



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113264850 A

(43) 申请公布日 2021.08.17

(21) 申请号 202110583027.8

(22) 申请日 2021.05.27

(71) 申请人 安徽农业大学

地址 230036 安徽省合肥市蜀山区长江西路130号

(72) 发明人 孙玥 施翔 邓瑜

(74) 专利代理机构 北京悦和知识产权代理有限公司 11714

代理人 司丽春

(51) Int. Cl.

C07C 259/06 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

C07C 49/255 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

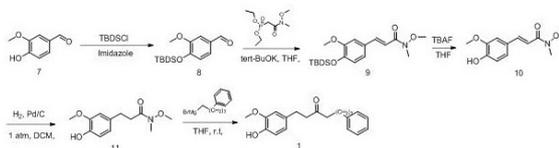
权利要求书2页 说明书7页 附图4页

(54) 发明名称

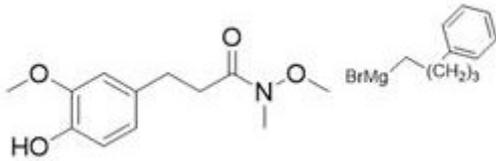
一种益智酮甲的合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种益智酮甲的合成方法,属于有机化学合成技术领域。是一种可以适用于工业化生产的益智酮甲的制备方法。本发明以香草醛为起始原料,依次经烷基化反应、wittig-horner反应、水解反应、还原反应以及各式反应最终得到粗品益智酮,再经有机溶剂重结晶制备得到高纯度益智酮。具体是通过香草醛合成化合物8,再通过化合物8合成化合物9,通过化合物9合成化合物10,通过化合物10合成化合物11,最后通过化合物11合成益智酮甲,然后本发明通过重结晶手段得到高纯度益智酮甲。本发明的合成方法具有原料易得、成本低廉、易于操作、安全性好、污染较小、纯化简单、质量易控等优点。



1. 一种益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述益智酮甲通过化合物11与4-苯基-1-卤代丁烷和镁条在有机溶剂I中格式反应制备得到,经重结晶溶剂重结晶得高纯度益智酮甲,其中,所述化合物11的结构式如下:

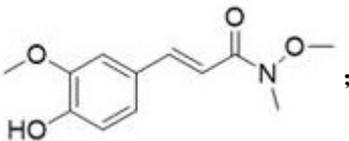


所述有机溶剂I包括:THF,甲苯,乙醚,1,4-二氧六环,THF/甲苯任意比例混合溶液;

所述4-苯基-1-卤代丁烷包括:1-溴代-4-苯基丁烷,1-氟代-4-苯基丁烷,1-氯代-4-苯基丁烷,1-碘代-4-苯基丁烷;优选于1-溴代-4-苯基丁烷,1-碘代-4-苯基丁烷;

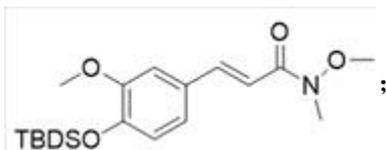
所述重结晶溶剂为:甲醇,乙醇,乙酸乙酯,丙酮,石油醚,乙醚,甲基叔丁醚,环己烷,正己烷中的一种或多种。

2. 根据权利要求1所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物11由化合物10在有机溶剂II中,在Pd\C催化下于 H_2 经还原反应制备得到,其中,所述化合物10的结构式如下:



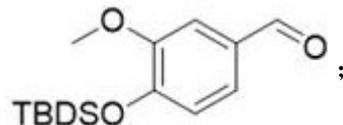
所述有机溶剂II包括:甲醇,乙醇,丙醇,乙酸乙酯,石油醚,1,4-二氧六环,丙酮,甲基叔丁醚。

3. 根据权利要求2所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物10由化合物9在四丁基氟化胺的作用下于有机溶剂III中通过水解反应得到,其中,化合物9的结构式如下:



所述有机溶剂III包括:甲醇,乙醇,正丁醇,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,二氯甲烷中的一种。

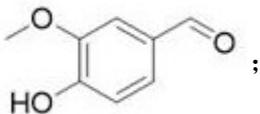
4. 根据权利要求3所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物9由化合物8和(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)膦酸二乙酯在缚酸剂作用下于 $-78^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 中通过wittig-horner反应,再在重结晶溶剂II中重结晶,得到化合物9,其中,所述化合物8的结构式如下:



所述缚酸剂包括:甲醇钠,叔丁醇钾,无水碳酸钾,无水碳酸钠,氯化钠,DBU中的一种或多种任意比例的混合溶剂;

所述重结晶溶剂II为:甲醇,乙醇,乙酸乙酯,石油醚,甲基叔丁醚,丙酮,乙醚中的一种或其中多种任意比例的混合溶剂。

5. 根据权利要求4所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物8是以香草醛为原料,在缚酸剂II的作用下和TBDSCl于有机溶剂V中通过烷基化反应得到,其中所述香草醛的结构式如下:



所述缚酸剂II包括:甲醇钠,氢氧化钠,氢氧化钾,无水碳酸钾,无水碳酸钠,碳酸氢钠,碳酸氢钾,三乙胺,DBU,吡啶,叔丁醇钾,咪唑,优选咪唑,无水碳酸钾;

