

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610005453.9

[51] Int. Cl.

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 217/00 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100412062C

[22] 申请日 2002.9.12

[21] 申请号 200610005453.9

分案原申请号 02817593.X

[30] 优先权

[32] 2001.9.12 [33] US [31] 60/323,201

[73] 专利权人 阿诺麦德股份有限公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚

[72] 发明人 E·J·麦卡切恩

G·J·布里奇尔

K·A·斯库宾斯卡

R·T·斯克尔吉

[56] 参考文献

DE1207930B 1965.12.30

WO00/56729A1 2000.9.28

Nitration of 5,6,7,8 - tetrahydro - 5,8 - methanoisoquinoline N - Oxide with Other Aromatic Substitutions. Isolation and Mutagenicity of an α - Nitropyridine N - Oxide. Hiroshi Tanida, et al. J. Heterocyclic Chem., Vol. 23 No. 1. 1986

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 1 页 说明书 57 页

[54] 发明名称

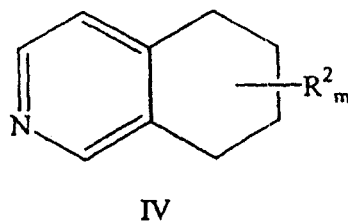
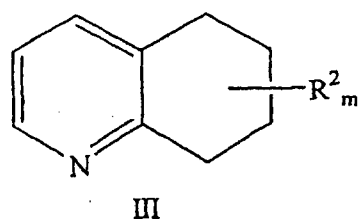
对映体纯的氨基取代稠合双环的合成

[57] 摘要

本发明说明了用于合成和拆分外消旋氨基取代的稠合双环系的方法。一种方法利用氨基取代的稠合双芳环系的选择性氢化反应。另一种方法通过亚硝化反应制备所述外消旋氨基取代的稠合双环系。此外,本发明说明了酶催化拆分外消旋混合物,由此制备氨基取代稠合双环的(R)-和(S)-形式以及循环使用所述非优选对映体的外消旋方法。此外,本发明提供一种不对称合成伯氨基取代稠合双环系的(R)-或(S)-对映体的方法。

1. 合成外消旋氨基取代 5,6,7,8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5,6,7,8-四氢异喹啉的方法，所述方法包括：

a) 使通式 III 所示的取代 5,6,7,8-四氢喹啉或通式 IV 所示的取代 5,6,7,8-四氢异喹啉与至少 2 当量烷基锂碱或者锂、钠或钾的氨化物碱反应，然后和亚硝化剂反应，形成肟；



b) 还原肟，制备所述外消旋氨基取代 5,6,7,8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5,6,7,8-四氢异喹啉；

其中，氨基位于喹啉的 8 位或异喹啉的 5 位上； R^2 位于喹啉或异喹啉环的任意其它氢位置上； m 为 0-4；其中 R^2 选自卤素、硝基、氰基、受保护的羧酸、烷基、链烯基、环烷基、受保护的羟基、受保护的硫醇、受保护的氨基、酰基、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

2. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述碱选自正丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基化锂、二环己基氨基化锂、2,2,6,6-四甲基胡椒脂锂、六甲基二硅氮化钾以及它们任意的组合。

3. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述亚硝化剂选自亚硝酸烷基酯和亚硝酸烷基酯。

4. 权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述亚硝化剂是亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯。

5. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，使用 2-3 当量的碱。

6. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，使用盐酸水溶液中的锌金属、三氟乙酸中的锌金属、在甲醇中氢气和碳上的钯催化剂或者在甲醇中氢气和 Raney 镍催化剂来还原所述肟。

7. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于， m 是 0 或 1； R^2 是甲基；氨基位于喹啉的 8 位。

对映体纯的氨基取代稠合双环的合成

本申请是国际申请号为 PCT/US02/29372, 国际申请日为 2002 年 09 月 12 日的 PCT 国际申请进入中国国家阶段后的申请, 申请号为 02817593.X, 发明名称为“对映体纯的氨基取代稠合双环的合成”的发明专利申请的分案申请。

本申请要求提交于 2001 年 9 月 12 日的美国临时专利申请 60/323, 201 的优先权, 其内容全文参考引用于此。

技术领域

本发明说明了用于合成和拆分外消旋氨基取代的稠合双环系, 尤其是氨基取代的四氢喹啉或者四氢异喹啉的各种方法。一种方法利用氨基取代的稠合双芳环系的选择性氢化反应。另一种方法通过亚硝化反应制备所述外消旋氨基取代的稠合双环系。此外, 本发明说明了酶催化拆分外消旋混合物, 由此制备氨基取代稠合双环系的 (R)-和 (S)-形式, 如氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉。本发明另一方面说明了使富含对映体的氨基取代的稠合双环系的 (R)-和 (S)-形式外消旋的方法。此外, 本发明提供一种不对称合成氨基取代稠合双环, 制备所需对映体的方法。

背景技术

本领域的那些技术人员要求制备医药化合物的对映体形式, 这是由于相比这种化合物的外消旋形式, 这种对映体对于所选的病症往往具有高活性。例如, 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉用作制备新型杂环化合物中所用的中间体, 所述化合物结合到趋化因子受体上, 并保护目标细胞免受人体免疫缺损病毒 (HIV) 的感染。见 W000/56729。

已经说明了约 40 种人类趋化因子, 它至少部分通过调节复合物以及重叠一组生物活性来起作用, 这对于淋巴样细胞运动以及白细胞响应于刺激剂的外渗和组织渗入来说很重要 (例如可见 P. Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7: 1-18, 1998)。这些趋化细胞因子或趋化因子构成了一类蛋白质, 其大小约为 8-10kDa。趋化因子看来似乎共享共

有的结构基序,它由4个保藏的(conserved)涉及维持三很结构的半胱氨酸组成。趋化因子存在两个主要的亚属:“CC”或 β -趋化因子和“CXC”或 α -趋化因子。根据构成所述受体的自然配体的趋化因子,将这些趋化因子的受体分类。 β -趋化因子的受体标为“CCR”;而 α -趋化因子的受体标为“CXCR”。

在引发炎症以及炎症持续中,趋化因子被认为是主要的媒介。更具体的是,发现所述趋化因子在调节内皮细胞功能中起到重要的作用,包括在受伤后血管生成和重新形成内皮过程中的增殖、迁移和分化(Gupta 等人, *J. Biolog. Chem.*, 7: 4282-4287, 1998)。在因人体免疫缺损病毒(HIV)引起感染的病原学中,已经提到了两种具体的趋化因子。

例如,美国专利 No. 5, 583, 131、美国专利 No. 5, 698, 546 和美国专利 No. 5, 817, 807 揭示了一种环状化合物,它对 HIV-1 和 HIV-2 有活性。这些化合物表现出通过结合所述免疫系统中某些细胞表面上表达的趋化因子受体 CXCR4 而具有的抗 HIV 活性。由此,这种相竞争的结合保护这些靶细胞免受 HIV 的感染,所述 HIV 使用 CXCR-4 受体进入。此外,这些化合物拮抗天然 CXC-趋化因子对于来自 CXCR-4 基质细胞的因子 1α (SDF-1) 的结合、信号和趋化作用。

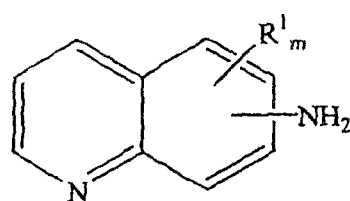
在上述专利中说明了其它环状多胺抗病毒剂,它具有提高白细胞产生并表现出抗病毒性的作用。见 US6, 365, 583。因此,这些试剂用于控制化疗的副作用,提高骨髓移植的成功率,促进伤口愈合和烧伤治疗,以及对抗白血病中的细菌感染。

因此,技术人员关注制备各种环系统的外消旋物和对映体的更加有效和高效的方法。本发明提供了这种方法。

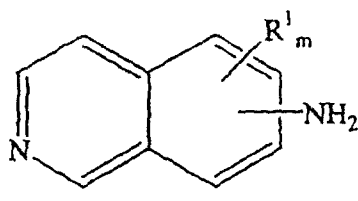
发明内容

本发明提供合成外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的方法,所述方法包括:

a) 在有机溶剂中,使通式 I 所示的氨基取代喹啉或通式 II 所示的氨基取代异喹啉与胺保护基的化合物反应,制备胺受保护的取代喹啉或异喹啉:



I



II

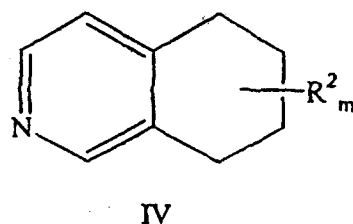
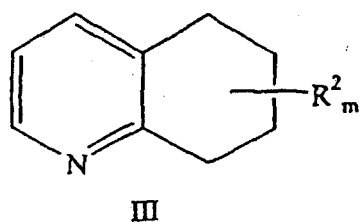
b) 在高温下, 在强酸溶剂中氢化胺受保护的取代喹啉或异喹啉, 形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

c) 水解所述胺保护基, 制备所需外消旋氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

式中, NH_2 位于喹啉或异喹啉的苯部分的任意位置上, R^1 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; 其中 R^1 选自硝基、氰基、羧酸、烷基、烷氧基、环烷基、受保护的羟基、受保护的硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

本发明还提供合成外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的方法, 所述方法包括:

a) 使通式 III 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 IV 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉与至少 2 当量烷基锂碱或者锂、钠或钾的氨化物碱反应, 然后和亚硝化剂反应, 形成肟;

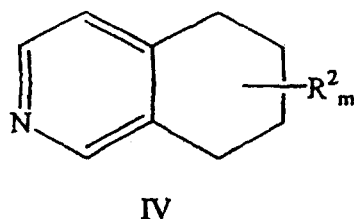
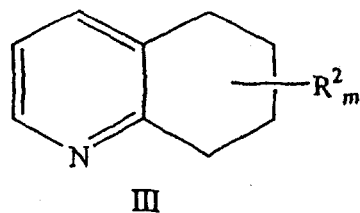


b) 还原肟, 制备所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

其中, 氨基位于喹啉的 8 位或异喹啉的 5 位上; R^2 位于喹啉或异喹啉环的任意其它氢位置上; m 为 0-4; 其中 R^2 选自卤素、硝基、氰基、受保护的羧酸、烷基、链烯基、环烷基、受保护的羟基、受保护的硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

本发明还提供合成酮取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或酮取代的 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉方法, 所述方法包括:

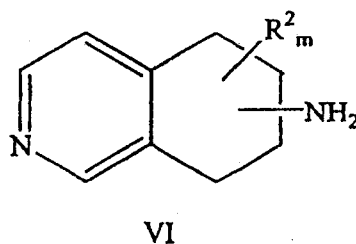
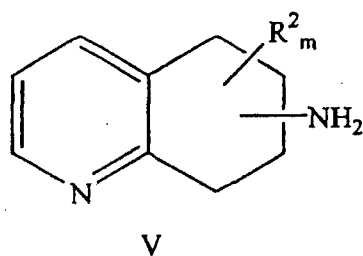
a) 使通式 III 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 IV 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉和至少 2 当量烷基锂碱或者锂、钠、或钾的氨化物碱反应, 然后和亚硝化剂反应, 形成肟;



b) 水解所述肟, 制备相应的酮;

其中, 酮位于喹啉的 8 位或异喹啉的 5 位上; R^2 位于喹啉或异喹啉上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素、硝基、氰基、受保护的羧酸、烷基、链烯基、环烷基、受保护的羟基、受保护的硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

此外, 本发明提供用于拆分通式 V 所示的外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VI 所示的外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 制备两种对映体,



所述方法包括:

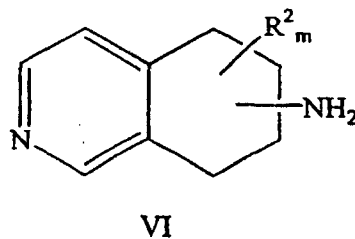
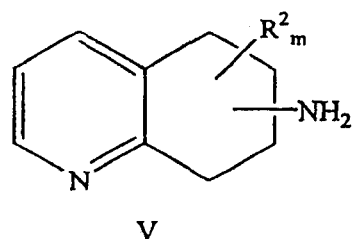
a) 使用对映体选择性酶作为催化剂, 对映体选择性地酰化或氨甲酰化所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

b) 从对映异构的酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉中分离所述未反应的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 作为第一对映体; 和

c) 使酰胺或氨基甲酸酯基团分裂, 由此分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第二对映体;

式中, NH_2 位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫代、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

本发明提供了另一种拆分通式 V 所示的外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VI 所示的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 由此制备对映体中一种的方法,



所述方法包括：

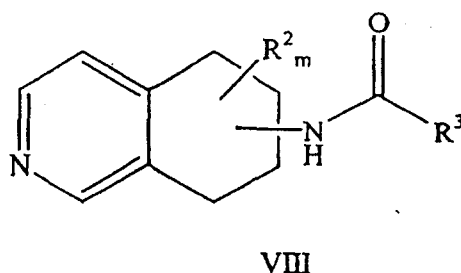
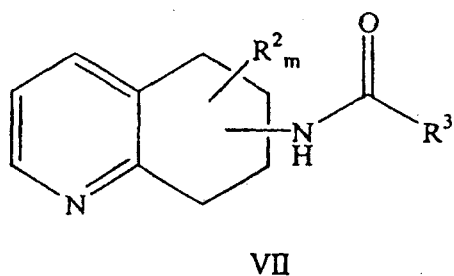
a) 使用对映体选择性酶作为催化剂，对映体选择性地酰化或甲氨酰化所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉，制备相应的未反应的胺(呈第一对映异构形式)与反应的酰胺或氨基甲酸酯(呈第二对映异构形式)的混合物；

b) 分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第一对映体；

其中， NH_2 位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上； R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上； m 为 0-4； R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基。

本发明提供分离所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉，制备两种对映体的方法，所述方法包括：

a) 使用对映体选择性酶作为催化剂，使通式 VII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VIII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-



四氢异喹啉与水、醇或者伯胺或仲胺反应，制备呈第一对映异构形式的相应胺和呈第二对映异构形式的未反应的酰胺或氨基甲酸酯的混合物；

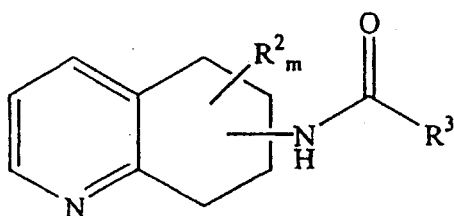
b) 从所述未反应的酰胺或氨基甲酸酯中分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第一对映体；

c) 使酰胺或氨基甲酸酯基团分裂，制备所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或氨基取代 5, 6, 7, 8-异喹啉的第二对映体；

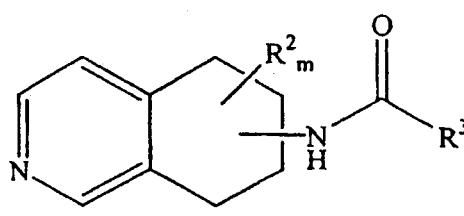
其中, 酰胺或氨基甲酸酯基团位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基; R^3 是任选取代的碳原子或任选取代的氧原子。

此外, 本发明提供溶解所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 制备对映体中一种的方法, 所述方法包括:

a) 使用对映体选择性酶作为催化剂, 使通式 VII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VIII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉与水、醇或者伯胺或仲胺反应, 制备呈第一对映异构形式的相应胺和呈第二对映异构形式的未反应的酰胺或氨基甲酸酯的混合物;



VII

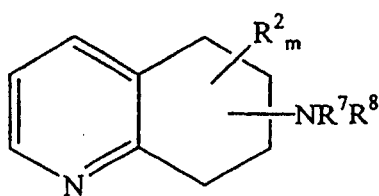


VIII

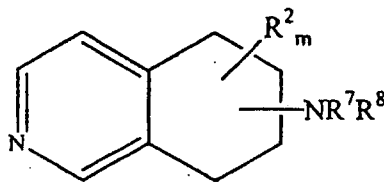
b) 分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第一对映体;

其中, 所述酰胺或氨基甲酸酯位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基; R^3 是任选取代碳原子或任选取代氧原子。

本发明提供一种使对映体富集的通式 XIII 所示氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 XIV 所示氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉外消旋化, 制备相应的外消旋混合物的方法:



XIII



XIV

所述方法包括:

a) 在存在或没有添加剂的条件下, 在有机溶剂中加热或者仅加热对映体富集的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

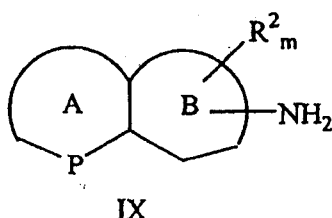
b) 当 R^7 或 R^8 不是氢时, 在一定条件下分裂 R^7 或 R^8 基团, 形成相应的氨基;

其中, NR^7R^8 位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4;

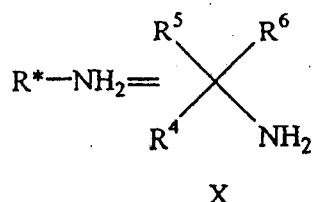
R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫代、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基;

R^7 和 R^8 各自选自氢、烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、芳烷基、烷酰基、烷基磺酰基、被芳环或杂环取代的羰基或磺酰基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、芳基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基硫代羰基、烷基硫代羰基和氨基甲酰基。

本发明提供一种合成通式 IX 所示伯氨基取代稠合双环对映体的方法, 所述方法包括:



a) 通过使之和通式 X 所示对映体纯的伯胺手性助剂 $R^*\text{NH}_2$ 反应, 形成位于稠合双环中环 B 上的酮基的 Schiff 碱, 制备相应的对映体纯的稠合双环的亚胺;



b) 非对映异构选择性地还原所述亚胺, 在稠合的双环上形成相应的对映体纯的仲胺;

c) 除去所述手性助基团 R^* , 形成伯氨基取代稠合双环的对映体;

式中, 环 A 是 5 元或 6 元杂芳环, P 是氮原子、硫原子或氧原子; 环 B 是 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基;

其中 NH_2 位于环 B 上; R^2 位于稠合双环上任意其它氢位置上;

其中, m 为 0-4; R^2 选自卤素、硝基、氰基、羧酸、烷基、链烯基、环烷基、羟基、硫醇、受保护的氨基、酰基、羧酸酯、氨甲酰、磺酰胺、芳基和杂环基;

R^4 、 R^5 、和 R^6 各不相同, 选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环链烯基和 5 元或 6 元芳环; 且 R^4 、 R^5 、或 R^6 中至少一个是 5 元或 6 元芳环。

具体实施方式

许多有机化合物存在光活性形式，即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光活性化合物时，使用前缀 R 和 S 来表示分子对于其手性中心的绝对构型。使用前缀“d”和“l”或者(+)和(-)来表示化合物平面偏振光的旋转符号，(-)或“l”表示化合物是“左旋的”，(+)或“d”表示化合物是“右旋的”。在用于绝对立体化学的术语和用于对映体旋转的术语之间没有什么关系。对于指定的化学结构，这些称为“立体异构体”的化合物相同，除了它们相互呈镜像外。具体的立体异构体可以称为“对映体”，且这种异构体的混合物常称为“对映体”或“外消旋”混合物。例如，可见 Streitwieser, A. & Heathcock, C. H., 有机化学引论 (INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY), 第 2 版, 第 7 章 (MacMillan Publishing Co., USA, 1981)。在本申请中，符号 (R, S) 表示 R-和 S-对映体的外消旋混合物，且各单独对映体也可以表示为例如 (8R)-和/或 (8S)-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉。

