



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117924256 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 26

(21) 申请号 202410077658.6 C07C 45/68 (2006.01)
(22) 申请日 2024.01.18 C07C 49/82 (2006.01)
(71) 申请人 合肥工业大学 C07C 29/36 (2006.01)
地址 230000 安徽省合肥市包河区屯溪路 C07C 33/20 (2006.01)
193号
(72) 发明人 罗云飞 许春燕 高华阿里
范陈锐
(74) 专利代理机构 合肥市浩智运专利代理事务
所(普通合伙) 34124
专利代理师 王宏平
(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图5页

(54) 发明名称

一种以芳基溴化物反应生成手性醇的方法

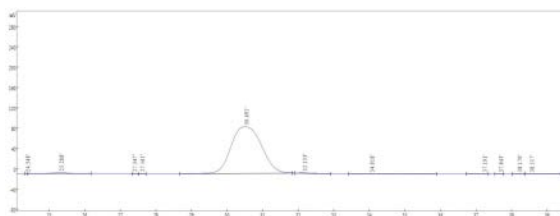
(57) 摘要

本发明提供了一种芳基溴化物反应生成手性醇的方法,将芳基溴化物与手性环氧丙烷在溶剂和催化剂的存在下进行反应生成对应手性醇;

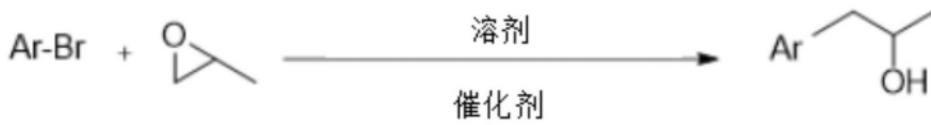
反应通式如下:

$$\text{Ar-Br} + \text{O} \xrightarrow[\text{催化剂}]{\text{溶剂}} \text{Ar-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_3$$

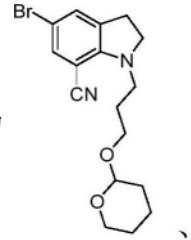
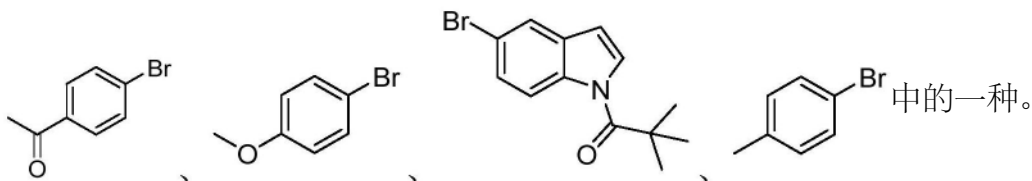
本发明通过芳基溴化物生成手性醇,环保高效,且安全性强,并且对于不同反应物能够得到不同的手性醇。



1. 一种芳基溴化物反应生成手性醇的方法,其特征在于,将芳基溴化物与手性环氧丙烷在溶剂和催化剂的存在下进行反应生成对应手性醇;反应通式如下:



2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述芳基溴化物为



3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述催化剂原料为碘化镍和碘化钠。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述碘化镍为六水合碘化镍。

5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,向催化剂原料加入吡啶与2,2-联吡啶与碘化镍形成络合,再加入锌粉得到镍催化剂。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述溶剂为N-甲基吡咯烷酮或N,N-二甲基丙烯基脒。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述芳基溴化物与手性环氧丙烷的摩尔比为1:2。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述反应后进行洗涤、萃取、水洗、干燥得到粗产物。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述粗产物进行纯化得到纯净的产物。

10. 根据权利要求9所述的方法,其特征在于,所述纯化为硅胶色谱柱纯化。

一种以芳基溴化物反应生成手性醇的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及的是有机反应技术领域,具体涉及的是一种以芳基溴化物反应生成手性醇的方法。

背景技术

[0002] 前列腺是人类唯一随年龄增长而不断增长的器官,良性前列腺增生(BPH)是常见老年男性常见多发病。前列腺增生最常见的症状有下尿路症状(LUTS)、排尿踌躇板滞,更严重后会导尿潴留。随着男性年龄的增长,下尿路症状(LUTS)的发生率通常也会由BPH伴随引起。使用 α -雄激素受体阻滞剂是治疗泌尿系统疾病的主要治疗方法。西洛多辛是日本Kissei制药公司开发的一种新型选择性 α 1A-肾上腺素能受体(AR)拮抗剂,是一种对映体活性手性药物成分,通过作用于前列腺、膀胱底部、颈部、和精子中的肾上腺素 α -1A受体,削弱这些组织的平滑肌肉,从而改善前列腺增生患者泌尿系统疾病和不适症状。它适用于治疗良性前列腺增生(BPH)的体征和症状。经临床证实和文献表明,西洛多辛治疗,无论是作为单一疗法还是联合疗法,都显著改善了国际前列腺症状评分(IPSS),包括BPH/LUTS患者的储存和排尿症状。

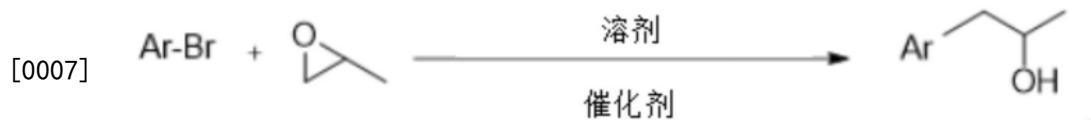
[0003] 目前关于西洛多辛的合成文献较少,吴建才、尤启东等人发表西洛多辛合成路线图解,说明西洛多辛的合成方法多数是对最早的合成方法进行的改进。在关键中间体5-((S)-2-羟丙基)-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-7-甲腈的合成中,目前的合成方法大都需要加入正丁基锂。正丁基锂是一种多用途的阴离子聚合引发剂,属于危险化学品,极具危险性,多有新闻报道由正丁基锂引起的爆炸和火灾。

