

• 研究简报 •

Boc-1-氨基环丁烷羧酸的优化合成新工艺

游奇璋, 曹小冬*

(浙江理工大学 化学与化工学院, 浙江 杭州 310018)

摘要: 为了提高抗肿瘤药阿帕鲁胺(Apalutamide)的中间体 Boc-1-氨基环丁烷羧酸的合成效率, 设计了一条合成路线。以氰基乙酸乙酯和 1,3-二溴丙烷为起始原料, 经过关环、双水解和霍夫曼重排, 最后经 Boc 酸酐保护氨基, 高效合成了 Boc-1-氨基环丁烷羧酸(**5**)。产物与中间体结构经 MS(ESI)和 ^1H NMR 确证。该合成路线经优化后, 具有可控性强、产率高和操作简单等特点, 总产率可达 46%, 适合工业化大规模生产, 且有利于其作为中间体在阿帕鲁胺药物研发中的应用, 同时对三元、四元和五元环化合物的合成提供了思路借鉴。

关键词: 阿帕鲁胺; Boc-1-氨基环丁烷羧酸; 关环取代; 霍夫曼重排; 合成优化

中图分类号: O622.6

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24046

Novel and Optimized Synthesis Technology of Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic Acid

YOU Qizhang, CAO Xiaodong*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: To improve the synthesis efficiency of the intermediate Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid of the anti-tumor drug apalutamide, we designed a synthesis route. With ethyl cyanoacetate and 1,3-dibromopropane as the starting materials, Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid was efficiently synthesized through four steps including ring closure substitution, double hydrolysis, Hoffman rearrangement and *N*-protection with Boc. The results of LCMS and ^1H NMR analysis indicate the successful synthesis of Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid(**5**). This synthesis route has many advantages, such as strong controllability, high yield and simple operation, which is conducive to the scale-up production of Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid and its application as an intermediate in apalutamide drugs search and development. It has reference significance for the synthesis of ternary, quaternary, and pentacyclic compounds.

Keywords: apalutamide; boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid; ring-closure reaction; hofmann rearrangement; synthesis optimization

阿帕鲁胺(Apalutamide)是第二代非甾体雄激素受体(Androgen receptor, AR)的有效拮抗剂,对 AR 具有高亲和力,能有效地防止雄激素与受体结合,阻止 AR 向肿瘤细胞的细胞核中转移,从而抑制

肿瘤细胞生长^[1-2]。阿帕鲁胺的商品名为 Erleada,适用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)、转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)、转移性去势敏感性前列腺癌

收稿日期: 2024-03-11; 修订日期: 2024-04-22。

第一作者: 游奇璋(1998-),男,汉族,四川广安人,硕士研究生,主要从事药物化学研究, E-mail: 627613534@qq.com。

通讯作者: 曹小冬,博士,讲师, E-mail: sheldon.cao@eubulusbio.com。

(mCSPC)和去势敏感性前列腺癌(CSPC)的成年患者^[3-4]。

Boc-1-氨基环丁烷羧酸可用作 Apalutamide 合成的中间体^[5],并且很多天然产物和药物分子中都含有环丁烷结构^[6]。在药物分子设计中,环丁烷结构可以作为烷基侧链的空间限制性修饰,诱导独特的构象,从而调节药物分子的理化性质、生物活性和生物利用度^[7]。许多生物活性实验表明,环丁烷结构可能作为潜在的药物先导,或为研

究酶的机制和有机合成提供新的思路^[8]。

报道的合成氨基环丁烷羧酸的方法有 4 种。第一种是三组分的 Strecker 合成法^[9](图 1);第二种是通过乙内酰脲的 Bucherer-Bergs 反应^[10](图 2)。然而,这两种方法的反应时间长且总产率低(<20%)。第三种方法是通过 Curtis 重排合成^[11](图 3);第四种方法是通过叠氮化物取代引入氨基^[12](图 4)。这两种方法虽然使总产率提高了 20%~30%,但是都涉及到了叠氮化物的使用,有着

