



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114349711 B

(45) 授权公告日 2023.08.15

(21) 申请号 202210191243.2

(22) 申请日 2022.02.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114349711 A

(43) 申请公布日 2022.04.15

(73) 专利权人 四川依维欣医药科技有限公司
地址 638500 四川省广安市岳池县经济技
术开发区健康路22号

(72) 发明人 伍道春 蒲东 章杭根

(74) 专利代理机构 北京正华智诚专利代理事务
所(普通合伙) 11870
专利代理师 吕春艳

(51) Int. Cl.
C07D 241/04 (2006.01)

(56) 对比文件

- CN 101497612 A, 2009.08.05
- CN 102046629 A, 2011.05.04
- CN 112321515 A, 2021.02.05
- CN 105237496 A, 2016.01.13
- CN 111205286 A, 2020.05.29
- EP 1338595 A2, 2003.08.27
- WO 2008007661 A1, 2008.01.17
- WO 2009145320 A1, 2009.12.03
- US 6362188 B1, 2002.03.26
- WO 0037458 A1, 2000.06.29
- WO 2012027261 A1, 2012.03.01
- WO 2014052699 A1, 2014.04.03
- WO 2016210215 A1, 2016.12.29

审查员 旭昀

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,属于药物合成中间体制备技术领域,该方法利用价廉易得的乙二胺和(S)-缩水甘油为原料在催化剂和助催剂的作用下关环得到(R)-2-羟甲基哌嗪,经上双Boc后氢氧化钠水解直接得到合格的目标产物(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪。相比于现有技术,本发明提供的(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪合成路线步骤少,成本低,收率高,易于工业化生产。

1. 一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:步骤(1):将乙二胺与(R)-缩水甘油通过关环反应,反应结束后加入水搅拌,静置分液,得到含有(R)-2-羟甲基哌嗪水相体系;

所述关环反应过程为:将乙二胺、(R)-缩水甘油、碳酸钾和催化量的亚铬酸铜加入含有二甲苯的反应器中,加热至回流反应20-24小时,冷却过滤,加入水搅拌,静置分液,含有(R)-2-羟甲基哌嗪水相体系直接用于下一步反应;其中,乙二胺与(R)-缩水甘油的摩尔比为1:1.1-1.2,乙二胺与碳酸钾的摩尔比为1:5-6,乙二胺与亚铬酸铜的质量比为1:0.1-0.15;

步骤(2):将步骤(1)所得的含有(R)-2-羟甲基哌嗪水相体系与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下反应,分离提纯,得到1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪;其中,(R)-2-羟甲基哌嗪与二碳酸二叔丁酯的摩尔比为1:2.1-2.2;

步骤(3):将步骤(2)所得的1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪,95%乙醇和配置好的氢氧化钠水溶液加入反应器中,加热至回流反应3-5小时,反应毕,浓缩乙醇,冷却室温,萃取,合并有机相,氯化钠溶液洗涤,有机相干燥,抽滤,浓缩,重结晶,得到(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪;其中,1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪与氢氧化钠的摩尔比为1:2-2.5。

2. 如权利要求1所述的(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)的反应过程为:将步骤(1)得到含有(R)-2-羟甲基哌嗪的水相冰浴下加入氢氧化钠,滴加入二碳酸二叔丁酯,室温反应10-13小时,反应结束后萃取,合并有机相,盐酸洗涤,干燥,抽滤,滤液减压浓缩,重结晶,得到1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪。

一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法

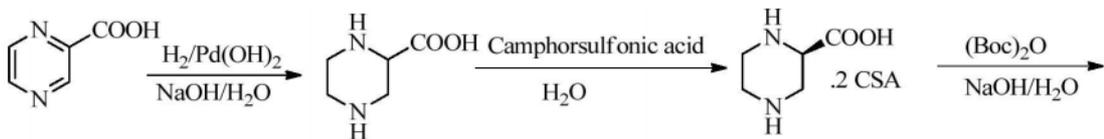
技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成中间体制备技术领域,具体涉及到一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法。

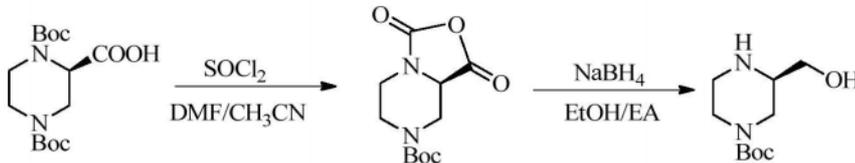
背景技术

[0002] 哌嗪衍生物在抗菌、抗肿瘤、治疗病毒感染等领域一直扮演着重要的角色,而(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪是其中非常重要的具有手性结构的中间体和关键原料,在医药行业具有广泛的用途。

