



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103497139 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201310488423. 8

(22) 申请日 2013. 10. 18

(73) 专利权人 河南中医学院

地址 450008 河南省郑州市金水区金水路 1 号

(72) 发明人 钟铮 张福华 李晓坤 张京玉  
李琰 吕瑞红 孙德梅

(74) 专利代理机构 郑州天阳专利事务所(普通合伙) 41113

代理人 聂孟民

(51) Int. Cl.

C07D 209/44(2006. 01)

审查员 陈晓美

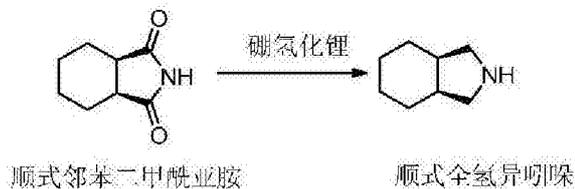
权利要求书2页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种利用硼锂物制备顺式全氢异吲哚的方法

(57) 摘要

本发明涉及利用硼氢化锂制备顺式全氢异吲哚的方法,可有效解决顺式全氢异吲哚的制备中收率不高,溶剂易燃易爆,回收困难,试剂用量大生产成本高的问题,方法是,室温在氮气保护下,向三颈瓶中依次加入顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、硼锂物和有机溶剂,升温至 70-90℃,搅拌反应 4-12 小时后自然冷却至室温,缓慢加水猝灭反应,减压或常压蒸馏回收溶剂,所得残余物加入质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应,冷却至室温后用氯仿萃取 6 次,合并 6 次萃取液,得有机相,将有机相合并后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,所得残余物减压精馏后得到无色透明液体,即顺式全氢异吲哚;本发明操作简单、方便、快速,生产成本低,反应时间短,生产效率高。



1. 一种利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法,其特征在于,包括以下步骤:室温,在氮气保护下,向三颈瓶中依次加入顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、硼锂物和有机溶剂,升温至 70-90℃,搅拌反应 4-12 小时后自然冷却至室温,缓慢加水猝灭反应,减压或常压蒸馏回收溶剂,所得残余物加入质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加入量为每 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺反应得到的残余物中加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,100℃ 加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用氯仿萃取 6 次,每次氯仿加入量为有机溶剂体积量的 1/4,合并 6 次萃取液,得有机相,将有机相合并后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,所得残余物减压精馏后得到无色透明液体,即顺式全氢异吡啶;

所述的顺式六氢邻苯二甲酰亚胺与硼锂物的摩尔比为 1 : 1 ~ 4;

所述的有机溶剂为乙二醇二甲醚、四氢呋喃、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4- 二氧六环中的一种或多种的混合物;所述硼锂物为硼氢化锂,或氯化锂与硼氢化钾按照摩尔比为 1 : 0.5 ~ 2 混合的组合物。

2. 根据权利要求 1 所述的利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法,其特征在于,由以下步骤实现:室温,氮气保护下,向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、4.4g 硼氢化锂和 400mL 乙二醇二甲醚,升温至 90℃,搅拌反应 4 小时后自然冷却至室温,缓慢加入 10mL 水猝灭反应,减压回收溶剂,所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次,将所得的有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸除溶剂,所得残余物减压精馏后得到 10.6g 无色透明液体,即为顺式全氢异吡啶。

3. 根据权利要求 1 所述的利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法,其特征在于,由以下步骤实现:室温,氮气保护下,向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、4.4g 硼氢化锂和 400mL 四氢呋喃,升温至 70℃,搅拌反应 12 小时后自然冷却至室温,缓慢加入 10mL 水猝灭反应,常压蒸馏回收溶剂,所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次,将所得的有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸除溶剂,残余物减压精馏后得到 8.8g 无色透明液体,即为顺式全氢异吡啶。

4. 根据权利要求 1 所述的利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法,其特征在于,由以下步骤实现:室温,氮气保护下,向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、10.4g 硼氢化钾、8.8g 氯化锂和 400mL 乙二醇二甲醚,室温搅拌半小时后,升温至 90℃,搅拌反应 4 小时后自然冷却至室温,缓慢加入 10mL 水猝灭反应,将所得固体过滤后,减压回收溶剂,所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次,将所得的有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸除溶剂,残余物减压精馏后得到 10.4g 无色透明液体,即为顺式全氢异吡啶。

5. 根据权利要求 1 所述的利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法,其特征在于,由以下步骤实现:室温,氮气保护下,向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、10.4g 硼氢化钾、8.8g 氯化锂和 400mL 四氢呋喃,室温搅拌半小时后,升温至 70℃,搅拌反应 12 小时后自然冷却至室温,缓慢加入 10mL 水猝灭反应,将固体过滤后减压回收溶剂,所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次,将所得的有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸除溶剂,

