

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C217/94

C07C213/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00103696.3

[43] 公开日 2001 年 1 月 3 日

[11] 公开号 CN 1278526A

[22] 申请日 1995.4.13 [21] 申请号 00103696.3

分案原申请号 95192770.1

[30] 优先权

[32] 1994.4.26 [33] IT [31] 000802A/1994

[71] 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72] 发明人 P·奇斯 P·万图拉 V·瑟瓦狄奥

M·戴尔卡纳尔 R·迪凡逊

G·阿马利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

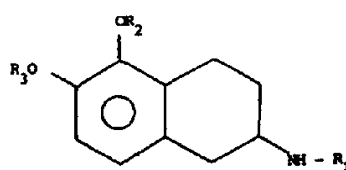
代理人 陈季壮

权利要求书 1 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备 5,6-二羟基-2-氨基-1,2,3,4-
四氢化萘衍生物的方法

[57] 摘要

一种制备结构式(I)的 5,6-二羟基-2-氨基-
1,2,3,4-四氢化萘衍生物的方法及其各种变化,式中
R₁、R₂和 R₃可以独立地是 氢或低级烷基。

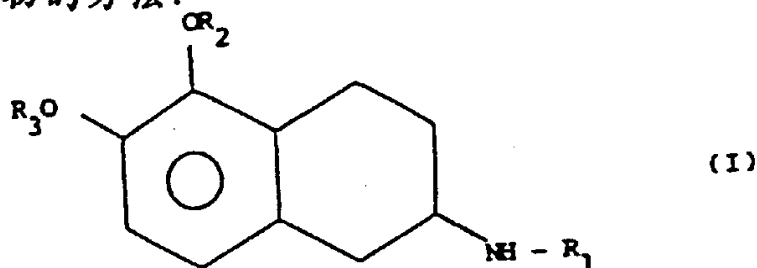


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备结构式 (I) 的 5, 6-二羟基-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物的方法:



式中, R_1 、 R_2 和 R_3 可以相同或不同, 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 该方法包括下列步骤:

(a) 将 2-酮基-4-(2, 3-二烷氧苯基)丁烯酸与氨基甲酸低级烷基酯一起缩合, 得到 5-(2, 3-二烷氧苯基)-3-烷氧基羰基氨基-2, 5-二氢呋喃-2-酮;

(b) 还原该缩合产物得到 4-(2, 3-二烷氧苯基)-2-烷氧基羰基氨基丁酸;

(c) 分子间环化得到 5, 6-二烷氧基-2-烷氧基羰基氨基-1-四氢萘酮;

(d) 将该酮基还原得到 5, 6-二烷氧基-2-烷氧基羰基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

(e) 将该氨基甲酸酯还原得到 5, 6-二烷氧基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 和任选地

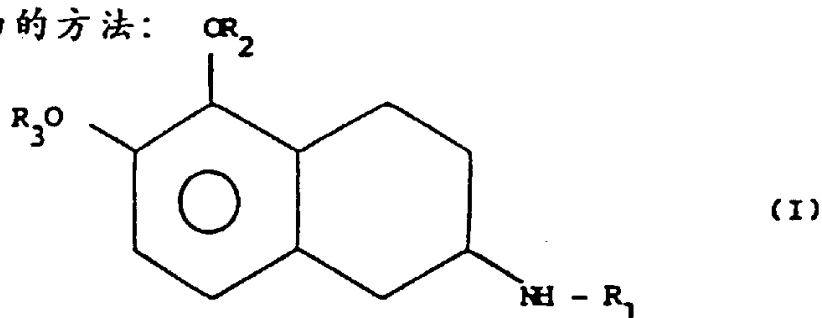
(f) 将所得的盐转变成游离碱或转变成其它的酸加成盐。

2. 权利要求 1 的方法, 其中的步骤 (b) 是通过对称的氢化作用来进行的, 得到旋光的 2-烷氧基羰基氨基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)丁酸。

说明书

制备 5, 6 - 二羟基 - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘衍生物的方法

本发明涉及一种制备结构式 (I) 的 5, 6 - 二羟基 - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘(或氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘) (5, 6 - ADTN) 衍生物的方法:



式中 R_1 , R_2 和 R_3 , 可以相同或不同, 是氢或者直链或支链低级烷基。

氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘是具有显著拟交感神经活性的化合物。

由于其性质, 这些化合物可以作为药物对支气管、心血管、肾脏和中枢神经系统为活性而应用于不同的治疗领域。

很多用于制备 5, 6 - ADTN 的方法公开在自六十年代末以来的文献和专利中。

某些合成需要制备 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - 四氢萘酮, 然后再用各种方法将其转变成 5, 6 - ADTN: 通过 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - 四氢萘酮 O - 甲苯磺酰基肟的 Neber 重排 (W.K.Sprenger 等人, J.Med.Chem., 12,487, 1969, 由 J.C.Kim 等人进行了改进, J.Kor. Chem. Soc., 21(3), 187, 1977), 通过 α - 溴化处理和随后取代溴 (J.C.Kim 等人, J.Kor.Chem.Soc., 20, 91, 1976; Y.Oka 等人, Chem. Pharm. Bull., 25(4), 632, 1977)。通过 α - 亚硝化和随后还原 (Y.Oka 等人, Chem. Pharm. Bull., 25(4), 632, 1977)。

某些合成需要制备 5, 6 - 二甲氧基 - 2 - 四氢萘酮, 然后通过下列方法转变成相应的 2 - 氨基衍生物: 通过还原性胺化作用

(J.D.McDermed 等人, J.Med. Chem., 18(4), 362, 1975; J.G.Cannon 等人, J.Med. Chem., 20(9), 1111, 1977; 美国专利 US 646300 (Iowa Univ.)), 或者通过将其转变成相应的邻甲基肼然后再还原 (J.G.Cannon 等人, J.Med. Chem., 17(5), 565, 1974) 。

某些合成是基于制备 5 - 羟基 - 6 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4, - 四氢 - 2 - 萘甲酸然后用库尔提斯重排转变成 5, 6 - ADTN (K. Mitsuhashi 等人, Chem. Pharm. Bull., 20(6), 1321, 1972) 。

唯一的对映选择 (enantiospecific) 合成 5, 6 - ADTN 是基于使用 2, 2 - 二甲基 - 3 - 甲氧基羰基 - 噁唑烷 - 4 - 醛 (A.D.Baxter 等人, Tetrahedron Letters, 33(17), 2331, 1992) 。

所有这些方法都受到工业应用的严格限制。

目前, 工业上可接受的制备 2 - 氨基 - 5, 6 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘的方法已在 EP - A - 0534536 中要求保护 (1991 年 9 月 17 日申请, 申请人为 Zambon) 。

根据后一个参考文献, 通过用关键的中间体即相应的 1 - 四氢萘酮 (在上面引用的文献中已经充分说明) 而得到 5, 6 - 二甲氧基 - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘。开始由 2, 3 - 二甲氧基苯甲醛与丙酮酸缩合得到四氢萘酮 (步骤 A), 将酮基转变成氨基并还原不饱和的氨基酸 (步骤 B), 之后进行分子内环化则得到所需的 5, 6 - 二甲氧基 - 2 - 氨基 (保护的) - 1 - 四氢萘酮。

Hudson 等人 (J.Chem. Soc., 715-722(1941)) 和 Pavel 等人 (Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Natur., 401-404(1971)) 早已经公开过该缩合反应 (步骤 A) 。

