2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸的不对称合成

付行花 樊俭俭 邹爱宗 俞娟 何广科 朱红军*

(南京工业大学理学院 南京 211816)

摘要 设计了以 *D*-谷氨酸或 *L*-谷氨酸为原料, 经氨基保护、4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化环合、还原脱水成烯、不对称 Simmons-Smith 反应、水解, 高立体选择性合成 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸的路线。用 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 单晶 X 衍射等对中间体及目标产物进行了结构表征。优化了 DMAP 催化环合、Simmons-Smith 和水解反应的工艺条件, 结果表明, DMAP 催化环合反应在原料比为 $n(\text{DMAP}) : n(\text{二碳酸二叔丁酯}) : n(\text{吡啶}) = 0.40 : 4.0 : 1.0$ 条件下, (*R*)-5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯的收率可达 82%; Simmons-Smith 反应随着反应时间延长, 顺式结构与反式结构含量比不断变化, 直到反应时间为 19.5 h 时, 顺式与反式达到最佳比为 6 : 1, 收率为 75%。总收率达 30%, *de* 值 72%。

关键词 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸; 谷氨酸; DMAP 催化环合; 水解反应; 不对称合成

Asymmetric Synthesis of 2-Azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic Acid

Fu, Xinghua Fan, Jianjian Zou, Aizong Yu, Juan He, Guangke Zhu, Hongjun*

(College of Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

Abstract 2-Azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acids were obtained via amino protection, 4-dimethylaminopyridine (DMAP) catalytic cyclization, reduction-dehydration into alkene, asymmetric Simmons-Smith reaction and hydrolysis reaction from glutamic acid. The intermediates and target products were characterized by ^1H NMR and ^{13}C NMR. (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid and (1*S*,3*S*,5*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid were analyzed by X-ray diffraction as well. The process conditions about DMAP catalytic cyclization reaction, Simmons-Smith reaction and hydrolyzation were discussed. The results show that the yield of (*R*)-1,2-di-*tert*-butyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate was 82% at the ratio of $n(\text{DMAP}) : n(\text{di-}tert\text{-butyl dicarbonate}) : n(\text{pyridine}) = 0.40 : 4.0 : 1.0$. The ratio of *cis/trans*-form varied with the reaction time in Simmons-Smith reaction, which gave a best ratio of 6 : 1 at 19.5 h. The total yield is 30%, and the *de* value is 72%.

Keywords 2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid; glutamic acid; DMAP catalytic cyclization; hydrolysis reaction; asymmetric synthesis

肝炎即肝脏的肿胀或炎症, 导致肝炎的主要原因是感染丙型肝炎病毒, 全球近 1.7 亿人感染了慢性丙型肝炎病毒, 但在丙型肝炎对肝脏造成严重损害和后果前, 丙型肝炎病毒感染者可能并没有任何症状^[1]。西方发达国家, 丙肝已成为肝移植的重要原因, 在确诊的丙型肝炎肝硬化中肝癌发病率以每年 1%~4% 的幅度递增, 因此开发新的治疗丙型肝炎药物成为医药科研人员研究的热点^[2]。百时美施贵宝公布的新型治疗丙肝药物分子结构 BMS-1^[3], 其两端是由不同构型的 2-氮杂双环[3.1.0]己烷类化合物连接咪唑环通过中间桥基形成一个

对称的分子结构; 类似分子结构也于多篇专利中被报导, 如专利 WO 099527^[4] 公开了新型丙型肝炎药物的结构式 **M₁** 和 **M₂**; 专利 WO 117635^[5] 公开了丙型肝炎药物中间体通式 **M₃**; 专利 WO 052850^[6] 公开了一类用于抑制二肽基肽酶类药物结构 **M₄**, 不难看出 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸化合物是这些新型药物关键中间体。

基于 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸化合物的重要性, 一些专利对其合成作了一定的报道, 如 2004 年 Vu 等^[6] 以 *L*-焦谷氨酸为原料合成了中间体(1*S*,3*S*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**R1'**); 2008 年

* E-mail: zhuhj@njtech.edu.cn

Received March 3, 2014; revised March 31, 2014; published online April 18, 2014.

