



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112457235 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(21) 申请号 202011399285.2

(22) 申请日 2020.12.02

(71) 申请人 烟台凯博医药科技有限公司

地址 264006 山东省烟台市经济技术开发区
区开封路3-11号

(72) 发明人 张明臣 崔宁宁 马绍辉 陈锦春

(74) 专利代理机构 北京中创博腾知识产权代理
事务所(普通合伙) 11636

代理人 李艳艳

(51) Int.Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

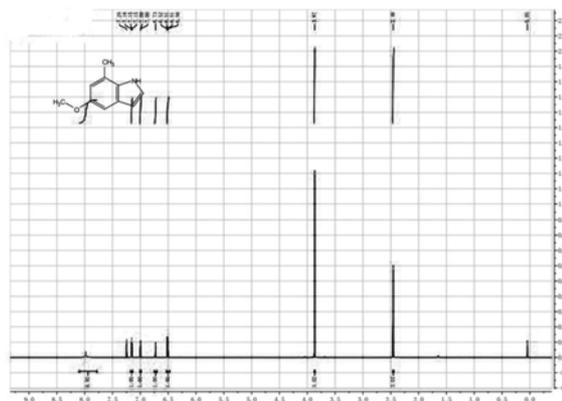
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种7-甲基吲哚的制备方法

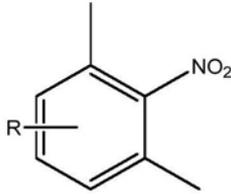
(57) 摘要

本发明涉及一种7-甲基吲哚的制备方法,包括如下步骤:(1) 反应釜内加入有机溶剂,加热,常压蒸馏,加入式(一)化合物、吡咯和DMFDMA,回流反应后,降温,在反应体系中加入水,甲苯萃取,回收有机相,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去甲苯,烘干,得到中间体;(2) 在反应釜内加入步骤(1)中得到的中间体、有机溶剂、5%Pd/C,常压加氢,回流反应后,硅藻土抽滤除去Pd/C,减压浓缩得棕黑色油状液体,加水,乙酸乙酯萃取水相,回收有机层,盐水洗,硫酸钠干燥,浓缩至干,过硅胶柱,得白色固体7-甲基吲哚。所述制备方法简单,重复性强,收率稳定,适合放大生产。



1. 一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,所述的制备方法包括如下步骤:

(1) 反应釜内加入有机溶剂,加热,常压蒸馏,加入式(一)化合物、吡咯和DMFDMA,回流反应后,降温,在反应体系中加入水,甲苯萃取,回收有机相,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去甲苯,烘干,得到中间体;



式(一)

式(一)中所述的R为-H、-CH₃或-OCH₃;

(2) 在反应釜内加入步骤(1)中得到的中间体、有机溶剂、5%Pd/C,常压加氢,回流反应后,硅藻土抽滤除去Pd/C,减压浓缩得棕黑色油状液体,加水,乙酸乙酯萃取水相,回收有机层,盐水洗,硫酸钠干燥,浓缩至干,过硅胶柱,得白色固体即为所述的7-甲基吡啶。

2. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的有机溶剂为DMF和甲苯的混合溶剂,所述DMF与甲苯的体积比为1:1。

3. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述式(一)化合物、吡咯和DMFDMA的摩尔比为1:1.2~1.4:1.2~1.4。

4. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,反应体系内加热至120~150℃开始加入式(一)化合物、吡咯和DMFDMA;回流反应时间为24~50h;烘干操作温度为60℃。

5. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的有机溶剂为乙醇。

6. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述中间体与所述5%Pd/C的质量比为5~6:1。

7. 根据权利要求1所述的一种7-甲基吡啶的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,回流反应时间为12~30h。

