

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93114707.7

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07C209 / 08

[43]公开日 1994 年 8 月 24 日

[22]申请日 93.11.15

[30]优先权

[32]92.11.17[33]US[31]07 / 977,370

[71]申请人 布里斯托尔-米尔斯·斯奎布公司

地址 美国纽约

[72]发明人 M-I·利姆

Y-G·帕

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 张元忠

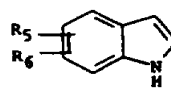
说明书页数:

附图页数:

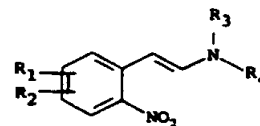
[54]发明名称 5,6-二乙酰氨基吲哚的制备方法

[57]摘要

制备如下通式的吲哚类化合物 A:其中 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 是乙酰氧基或氢,但至少必需 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 基团之一是乙酰氧基,它的制备通过“一勺烩”的合成方法,收率良好,并且无需提取、重结晶或分离反应产物中间体。具有下列通式的化合物 B:其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 是苯氧基或氢,但至少必需 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 基团之一是苯氧基者,进行还原环合,并随之对反应产物乙酰化。



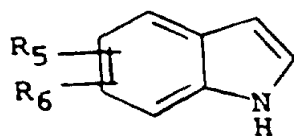
A



B

# 权 利 要 求 书

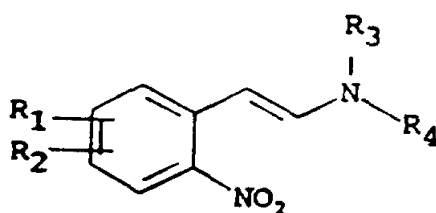
1. 具有通式 II 的单乙酰氧基或双乙酰氧基吲哚的制备方法，



II

II,

其中  $R_5$  和  $R_6$  分别是乙酰氧基或氢，但至少需要  $R_5$  或  $R_6$  基团之一是乙酰氧基；该方法包括 (i) 使具有通式 I 的化合物还原环合生成反应产物，



I

其中  $R_1$  和  $R_2$  分别是苄氧基或氢，但至少需要  $R_1$  或  $R_2$  基团之一是苄氧基， $R_3$  和  $R_4$  分别是低级烷基 ( $C_1$  至  $C_6$ )，或者  $NR_3R_4$  是吡咯、吡咯烷、哌啶或吗啡啉；(ii) 乙酰化上述反应产物，生成具有通

式 II 的吲哚化合物；步骤(i)和步骤(ii)为“一勺烩”完成，不用对上述的反应产物进行提取、重结晶或分离。

2. 按照权利要求 1 中的方法，其中还原环合利用氢气和  $pd/c$  或  $pt/c$ ，通过催化氢化完成。

3. 按照权利要求 2 中的方法，其中乙酰化步骤(ii)是通过上述的产物和乙酸酐或乙酰氯，以及由三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶或它们的混合物之中选出一种有机碱进一步反应而完成。

4. 按照权利要求 3 中的方法，还包括步骤(iii)，即从反应的混合物中分离出具有通式 II 的吲哚。

5. 依照权利要求 3 的方法，还包括步骤(iii)，从反应混合物中过滤出催化剂，浓缩过滤后的反应混合物，然后向过滤过的反应混合物中加冷水或冰，并收集分离出具有通式 II 的吲哚。

# 说 明 书

---

## 5,6-二乙酰氧基吲哚的制备方法

本发明提供了一种由反式-4,5-二苄氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯制备5,6-二乙酰氧基吲哚(“DAI”)的不太昂贵的方法。在本方法中三步转化过程即还原性环合、脱苄基和乙酰化均在一个反应容器中完成,不需要中间体的分离和纯化。因此,本方法被称为“一勺烩”法。

DAI是已知的头发染料。由于它以前的所有合成工艺通常包括五到八步较难的多步过程,因此它是一个比较昂贵的原料。而且,为了分离出高质量的DAI,还需要大量的纯化步骤。从工业角度来讲,这种成本昂贵的合成工艺是不合适的。