Project supported by the National Key Technology R&D Program of the Ministry of Science and Technology (No. 2011BAE06A07-04).

国家“十二五科技支撑计划”(No. 2011BAE06A07-04)资助项目。

图1 代表性的含氮杂双环己烷结构单元的化合物

Figure 1 Representative compounds containing azabicyclo[3.1.0]hexane structure unit

Aissaoui 等^[7]以 *L*-焦谷氨酸乙酯为原料合成了中间体 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸-2-叔丁酯-3-乙酯; 2012 年 Neitz 等^[8]以 *D*-焦谷氨酸为原料合成了中间体 (3*R*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸-2-叔丁酯-3-乙酯; 2013 年 Borriellom 等^[9]以 *D*-焦谷氨酸为原料合成了中间体 (3*R*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯. 这几篇专利中对化合物 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸的合成均存在着操作复杂, 反应步骤多, 收率不高等缺点. 因此本文在优化上述文献[6~9]的基础上, 设计了一条以谷氨酸为原料经氨基保护, 环合, 还原, 西蒙斯-史密斯反应, 水解, 高收率、高立体选择性合成 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸的路线(以 *D*-谷氨酸为原料的合成路线如图 2 所示, 以 *L*-谷氨酸为原料的合成路线与其类似).

1 结果与讨论

1.1 DMAP 催化环合的研究

目前文献报道的合成 5-氧代吡咯-1,2-二甲酸酯的方法主要是先合成焦谷氨酸酯, 再经二碳酸二叔丁酯

图2 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸的合成路线

Figure 2 The synthetic route of 2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid

(Boc)保护氨基得到. 而合成焦谷氨酸酯主要有如图 3 所示的两条途经^[10], 其不同点在于酯化和环合的次序. 我们研究发现这两种方法条件不易控制, 高温环合这步容易消旋化和碳化. 而 4-二甲氨基吡啶(DMAP)是一种新型高效催化剂, 广泛用于催化酰化、酰胺化、酯化、硅烷化等反应^[11]. 与传统酰化催化剂相比, DMAP 催化酰化反应有反应温度低、反应速率快、收率高等优点, 特别是对空间位阻大的酰化反应有独特的效果^[12]. 使用 DMAP 时, 一般加入吡啶或者三乙胺作为助催化剂, 以减少 DMAP 的用量^[13]. 为此, 我们先用 Boc 保护谷氨酸中的氨基, 再以 DMAP 为环合催化剂, 催化环合得到 5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(R4). 考察了 *n*(Boc-*D*-谷氨酸):*n*(DMAP):*n*(Boc)对 5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯收率的影响, 结果见表 1. 由表 1 Entries 1~6 可知: *n*(DMAP):*n*(Boc-*D*-谷氨酸)的物质的量比由 0.20:1.0 增加到 0.50:1.0, 产品的收率先增加后减少, 当物质的量比在 0.40:1.0 时, 产品收率达到最佳值 80%; 表 1 Entries 7~12 可知, 随着 Boc 用量的增加, 产品收率逐渐增高, 当 *n*(BOC):*n*(Boc-*D*-谷氨酸)=4.0:1.0 时, 收率达到最佳值 82%.

1.2 不对称 Simmons-Smith 反应的研究

Simmons-Smith 反应是立体专一的顺式加成, 通常会受到位阻效应的影响, 反应在双键位阻较小的一侧发生^[14,15,16]. 但是当双键上有一个手性碳, 且该手性碳

图3 文献报道的合成路线

Figure 3 The reported synthetic route

表1 原料 Boc-D-谷氨酸(R5)与试剂物质的量比(R)-5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(R4)收率的影响

Table 1 Effect of the molar ratio of Boc-D-glutamic acid (R5) with reagents on the yield of (R)-1,2-di-tert-butyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (R4)

Entry	$n(\mathbf{R5}) : n(\text{DMAP}) : n(\text{Boc})$	Yield/%
1	1.0 : 0.20 : 4.0	36
2	1.0 : 0.30 : 4.0	38
3	1.0 : 0.35 : 4.0	44
4	1.0 : 0.40 : 4.0	80
5	1.0 : 0.45 : 4.0	45
6	1.0 : 0.50 : 4.0	43
7	1.0 : 0.40 : 2.0	41
8	1.0 : 0.40 : 3.0	53
9	1.0 : 0.40 : 3.5	56
10	1.0 : 0.40 : 4.0	82
11	1.0 : 0.40 : 4.5	65
12	1.0 : 0.40 : 5.0	64

上又连有羟基取代基时,由于羟基可与锌配位,反应往往在羟基同侧发生^[17].