一种7-甲基吲哚的制备方法

技术领域

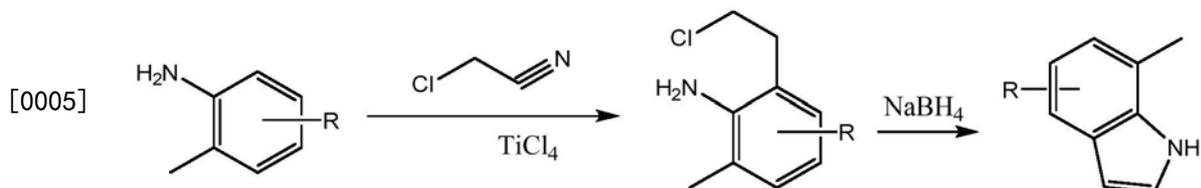
[0001] 本发明涉及一种7-甲基吲哚的制备方法,属于药物合成技术领域。

背景技术

[0002] 吲哚在自然界中散播遍及,在于文卡生物碱、真菌代谢制作物和海洋天然制作物中也能找到它,作为一种化学药的构造骨架,吲哚以其较高的生物活性,使其在抗高血压、抗增殖、抗病毒、抗肿瘤、镇痛、抗炎、抗菌等多个医治局限的药物中均盘踞一席之地。

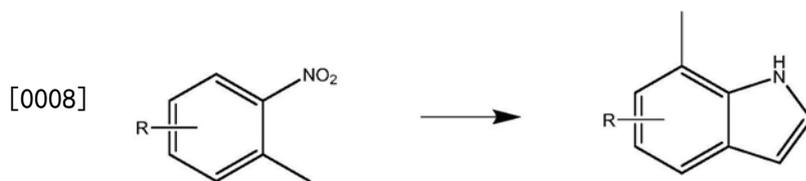
[0003] 目前公开的技术方案有:

[0004] (1) J. Med. Chem., 1980, 23, 1222-1226 中公开的技术方案如下:



[0006] 该技术制备的7-甲基吲哚:①收率低,第一步收率26%,第二步收率86%,总收率为22.3%;②无法放大,氯乙腈在四氯化钛存在下,升温聚合,无法搅拌,无法实现放大操作;

[0007] (2) Bartoli, G.; Dalpozzo, R. Nardi, M. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 4728 中公开的技术方案如下:

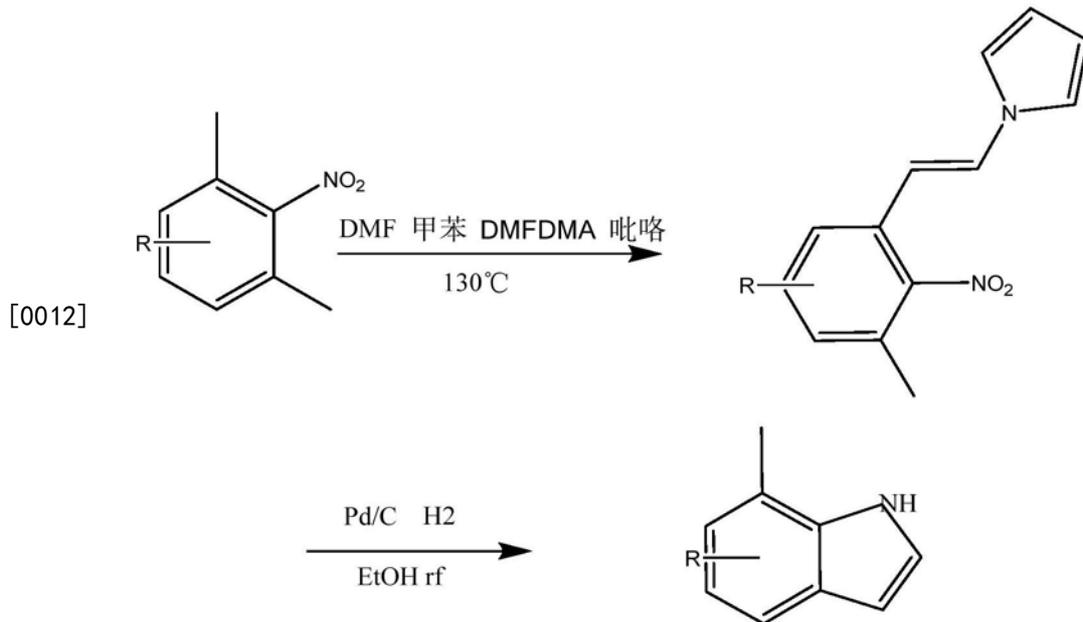


[0009] 采用该技术方案制备7-甲基吲哚:①反应设备体积大,通常为反应物的100倍体积;而且需要-50℃的低温反应,难以放大生产;②收率低,通常收率只有50%。

