



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107033090 B

(45)授权公告日 2019.05.07

(21)申请号 201710343050.3

(22)申请日 2017.05.16

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107033090 A

(43)申请公布日 2017.08.11

(73)专利权人 无锡捷化医药科技有限公司  
地址 217174 江苏省无锡市惠山大道1699号C5楼205室

(72)发明人 苟远诚

(74)专利代理机构 无锡华源专利商标事务所  
(普通合伙) 32228  
代理人 聂启新

(51)Int.Cl.  
C07D 237/28(2006.01)

(56)对比文件  
CN 1555375 A,2004.12.15,说明书第19-20页.

CN 1826334 A,2006.08.30,说明书第115页.

Ames, D. E.,et al..1,2,3,4-Tetrahydrocinnoline and related compounds.《Journal of the Chemical Society》.1962,1509-1510.

Gurnos Jones,et al..The synthesis of annulated pyridazines by cycloaddition of.《Tetrahedron》.1979,第35卷(第17-C期),2027-2033.

Bernhard Wuensch,et al..Synthesis of donor-substituted 2-benzopyrans, isoquinolines, and.《Liebig's Annalen》.1995,1303-1312.

Gurnos Jones,et al..A synthesis of annulated pyridazines by cycloaddition of azodicarboxylates.《Tetrahedron Letters》.1978,(第30期),2731-2734.

审查员 郭晓赞

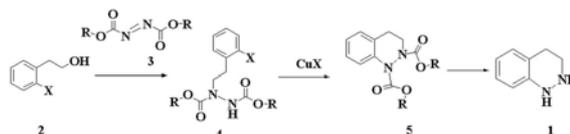
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

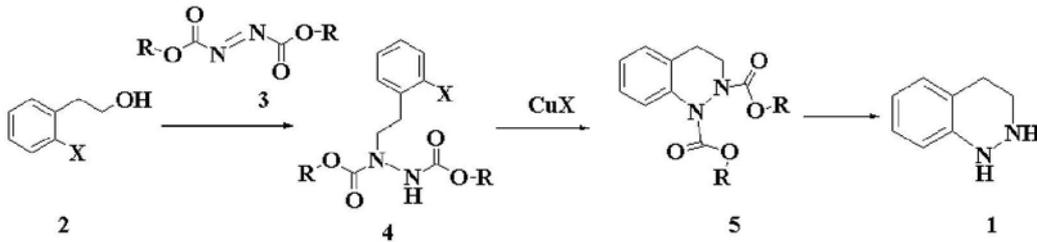
一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,该方法采用2-卤代苯乙醇与偶氮二甲酸二酯类化合物反应得到N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼,然后,N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼在亚铜离子催化下闭环反应得到N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉;最后,N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉脱保护制得化合物1即1,2,3,4-四氢噌啉。本发明方法原料易得,价格便宜,而且避免使用危险试剂四氢铝锂,后处理简单,安全性好。



1. 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,其特征在于按照下述流程制备:



其中,X为氯、溴或碘;R为C<sub>1-5</sub>的直链或支链烷基或苄基;

所述制备方法的具体步骤如下:

(1) 2-卤代苯乙醇(2)与偶氮二甲酸二酯类化合物(3),反应得到N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼即化合物4;

(2) 然后,N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4)在CuX催化下闭环反应得到N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉即化合物5;

(3) 最后,N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉(5)脱保护制得化合物1即1,2,3,4-四氢噌啉。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于步骤(1)所述的反应过程为:将2-卤代苯乙醇(2)溶于溶于溶剂中形成0.01-0.2g/mL的溶液,再加入1-3当量的偶氮二甲酸二酯类化合物(3)和1-3当量的三苯基磷,在0-30℃条件下反应1-12h,反应结束后,加水稀释,用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取,有机相依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩除去溶剂,再经过柱层析或重结晶制得N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4)。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于所述的溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于步骤(2)中所述反应过程为:将N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4)溶于溶剂中形成0.01-0.2g/mL的溶液,依次加入0.05-0.2当量的卤化亚铜,0.05-0.2当量的N,N'-二甲基乙二胺和1-3当量的碱,在惰性气体保护下加热到80-140℃反应4-12h,反应结束后将反应液过滤,滤液浓缩后经柱层析纯化得到N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉即化合物5。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于所述的溶剂为四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或多种;所述碱为碳酸钾或碳酸铯固体。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于步骤(3)中所述脱保护是指通过酸或碱催化水解或者催化加氢反应去除氨基的保护基。

## 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及小分子化合物合成技术领域,尤其是涉及一种以2-卤代苯乙醇为初始原料,经过与偶氮二甲酸二酯、亚铜离子反应并最终脱保护制得1,2,3,4-四氢噌啉的方法。

