

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 217/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780046181.X

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101558043A

[22] 申请日 2007.12.10

[21] 申请号 200780046181.X

[30] 优先权

[32] 2006.12.12 [33] US [31] 60/874,456

[86] 国际申请 PCT/US2007/025262 2007.12.10

[87] 国际公布 WO2008/073389 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.12

[71] 申请人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 彼得·X·王 加里·L·坎特雷尔

丹·P·马格帕伦格兰

弗兰克·W·莫泽 鲍 健

克里斯托弗·W·格罗特

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 曹立莉

权利要求书 9 页 说明书 23 页

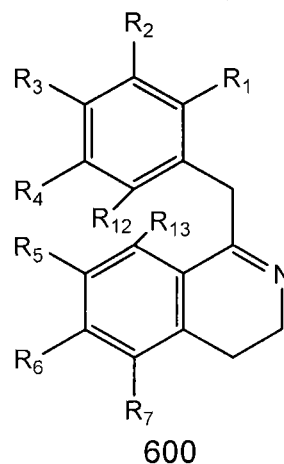
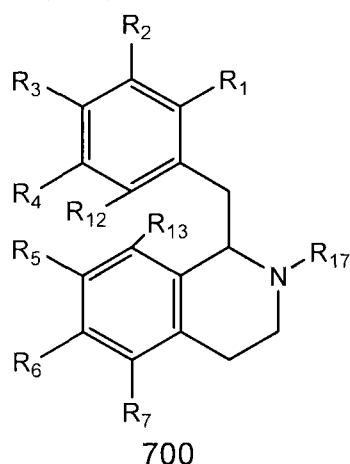
[54] 发明名称

由二氢异喹啉制备六氢异喹啉

[57] 摘要

本发明涉及合成吗啡喃的方法。特别是，涉及不对称还原 3,4-二氢异喹啉中的亚胺部分以制备四氢异喹啉，然后 Birch 还原以制备六氢异喹啉的方法。在多种实施方案中，所述 3,4-二氢异喹啉包含被不稳定的保护基保护的酚部分。在其它实施方案中，该亚胺还原反应混合物包含四氟硼酸银。

1. 制备相应于式 700 的 1,2,3,4-四氢异喹啉的方法, 包括在四氟硼酸银和氢源的存在下用不对称催化剂处理相应于式 600 的 3,4-二氢异喹啉



其中

R_1 和 R_7 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{111}$;

R_2 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{211}$;

R_3 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{311}$;

R_4 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{411}$;

R_5 和 R_6 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{511}$;

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$;

R_{13} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{511}$;

R_{17} 为氢或酰基;

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{211} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$;

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{311} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$;

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{411} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

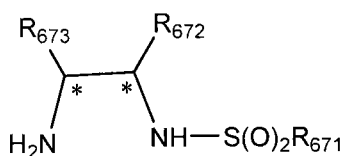
R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{511} 为氢、烃基或取代的烃基; 和

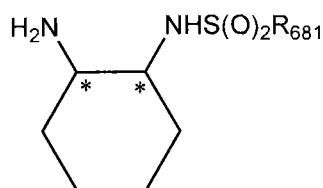
R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中

- R_2 为 $-OR_{211}$;
 R_{211} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$; 和
 R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烷基或芳基。
3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中
 R_3 为 $-OR_{311}$;
 R_{311} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$; 和
 R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烷基或芳基。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的方法, 其中
 R_4 为 $-OR_{411}$;
 R_{411} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$; 和
 R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 独立地为烷基或芳基。
5. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中 R_{12} 为烷基、烯丙基、苄基或卤素。
6. 权利要求 1 至 5 中任一项的方法, 其中 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 为甲基。
7. 权利要求 1 的方法, 其中 R_3 为甲氧基, R_4 为羟基、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)Ph$ 或 $-OSO_2CH_3$, R_6 为甲氧基, 且 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 为氢。
8. 权利要求 1 至 7 中任一项的方法, 其中每当量的 3,4-二氢异喹啉使用约 0.005g 至约 0.015g 的四氟硼酸银。
9. 权利要求 1 至 8 中任一项的方法, 其中反应混合物的温度为约 20°C 至约 30°C 。
10. 权利要求 1 至 9 中任一项的方法, 其中所述不对称催化剂包括金属或金属源和手性配体。
11. 权利要求 10 的方法, 其中所述金属或金属源选自钪、钪络合物、钇、钇络合物、铈、铈络合物、镱、镱络合物和其组合。
12. 权利要求 10 或 11 的方法, 其中所述手性配体具有式 670 或 680 的结构



670



680

其中

R_{671} 、 R_{672} 和 R_{673} 独立地为烷基或芳基；

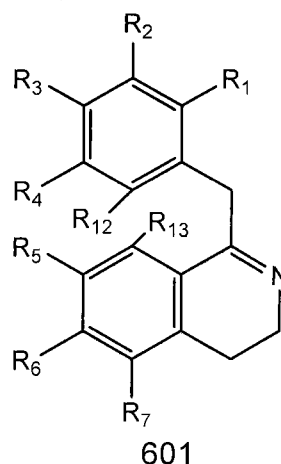
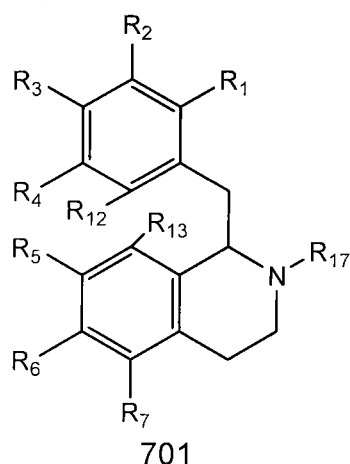
R_{681} 为烷基或芳基。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述手性配体为(1S,2S)-(+)-N-4-甲基磺酰基-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺。

14. 权利要求 1 至 13 中任一项的方法，其中所述氢源为甲酸-三乙胺盐混合物。

15. 权利要求 14 的方法，其中甲酸与三乙胺的比例为 5 比 2。

16. 制备相应于式 701 的四氢异喹啉的方法，包括在氢源的存在下用不对称催化剂处理相应于式 601 的 3,4-二氢异喹啉



其中

R_1 和 R_7 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{111}$ ；

R_2 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{211}$ ；

R_3 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{311}$ ；

R_4 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{411}$ ；

R_5 和 R_6 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{511}$ ；

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$ ；

R_{13} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{511}$ ；

R_{17} 为氢或酰基；

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基；

R_{211} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$ ；

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烃基或取代的烃基；

R_{311} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$ ；

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{411} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是甲基;

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{511} 为氢、烃基或取代的烃基; 和

R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基;

其中 R_2 、 R_3 或 R_4 的至少之一为 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 、 $-OSO_2R_{214}$ 、 $-OC(O)R_{312}$ 、 $-OC(O)NHR_{313}$ 、 $-OSO_2R_{314}$ 、 $-OC(O)R_{412}$ 、 $-OC(O)NHR_{413}$ 或 $-OSO_2R_{414}$ 。

17. 权利要求 16 的方法, 其中

R_2 为 $-OR_{211}$;

R_{211} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$; 和

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烷基或芳基。

18. 权利要求 16 或 17 的方法, 其中

R_3 为 $-OR_{311}$;

R_{311} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$; 和

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烷基或芳基。

19. 权利要求 16 至 18 中任一项的方法, 其中

R_4 为 $-OR_{411}$;

R_{411} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$; 和

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烷基或芳基。

20. 权利要求 16 至 19 中任一项的方法, 其中 R_{12} 为烷基、烯丙基、苄基或卤素。

21. 权利要求 16 至 20 中任一项的方法, 其中 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 为甲基。

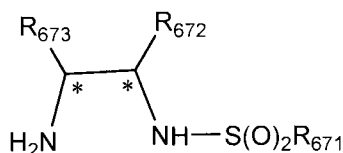
22. 权利要求 16 的方法, 其中 R_3 为甲氧基, R_4 为羟基、 $-OC(O)Ph$ 或 $-OSO_2CH_3$, R_6 为甲氧基, 且 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 为氢。

23. 权利要求 16 至 22 中任一项的方法, 其中反应混合物的温度为约 $20^{\circ}C$ 至约 $30^{\circ}C$ 。

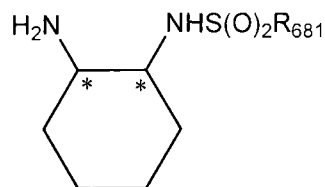
24. 权利要求 16 至 23 中任一项的方法, 其中所述不对称催化剂包括金属或金属源和手性配体。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述金属或金属源选自钨、钨络合物、钼、钼络合物、铌、铌络合物和其组合。

26. 权利要求 24 或 25 的方法, 其中所述手性配体具有式 670 或 680 的结构



670



680

其中

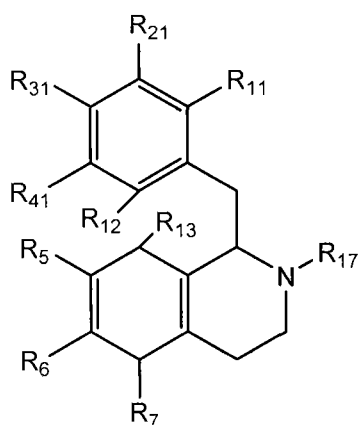
R_{671} 、 R_{672} 和 R_{673} 独立地为烷基或芳基;

R_{681} 为烷基或芳基。

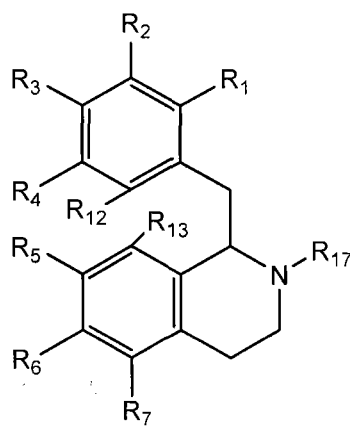
27. 权利要求 26 的方法, 其中所述手性配体为(1S,2S)-(+)-N-4-甲基磺酰基-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺。