所述有机溶剂V包括:乙醇,甲醇,二氯甲烷,四氢呋喃,丙酮,乙酸乙酯,氯仿,乙腈,乙醚,甲基叔丁醚,N,N-二甲基甲酰胺,优选于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺。

6. 根据权利要求5所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述在缚酸剂II的作用下和TBDSCl于有机溶剂V中通过烷基化反应的反应条件为:0°C-100°C下反应1h-24h;所述缚酸剂II包括:甲醇钠,叔丁醇钾,无水碳酸钾,无水碳酸钠,氯化钠,DBU中的一种或多种任意比例的混合溶剂。

7. 根据权利要求4所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物9的制备方法为:将(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)膦酸二乙酯溶于有机溶剂IV中,并在-30°C~30°C下与所述缚酸剂混合,在0°C~100°C的条件下反应1h-24h,反应结束后在-50°C~50°C下滴加化合物8的有机溶剂IV溶液,最后,在0°C-100°C的条件下继续反应1-24 h,得到化合物9;

所述的有机溶剂IV为:无水四氢呋喃,无水正丁醇,无水二氯甲烷,无水氯仿,乙醚,无水甲基叔丁基醚。

8. 根据权利要求3所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物9溶水解反应的条件为在-10°C-80°C下反应0.5h-24h。

9. 根据权利要求2所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述在Pd\C催化下于H₂经还原反应的条件是:在化合物10的溶液中加入Pd\C催化,通入H₂至反应压力为0-30 atm,在0°C-100°C下,反应1h-48h。

10. 根据权利要求1所述的益智酮甲的合成方法,其特征在于:所述化合物11、4-苯基-1-卤代丁烷和镁条的格式反应条件为:首先将4-苯基-1-卤代丁烷和镁条混合,0°C~100°C下反应1h~10h,反应结束后滴加化合物11的溶液,再在-10°C~100°C下反应1h-24h。

一种益智酮甲的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,尤其涉及一种益智酮甲的合成方法。

背景技术

[0002] 益智酮甲 (Yakuchinone-A), 化学名:1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-苯基-3-庚酮, CAS#:78954-23-1, 是一种从食用香料(天堂椒)里提取的活性成份。早期,天堂椒作为一种药食两用的香料在非洲被广泛应用于消化不良、腹泻、多尿和胃痛。近期,国内外的相关研究表明,益智酮甲作为天堂椒里的主要活性成分之一具有多种有益的生物活性,一方面,该化合物可以强烈抑制生物前列腺素的生成,进而具有较好抗炎镇痛前景。同时,该化合物可通过有效抑制生物体内COX-2、NO合成酶以及肿瘤坏死因子amRNA 的表达,有效促进皮肤癌及人早幼粒白细胞(白血病细胞)的凋亡;另一方面,益智酮甲作为一种从食用香料中提取得到的天然产物,其毒副作用和刺激性均较小,目前尚无任何副作用的相关报道;因此,益智酮甲作为保健品和功能性食品添加剂具有较为广阔的应用和开发前景。

[0003] 目前,仅有以下两篇文献报道了益智酮甲的合成方法:

[0004] 路线1见图13Chem.Pharm.Bull.2006,54(3),377-379.

[0005] 路线2见图14Bull.Chem.Soc.Jpn,1989,62,1682-1684.

[0006] 路线1是以松柏醛(2)为起始原料,其在咪唑作用下和TBSCl缩合得到化合物3,然后依次经过格式反应以及MnO₂作用下的烯丙位氧化反应得到中间体5,再在TBAF 作用下脱去酚羟基上的保护基得到化合物6,最后经Pd-C/H₂还原得到最终产物益智酮甲(1)。该路线起始原料价格较为昂贵。同时,在中间体5的合成中需要用到MnO₂,这就会在生产中产生大量高氧化性的固体废料,给环境带来巨大压力。最后,该路线采用Pd-C/H₂对β酮酸酯上的双键进行还原的策略,一般情况下在该条件下H₂对双键还原的同时也会对酮羰基进行还原,近而会产生大量较难除去的副产物,不仅使收率大幅降低,同时也给产品的纯化带来巨大的困难,往往需要借助柱层析进行分离。综合考虑,该条路线不适用于工业化生产。

[0007] 路线2是以益智酮乙(Yakuchinone-B)为起始原料,在碱性条件下利用金属Se为催化剂,在CO的作用下通过高压还原,最终得到益智酮甲(1)。该路线起始原料(益智酮乙)价格十分昂贵且商业不易得。于此同时,反应中所用的金属催化剂Se价格昂贵不易回收,且极易在产品中产生重金属残留,进而大幅影响产品的质量。除此以外,反应过程中用到的一氧化碳(CO)为剧毒、易燃气体,会给安全生产带来极大的隐患,最后该反应需要在高压(30atm)下进行,这又对生产设备要求极为苛刻。综合考虑,该路线不适合用于大规模生产。

发明内容

[0008] 为了解决益智酮甲的大规模低成本合成的技术问题,本发明提出了一种通过香草醛来合成益智酮甲的方法,具体合成路劲如下:

[0009] 1、通过香草醛合成化合物8:所述化合物8是以香草醛为原料,在缚酸剂II的作用下和TBDSCL于有机溶剂V中通过烷基化反应得到。

[0010] 所述缚酸剂Ⅱ包括：甲醇钠，氢氧化钠，氢氧化钾，无水碳酸钾，无水碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸氢钾，三乙胺，DBU，吡啶，叔丁醇钾，咪唑，优选咪唑，无水碳酸钾；

