



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114773229 B

(45) 授权公告日 2024.06.14

(21) 申请号 202210621116.1
(22) 申请日 2022.06.01
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114773229 A

C07C 253/34 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.07.22
(73) 专利权人 南京工业大学
地址 211816 江苏省南京市浦口区浦珠南路30号

(56) 对比文件

Man-Bo Li等.Catalytic stereospecific alkylation of malononitriles with enantioenriched primary allylic amines†.Chem. Commun..2013,第49卷8190-8192.

(72) 发明人 解沛忠 张冬 高文秀 蔡昕颖
(74) 专利代理机构 南京业腾知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 32321
专利代理师 郭思惠

Adamson, Nathan J.等.Enantioselective Intermolecular Pd-Catalyzed Hydroalkylation of Acyclic 1,3-Dienes with Activated Pronucleophiles.Journal of the American Chemical Society.2018,第140卷(第8期),2761-2764.

(51) Int.Cl.
C07C 255/34 (2006.01)
C07C 255/37 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)

审查员 韩雅婷

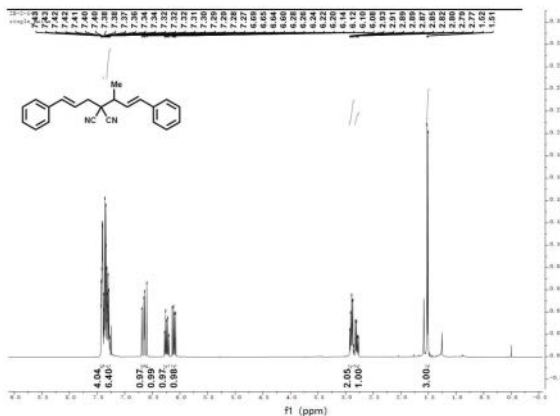
权利要求书1页 说明书10页 附图10页

(54) 发明名称

一种1,6二烯类化合物及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种1,6二烯类化合物及其制备方法与应用。本发明通过将0.01~0.25mmol份钯催化剂与0.12~3mmol份配体在常温下搅拌1~6h得到溶液1,将溶液1、0.2~5mmol份烯丙醇、0.4~10mmol份共轭二烯、0.4~10mmol份亲核试剂、0.02~0.5mmol份钙催化剂、0.02~0.5mmol份添加剂以及0.6~15mmol份碱加入到2~50mL份反应溶剂中,在惰性气体氛围和40~120°C条件下搅拌反应12~24h,得到反应液;除去所述反应液的反应溶剂,再通过薄层层析法/柱层析法纯化,得到1,6-二烯烃类化合物。本发明制备方法绿色、温和、成本低、收益高,所得化合物是在生物和药物活性分子中广泛存在的重要骨架,具有潜在的药物活性和生物活性。



1. 一种1,6二烯类化合物的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

步骤(1)、将0.01~0.25mmol份钚催化剂与0.12~3mmol份配体在常温下搅拌1~6h得到溶液1,将溶液1、0.2~5mmol份烯丙醇、0.4~10mmol份共轭二烯、0.4~10mmol份亲核试剂、0.02~0.5mmol份钙催化剂、0.02~0.5mmol份添加剂以及0.6~15mmol份碱加入到2~50mL份反应溶剂中,在惰性气体氛围和40~120°C条件下搅拌反应;

步骤(2)、TLC监测反应完全后,除去所述反应液的反应溶剂,再通过薄层层析法/柱层析法纯化,得到1,6-二烯烃类化合物;

其中,步骤(1)中:

所述钚催化剂为四(三苯基膦)钚;

所述配体为1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦;

所述烯丙醇为肉桂醇、对甲基肉桂醇、1-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇中的任意一种;

所述共轭二烯为1,3-丁烯基苯、4-(对甲基)-1,3-丁烯基苯、1,3,5-三烯基苯、1,3-辛二烯、1,4-二烯烃中的任意一种;

所述亲核试剂为丙二腈;

所述钙催化剂为双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙;

所述添加剂为六氟磷酸钾、六氟磷酸钠、六氟磷酸胺、六氟磷酸四乙基胺、四氟硼酸四乙基胺、四氟硼酸钾中的任意一种;

所述碱为三乙烯二胺、碳酸铯、三乙胺、叔丁醇钾、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯、1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯、4-二甲氨基吡啶中的任意一种;

所述反应溶剂为异丙醇、甲苯、N,N-二甲基乙酰胺、乙二醇二甲醚、乙醇、四氢呋喃、乙醇中的任意一种。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,在步骤(1)中,所述配体为1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦;所述亲核试剂为丙二腈;所述添加剂为六氟磷酸钾;所述碱为三乙烯二胺;所述溶剂为异丙醇。

3. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,在步骤(1)中,在氩气气体氛围和100°C条件下搅拌反应12~24h,得到反应液。

4. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,在步骤(2)中,TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去反应溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系,其中,石油醚/乙酸乙酯的质量比=15/1。

一种1,6二烯类化合物及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机化学合成技术领域,尤其涉及一种1,6二烯类化合物及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 二烯基序是有机化学中最重要的结构单元之一,这是因为它普遍存在于生物相关的天然产物中,如花生四烯酸、类胡萝卜素、类抗生素和海洋天然产物。此外,二烯是合成各种功能的有价值的中间体,如碳环和杂环、环丙烷或 β -内酰胺烯烃的功能化是一类重要的反应,产物含有侧不饱和键,可用于下游合成应用。

[0003] 1,6-二烯烃类化合物的现有合成方法主要为通过使用高反应性烯丙基底物和带吸电子基团的烯炔,使用过渡金属催化,配体来稳定中间过渡态,其存在的主要问题在于:

[0004] (1) 采用烯丙基卤化物为烯丙基亲电试剂,产生的副产物后处理复杂且对环境不友好;

[0005] (2) 过渡金属催化的三组分偶联,涉及有机亲电试剂与金属的氧化加成,在有机合成中,插入碳-碳多键,然后用亲核试剂终止,但采用的亲核试剂大都是有机金属试剂,如有机硼酸盐、有机硅烷和有机锡烷,会产生大量的金属盐和有机废物;

