙醇,加入乙酸乙酯200mL后升温至50℃将其加热溶清,搅拌1小时,停止加热后再分批加入石油醚600mL搅拌析晶,降到室温抽滤,烘干得到N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸188g,收率99.1%,HPLC纯度99.2%。

[0022] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-D) δ 4.10 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.62 (dd, J=8.9, 5.5Hz, 2H), 2.87 (dq, J=11.3, 5.5, 4.0Hz, 1H), 2.67 (d, J=7.8Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

实施例2

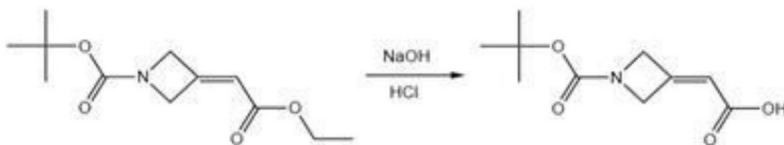
本实施例中N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法包括以下步骤:

1、3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成:



将四氢呋喃855mL、叔丁醇钠125g (1.3mol) 加入反应瓶,控制温度在5℃搅拌下滴加磷酰基乙酸三乙酯269g (1.2mol),加毕,升温至25℃,保温反应3小时,降温至15℃再滴加N-Boc-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液(将171g (1mol)N-Boc-3-氮杂环丁酮溶解在340ml四氢呋喃中,提前溶解备用)。滴加完室温反应4.5小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:4)。反应完之后将反应液倒入2升水中,加入1升乙酸乙酯萃取,水相再用1升乙酸乙酯萃取一遍,合并有机相,用1升饱和食盐水洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得239g。收率92.6%,HPLC纯度93.4%。

[0023] 2,2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸的合成:



将上步所得3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯239g和水1.2L加入反应瓶中,搅拌,加入氢氧化钠68g (1.7mol),加完升温70℃反应1小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:4)。反应完降温,降至室温用二氯甲烷1.5L萃取一遍,水相温度控制在20℃以下滴加盐酸132mL,将pH调到3.2。滴加完室温搅拌半小时,令其充分反应。反应结束后抽滤,滤饼用500mL水洗一遍,得到2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸193g,收率92.9%,HPLC纯度98.2%。

[0024] 3-N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成:



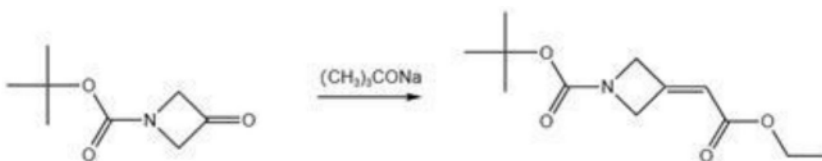
反应釜中加入乙醇1.2L和上步所得中间体193g,再加入钯碳10g,盖上釜盖,抽真空氮气置换,再通氢气,压力0.2MPa,室温反应16小时。反应完抽滤钯碳,滤液蒸掉乙醇,加入乙酸乙酯200mL后升温至60℃将其加热溶清,搅拌1小时,停止加热后再分批加入石油醚600mL搅拌析晶,降到室温抽滤,烘干得到N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸189g,收率98.8%,HPLC纯度99.1%。

[0025] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.10 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.62 (dd, $J=8.9, 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.87 (dq, $J=11.3, 5.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.67 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.43 (s, 9H)。

实施例3

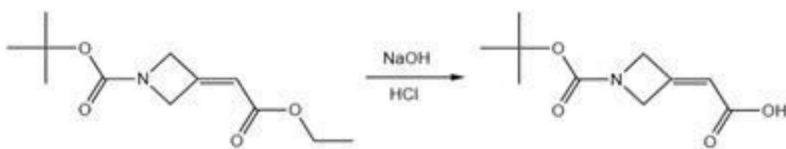
本实施例中N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成方法包括以下步骤:

1、3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成:



将四氢呋喃855mL、叔丁醇钠125g (1.3mol) 加入反应瓶,控制温度在0℃搅拌下滴加磷酸基乙酸三乙酯247g (1.1mol),加毕,升温至20℃,保温反应3小时,降温至10-15℃再滴加N-Boc-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液(将171g (1mol) N-Boc-3-氮杂环丁酮溶解在340mL四氢呋喃中,提前溶解备用)。滴加完室温反应4.8小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:4)。反应完之后将反应液倒入2升水中,加入1升乙酸乙酯萃取,水相再用1升乙酸乙酯萃取一遍,合并有机相,用1升饱和食盐水洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得236g。收率91.4%,HPLC纯度93.3%。

[0026] 2,2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸的合成:



将上步所得3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯236g和水1.2L加入反应瓶中,搅拌,加入氢氧化钠68g(1.7mol),加完升温60-70℃反应1小时,点板监控(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:4)。反应完降温,降至室温用二氯甲烷1.5L萃取一遍,水相温度控制在20℃以下滴加盐酸125mL,将pH调到3.8。滴加完室温搅拌半小时,令其充分反应。反应结束后抽滤,滤饼用500mL水洗一遍,得到2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸188g,收率91.6%,HPLC纯度98.1%。

[0027] 3、N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的合成:



反应釜中加入乙醇1.2L和上步所得中间体188g,再加入钯碳9g,盖上釜盖,抽真空氮气置换,再通氢气,压力0.15MPa,室温反应18小时。反应完抽滤钯碳,滤液蒸掉乙醇,加入乙酸乙酯200mL后升温至57℃将其加热溶清,搅拌1小时,停止加热后再分批加入石油醚600mL搅拌析晶,降到室温抽滤,烘干得到N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸186g,收率98%,HPLC纯度99.1%。

[0028] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.10 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.62 (dd, $J=8.9, 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.87 (dq, $J=11.3, 5.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.67 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.43 (s, 9H)。

