



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110683978 A

(43)申请公布日 2020.01.14

(21)申请号 201911044899.6

(22)申请日 2019.10.30

(71)申请人 西安医学院

地址 710021 陕西省西安市含光北路74号

(72)发明人 朱妞 赵辉 师菁

(74)专利代理机构 西安弘理专利事务所 61214

代理人 燕肇琪

(51)Int.Cl.

C07D 205/06(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页

(54)发明名称

一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,具体按照以下步骤进行:步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;步骤2,通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;步骤3,通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯,本发明制备方法将现有的常规3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯五步合成工艺减少为三步,大大节约了合成时间,减低了三废的排放,降低了工艺成本。

1. 一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,具体按照以下步骤进行:

步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;

步骤2,通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;

步骤3,通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;

步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

2. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤1具体为:

步骤1.1,向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇,反应温度为20~30℃,搅拌时间为22~24h;

步骤1.2,加入碳酸氢铵,升温至78~80℃后,搅拌4~6h,反应完成后,冷却至室温,进行抽滤,然后将减压滤液浓缩至干,浓缩时温度为50~60℃;

步骤1.3,加入甲苯,搅拌冷却至0~10℃后,滴加乙酸酐,然后搅拌30~60min;

步骤1.4,进行真空蒸馏,去除前馏分,收集80~85℃馏分,得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯。

3. 根据权利要求2所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤1.1中,叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:1~2:4~5,步骤1.2中,叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:1~2,步骤1.3中,叔丁胺和甲苯的质量比为1:2~3,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2。

4. 根据权利要求3所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤2具体为:

步骤2.1,称量乙酸酐,搅拌升温至108~112℃,将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液,向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液,滴加时间为2~3h,滴加完成后反应8~12h,反应完成后冷却至温度为40~50℃,减压浓缩至干,去除乙酸和乙酸酐;

步骤2.2,向浓缩残留物中加入质量分数为5~6%的盐酸,升温至98~100℃,搅拌4~5h;

步骤2.3,滴加浓度为30~32%的液碱,反应温度为0~15℃,调节pH为8~9后,加入2.0~2.5eq碳酸氢钠,升温至30~35℃,搅拌10~20min,然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液,滴加时间2~3h,然后保温2~3h;

步骤2.4,加入硅藻土,过滤,滤液分层为水层和有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,然后去除水层,将萃取得到的有机层和原有机层合并,得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

5. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤2.1中,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2,混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为46.8~47.8%,叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为2~3:1,叔丁胺与混合液的质量比为1:0.5~1,步骤2.2中,叔丁胺与盐酸的质量比为1:0.5~1,步骤2.3中,叔丁胺与液碱的质量比为1:1~1.5,步骤2.4中,叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.3~0.5。

6. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤3具体为:

步骤3.1,向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷,得到混合溶液,再加入乙酸乙酯,搅拌溶清后降温至 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶液,混合溶液pH为9.5~10.0,滴加混合溶液,滴加时间为2~3h;

步骤3.2,静置5~10min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,静置5~10min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

7. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤3.1中,N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的15~20%,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.1~0.5,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:8~10:125~140,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.8~1,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1~1.2,步骤3.2中,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,步骤3.3中,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:1.5~2.叔丁胺和甲苯的质量比为1:0.5~1。

8. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤4具体为:

步骤4.1,称量无水甲苯,控制温度为 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$,加入氰化钠,降温至 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,搅拌8~10min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,搅拌1~2h,反应温度为 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$;

步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,滴加混合溶液,反应温度为 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,滴加时间为2~3h,滴加完后反应1~1.5h;

步骤4.3,加入饱和食盐水,反应温度为 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$,搅拌25~30min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,分层,去除水层,有机层减压浓缩至干,浓缩温度为 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$,然后加入甲苯,甲苯溶解后,得到上柱溶液;

步骤4.4,向砂芯漏斗中,加入用石油醚混合均匀的硅胶,压实后使硅胶的表层保持水平,将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中,进行柱层析,然后用石油醚和乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱,收集洗脱液,浓缩至干,浓缩温度为 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$,在浓缩后的残留物中加入石油醚,搅拌打浆25~30min,然后抽滤,将得到的滤饼用石油醚洗涤,真空干燥至恒重,得到3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

9. 根据权利要求1所述的一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,其特征在于,所述步骤4.1中,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:3~4,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.3~0.5,步骤4.2中,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,其中,

N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的18~20%,步骤4.3中,叔丁胺和第一次使用的饱和食盐水质量比为1:1.5~2,叔丁胺和第二次使用的饱和食盐水质量比为1:0.8~1,叔

丁胺与甲苯质量比为1:0.2~0.5,步骤4.4中,叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2~2.5,PE:EA=7:1,石油醚和乙酸乙酯的体积比7~8:1。

一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法。

背景技术

[0002] 3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯是一类激酶抑制剂(JAK inhibitor)的中间体,用于治疗激酶相关疾病,包括炎症、自身免疫性疾病以及癌症等。激酶抑制剂(JAK inhibitor)是通过一类干扰JAK-STAT通道而抑制激酶活性的药物,是近年来新药研发的热点,各大制药公司纷纷加大在该领域的投入,开发出来了JAK1, JAK2, JAK3等几大系列,很多新药已经进入临床实验阶段,而3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯则是这类结构化合物的重要砌块。

[0003] 关于3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的合成,其合成路线基本一致,都是以二苯甲基胺为起始原料,在美国专利US2009/0233903中详细描述了该合成路线的操作过程:在甲醇中与环氧氯丙烷缓慢反应,得到3-羟基吡啶盐酸盐;经中和、钯碳脱苄基、原位N-Boc保护等反应,得到N-Boc-3-羟基吡啶;TEMPO催化将羟基氧化为酮以后,再与氰甲基磷酸二乙酯进行wittig反应,得到产品3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,能够减少3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的合成工艺的步骤。