发明内容

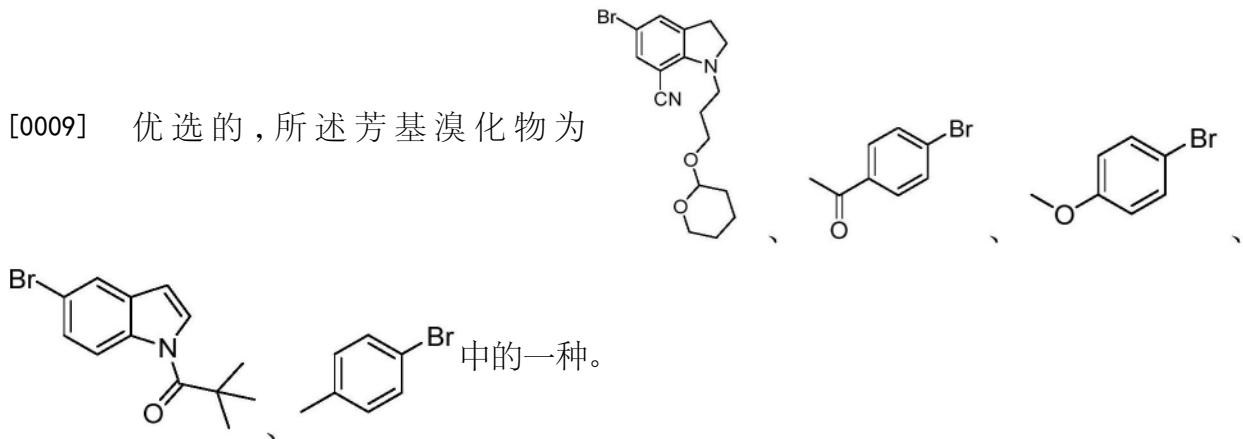
[0004] 本发明所要解决的技术问题在于如何对西洛多辛合成方法进行改进,缩短合成路线。

[0005] 本发明通过以下技术手段实现解决上述技术问题的:

[0006] 本发明提供了一种芳基溴化物反应生成手性醇的方法,将芳基溴化物与手性环氧丙烷在溶剂和催化剂的存在下进行反应生成对应手性醇;反应通式如下:



[0008] 有益效果:本发明通过芳基溴化物生成手性醇,环保高效,且安全性强,并且对于不同反应物能够得到不同的手性醇。



[0010] 有益效果:本发明通过5-溴-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吲哚啉-7-甲腈反应生成5-((S)-2-羟丙基)-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吲哚啉-7-甲腈,反应环保高效,安全性强,并且缩短合成西洛多辛的路线。

[0011] 优选的,所述催化剂原料为碘化镍和碘化钠。

[0012] 优选的,所述碘化镍为六水合碘化镍。

[0013] 优选的,向催化剂原料加入吡啶与2,2-联吡啶与碘化镍形成络合,再加入锌粉得到镍催化剂。

[0014] 优选的,所述溶剂为N-甲基吡咯烷酮或N,N-二甲基丙烯基脲。

[0015] 优选的,所述芳基溴化物与手性环氧丙烷的摩尔比为1:2。

[0016] 优选的,所述反应后进行洗涤、萃取、水洗、干燥得到粗产物。

[0017] 优选的,所述粗产物进行纯化得到纯净的产物。

[0018] 优选的,所述纯化为硅胶色谱柱纯化。

[0019] 本发明的优点在于:

[0020] 本发明通过芳基溴化物生成手性醇,环保高效,且安全性强,并且对于不同反应物能够得到不同的手性醇。

[0021] 本发明通过5-溴-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吲哚啉-7-甲腈反应生成5-((S)-2-羟丙基)-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吲哚啉-7-甲腈,反应环保高效,安全性强,并且缩短合成西洛多辛的路线。

附图说明

[0022] 图1是实施例1目标产物的高效液相色谱图;

[0023] 图2是实施例2目标产物的氢谱图;

[0024] 图3是实施例3目标产物的氢谱图;

[0025] 图4是实施例4目标产物的氢谱图;

[0026] 图5是实施例5目标产物的氢谱图;

[0027] 图6是对比例1目标产物的氢谱图;

[0028] 图7是对比例1目标产物的高效液相色谱图。

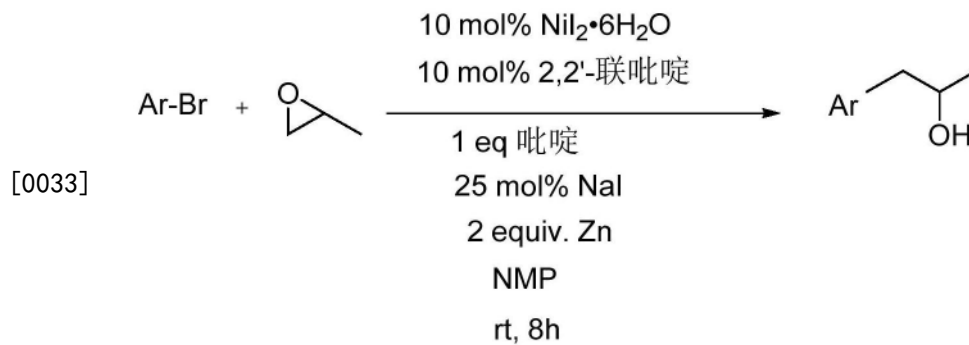
具体实施方式

[0029] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0030] 下述实施例中所用的试验材料和试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0031] 实施例中未注明具体技术或条件者,均可以按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。

[0032] 本发明提供了一种芳基溴化物反应生成手性醇的方法,将芳基溴化物与手性环氧丙烷在溶剂和催化剂的存在下进行反应生成对应手性醇,反应通式如下:



[0034] 本发明的方法中,溶剂在比较宽的范围内选择,但是为了进一步提高反应速率,本发明选择N-甲基吡咯烷酮(NMP),溶剂的用量可以在宽的范围内选择,为了进一步提高反应速率,本发明的NMP用量为5ml。

[0035] 本发明的方法中,碘化镍优选为六水合碘化镍,所添加的用量为10摩尔百分比,所溶解碘化镍的溶剂为吡啶,所述吡啶的添加量为1当量。

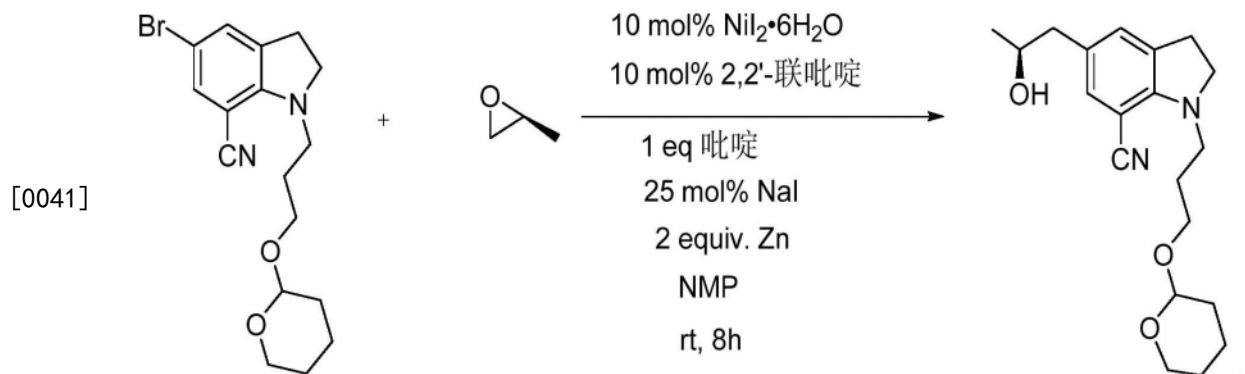
[0036] 本发明的方法中,碘化钠优选的用量为25摩尔百分比,所溶解碘化钠的溶剂为2,2-联吡啶,所述2,2-联吡啶的用量为10摩尔百分比。

[0037] 本发明的方法中,在反应之前加入2当量的锌粉,利用锌粉将碘化镍置换出来,镍作为反应的催化剂。

[0038] 本发明的方法是在室温条件下进行,搅拌8h。

[0039] 实施例1

[0040] 本实施例提供的是5-((S)-2-羟丙基)-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-7-甲腈的制备方法,反应方程式如下:



[0042] 将1mmol的5-溴-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2-联吡啶(10mmol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mmol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5ml),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解,5分钟后,加入干冰乙醇浴,待反应体系温度冷却后,加入手性环氧丙烷(2mmol),撤去干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

[0043] 反应结束后,加入1M氢氧化钠溶液20ml洗涤,使用乙酸乙酯(3×5ml)进行萃取,合并有机相后水洗,使用无水硫酸钠进行干燥,减压蒸馏,获得粗产物。

[0044] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物。

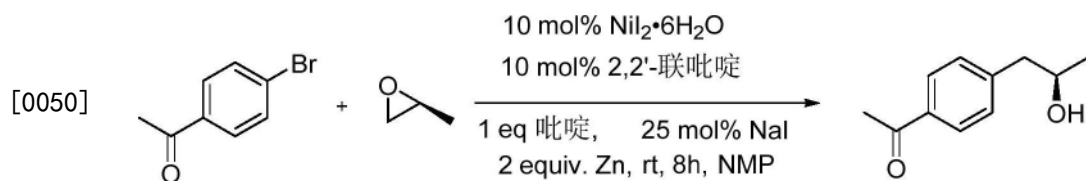
[0045] 本实施例的目标产物的HPLC如图1所示,下表1为HPLC图的注释,光学纯度通过HPLC测定:YMC,Cellulose-SB色谱柱,正己烷:异丙醇=95:5, $\lambda=210\text{nm}$,0.8mL/min,28°C,保留时间30.491min。

[0046] 表1

序号	保留时间	浓度	峰面积	峰高	半峰宽度	封标志
1	30.491	2.609	4453546	89160	46.909	V

[0048] 实施例2

[0049] 本实施例提供的是(R)-1-(4-(2-羟丙基)苯基)乙-1-酮的制备方法,反应方程式如下:



[0051] 将1mmol的4-溴苯乙酮加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2-联吡啶(10mmol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mmol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5ml),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解5分钟后,加入干冰乙醇浴,待反应体系温度冷却后,加入手性环氧丙烷(2mmol),撤去干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

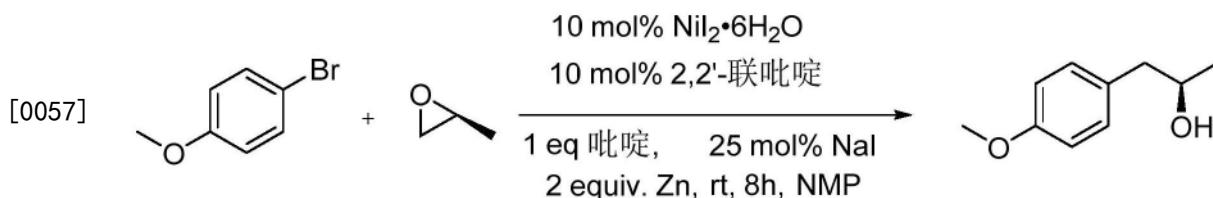
[0052] 反应结束后,加入1M氢氧化钠水溶液20ml洗涤,乙酸乙酯(3×5ml)萃取,合并有机相后水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,获得粗产物。