参考 Simmons-Smith 反应^[18,19], 本文由原料 **R3** 和 CH_2I_2 及 Et_2Zn 高立体选择性合成得到化合物 **R2** 和 **R2'**. 其推测反应机理如图4所示. 二乙基锌先与氯碘甲烷生成化合物 EtZnCH_2Cl , Zn 可与 **R3** 手性碳所连的羰基氧配位, 将有关基团锚定在羰基的同侧, 因此亚甲基加成于叔丁氧羰基的同侧, 生成顺式产物. 由于 Zn 与羰基的作用没有与羟基的作用强, 及手性碳的另一侧空间位阻较小, 因此也会有少量反式产物 **R2'** 产生. 同时发现反应时间对该反应的立体选择性有一定影响, 用 HPLC 监控该反应的结果如图5所示. 当反应时间到 19.5 h 时两者之间的比例达到最佳为 6 : 1, 顺式占主体部分.

同时, 我们也考察了温度对于反应结果的影响. Simmons-Smith 反应中用到的试剂二乙基锌比较活泼, 一般需要加入配体或者辅助试剂^[20], 由此我们考察了

图4 推测 Simmons-Smith 反应历程

Figure 4 Possible paths for the Simmons-Smith reaction

图5 中间体 **R2** 和 **R2'** 含量随反应时间变化的曲线Figure 5 The content of intermediates **R2** and **R2'** varied with the reaction time

—30, —20 和 —10 °C 时反应情况. 当温度为 —30 °C 时, 原料 **R3** 在 30 h 时才反应完全, 顺式产物与反式产物比为 6 : 1; 温度为 —20 °C 时, 在 19.5 h 时原料 **R3** 反应完全, 顺式产物与反式产物比为 6 : 1; 温度为 —10 °C 时, 在 15 h 时原料 **R3** 反应完全, 但是副产物较多, 所需的产物含量很少. 结果表明当反应温度在零下 20 °C 时, 相应的产率和立体选择性达到最佳.

1.3 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯(**R2** 和 **R2'**)的水解

氢氧化钠是常用的酯水解试剂, 早在 1979 年, Hall

等^[21]已经对以氢氧化钠为碱性试剂对磷酰胺类化合物的立体选择性水解有了一定研究,之后,于1986年唐除痴等^[22]研究旋光性硫代磷酰氯的碱性水解过程中发现,其磷原子构型发生了翻转;此后,于1992年唐除痴等^[23]研究了不同氨基磷酰胺的水解,结果证明该类化合物碱性水解的立体化学为构型翻转;1996年Parr等^[24]在吡咯环上甲酸甲酯的碱性水解过程中发现化合物发生了差向异构化。

由于化合物 **R2** 和 **R2'** 结构中含有的 Boc 在酸性条件下易发生水解,为此对其在氢氧化钠溶液中的水解情况进行了研究,水解后得到产物 **R1** 和 **R1'**, 它们的比例为 4 : 1。结合得到 **R1** 和 **R1'** 的单晶分析结果(见第 1.4 节)和第 1.2 节的讨论,可以看出有关化合物在水解过程中羧基的 α -碳可能发生了构型翻转,即构型为 (1*R*,3*R*,5*R*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯 (**R2**) 水解得到产物 (1*R*,3*S*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸 (**R1**); 构型为 (1*S*,3*R*,5*S*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯 (**R2'**) 水解得到产物 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸 (**R1'**)。所测化合物 **R1**, **R1'**, (1*S*,3*R*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸 (**S1**) 和 (1*R*,3*R*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸 (**S1'**) 的比旋光度分别为 $[\alpha]_D^{25} -80.2$, -43.7 , $+85.5$, $+42.1$ (c 0.2, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$)。其中 **R1** 与 **S1**, **R1'** 与 **S1'** 分别是对映体,有关结果也证明了所推测水解过程中羧基所在 α -碳发生了构型翻转。有关构型翻转机理还有待进一步研究。

