



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103073480 B

(45)授权公告日 2017.08.29

(21)申请号 201310047745.9

(22)申请日 2013.02.06

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103073480 A

(43)申请公布日 2013.05.01

(73)专利权人 武汉药明康德新药开发有限公司  
地址 430079 湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号

(72)发明人 于凌波 胡红雨 付新雨 王潇雨  
张涛 陈冬枝 张双双 庞洲  
冯建龙 王琰

(74)专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限公司 31113  
代理人 张劲风

(51)Int.Cl.  
C07D 209/52(2006.01)

(56)对比文件

US 2002/0094989 A1,2002.07.18,  
CN 101616584 A,2009.12.30,  
Brian Beagley,et al..An Oxidative  
Rearrangement of t-Butyl (3RS,5SR)-2-  
Ethoxycarbonylcarbapen-1-em-3-carboxylate  
to t-Butyl(1RS,5SR,7RS,8SR)-8-  
Ethoxycarbonyl-8-hydroxy-3-oxo-2-oxa-6-  
azabicyclo[3.3.0]octane-7-carboxylate.《J.  
CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I》.1989,(第6期),  
第1127-1137页.

Koichi. Kojima,et al..A NOVEL  
SYNTHESIS OF CARBACYCLIN ANALOGS VIA A  
STEREOSELECTIVE INTRODUCTION OF 15a-  
HYDROXY GROUP.《Tetrahedron》.1985,第41卷  
(第20期),第4449-4462页.

审查员 陆皞然

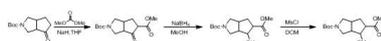
权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-  
羧酸的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种2-(叔丁氧羰基)八氢环戊  
[c]吡咯-5-羧酸的制备方法,主要解决现有的合  
成工艺中路线长,成本高,反应不易于控制,实验  
操作不便等技术问题,本发明以4-氧六氢环戊  
[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯为起始原料,经过六  
步反应制备2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-  
5-羧酸。反应式如下:

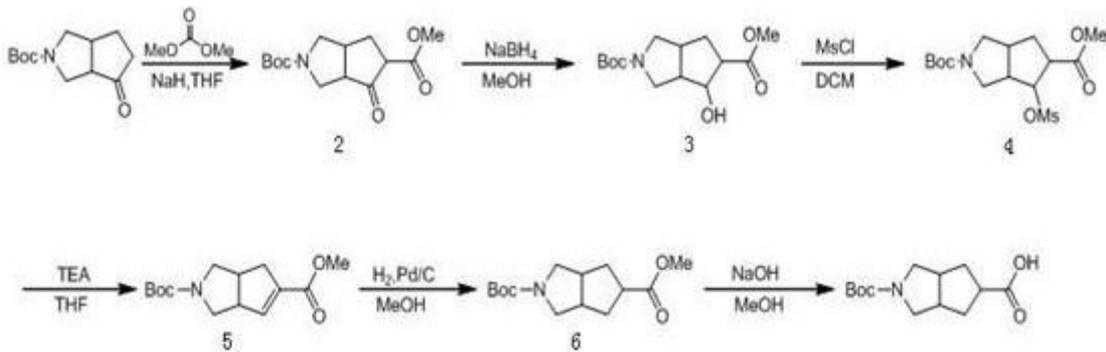


本发明获得的2-



(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸是合成  
具有结合和调节神经元的活性烟碱乙酰胆碱受  
体治疗潜力的化合物的关键中间体。