残余物减压精馏后得到 8.4g 无色透明液体,即为顺式全氢异吲哚。

## 一种利用硼锂物制备顺式全氢异吡啶的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化学领域,特别是一种利用硼氢化锂制备顺式全氢异吡啶的方法。

### 背景技术

[0002] 顺式全氢异吡啶是一种重要的有机化工中间体,例如可用于合成降糖药物米格列奈。其合成方法主要有:

[0003] 以顺式四氢邻苯二甲酰亚胺为原料,经四氢锂铝还原得顺式异二氢吡啶,然后经催化氢化得顺式全氢异吡啶 [J. Org. Chem., 1955, 20 (12):1687-1694]. 2. 以邻苯二腈为原料,经钨碳催化氢化还原后得异二氢吡啶,再经钨催化剂催化氢化反应得顺式全氢异吡啶 [EP0499259, 1999;

[0004] CN1320595, 2001]。3. 以顺式六氢邻苯二甲酰胺为原料,使用四氢锂铝 [Tetrahedron, 1999, 55(31):9493-9454]、硼烷-四氢呋喃络合物 [JP10287648, 1998]、硼氢化钠-硫酸复合体系 [JP204131399, 2004] 或硼氢化钾-氯化镁复合体系 [CN101381338A, 2009] 还原得到顺式全氢异吡啶。

[0005] 前两种方法均需要价格较高的过渡金属催化剂,成本较高难以应用于大规模生产。第三种方法原料较为价廉易得,但是所用的四氢锂铝和硼烷-四氢呋喃络合物均易燃易爆,价格较高,反应要求条件苛刻同样难以应用于工业生产;使用硼氢化钠-硫酸复合反应体系或硼氢化钾-氯化镁复合反应体系收率较低,且必须使用沸点较低的四氢呋喃溶剂才能得到最佳结果,存在收率不高,溶剂易燃易爆,回收困难,试剂用量大生产成本较高的问题。

### 发明内容

[0006] 针对上述情况,为克服现有技术之缺陷,本发明之目的就是提供一种利用硼氢化锂制备顺式全氢异吡啶的方法,可有效解决顺式全氢异吡啶的制备中收率不高,溶剂易燃易爆,回收困难,试剂用量大生产成本高的问题。

[0007] 本发明解决的技术方案是,利用硼锂物在有机溶剂中将顺式六氢邻苯二甲酰亚胺还原,得到顺式全氢异吡啶,其分子反应式如图 1 所示;包括以下步骤:室温(18-25℃),在氮气保护下,向三颈瓶中依次加入顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、硼锂物和有机溶剂,升温至 70-90℃,搅拌反应 4-12 小时后自然冷却至室温,缓慢加水猝灭反应,减压或常压蒸馏回收溶剂,所得残余物加入质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加入量为以氢氧化钠摩尔量计为硼锂物摩尔量的 2-5 倍量,100℃加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用氯仿萃取 6 次,每次氯仿加入量为有机溶剂体积量的 1/4,合并 6 次萃取液,得有机相,将有机相合并后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,所得残余物减压精馏后得到无色透明液体,即顺式全氢异吡啶;

[0008] 所述的顺式六氢邻苯二甲酰亚胺与硼锂物的摩尔比为 1 : 1 ~ 4 ;

[0009] 所述的有机溶剂为乙二醇二甲醚、四氢呋喃、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六

环中的一种或多种的混合物；所述硼锂物为硼氢化锂，或氯化锂与硼氢化钾按照摩尔比为 1 : 0.5 ~ 2 混合的组合物。

[0010] 本发明操作简单、方便、快速，生产成本低，反应时间短，生产效率高，是顺式全氢异吡啶制备上的创新，在工业上具有很大的应用价值，经济和社会价值显著。

#### 附图说明

[0011] 图 1 为本发明的反应式示意图。

#### 具体实施方式

[0012] 以下结合实施例对本发明的具体实施方式作详细说明。

##### [0013] 实施例 1

[0014] 本发明在具体实施中，可由以下步骤实现：室温（18-25℃），氮气保护下，向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、4.4g 硼氢化锂和 400mL 乙二醇二甲醚，升温至 90℃，搅拌反应 4 小时后自然冷却至室温，缓慢加入 10mL 水猝灭反应，减压回收溶剂，所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的 10% 氢氧化钠水溶液，加热回流反应 1 小时，冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次，将所得的有机相合并后，用无水硫酸钠干燥后，减压蒸除溶剂，所得残余物减压精馏后得到 10.6g 无色透明液体，即为顺式全氢异吡啶，纯度大于 99%；