1.4 **R1** 与 **R1'** 的晶体结构

为了进一步确定手性 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸 **R1** 和 **R1'** 的结构,我们用 X 射线单晶衍射方法对 **R1** 和 **R1'** 的结构进行了分析。**R1** 的晶体结构如图 6 所示,分子中的部分键长键角列于表 2 中。**R1'** 的晶体结构如图 7 所示,分子中的部分键长键角列于表 3 中。

图 6 **R1** 的晶体结构

Figure 6 Crystal structure of **R1**

图 7 **R1'** 的晶体结构

Figure 7 Crystal structure of **R1'**

表 2 **R1** 的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths and angles for **R1**

Bond length/Å			
N—C(7)	1.336(4)	O(3)—C(7)	1.220(3)
N—C(1)	1.437(4)	C(3)—C(4)	1.533(4)
N—C(4)	1.459(4)	O(4)—C(7)	1.337(3)
O(1)—C(6)	1.183(3)	O(4)—C(8)	1.472(4)
C(1)—C(2)	1.479(5)	C(8)—C(11)	1.491(5)
O(2)—C(6)	1.317(4)	C(2)—C(3)	1.519(5)
Bond angle/(°)			
C(7)—N—C(2)	122.2(3)	N—C(5)—C(4)	104.2(3)
C(7)—N—C(5)	124.3(3)	C(6)—C(5)—C(4)	110.4(3)
C(2)—N—C(5)	113.4(3)	N—C(5)—H(5A)	109.4
C(2)—C(1)—C(3)	59.2(3)	O(3)—C(7)—N	124.4(4)
N—C(2)—C(3)	106.5(4)	O(4)—C(8)—C(10)	102.0(3)
N—C(2)—C(1)	115.3(4)	C(9)—C(8)—C(10)	111.9(4)
N—C(5)—C(6)	113.9(3)	O(4)—C(8)—C(11)	110.9(4)

表 3 **R1'** 的部分键长和键角

Table 3 Selected bond lengths and angles for **R1'**

Bond length/Å			
N—C(7)	1.336(4)	O(3)—C(7)	1.220(3)
N—C(1)	1.437(4)	C(3)—C(4)	1.533(4)
N—C(4)	1.459(4)	O(4)—C(7)	1.337(3)
O(1)—C(6)	1.183(3)	O(4)—C(8)	1.472(4)
C(1)—C(2)	1.479(5)	C(8)—C(11)	1.491(5)
C(1)—C(5)	1.488(5)	C(2)—C(3)	1.519(5)
Bond angle/(°)			
C(7)—N—C(1)	122.8(3)	N—C(4)—C(3)	104.2(2)
C(7)—N—C(4)	124.7(2)	O(3)—C(7)—N	124.2(3)
C(1)—N—C(4)	112.3(2)	O(3)—C(7)—O(4)	125.1(3)
N—C(1)—C(2)	107.4(3)	N—C(7)—O(4)	110.6(2)
N—C(1)—C(5)	116.4(3)	O(4)—C(8)—C(11)	110.1(2)
C(2)—C(1)—C(5)	60.5(2)	O(4)—C(8)—C(9)	109.5(3)
N—C(4)—C(6)	112.0(2)	C(11)—C(8)—C(9)	113.5(3)

化合物 **R1** 和 **R1'** 单晶均属于单斜晶系 $P2(1)/n$ 空间

群. 由 **R1** 的晶体结构图 6 可以看出, 以 N 原子所在的五元吡咯环为平面, N 原子的左侧 C(1)羧基与其右侧 C(6)亚甲基处于异侧, **R1** 属反式构型, 即为化合物 (1*R*,3*S*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸; 相应的 **R1'** 的晶体结构图 7 也能明显地观察到 N 原子左侧 C(5)亚甲基与其右侧 C(6)羧基处于同侧, **R1'** 属顺式构型, 即为化合物 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸.