## 背景技术

[0002] 胺可以是看作氨分子中的H被烃基取代的衍生物,是有机含氮化合物中最大的一类。胺及其衍生物广泛存在于自然界中,具有极重要的生理活性和生物活性,如蛋白质、核酸、许多激素、抗生素和生物碱等都是胺的复杂衍生物,临床上使用的大多数药物也是胺或者胺的衍生物,因此胺及其衍生物常被作为一种重要的药物中间体,在医药研发过程中具有不可替代的作用。

[0003] 1,2,3,4-四氢噌啉含有一个苯环和两个性质差异较大的亚氨基,可以在苯环和两个不同的亚氨基上分别进行修饰,从而得到不同的医药中间体或者活性化合物,因此是一个应用前景非常广的中间体。

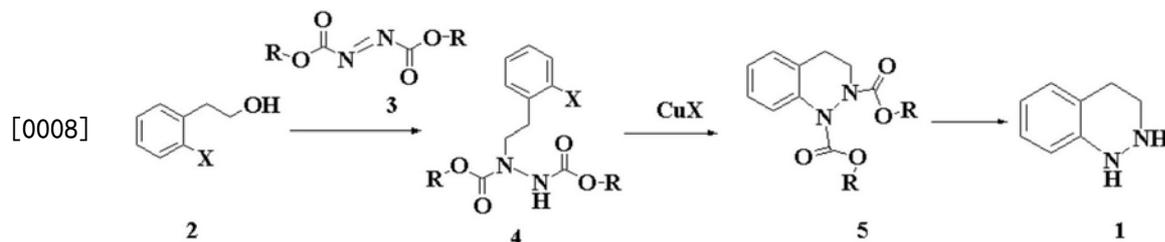
[0004] 现有文献Ames;Kucharska,Journal of the Chemical Society,1962,p.1509.报道了1,2,3,4-四氢噌啉的两种制备方法:一种是以4-羟基噌啉为原料,用四氢铝锂还原,在乙二醇二甲醚中加热回流得到产物;另外一种方法是以3-羟基噌啉为原料,用四氢铝锂还原,在乙二醇二甲醚中加热回流得到产物。这两种方法使用的原料昂贵,且使用危险试剂四氢铝锂为还原剂,后处理困难且容易发生爆炸危险。

## 发明内容

[0005] 针对现有技术存在的上述问题,本申请人提供了一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法。本发明方法以2-卤代苯乙醇为原料经过三步反应合成得到1,2,3,4-四氢噌啉,该方法原料易得,价格便宜,而且避免使用危险试剂四氢铝锂,后处理简单,安全性好。

[0006] 本发明的技术方案如下:

[0007] 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,按照下述流程制备:



[0009] 其中,X为氯、溴或碘;R为C<sub>1-5</sub>的直链或支链烷基或苄基;

[0010] 所述制备方法的具体步骤如下:

[0011] (1) 2-卤代苯乙醇(2)与偶氮二甲酸二酯类化合物(3),反应得到N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼即化合物4;

[0012] (2) 然后,N,N'双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4)在亚铜离子催化下闭环反应得到N,N'双甲酸酯基保护的3,4-二氢噌啉即化合物5;

[0013] (3) 最后, N, N' 双甲酸酯基保护的3, 4-二氢噌啉(5) 脱保护制得化合物1即1, 2, 3, 4-四氢噌啉。

[0014] 步骤(1) 所述的反应过程为: 将2-卤代苯乙醇(2) 溶于溶于溶剂中形成0.01-0.2g/mL的溶液, 再加入1-3当量的偶氮二甲酸二酯类化合物(3) 和1-3当量的三苯基磷, 在0-30℃条件下反应1-12h, 反应结束后, 加水稀释, 用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取, 有机相依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩除去溶剂, 再经过柱层析或重结晶制得N, N' 双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4)。所述的溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或多种。

[0015] 步骤(2) 中所述反应过程为: 将N, N' 双甲酸酯基保护的2-卤代苯乙基肼(4) 溶于溶剂中形成0.01-0.2g/mL的溶液, 依次加入0.05-0.2当量的卤化亚铜, 0.05-0.2当量的N, N'-二甲基乙二胺和1-3当量的碱, 在惰性气体保护下加热到80-140℃反应4-12h, 反应结束后将反应液过滤, 滤液浓缩后经柱层析纯化得到N, N' 双甲酸酯基保护的3, 4-二氢噌啉即化合物5。

[0016] 所述的溶剂为四氢呋喃、乙腈、1, 4-二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或多种; 所述碱为碳酸钾或碳酸铯固体。