28. 权利要求 16 至 27 中任一项的方法, 其中所述氢源为甲酸-三乙胺盐混合物。

29. 制备相应于式 800 的六氢异喹啉的方法, 包括还原相应于式 704 的四氢异喹啉



800



704

其中

R_1 和 R_7 独立地为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{111}$;

R_2 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{211}$;

R_3 为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{311}$;

R_4 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{411}$;

R_5 和 R_6 独立地为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{511}$;

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$;

R_{13} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{511}$;

R_{17} 为氢或酰基;

R_{21} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{215}$;

R_{31} 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{315}$;

R_{41} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{415}$;

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{211} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$;

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{215} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{311} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$;

R_{312} 、 R_{313} 或 R_{314} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{315} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{411} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

R_{412} 为氢、烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是苯基;

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{415} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{511} 为氢、烃基或取代的烃基; 和

R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基;

其中或者 R_1 为羟基, 和/或 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为羟基、 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 、 $-OSO_2R_{214}$ 、 $-OC(O)R_{312}$ 、 $-OC(O)NHR_{313}$ 、 $-OSO_2R_{314}$ 、 $-OC(O)R_{412}$ 、 $-OC(O)NHR_{413}$ 或 $-OSO_2R_{414}$ 。

30. 权利要求 29 的方法, 其中

R_2 为 $-OR_{211}$;

R_{211} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$; 和

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烷基或芳基。

31. 权利要求 29 或 30 的方法, 其中

R_3 为 $-OR_{311}$;

R_{311} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$; 和

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烷基或芳基。

32. 权利要求 27 至 31 中任一项的方法, 其中

R_4 为 $-OR_{411}$;

R_{411} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是苯基; 和

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烷基或芳基。

33. 权利要求 29 至 32 中任一项的方法, 其中 R_{12} 为烷基、烯丙基、苄基或卤素。

34. 权利要求 29 至 33 中任一项的方法, 其中 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 为甲基。

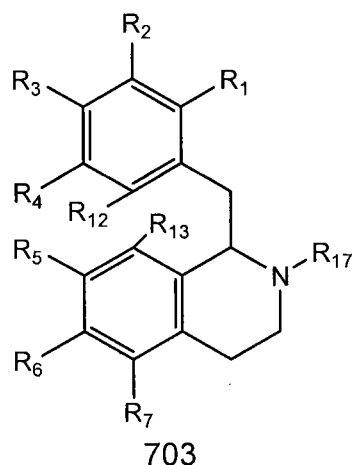
35. 权利要求 29 的方法, 其中 R_3 为甲氧基, R_4 为羟基、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)Ph$ 或 $-OSO_2CH_3$, R_6 为甲氧基, 且 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 为氢。

36. 权利要求 29 至 35 中任一项的方法, 其中还原剂将四氢异喹啉还原为六氢异喹啉, 所述还原剂包括碱金属和/或电子源。

37. 权利要求 36 的方法, 其中所述碱金属选自锂、钠和钾且所述电子源选自液氨、甲基胺、乙基胺、乙二胺和其组合。

38. 权利要求 37 的方法, 其中所述还原剂包括锂和液氨。

39. 相应于式 703 的化合物



其中

R_1 和 R_7 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{111}$;

R_2 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{211}$;

R_3 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{311}$;

R_4 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{411}$;

R_5 和 R_6 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{511}$;

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$;

R_{13} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{511}$;

R_{17} 为氢或酰基;

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{211} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$;

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{311} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$;

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{411} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是甲基或苯基;

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{511} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基; 和

其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 、 $-OSO_2R_{214}$ 、 $-OC(O)R_{312}$ 、 $-OC(O)NHR_{313}$ 、 $-OSO_2R_{314}$ 、 $-OC(O)R_{412}$ 、 $-OC(O)NHR_{413}$ 或 $-OSO_2R_{414}$ 。

40. 权利要求 39 的化合物, 其中

R_2 为 $-OR_{211}$;

R_{211} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$; 和

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烷基或芳基。

41. 权利要求 39 或 40 的化合物, 其中

R_3 为 $-OR_{311}$;

R_{311} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$; 和

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烷基或芳基。

42. 权利要求 39 至 41 中任一项的化合物, 其中

R_4 为 $-OR_{411}$;

R_{411} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$; 和

R_{413} 和 R_{414} 独立地为烷基或芳基。

43. 权利要求 39 至 42 中任一项的化合物, 其中 R_{12} 为烷基、烯丙基、苄基或卤素。

44. 权利要求 39 至 43 中任一项的化合物, 其中 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 为甲基。

45. 权利要求 39 的化合物, 其中 R_3 为甲氧基, R_4 为羟基、
-OC(O)CH₂CH₃ 或 -OSO₂CH₃, R_6 为甲氧基, 且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_{12} 、
 R_{13} 为氢。

由二氢异喹啉制备六氢异喹啉

技术领域

本发明大体上涉及合成用于制备吗啡喃(morphinans)的中间体的方法。更具体地,本发明涉及从二氢异喹啉合成六氢异喹啉和其类似物。

背景技术

六氢异喹啉和其衍生物是许多吗啡喃化合物的重要合成中间体,所述吗啡喃化合物包括丁丙诺啡(buprenorphine)、可待因、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、纳布啡、纳美芬、纳洛酮、纳曲酮、羟考酮和羟吗啡酮。通常,这些化合物是镇痛药,由于其作为阿片受体激动剂而在医药领域中广泛用于疼痛缓解。然而,纳美芬、纳洛酮和纳曲酮为阿片受体拮抗剂;它们用于逆转由于阿片受体激动剂的麻醉/呼吸抑制作用。

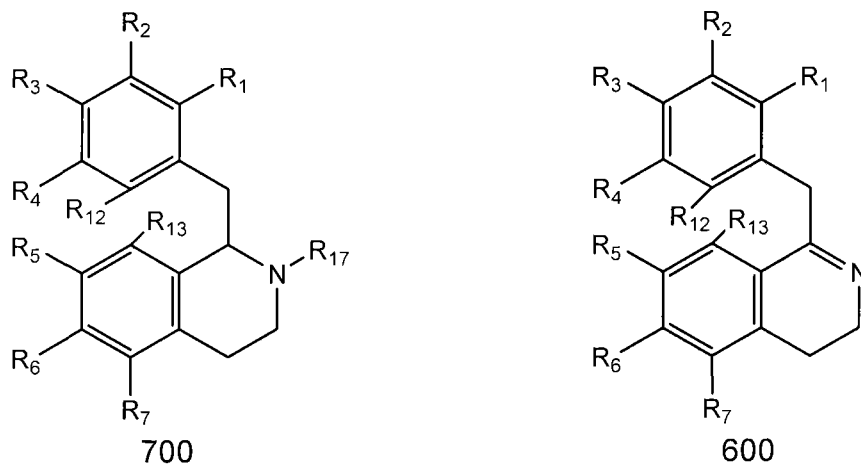
Rice(美国专利号 4,521,601)公开了通过将二氢异喹啉与氰基硼氢化钠或硼氢化钠在回流的 45%甲醇中接触 1.5 小时而将二氢异喹啉还原为四氢异喹啉。Rice 进一步公开了四氢异喹啉至六氢异喹啉的 Birch 还原,该还原用锂或钠在液氨中在-55°C 至-65°C 反应 4 小时,然后在-75°C 反应直到薄层色谱法显示无原料四氢异喹啉剩余。因为二氢异喹啉的硼氢化物还原在非手性环境中进行,所得四氢异喹啉在进一步反应前必需被拆分。这种拆分增添加了额外的步骤并减少了所需对映异构体的产率,因为一半的产物具有不合需要的立体化学。

Uematsu 等人(*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917)和 Meuzelaar 等人(*Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2315-2321)公开了在多种非质子溶剂中用手性钨催化剂在 5:2 的甲酸-三乙胺盐共沸混合物(formic acid-triethylamine azeotropic mixture of salts)的存在下不对称还原二氢异喹啉。这些转化的反应时间通常为约 3 小时。因此,需要具有更高产率和对映体过量的方法。

发明内容

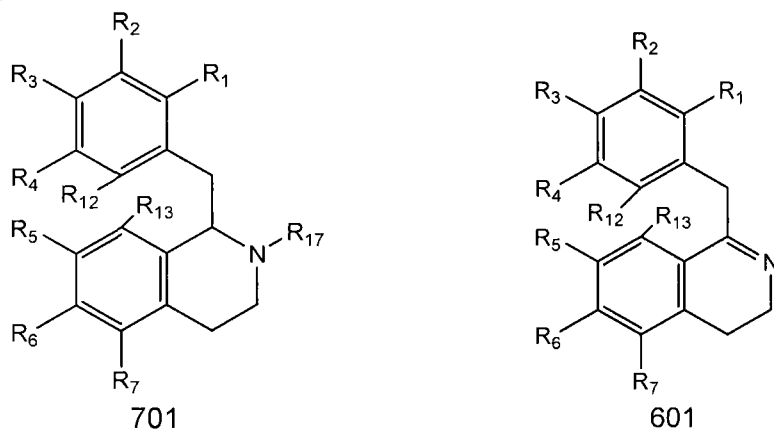
本发明多个方面之一为制备相应于式 700 的 1,2,3,4-四氢异喹啉的方法,

包括在四氟硼酸银和氢源的存在下用不对称催化剂处理相应于式 600 的 3,4-二氢异喹啉。相应于式 600 和 700 的化学结构为



其中 R_1 和 R_7 独立地为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{111}$; R_2 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{211}$; R_3 为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{311}$; R_4 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{411}$; R_5 和 R_6 独立地为氢、烷基、取代的烷基或 $-OR_{511}$; R_{12} 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{121}$; R_{13} 为氢、烷基、取代的烷基、卤素或 $-OR_{511}$; R_{17} 为氢或酰基; R_{111} 为氢、烷基或取代的烷基; R_{211} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$; R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烷基或取代的烷基; R_{311} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$; R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烷基或取代的烷基; R_{411} 为氢、烷基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$; R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 独立地为烷基或取代的烷基; R_{511} 为氢、烷基或取代的烷基; 和 R_{121} 为氢、烷基或取代的烷基。