[0011] 所述有机溶剂Ⅴ包括：乙醇，甲醇，二氯甲烷，四氢呋喃，丙酮，乙酸乙酯，氯仿，乙腈，乙醚，甲基叔丁醚，N,N-二甲基甲酰胺，优选于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺。

[0012] 所述在缚酸剂Ⅱ的作用下和TBDSCL于有机溶剂Ⅴ中通过烷基化反应的反应条件为：0℃-100℃下反应1h-24h。

[0013] 2、通过化合物8合成化合物9：所述化合物9由化合物8和(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)磷酸二乙酯在缚酸剂作用下于-78℃~0℃中通过wittig-horner反应，再在重结晶溶剂Ⅱ中重结晶，得到化合物9，所述重结晶溶剂Ⅱ为：甲醇，乙醇，乙酸乙酯，石油醚，甲基叔丁醚，丙酮，乙醚中的一种或其中多种任意比例的混合溶剂。

[0014] 3、通过化合物9合成化合物10：所述化合物10由化合物9在四丁基氟化胺的作用下于有机溶剂Ⅲ中通过水解反应得到，所述有机溶剂Ⅲ包括：甲醇，乙醇，正丁醇，四氢呋喃，N,N-二甲基甲酰胺，二氯甲烷中的一种。

[0015] 4、通过化合物10合成化合物11：所述化合物11由化合物10在有机溶剂Ⅱ中，在Pd\C催化下于H₂经还原反应制备得到，所述有机溶剂Ⅱ包括：甲醇，乙醇，丙醇，乙酸乙酯，石油醚，1,4-二氧六环，丙酮，甲基叔丁醚。

[0016] 5、通过化合物11合成益智酮甲：所述益智酮甲是通过化合物11与4-苯基-1-卤代丁烷和镁条在有机溶剂Ⅰ中格式反应制备得到，经重结晶溶剂重结晶得高纯度益智酮甲，所述有机溶剂Ⅰ包括：THF，甲苯，乙醚，1,4-二氧六环，THF/甲苯任意比例混合溶液；所述4-苯基-1-卤代丁烷包括：1-溴代-4-苯基丁烷，1-氟代-4-苯基丁烷，1-氯代-4-苯基丁烷，1-碘代-4-苯基丁烷；优选于1-溴代-4-苯基丁烷，1-碘代-4-苯基丁烷；所述重结晶溶剂为：甲醇，乙醇，乙酸乙酯，丙酮，石油醚，乙醚，甲基叔丁醚，环己烷，正己烷中的一种或多种。

[0017] 其中，所述化合物9的制备方法为：将(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)磷酸二乙酯溶于有机溶剂Ⅳ中，并在-30℃~30℃下与所述缚酸剂混合，在0℃~100℃的条件下反应1h-24h，反应结束后在-50℃~50℃下滴加化合物8的有机溶剂Ⅳ溶液，最后，在0℃-100℃的条件下继续反应1-24h，得到化合物9；所述的有机溶剂Ⅳ为：无水四氢呋喃，无水正丁醇，无水二氯甲烷，无水氯仿，乙醚，无水甲基叔丁基醚。

[0018] 其中，所述化合物9水解反应的条件为在-10℃-80℃下反应0.5h-24h。

[0019] 其中，所述在Pd\C催化下于H₂经还原反应的条件是：在化合物10的溶液中加入Pd\C催化，通入H₂气至反应压力为0-30atm，在0℃-100℃下，反应1h-48h。

[0020] 其中，所述化合物11、4-苯基-1-卤代丁烷和镁条的格式反应条件为：首先将4-苯基-1-卤代丁烷和镁条混合，0℃~100℃下反应1h~10h，反应结束后滴加化合物11的溶液，再在-10℃~100℃下反应1h-24h。

[0021] 有益效果

[0022] 本发明以廉价易得的香草醛(7)为起始原料，依次经烷基化反应、wittig-horner反应、水解反应、还原反应以及各式反应最终得到粗品益智酮，再经有机溶剂重结晶制备得到高纯度益智酮(1)。

[0023] 本发明在合成路线选择方面采用廉价易得的香草醛(7)为起始原料使生产成本大幅降低。同时，本发明先通过wittig-horner反应在化合9中引入weineb酰胺结构，再在Pd\C

C催化下进行氢化反应,利用酰胺不易被催化氢化的特点,有效避免了 α,β -不饱和酮在相同条件下双键和酮羰基同时被还原的现象,从而最大程度避免了副产物的生成。除此以外,本发明涉及的weineb酰胺结构在后期的格式反应中可以高效率的直接转化为酮,因而避免了大量强氧化性固体废料 MnO_2 的产生。在产品质量控制方面,本发明所有试剂选择有效避开了重金属、高毒、易爆等试剂的应用,且每步中间体均通过重结晶进行纯化,有效克服了目前报道方法中因柱层析纯化时导致的成本较高、固体废料较多、生产效率较低等缺点。综上所述,本发明报道了一种原料易得、操作简单、安全环保、收率较高、纯化简单的益智酮甲的工业化合成路线,使其大规模生产高品质益智酮甲成为可能。

