



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102766108 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201210228460. 0

(22) 申请日 2012. 07. 02

(71) 申请人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区 100084 信箱 82
分箱清华大学专利办公室

(72) 发明人 蔡双飞 何伟 李亚栋 于晓飞
张奇 李林森

(74) 专利代理机构 北京鸿元知识产权代理有限公司 11327

代理人 邸更岩

(51) Int. Cl.

C07D 263/58 (2006. 01)

B01J 23/75 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法

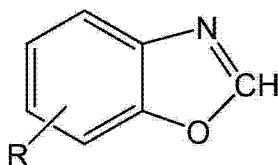
(57) 摘要

本发明公开了一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法, 该制备方法是以苯并恶唑和胺为底物, 以钴纳米晶或钴粉或钴箔为催化剂, 以叔丁基过氧化氢为氧化剂, 以乙酸为添加剂; 在常温常压空气氛下, 将底物、催化剂、氧化剂和添加剂溶解于乙腈中进行反应, 制备一系列苯并恶唑 C2 位氨化衍生物。本发明方法具有温和、低廉、高效等突出优点, 避免了已有合成路线中需要高温、需要昂贵的金属催化剂或配体等缺点, 可以制取一系列苯并恶唑 C2 位氨化衍生物。

1. 一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法,其特征在于该方法按如下步骤进行:

1) 以苯并恶唑和胺为底物,以钴纳米晶、钴粉或钴箔为催化剂,以叔丁基过氧化氢为氧化剂,以乙酸为添加剂,在常温常压空气氛下将底物、催化剂、氧化剂和添加剂溶解于乙腈中,其中苯并恶唑的摩尔浓度为 0.10 ~ 0.50mol/L,胺的摩尔浓度为 0.11 ~ 0.60mol/L,催化剂的摩尔浓度为 0.0010 ~ 0.0050mol/L,氧化剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L,添加剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L;

所述的苯并恶唑结构式如下:



其中 R 选自氢、烷基、苯基、烷氧基、卤基或乙酰基;所述的胺为吗啡啉、哌啶、1-叔丁氧羰基哌啶、二烯丙胺或二乙胺;

2) 在搅拌的状态下反应 4 小时 ~ 24 小时,反应结束,通过柱层析对所得反应混合物进行分离,得到苯并恶唑 C2 位氨化产物。

2. 如权利要求 1 所述的一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法,其特征在于:钴纳米晶的晶粒度为 5 纳米 ~ 20 纳米。

3. 如权利要求 1 所述的一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法,其特征在于:钴纳米晶的制备方法,按以下步骤进行:

1) 在室温下,将乙酰丙酮钴溶解在油胺中,或溶解在油胺和甲苯的混合溶剂中,制成体积质量浓度为 0.5 ~ 1.0g/L 的溶液;

2) 在搅拌下,向所述溶液中加入硼烷-叔丁基胺,制成总体积质量浓度为 1.2 ~ 3.0g/L 的溶液,再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中;

3) 将高压釜在 150 ~ 200° C 下保温 1 小时 ~ 10 小时后,冷却至室温,然后加入乙醇洗涤后即得到纳米晶,再将得到的纳米晶分散在环己烷中备用。

一种苯并恶唑 C2 位氮化衍生物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种苯并恶唑 C2 位氮化衍生物的制备方法,属于化学物质制备技术领域。

背景技术

[0002] 恶唑是一种常见的天然产物亚结构,是一种可以用来开发多种新药的较有潜力的前体。近些年来,人们已对苯并恶唑的 C2 位进行了多种功能化修饰,包括烷基化、酰基化、羰基化、炔基化和氮化等等。其中,苯并恶唑的 C2 位氮化衍生物是一类重要的且具有较高生物活性的分子,可以治疗阿尔茨海默氏病、精神分裂症等多种神经退行性疾病。