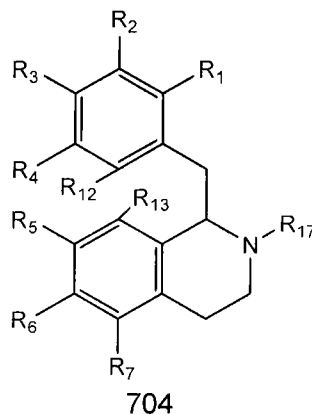
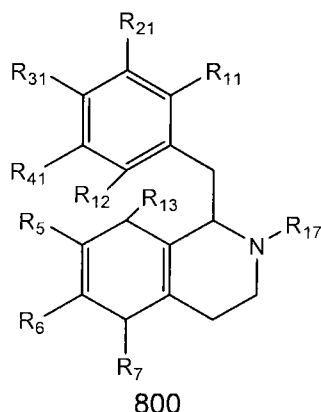
另一方面为制备相应于式 701 的四氢异喹啉的方法, 包括在氢源的存在下用不对称催化剂处理相应于式 601 的 3,4-二氢异喹啉。相应于式 601 和 701 的化学结构为



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{212} 、

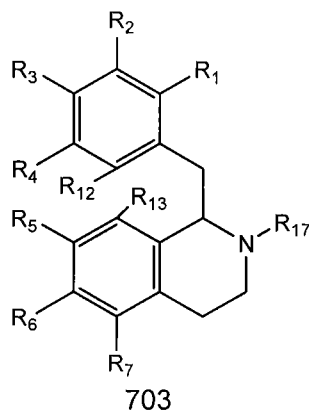
R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 与式 600 和 700 一样进行定义； R_{412} 为烷基或芳基，条件是 R_{412} 不是甲基；且其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-\text{OC}(\text{O})R_{212}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{214}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{312}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{314}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{412}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{OSO}_2R_{414}$ 。

另一方面为制备相应于式 800 的六氢异喹啉的方法，包括还原相应于式 704 的四氢异喹啉



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 与式 600 和 700 一样进行定义； R_{21} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-\text{OR}_{215}$ ； R_{31} 为氢、烃基、取代的烃基或 $-\text{OR}_{315}$ ； R_{41} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-\text{OR}_{415}$ ； R_{215} 为氢、烃基或取代的烃基； R_{315} 为氢、烃基或取代的烃基； R_{412} 为氢、烷基或芳基，条件是 R_{412} 不是苯基； R_{415} 为氢、烃基或取代的烃基；且其中或者 R_1 为羟基，和/或 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为羟基、 $-\text{OC}(\text{O})R_{212}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{214}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{312}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{314}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{412}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{OSO}_2R_{414}$ 。

本发明另一方面为相应于式 703 的化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{213} 、

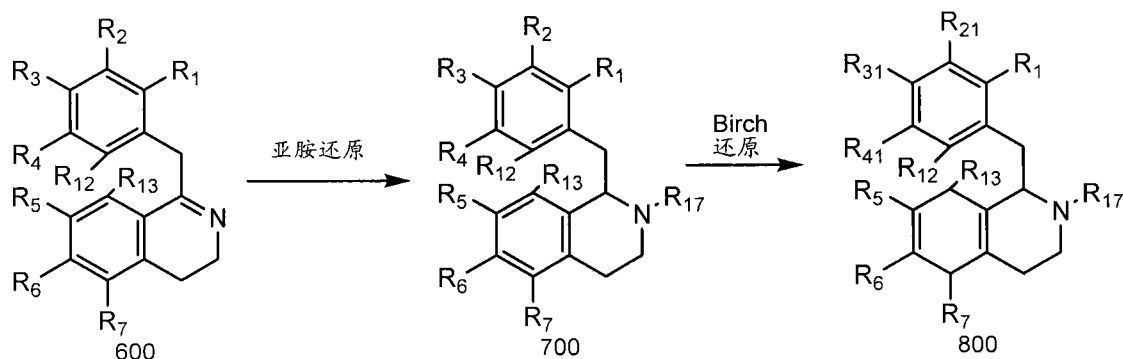
R_{212} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 与式 600 和 700 一样进行定义； R_{412} 为烷基或芳基，条件是 R_{412} 不是甲基或苯基；且其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-\text{OC}(\text{O})R_{212}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{214}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{312}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 、 $-\text{OSO}_2R_{314}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{412}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{OSO}_2R_{414}$ 。

其它目的和特征将部分是明显的，且部分在下文指出。

发明详述

本发明涉及制备光学活性的六氢异喹啉的改善的合成方法。本发明多个方面之一为从具体的二氢异喹啉(式 600 和 601)的分步还原制备多种六氢异喹啉(式 800)。例如，在一些多种实施方案中，在氢源、不对称催化剂以及任选的四氟硼酸银的存在下还原二氢异喹啉以制备光学活性的四氢异喹啉(式 700、701 和 702)。该光学活性的四氢异喹啉可随后通过与还原剂接触而经历 Birch 还原以形成六氢异喹啉(式 800)而不丧失光学活性。本发明多种二氢异喹啉(式 601)和四氢异喹啉(式 701 和 702)被酯、酰胺或磺酸酯保护基取代以促进中间体的反应和分离。

大体上，上述本发明的合成转化方法描述于以下反应流程 1。

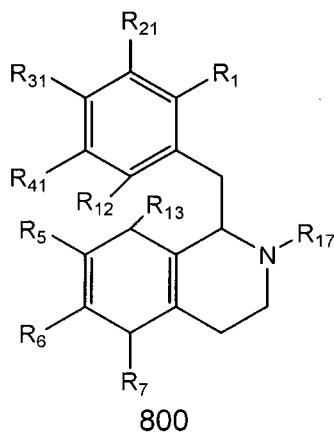


反应流程 1

这些化合物和合成步骤的每一个在以下更详细描述。

六氢异喹啉

如上对反应流程 1 所述，本发明一方面为制备相应于式 800 的六氢异喹啉的方法



其中

R_1 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{111}$;

R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_{13} 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{512}$;

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$;

R_{17} 为氢或酰基;

R_{21} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{215}$;

R_{31} 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{315}$;

R_{41} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{415}$;

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{215} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{315} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{415} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{512} 为烃基或取代的烃基; 和

其中 R_1 、 R_{21} 、 R_{31} 或 R_{41} 中的至少一个为羟基。

尽管 R_{21} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{215}$, 在一些多种实施方案中, R_{21} 为氢或 $-OR_{215}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{215} 为氢、烷基或芳基。优选地, R_{215} 为氢或烷基。更优选地, R_{215} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在一些多种实施方案中, R_{215} 为氢、甲基或苯基。

类似的, 尽管 R_{31} 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{315}$, 在一些实施方案中, R_{31} 为氢或 $-OR_{315}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{315} 为氢、烷基或芳基。优选地, R_{315} 为氢或烷基。更优选地, R_{315} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在一些多种实施方案中, R_{315} 为氢、甲基或苯基。

如上所述, R_{41} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{415}$, 在一些实施方

案中, R_{41} 为氢或 $-OR_{415}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{415} 为氢、烷基或芳基。更优选地, R_{415} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在一些多种实施方案中, R_{415} 为氢、甲基或苯基。

而且, R_6 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{511}$, 在一些实施方案中, R_6 为氢或 $-OR_{511}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{511} 为氢、烷基或芳基。优选地, R_{511} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基; 更优选甲基。

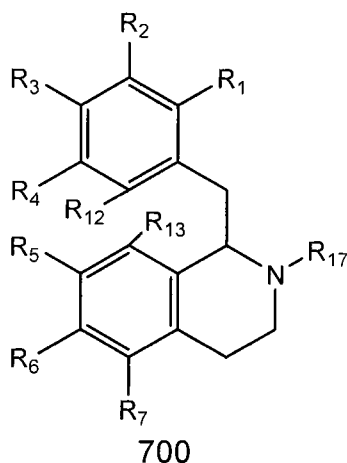
如上所述, R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$, 在一些实施方案中, R_{12} 为氢、烷基、烯基、芳基、芳烷基或卤素。优选地, R_{12} 为氢、烷基、烯丙基、苄基或卤素。

在许多多种实施方案中, R_1 、 R_5 、 R_7 和 R_{13} 为氢。

总之, 优选的实施方案为相应于式 800 的六氢异喹啉, 其中 R_{21} 为氢或 $-OR_{215}$, 其中 R_{215} 为氢、烷基或芳基。在一些实施方案中, R_{215} 为氢或甲基。在这些实施方案中, R_{31} 为氢或 $-OR_{315}$ 。在多种优选实施方案中, R_{315} 为氢、烷基或芳基, 优选地, R_{315} 为氢或烷基。在这些实施方案的一些中, R_{315} 为氢或甲基。而且, R_{41} 为氢或 $-OR_{415}$ 。在多种实施方案中, R_{415} 为氢、烷基或芳基, 优选地, R_{415} 为氢或烷基。在一些实施方案中, R_{415} 为氢或甲基。而且, R_6 为氢或 $-OR_{511}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{511} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基; 优选氢或甲基。此外, R_{12} 为氢、烷基、烯丙基、苄基或卤素。在许多这些实施方案中, R_1 、 R_5 、 R_7 和 R_{13} 为氢。

四氢异喹啉

如反应流程 1 所述, 相应于式 700 的四氢异喹啉具有以下结构



其中

R_1 和 R_7 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{111}$;

R_2 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{211}$;

R_3 为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{311}$;

