

· 研究简报 ·

7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓盐酸盐的简便合成

张永霞¹, 郑银平², 靳清贤^{2*}, 张洪培³

(1. 河南交通职业技术学院 公共基础教学部, 河南 郑州 450005;

2. 郑州轻工业大学 材料与化学工程学院, 河南 郑州 450001;

3. 郑州衍生生物科技有限公司, 河南 郑州 450001)

摘要: 苯并氮杂卓是一种重要的药物分子结构, 以 3,4-二甲氧基苯丙酸为原料, 经氯化亚砷酯化, 氨水氨解, 酰胺还原, 氨基酰化, 硫酸催化成环, 脱乙酰基, 氨基 Boc 保护、脱保护形成盐酸盐, 经 8 步反应得到目标产物, 其结构经 ¹H NMR, HR-MS(ESI) 和元素分析确证。

关键词: 苯并氮杂卓; 杂环; 合成; 3,4-二甲氧基苯丙酸; 还原; 酰化

中图分类号: O625.61; O625.7

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.20028

A Facile and Simple Synthesis of 7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo [*c*] azadiazepine Hydrochloride

ZHANG Yong-xia¹, ZHENG Yin-ping², JIN Qing-xian^{2*}, ZHANG Hong-pei³

(1. Public Basic Teaching Department, Henan Vocational and Technical College of Communications,

Zhengzhou 450005, China; 2. School of Material and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Light Industry,

Zhengzhou 450001, China; 3. Zhengzhou YanSheng Biotechnology Co., Ltd., Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Benzodiazepine was a kind of important drug molecular structure, 4-dimethoxyphenylpropionic acid was used as raw material. The target product was obtained by eight steps reaction, through esterification, ammonolysis, reduction, aminoacylation protection, cyclization, deacetylation, amino BOC protection and deprotection form hydrochloride. Their structures were characterized by ¹H NMR, HR-MS(ESI) and element analysis

Keywords: azadiazepine; heterocycle; synthesis; 4-dimethoxyphenylpropionic acid; reduction; aminoacylation

苯并氮杂卓盐酸盐类化合物具有非常多样的药理活性, 如有较强的抗病毒、抗惊厥活性、抗癫痫活性等^[1], 尤其在治疗神经系统疾病领域, 特别是与多巴胺 D1 和 D3 受体相关的药物成瘾领域中的应用^[2], 许多药物分子和天然产物中都含有苯并氮杂卓盐酸盐结构或片段, 因而苯并氮杂

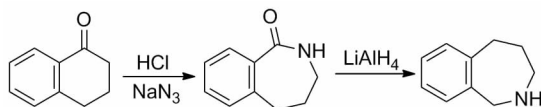
卓盐酸盐衍生物是重要的药物中间体^[3]。目前文献报道较为普遍的制备方法多以酮类为起始物, 经贝克曼重排得到酰胺, 酰胺还原后制得苯并氮杂卓 (Scheme 1)^[4-7], 但此类方法用到易爆物, 有一定安全隐患。Alonso 等报道了一种以 3,4-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 与苯硫醚丙胺通过希

收稿日期: 2020-02-09; 修订日期: 2020-03-10

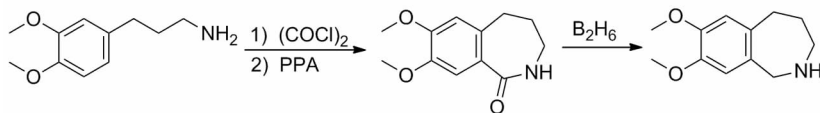
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21401169)

第一作者简介: 张永霞 (1982–), 女, 汉族, 河南新乡人, 硕士, 讲师, 主要从事有机合成研究。

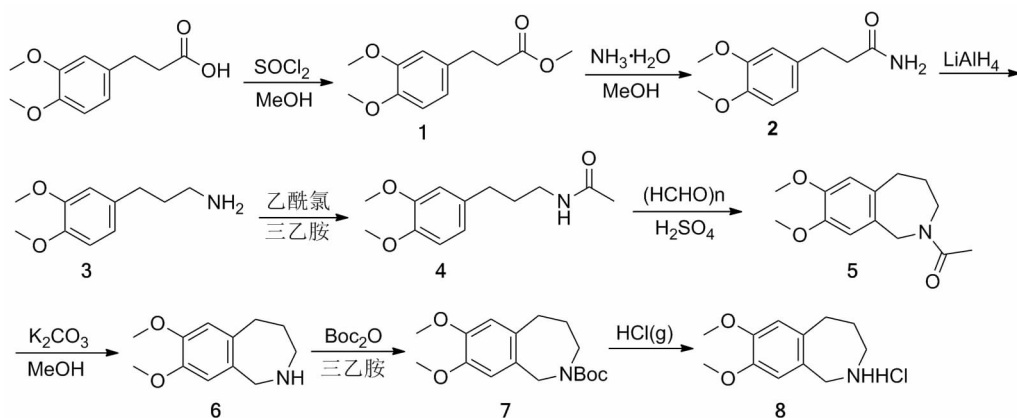
通信联系人: 靳清贤, 博士, 教授, 硕士生导师; E-mail: jinqingxian@zzuli.edu.cn