[0024] 本发明提供一种新颖的益智酮甲的制备方法。是一种可以适用于工业化生产的益智酮甲的制备方法。本发明通过重结晶手段得到高纯度益智酮甲。本发明的制备方法具有原料易得、成本低廉、易于操作、安全性好、污染较小、纯化简单、质量易控等优点。

附图说明

[0025] 图1:本发明通过香草醛合成益智酮甲的总路线图;

[0026] 图2:香草醛的化学结构式;

[0027] 图3:化合物8的化学结构式;

[0028] 图4:化合物9的化学结构式;

[0029] 图5:化合物10的化学结构式;

[0030] 图6:化合物11的化学结构式;

[0031] 图7:益智酮甲的化学结构式;

[0032] 图8:化合物8的合成路线图;

[0033] 图9:化合物9的合成路线图;

[0034] 图10:化合物10的合成路线图;

[0035] 图11:化合物11的合成路线图;

[0036] 图12:益智酮甲的合成路线图;

[0037] 图13:参考文献路线1的合成路径图;

[0038] 图14:参考文献路线2的合成路径图。

具体实施方式

[0039] 以下实施例中所涉及的实验试剂如未特别说明,则为商业化产品,实验试剂纯度为分析纯,检测试剂纯度为色谱纯。为了清楚的解释本发明所解决的技术问题,以下所述的具体实施例对本发明进行了更进一步详细说明。此处所述的具体实施例仅用于解释本发明,不用于限定本发明。

[0040] 实施例1

[0041] 一种通过香草醛合成益智酮甲的方法,具体合成步骤如下:

[0042] 化合物8的制备,合成路径具体见图8所示。

[0043] 向10L反应瓶中依次加入1.0kg香草醛(6.6mol, 1.0e.q)和5L二氯甲烷,在室温下搅拌至全溶,加入489.6g咪唑(7.2mol, 1.1e.q),混合完成后在室温搅拌8~15min,再加入1.1kg TBDSCl(7.2mol, 1.1e.q),室温下继续反应12h, TLC监测,反应毕,过滤,收集滤液,旋

干得黄色油状物,所得油状物用3L二氯甲烷溶解,(滤饼用少量二氯甲烷洗涤两次,所得溶液和上述二氯甲烷溶液合并),有机相用水洗两次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干,得浅黄色油状物1.6kg,为化合物8,收率94%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.6Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), -0.22 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.85, 151.65, 151.33, 131.01, 126.11, 120.72, 110.25, 55.41, 25.60, 18.49, -4.57; MS (ESI) :m/z=267.4 [M+H]⁺.

[0044] 化合物9的制备,合成路径具体见图8所示。

[0045] 向10L反应瓶中分别加入(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)磷酸二乙酯(1.6kg, 6.7mol, 1.2e.q)、干燥四氢呋喃(4L),冰浴下冷却至0℃,分批加入叔丁醇钾(751.7g, 6.7mol, 1.2e.q)(控制内温在10℃以下),加毕,0℃下搅拌1h,再缓慢滴加化合物8的四氢呋喃溶液(ca.3M THF, 1.9L, 5.6mol, 1.0e.q)(控制内温在5℃以下),加毕,0℃下反应1h,升至室温继续反应12h, TLC监测,反应毕,将反应液倒入水中,收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相。所得有机相依次经水洗一次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干得黄色油状物粗品,所得粗品经重结晶(EA:PE= 1:5)得白色固体粉末1.8kg,为化合物9,收率92%。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.6Hz, 8.1Hz, 1H), 7.0 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.1Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 166.12, 150.66, 146.14, 142.36, 128.86, 121.51, 120.54, 114.40, 111.91, 61.61, 55.44, 32.23, 25.43, 18.06, -4.80; MS (ESI) :m/z=352.5 [M+H]⁺.

[0046] 化合物10的制备,合成路径具体见图10所示。

[0047] 向10L反应瓶中依次加入化合物9(1.6kg, 4.6mol, 1.1e.q)、THF 5L、四丁基氟化铵 THF溶液(3M, 1.8L, 5.5mol, 1.2e.q),加毕,室温下反应30min, TLC监测,反应毕,用1M盐酸调Ph至1,减压除去THF。所得溶液用乙酸乙酯提取三次,合并有机相。所得有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,收集有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得浅黄色油状物1.1kg,得到化合物10,收率为98%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (d, J=15.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.4Hz, 8.2Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 6.83 (d, J=15.7Hz), 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.30, 147.85, 146.89, 143.79, 127.37, 122.20, 114.90, 112.76, 110.28, 61.68, 55.85, 32.44. MS (ESI) :m/z=238.2 [M+H]⁺.

[0048] 化合物11的制备,合成路径具体见图11所示。

[0049] 向10L反应瓶中依次加入化合物10(1.0kg, 4.2mol)、Pd/C(50g)、甲醇(4L)。加毕,室温常压于氢气中搅拌3h, TLC检测,反应毕,抽滤,收集滤液,旋干得浅黄色油状物964.6g,收率96%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.72 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.88 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.4Hz, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 207.56, 146.54, 144.05, 133.31, 120.92, 114.44, 111.33, 110.01, 61.32, 55.91, 34.18, 30.51; MS (ESI) :m/z=240.1 [M+H]⁺.