R_4 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{411}$;

R_5 和 R_6 独立地为氢、烃基、取代的烃基或 $-OR_{511}$;

R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{121}$;

R_{13} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-OR_{511}$;

R_{17} 为氢或酰基;

R_{111} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{211} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{212}$ 、 $-C(O)NHR_{213}$ 或 $-SO_2R_{214}$;

R_{212} 、 R_{213} 和 R_{214} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{311} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{312}$ 、 $-C(O)NHR_{313}$ 或 $-SO_2R_{314}$;

R_{312} 、 R_{313} 和 R_{314} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{411} 为氢、烃基、 $-C(O)R_{412}$ 、 $-C(O)NHR_{413}$ 或 $-SO_2R_{414}$;

R_{412} 、 R_{413} 和 R_{414} 独立地为烃基或取代的烃基;

R_{511} 为氢、烃基或取代的烃基;

R_{121} 为氢、烃基或取代的烃基; 和

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为羟基, 或 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 或 $-OSO_2R_{214}$ 。

在多种实施方案中, 所述四氢异喹啉结构相应于式 701, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{412} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 如上对式 700 一样进行定义; 其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 、 $-OSO_2R_{214}$ 、 $-OC(O)R_{312}$ 、 $-OC(O)NHR_{313}$ 、 $-OSO_2R_{314}$ 、 $-OC(O)R_{412}$ 、 $-OC(O)NHR_{413}$ 或 $-OSO_2R_{414}$; 且 R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是甲基。

在一些实施方案中, 所述四氢异喹啉结构相应于式 702, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 如上对式 700 一样进行定义; 其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-OC(O)R_{212}$ 、 $-OC(O)NHR_{213}$ 、 $-OSO_2R_{214}$ 、 $-OC(O)R_{312}$ 、 $-OC(O)NHR_{313}$ 、 $-OSO_2R_{314}$ 、 $-OC(O)R_{412}$ 、 $-OC(O)NHR_{413}$ 或 $-OSO_2R_{414}$; 且 R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是苯基。

在其它实施方案中, 所述四氢异喹啉结构相应于式 703, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 如上对式 700 一样进行定义; 其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{212}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{214}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{312}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{314}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{412}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{OSO}_2\text{R}_{414}$; 且 R_{412} 为烷基或芳基, 条件是 R_{412} 不是甲基或苯基。

在一些实施方案中, 所述四氢异喹啉结构相应于式 704, 其中 R_1 、 R_{21} 、 R_{31} 、 R_{41} 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{412} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{512} 和 R_{121} 如上对式 800 一样进行定义, 且其中 R_1 、 R_{21} 、 R_{31} 或 R_{41} 的至少之一为羟基。

尽管 R_2 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-\text{OR}_{211}$, 但在一些多种实施方案中, R_2 为氢或 $-\text{OR}_{211}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{211} 为氢、烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{212}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_{214}$ 。优选地, R_{211} 为氢、烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{212}$, 其中 R_{212} 为烷基或芳基。更优选地, R_{211} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{212}$, 其中 R_{212} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在一些多种实施方案中, R_{211} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{212}$, 其中 R_{212} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

类似的, 尽管 R_3 为氢、烃基、取代的烃基或 $-\text{OR}_{311}$, 在一些实施方案中, R_3 为氢或 $-\text{OR}_{311}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{311} 为氢、烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{312}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_{314}$ 。优选地, R_{311} 为氢、烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{312}$, 其中 R_{312} 为烷基或芳基。更优选地, R_{311} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{312}$, 其中 R_{312} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在一些多种实施方案中, R_{311} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{312}$, 其中 R_{312} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

如上所述, R_4 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-\text{OR}_{411}$, 在一些实施方案中, R_4 为氢或 $-\text{OR}_{411}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{411} 为氢、烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{412}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_{414}$ 。优选地, R_{411} 为氢、烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{412}$, 其中 R_{412} 为烷基或芳基。更优选地, R_{411} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{412}$, 其中 R_{412} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

而且, R_6 为氢、烃基、取代的烃基或 $-\text{OR}_{511}$, 在一些实施方案中, R_6 为氢或 $-\text{OR}_{511}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{511} 为氢、烷基或芳基。优选地, R_{511} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基; 更优选甲基。

如上所述, R_{12} 为氢、烃基、取代的烃基、卤素或 $-\text{OR}_{121}$, 在一些实施方

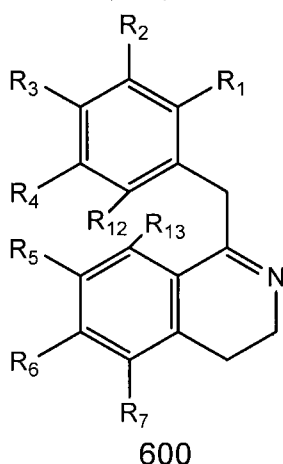
案中, R_{12} 为氢、烷基、烯基、芳基、芳烷基或卤素。优选地, R_{12} 为氢、烷基、烯丙基、苄基或卤素。

在许多多种实施方案中, R_1 、 R_5 、 R_7 和 R_{13} 为氢。

总之, 优选的实施方案为相应于式 700、701、702 和 703 的四氢异喹啉, 其中 R_2 为氢或 $-OR_{211}$, 其中 R_{211} 为氢、烷基或 $-C(O)R_{212}$, 其中 R_{212} 为烷基或芳基。在一些实施方案中, R_{212} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在这些实施方案中, R_3 为氢或 $-OR_{311}$ 。在多种优选实施方案中, R_{311} 为氢、烷基、芳基或 $-C(O)R_{312}$, 优选地, R_{311} 为氢、烷基或 $-C(O)R_{312}$, 其中 R_{312} 为烷基或芳基。在这些实施方案的一些中, R_{312} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。而且, R_4 为氢或 $-OR_{411}$ 。在多种实施方案中, R_{411} 为氢、烷基、芳基或 $-C(O)R_{412}$, 优选地, R_{411} 为氢、烷基或 $-C(O)R_{412}$, 其中 R_{412} 为烷基或芳基。在一些实施方案中, R_{412} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。或者 R_{412} 为乙基、丙基、丁基、戊基或己基。而且, R_6 为氢或 $-OR_{511}$ 。在这些实施方案的一些中, R_{511} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基; 优选甲基。此外, R_{12} 为氢、烷基、烯丙基、苄基或卤素。在许多这些实施方案中, R_1 、 R_5 、 R_7 和 R_{13} 为氢。

二氢异喹啉

如上对反应流程 1 所述, 相应于式 600 的 3,4-二氢异喹啉具有以下结构



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 如上对式 700 一样进行定义。

在多种实施方案中, 所述二氢异喹啉结构相应于式 601, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{111} 、 R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} 、 R_{214} 、 R_{311} 、 R_{312} 、

R_{313} 、 R_{314} 、 R_{411} 、 R_{413} 、 R_{414} 、 R_{511} 和 R_{121} 如以上对式 600 一样进行定义；其中 R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{212}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{213}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{214}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{312}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{313}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{314}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{412}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{413}$ 或 $-\text{OSO}_2\text{R}_{414}$ ；且 R_{412} 为烷基或芳基，条件是 R_{412} 不是甲基。

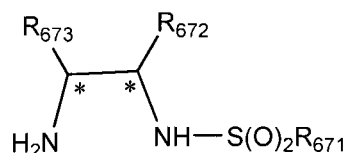
对于 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 的优选的取代基和优选取代基的组合如以上对式 700 的详述。

通常，式 600 和 601 的化合物可通过 Rice 在美国专利号 4,521,601 中描述的方法而制备，其在此引入作为参考。而且，这些化合物可通过 Kashdan 等人(J. Org. Chem. 1982, 47 2638-2643)和 Beyerman 等人(J. Royal Netherlands Chem. Soc. 1978, 97(5), 127-130)，以及同时待审的申请美国申请序列号 60/874,131 (Attorney Docket No. H-MP-00021) 描述的方法而制备，其在此引入作为参考。

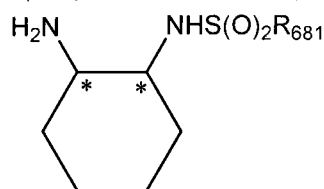
将 3,4-二氢异喹啉不对称还原为四氢异喹啉

对于本发明的方法，产物的结构(例如，六氢异喹啉)、反应试剂(例如，3,4-二氢异喹啉)和中间体(例如，四氢异喹啉)在以上描述。该方法第一步骤包括还原 3,4-二氢异喹啉中的亚胺部分以制备四氢异喹啉。该亚胺还原反应混合物通常包含 3,4-二氢异喹啉、不对称催化剂和氢源。该亚胺还原反应混合物可任选包含四氟硼酸银。

该亚胺还原反应形成四氢异喹啉中的另一手性中心，因此，优选地，在不对称环境中进行。在多种实施方案中，本发明的方法使用不对称催化剂以提供不对称环境用于还原亚胺部分。该不对称催化剂包含金属或金属源和手性配体。该金属或金属源选自钪、钪络合物、钇、钇络合物、铈、铈络合物、镱、镱络合物和其组合。该手性配体可具有式 670 或 680 的结构



670



680

其中 R_{671} 、 R_{672} 和 R_{673} 独立地为烷基或芳基，且其中 R_{681} 为烷基或芳基。

在多种优选的实施方案中，所述手性配体可具有 670 的结构，其中 R_{672} 和 R_{673} 为苯基且 R_{671} 为芳基。在这些实施方案的一些中， R_{671} 可为甲苯基、

2,4,6-三甲苯基或萘基。在多种优选的实施方案中,取决于何种对映异构体为所需产物,所述手性配体可为(1S,2S)-(+)-N-4-甲苯磺酰基-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺或(1R,2R)-(-)-N-4-甲苯磺酰基-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺。在其它实施方案中,所述手性配体可具有 680 的结构,其中 R_{681} 为甲苯基、2,4,6-三甲苯基、2,4,6-三异丙基苯基或萘基。在具体的实施方案中, R_{681} 可为对甲苯基、2,4,6-三异丙基苯基、1-萘基或 2-萘基。