如本文所述，“对映体纯的”或“对映体富集的”或“旋光纯的”或“基本上旋光纯的”或“对映体纯的”是指对映体或异构体基本上不含另一对映体或异构体，其中，所述组合物包含至少 90 重量%所需的异构体以及 10 重量%或更少的另一异构体。在更加优选的实施方式中，该术语是指所述组合物包含至少 99 重量%所需的异构体以及 1 重量%或更少的另一异构体或对映体。所述百分数以组合物中化合物的总量计。

术语“对映体过量”或“ee”和术语“旋光纯度”有关，它们均用于测量相同的现象。ee 的值为 0 到 100 的数，0 表示外消旋，100 表示纯的单一对映体。称为 98%旋光纯的化合物可以表示为 98%ee。可见例如，March J., 高等有机化学 (ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY): REACTIONS 反应 S, MECHANISMS AND STRUCTURES, 第 3 版, 第 4 章 (John Wiley & Sons, USA, 1985)。指定样品的旋光纯度百分数表示为：

$$\text{旋光纯度百分数} = \frac{[\alpha]_{\text{观察值}}}{[\alpha]_{\text{最大值}}} \times 100$$

其中， $[\alpha]$ 观察值是平面偏振光旋转的观察角， $[\alpha]$ 最大值是可能的最大旋转（即对映体纯的样品所观察到的旋转）。假设 $[\alpha]$ 和浓度之间呈线性关系，则所述旋光纯度等于一种对映体相比另一种的过量百分数：

$$\text{旋光纯度} = \text{对映体过量 (ee)} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

上述取代基可以被光学取代，因此，例如当使用术语“烷基”时，也包括取代的烷基。

通式结构如下所述：其中，环 A 或环 C 是任选取代的 5-或 6 元杂芳环，且 P 是任选取代的碳原子，任选取代氮原子，硫原子或氧原子。环 B 或环 D 是任选取代的饱和或部分饱和的 5 至 6 元环烷基或杂环烷基。

任选取代的 5 元或 6 元环 A 或环 c 的例子是吡啶，嘧啶，吡嗪，哒嗪，三嗪，咪唑，吡唑，三唑，噁唑，噻唑。环 A 或环 C 优选 6 元环，尤其是吡啶。

任选取代的环 B 或环 D 的例子是环己烷，哌啶，哌嗪，六氢哒嗪，四氢呋喃，四氢噻吩，四氢吡喃，和四氢噻喃，环 A 和 B，或 C 和 D 优选的组合是 5, 6, 7, 8-四氢喹啉和 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉。

在以上例子中，环 A, B, C, 和 D 中“任选的取代基”可以是硝基，氰基，羧酸，任选取代烷基或环烷基，任选取代的羟基，任选取代的硫醇基团，任选取代的氨基或酰基，任选取代的羧酸酯，氨甲酰或磺酰胺基团，任选取代的芳基或杂环基团。

任选取代的烷基的例子包括 C_{1-12} 烷基，包括甲基，乙基，丙基等。任选取代的环烷基的例子包括 C_{3-10} 环烷基，如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基等。在这些情况中，优选 C_{1-6} 烷基和环烷基。所述任选取代基可以是任选取代的芳烷基（例如，苯基 C_{1-4} 烷基）或杂烷基，例如，苯基甲基（苄基），苯乙基，吡啶甲基，吡啶乙基等。所述杂环基可以是包含 1-4 个杂原子的 5 元或 6 元环。

任选取代的羟基和硫醇基团的例子包括任选取代的烷基（例如， C_{1-10} 烷基）如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基等，较好是 (C_{1-6}) 烷基；任选取代的环烷基（例如， C_{3-7} 环烷基，等，如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，等）；任选取代的芳烷基（例如，苯基- C_{1-4} 烷基，例如，苄基，苯乙基，等）。当存在两个相邻羟基或硫醇取代基时，所述杂原子可以通过烷基相连如 $O(CH_2)_nO$ 和 $S(CH_2)_nS$ （其中 $n=1-5$ ）。例子包括亚甲基二氧基，亚乙基二氧基等。也包括硫醚基团的氧化物如亚砷和砷。

其它任选取代的羟基例子包括任选取代的 C_{2-4} 烷酰基（例如，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，等）， C_{1-4} 烷基磺酰基（例如，甲磺酰基，乙磺酰基，等）和任选取代的芳族和杂环羰基，包括苯甲酰基，吡啶羰基等

所述任选取代氨基上的取代基可以相互连接，形成环氨基（例如，5 到 6 元环氨基等，如四氢吡咯，哌嗪，哌啶，吡咯烷，吗啉，硫代吗啉，吡咯，咪唑，等）。所述环氨基可以具有取代基，且所述取代基的例子包括卤素（例如，氟，氯，溴，碘，等），硝基，氰基，羟基，硫醇基，氨基，羧基，任选卤化 C_{1-4} 烷基（例如，三氟甲基，甲基，乙基，等），任选卤化 C_{1-4} 烷氧基（例如，甲氧基，乙氧基，三氟甲氧基，三氟乙氧基，等）， C_{2-4} 烷酰基（例如，乙酰

基, 丙酰基, 等), C_{1-4} 烷基磺酰基 (例如, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 等), 优选的取代基数量为 1-3。

所述氨基也可以用以下所述基团取代一次或两次 (形成仲胺或者叔胺): 如任选取代的烷基, 包括 C_{1-10} 烷基 (例如, 甲基, 乙基, 丙基等) 或任选取代环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 等。在这些情况中, 优选 C_{1-6} 烷基和环烷基。所述氨基也可以用芳基或杂环基、芳烷基 (例如, 苯基 C_{1-4} 烷基) 或杂烷基例如, 苯基, 吡啶, 苯基甲基 (苄基), 苯乙基, 吡啶甲基, 吡啶乙基等取代。所述杂环基团可以是包含 1-4 个杂原子的 5-或 6 元环。所述“任选取代的氨基”的任选取代基和上述“任选取代的环氨基”中的相同。

所述氨基可以用任选取代的 C_{2-4} 烷酰基例如, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基等, 或 C_{1-4} 烷基磺酰基 (例如, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 等) 或羰基或磺酰基取代芳环或杂环例如, 苯磺酰基, 苯甲酰基, 吡啶磺酰基, 吡啶羰基等取代。所述杂环如上所述。上述胺取代基上的任选取代基和上述“任选取代的环氨基”中的相同。

所述作为环 A, B, C, 和 D 上取代基的任选取代的酰基的例子包括羰基或连接到氢上的磺酰基; 任选取代的烷基 (例如, C_{1-10} 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 等, 较好是低级 (C_{1-6}) 烷基等; 任选取代的环烷基 (例如, C_{3-7} 环烷基等, 如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基等); 任选取代的 5 到 6 元单环芳基 (例如, 苯基, 吡啶基等)。

任选取代的羧酸酯基团 (酯基) 的例子包括任选取代的烷基 (例如, C_{1-10} 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 等, 较好是低级 (C_{1-6}) 烷基等); 任选取代的环烷基 (例如, C_{3-7} 环烷基, 等如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 等); 任选取代的芳基 (例如, 苯基, 萘基等) 和 C_{1-4} 芳基例如, 苄基, 苯乙基等。也包括如甲氧基甲基, 甲氧基乙基等基团。

根据胺的定义, 任选取代的氨甲酰和磺酰胺的基团例子和上述“任选取代的氨基”中的相同。

当作为环 A, B, C, 和 D 的取代基时, 所述任选取代的芳基或杂环基团是苯基, 萘基, 或包含 1-4 个杂原子的 5 元或 6 元杂环。所述任选的取代基基本上和上述环 A, B, C, 和 D 中所列的相同。

在上述例子中, 环 A, B, C, 和 D 上的取代基数量可以是 1-4, 较好是 1-2。任选取代的基团上的取代基和上述任选取代的基团类似。优选的取代基是卤素 (氟, 氯等)、硝基, 氰基, 羟基, 硫醇基, 氨基, 羧基, 羧酸酯基, 磺酸酯基, 磺酰胺基, 氨甲酰基, 任选卤化 C_{1-4}

烷氧基(例如, 三氟甲氧基等), C_{2-4} 烷酰基(例如, 乙酰基, 丙酰基, 等)或芳酰基, C_{1-4} 烷基磺酰基(例如, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 等), 任选取代的芳基或杂环基。所述基团上取代基的数量较好是 1-3。

环 A, B, C, 和 D 优选的取代基是被任选取代 C_{2-4} 烷酰基例如, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基等, 或 C_{1-4} 烷基磺酰基(例如, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 等)或羰基或磺酰基取代的芳基或杂环取代的氨基, 最好是乙酰基-取代氨基。

对于酰胺取代基来说, 例子包括任选取代的烷基(例如, C_{1-10} 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 等, 较好是低级(C_{1-6})烷基, 等; 任选取代环烷基(例如, C_{3-7} 环烷基, 等, 如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 等); 任选取代 5 至 6 元单环芳基(例如, 苯基, 吡啶基等)。所述任选的取代基也可以是任选取代的芳烷基(例如, 苯基 C_{1-4} 烷基)或杂烷基例如, 苯基甲基(苄基), 苯乙基, 吡啶甲基, 吡啶乙基等。所述杂环基可以是包含 1-4 个杂原子的 5-或 6 元环。任选的取代基也包括卤素(氟, 氯, 溴, 等)和任选取代的杂原子如氧, 硫, 氮, 等。

在具体的工艺步骤中, 氨基可以用基团如酰基, 氨基甲酸酯基, 烯胺基或磺酰胺基等保护, 而不会发生反应。羟基可以通过酮, 酯或醚保护; 羧酸和硫醇可以由酯或醚保护。

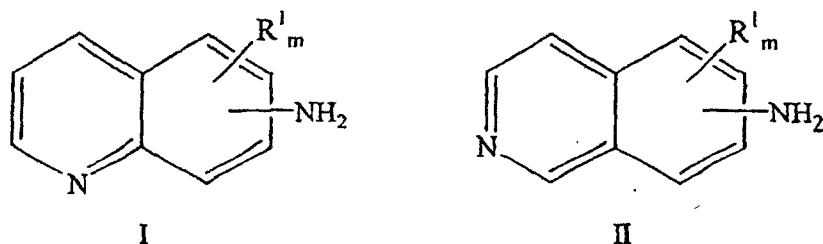
本发明说明了合成和拆分氨基取代的双环稠环系的对映异构形式的各种方法。

选择性氢化的方法

本发明提供选择性氢化耦合双环系的方法。所述系包括耦合到任选取代的 5 元或 6 元杂芳环或芳环上的任选取代的 5 元或 6 元杂芳环, 其中, 耦合双环系也包括任意位置(除了杂原子的位置或环耦合位置)上的氨基。所述杂芳环包括: 吡啶, 嘧啶, 吡嗪, 哒嗪, 三嗪, 咪唑, 吡唑, 三唑, 噁唑和噻唑。两者均优选六元环, 且对于耦合双环系来说, 最优选喹啉和异喹啉。

本发明提供合成外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的方法, 所述方法包括:

a) 在有机溶剂中, 使通式 I 所示的氨基取代喹啉或通式 II 所示的氨基取代异喹啉与胺保护基的化合物反应, 制备胺受保护的取代喹啉或异喹啉:

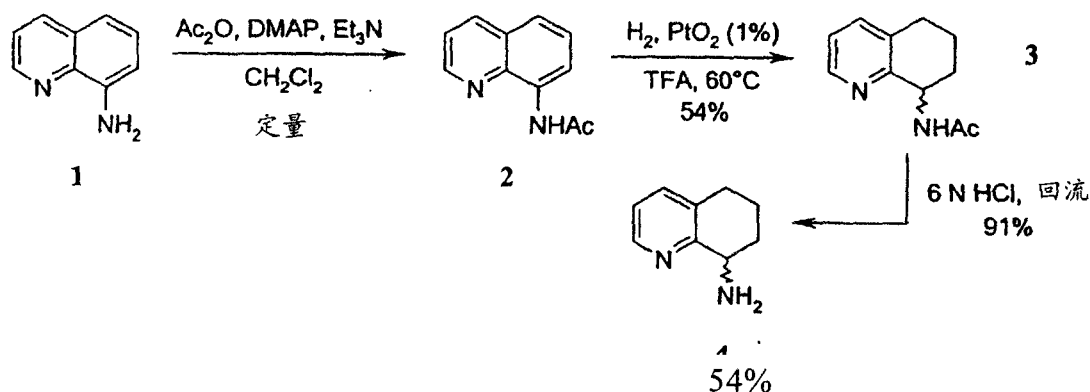


b) 在高温下, 在强酸溶剂中氢化胺受保护的取代喹啉或异喹啉, 形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

c) 水解所述胺保护基, 制备所需外消旋氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

式中, NH_2 位于喹啉或异喹啉的苯部分的任意位置上, R^1 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; 其中 R^1 选自硝基, 氰基, 羧酸, 烷基, 烷氧基, 环烷基, 受保护的羟基, 受保护的硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳基和杂环基。

例如, 说明使用选择性氢化反应合成外消旋 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的优选方法。(反应途径 1)。所述方法涉及用市售 8-氨基喹啉 1 开始反应, 并在有机溶剂中使用乙酸酐将其乙酰化, 形成相应的乙酰胺衍生物 2: N-(喹啉-8-基)-乙酰胺。随后在高温下, 在强酸溶剂中进行乙酰胺的氢化反应, 形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉 3, 然后通过酸水解反应使所述乙酰胺分裂, 制备所需的外消旋混合物或 (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 4。



6N HCl, 回流

在有机溶剂中, 氨基取代喹啉或异喹啉和胺保护基反应, 制备胺受保护的喹啉或异喹啉。使用保护基来防止在氢化反应中将所需的胺氢解。因此, 可以使用任意的氨基保护基, 如, 酰基, 氨基甲酸酯, 或磺酰胺等。所述优选的胺保护基是乙酰基。所述胺

取代的化合物和乙酸酐反应,形成乙酰胺,其中所述有机溶剂是溶解在二氯甲烷中的三乙胺(Et_3N),以4-二甲基氨基吡啶(DMAP)作为催化剂。

所述氢化反应在强酸溶剂如三氟乙酸,氢氟酸,盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,三氯乙酸,乙酸,或它们任意组合中进行。所述优选的溶剂是三氟乙酸。

用于氢化反应的催化剂包括:铂黑,碳上的铂(0.5-20%),氧化铝上的铂(0.5-20%),氧化铂(IV),氧化铂(IV)水合物(Adam's 催化剂),在反应条件下能产生活性铂(0)催化剂的任意其它铂盐或者共价化合物或者配位络合物。优选的催化剂包括氧化铂(IV)和Adam's 催化剂。催化剂的量通常为0.1%-50重量%,最优选的是1-3重量%。

氢化反应的反应温度通常为高温,温度范围约为50-150 $^{\circ}\text{C}$,优选的温度约为50-70 $^{\circ}\text{C}$,且最优选的是约60 $^{\circ}\text{C}$ 。但是,若需要的话,所述氢化反应可以在约20-50 $^{\circ}\text{C}$ 下进行。

所述反应浓度约为0.01M-5M,优选浓度是约0.2M到0.5M;而氢气压力约为0.1-100大气压,优选压力约为1大气压。反应时间约为30分钟到约2天,优选的反应时间约为2-18小时。

所述氢化反应较好在1大气压氢气,60 $^{\circ}\text{C}$ 下TFA中使用5mol% PtO_2 ,与0.3M底物进行。也优选氨基位于喹啉的8-位上,m是0或1, R^1 是甲基或甲氧基。

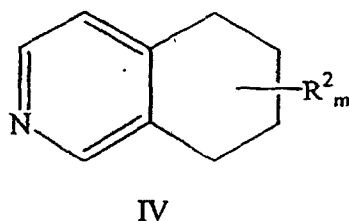
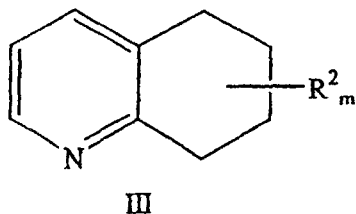
水解所述酰胺基团来制备相应的胺可以通过标准方法来完成,包括但不限于:和酸的水溶液一起加热(例如,在6N盐酸水溶液中回流),和碱的水溶液一起加热(例如,在6N氢氧化钠水溶液中回流)以及在存在胂的条件下在合适溶剂中加热。

亚硝化方法

本发明也提供区域选择性亚硝化稠合双环系的方法,其中所述方法涉及用强碱金属取代双环中的饱和部分,之后用合适的亚硝化剂捕获所得阴离子,形成相应的亚硝酰基化合物。这种中间体进行自发的分子内重排,形成肟衍生物。所述肟可以还原成相应的胺衍生物或者水解成相应的酮。所述稠合双环系包含稠合到任选取代的部分或完全饱和的5-或6元环烷基或杂环烷基上的任选取代的5元或6元杂芳环,例如,5,6,7,8-四氢喹啉或5,6,7,8-四氢异喹啉。所述杂芳环包括:吡啶,嘧啶,吡嗪,哒嗪,三嗪,咪唑,吡唑,三唑,噁唑和噻唑。所述饱和环包括环己烷,哌啶,哌嗪,六氢哒嗪,四氢呋喃,四氢噻吩,四氢吡喃和四氢噻喃。

本发明还提供合成外消旋氨基取代5,6,7,8-四氢喹啉或外消旋氨基取代5,6,7,8-四氢异喹啉的方法,所述方法包括:

a) 使通式 III 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 IV 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉与至少 2 当量烷基锂碱或者锂、钠或钾的氨化物碱反应, 然后和亚硝化剂反应, 形成肟;

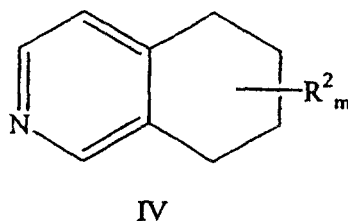
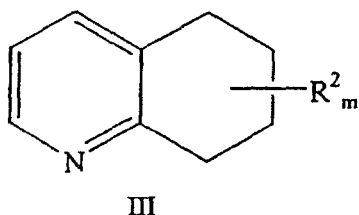


b) 还原肟, 制备所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;

其中, 氨基位于喹啉的 8 位或异喹啉的 5 位上; R^2 位于喹啉或异喹啉环的任意其它氢位置上; m 为 0-4; 其中 R^2 选自卤素, 硝基, 氰基, 受保护的羧酸, 烷基, 链烯基, 环烷基, 受保护的羟基, 受保护的硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳基和杂环基。

本发明还提供合成酮取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或酮取代的 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉方法, 所述方法包括:

a) 使通式 III 所示的取代 5, 6, 7, 8 四氢喹啉或通式 IV 所示的取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉和至少 2 当量烷基锂碱或者锂, 钠, 或钾的氨化物碱反应, 然后和亚硝化剂反应, 形成肟;