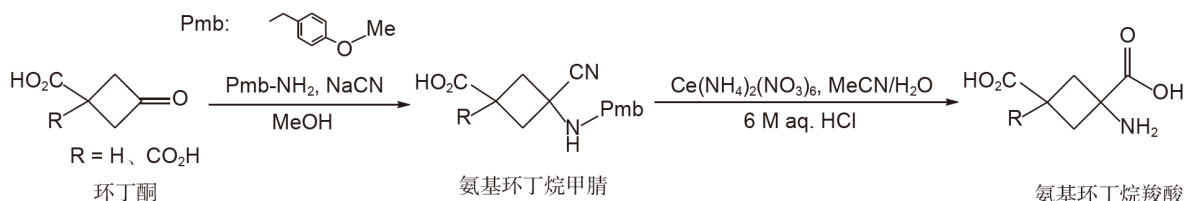


图 1 氨基环丁烷羧酸合成路线 1^[9]

Figure 1 Synthesis route 1 of aminocyclobutane carboxylic acid

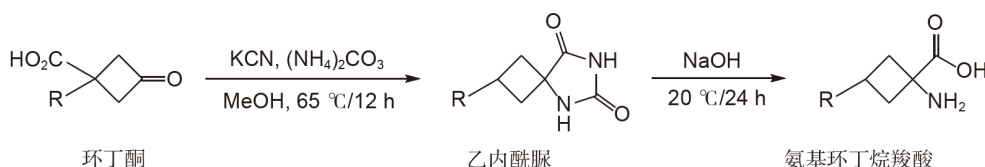


图 2 氨基环丁烷羧酸合成路线 2^[10]

Figure 2 Synthesis route 2 of aminocyclobutane carboxylic acid

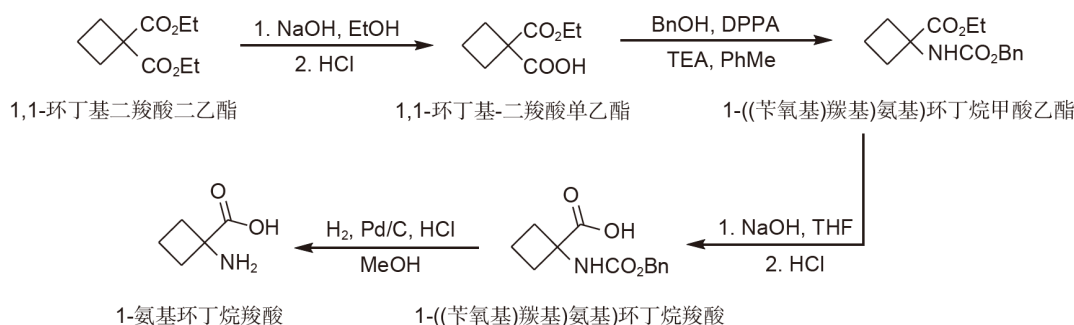


图 3 氨基环丁烷羧酸合成路线 3^[11]

Figure 3 Synthesis route 3 of aminocyclobutane carboxylic acid

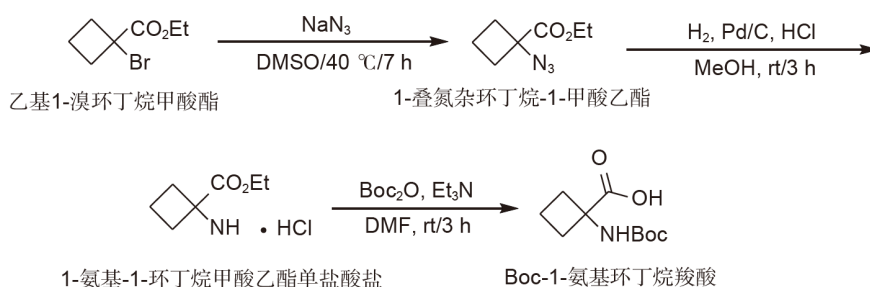


图 4 氨基环丁烷羧酸合成路线 4^[12]

