



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110950873 A

(43)申请公布日 2020.04.03

(21)申请号 201911257032.9

(22)申请日 2019.12.10

(71)申请人 河南大学

地址 475004 河南省开封市龙亭区金明大道北段河南大学金明校区

(72)发明人 陈卫东 赵世振 王艳东 周云
叶文凌 李新萍 彭雯婧

(74)专利代理机构 北京欣鼎专利代理事务所
(普通合伙) 11834

代理人 卢萍

(51)Int.Cl.

C07D 487/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

坡尔吡啉的合成新方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,涉及坡尔吡啉的合成方法。本方法以对甲基苯胍盐酸盐和1,2-环己二酮为起始原料,经关环、缩合、氯代、烷基化、还原等常规方法合成坡尔吡啉。其中关键步骤为对甲基苯胍盐酸盐与1,2-环己二酮在冰醋酸和盐酸作用下,通过关环反应得到关键中间体6-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-1-酮。该方法收率高、原料便宜易得,降低了反应成本,适合工业化生产。

1. 坡尔吡啉的合成方法,其特征在于,所述的合成方法如下:

步骤(1)对甲基苯并盐酸盐与1,2-环己二酮在冰醋酸和盐酸作用下,通过关环反应生产中间体A;

步骤(2)中间体A与乙醇胺在无水质子溶剂中发生缩合反应生产亚胺中间体B;

步骤(3)中间体B在无水甲苯中在碳酸钙存在下经五氯化磷氯代得到中间体C;

步骤(4)中间体C溶于溶剂中,在碱作用下,关环得到到中间体D;

步骤(5)中间体D经还原试剂还原得到目标化合物坡尔吡啉。

2. 根据权利要求书1所述的合成方法,其特征在于,步骤(1)中所述的冰醋酸和盐酸的比例为(1:0.3-1.5),反应温度为40-80℃,反应溶剂为选在甲醇、乙醇。

3. 根据权利要求书1所述的合成方法,其特征在于,步骤(2)中所述的无水质子溶剂选自无水甲醇、无水乙醇、无水异丙醇;乙醇胺为中间体A的5-20倍量。

4. 根据权利要求书1所述的合成方法,其特征在于,步骤(3)中所述为碳酸钙为中间体B的2-5倍量,五氯化磷为中间体B的1-3倍。

5. 根据权利要求书1所述的合成方法,其特征在于,步骤(3)中所述溶剂选自丙酮、DMF;所述的碱选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾。

6. 根据权利要求书1所述的合成方法,其特征在于,步骤(3)中所述还原试剂选自硼氢化钠、四氢铝锂和氰基硼氢化钠。

坡尔吡啶的合成新方法

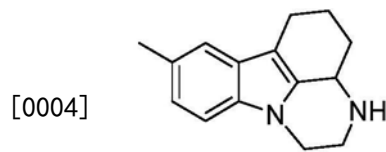
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及坡尔吡啶的合成方法。

背景技术

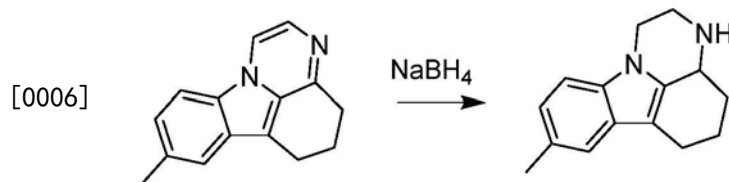
[0002] 坡尔吡啶(pirlindole)现已报道具有多种生物活性,例如可以通过抑制单胺氧化酶A(MAO-A)的活性起到抗抑郁作用;抑制TEAD-YAP蛋白-蛋白之间的相互作用,起到抗肿瘤活性。针对坡尔吡啶及其类似物的研究越来越多,因此高效的合成坡尔吡啶显得尤为重要。

[0003] 坡尔吡啶的化学名为:8-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-吡嗪基-[3,2,1-jk] 吡啶,具体结构如下:

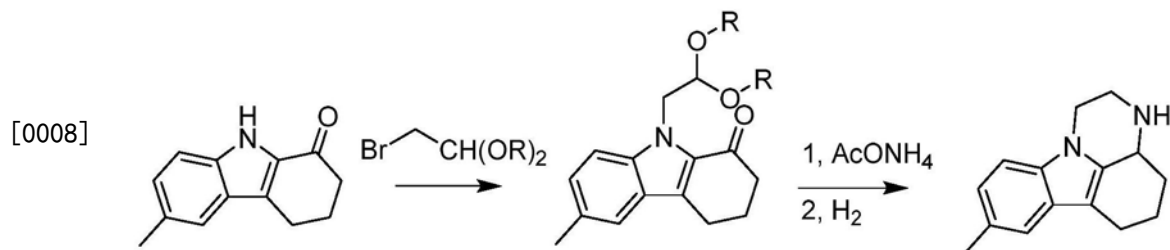


坡尔吡啶

[0005] 坡尔吡啶的合成路线较少且存在许多不足:专利SU276060报道了坡尔吡啶的合成方法,以8-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyrazino-[3,2,1-jk]carbazole hydrochloride为原料,经硼氢化钠还原得到坡尔吡啶。但该方法原料不易得到,且价格较贵,不适合工业化生产。



[0007] 1974年Mashkovakii公开了以6-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-1-酮为起始原料,经烷基化、还原胺化、缩合得到目标化合物,但该方法收率较低,且用到氢气不易工业化生产,同时原料较贵,生产成本较高。



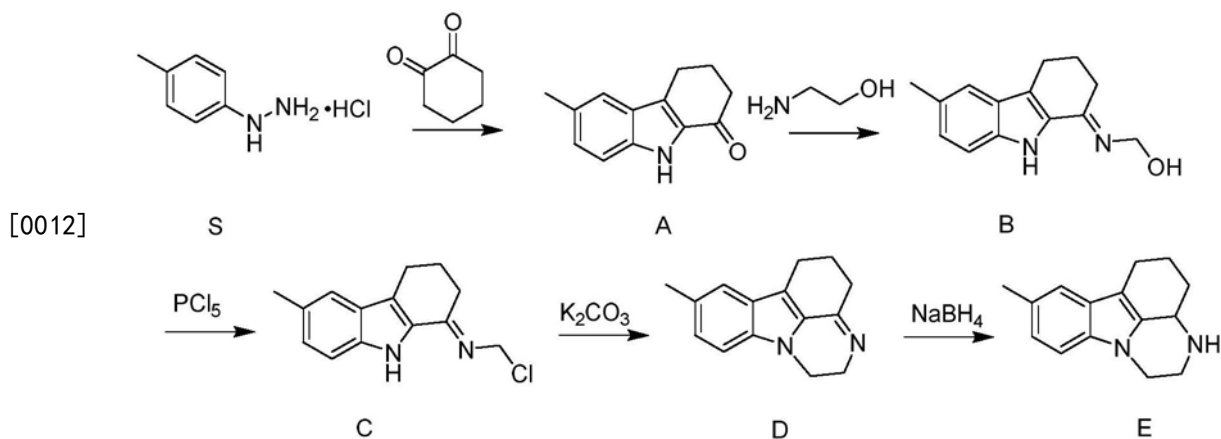
[0009] 1985年Ivanov公开了以6-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-1-酮为起始原料,经与乙醇胺缩合、氯代、还原、关环得到目标化合物。该方法同样原料较贵,生产成本较高,且反应过程中先还原亚胺再关环,易生产分子间的烷基化的副产物,降低反应收率。

发明内容

[0010] 为了实现本发明的技术问题,本发明提供一种新的坡尔吡啶的合成方法,从而克

服现有技术中存在的合成方法成本高,不适合工业化生产等缺点。

[0011] 本发明所述的坡尔吡啉的合成路线为:



[0013] 所述的合成方法,具体如下:

[0014] 步骤1对甲基苯肼盐酸盐与1,2-环己二酮在冰醋酸和盐酸作用下,通过关环反应得到关键中间体6-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-1-酮A。

