



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105017268 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201410152137. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 04. 16

C07D 491/107(2006. 01)

(71) 申请人 上海药明康德新药开发有限公司

地址 200131 上海市浦东新区外高桥保税区
富特中路 288 号

申请人 天津药明康德新药开发有限公司
武汉药明康德新药开发有限公司

(72) 发明人 刘月领 徐学芹 周强 安自强
白雪 刘璇 何燕平 于华
夏章洋 毛延军 于凌波 何振民
马汝建

(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

权利要求书1页 说明书4页

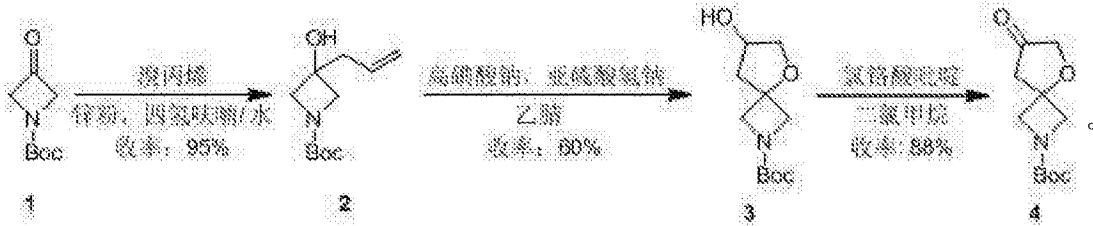
(54) 发明名称

一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺
(3.4) 辛烷的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的合成方法。主要解决现有合成路线用到的试剂价格昂贵,危险性大,不适合工业化生产的技术问题。采用三步法合成,第一步,将锌粉的饱和氯化铵水溶液加入 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液,随后滴加溴丙烯,反应液室温过夜得到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇;第二步,将亚硫酸氢钠的水溶液加入到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇和高碘酸钠的乙腈水溶液中,80℃搅拌 16 个小时得到 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷;第三步,将氯铬酸吡啶在冰浴下加入 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的二氯甲烷溶液中,室温反应过夜得到 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷。

1. 一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-螺(3.4)辛烷的合成方法,其特征是,采用三步法合成,第一步,将锌粉的饱和氯化铵水溶液加入 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液,随后滴加溴丙烯,反应得到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇;第二步,在乙腈和水中,将亚硫酸氢钠的水溶液加入到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇和高碘酸钠的乙腈水溶液中,得到 2-叔丁氧羰基-7-羟基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷;第三步,将氯铬酸吡啶在冰浴下加入 2-叔丁氧羰基-7-羟基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的二氯甲烷溶液中,反应得到 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-螺(3.4)辛烷;上述反应的反应式为:



2. 根据权利要求 1 所述的一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-螺(3.4)辛烷的合成方法,其特征是:第一步反应,室温反应过夜。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-螺(3.4)辛烷的合成方法,其特征是:第二步反应,反应温度为 25-80℃,并且 80℃ 搅拌 16 个小时。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-螺(3.4)辛烷的合成方法,其特征是:第三步反应,室温反应过夜。

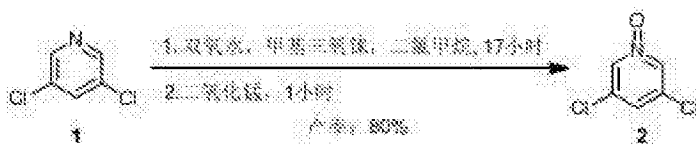
一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的合成方法

技术领域

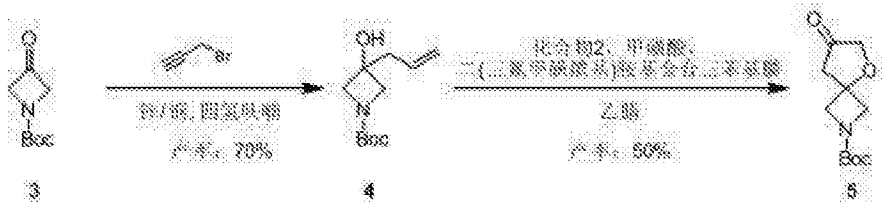
[0001] 本发明涉及一种 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的实用性合成方法。