Figure 4 Synthesis route 4 of aminocyclobutane carboxylic acid

较大的安全隐患。

随着氰乙酸乙酯用于环化反应^[13],以及霍夫曼重排被报道^[14], WOODARD^[15]公开了从*N*-甲酰基甘氨酸乙酯开始合成氨基环丁烷羧酸的研究,但总产率仅为30%。在此基础上,本文设计并合成了 Boc-1-氨基环丁烷羧酸的新路线,即以氰乙酸乙酯和1,3-二溴丙烷为起始原料,经过关环、双水解和霍夫曼重排,最后经 Boc 酸酐保护氨基,高效合成了 Boc-1-氨基环丁烷羧酸(**5**),产物与中间体结构经 MS(ESI)和¹H NMR 确证。该合成路线经优化后,具有可控性强、产率高和操作简单等特点,总产率可达46%,适合工业化大规模生产。本研究有利于 Boc-1-氨基环丁烷羧酸作为中间体在阿帕鲁胺药物研发中的应用,同时对三元、四元和五元环化合物的合成提供了思路借鉴。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Avance AV400 MHz 型核磁共振波谱仪(公司 DMSO-*d*₆、Methanol-*d*₄ 为溶剂, TMS 为内标, Bruker 公司); LCMS-9030 型液相色谱质谱联用仪(日本岛津); Scientific Ultimate 3000 型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技公司);安捷伦 7820A 型气象色谱系统(安捷伦科技有限公司)。

乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、正庚烷(Hep)、四氢呋喃(THF)、乙醇(EtOH)、甲苯(PhMe)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、二甲基亚砜(DMSO)、醋酸异丙酯(IPAC)、二氯乙烷(DCE)和三正丙胺购于上海安耐吉化学有限公司;氰乙酸乙酯、1,3-二溴丙烷、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)、碳酸钠(Na₂CO₃)和亚硫酸钠购于上海麦克林生化科技股

份有限公司;二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)、次氯酸钠(NaOCl)、次溴酸钠(NaOBr)、次氯酸钾(KOCl)、次氯酸钙(Ca(ClO)₂)、*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)、碳酸钾无水粉末 325 目和 TLC 薄层析板购于上海皓鸿生物医药科技有限公司;浓盐酸购于上海华英化工有限公司。所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

以氰乙酸乙酯和1,3-二溴丙烷为起始原料,经过关环、双水解和霍夫曼重排,最后接上 Boc 酸酐四步反应合成阿帕鲁胺中间体 Boc-1-氨基环丁烷羧酸(**5**),合成线路如图5所示。

(1) 1-氰基环丁基羧酸乙酯(**2**)的合成

在氮气保护下,将 855.26 g(6.19 mol)碳酸钾和 356.95 g(1.77 mol) 1,3-二溴丙烷加入到乙腈(1400 mL)中,再加入 32.63 g(0.09 mol)四丁基碘化铵并升温至 60 °C 搅拌。随后,在混合物中加入 200 g(1.77 mol)氰乙酸乙酯(**1**),在 80 °C 下回流搅拌 5 h。反应完毕后降温至 30 °C,垫 40 g 硅藻土过滤,滤饼用乙腈(3×200 mL)洗涤。合并滤液和洗涤液后减压蒸馏,45 °C 下馏分为可回收的乙腈,在 65~75 °C 得到 215.02 mL 无色液体,产率为 79%;¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.24(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.62(qdd, *J*=11.5 Hz, 9.1 Hz, 6.4 Hz, 4H), 2.23~2.04(m, 2H), 1.26(t, *J*=7.1 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: calcd for C₈H₁₁NO₂ [*M*⁺]153.1, found 153.1。

(2) 1-氨基羧基环丁烷羧酸(**3**)的合成

将 100.00 g(0.65 mol)化合物 **2** 缓慢滴加到 261.13 g(1.31 mol)质量分数(下同)为 20% 的氢氧化钠溶液中,随后滴加 148.02 mL(1.31 mol) 30%

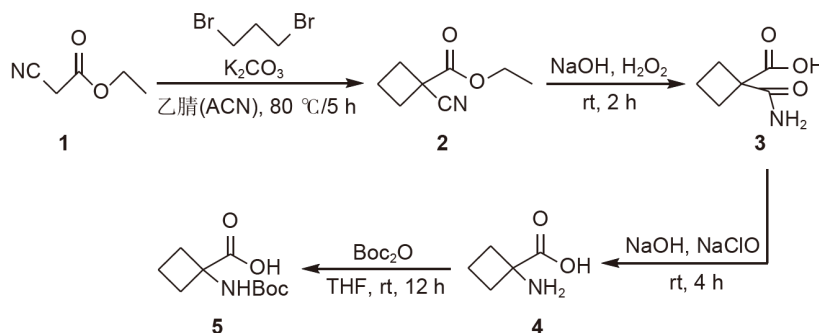


图5 阿帕鲁胺中间体 Boc-1-氨基环丁烷羧酸(**5**)的合成路线

Figure 5 Synthesis route of Boc-1-aminocyclobutanecarboxylic acid(**5**)

