

· 制药技术 ·

3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐的合成

王荣宽, 卓广澜*

(浙江理工大学 理学院, 浙江 杭州 310018)

摘要: 以己二酸为初始原料, 依次经酰氯化, 溴代, 苄胺环合, 水解, 还原, 脱水环合, 氢解脱苄和成盐等 8 步反应, 合成了 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐, 总收率 23%, 纯度 100%, 其结构经¹H NMR 确证。

关键词: 己二酸; 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐; 药物合成

中图分类号: O624.6; R914.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2016.11.16056

Synthesis of 3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane Hydrochloride

WANG Rong-kuan, ZHUO Guang-Lan*

(Department of chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: 3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane hydrochloride with overall yield of 23% and purity of 100% was synthesized by a eight-step reaction of chlorination, bromination, benzylamine cyclization, hydrolysis, reduction, dehydration condensation, debenzylation hydrogenolysis and salt-forming. The structure was confirmed by ¹H NMR.

Keywords: adipic acid; 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane hydrochloride; drug synthesis

8-氮杂双环[3.2.1]辛烷衍生物是一种重要的活性物质, 存在于多种药物分子中, 如治疗肥胖的 3,5-二氢-4*H*-咪唑-4-酮化合物^[1]; 治疗饮食失调, 体温调节紊乱, 睡眠和性功能障碍等症状的 5-HT 1A 拮抗剂^[2-3]; 治疗神经退行性疾病的 μ-阿片受体拮抗剂^[4]等。与 8-位取代衍生物相比, 3-位取代的 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷取代衍生物作为 MDA 受体亚单位 NR2B 拮抗剂, 在治疗神经退行性疾病时效果更佳^[5], 研究潜力较大。

目前, 关于 3-位氮取代 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷化合物的合成方法报道较多, 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷化合物的报道相对较少。文献^[6]报道了以 *N*-保护的 2,5-二羟甲基吡咯烷为原料, 经羟基的单对甲苯磺酰化反应后再在碱性条件下环合制得 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸

盐(**8**)的方法, 收率较低, 产物纯化过程复杂。

本文在文献^[7-9]方法基础上, 设计并合成了 **8**。以廉价易得的己二酸(**1**)为初始原料, 依次经酰氯化, 溴代, 苄胺环合, 水解, 还原, 脱水环合, 氢解脱苄和成盐等 8 步反应, 合成了 **8** (Scheme 1), 总收率 23%, 纯度 100%, 其结构经¹H NMR 确证。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

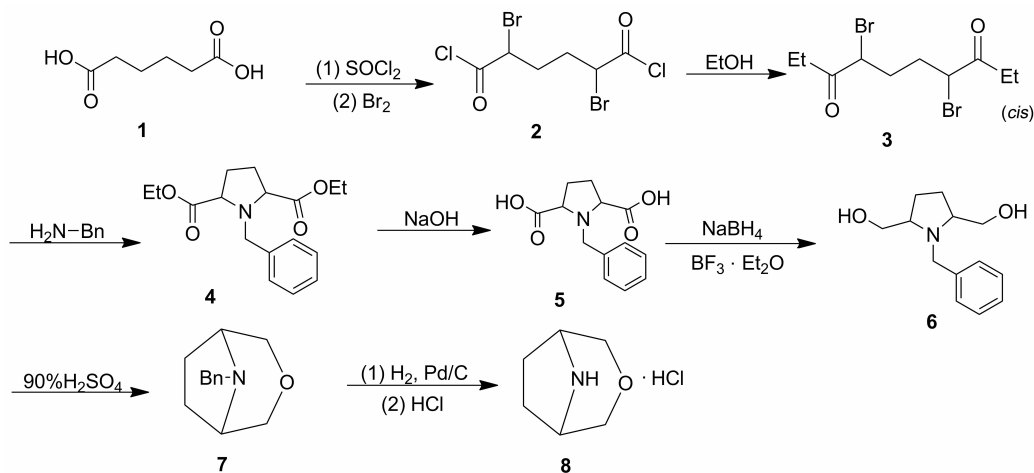
B-540 型熔点仪 (温度未校正); Varian Unity NOYA-400/54 型核磁共振仪 (D₂O 为溶剂, TMS 为内标); GC-7900 型气相色谱仪。