[0003] 构建 C-N 键在有机合成中十分重要,人们通常利用烷基卤化物(或三氟甲磺酸酯或磺酸酯)与胺(或胺的前体)进行反应来实现。特别地,自 Ullmann 和 Goldberg 报道了 Cu 催化下芳卤化合物的氮化反应后,人们又借助于合适的配体,利用 Pd、Cu 和 Rh 等催化剂成功实现了一系列底物的氮化反应。其中,杂环芳烃的氮化, Mori (A. Mori, et al, Org. Lett. 2009, 11, 1607.) 和 Schreiber (Q. Wang, L. Schreiber, Org. Lett. 2009, 11, 5178.) 等人分别报道了 Cu 盐催化恶唑 C2 位氮化的方法。然而,报道的反应条件通常较苛刻(高温),金属催化剂或配体较为昂贵而且使用量较大。因而,寻求一种温和、低廉、高效的方法来实现恶唑的 C2 位氮化无疑令人瞩目。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种温和、低廉、高效的苯并恶唑 C2 位氮化衍生物的制备方法。

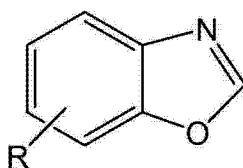
[0005] 本发明的技术方案如下:

[0006] 一种苯并恶唑 C2 位氮化衍生物的制备方法,其特征在于该方法按如下步骤进行:

[0007] 1) 以苯并恶唑和胺为底物,以钴纳米晶或钴粉或钴箔为催化剂,以叔丁基过氧化氢为氧化剂,以乙酸为添加剂,在常温常压空气氛下将底物、催化剂、氧化剂和添加剂溶解于乙腈中,其中苯并恶唑的摩尔浓度为 0.10 ~ 0.50mol/L,胺的摩尔浓度为 0.11 ~ 0.60mol/L,催化剂的摩尔浓度为 0.0010 ~ 0.0050mol/L,氧化剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L,添加剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L,

[0008] 所述的苯并恶唑结构式如下,

[0009]



[0010] 其中 R 选自氢、烷基、苯基、烷氧基、卤基或乙酰基;所述的胺为吗啡啉、哌啶、1-叔丁氧羰基哌啶、二烯丙胺或二乙胺。

[0011] 2) 在搅拌的状态下反应 4 小时 ~ 24 小时;

[0012] 3) 反应结束,通过柱层析对所得反应混合物进行分离,得到苯并恶唑 C2 位氨化产物。

[0013] 本发明所述的钴纳米晶的晶粒度为 5 纳米~ 20 纳米。

[0014] 本发明还提供了所述钴纳米晶的制备方法,其按以下步骤:

[0015] 1) 在室温下,将乙酰丙酮钴溶解在油胺中,或溶解在甲苯和油胺的混合溶剂中,制成体积质量浓度为 0.5 ~ 1.0g/L 的溶液;

[0016] 2) 在搅拌下,向上述溶液中加入硼烷-叔丁基胺,制成总体积质量浓度为 1.2 ~ 3.0g/L 的溶液,再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中;

[0017] 3) 将高压釜在 150 ~ 200° C 下保温 1 小时~ 10 小时后冷却至室温,然后加入乙醇洗涤后即得到纳米晶,再将得到的纳米晶分散在环己烷中备用。

[0018] 本发明与现有的苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法相比,该方法具有温和、低廉和高效等优点,避免了已有合成路线中需要高温、需要昂贵的金属催化剂或配体等缺点。

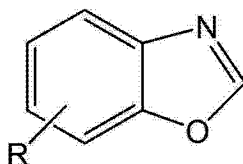
具体实施方式

[0019] 本发明提供了一种苯并恶唑 C2 位氨化衍生物的制备方法按如下步骤进行:

[0020] 1) 以苯并恶唑和胺为底物,以钴纳米晶或钴粉或钴箔为催化剂,以叔丁基过氧化氢为氧化剂,以乙酸为添加剂,在常温常压空气氛下将底物、催化剂、氧化剂和添加剂溶解于乙腈中,其中苯并恶唑的摩尔浓度为 0.10 ~ 0.50mol/L,胺的摩尔浓度为 0.11 ~ 0.60mol/L,催化剂的摩尔浓度为 0.0010 ~ 0.0050mol/L,氧化剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L,添加剂的摩尔浓度为 0.12 ~ 0.60mol/L,

[0021] 所述的苯并恶唑结构式如下,

[0022]



[0023] 其中 R 选自氢、烷基、苯基、烷氧基、卤基或乙酰基;所述的胺为吗啡啉、哌啶、1-叔丁氧羰基哌啶、二烯丙胺或二乙胺;