关于这点, EP0534536 强调指出, 在存在无机碱时, 例如氢氧化钠 (Hudson) 或碳酸钾 (Pavel), 这种反应的产率非常低 (分别为 40 % 和 6 %), 因而它不具有工业应用意义。

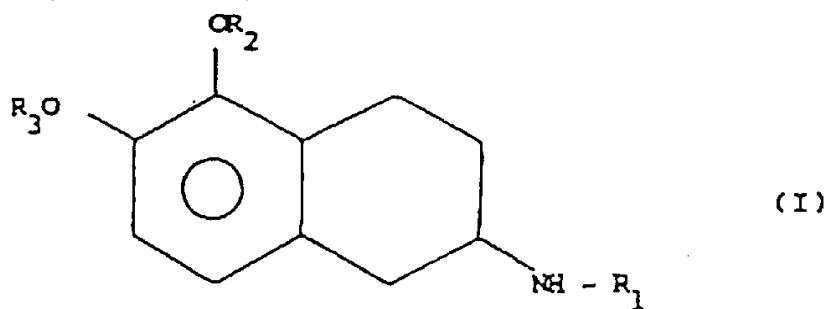
在上述的 EP0534536 中, 通过在存在有机碱例如三乙胺、吡啶、哌啶和吗啉下进行该缩合反应解决了产率低的问题。可以以高达约 80 % 的产率得到该缩合产物。这里所述的缩合反应需要特别的反应条件, 例如无水有机溶剂 (指出了二甲基甲酰胺)、惰性气氛、在加入试剂期间要

低温。产物的回收需要萃取步骤以去除有机溶剂。

从工业应用的观点来说，上述的缩合反应对于试剂、无水溶剂和设备的要求来说都具有附加的成本支出。

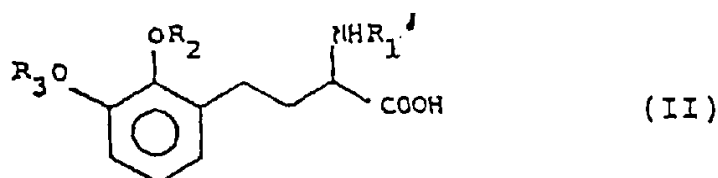
现在已经发现，当在水/醇溶剂中存在无机碱时进行 2, 3-二烷氧基苯甲醛和丙酮酸的缩合反应可以以高产率得到 4-(2, 3-二烷氧基)-2-酮基丁烯酸。该反应在室温下进行。

本发明提供了一种制备式 I 的 5, 6-二羟基-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物及其酸加成盐的方法：



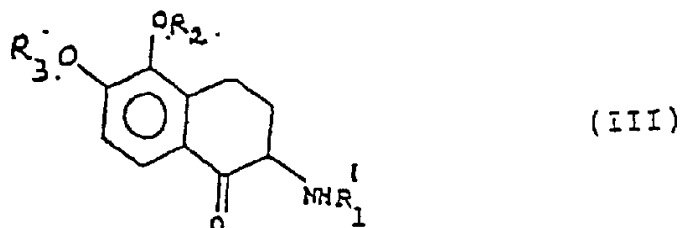
其中 R_1 , R_2 和 R_3 可相同或不同，是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基，该方法包括下列步骤：

(a) 将 2-酮基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)丁烯酸的 2-位的酮基转变或替代成氨基，烷氨基或烷氧基羰基氨基，得到式 II 的化合物



其中 R'_1 是氢，烷基或烷氧基羰基， R_2 和 R_3 是氢或烷基；

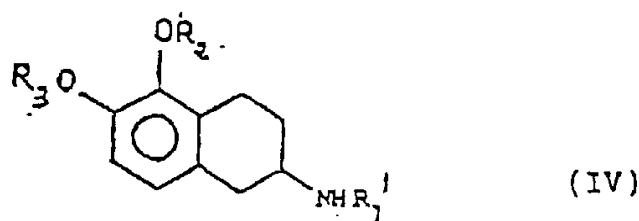
b) 分子内环化得到式 III 的 5, 6-二羟基或 5, 6-二烷氧基-2-氨基或 2-烷基氨基或 2-烷氧基羰基氨基-1-四氢萘酮



其中 R'_1 是氢，烷基或烷氧基羰基和 R_2 和 R_3 是氢或烷基；

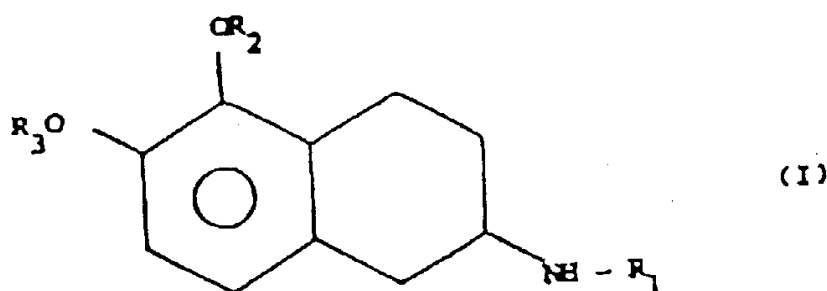
c) 还原该酮基得到式 IV 的 5, 6-二羟基 / 5, 6-二烷氧基-2-氨基 / 2-烷基氨基 / 2-烷氧基羰基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化

茶



其中R₁'是氢, 烷基或烷氧羰基, R₂和R₃是氢或烷基。

本发明的一个方面提供一种用于制备结构式(I)化合物的方法:



该方法包括:

(a) 在水/醇体系中并且在有无机碱条件下将 2, 3-二烷氧基苯甲醛与丙酮酸缩合, 得到 2-酮基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)-丁烯酸;

(b) 将所述酸的酮基转变成氨基或烷基氨基, 同时还原双键, 则分别得到 2-氨基或 2-烷基氨基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)丁酸;

(c) 将 2-氨基或 2-烷基氨基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)丁酸转变成 4-(2-(2, 3-二烷氧基苯基)乙基)-N-烷基-2, 5-噁唑烷-二酮;

(d) 在路易斯酸存在下通过弗瑞德-克来福分子内酰化作用将 N-羧基酐环化, 则直接得到未保护的 5, 6-二烷氧基-2-烷基氨基-1-四氢茶酮;

(e) 将该酮催化还原则得到 5, 6-二烷氧基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化茶, 和(如果需要)

(f) 将该 5, 6-二烷氧基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化茶进行 O-脱烷基化则得到 5, 6-二羟基-2-烷基氨基-1,

2, 3, 4 - 四氢化萘。

在合适条件下通过使用卤代含氮的酸 (halo hydric acid) 或路易斯酸可以减少该方法的步骤, 从 N-羧基酐直接得到未保护的 5, 6-二羟基-2-烷基氨基-1-四氢萘酮。

另一方面, 本发明的方法包括上述的步骤 (a) 和 (b), 然后:

(c) 将 2-烷基氨基-4-(2, 3-二烷氧基苯基) 丁酸环化同时在氧上进行脱烷基化, 则一步直接得到 2-烷基氨基-5, 6-二羟基-1-四氢萘酮;