在多种优选的实施方案中,所述不对称催化剂包括钌源和手性配体,该钌源包括二氯(对异丙基苯甲烷)合钌(II)二聚物,该手性配体包括(1S,2S)-(+)-N-4-甲苯磺酰基-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺。通常,在亚胺还原反应混合物中,对于每克原料 3,4-二氢异喹啉,存在约 0.005 g 至约 0.015 g 不对称催化剂。

亚胺还原反应的速率与使用的不对称催化剂(例如,金属或金属源和手性配体)的浓度成正比。例如,包含较多量不对称催化剂的亚胺还原反应混合物与包含较少量不对称催化剂的反应混合物相比具有较短的反应时间。

在一些实施方案中,用于亚胺还原的氢源包括质子化合物(包括醇和甲酸)。优选地,所述氢源为包括羧酸的质子化合物。特别地,所述氢源包括甲酸-三乙胺盐的共沸混合物;优选地,该混合物中甲酸与三乙胺的比例为约 5:2。对于每当量(equivalent)的 3,4-二氢异喹啉使用约 3 当量至约 3.5 当量的三乙胺和约 7.5 当量至约 8 当量的甲酸。

在多种优选的实施方案中,所述反应混合物可包含四氟硼酸银。通常,所述四氟硼酸银与不对称催化剂的存在量相近,且在亚胺还原反应混合物中,通常对于每克原料 3,4-二氢异喹啉,存在约 0.005 g 至约 0.015 g 四氟硼酸银。添加四氟硼酸银增加了反应速率。例如,在四氟硼酸银的存在下该还原反应时间比不存在四氟硼酸银的还原反应时间短约 30%至约 50%。

一旦将甲酸和三乙胺加入反应混合物中,发生放热;放热之后冷却该反应混合物并添加 3,4-二氢异喹啉和不对称催化剂。该亚胺还原在约 10°C 至约 40°C 温度进行;优选地,约 20°C 至约 30°C 进行;更优选地,约 24°C 至约 26°C 进行。将该亚胺还原反应混合物反应约 4 小时至约 24 小时;优选约 18 小时。

该亚胺还原反应混合物通常包含非质子、极性溶剂。该溶剂可选自乙腈、二甲基亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、卤化碳(例如,二氯甲烷、氯仿)、二

甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMAC)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)和其组合。优选地,该溶剂包括乙腈。

一旦完成亚胺还原,该产物四氢异喹啉从溶液中沉淀且可通过本领域已知的方法分离。例如,可通过过滤反应混合物收集产物,然后用溶剂洗涤产物固体。

Birch 还原四氢异喹啉为六氢异喹啉

本发明方法第二步为 Birch 还原四氢异喹啉 (式 700、701、702 和 703) 以形成六氢异喹啉 (式 800)。该 Birch 还原通常使用还原剂实现。因此,该 Birch 还原反应混合物包含四氢异喹啉和还原剂。示例性还原剂包含碱金属和至少一种液氨、甲基胺、乙基胺、乙二胺及其组合。优选地,该 Birch 还原的还原剂包含锂金属和液氨。在可选实施方案中,该还原剂包括锂金属、钠金属、钾金属或钙金属和甲基胺或乙基胺。

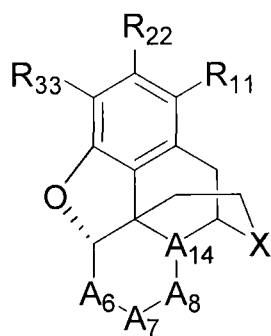
该 Birch 还原反应混合物通常还包括溶剂混合物。该溶剂混合物包括异丙醇(IPA)、叔丁醇、四氢呋喃 (THF)、氨和其组合。优选地,所述溶剂包含 IPA、THF 和氨;且在一些实施方案中, IPA 与 THF 与液氨的比例为 1 比 2 比 3。取决于使用的反应试剂,该 Birch 还原在约-80°C 至约 10°C 的温度进行。当使用液氨作为反应试剂时,该还原在约-80°C 至约-35°C 进行。当使用甲基胺或乙基胺作为反应试剂时,该还原在约-10°C 至约 10°C 的温度进行。该 Birch 还原反应混合物在上述温度保持约 10 分钟至约 4 小时。

通常,该四氢异喹啉混悬于或溶于共溶剂(cosolvent)如四氢呋喃或叔丁醇中。将该混合物冷却至-10°C 并添加甲基胺,并将温度保持在-10°C。分批加入锂金属,且在加入充足的锂金属后将反应混合物在-10°C 再搅拌 30 分钟至约 2 小时。将反应混合物温热至室温然后添加至水中以生产产物六氢异喹啉沉淀。

中间体的使用

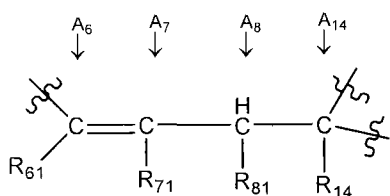
上述合成步骤在制备吗啡喃和其类似物时是重要的。制备吗啡喃的一般反应流程公开于 Rice 的美国专利号 4,368,326,其公开的整个内容在此引入作为参考。在本发明实践中感兴趣的吗啡喃和其类似物(即,该吗啡喃包含 N-(R₁₇)或 N⁺-(R_{17a}R_{17b})的 X 基团)为阿片受体激动剂或拮抗剂,且通常为相应

于式(24)的化合物

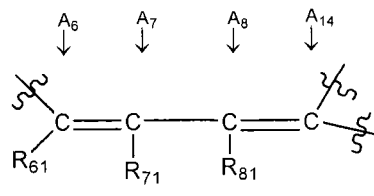


(24)

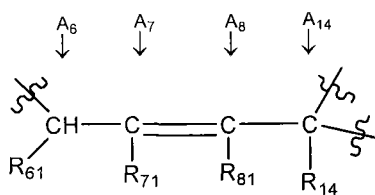
其中 $-A_6-A_7-A_8-A_{14}-$ 相应于式(S)、(T)、(U)、(V)、(W)、(X)、(Y)或(Z):



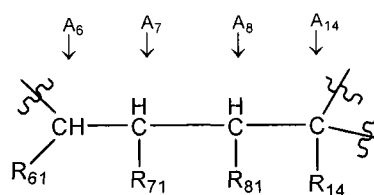
(S)



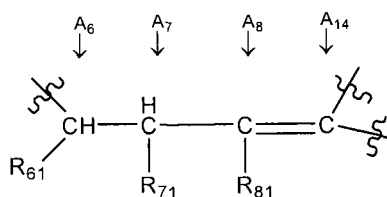
(T)



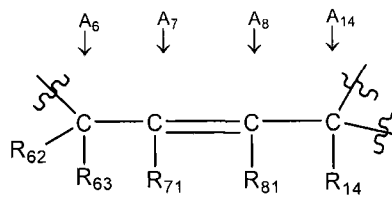
(U)



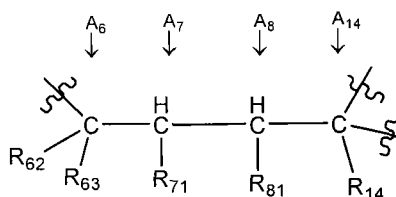
(V)



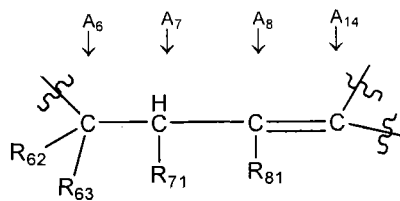
(W)



(X)



(Y)



(Z)

R_{11} 和 R_{22} 独立地为氢、取代的和未取代的酰基、烯基、烷氧基、烷氧基

芳基、烷基、烷基氨基、烷硫基、炔基、氨基、芳基、芳基烷氧基、烷氧羰基(carboalkoxy)、羰基、羧基烯基、羧基烷基、羧基、氰基、氰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基醚、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂环、羟基烷基、羟基、保护的羟基或硝基;

R_{14} 为氢、酰基氧基、羟基或保护的羟基;

R_{17} 为氢、烷基、烷氧基、亚烷基环烷基、烯丙基、烯基、酰基、甲酰基、甲酰基酯、甲酰胺或苄基;

R_{17a} 和 R_{17b} 独立地为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基或苄基;

R_{18} 和 R_{19} 独立地为氢、取代的和未取代的酰基、烯基、烷氧基、烷氧基芳基、烷基、烷基氨基、芳基硫基、烷硫基、炔基、氨基、芳基、芳基烷氧基、烷氧羰基、羧基烯基、羧基烷基、羧基、氰基、氰基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂环、羟基烷基、羟基或硝基, 或 R_{18} 和 R_{19} 一起形成酮;

R_{33} 为烷氧基、酰基氧基、羟基或保护的羟基;

R_{61} 为烷氧基、酰基氧基、羟基或保护的羟基;

R_{62} 和 R_{63} 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烯丙基、烷氧基、烷硫基、酰基氧基或芳基, 一起形成酮, 或与其相连的碳原子一起形成缩酮、二硫代缩酮或单硫代缩酮;

R_{71} 和 R_{81} 独立地为氢、烃基、取代的烃基或卤素; 和

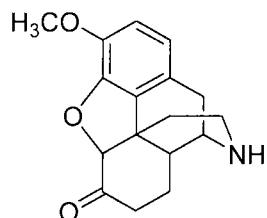
X 为氧、硫、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(R_{18})(R_{19})-$ 、 $-N(R_{17})-$ 或 $-N^+(R_{17a}R_{17b})-$ 。

在一个具体实施方案中, 根据本发明制备的产物和中间体用于制备相应于式(24)的吗啡喃化合物, 其中 X 为 $-N(R_{17})-$ 且 R_{17} 如上定义。

