



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106928162 B

(45) 授权公告日 2022.04.08

(21) 申请号 201511020307.9

(56) 对比文件

(22) 申请日 2015.12.30

CA 2353635 A, 2000.06.29

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 赵鹏

申请公布号 CN 106928162 A

(43) 申请公布日 2017.07.07

(73) 专利权人 韶远科技(上海)有限公司

地址 201318 上海市浦东新区张江高科技  
园区张江路185号1幢206B室

(72) 发明人 郭涛 吴勇

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 巩克栋

(51) Int. Cl.

C07D 295/073 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

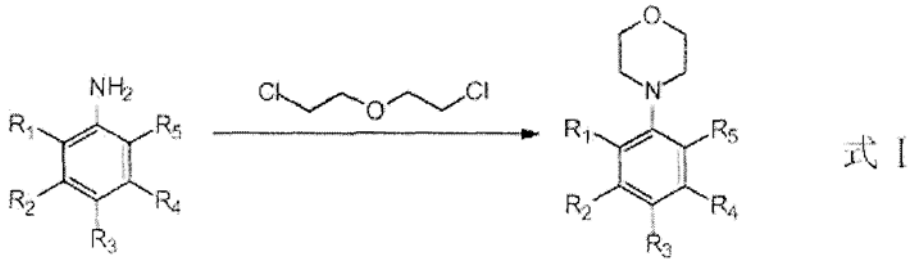
(54) 发明名称

取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法

(57) 摘要

一种取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,由取代苯胺和2-氯乙基醚在碱作用下经加热后关环制得。本发明提供的合成方法,采用价格低廉的苯胺与过量2-氯乙基醚在碱作用下直接加热关环得到产品,反应在无溶剂下进行,从有位阻苯胺得到有位阻苯基吗啉的N-苯基吗啉类简单有效的合成工艺,使成本大大降低,使用有机碱,收率较高。

1. 一种取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,其特征在于在无溶剂条件下,以取代苯胺和2-氯乙基醚在碱作用下直接加热关环得到N-苯基吗啉,如下式I所示:



式中, $R_1$ 选自于氟、氯、溴、碘或 $C_1 \sim C_3$ 烷基;

$R_2$ 选自于氢、氟、氯、溴、碘、COOEt或COOMe;

$R_3$ 选自于氢、氟、氯、溴或碘;

$R_4$ 选自于氢、氟、氯、溴、碘、COOEt或COOMe;

$R_5$ 选自于氢、氟、氯、溴、碘或 $C_1 \sim C_3$ 烷基;

所述加热关环反应温度为 $130^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ ,所述的2-氯乙基醚用量为每1g所述的取代苯胺相应使用3ml $\sim$ 10ml;

所述的碱选自于三乙胺、二异丙基胺、二异丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、浓度为5w/w% $\sim$ 10w/w% DMAP的吡啶溶液和浓度为5w/w% $\sim$ 10w/w% DMAP的三乙胺溶液之一种或几种;

所述的取代苯胺与所述碱的摩尔比为1:2 $\sim$ 5。

2. 根据权利要求1所述的取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,其特征在于所述的取代苯胺与所述碱的摩尔比为1:2 $\sim$ 3。

3. 根据权利要求1所述的取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,其特征在于所述的2-氯乙基醚用量为每1g所述的取代苯胺相应使用5ml $\sim$ 10ml。

## 取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种吗啉类化合物合成方法,尤其涉及一种含有脲基的环状手性氨基类化合物可放大工艺,易于工业化生产。

### 背景技术

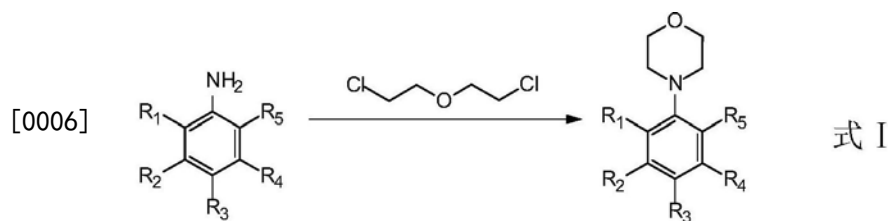
[0002] 有位阻苯基吗啉的N-苯基吗啉在药物工业上具有重要的用途,是合成抗结核、抗菌剂(如:利奈唑胺)等药物的重要中间体(J.Med.Chem.2005,48,8261-8269; J.Med.Chem.2003,46,284-302)。目前工艺上主要采用的是Buchwald-Hartwig反应,用到价格昂贵的催化剂,成本高,且需要柱层析分离纯化,操作复杂(Organic Letters,2012,14,16,4182~4185;Journal of Organic Chemistry,2015,vol.80,#15p.7666~73),并且收率很低(只有2%到10%左右)。

[0003] 另外有用苯胺和2-氯基乙醚关环反应(US2009/48320A1;W02012/139775A1; Org.Biomol.Chem.2008,6,24,4634~42),需要用到DMF等回收困难的溶剂,使用无机碱反应,有些反应还用微波反应,纯化收率较低(15-30%)。因此,业界一直在寻求成本更为低廉的和收率高的方法来合成该类化合物。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,以易于纯化,提高收率,降低成本和易于规模化应用。

