



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105017244 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201410151952. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 04. 16

C07D 471/04(2006. 01)

(71) 申请人 上海药明康德新药开发有限公司

地址 200131 上海市浦东新区外高桥保税区
富特中路 288 号

申请人 天津药明康德新药开发有限公司
武汉药明康德新药开发有限公司

(72) 发明人 陈琳琳 毛延军 李红 唐小伍
杨彩民 钱国磊 张同心 孙伟
周强 于凌波 徐学芹 何振民
马汝建

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

代理人 张劲风

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

顺反叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯 [3, 4-c]
吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及顺反叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯 [3, 4-c] 吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法。主要解决该化合物目前缺少工业化合成方法的技术问题。合成方法包括以下步骤：以反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1, 3-羧酸酯为原料，分别用雷尼镍作为催化剂，实现一步关环，得到反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯 [3, 4-c] 吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯，或用 Pd/C 作为催化剂将氰基还原，再用乙醇钠作为碱进行关环反应，合成了顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯 [3, 4-c] 吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。

1. 一种反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法,其特征是,以反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯为原料,用甲醇或者乙醇作为溶剂,用雷尼镍作为催化剂,实现一步关环,得到反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。

2. 一种顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法,其特征是,第一步,以反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯为原料,用甲醇或者乙醇作为溶剂,将氰基还原;第二步,溶剂为乙醇或者甲醇,得到顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。

3. 根据权利要求1所述的反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法,其特征是:反应温度为20-60℃。

4. 根据权利要求2所述的顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法,其特征是,第一步反应温度为20-60℃,第二步反应温度由室温至回流。

5. 根据权利要求4所述的顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法,其特征是,回流反应5小时。

顺反叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及顺反两种结构的叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的实用性合成方法。

背景技术

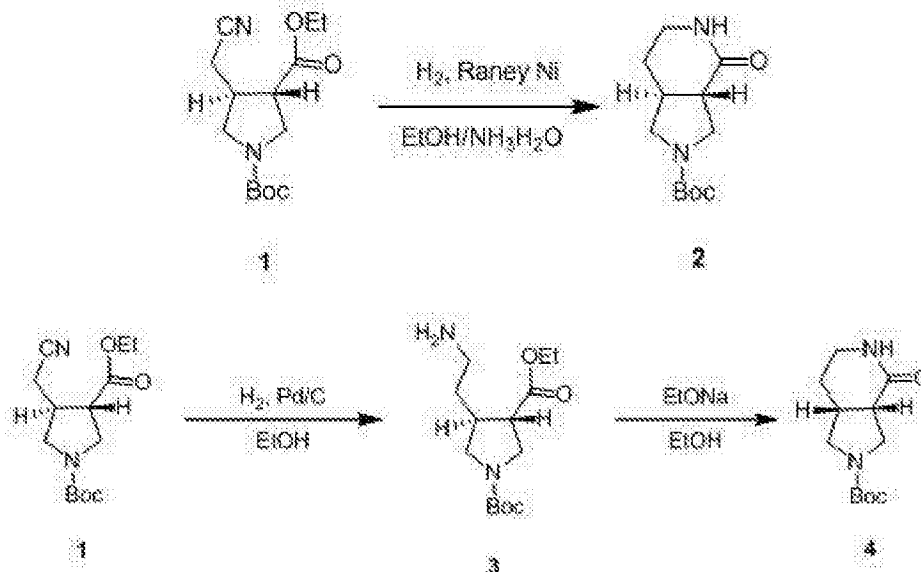
[0002] 对于叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯(CAS, 顺式: 1273568-51-6 反式: 1251012-56-2) 是一种有用的有机合成中间体, 常被还原, 由酰胺到仲胺, 市场销售较好。本发明使用同一种起始原料通过不同的合成方法, 开发了一种合成顺式及反式的叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的新方法, 避免了从合成开始就采用不同构型原料这一缺点, 缩短了合成路线, 降低了成本, 合成的起始原料可以通过简单的合成得到。

发明内容

[0003] 本发明的目的: 使用相同的原料反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯通过不同的方法合成顺式及反式的叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。主要解决该化合物目前缺少工业化合成方法的技术问题。

[0004] 本发明的技术方案: 本发明是以反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯为原料, 分别通过了两种不同的途径最后得到了不同的化合物反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯以及顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。

[0005] 本发明具体路线如下:



在上述工艺中, 合成反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-酮, 以

反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯为原料,用甲醇或者乙醇作为溶剂,用雷尼镍作为催化剂,实现一步关环,反应温度为 20-60℃。

