



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101747264 A

(43) 申请公布日 2010.06.23

(21) 申请号 201010017979.5

(22) 申请日 2010.01.19

(71) 申请人 苏州天马精细化学品股份有限公司
地址 215101 江苏省苏州市吴中区木渎镇花苑东路 199 号

(72) 发明人 吴朝阳 蒋勇

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 陈忠辉

(51) Int. Cl.

C07D 215/08 (2006.01)

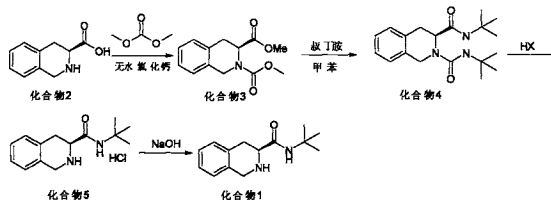
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

(54) 发明名称

高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法, 步骤为: ①喹啉羧酸化合物 (2) 与碳酸二甲酯反应, 制备 N- 甲酸甲酯的化合物 (3); 催化剂采用卤代盐, 溶剂采用碳酸二甲酯, 反应温度 0°C ~ 95°C; ②化合物 (3) 用叔丁胺, 进行胺解, 制备化合物 (4); 溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂, 反应温度 20°C ~ 160°C; ③化合物 (4) 用卤代酸进行脱羧反应, 制备酰胺物化合物 (5); 溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂与水的混合溶剂, 反应温度 -5°C ~ 80°C; ④用氢氧化钠调碱, 萃取浓缩结晶得目标产物。采用环保清洁的原料碳酸二甲酯, 不使用光气等高毒性原料, 避免低温及超低温以及氢化等有一定危险性的反应, 原料成本低, 适合工业化生产。



1. 高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,其特征在于包括以下步骤:

①喹啉羧酸化合物(2)与碳酸二甲酯反应,制备N-甲酸甲酯的化合物(3);催化剂采用卤代盐,溶剂采用碳酸二甲酯,反应温度 $0^{\circ}\text{C}\sim 95^{\circ}\text{C}$;

②化合物(3)用叔丁胺,进行胺解,制备化合物(4);溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂,反应温度 $20^{\circ}\text{C}\sim 160^{\circ}\text{C}$;

③化合物(4)用卤代酸进行脱羧反应,制备酰胺物化合物(5);溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂与水的混合溶剂,反应温度 $-5^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$;

④用氢氧化钠调碱,萃取浓缩结晶得目标产物。

2. 根据权利要求1所述的高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,其特征在于:步骤①中合成化合物(3),使用碳酸二甲酯做羰基化试剂及酯化试剂,卤代盐为氯化钙、氯化镁、溴化镁,芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

3. 根据权利要求1所述的高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,其特征在于:步骤②中合成化合物(4),芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

4. 根据权利要求1所述的高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,其特征在于:步骤③中合成化合物(5),卤代酸为盐酸、溴化氢,芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法。

背景技术

[0002] (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺是合成抗艾滋病药奈非那韦的关键中间体。目前报道的合成方法主要有以下三类：

[0003] (1) 以 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉羧酸为原料, 采用光气或双光气制备内酸酐, 然后用叔丁胺进行酰化制得目标化合物 (参见专利 us6433177, 6340760, 5587481)。

[0004] (2) 以苯丙氨酸为原料, 采用氯甲酸苄酯保护氨基得化合物, 再用氯甲酸叔丁酯制成活性酯, 进行胺化, 得化合物, 环合制成 N- 苄氧羰基 1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺 (化合物), 钯碳氢化脱去苄氧羰基保护基, 得目标化合物。

[0005] (3) 以苯丙氨酸酯 (化合物) 为原料, 与苯甲醛缩合, 制备亚胺, 然后氢化, 制成 N- 苄基苯丙氨酸酯 (化合物), 然后水解, 制备得 N- 苄基 - 苯丙氨酸 (化合物), 用三光气制备酸酐, 再与叔丁胺反应得化合物, 然后环合, 得化合物, 钯碳氢化, 脱保护基得化合物。

[0006] 上述三种方法, 其中方法 (1) 路线相对较为简单, 但是其中使用了光气, 为高危险化学品, 使用中有很大的局限性。方法 (2) 反应步骤多, 且较为复杂, 总收率相对较低。方法 (3) 有两步氢化, 生产成本高, 且反应步骤也相对较长。

发明内容

[0007] 本发明的目的是克服现有技术存在的不足, 提供一种高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法。