[0006] (3) 烯丙醇对不饱和烯炔的对映选择性加成不太常见;

[0007] (4) 所使用的过渡金属催化剂价格较为昂贵。

[0008] 因此,从环境和经济的角度,利用无毒,廉价,易于获得且对环境相对无害的原料以开发节能高效的绿色合成方法是极具有吸引力的,特别是直接使用烯丙醇作原料,水作为副产品的方法尤为有吸引力。

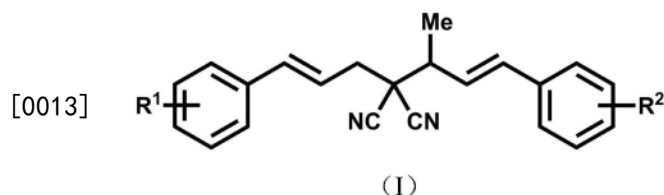
发明内容

[0009] 为克服现有技术的缺点和不足,本发明的首要目的在于提供一种1,6二烯类化合物的制备方法。

[0010] 本发明的再一目的在于提供上述1,6二烯类化合物。

[0011] 本发明的另一目的在于提供上述1,6二烯类化合物的应用。

[0012] 本发明是这样实现的,一种1,6二烯类化合物,该化合物的化学结构式如下式(I)所示:



[0014] 式(I)中, R_1 选自氢基、甲基或甲氧基、氮氮二甲基、三氟甲基、氟基、氯基、二茂铁基、三甲基硅烷乙炔基、稠合芳基、杂芳基、环烷基、直连烷基中的任一种;

[0015] R_2 选自氢基、甲基或甲氧基、叔丁基、氮氮二甲基、三氟甲基、氟基、二茂铁基、三甲

基硅烷乙炔基、氨基、稠合芳基、杂芳基、环烷基、直连烷基中的任一种。

[0016] 优选地,所述杂芳基为如呋喃-2-基或噻吩-2-基;所述环烷基为环己基。

[0017] 本发明进一步公开了上述1,6二烯类化合物的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0018] (1) 将0.01~0.25mmol份钌催化剂与0.12~3mmol份配体在常温下搅拌1~6h得到溶液1,将溶液1、0.2~5mmol份烯丙醇、0.4~10mmol份共轭二烯、0.4~10mmol份亲核试剂、0.02~0.5mmol份钙催化剂、0.02~0.5mmol份添加剂以及0.6~15mmol份碱加入到2~50mL份反应溶剂中,在惰性气体氛围和40~120°C条件下搅拌反应;

[0019] (2) TLC监测反应完全后,除去所述反应液的反应溶剂,再通过薄层层析法/柱层析法纯化,得到1,6-二烯炔类化合物。

[0020] 优选地,在步骤(1)中,所述钌催化剂为四(三苯基膦)钌;

[0021] 所述配体选自1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦、2-(二叔丁基膦)联苯、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-I-丙基-11'-联苯、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁中的任意一种;

[0022] 所述烯丙醇选自Morita-Baylis-Hillman醇类烯丙醇、肉桂醇类烯丙醇、二级烯丙醇中的任意一种;

[0023] 所述共轭二烯选自1,3-二烯、1,3,5-三烯、链式烯炔中的任意一种;

[0024] 所述亲核试剂选自丙二腈、1,3-环己二酮、丙二酸二乙酯中的任意一种;

[0025] 所述钙催化剂为双(三氟甲基磺酰亚胺)钙;

[0026] 所述添加剂选自六氟磷酸钠、六氟磷酸钾、六氟磷酸胺、六氟磷酸四乙基胺、六氟磷酸四丁基胺、四氟硼酸四乙基胺、四氟硼酸四丁基胺、四氟硼酸钾中的任意一种;

[0027] 所述碱选自碳酸铯、三乙胺、三乙烯二胺、叔丁醇钾、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯、1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯、氟化铯、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺中的任意一种;

[0028] 所述反应溶剂选自异丙醇、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、甲苯、乙醇、N,N-二甲基乙酰胺中的任意一种。

[0029] 优选地,在步骤(1)中,所述烯丙醇选自肉桂醇、对甲基肉桂醇、对氟肉桂醇、对氯肉桂醇、邻甲氧基肉桂醇、1-苯基-2-丙烯-1-醇、1-(3-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇、1-环己基丙-2-烯-1-醇、1-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-醇、1-(3-苯氧基苯基)丙-2-烯-1-醇、2-甲基-1-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-醇、1-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇、1-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)丙-2-烯-1-醇中的任意一种。

[0030] 优选地,在步骤(1)中,所述共轭二烯选自1,3-丁烯基苯、3-(间甲基)-1,3-丁烯基苯、1,3,5-三烯基苯、4-(对甲基)苯基丁二烯、4-(对氟)苯基丁二烯、4-(间甲基)苯基丁二烯、4-(邻甲基)苯基丁二烯、萘基丁二烯、环己基丁二烯、4-苯基己三烯中的任意一种。

[0031] 优选地,在步骤(1)中,所述配体为1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦;所述亲核试剂为丙二腈;所述添加剂为六氟磷酸钾;所述碱为三乙烯二胺;所述溶剂为异丙醇。

[0032] 优选地,在步骤(1)中,在氩气气体氛围和100°C条件下搅拌反应。

[0033] 优选地,在步骤(2)中,真空旋转蒸发器除去反应溶剂,所述展开剂体系为石油醚/乙酸乙酯(质量比)=15/1。

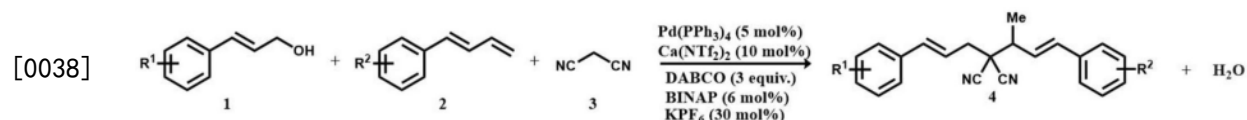
[0034] 本发明进一步公开了上述1,6二烯类化合物在制备生物和药物活性分子骨架中的