[0050] 益智酮甲(1)的制备,合成路径具体见图12所示。

[0051] 向10L反应瓶中依次加入788.5g 1-溴代-4-苯基丁烷(3.7mol, 1.0e.q)、97g镁条(4.1mol, 1.1e.q)和3L干燥的四氢呋喃,加毕,氩气保护下在40℃下反应1h,反应完成后将

反应液降至0℃,缓慢加入1.9L,2M的化合物11的四氢呋喃溶液(3.7mol,1.0 e.q),加毕,升至室温继续反应1h,TLC检测,反应毕,反应液用饱和氯化铵水溶液(1L)淬灭,再用1M稀盐酸溶液调Ph至1.将所得溶液倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,所得有机相依次经无水硫酸钠干燥、过滤、旋干,得黄色油状物粗品,所得粗品经环己烷/石油醚=3/1重结晶得白色蜡状固体888.8g,即为益智酮甲,收率 77%。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ7.32 (t, J=7.4Hz,2H),7.24-7.19 (m,3H),6.87 (d, J= 7.9Hz,1H),6.72 (d, J=7.9Hz,1H),6.70 (d, J=8.0Hz,1H),5.56 (s,1H),3.90 (s,3H),2.87 (t, J=7.4Hz,2H),2.72 (t, J=7.4Hz,2H),2.65 (t, J=7.0Hz,2H),2.44 (t, J=7.0Hz,2H),1.68-1.65 (m,4H);¹³C NMR (125MHz,CDCl₃) δ210.18,146.42,143.94,142.16,133.06,128.35,128.30,125.75,120.78,114.35,111.11,55.88,44.60,42.90,35.71,30.94,29.55,23.41;MS (ESI):m/z=311.4[M-H]⁻.

[0052] 实施列2

[0053] 一种通过香草醛合成益智酮甲的方法,具体合成步骤如下:

[0054] 化合物8的制备:向反应瓶中依次加入1.0kg,香草醛和5L二氯甲烷,在80℃下搅拌至全溶,加入2mol的缚酸剂,混合完成后在室温搅拌8~15min,1.1kg TBDSC,在100℃下继续反应1h,反应完成后过滤,收集滤液,旋干得黄色油状物,所得油状物用二氯甲烷溶解,再有机相用水洗两次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干,得到化合物8。

[0055] 化合物9的制备:向反应瓶中分别加入1.6kg的(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)膦酸二乙酯、4L无水二氯甲烷,冷却至0℃,加入2mol无水碳酸钾,在0℃下搅拌1h,再缓慢滴加1.9L,3M化合物8的二氯甲烷溶液,并在0℃的条件下反应1h,最后升至50继续反应12h,反应结束后,将反应液倒入水中,收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相。所得有机相依次经水洗一次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干得到化合物9粗品,所得再将化合物9粗品用乙酸乙酯重结晶,得到高纯度化合物9。

[0056] 化合物10的制备:向反应瓶中依次加入1.8kg的化合物9,5L二氯甲烷,和2L,3M 四丁基氟化铵二氯甲烷溶液,-10℃下水解反应24h,所得溶液用乙酸乙酯提取三次,合并有机相。所得有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,收集有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到化合物10。

[0057] 化合物11的制备:向反应瓶中依次加入1.5kg的化合物10,20gPd/C和4L石油醚。通入H₂气,在反应压力为30atm,温度为0℃的条件下反应48h.,反应完成后,抽滤,收集滤液,旋干得制备得到化合物11。

[0058] 益智酮甲的制备:将1-碘代-4-苯基丁烷和镁条与1,4-二氧六环混合,制备成1-氟代-4-苯基丁烷的终浓度为3.7mol/L,镁终浓度为4.1mol/L的1,4-二氧六环溶液,在氩气的保护下,在100℃下反应1h,反应结束后滴加1.9L 1mol/L的化合物11,4-二氧六环溶液,滴加完成后在-10℃下反应24h,反应结束后将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭,再用1M稀盐酸溶液调Ph=0.8.将所得溶液倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,所得有机相依次经无水硫酸钠干燥、过滤、旋干,得到益智酮甲。

[0059] 实施列3

[0060] 一种通过香草醛合成益智酮甲的方法,具体合成步骤如下:

[0061] 化合物8的制备:向反应瓶中依次加入1.0kg,香草醛和5L二氯甲烷,在0℃下搅拌至全溶,加入2mol的缚酸剂,混合完成后在室温搅拌8~15min,1.1kg TBDSC,在0℃下继续

反应24h,反应完成后过滤,收集滤液,旋干得黄色油状物,所得油状物用二氯甲烷溶解,再有机相用水洗两次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干,得到化合物8。

[0062] 化合物9的制备:向反应瓶中分别加入1.6kg的(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)膦酸二乙酯、4L无水正丁醇,冷却至0℃,加入2mol甲醇钠,在0℃下搅拌1h,再缓慢滴加1.9L,3M化合物8的正丁醇溶液,并在0℃的条件下反应1h,最后升至50继续反应12h,反应结束后,将反应液倒入水中,收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相。所得有机相依次经水洗一次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干得到化合物9粗品,所得再将化合物9粗品用石油醚重结晶,得到高纯度化合物9。