发明内容

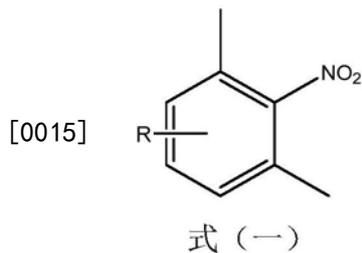
[0010] 本发明针对现有技术存在的不足,提供一种7-甲基吲哚的制备方法,所述制备方法简单,重复性强,收率稳定,适合放大生产。

[0011] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:一种7-甲基吲哚的制备方法,所述制备方法的反应原理如下方程式:



[0013] 一种7-甲基吲哚的制备方法,所述的制备方法包括如下步骤:

[0014] (1) 反应釜内加入有机溶剂,加热,常压蒸馏,加入式(一)化合物、吡咯和DMFDMA (N,N-二甲基缩二乙醛),回流反应后,降温,在反应体系中加入水,甲苯萃取,回收有机相,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去甲苯,烘干,得到中间体;



[0016] 式(一)中所述的R为-H、-CH₃或-OCH₃;

[0017] (2) 在反应釜内加入步骤(1)中得到的中间体、有机溶剂、5%Pd/C,常压加氢,回流反应后,硅藻土抽滤除去Pd/C(钯碳),减压浓缩得棕黑色油状液体,加水,乙酸乙酯萃取水相,回收有机层,盐水洗,硫酸钠干燥,浓缩至干,过硅胶柱,得白色固体即为所述的7-甲基吲哚。

[0018] 优选的,步骤(1)中,所述的有机溶剂为DMF和甲苯的混合溶剂,所述DMF与甲苯的体积比为1:1。

[0019] 优选的,步骤(1)中,所述式(一)化合物、吡咯和DMFDMA的摩尔比为1:1.2~1.4:1.2~1.4。

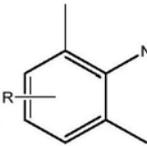
[0020] 优选的,步骤(1)中,所述式(一)化合物、吡咯和DMFDMA的摩尔比为1.1:1.33:1.33。

[0021] 优选的,步骤(1)中,反应体系内加热至120~150°C开始加入所述式(一)化合物、吡咯和DMFDMA;回流反应时间为24~50h;烘干操作温度为60°C。

[0022] 优选的步骤(1)中,反应体系内加热至140°C开始加入所述式(一)化合物、吡咯和DMFDMA;回流反应时间为48h

[0023] 优选的,步骤(2)中,所述的有机溶剂为乙醇。

- [0024] 优选的,步骤(2)中,所述中间体与所述5%Pd/C的质量比为5~6:1。
 [0025] 优选的,步骤(2)中,所述中间体与所述5%Pd/C的质量比为5.48:1。
 [0026] 优选的,步骤(2)中,回流反应时间为12~30h。
 [0027] 优选的,步骤(2)中,回流反应时间为24h。
 [0028] 优选的,步骤(1)中和步骤(2)中,硫酸钠干燥时间为4小时。