应用。

[0035] 本发明克服现有技术的不足,提供一种1,6二烯类化合物及其制备方法与应用。本发明制备方法包括步骤:

[0036] (1) 通过将钯催化剂与配体在常温下搅拌1~6h得到溶液1,将溶液1、烯丙醇、共轭二烯、亲核试剂、钙催化剂、添加剂以及碱依次加入到反应溶剂中,在惰性气体氛围和40~120°C条件下搅拌反应12~24h,得到反应液。

[0037] 以一类实施方式为例,其反应的化学方程式为:



[0039] 该反应式中,化合物1是烯丙醇,其中,R₁选自氢基、甲基或甲氧基、氮氮二甲基、三氟甲基、氟基、氯基、二茂铁基、三甲基硅烷乙炔基、稠合芳基、杂芳基、环烷基、直连烷基中的任一种;

[0040] 化合物2是共轭二烯,R₂选自氢基、甲基或甲氧基、叔丁基、氮氮二甲基、三氟甲基、氟基、二茂铁基、三甲基硅烷乙炔基、氯基、稠合芳基、杂芳基、环烷基、直连烷基中的任一种;

[0041] 化合物3为亲核试剂,化合物4是产物1,6二烯类化合物。

[0042] (2) 除去所述反应液的反应溶剂,再通过薄层层析法/柱层析法纯化,得到1,6-二烯类化合物。

[0043] 本发明采用一锅法实现三组分的交叉偶联反应,首先亲核试剂丙二腈在碱的作用下生成丙二腈阴离子对,随后丙二腈阴离子对烯丙基配体进行亲和攻击,二烯与钯配位形成中间体,同时钙对C-O键进行活化,随后氧化添加钯,钯插入到烯丙醇的末端碳中,之后与中间体反应得到目标产物。在使用过渡金属催化的三组分的偶联反应中,控制区域选择性和立体选择性以及抑制竞争反应的反应性都是需要考虑的重要因素,在本发明中,采用一锅法对三组分进行选择性的构筑碳碳键,在钯和钙的双催化体系下实现对于相同的两个C-H键的选择性功能化。采用丙二腈作为亲核试剂,是由于丙二腈是合成生物活性分子的重要基序,也可以通过还原或者水解转化成其他的有用的构建基块,并且合成的产物中具有不饱和键,对于后续的修饰工作也是极为有利的,且选用烯丙醇作为反应原料,水是唯一的副产物,这对环境无疑是极其友好的。

[0044] 相比于现有技术的缺点和不足,本发明具有以下有益效果:

[0045] (1) 本发明制备方法中所用的原料一部分是价格低廉的市售肉桂醇类原料,适用的底物范围广泛,如烯丙醇上可以是各种取代苯基、烷基,并且该反应适用于不同类型烯丙醇、二级烯丙醇,另一部分则由肉桂醛制备而来,制作过程操作简便产率高,制备成本低的特点;此外,本发明制备方法步骤简单,具有操作方便的特点,并且所得副产物只有水,具有绿色环保的特点;而且催化剂使用的是价格便宜、低毒的碱土金属,对精细化学和工业生产具有潜在的应用价值;

[0046] (2) 本发明1,6-二烯类化合物是在生物和药物活性分子中广泛存在的重要骨架,具有潜在的药物活性和生物活性。

附图说明

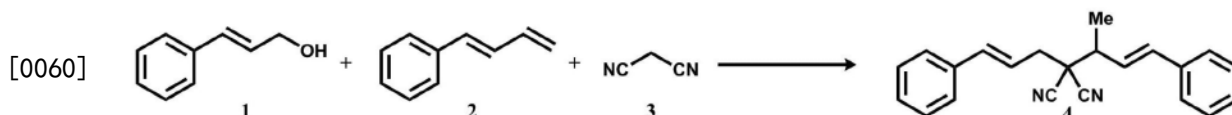
- [0047] 图1是本发明实施例1中化合物4的核磁共振氢谱图；
 [0048] 图2是本发明实施例1中化合物4的核磁共振碳谱图；
 [0049] 图3是本发明应用实施例3中化合物8的核磁共振氢谱图；
 [0050] 图4是本发明应用实施例3中化合物8的核磁共振碳谱图；
 [0051] 图5是本发明实施例4中化合物10的核磁共振氢谱图；
 [0052] 图6是本发明实施例4中化合物10的核磁共振碳谱图。
 [0053] 图7是本发明实施例6中化合物14的核磁共振氢谱图；
 [0054] 图8是本发明实施例6中化合物14的核磁共振碳谱图。
 [0055] 图9是本发明实施例7中化合物16的核磁共振氢谱图；
 [0056] 图10是本发明实施例7中化合物16的核磁共振碳谱图。

具体实施方式

[0057] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,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仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0058] 实施例1

[0059] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.01mmol四(三苯基膦)钯、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌3h,再将0.2mmol肉桂醇、0.4mmol 1,3-丁烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾,加入2mL异丙醇,在100℃下搅拌反应,反应方程式为:

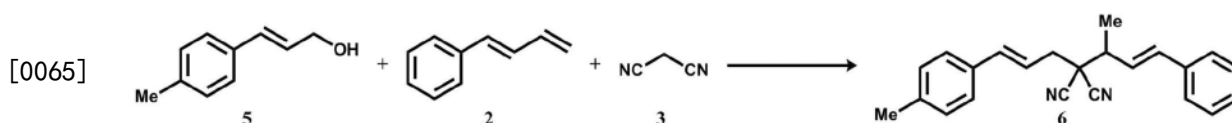


[0061] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1),产物为淡黄色液体化合物4,收率78%。

[0062] 对化合物4进行表征,结果如图1~2所示,表征结果表明化合物4为2-肉桂基-2-(E)-4-苯基丁-3-烯-2-基)丙二腈。

[0063] 实施例2

[0064] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.01mmol四(三苯基膦)钯、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌2h,再将0.2mmol对甲基肉桂醇、0.4mmol 1,3-丁烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾,加入2mL异丙醇,在100℃下搅拌反应,反应方程式为:

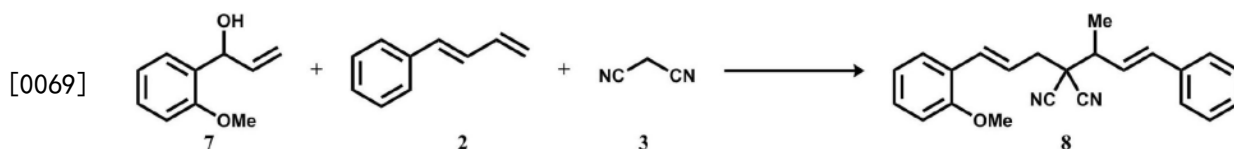


[0066] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开

剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1), 产物为淡黄色液体化合物 6, 收率73%。

[0067] 实施例3

[0068] (1) 在10mL史莱克管中, 在氮气环境下, 先加入0.01mmol四(三苯基膦)钼、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌3h, 再将0.2mmol 1-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇、0.4mmol 1,3-丁烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.02mmol六氟磷酸钠, 加入2mL异丙醇, 在100°C下搅拌反应, 反应方程式为:

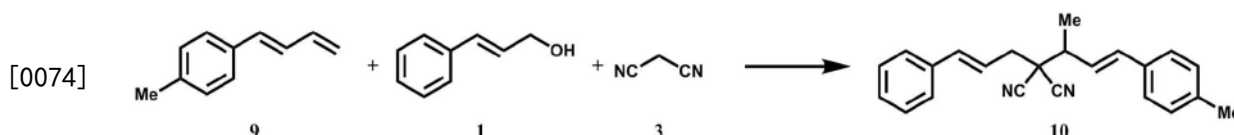


[0070] (2) TLC监测反应完全后, 用真空旋转蒸发器除去溶剂, 薄层层析法分离产物, 展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1), 产物为淡黄色液体化合物 8, 收率72%。

[0071] 对化合物8进行表征, 结果如图3~4所示, 表征结果表明化合物8为2-(E)-3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)-2-(E)-4-苯基丁-3-烯-2-基)丙二腈。

[0072] 实施例4

[0073] (1) 在10mL史莱克管中, 在氮气环境下, 先加入0.01mmol四(三苯基膦)钼、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌3h, 再将0.2mmol肉桂醇、0.4mmol 4-(对甲基)-1,3-丁烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾, 加入2mL异丙醇, 在100°C下搅拌反应, 反应方程式为:

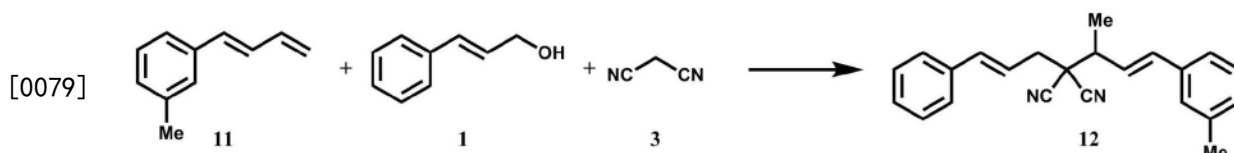


[0075] (2) TLC监测反应完全后, 用真空旋转蒸发器除去溶剂, 薄层层析法分离产物, 展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1), 产物为淡黄色粘稠液体化合物10, 收率81%。

[0076] 对化合物10进行表征, 结果如图5~6所示, 表征结果表明化合物10为2-肉桂基-2-(E)-4-(4-甲基)苯基丁-3-烯-2-基)丙二腈。

[0077] 实施例5

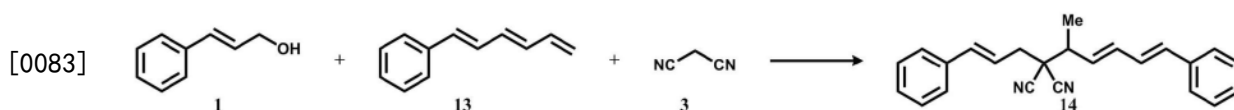
[0078] (1) 在10mL史莱克管中, 在氮气环境下, 先加入0.01mmol四(三苯基膦)钼、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌3h, 再将0.2mmol肉桂醇、0.4mmol 3-(间甲基)-1,3-丁烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾, 加入2mL异丙醇, 在100°C下搅拌反应, 反应方程式为:



[0080] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1),产物为淡黄色粘稠液体12,收率65%。

[0081] 实施例6

[0082] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.01mmol四(三苯基膦)钼、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌3h,再将0.2mmol肉桂醇、0.4mmol 1,3,5-三烯基苯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾,加入2mL异丙醇,在100°C下搅拌反应,反应方程式为:

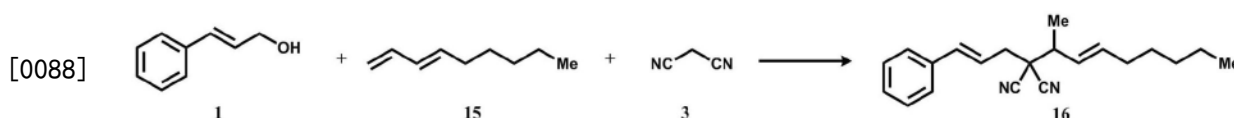


[0084] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1),产物为淡黄色粘稠液体14,收率51%。

[0085] 对化合物14进行表征,结果如图7~8所示,表征结果表明化合物14为2-[(3E,5E)-6-苯基六-3,5-二烯-2-基]-2-[(2E)-3-苯基-2-烯-1-基]丙二腈。

[0086] 实施例7

[0087] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.01mmol四(三苯基膦)钼、0.12mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌2h,再将0.2mmol肉桂醇、0.4mmol 1,3-辛二烯、0.4mmol丙二腈、0.6mmol三乙烯二胺、0.02mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.06mmol六氟磷酸钾,加入2mL异丙醇,在100°C下搅拌反应,反应方程式为:



[0089] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系(石油醚/乙酸乙酯(质量比) = 15/1),产物为淡黄色粘稠液体16,收率52%。

[0090] 对化合物16进行表征,结果如图9~10所示,表征结果表明化合物16为2-[(3E)-非-3-烯-2-基]-2-[(2E)-3-苯基-2-烯-1-基]丙二腈。

[0091] 实施例8

[0092] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.25mmol四(三苯基膦)钼、3mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌1h,再将5mmol肉桂醇、5mmol 1,4-二烯烃、10mmol丙二腈、15mmol三乙烯二胺、0.5mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.5mmol六氟磷酸钾,加入50mL异丙醇,在40°C下搅拌反应;

[0093] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开

剂为石油醚/乙酸乙酯体系=15/1,产物为2-肉桂基-2-((E)-4-苯基丁-3-烯-2-基)丙二腈,收率72%。

[0094] 实施例9

[0095] (1) 在10mL史莱克管中,在氮气环境下,先加入0.1mmol四(三苯基膦)钨、0.2mmol 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦在室温条件下充分搅拌6h,再将3mmol肉桂醇、5mmol 1,4-二烯烃、5mmol丙二腈、10mmol三乙烯二胺、0.2mmol双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺钙、0.3mmol六氟磷酸钾,加入30mL异丙醇,在120°C下搅拌反应;

[0096] (2) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系=15/1,产物为2-肉桂基-2-((E)-4-苯基丁-3-烯-2-基)丙二腈,收率65%。

[0097] 实施例10~15

[0098] 实施例10~15与实施例1基本相同,差别之处在于如下表1所示:

[0099] 表1差别比较

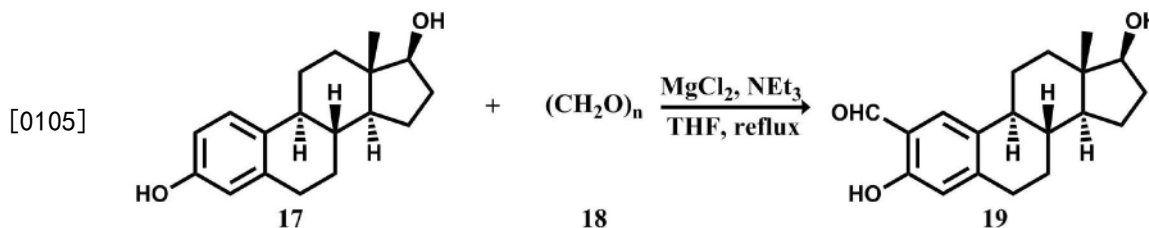
实施例编号	添加剂	碱	反应溶剂	产率
实施例 1	六氟磷酸钾	三乙烯二胺	异丙醇	70%
实施例 10	六氟磷酸胺	碳酸铯	甲苯	72%
实施例 11	六氟磷酸四乙基胺	三乙胺	N,N-二甲基乙酰胺	73%
实施例 12	四氟硼酸四乙基胺	叔丁醇钾	乙二醇二甲醚	68%
实施例 13	四氟硼酸四丁基胺	1,5-二氮杂双环 [4.3.0]-5-壬烯	乙醇	72%
实施例 14	四氟硼酸钾	1,8-二偶氮杂双螺环 [5.4.0]十一-7-烯	四氢呋喃	71%
实施例 15	六氟磷酸钠	4-二甲氨基吡啶	乙醇	75%

[0101] 应用实施例1

[0102] 本发明根据上述实施例1中所制得1,6-二烯烃类化合物,使用具有潜在的药物活性和生物活性的原料雌二醇加以修饰,可合成具有1,6-二烯烃结构的大分子骨架。

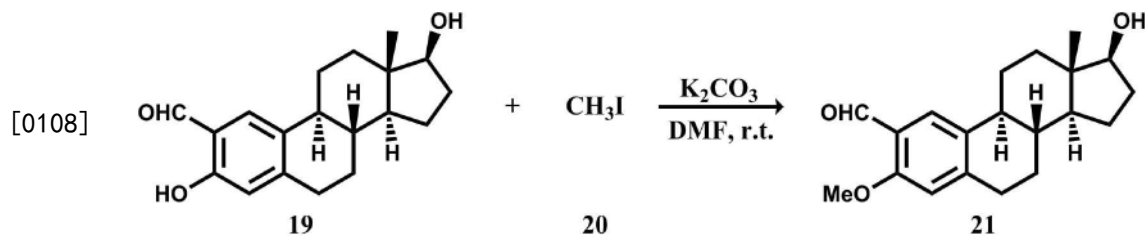
[0103] 对雌二醇的修饰步骤如下:

[0104] (1) 将(30~90)mmol氯化镁、(30~90)mmol三乙胺加入到溶解(10~30)mmol雌二醇、(50~150)mmol多聚甲醛的(50~100)mL四氢呋喃中,将放入具有磁力搅拌的砂浴锅,反应回流12~24小时,使用TLC板对反应进行监测,反应方程式为:



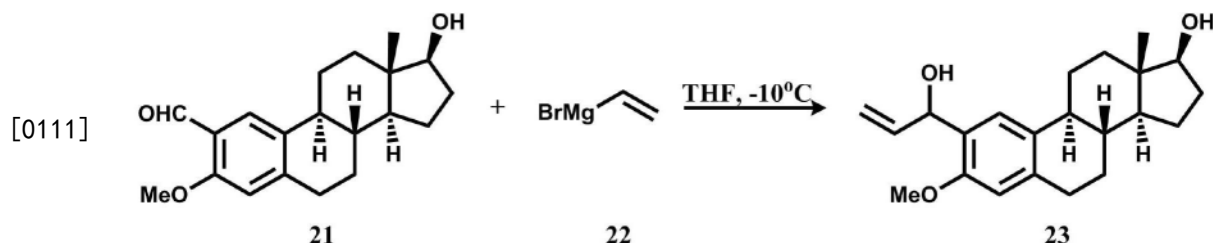
[0106] (2) 将混合液移至分液漏斗中,萃取3次,除去水层。用无水硫酸镁干燥有机层后,将有机层在旋转蒸发仪上浓缩,通过柱层析法用石油醚和乙酸乙酯(PE/EA)纯化残余物,产物为白色固体产物19。