过氧化氢,控制温度在 20~30 ℃ 之间搅拌 2 h。反应完成后,滴加质量分数为 37% 的盐酸调 pH=8~9,用饱和亚硫酸钠溶液淬灭过量的过氧化氢。最后再滴加为 37% 的盐酸调 pH=1~2,过滤得到 80.35 g 淡黄色固体,产率为 86%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.46(s, 1H), 7.07(d, $J=47.4$ Hz, 2H), 2.35(q, $J=7.3$ Hz, 6.7 Hz, 4H), 1.82~1.69(m, 2H)。

(3) 1-氨基环丁烷羧酸(4)的合成

控制温度在 5 ℃ 以下,将 50.00 g(0.35 mol) 化合物 3 加入到 279.36 g(1.40 mol)质量分数为 20% 的氢氧化钠溶液中,在 25 ℃ 下搅拌 1 h。随后控制温度在 0~5 ℃,滴加 273.02 g(0.37 mol)质量分数为 10.49% 的次氯酸钠,混合液在 20 ℃ 下搅拌 3 h。反应完毕后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠溶液消除氧化,混合液直接用于下一步反应。

(4) Boc-1-氨基环丁烷羧酸(5)的合成

将 100 mL 四氢呋喃加入到上一步的混合液中,随后控制温度 20~25 ℃ 之间,滴加 114.35 g(0.52 mol)二碳酸二叔丁酯,在 25 ℃ 下搅拌 12 h。反应完毕后加入 HCl 调节 pH=3,用二氯甲烷萃取溶液,之后将溶液用饱和食盐水(3×50 mL)洗涤。洗涤完成后分液,合并浓缩有机相,降温至 5 ℃ 蒸发结晶得到 50.38 g 白色固体产物 5, HPLC 纯度 96.47%,产率为 68%; ^1H NMR(400 MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ : 2.58(dt, $J=13.3$ Hz, 7.7 Hz, 2H), 2.21(q, $J=10.3$ Hz, 9.7 Hz, 2H), 2.01(p, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.43(s, 9H); MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\{[\text{M}-\text{Boc}]^+\}$ 116.1, found 116.0。

2 结果与讨论

2.1 化合物 5 的合成过程分析

本文尝试多种起始原料进行化合物 5 的合成,结果如表 1 所示。发现氰乙酸甲酯或氰乙酸丙酯在与 1,3-二氯丙烷或者 1,3-二溴丙烷的取代关环反应中均存在产率低,甚至无法关环的问题。而在化合物 1 与 1,3-二溴丙烷反应时,关环难度大幅度降低,反应的速率和产率显著提升。因此本文选用化合物 1 与 1,3-二溴丙烷作为起始原料进行反应。

在第一步确定起始原料后,本文还尝试了多种碱性试剂搭配不同的溶剂去拔氢,并且还对反应温度、时间进行了研究,以提高产物产率,同时降低能耗。最终确定以碳酸钾与乙腈组合,在加

表 1 起始原料对关环反应的影响

Table 1 Effect of starting materials on cyclization reaction

序号	起始原料 1	起始原料 2	化合物 5 产率/%
1	氰乙酸甲酯		<5
2	氰乙酸甲酯		<5
3	化合物 1	1,3-二氯丙烷	26
4	化合物 1		52
5	氰乙酸丙酯		0
6	氰乙酸丙酯		<5

入催化量的四丁基碘化铵的条件下是最有效的体系(表 2)。且选用乙腈作为溶剂,后处理方便,避免了以二甲基甲酰胺或者二甲基亚砜作为溶剂后处理困难的问题。第二步为化合物 2 双水解的过程,由于化合物 3 中的酰胺基团在强酸或强碱的条件下可能会继续水解成羧酸,所以本文对该反应的时间和温度以及反应体系的 pH 值进行了严格把控,以确保反应的高效性和选择性,从而获得高产率和高纯度的产物(表 2)。第三步为化合物 3 霍夫曼重排的过程,尝试了多种碱和氧化剂的组合,在以氢氧化钠和次氯酸钠(表 3)为重排试剂的条件下有着良好的产率。最后一步为化合物 4 上叔丁氧羰基(Boc)保护氨基的过程,在以四氢呋喃为溶剂的条件下有着良好的产率。通过优化反应各步骤的条件,通过计算后,目标产物 5 的总产率可达 46%。

