



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115448929 B

(45) 授权公告日 2023.08.11

(21) 申请号 202211301446.9

(22) 申请日 2022.10.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115448929 A

(43) 申请公布日 2022.12.09

(73) 专利权人 阜阳欣奕华制药科技有限公司
地址 236600 安徽省阜阳市太和县经济开发区颍阳路与创业路交叉口

(72) 发明人 郝振 张浩 韩振玉 杨杰
李怀德 宋康 陈浩

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇专利代理事务所(特殊普通合伙) 11463
专利代理师 刘建荣

(51) Int. Cl.

C07D 498/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113943493 A, 2022.01.18

Mei-Li Pang et al..One-Pot Synthesis of Photochromic 6'-Amino-Substituted Spirooxazines from 1-Nitroso-2-naphthol Zinc Chelate and Indoline Base. 《Synthesis》.2010, (第20期), 3418-3422.

审查员 陆涛

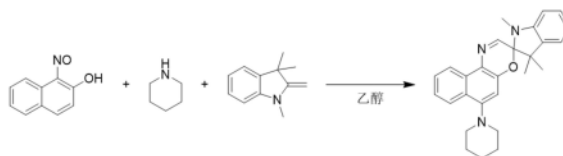
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

化合物的制备方法及其应用

(57) 摘要

本发明提供了一种化合物的制备方法及其应用,涉及有机合成的技术领域,包括以下步骤:1-亚硝基-2-萘酚与哌啶、1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪。本发明解决了现有技术中1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪的制备方法中反应的选择性差、分离纯化困难以及收率低的技术问题,达到了制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的技术效果。



1. 一种1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

哌啶加入到1-亚硝基-2-萘酚的乙醇溶液中进行第一步反应,之后再加入1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行第二步反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪];

所述第一步反应的温度为50℃;

所述第二步反应的温度为80℃;

所述制备方法还包括后处理的步骤;

所述后处理包括以下步骤:

反应结束后得到的混合物在室温下进行结晶,之后固液分离,得到固体,再纯化,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪];

所述纯化的方式包括固体在打浆后进行过滤;

所述打浆的试剂包括四氢呋喃和乙酸乙酯中的至少一种。

化合物的制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成的技术领域,尤其是涉及一种化合物的制备方法及其应用。

背景技术

[0002] 1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],英文名称为Technicolor Purple 3,CAS号为114747-45-4,通常被应用在变色染料的领域。

[0003] 然而,关于1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]及其相关化合物的制备合成方法却很少有报道,现有技术中公开的方法包括:以1-亚硝基-2-萘酚为原料,采用氯化锌试剂,利用铜催化而进行合成。但是,以上制备方法中反应的选择性很差,同时目标产物的分离纯化也较为困难,因此导致产物的收率较低(摩尔收率低于10%)。

[0004] 有鉴于此,特提出本发明。

发明内容

[0005] 本发明的目的之一在于提供一种化合物的制备方法,具有制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的特点。

[0006] 本发明的目的之二在于提供一种化合物的制备方法的应用。

[0007] 为了实现本发明的上述目的,特采用以下技术方案:

[0008] 第一方面,一种化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0009] 1-亚硝基-2-萘酚与哌啶、1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0010] 进一步的,所述反应的溶剂包括乙醇。

[0011] 进一步的,所述制备方法包括以下步骤:

[0012] 哌啶加入到1-亚硝基-2-萘酚的乙醇溶液中进行第一步反应,之后再加入1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行第二步反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0013] 进一步的,所述第一步反应的温度为45-50℃。

[0014] 进一步的,所述第二步反应的温度为75-80℃。

[0015] 进一步的,所述制备方法还包括后处理的步骤。

[0016] 进一步的,所述后处理包括以下步骤:

[0017] 反应结束后得到的混合物在室温下进行结晶,之后固液分离,得到固体,再纯化,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0018] 进一步的,所述纯化的方式包括固体在打浆后进行过滤。

[0019] 进一步的,所述打浆的试剂包括四氢呋喃和乙酸乙酯中的至少一种。

[0020] 第二方面,一种上述任一项所述的制备方法在化工生产中的应用。

[0021] 与现有技术相比,本发明至少具有如下有益效果:

[0022] 本发明提供的化合物的制备方法,使用1-亚硝基-2-萘酚作为起始物料,经哌啶和1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶的作用,合成得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],具有制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的特点,解决了现有技术中1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法中反应的选择性差、分离纯化困难以及产物收率低的技术问题。

[0023] 本发明提供的化合物的制备方法的应用,具有与上述制备方法相同的优势,在此不再赘述。

附图说明

[0024] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0025] 图1为本发明一种实施方式提供的1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的合成反应式流程图。

具体实施方式

[0026] 下面将结合实施例对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0027] 根据本发明的第一个方面,提供了一种化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0028] 1-亚硝基-2-萘酚与哌啶、1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0029] 本发明提供的化合物的制备方法,使用1-亚硝基-2-萘酚作为起始物料,经哌啶和1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶的作用,合成得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],具有制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的特点,解决了现有技术中1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法中反应的选择性差、分离纯化困难以及产物收率低的技术问题。

[0030] 本发明中的产物1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],其英文名称为Technocolor Purple 3,CAS号为114747-45-4。

[0031] 在本发明中,反应物溶解时所利用的溶剂不做特别的限定,本领域中常见的具有相应溶解效果的溶剂均可,例如可以为乙醇,但不限于此,更有利于提高反应物的溶解效果,从而提高反应效果,同时也有利于后续的产物提纯处理。

[0032] 在一种优选的实施方式中,本发明的制备方法包括以下步骤:

[0033] 哌啶先加入到1-亚硝基-2-萘酚的乙醇溶液中进行第一步反应,之后再加入1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶进行第二步反应,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0034] 在一种优选的实施方式中,本发明第一步反应的温度可以为45-50℃,其典型但非限制性的温度例如可以为45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃;第二步反应的温度可以为75-80℃,其典型但非限制性的温度例如可以为75℃、76℃、77℃、78℃、79℃、80℃。

[0035] 本发明的制备方法及其温度更有利于提高目标产物1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的反应合成效果及其收率。

[0036] 在本发明中,反应结束后还包括进行后处理的步骤。

[0037] 在一种优选的实施方式中,本发明的后处理包括以下步骤:

[0038] 反应结束后得到的混合物在室温下进行结晶,之后固液分离,得到固体,再纯化,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0039] 在一种优选的实施方式中,本发明纯化的方式包括但不限于固体在打浆后进行过滤。

[0040] 本发明中后处理的方法不仅操作简单,同时也更有利于提高1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的收率和纯度。

[0041] 在一种优选的实施方式中,本发明中打浆时所利用的试剂包括但不限于四氢呋喃和乙酸乙酯中的至少一种,更有利于提高产物的纯化效果,提高产物的纯度和收率。

[0042] 一种1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的典型的制备方法,其合成反应式流程图见图1,包括以下步骤:

[0043] 将1-亚硝基-2-萘酚溶解于乙醇中,之后加入哌啶混合,并在45-50℃的温度下保温反应0.5小时,得到反应液:

[0044] 之后将1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶滴加进上述的反应液中,滴加完毕后再在75-80℃的温度下保温反应3h,之后再降至室温下进行结晶,过滤,得到固体;

[0045] 上述的固体用四氢呋喃打浆过滤后得到纯化一次的固体,再用乙酸乙酯打浆过滤后得到纯化二次的固体,烘干,得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]。

[0046] 本发明提供的化合物的制备方法,使用1-亚硝基-2-萘酚作为起始物料,以乙醇为溶剂,在特定的温度下,经哌啶和1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶的作用,合成得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],具有制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的特点,解决了现有技术中1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法中反应的选择性差、分离纯化困难以及产物收率低的技术问题。

[0047] 根据本发明的第二个方面,提供了一种上述任一项所述的制备方法在化工生产中的应用。

[0048] 本发明提供的化合物的制备方法的应用,具有与上述制备方法相同的优势,在此不再赘述。

[0049] 下面通过实施例对本发明作进一步说明。如无特别说明,实施例中的材料为根据

现有方法制备而得,或直接从市场上购得。

[0050] 实施例1

[0051] 一种化合物(1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪])的制备方法,包括以下步骤:

[0052] S1:在2L反应瓶中加入100g的1-亚硝基-2-萘酚(0.577mol)和300mL的乙醇混合溶解,再加入49.2g的哌啶(0.577mol)混合,之后在50°C的温度下保温反应0.5小时,得到反应液;