[0005] 本发明所采用的技术方案是,一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,具体按以下步骤实施:

[0006] 步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;

[0007] 步骤2,通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;

[0008] 步骤3,通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;

[0009] 步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0010] 步骤1具体为:

[0011] 步骤1.1,向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇,反应温度为20~30℃,搅拌时间为22~24h;

[0012] 步骤1.2,加入碳酸氢铵,升温至78~80℃后,搅拌4~6h,反应完成后,冷却至室温,进行抽滤,然后将减压滤液浓缩至干,浓缩时温度为50~60℃;

[0013] 步骤1.3,加入甲苯,搅拌冷却至0~10℃后,滴加乙酸酐,然后搅拌30~60min;

[0014] 步骤1.4,进行真空蒸馏,去除前馏分,收集80~85℃馏分,得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯。

[0015] 步骤1.1中,叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:1~2:4~5,步骤1.2中,叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:1~2,步骤1.3中,叔丁胺和甲苯的质量比为1:2~3,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2。

[0016] 步骤2具体为:

[0017] 步骤2.1,称量乙酸酐,搅拌升温至108~112℃,将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液,向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液,滴加时间为2~3h,滴加完成后反应8~12h,反应完成后冷却至温度为40~50℃,减压浓缩至干,去除乙酸和乙酸酐;

[0018] 步骤2.2,向浓缩残留物中加入质量分数为5~6%的盐酸,升温至98~100℃,搅拌4~5h;

[0019] 步骤2.3,滴加浓度为30~32%的液碱,反应温度为0~15℃,调节pH为8~9后,加入2.0~2.5eq碳酸氢钠,升温至30~35℃,搅拌10~20min,然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液,滴加时间2~3h,然后保温2~3h;

[0020] 步骤2.4,加入硅藻土,过滤,滤液分层为水层和有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,然后去除水层,将萃取得到的有机层和原有机层合并,得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

[0021] 步骤2.1中,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2,混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为46.8~47.8%,叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为2~3:1,叔丁胺与混合液的质量比为1:0.5~1,步骤2.2中,叔丁胺与盐酸的质量比为1:0.5~1,步骤2.3中,叔丁胺与液碱的质量比为1:1~1.5,步骤2.4中,叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.3~0.5。

[0022] 步骤3具体为:

[0023] 步骤3.1,向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷,得到混合溶液,再加入乙酸乙酯,搅拌溶清后降温至-5~0℃,然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶液,混合溶液pH为9.5~10.0,滴加混合溶液,滴加时间为2~3h;

[0024] 步骤3.2,静置5~10min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

[0025] 步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,静置5~10min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在50~60℃条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

[0026] 步骤3.1中,N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的15~20%,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.1~0.5,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:8~10:125~140,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.8~1,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1~1.2,步骤3.2中,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,步骤3.3中,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:1.5~2.叔丁胺和甲苯的质量比为1:0.5~1。

[0027] 步骤4具体为:

[0028] 步骤4.1,称量无水甲苯,控制温度为0~5℃,加入氰化钠,降温至-5~0℃,搅拌8

~10min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,搅拌1~2h,反应温度为-5~5℃;

[0029] 步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,滴加混合溶液,反应温度为-5~0℃,滴加时间为2~3h,滴加完后反应1~1.5h;

[0030] 步骤4.3,加入饱和食盐水,反应温度为0~10℃,搅拌25~30min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,分层,去除水层,有机层减压浓缩至干,浓缩温度为50~60℃,然后加入甲苯,甲苯溶解后,得到上柱溶液;

[0031] 步骤4.4,向砂芯漏斗中,加入用石油醚混合均匀的硅胶,压实后使硅胶的表层保持水平,将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中,进行柱层析,然后用石油醚和乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱,收集洗脱液,浓缩至干,浓缩温度为50~60℃,在浓缩后的残留物中加入石油醚,搅拌打浆25~30min,然后抽滤,将得到的滤饼用石油醚洗涤,真空干燥至恒重,得到3-膦基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0032] 步骤4.1中,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:3~4,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.3~0.5,步骤4.2中,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,其中,N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的18~20%,步骤4.3中,叔丁胺和第一次使用的饱和食盐水质量比为1:1.5~2,叔丁胺和第二次使用的饱和食盐水质量比为1:0.8~1,叔丁胺与甲苯质量比为1:0.2~0.5,步骤4.4中,叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2~2.5,PE:EA=7:1,石油醚和乙酸乙酯的体积比7~8:1。

[0033] 本发明的有益效果是,本发明制备方法将现有的常规3-膦基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯五步合成工艺减少为三步,大大节约了合成时间,减低了三废的排放,降低了工艺成本;本发明反应溶剂替换为可回收套用的溶剂,减少了溶剂的使用量;本发明在TEMPO氧化反应中,通过控制次氯酸钠的量和pH,大大减少了过度氧化的杂质生成;在wittig反应中,将反应的溶剂由昂贵的无水四氢呋喃替换为便宜的甲苯,不但可以大大减少溶剂成本而且简化了反应的后处理;在wittig反应中,将叔丁醇钾替换为便宜的氢化钠,减少了碱的使用量,不但降低了反应的要求,大大降低了成本,而且消除了由于叔丁醇钾容易失效且无法检测所造成的反应不完全的问题。