R. J. S. Beer等人(*J. Chem. Soc.*, 223, 1948)报导了由4,5-二乙酰氧基-2- $\beta$ -二硝基苯乙烯和铁在乙酸中发生还原性环合反应来制备DAI。还原2g的4,5-二乙酰氧基-2- $\beta$ -二硝基苯乙烯需要10g铁,40ml乙酸和50ml的无水乙醇。而且,为了从反应混合物中分离出DAI需要用乙醚多次提取(至少五次)和重结晶。

B. P. Murphy(*J. Org. Chem.*, 50, 5873, 1983)报导了DAI也可以通过4,5-二乙酰氧基-2- $\beta$ -二硝基苯乙烯在乙酸中被5%

的  $Pt/c$  还原环合。然后再乙酰化而得到。这一过程需要五步处理。而且还必需通过高效液相纯化由此方法得到的 *DAI*。

1973年5月8日授权的美国专利 3,732,245 中, *Batcho* 等报导了由邻-硝基甲苯来制备吲哚类化合物的方法及中间体。这种方法包括邻硝基甲苯和甲酰胺乙缩醛缩合, 然后反应产物被还原剂还原成吲哚。在第四栏专利发明人指出他们的发明涉及邻硝基甲苯的甲基功能基和甲酰胺乙缩醛中的甲酰基发生缩合生成硝基苯的衍生物, 在其硝基的邻位拥有  $N, N$ -二取代氨基乙烯基功能基。硝基被还原成氨基, 同时取代  $N, N$ -二取代氨基, 并使它环合成带有吲哚母核的化合物。

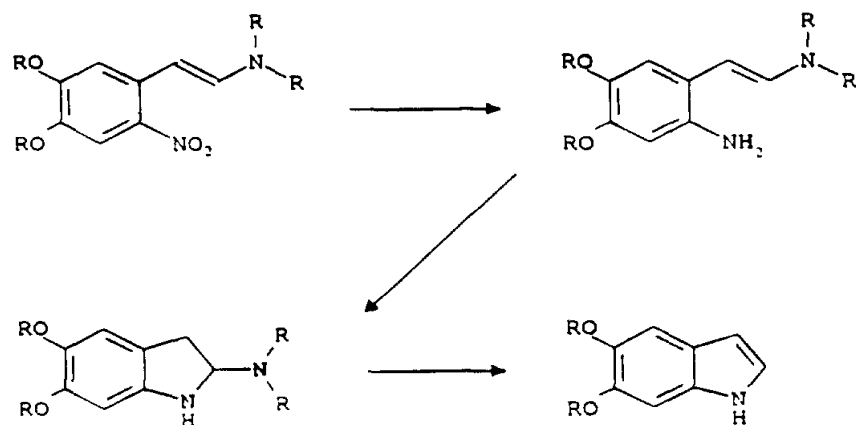
*Batcho* 等人描述的合成是一个多步过程。最后的产物, 5,6-二苄氧基吲哚通过硅胶柱层析分离, 随后重结晶而纯化。虽然这篇专利并没有提示或指明通过这种路径来合成 *DAI*, 但人们可以看到 *DAI* 可以由 5,6-二苄氧基吲哚通过两步反应, 去苄基并随后乙酰化而得到。

显然, 有必要通过简单而廉价的方法来制备 *DAI*。本发明就提供了这种方法。

合成 *DAI* 的关键的步骤是最后的还原环合和 *DAI* 的分离。以往的工艺过程不仅分离费时、困难, 而且价格很高。本发明的工艺允许人们从“一勺烩”的反应混合物中直接分离出 *DAI*, 而不需要通过萃取、重结晶或用高效液相色谱来分离中间体产物。

此外,尽管反式-4,5-二乙酰氧基-2-β-二硝基苯乙烯用标准的还原环合(10% *pd/c*、乙酸乙酯-乙酸-乙醇)会有各种各样的副产物。但出人意料的是,“一勺烩”中虽然包含着标准的还原环合步骤,但却生成高收率、高质量的 *DAI*。

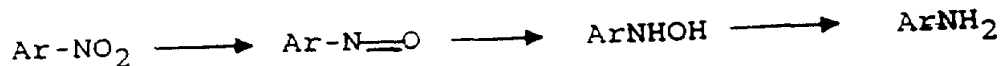
反式-4,5-二苄氧基-β-吡咯烷基-2-硝基苯乙烯还原环合生成 5,6-二苄氧基吲哚,一般认为是按照下列通常的反应路线而进行的:



因为在还原环合过程中涉及几个中间体,反应收率依赖反应条件的变化。各种各样的副产物的生成是可以预料的。这是这类方法共有的特征。而且这些副产物当暴露于空气中时被氧化而生成焦油状物质。因此,对那些含有给电子取代基的吲哚类化合物在进一步反应

之前首先加以纯化是必要的。

另外,因为硝基还原成氨基按下列三步进行,还会有更复杂的现象发生。

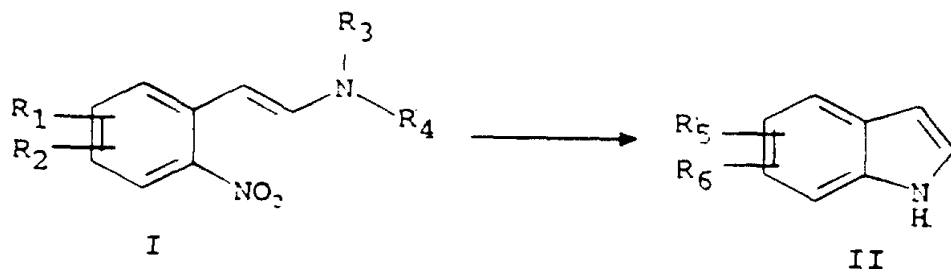


羟胺衍生物( $\text{Ar-NHOH}$ )能发生分子内环合而生成  $N$ -羟基吡啶类衍生物。另一个可以预料的复杂现象是在还原环合过程中,采用的反应条件( $\text{pd/c-H}_2$ )已知能断裂苄基。因而,此技术领域的人员希望在还原环合中相并行脱苄基,它可能发生于还原环合过程中或发生于环合之后。由此,有经验的化学家可以预料在酰化之后,反应产物将是一复杂的混合物, $\text{DAI}$  的分离会变得困难。实际上在本申请的实施例三中已经表明:氢化反式-4,5-二苄氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯之后,试图分离 5,6-二羟基吡啶是相当困难的。在去除溶剂过程中,5,6-二羟基吡啶迅速被氧化。这一没有预料到的结果归因于前边提到过的副产物。

比较而言,本方法都在相似的条件,将 5,6-二苄氧基吡啶脱保护基生成相应的 5,6-二羟基吡啶时收率相当好。

本发明中的“一勺烩”方法能够以很好的收率(65%)从水中直接分离出  $\text{DAI}$  而不需可任何纯化步骤,确实是惊人而出乎意料的。

本发明方法可以如下所示:



在上边所示的通式 I 中,  $R_1$  和  $R_2$  基团之一是苄氧基, 另一个基团是氢, 或者  $R_1$  和  $R_2$  都是苄氧基; 基团  $R_3$  和  $R_4$  分别是低级烷基 ( $C_1$  至  $C_6$ ), 或者  $NR_3R_4$  是吡咯、吡咯烷、哌啶或吗啡啉。在上述通式 II 中, 基团  $R_5$  和  $R_6$  分别是乙酰氧基或氢, 但至少  $R_5$  和  $R_6$  基团之一是乙酰氧基。

具有通式 I 的化合物被催化氢化或催化转移氢化还原, 然后乙酰化形成相应的具有通式 II 的吲哚化合物。催化氢化能以任何常规的方法完成, 只要采用的方法能断裂苄基。最好的条件是在室温至  $100^\circ\text{C}$  的温度范围内, 氢气的压力在一个大气压至  $60\text{psi}$ 。任何适当的氢化催化剂象钨和铂均可采用。最好使用负载于碳上的钨催化, 以含有 3% 至 5% 的  $\text{pd/c}$  最佳。

对于催化转移氢化, *R. A. W. Johnstone* 和 *A. H. Wilby* 作过综述 (*Chem. Rev.*, 1985, 85, 129—170)。胼、甲酸、甲酸酯、次膦酸、次膦酸酯、二氢吲哚、环己烯和环己二烯均可作氢的供体。最好的催化剂是含量在 3% 至 10% 的钨炭。



