

• 研究简报 •

## 一种新型甲基螺苯二氮卓化合物的合成

苏 柳<sup>1</sup>, 高丽萍<sup>2\*</sup>, 罗林凤<sup>1</sup>, 周娴婧<sup>1</sup>

(1. 浙江理工大学 理学院, 浙江 杭州 310018; 2. 浙江凯普化工有限公司, 浙江 嘉兴 314200)

**摘要:** 苯二氮卓类(BZDs)是苯环与七元环融合的双环杂环化合物,是一类在中枢神经系统中起作用的药物,用于治疗各种疾病,如焦虑、癫痫发作和酒精戒断等。本文以 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸为原料,用混合酸酐法经酰胺化、保护基脱去、缩合、硫代、胍代和合环步反应合成一种新型甲基螺苯二氮卓化合物,使用 HPLC 对反应进行中控,以 32% 的收率(以 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸计),99% 的纯度得到该甲基螺苯二氮卓化合物。产物与中间体经 <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 确证。该方法原料易得、工艺操作简便、反应时间短、产品的纯度和收率良好,适合工业化生产。

**关键词:** 苯二氮卓类化合物; 双环杂环化合物; 生物活性; 酰胺化; 混合酸酐法

中图分类号: O621.3

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24035

## Synthesis of A Novel Methyl Spirobenzodiazepine Compound

SU Liu<sup>1</sup>, GAO Liping<sup>2\*</sup>, LUO Linfeng<sup>1</sup>, ZHOU Xianjing<sup>1</sup>

(1. College of Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

2. Zhejiang Chempacific Co., Ltd., Jiaxing 314200, China)

**Abstract:** Benzodiazepines(BZDs) are bicyclic heterocyclic compounds that fuse benzene rings with seven-membered rings, a class of drugs that act in the central nervous system and are used to treat a variety of conditions, such as anxiety, seizures, and alcohol withdrawal. In this paper, a novel methyl spirobenzodiazepine compound was synthesized from 1-(Boc-amino)-cyclopropane-1-carboxylic acid by mixed anhydride method through a step reaction of amidation, removal of protective group, condensation, thiohydride, hydrazine and syncyclic ring. The reaction was controlled by HPLC with a yield of 32%(measured as 1-(Boc-amino)-cyclopropane-1-carboxylic acid). The methyl spirobenzodiazepine compound was obtained with 99% purity. The products and intermediates were confirmed by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR. The method has the advantages of easy raw materials, simple process operation, short reaction time, good purity and yield, and is suitable for industrial production.

**Keywords:** benzodiazepine; bicyclic heterocyclic compound; biological activity; amidation; mixed anhydride method

苯二氮卓类药物(BZDs)及其衍生物是一类重要的杂环化合物,具有广泛的治疗和药理特性。BZDs 通过增强神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)<sup>[1]</sup>的作用,从而产生镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥、肌肉松弛和健忘的作用<sup>[2]</sup>。苯二氮卓类药物在世界许多

地方都是处方药,它们广泛适用于各种中枢神经系统疾病<sup>[3]</sup>,如抗焦虑药(氯氮平和地西泮)、抗惊厥药(氯硝西泮和氯巴唑仑)、肌肉松弛剂、麻醉药(咪达唑仑)和失眠/催眠药,以及一些运动障碍和精神病(奥氮平和氯氮平)。因此,苯二氮卓类药物的

收稿日期: 2024-03-06; 修订日期: 2024-04-02。

第一作者: 苏柳(1997-),女,汉族,陕西汉中,硕士研究生,主要从事化学合成研究, E-mail: 1587755703@qq.com。

通信作者: 高丽萍,博士,讲师,主要从事药物合成研究, E-mail: gaogao007@163.com。

进一步开发引起了有机和药物化学家的极大关注,以寻求发现新的有效的苯二氮卓类治疗剂<sup>[4]</sup>。

1,4-苯二氮卓类化合物,因其结构的微小变化可以产生许多不同的生物活性,并且新的应用不断涌现<sup>[5]</sup>。五原子杂环融合苯二氮卓类药物在治疗中枢神经系统疾病的药物中占有重要地位<sup>[6]</sup>。VARVOUNIS 等<sup>[7]</sup>,描述了苯二氮卓类药物 Pyrrolo[2,1-c][1,4]的合成;SATHISH 等<sup>[8-9]</sup>则综述了苯二氮卓类衍生物的合成和生物活性;MANTAJ 等<sup>[10]</sup>描述了从蕈霉素到含吡咯苯二氮卓类(Pyrolobenzodiazepine, PBD)的抗体-药物偶联物作为抗癌药物的发展;KUMAR 等<sup>[11]</sup>报道了一种新的合成方法,用于合成取代的1,4-苯二氮卓类药物,并评估了它们的抗结核潜力。含有三唑的化合物是具有广泛生物活性的重要杂环之一,阿普唑仑、三唑仑和咪达唑仑(图1)在化疗中的引入增强了对合成新型五原子杂环融合苯二氮

