

## 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸的合成工艺研究

王路锋<sup>1</sup>, 褚国彪<sup>1\*</sup>, 李传宽<sup>1</sup>, 窦浩帅<sup>1</sup>, 殷利河<sup>1</sup>, 张志港<sup>1</sup>, 徐旭<sup>2</sup>

1. 中国医药研究开发中心有限公司, 北京 102206

2. 天津药物研究院, 天津 300462

**摘要:** 目的 研究 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸的合成工艺路线。方法 以 3-亚甲基环丁基腈为起始原料, 经过水解、还原、硅醚保护、硼氢化氧化、氧化等实验操作合成 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸。结果 合成了目标化合物, 并利用 NMR、HR-MS 确证了结构。结论 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸合成工艺操作性好, 条件温和, 无需贵重试剂和柱色谱操作, 适于工业化生产。

**关键词:** 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸; 3-亚甲基环丁基腈; 合成工艺

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)08-1577-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.004

## Synthesis of 3-[[tert-butyl dimethylsilyl] oxy] methyl} cyclobutane-1-carboxylic acid

WANG Lu-feng<sup>1</sup>, CHU Guo-biao<sup>1</sup>, LI Chuan-kuan<sup>1</sup>, DOU Hao-shuai<sup>1</sup>, YIN Li-he<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-gang<sup>1</sup>, XU Xu<sup>2</sup>

1. China Pharmaceutical Research and Development Center Co., Ltd., Beijing 102206, China.

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China.

**Abstract:** **Objective** To study the synthetic routes of 3-[[tert-butyl dimethylsilyl] oxy] methyl} cyclobutane-1-carboxylic acid. **Methods** With 3-methylenecyclobutane-1-carbonitrile as the starting material, 3-[[tert-butyl dimethylsilyl] oxy] methyl} cyclobutane-1-carboxylic acid was synthesized through optimized synthetic procedures by using typical synthetic operations including: hydrolysis, reduction, protection, oxidation. **Results** The target molecule was successfully synthesized and the structure was confirmed by NMR and HR-MS spectroscopy. **Conclusion** The synthesis process of 3-[[tert-butyl dimethylsilyl] oxy] methyl} cyclobutane-1-carboxylic acid has good operability, mild conditions without using expensive transition metals and column-purification, which is quite suitable for industrial production.

**Key words:** 3-[[tert-butyl dimethylsilyl] oxy] methyl} cyclobutane-1-carboxylic acid; 3-methylenecyclobutane-1-carbonitrile; synthesis

3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸甲酯作为重要的医药中间体, 对其合成已有报道<sup>[1-4]</sup>。常以 3-亚甲基环丁基腈作为起始物料, 经水解、酯化、硼氢化氧化、硅醚保护等制备<sup>[4]</sup>。3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸在医药工业中有极高的应用价值, 其合成目前尚无报道。该化合物含有羧酸结构, 可直接用于酰胺化<sup>[5]</sup>、傅克酰基化反应<sup>[6]</sup>, 因此本实验设计了合成路线, 以 6 步 68.1% 的总收率成功制备目标化合物, 样品的质量分数为 97.4%, 见图 1。

### 1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 400M 型超导核磁共振仪,

Agilent 6520 QTOF 高分辨质谱, Agilent 1260 高效液相色谱, PerkinElmer NexION™ 300X 电感耦合等离子体质谱。3-亚甲基环丁基腈, 质量分数 97.3%, 杭州凯方科技有限公司; 氢化铝锂, 天津市海纳川科技发展有限公司; 所用溶剂均购自于国药集团化学试剂有限公司提供, 使用前未经提纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 3-亚甲基环丁基-1-甲酸 (B) 的合成

500 L 反应釜中依次加入 75 L 乙醇、7.5 kg 化合物 A、37.5 L 水、13.56 kg 氢氧化钾, 开启搅拌, 加热至回流反应, TLC[PE-EA (5:1) 展开]监测至化合物 A 基本反应完全, 反应液降温, 30~35 °C