1. 一种2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的制备方法,其特征是包括以下步骤:第一步反应,将4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯和氢氧化钠加入无水四氢呋喃溶剂中,然后加入碳酸二甲酯室温搅拌,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第二步反应,化合物2溶解于甲醇中,加入硼氢化钠,室温反应,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第三步反应,将化合物3和三乙胺溶解于二氯甲烷中,用氮气保护,滴加甲烷磺酰氯,室温反应过夜,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-((甲磺酰基)氧)六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第四步反应,将化合物4和三乙胺溶解于无水四氢呋喃中,回流过夜,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第五步反应,化合物5溶解于甲醇,加入钯碳,用氢气加压,反应过夜,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第六步反应,化合物6溶解于甲醇中,加入氢氧化钠水溶液,室温搅拌反应过夜,反应物经处理得到2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸,反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的一种2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的制备方法,其特征是第一步反应时间2-5小时,第二步反应时间1-5小时,第五步反应氢气压力为3个大气压,反应温度30℃-80℃。

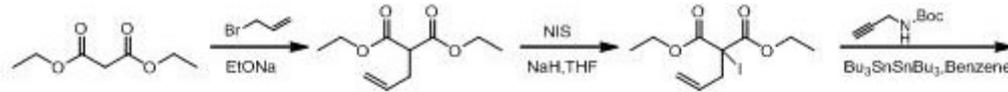
## 一种2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的制备方法

### 技术领域

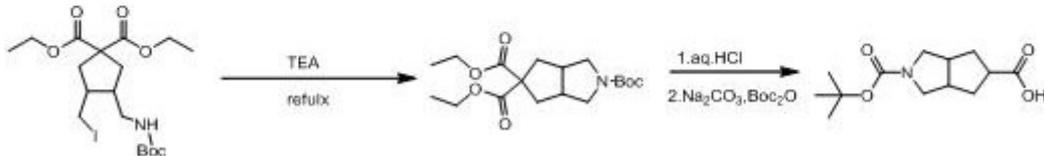
[0001] 本发明涉及2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的合成方法。

### 背景技术

[0002] 2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸是一种重要的有机合成中间体,由该化合物衍生合成的一系列化合物具有结合和调节神经元的活性烟碱乙酰胆碱受体治疗潜力,其合成受到广泛关注。文献中2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的合成方法【J.Org.Chem.1990,55,3673-3674】【W02008121686】主要是通过由丙二酸酯先与溴丙烯反应,碘代,然后与烯丙胺反应,霍夫曼重排,去保护等反应得到2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸。这一条合成方法总共需要九步以上才能得到产物,其主要存在以下问题:(1)反应过程中要用到剧毒品烯丙胺和危险品六正丁基锡,实验操作危险不便;(2)实验过程繁琐,成本高。具体的反应式大致如下:



[0003]



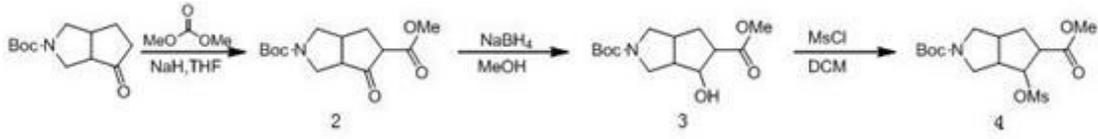
[0004] 因此,需要开发一个原料易得,操作方便,反应易于控制,成本低的合成方法。

### 发明内容

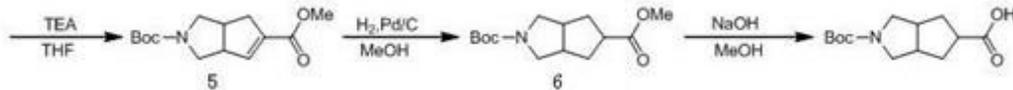
[0005] 本发明的目的是开发一种具有原料易得,操作方便,反应易于控制,成本低2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸的制备方法。主要解决目前合成路线长,使用剧毒、危险原料,操作不便,成本高等技术问题。