[0024] 2) 在搅拌的状态下反应 4 小时~ 24 小时;

[0025] 3) 反应结束,通过柱层析对所得反应混合物进行分离,得到苯并恶唑的氨化产物。

[0026] 本发明所述的钴纳米晶的晶粒度为 5 纳米~ 20 纳米。

[0027] 本发明还提供所述钴纳米晶的制备方法,其包括以下步骤:

[0028] 1) 在室温下,将乙酰丙酮钴溶解在油胺中,或溶解在甲苯和油胺的混合溶剂中,制成体积质量浓度为 0.5 ~ 1.0g/L 的溶液;

[0029] 2) 在搅拌下,向上述溶液中加入硼烷-叔丁基胺,制成总体积质量浓度为 1.2 ~ 3.0g/L 的溶液,再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中;

[0030] 3) 将高压釜在 150 ~ 200° C 下保温 1 小时~ 10 小时后冷却至室温,然后加入乙醇洗涤后即得到纳米晶,再将得到的纳米晶分散在环己烷中备用。

[0031] 下面列举几个实施例对本发明予以进一步说明。

[0032] 实施例一

[0033] 实施方法：在室温下，将乙酰丙酮钴加入到甲苯和油胺的混合溶剂中，制成体积质量浓度为 1.0g/L 的溶液。在搅拌的状态下，向上述溶液中加入硼烷-叔丁胺，制成总体积质量浓度为 3.0g/L 的溶液，再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中。然后将高压釜在 150° C 下保温 10 小时后冷却至室温，加入乙醇洗涤后即得到钴纳米晶，再将得到的钴纳米晶分散在环己烷中备用。

[0034] 实施例二

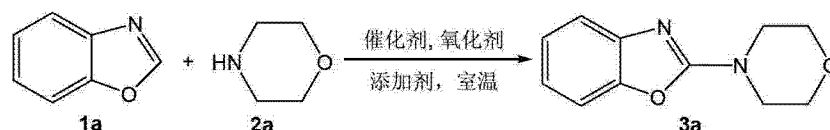
[0035] 实施方法：在室温下，将乙酰丙酮钴加入到甲苯和油胺的混合溶剂中，制成体积质量浓度为 0.5g/L 的溶液。在搅拌的状态下，向上述溶液中加入硼烷-叔丁胺，制成总体积质量浓度为 2.0g/L 的溶液，再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中。然后将高压釜在 200° C 下保温 1 小时后冷却至室温，加入乙醇洗涤后即得到钴纳米晶，再将得到的钴纳米晶分散在环己烷中备用。

[0036] 实施例三

[0037] 实施方法：在室温下，将乙酰丙酮钴加入到甲苯和油胺的混合溶剂中，制成体积质量浓度为 0.7g/L 的溶液。在搅拌的状态下，向上述溶液中加入硼烷-叔丁胺，制成总体积质量浓度为 1.2g/L 的溶液，再将该溶液转移至带有聚四氟乙烯杯的不锈钢高压釜中。然后将高压釜在 180° C 下保温 5 小时后冷却至室温，加入乙醇洗涤后即得到钴纳米晶，再将得到的钴纳米晶分散在环己烷中备用。

[0038] 实施例四

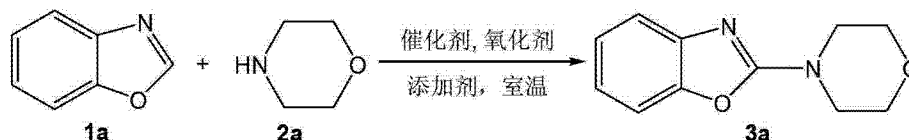
[0039]



[0040] 实施方法：在常压空气氛下，将苯并恶唑 1a、吗啡啉 2a、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中，其中 1a 的摩尔浓度为 0.13mol/L, 2a 的摩尔浓度为 0.16mol/L, 钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0015mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.16mol/L, 乙酸的摩尔浓度为 0.16mol/L。在搅拌的状态下，将混合物在室温下反应 4h 后，通过硅胶柱层析分离得到 3a, 产率为 86%。