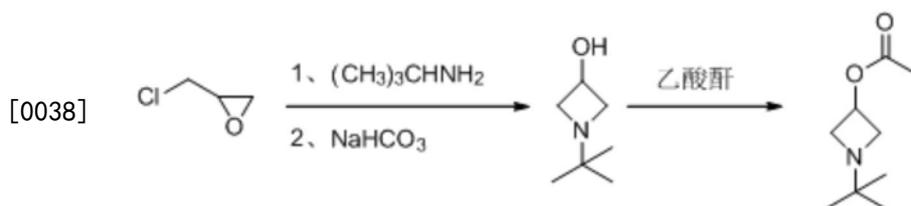
具体实施方式

[0034] 下面结合具体实施方式对本发明进行详细说明。

[0035] 本发明提供了,一种3-膦基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,具体按以下步骤实施:

[0036] 步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯

[0037] 反应方程式如下:



[0039] 步骤1.1,向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇,反应温度为20~30℃,搅拌时

间为22~24h,GC跟踪,反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱环氧氯丙烷(RT=3.7min)含量小于2.0%;

[0040] 步骤1.2,加入碳酸氢铵,升温至78~80℃后,搅拌4~6h,GC跟踪,反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱中间体(RT=10.0min)含量小于0.5%,反应完成后,冷却至室温,进行抽滤,然后将滤液减压浓缩至干,减压浓缩时压力为0.1MPa,浓缩时温度为50~60℃;

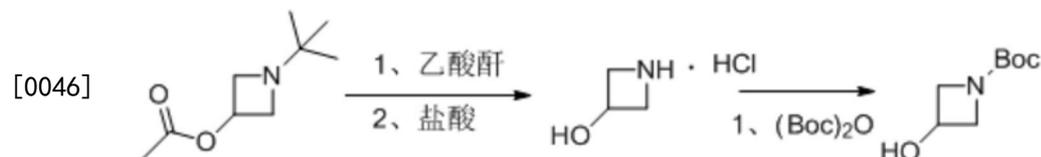
[0041] 步骤1.3,加入甲苯,搅拌冷却至0~10℃后,滴加乙酸酐,然后搅拌30~60min,GC跟踪,反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱A1(RT=8.0min)含量小于0.5%;

[0042] 步骤1.4,进行真空蒸馏,去除前馏分,收集80~85℃馏分(4mmHg),得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯(RT=9.9min)。

[0043] 步骤1.1中,叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:1~2:4~5,步骤1.2中,叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:1~2,步骤1.3中,叔丁胺和甲苯的质量比为1:2~3,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2。

[0044] 步骤2,合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷

[0045] 反应方程式如下:



[0047] 步骤2.1,称量乙酸酐,搅拌升温至108~112℃,将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液,向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液,滴加时间为2~3h,滴加完成后,取样GC跟踪,反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱A(RT=9.9min)含量小于10%,中间体(RT=12.6min)≥65%,反应8~12h,反应完成后冷却至温度为40~50℃,减压浓缩至干,去除乙酸和乙酸酐;

[0048] 步骤2.2,向浓缩残留物中加入质量分数为5~6%的盐酸,升温至98~100℃,搅拌4~5h;

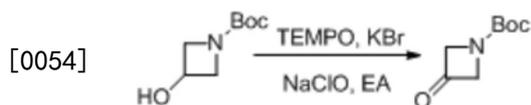
[0049] 步骤2.3,滴加浓度为30~32%的液碱,反应温度为0~15℃,调节pH为8~9后,加入2.0~2.5eq碳酸氢钠,升温至30~35℃,搅拌10~20min,然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液,滴加时间2~3h,然后保温2~3h,GC跟踪,反应终点控制:GC图谱Boc酸酐(RT=8.0min)含量小于0.5%;

[0050] 步骤2.4,加入硅藻土,过滤,滤液分层为水层和有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,然后去除水层,将萃取得到的有机层和原有机层合并,得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

[0051] 步骤2.1中,步骤1中的叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1~2,混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为46.8~47.8%,叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为2~3:1,叔丁胺与混合液的质量比为1:0.5~1,步骤2.2中,叔丁胺与盐酸的质量比为1:0.5~1,步骤2.3中,叔丁胺与液碱的质量比为1:1~1.5,步骤2.4中,叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.3~0.5。

[0052] 步骤3,合成N-Boc-3-氮杂环丁酮

[0053] 反应方程式如下:



[0055] 步骤3.1,向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷,得到混合溶液,再加入乙酸乙酯,搅拌溶清后降温至 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶液,混合溶液pH为9.5~10.0,滴加混合溶液,GC跟踪。反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱A(RT=10.3min)含量小于2.0%,杂质过度氧化物(RT=9.7min)含量小于8.0%,产品1-Boc-3-氮杂环丁酮(RT=7.3min) $\geq 85\%$ (如果原料未反应完,相应补加调好pH的次氯酸钠溶液),滴加时间为2~3h;

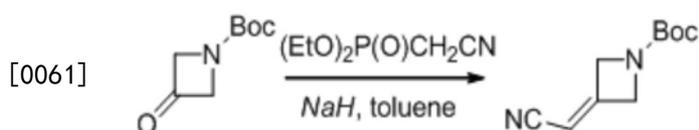
[0056] 步骤3.2,静置5~10min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

[0057] 步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,静置5~10min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

[0058] 步骤3.1中,N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的15~20%,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.1~0.5,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:8~10:125~140,混合溶液中,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.8~1,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1~1.2,步骤3.2中,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1~1.5,步骤3.3中,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:1.5~2.叔丁胺和甲苯的质量比为1:0.5~1。

[0059] 步骤4,合成3-腈基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯

[0060] 反应方程式如下:



[0062] 步骤4.1,称量无水甲苯,控制温度为 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$,加入氰化钠,降温至 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,搅拌8~10min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,搅拌1~2h,反应温度为 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$;

[0063] 步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,滴加混合溶液,反应温度为 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,滴加时间为2~3h,滴加完后反应1~1.5h,GC跟踪,反应终点控制:面积归一法进行积分,GC图谱中间体N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷(RT=7.3min)含量小于1.0%,产品1-Boc-3-氮杂环丁酮(RT=12.5min) $\geq 85\%$;