卓环系统的兴趣。阿普唑仑、三唑仑和咪达唑仑的许多类似物已被描述,它们显示出与其母体化合物相关的不同药理学特征<sup>[12]</sup>。

目前报道的苯二氮卓类似物全合成路线主要有2条。路线1,全合成新型8-氯-6-(2-氟苯基)-1-(芳基)-4*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]苯二氮卓类药物<sup>[12]</sup>(图2),该药物似乎是具有中枢神经系统抑制活性的抗惊厥药,类似于咪达唑仑和阿普唑仑。三唑环增加了苯二氮卓系统的碱度,从而赋予其在溶液中的稳定性和快速代谢。2-氨基-4-氯-2-氟二苯甲酮按照文献<sup>[12]</sup>的方法用氯乙酰氯处理,将其转化为2-(2-氯乙酰基)氨基-4-氯-2-氟二苯甲酮,经Hexamine处理得到7-氯-5-(2-氟苯基)-1,3-二氢-2*H*-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮,再用P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>处理在吡啶中生成7-氯-5-(2-氟苯基)-1,3-二氢-2*H*-1,4-苯并二氮杂卓-2-硫酮。然后,通过在正丁醇中回流,与芳香族酸酐反应,形成8-氯-6-

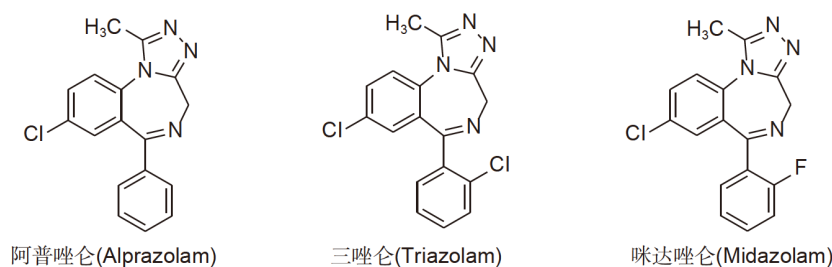


图1 五原子杂环融合苯二氮卓环化合物

Figure 1 Five-atom heterocyclic fused benzodiazepine ring compounds

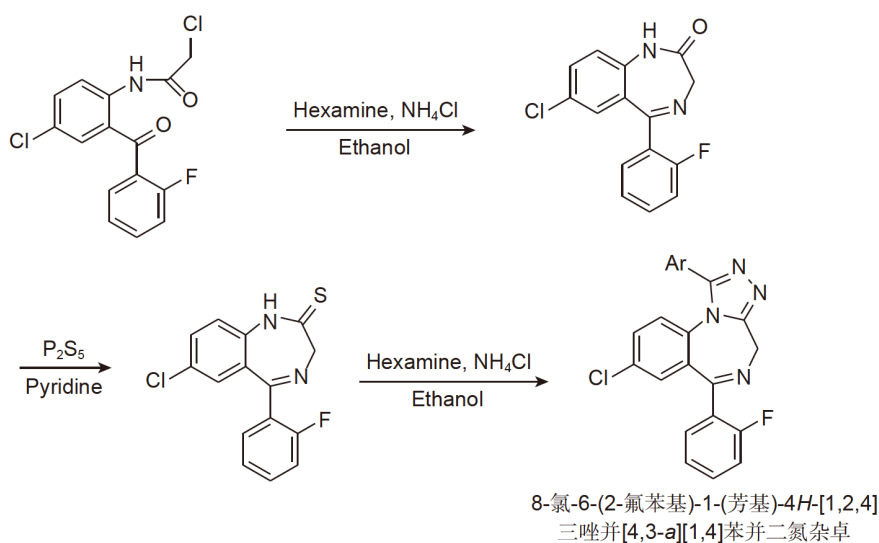


图2 苯二氮卓类似物的合成路线1

Figure 2 Synthetic route 1 of benzodiazepine analogues

(2-氟苯基)-1-(芳基)-4*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]苯并二氮杂卓。

路线 2 为夏普等<sup>[13]</sup>开发的一种简单且高产量的合成方案(图 3),用于合成新型 1,2,3-三唑并苯二氮卓类药物作为 BET 溴结构域抑制剂。这些化合物是使用多步骤过程合成的。该方法首先在布赫瓦尔德型偶联反应中将 1,2-二碘苯与苯胺缩合,得到二芳基尼林,然后通过 Sonogashira 交叉偶联在分子的第 2 个位置引入丙烯,再使用氯乙酰氯酰化得到氯乙酰胺中间体。然后将得到的中间体通过一锅进行 1,3-偶极环加成 N<sub>2</sub>/Huisgen 反应得到三唑并融合苯二氮卓酮,通过羰基与硼烷的选择性还原转化为所需的 1,2,3-三唑并苯二氮杂卓衍生物。