[0015] 步骤2中间体A与乙醇胺在无水质子溶剂中发生缩合反应生产亚胺中间体B。

[0016] 步骤3中间体B经五氯化磷氯代得到中间体C。

[0017] 步骤4中间体C在碱作用下,关环得到到中间体D。

[0018] 步骤5中间体D经还原得到目标化合物坡尔吡啉。

[0019] 所述步骤1中冰醋酸和盐酸的摩尔比例为(1:0.3~1.5),反应温度为40-80℃,反应溶剂为甲醇或乙醇。

[0020] 所述步骤2中无水质子溶剂选自无水甲醇、无水乙醇、无水异丙醇;所述乙醇胺为中间体A的5-20倍量。

[0021] 所述步骤3中所述为碳酸钙为中间体B的2-5倍量,五氯化磷为中间体B 的1-3倍量。

[0022] 所述步骤3中所述溶剂选自丙酮、DMF。

[0023] 所述步骤4中的碱选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾。

[0024] 所述步骤5中所述还原试剂选自硼氢化钠、四氢铝锂、氰基硼氢化钠。

[0025] 本发明的显著技术效果。

[0026] 本发明提供的坡尔吡啉合成方法,以取代的苯肼盐酸盐为原料,经关环、缩合、氯代、关环和还原等常规操作完成坡尔吡啉的合成工作。该方法原料便宜易得,反应条件温和,且缩合、氯代、关环三步反应中间体均未经纯化直接进行下步反应,使操作更加方便,适合工业化生产。

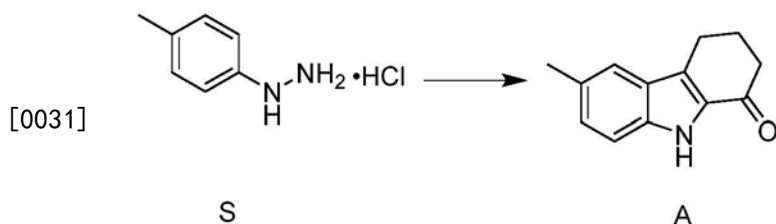
具体实施方式

[0027] 下面结合具体实施例对本发明做详细的说明。

[0028] 实施例1。

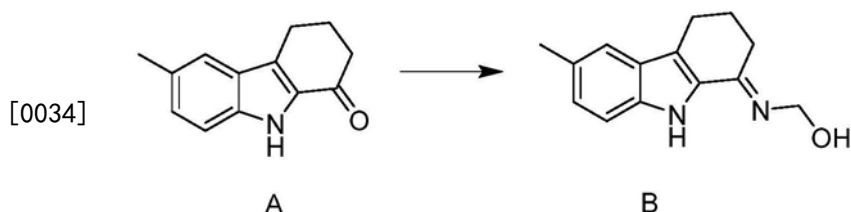
[0029] 具体合成步骤:

[0030] 步骤1、6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-one (化合物A)的合成



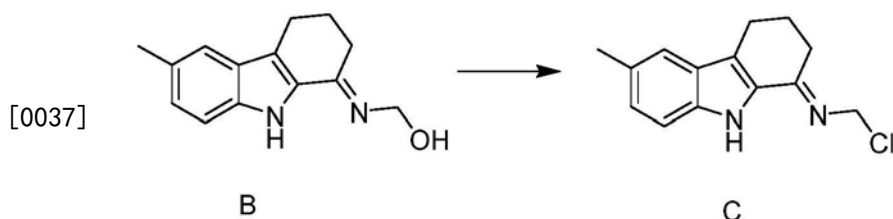
[0032] 在茄形烧瓶中,将1,2-环己二酮(2.83g,25.22mmol)溶于冰乙酸:盐酸(3.07:1)混合酸,室温下搅拌。将对甲基苯肼盐酸盐(2.00g,12.61mmol)溶于甲醇中,缓慢滴入,滴加完毕,60℃油浴加热反应约24h。减压浓缩至得到油状物,加水溶解后使用饱和NaHCO₃溶液调PH 8-9,乙酸乙酯萃取,饱和NaCl溶液洗涤,无水NaSO₄干燥过夜。过滤,减压浓缩至得到油状物,加乙酸乙酯溶解过硅胶柱(300目),洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:8,洗脱液旋蒸至干,即得到淡黄褐色粉末状化合物A(1.80g),收率71.71%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.44(s,1H),7.43(s,1H),7.28(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),2.92(t,J=6.0Hz,2H),2.59-2.52(m,2H),2.38(s,3H),2.19-2.09(m,2H)。

[0033] 步骤2、(E)-2-(6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ylidene)amino)ethan-1-ol(化合物B)的合成