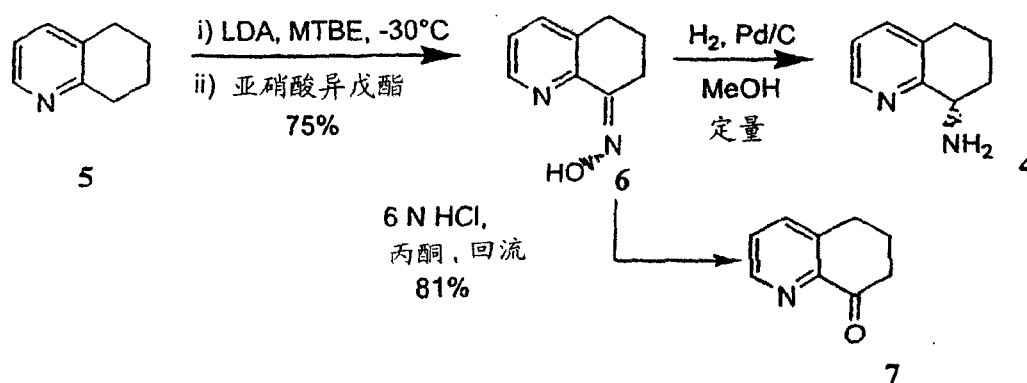


b) 水解所述肟, 制备相应的酮;

其中, 酮位于喹啉的 8 位或异喹啉的 5 位上; R^2 位于喹啉或异喹啉上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素, 硝基, 氰基, 受保护的羧酸, 烷基, 链烯基, 环烷基, 受保护的羟基, 受保护的硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳基, 和杂环基。

本发明还提供使用亚硝化反应合成 (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的另一种优选途径(反应途径 2)。使用市售 5, 6, 7, 8-四氢喹啉 5 作为原料, 并在有机醚中和强碱反应, 将四氢喹啉去质子, 然后所述四氢喹啉和亚硝酸烷基酯反应, 制备肟衍生物 6:

6, 7-二氢-5H-喹啉-8-酮肟。随后将肟还原成胺, 制得外消旋产物 4: (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉。或者, 将所述肟水解成 6, 7-二氢-5H-喹啉-8-酮 7。



反应途径 2

所述亚硝化反应在溶剂或者溶剂混合物中进行, 所述溶剂如醚类溶剂(二乙醚, 二异丙醚, 二丁醚, 甲基叔丁基醚, 二戊醚, 叔戊基甲基醚, 二甲氧基醚, 2-甲氧基乙基醚, 二甘醇二甲基醚, 二苯基醚, 二苄基醚, 四氢呋喃, 1, 4-二噁烷或吗啉), 芳族溶剂(苯, 甲苯, 乙苯, 邻二甲苯, 间二甲苯, 对二甲苯, 均三甲苯, 氯苯, 邻二氯苯, 对二氯苯, 1, 2, 4-三氯苯, 萘, 吡啶, 呋喃, 或噻吩), 偶极非质子溶剂(二硫化碳, 二甲基氨甲酰, 二甲基亚砜, 或 1-甲基-2-吡咯烷酮), 链烷溶剂(石油醚, 矿物油精, 戊烷, 己烷, 庚烷, 辛烷, 异辛烷, 壬烷, 癸烷, 十六烷, 2-甲基丁烷, 环戊烷, 或环己烷)和链烯溶剂(1-戊烯, 1-己烯, 环戊烯, 或环己烯)。最优选的溶剂是醚类溶剂, 尤其是二乙醚, 甲基叔丁基醚, 四氢呋喃(THF), 二甲氧基醚, 2-甲氧基乙基乙烷, 和 1, 4-二噁烷。优选的添加剂(活化共溶剂)包括四甲基亚乙基二胺, 五甲基二亚乙基二胺, 二甲基亚丙基脲或六甲基磷酸三酰胺或它们任意的组合。

金属取代反应的时间约为 5 分钟到 4 小时, 较好是约 15 分钟到约 1 小时, 而亚硝化反应的时间约为 5 分钟到 4 小时, 较好是约 15 分钟到 2 小时。

对亚硝化来说, 要求至少 2 当量的碱, 较好是 2-3 当量但小于 10 当量。此外, 所述碱必须足够地非亲核, 使之不能和所选的亚硝化剂反应。因此, 所用的碱是烷基锂碱(甲基锂, 正丁基锂, 仲-丁基锂, 叔丁基锂, 异丁基锂, 苯基锂, 乙基锂, 正己基锂或异丙基锂), 锂, 钠, 或钾的醇盐碱(甲醇钠, 乙醇钠或叔丁基钠)、或锂, 钠, 或钾的氮化物碱(氨基化锂, 氨基化钠, 氨基化钾, 六甲基二硅氮化(disilazide)锂, 六甲基二硅氮化钠, 六甲基二硅氮化钾, 二异丙基氨基化锂, 二乙基氨基化锂, 二环己基氨基化锂, 或 2, 2, 6, 6-四甲基胡椒脂锂)或它们合适的任意组合。优选的碱是正丁基锂, 叔丁基锂,

二异丙基氨基化锂, 二环己基氨基化锂, 2, 2, 6, 6-四甲基胡椒脂锂 (LTMP), 和六甲基二硅氮化钾, 更加优选 LTMP。

亚硝化反应的温度约为 -100°C 到约 60°C , 较好约为 -30°C 到约 0°C 。

亚硝化反应的浓度约为 0.01M 到 10M, 较好是约 0.2 到 0.5M。亚硝化剂包括: 亚硝酸烷基酯(亚硝酸正丁酯, 亚硝酸仲丁酯, 亚硝酸叔丁酯, 亚硝酸异丁酯, 亚硝酸异戊酯, 亚硝酸正戊酯, 亚硝酸乙酯, 亚硝酸异丙酯, 或亚硝酸正丙酯)和二亚硝酸烷基酯(二亚硝酸 1, 3-丙酯, 二亚硝酸 1, 4-丁酯, 或二亚硝酸 1, 5-戊酯)。亚硝化剂较好是亚硝酸叔丁酯和亚硝酸异戊酯。所用亚硝化剂的当量约为 0.5 到 10 当量, 优选约 2 到 3 当量。

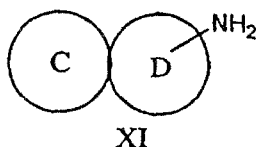
5, 6, 7, 8-四氢喹啉的亚硝化反应较好在 THF, 约 -40°C 到 -78°C , LTMP 浓度约为 0.2M 到 2.5 当量的条件下进行。也优选其中氨基位于 5, 6, 7, 8-四氢喹啉的 8 位或者 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的 5 位; m 为 0 或 1; R^2 为甲基的情况。

肟的还原可以通过标准方法来完成, 例如, 氢, 甲醇, 和碳上的 10% 钨; 氢, 甲醇和 Raney 镍; 盐酸中的锌金属; 或三氟乙酸中的锌金属。在某些情况中, 较好是使用手性氢化催化剂或手性改性还原剂来富集制备所需的对映体。

或者, 可通过标准方法水解所述肟, 形成所述酮, 所述标准方法如在回流条件下丙酮中使用 6N 盐酸水溶液或在回流条件下使用 6N 盐酸水溶液。

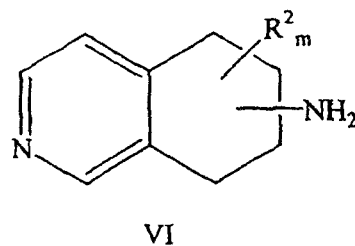
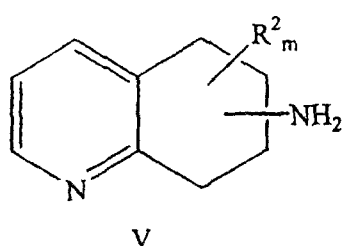
酶催化的拆分方法

本发明提供使用酶催化方法来拆分氨基取代稠合双环系的外消旋混合物, 其中, 所述酶要么选择性酰化或者或甲氨酰化所述外消旋胺, 要么作为媒介对外消旋酰胺或氨基甲酸酯进行水解、醇解或氨解作用。各方法提供所述酰胺或氨基甲酸酯的胺对映体和相反对映体的混合物。对映体的分离和以及随后酰胺或氨基甲酸酯的分裂均形成对映体。所述稠合双环系包含稠合到任选取代的部分或完全饱和的 5-或 6 元环烷基或杂环烷基(环 D)上的任选取代的 5-或 6 元杂芳环(环 C)。



所述杂芳环包括: 吡啶, 嘧啶, 吡嗪, 哒嗪, 三嗪, 咪唑, 吡唑, 三唑, 噁唑和噻唑。所述饱和环包括环己烷, 哌啶, 哌嗪, 六氢哒嗪, 四氢呋喃, 四氢噻吩, 四氢吡喃和四氢噻喃。

本发明提供了一种拆分通式 V 所示的外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VI 所示的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 由此制备两种对映体的方法,

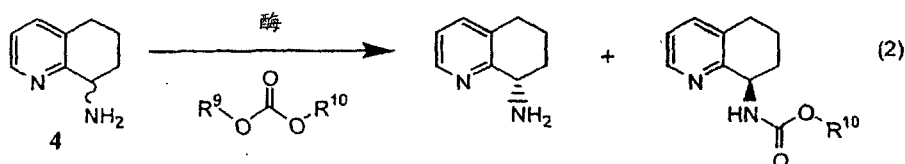
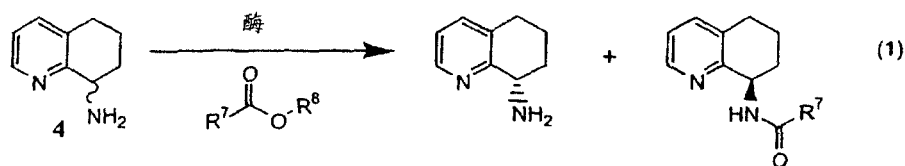


所述方法包括:

- a) 使用对映体选择性酶作为催化剂, 对映体选择性地酰化或甲氨酰化所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉;
- b) 从对映体酰胺或氨基甲酸酯中取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉中分离所述未反应的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第一对映体;
- c) 使酰胺或氨基甲酸酯基团分裂, 分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第二对映体;

其中, NH_2 位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2_m 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素, 硝基, 氰基, 羧酸, 烷基, 链烯基, 环烷基, 羟基, 硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳基和杂环基。

本发明也说明了使用酶来拆分 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的对映体的优选方法(反应途径 3)。酶可以用来催化如下过程: 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉外消旋混合物的一种对映体和合适的酯、羧酸或碳酸酯反应, 分别制得相应酰胺或氨基甲酸酯, 和对映体纯的未反应的胺的混合物(反应式 1 和 2)。可以使用这种方法通过分离所述拆分的胺或者通过分裂所述拆分的受保护的物料中的酰胺或者氨基甲酸酯基团来制备 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的任一对映体。

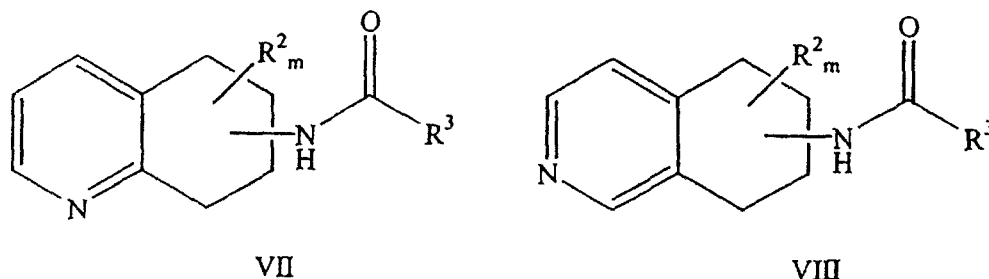


反应途径 3

对所述酯来说, R7 选自 H, 低级烷基 (C1-C12), 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环烯基, 碳环, 杂环, 苄基, 乙烯基, 和烯丙基; R8 选自 H, 低级烷基 (C1-C12), 乙烯基, 苄基, 烯丙基, 三氟乙基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环烯基, 碳环和杂环。对所述氨基甲酸酯来说, R9 和 R10 可以相同或不同, 选自低级烷基 (C1-C12), 乙烯基, 烯丙基, 苄基, 三氟乙基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环烯基, 碳环和杂环。

本发明提供拆分所述外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或外消旋氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, 制备两种对映体的另一种方法, 所述方法包括:

a) 使用对映体选择性酶作为催化剂, 使通式 VII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或通式 VIII 所示的外消旋酰胺-或氨基甲酸酯-取代 5, 6, 7, 8-



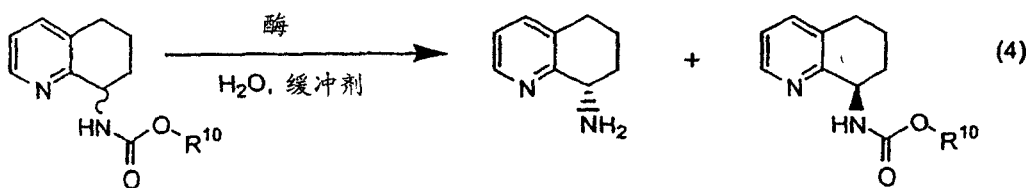
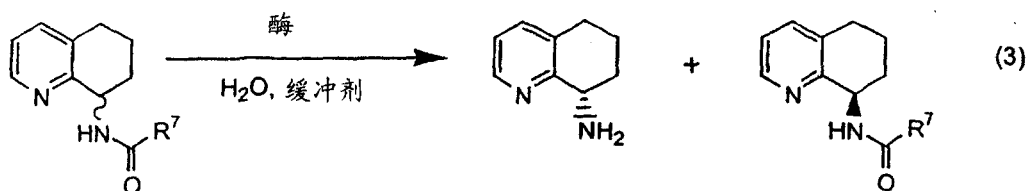
四氢异喹啉与水、醇或者伯胺或仲胺反应, 制备呈第一对映异构形式的相应胺和呈第二对映异构形式的未反应的酰胺或氨基甲酸酯的混合物;

b) 从所述未反应的酰胺或氨基甲酸酯中分离所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的第一对映体; 和

c) 使酰胺或氨基甲酸酯基团分裂, 制备所述氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或氨基取代 5, 6, 7, 8-异喹啉的第二对映体;

其中, 酰胺或氨基甲酸酯基团位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上; R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上; m 为 0-4; R^2 选自卤素, 硝基, 氰基, 羧酸, 烷基, 链烯基, 环烷基, 羟基, 硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳族基和杂环基; R^3 是任选取代的碳原子或任选取代的氧原子。

或者, 使用酶来催化如下过程: 来自 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的合适的酰胺或氨基甲酸酯的外消旋混合物进行对映体选择性水解, 制得 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的一种对映体以及成呈对映体纯形式的母体酰胺或氨基甲酸酯(反应式 3 和 4)。可以使用这种方法通过分离所述拆分的胺或者通过分裂所述拆分的受保护的物料中的酰胺或者氨基甲酸酯基团来制备 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的任一对映体。



用于上述方法的合适的酶包括(但不限于)如下:

脂肪酶:

含珠菌属 *Candida antarctica* (A 和 B)

含珠菌属 *Candida rugosa* (也称为 *Candida cylindracea*)

荧光假单胞菌 *Pseudomonas fluorescens* (也称为 *Pseudomonas cepacia*; 和 *Burkholderia cepacia* 相同)

绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa*

Alcaligenes sp. 脂肪酶

Burkholderia plantarii (*Pseudomonas plantarii*)

假单胞菌属 *Pseudomonas* sp. 脂肪酶

色素杆菌属 *Chromobacterium viscosum* 脂肪酶 (*Burkholderia glumae*)

Porcine pancreatic 脂肪酶

毛霉菌属 *Mucor* sp. (*Mucor miehei* 脂肪酶)

根霉菌属 *Rhizopus delemar* 脂肪酶

根霉菌属 *Rhizomucor miehei* 脂肪酶

根霉菌属 *Rhizopus niveus* 和

Humicola lanuginosa;

蛋白酶:

Subtilin Carlsberg 和

Subtilin BPN';

来自粪产碱杆菌青霉素酰化酶 *Alcaligenes faecalis* Penicillin acylase。

以下说明了使用某些酶来拆分所选择的外消旋胺(或选择性水解外消旋酰胺)。可见:

1. Reetz, M. T.; Driesbach, C. *Chimia*, **1994**, *48*, 570;
2. Iglesias, L. E.; Sanchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2675;
3. Takayama, S.; Lee, S. T.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.*, **1999**, *2*, 127;
4. Smidt, H.; Fisher, A.; Fisher, P.; Schmid, R. D. *Biotechnol. Tech.*, **1996**, *10*, 335;
5. Koeller K. M., Wong C. H. *Nature*, **2001**, *409*, 232;
6. Carrea G., Riva S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2226;
7. vanRantwijk F., Hacking M. A. P. J., Sheldon R. A. *Monat. Chem.* **2000**, *131*, 549;
8. Hacking M. A. P. J., vanRantwijk F., Sheldon R. A. *J. of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. **2000**, *9*, 201;
9. Gotor V. *Biocat. Biotrans.* **2000**, *18*, 87;
10. Morgan B., Zaks A., Dodds D. R., Liu J. C., Jain R., Megati S., Njoroge F. G., Girijavallabhan V. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5451;
11. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; *J. of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **1997**, *3*, 65-72;
12. Sanchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tet. Asym.* **1997**, *8*, 37-40.
13. Wagegg, T.; Enzelberger, M. M.; Bornscheuer, U. T.; Schmid, R. D., *Journal of Biotechnology*, **1998**, *61*, 75-78;

14. Messina, F.; Botta, M.; Corelli, F.; Schneider, M. P.; Fazio, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3767-3769;
15. SoledaddeCastro, M.; Dominguez, P.; Sinisterra, J. V. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1387-1391;
16. Maestro, A.; Astrorga, C.; Gotor, V. *Tet. Asym.* **1997**, *8*, 3153-3159;
17. Balkenhohl, F.; Ditrich, K.; Hauer, B.; Ladner, W. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 381-384;
18. Luna, A.; Astorga, C.; Fulop, F.; Gotor, V. *Tet. Asym.* **1998**, *9*, 4483-4487;
19. Van Langen, L. M.; Oosthoek, N. H. P.; Guranda, D. T.; VanRantwijk, F.; Svedas, V. K.; Sheldon, R. A. *Tet. Asym.* **2000**, *11*, 4593-4600; and
20. Ami, E.; Horui, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 2150-2156.