[0017] 步骤(3) 中所述脱保护是指通过酸或碱催化水解或者催化加氢反应去除氨基的保护基。

[0018] 本发明有益的技术效果在于:

[0019] 本方法使用的原料简单易得, 原料成本是已有文献的约1/100; 整个工艺过程都使用常规试剂, 没有使用强氧化性或强还原性的试剂, 反应条件温和, 安全性高, 后处理简单。

## 附图说明

[0020] 图1为本发明示意图。

## 具体实施方式

[0021] 下面结合附图和实施例, 对本发明进行具体描述。

[0022] 实施例1

[0023] 一种1, 2, 3, 4-四氢噌啉的制备方法, 所述制备方法的具体步骤如下:

[0024] (1) 称量2-溴代苯乙醇10.0g于100mL单口瓶中, 加入60mL二氯甲烷室温搅拌溶解, 依次加入偶氮二甲酸二乙酯8.7g和三苯基磷固体14.3g, 室温搅拌反应4h, 反应液依次用50mL 1mol/L的稀盐酸洗涤一次, 50mL饱和碳酸氢钠洗涤一次, 100mL饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋蒸除去溶剂得到28.5g粗品。粗品用石油醚和乙酸乙酯混合溶剂重结晶得到11.2g白色固体, 即为N, N'-二乙氧基甲酰基-2-溴代苯乙基肼, 产率61%。LCMS (ESI) : m/z 359, 361 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.17 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.71-3.53 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 6H)。

[0025] (2) 称量步骤(1) 制得的N, N'-二乙氧基甲酰基-2-溴代苯乙基肼5.0g于100mL单口瓶中, 加入30mL 1, 4-二氧六环溶解, 依次加入CuI 0.14g, N, N'-二甲基乙二胺60mg和碳酸铯5.0g, 氮气保护下回流反应过夜, 冷却到室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩后过柱, 用PE:EA

=20:1洗脱得到3.2g白色固体,即为1,2-二乙氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉,产率82%, LCMS (ESI) :m/z 279 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ7.58 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.38-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 1H), 4.47-3.83 (m, 5H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 1.34-0.95 (m, 6H)。

[0026] (3) 称量步骤(3)制得的1,2-二乙氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉1.0g,溶于10mL甲醇中,加入10mL 10%的氢氧化钠室温搅拌过夜,反应液旋蒸除去甲醇,加入10mL水稀释,用乙酸乙酯萃取(10mL\*3),有机相用1M HCl洗涤(20mL\*2),合并酸洗水相,用碳酸钠固体调节pH=9-10,再用乙酸乙酯萃取(20\*3),有机相用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到310mg无色油状物,即所述1,2,3,4-四氢噌啉,产率64%, LCMS (ESI) :m/z 135 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ9.35 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 7.14-6.98 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.35-3.15 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H)。

#### [0027] 实施例2

[0028] 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,所述制备方法的具体步骤如下:

[0029] (1) 称量2-溴代苯乙醇1.0g于100mL单口瓶中,加入20mL乙酸乙酯室温搅拌溶解,依次加入偶氮二甲酸二异丙基酯1.5g和三苯基磷固体2.6g,室温搅拌反应2h,反应液依次用30mL 1mol/L的稀盐酸洗涤一次,30mL饱和碳酸氢钠洗涤一次,30mL饱和食盐水洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋蒸除去溶剂得到4.5g粗品。粗品经硅胶柱层析纯化,用PE:EA=20:1洗脱得到1.6g白色固体,即N,N'-二异丙氧基甲酰基-2-溴代苯乙基肼,产率83%。LCMS (ESI) :m/z 387, 389 (M+H)<sup>+</sup>。

[0030] (2) 称量步骤(1)制得的N,N'-二异丙氧基甲酰基-2-溴代苯乙基肼1.0g于100mL单口瓶中,加入20mL DMF溶解,依次加入CuBr 100mg, N,N'-二甲基乙二胺50mg和碳酸铯1.7g,氮气保护下加热到120℃反应7h,冷却到室温,加入100mL水稀释,用EA萃取(50mL\*3),有机相用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后过柱,用PE:EA=20:1洗脱得到520mg白色固体,即1,2-二异丙氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉,产率65%, LCMS (ESI) :m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>。

[0031] (3) 称量步骤(2)制得的1,2-二异丙氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉1.0g,溶于10mL THF中,加入10mL 10%的氢氧化锂50℃搅拌过夜,反应液旋蒸除去THF,加入10mL水稀释,用乙酸乙酯萃取(10mL\*3),有机相用1M HCl洗涤(20mL\*2),合并酸洗水相,用碳酸钠固体调节pH=9-10,再用乙酸乙酯萃取(20\*3),有机相用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到330mg无色油状物,即得所述1,2,3,4-四氢噌啉,产率76%, LCMS (ESI) :m/z 135 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [0032] 实施例3