所用试剂均为分析纯。

收稿日期: 2016-03-01; 修订日期: 2016-08-23

作者简介: 王荣宽 (1988 -), 男, 汉族, 河南淇县人, 硕士研究生, 主要从事精细化学品的合成研究。E-mail: wrk999@163.com

通信联系人: 卓广澜, 副教授, E-mail: zhuo Guanglan@163.com



Scheme 1

1.2 合成

(1) 二溴代己二酰氯(2)的合成

在反应瓶中加入 **1** 10.0 g (68.4 mmol), 搅拌下滴加氯化亚砷 20.2 g (169.7 mmol), 滴毕, 于 70 °C 加热至固体融化(尾气用碱液吸收), 反应过夜(约 10 h)。旋蒸除去多余的二氯亚砷, 剩余物于 75 ~ 85 °C 缓慢滴加溴素 21.9 g (136.9 mmol), 滴毕(6 ~ 10 h), 反应至终点(GC 监控)。通入氮气去除溴化氢气体得淡黄色液体 **2**, 收率 86%。

(2) 3 的合成

搅拌下, 在反应瓶中加入无水乙醇 50 mL, 滴加 **2** 12 g (35.2 mmol), 滴毕(1.0 ~ 1.5 h), 反应至终点。冷却至室温, 缓慢析出白色固体, 于室温搅拌过夜, 析出晶体。冰浴冷却下(10 ~ 15 °C)抽滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解, 依次用 5% 亚硫酸钠溶液, 水, 5% 碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤除硫酸钠, 滤液旋蒸除去乙酸乙酯得淡黄色油状液体, 冷却至室温得淡黄色蜡状固体 **3** 11 g, 产率 86.7%, 纯度 98.5%; ¹H NMR δ: 4.33 ~ 4.17 (m, 6H), 2.38 ~ 2.23 (m, 2H), 2.14 ~ 1.99 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

(3) *N*-苄基-2,5-吡咯烷羧酸二乙酯(4)的合成

在反应瓶中加入 **3** 10.0 g (27.8 mmol) 和甲苯 15 mL, 于 80 °C 搅拌使其溶解; 滴加苄胺 8.9 g (83.3 mmol), 滴毕, 反应 16 ~ 18 h。于 < 25 °C 滤除苄胺盐, 滤饼用甲苯洗涤, 合并滤液和洗液, 依次用水, 饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤除硫酸钠, 滤液旋蒸除去甲苯得琥珀色油状液体 **4**, 产率 90.4%, 纯度 93.7%; ¹H NMR δ: 7.44 ~ 7.22 (m, 5H), 4.52 ~ 4.30 (m, 4H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.42 (t,

J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 ~ 1.94 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

(4) 5 的合成

在反应瓶中加入 **4** 8.0 g (26.2 mmol), 氢氧化钠 3.2 g, 混合溶液 [*V*(乙醇) : *V*(水) = 1 : 2] 40 mL, 于 50 °C 反应 10 h (TLC 监控)。旋干, 残余物用水溶解, 用二氯甲烷萃取, 水层用浓盐酸调至 pH 1 ~ 2, 析出白色固体, 过滤, 滤饼干燥得白色固体 **5** 4.5 g, 产率 68.3%, 纯度 100%; ¹H NMR δ: 7.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 5H), 4.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.47 ~ 2.31 (m, 2H), 1.96 (s, 2H)。