所述酶催化方法较好使用脂肪酶或蛋白酶作为对映体选择性酶来进行,更好使用选自 *Candida antarctica A* 和 *B*, *Candida rugosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Substilin Carlsberg*, *Substilin BPN* 和 *Alcaligenes faecalis* penicillin 的酶来进行。

所述酰化剂或者是任选取代的酸,任选取代酯或任选取代伯、仲或叔酰胺。所述甲氨酰化剂是任选取代的碳酸酯。所述酰化剂较好是乙酸乙酯,所述甲氨酰化剂是碳酸二苄基酯或碳酸二烷基酯。

所述酶催化拆分较好在溶剂或者溶剂混合物中进行,所述溶剂如:醚类溶剂(例如,二乙醚,二异丙醚,二丁醚,甲基叔丁基醚,二戊醚,叔戊基甲基醚,二甲氧基乙烷,2-甲氧基乙醚,二甘醇二甲基醚(二甘醇二甲醚),二苯基醚,二苄基醚,四氢呋喃,1,4-二噁烷,吗啉,等),芳族溶剂(例如,苯,甲苯,乙苯,邻二甲苯,间二甲苯,对二甲苯,二甲苯类,均三甲苯,硝基苯,氯苯,邻二氯苯,对二氯苯,1,2,4-三氯苯,萘,吡啶,1-甲基吡咯,呋喃,噻吩,等),氯代烷烃溶剂(例如,二氯甲烷,氯仿,二氯乙烷,三氯乙烯等),偶极非质子溶剂(例如,二硫化碳,二羧基氨甲酰,二甲基亚砷,1-甲基-2-吡咯烷酮,乙腈,硝基甲烷,硝基乙烷,等),烷烃溶剂(例如,石油醚,矿物油精(石油醚),戊烷,己烷,己烷类,庚烷,辛烷,异辛烷,壬烷,癸烷,十六烷,2-甲基丁烷,环戊烷,环己烷,等),链烯溶剂(例如,1-戊烯,1-己烯,环戊烯,环己烯,等),酮溶剂(例如,丙酮,丁酮,2-戊酮,3-戊酮,甲基异丁酮,环戊酮,环己酮,环庚酮等)、水。所述酶催化酰化反应或甲氨酰化反应较好在二异丙醚或甲基叔丁基醚中进行,虽然在这些情况下所述酰化剂或甲氨酰化剂也可以用作溶剂。在这种情况下,所述优选的酰化剂是乙酸乙酯,而优选的甲氨酰化剂是

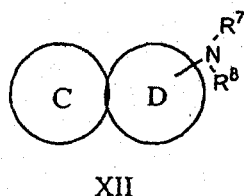
碳酸二苄基酯和碳酸二烯丙基酯。虽然在这些情况下所述醇或胺亲核试剂也可以用作溶剂,但是所述用于酶催化水解、醇解以及氨解反应的优选溶剂是水。

所述反应温度约为 0°C-120°C, 优选温度约为 50-60°C。

就原料底物而论,用于酶催化拆分的浓度约为 0.01M-10M, 优选的浓度约为 0.3-0.6M, 然而酶相对底物的当量数约为 0.01-10(重量), 优选的当量约为 0.3-0.4 当量(重量)。通常,所述反应时间约为 30 分钟-48 小时, 较好约为 2 小时-6 小时。

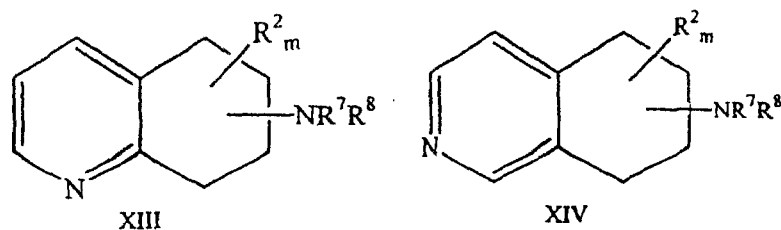
使用标准条件水解所述酰胺或氨基甲酸酯取代的化合物,如在回流条件下丙酮中用盐酸或在回流条件下用盐酸。所述氨基较好位于 5,6,7,8-四氢喹啉的 8 位或 5,6,7,8-四氢异喹啉的 5 位, m 是 0 或 1, R^2 是甲基。

外消旋方法



本发明提供使任选取代的氨基取代稠合双环系 XII 的单个对映体外消旋化的步骤,其中,在指定的实验条件下,将所述对映体纯的或对映体富集的胺作为伯、仲或叔胺、或者胺的衍生物,将其转化成所述外消旋物。在这种情况下,当用胺衍生物(如酰胺,氨基甲酸酯或脲)代替胺时,在外消旋化步骤之后,在酸性或碱性条件下水解这种官能团得到相应的外消旋胺。所述稠合双环系包含稠合到任选取代的部分或完全饱和的 5-或 6 元环烷基或杂环烷基(环 D)上的任选取代的 5-或 6 元杂芳环(环 C)。所述杂芳环包括:吡啶,嘧啶,吡嗪,哒嗪,三嗪,咪唑,吡唑,三唑,噁唑和噻唑。所述饱和环包括环己烷,哌啶,哌嗪,六氢哒嗪,四氢呋喃,四氢噻吩,四氢吡喃和四氢噻喃。所述氨基上的任选取代基(上述 R^7 和 R^8)包括:氢,任选取代的烷基,芳基,杂烷基,杂芳基,芳烷基,烷酰基,烷基磺酰基,羰基或被芳环或杂环取代的基团,芳氧基羰基,烷氧基羰基,芳基氨基甲酰基,烷基氨基甲酰基,芳基硫代羰基,烷基硫代羰基,和氨基甲酰基。

本发明提供一种使通式 XIII 所示氨基取代 5,6,7,8-四氢喹啉或通式 XIV 所示氨基取代 5,6,7,8-四氢异喹啉的单个对映体外消旋化,制备相应的外消旋混合物的方法:



所述方法包括：

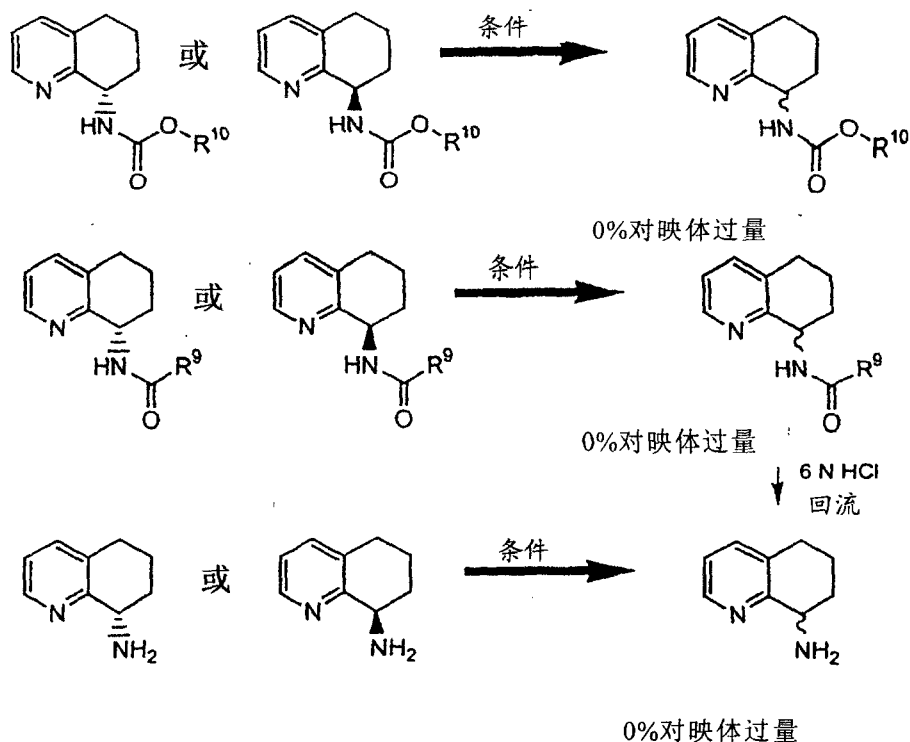
a) 在存在或没有添加剂的条件下，在有机溶剂中加热或者仅加热对映体富集的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或对映体富集的氨基取代 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉；

b) 当 R^7 或 R^8 不是氢时，在一定条件（例如，在酰胺和氨基甲酸酯的情况中的酸促进水解）下分裂 R^7 或 R^8 基团，形成相应的氨基；

其中， NR^7R^8 位于喹啉或异喹啉饱和部分上的任意位置上； R^2 位于喹啉或异喹啉环上任意其它氢位置上； m 为 0-4； R^2 选自卤素，硝基，氰基，羧酸，烷基，链烯基，环烷基，羟基，硫代，受保护的氨基，酰基，羧酸酯，氨甲酰，磺酰胺，芳基，和杂环基。

本发明也说明了用于使对映体富集的 (*R*)-或 (*S*)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉或对映体富集的 (*R*)-或 (*S*)-N-(5, 6, 7, 8-四氢-喹啉-8-基)-酰胺和氨基甲酸酯外消旋化的优选方法（反应途径 4）。这种方法也可以用于使 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的对映体或其相应的酰胺或氨基甲酸酯外消旋化。

在酰胺和氨基甲酸酯的情况中，所述酰胺和氨基甲酸酯基团可以分裂，形成相应的胺。在任一情况中，由此获得的外消旋胺再次进行上述酶催化拆分方法，由此循环利用。



对酰胺来说, R^9 选自 H, C_1 - C_{12} 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环烯基, 碳环, 杂环, 苄基, 乙烯基, 和烯丙基。对氨基甲酸酯来说, R^{10} 选自 C_1 - C_{12} 烷基, 乙烯基, 烯丙基, 苄基, 三氟乙基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环烯基, 碳环, 和杂环。

所述外消旋化较好在纯的物质中进行, 或者在溶剂或溶剂混合物中进行, 所述溶剂如: 醚类溶剂(例如, 二乙醚, 二异丙醚, 二丁醚, 甲基叔丁基醚, 二戊醚, 叔戊基甲基醚, 二甲氧基乙烷, 2-甲氧基乙基醚, 二甘醇二甲基醚(二甘醇二甲醚), 二苯基醚, 二苄基醚, 四氢呋喃, 1,4-二噁烷, 吗啉, 等), 芳族溶剂(例如, 苯, 甲苯, 乙基苯, 邻二甲苯, 间二甲苯, 对二甲苯, 二甲苯, 均三甲苯, 硝基苯, 氯苯, 邻二氯苯, 对二氯苯, 1,2,4-三氯苯, 萘, 吡啶, 1-甲基吡咯, 呋喃, 噻吩, 等), 氯代烷烃溶剂(例如, 二氯甲烷, 氯仿, 二氯乙烷, 三氯乙烯, 等), 偶极非质子溶剂(例如, 二硫化碳, 二甲基氨甲酰, 二甲基亚砷, 1-甲基-2-吡咯烷酮, 乙腈, 硝基甲烷, 硝基乙烷, 等), 烷烃溶剂(例如, 石油醚, 矿物油精(石油醚), 戊烷, 己烷, 己烷类, 庚烷, 辛烷, 异辛烷, 壬烷, 癸烷, 十六烷, 2-甲基丁烷, 环戊烷, 环己烷, 等), 链烯溶剂(例如, 1-戊烯, 1-己烯, 环戊烯, 环己烯, 等), 酮溶剂(例如, 丙酮, 丁酮, 2-戊酮, 3-戊酮, 甲基异丁酮, 环戊酮, 环己酮, 环庚酮, 等), 或水。所述未取代伯胺或相应酰胺或氨基甲酸酯的外消旋化反应最好在纯的物质中进行(不存在溶剂)。

所述反应温度约为 0°C - 300°C , 优选的温度约为 120°C - 150°C 。

对于使用溶剂的情况来说,就所述原料底物而论,用于外消旋化反应的浓度约为0.01M-10M,优选的浓度约为0.3-0.6M。

所述外消旋化可以任选地在催化量或化学计量的合适添加剂或添加剂混合物存在下进行,所述添加剂如碱、路易斯酸,醛或酮。合适的碱包括:锂,钠,钾或铯的氢氧化物(KOH, NaOH, LiOH, CsOH), 锂, 钠, 钾或铯的醇盐碱(甲醇钠, 乙醇钠, 异丙醇钠, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾, 甲醇锂), 锂, 钠, 钾的氢化物碱(LiH, NaH, KH), 烷基锂碱(甲基锂, 正丁基锂, 仲基锂, 叔丁基锂, 异丁基锂, 苯基锂, 乙基锂, 正己基锂, 或异丙基锂), 或锂, 钠, 或钾氮化物碱(氨基化锂, 氨基化钠, 氨基化钾, 六甲基二硅氮化锂, 六甲基二硅氮化钠, 六甲基二硅氮化钾, 二异丙基氨基化锂, 二乙基氨基化锂, 二环己基氨基化锂, 或2, 2, 6, 6-四甲基胡椒脂锂)或它们任何合适的混合物。合适的路易斯酸包括: 金属盐(AlCl_3 , FeCl_3 , CrCl_2 , HgCl_2 , CuCl , TiCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, InOTf , $\text{TiCl}_2\text{O}^i\text{Pr}_2$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$), 有机金属类(三甲基铝, 氯化二甲基铝)和硼类(BF_3 , $\text{B}(\text{O}^i\text{Me})_3$, $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$)。合适的醛包括: 苯甲醛, 4-甲氧基苯甲醛, 2, 6-二氯苯甲醛, 乙醛, 和甲醛。合适的酮包括: 丙酮, 苯乙酮, 丁酮, 2-戊酮和环己酮。就所述添加剂对底物的当量数而言, 所述添加剂优选的量约为0.01-10(重量), 优选的量为0.1-1当量(重量)。所述未取代的伯胺或相应的酰胺或氨基甲酸酯的外消旋反应较好在没有添加剂的条件下进行。

通常, 所述反应时间约为30分钟-48小时, 较好约为1小时-2小时。

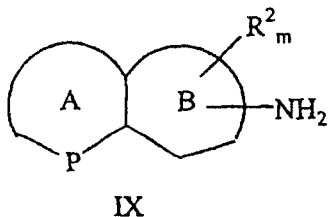
所述外消旋化较好在惰性气氛中进行, 最好是在干燥氮气或氩气气氛中进行。

使用标准条件将所述外消旋酰胺或氨基甲酸酯取代化合物水解, 如在回流条件下丙酮中用盐酸或在回流条件下用盐酸。所述氨基较好位于5, 6, 7, 8-四氢喹啉的8位或5, 6, 7, 8-四氢异喹啉的5位上, m是0或1, R^9 是甲基, R^{10} 是甲基, 烯丙基, 或苄基。

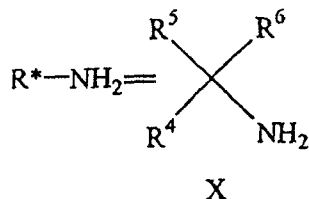
不对称合成方法

本发明也说明了通过在对映体纯的伯胺手性助剂基团和酮底物之间形成亚胺, 之后进行非对映异构选择性还原所得亚胺, 形成仲胺, 然后除去所述手性助剂, 制得在底物上的伯氨基的对映体, 由此形成立体限定的氨基的方法。可以制备所述伯胺的任一对映体形式。或者在前一步骤中, 通过在标准条件下氧化相应的羟基来形成酮。

本发明提供一种合成通式IX所示伯氨基取代稠合双环对映体的方法, 所述方法包括:



a) 通过使之和通式 X 所示对映体纯的伯胺手性助剂 R^*NH_2 反应, 形成位于稠合双环中环 B 上的酮基的 Schiff 碱, 制备相应的对映体纯的稠合双环的亚胺;



b) 非对映异构选择性地还原所述亚胺, 在稠合的双环上形成相应的对映体纯的仲胺;

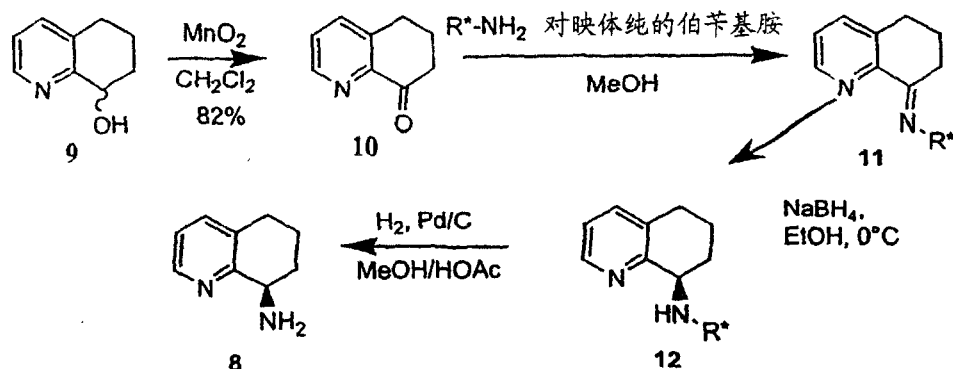
c) 除去所述手性助剂基团 R^* , 形成伯氨基取代稠合双环的对映体;

式中, 环 A 是 5 元或 6 元杂芳环, P 是氮原子、硫原子或氧原子; 环 B 是部分或完全饱和的 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基;

其中 NH_2 位于环 B 上; R^2 位于稠合双环上任意其它氢位置上;

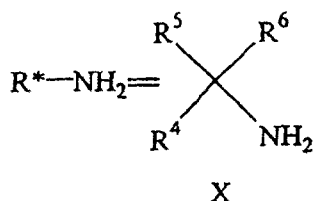
其中, m 为 0-4; R^2 选自卤素, 硝基, 氰基, 羧酸, 烷基, 链烯基, 环烷基, 羟基, 硫醇, 受保护的氨基, 酰基, 羧酸酯, 氨甲酰, 磺酰胺, 芳基和杂环基; R^4, R^5 和 R^6 各不相同, 选自氢, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基和 5 元或 6 元芳环; 且 R^4, R^5 或 R^6 中至少一个是 5 元或 6 元芳环或杂芳环。

本文说明了使用手性助剂合成对映体富集的 8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉的优选方法(反应途径 5)。所述方法包括用合适的对映体纯的伯-苄基胺(R^*NH_2)形成 6, 7-二氢-5H-喹啉-8-酮 10 的 Schiff 碱, 制得亚胺 11。之后用合适的氢化物反应试剂(例如, 硼氢化钠)还原 11, 之后进行所述手性助剂的还原性分裂, 制得对映体纯(或对映体富集)形式的标题化合物 8。根据手性助剂的选择, 所述合成路线可以用于制备 8 的任一对映体。



反应途径 5

按这一顺序使用的合适手性助剂是通式 X 所示的助剂, 其中, R^4 , R^5 , 和 R^6 并不是等效的。 R^4 - R^6 中至少一个必须是芳基(5 元或 6 元芳基, 杂芳基, 取代的芳基或取代的杂芳基); 此外, R^4 - R^6 可以由以下所列的构成:



其中, R^4 , R^5 , 和 R^6 相同或不同, 选自 H, 烷基 (C_1 - C_{12}), 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 取代芳基, 取代杂芳基, 环烷基, 环链烯基, 碳环, 杂环, 羧酸酯, 酰胺, 羧酸, 和苄基。

合适手性助剂的例子包括(但不限于)如下:

- (R) 或 (S)-1-苯基乙胺,
- (R) 或 (S)-1-(1-萘基)乙胺,
- (R) 或 (S)-1-(2-萘基)乙胺,
- (R) 或 (S)-2-苯基甘氨酸(glycinol),
- (R) 或 (S)-1-(4-溴代苯基)乙胺,
- (R) 或 (S)- α -甲基-4-硝基苄胺,
- (1S, 2R) 或 (1R, 2S)-2-氨基-1, 2-二苯基乙醇,
- (R) 或 (S)-1-苯基丙胺,
- (R) 或 (S)-1-(对甲苯基)乙胺,
- (1S, 2R) 或 (1R, 2S)-顺式-1-氨基-2-茛满醇,
- (R) 或 (S)-1-氨基茛满,
- (R) 或 (S)-1-苯基-2-(对甲苯基)乙胺,