[0006] 本发明的技术方案:本发明以4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯为起始原料,经过六步反应制备2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸。第一步反应,将4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯和氢化钠加入无水四氢呋喃溶剂中,然后加入碳酸二甲酯室温(20-30℃)搅拌,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第二步反应,化合物2溶解于甲醇中,加入硼氢化钠,室温反应,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第三步反应,将化合物3和三乙胺溶解于二氯甲烷中,用氮气保护,滴加甲烷磺酰氯,室温反应过夜(12-16小时),反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-4-((甲磺酰基)氧)六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第四步反应,将化合物4和三乙胺溶解于无水四氢呋喃中,回流过夜,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第五步反应,化合物5溶解于甲醇,加入钯碳,用氢气加压,反应过夜,反应物经处理得到2-叔丁基5-甲基-3,3a,6,

6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯;第六步反应,化合物6溶解于甲醇中,加入氢氧化钠水溶液,室温搅拌反应过夜,反应物经处理得到2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸。反应式如下:



[0007]



[0008] 上述反应中,第一步反应时间2-5小时,第二步反应时间1-5小时,第五步反应氢气为3个大气压,反应温度30-80℃。

[0009] 本发明的有益效果:本发明解决了目前既知的合成工艺中路线长,成本高,反应繁琐,实验操作不便等缺点。采用新的合成方法合成,缩短了合成路线,降低了成本且易于放大,可以实现2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸实验室快速制备及工业上的规模化生产。

### 具体实施方式

[0010] 实施例1:a、



[0012] 将50克(0.22摩尔)4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯和氢氧化钠316克(3.51摩尔)溶于无水四氢呋喃中,加入316克(3.51摩尔)的碳酸二甲酯,室温搅拌2小时,薄层层析法检测原料消失。反应体系加水淬灭,用乙酸乙酯萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经过柱层析得到2-叔丁基5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯48.4克,收率:77%,白色固体。

[0013]  $^1\text{H NMR}$ :CDC13 400MHz, $\delta$ 1.34 - 1.44 (m, 9 H), 2.02 - 2.32 (m, 1 H), 2.36 - 2.68 (m, 1 H), 2.70 - 3.15 (m, 2 H), 3.26 - 3.66 (m, 4 H), 3.67 - 3.76 (m, 3 H)。

[0014] 实施例1:b、



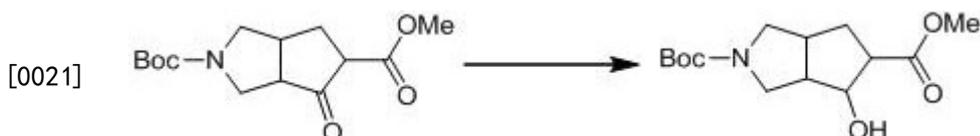
[0016] 将50克(0.22摩尔)4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯和氢氧化钠316克(3.51摩尔)溶于无水四氢呋喃中,加入316克(3.51摩尔)的碳酸二甲酯,室温搅拌3小时,薄层层析法检测原料消失。反应体系加水淬灭,用乙酸乙酯萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经过柱层析得到2-叔丁基5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯45克,收率:70%,白色固体。

[0017] 实施例1:c、



[0019] 将50 克(0.22 摩尔)4-氧六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯和氯化钠316 克(3.51 摩尔)溶于无水四氢呋喃中,加入316 克(3.51 摩尔)的碳酸二甲酯,室温搅拌5小时,薄层层析法检测原料消失。反应体系加水淬灭,用乙酸乙酯萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经过柱层析得到2-叔丁基5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯50克,收率:78%,白色固体。

[0020] 实施例2:a、

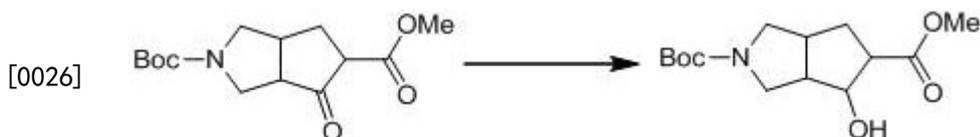


[0022] 将50 克(0.18 摩尔)的2-叔丁基 5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于400 毫升的甲醇中,加入硼氢化钠3.35 克(88.3 毫摩尔), 室温反应1小时。薄层层析法检测原料消失,反应液用200 毫升饱和氯化铵溶液淬灭,用二氯甲烷萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯47.34 克,收率:94%。