[0008] 本发明的目的通过以下技术方案来实现：

[0009] 高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法, 以 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉羧酸为原料, 碳酸二甲酯, 合成 (S)-N- 甲酸甲酯-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉羧酸甲酯, 胺解得脲化物, 脱脲基, 碱化, 得 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺, 具体包括以下步骤：

[0010] ①喹啉羧酸化合物 (2) 与碳酸二甲酯反应, 制备 N- 甲酸甲酯的化合物 (3); 催化剂采用卤代盐, 溶剂采用碳酸二甲酯, 反应温度 0°C ~ 95°C ;

[0011] ②化合物 (3) 用叔丁胺, 进行胺解, 制备化合物 (4); 溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂, 反应温度 20°C ~ 160°C ;

[0012] ③化合物 (4) 用卤代酸进行脱羧反应, 制备酰胺物化合物 (5); 溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂与水的混合溶剂, 反应温度 -5°C ~ 80°C ;

[0013] ④用氢氧化钠调碱, 萃取浓缩结晶得目标产物。

[0014] 进一步地, 上述的高光学纯度 (S)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法, 步骤①中合成化合物 (3), 使用碳酸二甲酯做羰基化试剂及酯化试剂, 卤代盐为氯化钙、氯化镁、溴化镁, 芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯, 卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙

烷。

[0015] 更进一步地,上述的高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,步骤②中合成化合物(4),芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

[0016] 再进一步地,上述的高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,步骤③中合成化合物(5),卤代酸为盐酸、溴化氢,芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

[0017] 本发明技术方案突出的实质性特点和显著的进步主要体现在:

[0018] 本发明以(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉羧酸,碳酸二甲酯,叔丁胺为主要原料,合成(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的方法。采用环保清洁的原料碳酸二甲酯,不使用光气等高毒性原料,避免了低温及超低温以及氢化等有一定危险性的反应。本发明生产方法,原料成本低,反应条件温和,适合工业化生产。

附图说明

[0019] 下面结合附图对本发明技术方案作进一步说明:

[0020] 图1:本发明合成路线示意图。

具体实施方式

[0021] 如图1所示,高光学纯度(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺的合成方法,以(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉羧酸为原料,碳酸二甲酯,合成(S)-N-甲酸甲酯-1,2,3,4-四氢异喹啉羧酸甲酯,胺解得脲化物,脱脲基,碱化,得(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉叔丁酰胺,具体包括以下步骤:

[0022] ①喹啉羧酸化合物(2)与碳酸二甲酯反应,制备N-甲酸甲酯的化合物(3);催化剂采用卤代盐,溶剂采用碳酸二甲酯,反应温度 $0^{\circ}\text{C}\sim 95^{\circ}\text{C}$;

[0023] ②化合物(3)用叔丁胺,进行胺解,制备化合物(4);溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂,反应温度 $20^{\circ}\text{C}\sim 160^{\circ}\text{C}$;

[0024] ③化合物(4)用卤代酸进行脱羧反应,制备酰胺物化合物(5);溶剂采用芳烃类或卤代烷烃类惰性溶剂与水的混合溶剂,反应温度 $-5^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$;

[0025] ④用氢氧化钠调碱,萃取浓缩结晶得目标产物。

[0026] 其中,步骤①中合成化合物(3),使用碳酸二甲酯做羰基化试剂及酯化试剂,卤代盐为氯化钙、氯化镁、溴化镁,芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

[0027] 步骤②中合成化合物(4),芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

[0028] 步骤③中合成化合物(5),卤代酸为盐酸、溴化氢,芳烃类溶剂包括苯、甲苯、乙苯,卤代烷烃类溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷。

[0029] 实施例1

[0030] 步骤1将S-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(化合物2)38.4g,碳酸二甲酯200ml,无水 CaCl_2 3g投入反应瓶中。室温搅拌反应30分钟,升温至回流反应2小时。反应完毕

后,减压浓缩碳酸二甲酯,约剩余 50ml,缓慢滴加水 50ml,降温至 0℃,搅拌 30 分钟,抽滤得淡黄色固体,干燥约得 S-N- 甲酸甲酯 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (化合物 3) 45g。HPLC 纯度 :99.0%,收得率 :85%。

[0031] 步骤 2 将 S-N- 甲酸甲酯 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (化合物 3) 26.4g, 甲苯 300ml, 叔丁胺 20g 加入 1000ml 高压反应釜中,氮气置换釜内空气。搅拌升温至 100℃, 反应 18 小时。降温至室温。将其转入玻璃反应瓶中,减压浓缩出甲苯约得淡黄色固体化合物 430g,收得率 :91.0%,HPLC 纯度 98.5%。