[0107] (3) 将 (5 ~ 15) mmol 19、(50 ~ 150) mmol 碘甲烷、(50 ~ 150) mmol 碳酸钾加入 (50 ~ 100) mL N,N-二甲基甲酰胺中, 常温搅拌 12 ~ 24 小时, 使用 TLC 板对反应进行监测, 反应方程式为:



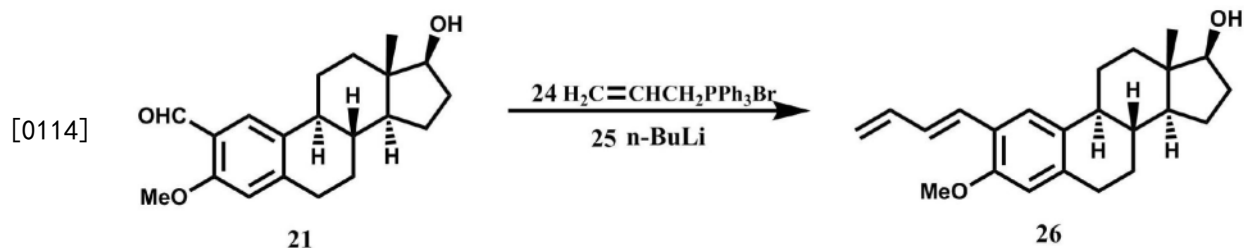
[0109] (4) 将混合液移至分液漏斗中, 萃取 3 次, 除去水层。用无水硫酸镁干燥有机层后, 将有机层在旋转蒸发仪上浓缩, 通过柱层析法用石油醚和乙酸乙酯 (PE/EA) 纯化残余物, 产物为白色固体产物 21。

[0110] (5) 将 (2 ~ 6) mmol 21、(6 ~ 12) mmol 乙烯基溴化镁、加入 (5 ~ 20) mL 超干四氢呋喃中, 将混合好的溶液转移到 -10°C 条件下, 搅拌 2 ~ 3 小时, 使用 TLC 板对反应进行监测, 反应方程式为:

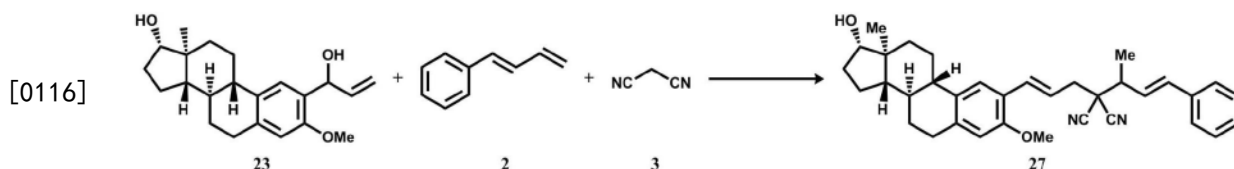


[0112] (6) 将混合液移至分液漏斗中, 萃取 3 次, 除去水层。用无水硫酸镁干燥有机层后, 将有机层在旋转蒸发仪上浓缩, 通过柱层析法用石油醚和乙酸乙酯 (PE/EA) 纯化残余物, 产物为黄白色固体产物 23。

[0113] (7) 在 150 mL 圆底烧瓶中加入 (5 ~ 15) mmol 的乙烯基三苯基溴化磷, 然后对烧瓶进行抽换气, 使其内部充满氮气。之后在零摄氏度下, 氮气环境中加入 30 ~ 80 mL 超干四氢呋喃, 然后加入 (5 ~ 15) mmol 的正丁基锂, 零摄氏度搅拌 1 ~ 4 h 使其充分反应; 再在零摄氏度下加入 (5 ~ 15) mmol 的 21, 移至室温搅拌 6 h 以上使其充分反应。使用 TLC 板对反应进行监测; 反应完成后使用氯化铵饱和溶液对反应液进行淬灭。转移至分液漏斗中用二氯甲烷和水进行萃取, 再用无水硫酸钠对有机层进行干燥。干燥完成后用真空蒸发仪对所得有机层进行浓缩, 最后用柱层析法以石油醚和乙酸乙酯的展开体系进行纯化, 得到目标产 26 为白色固体。反应方程式为

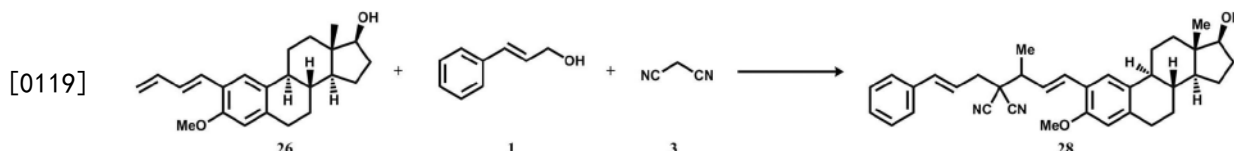


[0115] (7) 该实施例与上述实施例 3 相同, 反应方程式为:



[0117] (8) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系,产物为白色固体27,收率58%。

[0118] (9) 该实施例与上述实施例4相同,反应方程式为:

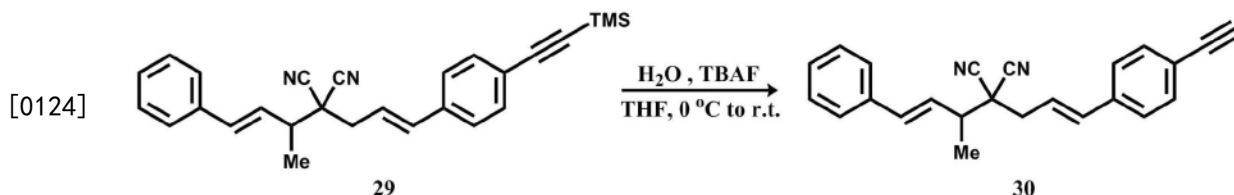


[0120] (10) TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系,产物为白色固体28,收率40%。