[0005] 本发明提供的一种取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,取代苯胺和2-氯乙基醚在碱作用下关环得到N-苯基吗啉,如下式I所示:



[0007] 式中,  $R_1$  选自于氟、氯、溴、碘、苄基、4-甲氧苄基或苯基、C1~C6烷基和C1~C6烷氧基,优先选择氟、氯、溴、碘或C1~C3烷基;

[0008]  $R_2$  选自于氢、氟、氯、溴、碘、氢、C1~C6烷基、C3~C7环烷基、C1~C6烷氧基、硝基、氨基、苄基、4-甲氧苄基、苯基、COOEt、COOMe、COOBn、COOt-Bu、甲砜基或乙砜基等,优先选择氢、氟、氯、溴、碘、COOMe或COOEt;

[0009]  $R_3$  选自于氢、氟、氯、溴、碘、氢、C1~C6烷基、C3~C7环烷基、C1~C6烷氧基、硝基、氨基、苄基、4-甲氧苄基或苯基等,优先选择氢、氟、氯、溴或碘;

[0010]  $R_4$  选自于氢、氟、氯、溴、碘、氢、C1~C6烷基、C3~C7环烷基、C1~C6烷氧基、硝基、氨基、苄基、4-甲氧苄基、苯基、COOEt、COOMe、COOBn、COOt-Bu、甲砜基或乙砜基等,优先选择氢、氟、氯、溴、碘、COOMe和COOEt;

[0011] R5选自于氢、氟、氯、溴、碘、氢、C1~C6烷基、C3~C7环烷基、C1~C6烷氧基、硝基、氨基、苄基、4-甲氧苄基、苯基等；优先选择氢、氟、氯、溴、碘或C1~C3烷基。

[0012] 本发明合成方法,适用的碱如:但不仅限于三乙胺、二异丙基胺、二异丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、浓度为5w/w%~10w/w%DMAP的吡啶溶液和浓度为5w/w%~10w/w%DMAP的三乙胺溶液等,优先选择三乙胺、吡啶和二异丙基乙基胺,这些碱单独或组合应用于本发明。

[0013] 本发明合成方法,取代苯胺是至少具有一个邻位取代基的苯胺,该取代苯胺与碱的摩尔比是1:2~5,优先选择1:2~3。

[0014] 本发明合成方法,以2-氯乙基醚作为反应物,其用量为每1g取代苯胺相应使用3ml~10ml,优先选择5ml~10ml。

[0015] 本发明合成方法,反应温度为130℃~180℃,优先选择150℃~160℃。

[0016] 本发明所称的“C”应理解为碳或碳原子。“C1~C3”、“C1~C6”和“C3~C7”表示基团所含的碳原子及其数量,其中字母C表示碳原子,其后数字为正整数,如:1、2、3、4或5等,表示基团所含的碳原子个数。即C1表示含有1个碳原子的基团,C3表示含有3个碳原子的基团,“C1~C3”表示含有1个碳原子至含有3个碳原子的一组基团。由此,本领域技术人员能理解上述以及未列明的类似形式的其它表达式的含义。

[0017] 本发明所称的“烷基”作为一基团或一基团的一部分时是指直链或者带有支链的饱和脂肪烃基团。本发明所称的烷基,应理解为其上氢原子未被取代的饱和脂肪烃基团,包括氢原子被同位素“氘(D)”部分或全部取代的饱和脂肪烃基团,如:甲基应理解为-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>D、-CHD<sub>2</sub>和-CD<sub>3</sub>等一种或几种。本发明烷基优先选择C1-C6的烷基,如:但不仅限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基等。

[0018] 本发明所称的“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环或螺环脂肪烃环烷基。优先选择3~7个碳原子组成的环,如:但不仅限于环丙甲基、环丁甲基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。

[0019] 本发明所称的“烷氧基”是指(烷基-O-)基团。优先选择C1~C6的烷氧基,如:但不仅限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基等。

[0020] 本发明技术方案实现的有益效果:

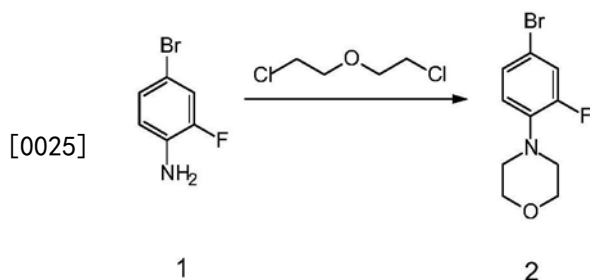
[0021] 本发明提供的取代的N-苯基吗啉类化合物的合成方法,采用价格低廉的苯胺与过量2-氯乙基醚在碱作用下直接加热关环得到产品,反应在无溶剂下进行,从有位阻苯胺得到有位阻苯基吗啉的N-苯基吗啉类简单有效的合成工艺,使成本大大降低,使用有机碱,收率较高。