[0029] 本发明的有益效果是:本发明采用  (所述的R为-H、-CH₃或-OCH₃)作为

反应物,经过两步反应得到7-甲基吡啶,所述的制备方法简单,无高温高压的极端反应条件,设备投资少,反应过程易控制,收率稳定,适合工业化放大生产。

附图说明

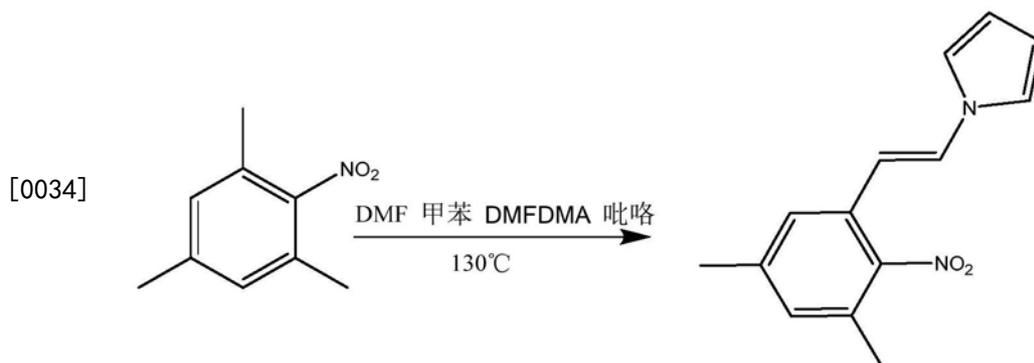
[0030] 图1为实施例2中所述7-甲基吡啶产物的核磁图谱。

具体实施方式

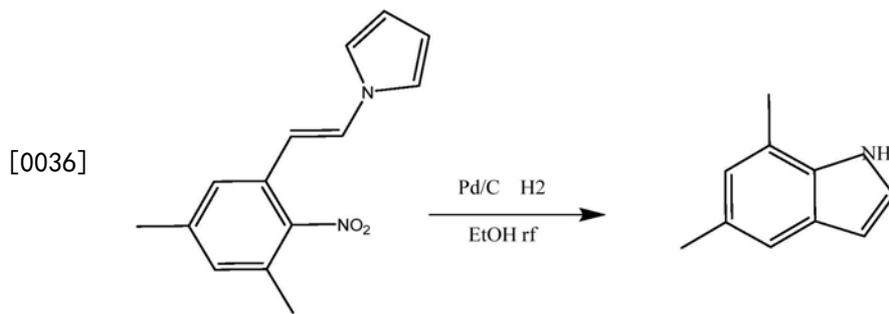
[0031] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面对本发明的具体实施方式做详细的说明。在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明。但是本发明能够以很多不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进,因此本发明不受下面公开的具体实施例的限制。

[0032] 除非另有定义,本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施方式的目的,不是旨在于限制本发明。

[0033] 实施例1

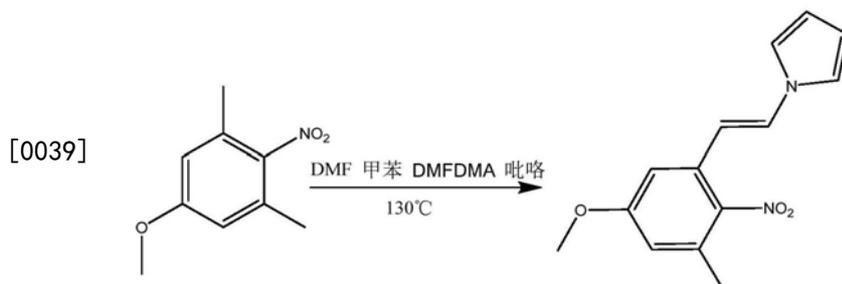


[0035] (1) 1L三口瓶,加入DMF400mL,甲苯200mL,常压蒸馏,至内温升至140℃,加入3,5-二甲基-4-硝基甲苯(16.5g,0.1mol,1eq)、吡咯(8.04g,0.12mol,1.2eq)、DMFDMA(14.3g,0.12mol,1.2eq),回流反应24h。降温,将体系倾至1L水中,甲苯500mL/次萃取水相,共萃取三次,合并甲苯层,硫酸钠干燥4小时,减压蒸馏除去甲苯,60℃烘干得中间体23.2g,收率96%。

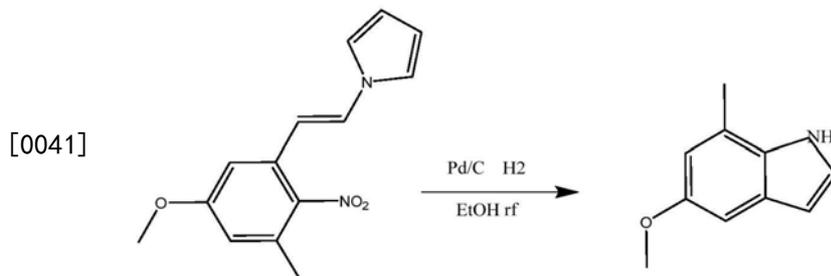


[0037] (2) 500mL单口瓶,加入步骤1的中间体(23.2g,95.7mmol,1.0eq)、乙醇(250mL)、5%Pd/C(5g),常压加氢,回流反应24h。抽滤除去Pd/C,减压浓缩得棕黑色油状液体,加水100mL,乙酸乙酯100mL/次,萃取水相,共萃取三次,合并乙酸乙酯层,盐水洗,硫酸钠干燥4小时,浓缩至干,二氯甲烷为溶剂,过500g硅胶柱,得白色固体12.5g,收率82%。