本文在参考文献的基础上,以 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸为原料,设计了一种新型 8-溴-6-(4-氯苯基)-1-甲基螺[苯并[*f*][1,2,4]三唑[4,3-*a*][1,4]二氮杂卓-4,1-环丙烷]的合成路线 3(图 4),并建立中间体及产品的质量标准为该新型甲基螺苯二氮卓化合物的工业放大生产奠定基础。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

AVANCE AV400 MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Agilent 1260 型液相色谱仪(美国安捷伦公司); 布鲁克 INVENIO-S 型傅里叶变换红

外光谱仪(德国布鲁克公司)。

所用试剂均为市售分析级或工业级纯。

HPLC 色谱条件: Agilent 1260; 色谱柱: XB-C18(4.6 mm×250.0 mm×5.0 mm); 波长 230 nm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 流动相: 乙腈: 水: 三氟乙酸=70.0: 30.0: 0.1, *V*: *V*: *V*。

### 1.2 合成

#### 1.2.1 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸-乙基酸酐(3)的合成

向 1 L 四口瓶中加入 46.0 g (0.23 mol) 的 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸(2), 400 mL 的二氯乙烷, 在真空条件下充入氮气, 搅拌溶解。冰水浴降温至 -5~0 °C, 保持温度不变, 缓慢加入 25.4 g (0.23 mol) 的三乙胺, 24.8 g (0.23 mol) 的氯甲酸乙酯, 在 -5~0 °C 下反应 3 h, HPLC 中控至原料 <15% (质量分数, 下同), 得到化合物 3 的酸酐溶液。

#### 1.2.2 1-(Boc-氨基)-*N*-(4-溴-2-(4-氯苯甲酰基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺(5)的合成

向 1 L 的四口瓶中加入 300 mL 二氯乙烷, 35.0 g (0.11 mol) 的 5-溴-1-(4-氯-苯甲酰基)-苯-2-胺(4), 搅拌溶解, 油浴升温, 缓慢加入第一步制得的 3 的酸酐溶液, 保持温度 75~80 °C 反应, HPLC 中控至化合物 4 <2%。反应结束后, 加入 20% 的柠檬酸水溶液(30.0 g 柠檬酸溶于 120.0 g 水中), 静置, 萃取分层, 再用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(30.0 g