[0022] 本合成方法操作简单,成本低廉,原料容易回收2-氯乙基醚和重复利用,而且反应体积小,易于放大生产。

### 具体实施方式

[0023] 以下详细描述本发明的技术方案。本发明实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的精神和范围,其均应涵盖在本发明的权利要求范围内。

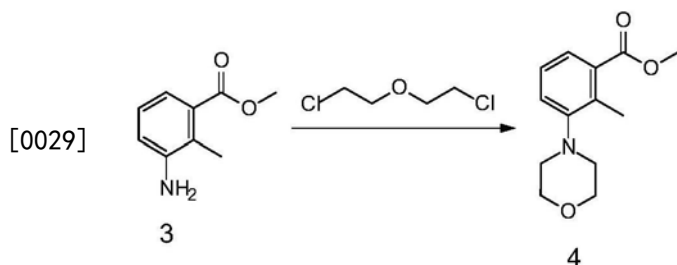
## [0024] 实施例1 4-(2-氟-4-溴苯基)吗啉的合成



[0026] 化合物1 (50g, 0.263mol)、500mL 2-氯乙基醚、三乙胺 (53.3g, 0.526mol) 混合后, 加热至150℃反应24小时, TLC检测反应完毕后, 减压蒸馏除回收溶剂2-氯乙基醚, 冷却后倒入1L水中, 加入EA (300ml × 2) 萃取, 20g无水硫酸钠干燥, 5g活性炭脱色, 过滤浓缩得类白色固体旋干得化合物2 (55g, 收率: 80.4%) ( )。

[0027]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.20-7.23 (m, 2H), 6.80-6.84 (t, 1H), 3.87-4.0 (t, 4H), 3.06-3.09 (t, 4H)。

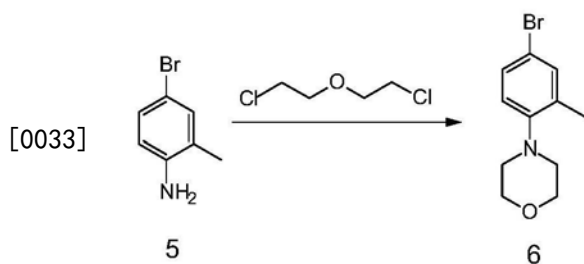
## [0028] 实施例2 2-甲基-3-(4-吗啉基)苯甲酸甲酯的合成



[0030] 化合物3 (148.7g, 0.900mol)、700mL 2-氯乙基醚、三乙胺 (228g, 2.25mol) 混合后, 加热至150℃反应4小时, TLC检测反应完毕后, 减压蒸馏除回收溶剂2-氯乙基醚, 冷却后倒入1L水中, 加入EA (500ml × 2) 萃取, 50g无水硫酸钠干燥, 15g活性炭脱色, 过滤浓缩得类白色固体旋干得化合物4 (140.4g, 收率: 66.3%)。

[0031]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55-7.59 (d, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 7H), 2.90-2.939 (t, 4H), 2.53 (s, 3H)。

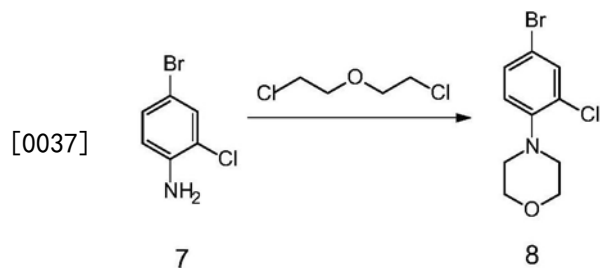
## [0032] 实施例3 4-(2-甲基-4-溴苯基)吗啉的合成



[0034] 化合物5 (100g, 0.537mol)、600mL 2-氯乙基醚、三乙胺 (108.3g, 1.074mol) 混合后, 加热至150℃反应24小时, TLC检测反应完毕后, 减压蒸馏除回收溶剂2-氯乙基醚, 冷却后倒入1L水中, 加入EA (500ml × 2) 萃取, 50g无水硫酸钠干燥, 15g活性炭脱色, 过滤浓缩得类白色固体旋干得化合物6 (85g, 收率: 61.7%)。

[0035]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.30-7.32 (m, 2H), 6.87-6.90 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 3.83-3.87 (t, 4H), 2.85-2.89 (t, 4H), 2.29 (s, 3H)。

[0036] 实施例4 4-(2-氯-4-溴苯基)吗啉的合成



[0038] 化合物7 (150g, 0.726mol)、1000mL 2-氯乙基醚、三乙胺 (147g, 1.453mol) 混合后, 加热至150℃反应24小时, TLC检测反应完毕后, 减压蒸馏除回收溶剂2-氯乙基醚, 冷却后倒入1L水中, 加入EA (1000ml × 2) 萃取, 50g无水硫酸钠干燥, 15g活性炭脱色, 过滤浓缩减压蒸馏得106g淡黄色液体8 (106g, 收率: 52%)。

[0039]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.52-7.54 (d, 1H), 7.34-7.38 (dd, 1H), 6.90-6.93 (d, 1H), 3.86-3.90 (t, 4H), 3.00-3.05 (t, 4H)。