[0032] 步骤 3 将 33g 化合物 4 加入反应瓶中,加入二氯乙烷 60ml,水 40ml,将反应液升温至 60℃,缓慢滴加浓盐酸 15ml,搅拌反应 2 小时,静置分层。将水层降温至 0℃,搅拌 1 小时,抽滤,并用冷水洗涤得 S-1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 叔丁酰胺盐酸盐约 25g。收率 93.2%。HPLC 纯度 :99.6%。

[0033] 步骤 4 将 S-1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 叔丁酰胺盐酸盐 27g,水 60ml,甲苯 100ml, 加入反应瓶中,缓慢滴加 20%氢氧化钠水溶液,调 pH 至 11.0。静置分去水层。向甲苯层中加入活性炭 0.2g,控制温度 30 ~ 35℃,搅拌 30 分钟,抽滤。向滤液中加入无水硫酸钠 5g, 搅拌 2 小时后抽滤。减压浓缩甲苯至约剩余 40ml,缓慢滴加石油醚 80ml,缓慢降温至 0℃, 搅拌 2 小时。抽滤,并用石油醚洗涤,得白色固体化合物 1 约 22g。收率 :94.0%,HPLC 纯度 :99.7%。

[0034] 实施例 2

[0035] 步骤 1 将 S-1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 羧酸 (化合物 2) 38.4g,碳酸二甲酯 200ml, MgCl₂ 3.2g 投入反应瓶中。室温搅拌反应 30 分钟,升温至回流反应 10 小时。反应完毕后, 减压浓缩碳酸二甲酯,约剩余 50ml,缓慢滴加水 50ml,降温至 0℃,搅拌 30 分钟,抽滤得淡黄色固体,干燥约得 S-N- 甲酸甲酯 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (化合物 3) 48g。HPLC 纯度 :98.7%,收得率 :90%。

[0036] 步骤 2 将 S-N- 甲酸甲酯 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (化合物 3) 26.4g, 二氯乙烷 200ml,叔丁胺 20g 加入 1000ml 高压反应釜中,氮气置换釜内空气。搅拌升温至 80℃,反应 10 小时。降温至室温。将其转入玻璃反应瓶中,减压浓缩出甲苯约得淡黄色固体化合物 428g,收得率 :85.0%,HPLC 纯度 97.8%。

[0037] 步骤 3 同实施例 1 中步骤 3。

[0038] 步骤 4 同实施例 1 中步骤 4。

[0039] 综上所述,本发明以 (S)-1,2,3,4- 四氢异喹啉羧酸,碳酸二甲酯,叔丁胺为主要原料,合成 (S)-1,2,3,4- 四氢异喹啉叔丁酰胺的方法。采用环保清洁的原料碳酸二甲酯, 不使用光气等高毒性原料,避免了低温及超低温以及氢化等有一定危险性的反应。本发明生产方法,原料成本低,反应条件温和,适合工业化生产。

[0040] 需要理解到的是:以上所述仅是本发明的优选实施方式,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以作出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

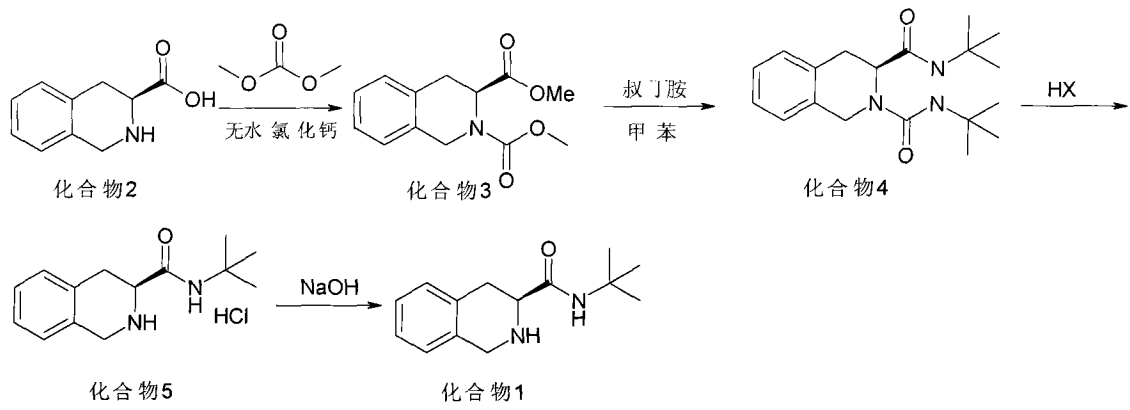


图 1