[0038] 实施例2



[0040] (1) 50L反应釜,加入DMF10L,甲苯10L,蒸馏至内温升至140°C,加入3,5-二甲基-4-硝基苯甲醚(2kg,11mol,1eq)、吡咯(891g,13.3mol,1.2eq)、DMFDMA(1.58kg,13.3mol,1.2eq),回流反应72h。降温,将体系加至50L水中,甲苯10L/次萃取水相,共萃取三次,合并甲苯层,硫酸钠干燥4小时,减压蒸馏除去甲苯,60°C烘干得中间体2.74kg,收率91%。



[0042] (2) 50L反应釜,加入步骤(1)得到的中间体(2.74kg,10mol,1.0eq)、乙醇(18L)、5%Pd/C(0.5kg),常压加氢,回流反应48h。离心除去Pd/C,减压浓缩得棕黑色油状液体,加水20L,乙酸乙酯10L/次,萃取水相,共萃取三次,合并乙酸乙酯层,盐水洗,硫酸钠干燥4小时,浓缩至干,二氯甲烷为溶剂,过10kg硅胶垫,得白色固体1.38kg,收率78.8%,检测的核磁图谱如图1所示。

[0043] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0044] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来

说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

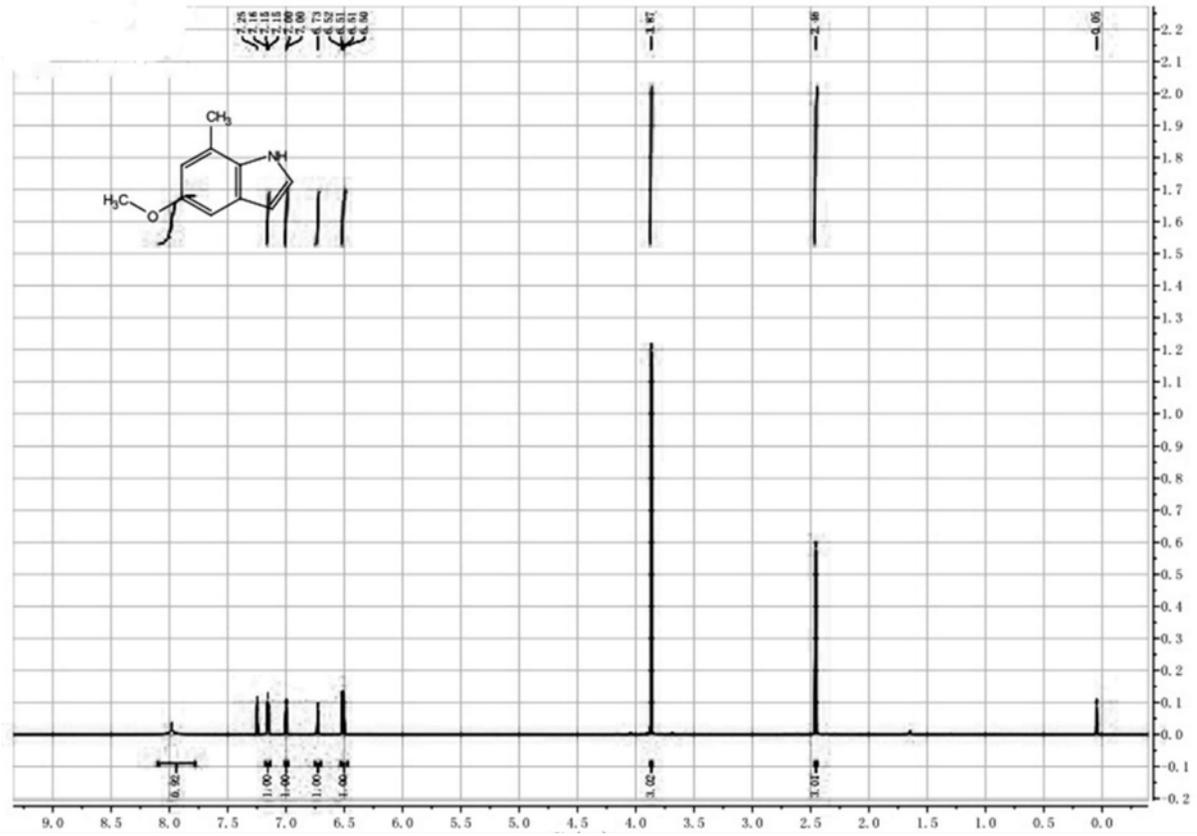


图1