(5) 6 的合成

冰浴冷却, 将 NaBH₄ 6.1 g (0.16 mol) 溶于 THF 80 mL 中, 搅拌下分批加入 **5** 10.0 g (0.04 mol), 加毕, 静置 1 h; 缓慢滴加 BF₃ · Et₂O 25.5 g (0.18 mol), 滴毕, 于室温反应 2 ~ 3 h; 回流反应过夜。缓慢滴至 6 mol · L⁻¹ 盐酸中, 滴毕, 回流 2 ~ 3 h, 旋干, 残余物用水溶解, 用氢氧化钠溶液调至 pH 12 ~ 13, 析出淡黄色固体。冷却至室温, 过滤, 滤饼用甲苯(2 × 100 mL)洗涤, 滤液用甲苯(2 × 100 mL)萃取, 有机层用饱和氯化钠溶液(2 × 50 mL)洗涤, 干燥得棕红色黏稠液体 **6** 6.87 g, 产率 77.4%, 纯度 92.4%; ¹H NMR δ: 7.42 ~ 7.10 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.39 (dd, *J* = 10.9 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, *J* = 10.8 Hz, 3.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.83 (dt, *J* = 10.7 Hz, 6.8 Hz, 3H), 1.76 (dd, *J* = 8.7 Hz, 4.8 Hz, 2H)。

(6) 7 的合成

在反应瓶中加入 90% 硫酸 15 mL, 缓慢滴加 **6** 10.0 g (45.2 mmol), 滴毕, 于 150 °C 反应至生成

黑色黏稠液体。用氢氧化钠调至 pH≈10,加入甲苯 40 mL 和活性炭 1.0 g,于 70 ℃脱色 2 h。过滤,滤饼用少量甲苯洗涤,滤液加入甲苯 20 mL,分液,有机层浓缩后用混合溶剂[V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1 : 1]重结晶得白色固体 **7** 6.2 g,产率 67.4%,纯度 100%; ¹H NMR δ: 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 ~ 7.26 (m, 1H), 3.76 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.58 ~ 3.46 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.13 ~ 1.98 (m, 2H), 1.97 ~ 1.85 (m, 2H)。

(7) **8** 的合成

在高压反应釜中加入 **7** 6.2 g (30.5 mmol), 甲醇 30 mL 和 5% 钨碳 1.2 g,通氢气调节压力至 0.5 MPa,于 50 ℃反应 10 h(TLC 监测)。滤除钨碳,滤液在冰浴下通入氯化氢气体,过滤,滤饼干燥得灰白色固体 **8** 3.65 g,产率 80%,纯度 100%, m. p. 222.1 ℃; ¹H NMR δ: 4.03 ~ 3.82 (m, 4H), 3.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.17 ~ 1.94 (m, 4H)。

2 结果与讨论

为优化反应条件,我们对部分产品的合成工艺进行了研究。

(1) **4** 的合成

合成 **4** 时,采用一锅法,无需对中间产物进行提纯,简化了操作,提高了产率。虽然 **4** 可以直接用四氢锂铝或硼氢化钠/三氟化硼乙醚体系进行还原合成 **6**,但纯度不高。我们将 **4** 转化为盐酸盐进行提纯,但产率不高。

(2) **5** 的合成

合成 **5** 时,我们考察了物料比[$r = n(\textbf{4}) : n(\text{NaOH})$]对 **5** 产率的影响,结果见表 1。

表 1 r 对 **5** 产率的影响
Table 1 Effect of r on yield of **5**

r	1 : 1	1 : 2	1 : 3	1 : 4
反应时间/h	24	14	8	8
收率/%	36	50	68.3	66

由表 1 可见,氢氧化钠用量过少,反应不完全,反应时间较长;氢氧化钠用量过多,会增加后处理的困难。因此,最佳 r 为 1 : 3。

(3) **6** 的合成

合成 **6** 时,我们尝试了四氢铝锂等多种还原体系,最后确定采用硼氢化钠/三氟化硼乙醚,该体系杂质最少,纯度较高(85 ~ 92%)。

(4) **7** 的合成

合成 **7** 时,我们尝试了多种体系和方法。用对甲苯磺酰氯或甲磺酰氯对二醇单磺酰化反应中,无论如何控制反应物比例和反应条件,都有大量双磺酰化产物产生和原料残留,分离比较困难。直接用浓硫酸进行环合,反应时间较短,选择性较好。但直接用浓硫酸反应,产物炭化严重。因此我们对物料比[$\gamma = n(\textbf{6}) : n(\text{H}_2\text{SO}_4)$]和硫酸浓度进行了优化,结果见表 2。

