



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101417951 B

(45) 授权公告日 2012.01.04

(21) 申请号 200710056212.1

(56) 对比文件

(22) 申请日 2007.10.24

US 6060609 A, 2000.05.09,

(73) 专利权人 四平市精细化学品有限公司

US 5200527 A, 1993.04.06,

地址 136000 吉林省四平市铁东区北山陵园
西路 515 号

JP 5-331139 A, 1993.12.14,

专利权人 苏州开元民生科技股份有限公司

US 5300649 A, 1994.04.05,

审查员 黄明辉

(72) 发明人 薛亮 刘长宝 刘丽娟 罗冬琦
王春艳 丁亭玉 张彦平 徐剑锋

(74) 专利代理机构 吉林省长春市新时代专利商
标代理有限公司 22204

代理人 孙国振

(51) Int. Cl.

C07D 211/88 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮的制备
方法

(57) 摘要

本发明公开了一种用于合成抗病毒医药
簇环核苷类的中间体 2- 氮杂双环 [2.2.1]
庚 -5- 烯 -3- 酮的制备方法。它是在反应器中加
入由无水亚硫酸钠、碳酸氢钠配制的水溶液，控温
0 ~ 60℃，滴加定量的甲基磺酰氯，保温反应 2 ~
4 小时，制得甲基亚磺酸钠溶液，向上述溶液中加
入定量的醚类溶剂，控温 10 ~ 60℃ 加入氯化氰，
反应 4 ~ 6 小时后，滴加环戊二烯，控制反应液 pH 值
1.5 ~ 3，反应 3 ~ 5 小时，再用氢氧化钠调节 pH
值为 7 ~ 9，静置，分出醚类溶剂，用定量氯代甲烷
分次萃取 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮，
蒸馏出氯代甲烷，制得粗品，粗品经活性炭脱色，
醚类溶剂重结晶，干燥制得 2- 氮杂双环 [2.2.1]
庚 -5- 烯 -3- 酮，产品含量达到 99.6% 以上。本
发明具有原料来源丰富，价廉，工艺简单，三废
排放量少，有利于工业化生产等优点。