[0064] 步骤4.3,加入饱和食盐水,反应温度为 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$,搅拌25~30min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,分层,去除水层,有机层减压浓缩至干,浓缩温度为 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$,然后加入甲苯,甲苯溶解后,得到上柱溶液;

[0065] 步骤4.4,向砂芯漏斗中,加入用石油醚混合均匀的硅胶,压实后使硅胶的表层保持水平,将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中,进行柱层析,然后用石油醚和

乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱,收集洗脱液,减压浓缩至干,浓缩温度为50~60℃,在浓缩后的残留物中加入石油醚,搅拌打浆25~30min,然后抽滤,将得到的滤饼用石油醚洗涤,真空干燥至恒重,得到3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0066] 步骤4.1中,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:3~4,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.1~0.2,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.3~0.5,步骤4.2中,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1~1.5,其中,N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的18~20%,步骤4.3中,叔丁胺和第一次使用的饱和食盐水质量比为1:1.5~2,叔丁胺和第二次使用的饱和食盐水质量比为1:0.8~1,叔丁胺与甲苯质量比为1:0.2~0.5,步骤4.4中,叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2~2.5,PE:EA=7:1,石油醚和乙酸乙酯的体积比7~8:1。

[0067] 本发明将现有的常规3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯五步合成工艺减少为三步,大大节约了合成时间,降低了工艺成本。本发明在TEMPO氧化反应中,通过控制次氯酸钠的量和pH,大大减少了过度氧化的杂质生成。在wittig反应中,将反应的溶剂由昂贵的无水四氢呋喃替换为便宜的甲苯,将容易失效且难以检测的叔丁醇钾替换为便宜的氢化钠,这样不但降低了反应的要求(使反应温度由原来的-14℃调整到-5~0℃),而且大大降低了成本。对柱层析纯化也进行了优化,使之更加容易操作。

[0068] 新工艺由3-羟基吡啶盐酸盐为原料经Boc保护,TEMPO氧化和wittig反应合成最终成品,三步总摩尔收率在52.6%左右,重量收率在0.93左右,原材料成本在5000元/kg左右,产品的HPLC纯度达99.5%。

[0069] 下面对反应过程进行讨论:

[0070] 一、N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷的合成

[0071] 该反应为氨基上的Boc酸酐保护,从原料的结构来看,3-羟基吡啶盐酸盐上有二个活泼基团,羟基和氨基,理论上二个基团都能与Boc酸酐发生反应。因此,反应中可能存在三种产物,主产物IM A,羟基上Boc保护的impurity A和羟基、氨基都Boc保护的impurity B。虽然氨基的活性较羟基的要强,但还是需控制好Boc酸酐的量,反应的温度等,尽量避免羟基上也被保护。反应式如下:

[0072] 因此,主要在如下几个方面进行了优化:1、Boc酸酐当量数的影响;2、碱的量对反应的影响;3、EA浓度对反应的影响;4、反应时间对反应的影响;5、温度对反应的影响。

[0073] 1、Boc酸酐当量数的影响:

[0074] 原料吡啶盐酸盐结构中Boc酸酐反应的位点有二个——羟基和氨基,这二个基团都可以与Boc酸酐反应。根据反应方程式,氨基与等当量的Boc酸酐反应,生成等当量的氨基保护产物和单碳酸叔丁酯,碳酸进一步分解为二氧化碳和叔丁醇。过量的Boc酸酐可能进一步与羟基反应,生成杂质B。因此,需要控制反应中Boc酸酐的量,鉴于此,我们对Boc酸酐当量进行了考察,其结果如下:

[0075] 表1 Boc酸酐当量数的影响^a

	(Boc) ₂ O	(Boc) ₂ O 残留 (%)	产品纯度	RT=14min	收率
	0.95eq	0.09	99.53	N.A.	83%
	1eq	0.18	98.61	0.57	89%
[0076]	1.05eq	0.14	99.27	0.15	90%
	1.15eq	2.3/0.6a ^b	96.8/4.7a	0.5/93.2a	-

^a 反应条件: 吡啶盐酸盐 1eq, 温度 30-35°C, NaHCO₃ 2eq, 乙酸乙酯浓度 1:5, 反应时间为 3h;

[0077] 从上表可以看出,随着 (Boc)₂O 的增加,产品收率提高,但由于过量的 Boc 酸酐容易与羟基发生反应生成杂质 B,尤其在浓缩溶剂时,非常容易与产品反应生成该杂质 (RT=14min)。而且,过量的 Boc 酸酐也不易除去,所以选择 (Boc)₂O 为 1.0eq 比较合适。

[0078] 2、碱的量对反应的影响:

[0079] 由于 Boc 酸酐对酸比较敏感,因此,这种反应需维持在碱性环境下以提高反应的速度和产品的收率。对于该反应而言,原料为盐酸盐,首先需将盐酸中和掉,因此,至少需要 1.0 当量的碱,考察了碱对反应的影响,其结果如下:

[0080] 表2 NaHCO₃ 的当量数对反应的影响^a

	NaHCO ₃	Boc	产品纯度	RT=14min	收率
	1.0eq	6.04	93.14	0.48	64%
[0081]	1.5eq	0.54	98.59	0.10	88%
	2.0eq	0.18	98.61	0.57	89%
	2.5eq				

^a 反应条件: 吡啶盐酸盐 1.0eq, (Boc)₂O 1.0eq, 温度 30-35°C, 浓度 1:5, 反应时间为 3h

[0082] 从上表看出,碱过量有利于收率的提高,随着 NaHCO₃ 的增加, (Boc)₂O 剩余减少,产率也随着提高,当 NaHCO₃ 增加到 2.0eq 以后,继续增加碱的量对反应的速度及纯度影响不大。增加碱的用量,只会增加成本,因此,选择 NaHCO₃ 为 2.0eq。