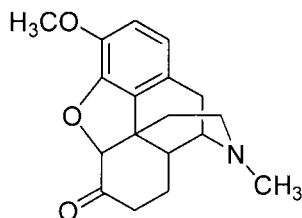
出于清楚性目的, 相应于式(24)的 A_6 、 A_7 、 A_8 和 A_{14} 的式(S)、(T)、(U)、(V)、(W)、(X)、(Y)和(Z)的碳原子分别被识别(通过用箭头指示相应的每个的碳原子)。而且, 式(S)、(T)、(U)、(V)、(W)、(X)、(Y)和(Z)中包含曲线以指示式(24)的多环的连接点。

可根据多种方法制备的吗啡喃实例包括, 例如, 去甲二氢可待因酮(即, 式(24), 其中 R_{11} 、 R_{17} 和 R_{22} 为氢, R_{33} 为甲氧基, X 为 $-N(R_{17})-$, 且 $-A_6-A_7-A_8-A_{14}-$ 相应于式(Y), 其中 R_{14} 为氢, R_{62} 和 R_{63} 一起形成酮, 且 R_{71} 和 R_{81} 为氢) (其相应于下式(241)); 二氢可待因酮(即, 式(24), 其中 R_{11} 和 R_{22} 为氢, R_{17} 为甲基、 R_{33} 为甲氧基, X 为 $-N(R_{17})-$, 且 $-A_6-A_7-A_8-A_{14}-$ 相应于式(Y), 其中 R_{14}

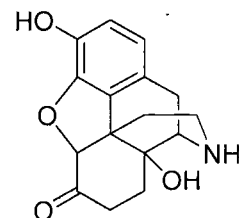
为氢, R_{62} 和 R_{63} 一起形成酮, 且 R_{71} 和 R_{81} 为氢) (其相应于下式(242)); 去甲羟吗啡酮(noroxymorphone) (即, 式(24), 其中 R_{11} 、 R_{17} 和 R_{22} 为氢, R_{33} 为羟基, X 为 $-N(R_{17})-$, 且 $-A_6-A_7-A_8-A_{14}$ -相应于式(Y), 其中 R_{14} 为羟基, R_{62} 和 R_{63} 一起形成酮, 且 R_{71} 和 R_{81} 为氢) (其相应于下式(243)); 和其盐、中间体、和类似物。



去甲二氢可待因酮 (241)



二氢可待因酮 (242)



去甲羟吗啡酮 (243)

定义

术语“酰基”在此单独使用或作为另一基团的部分, 表示从有机羧酸的基团 COOH 去除羟基形成的部分, 例如, RC(O)- , 其中 R 为 R_1 、 $R_1\text{O-}$ 、 $R_1R_2\text{N-}$ 或 $R_1\text{S-}$, R_1 为烃基、杂取代的烃基、取代的烃基或杂环, 且 R_2 为氢、烃基或取代的烃基。

术语“酰基氧基”在此单独使用或作为另一基团的部分, 表示通过氧连接基(O)键接的上述酰基, 例如, RC(O)O- , 其中 R 与术语“酰基”中的定义一致。

本文使用的术语“烷基”描述基团, 其优选为在主链含 1 至 8 个碳原子的低级烷基, 且最多含 20 个碳原子。其可为直链或支链或环状的, 且包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基等。

术语“烯基”描述基团, 其优选为在主链含 2 至 8 个碳原子的低级烯基, 且最多含 20 个碳原子。其可为直链或支链或环状的, 且包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基等。

本文使用的术语“炔基”描述基团, 其优选为在主链含 2 至 8 个碳原子的低级炔基, 且最多含 20 个碳原子。其可为直链或支链的, 且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、己炔基等。

术语“芳香的”, 在此单独使用或作为另一基团的部分, 表示任选取代的同素环-或杂环芳香基团。这些芳香基团优选为环部分含 6 至 14 个原子的单环、双环或三环基团。术语“芳香的”包括以下定义的“芳基”和“杂芳基”。

术语"芳基",在此单独使用或作为另一基团的部分,表示任选取代的同素环芳族基,优选环部分含6至12个碳的单环或双环基团,如苯基、联苯基、萘基、取代的苯基、取代的联苯基或取代的萘基。苯基和取代的苯基是更优选的芳基。

术语"卤素"或"卤",在此单独使用或作为另一基团的部分,是指氯、溴、氟和碘。

术语"杂原子"是指除碳和氢外的原子。

术语"杂环基"或"杂环",在此单独使用或作为另一基团的部分,是指在至少一个环中具有至少一个杂原子的任选取代的、全饱和的或不饱和的、单环或双环、芳香的或非-芳香基,且优选在每个环中具有5或6个原子。所述杂环基在环中优选具有1或2个氧原子和/或1至4个氮原子,且通过碳或杂原子连接至分子的其余部分。示例性杂环基包括下述杂芳香基。示例性取代基包括一种或多种下述基团:烷基、取代的烷基、羟基、保护的羟基、酰基、酰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳基氧基、卤素、酰氨基、氨基、氰基、缩酮、缩醛、酯和醚。

术语"杂芳基",在此单独使用或作为另一基团的部分,是指在至少一个环中具有至少一个杂原子的任选取代的芳香基,且优选在每个环中具有5或6个原子。所述杂芳基在环中优选具有1或2个氧原子和/或1至4个氮原子,且通过碳连接至分子的其余部分。示例性杂芳基包括呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、中氮茛基(indolizinyI)、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基、卟唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基等。示例性取代基包括一种或多种下述基团:烷基、取代的烷基、羟基、保护的羟基、酰基、酰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳基氧基、卤素、酰氨基、氨基、氰基、缩酮、缩醛、酯和醚。

本文使用的术语"烃"和"烷基"描述仅由元素碳和氢组成的有机化合物或基团。这些部分包括烷基、烯基、炔基和芳基部分。这些部分还包括被其它脂肪族或环烷基取代的烷基、烯基、炔基和芳基部分,如烷芳基、烯芳基和炔芳基。除非另有说明,这些部分优选包括1至20个碳原子。

本文描述的"取代的烷基"部分为被至少一个非碳原子取代的烷基部分,

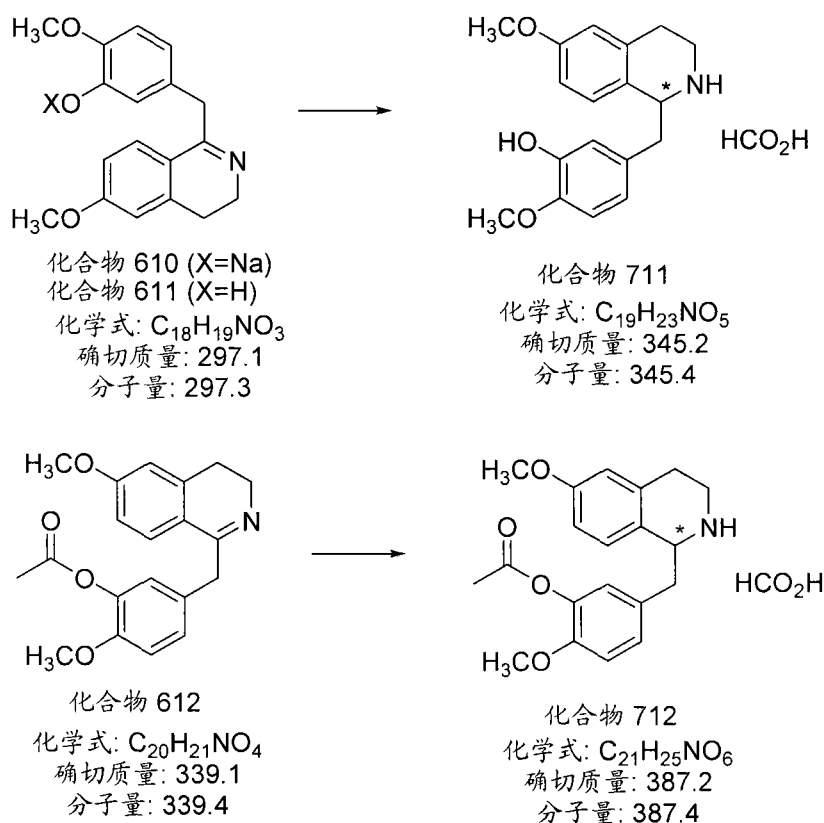
包括其中碳链原子被杂原子如氮、氧、硅、磷、硼、硫或卤素原子取代的部分。这些取代基包括卤素、杂环基、烷氧基、烯氧基、芳基氧基、羟基、保护的羟基、酰基、酰基氧基、硝基、氨基、酰氨基、硝基、氰基、缩酮、缩醛、酯和醚。

在对本发明进行详细描述后,显然可以进行修改和改进而不偏离所附权利要求中定义的本发明的范围。

实施例

提供以下非限制性实施例以进一步解释本发明。

实施例 1: 从化合物 611 制备化合物 711 和从化合物 612 制备化合物 712

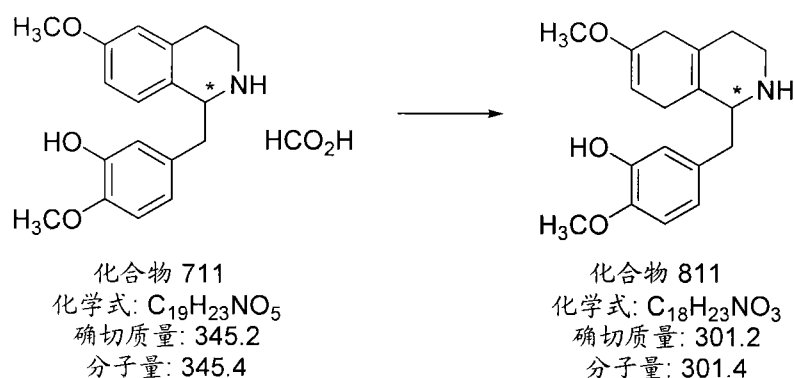


在惰性气氛下向 5L 干燥的反应器中添加乙腈(1.4L, 无水)。向乙腈中引入三乙胺 (455.8 g, 4.5 摩尔)。将反应烧瓶冷却至 5°C。滴加 98%甲酸(548.1, 8.75 摩尔)同时保持温度低于 30°C。添加甲酸后,形成的盐溶液脱气 1 小时。立即添加全部化合物 610 (434.5, 1.36 摩尔),然后添加 3.0 g 二氯(对异丙基苯甲烷)合钨(II)二聚物和 3.0 g (1S,2S)-(+)-N-4-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙

基-1,2-二胺。当化合物 610 用作原料时,添加另外 1.0 当量的 98%甲酸以将 Na 盐原位转化为酚。该反应最初变绿,然后缓慢变黄。该反应混合物在室温搅拌 16 小时。HPLC 指示反应完全。该产物,化合物 711 (460g, 97.9%产率, 97.3%测试, 99% e.e.(R)), 通过过滤固体而分离并将其用乙腈 (500 mL)洗涤, 然后干燥过夜(40°C, 30 in Hg)。通常, 该反应的产率为 95%且对映体过量为 95% R。当在该方法中用(1R,2R)-(-)-N-4-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺替代(1S,2S)-(+)-N-4-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺时, 制得化合物 711 的 S-对映异构体。

为制备高对映异构体纯度的化合物 711, 必须保持反应试剂的一般比例。例如, 需要约 2 当量的三乙胺比 5 当量的甲酸的比例。因此, 通常, 使用约 3.2 至 3.3 当量的三乙胺比 7.8 至 7.9 当量的 98%甲酸的比例。通常, 使用约 0.5wt%至 1.5wt%的 Ru 催化剂和手性配体。该反应时间直接取决于催化剂和配体负载量; 例如, 较少的催化剂和配体负载量导致较长反应时间。

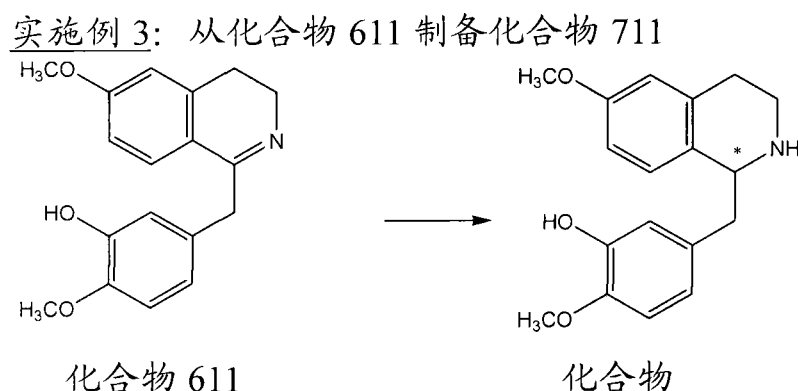
实施例 2: 从化合物 711 制备化合物 811



向 5L 干燥的反应烧瓶中添加化合物 711 (392.5 g, 1.14 摩尔), 异丙醇 (500 mL, 无水)和四氢呋喃 (1.0L, 无水, 无抑制剂)。将所得浆液冷却至 -60°C。将无水氨(约 1.5L)浓缩成浆液。搅拌混合物 30 分钟同时保持温度在 -60°C。然后, 经 1 小时分 5 部分将锂金属 (30.2 g, 4.35 摩尔)添加至反应混合物中。最终添加后, 反应颜色为蓝色。HPLC 分析指示反应完全。然后, 滴加无水甲醇 (400 mL)。添加完成后, 将反应混合物缓慢温热至室温(约 8 小时, 伴随良好搅拌)蒸发过量氨。将蒸馏水(750 mL)添加至该混合物中。搅拌 30 分钟后, 缓慢添加冰乙酸至 pH 为 9.5 至 10。搅拌 1 小时后, 在将固体用蒸馏水 (1.0L) 洗涤后通过过滤而分离该产物, 化合物 811 (330.1g, 96%产

率, 98.6%e.e. (R)), 并在真空干燥(30C, 30 in Hg, 48 小时)。

通常，异丙醇(IPA)和四氢呋喃 (THF-无水)和液氨的溶剂比例为约 1 比 2 比 3。取决于锂金属的活性，使用约 1 至 30 当量。添加锂金属直到观察到电子转移(蓝色)。



将三乙胺 (1.06 g, 每克化合物 611)和乙腈(为 6 mL, 每克化合物 611)添加至装配有机械搅拌器的反应器中。甲酸 (1.2 g, 每克化合物 611)分 4 部分添加至反应器中, 导致放热。添加过程中反应温度控制在低于 80°C。冷却至室温后, 形成 5 当量甲酸比 2 当量三乙胺在乙腈中的溶液。添加化合物 611 以形成混悬液。将其用氮气吹洗 15 分钟并添加下述 Ru 催化剂 111 (0.01 g, 每克化合物 611)。将混悬液再次用氮吹洗 15 分钟并在室温搅拌 10 小时。反应终点通过 HPLC 测定 (化合物 711:611 为 >99:1)。混合物用水 (9 mL, 每克化合物 611) 稀释直到溶解。向该溶液中添加 28%氢氧化铵 (1.0 mL, 每克化合物 611)以得到沉淀。混合物的 pH 进一步用氢氧化铵 (28%)调节至约 9.3-9.7。过滤所得混悬液且所得固体用水(3 x 1.0 mL, 每克化合物 611)洗涤并真空(20 英寸)干燥, 并在 60°C 用氮气吹洗 20 小时得到灰白色固体产物。产率为 80%至 95%且 R:S 比例为 95:5 (90% e.e.)。

实施例 4: 从化合物 611 制备化合物 711

表 1 显示化合物 611 至化合物 711 的催化不对称还原结果。该反应在室温在乙腈(CH_3CN)或二氯甲烷(CH_2Cl_2)中进行,其使用 0.5 mol%至 2 mol%催化剂负载量。过量甲酸-三乙胺 (5:2)用作还原剂。该催化剂通过混合等量的 (1S,2S)-(+)-N-4-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙基-1,2-二胺,和下列中的任一种:二氯(对异丙基苯甲烷)合钪(II)二聚物(催化剂 111)、二氯(苯)合钪(II)二

聚物(催化剂 112)和二氯(1,3,5-三甲基苯)合钨(II)二聚物(催化剂 114)而制备。不对称还原得到的产率和对映选择性列于表 1。

表 1. 不对称还原亚胺化合物 611 至胺化合物 711。

催化剂	溶剂	催化剂:底物	反应时间(小时)	产率 (%)	R:S 的比例
112	CH ₃ CN	1:100	16	47	90:10
112	CH ₂ Cl ₂	1:100	16	89	89:11
111	CH ₂ Cl ₂	1:100	16	88	96:4
111	CH ₃ CN	1:100	16	94	100:0
111	CH ₂ Cl ₂	1:200	16	92	100.0:0
111	CH ₂ Cl ₂	1:50	16	94	98.5:1.5
114	CH ₂ Cl ₂	1:100	16	92	48.5:51.5

实施例 5: 从化合物 613 制备化合物 711

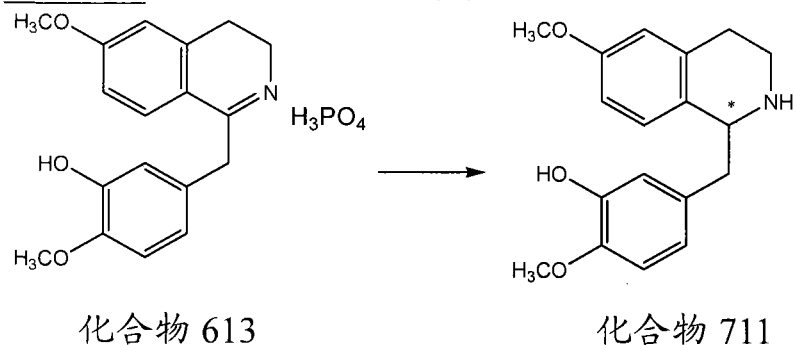


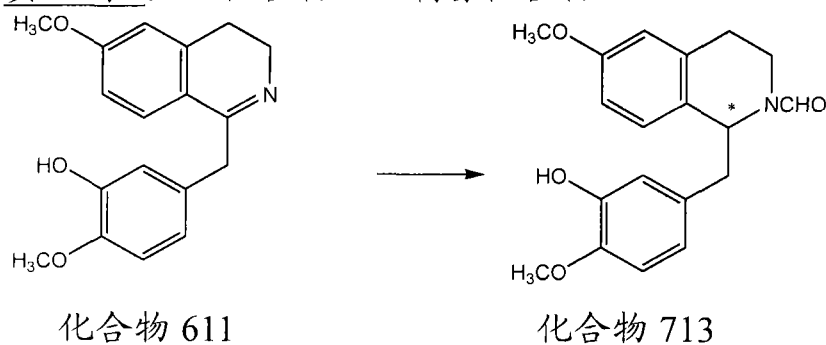
表 2 的结果显示化合物 613(化合物 611 的盐)可使用表 1 的反应条件和过量的碱直接还原为化合物 711。表 2 的反应在乙腈中进行,包括化合物 611 (1.68 mmol), 5:2 甲酸-三乙胺 (10.8 mmol)和 1mol% Ru 催化剂 111。

表 2. 不对称还原化合物 613

H ₃ PO ₄ mmol	NaOAc mmol	NaHCO ₃ mmol	NEt ₃ mmol	NaCl mmol	时 间 (小 时)	转 化 611/613/ 711R/711S	711R/ 711S
3.36					15	62/11/19/3	
6.72					15	78/19/3/0	
13.4					15	83/15/1 /0	
6.72					65	86/11/2/0	