收稿日期: 2020-12-28

作者简介: 王路锋, 男, 博士, 有机化学专业。E-mail: 13920452142@163.com

\*通信作者: 褚国彪, 男, 博士, 有机合成专业。E-mail: chuguoobao@crpharm.com

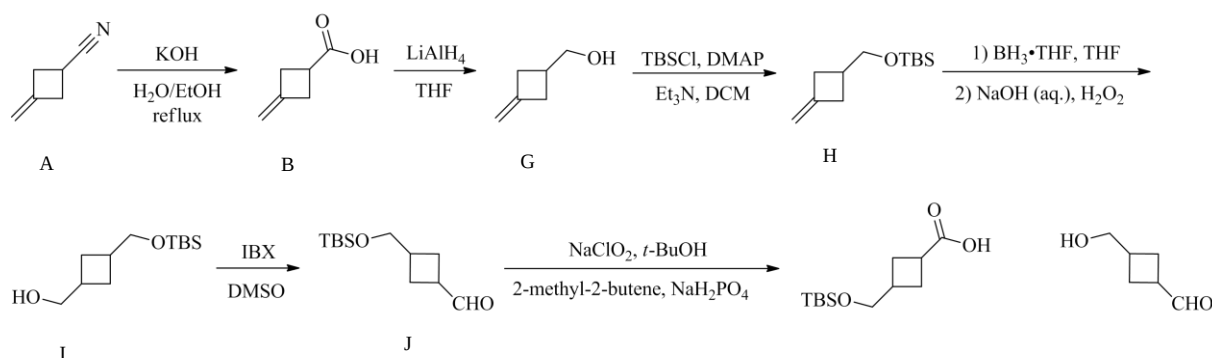


图 1 合成路线

Fig. 1 Synthetic routes

减压浓缩至几无液滴滴下, 向浓缩物中加入 18.6 L 水, 降温至 0 °C, 控温 0~10 °C 滴加浓盐酸调节 pH 2~3, 加毕, 继续搅拌 20~30 min, DCM 萃取 (18 L×3), 合并有机相, 依次用 18 L 水、饱和食盐水萃取 1 次, 分离有机相, 加无水硫酸钠干燥, 滤过, 30~35 °C 减压浓缩至干, 得无色液体 9.0 kg, 收率 99.7%。无需纯化, 直接用于下一步反应。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS) δ: 12.19 (s, 1H), 4.79~4.76 (m, 2H), 2.86~2.82 (m, 4H)。MS: *m/z* calcd for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>: 113.06 [M+H<sup>+</sup>], found: 113.10。

## 2.2 (3-亚甲基环丁基)-甲醇 (G) 的合成

200 L 反应釜中加入 45.0 L THF, 降温至 -10 °C, 加入 3.0 kg 带可溶包装的四氢铝锂, 静置 20~30 min, 开启搅拌, 分散均匀。将 9.0 kg 化合物 B 溶于 45.0 L THF 中, 滴加至反应釜中, 控温不超过 10 °C, 加毕控温 20~25 °C 反应, TLC[PE-EA (5:1) 展开]监测至化合物 B 基本反应完全。

反应完毕, 反应液降温至 -10 °C, 控温 10 °C 下滴加 6.0 L 水, 随后滴加 20% NaOH 水溶液 6.0 L, 加毕, 再加入 9.0 L 水, 控温 20~25 °C 搅拌 20~30 min, 滤过, 滤液用 DCM 萃取 (90 L×2), 合并有机相, 依次用 80 L 水洗涤 1 次, 用饱和食盐水洗涤 (120 L×2), 加无水硫酸钠干燥, 滤过, 30~35 °C 减压浓缩得淡黄色液体 7.88 kg, 收率 100%。无需纯化, 直接用于下一步反应。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS) δ: 4.73~4.70 (m, 2H), 4.56~4.53 (m, 1H), 3.41~3.38 (m, 2H), 2.64~2.59 (m, 2H), 2.38~2.31 (m, 3H)。