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

夫碱、还原、保护、氧化、成环、脱硫等多步反应制备苯并氮杂卓^[8],其步骤繁琐,且涉及含硫物质,有较大气味。Horiguchi 等报道的以邻二氯苄与脂肪胺类成环法,收率低,仅有 22%^[9]。

有文献报道直接以 3,4-二甲氧基苯丙胺为起始原料,经过草酰氯制备成异氰酸酯,然后在多聚磷酸催化下成环,再经硼烷还原得到游离的 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓 (Scheme 2)^[10]。但中间体异氰酸酯不易制备(收率 66%),且利用多聚磷酸催化异氰酸酯成环时副产物多,收率只有 40%,效果不佳。

本文以 3,4-二甲氧基苯丙胺为主,进行路线设计,该路线如下^[11]:以 3,4-二甲氧基苯丙胺为起始原料,经酯化、氨解、还原、酰化保护、成环、脱酰基、Boc 保护、脱保护成盐得到目标产物分子,共八步反应,合成路线如 Scheme 3 所示。所用原料及试剂均为廉价易得物质,所用的合成方法简便,各步骤收率高,产物易纯化。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RY-2 型显微熔点仪;Avance 400 MHz 型超导

核磁共振仪(DMSO-*d*₆或 CDCl₃为溶剂,TMS 为内标);Thermo Finnigan LCQ Advantage MAX 型质谱仪。

所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) 3,4-二甲氧基苯丙酸甲酯(1)的合成

称取 3,4-二甲氧基苯丙酸 4.21 g (0.02 mol) 溶于 60 mL 无水甲醇中,滴加氯化亚砷 2.39 g (0.02 mol),滴毕,升温至 70 °C,反应 6 h,旋转蒸发除去多余溶剂,残余倒入冰水中,二氯甲烷萃取 3 次,合并有机层,依次用碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后旋蒸除去溶剂。得油状液体 4.16 g,收率 93%;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.60 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.86 (s, 6H), 6.76 (m, 3H); HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₄O₄ { [M + H]⁺ } 224.25, found 225.26。

(2) 3,4-二甲氧基苯丙酰胺(2)的合成

称取 1 3.36 g (0.015 mol) 溶解于氨水/甲醇=1/1 (30 mL) 中,升温至 80 °C,反应 10 h (TLC 监测)。冷冻反应液,有结晶析出,过滤

干燥得白色固体 **2** 2.92 g, 收率 93%^[12], m. p. 122 ~ 123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.52 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.72 ~ 6.82 (m, 3H); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₅NO₃ {[M + H]⁺} 209.24, found 210.26。

(3) 3,4-二甲氧基苯丙胺(**3**)的合成

称取 **2** 2.09 g(0.01 mol)溶于 40 mL 四氢呋喃中,再加入四氢锂铝 0.76 g(0.02 mol),升温至 80 °C,反应 10 h(TLC 监测)。冷却至室温,旋蒸除去 THF,缓慢加水后加硫酸镁,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机层,旋蒸浓缩得淡黄色液体 **3** 1.56 g, 收率 80%^[13]; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 6.68 ~ 6.78 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.70 ~ 1.75 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H, NH₂); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₇NO₂ {[M + H]⁺} 195.26, found 196.26。

(4) *N*-乙酰基-3,4-二甲氧基苯丙胺(**4**)的合成

称取 **3** 1.56 g(0.008 mol)溶于 40 mL 二氯甲烷中,滴加三乙胺 1.65 g(0.016 mol),反应置于冰水浴,然后滴加乙酰氯 0.79 g(0.0096 mol),25 °C 反应 2 h(TLC 监测)。加水洗涤分液,有机层减压除溶得淡黄色液体 **4** 2.39 g, 收率 96%^[14]; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 6.68 ~ 6.78 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.70 ~ 1.75 (m, 2H); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₃H₁₉NO₃ {[M + H]⁺} 237.29, found 238.29。

(5) *N*-乙酰基-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[c]氮杂卓(**5**)的合成