还原反应完成之后，反应产物在象三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶或它们的混合物这类有机碱存在下与乙酸酐或乙酰氯反应进行乙酰化。乙酰化结果形成单乙酰氧基( $R_5 = \text{oAc}, R_6 = \text{H}$ )，或者二乙酰氧基( $R_5 = R_6 = \text{oAc}$ )化合物。

当乙酰化反应完成之后，移去催化剂，滤液浓缩。加入冷水或冰，产物可以分离出来。较易分离是本发明——“一勺烩”方法的另一大优点。

本发明所提出的改进方法可用下述例子予以说明：

### 实施例 1

#### 5,6-二乙酰氧基吲哚的合成

17.2g 的反式-4,5-二甲氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯(由 3,4-二羟基甲苯通过改进的美国专利 3,732,245 的方法制备)和 3.4g 的 10% *pd/c* 于 200ml 乙酸乙酯中的混悬液，室温下以 50psi 的氢气压力下搅拌 5 小时。向反应混合物中加入含有乙酸酐(24ml)、三乙胺(20ml)以及二甲氨基吡啶(800mg)的乙酸乙酯溶液(100ml)，这个溶液事先用氢气饱和。所得反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。催化剂通过一层硅藻土滤去。滤液蒸发得油状残留物，向其中加入碎冰。过滤收集生成的白色沉淀，得到 6.08g(65%)的 *DAI*; *m. p* 130—131°C;  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.24 (s, 6H), 6.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 11.22 (s, 1H)。

## 实施例 2

### 4-乙酰基吲哚的合成

3.24g 反式-6-苄氧基-2-硝基- $\beta$ -吡咯烷基-苯乙烯(由 2-甲基-3-硝基苯酚(由有机合成、*Organic Synthesis, Coll. Vol. 7, 34, 1990* 介绍的方法制得))和 648mg 的 10% 的 *pd/c* 于 30ml 乙酸乙酯形成的混悬液在 50psi 气压力下搅拌 5 小时。然后向反应的混合液中加入乙酸酐(1.4ml)、三乙胺(2.1ml)和二甲氨基吡啶(324mg)。得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。催化剂通过一层硅藻土过滤除去,滤液减压蒸馏得油状残留物。向残留物中加入碎冰。生成的白色沉淀过滤收集,得 1.2g(收率 69%)的 4-乙酰基吲哚:  
*m. p* 97-98°C,  $^1\text{HNMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ 2.32(*s*, 3H), 6.31(*s*, 1H), 6.71(*d*, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05(*t*, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(*d*, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32(*s*, 1H), 11.27(*s*, 1H)。

## 实施例 3

尝试由反式-4,5-二苄氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯合成 5,6-二羟基吲哚

反式-4,5-二苄氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基-苯乙烯(2.2g, 5mmol)和 200mg 的 10% *pd/c* 的 20ml 乙醇溶液于 1 大气压和室温下氢化。反应过程用薄板层析监测(硅胶 G,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )。4 小时后,用喷施 *Erlich* 试剂于薄板上后,鉴定反应的唯一产物为 5,6-二羟基吲哚。

催化剂在氮气保护下除去(手套袋),将溶剂减压蒸走。然而,5,6-二羟基吡啶在这种条件下迅速聚合。

#### 实施例 4

##### 5-乙酰氧基吡啶的合成

除了将原料改换为反式-5-苜氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯之外,仍按照实施例1的“一勺烩”方法。由此可得到收率很好的5-乙酰氧基吡啶。

#### 实施例 5

##### 6-乙酰氧基吡啶的合成

除了将原料改换为反式-4-苜氧基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯之外,仍按实施例1的“一勺烩”方法。由此可得到很好收率的6-乙酰氧基吡啶。

#### 实施例 6

##### 5-乙酰氧基-6-甲基吡啶的合成

除了将原料改换为反式-5-苜氧基-4-甲基- $\beta$ -吡咯烷基-2-硝基苯乙烯之外,仍按实施例1的“一勺粉”方法。由此,可以制备良好收率的5-乙酰氧基-6-甲基吡啶。