通过上述实施例1-3可得出如下结论:

1、在合成3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成时,应当加入过量的磷酰基乙酸三乙酯,能够使N-Boc-3-氮杂环丁酮充分反应,从而提高3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯的产率。

[0029] 2、在合成2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸时,应当加入过量氢氧化钠,能够使3-乙氧基羰基亚甲基-氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯反应加快,酸化时尽量使pH值接近3,从而提高2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸的产率。

[0030] 3、在合成N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸时,应当加入过量钯碳,能够使2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-亚烷基}乙酸加快且充分反应,从而提高N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的产率。

[0031] 本发明提供了一种N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸的高收率合成方法,以N-Boc-3-氮杂环丁酮为原料,经过亲核取代、水解、酸化、氢化反应得到所述N-Boc-3-氮杂环丁烷乙酸,反应条件温和,总收率在85%以上,较专利W02021155321收率(76%),有一定程度的提高,同时提高原料利用率,减少资源浪费,减少污染,最大限度降低整体工艺的生产成本。

[0032] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进,这些改进也视为本发明的保护范围。

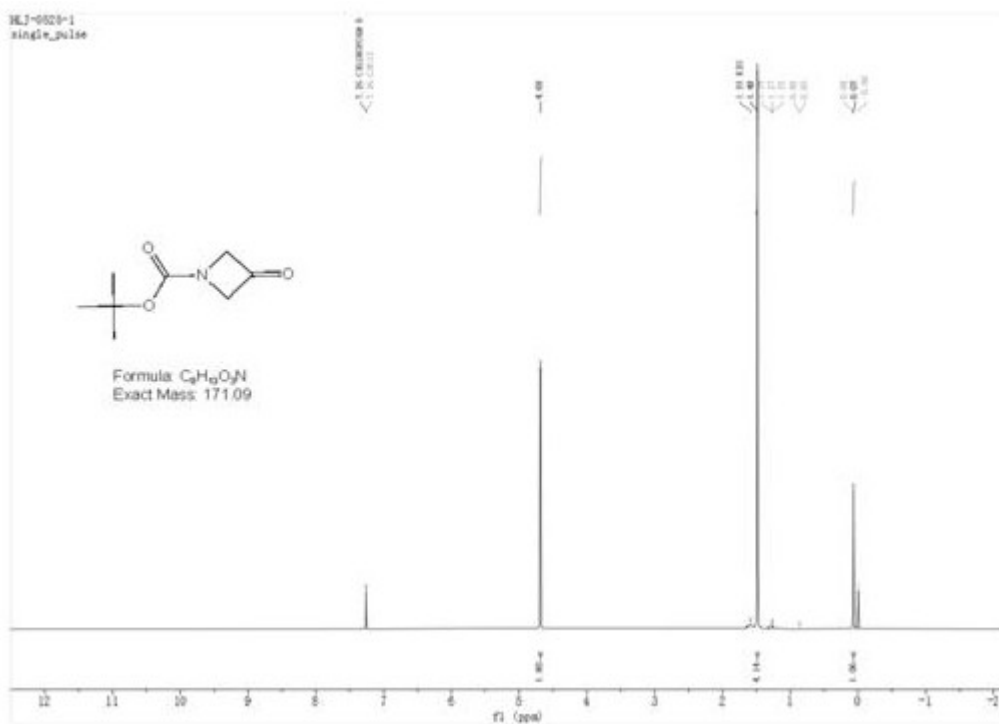


图 1

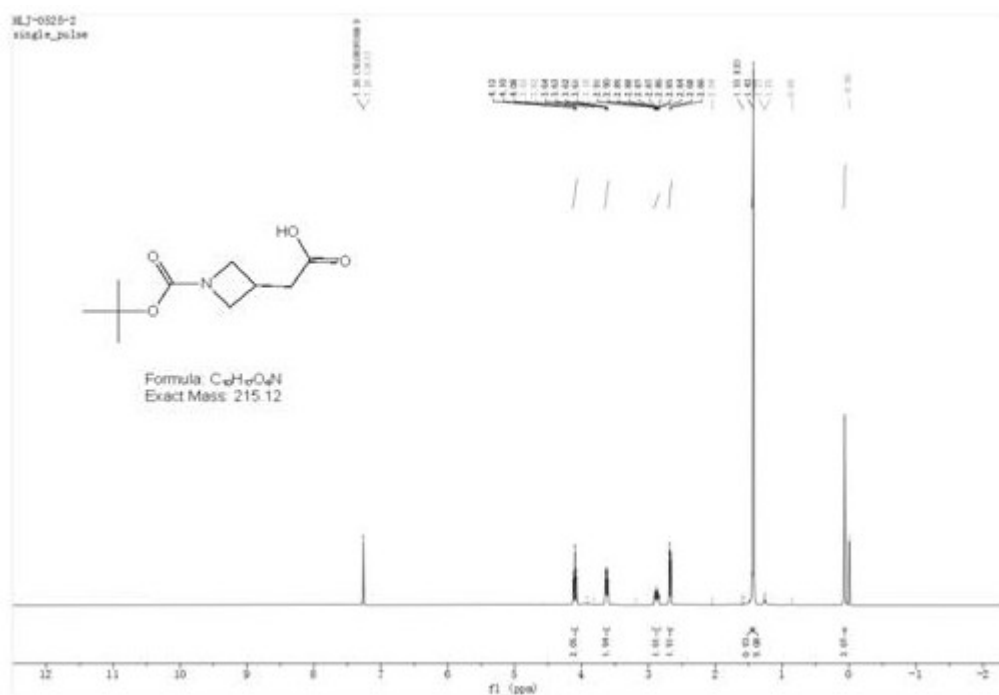


图 2