[0063] 化合物10的制备:向反应瓶中依次加入1.8kg的化合物9,5L四氢呋喃,和2L,3M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,80℃下水解反应0.5h,所得溶液用乙酸乙酯提取三次,合并有机相。所得有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,收集有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到化合物10。

[0064] 化合物11的制备:向反应瓶中依次加入1.5kg的化合物10,20gPd/C和4L乙酸乙酯。通入H₂气,在反应压力为0atm,温度为100℃的条件下反应1h.,反应完成后,抽滤,收集滤液,旋干得制备得到化合物11。

[0065] 益智酮甲的制备:将1-溴代-4-苯基丁烷和镁条与THF混合,制备成1-氟代-4-苯基丁烷的终浓度为3.7mol/L,镁终浓度为4.1mol/L的THF溶液,在惰性气体的保护下,在0℃下反应10h,反应结束后滴加1.5L 3mol/L的化合物11THF溶液,滴加完成后再在100℃下反应1h,反应结束后将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭,再用1M稀盐酸溶液调Ph=1.5。将所得溶液倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,所得有机相依次经无水硫酸钠干燥、过滤、旋干,得到益智酮甲。

[0066] 实施列4

[0067] 一种通过香草醛合成益智酮甲的方法,具体合成步骤如下:

[0068] 化合物8的制备:向反应瓶中依次加入1.0kg,香草醛和5L二氯甲烷,在0℃-100℃的下搅拌至全溶,加入2mol的缚酸剂,混合完成后在室温搅拌8~15min,1.1kg TBDSC, 0℃-100℃下继续反应1h-24h,反应完成后过滤,收集滤液,旋干得黄色油状物,所得油状物用二氯甲烷溶解,再有机相用水洗两次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干,得到化合物8。

[0069] 化合物9的制备:向反应瓶中分别加入1.6kg的(2-甲氧基(甲基)氨基)-2-氧乙基)膦酸二乙酯、4L无水正丁醇,冷却至并在-30℃~30℃,加入2mol缚酸剂,在0℃~100℃的条件下反应1h-24h,再缓慢滴加1.9L,3M化合物8的有机溶剂IV溶液,并在0℃-100℃的条件下继续反应1-24h,反应结束后,将反应液倒入水中,收集有机层,水层用重结晶溶剂II萃取两次,合并有机相。所得有机相依次经水洗一次,饱和氯化钠洗涤一次,无水硫酸钠干燥,旋干得到化合物9。

[0070] 所述的有机溶剂IV为:无水四氢呋喃,无水正丁醇,无水二氯甲烷,无水氯仿,乙醚,无水甲基叔丁基醚。

[0071] 所述缚酸剂包括:甲醇钠,叔丁醇钾,无水碳酸钾,无水碳酸钠,氢化钠,DBU 中的一种或多种任意比例的混合溶剂。

[0072] 所述重结晶溶剂II为:甲醇,乙醇,乙酸乙酯,石油醚,甲基叔丁基醚,丙酮,乙醚中的

一种或其中多种任意比例的混合溶剂。

[0073] 化合物10的制备:向反应瓶中依次加入1.8kg的化合物9,5L有机溶剂Ⅲ,和2L,3M四丁基氟化铵的有机溶剂Ⅲ溶液,-10℃-80℃下水解反应0.5h-24h,所得溶液用乙酸乙酯提取三次,合并有机相。所得有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,收集有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得到化合物10。

[0074] 所述有机溶剂Ⅲ包括:甲醇,乙醇,正丁醇,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,二氯甲烷中的一种。

[0075] 化合物11的制备:向反应瓶中依次加入的化合物10,Pd/C和有机溶剂Ⅱ。通入 H₂ 气,在反应压力为0-30atm,温度为0℃-100℃的条件下反应1h-48h.,反应完成后,抽滤,收集滤液,旋干得制备得到化合物11。

[0076] 所述有机溶剂Ⅱ包括:甲醇,乙醇,丙醇,乙酸乙酯,石油醚,1,4-二氧六环,丙酮,甲基叔丁醚。

[0077] 益智酮甲的制备:将4-苯基-1-卤代丁烷和镁条与有机溶剂I混合,制备成4-苯基-1-卤代丁烷和镁的有机溶剂I溶液,在惰性气体的保护下,在0℃~100℃下反应1h~10h,反应结束后滴加化合物11的有机溶剂I溶液,滴加完成后再在-10℃~100℃下反应 1h-24h,反应结束后将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭,再调Ph=1。将所得溶液倒入水中,水相用重结晶溶剂萃取三次,合并有机相,所得有机相依次经无水硫酸钠干燥、过滤、旋干,得到益智酮甲。

[0078] 其中,所述有机溶剂I包括:THF,甲苯,乙醚,1,4-二氧六环,THF/甲苯任意比例混合溶液;所述4-苯基-1-卤代丁烷包括:1-溴代-4-苯基丁烷,1-氟代-4-苯基丁烷,1-氯代-4-苯基丁烷,1-碘代-4-苯基丁烷;优选于1-溴代-4-苯基丁烷,1-碘代-4-苯基丁烷;所述重结晶溶剂包括:甲醇,乙醇,乙酸乙酯,丙酮,石油醚,乙醚,甲基叔丁醚,环己烷,正己烷中的一种或多种。