(d) 将该酮催化还原则得到 5, 6-二羟基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐。

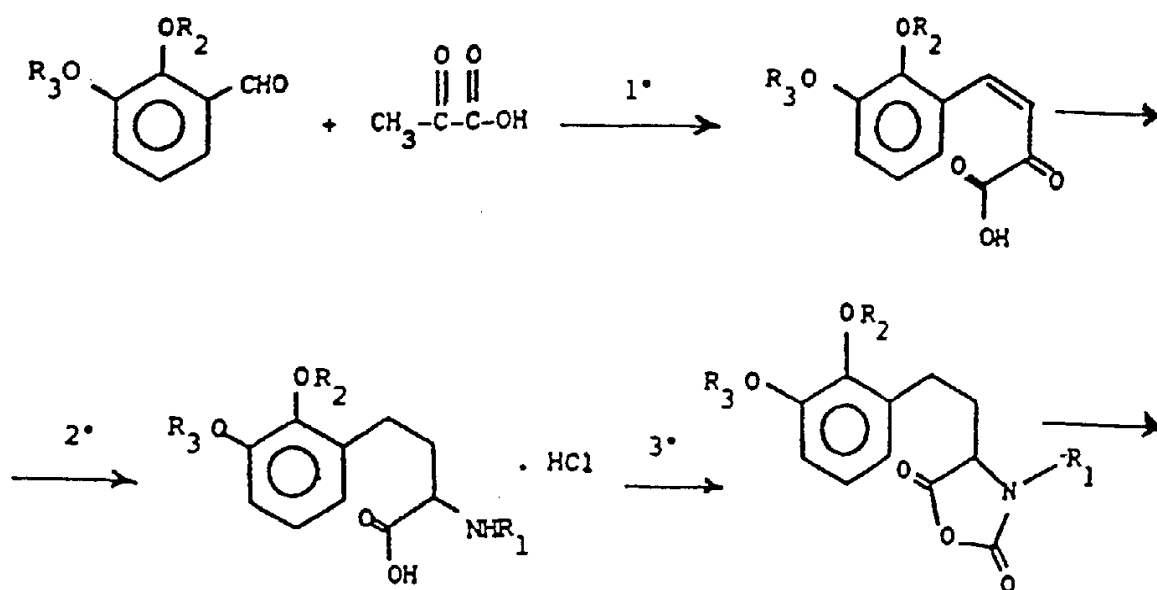
所得最终化合物通常是盐的形式, 但是本发明的方法也可以将该衍生物转变成游离碱或将其转变成另一种酸加成盐。

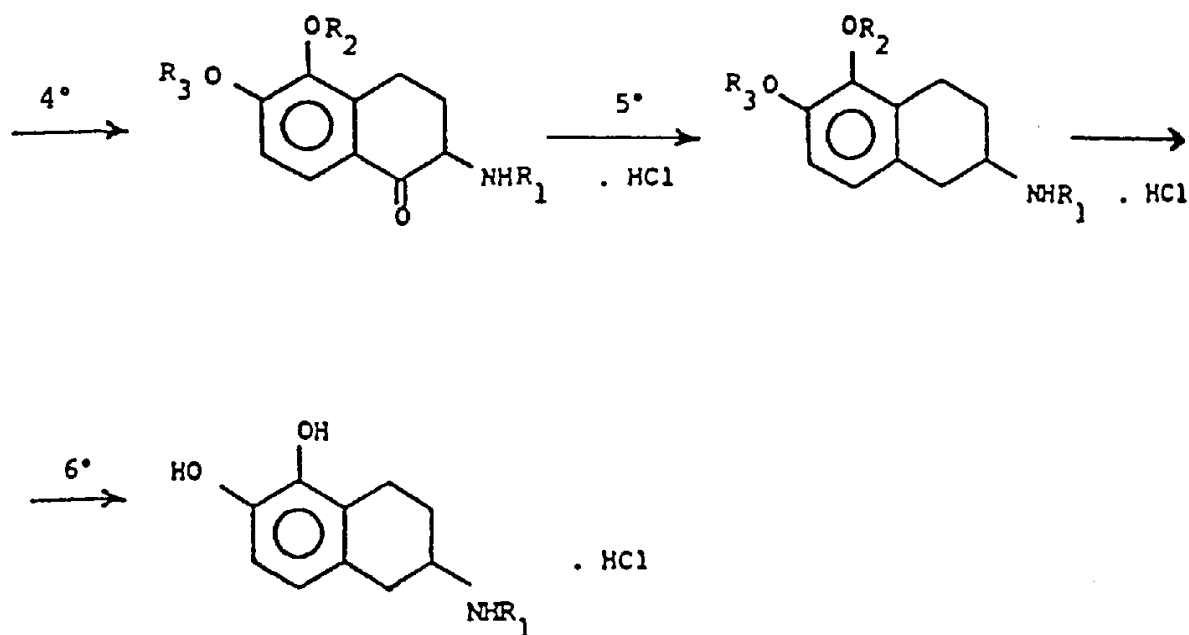
低级烷基的例子是直链或支链的 C₁ - C₄ 烷基。

在优选方案中, 本发明提供制备其中 R₁ 是甲基而 R₂ 和 R₃ 是 H 的结构式 (I) 的化合物的方法。

依据本发明的第一个方案, 按下面反应图解 I 制备结构式 (I) 的化合物:

反应图解 1





下面详述每一步骤。

第一步骤：由上述文献早已知道 2, 3 - 二甲氧苯甲醛与丙酮酸的缩合反应。

按本发明，在含水/醇介质（优选为水/乙醇介质）中使用无机碱（优选商售氢氧化钾）进行反应，反应的产率为 80 %。

本发明中可以使用的其它无机碱例如是氢氧化钠。

第二步骤：该步骤包含通过还原性胺化作用将酮转变成烷基氨基基团。在单一步骤中用常规工序使用合适的烷基胺（例如含水甲胺）和合适的还原体系（例如在甲醇中的催化氢化（催化剂为 Pd））进行该转变。该反应与双键还原一步同时进行，产率为 60 %。该反应使用甲胺或其它烷基胺，因而可以直接得到已用烷基在氨基上取代的 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘衍生物，然后可被任选地取代。该介质是醇或水醇溶液，为的是满足便利和节约成本这些条件。

氨基酸可以盐酸盐和天然氨基酸（两性离子）的形式得到。

该方法也可以用氯代替烷基胺来进行，得到在胺上未取代的 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘。

第三步骤：按常规方法（Cfr. A.R.Katritzky, C.W.Rees *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Part 4B, 第 231 页, 1984, Pergamon Press; J.P.Greenstein, M.Winitz *Chemistry of the Amino Acids*, Vol.2, 867-868 页, 1961 和 ref. cit.），使用碳酰氯一步将氨基酸

转变成相应的环状 N-羧基酐。

为实用目的，优选地将该反应分为两步：

—用合适的氯甲酸酯（如氯甲酸苄酯或氯甲酸乙酯）以定量的产率将 2-烷基氨基-4-(2,3-二烷氧基苯基)丁酸中的氨基转变成氨基甲酸酯；

—例如用亚硫酸酐，在不存在或存在有机溶剂下将 4-(2,3-二烷氧基苯基)-2-(N-烷基-N-烷氧基羰基氨基)丁酸环化成环 N-羧基酐，同时去除烷基卤化物。产率接近于定量。

该所得产物是固态的、稳定的且易于处理而无需特别的操作处理。迄今为止，我们知道，在制备具有氨基-1,2,3,4-四氢化萘结构的化合物时使用这种特定的酐，这在文献中尚无报道。