表 2 γ 和硫酸浓度对 **7** 产率的影响
Table 2 Effect of γ and $c(\text{H}_2\text{SO}_4)$ on yield of **7**

r	反应时间*/h			收率*/%		
1 : 3	24	不完全	24	—	—	—
1 : 5	12	12	12	61.3	67.4	46.5
1 : 10	12	12	12	53.4	60.7	40.5

* 对应的硫酸浓度依次为 70%, 90%, 98%。

由表 2 可见,在 90% 硫酸下, $\gamma = 1 : 5$, **7** 产率最高(67.4%)。

参考文献

[1] Chen Y W, O Connor S J, Gunn D, *et al.* Substituted 3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones for the treatment of obesity; WO 2004058727 [P]. 2004.

[2] Adam M G, Gary P S. 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol derivatives of 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan as 5-HT1A antagonists; US 20030032648 [P]. 2003.

[3] Gary P S, Megan T, Adam M G. Azabicycylmethyl derivatives of 7,8-dihydro-1,6,9-trioxo-3-aza-cyclopenta [A] naphthaleneas 5-HT1A antagonists; US7381723 [P]. 2008.

[4] Daniel D L, Timothy J C, John R J, *et al.* 8-Azabicyclo[3.2.1]octane compounds as mu opioid receptor antagonists; US 7622508 [P]. 2009.

[5] Wayne T, David A C, Peter M M, *et al.* 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octane NMDA/NR2B antagonists; US 6432976 [P]. 2002.

[6] Beswick, Gleave R J, Hachisu S, *et al.* Tetrazole compounds as calcium channel blockers; WO 2012004604 [P]. 2012.

[7] Wortmann, Lars, Luecking, *et al.* 2-(Morpholin-4-

- yl)-1,7-naphthyridines as ATR inhibitors and their preparation and use in the treatment of hyperproliferative diseases; WO 2016020320A1 [P]. 2016.
- [8] Liu Y, Lang Y H, Patel, *et al.* The discovery of orally bioavailable tyrosine threonine kinase (TTK) inhibitors: 3-[4-(heterocyclyl) phenyl]-1*H*-indazole-5-carboxamides as anticancer agents [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**(8):3366–3392.
- [9] El-Ahmad, Youssef, Filoche-Romme, *et al.* Preparation of morpholino 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-one and 1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-6-one derivatives as Vps34 inhibitors for treating particularly cancers; WO 2013190510A2 [P]. 2013.

《合成化学》征稿简则节选

一. 来稿要求及注意事项

1. 文稿应论点明确、文字精炼、数据可靠。

2. 文稿内容应按如下顺序安排:中文和英文标题、作者姓名与单位、邮政编码、中图分类号、中文和英文摘要(包括研究目的、研究背景、研究方法、结果与讨论等内容)及关键词(3~8个),正文(图题和表题要求中文和英文对照)、参考文献。文后请附第一作者简介(姓名、出生年、性别、民族、籍贯、职称、学位、简历或研究方向);基金资助情况(项目批准号);通信联系人的姓名、职称、联系电话、E-mail。

二. 其它

1. 来稿“文责自负”,编辑部对稿件有删改权和出版使用权。请勿一稿两投。稿件发表周期一般在12个月以内,若作者要求提前发表,请在收到审稿结果时说明。校清样时,全体作者与本刊签署《论文著作权转让书》。来稿一经发表,即赠送该期期刊两册,并付一次性稿酬。

2. 联系方式:四川省成都市武侯区人民南路四段九号,中国科学院成都有机化学有限公司,《合成化学》编辑部,邮编:610041,电话:028-85255007,网站: <http://hchxcioc.com>, 邮箱: hchx@cioc.ac.cn

《合成化学》编辑部

《合成化学》变更刊期启事

为满足学术交流需要,更好地为作者和读者服务,经四川省新闻出版局批准,《合成化学》从2015年1月起由原来的双月刊更改为月刊,每月20日出版。

欢迎广大作者踊跃投稿。

《合成化学》编辑部