[0041] 实施例五

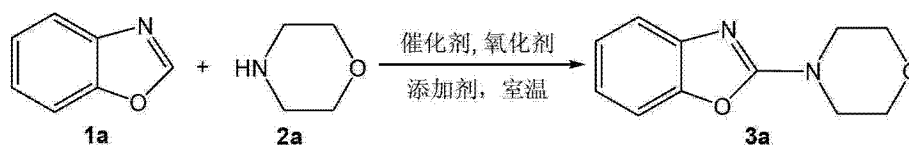
[0042]



[0043] 实施方法：在常压空气氛下，将苯并恶唑 1a、吗啡啉 2a、钴粉、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中，其中 1a 的摩尔浓度为 0.10mol/L, 2a 的摩尔浓度为 0.15mol/L, 钴粉的摩尔浓度为 0.02mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.15mol/L, 乙酸的摩尔浓度为 0.15mol/L。在搅拌的状态下，将混合物在室温下反应 24h 后，通过硅胶柱层析分离得到 3a, 产率为 82%。

[0044] 实施例六

[0045]



[0046] 实施方法:在常压空气氛下,将苯并恶唑 1a、吗啡啉 2a、钴箔、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1a 的摩尔浓度为 0.17mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.20mol/L,钴箔的摩尔浓度为 0.03mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.20mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.20mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 24h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3a,产率为 68%。

[0047] 实施例七

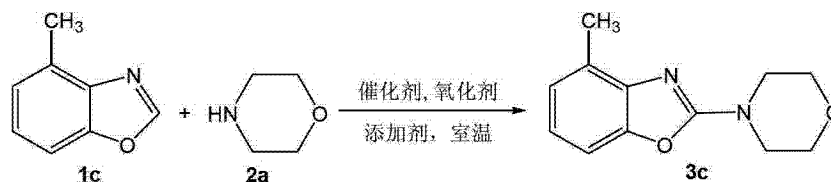
[0048]



[0049] 实施方法:在常压空气氛下,将 5-甲基苯并恶唑 1b、吗啡啉 2a、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1a 的摩尔浓度为 0.10mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.12mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0010mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.12mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.12mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 6h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3b,产率为 92%。

[0050] 实施例八

[0051]



[0052] 实施方法:在常压空气氛下,将 6-甲基苯并恶唑 1c、吗啡啉 2a、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1c 的摩尔浓度为 0.10mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.11mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0010mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.12mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.12mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 8h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3c,产率为 77%。

[0053] 实施例九

[0054]



[0055] 实施方法:在常压空气氛下,将 5-甲氧基苯并恶唑 1d、吗啡啉 2a、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1d 的摩尔浓度为 0.20mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.24mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0020mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.24mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.24mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 7h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3d,产率为 93%。

[0056] 实施例十

[0057]



[0058] 实施方法:在常压空气氛下,将 5- 苯基苯并恶唑 1e、吗啡啉 1b、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢溶解和乙酸于乙腈中,其中 1e 的摩尔浓度为 0.25mol/L,1b 的摩尔浓度为 0.30mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0025mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.30mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.30mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 8h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3e,产率为 90%。

[0059] 实施例十一

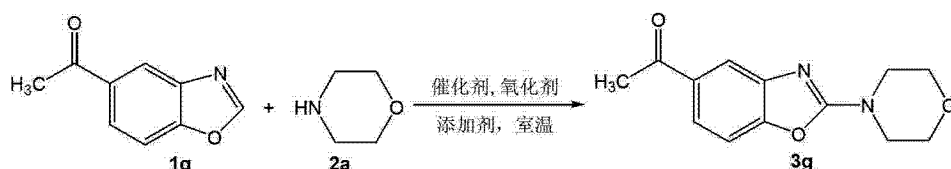
[0060]



[0061] 实施方法:在常压空气氛下,将 5- 氯苯并恶唑 1f、吗啡啉 2a、钴纳米晶、乙酸和叔丁基过氧化氢溶解于乙腈中,其中 1f 的摩尔浓度为 0.50mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.60mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0050mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.60mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.60mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 12h 后,通过硅胶柱层析分离得到白色固体 3f,产率为 81%。

[0062] 实施例十二

[0063]



[0064] 实施方法:在常压空气氛下,将 5- 乙酰基苯并恶唑 1g、吗啡啉 2a、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1g 的摩尔浓度为 0.17mol/L,2a 的摩尔浓度为 0.20mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0017mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.20mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.20mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 12h 后,通过硅胶柱层析分离得到 3g,产率为 57%。

