



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111333543 A

(43)申请公布日 2020.06.26

(21)申请号 202010303642.4

(22)申请日 2020.04.17

(71)申请人 武汉工程大学

地址 430074 湖北省武汉市洪山区雄楚大街693号

(72)发明人 刘生鹏 谢志翰 吴晓宇 许莉莉  
熊芸 孙国锋 丁一刚

(74)专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限公司 42102

代理人 崔友明

(51)Int.Cl.

C07C 253/30(2006.01)

C07C 255/42(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种利匹韦林中间体的合成方法

(57)摘要

本发明提供一种利匹韦林中间体的合成方法,该合成方法以2,4,6-三甲基苯胺为原料,与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)在稀盐酸溶液中反应得到4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛,然后醛在有机碱做催化剂的条件下与氰基乙酸发生Knoevenagel反应,得到3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸,再经过脱羧反应得到中间体(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)丙烯腈,整个合成过程中所用原料低廉易得,原料利用率高,合成工艺简单,反应条件温和,中间体收率高,适合工业大生产的要求。而且,本发明所用试剂相比原合成路线试剂毒性小,具有较好的环保效益。

1. 一种利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 在溶剂条件下,均三甲基苯胺与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌反应,得到4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛;

2) 在有机碱条件下,所述4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛与氰基乙酸发生Knoevenagel反应,得到3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸;

3) 在催化剂和溶剂条件下,所述3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸加热发生脱羧反应,得到利匹韦林中间体(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)丙烯腈。

2. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中所述溶剂为稀盐酸、水、1,4-二氧六环、乙酸中的一种或多种。

3. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中所述均三甲基苯胺、所述2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌的摩尔比为1:(1.5-4)。

4. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中所述均三甲基苯胺与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌反应的反应温度为0-40℃,反应时间为1-4h。

5. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤2)中所述4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛、所述氰基乙酸、所述有机碱的摩尔比为1:(1-2):(0.5-4)。

6. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤2)中所述Knoevenagel反应的反应温度为0-40℃,反应时间为2-8h。

7. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤2)中所述有机碱为吡咯烷、哌啶、吡啶、吗啉、三乙胺、三乙醇胺、三乙烯二胺中的一种或多种。

8. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤3)中所述3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸、所述催化剂的摩尔比为1:(0.01-0.1)。

9. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤3)中所述脱羧反应的反应温度为50-150℃,反应时间为2-18h。

10. 根据权利要求1所述的利匹韦林中间体的合成方法,其特征在于,所述步骤3)中所述催化剂为铜、氧化铜、氧化亚铜、溴化铜、碘化铜中的一种或多种,且所述溶剂为二甲基亚砜、四氢呋喃、乙醇、甲醇、三乙胺、甲苯中的一种或多种。

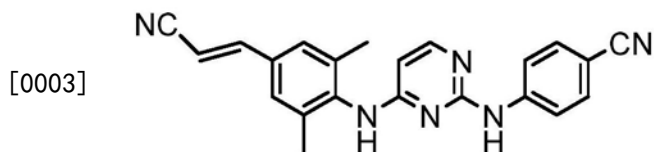
## 一种利匹韦林中间体的合成方法

### 技术领域

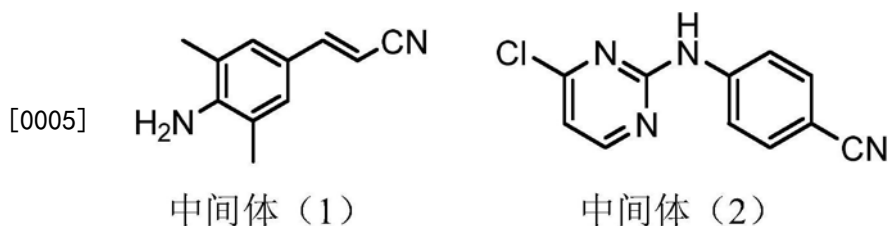
[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,特别涉及一种利匹韦林中间体的合成方法。