[0083] 3、EA 浓度对反应的影响:

[0084] 该反应为二相反应,吡啶水溶性好,溶于水相,而 Boc 酸酐溶于乙酸乙酯的有机相。水太少,碳酸氢钠的溶解量少,反应比较慢;反之,水太多,乙酸乙酯太少,产品的纯度也不高,因此,需将乙酸乙酯与水的量控制在一定的范围,我们对此进行了考察,其结果如下:

[0085] 表3 EA 浓度研究其对反应的影响^a

	EA 浓度	Boc	产品纯度	RT=14min	收率
	1:3	0.07	99.53	0.05	86%
[0086]	1:5	0.18	98.61	0.57	89%
	1:7	3.05	95.81	0.66	89%

^a 吡啶盐酸盐 1eq, (Boc)₂O 1eq, NaHCO₃ 2eq, 温度 25-30°C, 反应时间为 3h

[0087] 从上表中可以看出,乙酸乙酯的浓度高时,(Boc)₂O剩余少,产品纯度越高,但收率较低。乙酸乙酯的量太多时,产物中的杂质较大,因此,乙酸乙酯的浓度我们选择为1:5比较适宜。

[0088] 4、反应时间对反应的影响:

[0089] 根据上面的分析,原料的结构中有氨基和羟基二个可以和Boc酸酐反应的基团,理论上,氨基的活性较羟基要强,但随着时间的延长,羟基上也可能被Boc酸酐保护,因此,对反应的时间进行了考察,其结果如下:

[0090] 表4 反应时间对反应的影响^a

[0091]	反应时间	Boc	产品纯度	RT=14min
	0h	69.61	27.39	0.52
	1h	0.26	98.07	0.31
	2h	0.15	98.43	0.33
	3h	0.18	98.61	0.57
[0092]	5h	0.13	98.22	1.20
	8h	0.21	98.49	0.38
	21h	0.44	98.78	0.32

^a吡啶盐酸盐 1eq, (Boc)₂O 1eq, NaHCO₃ 2eq, 浓度 1:5, 温度 25-30℃

[0093] 从上表看出,在(Boc)₂O滴加完后,原料就反应了将近70%,而在反应3h后,原料基本反应完全,杂质也比较小,延长反应时间,产品的纯度变化不大。因此,选择反应时间为3h比较合适。

[0094] 5、温度对反应的影响:

[0095] 根据上面的分析,原料中羟基和氨基与(Boc)₂O反应存在竞争,在一般情况下,氨基的活性较羟基要强,Boc酸酐首先和氨基反应,但在温度高时,羟基的活性将增强,也可以和Boc酸酐反应,从而产生杂质,因此,我们考察了温度对反应的影响,其结果如下:

[0096] 表5 反应温度对反应的影响^a

[0097]	温度	Boc	产品纯度	O-Boc	收率
	10-15	51.9	45.4	1.6	48%
	25-30	0.18	98.61	0.57	89%
	30-35	0.06	99.89	0.07	89%
	40-45	5.68	84.6	1.09	86%

^a吡啶盐酸盐 1eq, (Boc)₂O 1eq, NaHCO₃ 2eq, 浓度 1:5, 反应时间为 3h

[0098] 从上表看出温度对反应的影响较大,温度低,反应速度慢,原料Boc酸酐剩余较多,氨基的活性下降,产物中羟基也被保护的杂质较多,随着温度的提高,剩余Boc的量越来越少,产品纯度也提高,产物中羟基也被保护的杂质也很少,但是反应温度在40℃以上时,反应中羟基也被保护的杂质也变大,产品纯度下降。因此,反应温度选择在30~35℃比较合适。

[0099] 6、结论：

[0100] 综上所述，选择的最佳反应条件为：Boc酸酐的当量数为1.0eq，碳酸氢钠的当量数为2.0eq，乙酸乙酯与水的比例为1:5，反应温度为30~35℃，反应时间为3h。

[0101] 二、合成N-Boc-3-氮杂环丁酮

[0102] 该反应为TEMPO氧化，在反应中，TEMPO作为催化剂，溴化钾作为助催化剂，用次氯酸钠将羟基氧化成羰基。从理论上分析，该产品的结构中含有一个四元环，而四元环的张力较大，稳定性较差，因此，在氧化的过程中可能发生过度氧化而发生开环。在实验过程中却发现了一个RT=9.7min的杂质而且发现该杂质的产生与次氯酸钠的量以及反应温度和次氯酸钠的pH值有很大的关系。因此，主要对次氯酸钠的量及PH，反应温度等条件进行了优化。

[0103] 1、次氯酸钠pH对反应的影响：

[0104] 根据上面的分析，过度氧化的杂质的产生与次氯酸钠的pH值有较大的关系，因此，着重考察了次氯酸钠pH对反应的影响，其结果如下：

[0105] 表6 次氯酸钠PH对反应的影响^a

	PH 值	产品 (RT=7.3min)	RT=9.7min	原料 (RT=10.3)
	8.9	69.5	7.4	18.0
	9.0	83.6	6.5	3.5
[0106]	9.5	86.3	4.9	3.4
	10.0	90.4	3.9	2.6
	11.8	72.9	13.2	10.3
	13.4	1.6	7.8	84.1
[0107]	^a TEMPO: 1.0mol%, KBr: 10mol%, 反应温度: -5~0℃, 反应时间: 滴加完后取样, NaClO: 2.0eq			

[0108] 从上表来看，次氯酸钠的pH值越低，反应原料剩余较多且杂质也较大，次氯酸钠的pH值太大，反应原料剩余也较多，杂质也较大，直接用未调pH值的次氯酸钠反应时，基本上得不到产品。因此，次氯酸钠的pH选在9.5~10.0比较合适。