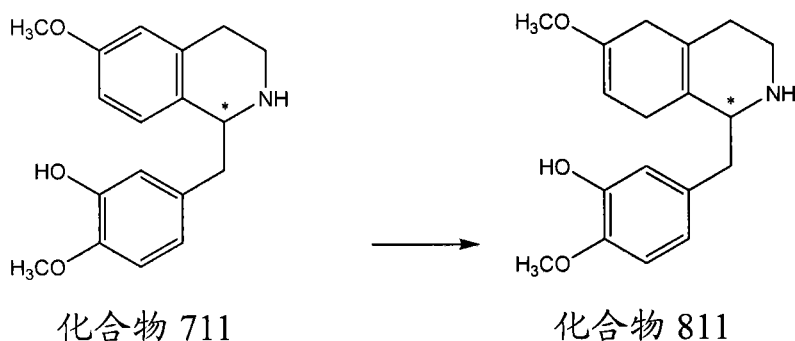
6.72			6.72		65	2/5/85/3	97/3
6.72			13.4		65	1/3/93/3	97/3
					65	1/2/93/3	97/3
6.72		6.72		6.72	15	26/2/61/9	87/13
6.72	6.72			6.72	15	66/6/19/6	75/25
6.72	6.72				38	1/2/86/7	92/8
6.72	13.4				38	0.1/1.6/88/6	93/67
			6.72		15	0.6/3/92/3	97/3
			13.4		15	0.6/3/92/3	97/3

实施例 6: 从化合物 611 制备化合物 713



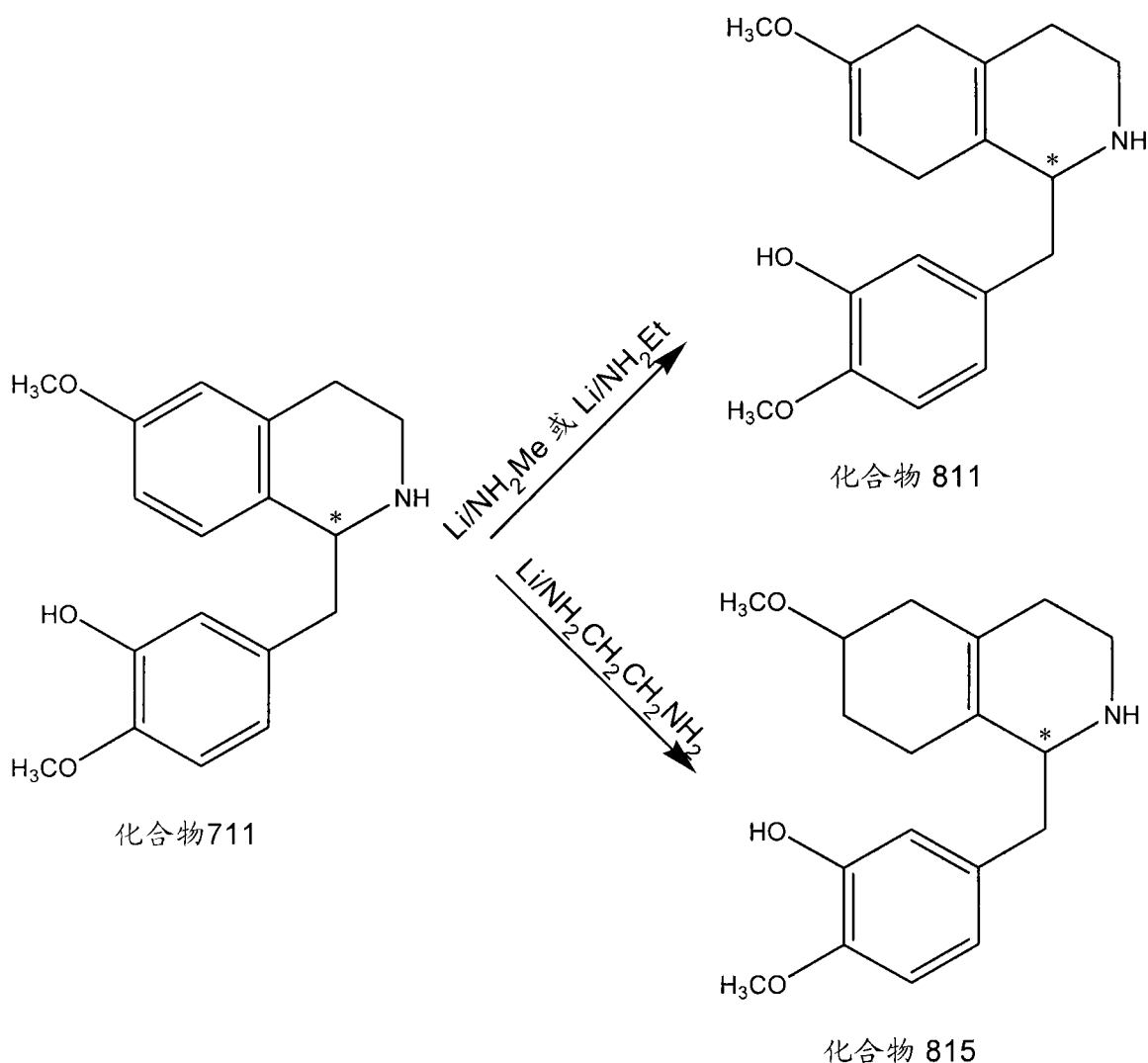
将三乙胺 (1.06 g, 每克化合物 611) 和乙腈 (6 mL, 每克化合物 611) 添加至装配有机械搅拌器的反应器中。分 4 部分将甲酸 (1.2 g, 每克化合物 611) 添加至反应器中。该放热反应温度在添加甲酸过程中控制在低于 80°C。将该反应混合物冷却至室温以形成甲酸-三乙胺 (5:2) 在乙腈中的溶液。将化合物 611 添加至该溶液中以形成混悬液。用氮气吹洗 15 分钟后, 添加 Ru 催化剂 111 (0.01 g, 每克化合物 611)。将该混悬液再次用氮气吹洗 15 分钟并在室温搅拌 10 小时。将反应混合物加热至 100°C 保持 2 小时以形成化合物 713; 化合物 713 具有连接至氮的甲酰基。通过将该溶液倒入冰冷的氢氧化铵溶液 (20 mL, 每克化合物 611) 而分离固体的化合物 713。

实施例 7: 从化合物 711 制备化合物 811



向反应器中,添加异丙醇(IPA) (2.0 mL/g 化合物 711)、四氢呋喃 (THF) (4.0 mL/g 化合物 711)和化合物 711 (预干燥至检测限(LOD)或<0.2% 水)。将混悬液在干冰浴中搅拌冷却至-55°C。将液氮(10 mL/g 化合物 711)在-55°C 浓缩至反应器中。反应混合物在-55°C 冷却并用氮气吹洗 15 分钟。添加叔丁醇钠(NaOt-Bu) (0.35 g/g 化合物 711)并再搅拌 15 分钟。分 3 部分将锂 (切块, 0.070 g/g 化合物 711) 添加至混合物 (在每部分中 $\frac{1}{3} \times 0.070$ g/g 化合物 711) 中, 且通过使用干冰浴和控制添加速率将反应混合物的温度保持在-45 至 -55°C。反应混合物搅拌 50 分钟直到所有锂添加完。如果反应混合物的蓝色持续多于 30 分钟, 则反应完全; 否则, 添加更多的锂直到蓝色持续 30 分钟。确定反应完成后, 添加甲醇 (1.0 g/g 化合物 711)。将该反应混合物从-28°C 温热至 20°C 以去除大部分的氨, 然后在温度达到 20°C 后再搅拌 1 小时。通过将氮气鼓入水中 20 分钟而脱气, 且将该脱气的水(10 mL/g 化合物 711)在氮气下添加至上述混合物中。将该混悬液搅拌 30 分钟($\text{pH} = 12.4$) 以形成溶液。添加乙酸水溶液 (乙酸为 0.95 mL/g 化合物 711, 和 H_2O 为 1.90 mL/g 化合物 711)以形成混悬液 ($\text{pH} = 7.8$)。用 28% 氢氧化铵 (~ 0.25 mL/g 化合物 711)将该混悬液的 pH 调节至 8.8 至 9.2。将该混悬液搅拌 1 小时并过滤。该反应器反复用水 (3.0 mL/g 化合物 711) 冲洗, 然后将该水用于洗涤固体滤液。该固体进一步用水 (3.0 mL/g 化合物 711) 洗涤并在流动空气下干燥 4 小时, 然后在 60°C 真空干燥(20 英寸) 20 小时以得到灰白色固体的产物, 产率约 90%。

实施例 8: 从化合物 711 制备化合物 811 和 815



为了在较高温度进行 Birch 还原, 该低沸点反应试剂, 氨被高沸点反应试剂替换; 例如, 甲基胺、乙基胺或乙二胺。发现甲基胺和乙基胺两者可用作电子转移反应试剂在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 得到所需的产物。当 $\text{Li/NH}_2\text{Me/THF}/t\text{-BuOH}$ 用于还原化合物 711 时, 获得 80% 产率的固体化合物 811。当 $\text{Li/NH}_2\text{Et/THF}/t\text{-BuOH}$ 用于还原化合物 711 时, 形成的化合物 811 产率为 50% 至 70%。化合物 711 在 $\text{Li/NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2/\text{THF}$ 体系中在回流下反应形成不需要的化合物 815。

当介绍本发明或其优选的实施方案的元素时, 冠词"一个(a)"、"一个(an)", "该(the)"和"所述"意指有一个或多个元素。术语"包括"、"包含"和"具有"意指包括在内的, 可以存在非所列举的其它元素。

由上所述, 可见获得了本发明的多个目的, 且得到了其它有利结果。

因为在上述方法和组合物中可进行多种改变而不偏离本发明的范围, 可以预期上述说明书中包含的所有物质将解释为说明性的而不是限制的意思。