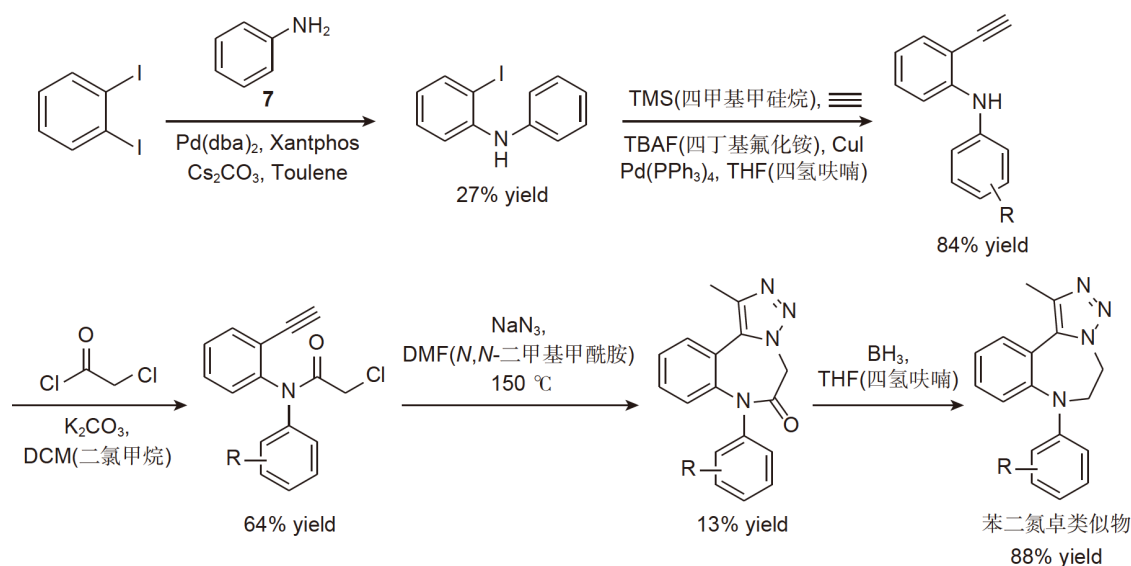


图 3 苯二氮卓类似物的合成路线 2

Figure 3 Synthetic route 2 of benzodiazepine analogues

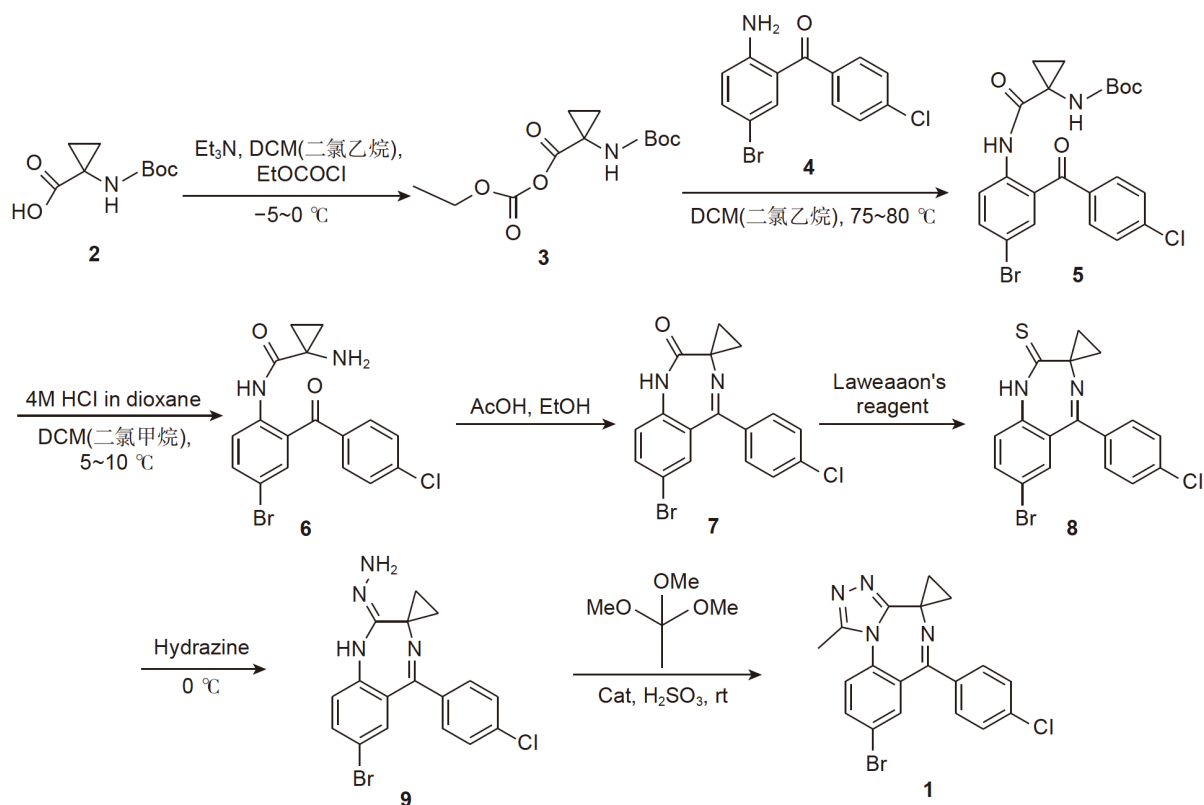


图4 甲基螺苯二氮卓化合物(1)的合成路线3

Figure 4 Synthetic route 3 of methyl spirobenzodiazepine(1)