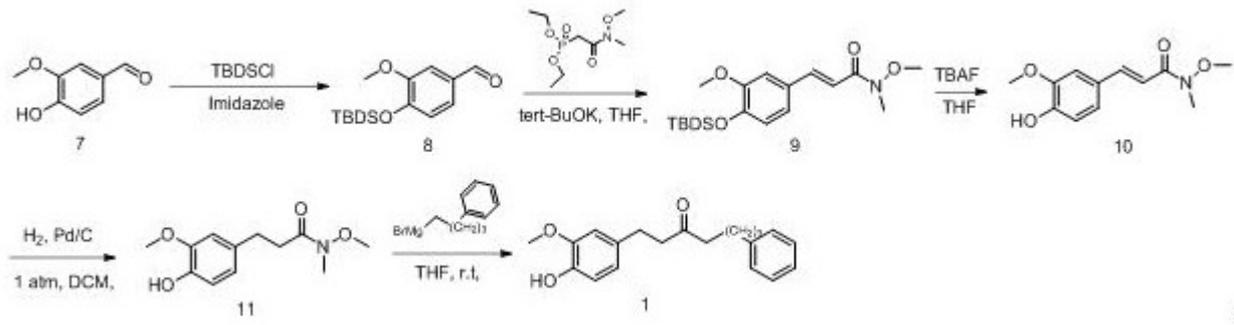


图1

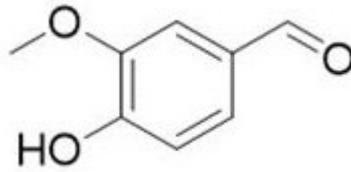


图2

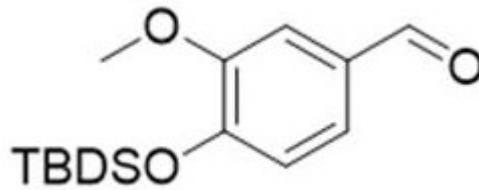


图3

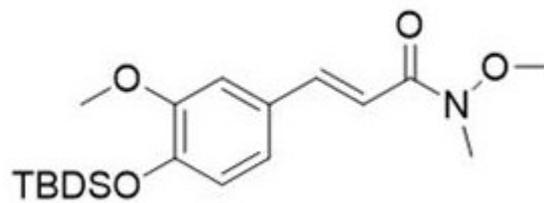


图4

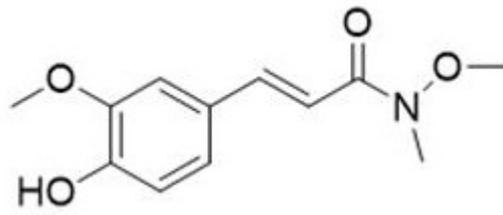


图5

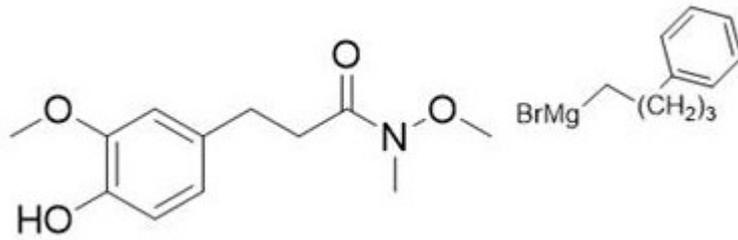


图6

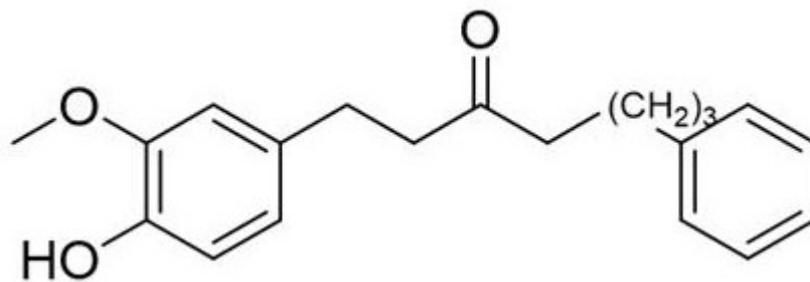


图7