[0109] 2、温度对反应的影响：

[0110] 根据上面的分析来看，产物结构中含有不稳定的四元环，这种四元环在温度高的情况下，容易被次氯酸钠氧化而发生开环，因此，温度对于该氧化反应来说可能也是一个比较重要的控制参数，鉴于此，我们考察了温度对反应的影响，其结果如下：

[0111] 表7 温度对反应的影响^a

	温度	原料 (RT=7.3min)	RT=9.7min	产品 (RT=7.3min)
	5~10	4.3	10.3	80.4
	0~5	2.4	8.7	84.1
[0112]	-5~0	2.6	3.9	90.4
	-10~-5	0.54	4.0	91.9

^a 反应条件: TEMPO: 1.0mol%, KBr: 10mol%, PH=9.5~10, 反应时间: 滴加完后取样, NaClO: 2.0eq

[0113] 从上表来看,反应温度高时,在原料还有较多未反应完时,RT=9.7min的杂质就已经比较大了。降低反应温度,反应中该杂质的量明显减少,产品的纯度明显提高。当反应温度在-5~0℃和-10~-5℃时,杂质的量和产品的纯度差不多,考虑到将温度维持在-10~-5℃所需能耗较大,且较难控制,因此,该步反应的温度选择在-5~0℃比较合适。

[0114] 3、次氯酸钠量对反应的影响:

[0115] 次氯酸钠的量对反应有很大的影响,次氯酸钠过量太多,过量的次氯酸钠与产品继续反应,生成过度氧化的RT=9.7min的杂质,当次氯酸钠的量在5.0eq时,过度氧化的杂质将达到80%以上,因此,次氯酸钠的量需严格控制。我们考察了次氯酸钠对反应的影响,其结果如下:

[0116] 表8 次氯酸钠量对反应的影响^a

	次氯酸钠当量	原料 (RT=7.3min)	RT=9.7min	产品 (RT=7.3min)
	1.0eq	42.3	0.7	56.1
	1.5eq	17.3	2.1	78.7
[0117]	2.0eq	2.0	5.0	92.3
	2.5eq	0.5	10.3	86..5

^a 反应条件: TEMPO: 1.0mol%, KBr: 10mol%, PH=9.5~10, 反应时间: 滴加完后取样, 反应温度: -5~0℃

[0118] 从上表来看,随着次氯酸钠当量的增加,原料剩余越来越少,过度氧化的杂质(RT=9.7min)越来越多。当次氯酸钠的量在2.0时,产品的纯度最好,增加次氯酸钠的量的产品的纯度反而下降。因此,次氯酸钠的量为2.0eq比较适合。

[0119] 4、结论:

[0120] 综上所述,该步的最佳反应条件为:TEMPO量为1.0mol%,KBr量为10mol%,次氯酸钠的当量数为2.0eq,PH=9.5~10,反应时间:滴加完后取样,反应温度:-5~0℃。

[0121] 三、合成3-腈基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯

[0122] 该步反应为wittig反应。

[0123] 该步反应采用无水THF做溶剂,质量分数为50%的钠氢做碱,反应非常杂,基本得不到产品,而碱改为叔丁醇钾时,也得不到产品。反应完后处理后得到橙红色的油状物。将反应溶剂改为甲苯后,叔丁醇钾做碱时,也未得到产品,而采用50%的氢化钠做碱,反应比较干净,原料滴加完后,原料基本反应完全,后处理后浓缩得到橙红色的油状物,放置有固

体结晶析出。

[0124] 该步反应最重要的是产品的纯化过程。采用石油醚和乙酸乙酯重结晶或采用石油醚和丙酮重结晶,产品中基本上都有一含磷的杂质,产品有点发粘,纯度达不到偏低,考虑到产品的极性相对较小,因此采用过快速硅胶,然后结晶的方法,得到了低杂质、高纯度的产品。

[0125] 实施例1

[0126] 一种3-脒基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,具体按以下步骤实施:

[0127] 步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;

[0128] 步骤1.1,向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇,叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:1:4,反应温度为30℃,搅拌时间为22h;

[0129] 步骤1.2,加入碳酸氢铵,叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:2,升温至78℃后,搅拌6h,反应完成后,冷却至室温,进行抽滤,然后将减压滤液浓缩至干,浓缩时温度为50℃;

[0130] 步骤1.3,加入甲苯,叔丁胺和甲苯的质量比为1:3,搅拌冷却至10℃后,滴加乙酸酐,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:2,然后搅拌60min;

[0131] 步骤1.4,进行真空蒸馏,去除前馏分,收集80℃馏分,得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯。

[0132] 步骤2,通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;

[0133] 步骤2.1,称量乙酸酐,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1.5,搅拌升温至112℃,将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液,混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为46.8%,向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液,叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为3:1,叔丁胺与混合液的质量比为1:1,滴加时间为2h,滴加完成后反应12h,反应完成后冷却至温度为50℃,减压浓缩至干,去除乙酸和乙酸酐;

[0134] 步骤2.2,向浓缩残留物中加入质量分数为6%的盐酸,叔丁胺与盐酸的质量比为1:1,升温至99℃,搅拌5h;

[0135] 步骤2.3,滴加浓度为32%的液碱,叔丁胺与液碱的质量比为1:1.5,反应温度为10℃,调节pH为8后,加入2.0eq碳酸氢钠,升温至32℃,搅拌10min,然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液,滴加时间2h,然后保温2h;

[0136] 步骤2.4,加入硅藻土,叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.2,过滤,滤液分层为水层和有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.3,然后去除水层,将萃取得到的有机层和原有机层合并,得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

[0137] 步骤3,通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;