[0023]  $^1\text{H}$ NMR:CDC13 400MHz

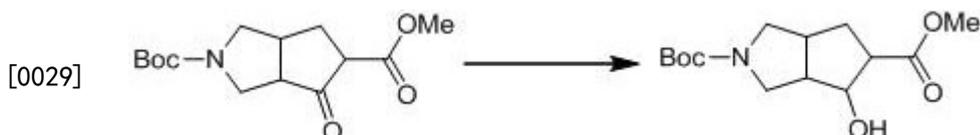
[0024]  $\delta$ 1.35 - 1.44 (m, 9 H), 1.66 - 1.91 (m, 1 H), 1.97 - 2.36 (m, 1 H), 2.54 - 2.93 (m, 3 H), 3.00 - 3.35 (m, 2 H), 3.41 - 3.63 (m, 2 H), 3.66 (2 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H)。

[0025] 实施例2:b、



[0027] 将50 克(0.18 摩尔)的2-叔丁基 5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于400 毫升的甲醇中,加入硼氢化钠3.35 克(88.3 毫摩尔), 室温反应3小时。薄层层析法检测原料消失,反应液用200 毫升饱和氯化铵溶液淬灭,用二氯甲烷萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯46.10克,收率:92%。

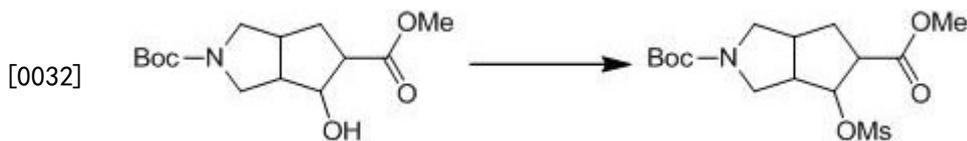
[0028] 实施例2:c、



[0030] 将50 克(0.18 摩尔)的2-叔丁基 5-甲基-4-氧六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于400 毫升的甲醇中,加入硼氢化钠3.35 克(88.3 毫摩尔), 室温反应5小时。薄层层析法检测原料消失,反应液用200 毫升饱和氯化铵溶液淬灭,用二氯甲烷萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡

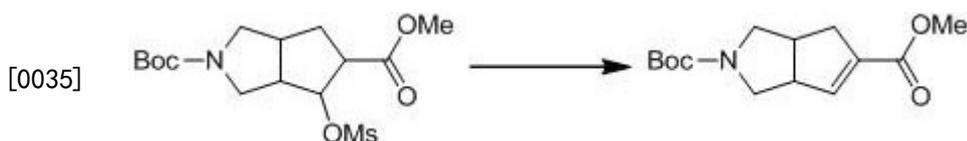
咯-2,5(1H)-二羧酸酯45.08克,收率:90%。

[0031] 实施例3:



[0033] 将43.12克(0.15摩尔)的2-叔丁基5-甲基-4-羟基六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯和30.6克(0.3摩尔)的三乙胺溶解于500毫升的二氯甲烷中,用氮气保护,滴入20.79克(0.18摩尔)甲烷磺酰氯。体系缓慢升温,室温反应过夜。薄层层析法检测原料消失,反应液用300毫升1当量稀盐酸淬灭,用二氯甲烷萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到粗品 2-叔丁基5-甲基-4-((甲磺酰基)氧)六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯50克,收率:91%,白色固体。

[0034] 实施例4:

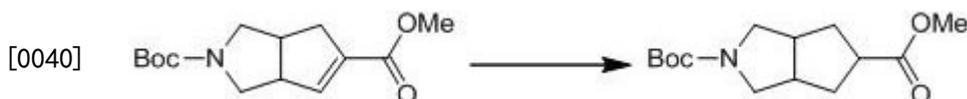


[0036] 将50克(0.138摩尔)的2-叔丁基5-甲基-4-((甲磺酰基)氧)六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯和13.93克(0.138摩尔)三乙胺溶解于400毫升的无水四氢呋喃中,回流过夜。薄层层析法检测原料消失,反应液用300毫升1当量稀盐酸淬灭,用二氯甲烷萃取反应液。有机相分离,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经过柱层析得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯31.04克,收率:93%,白色固体。

[0037]  $^1\text{H NMR}$ : $\text{CDCl}_3$  400MHz

[0038]  $\delta$ 1.38 - 1.49 (m, 9 H), 1.59 (s, 1 H), 2.48 (d, 1 H), 2.78 (dd, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 2 H), 3.38 - 3.59 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.60 (br. s., 1 H)。

[0039] 实施例5:a、

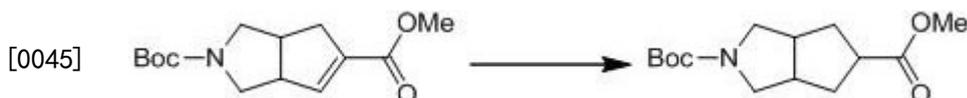


[0041] 将5克(0.019摩尔)的2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于100毫升甲醇,加入2克钯碳,用氢气3个大气压,30℃反应过夜。薄层层析法检测原料消失。催化剂经过滤除去,滤液减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯4.8克,收率:95%,白色固体。

[0042]  $^1\text{H NMR}$ : $\text{CDCl}_3$  400MHz

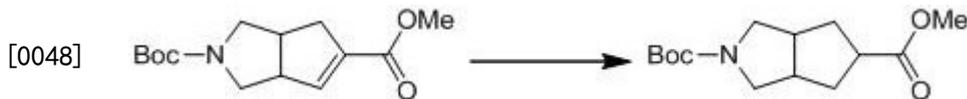
[0043]  $\delta$ 1.40 - 1.52 (m, 9 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 2 H), 2.62 (br. s., 2 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 2 H), 3.45 (br. s., 2 H), 3.66 (s, 3 H)。

[0044] 实施例5:b、



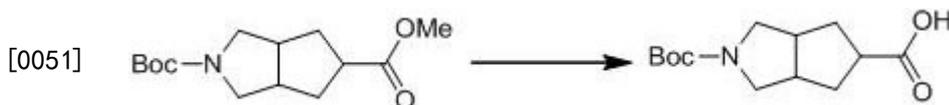
[0046] 将5克(0.019摩尔)的2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于100 毫升甲醇,加入2 克钯碳,用氢气3个大气压,50℃反应过夜。薄层层析法检测原料消失。催化剂经过滤除去,滤液减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯4.5克,收率:90%,白色固体。

[0047] 实施例5:c、



[0049] 将5克(0.019摩尔)的2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯溶解于100 毫升甲醇,加入2 克钯碳,用氢气3个大气压,80℃反应过夜。薄层层析法检测原料消失。催化剂经过滤除去,滤液减压除去溶剂得到2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯4.6克,收率:92%,白色固体。

[0050] 实施例6:



[0052] 将2.5 克 (9.3毫摩尔)的2-叔丁基5-甲基3,3a,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯21.43 毫升 (0.142 摩尔)溶解于20 毫升的甲醇中,加入0.56 克,10 毫升氢氧化钠水溶液,室温搅拌反应过夜。薄层层析法检测原料消失,减压除去溶剂。用1当量稀盐酸酸化至pH=5得到沉淀。沉淀经过滤干燥后得2-(叔丁氧羰基)八氢环戊[c]吡咯-5-羧酸2.1 克,收率:89%,白色固体。

[0053]  $^1\text{H NMR}$ : $\text{CDCl}_3$  400MHz

[0054]  $\delta$ 1.35 - 1.44 (m, 9 H), 1.68 (ddd, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 3.18 (d, 1 H), 3.40 (br. s., 1 H)。