背景技术

[0002] 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷是一种现有的常用的有机合成中间体(CAS: 1408075-90-0),通过还原氨化,可以由酮转变到伯胺,市场销售很好。对于这中间体,文献虽已有报道,但其路线如下,其中合成化合物 2 需用到极易爆炸的双氧水和价格昂贵的催化剂甲基三氧铈,且合成化合物 3 用的催化剂二(三氟甲磺酰基)胺基金合三苯基膦价格也较昂贵,此合成路线用到的试剂价格昂贵,危险性大,不适合工业化生产。而本发明使用同一种起始原料通过不同的合成方法,开发了一种合成 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的新方法,提高了安全性,并大大降低了合成成本,适合工业化生产。



[0003]

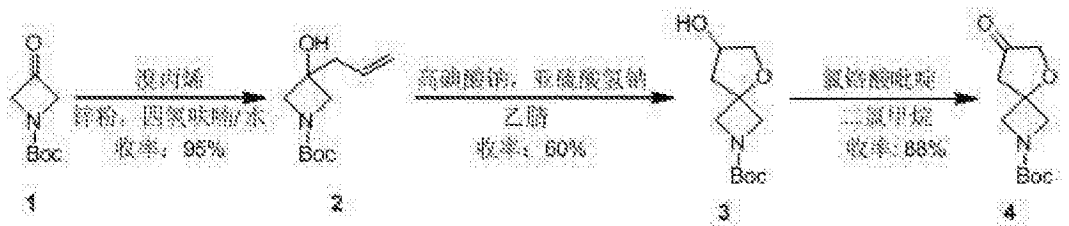


发明内容

[0004] 本发明的目的是开发一种简单、通用的 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷合成方法,该方法操作简便,并且避免了保护基团的转化问题。

[0005] 本发明的技术方案:2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的合成方法,包括以下步骤:

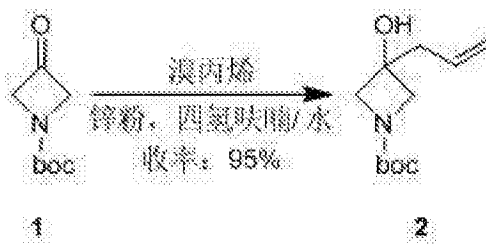
采用 3 步法合成,第一步,将锌粉的饱和氯化铵水溶液加入 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮的四氢呋喃溶液,随后滴加溴丙烯,反应液室温过夜(室温指 20-30℃,过夜指 12-16 小时,后同)得到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇;第二步,反应在乙腈和水中,反应温度为 25-80℃。将亚硫酸氢钠的水溶液加入到 1-叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇和高碘酸钠的乙腈水溶液中,80℃ 搅拌 16 个小时得到 2-叔丁氧羰基-7-羟基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷;第三步,将氯铬酸吡啶在冰浴下加入 2-叔丁氧羰基-7-羟基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的二氯甲烷溶液中,室温反应过夜得到 2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷;反应式如下:



[0006] 本发明的有益效果：本发明反应工艺设计合理，其采用了廉价易得、能规模化生产的原料-1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮，通过三步合成2-叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷，合成路线短，试剂均为常用的廉价试剂，大大节约了合成成本，并且可大规模进行生产。

具体实施方式

[0007] 叔丁氧羰基-3-烯丙基-氮杂环丁醇的合成

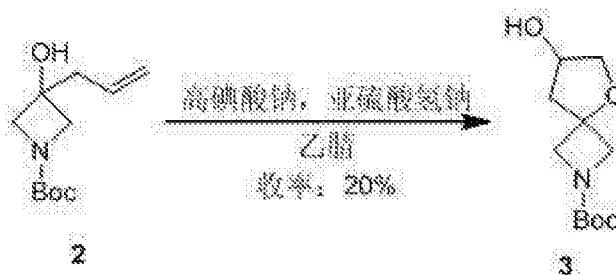


将 76 克锌粉和 1 升饱和氯化铵溶液混合均匀在室温下加入，100 克化合物 1 的 500 毫升四氢呋喃溶液中，随后在 10℃滴加 142 克溴丙烯的 500 毫升四氢呋喃溶液。25℃搅拌过夜。反应液过滤，水相用乙酸乙酯萃取，有机层加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸得到浅黄色油状物，产率：95%。

[0008] $^1\text{H-NMR}$ (CDC13)：5.90-5.70 (m, 1H), 5.22-5.21 (d, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 2.48-2.47 (d, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0009] 叔丁氧羰基-7-羟基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的合成