[0065] 实施例十三

[0066]

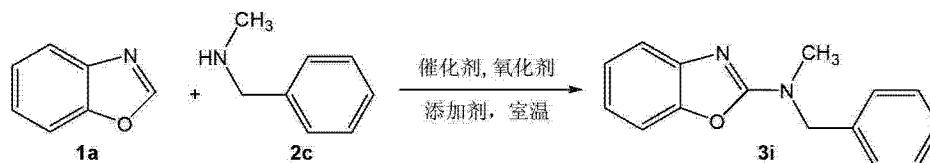


[0067] 实施方法:在常压空气氛下,将苯基苯并恶唑 1a、哌啶 2b、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中,其中 1a 的摩尔浓度为 0.13mol/L,2b 的摩尔浓度为 0.20mol/L,钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0013mol/L,叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.18mol/L,乙酸的摩尔浓度为 0.18mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 8h 后,通过硅胶柱层析分离

得到 3h, 产率为 84%。

[0068] 实施例十四

[0069]



[0070] 实施方法: 在常压空气氛下, 将苯并恶唑 1a、N-甲基苄胺 2c、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中, 其中 1a 的摩尔浓度为 0.15mol/L, 2c 的摩尔浓度为 0.18mol/L, 钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0015mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.18mol/L, 乙酸的摩尔浓度为 0.18mol/L。在搅拌的状态下, 将混合物在室温下反应 12h 后, 通过硅胶柱层析分离得到 3i, 产率为 78%。

[0071] 实施例十五

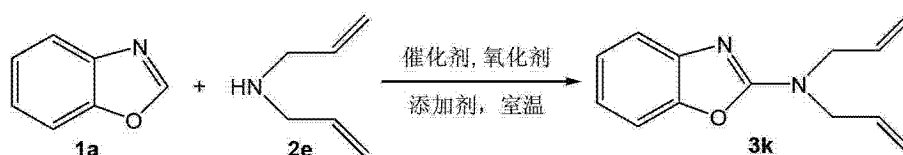
[0072]



[0073] 实施方法: 在常压空气氛下, 将苯并恶唑 1a、1-叔丁氧羰基哌嗪 2d、钴纳米晶、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中, 其中 1a 的摩尔浓度为 0.10mol/L, 2d 的摩尔浓度为 0.15mol/L, 钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0010mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.15mol/L, 乙酸的摩尔浓度为 0.15mol/L。在搅拌的状态下, 将混合物在室温下反应 15h 后, 通过硅胶柱层析分离得到 3j, 产率为 54%。

[0074] 实施例十六

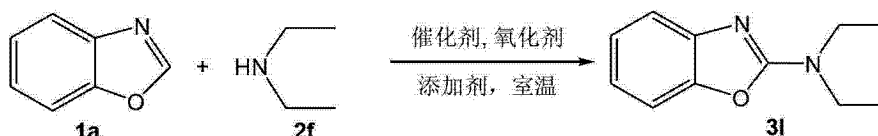
[0075]



[0076] 实施方法: 在常压空气氛下, 将苯并恶唑 1a、二烯丙胺 2e、钴纳米晶和叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中, 其中 1a 的摩尔浓度为 0.30mol/L, 2e 的摩尔浓度为 0.36mol/L, 钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0030mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.40mol/L, 乙酸的摩尔浓度为 0.40mol/L。在搅拌的状态下, 将混合物在室温下反应 15h 后, 通过硅胶柱层析分离得到 3k, 产率为 74%。

[0077] 实施例十七

[0078]



[0079] 实施方法: 在常压空气氛下, 将苯并恶唑 1a、二乙胺 2f、叔丁基过氧化氢和乙酸溶解于乙腈中, 其中 1a 的摩尔浓度为 0.10mol/L, 2f 的摩尔浓度为 0.15mol/L, 钴纳米晶的摩尔浓度为 0.0010mol/L, 叔丁基过氧化氢的摩尔浓度为 0.15mol/L, 乙酸的摩尔浓度为

0.15mol/L。在搅拌的状态下,将混合物在室温下反应 12h 后,通过硅胶柱层析分离得到 31,产率为 73%。