(R)或(S)-1-氨基萘满,
(R)或(S)-3-溴- α -甲基苄胺,
(R)或(S)-4-氯- α -甲基苄胺,
(R)或(S)-3-甲氧基- α -甲基苄胺,
(R)或(S)-2-甲氧基- α -甲基苄胺,
(R)或(S)-4-甲氧基- α -甲基苄胺,
(R)或(S)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇, 以及
(R)或(S)-1-氨基-1-苯基-2-甲氧基乙烷。

所述手性助剂化合物较好是苯基乙胺, 萘基乙胺, 苯基丙胺, 或甲氧基苯基乙胺, 更好是(R)-(+)-苯基乙胺, (R)-(+)-1-苯基丙胺或(S)-(-)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺。

用于形成亚胺和/或将亚胺还原成胺所用的合适溶剂包括(仅包括一种或包括以下多种): 醚类溶剂(二乙醚, 二异丙醚, 二丁醚, 甲基叔丁基醚, 二戊醚, 叔戊基甲基醚, 二甲氧基乙烷, 2-甲氧基乙基醚, 二甘醇二甲基醚, 二苯基醚, 二苄基醚, 四氢呋喃, 1,4-二噁烷或吗啉), 芳族溶剂(苯, 甲苯, 乙苯, 邻二甲苯, 间二甲苯, 对二甲苯, 均三甲苯, 硝基苯, 氯苯, 邻二氯苯, 对二氯苯, 1,2,4-三氯苯, 萘, 吡啶, 1-甲基吡咯, 呋喃, 或噻吩), 氯代烷烃溶剂(二氯甲烷, 氯仿, 二氯乙烷, 三氯乙烷), 烷烃溶剂(石油醚, 矿物油精, 戊烷, 己烷, 庚烷, 辛烷, 异辛烷, 壬烷, 癸烷, 十六烷, 2-甲基丁烷, 环戊烷, 或环己烷), 和醇溶剂(甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 正丁醇, 异丁醇, 仲丁醇, 戊醇, 异戊醇或环己醇)。优选的溶剂是氯代烷烃溶剂如二氯甲烷, 和醇溶剂如甲醇和乙醇。

还原剂包括: 硼基氢化物还原剂(硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钾、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化锂、三乙基硼氢化锂、三异戊基(trisiamyl)硼氢化锂、儿茶酚硼烷, 9-BBN, 二异戊基硼烷(disiamylborane), 叔己基(thexyl)硼烷或硼烷), 铝基氢化物试剂(二异丁基氢化铝、氢化铝锂或二(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠)以及氢气与合适金属催化剂一起(碳上的钯, 氧化铂、Raney 镍, 碳上的铑或碳上的钉)。

还原剂的当量数约为0.2-10当量, 较好是约1-2当量。就所述原料底物而言, 浓度约为0.01M-10M, 较好是约为0.2-0.6M, 而所述反应温度约为-100-100°C, 最好约为-30到25°C。

所述起始双环和手性助剂化合物之间的化学计量约为1:0.5到1:5, 优选为1:1。

通过标准方法来除去所述手性助剂, 如在合适溶剂中或者在金属催化剂存在下进行氢化反应, 或进行酸媒介分裂。

所述稠合双环较好是氨基取代的 5, 6, 7, 8-四氢喹啉或 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉, m 是 0 或 1, R^2 是甲基。

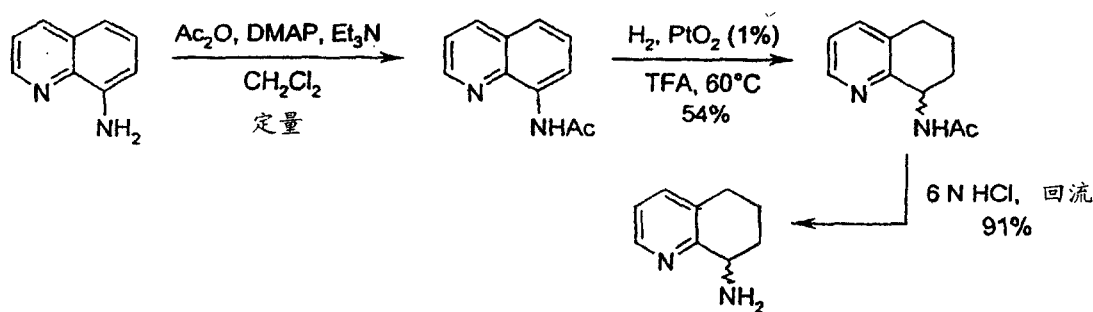
如实施例所示, 本发明也提供新型的中间体化合物。最优选的是呈对映异构的那些。

以下实施例用于说明本发明, 但决不是用于限制本发明。

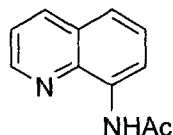
实施例

通过选择性氢化 *N*-(喹啉-8-基)-乙酰胺来制备

(R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉

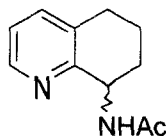


制备 *N*-(喹啉-8-基)-乙酰胺



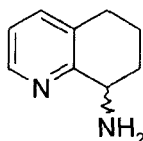
往 8-氨基喹啉 (33.37g, 0.231mol), DMAP (4-二甲基氨基吡啶) (1.40g, 0.011mol) 和三乙胺 (Et_3N) (37mL, 0.265mol) 在 CH_2Cl_2 (二氯甲烷) (275mL) 中的搅拌溶液中加入乙酸酐 (Ac_2O) (26.5mL, 0.281mol)。20 小时之后, 将所述反应混合物倒入 NaHCO_3 (碳酸氢钠) 的饱和水溶液中。分离所述相, 并用醚 (3x150mL) 萃取所述水相。(Na_2SO_4) (硫酸钠) 干燥所述合并有机相, 过滤和在真空中浓缩, 制得 43.56g (100%) *N*-(喹啉-8-基)-乙酰胺米黄色固体。在随后步骤中使用这种物料, 而无需纯化。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 7.42–7.56 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H, $J=1.5, 8.4\text{Hz}$), 8.76 (dd, 1H, $J=1.8, 7.2\text{Hz}$), 8.79 (dd, 1H, $J=1.5, 4.2\text{Hz}$), 9.78 (brs, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25.5, 116.8, 121.8, 122.0, 127.8, 128.3, 134.9, 136.8, 138.6, 148.5, 169.2。ES-MS m/z 187 ($\text{M}+\text{H}$)。

制备 (R, S)-N-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺



在装有益于加入气体的特氟隆管、温度控制探针和顶置机械搅拌器的 10L 三颈圆底烧瓶中, 将 *N*-(喹啉-8-基)-乙酰胺 (173.27g, 0.930mol) 溶于三氟乙酸 (TFA) (2.7L) 中。将所述剧烈搅拌的溶液加热至 60°C, 并用氮气脱气 20 分钟。将氧化铂 (PtO₂) (2.11g, 9.3mmol) 以固体加入。然后, 将氢气 (H₂) 从容器中缓慢通过所述溶液鼓泡。5.5 小时之后通过 GC (气相色谱) 分析所述反应混合物的一等份来确定所述反应完成。然后, 用氮气将反应混合物脱气, 并冷却至 30°C。通过玻璃熔结物进行过滤, 除去所述催化剂, 并在真空中除去所述溶剂。用饱和 NaOH (氢氧化钠) 水溶液处理所得物料, 直到所述溶液达到 pH14。用 CH₂Cl₂ (8x500mL) 萃取所述溶液, 用硫酸镁 (MgSO₄) 进行干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶上的闪式柱色谱法纯化所述粗物料 (用 CH₂Cl₂ 中的 1% MeOH (甲醇), 然后用 CH₂Cl₂ 中的 5% MeOH (甲醇) 进行洗脱), 制得 95.37g (54%) (R, S)-*N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺。¹H NMR (CDCl₃): δ1.80-2.00 (m, 4H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ22.8, 23.1, 28.9, 30.0, 33.1, 52.5, 123.7, 132.5, 138.0, 148.2, 162.6, 166.5。ES-MS *m/z* 192 (M+H)。

制备 (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉



将 8-乙酰氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (41.94g, 0.220mol) 溶解在 6N HCl (盐酸) (550mL), 并加热回流。17 小时之后, 将所述反应混合物冷却至室温, 并用饱和 NaOH 水溶液处理, 直到它达到 pH14。然后用 CH₂Cl₂ (4x500mL) 萃取所述混合物, 并干燥 (MgSO₄) 合并的有机萃取物, 过滤并在真空中浓缩。通过 Kugelrohr 蒸馏, 将所得粗物料提纯, 制得 29.62g (91%) (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉, 为无色油。¹H NMR (CDCl₃) δ1.52-1.62 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.91 (brs, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, *J*=8, 5Hz), 7.21 (dd, 1H, *J*=8, 1Hz),

8.26 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.6, 28.7, 31.7, 51.0, 121.3, 131.2, 136.4, 146.7, 159.2。ES-MS m/z 149 ($M+H$)。

下表及反应式 6 中提供了另外的选择性氢化反应的实施例。

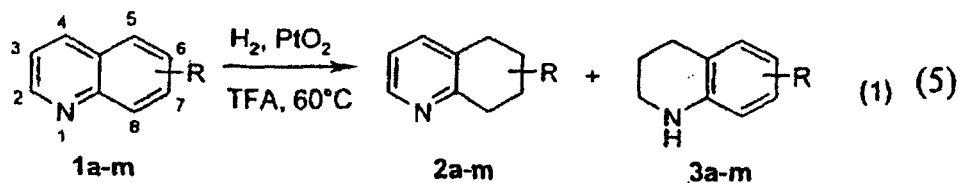


表 1: 取代喹啉 1a-m 的氢化反应(反应式 5)^a

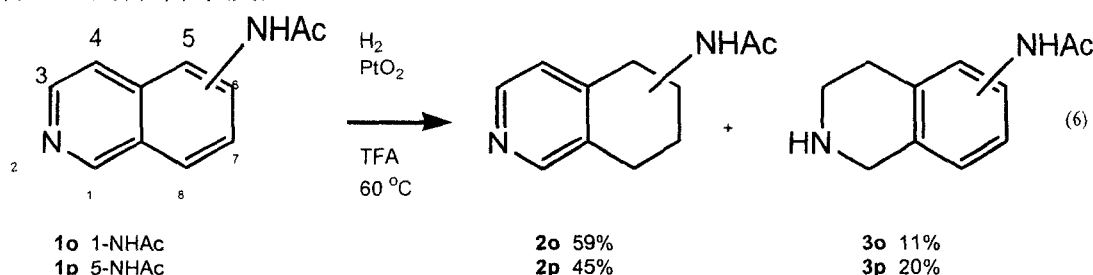
条 目	化合物	R	反应时间 (h)	2 的产率 (%)	3 的产率 (%)
1	1a	2-NHAc	18	69	0
2	1b	3-NHAc	3.5	63	1
3	1c	4-NHAc, 2- Me	20	78	0
4	1d	5-NHAc	4.5	45	27
5	1e	6-NHAc	5	49	28
6	1f	7-NHAc	18	25	20
7	1g	8-NHAc	2.5	52	15
8	1h	8-NHAc, 2- Me	3	57	15
9	1i	3- MeO	4	65	0c
10	1j	2-Ph	5	68	10
11	1k	2-COO Me	4	51	20
12	1l	3-COO Me	5	70	11
13	1m	6-COO Me	5	30	39
14	1n	8-COO Me	2	36	28d

^a除非另有说明,所有的反应均在 1atm 氢、60°C 下使用 5mol%PtO₂用 TFA 中的 0.3M 底物进行。各反应的进程通过 GC 和/或 TLC 监控。产率是针对所述分离、纯化的产物而言。

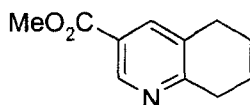
^b当反应使用 20%PtO₂小规模(30mg1f)地进行时,产率为近似值。

^c检测到痕量(~2%)的氢解产物(喹啉, 1, 2, 3, 4-THQ, 5, 6, 7, 8-THQ)。

^d 还有 16% 的原料未反应。



制备 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-羧酸甲酯

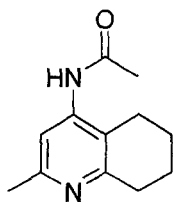


小规模氢化反应的代表性步骤。往 100ml 包括搅拌棒的 2 或 3 颈圆底烧瓶中加入喹啉-3-羧酸甲酯(170mg, 0.908mmol)和氧化铂(IV) (10.3mg, 5mol%)。所述烧瓶装有两个用橡胶隔片密封的出口, 并包括特氟隆旋塞。在氮气气氛中, 通过塑料注射器将三氟乙酸(3.0mL)加入所述反应烧瓶中, 所述三氟乙酸用氩气吹扫除去了氧气。吹扫所述搅拌的反应混合物, 并通过针孔使氢气从气球流经一个用隔片密封的出口, 由此充满所述烧瓶。关闭所述特氟隆旋塞, 并将所述反应混合物加热至 60°C, 并搅拌 5 小时。通过 GC 和 TLC 监控反应进程。将所述反应混合物冷却至室温, 并加入饱和碳酸氢钠水溶液, 直到所述混合物呈中性。然后用 CH₂Cl₂ (3x30mL) 萃取所述混合物, 干燥 (MgSO₄) 并在真空中除去所述溶剂。通过闪式色谱法(硅胶, 在己烷中的 10%EtOAc)来分离所得的粗物料。制得呈微黄色液体的标题化合物(121mg, 70%), 它表现为: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ1.80-2.00 (m, 4H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ22.8, 23.1, 28.9, 30.0, 33.1, 52.5, 123.7, 132.5, 138.0, 148.2, 162.6, 166.5; MS m/z: 192 (M+H⁺)。也可以分离出 1, 2, 3, 4-四氢喹啉-3-羧酸甲基酯(19mg, 11%)。

使用所述代表性步骤进行小规模反应: *N*-(喹啉-2-基)乙酰胺(164mg, 0.881mmol)形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(114mg, 69%); *N*-(喹啉-3-基)乙酰胺(138mg, 0.741mmol)形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-基)乙酰胺(89mg, 63%); *N*-(喹啉-5-基)乙酰胺(158mg, 0.849mmol)形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-5-基)乙酰胺(72mg, 45%)和 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉-5-基)乙酰胺(44mg, 27%); *N*-(喹啉-6-基)乙酰胺(143mg, 0.768mmol)形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-6-基)乙酰胺(71mg, 49%)和 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基)乙酰胺(40mg, 28%), *N*-(喹啉-8-基)乙酰胺

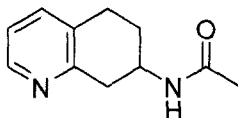
(186.1mg, 0.999mmol) 形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-基) 乙酰胺 (118.3mg, 62%) 和 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉-8-基) 乙酰胺 (26.7mg, 14%), 2-苯基喹啉 (162mg, 0.781mmol) 形成 2-苯基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (111mg, 68%) 和 2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉 (20mg, 10%)。喹啉-2-羧酸甲基酯 (160mg, 0.855mmol) 的反应形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-羧酸甲酯 (83mg, 51%) 和 1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸甲酯 (33mg, 20%)。

制备 *N*-(2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-4-基) 乙酰胺



使用小规模氢化反应的一般步骤进行 *N*-(2-甲基-喹啉-4-基) 乙酰胺 (136mg, 0.679mmol) 的反应 (用 NaOH 代替饱和 NaHCO₃)，由此制得 *N*-(2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-4-基) 乙酰胺 (109mg, 78%)：¹H NMR δ1.83-1.90 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.2.53 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 7.18 (brs, 1H), 7.82 (brs, 1H); ¹³C NMR δ22.7, 22.8, 23.5, 24.6, 25.3, 33.1, 112.3, 117.3, 143.7, 156.4, 157.3, 169.0; MS *m/z* : 205 (M+H⁺)。

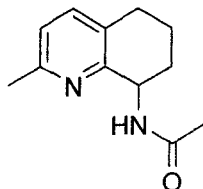
制备 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-7-基) 乙酰胺



使用小规模氢化反应的一般步骤进行 *N*-(喹啉-7-基) 乙酰胺 (33mg, 0.177mmol) 的反应 (用 NaOH 代替饱和 NaHCO₃)，由此制得 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢喹啉-7-基) 乙酰胺 (8.3mg, 25%)：¹H NMR δ1.72-1.83 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.72-2.95 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H, J=5, 17Hz), 4.29-4.40 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=4, 8Hz), 7.38 (d, 1H, J=8Hz), 8.35 (d, 1H, J=4Hz); ¹³C NMR δ23.9, 26.5, 28.7, 39.0, 45.6, 121.9, 131.4, 137.0, 147.7, 154.8, 170.1; MS *m/z* : 213 (M+Na⁺)。也分离出 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉-7-基) 乙酰胺 (6.5mg, 20%)：¹H NMR δ1.24-1.28 (s, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.70 (dd, 2H, J=6, 6Hz), 3.28 (dd, 2H, J=5, 5Hz), 6.46 (d, 1H, J=8Hz),

6.84(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.93(s, 1H), 7.03(brs, 1H); ^{13}C NMR δ 22.1, 24.7, 26.6, 37.9, 105.6, 108.3, 117.6, 129.6, 136.5, 145.1, 168.1; MS m/z : 213($\text{M}+\text{Na}^+$)。

制备 *N*-(2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺

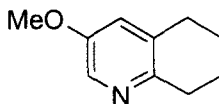


使用小规模氢化反应的一般步骤进行 *N*-(2-甲基-喹啉-8-基)乙酰胺 (159mg, 0.795mmol) 的反应(用 NaOH 代替饱和 NaHCO_3)，由此制得 *N*-(2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺 (92mg, 57%)： ^1H NMR δ 1.57-1.66(m, 1H), 1.77-1.86(m, 2H), 2.02(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.43-2.57(m, 1H), 2.68-2.73(m, 2H), 4.67-4.74(m, 1H),

6.79(brs, 1H), 6.92(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.24(d, 1H, $J=8\text{Hz}$)； ^{13}C NMR δ 21.6, 25.4, 25.8, 29.6, 31.0, 53.0, 123.4, 131.4, 139.2, 155.9, 157.2, 172.2; MS m/z : 227($\text{M}+\text{Na}^+$)。

也分离出 *N*-(2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)乙酰胺(25mg, 15%)，为比例约为 1:2 的无环和环化异构体的互变异构混合物，其具有如下数据： ^1H NMR δ 1.21-1.25(m), 1.45-1.61(m), 1.90(s), 1.90-1.95(m), 2.20(s), 2.71-2.91(m), 3.32-3.43(m), 4.00(brs), 6.56(dd, $J=8, 8\text{Hz}$), 6.63(dd, $J=8, 8\text{Hz}$), 6.66(brs), 6.83(d, $J=8\text{Hz}$), 6.87(d, $J=8\text{Hz}$), 6.94(d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(brs); MS m/z : 205($\text{M}+\text{H}^+$)。

制备 3-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉



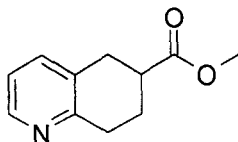
使用小规模氢化反应的一般步骤进行 3-甲氧基喹啉(181mg, 1.16mmol) 的反应，由此制得 3-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉(127mg, 65%)： ^1H NMR

δ 1.74-1.93(m, 4H), 2.75(dd, 2H, $J=6, 6\text{Hz}$), 2.85(dd, 2H, $J=6, 6\text{Hz}$), 3.82(s, 3H), 6.88(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.06(d, 1H, $J=3\text{Hz}$)； ^{13}C NMR