[0138] 步骤3.1,向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷,得到混合溶液,N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的15%,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1,再加入乙酸乙酯,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1,搅拌溶清后降温至0℃,然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.5,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:10:140,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶

液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:1,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1.1,混合溶液pH为9.8,滴加混合溶液,滴加时间为2.5h;

[0139] 步骤3.2,静置5min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1.5,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

[0140] 步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:2,静置5min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在50℃条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,叔丁胺和甲苯的质量比为1:1,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

[0141] 步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0142] 步骤4.1,称量无水甲苯,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:3.5,控制温度为5℃,加入氰化钠,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.15,降温至-5℃,搅拌8min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.5,搅拌1h,反应温度为0℃;

[0143] 步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1,其中,N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的20%,滴加混合溶液,反应温度为0℃,滴加时间为2.5h,滴加完后反应1h;

[0144] 步骤4.3,加入饱和食盐水,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:2,叔丁胺与甲苯质量比为1:0.2,反应温度为8℃,搅拌25min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:1,分层,去除水层,有机层减压浓缩至干,浓缩温度为60℃,然后加入甲苯,甲苯溶解后,得到上柱溶液;

[0145] 步骤4.4,向砂芯漏斗中,加入用石油醚混合均匀的硅胶,压实后使硅胶的表层保持水平,将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中,进行柱层析,然后用石油醚和乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱,收集洗脱液,叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2,PE:EA=7:1,石油醚和乙酸乙酯的体积比7.5:1,减压浓缩至干,浓缩温度为60℃,在浓缩后的残留物中加入石油醚,搅拌打浆25min,然后抽滤,将得到的滤饼用石油醚洗涤,真空干燥至恒重,得到3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0146] 实施例2

[0147] 一种3-脞基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法,具体按以下步骤实施:

[0148] 步骤1,合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;

[0149] 步骤1.1,向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇,叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:2:5,反应温度为25℃,搅拌时间为23h;

[0150] 步骤1.2,加入碳酸氢铵,叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:1,升温至80℃后,搅拌5h,反应完成后,冷却至室温,进行抽滤,然后将减压滤液浓缩至干,浓缩时温度为60℃;

[0151] 步骤1.3,加入甲苯,叔丁胺和甲苯的质量比为1:2,搅拌冷却至0℃后,滴加乙酸酐,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1,然后搅拌45min;

[0152] 步骤1.4,进行真空蒸馏,去除前馏分,收集85℃馏分,得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯。

[0153] 步骤2,通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;

[0154] 步骤2.1,称量乙酸酐,叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1,搅拌升温至108℃,将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液,混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为47.8%,向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液,叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为2.5:1,叔丁胺与混合液的质量比为1:0.5,滴加时间为3h,滴加完成后反应10h,反应完成后冷却至温度为45℃,减压浓缩至干,去除乙酸和乙酸酐;

[0155] 步骤2.2,向浓缩残留物中加入质量分数为5%的盐酸,叔丁胺与盐酸的质量比为1:0.5,升温至98℃,搅拌4h;

[0156] 步骤2.3,滴加浓度为30%的液碱,叔丁胺与液碱的质量比为1:1,反应温度为0℃,调节pH为9后,加入2.5eq碳酸氢钠,升温至35℃,搅拌15min,然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液,滴加时间3h,然后保温3h;

[0157] 步骤2.4,加入硅藻土,叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.1,过滤,滤液分层为水层和有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.5,然后去除水层,将萃取得到的有机层和原有机层合并,得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

[0158] 步骤3,通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;

[0159] 步骤3.1,向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷,得到混合溶液,N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的18%,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1.5,再加入乙酸乙酯,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1.5,搅拌溶清后降温至-5℃,然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.1,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:8:125,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.9,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1,混合溶液pH为9.5,滴加混合溶液,滴加时间为3h;

[0160] 步骤3.2,静置8min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

[0161] 步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:1.5,静置8min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在60℃条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,叔丁胺和甲苯的质量比为1:0.5,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

[0162] 步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-腈基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0163] 步骤4.1,称量无水甲苯,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:3,控制温度为0℃,加入氰化钠,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.2,降温至-2℃,搅拌10min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.4,搅拌2h,反应温度为-5℃;

[0164] 步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1.2,其中,N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的18%,滴加混合溶液,反应温度为-5℃,滴加时间为3h,滴加完后反应1.5h;

[0165] 步骤4.3,加入饱和食盐水,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:1.5,叔丁胺与甲苯质量比为1:0.5,反应温度为0℃,搅拌30min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:

0.8, 分层, 去除水层, 有机层减压浓缩至干, 浓缩温度为55℃, 然后加入甲苯, 甲苯溶解后, 得到上柱溶液;

[0166] 步骤4.4, 向砂芯漏斗中, 加入用石油醚混合均匀的硅胶, 压实后使硅胶的表层保持水平, 将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中, 进行柱层析, 然后用石油醚和乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱, 收集洗脱液, 叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2.5, PE:EA=7:1, 石油醚和乙酸乙酯的体积比8:1, 减压浓缩至干, 浓缩温度为50℃, 在浓缩后的残留物中加入石油醚, 搅拌打浆27min, 然后抽滤, 将得到的滤饼用石油醚洗涤, 真空干燥至恒重, 得到3-胍基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0167] 实施例3

[0168] 一种3-胍基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯的制备方法, 具体按以下步骤实施:

[0169] 步骤1, 合成1-叔丁基-3-羟基乙酸酯;

[0170] 步骤1.1, 向叔丁胺中加入环氧氯丙烷和无水乙醇, 叔丁胺、环氧氯丙烷和无水乙醇的质量比为1:1.5:4.5, 反应温度为20℃, 搅拌时间为24h;