2.2 反应条件对取代关环的影响分析

第一步取代关环反应是合成化合物 5 的关键步骤,在烷基氰基酯和环烷基化试剂确定为化合物 1 和 1,3-二溴丙烷后,本文对反应所用到的碱性试剂和溶剂进行了筛选,结果如表 2 所示。在以碳酸钾为碱性试剂,乙腈为溶剂,且以四丁基碘化铵为催化剂,80 ℃ 反应 8 h 的条件下,产率达到 79%(序号 10)。虽然序号 17、18 中分别以二甲基甲酰胺和二甲基亚砜作溶剂时产率也较高,但是会加强后处理的难度。所以反应的最佳条件为以碳酸钾为碱性试剂,乙腈为溶剂,四丁基碘化铵作催化剂,80 ℃ 下反应 5 h。

2.3 反应条件对霍夫曼重排的影响分析

化合物 3 酰胺基团重排成氨基的过程尝试了多种条件,发现氧化剂和碱的选择对反应有着重要影响,结果如表 3 所示。化合物 3 在强氧化剂和

表 2 反应条件对化合物 2 产率的影响

Table 2 Effect of reaction conditions on the yield of compound 2

序号	碱	溶剂	催化剂	时间/h	温度/℃	化合物 2 产率/%
1	磷酸钾	二甲基乙酰胺	—	2.5	70	13
2	磷酸钾	乙腈	—	5.0	70	21
3	甲醇钠	甲醇	—	5.0	65	3
4	甲醇钠	甲苯	—	5.0	80	0
5	甲醇钠	乙腈	—	5.0	80	6
6	碳酸钾	乙腈	—	5.0	80	52
7	碳酸钾	乙腈	碘化钠	5.0	80	56
8	碳酸钾	乙腈	溴化亚铜	5.0	80	41
9	碳酸钾	乙腈	四丁基碘化铵	4.0	80	67
10	碳酸钾	乙腈	四丁基碘化铵	5.0	80	79
11	碳酸钾	乙腈	四丁基碘化铵	6.0	80	78
12	碳酸钾	乙腈	四丁基碘化铵	7.0	80	75
13	碳酸钾	乙腈	四丁基碘化铵	5.0	80	77
14	碳酸钾	甲苯	四丁基碘化铵	5.0	80	42
15	碳酸钾	二氯乙烷	四丁基碘化铵	5.0	80	0
16	碳酸钾	乙酸异丙酯	四丁基碘化铵	5.0	85	17
17	碳酸钾	二甲基甲酰胺	四丁基碘化铵	5.0	80	64
18	碳酸钾	二甲基亚砷	四丁基碘化铵	5.0	80	67
19	碳酸钾	化合物 1	—	1.0	150	<1
20	碳酸钠	乙腈	—	12.0	80	4
21	叔丁醇钠	乙醇	—	3.5	75	39
22	叔丁醇钠	化合物 1	—	4.0	110	7
23	三正丙胺	三正丙胺	—	3.0	150	12
24	氢氧化钾	甲苯	四丁基碘化铵	2.0	80	9
25	碳酸氢钾	甲苯	四丁基碘化铵	2.0	80	<1

表 3 反应条件对霍夫曼重排的影响

Table 3 Effect of reaction conditions on Hoffman rearrangement

序号	氧化剂	碱	化合物 3 产率/%
1	次溴酸钠	氢氧化钠	34
2	次氯酸钾	氢氧化钠	57
3	次氯酸钠	碳酸钠	0
4	次氯酸钠	氢氧化钾	73
5	次氯酸钠	氢氧化钠	72
6	次氯酸钙	氢氧化钠	68
7	<i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺	二环脒	41

强碱的作用下都有一定的重排效果,在以*N*-溴代琥珀酰亚胺为氧化剂,二环脒为强碱的条件下收率相对较低,以次氯酸钠和氢氧化钾效果最佳,氢氧化钠的效果相差很小。考虑成本因素,反应的