NaHCO<sub>3</sub>溶于300.0 g水,2×50.0 g)洗涤有机相,甲苯(2×60.0 g)洗涤,减压旋蒸得5的浓缩物,纯度96%。

### 1.2.3 1-氨基-N-(4-溴-2-(4-氯苯甲酰基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺(6)的合成

将化合物5的浓缩物溶解于500 mL二氯乙烷中,完全溶解后倒入装有机械搅拌的四口瓶中,降温至5~15 °C,滴加浓度为23%的盐酸1,4-二氧六环溶液73.0 g(0.20 mol),滴加完毕后保持5~15 °C反应6 h, HPLC中控至中间体5<1%。处理反应液,减压旋蒸,加(2×160.0 g)甲基叔丁基醚,减压浓缩,后加甲基叔丁基醚300.0 g,真空抽滤得滤饼,向所得湿品中加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(27.0 g NaHCO<sub>3</sub>溶于270.0 g水),静置,萃取分层,收集有机层,用纯化水160.0 g洗涤有机层,萃取分层,将有机相旋干至恒重,得34.1 g的黄色固体6,纯度99%,收率87%; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, Chloroform-*d*<sub>3</sub>) δ: 11.03(s, 1H), 8.69(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.18(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.16(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.14~8.09(m, 2H), 8.04~7.99(m, 2H), 7.96(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.52(q, *J*=3.6 Hz, 2H), 1.28(q,

*J*=3.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, Chloroform-*d*<sub>3</sub>) δ: 194.55, 175.42, 138.59, 138.00, 136.39, 136.04, 135.03, 132.59, 132.10, 129.46, 129.24, 128.90, 128.05, 123.66, 36.52, 19.44, 12.58。

### 1.2.4 7-溴-5-((4-氯苯甲酰基)苯基)螺[苯并[e][1,4]二氮杂卓-3,1-环丙烷]-2(1*H*)-酮(7)的合成

在氮气保护下,依次加入175.0 g乙醇,34.0 g(0.09 mol)的化合物6,21.9 g(0.36 mol)的冰乙酸,在70 °C下反应3 h, HPLC中控至中间体6<2%。反应结束后,减压旋蒸至物料稠厚,加二氯甲烷350.0 g,纯化水105.0 g,加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(16.8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶解至84.0 g水中)调至pH=8~9,搅拌,静置分层,收集有机层。向有机层中加入NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×50.0 g),萃取分层,收集有机层,减压浓缩。加入二氯甲烷:正庚烷=63.6:32.6(*m*:*m*),减压浓缩,加入正庚烷(2×33.0 g),减压浓缩。加入乙酸乙酯:正庚烷=3.2:48.0(*m*:*m*),搅拌2 h,减压浓缩,干燥,得33.1 g淡黄色固体7,纯度99%,产率97%; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, Chloroform-*d*<sub>3</sub>) δ: 10.59(s, 1H), 7.69(dd, *J*=8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.49~7.41(m, 4H), 7.24(d, *J*=2.3 Hz, 1H),

7.16(d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 1.09(q,  $J=4.9$  Hz, 2H), 0.77(q,  $J=5.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101 MHz, Chloroform- $d_3$ )  $\delta$ : 172.63, 171.41, 139.27, 137.98, 135.95, 135.03, 132.59, 131.44, 129.45, 129.22, 128.90, 128.05, 123.66, 114.69, 47.06, 12.57, 11.75。

### 1.2.5 7-溴-5-((4-氯苯甲酰基)苯基)螺[苯并[e][1,4]二氮杂卓-3,1-环丙烷]-2(1H)-硫酮(8)的合成

在氮气保护下,向1 L的四口烧瓶中加入30.0 g的化合物7(0.80 mol),加入300.0 g四氢呋喃,反应0.5 h后,控制温度在20~30 °C,间接加入劳森试剂48.0 g(0.12 mol),加毕后缓慢将体系升温至50 °C,反应3 h, HPLC 中控至化合物7<1%。减压蒸除溶剂,加甲苯分别进行3次洗涤浓缩(3×70.0 g),将湿品于45 °C减压干燥6 h,得22.0 g黄色固体8,纯度98%,收率70%。

### 1.2.6 7-溴-2-胍基亚甲基-5-((4-氯苯甲酰基)苯基)-1,2-二氢螺[苯并[e][1,4]二氮杂卓-3,1-环丙烷](9)的合成

在氮气保护下,向1 L的四口烧瓶中加入100.0 g四氢呋喃,20.0 g(0.05 mol)的化合物8,降温至-5~0 °C,搅拌0.5 h,反应液由澄清变为黄色悬浊液。控制温度-5~0 °C,缓慢加入水合肼10.2 g(0.20 mol),反应1 h后将体系升温至25 °C继续反应1 h。HPLC 中控至相邻时间段内中间体8含量变化<1%,处理反应液,减压蒸除溶剂,加入纯化水300 mL洗涤1次,抽滤得滤饼,真空干燥24 h,得18.1 g黄色固体9,纯度97%,收率91%。