[0171] 步骤1.2, 加入碳酸氢铵, 叔丁胺和碳酸氢钠的质量比为1:1.5, 升温至79℃后, 搅拌4h, 反应完成后, 冷却至室温, 进行抽滤, 然后将减压滤液浓缩至干, 浓缩时温度为55℃;

[0172] 步骤1.3, 加入甲苯, 叔丁胺和甲苯的质量比为1:2.5, 搅拌冷却至7℃后, 滴加乙酸酐, 叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:1.5, 然后搅拌30min;

[0173] 步骤1.4, 进行真空蒸馏, 去除前馏分, 收集82℃馏分, 得到1-叔丁基-3-羟基乙酸酯。

[0174] 步骤2, 通过步骤1中得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯合成N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷;

[0175] 步骤2.1, 称量乙酸酐, 叔丁胺和乙酸酐的质量比为1:2, 搅拌升温至110℃, 将三氟化硼乙醚溶液和另外称量的乙酸酐混合制备成混合溶液, 混合溶液中三氟化硼乙醚溶液含量为47.5%, 向搅拌好的乙酸酐中依次滴加步骤1得到的1-叔丁基-3-羟基乙酸酯和混合溶液, 叔丁胺和1-叔丁基-3-羟基乙酸酯的质量比为2:1, 叔丁胺与混合液的质量比为1:0.8, 滴加时间为2.5h, 滴加完成后反应8h, 反应完成后冷却至温度为40℃, 减压浓缩至干, 去除乙酸和乙酸酐;

[0176] 步骤2.2, 向浓缩残留物中加入质量分数为5.5%的盐酸, 叔丁胺与盐酸的质量比为1:0.7, 升温至100℃, 搅拌4.5h;

[0177] 步骤2.3, 滴加浓度为31%的液碱, 叔丁胺与液碱的质量比为1:1.2, 反应温度为15℃, 调节pH为8.5后, 加入2.1eq碳酸氢钠, 升温至30℃, 搅拌20min, 然后滴加乙酸乙酯和(Boc)₂O的混合液, 滴加时间2.5h, 然后保温2.5h;

[0178] 步骤2.4, 加入硅藻土, 叔丁胺和硅藻土的质量比为1:0.15, 过滤, 滤液分层为水层和有机层, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:0.4, 然后去除水层, 将萃取得到的有机层和原有机层合并, 得到N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷。

[0179] 步骤3, 通过步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷合成N-Boc-3-氮杂环丁酮;

[0180] 步骤3.1, 向乙酸乙酯溶液中加入步骤2中得到的N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷, 得到混合溶液, N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷含量为混合溶液的20%, 叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1.2, 再加入乙酸乙酯, 叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1.2, 搅拌溶清后降温至-3℃,

然后依次加入2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾、质量浓度10.7%的饱和碳酸氢钠溶液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.4,2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物TEMPO、溴化钾和饱和碳酸氢钠质量比为1:9:130,同时,制备饱和碳酸氢钠溶液和次氯酸钠的混合溶液,叔丁胺和饱和碳酸氢钠的质量比为1:0.8,叔丁胺和次氯酸钠的质量比为1:1.2,混合溶液pH为10.0,滴加混合溶液,滴加时间为2h;

[0181] 步骤3.2,静置5~10min后,溶液分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,叔丁胺和乙酸乙酯的质量比为1:1.3,去除水层,将萃取后得到的有机层和原有机层合并;

[0182] 步骤3.3,将合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,叔丁胺和饱和食盐水的质量比为1:1.7,静置10min后分层,去除水层,乙酸乙酯层在55℃条件下减压浓缩至干,然后加入甲苯,叔丁胺和甲苯的质量比为1:0.7,继续减压浓缩至干,得到N-Boc-3-氮杂环丁酮。

[0183] 步骤4,通过步骤3中得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮合成3-腈基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。

[0184] 步骤4.1,称量无水甲苯,叔丁胺和无水甲苯质量比为1:4,控制温度为2℃,加入氰化钠,叔丁胺和氰化钠质量比为1:0.1,降温至0℃,搅拌9min,滴加氰甲基磷酸二乙酯,叔丁胺和氰甲基磷酸二乙酯质量比为1:0.3,搅拌1.5h,反应温度为5℃;

[0185] 步骤4.2,将步骤3得到的N-Boc-3-氮杂环丁酮和甲苯混合,得到混合溶液,叔丁胺和混合溶液的质量比为1:1.5,其中,N-Boc-3-氮杂环丁酮含量占混合溶液的19%,滴加混合溶液,反应温度为-2℃,滴加时间为2h,滴加完后反应1.2h;

[0186] 步骤4.3,加入饱和食盐水,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:1.5~2,叔丁胺与甲苯质量比为1:0.3,反应温度为10℃,搅拌26min后,溶液分层,水层用甲苯萃取一次,去除水层,合并有机层,将合并后的有机层用饱和食盐水清洗一次,叔丁胺和饱和食盐水质量比为1:0.9,分层,去除水层,有机层减压浓缩至干,浓缩温度为50℃,然后加入甲苯,甲苯溶解后,得到上柱溶液;

[0187] 步骤4.4,向砂芯漏斗中,加入用石油醚混合均匀的硅胶,压实后使硅胶的表层保持水平,将步骤4.3中得到的上柱溶液均匀加入砂芯漏斗中,进行柱层析,然后用石油醚和乙酸乙酯组成的洗脱溶剂洗脱,收集洗脱液,叔丁胺与洗脱溶剂质量比为1:2.3,PE:EA=7:1,石油醚和乙酸乙酯的体积比7:1,减压浓缩至干,浓缩温度为55℃,在浓缩后的残留物中加入石油醚,搅拌打浆30min,然后抽滤,将得到的滤饼用石油醚洗涤,真空干燥至恒重,得到3-腈基亚甲基氮杂环丁烷-1-碳酸叔丁酯。