该方法可以在后续步骤中直接得到 2-烷基氨基-5,6-二烷氧基-1-四氢萘酮，省去了氨基的保护/去保护步骤，这与 EP00534536 中所需的相反。

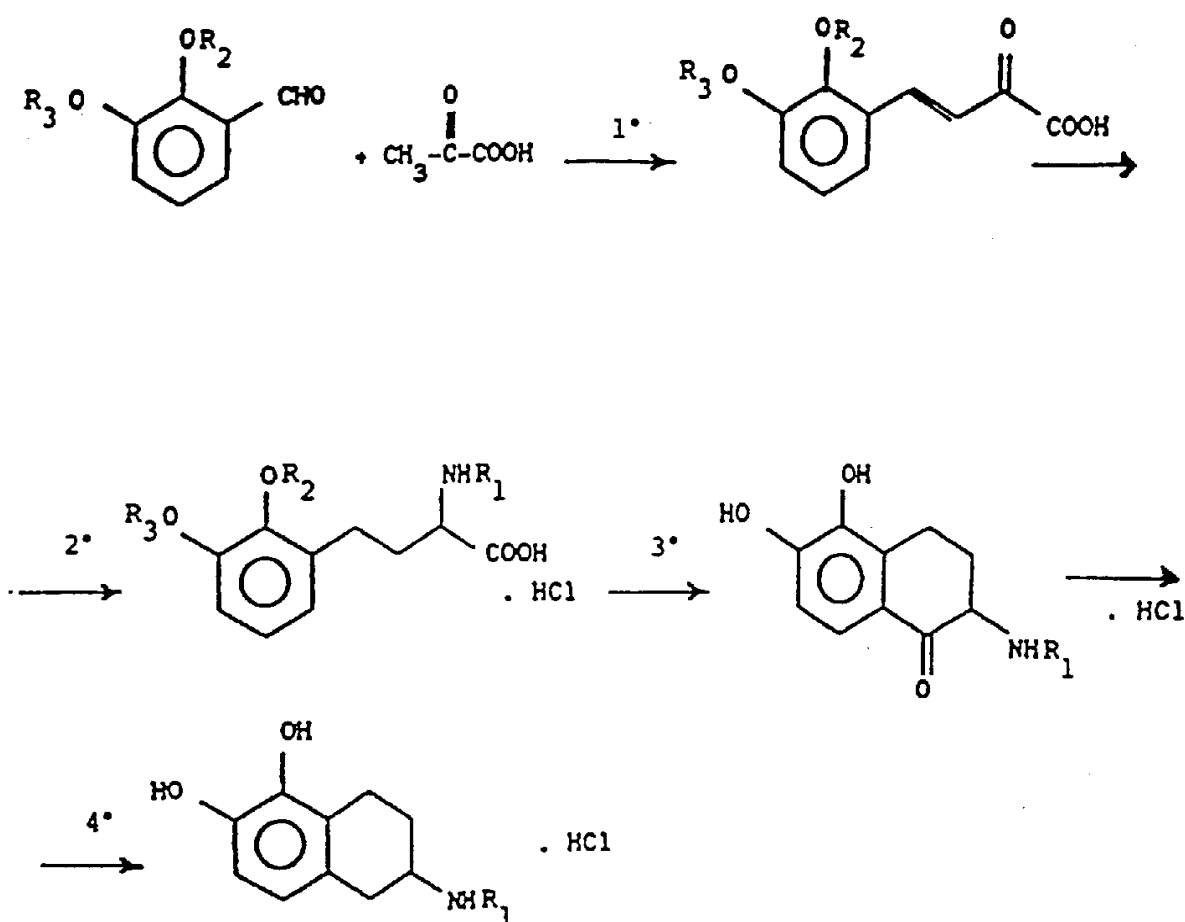
第四步：该步骤包含将 4-(2-(2,3-二烷氧基苯基)乙基)-N-烷基-2,5-噁唑烷二酮进行弗瑞德-克来福分子内酰化，则得到 5,6-二烷氧基-2-烷基氨基-1-四氢萘酮，该步骤按常规工序进行，例如使用三氯化铝或在无水的非质子传递溶剂（优选氯化了的）中的其它合适的路易斯酸（如 BBr_3 、 BCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 ）。

第五步：在含水或水-醇介质中，用盐酸作酸，使用钨/炭作催化剂，将 5,6-二烷氧基-2-烷基氨基-1-四氢萘酮还原成 1,2,3,4-四氢化萘。产率接近于定量。

第六步：用常规工序将 5,6-二烷氧基-2-烷基氨基-1,2,3,4-四氢化萘进行可能的 O-脱烷基化反应，得到 5,6-二羟基-2-烷基氨基-1,2,3,4-四氢化萘，例如使用合适的浓卤代含氢酸（例如 HBr 水溶液）或在非质子传递非极性溶剂（如三氯化铝的无水甲苯溶液）中的合适的路易斯酸，反应的产率接近于定量。

在本发明的第二个方案中，按下面反应图解 2 制备结构式 (I) 的化合物：

反应图解 2



下面详述每个步骤:

方法 2

第一和第二步骤: 按方法 1 的第一和第二步骤所述工序进行该第一和第二步骤。

第三步骤: 该步骤包含通过氨基酸的分子内酰化的环化作用, 同时将儿茶酚羟基去保护。使用浓的卤代含氢酸进行该反应, 例如回流下用 48% 氢溴酸, 加压及 100 - 140 °C 温度下用 37% 盐酸或 57% 氢碘酸。该反应也可以使用在非质子传递溶剂中的合适的路易斯酸 (例如在二氯甲烷中的 BBr_3)。该步骤特别重要。

事实上, 迄今就申请人所知, 在文献中尚无记载能一步获得分子内的环化而同时使羟基去保护的方法, 这种方法省去了氨基或烷基氨基的保护和去保护步骤。

事实上, 通常所述的方法包括 a) 保护氨基并且按弗瑞德-克来福进行环化, 或在一个步骤中使用在三氟乙酸中的三氟乙酸酐 (见 EP0534536) 或在多个步骤中进行 (见 EP0534536 中所引用的文献及

A.D.Baxter 等人 Tetrahedron Letters, 33(17), 2331, 1992) ; b) 将该氨基去保护; c) 将羟基去保护 (通常用氢溴酸处理); d) 将 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘进行可能的 N-烷基化。

另外, 由于本发明方法具有高产率 (约 90%) 和低的试剂成本而引起工业界的特别的兴趣。

当使用不同于盐酸的酸时, 只需用浓盐酸进行处理就可简单地将产物转变为氯化物, 以得到所需的定量的成盐化作用。

使用该方法也可从旋光体的氨基酸开始, 以得到 2-(烷基)氨基-5, 6-二羟基-1-四氢萘酮的相应对称体。

第四步: 该步骤包含通过催化氢化将 2-烷基氨基-5, 6-二羟基-1-四氢萘酮还原得到 2-烷基氨基-5,6-二羟基-1,2,3,4-四氢化萘。该反应在含水或水-醇介质中进行, 所用酸为盐酸, 使用披钨碳作催化剂。产率接近于定量。

依据本发明的方法, 包括上述的对其进行的改性, 可以直接得到在胺上用烷基取代的 5, 6-二羟基-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 该基团然后在任选地取代。