[0053] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物,目标产物为无色液体,产率为99%。

[0054] 本实施例制得目标产物氢谱图如图2所示,相关表征数据如下: ^1H NMR(600MHz, Chloroform-d) δ 7.89(dd, $J=8.2, 1.7\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.10-3.99(m, 1H), 2.85-2.74(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.24(dd, $J=6.2, 1.3\text{Hz}$, 3H)。

[0055] 实施例3

[0056] 本实施例提供的是(R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-丙醇的制备方法,反应方程式如下:



[0058] 将1mmol的对溴苯甲醚加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2'-联吡啶(10mol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5mL),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解,5分钟后,加入干冰乙醇浴,待反应体系温度冷却后,加入手性环氧丙烷(2mmol),撤去干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

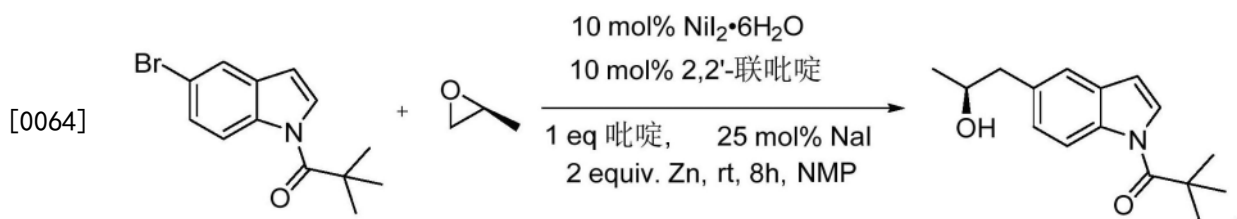
[0059] 反应结束后,加入1M氢氧化钠水溶液20ml洗涤,乙酸乙酯(3×5ml)萃取,合并有机相后水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,获得粗产物。

[0060] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物。目标产物为无色液体,产率为88%。

[0061] 本实施例制得目标产物氢谱图如图3所示,相关表征数据如下:¹H NMR(600MHz, Chloroform-d) δ7.13(dd, 2H), 6.86(dd, 2H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.80-2.55(m, 2H), 1.23(d, J=6.2Hz, 3H)。

[0062] 实施例4

[0063] 本实施例提供的是(S)-1-(5-(2-羟丙基)-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基-1-丙酮的制备方法,反应方程式如下:



[0065] 将1mmol的1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基-1-丙酮加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2'-联吡啶(10mmol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mmol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5ml),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解,5分钟后,加入干冰乙醇浴,待反应体系温度冷却后,加入手性环氧丙烷(2mmol),撤去干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

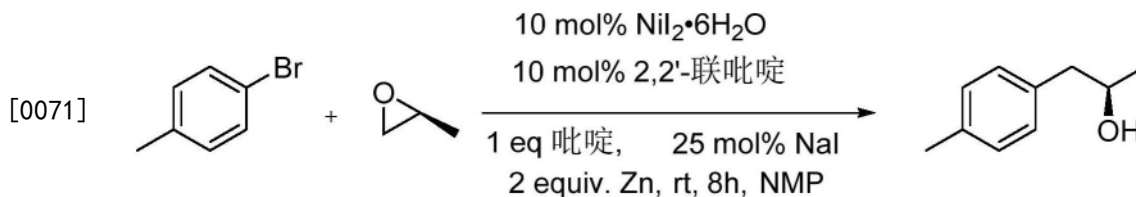
[0066] 反应结束后,加入1M氢氧化钠水溶液20ml洗涤,乙酸乙酯(3×5ml)萃取,合并有机相后水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,获得粗产物。

[0067] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物。目标产物为淡黄色油状,产率为80%。

[0068] 本实施例制得目标产物氢谱图如图4所示,相关表征数据如下:¹H NMR(600MHz, Chloroform-d) δ8.45(d, J=8.5Hz, 1H), 7.73(d, J=3.8Hz, 1H), 7.39(d, J=1.8Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 6.58(dd, J=3.9, 0.8Hz, 1H), 4.08-4.00(m, 1H), 2.92-2.73(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.47-1.39(m, 0H), 1.26(d, J=6.2Hz, 3H)。

[0069] 实施例5

[0070] 本实施例提供的是(R)-1-(对甲苯基)丙-2-醇的制备方法,反应方程式如下:



[0072] 将1mmol的1-溴-4-甲基苯加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2-联吡啶(10mmol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mmol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5ml),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解,5分钟后,加入干冰乙醇浴,待反应体系温度冷却后,加入手性环氧丙烷(2mmol),撤去干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

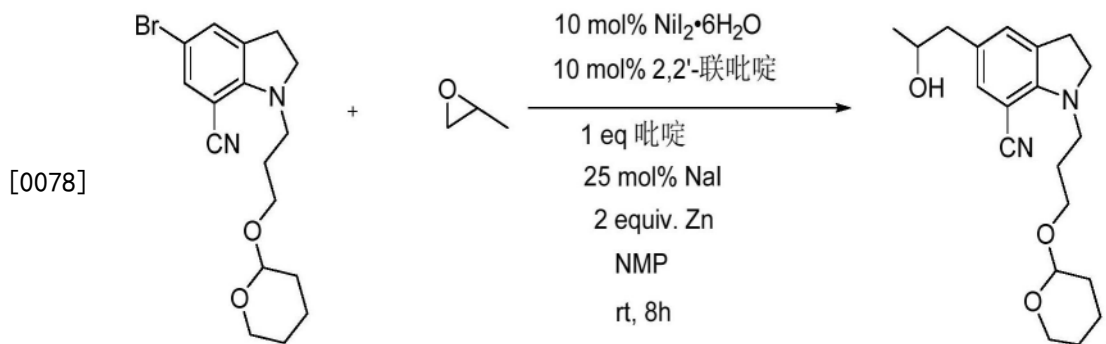
[0073] 反应结束后,加入1M氢氧化钠水溶液20ml洗涤,乙酸乙酯(3×5ml)萃取,合并有机相后水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,获得粗产物。