### 背景技术

[0002] 利匹韦林(rilpivrine)是由美国Tibotec公司开发的新型非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI),用于艾滋病的治疗,具有易合成、抗病毒活性强、口服生物利用度高、安全性好等特点。其化学名称为:[4-[[4-[(1E)-2-氰基次乙基]-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]-苯腈。化学结构如下:



[0004] 根据文献报道,利匹韦林主要由两个关键中间体合成,分别为中间体(1):(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)丙烯腈和中间体(2):4-((4-氨基-2嘧啶基)氨基)苄腈,中间体(1)成盐后与中间体(2)发生N-烃基化反应得到目标产物利匹韦林,其化学结构如下:



[0006] 其中,中间体(1)主要由Heck反应或使用膦配体的方法来合成。采用上述方法能得到中间体(1),但是在合成中存在以下问题:合成路线能耗较高、反应过程使用的钯催化剂昂贵,使其合成的成本高、所用的试剂对人有害,容易造成环境污染,且有些试剂属于剧毒类管制药品,不适合工业化大生产。

### 发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明旨在提出一种利匹韦林中间体的合成方法,以解决现有利匹韦林中间体合成能耗和成本高、易造成环境污染的问题。

[0008] 为达到上述目的,本发明的技术方案是这样实现的:

[0009] 一种利匹韦林中间体的合成方法,包括以下步骤:

[0010] 1) 在溶剂条件下,均三甲基苯胺与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌反应,得到4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛;

[0011] 2) 在有机碱条件下,所述4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛与氰基乙酸发生Knoevenagel反应,得到3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸;

[0012] 3) 在催化剂和溶剂条件下,所述3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸加热发生脱羧反应,得到利匹韦林中间体(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)丙烯腈。

[0013] 可选地,所述步骤1)中所述溶剂为稀盐酸、水、1,4-二氧六环、乙酸中的一种或多

种。

[0014] 可选地,所述步骤1)中所述均三甲基苯胺、所述2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌的摩尔比为1:(1.5-4)。

[0015] 可选地,所述步骤1)中所述均三甲基苯胺与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌反应的反应温度为0-40℃,反应时间为1-4h。

[0016] 可选地,所述步骤2)中所述4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛、所述氰基乙酸、所述有机碱的摩尔比为1:(1-2):(0.5-4)。

[0017] 可选地,所述步骤2)中所述Knoevenagel反应的反应温度为0-40℃,反应时间为2-8h。

[0018] 可选地,所述步骤2)中所述有机碱为吡咯烷、哌啶、吡啶、吗啉、三乙胺、三乙醇胺、三乙烯二胺中的一种或多种。

[0019] 可选地,所述步骤3)中所述3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸、所述催化剂的摩尔比为1:(0.01-0.1)。

[0020] 可选地,所述步骤3)中所述脱羧反应的反应温度为50-150℃,反应时间为2-18h。

[0021] 可选地,所述步骤3)中所述催化剂为铜、氧化铜、氧化亚铜、溴化铜、碘化铜中的一种或多种,且所述溶剂为二甲基亚砷、四氢呋喃、乙醇、甲醇、三乙胺、甲苯中的一种或多种。

[0022] 相对于现有技术,本发明所述的利匹韦林中间体的合成方法具有以下优势:

[0023] 本发明以2,4,6-三甲基苯胺为原料,与2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)在稀盐酸溶液中反应得到4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛,然后醛在有机碱做催化剂的条件下与氰基乙酸发生Knoevenagel反应,得到3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸,再经过脱羧反应得到中间体(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)丙烯腈,整个合成过程中所用原料低廉易得,原料利用率高,合成工艺简单,反应条件温和,中间体收率高,适合工业大生产的要求。而且,本发明所用试剂相比原合成路线试剂毒性小,具有较好的环保效益。

## 具体实施方式

[0024] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本发明中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。

[0025] 下面将结合实施例来详细说明本发明。

[0026] 实施例1

[0027] 一种利匹韦林中间体的合成工艺,具体包括以下步骤:

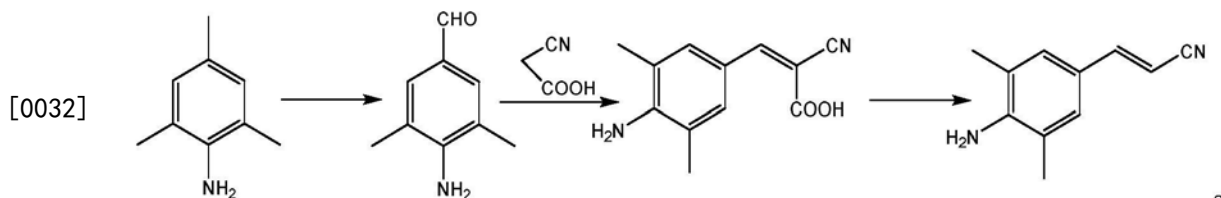
[0028] 1) 4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛的合成:在配有机机械搅拌的圆底烧瓶中加入 13.5g (0.1mol) 2,4,6-三甲基苯胺(均三甲基苯胺)、250mL 5% 盐酸溶液、56.75g (0.25mol) 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌,搅拌至充分混合,升温至25℃,反应2h,反应结束后,用250mL 10% 氢氧化钠溶液处理反应液,然后用50mL 乙酸乙酯萃取混合溶液四次,分液,有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub>,饱和食盐水各洗一次,然后,用无水硫酸钠干燥,最后,减压蒸馏除去溶剂得到 14.3g 蜡状固体的4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛,经计算,其收率为95.97%,且经核磁共振测试,其核磁共振氢谱数据为<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.22 (s, 6H);

[0029] 2) 3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基)2-氰基丙烯酸的合成:在配有机机械搅拌的圆底烧

瓶中加入14.9g (0.1mol) 4-氨基-3,5-二甲基苯甲醛、100mL无水乙醇、8.5g (0.1mol) 氰乙酸、14.2g (0.2mol) 吡咯烷, 搅拌至充分混合, 升温至25℃, 反应4h, 反应结束后, 减压蒸馏出去溶剂, 用50mL二氯甲烷溶解, 然后, 加入20mL水打浆, 过滤, 得到13.1g固体状的3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基) 2-氰基丙烯酸, 经计算, 其产率为60.65%, 且经核磁共振测试, 其核磁共振氢谱数据为:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.09 (s, 6H);

[0030] 3) (E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基) 丙烯腈的合成: 在配有机械搅拌的圆底烧瓶中加入10.8g (0.05mol) 3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基) 2-氰基丙烯酸、0.5g (0.003mol) 氧化亚铜、50mL二甲基亚砷, 搅拌至充分混合, 升温至120℃, 反应8h, 反应结束后, 过滤, 减压蒸馏除溶剂, 产品在乙醇中重结晶, 过滤, 得到5.38g固体状(E)-3-(4-氨基-3,5-二甲基苯基) 丙烯腈(利匹韦林中间体(1)), 经计算其产率62.56%, 且经核磁共振测试, 其核磁共振氢谱数据为 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.42 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.19 (s, 6H)。

[0031] 本实施例中利匹韦林中间体(1)合成路线如下所示:



[0033] 需要说明的是, 本发明利匹韦林中间体的制备过程中, 各步骤中的溶剂、催化剂、等不局限于上述实施例1的化学物质, 其可根据需要添加可实现本发明利匹韦林中间体制备的化学物质。

[0034] 如步骤1) 中溶剂除了实施例1的稀盐酸, 也可优选为稀盐酸、水、1,4-二氧六环、乙酸中的一种或多种, 且稀盐酸的质量分数可优选为3%-15%;

[0035] 步骤2) 中有机碱除了实施例1的吡咯烷, 也可优选为吡咯烷、哌啶、吡啶、吗啉、三乙胺、三乙醇胺、三乙烯二胺中的一种或多种;

[0036] 步骤3) 中催化剂除了实施例1的氧化亚铜, 也可优选为铜、氧化铜、氧化亚铜、溴化铜、碘化铜中的一种或多种; 溶剂除了实施例1的二甲基亚砷, 也可优选为二甲基亚砷、四氢呋喃、乙醇、甲醇、三乙胺、甲苯中的一种或多种。

[0037] 以上仅为本发明的较佳实施例而已, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。