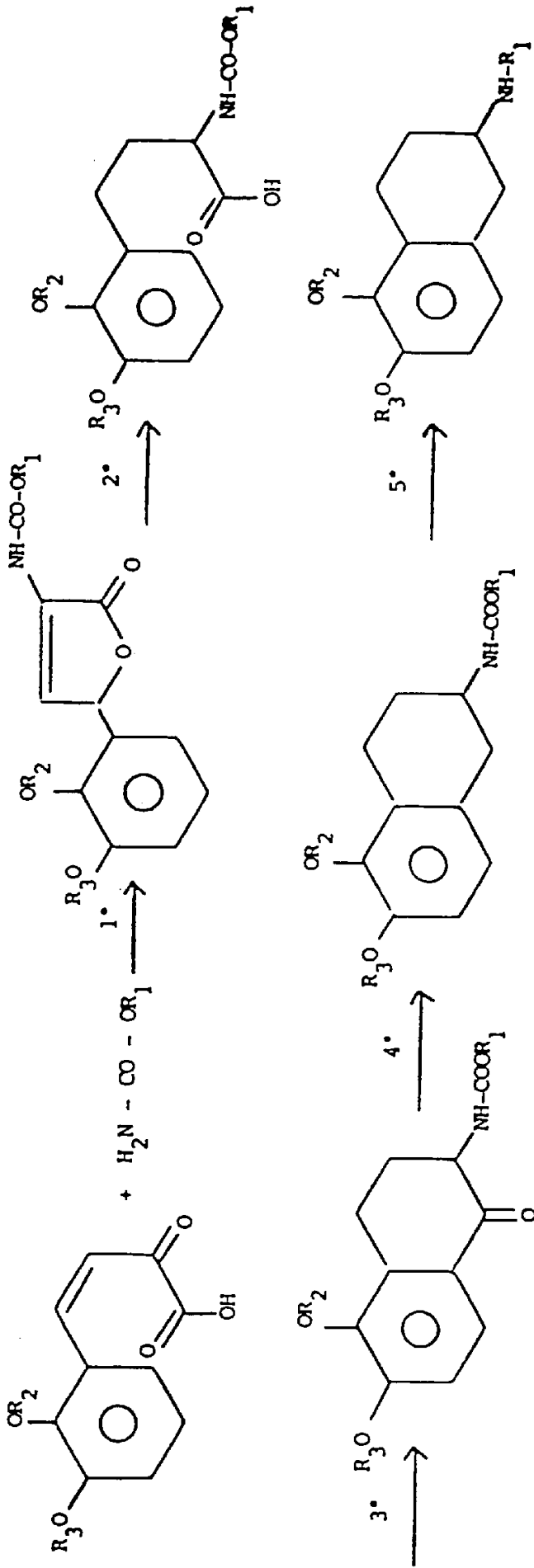
在第一个方案中, 该方法提供了使用 N-羧基酸酐, 它有两种作用, 即保护胺和活化羧基, 通过随后的环化, 由此可得到 5, 6-二甲氧基或 5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1-四氢萘酮, 省去了胺的去保护步骤。

本发明方法的第二个方案更具有优越性, 因为只在两个步骤中就可以从 2-烷基氨基-4-(2, 3-二烷氧基苯基)丁酸得到 5, 6-二羟基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 这两个步骤中的一个步骤是环化并同时使儿茶酚基团脱烷基化, 而另一个步骤是还原。

迄今为止我们知道, 这是得到 5, 6-二羟基-2-(烷基)氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 特别是 5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的最简单且最直接的方法。

依据本发明的第三个方案, 按下面反应图解 3 制备结构式 (I) 的化合物:

反应图解3



其中的 R_1 是甲基。

该方法包括:

(a) 将 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2 - 酮基丁烯酸与氨基甲酸低级烷基酯一起缩合则得到 5 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 3 - 烷氧基羧基氨基 - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮;

(b) 还原该缩合产物则得到 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2 - 烷氧基羧基氨基丁酸;

(c) 分子内环化则得到 5, 6 - 二烷氧基 - 2 - 烷氧基羧基氨基 - 1 - 四氢萘酮;

(d) 将该酮基还原则得到 5, 6 - 二烷氧基 - 2 - 烷氧基羧基氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘;

(e) 将该氨基甲酸酯还原则得到 5, 6 - 二烷氧基 - 2 - 甲基氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘。

下面详述每一步骤。

第一步骤: 该步骤包含将 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2 - 氧代 - 3 - 丁烯酸与合适的氨基甲酸烷基酯 (例如氨基甲酸甲酯) 一起缩合, 该反应在无水有机溶剂中在存在催化剂 (例如对甲苯磺酸) 下进行, 因此一步就引入了取代的氨基。该反应的产率接近于定量。

第二步骤: 该步骤包含在醇介质中使用催化剂 (例如披钨碳) 将 3 - 烷氧基羧基氨基 - 5 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮进行催化氢化, 因此得到 2 - 烷氧基羧基氨基 - 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) 丁酸。该反应的产率接近于定量。

在对映选择性条件下可以进行脱氢氨基酸 3 - 烷氧基羧基氨基 - 5 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮的还原反应, 因而得到旋光体 2 - 烷氧基羧基氨基 - 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) 丁酸, 由此可得到本发明的另一优越性。例如, 通过不对称的氢化作用, 特别是使用合适的与任选活性配位体配合的过渡金属配合物作为催化剂, 参见 R.M.Williams 所著的《Synthesis of Optically Active α - Amino Acids》第 230 - 256 页 (Pergamon Press 出版) 及所引证的参考文献。

第三步骤: 该步骤包含将 2 - 烷氧基羧基氨基 - 4 - (2, 3 - 二

烷氧基苯基) 丁酸环化, 则得到 2-烷氧基羰基氨基-5, 6-二烷氧基-1-四氢萘酮。该分子内酰化反应按常规工序进行, 例如通过加热, 使用无溶剂的多磷酸, 另一个例子是, 在室温下使用在合适溶剂中的 PCl_5 和四氯化锡或其它弗瑞德-克来福催化剂 (在环化旋光的产物的情况下优选第二种工序, 以得到该四氢萘酮的相应对映体)。

该步骤的产率也接近于定量。

第四步骤: 按常规工序进行该还原反应, 对于旋光的化合物, 例如也可通过催化氢化 (参见上述方法)。产率也接近于定量。

第五步骤: 该步骤包含将氨基甲酸烷基酯基团 (特别是甲氧基羰基氨基基团) 还原成甲基氨基基团的还原反应, 该反应使用化学计算量的合适的还原剂, 特别是在合适溶剂 (如四氢呋喃) 中的氢化铝锂。该方法具有良好的产率 (60 - 70%), 并且也可应用于旋光的化合物以得到 5, 6-二烷氧基-2-烷基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的相应对映体。

第六步骤: 该步骤包含用常规 (和对映选择性) 工序对儿茶酚基团去保护, 例如用浓氢溴酸并加热, 则得到 5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 产率接近于定量。