称取 **4** 1.75 g(0.007 mol)溶于 30 mL 的硫酸中,多聚甲醛 0.42 g(0.014 mol),加热至 60 °C 反应 5 h(TLC 监测)。反应体系倒入冰水中,乙酸乙酯萃取 3 次,乙酸乙酯层用碳酸钠溶液洗涤一次,将乙酸乙酯旋蒸浓缩,淡黄色液体 **5** 1.35 g, 收率 78%, 化合物未纯化直接用于下一步。

(6) 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[c]氮杂卓(**6**)的合成

称取 **5** 1.49 g(0.006 mol)溶于 40 mL 甲醇

中,加入碳酸钾 1.66 g(0.012 mol),升温至 70 °C 反应 12 h(TLC 监测)。旋蒸除去溶剂,残余加适量水和乙酸乙酯萃取,得油状液体 **6** 1.23 g, 收率 84%; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 6.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.02 ~ 2.99 (m, 2H), 2.72 ~ 2.68 (m, 2H), 1.80 ~ 1.76 (m, 2H), 1.62 ~ 1.59 (m, 2H); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₂H₁₇NO₂ {[M + H]⁺} 207.27, found 208.26。

(7) *N*-Boc-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[c]氮杂卓(**7**)的合成

称取 **6** 1.26 g(0.006 mol)溶于 40 mL 的二氯甲烷中,加入 Boc 酸酐 1.44 g(0.0066 mol)和三乙胺 0.909 g(0.009 mol),室温反应 1 h,然后加水,水层用二氯甲烷萃取两次,合并二氯甲烷层,残余经柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚 = 10/1, V/V)纯化得油状液体 **7** 1.82 g, 收率 93%; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.31 ~ 3.24 (m, 2H), 2.89 (d, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.38 (s, 9H); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₇H₂₅NO₄ {[M + H]⁺} 307.38, found 308.39。

(8) 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[c]氮杂卓盐酸盐(**8**)的合成

称取 **7** 1.63 g(0.005 mol)溶于二氯甲烷,通入氯化氢气体,反应 2 h,体系逐渐析出固体,过滤得到白色鳞片状固体 **8** 1.11 g, 收率 92%; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.31 ~ 3.24 (m, 2H), 2.89 (d, 2H), 1.82 (s, 2H); HR-MS(ESI) *m/z*: Calcd for C₁₂H₁₈NO₂Cl {[M + H]⁺} 243.73, found 208.39; Anal. calcd for C₁₂H₁₈NO₂Cl: C 59.14, H 7.39, N 5.75, Cl 14.58, found C 59.26, H 7.37, N 5.69, Cl 14.58。

2 结果与讨论

2.1 **1** 的合成

本步属于经典氯化亚砷催化的酯化反应,反应后处理简便且收率高。此方法优于硫酸酯化法,因为硫酸酯化后处理会产生较多废酸污水。本步反应加热能更快的促进反应转化,相比室温,

可大大缩短反应时间。

2.2 2 的合成

本步采用氨水直接进行胺解法制备酰胺,研究发现室温下反应进行极其缓慢,需要数天,因此将反应加热可缩短反应时间。但是温度不宜过高,过高或导致酯水解形成羧酸。经研究对比发现反应温度 80 ℃ 为宜,反应 10 h 氨解基本完全,同时产物析出,后处理简便。

2.3 3 的合成

本步采用经典的四氢锂铝还原酰胺成伯胺,唯一缺点是反应处理比较麻烦,因为四氢锂铝产生的絮状物导致萃取难以分层,过滤堵塞滤纸,经借鉴硫酸镁处理法,可以让反应后处理体系结成沙粒状后,易于抽滤。

2.4 4 的合成

酸催化成环要求伯胺需要进行乙酰化保护,否则成环无法发生,乙酰化我们采用乙酰氯,并用三乙胺做缚酸剂,反应可在室温下顺利发生。

2.5 5 的合成

本步借鉴四氢异喹啉六元环成环方法,以硫酸为催化剂,多聚甲醛为碳源,成功延伸至七元环的成环合成,方法成熟可靠,收率中等。

2.6 6 的合成

成环后的 *N*-乙酰基-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓需要将乙酰基脱去,本文采用碳酸钾在甲醇里加热脱除,反应时间略长。采用强碱氢氧化钾可以缩短反应时间,但是由于氢氧化钾碱性过强,且反应需要加热,或导致产物收率降低,综合考虑,我们采用弱碱碳酸钾,延长时间,增加收率。