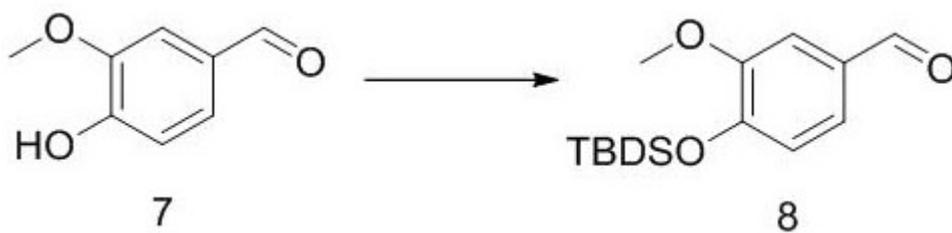


图8

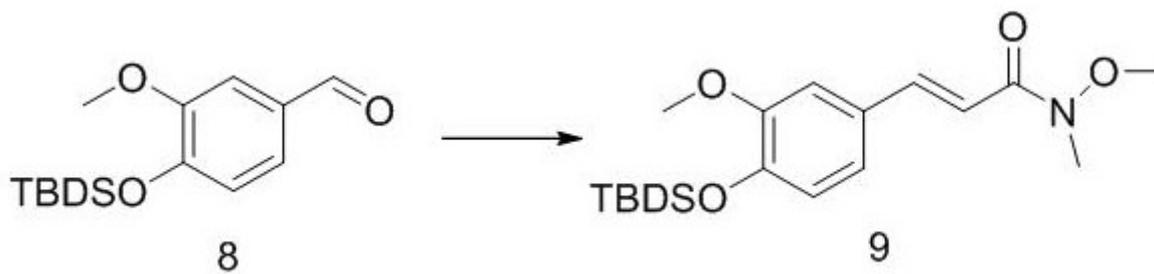


图9

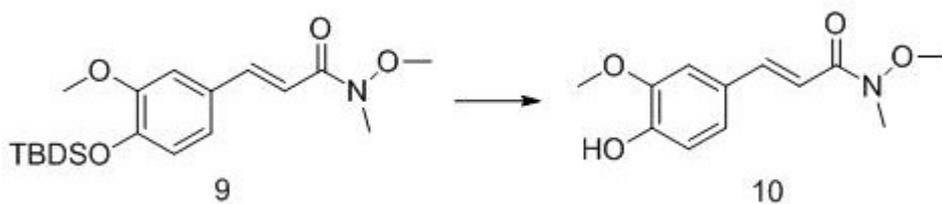


图10

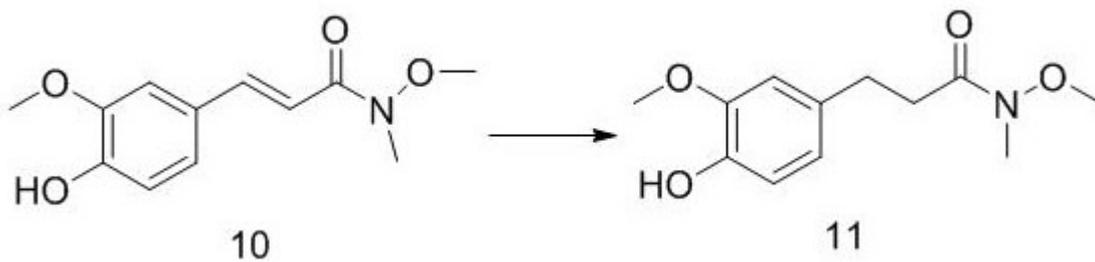


图11

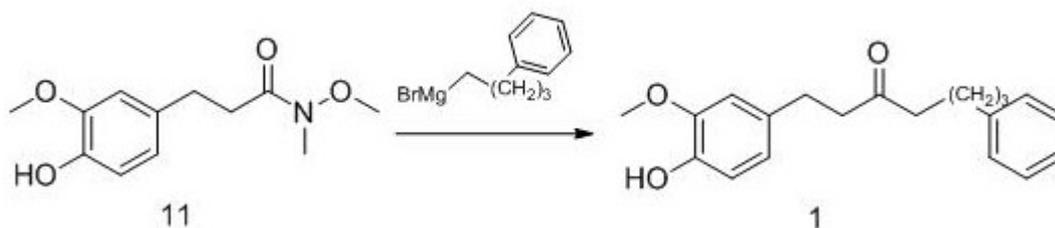


图12

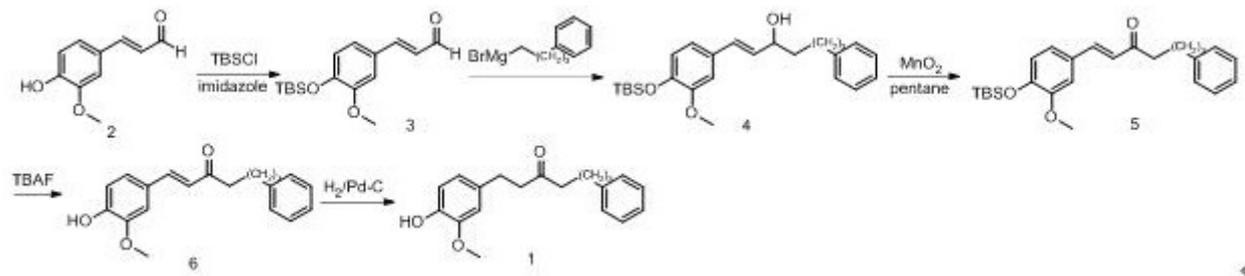


图13

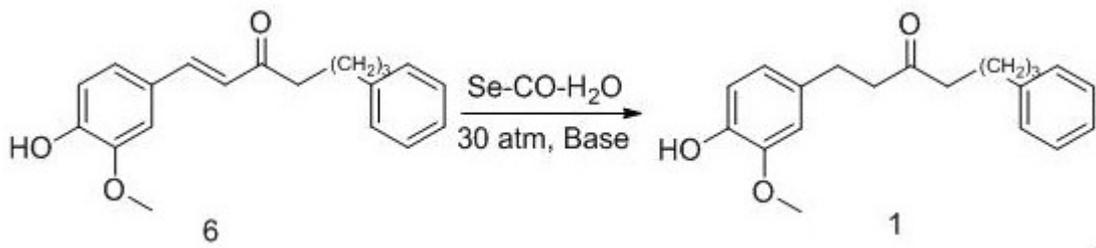


图14