[0074] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物。目标产物为无色液体,产率为80%。

[0075] 本实施例制得目标产物氢谱图如图5所示,相关表征数据如下: ^1H NMR (600MHz, Chloroform-d) δ 7.15-7.08 (m, 4H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[0076] 对比例1

[0077] 本对比例提供的是5-((S)-2-羟丙基)-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-7-甲腈的制备方法,反应方程式如下:



[0079] 将1mmol的5-溴-1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-7-甲腈加入25mL烧瓶中,依次加入15mg的2,2-联吡啶(10mmol%)、37mg碘化钠(25mmol%)、21.03mg六水合碘化镍(10mmol%)、79mg吡啶(1mmol)、130mg锌粉(2mmol),NMP(5ml),加入搅拌子,在氩气氛围中搅拌溶解,5min后,加入干冰乙醇浴,待温度冷却后,加入环氧丙烷(2mmol),之后撤离干冰乙醇浴,回到室温,搅拌8小时后,通过TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1)观察是否反应完全。

[0080] 反应结束后,加入1M氢氧化钠水溶液20ml洗涤,乙酸乙酯(3×5ml)萃取,合并有机相后水洗,无水硫酸钠干燥后旋干,获得粗产物。

[0081] 将粗产物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)获得纯净的目标产物。目标产物为黄色油状物,产率为90%。

[0082] 本对比例制得目标产物氢谱图如图6所示,相关表征数据如下: ^1H NMR (600MHz,

Chloroform-d) δ 6.99-6.94 (m, 2H), 4.58 (dd, $J=4.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 7H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.50 (dd, $J=13.8, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.86-1.45 (m, 5H), 1.20 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[0083] 本对比例的目标产物的HPLC如图7所示, 下表2为HPLC图的直观展示, 光学纯度通过HPLC测定: YMC, Cellulose-SB色谱柱, 正己烷: 异丙醇=95:5, $\lambda=210\text{nm}$, 0.8mL/min, 28 $^{\circ}\text{C}$, 保留时间30.265min和31.287min, 消旋产物。

[0084] 表2

[0085]

序号	保留时间	浓度	峰面积	峰高	半峰宽度	封标志
1	30.265	30.4	4453546	89160	46.909	V
2	31.287	34.78	5096781	77855	61.479	V

[0086] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案, 而非对其限制; 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明, 本领域的普通技术人员应当理解: 其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改, 或者对其中部分技术特征进行等同替换; 而这些修改或者替换, 并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