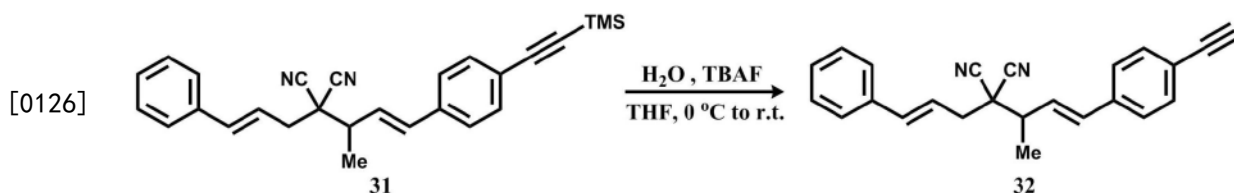
[0121] 应用实施例2

[0122] 使用具有潜在的药物活性和生物活性的原料齐多夫定加以修饰,可合成具有烯丙基胺结构的大分子骨架。方法如下:

[0123] (1) 如同实施例3的方法得到29后,在空气环境下,将0.2mmol 27溶解到3mL超干四氢呋喃中,反应放入0°C进行完全冷却,缓慢滴加0.4mmol四丁基氟化铵、10mmol水。反应在0°C进行2~4h,使用TLC板对反应进行监测,反应方程式为:

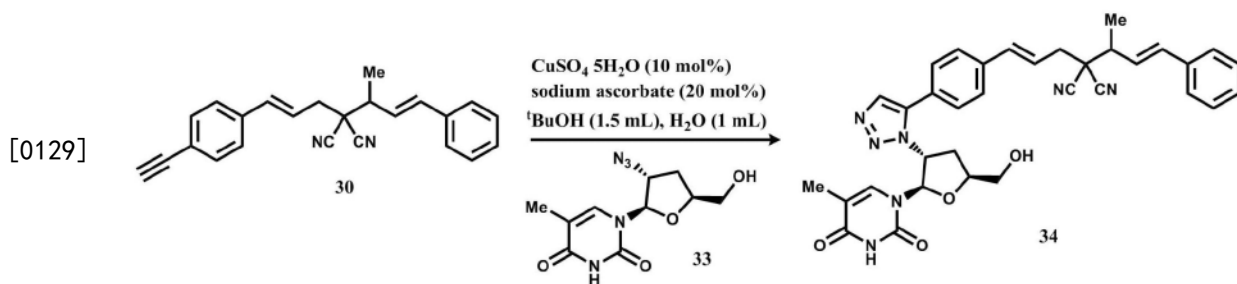


[0125] (2) 如同实施例4的方法得到31后,在空气环境下,将0.2mmol 31溶解到3mL超干四氢呋喃中,反应放入0°C进行完全冷却,缓慢滴加0.4mmol四丁基氟化铵、10mmol水。反应在0°C进行2~4h,使用TLC板对反应进行监测,反应方程式为:

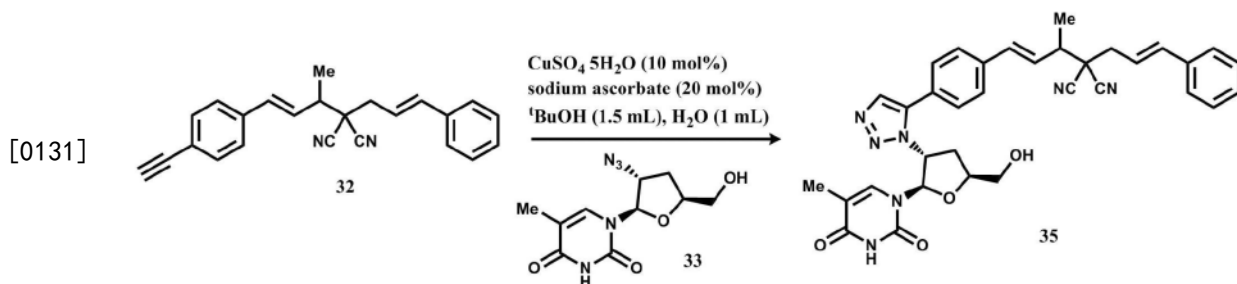


[0127] TLC监测反应完全后,用真空旋转蒸发器除去溶剂,薄层层析法分离产物,展开剂为石油醚/乙酸乙酯体系,产物为黄色液体30、32,收率分别为87%、85%。

[0128] (3) 在10mL史莱克管中,在氩气环境下,加入0.2mmol 30、0.22mmol齐多夫定、0.1mmol五水硫酸铜、0.2mmol维生素C钠、2mL叔丁醇、2mL水,在常温下搅拌反应20h,反应方程式为:



[0130] (4) 在10mL史莱克管中,在氩气环境下,加入0.2mmol、0.22mmol齐多夫定、0.1mmol五水硫酸铜、0.2mmol维生素C钠、2mL叔丁醇、2mL水,在常温下搅拌反应20h,反应方程式为:



[0132] 将混合液移至分液漏斗中,萃取3次,除去水层。用无水硫酸镁干燥有机层后,将有机层在旋转蒸发仪上浓缩,通过柱层析法用乙醇和二氯甲烷(EtOH/DCM)纯化残余物,产物皆为白色固体产物34、35,收率分别为83%、84%。