2 结论

以谷氨酸为起始原料, 经氨基保护、环合、还原、西蒙斯-史密斯反应、水解等 5 步反应高立体选择性合成目标化合物 (1*R*,3*S*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**R1**)和 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**R1'**), 并探讨了 DMAP 催化环合的最优条件, 推测了西蒙斯-史密斯反应的反应历程, 最后得到了目标化合物 **R1** 和 **R1'** 的单晶.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司生产的 X-4 数字显示显微熔点测定仪; Bruker 400 型核磁共振仪, 以 TMS 为内标氘代氯仿(CDCl₃)或者氘代二甲(DMSO-*d*₆)亚砜; 美国 Varian 公司生产的 Varian 1200 型高效液相色谱仪(HPLC) Kromasil-C18 反相柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 申光 SGW-1 自动旋光仪. 所有溶剂均为分析纯, 甲苯、四氢呋喃经金属钠回流干燥, 使用前蒸出. 薄层色谱(TLC)使用青岛海洋化工分厂生产的硅胶(200~300 目).

3.2 实验方法

3.2.1 Boc-*D*-谷氨酸(**R5**)的制备

2000 mL 四口烧瓶中加入 *D*-谷氨酸(**R6**) (100 g, 0.70 mol)、1000 mL NaOH 水溶液(85 g, 2.1 mol), 冷却到 0 °C, 加入二碳酸二叔丁酯(180 g, 1.0 mol), 常温反应 20 h^[25,26]. 用 3 mol/L 的 HCl 溶液调节 pH 至 3. 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸, 得到化合物 **R5** 146 g, 收率 87%. m.p. 109~111 °C (lit.^[26] 113~114 °C). Boc-*L*-谷氨酸(**S5**)的合成方法同 **R5**.

3.2.2 (*R*)-5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(**R4**)的制备

将 Boc-*D*-谷氨酸(**R5**) (10 g, 41 mmol)溶于 100 mL 乙酸乙酯中, 再加入吡啶(3.2 g, 41 mmol)、二碳酸二叔丁酯(36 g, 163 mmol), 35 °C 下搅拌反应 15 h. 冷却至 20 °C, 加入 DMAP (2.0 g, 16 mmol), 室温下搅拌反应 24 h^[25,27]. 加入 30 mL 水, 继续反应 30 min. 依次用磷酸缓

冲溶液、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩溶剂, 得到棕黄色黏稠的油状物, 用石油醚和乙酸乙酯重结晶, 得到淡黄色固体 **R4** 7.1 g, 收率 67%. m.p. 54~56 °C (lit.^[25] 53~54 °C); $[\alpha]_D^{25} + 46.1$ (*c* 0.2, CH₃CH₂OH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.48 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.96~2.01 (m, 1H), 2.23~2.32 (m, 1H), 2.42~2.48 (m, 1H), 2.58~2.62 (m, 1H), 4.63 (dd, *J*=9.5, 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 173.4, 170.3, 149.3, 82.7, 77.0, 59.5, 31.0, 27.8, 21.6; ESIMS *m/z*: 308.2 (*M*+Na⁺).

(*R*)-5-氧代吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(**S4**)的合成与 **R4** 合成方法类似. 且 $[\alpha]_D^{25} - 46.7$ (*c* 0.2, CH₃CH₂OH) [lit.^[28] -36.7 (*c* 1, CHCl₃)].