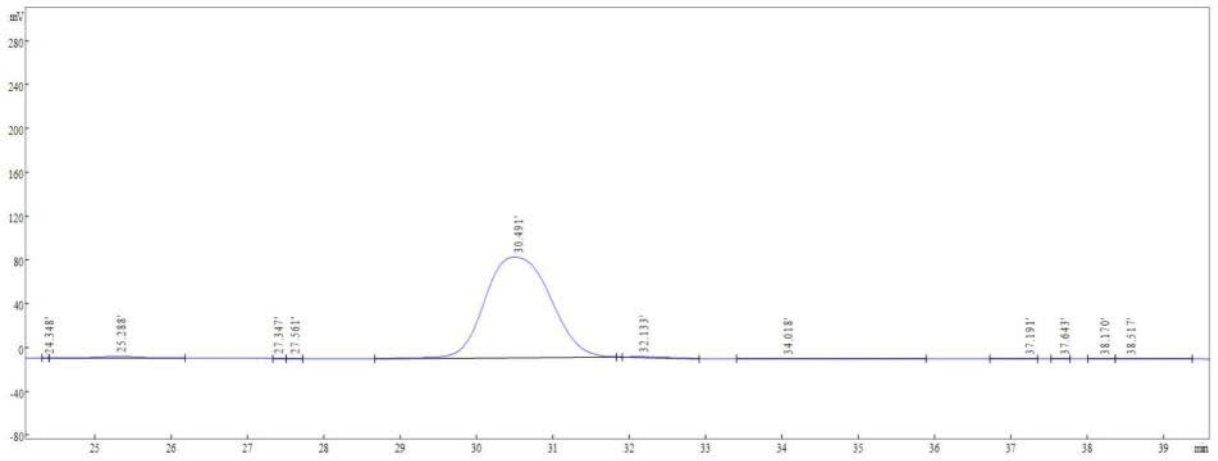


图1

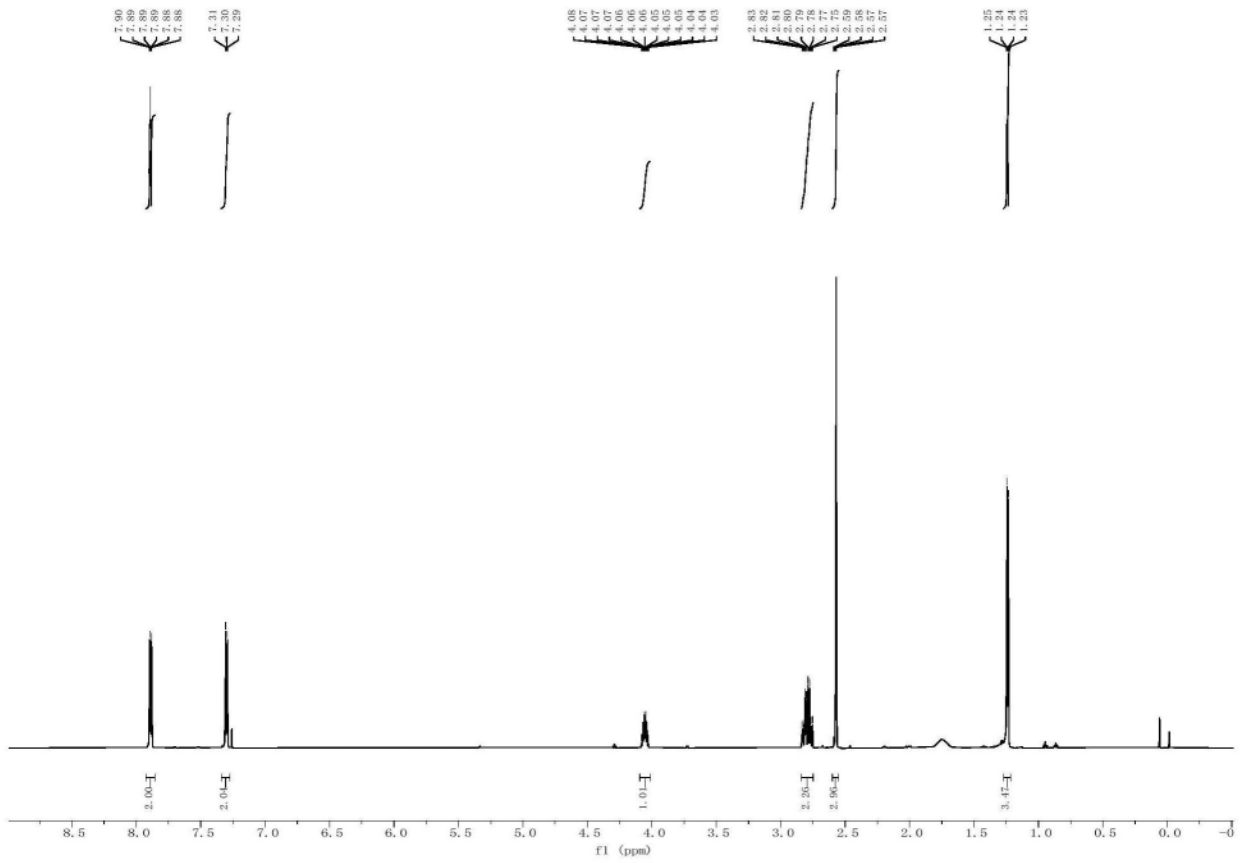


图2