## 2.3 叔丁基二甲基[(3-亚甲基环丁基)甲氧基]硅烷 (H) 的合成

200 L 反应釜中依次加入 7.88 kg 化合物 G 和

59 L DCM, 搅拌溶清, 依次加入 12.2 kg 三乙胺, 1.96 kg DMAP, 降温至 -10 °C, 控温 0 °C 以下滴加 TBSCl 的 DCM 溶液 (12.10 kg TBSCl 溶于 19.7 L DCM), 加毕控温 20~25 °C 反应, TLC (PE 洗脱) 监测至化合物 G 基本反应完全, 向反应液中加入 40 L 水, 搅拌 20~30 min, 静置分液, 有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液萃取 3 次 (40 L×3), 40 L 饱和食盐水萃取 1 次, 分离有机相加无水硫酸钠干燥, 滤过, 30~35 °C 减压浓缩得到黄色油状物 18 kg, 收率 105.56%。无需纯化, 直接用于下一步反应。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS) δ: 4.77~4.75 (m, 2H), 3.62 (d, *J*=4 Hz, 2H), 2.69~2.64 (m, 2H), 2.42~2.37 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

## 2.4 3-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]甲基}环丁基甲醇 (I) 的合成

500 L 反应釜中依次加入 72 L THF、18 kg 化合物 H, 开启搅拌, 氮气保护下降温至 -10 °C 以下, 控温 0~5 °C 滴加 BH<sub>3</sub>-THF 溶液 (50.84 L, 1 mol/L THF 溶液), 加毕, 控温 20~25 °C 反应, TLC[PE-EA (5:1) 展开]检测至化合物 H 基本反应完全, 降温 -10 °C 以下, 控温 0 °C 以下依次滴加 3 mol/L NaOH 水溶液 44.7 L、27.5% 双氧水 104.8 L, 加毕, 控温 20~25 °C 反应, TLC[PE-EA (5:1) 展开]检测至硼烷中间体基本反应完全。

将反应液降至 0 °C 以下, 0~10 °C 滴加硫代硫酸钠水溶液 (27 kg 硫代硫酸钠溶于 162 L 水), 加入 250 L DCM 搅拌 20~30 min, 静置分液, 水相用 120 L DCM 萃取 1 次, 合并有机相, 用 100 L 饱和碳酸氢钠溶液洗 1 次、100 L 饱和食盐水洗 2 次, 分离有机相, 加无水硫酸钠干燥, 滤过, 减压浓缩, 得淡黄色液体 18 kg, 收率 92%, 该化合物为一对

顺反异构体, 无需纯化, 直接用于下步反应。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ , TMS)  $\delta$ : 4.42~4.31 (m, 1H), 3.55~3.44 (m, 2H), 3.38~3.25 (m, 2H), 2.32~2.17 (m, 2H), 1.93~1.86 (m, 1H), 1.72~1.68 (m, 2H), 1.46~1.38 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}^+$ : 231.18 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; found: 231.10。

### 2.5 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁基-1-甲醛(J)的合成

500 L 反应釜中依次加入 18 kg 化合物 I、180 L DMSO、32.81 kg IBX, 控温 20~25  $^\circ\text{C}$  反应, TLC[PE-EA (3:1) 展开]监测至化合物 I 基本反应完全。控温 0~10  $^\circ\text{C}$  将反应液缓慢加入水溶液中, 加毕, 保温搅拌 20~30 min, 再加入 200 L DCM, 升温至 20~25  $^\circ\text{C}$  搅拌 2~3 h, 滤过, 滤饼用 DCM 洗涤 (80 L $\times$ 2), 合并滤液, 分离有机相, 用水萃洗 (100 L $\times$ 3)、100 L 饱和食盐水萃洗 1 次, 分离有机相加无水硫酸钠干燥, 滤过, 35~40  $^\circ\text{C}$  减压浓缩得淡黄色液体 18 kg, 收率 100.7%, 该化合物为一对顺反异构体, 无需纯化, 直接用于下一步反应。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ , TMS)  $\delta$ : 9.69~9.57 (m, 1H), 3.58~3.43 (m, 2H), 3.09~3.03 (m, 1H), 2.45~2.27 (m, 1H), 2.22~2.16 (m, 1H), 2.09~2.02 (m, 1H), 1.96~1.85 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}^+$ : 229.16 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; found: 229.10。