[0033] 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,所述制备方法的具体步骤如下:

[0034] (1) 称量2-碘代苯乙醇1.0g于100mL单口瓶中,加入20mL THF室温搅拌溶解,依次加入偶氮二甲酸二叔丁酯2.8g和三苯基磷固体3.2g,室温搅拌反应1.5h,反应液依次用1mol/L的稀盐酸20mL洗涤一次,20mL饱和碳酸氢钠洗涤一次,20mL饱和食盐水洗涤一次,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液旋蒸除去溶剂得到5.8g粗品。粗品经硅胶柱层析纯化,用PE:EA=20:1洗脱得到1.6g白色固体,即N,N'-二叔丁氧基甲酰基-2-碘代苯乙基肼,产率86%。LCMS (ESI) :m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>。

[0035] (2) 称量步骤(1)制得的N,N'-二叔丁氧基甲酰基-2-碘代苯乙基肼1.0g于100mL单口瓶中,加入40mL乙腈溶解。依次加入CuCl 50mg,N,N'-二甲基乙二胺40mg和碳酸钾0.9g,氮气保护下回流反应过夜,冷却到室温,垫硅藻土过滤,滤液浓缩后过柱,用PE:EA=20:1洗脱得到510mg白色固体,即1,2-二叔丁氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉,产率70%,LCMS (ESI) :m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>。

[0036] (3) 称量步骤(2)制得的1,2-二叔丁氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉400mg,加入5mL 7M HCl/MeOH,室温搅拌反应1h,反应液直接旋干得到245mg浅黄色固体,即所述1,2,3,4-四氢噌啉,收率99%,LCMS (ESI) :m/z 135 (M+H)<sup>+</sup>。

[0037] 实施例4

[0038] 一种1,2,3,4-四氢噌啉的制备方法,所述制备方法的具体步骤如下:

[0039] (1) 称量2-氯代苯乙醇1g于100mL单口瓶中,加入20mL DMF室温搅拌溶解。依次加入偶氮二甲酸二苄酯2.8g和三苯基磷固体2.6g,室温搅拌反应过夜。将反应液倒入150mL冷水中,有固体析出,过滤,滤饼经硅胶柱层析纯化,用PE:EA=20:1-10:1洗脱得到1.1g白色固体,即N,N'-二苄氧基甲酰基-2-氯代苯乙基肼,产率39%。LCMS (ESI) :m/z 439,441 (M+H)<sup>+</sup>。

[0040] (2) 称量步骤(1)制得的N,N'-二苄氧基甲酰基-2-氯代苯乙基肼1.0g于100mL单口瓶中,加入20mL DMSO溶解。依次加入CuI 90mg,N,N'-二甲基乙二胺40mg和碳酸铯2.2g,氮气保护下回流反应过夜,冷却到室温,加入100mL水稀释,用EA萃取(50mL\*3),有机相用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后过柱,用PE:EA=30:1-20:1洗脱得到630mg白色固体,即1,2-二苄氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉,产率68%,LCMS (ESI) :m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>。

[0041] (3) 称量步骤(2)制得的1,2-二苄氧基甲酰基-1,2,3,4-四氢噌啉500mg,加入10mL甲醇溶解,再加入50mg 10%的Pd/C,氢气氛下室温搅拌反应1.5h,反应液过滤旋干得到160mg无色油状物,即所述1,2,3,4-四氢噌啉,收率97%,LCMS (ESI) :m/z 135 (M+H)<sup>+</sup>。

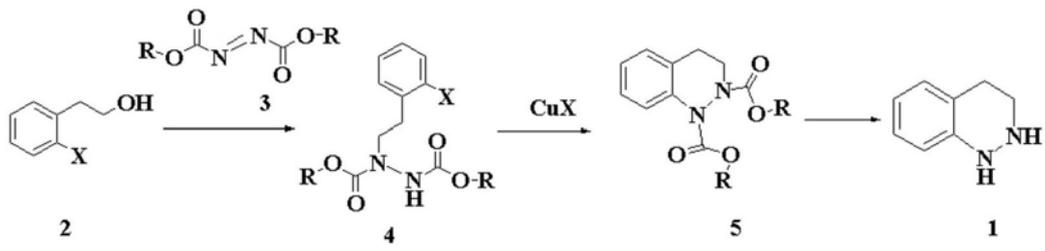


图1