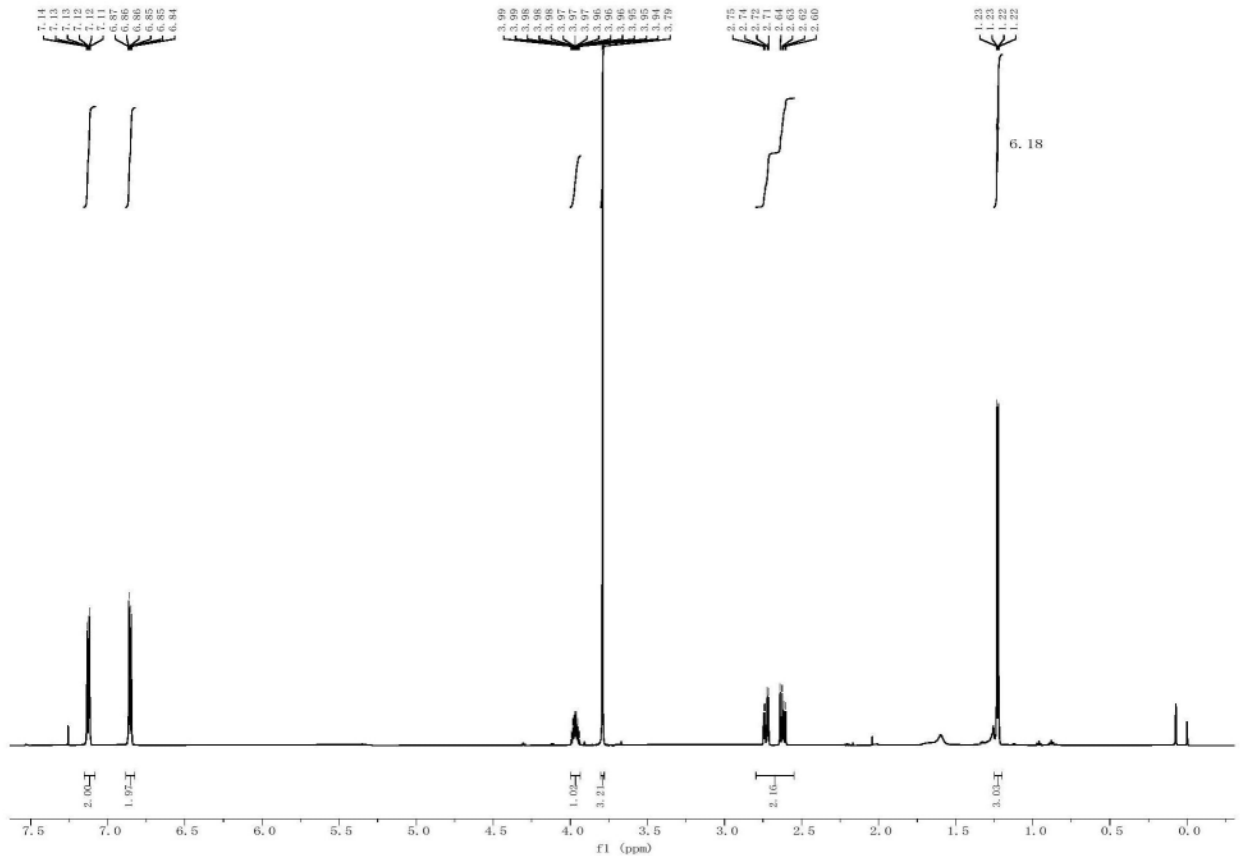


图3

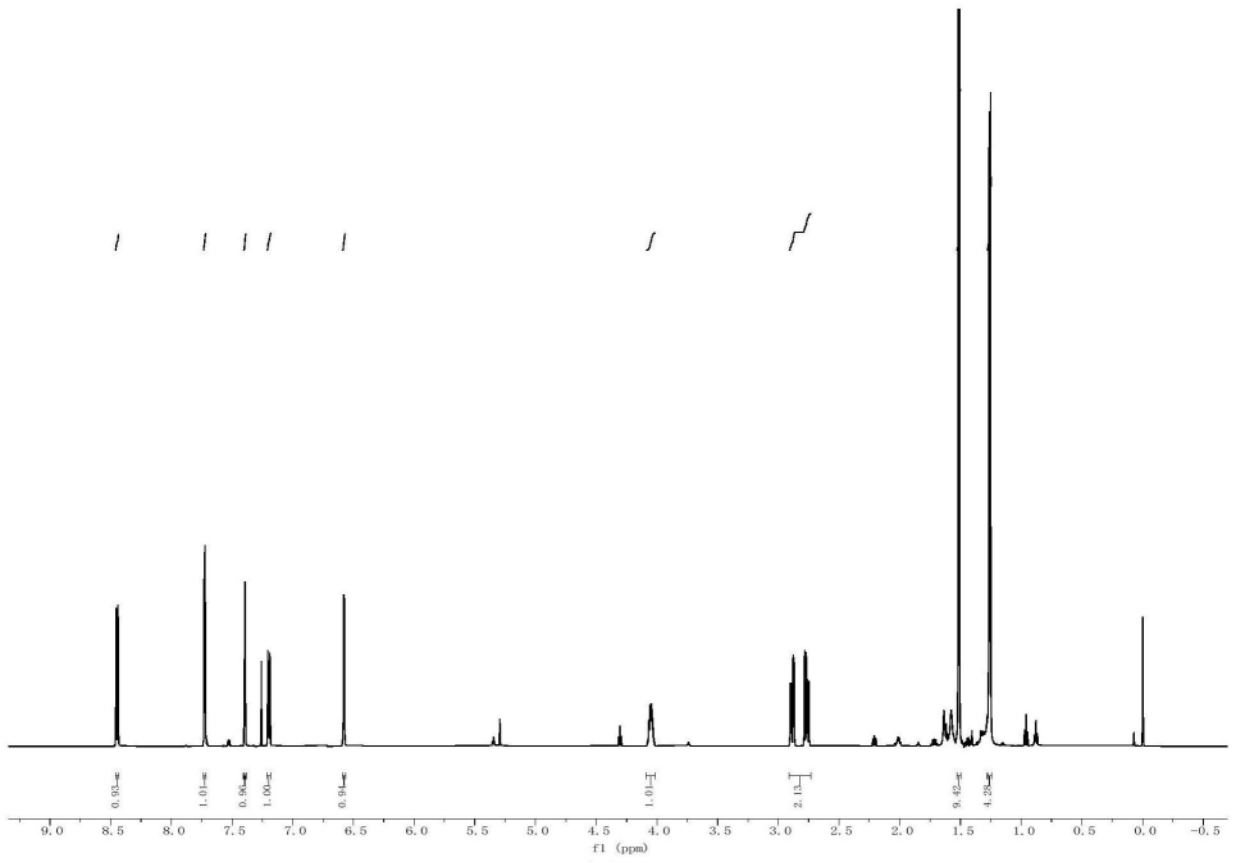


图4

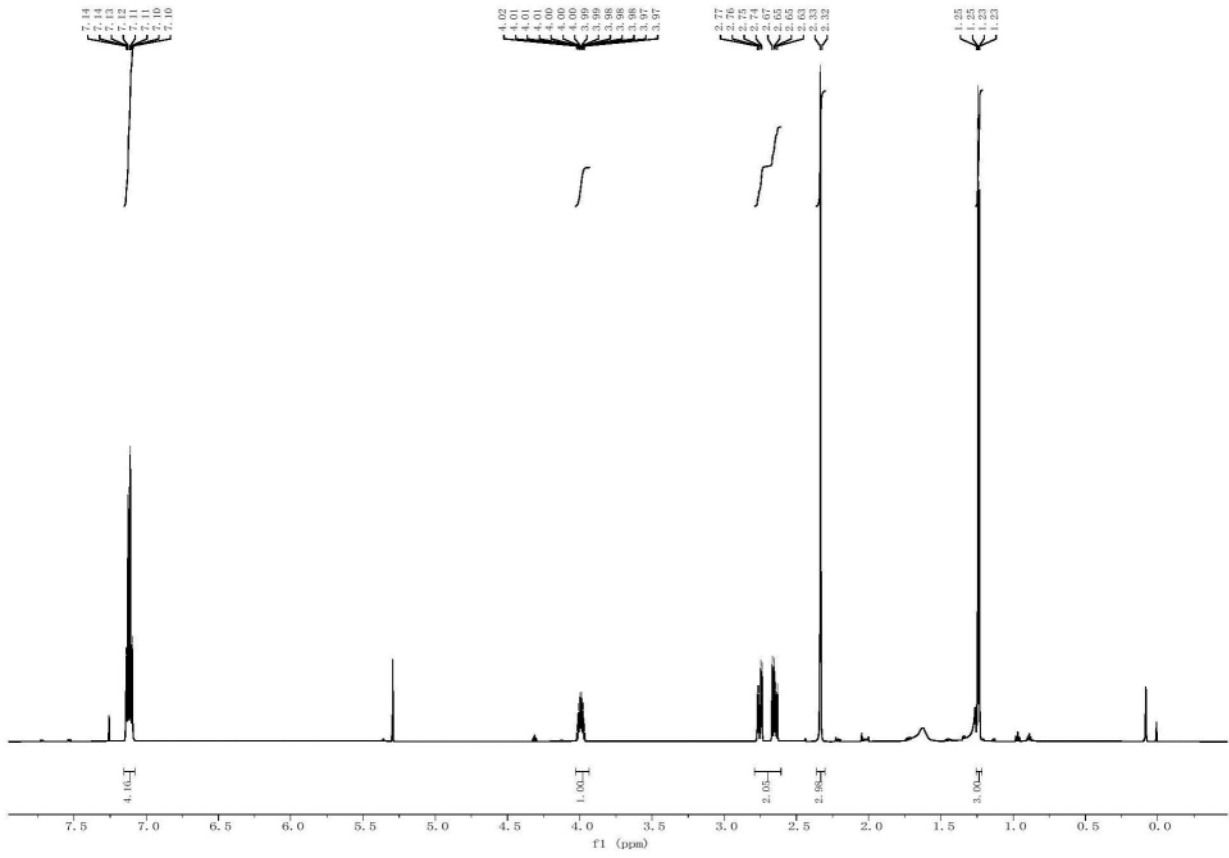