δ 23.0, 23.7, 29.4, 32.0, 55.9, 121.5, 132.9, 134.9, 149.8, 154.1; MS m/z ：

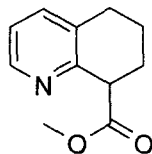
164.1 ($M+H^+$)。也分离出氢解产物的混合物(5mg)(喹啉, 通过 GC 分析, 比较市售样品, 确定为 1, 2, 3, 4-四氢喹啉和 5, 6, 7, 8-四氢喹啉)。

制备 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-6-羧酸甲酯



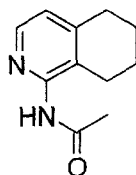
使用小规模氢化反应的一般步骤进行喹啉-6-羧酸甲酯(170mg, 0.908mmol)的反应, 由此形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-6-羧酸甲酯(49mg, 30%): ^1H NMR δ 1.91-2.05(m, 1H), 2.25-2.34(m, 1H), 2.74-2.84(m, 1H), 2.90-3.11(m, 4H), 3.74(s, 3H), 7.06(dd, 1H, $J=4, 8Hz$), 7.39(d, 1H, $J=8Hz$), 8.37(d, 1H, $J=4Hz$); ^{13}C NMR δ 26.1, 31.2, 31.7, 39.6, 52.3, 121.6, 130.5, 137.2, 147.6, 156.3, 175.7; MS m/z : 214($M+Na^+$)。也分离出 1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-羧酸甲酯(66mg, 39%)。

制备 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-羧酸甲基酯



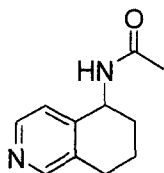
使用小规模氢化反应的一般步骤进行喹啉-8-羧酸甲基酯(156mg, 0.833mmol)的反应, 由此形成 5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-羧酸甲酯(58mg, 36%)。也分离出 1, 2, 3, 4-四氢喹啉-8-羧酸甲酯(45mg, 28%): ^1H NMR δ 1.87-1.96(m, 2H), 2.76-2.81(m, 2H), 3.40-3.45(m, 2H), 3.83(s, 3H), 6.43(dd, 1H, $J=7, 8Hz$), 7.03(d, 1H, $J=7Hz$), 7.69(d, 1H, $J=8Hz$), 7.76(brs, 1H); ^{13}C NMR δ 21.2, 28.2, 41.6, 51.7, 108.8, 113.9, 122.4, 129.8, 134.1, 148.8, 169.6; MS m/z : 192($M+H^+$)。

制备 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢异喹啉-1-基)乙酰胺



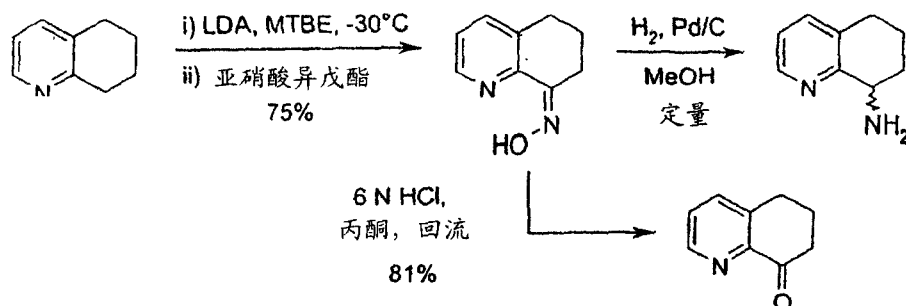
使用小规模氢化反应的一般步骤进行 *N*-(异喹啉-1-基)乙酰胺(159mg, 0.854mmol) 的反应(用 NaOH 代替饱和 NaHCO_3), 由此形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢异喹啉-1-基)乙酰胺 (96mg, 59%) : ^1H NMR δ 1.74-1.76 (m, 4H), 2.16-2.19 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$) ; ^{13}C NMR δ 22.3, 22.8, 23.8, 25.1, 29.6, 122.9, 144.4 (2C), 149.5, 150.2, 170.6 ; MS m/z : 213 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。也分离出 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-1-基)乙酰胺 (16mg, 11%) : ^1H NMR δ 2.28 (m, 3H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; ^{13}C NMR δ 27.2, 28.7, 29.7, 39.3, 127.3, 127.5, 128.0, 132.6, 137.9, 162.8, 188.0 ; MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

制备 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢异喹啉-5-基)乙酰胺

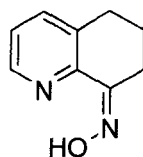


使用小规模氢化反应的一般步骤进行 *N*-(异喹啉-5-基)乙酰胺(171mg, 0.918mmol) 的反应(用 NaOH 代替饱和 NaHCO_3), 由此形成 *N*-(5, 6, 7, 8-四氢异喹啉-5-基)乙酰胺 (79mg, 45%) : ^1H NMR δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.70-1.09 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 5.03-5.11 (m, 1H), 6.63 (brd, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 8.17 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$) ; ^{13}C NMR δ 20.7, 23.7, 26.4, 30.1, 47.1, 122.9, 133.3, 146.3, 147.5, 150.7, 170.1 ; MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}^+$)。也分离出 *N*-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-5-基)乙酰胺(35mg, 20%)。

通过亚硝化 5, 6, 7, 8-四氢异喹啉来制备 (R, S)-8-氨基-5, 6, 7, 8-四氢异喹啉

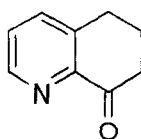


制备 6,7-二氢-5H-喹啉-8-酮



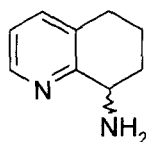
搅拌 5,6,7,8-四氢喹啉 (10.83g, 81.3mmol) 和二异丙基氨基化锂 (LDA) (22.80mL, 163mmol) 在干燥 MTBE (叔丁基甲基醚) (100mL) 中的溶液 10 分钟, 同时往所述系统中通入干燥的 N_2 (氮)。然后在丙酮-干冰浴中将所述溶液冷却至 -30°C 到 -20°C 。然后在 5 分钟内加入 2.5M 的 $n\text{BuLi}$ (正丁基锂) 在己烷 (101.0mL, 253mmol) 中的溶液。在加入过程中, 所述冷却浴的温度保持在低于 -20°C 。在 -30°C 下, 将由此制得的橙/红色混合物通过套管转移到预先冷却的亚硝酸异戊酯 (38.40mL, 285mmol) 在干燥 MTBE (100mL) 中的溶液中; 所述转移过程花费约 10 分钟。在 -30°C 下, 搅拌所得混合物 40 分钟, 这时一次性加入水 (4.80mL)。将所述淬灭的混合物缓慢升温至室温。从所述粗混合物中沉淀出褐色固体, 并过滤收集。将所述固体分离物重新溶解在 CH_2Cl_2 (300mL) 中, 然后过滤除去任何不溶的物质。在真空中除去溶剂, 残留物在 1:1 的 MTBE-己烷中进行重结晶, 形成 10.05g (75%) 标题化合物, 为米黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.87-1.96 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.93 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, $J=9, 6\text{Hz}$), 7.48 (dd, 1H, $J=9, 1\text{Hz}$), 8.52 (dd, 1H, $J=6, 1\text{Hz}$), 9.63 (brs, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.8, 23.8, 28.9, 123.4, 134.5, 136.7, 148.2, 148.9, 152.7。ES-MS m/z 163 ($M+H$)。

制备 6,7-二氢-5H-喹啉-8-酮



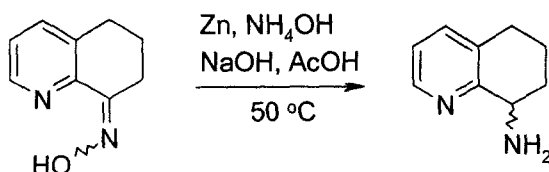
往 6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-酮肟(220mg, 1.36mmol)在丙酮(5.0mL)中的搅拌溶液中加入 6N HCl(2.0mL)。将所得混合物加热回流 16 小时,然后冷却至室温。使用最少量的 3N NaOH 将所述反应混合物变成碱性,然后用 CH₂Cl₂(3x30mL)进行萃取,将所述合并有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。对由此制得的粗物料进行闪式色谱处理(硅胶,20:2:1CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH),得到 161mg(81%)标题化合物,为淡黄色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ2.17-2.25(m, 2H), 2.82(t, 2H, *J*=7Hz), 3.04(t, 2H, *J*=6Hz), 7.37(dd, 1H, *J*=9, 6Hz), 7.66(dd, 1H, *J*=9, 1Hz), 8.71(dd, 1H, *J*=6, 1Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ22.2, 28.6, 39.2, 126.6, 137.3, 140.5, 147.6, 148.6, 196.5。ES-MS *m/z* 148(M+H)。

制备 (*R,S*)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



将 6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-酮肟(266mg, 1.64mmol)和 MeOH(2.5mL)加入氢化反应用烧瓶中。所述烧瓶用氮气吹扫 5 分钟,然后一次性加入 10%碳上的钯(Pd/C)(26mg)。所得混合物在 Parr 氢气发生器中,在 45psi 氢气中振荡 18 小时。所述残留物通过一块硅藻土进行过滤,并用 CH₂Cl₂(20mL)进行洗脱,然后在真空中除去所述溶剂。这一步骤得到 243mg(100%)的标题化合物,为淡黄色油。这种物质呈现出和上述那些相同的光谱。

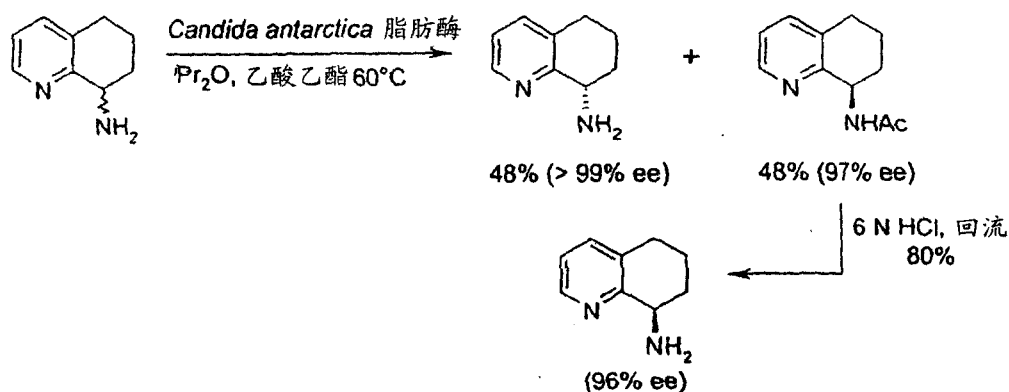
制备 (*R,S*)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



往 6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-酮肟(96kg, 554mol)在 NH₄OH(243kg)、水(279kg)和 50%NaOH(72kg)中的混合物中加入乙酸(40kg)。所述导管用水(18kg)清洗。将所述混合物调节至 50°C(约 5°C/小时),然后,分 10 份加入锌粉(144kg, 2216mol),同时保持最高温度为 65°C。完成加入后,在 50°C 下搅拌所述反应混合物 10-16 小时,然后进行在线 TLC,以确认所述反应完成。将所述反应混合物调至 22°C,然后加入 NaCl(108kg)和甲苯(720kg)。搅拌 1 小时后,在硅藻土片上过滤所述混合物,并用甲苯(2 次, 90kg)清洗。分层,并将所述有机层放在一旁。往所述水层中加入 NaCl(45kg)和甲苯(720kg),

并在硅藻土片上过滤所述反应混合物一次以上。分层之后,将所述有机层放在一旁。将所述有机层合并,并在真空中浓缩,然后溶解在二氯甲烷中。所得溶液用 2.5%NaOH 溶液(45kg)和 NH_4OH (270kg)洗涤。将所述有机层放在一旁,并用二氯甲烷(297kg)萃取所述水层。相分离之后,将有机层合并,并浓缩至干燥,制得 69kg(84%产率)标题化合物。

酶催化拆分 (*R,S*)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



制备 (*R*)-(-)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺和 (*S*)-(+)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉

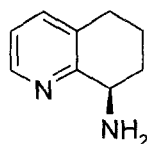


将 (*R,S*)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉(1.00g, 6.75mmol), *Candida antarctica* 脂肪酶(Novozy Me 435, 300mg)和 EtOAc(乙酸乙酯)(2.64mL, 27.0mmol)在干燥 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (二异丙醚)(15mL)中的混合物加热至 60°C , 并剧烈搅拌 3 小时。此时,所述反应混合物通过烧结的玻璃漏斗进行过滤,并浓缩。将所述粗物料进行闪式色谱处理(硅胶, 10:1 CH_2Cl_2 -MeOH, 之后是 20:2:1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (氢氧化铵)), 得到 0.62g (*R*)-(-)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺(48%), 为 97%ee(通过手性 GC, J&W CycloSil b 柱分离, 等温 150°C , (*S*)-(+)-对映体 $t_r=84.25$ 分钟, (*R*)-(-)-对映体 $t_r=86.16$ 分钟)。
 $[\alpha]_D^{25}=-177.5$ (c1.00, CHCl_3); ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.57-1.63(m, 1H), 1.74-1.79(m, 2H), 1.93(s, 3H), 2.30-2.36(m, 1H), 2.66-2.71(m, 2H), 4.78(dd, 1H, $J=14, 6\text{Hz}$), 6.97(dd, 1H, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.13(brs, 1H), 7.29(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.19(d, 1H, $J=5\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 19.5, 23.1, 28.0, 29.3, 49.9, 50.6, 122.1, 132.9, 136.9, 146.4, 154.9,

170.3。ES-MS m/z 191 (M+H)。C₁₁H₁₄N₂O·0.3H₂O 分析计算值：C, 67.53; H, 7.52; N, 14.32。测定值：C, 67.60; H, 7.20; N, 14.12。

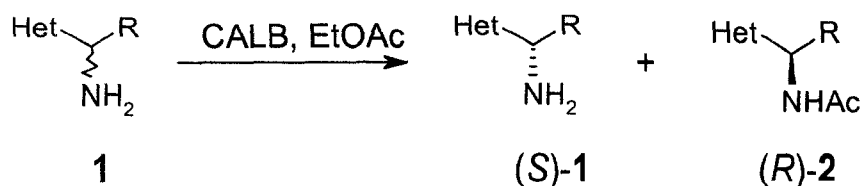
也分离出 0.48g (48%) (*S*)-(+) -8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉, 为 >99%ee (通过手性 GC, J&W CycloSil b 柱分离, 起始温度: 160°C, 起始时间: 0 分钟, 速率: 1°C/分钟, 最终温度: 130°C, 最终时间: 0 分钟, (*S*)-(+) -对映体 t_r =12.43 分钟, (*R*)-(-) -对映体 t_r =13.13 分钟)。[α]_D=+124.1 (c0.99, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52-1.62 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.91 (brs, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, J =8, 5Hz), 7.21 (dd, 1H, J =8, 1Hz), 8.26 (d, 1H, J =5Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.6, 28.7, 31.7, 51.0, 121.3, 131.2, 136.4, 146.7, 159.2。ES-MS m/z 149 (M+H)。

制备 (*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



将 (*R*)-(-)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺 (230mg, 1.21mmol, 97%ee) 在 6N HCl 水溶液 (4.0mL) 中的搅拌溶液加热至 130°C, 并保持 2 小时。此时, 将所述反应混合物冷却至室温, 并用最小量的饱和 NaOH 水溶液小心将其变成碱性, 然后用 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释。将所述相分离, 并用 CH₂Cl₂ (5x20mL) 洗涤所述水相, 然后将所述合并的有机相干燥 (MgSO₄), 并浓缩。通过硅胶 (20:2:1CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 进行洗脱) 进行闪式色谱处理, 得到 143mg (80%) (*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉, 为 96%ee (通过手性 GC, J&W CycloSil b 柱分离, 起始温度: 160°C, 起始时间: 0 分钟, 速率: 1°C/分钟, 最终温度: 130°C, 最终时间: 0 分钟, (*S*)-(+) -对映体 t_r =12.43 分钟, (*R*)-(-) -对映体 t_r =13.13 分钟)。[α]_D=-125.7 (c0.56, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52-1.62 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.91 (brs, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, J =8, 5Hz), 7.21 (dd, 1H, J =8, 1Hz), 8.26 (d, 1H, J =5Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.6, 28.7, 31.7, 51.0, 121.3, 131.2, 136.4, 146.7, 159.2。ES-MS m/z 149 (M+H)。

下表提供了酶催化拆分的另一些实施例。

表 2: 使用 *Candida antarctica* 脂肪酶进行胺的酶催化拆分

底物	条件 ^a	转化率 (%)	ee ^c (%)		分离产率(%)	
			(S)-1	(R)-2	(S)-1	(R)-2
	A	50	>99	98	48	48
	A	50	>99	98	48	48
	A	51	99	94	43	51
	B	50	99	98	45	47
	B	50	99	98	43	47
	A	51	91	88	38	48
	B	55	99	79	42	55
	A	58	61	45	41	55
	A	55	94	79	39	53
	A	56	43	46	N/d	N/d

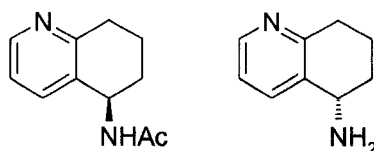
^a所有的反应均在 60°C 下进行。反应时间在 2h 到 24h 之间变化。条件 A: 反应用 4-5 当量的 EtOAc 在异丙基醚中进行; 条件 B: 反应在纯 EtOAc 中进行。^b转化率百分数由 ¹H NMR 确定。^c对映异构过量由手性 GC 确定。

拆分反应的一般步骤

将胺(1 当量; ~0.2M), *Candida antarctica* 脂肪酶 B(Novozy Me 435) (30 重量%) 和乙酸乙酯(4-5 当量)在异丙基醚(条件 A)或纯乙酸乙酯(条件 B)的混合物加热至 60°C, 并剧烈搅拌。使用从 Aldrich 购得的无水溶剂(99.9%)。所述反应的进程通过使用手性 J&W CycloSil b 柱的 GC 来监控。反应完成时(通常 2-24 小时), 所述混合物通

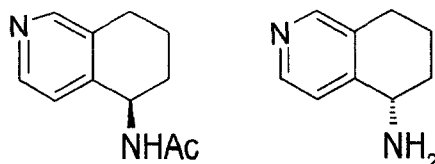
过烧结玻璃漏斗进行过滤,并用 EtOAc 或甲醇洗涤,并在真空中浓缩。通过硅胶上的色谱法分离所述未反应的胺和乙酰胺。通过手性 GC,由此比较分别制备的外消旋样品的保留时间,可以确定胺和乙酰胺的对映异构过量。旋光度使用 P3001 Kruss 旋光计进行测量。

制备 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)乙酰胺和 (*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺



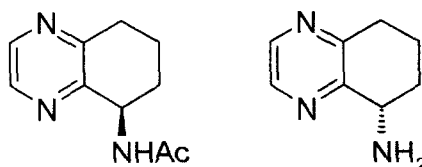
按所述一般步骤,将 5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺 (213.2mg, 1.44mmol), CALB (64mg), EtOAc (0.56mL) 和 *i*Pr₂O (4.8mL) 搅拌 6 小时。所述转化率使用 ¹H NMR 通过积分位于 5.07ppm (CHNHAc) 和 3.91ppm (CHNH₂) 的峰来确定,为 50%。在硅胶上使用 1:10 MeOH:CH₂Cl₂, 然后是 20:2:1CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 进行物料闪式色谱分离,得到 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)乙酰胺 ((132mg, 48%), 为 98%ee (手性 GC 方法:在 85°C 下等温进行 220 分钟,升温速度 5°C/分钟。至 210°C,保持 5 分钟, (*S*)-对映体 *t_r*=248.2 分钟, (*R*)-对映体 *t_r*=248.5 分钟); [α]_D=+110° (c1.32, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.69-1.81 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 5.19-5.27 (m, 1H), 5.78 (brs, 1H), 7.10 (dd, 1H, *J*= 7.8, 4.8Hz), 7.58 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 8.41 (d, 1H, *J*=4.8Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.2, 23.8, 30.1, 32.6, 47.4, 121.9, 133.0, 136.9, 148.7, 157.7, 170.0; MS *m/z* : 191 (M+H⁺)。所述未反应的 (*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺 (以 48%产率 (103mg) 分离和 99%ee (手性 GC: (*S*)-对映体 *t_r*=236.0 分钟, (*R*)-对映体 *t_r*=236.6 分钟); [α]_D=+39° (c1.03, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.50-1.70 (m, 3H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 2H), 2.76-2.99 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, *J*=7.8, 4.5Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 8.35 (dd, 1H, *J*=4.5, 1.5Hz) ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.8, 32.9, 34.0, 49.6, 121.7, 136.2, 136.6, 148.1, 157.3 ; MS *m/z* : 149 (M+H⁺)。

制备 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基)乙酰胺和 (*S*)-5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基胺



按所述一般步骤, 将 5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基胺 (268.3mg, 1.81mmol), CALB(80mg), EtOAc(0.71mL) 和 *i*Pr₂O(6.0mL) 搅拌 23 小时。所述转化率使用 ¹H NMR 通过积分位于 5.16ppm(CHNHAc) 和 3.90ppm(CHNH₂) 的峰来确定, 为 51%。在硅胶上使用 1:4 MeOH:CH₂Cl₂, 然后是 4:1:1CH₂Cl₂- MeOH-NH₄OH 进行闪式色谱分离, 得到 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基) 乙酰胺((181mg, 51%), 为 94%ee(手性 GC 方法: 160°C 下进行 20 分钟, 升温速率 5°C/分钟, 至 200°C, 保持在 200°C 下 20 分钟, (*S*)-对映体 *t*_r=38.3 分钟, (*R*)-对映体 *t*_r=39.1 分钟); [α]_D=+95°(c1.81, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.58-1.69(m, 1H), 1.70-1.92(m, 2H), 1.96(s, 3H), 1.94(2.04(m, 1H), 2.61-2.68(m, 2H), 5.00-5.10(m, 1H), 6.82(brd, 1H, *J*=8.7Hz), 7.05(d, 1H, *J*=5.4Hz), 8.13(s, 1H), 8.17(d, 1H, *J*=5.4Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.6, 21.6, 24.4, 28.1, 45.1, 120.9, 131.4, 144.6, 145.4, 148.6, 168.4; MS *m/z*: 191(M+H⁺), 132(M-NHAc)。所述未反应的 (*S*)-5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基胺(以 43%产率(114mg)分离和 99%ee(手性 GC: (*S*)-对映体 *t*_r=15.9 分钟, (*R*)-对映体 *t*_r=16.2 分钟); [α]_D=+63°(c1.14, CHCl₃)。 ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.26-1.69(m, 3H), 1.70-1.85(m, 1H), 1.86-2.11(m, 2H), 2.67-2.79(m, 2H), 3.91(t, 1H, *J*=5.4Hz), 7.32(d, 1H, *J*=4.3Hz), 8.32(s, 1H), 8.37(d, 1H, *J*=4.3Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 20.1, 26.7, 33.7, 49.3, 122.5, 132.6, 147.6, 149.9, 150.8; MS *m/z*: 149(M+H⁺), 132(M-NH₂)。

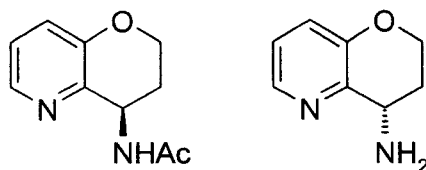
制备 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-5-基) 乙酰胺和 (*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺



按所述一般步骤, 将 5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺(263mg, 1.76mmol), CALB(45mg) 和 EtOAc(7.0mL) 搅拌 2 小时。所述转化率使用 ¹H NMR 通过积分位于 4.94ppm(CHNHAc) 和 4.01ppm(CHNH₂) 的峰来确定, 为 50%。在硅胶上使用 1:4 MeOH:EtOAc, 然后是 1:1:4NH₄OH: MeOH: EtOAc 进行物料闪式色谱分离, 得到 (*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基) 乙酰胺((157mg, 47%), 为 98%ee(手性 GC 方法: 130°C 进行 180 分钟, (*S*)-对映体 *t*_r= 183.5 分钟, (*R*)-对映体 *t*_r=183.7 分钟); [α]_D=-78°(c1.40, CHCl₃); ¹H

NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.62–1.75(m, 1H), 1.85–2.04(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.48–2.57(m, 1H), 2.90–3.13(m, 2H), 4.96–5.03(m, 1H), 6.34(brs, 1H), 8.35(d, 1H, $J=2.4$ Hz), 8.39(d, 1H, $J=2.4$ Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 19.9, 23.6, 29.7, 31.8, 50.6, 142.1, 143.3, 152.0, 154.0, 170.7; MS m/z : 214(M+Na⁺)。所述未反应的(*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺(以45%产率分离(118mg)和99%ee((*S*)-对映体 $t_r=25.9$ 分钟, (*R*)-对映体 $t_r=29.0$ 分钟); $[\alpha]_D^{25}=+61^\circ$ (c0.71, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 1.62–1.79(m, 1H), 1.80–2.18(m, 4H), 2.18–2.30(m, 1H), 2.91–3.01(m, 2H), 4.07(dd, 1H, $J=8.4, 5.4$ Hz), 8.32–8.38(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) : δ 19.7, 31.7, 32.2, 51.5, 142.0, 142.5, 152.6, 155.4; MS m/z : 150(M+H⁺), 133(M-NH₂)。

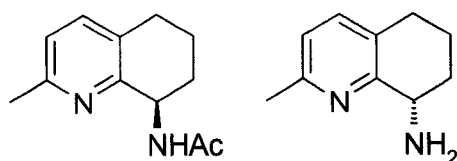
制备(*R*)-*N*-(3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基)乙酰胺和(*S*)-3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基胺



按所述一般步骤,将3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基胺(243mg, 1.62mmol), CALB(73mg)和EtOAc(6.0mL)搅拌2小时。所述转化率使用¹H NMR通过积分位于7.93ppm(CHNHAc)和8.16ppm(CHNH₂)的峰来确定,为50%(并不能分辨CHNH₂和CHNHAc的信号)。在硅胶上使用1:10 MeOH:CH₂Cl₂,然后是1:1:10NH₄OH: MeOH:CH₂Cl₂进行物料闪式色谱分离,得到(*R*)-*N*-(3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基)乙酰胺((145mg, 47%),为98%ee(手性GC方法:140°C下进行16分钟,升温速率5°C/分钟,至160°C,在160°C下保持50分钟, (*S*)-对映体 $t_r=41.5$ 分钟, (*R*)-对映体 $t_r=40.9$ 分钟); $[\alpha]_D^{25}=-69^\circ$ (c1.45, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.91–2.00(m, 1H), 1.97(s, 3H), 2.47–2.57(m, 1H), 4.18–4.22(m, 2H), 4.85–4.92(m, 1H), 6.97(m, 2H), 7.24(brs, 1H), 7.93–7.95(dd, 1H, $J=1.8, 3.9$ Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 23.3, 28.9, 47.2, 64.4, 124.3, 124.7, 141.3, 141.7, 152.0, 170.9; MS m/z : 215(M+Na⁺)。所述未反应的(*S*)-3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基胺(以43%产率分离(104mg)和99%ee((*S*)-对映体 $t_r=14.7$ 分钟, (*R*)-对映体 $t_r=15.6$ 分钟); $[\alpha]_D^{25}=-13^\circ$ (c0.72, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.84(brs, 2H), 1.90–2.01(m, 1H), 2.24–2.34(m, 1H), 4.12(dd,

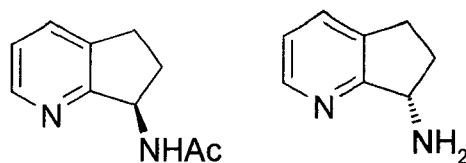
1H, $J=5.7, 6.9\text{Hz}$), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H, $J=1.8, 3.6\text{Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31.5, 47.8, 64.2, 123.8, 124.5, 142.1, 147.0, 151.1; MS m/z : 151.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 134.0 ($\text{M}-\text{NH}_2$); $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 分析计算值: C, 63.22; H, 6.76; N, 18.43。测定值: C, 62.99; H, 6.81; N, 18.22。

制备 (*R*)-*N*-(2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺和 (*S*)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基胺



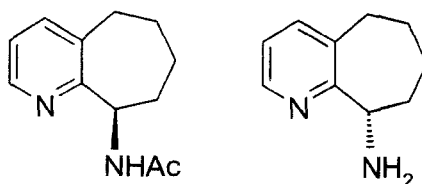
按所述一般步骤,将 2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基胺 (412.7mg, 2.78mmol), CALB (128mg), EtOAc (0.63mL) 和 $i\text{Pr}_2\text{O}$ (7mL) 搅拌 9 小时。所述转化率使用 ^1H NMR 通过积分位于 4.73ppm (CHNHAc) 和 4.00ppm (CHNH_2) 的峰来确定,为 51%。在硅胶上使用 1:10 MeOH: CH_2Cl_2 , 然后是 10:1:1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 进行物料闪式色谱分离,得到 (*R*)-*N*-(2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺 ((167mg, 47%), 为 88%ee (手性 GC 方法: 起始温度 140°C , 起始时间 22 分钟, 升温速率 $1^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 最终温度 150°C , 最终时间 70 分钟, (*S*)-对映体 $t_r=89.4$ 分钟, (*R*)-对映体 $t_r=91.6$ 分钟); $[\alpha]_D=-102^\circ$ (c 1.67, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.56-1.66 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.61 (ddd, 1H, $J=13.2, 5.1, 5.1\text{Hz}$), 2.76 (t, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 4.72-4.79 (m, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.1, 23.8, 24.2, 28.2, 29.6, 51.5, 122.4, 130.1, 137.8, 154.4, 155.7, 170.8; MS m/z : 205 ($\text{M}+\text{H}^+$), 146 ($\text{M}-\text{NHAc}$)。所述未反应的 (*S*)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基胺 (以 38% 产率分离 (107mg) 和 91%ee (手性 GC: (*S*)-对映体 $t_r=19.9$ 分钟, (*R*)-对映体 $t_r=20.6$ 分钟) ; $[\alpha]_D=+65^\circ$ (c 1.07, CHCl_3) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.62-1.82 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.61-2.82 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.4, 24.6, 29.1, 32.6, 51.8, 121.7, 128.6, 137.6, 155.9, 159.0; MS m/z : 163 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

制备 (*R*)-*N*-(6,7-二氢-5*H*-[1]氮茛-7-基)乙酰胺和 (*S*)-6,7-二氢-5*H*-[1]氮茛-7-基胺



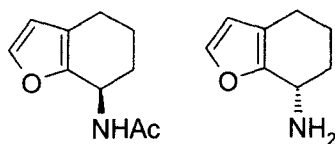
按所述一般步骤,将 6,7-二氢-5*H*-[1]氮茛-7-基胺(271mg, 2.02mmol), CALB(81mg)和 EtOAc(6.5mL)搅拌 7 小时。所述转化率使用 ^1H NMR 通过积分位于 5.17ppm(CHNHAc)和 4.21ppm(CHNH_2)的峰来确定,为 55%。在硅胶上使用 1:10 MeOH: CH_2Cl_2 , 然后是 1:1:4 NH_4OH : MeOH: CH_2Cl_2 进行物料闪式色谱分离,得到 (*R*)-*N*-(6,7-二氢-5*H*-[1]氮茛-7-基)乙酰胺((194mg, 41%)。所述乙酰胺的两个对映体不能通过 GC 或 HPLC 拆分,因此 %ee 不得不通过间接方法来确定。用 1N HCl 处理少量的乙酰胺样品,将其转化成胺,并通过进行手性 GC 将胺拆分(手性 GC 方法:85°C 下进行 120 分钟,升温速率 5°C/分钟,至 210°C,最终时间 5 分钟; (*S*)-对映体 t_r =124.3 分钟, (*R*)-对映体 t_r =126.1 分钟),得到 %ee 为 79%; $[\alpha]_D^{25}=-41^\circ$ (c1.49, CHCl_3); ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 1.75-1.89(m, 1H), 2.07(s, 3H), 2.80-2.98(m, 3H), 5.19-5.27(m, 1H), 6.32(brs, 1H), 7.14(dd, 1H, $J=7.5, 5.0\text{Hz}$), 7.55(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.39(d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 23.6, 28.3, 33.9, 55.7, 123.0, 133.3, 137.2, 148.2, 148.4, 162.7, 171.0。所述未反应的 (*S*)-6,7-二氢-5*H*-[1]氮茛-7-基胺(以 42%产率分离(113mg)和 99%ee(手性 GC, (*S*)-对映体 t_r =124.3 分钟, (*R*)-对映体 t_r =126.1 分钟),并呈现出和所述原料相同的光谱: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 1.68-1.88(m, 1H), 2.50-2.61(m, 3H), 2.75-2.86(m, 1H), 2.92(ddd, 1H, $J=13.2, 9.0, 3.0\text{Hz}$), 4.32(dd, 1H, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.08(dd, 1H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.51(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.40(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$)。通过柱色谱纯化之后,所述胺的深颜色妨碍了其旋光度的测量。

制备 (*R*)-*N*-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基)乙酰胺和 (*S*)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基胺



按所述一般步骤,将 6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基胺(195mg, 1.20mmol), CALB(59mg), EtOAc(0.48mL)和 *i*Pr₂O(4.6mL)搅拌 24 小时。所述转化率使用 ¹H NMR 通过积分位于 5.05ppm(CHNHAc)和 4.34ppm(CHNH₂)的峰来确定,为 58%。在硅胶上使用 1:10 MeOH:CH₂Cl₂, 然后是 1:1:4NH₄OH: MeOH:CH₂Cl₂ 进行物料闪式色谱分离,得到 (*R*)-*N*-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基)乙酰胺((134mg, 55%), 为 45%ee(手性 GC 方法: 180°C 15 分钟,升温速率为 10°C/分钟,至 210°C,保持 10 分钟, (*S*)-(-)-对映体 *r_t*=17.4 分钟, (*R*)-(+)-对映体 *r_t*=17.1 分钟); [α]_D=-10°(c1.34, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.09-1.31(m, 2H), 1.80-2.03(m, 3H), 2.06(s, 3H), 2.24(d, 1H, *J*=13.5Hz), 2.65-2.71(m, 1H), 2.75-2.85(m, 1H), 4.96-5.01(m, 1H), 7.06(dd, 1H, *J*=7.0, 4.8Hz), 7.38(d, 1H, *J*=7.0Hz), 8.11(brs, 1H), 8.28(d, 1H, *J*=4.8Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 24.0, 27.3, 30.1, 34.5, 34.8, 53.8, 122.8, 137.0, 137.5, 145.5, 159.2, 169.6; MS *m/z*: 205(M+H⁺)。所述未反应的 (*S*)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基胺(以 41%产率分离(81mg)和 61%ee(手性 GC, (*S*)-对映体 *r_t*=5.81 分钟, (*R*)-对映体 *r_t*=6.00 分钟); [α]_D=+2°(c1.13, CHCl₃); 并呈现出和所述原料相同的光谱: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.20-1.35(m, 1H), 1.36-1.53(m, 1H), 1.75-2.01(m, 4H), 2.15(brs, 2H), 2.69-2.77(m, 2H), 4.16(d, 1H, *J*=8.7Hz), 6.95-7.06(m, 1H), 7.32(d, 1H, *J*=6.0Hz), 8.34(brs, 1H)。

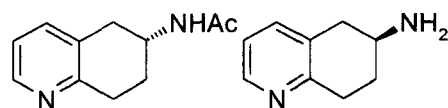
制备 (*R*)-*N*-(4,5,6,7-四氢苯并呋喃-7-基)乙酰胺和 (*S*)-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-7-基胺



按所述一般步骤,将 4,5,6,7-四氢苯并呋喃-7-基胺(150mg, 1.09mmol), CALB(45mg), EtOAc(0.43mL)和 *i*Pr₂O(4.0mL)搅拌 17 小时。所述转化率使用 ¹H NMR 通过积分位于 5.09ppm(CHNHAc)和 3.95ppm(CHNH₂)的峰来确定,为 55%。在硅胶上使用 1:20 MeOH:CH₂Cl₂, 然后是 1:1:4NH₄OH: MeOH:CH₂Cl₂ 进行物料闪式色谱分离,得到 (*R*)-*N*-(4,5,6,7-四氢苯并呋喃-7-基)乙酰胺((104mg, 53%), 为 79%ee(手性 GC 方法: 120°C 下进行 5 分钟,升温速率为 2°C/分钟,至 160°C,在 160°C 下保持 20 分钟, (*S*)-(-)-对映体 *r_t*=43.6 分钟, (*R*)-(+)-对映体 *r_t*=45.8 分钟); [α]_D=+58°(c1.04, CHCl₃); ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.65-1.86(m, 3H), 1.90-1.2.04(m, 1H), 1.94(s, 3H),

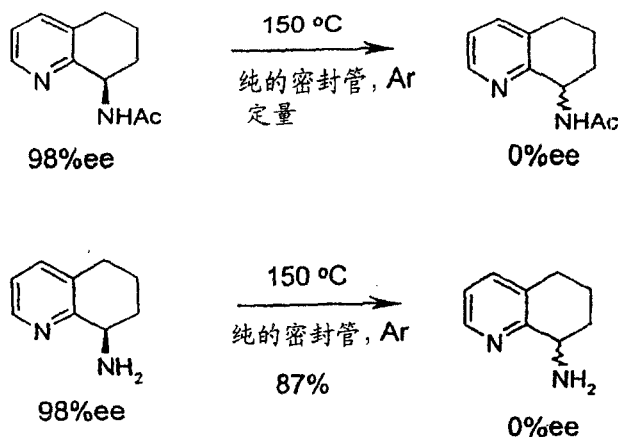
2.30-2.50(m, 2H), 5.09(brs, 1H), 6.16(s, 1H), 7.24(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 20.6, 22.4, 23.6, 31.0, 43.6, 110.7, 120.9, 142.2, 148.8, 170.1; MS m/z : 180($\text{M}+\text{H}^+$)。所述未反应的(*S*)-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-7-基胺(以39%产率分离(59mg)和94%ee(手性GC, (*S*)-对映体 t_r =12.6分钟, (*R*)-对映体 t_r =13.5分钟); $[\alpha]_D^{25}=-18^\circ$ (c 0.59, CHCl_3); ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.50-1.75(m, 4H), 1.76-1.90(m, 1H), 2.01-2.20(m, 1H), 2.30-2.50(m, 2H), 3.94(t, 1H, J =5.7Hz), 6.17(d, 1H, J =1.5Hz), 7.26(d, 1H, J =1.5Hz); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 21.1, 22.6, 34.0, 45.5, 110.5, 117.9, 141.3, 153.6; MS m/z : 160($\text{M}+\text{Na}^+$)。