3.2.3 (*R*)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(**R3**)的制备

将 **R4** (10 g, 35 mmol)溶于 200 mL 无水四氢呋喃中, 冷却至 -75 °C, 在氮气保护下缓慢加入 35 mL 二异丁基氢化铝(DIBAL, 1.5 mol/L 的甲苯溶液), 搅拌反应 2 h. 再依次加入三氟乙酸(2.1 g, 18 mmol)、三乙胺(21 g, 0.21 mol)和三氟乙酸酐(10 g, 48 mmol), 继续搅拌反应 1.5 h, 缓慢升温至室温^[29,30]. 将反应液加入到 1 mol/L 的柠檬酸溶液中, 分液, 有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 柱层析提纯后得 8.6 g **R3**, 收率 90%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.47 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.62 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.99~3.09 (m, 1H), 4.42~4.52 (m, 1H), 4.87~4.92 (m, 1H), 6.49~6.64 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 171.6, 153.3, 130.0, 104.8, 88.3, 82.5, 60.0, 27.9, 26.8. Anal. calcd for C₁₄H₂₃NO₄: C 62.43, H 8.61, N 5.20; found C 62.54, H 8.66, N 5.14.

(*S*)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(**S3**)的合成与化合物 **R3** 的合成方法类似.

3.2.4 (1*R*,3*R*,5*R*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯(**R2**)和 (1*S*,3*R*,5*S*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯(**R2'**)的制备

500 mL 的四口烧瓶中加入化合物(*R*)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸二叔丁酯(**R3**) (25 g, 93 mmol), 氮气保护, 加入 80 mL 三氟甲苯和氯碘甲烷(39 g, 0.22 mol), 冷却至 -20 °C, 加入二乙基锌(186 mL, 1.1 mol/L 甲苯溶液), 反应 20 h^[31,32]. 将反应液滴入柠檬酸水溶液(213 mL, 1 mol/L)中, 分出有机相, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩溶剂, 此步两种异构体可分离. HPLC 测得两者比例(**R2'**:**R2**)为 6:1, 总收率 73%.

R2: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.70~0.72 (m,

1H), 0.86~0.89 (m, 1H), 0.89~1.25 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.97~2.01 (m, 1H), 2.47~2.61 (m, 1H), 3.40~3.55 (m, 1H, CH), 4.36~4.49 (m, 1H). Anal. calcd for $C_{15}H_{25}NO_4$: C 63.58, H 8.89, N 4.94; found C 63.50, H 8.87, N 4.92.

R2': 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.78~0.79 (m, 1H), 0.80~0.89 (m, 1H), 1.24~1.28 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.01~2.05 (m, 1H), 2.49~2.53 (m, 1H), 3.46~3.58 (m, 1H), 4.40~4.52 (m, 1H). Anal. calcd for $C_{15}H_{25}NO_4$: C 63.58, H 8.89, N 4.94; found C 63.38, H 8.79, N 4.94.

(1*S*,3*S*,5*S*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯(**S2**)和(1*R*,3*S*,5*R*)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸二叔丁酯(**S2'**)的合成步骤与 **R2** 和 **R2'**合成方法类似.

3.2.5 (1*R*,3*S*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(R1**)和(1*S*,3*S*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**R1'**)的制备**

将 **R2** 和 **R2'**的混合物(10 g, 35 mmol)溶解于 100 mL 异丙醇溶液中, 加入 300 mL 甲基叔丁基醚溶液, 加热至 35 $^{\circ}C$, 2.5 h 内缓慢加入氢氧化钠(6.0 g, 88 mmol), 反应 1 h 后, 加入 2 mL 的水, 继续搅拌反应 15 h^[33]. 将溶剂旋干, 加入 100 mL 水和 200 mL 甲基叔丁基醚, 用 1 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 3, 甲基叔丁基醚萃取, 无水硫酸镁干燥, 浓缩有机相, 得到混合物 7.2 g, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1] 分离提纯得白色固体 **R1** 和 **R1'**, 分别为 4.8 g 和 1.2 g, 收率 74.7%.

R1: m.p. 134 ~ 136 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25}$ - 80.2 (c 0.2, CH_3CH_2OH); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.46~0.87 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.58~1.83 (m, 1H), 2.10~2.29 (m, 2H), 3.18~3.33 (m, 1H), 3.89 (t, $J=12.68$, 1H), 12.45 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 172.9, 154.0, 78.3, 59.5, 39.4, 37.1, 28.9, 14.5, 13.9. Anal. calcd for $C_{11}H_{17}NO_4$: C 58.14, H 7.54, N 6.16; found C 58.04, H 7.53, N 6.10; ESIMS m/z : 228.2 ($M+H^+$).