2.7 7 的合成

由于得到的游离态 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓为液体,薄层层析极性较大,不易纯化,且游离的胺类物质不易存放,而做成盐酸盐易于保存,引入 Boc 保护能实现此目的,因此对游离态 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓进行 Boc 保护,保护以后薄层层析极性减小,易于纯化,纯化后可方便制得纯净的盐酸盐。

2.8 8 的合成

Boc 保护的 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓在经过柱层析纯化后,经过氯化氢气体脱除 Boc,同时游离胺与盐酸结合形成盐酸盐,为白色鳞片状晶体,易于干燥存放。

3 结论

提供了一种 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓盐酸盐简便制备方法,并对分步反应过程进行了分析讨论,筛选优化反应条件,该路线适合此类物质的批量制备。

致谢:抑菌和除草活性测试由南开大学元素有机化学国家重点实验室生物活性测试室完成,谨表谢意!

参考文献

- [1] 黄侠. 3-位取代-1,3,4,5-四氢-2*H*-苯并[*b*]氮杂卓-2-酮衍生物的合成及抗惊厥作用研究[D]. 延边:延边大学,2017.
(HUANG X. Synthesis and anticonvulsant effect of 3-substituted-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*b*]azazol-2-one derivatives[D]. Yanbian: Yanbian University, 2017.)
- [2] 付伟,镇学初,杜鹏. 苯并氮杂卓类化合物及其制备方法和药物用途: CN 2014101831159[P]. 2015.
(FU W, ZHEN X C, DU P. Benzodiazepines and their preparation and drug use: CN 2014101831159 [P]. 2015.)
- [3] ZAWODNY W, MONTGOMERY S L, MARSHALL J R, *et al.* Chemoenzymatic synthesis of substituted azepanes by sequential biocatalytic reduction and organolithium-mediated rearrangement[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, **140** (51): 17872 – 17877.
- [4] FAN K H, LEVER J R, LEVER S Z. Effect of structural modification in the amine portion of substituted aminobutyl-benzamides as ligands for binding σ_1 and σ_2 receptors[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2011, **19**(6): 1852 – 1859.
- [5] SHONBERG J, DRAPER J C, MISRY S N, *et al.* Structure-activity study of *n*-((*trans*)-4-(2-(7-cyano-3,4-dihydroisquinolin-2(1*H*)-yl) ethyl) cyclohexyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (sb269652), a bitopic ligand that acts as a negative allosteric modulator of the dopamine D2 receptor[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2015, **58**(13): 5287 – 5307.
- [6] DALENCE M F, BERGLUND M, SKOGVALL S, *et*

- al.* SAR studies of capsazepinoid bronchodilators. Part 1: The importance of the catechol moiety and aspects of the b-ring structure [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2008, **16**(5): 2499 – 2512.
- [7] SKOGVALL S, BJORK H, BERGLUND P M, *et al.* Bronchorelaxing compounds; US2005/165004 [P]. 2005.
- [8] ALONSO D A, COSTA A, MANCHENO B. Lithiated β -aminoalkyl sulfones as mono and dinucleophiles in the preparation of nitrogen heterocycles: Application to the synthesis of capsazepine [J]. *Tetrahedron*, 1997, **53**(13): 4791 – 4814.
- [9] HORIGUCHI Y, SAITOH T, TERAOKA S, *et al.* Synthesis of 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines via pummeier-type cyclization of *N*-arylmethyl-*N*-(3-phenylsulfinylpropyl) formamides [J]. *Heterocycles*, 2001, **54**(2): 967 – 984.
- [10] WALPOLE S J, BEVAN S, BOVERMANN G, *et al.* The discovery of capsazepine, the first competitive antagonist of the sensory neuron excitants capsaicin and resiniferatoxin [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, **37**(13): 1942 – 1954.
- [11] 靳清贤, 方少明, 张洪培, 等. 7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓盐酸盐及其制备方法: ZL 201710734313.3 [P]. 2017.
(JIN Q X, FANG S M, ZHENG H P, *et al.* 7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*] azadiazepine hydrochloride and its preparation: ZL 201710734313.3 [P]. 2017.)
- [12] LI S, GUO C B, JIANG X C, *et al.* Trisubstituted thiazole compounds, preparations methods, pharmaceutical compositions and medical uses thereof; US 2009/298832 [P]. 2009.
- [13] GOFF D A. Diverse alkaloid-like structures from a common building block [J]. *Tetrahedron*, 2013, **69**(1): 242 – 256.
- [14] ALONSO R, BROSSI A. 1-Phenethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines from 2-Acetyl-1-methylene-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines [J]. *Heterocycles*, 1987, **26**(8): 2209 – 2213.