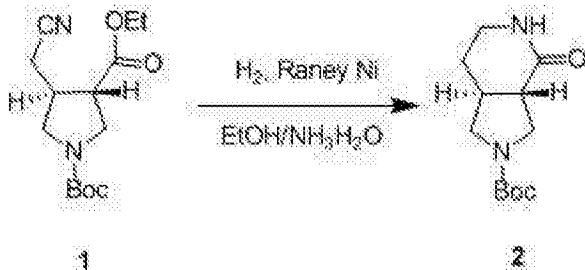
[0006] 合成顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯,第一步,以反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯为原料,用甲醇或者乙醇作为溶剂,反应温度为 20-60℃,将氰基还原;第二步,溶剂为乙醇或者甲醇,反应温度由室温至回流,回流反应 5 小时得到顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯。

[0007] 本发明的有益效果:本发明工艺设计合理,通过不同的途径,合成了顺反两种不同的结构的化合物。

具体实施方式

[0008] 实施例 1

反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成

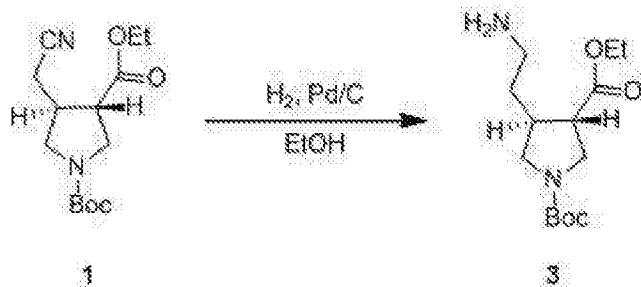


将 1 克雷尼镍(Raney Ni)加入到 250 mL 的氢化瓶中,加入少量乙醇润湿;将 10 克 (3S,4S)-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯及 10 mL 氨水溶于 100 mL 乙醇中,加入到氢化瓶中,用氢气置换多次后,瓶内反应在 50 psi 氢气压、50℃下反应 5 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1 体积比, Rf=0.5) 检测原料反应完全,体系冷却至室温,过滤除去 Raney Ni,滤液旋干通过柱层析得到 3.6 克反式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-酮:(3.6 克,产率:42.3%)。

[0009] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.727-3.659 (m, 2H), 3.470-3.359 (m, 2H), 3.262-3.191 (m, 1H), 3.033-2.948 (m, 1H), 2.584-2.536 (m, 1H), 2.199-2.100 (m, 2H), 1.729-1.511 (m, 1H), 1.410-1.406 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H)。

[0010] 实施例 2

反式-1-叔丁基-3-乙基-4-(2-胺乙基)吡咯-1,3-羧酸酯的合成

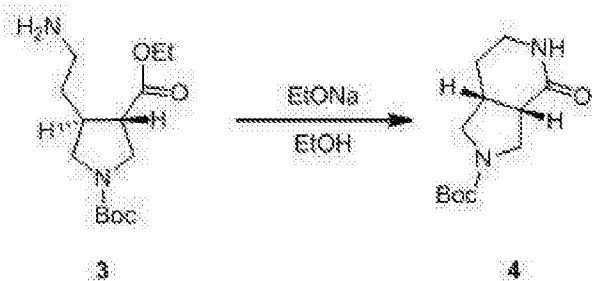


将 1 克 Pd/C 加入到 250 mL 的氢化瓶中,加入少量乙醇润湿;将 10 克 (3S,4S)-1-叔丁基-3-乙基-4-(氰甲基)吡咯烷-1,3-羧酸酯溶于 100 mL 乙醇中,加入到氢化瓶中,用氢气置换多次后,瓶内反应在 50 psi 氢气压、50℃下反应 5 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯

=11, Rf=0.5)检测原料反应完全,体系冷却至室温,过滤除去 Pd/C,滤液旋干通过柱层析得到 7.3 克 (3S, 4S)-1-叔丁基-3-乙基-4-(2-胺乙基)吡咯-1,3-羧酸酯:(7.3 克,产率:72%)。

[0011] 实施例 3

顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成



将 7.3 克 (3S, 4S)-1-叔丁基-3-乙基-4-(2-胺乙基)吡咯-1,3-羧酸酯溶入到 100 mL 乙醇中,在室温下,分批加入乙醇钠 3.7 克,回流 5 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 =1/1, Rf=0.3) 检测原料反应完全,体系冷却至室温。将溶剂旋干,加入乙酸乙酯稀释,过滤除掉固体,滤液旋干,通过柱层析得到 2.3 克顺式叔丁基-4-氧六氢化-1H-吡咯[3,4-c]吡啶-2(3H)-酮:(2.3 克,产率:37.5%)。

[0012] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.582-6.538 (d, 1H), 3.796-3.746 (t, 1H), 3.568-3.477 (m, 2H), 3.999-3.291 (m, 3H), 3.017-2.949 (m, 1H), 2.595-2.514 (m, 1H), 1.880-1.848 (m, 1H), 1.747-1.649 (m, 1H), 1.439 (s, 9H)。