图5

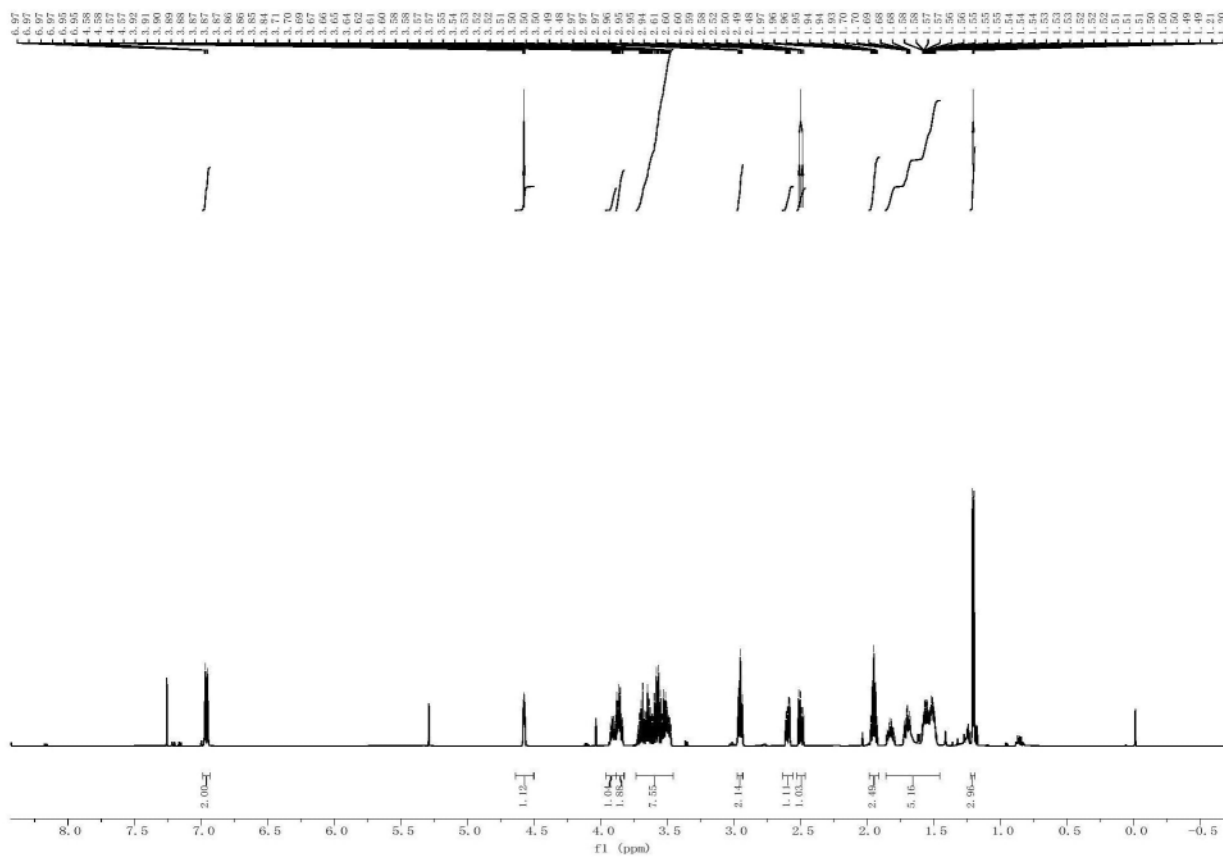


图6

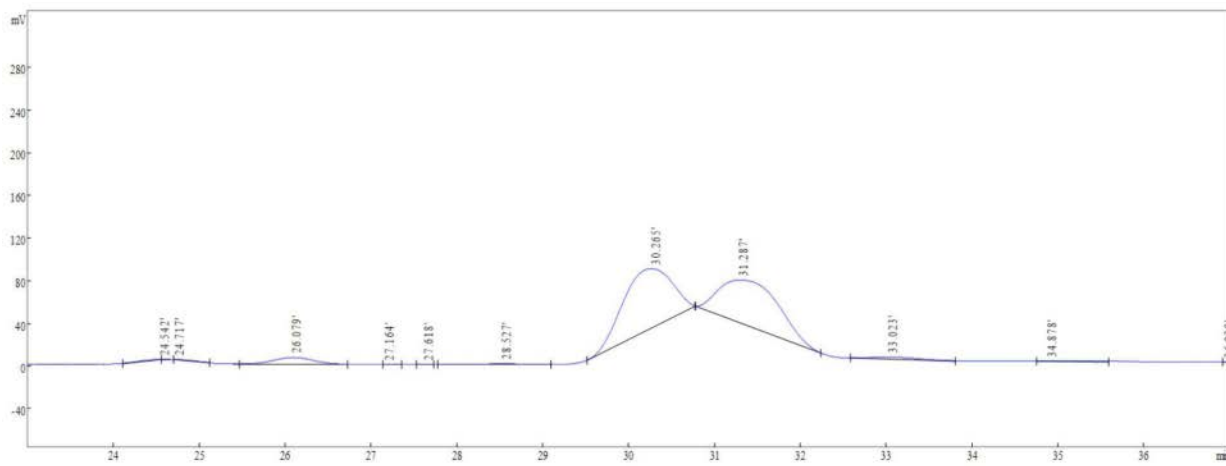


图7