R1': m.p. 134 ~ 136 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25}$ - 43.7 (c 0.2, CH_3CH_2OH); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.62~0.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.49~1.54 (m, 1H), 1.84~1.92 (m, 1H), 2.48~2.60 (m, 1H), 3.31~3.34 (m, 1H), 4.41~4.43 (m, 1H), 12.56 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 174.7, 153.4, 78.8, 59.0, 39.2, 36.7, 28.0, 14.8, 12.1. Anal. calcd for $C_{11}H_{17}NO_4$: C 58.14, H 7.54, N 6.16; found C 58.24, H 7.52, N 6.10; ESIMS m/z : 228.2 ($M+H^+$).

(1*S*,3*R*,5*S*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**S1**)和(1*R*,3*R*,5*R*)-2-叔丁氧羰基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(**S1'**)的合成方法与 **R1** 和 **R1'**的合成方法类

似.

3.2.6 **R1** 和 **R1'**晶体结构的确定

将 **R1** 溶于乙酸乙酯溶液中, 滴加四氢呋喃, 采用自然挥发法得到无色晶体, 选取 0.30 mm $\times$ 0.31 mm $\times$ 0.25 mm 的晶体在用石墨单色器单色化的 Mo $K\alpha$ ($\lambda=0.71073$ Å)射线为辅助光源, 在 293 K 温度下, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $9^{\circ}<\theta<13^{\circ}$ 范围内, 共收集到 2605 个衍射点, 其中 2263 为独立衍射强度数据, $R_{int}=0.028$. 晶体结构通过 SHELXS97^[34]程序直接法解出, 用 Fourier 合成连续迭代得到非氢原子坐标, 对非氢原子坐标及各向异性热参数以最小二乘法处理, 采用理论加氢, 最后非权重和权重一致性因子(R 和 wR)分别为 0.0550 和 0.1518. 晶体修正采用 SHELXL97 程序. 晶体数据已存于英国剑桥数据中心(CCDC: 982318).

R1'采用类似方法得到单晶, 且用同样方法对单晶进行了精修. 晶体数据已经存于英国剑桥数据中心(CCDC: 982319).

References

- [1] Abdel-Magid, A. M. *Chem. Lett.* **2012**, 3, 699.
- [2] Zhang, X.-P. *Shanghai Med. Pharm.* **2002**, 23, 265 (in Chinese). (张小平, 上海医药, **2002**, 23, 265.)
- [3] Bender, J. A.; Hewawasam, P.; Kadow, J. F.; Lopez, O. D.; Meanwell, N. A.; Nguyen, V. N.; Romine, J. L.; Snyder, L. B.; St. Laurent, D. R.; Wang, G.; Xu, N.; Belema, M. *WO 117635*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 153, 1283826].
- [4] Belema, M.; Good, A. C.; Goodrich, J.; Kakarla, R.; Li, G.; Lopez, O. D.; Nguyen, V. N.; Kapur, J.; Qiu, Y.; Romine, J. L.; St. Laurent, D. R.; Serrano-Wu, M.; Snyder, L. B.; Yang, F. *WO 017401*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 152, 175961].
- [5] Belema, M.; Romine, J. L.; Nguyen, V. N.; Wang, G.; Lopez, O. D.; St. Laurent, D. R.; Chen, Q.; Bender, J. A.; Yang, Z.; Hewawasam, P.; Xu, N.; Meanwell, N. A.; Easter, J. A.; Su, B.-N.; Smith, M. J. *WO 075439*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 155, 785331].
- [6] Vu, T. C.; Brzozowski, D. B.; Fox, R.; Godfrey, J. D., Jr.; Hanson, R. L.; Kolotuchin, S. V.; Mazzullo, J. A., Jr.; Patel, R. N.; Wang, J.; Wong, K.; Yu, J. Zhu, J.; Magnin, D. R.; Augeri, D. J.; Hamann, L. G. *WO 052850*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 515478].
- [7] Aissau, H.; Boss, C.; Gude, M.; Koberstein, R.; Sifferlen, T.; Trachsel, D. *WO 081399*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 832909].
- [8] Neitz, R. J.; Troung, A. P.; Galemme, R. A.; Ye, X. M.; Sealy, J.; Adler, M.; Bowers, S.; Beroza, P.; Anderson, J. P.; Aubele, D. L.; Artis, D. R.; Hom, R. K.; Zhu, Y.-L. *WO 048129*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 156, 534299].
- [9] Borriello, M.; Pucci, S.; Stasi, L. P.; Rovati, L. *WO 004290*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 158, 47589].
- [10] Ren, J.; Feng, D.-J.; Li, Y.; Huang, J.-X. *J. Hubei Correspondence Univ.* **2000**, 22, 371 (in Chinese). (任君, 冯代军, 李焰, 黄锦霞, 湖北大学学报, **2000**, 22, 371.)
- [11] Yu, H.; Ning, Z.-X. *Fine Chem.* **2006**, 23, 145 (in Chinese). (于辉, 宁正祥, 精细化工, **2006**, 23, 145.)
- [12] She, Z.-G.; Chen, Y.-P.; Zhang, Q.-R. Wang, G.-J. *Chem. Reag.* **2001**, 23, 110 (in Chinese). (余志刚, 陈育平, 张歧荣, 王公纪, 精细化工, **2001**, 23, 110.)
- [13] Liang, Y.; Gao, S.-H.; Chen, S.-H. *J. Tianjin Institute Technol.*