### 1.2.7 甲基螺苯二氮卓化合物(1)的合成

在氮气保护下,向1 L四口烧瓶中加入140.0 g四氢呋喃,16.0 g(0.04 mol)化合物9,温度控制在20~30 °C,反应0.5 h,后加入7.4 g(0.06 mol)乙酸三甲酯,1.0 g浓硫酸,反应3 h, HPLC 中控至中间体9含量变化<1%,处理反应液。减压蒸除溶剂,后加入异丙醇(3×32.0 g)洗涤,加入纯化水10 g,升温至80 °C搅拌0.5 h,冷却,抽滤,湿品用异丙醇:水=9:1( $V:V$ )混合液漂洗,真空干燥,得15.6 g淡黄色固体1,含量99%,收率92%;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, Chloroform- $d_3$ )  $\delta$ : 7.80(dd,  $J=8.6$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.51(t,  $J=6.0$  Hz, 3H), 7.37(d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.34~7.27(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.03(dt,  $J=9.8$  Hz, 6.9 Hz, 1H), 1.61~1.49(m, 1H), 0.82(dt,  $J=9.3$  Hz, 5.9 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(101 MHz, Chloroform- $d_3$ )  $\delta$ : 169.52, 157.59, 150.35, 137.27, 137.00, 136.93, 136.21, 134.68, 133.97, 133.16, 131.83, 130.55, 128.72, 124.78, 120.67, 37.89, 13.57, 12.48, 11.68。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物5的合成分析

活化羧基形成酸酐与酰胺化反应连续进行。在室温下,羧酸与胺的反应产物是铵盐而不是酰胺,因此,羧基组分必须在肽键形成前活化。目前,文献报道的形成肽键最常用的方法是碳二亚胺法(DCC法)<sup>[14-16]</sup>、混合酸酐法<sup>[17-19]</sup>、活化酯法<sup>[20]</sup>和迭氮物法。活化酯法和碳二亚胺法这两种方法用到的一些试剂比较难于得到,反应过程耗费时间比较长而且操作繁琐,不利于实验和实际生产中应用。混合酸酐法的优点是方法简单、反应速度快、比较容易得到高纯度的肽且产率一般也不错。

化合物2、4直接反应时,不能生成酰胺,形成的是铵盐。参考文献<sup>[14-16]</sup>报道的碳二亚胺法(DCC法),向1 L的四口瓶中依次加入150 mL的二氯乙烷,10 g(0.03 mol)化合物4,在真空条件下充氮气,搅拌溶解30 min,反应釜升温至80 °C,加入13 g(0.06 mol)化合物2,13.2 g(0.06 mol)的 $N,N$ -二环己基碳二亚胺(DCC),在80 °C下反应。通过HPLC监测反应发现,8 h后化合物4仍有20%的残留。当化合物2与DCC物质的量之比为1:1时,反应速率更慢,经8 h反应后,尚有50%的化合物4没有反应完全。

本实验采用的混合酸酐法,使用等当量氯甲酸乙酯与化合物2反应形成酸酐,以三乙胺为缚酸剂,在低温下进行反应,反应速度快,产物纯度高。以二氯乙烷为溶剂,1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸、三乙胺、氯甲酸乙酯、5-溴-1-(4-氯-苯甲酰基)-苯-2-胺的物质的量之比为2.0:2.2:2.0:1.0。对反应温度(表1)、原料配比(表2)进行了考察和筛选。制备酸酐生成化合物3的反应温度为-5~0 °C,酰胺化反应生成化合物5的反应温度为75~80 °C。

从表1可以看出,随着温度的升高,纯度是先升高后降低的趋势;在65~80 °C范围,随着温度的升高,溶剂对物料的溶解能力提高,酸酐分解,加热可以促进该反应的进行。当温度继续升高,纯度有所降低,发生副反应。综合反应时间、能耗、成本、反应情况等,确定75~80 °C为最佳反应温度。

表 1 反应温度对化合物 5 的影响

Table 1 Effect of reaction temperature on compound 5

| Entry | $T/^{\circ}\text{C}$ | HPLC/% |
|-------|----------------------|--------|
| 1     | 65~70                | 79     |
| 2     | 70~75                | 85     |
| 3     | 75~80                | 96     |
| 4     | 80~85                | 92     |