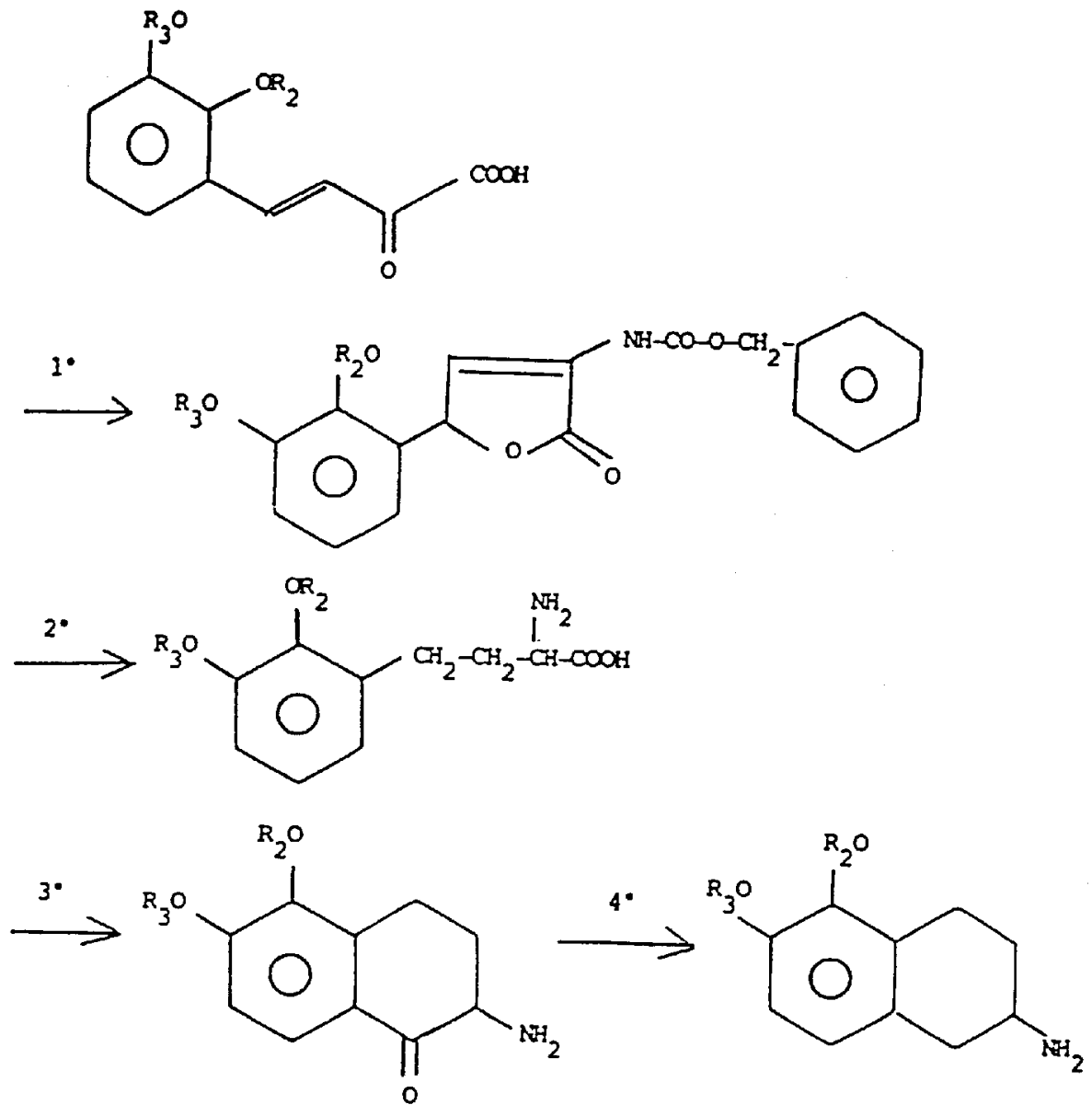
该方案的工序与前面方案的工序相比较难控制且工序较长, 但该工序可得到非常高的产率, 并且也可适用于得到旋光的化合物。

第四个工序 (方案) 是以四个步骤进行, 从 4-(2, 3-二甲氧基苯基)-2-氧代-3-丁烯酸开始, 并且适用于得到 5, 6-二羟基-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘。将该第四个方法分成两个基本相同的平行路线 (A 和 B)。

依据路线 A, 按下面反应图解 (4) 制备结构式 (I) 的化合物:



反应图解4





该方法包括的步骤如下:

(a) 将 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2 - 氧代-3 - 丁烯酸与氨基甲酸苄酯一起缩合, 得到 3 - 苄氧基羧基氨基 - 5 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮;

(b) 将 3 - 苄氧基羧基氨基 - 5 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮催化还原并同时去保护, 则得到 2 - 氨基 - 4 - (2, 3 - 二烷氧基苯基) 丁酸;

(c) 用 HBr 环化并同时去保护则得到 5, 6 - 二羟基 - 2 - 氨基 - 1 - 四氢萘酮;

(d) 将 2 - 氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1 - 四氢萘酮还原则得到 2 - 氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘。

下面详述每一个步骤:

第一步骤: 该步骤包含将 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2 - 氧代 - 3 - 丁烯酸与氨基甲酸苄酯一起缩合。该反应在无水的有机溶剂中及有催化剂 (例如对甲苯磺酸) 的条件下进行, 因此, 一步就引入了保护的氨基。该反应的产率接近于定量。

第二步骤: 该步骤包含将 3 - 苄氧基羧基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮催化氢化, 例如在醇介质中使用披钨碳作催化剂, 因而一步直接得到去保护的 2 - 氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) 丁酸。该反应的产率接近于定量。如上所讨论的那样, 该反应也可以在对映选择性条件下进行, 以得到为旋光体的 2 - 氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) 丁酸。

第三步骤: 该步骤包含氨基酸的分子内酰化的环化, 同时使儿茶酚羟基去保护, 则得到 5, 6 - 二羟基 - 2 - 氨基 - 1 - 四氢萘酮。该反应例如使用合适的卤代含氢酸 (如 48% 加热的氢溴酸) 进行。反应的产率高 (约 80%)。

第四步骤: 该步骤包含例如在含水或水醇介质中使用披钨碳作催化剂通过催化氢化将 2 - 氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1 - 四氢萘酮还原, 则得到 2 - 氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘。产率接近于定量。

另一方面，依据路线 B，在第一步骤，在相同条件下将 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2 - 氧代-3 - 丁烯酸与氨基甲酸烷基酯（例如氨基甲酸甲酯）一起缩合。

第二步骤包含在方法 3 的第二步骤所述条件下将 3 - 烷氧基羰基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮催化氢化。

第三步骤包含氨基酸分子内酰化的环化，同使儿茶酚羟基和氨基都去保护，则得到 5, 6 - 二羟基 - 2 - 氨基 - 1 - 四氢茶酮。

第四步骤按上述反应图解 4 所述进行。

该方法因为具有高的产率、易于操作且试剂成本低而引起工业界的特别兴趣，尽管该方法仅限于得到 2 - 氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化茶。

应当指出的是，正如在文献中已知的那样，儿茶酚基团尤其是碱性介质中是特别不稳定的，因而需要使用保护基团或成盐化。这包括难以克服的困难，例如当需要该产物的有机盐时。

下面的实施例用于说明本发明。

实施例 1

2 - 酮基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 3 - 丁烯酸

将 300ml 去离子水和 50g 氢氧化钾放入 3 升烧瓶中。搅拌该混合物直至溶解，然后加入 150ml 乙醇和 100g 2, 3 - 二甲氧基苯甲醛。之后，向其滴加 60.0g 丙酮酸（在约 30 分钟内）并在 35 - 40 °C 温度搅拌该混合物约 15 分钟，然后将其倒入 6500ml 水中并用约 140ml 浓 HCl 将其调至显著地呈酸性 pH。将该混合物边搅拌边冷却约 30 分钟，然后用水洗涤过滤并在 60 °C 于真空下干燥，则得到橙色固体。产率：115g，80%（摩尔），115%（重量）；

TLC（薄层色谱法分析）：二氯甲烷/甲醇/乙酸 80/20/2；

R_f：0.5；

M.P.（熔点）：136 - 138 °C。

实施例 2

2 - 甲基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) 丁酸盐酸盐

将溶于 700ml 乙醇中的 70.0g 2 - 酮基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 3 - 丁烯酸 (0.30mol) 放入氢化器中, 然后在氨气氛下加入 43.0g 8.03M (0.34mol) 甲胺溶液和冰醋酸至 pH 为 8 - 9, 将温度保持在低于 25 °C。连续搅拌约 15 分钟, 之后加入 14.0g Pd/C (约 50% 湿度), 在氨气压力 (40psi, 室温) 下反应 6 小时。然后用浓 HCl 将该混合物调至显著地呈酸性 pH, 过滤并将该溶液蒸发至干燥。取出所得固体并用 300ml 丙酮加热 (50 °C) 研制, 之后将其在搅拌下冷却、过滤并在 40 °C 真空下干燥。