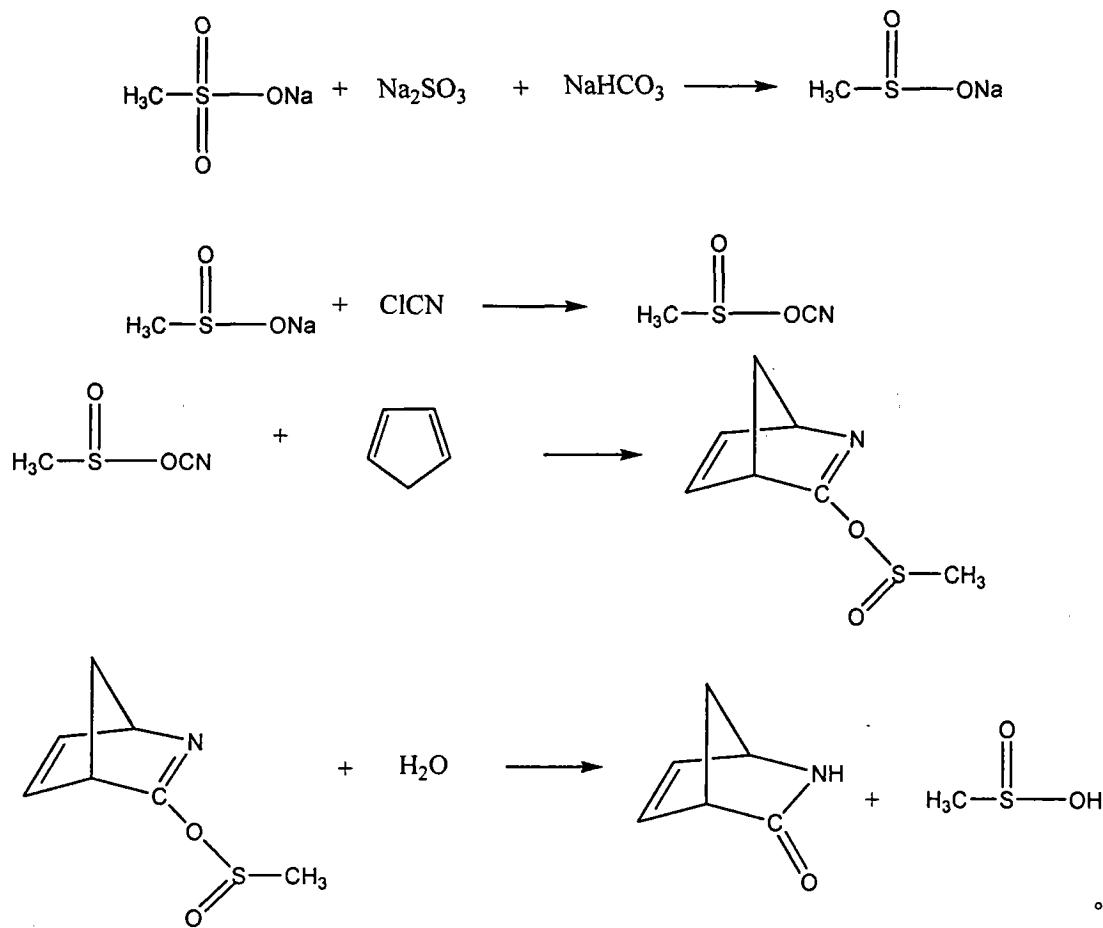
B

CN 101417951 B

CN

1. 一种抗病毒医药簇环核昔类的中间体——2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮的制备方法,其特征在于:在反应器中加入由无水亚硫酸钠、碳酸氢钠配制的水溶液,控温0~60℃,滴加定量的甲基磺酰氯,保温反应2~4小时加入定量的醚类溶剂,控温10~60℃加入氯化氰,反应4~6小时后,滴加环戊二烯,控制反应液pH值1.5~3,反应3~5小时,用氢氧化钠调节pH值为7~12,反应结束,静置分层,分出上相醚类溶剂,下相用氯代甲烷分次萃取至2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮含量小于一定量为止,合并萃取液,蒸馏回收氯代甲烷,制得2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮粗品,按质量比,粗品:活性炭:醚类溶剂为1:0.02:9加热回流脱色2~4小时,过滤,冷却5~20℃结晶,过滤,烘干制得2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮,含量≥99.6%。

2. 根据权利要求1所述的一种2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮的制备方法,其特征在于合成路线:



3. 根据权利要求1所述的一种2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮的制备方法,其特征在于:在2000mL反应器中加入由0.4mol无水亚硫酸钠、0.73mol碳酸氢钠800mL水配制的溶液,控温10~20℃,滴加0.37mol的甲基磺酰氯,保温反应2小时,制得甲基亚磺酸钠溶液,向上述溶液中加入200mL醚类溶剂,控温10~60℃加入2.1mol氯化氰,反应4~6小时后,滴加2.1mol环戊二烯,控制反应液pH值1.5~3,反应3小时,再用氢氧化钠调节pH值为8~9,静置,分出醚类溶剂,用60mL氯代甲烷分多次萃取,合并萃取液,蒸馏回收氯代甲烷,制得2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮粗品,按质量比粗品:活性炭:醚类溶剂为1:0.02:9,加热回流脱色3小时,过滤,冷却5~20℃结晶,过滤,烘干制得2-氮

双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮，含量为99.7%。

2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成抗病毒医药簇环核苷类的中间体的制备,更具体地说,它涉及一种 2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮的制备方法。

背景技术

[0002] 2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮是合成抗病毒药物簇环核苷的中间体,簇环核苷具有将构成核苷的呋喃环中的氧原子用亚甲基取代结构,因它的结构与天然核苷十分相似,所以可作为生物体各种酶的母体、抑制剂等,因它不具有糖苷键,不能被磷酸化酶,水化酶等分解,代谢途径和天然核苷也不一样,具有多种多样的生理活性,例如菌代谢物簇环二磷酸腺苷作为芒霉素 (Aristeromycin) 是众所周知的。

[0003] 2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮是作为簇环核苷中的簇环部分 2 α ,3 α - 二簇基 -4 β - 氨环戊基 -1 β - 甲醇或顺式 -4- 氨环戊基 -2- 烯 -1 β - 甲醇等化学合成中间体而最常用的化合物。

[0004] 已有的 2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮制备方法有两种。

[0005] 第一种方法:将环戊二烯和 p- 甲苯基氯化碘酰环加成得到中间体 3-p- 甲苯基 -2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2,5- 二烯,再用醋酸除去 3 位的甲苯磺酸基制备 2- 氮双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮 (R. Vince et al., J. Org. chem, 43, 2311(1978))。

[0006] 存在的缺点是:

[0007] 1、环戊二烯的用量是 p- 甲苯基氯化碘酰 1.5 ~ 35 倍摩尔量;

[0008] 2、分解中间体,醋酸必须过量 5 ~ 23 倍,同时产生大量的热量,使反应温度升高,产生副产物,收率降低;

[0009] 3、从安全和经济的角度来分析,不能满足工业化的要求。

[0010] 第二种方法:

[0011] 此法分二步:在反应瓶中加入水、氯代甲烷和苯亚磺酸二水钠盐,通入气态氯氟后继续搅拌反应 30 分钟后分出有机相,向水层加入氯代甲烷萃取后,合并萃取液用无水硫酸镁干燥后过滤除去硫酸镁,减压蒸出氯代甲烷,得到苯基氯化碘酰;在反应瓶中加入环戊二烯、甲苯,在保温的条件下滴加苯基氯化碘酰,搅拌反应 30 分钟制得中间体,放入滴液漏斗中备用;在反应瓶中加水、乙腈,在 8 ~ 13℃ 下同时滴加上述中间体和 25% NaOH 水溶液,控制 pH 值 3 ~ 3.5,反应后再中和至 pH 值为 7.5。最后经过分液、萃取、蒸馏除去溶剂,制得含量 95%、肤色的 2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮。

[0012] 存在的缺点是:

[0013] 1、采用的原料价格昂贵造成产品的制备成本高;

[0014] 2、苯基氯化碘酰、2- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -5- 烯 -3- 酮中间体必须分步精制纯化,造成工艺过程复杂;

[0015] 3、最终产品含量 95%,不能满足制药要求,难以实现工业化。

发明内容

[0016] 本发明的目的是克服了上述已有制备 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮方法存在的不足, 提供一种一是原料来源丰富、价格低廉; 二是合成工艺简单、可行; 三是产品纯度高、制造成本低、生产能耗低; 四是三废少、有利于工业化生产的一种制备 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮的方法。

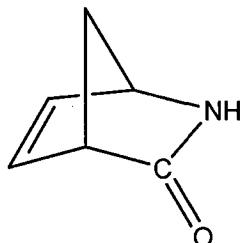
[0017] 本发明通过下述技术方案予以实现:

[0018] 1、在装有无水亚硫酸钠、碳酸氢钠水溶液的反应器中, 滴加甲基磺酰氯, 在 0 ~ 60℃ 下反应 2 ~ 4 小时后加入醚类溶剂, 控温 10 ~ 60℃ 加入氯化氰, 反应 4~6 小时后, 滴加环戊二烯, 控制反应液 pH 值 1.5 ~ 3, 反应 3 ~ 5 小时, 再用氢氧化钠调节 pH 值为 7 ~ 9, 反应结束; 静置, 分出醚类溶剂, 用定量氯代甲烷分次萃取 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮, 蒸馏回收氯代甲烷, 制得粗品。用活性炭脱色, 醚类溶剂重结晶, 制得 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮。

[0019] 2、产品结构式及分子式是:

[0020] 结构式

[0021]