- 2001, 17(6), 18 (in Chinese).
(梁娅, 高素华, 陈苏战, 天津理工学院学报, 2001, 17(6), 18.)
- [14] Huang, N.-R.; Chen, Z.-R.; Hou, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **1987**, 7, 400 (in Chinese).
(黄乃正, 陈展荣, 侯雪龙, 有机化学, 1987, 7, 400.)
- [15] Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, 20, 1.
- [16] Girard, C.; Conia, J. M. *J. Chem. Res.* **1978**, 182.
- [17] Grieco, P. A.; Oguri, T.; Wang, C.-L. J.; Williams, E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4113.
- [18] Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
- [19] Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2575.
- [20] Eric, L.; Sebastien, R. G.; Andre, B. C. *Org. Lett.* **2004**, 16, 1490.
- [21] Hall, C. R.; Inch, T. D. *J. Chem. Soc.* **1979**, 4, 1104.
- [22] Tang, C.-C.; Wu, G.-P. *Sci. China* **1986**, 6, 584 (in Chinese).
(唐除痴, 吴桂萍, 中国科学, 1986, 6, 584.)
- [23] Tang, C.-C.; Zhang, W.-J.; Zhang, D.-C. *Chem. J. Chin. Univ.* **1992**, 13, 1406 (in Chinese).
(唐除痴, 张纬吉, 张殿冲, 高等学校化学学报, 1992, 13, 1406.)
- [24] Parr, I. B.; Boehlein, S. K.; Dribben, A. B.; Schuster, S. M.; Richards, N. G. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2367.
- [25] Gross, U.; Nieger, M.; Brase, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4740.
- [26] Zhdanko, A. G.; Gulevich, A. V.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4692.
- [27] Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S. *Med. Chem.* **1998**, 8, 2123.
- [28] Barbara, G.; Anthony, S.; Craig, A. T. *Biochemistry* **2003**, 42, 7836.
- [29] Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1881.
- [30] Howard, E. G., Jr.; Kotch, A.; Lindsey, R. V., Jr.; Putnam, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3924.
- [31] Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553.
- [32] Hiroaki, S.; Tsutomu, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2450.
- [33] Galemno, R. A., Jr.; Artis, D. R.; Ye, X. M.; Aubele, D. L.; Truong, A. P.; Bowers, S.; Hom, R. K.; Zhu, Y.-L.; Neitz, R. J.; Sealy, J.; Adler, M.; Beroza, P.; Anderson, J. P. *WO 079118*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2013**, 155, 47589].
- [34] Sheldrick, G. M. *SHELXS297, Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.

(Li, L.; Fan, Y.)