制备(*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)乙酰胺和(*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基胺



按所述一般步骤, 将5,6,7,8-四氢喹啉-6-基胺(251.4mg, 1.70mmol), CALB(75mg), EtOAc(0.60mL)和 $i\text{Pr}_2\text{O}$ (4.8mL)搅拌23小时。这时, 所述反应混合物中5,6,7,8-四氢喹啉-6-基胺和 *N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)乙酰胺的对映异构过量分别为15%和62%(手性GC方法: 160°C下进行10分钟, 升温速率1°C/分钟, 至150°C, 保持50分钟: (*S*)-2 j_{rt} =81.7分钟, (*R*)-2 j_{rt} =82.2分钟); (*S*)-1 j_{rt} =10.2分钟, (*R*)-1 j_{rt} =10.5分钟)。再加入2.0ml EtOAc和75mg CAL, 并将所述反应混合物搅拌5小时。所述粗反应混合物中(*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基胺和(*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)乙酰胺的对映异构过量分别为43%和46%, 并终止所述反应。

外消旋(*R*)-*N*-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺和(*R*)-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-胺



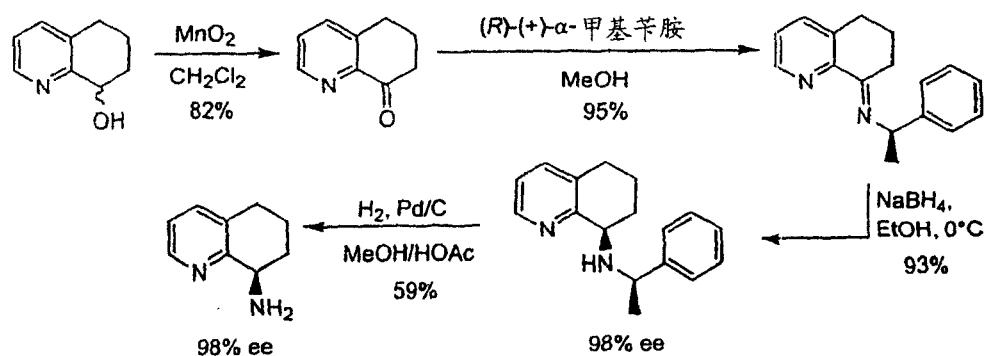
将 (*R*)-5,6,7,8-*N*-(四氢异喹啉-8-基)乙酰胺 (200mg; 98%ee, 由手性 GC 确定) 置于用氩气吹扫的密封压力管中。将所述反应管置于热 (150°C) 的油浴中, 直到所述原料熔融, 并继续加热 40 分钟。这时, 所述原料的对映异构过量为 0%ee, 相比原料的 ee% 来说其 ^1H NMR 并未改变。所述外消旋产物的产率为 200mg (100%)。

在圆底烧瓶中, 使用加热套管将 (*R*)-(5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-胺 (38g; 98%ee, 由手性 GC 确定) 加热至 150°C。30 分钟后, 观察到完全外消旋 (手性 GC), 所述原料的颜色转为深色。将所述反应容器冷却至室温。将所述物料进行 Kugelrohr 蒸馏, 制得胺, 产率为 87% (33g)。

外消旋 (*R*)-5,6,7,8-*N*-(四氢异喹啉-5-基)乙酰胺

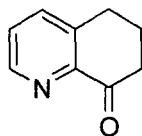
将 (*R*)-5,6,7,8-*N*-(四氢异喹啉-5-基)乙酰胺 (60mg; 94%ee, 由手性 GC 确定) 置于用氩气吹扫的密封压力管中。将所述反应管置于热 (150°C) 的油浴中, 直到所述原料熔融, 并继续加热 2 小时。这时, 所述原料的对映异构过量为 0%ee, 相比原料的 ee% 来说其 ^1H NMR 并未改变。所述外消旋产物的产率为 60mg (100%)。

不对称合成 (*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉



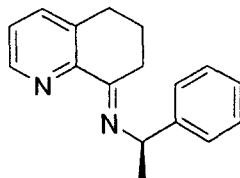
注意：根据所用的手性助剂(即，(*R*)-(+)或(*S*)-(-)- α -甲基苄胺，均可商业购得)，这种方法可以用于产生对映体纯形式的(*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉或(*S*)-(+)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉。按照 Bridger 等人的 PCT 国际申请 PCT/CA00/00321 中所述的步骤可以制备 8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉的中间体。为进行说明，说明了(*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉的合成。

制备 6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-酮



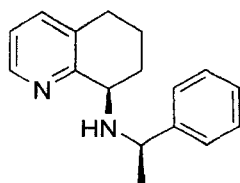
往 8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉(13.96g, 93.6mmol)在干燥 CH_2Cl_2 (400mL)中的搅拌溶液中加入固体小于 5 微米的活化 85%MnO₂(氧化锰 IV)(82.22g, 804mmol)。将所得黑色悬浮液搅拌 18 小时，这时，通过一片硅藻土将所述混合物过滤，并用 CH_2Cl_2 (3x50mL)洗涤。将所述合并的洗涤液浓缩形成 11.27g (82%) 标题化合物，为淡黄色固体，它可用于随后的反应，无需进行纯化。这种物料呈现出和上述那些相同的光谱。

制备(*R*)-(-)-(6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-基(ylidene))-(1-苯基乙基)-胺



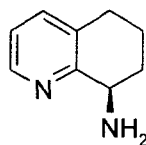
使用注射器往 6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-酮(3.02g, 20.5mmol)在干燥 MeOH(100mL)中的搅拌溶液中加入(*R*)-(+) - α -甲基苄胺(2.61mL, 20.5mmol)。将所得混合物搅拌 24 小时，这时，加入额外的(*R*)-(+) - α -甲基苄胺(0.26mL, 2.0mmol)，并再搅拌所述反应混合物 24 小时。在真空中除去所述溶剂，并在减压条件(0.1 托)下，在室温下干燥 3 天，制得 5.38g (95%) 标题化合物，为红色/褐色固体。[α]_D²⁰ = -126.0 (c1.04, CHCl_3)；¹H NMR(CDCl_3) δ 1.55(d, 3H, *J*=6.9Hz), 2.17-2.29(m, 2H), 7.35(t, 2H, *J*=7.8Hz), 4.39(q, 1H, *J*=6.6Hz), 4.72(t, 1H, *J*=4.7Hz), 5.50(brs, 1H), 7.07(dd, 1H, *J*=7.5, 5.1Hz), 7.20-7.47(m, 6H), 8.37(d, 1H, *J*=2.4Hz)；¹³C NMR(CDCl_3) δ 21.99, 25.68, 28.29, 53.79, 98.12, 122.43, 126.33, 127.03, 128.92, 132.63, 135.09, 139.47, 146.36, 150.48。ES-MS *m/z* 251 (M+H)。

制备 (-)-(1-(*R*)-1-苯基乙基)-(8-(*R*)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-胺



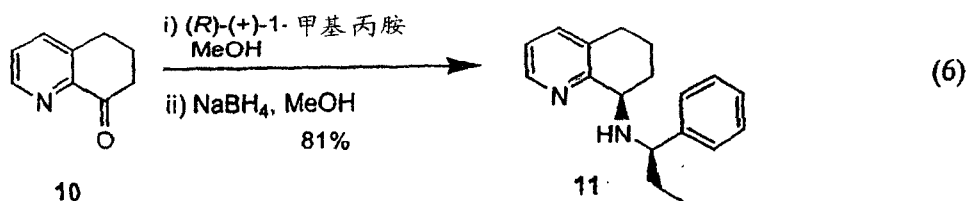
往 (*R*)-(-)-(6,7-二氢-5*H*-喹啉-8-基)-(1-苯基乙基)-胺 (500mg, 2.00mmol) 在干燥乙醇 (EtOH) (40mL) 中的搅拌冷 (0°C) 溶液中一次性加入固体 NaBH₄ (硼氢化钠) (227mg, 6.00mmol)。在 0°C 下搅拌所得混合物 3 小时, 然后缓慢升至室温, 并再搅拌 18 小时。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (40mL), 并分离各相。用 CH₂Cl₂ (3x50mL) 萃取所述水层, 干燥所述合并的有机萃取物 (MgSO₄), 并浓缩。对所述粗物料进行闪式色谱处理 (硅胶, 20:2:1CHCl₃-MeOH-NH₄OH), 制得 470mg (93%) 标题化合物, 为 98%ee (由手性 GC, J&W CycloSil b 柱分离, 等温 180°C, (*R,R*)-非对映体 Mer_{rt}=46.10 分钟, (*S,R*)-diastereo Mer_{rt}=46.92 分钟)。[α]_D²⁰=-31.0 (c0.65, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (d, 3H, *J*=7Hz), 1.55-1.64 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 3H), 3.86 (t, 1H, *J*=6Hz), 4.10 (q, 1H, *J*=7Hz), 7.05 (dd, 1H, *J*=8, 4Hz), 7.14-7.46 (m, 6H), 8.42 (d, 1H, *J*=4Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.9, 24.7, 30.1, 31.1, 58.3, 58.8, 77.1, 77.5, 77.9, 122.4, 127.3, 127.5, 128.7, 137.4, 147.2。ES-MS *m/z* 253 (M+H)。

制备 (*R*)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉

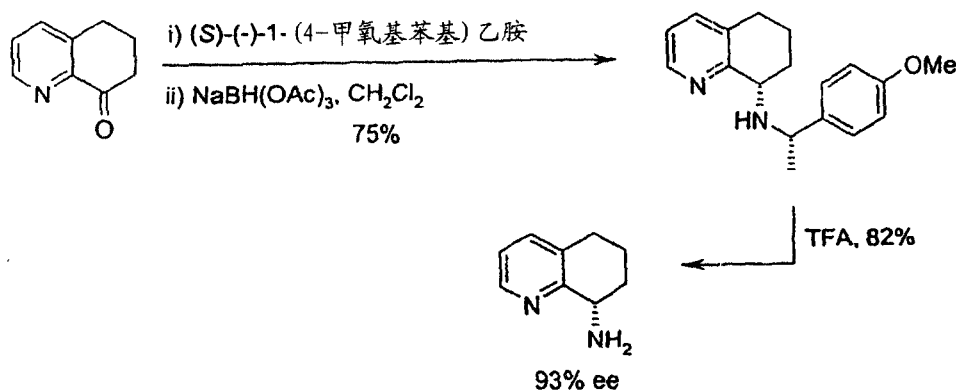


用氮气冲洗 (-)-(1-(*R*)-1-苯基乙基)-(8-(*R*)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-胺 (140mg, 0.55mmol) 和乙酸 (127μL, 2.20mmol) 在干燥 MeOH (3mL) 中的溶液, 然后加入碳上的 10% 钯 (32mg); 所述混合物在 Parr 振荡器上进行氢化反应 (50psi) 18 小时。通过一片硅藻土过滤所述粗物料, 并用 MeOH (3x10mL) 洗涤, 然后将所述合并洗涤液浓缩。对所述粗物料进行闪式色谱处理 (硅胶, 20:2:1CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), 制得 49mg (59%) 标题化合物, 为 98%ee (由手性 GC 分离, J&W CycloSil b 柱, 起始温度: 160°C, 起始时间: 0 分钟, 速率: 1°C/分钟, 最终温度: 130°C, 最终时间: 0 分钟, (*S*)-(+)-对映体 *t*_r=12.43 分钟, (*R*)-(-)-对映体 *t*_r=13.13 分钟)。[α]_D²⁰=-124.3 (c0.42, CHCl₃)。这种物料的光谱和以上所述的那些相同。

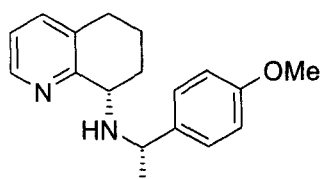
以下显示了使用 (*R*)-(+)-1-苯基丙胺作为手性助剂的另一实施例。



使用(S)-(-)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺作为手性助剂,不对称合成(S)-(-)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉

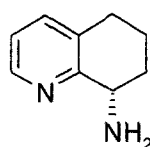


制备(1-(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-(8-(S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-胺



往6,7-二氢-5H-喹啉-8-酮(630mg, 4.28mmol)和(S)-(-)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺(647mg, 4.28mmol)在干燥CH₂Cl₂(15mL)中的搅拌溶液中一次性加入固体三乙酰氧基硼氢化钠(1.44g, 6.42mmol)。搅拌所得混合物16小时。此时,加入1N NaOH水溶液(10mL)来淬灭所述反应。分离所述层,并用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取所述水相。干燥(MgSO₄)所述合并有机级分,然后在真空中浓缩。对由此制得的残留物进行闪式色谱处理(硅胶,乙酸乙酯),制得905mg(75%)标题化合物,为淡黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.49(m, 1H), 7.37-7.30(m, 3H), 7.04(m, 1H), 6.84(dd, *J*=3.3, 1.0Hz, 1H), 4.03(dd, *J*=6.6, 6.6Hz), 3.85-3.78(m, 4H), 2.73-2.65(m, 3H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.57-1.43(m, 4H)。

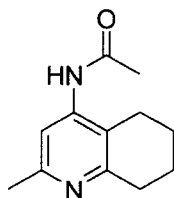
制备(S)-(+)-8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



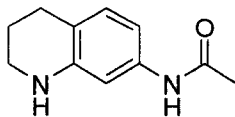
在圆底烧瓶中加入(1-(*S*)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-(8-(*S*)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-胺(341mg, 1.2mmol)和三氟乙酸(5mL)。在60℃下搅拌所得溶液4小时。这时,在真空中除去大部分三氟乙酸,用CH₂Cl₂(20mL)处理所述残留物,并加入5N NaOH水溶液(10mL)。分离各层,并用CH₂Cl₂(3x20mL)萃取所述水相。干燥(MgSO₄)所述合并的有机层,并在真空中浓缩,制得146mg(82%)标题化合物,为黄色油,93%ee(由手性GC分离, J&W CycloSil B柱,起始温度:160℃,起始时间:0分钟,速率:1℃/分钟,最终温度:130℃,最终时间:0分钟, (*S*)-(+)-对映体_{rt}=12.43分钟, (*R*)-(-)-对映体_{rt}=13.13分钟。这种物料的光谱和以上所述的那些相同。

根据上述方法,制备其它化合物,所述化合物为:

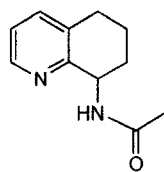
N-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-4-基)-乙酰胺



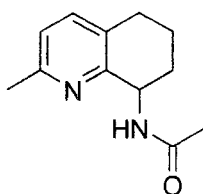
N-(1,2,3,4-四氢-喹啉-7-基)-乙酰胺



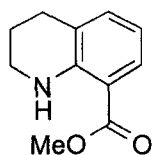
N-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-乙酰胺



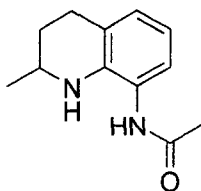
(*R,S*)-N-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-8-基)-乙酰胺



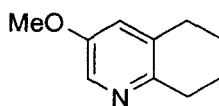
1,2,3,4-四氢-喹啉-8-羧酸甲酯



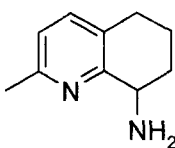
(R, S)-N-(2-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-喹啉-8-基)-乙酰胺



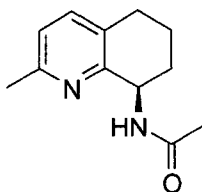
3-甲氧基-5, 6, 7, 8-四氢-喹啉



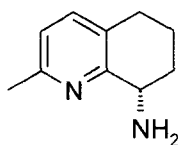
(R, S)-8-氨基-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉



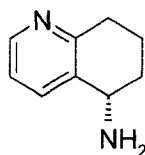
(R)-N-(2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢-喹啉-8-基)-乙酰胺



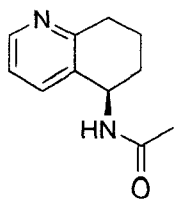
(S)-8-氨基-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉



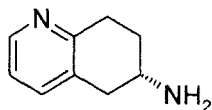
(S)-5-氨基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉



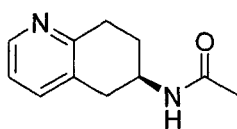
(R)-N-(5, 6, 7, 8-四氢-喹啉-5-基)-乙酰胺



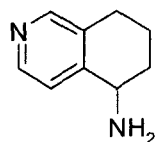
(S)-6-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉



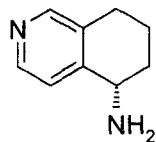
(R)-N-(5,6,7,8-四氢-喹啉-6-基)-乙酰胺



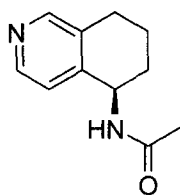
(R,S)-5-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉



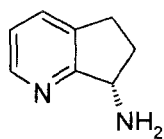
(S)-5-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉



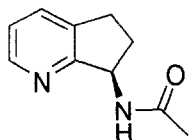
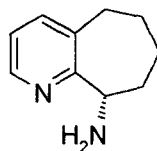
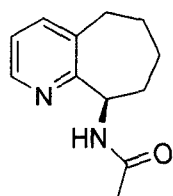
(R)-N-(5,6,7,8-四氢-异喹啉-5-基)-乙酰胺



(S)-6,7-二氢-5H-[1]萘茛-7-基胺



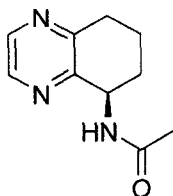
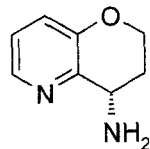
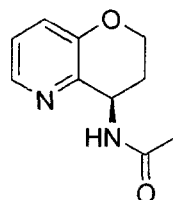
(R)-N-(6,7-二氢-5H-[1]萘茛-7-基)-乙酰胺

(S)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基胺(R)-N-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*b*]吡啶-9-基)-乙酰胺

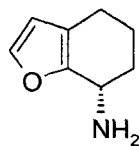
(S)-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基胺



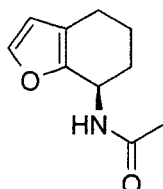
(R)-N-(5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)乙酰胺

(S)-3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基胺(R)-N-(3,4-二氢-2*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基)乙酰胺

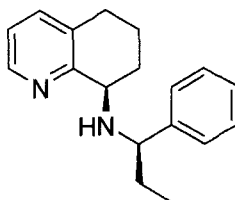
(*S*)-4, 5, 6, 7-四氢苯并呋喃-7-基胺



(*R*)-*N*-(4, 5, 6, 7-四氢苯并呋喃-7-基) 乙酰胺



(1-(*R*)-1-苯基丙基)-(8-(*R*)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-8-基)-胺



应理解，本文所述的实施例和实施方式仅仅用于说明的目的，并且本领域技术人员可以就此提出各种修改或变化，结合到本申请的精神和范围，以及权利要求书的范围内。本文所引用的全部公开文献、专利和专利申请均参考引用于此。

引用上述文献决不是认为以上任意所述的均为相关的已有技术，也不是任意接受这些文献的内容或日期。