产率: 51g, 60% (摩尔), 73% (重量);

TLC: 二氯甲烷/甲醇/乙酸 75/20/10; $R_f = 0.5$; 展开剂: 茚三酮。M.P. = 165 - 166 °C。

实施例 3

4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2 - (N - 甲基 - N - 苄氧基羰基氨基) 丁酸

将 14.0g α - 甲基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) 丁酸盐 (0.048mol) 和 24ml 的 4N NaOH 放入 250ml 烧瓶中, 将所得溶液冷却至约 0 °C, 然后, 同时但分别地向该溶液中滴加 9.1g 氯甲酸苄酯 (0.053mol) 和 13.5ml 4N NaOH, 以将该溶液总保持为微碱性, 冷却至 $T < 20$ °C, 然后在室温保持约 2 小时。用甲醇 HCl 稀释该反应混合物, 用 100ml 乙醚 (2 × 50ml) 洗涤, 之后用约 30ml 2N HCl 显著地酸化。并用 150ml 乙酸乙酯萃取 (3 × 50ml)。将该有机相通过硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干燥 (40 °C), 则得到透明的稠状黄色油, 它可直接用于后续步骤。

产率: 18.5g, 约 100% (摩尔), 约 132% (重量);

TLC: 二氯甲烷/甲醇 90/10; $R_f = 0.88$ 。按相同的步骤用氯甲酸乙酯也可得到氨基的保护, 并具有类似的结果。

实施例 4

4 - [2 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 乙基] - N - 甲基 - 2, 5 - 噁唑烷二酮

将 18.5g 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2 - (N - 甲基 - N - 苄

氧基羰基-氨基)-丁酸 (0.048mol) 和 28.7g 亚硫酸氯放入 250ml 圆底烧瓶中, 回流 2 小时, 然后在真空下蒸馏出亚硫酸氯直至得到稠状油。将该油取出放入 100ml 己烷中, 搅拌直至固化, 之后将其萁析并用 100ml 多的己烷研制, 过滤以及在 30 °C 真空下干燥, 则得到细的晶状粉末。产率: 12.5g, 93 % (摩尔), 68 % (重量)。

实施例 5

5, 6-二甲氧基-2-甲基氨基-1-四氢萘酮盐酸盐

在氮气氛下, 将在 200ml 二氯甲烷中的 12.5g 无水氯化铝 (0.094mol) 放入 3 升圆底烧瓶中, 冷却至 0 °C, 然后在约 10 分钟内将溶于 200ml 二氯甲烷中的 4-[2-(2, 3-二甲氧基苯基)-乙基]-N-甲基-2, 5-噁唑烷二酮加入, 保持 $T < 10$ °C。在 $T < 10$ °C 下将该混合物搅拌 30 分钟, 然后于室温搅拌 1 小时。将该混合物再次冷至 0 °C, 并向其中滴加 200ml 水, 保持 $T < 20$ °C, 之后于室温搅拌该混合物约 1 小时, 分离出有机相, 用水萃取 (3 × 400ml)。用 400ml 20 % KHCO_3 溶液将合并的水液相缓慢地碱化, 并用 3 × 400ml 氯仿萃取。之后, 将该有机相通过硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干燥, 则得到蜡状化合物, 将其取出放入 50 °C 的 150ml 丙酮中, 搅拌 1 小时并静置过夜, 之后过滤并于室温真空干燥。产率: 8.2g, 67 % (摩尔);

TLC: 二氯甲烷/甲醇, 90/10; $R_f = 0.35$; M.P. = 208 - 209 °C。

实施例 6

5, 6-二甲氧基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐

将 14.0g 5, 6-二甲氧基-2-甲基氨基-1-四氢萘酮盐酸盐 (0.051mol)、400ml 无水乙醇、10ml 1M 甲醇 HCl 和 4.0g 5 % Pd/c 放入高压釜 (50 % 湿度) 中, 然后通过搅拌 24 小时将该混合物氢化 (压力 P 约 7 个大气压, $T = 80$ °C)。将该混合物洗涤, 用热甲醇彻底洗涤该滤饼。然后将乙醇溶液蒸发至干燥。将所得固体取出放入 150ml 丙酮中, 之后将沉淀物过滤并在 60 °C 真空下干燥。产率: 10.8g, 82 % (摩尔), 77 % (重量); M.P. = 219 - 220 °C。

实施例 7

5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 · HCl

在干燥氮气的弱气流下伴随搅拌将 41.4g 干 AlCl_3 (310.4mol)、230ml 甲苯和 20.0g 5, 6-二甲氧基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 HCl (77.6mol) 放入 4 颈圆底烧瓶中。将温度升至 80 °C 则得到可搅拌的棕色混合物, 将其于 80 °C 放置 4 小时, 之后冷却至室温并倒入冰水中 (总量约 1000ml)。将水相分离并在真空下蒸发 (T 约 80 °C)。在室温将该稍白色的固体在 750ml 无水乙醇中研制, 之后于 60 °C 干燥。

产率: 16.1g, 90% (摩尔), 80% (重量);

M.P. > 280 °C。

实施例 8

5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1-四氢萘酮氢溴化物 (bromidrato)

伴随搅拌将 15.0g 酸性 2-甲基氨基-4-(2, 3-二甲氧基苯基)-丁酸盐 (52mmol) 和 100.0ml 48% HBr 水溶液 (900mmol) 的混合物回流 3 小时, 之后冷却至 0 °C, 通过过滤将所得沉淀物回收, 用丙酮 (50ml) 洗涤并在 60 °C 真空下干燥。

产率: 13.5g;

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 70/20/10 ($\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$);

M.P.: 240 - 243 °C。

实施例 9

5, 6-二羟基-2-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐

在高压釜(哈斯特洛伊耐蚀镍基合金)中(20atm., 80 °C)将 10.0g 5,6-二羟基-2-甲基氨基-1-四氢萘酮氢溴化物、2.0g Pd/C 5%、90ml 水和 10ml 37% HCl 的混合物氢化 8 - 9 小时, 然后用热水洗涤过滤物。在真空下将该水溶液浓缩, 并用 100ml 37% 盐酸热研制该所得固体, 之后冷至 0 °C 并过滤。将所得固体从丙酮中重结晶并在 60 °C 真空下干燥。
产率: 7.4g。

实施例 10

3-甲氧基羰基氨基-5-(2, 3-二甲氧基苯基)-2, 5-二氢咪喃-2-酮

将 300g 2-酮基-4-(2, 3-二甲氧基苯基)-3-丁烯酸、

860ml 甲苯、13.4g 对甲苯磺酸和 133.8g 氨基甲酸甲酯放入在油浴中的 6 升 4 颈圆底烧瓶中，伴随搅拌将该混合物加热至 105 °C 保温 4 小时；通过共沸去除所存的水，将该混合物过滤，并在真空下将该溶液蒸发至干燥，之后用 1260ml Et₂O 研制该残余物约 2 小时，将该残余物过滤，用石油醚（40 - 70 °C）洗涤过滤物并在 60 °C 真空下干燥。得到 313.00g 产物。（产率为 94 %）。