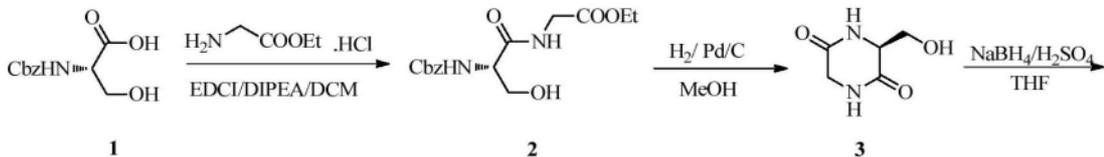
[0003] 目前制备(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的化学法文献主要有两条路线,第一条路线是以吡嗪-2-甲酸为原料经过氢化还原-樟脑磺酸拆分-上双Boc(叔丁氧羰基),成酸酐,再还原得到目标物,拆分过程中用到樟脑磺酸拆分,成本高,收率低,另外构型的哌嗪-2-甲酸无法利用,造成大量的废料,并且最后还原酸酐收率也不高,而且不易纯化,不易于工业化生产,其合成路线如下:



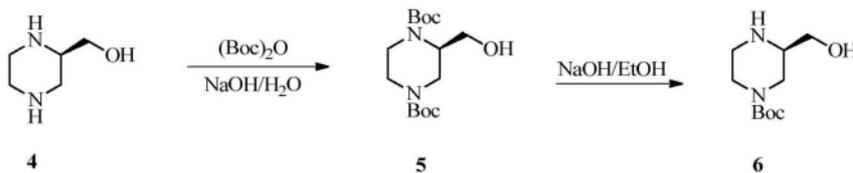
[0004]



[0005] 第二条路线是以L-Cbz-丝氨酸为原料与甘氨酸乙酯盐酸盐缩合,钯碳氢化脱Cbz(苄酯基)后关环得到中间体3,再经还原双酰胺,碱性条件上双Boc后氢氧化钠水解得到目标产物,但是该路线路线长,缩合和还原酰胺两步收率不高,还需要用到钯碳重金属,成本高,其合成路线如下:



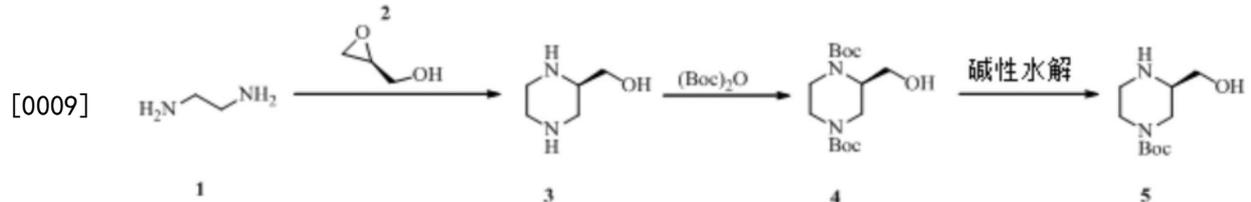
[0006]



发明内容

[0007] 为了解决现有技术中的上述不足,本发明的目的是提供一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,该方法利用价廉易得的乙二胺和(S)-缩水甘油为原料在催化剂和助催剂的作用下关环得到(R)-2-羟甲基哌嗪,经上双Boc后氢氧化钠水解直接得到合格的目标产物(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪。

[0008] 为达上述目的,本发明的一个实施例中提供了一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,包括以下步骤:



[0010] 步骤(1):将乙二胺与(S)-缩水甘油通过关环反应,反应结束后加入水搅拌,静置分液,得到含有(R)-2-羟甲基哌嗪水相体系;

[0011] 步骤(2):将步骤(1)所得的(R)-2-羟甲基哌嗪水相体系与二碳酸二叔丁酯(简称(Boc)₂O)在碱性条件下反应,分离提纯,得到1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪;

[0012] 步骤(3):将步骤(2)所得的1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪在碱性条件下水解,分离提纯,得到(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪。

[0013] 优选的,步骤(1)的关环反应过程为:将乙二胺、(R)-缩水甘油、碳酸钾和催化量的亚铬酸铜加入含有二甲苯的反应器中,加热至回流反应20-24小时,冷却过滤,加入水搅拌,静置分液,水相直接用于下一步反应。