[0053] S2:再将100.05g的1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶啉(0.577mol)滴加进步骤S1得到的反应液中,滴加完毕后在80°C的温度下保温反应3h,反应结束后再降至室温进行结晶,过滤,得到固体;

[0054] S3:步骤S2得到的固体先用四氢呋喃打浆过滤,得到纯化一次的固体,再用乙酸乙酯打浆过滤,得到纯化二次的固体,烘干,得到71.3g的1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],其摩尔收率为30%;

[0055] 产物的表征数据如下:

[0056] MS: $[M+1]^+ = 412.23$;

[0057] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (1H, s), 8.36 (1H, dd), 8.14 (1H, dd), 7.46-7.34 (2H, m), 7.06-7.01 (3H, m), 6.80-6.54 (2H, m), 3.06-3.02 (7H, m), 1.66-1.60 (6H, m), 1.35 (6H, s)。

[0058] 实施例2

[0059] 一种化合物(1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪])的制备方法,包括以下步骤:

[0060] S1:在2L反应瓶中加入100g的1-亚硝基-2-萘酚(0.577mol)和300mL的乙醇混合溶解,再加入49.2g的哌啶(0.577mol)混合,之后在45°C的温度下保温反应0.5小时,得到反应液;

[0061] S2:再将100.05g的1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶啉(0.577mol)滴加进步骤S1得到的反应液中,滴加完毕后在75°C的温度下保温反应3h,反应结束后再降至室温进行结晶,过滤,得到固体;

[0062] S3:步骤S2得到的固体先用四氢呋喃打浆过滤,得到纯化一次的固体,再用乙酸乙酯打浆过滤,得到纯化二次的固体,烘干,得到61.9g的1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],其摩尔收率为29%。

[0063] 对比例1

[0064] 本对比例提供的1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法,是以1-亚硝基-2-萘酚为原料,采用氯化锌试剂,利用铜催化而进行合成的。

[0065] 然而,该制备方法中反应的选择性很差,同时目标产物的分离纯化也较为困难,因此导致了目标产物1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的摩尔收率低于10%。

[0066] 通过以上实施例和对比例的反应结果可知,本发明提供的化合物(1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪])的制备方法,使

用1-亚硝基-2-萘酚作为起始物料,以乙醇为溶剂,在特定的温度下,经哌啶和1,3,3-三甲基-2-亚甲基吡啶的作用,合成得到1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪],具有制备工艺简单、易分离纯化以及产物收率高的特点,解决了现有技术中1,3-二氢-1,3,3-三甲基-6'-(1-哌啶基)螺[2H-吡啶-2,3'-[3H]萘并[2,1-B][1,4]恶嗪]的制备方法中反应的选择性差、分离纯化困难以及产物收率低的技术问题。

[0067] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

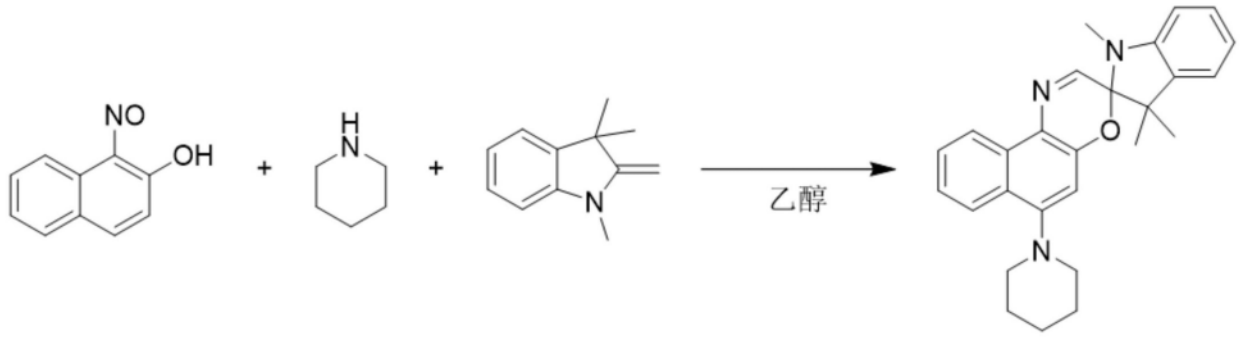


图1