实施例 11

2 - 甲氧基羰基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) 丁酸

将 150g 3 - 甲氧基羰基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮和 1190ml CH₃OH 放入帕尔 (parr) 氢化器的 2000ml 烧瓶中，之后伴随搅拌将其加热直至完全溶解 (T 约 64 °C)；加入 30g 5 % Pd/C，在 35psi 下开始氢化直至不再吸收 H₂ (约 60 分钟)。用 TLC 检查该原料化合物的消失，之后，用 Celite (硅藻土) 过滤该混合物并蒸发该滤液至干燥，通过伴随搅拌加入乙醚和石油醚将所得的油沉淀，继续搅拌约 30 分钟，然后将该混合物过滤并在 60 °C 真空下干燥。得 141.6g 产物。（产率：93 %）。

实施例 12

2 - 甲氧基羰基氨基 - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - 四氢萘酮

将 610g 多磷酸放入 5000ml 反应器中，加热至 60 °C，之后，伴随强机械搅拌加入 61g 2 - 甲氧基羰基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 丁酸。20 分钟后，用水 (2000ml) 稀释该搅拌的混合物，再于室温继续搅拌 60 分钟。将所得混合物过滤并将固体溶于 3000ml 氯仿中。用水洗涤该所得溶液直至洗液呈中性 pH。

将该有机相通过硫酸钠干燥、过滤并在真空下蒸发至干燥。将该浅棕色固体残余物在 300ml 乙醚和 50ml 石油醚中研制约 2 小时，之后过滤并在 60 °C 真空下干燥，则得到粉末状黄棕色固体。产率：51.2g，89.5 % (摩尔)，84.0 % (重量)；TLC：二氯甲烷 95 - 甲醇 5；R_f = 0.95。

实施例 13

2 - 甲氧基羰基氨基 - 5, 6 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

伴随搅拌将 50g 2 - 甲氧基羰基氨基 - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - 四

氢茶酮溶解在 1000ml 烧瓶中的 500ml 甲醇中，加入 20g 5% Pd/C，之后将其整个放入在 80℃ 的氢气气氛且压力为 25 大气压条件下的高压釜（Hastelloy）中，伴随搅拌，反应 6 小时，之后将该混合物在高压釜中冷却至约 30℃。用 Celite（硅藻土）过滤该混合物并将滤液在真空下蒸发至干燥。将所得白色固体在 60℃ 的 400ml 正己烷中研制，然后伴随搅拌冷却至约 30℃，过滤并在 60℃ 真空下干燥，则得到稍白色的固体。产率：40.6g，85.5%（摩尔），81.2%（重量）；TLC：二氯甲烷 95 - 甲醇 5； $R_f = 0.76$ ；M.P. = 108.7 - 111.4℃。

实施例 14

5, 6 - 二甲氧基 - 2 - 甲基氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化茶盐酸盐

将 13.5g 氯化铝锂和 250ml 无水四氢吡喃放入 1000ml 圆底烧瓶中搅拌 15 分钟，然后缓慢滴加溶于 350ml 无水四氢吡喃中的 80g 2 - 甲氧基羰基氨基 - 5, 6 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化茶以将温度保持在约 60℃。继续搅拌 15 分钟，并过滤该混合物。将该滤液冷却至约 0℃，伴随搅拌加入水（1000ml），将温度保持在约 30℃。将该反应混合物过滤并用氯仿萃取，用硫酸钠干燥该有机相，这硫酸钠干燥过滤的有机相，过滤并用甲醇 HCl 酸化。将所得溶液搅拌约 30 分钟，之后蒸发至干燥。将所得残余物在 60℃ 的 350ml 乙腈中研制，伴随搅拌冷却至约 4℃，之后过滤并在 50℃ 真空下干燥，则得到白色固体。产率：40.7g，52.4%（摩尔），50.9%（重量）。

实施例 15

5, 6 - 二羟基 - 2 - 甲基氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化茶盐酸盐

将在水中（45ml）的 2 - 甲基氨基 - 5, 6 - 二羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化茶（5g）的悬浮液加入到用硫酸钠饱和的碳酸钾（2.5g）水溶液（25ml）中。将该混合物搅拌几分钟，将所形成的固体过滤并用一些水和丙酮洗涤，之后在室温真空下干燥，则得到 3.8g 的产物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6): 1.40ppm (m, 1H, H3ax), 1.95 (m, 1H, H3eq), 2.40 (s, 3H, N-Me), 2.3-3.0 (m, 5H, H4, H2, H1), 5.0-6.0 (br, 2H, Or-H), 6.45 (d, 1H, H7), 6.56 (d, 1H, H8)。

EI/MS (70ev) :m/和 193 (M⁺) .

实施例 16

a) (-) - 2 - 甲氧基羰基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 丁酸

将在无氧甲醇 (0.25M) 中的 3 - 甲氧基羰基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮 (500mg, 1.7mmol) 的溶液放入帕尔氢化器中, 加入催化剂, 即带有 1, 5 - 环辛二烯和 1, 1' - (1, 2 - 亚苯基) 双 [2, 5 - 二乙基] 二磷戊环 (S, S) 的 4 - (甲基苯基) 磺酸铑化合物 [(SS) - EtDiPhosRh (COD) OTs] (1.5 (μ mol), 然后在氢气压力 (30psi) 下于室温将该混合物搅拌 1.5 小时。

将该混合物过滤, 并在真空下将该滤液蒸发, 则得到约 500mg 的产物 (% e.e (NMR=95)) .

通过结晶将该产物进一步纯化。

进行 NMR 分析 (300Hz, CDCl₃, 在有 R (+) - 2 - 甲氧基 - α - 三氟甲基苯基乙酸下, 在 3,842ppm ((-) 对映体) 和 3, 838ppm ((+) 对映体) 处的信号。

(b) (+) - 2 - 甲氧基羰基氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 丁酸

将在无氧甲醇 (0.25M) 中的 3 - 甲氧基羰基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮 (500mg, 1.7mmol) 的溶液放入帕尔氢化器中, 加入催化剂, 即带有 1, 5 - 环辛二烯和 1, 1' - (1, 2 - 亚苯基) 双 [2, 5 - 二乙基] 二磷戊环 (R, R) 的 4 - (甲基苯基) 磺酸铑化合物 [(RR) - EtDiPhosRh (COD) OTs] (1.5 (μ mol), 然后在氢气压力 (30psi) 下于室温将该混合物搅拌 1.5 小时。

将该混合物过滤, 并在真空下将该滤液蒸发, 则得到 500mg 的产物 (% e.e (NMR) = 92) .

通过结晶将该产物进一步纯化。

NMR 分析 (300Hz, CDCl₃, 在有 R (+) - α - 甲氧基 - α - 三氟甲基苯基乙酸下, 在 3,842ppm ((-) 对映体) 和 3,838 ((+) 对映体) 处的信号) .

实施例 17

(+) - 2 - 氨基 - 4 - (2, 3 - 二甲氧基氨基) - 丁酸

将在无氧甲醇 (0.25M) 中的 3 - 苄氧基羰基氨基 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 2, 5 - 二氢咪喃 - 2 - 酮 (500mg, 1.35mmol) 的



溶液放入帕尔氢化器中，加入催化剂，即带有 1, 5 - 环辛二烯和 1, 1' - (1, 2 - 亚苯基) 双 [2, 5 - 二乙基] 二磷戊环 (R, R) 的 4 - (甲基苯基) 磺酸铑化合物 [(RR) - EtDiPhosRh (COD) OTs] (1.3 μmol)，然后在氢气压力 (30psi) 下于室温将该混合物搅拌 3 小时。

将该混合物过滤，并在真空下将该滤液蒸发，则得到 320mg 的产物 (% e.e (NMR) = 75))。

通过结晶将该产物进一步纯化。

进行 NRM 分析：在 3.34ppm ((-) 对映体) 和 3.22ppm ((+) 对映体) 处的信号。