表 2 化合物 2 的用量对化合物 5 的影响

Table 2 The influence of the dosage of compound 2 on compound 5

| Entry | $n_{\text{氯甲酸乙酯}} : n_2$ | HPLC/% |
|-------|--------------------------|--------|
| 1     | 1.0 : 0.5                | 28     |
| 2     | 1.0 : 1.0                | 96     |
| 3     | 1.0 : 1.5                | 91     |

确定了反应温度为 75~80  $^{\circ}\text{C}$  后,反应 24 h,发现氯甲酸乙酯的用量不同,对反应也会产生影响。当氯甲酸乙酯的用量为化合物 2 的两倍时,过量的氯甲酸乙酯会同化合物 4 的氨基组分发生副反应,生成副产物,导致化合物 5 的纯度降低。当  $n_{\text{氯甲酸乙酯}} : n_2$  增加至 1.0 : 1.0 时,中控纯度明显增高,氯甲酸乙酯与化合物 2 反应完全,减少副反应的发生,因此确定氯甲酸乙酯与化合物 2 的物质的量之比为 1.0 : 1.0。

## 2.2 化合物 6 的合成分析

Boc 在碱性条件下很稳定,但是在酸性条件下很容易脱掉。脱 Boc 常用的酸是盐酸二氧六环溶液和三氟乙酸。因此分别考察了用盐酸 1,4-二氧六环溶液和三氟乙酸(TFA)脱除 Boc 的反应情况(表 3)。使用 TFA 时,收率只有 37%。由于三氟乙酸的酸性小于盐酸,使反应不完全,因此确定使用盐酸 1,4-二氧六环溶液来除去氨基保护基。

表 3 不同种类酸对化合物 6 的影响

Table 3 Effect of different kinds of acids on compound 6

| Entry | Additives   | HPLC/% | Yield/% |
|-------|-------------|--------|---------|
| 1     | HCl/Dioxane | 99     | 87      |
| 2     | TFA         | 77     | 37      |

确定了使用盐酸 1,4-二氧六环溶液来除去氨基保护基,又考察不同温度时的反应情况(表 4)。当温度达到 5~10  $^{\circ}\text{C}$  时,产物的纯度和收率都达到最高,当温度继续升高,产物的收率下降,由于温

度升高,溶解在盐酸 1,4-二氧六环溶液中的盐酸挥发过快,收率会降低。因此确定阶段二的反应温度为 5~10  $^{\circ}\text{C}$ 。

表 4 温度对化合物 6 反应的影响

Table 4 Effect of temperature on compound 6

| Entry | $T/^{\circ}\text{C}$ | HPLC/% | Yield/% |
|-------|----------------------|--------|---------|
| 1     | -5~0                 | 42     | 12      |
| 2     | 0~5                  | 65     | 32      |
| 3     | 5~10                 | 99     | 86      |
| 4     | 10~25                | 89     | 74      |

## 2.3 化合物 7 的合成

考察了使用不同的酸及反应温度对反应的影响(表 5)。相比于使用冰乙酸能使产率达到 92%,TFA 并没有很好地促进该反应,因此确定使用冰乙酸作为优化的添加剂。确定使用冰乙酸后,考察了温度对反应的影响,当温度为 30  $^{\circ}\text{C}$  时,反应的收率为 30%,当温度升高至 50  $^{\circ}\text{C}$  时,反应的收率也提高到 59%,继续升温至 70  $^{\circ}\text{C}$  时,反应的产率进一步提高到 97%。然而当反应温度升高到 80  $^{\circ}\text{C}$  时,产率已经不再提高,故选用 70  $^{\circ}\text{C}$  作为反应温度。

表 5 温度和不同种类酸对化合物 7 的影响

Table 5 Effect of different kinds of acids on compound 7

| Entry | $T/^{\circ}\text{C}$ | Additives | Yield/% |
|-------|----------------------|-----------|---------|
| 1     | 30                   | —         | 30      |
| 2     | 50                   | —         | 59      |
| 3     | 70                   | AcOH      | 97      |
| 4     | 70                   | TFA       | 81      |
| 5     | 80                   | —         | 90      |

## 2.4 化合物 1 的合成分析

1,2,4-三唑主要的合成方法中包含了叠氮化钠、三甲基叠氮基硅烷基、烷基/芳基叠氮基、肼、磺胺、胍和重氮化合物<sup>[21]</sup>。胍作为一种重要的化工原料,常用于构建各种含氮化合物。本文采用化合物 8 先和水合肼反应生成化合物 9,化合物 9 再与原乙酸三甲酯生成化合物 1。化合物 1 为固体粉末,易于纯化操作,提纯后纯度达到 99%。