[0015] 核磁数据：[<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ : 1.28-1.70 m, 10H), 1.91 (ws, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), ;

[0016] 低分辨质谱：LRMS (ESI) m/z: 126.1 (M+H)]。

##### [0017] 实施例 2

[0018] 本发明包括以下步骤：室温（18-25℃），氮气保护下，向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、4.4g 硼氢化锂和 400mL 四氢呋喃，升温至 70℃，搅拌反应 12 小时后自然冷却至室温，缓慢加入 10mL 水猝灭反应，常压蒸馏回收溶剂，所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液，加热回流反应 1 小时，冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次，将所得的有机相合并后，用无水硫酸钠干燥后，减压蒸除溶剂，残余物减压精馏后得到 8.8g 无色透明液体，即为顺式全氢异吡啶，纯度大于 99%；

[0019] 核磁数据：[<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ : 1.28-1.70 m, 10H), 1.91 (ws, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), ;

[0020] 低分辨质谱：LRMS (ESI) m/z: 126.1 (M+H)]。

##### [0021] 实施例 3

[0022] 本发明包括以下步骤：室温（18-25℃），氮气保护下，向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、10.4g 硼氢化钾、8.8g 氯化锂和 400mL 乙二醇二甲醚，室温搅拌半小时后，升温至 90℃，搅拌反应 4 小时后自然冷却至室温，缓慢加入 10mL 水猝灭反应，将所得固体过滤后，减压回收溶剂，所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液，加热回流反应 1 小时，冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次，将所得的有机相合并后，用无水硫酸钠干燥后，减压蒸除溶剂，残余物减压精馏后得到 10.4g 无色透明液体，即为顺式全氢异吡啶，纯度大于 99%；

[0023] 核磁数据:[<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, 500MHz)  $\delta$  :1.28-1.70 m, 10H), 1.91 (ws, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), ;

[0024] 低分辨质谱 :LRMS (ESI) m/z:126.1 (M+H)] )。

[0025] 实施例 4

[0026] 本发明包括以下步骤:室温(18-25℃),氮气保护下,向 1000mL 三颈瓶中依次加入 15.3g 顺式六氢邻苯二甲酰亚胺、10.4g 硼氢化钾、8.8g 氯化锂和 400mL 四氢呋喃,室温搅拌半小时后,升温至 70℃,搅拌反应 12 小时后自然冷却至室温,缓慢加入 10mL 水猝灭反应,将固体过滤后减压回收溶剂,所得残余物加入 50mL 质量浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液,加热回流反应 1 小时,冷却至室温后用 100mL 氯仿萃取 6 次,将所得的有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸除溶剂,残余物减压精馏后得到 8.4g 无色透明液体,即为顺式全氢异吲哚,纯度大于 99% ;

[0027] 核磁数据:[<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, 500MHz)  $\delta$  :1.28-1.70 m, 10H), 1.91 (ws, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), ;

[0028] 低分辨质谱 :LRMS (ESI) m/z:126.1 (M+H)] )。

[0029] 与现有技术相比,本发明采用高反应活性的硼氢化锂能够在较短的时间里高收率的将六氢邻苯二甲酰亚胺还原成产物顺式全氢异吲哚。氯化锂与硼氢化钾在上述溶剂中的混合物代替硼氢化钾能够取得的同样的反应效果。所用的还原剂只需要使用六氢邻苯二甲酰亚胺 2-3 倍分子摩尔量即可。优选溶剂乙二醇二甲醚沸点较高可以回收,使用安全,且价格低廉,在工业上具有很大的应用价值。因此本发明所用试剂能大大降低降低生产成本,减少反应时间,提高生产率,且安全高效,避免了现有还原方法收率较低、对反应要求苛刻,安全性较低,溶剂回收困难,反应时间太长等缺点,更适于工业化生产。

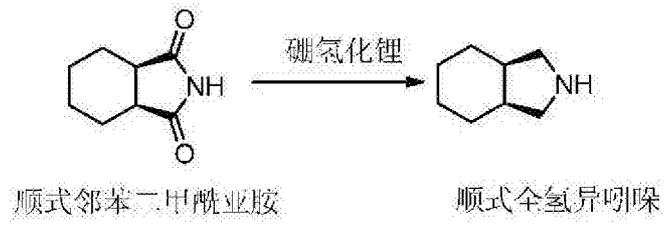


图 1