[0014] 优选的,步骤(1)中的乙二胺与(R)-缩水甘油的摩尔比为1:1.1-1.2,乙二胺与碳酸钾的摩尔比为1:5-6,乙二胺与亚铬酸铜的质量比为1:0.1-0.15。

[0015] 优选的,步骤(2)的反应过程为:将步骤(1)得到含有(R)-2-羟甲基哌嗪的水相冰浴下加入氢氧化钠,滴加入二碳酸二叔丁酯(简称(Boc)₂O),室温反应10-13小时,反应结束后萃取,合并有机相,1M盐酸洗涤,有机相无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到粗品,经溶剂结晶得到1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪。

[0016] 优选的,步骤(2)中的(R)-2-羟甲基哌嗪与二碳酸二叔丁酯的摩尔比为1:2.1-2.2。

[0017] 优选的,步骤(3)的反应过程为:将步骤(2)得到的1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪,95%乙醇和配置好的氢氧化钠水溶液加入反应器中,加热至回流反应3-5小时;反应毕,浓缩乙醇,冷却室温加入二氯甲烷萃取,合并有机相,用15%的氯化钠溶液洗涤,有机相无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,加入正己烷结晶得到1-Boc-3-羟甲基哌嗪。

[0018] 优选的,步骤(3)的1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪与氢氧化钠的摩尔比为1:2-2.5。

[0019] 综上所述,本发明具有以下优点:

[0020] 1、本发明是通过价廉易得的乙二胺和(S)-缩水甘油为原料在催化剂下直接关环得到手性的(R)-2-羟甲基哌嗪,经上双Boc,结晶纯化后氢氧化钠水解直接得到合格的手性目标产物(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪。

[0021] 2、本发明提供的(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪合成路线步骤少,成本低,易于工业化

生产;同时,通过控制反应条件,使得目标反应产物具有优异的收率。

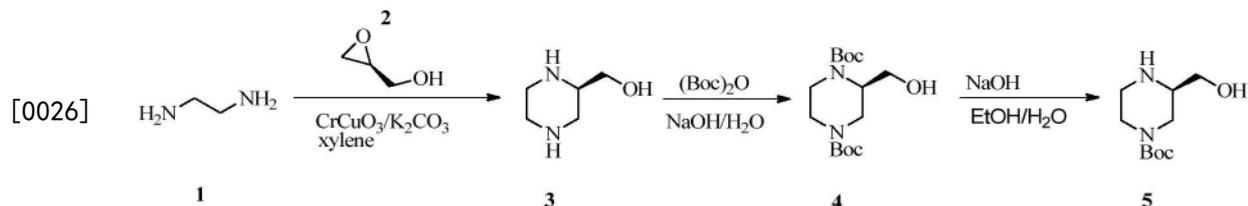
具体实施方式

[0022] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明,即所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。

[0023] 因此,以下对提供的本发明的实施例的详细描述并非旨在限制要求保护的本发明的范围,而是仅仅表示本发明的选定实施例。基于本发明的实施例,本领域技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0024] 实施例1

[0025] 本例提供一种(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成方法,包括以下步骤:



[0027] 化合物3((R)-2-羟甲基哌嗪)的合成:

[0028] 于反应釜中依次加入二甲苯(60kg),乙二胺(6kg), (R)-缩水甘油(8.1kg), 碳酸钾(69kg)和催化量的亚铬酸铜(600g),加热至回流反应24小时,冷却后过滤,加入水30kg搅拌20分钟,静置分液,水相直接用于下一步反应;

[0029] 化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)的合成:

[0030] 反应釜中加入化合物3的水相,冰浴下分批加入氢氧化钠(8kg),滴加入二碳酸二叔丁酯(简称(Boc)₂O)(45.8kg),室温反应12小时,反应毕,二氯甲烷3×50kg萃取3次,合并有机相,1M盐酸2×30kg洗涤2次,有机相无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到油状物粗品,用溶剂结晶两次得到合格的化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)24.6kg,HPLC纯度:99.8%,收率78%。

[0031] 化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)的表征数据:¹HNMR(CDC₁₃,400MHz): δ 1.49(9H,s), δ 1.50(9H,s), δ 2.98(3H,s), δ 3.63(2H,s), δ 3.86-4.20(4H,m)。

[0032] 化合物5((R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪)的合成:

[0033] 将化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)(139g)和95%乙醇300g加入反应瓶中,加入配置好的氢氧化钠(70g)的水溶液(水210g),加热至回流反应,反应毕,减压浓缩乙醇,冷却后加入二氯甲烷300g,分液,水相用二氯甲烷3×200g萃取3次,合并有机相,用15%氯化钠水溶液400g洗涤1次,有机相用无水硫酸钠干燥。浓缩得到油状物粗品,加入正己烷350g结晶,过滤,干燥得到78g化合物5(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪精品,HPLC纯度:98.4%,收率:82%。

[0034] 化合物5(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的表征数据:¹HNMR(CDC₁₃,400MHz): δ 1.48(9H,s), δ 2.70-2.85(3H,m), δ 2.92-3.03(2H,m), δ 3.50-3.54(1H,t), δ 3.65-3.69(1H,t), δ 3.90(2H,s)。

[0035] 实施例2

[0036] 化合物5(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的合成:

[0037] 将化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)(13.9kg)和95%乙醇30kg加入反应釜中,加入配置好的氢氧化钠(3.5kg)的水溶液(水21kg),加热至回流反应,反应毕,减压浓缩乙醇,冷却后加入二氯甲烷30kg,分液,水相用二氯甲烷3×20kg萃取3次,合并有机相,用15%氯化钠水溶液40kg洗涤1次,有机相用无水硫酸钠干燥。浓缩得到油状物粗品,加入正己烷35kg结晶,过滤,干燥得到8.6kg化合物5(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪精品,HPLC纯度:98.6%,收率:91%。

[0038] 化合物5(R)-1-Boc-3-羟甲基哌嗪的表征数据:¹HNMR(CDC1₃,400MHz): δ 1.48(9H,s), δ 2.70-2.85(3H,m), δ 2.92-3.03(2H,m), δ 3.50-3.54(1H,t), δ 3.65-3.69(1H,t), δ 3.90(2H,s)。

[0039] 实施例3

[0040] 本实施例用于说明化合物3-(R)-2-羟甲基哌嗪的合成工艺对于后续化合物4合成的影响,与实施例1的区别仅在于:以铁酸铜作为催化剂,乙二胺与(R)-缩水甘油的摩尔比为2:1,其余步骤及参数均相同。

[0041] 化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)的合成:

[0042] 反应釜中加入上述化合物3的水相,冰浴下分批加入氢氧化钠(8kg),滴加入二碳酸二叔丁酯(简称(Boc)₂O)(45.8kg),室温反应12小时,反应毕,二氯甲烷3×50kg萃取3次,合并有机相,1M盐酸2×30kg洗涤2次,有机相无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到油状物粗品,用溶剂结晶两次得到合格的化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)13.9kg,HPLC纯度:98.9%,收率44%。

[0043] 化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)的表征数据:¹HNMR(CDC1₃,400MHz): δ 1.49(9H,s), δ 1.50(9H,s), δ 2.98(3H,s), δ 3.63(2H,s), δ 3.86-4.20(4H,m)。

[0044] 实施例4

[0045] 本实施例用于说明化合物4的合成工艺

[0046] 与实施例1不同的是,化合物3的合成中,(R)-缩水甘油的比例为1.5eq,碳酸钾为3eq。

[0047] 于反应釜中依次加入二甲苯(600g),乙二胺(60g),(R)-缩水甘油(110g),碳酸钾(41g)和催化量的亚铬酸铜(6g),加热至回流反应24小时,冷却后过滤,加入水300g搅拌20分钟,静置分液,水相直接用于下一步反应;

[0048] 反应瓶中加入化合物3的水相,冰浴下分批加入氢氧化钠(80g),滴加入二碳酸二叔丁酯(简称(Boc)₂O)(458g),室温反应10-13小时,反应毕,二氯甲烷3×500g萃取3次,合并有机相,1M盐酸2×300g洗涤2次,有机相无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到油状物粗品,用溶剂结晶两次得到合格的化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)57g,收率18%,HPLC纯度:98.3%。

[0049] 化合物4(1,4-二-Boc-2-羟甲基哌嗪)的表征数据:¹HNMR(CDC1₃,400MHz): δ 1.49(9H,s), δ 1.50(9H,s), δ 2.98(3H,s), δ 3.63(2H,s), δ 3.86-4.20(4H,m)。

[0050] 以上内容仅仅是对本发明所作的举例和说明,所属本领域的技术人员不经创造性劳动即对所描述的具体实施例做的修改或补充或采用类似的方式替代仍属本专利的保护范围。