



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107033011 A

(43)申请公布日 2017.08.11

(21)申请号 201710350704.5

(22)申请日 2017.05.18

(71)申请人 郑州职业技术学院

地址 450000 河南省郑州市郑上路081号

申请人 河南省生物工程技术研究中心

(72)发明人 闫生辉 王云龙 高玉红 程春杰
邓黎黎

(74)专利代理机构 石家庄轻拓知识产权代理事
务所(普通合伙) 13128

代理人 王璐

(51)Int.Cl.

C07C 213/02(2006.01)

C07C 217/58(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54)发明名称

2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法,包括将原料4-甲基苯磺酸1-(氰基甲基)-7-甲氧基萘-2-基酯还原为2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,所用还原剂为 $BH(OR)_2$,R为丙氧基或异丙氧基。本发明反应步骤少、收率高、纯度高、后处理简单。

1. 一种2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法,包括将原料4-甲基苯磺酸1-(氰基甲基)-7-甲氧基萘-2-基酯还原为2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,所用还原剂为 $BH(OR)_2$,R为丙氧基或异丙氧基。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述还原反应使用过渡金属的盐作为催化剂。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述催化剂为镍盐,如氯化镍。

4. 如权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述催化剂与所述原料的摩尔比为1:1。

5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述还原反应的温度为10-30℃。

6. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述还原剂与所述原料的摩尔比为20:1。

7. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述还原反应的时间为2小时。

8. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括所述还原反应后的后处理,所述后处理包括使2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺成盐析晶。

9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于,所述成盐析晶包括加入盐酸水溶液。

10. 如权利要求1-9任一项所述的制备方法,其特征在于,所述还原反应的温度为30℃。

2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法。

背景技术

[0002] 阿戈美拉汀具有双重特性,其一方面是褪黑激素能系统受体的激动剂,另一方面,其又是5-HT_{2c}受体的拮抗剂。这些性质使其具有中枢神经系统活性,并且更尤其是使其具有治疗重症抑郁、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管病状、消化系统病状、由于时差导致的失眠和疲劳、食欲障碍和肥胖的活性。

[0003] 现有技术中公开了较多的合成方法,如欧洲专利EP0447285和EP1564202中对阿戈美拉汀、其制备以及其在治疗中的应用进行了描述。起始原料主要有、(7-甲氧基-1-萘基)乙腈、(7-甲氧基-1-萘基)乙醇等,如专利说明书EP0447285描述了由7-甲氧基-1-四氢萘酮开始经八个步骤来制备阿戈美拉汀,再如在专利说明书EP1564202中,申请人开发了一种有效得多的和可工业化的合成途径,其仅有四个步骤。这些工艺公开了阿戈美拉汀的最重要的中间体2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,但因为这些工艺的原料的骨架并非芳环,如常用的原料7-甲氧基-1-四氢萘酮,其工艺需要芳构化,以工业观点而言该步骤总是成为问题。CN105793224公开了一种阿戈美拉汀的合成方法,这种方法从7-甲氧基-萘-2-醇起始,这种新的原料具有简单和可容易地以较低成本大量获得该原料的优点,更重要的是7-甲氧基-萘-2-醇还具有以下优势:其结构内具有萘环系统,这避免了在合成中芳构化步骤的引入。

[0004] CN105793224中的工艺步骤较多,包括先在酚羟基邻位(1位)引入取代基,再进行磺酰化反应(在此步之前或之后,还需对1位取代基修饰)得到式IV化合物,然后进行脱氧反应得到化合物V,最后将萘环1位上的侧链转化为胺,其中脱氧反应是其最具特色的反应,实际所用反应条件总结在从权9-11,其使用过渡金属作催化剂,还原剂为氢化物(实施例仅使用了硼氢化钠进行还原)、H₂、碱土金属,可惜其工艺收率不高,而且后处理复杂,通常需要多次硅胶柱色谱纯化。

[0005] 硼类化合物是有待进一步发掘其用途的物质,常见的为硼烷及其衍生物,如胺基硼烷、烷氧基硼烷、硼氢化物等,目前研究较多的是硼氢化物,如氢化铝锂,其比较活泼,可还原多种官能团,包括烯烃、醛基、酯基、氰基、酮基等,胺基硼烷、烷氧基硼烷的用途则比较有限,比如胺基硼烷还原酯的条件比较苛刻,烷氧基硼烷的还原性能更难确定,通常被认为难以还原酯、氰基等,很多时候用于Suzuki型偶联反应或用于合成催化剂MeCBS。

发明内容

[0006] 本发明独辟蹊径,提供一种全新的合成2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的方法,反应步骤少、收率和纯度高、后处理简单。

[0007] 本发明的2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备方法,包括将原料4-甲基苯磺酸1-(氰基甲基)-7-甲氧基萘-2-基酯直接还原为2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,所用还原剂为烷氧基取代的硼烷衍生物BH(OR)₂,如二丙氧基硼烷或二异丙氧基硼烷。

[0008] 任选地,所述还原反应使用过渡金属的盐作为催化剂,如镍盐,可为氯化镍,氯化镍的形式可以为6水形式。任选地,所述催化剂与所述原料的摩尔比为1:1。

[0009] 任选地,所述还原反应的温度为10-30℃,如30℃。

[0010] 任选地,所述还原剂与所述原料的摩尔比为20:1。

[0011] 任选地,所述还原反应的时间为2小时。

[0012] 任选地,所述制备方法包括还原反应后的后处理,所述后处理包括使2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺成盐析晶,如成盐酸盐,可通过加入盐酸水溶液使其盐直接析出的形式实现,析出温度可为低温,如-10℃,析出时间可为1-2h。

[0013] 本发明的有益效果主要在于:

[0014] 本发明意外发现,烷氧基硼烷对本发明的原料有很好的活性,可通过直接还原,一步将原料转化为了2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,简化了实验步骤,大大提高了反应收率和产物纯度,比较节能环保;本发明还优化了还原剂、还原温度等反应条件,进一步优化了反应收率和产物纯度,而且后处理方法非常简便,通过成盐析晶即可,另外,通过将产物制成盐利于保存、运输,得到的盐也可直接转化为阿戈美拉汀,适合工业化推广应用。

具体实施方式

[0015] 实施例1:

[0016] 向100mL、含100mmol二异丙氧基硼烷的甲醇溶液中,加入10mmol的6水氯化镍,再加入4-甲基苯磺酸1-(氰基甲基)-7-甲氧基萘-2-基酯10mmol,控制温度为10℃,搅拌反应2h,然后降至0℃并浓缩,再加入1mol/L的盐酸200mL并搅拌以使产物成盐,冷却至-10℃,继续搅拌1h,析得固体2.24g,经检测为2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐(MS:m/z 202 (M+1);核磁数据后附),对照品检测产物含量达85%,计算得摩尔收率约80%。

[0017] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H)。

[0018] 实施例2、3及其与反例效果对比:

[0019]

实验	还原剂	还原温度/度	目标产物含量	摩尔收率
实施例2	二丙氧基硼烷	10	92%	90%
实施例3	二丙氧基硼烷	30	95%	95%
对比例	二甲胺硼烷	10	未检出	0

[0020] 注:除表中所列条件,其他反应条件同实施例1。