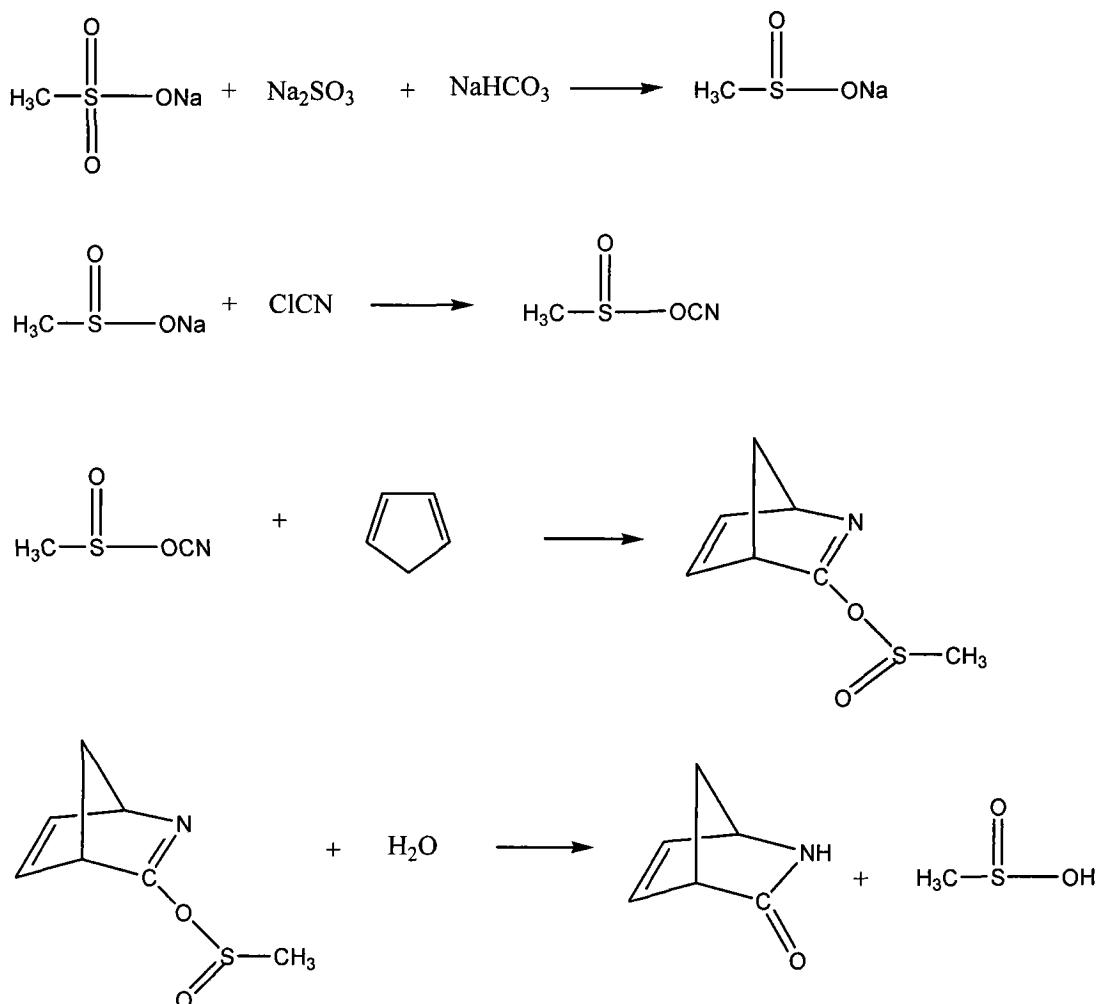


[0022] 分子式

[0023] C₆H₇NO

[0024] 3、合成路线

[0025]



[0026] 本发明与已有的制备方法相比其有益效果是:(1)由于采用的原料来源丰富,价廉易得,所以制造成本较低;(2)制备过程的中间产物不需提纯、精制,便可向下一步进行,从而使工艺过程简捷流畅;(3)对粗制品采用脱色、萃取、结晶等工艺,使产品纯度达到了99.6%以上,满足了制药要求;(4)三废排放量少,有利于工业化生产。

具体实施方式

[0027] 下面可通过实例,进一步详细描述本发明的制备方法。

[0028] 实施例1:在反应器中加入由45g无水亚硫酸钠、55g碳酸氢钠800mL水配制的溶液,控温10~20℃,在1小时内滴加41g的甲基磺酰氯,保温反应2小时,加入200mL醚类溶剂,控温28~38℃。控温10~60℃加入130克氯化氰,反应4~6小时后,滴加117克环戊二烯,(用气相色谱检测有机相中环戊二烯含量小于50mg/mL),控制反应液pH值1.5~2.0,反应3小时,再用氢氧化钠调节pH值为7.5~8。静置,分出醚类溶剂,用60mL二氯甲烷分6次萃取,直至下相中2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮浓度小于32mg/mL。合并萃取液,蒸馏回收二氯甲烷,制得195g粗品。在蒸馏瓶中加入活性炭9g,醚类溶剂1400g,加热回流脱色3小时,过滤,冷却5℃结晶,过滤,干燥得2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮166.2g,含量为99.7%。

[0029] 实施例2:在反应器中加入由45g无水亚硫酸钠、60克碳酸氢钠1000mL水配制的溶液,控温10~20℃,在1小时内滴加41g的甲基磺酰氯,保温反应2小时,加入200mL醚

类溶剂,控温 25 ~ 30℃,控温 10 ~ 60℃加入 141 克氯化氰,反应 4~6 小时后,滴加 122 克环戊二烯,(用气相色谱检测有机相中环戊二烯含量小于 50mg/mL),控制反应液 pH 值 1.5 ~ 2.0,反应 3 小时,再用氢氧化钠调节 pH 值为 7.5 ~ 8。反应结束,其他同实例 1。制得 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -3- 酮 158.1g,含量为 99.8%。