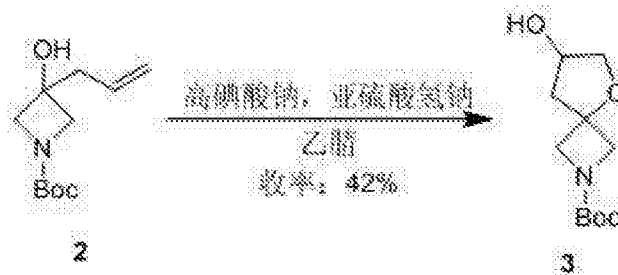
实施例 1



将 130 克亚硫酸氢钠水溶液慢慢滴加到 120 克化合物 2 和 130 克高碘酸钠的 2.8 升乙腈水溶液(体积比, 3:1)中, 反应液缓慢升到 25℃反应过夜。化合物 2 未反应完全, 加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 用水洗涤有机层并加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋蒸得到黄色油状物, 得到粗产品, 柱层析分离纯化。产率：20%。

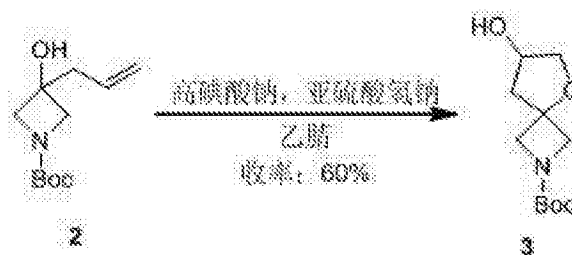
[0010] $^1\text{H-NMR}$ (CDC13)：4.10-3.90 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 2.10-1.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0011] 实施例 2



将 130 克亚硫酸氢钠水溶液慢慢滴加到 120 克化合物 2 和 130 克高碘酸钠的 2.8 升乙腈水溶液(体积比, 3 : 1)中, 反应液缓慢升到 50℃ 反应过夜。反应结束后加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 用水洗涤有机层并加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋蒸得到黄色油状物, 得到粗产品, 柱层析分离纯化。产率 : 42%。

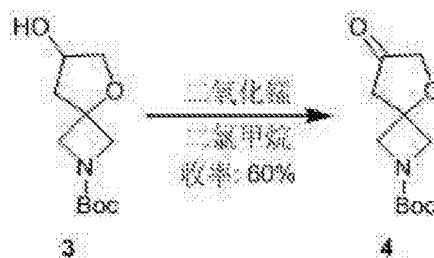
[0012] 实施例 3



将 130 克亚硫酸氢钠水溶液慢慢滴加到 120 克化合物 2 和 130 克高碘酸钠的 2.8 升乙腈水溶液(体积比, 3 : 1)中, 反应液缓慢升到 80℃ 反应过夜。反应结束后加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 用水洗涤有机层并加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋蒸得到黄色油状物, 得到粗产品, 柱层析分离纯化。产率 : 60%。

[0013] 叔丁氧羰基-7-羰基-5-氧-2-氮螺(3.4)辛烷的合成

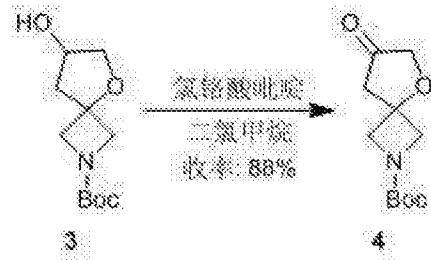
实施例 1



将 44 克化合物 3 溶解于 400 毫升二氯甲烷溶液中, 冰浴下慢慢滴加到二氧化锰 50 克和二氯甲烷 400 毫升的混合物中, 然后室温搅拌过夜。反应结束后, 过滤, 滤液减压旋蒸得到粗产品, 柱层析分离纯化得到产品, 收率 : 60%。

[0014] $^1\text{H-NMR}$ (CDC13): 4.15-4.12 (d, 2H), 4.03-3.99 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0015] 实施例 2



将 44 克化合物 3 溶解于 400 毫升二氯甲烷溶液中,冰浴下慢慢滴加到氯铬酸吡啶 74 克和二氯甲烷 400 毫升的混合物中,然后室温搅拌过夜。反应结束后,过滤,滤液减压旋蒸得到粗产品,柱层析分离纯化得到产品,收率 :88%。