### 2.6 3-[[叔丁基二甲基硅基]氧基]甲基}环丁烷-1-羧酸的合成

500 L 反应釜中依次加入 18 kg 化合物 J、110 L 叔丁醇、16 kg 2-甲基-2-丁烯, 开启搅拌, 降温至 0  $^\circ\text{C}$  以下, 控温 0~10  $^\circ\text{C}$  向反应液中滴加亚氯酸钠和磷酸二氢钠的混合溶液 (15.4 kg 亚氯酸钠溶于 47 kg 水中, 32.7 kg 磷酸二氢钠溶于 66 kg 水中), 加毕, 控温 20~25  $^\circ\text{C}$  反应 1~2 h, TLC[PE-EA (3:1) 展开]监控化合物 J 基本反应完全, 静置分液, 有机相中加入 110 kg 水, 控温 15~20  $^\circ\text{C}$  滴加碳酸钠水溶液调节 pH 8~9, 加毕, 加入 110 L 正庚烷, 15~20  $^\circ\text{C}$  搅拌 15~30 min, 静置分液, 有机相中加入 60 kg 水萃取, 合并水相用正庚烷萃取 (110 L $\times$ 3),

控温 15~20  $^\circ\text{C}$  向水相中加入 10% 柠檬酸水溶液调节 pH 5~6, 加毕, 15~20  $^\circ\text{C}$  搅拌 15~30 min, 加入 DCM 萃取 2 次 (110 L $\times$ 2), 合并有机相, 加无水硫酸钠干燥, 滤过, 35~40  $^\circ\text{C}$  减压浓缩得淡黄色液体 15.5 kg, 收率 63%, 质量分数 97.4%, 该化合物为一对顺反异构体。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ , TMS)  $\delta$ : 9.73 (s, 1H), 3.78~3.54 (m, 2H), 3.16~2.99 (m, 1H), 2.46~2.33 (m, 1H), 2.31~2.29 (m, 1H), 2.27~2.24 (m, 1H), 2.22~2.06 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ , TMS)  $\delta$ : 181.3 (C), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH), 33.4 (CH), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (C), 18.4 (CH<sub>3</sub>), -5.3 (CH<sub>3</sub>)。HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}^+\text{Na}^+$ : 267.1387 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]; found: 267.138 2。

## 3 讨论

本实验发展了一条高效合成 3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丁烷-1-羧酸的工艺路线, 虽然增加了一步反应, 但是总收率提高到 68.1%。该工艺所有物料、试剂廉价易得, 而且所有操作简单易控, 无需柱色谱分离, 通过简单萃取、滤过等操作即可得到高纯度产品, 可满足商业化生产的需求。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Bastos C M, Munoz B, Tait B. Compounds, compositions, and methods for increasing Cfr activity [P]. WO: WO2016105485A2. 2015-12-23.
- [2] Chan T, Guckian K, Jenkins T, et al. Irak4 inhibiting agents [P]. WO: WO2017/127430A1. 2017-07-27.
- [3] Lee P S. Methods of treating pulmonary diseases and disorders [P]. US: US20190022071. 2019-01-24.
- [4] 吴凌云, 张 鹏, 张 丽, 等. 羟基嘌呤类化合物及其应用 [P]. 中国: CN105566324A. 2016-05-11.
- [5] Vishwanatha B T M, Panguluri N R, Sureshababu V V. Propanephosphonic acid anhydride (T3P<sup>®</sup>) - A benign reagent for diverse applications inclusive of large-scale synthesis [J]. *Synthesis*, 2013, 45(12): 1569-1601.
- [6] Overman L E, Tomasi A L. Enantioselective total synthesis of hispidospermidin [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(16): 4039-4040.

【责任编辑 解学星】