[0035] 在茄形瓶中,将化合物A(1.00g,5.02mmol)溶于甲醇中,缓慢滴加乙醇胺(6.13g,100.37mmol),滴加完毕,40℃油浴反应约8h。反应液倒入冰水中,有白色固体析出,抽滤,滤饼置于真空干燥箱干燥,即得到白色粉末状化合物B(1.07g),收率93.86%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.84(s,1H),7.28(s,1H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),6.96(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),4.55(s,1H),3.68(m,2H),3.55(t,J=6.3Hz,2H),2.76(t,J=6.0Hz,2H),2.58(t,J=6.2Hz,2H),2.35(s,3H),2.02-1.89(m,2H)。

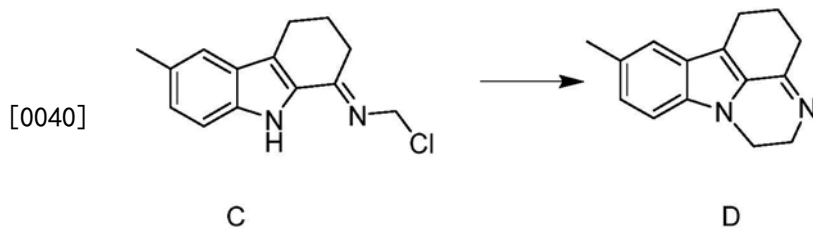
[0036] 步骤3、(E)-1-(2-chloroethylidene)-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole(化合物C)的合成。



[0038] 在茄形瓶中,将化合物B(1.00g,4.40mmol)溶于干燥的甲苯中,冰盐浴冷却至0℃后加入碳酸钙(1.32g,13.20mmol),搅拌溶解完全,分4次/10min加入五氯化磷(1.83g,8.80mmol),冰盐浴反应约18h。减压浓缩至得到油状物,二氯甲烷溶解萃取,饱和NaCl溶液洗涤,无水NaSO₄干燥过夜,抽滤,减压浓缩至得到油状物,即得到化合物C(0.86g),收率79.63%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.82(s,1H),7.29(s,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.02-6.92(m,1H),3.91(t,J=6.1Hz,2H),3.80(t,J=6.0Hz,2H),2.77(t,J=6.0Hz,2H),

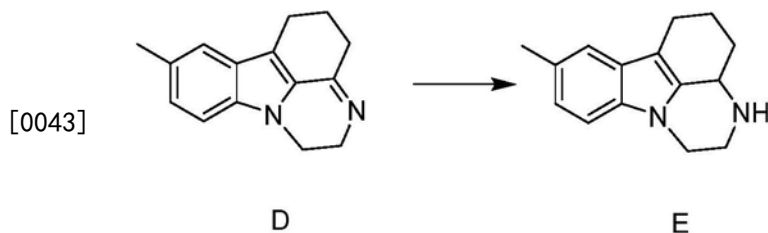
2.61-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (dt, J=12.2, 6.2Hz, 2H).

[0039] 步骤4、8-methyl-2,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazole (化合物D)的合成。



[0041] 在茄形瓶中,将化合物C (100mg, 406.92 μ mol) 溶于DMF:水 (20:1) 混合液中,加入无水碳酸钠 (79.5mg, 610.38 μ mol), 80 $^{\circ}$ C 油浴反应约16h。将反应液倒入冰水,无固体析出,乙酸乙酯萃取,饱和NaCl溶液洗涤,无水NaSO₄干燥过夜,抽滤,减压浓缩至得到油状物,即得到化合物D (70mg), 收率76.70%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.37 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.93 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H)。

[0042] 步骤5、8-methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazole (化合物E)的合成。



[0044] 在茄形瓶中,将化合物D (1.00g, 4.46mmol) 溶于色谱甲醇中,缓慢加入硼氢化钠 (0.506g, 13.37mmol), 室温搅拌反应约4h。加水淬灭硼氢化钠,减压旋蒸至无甲醇,加入5%盐酸酸化后,用乙酸乙酯萃取,弃去有机层,水层以3N 氢氧化钠调PH 9-10,用乙酸乙酯萃取,有机层使用饱和NaCl溶液洗涤,无水 NaSO₄干燥,抽滤,即得到化合物E (0.48g), 收率77.52%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.23-7.13 (m, 2H), 6.88 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 4.06 (dd, J=11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=15.4, 5.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=10.7, 4.4Hz, 1H), 3.51 (td, J= 11.6, 5.0Hz, 1H), 3.13 (td, J=12.5, 4.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=15.6, 6.2Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.35 (dt, J=13.7, 10.3Hz, 2H)。