最佳条件为以次氯酸钠为氧化剂,氢氧化钠为碱,反应产率达到 72%(序号 5)。

3 结论

本文以化合物 1 和 1,3-二溴丙烷为起始原料,经过四步反应合成目标产物化合物 5,并对合成工艺进行优化。合成了化合物 5 通过核磁氢谱和质谱证明了目标产物的成功合成, HPLC 纯度达到 96.47%,总产率为 46%;优化的合成工艺中,关环取代的条件为碳酸钾作碱性试剂、乙腈作溶剂;霍夫曼重排的条件为次氯酸钠作氧化剂,氢氧化钠作碱。新合成路线具有可控性强、产率高、操作简单等特点,适合工业化大规模生产,有利于其作为中间体在阿帕鲁胺药物研发中的应用,同时对三元、四元和五元环化合物的合成提供了思路借鉴。

参考文献

- [1] SAIZO F, KAZUTOSHI F, MITSUHIISA N, *et al.* Sequential therapy with darolutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer resistant to enzalutamide or apalutamide[J]. *Cancer Medicine*, 2022, **12**(3): 3176-3179.
- [2] SCHWEIZER M T, LAWRENCE T, ROMAN G, *et al.* Pathological effects of apalutamide in lower-risk prostate cancer: Results from a phase II clinical trial [J]. *The Journal of Urology*, 2023, **209**(2): 354-363.
- [3] PANG X, WANG Y, CHEN Y. Design, synthesis, and biological evaluation of deuterated apalutamide with improved pharmacokinetic profiles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(12): 2803-2806.
- [4] 罗浩鸣, 谷江, 张永春, 等. 阿帕鲁胺治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, **27**(17): 3424-3428.
(LUO H M, GU J, ZHANG Y C, *et al.* Research progress of apalutamide in treatment of castration-resistant prostate cancer[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, **27**(17): 3424-3428.)
- [5] 林楠, 马骥驰, 范松华. 阿帕鲁胺的合成方法改进[J]. *中国医药工业杂志*, 2019, **50**(11): 1273-1277.
(LIN N, MA J C, FAN S H. Improved synthesis of apalutamide[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2019, **50**(11): 1273-1277.)
- [6] NAMYSLO J C, KAUFMANN D E. The application of cyclobutane derivatives in organic synthesis[J]. *Chemical Reviews*, 2003, **103**(4): 1485-537.
- [7] YEHIEL G, CHAPMAN A G, NAILA P, *et al.* Synthesis, NMDA receptor antagonist activity, and anticonvulsant action of 1-aminocyclobutanecarboxylic acid derivatives[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, **37**(25): 4288-4296.
- [8] DEMBITSKY M V. Naturally occurring bioactive Cyclobutane-containing(CBC) alkaloids in fungi, fungal endophytes, and plants[J]. *Phytomedicine*, 2014, **21**(12): 1559-1581.
- [9] HANRAHAN J R, TAYLOR P C, ERRINGTON W. The synthesis of 3-phosphonocyclobutyl amino acid analogues of glutamic acid *via* diethyl 3-oxycyclobutylphosphonate, a versatile synthetic intermediate [J]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1997, **4**: 493-502.
- [10] ALLAN R D, HANRAHAN J R, HAMBLEY T W, *et al.* Synthesis and activity of a potent *N*-methyl-*D*-aspartic acid agonist, trans-1-aminocyclobutane-1, 3-dicarboxylic acid, and related phosphonic and carboxylic acids[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, **33**(10): 2905-2915.
- [11] DVONCH W, FLETCHER I H, ALBURN H E. Preparation of new amino acids and 2, 5-oxazolidinediones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1964, **29**(9): 2764-2766.
- [12] KULANGIAPPAR K, ANBUKULANDAINATHAN M, RAJU T. Synthetic communications: An international journal for rapid communication of synthetic organic chemistry[J]. *Synthetic Communications*, 2014, **1**(44): 2494-2502.
- [13] AKHMEDOV S T, SADYKHOV N S, ISMAILOV V M, *et al.* Synthesis of β -substituted furans by the alkylation of β -dicarbonyl compounds by 1,2,3-trihalopropanes[J]. *Chem Heterocycl Compd*, 1984, **20**: 1184.
- [14] IZQUIERDO M. L, ARENAL I, BERNABÉ M, *et al.* Synthesis of *E* and *Z* 1-amino-2-aryl(alkyl)-cyclopropanecarboxylic acids *via* meldrum derivatives[J]. *Tetrahedron*, 1985, **41**: 215-220.
- [15] KALVLN D, RAMALINGAM K, WOODARD R. A facile procedure for the preparation of alicyclic α -amino acids[J]. *Synthetic Communications*, 2006, **34**(4): 267-272.