## 3 结论

本文以更基础的 1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸为起始原料,经过 7 步反应合成目标产物甲基螺

苯二氮卓化合物,通过优化合成工艺和路线,使产品的纯度达到了99%,总收率达到32%(以1-(Boc-氨基)-环丙烷-1-羧酸计),避免了毒性和危险较大的试剂使用,适合工业化生产的实施。

### 参考文献

- [1] SOYKA M. Treatment of benzodiazepine dependence[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, **376**(12): 1147-1157.
- [2] ARORA N, DHIMAN P, KUMAR S, *et al.* Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, **97**: 103668.
- [3] TOLU-BOLAJI O O, SOJINU S O, OKEDERE A P, *et al.* A review on the chemistry and pharmacological properties of benzodiazepine motifs in drug design[J]. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences*, 2022, **29**(1): 287-306.
- [4] BERNARDY N C, FRIEDMAN M J. Psychopharmacological strategies in the management of post-traumatic stress disorder(PTSD): What have we learned?[J]. *Current Psychiatry Reports*, 2015, **17** (4): 20.
- [5] Robl J A, CIMARUSTI M P, L M SIMPKINS L M, *et al.* 6. Incorporation of bicyclic and substituted monocyclic azepinones as dipeptide surrogates in angiotensin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitors[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, **39**(2): 494-502.
- [6] WILLIAMS. Foye's principles of medicinal chemistry[M]. *Principles of Medicinal Chemistry*, 1995.
- [7] MOHSIN N A, QADIR M I. Recent structure activity relationship studies of 1,4-benzodiazepines [J]. 2015, **157**: 527-561.
- [8] GEORGE V J M. An update on the synthesis of pyrrolo[1,4]benzodiazepines[J]. 2016, **21**(2): 154.
- [9] ELISABET B, ENRIC L, MIQUEL V, *et al.* 1,4-Benzodiazepines and new derivatives: Description, analysis, and organic synthesis[M]. *Medicinal Chemistry*, 2018.
- [10] JULIA D. From anthramycin to pyrrolobenzodiazepine(PBD)-containing antibody-drug conjugates (ADCs)[J]. 2017.
- [11] KUMAR M M K, MOHAN M T, MAI K M G K, *et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 1,4-benzodiazepine derivatives as potent anti-tubercular agents[J]. 2018, **10**(3): 267-271.
- [12] NARAYANA B, VIJAYA RAJ K K, ASHALATHA B V, *et al.* Synthesis of some new substituted triazolo [4,3-*a*][1,4] benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **41**(3): 417-422.
- [13] LIU X, LIU Y, WANG Q, *et al.* An efficient approach to the [1,2,4]-triazolo[3,2-*d*][1,5]benzoxazepine skeleton-a novel tricyclic ring system [J]. 2010, **30**(1): 119-130.
- [14] REBEK J, FEITLER D. Improved method for the study of reaction intermediates. Mechanism of peptide synthesis mediated by carbodiimides[J]. 1973, **95**(12): 4052-4053.
- [15] REBEK J, FEITLER D. Mechanism of the carbodiimide reaction. II. Peptide synthesis on the solid phase[J]. 1974, **96**(5): 1606-1607.
- [16] THOMAS, C., BRUCE, D. Acyl transfer reactions from and to the ureido functional group. I. Mechanisms of hydrolysis of an *O*-acylisourea(2-amino-4,5-benzoxo-1,3-oxazine)[J]. 1970, **92**(22): 6561-6567.
- [17] JAMES R, VAUGHAN J. Acylalkylcarbonates as acylating agents for the synthesis of peptides [16][J]. 1951, **73**(7): 1520-1528.
- [18] HORTIN G L. Amino acids, peptides, and proteins [M]. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 2012.
- [19] ANIL S M, SHOBITH R, KIRAN K R, *et al.* Facile synthesis of 1,4-benzodiazepine-2,5-diones and quinazolinones from amino acids as anti-tubercular agents [J]. 2019, (1): 43.
- [20] TOMEI O, TAKAYUKI S, SHUNICHI Y. *et al.* Amino acids and peptides. XXVIII. A new synthesis of  $\alpha$ -amino acid derivatives by alkylation of Schiff bases derived from glycine and alanine[J]. 1977, **25** (9): 2287-2291.
- [21] DAI J, TIAN S, YANG X, *et al.* Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review[J]. 2022, **10**(4): 128-135.