[0133] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

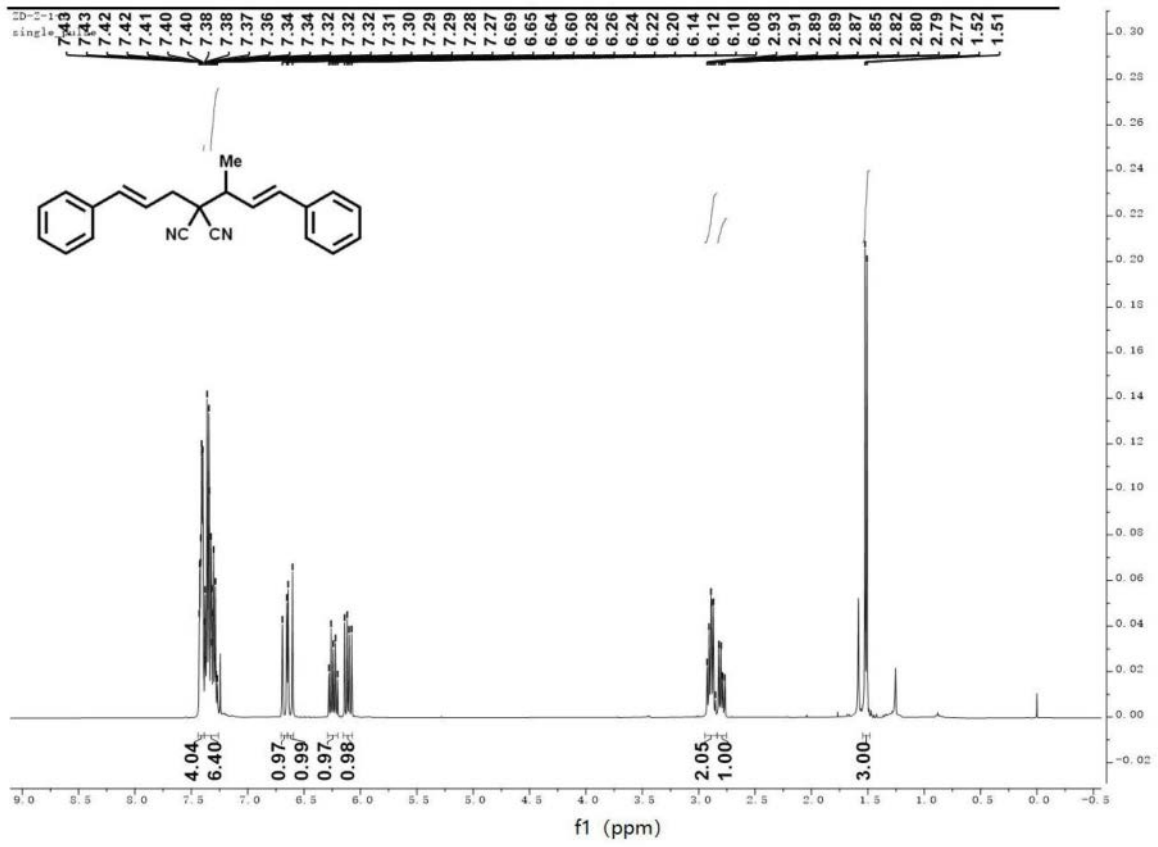


图1

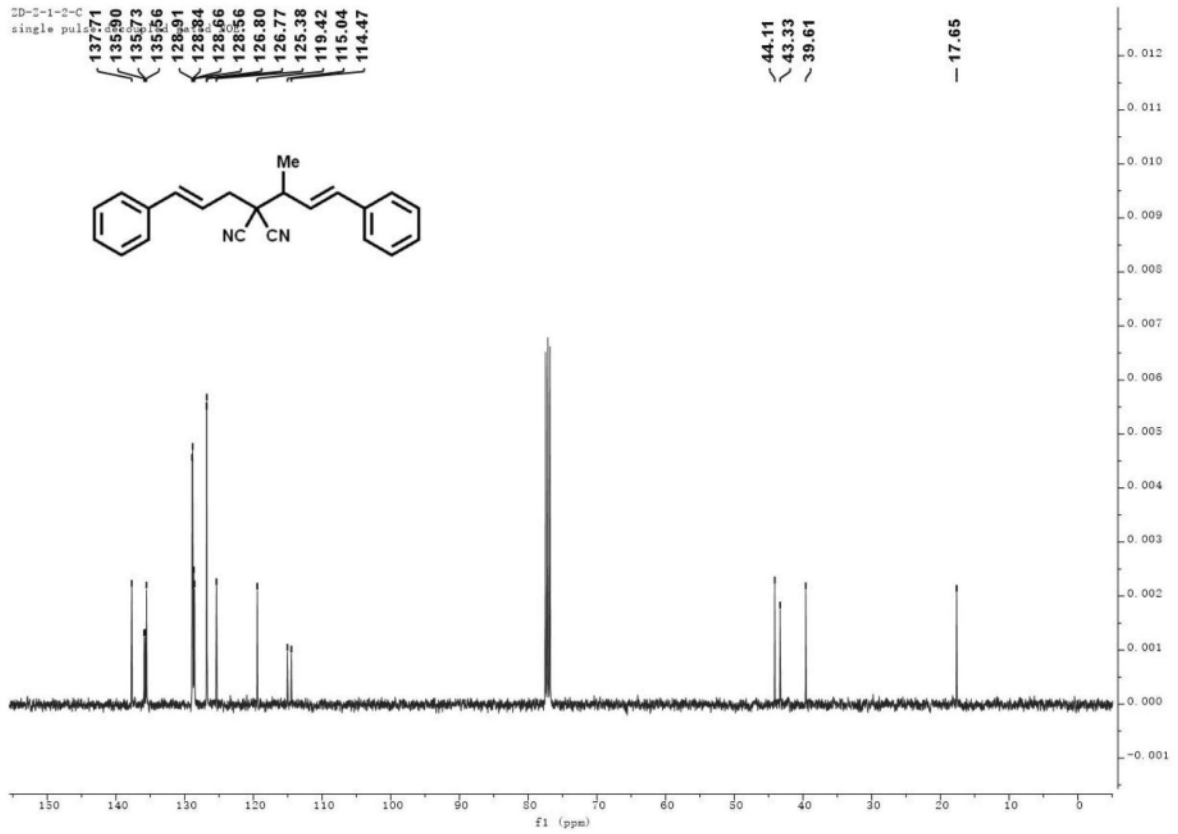


图2

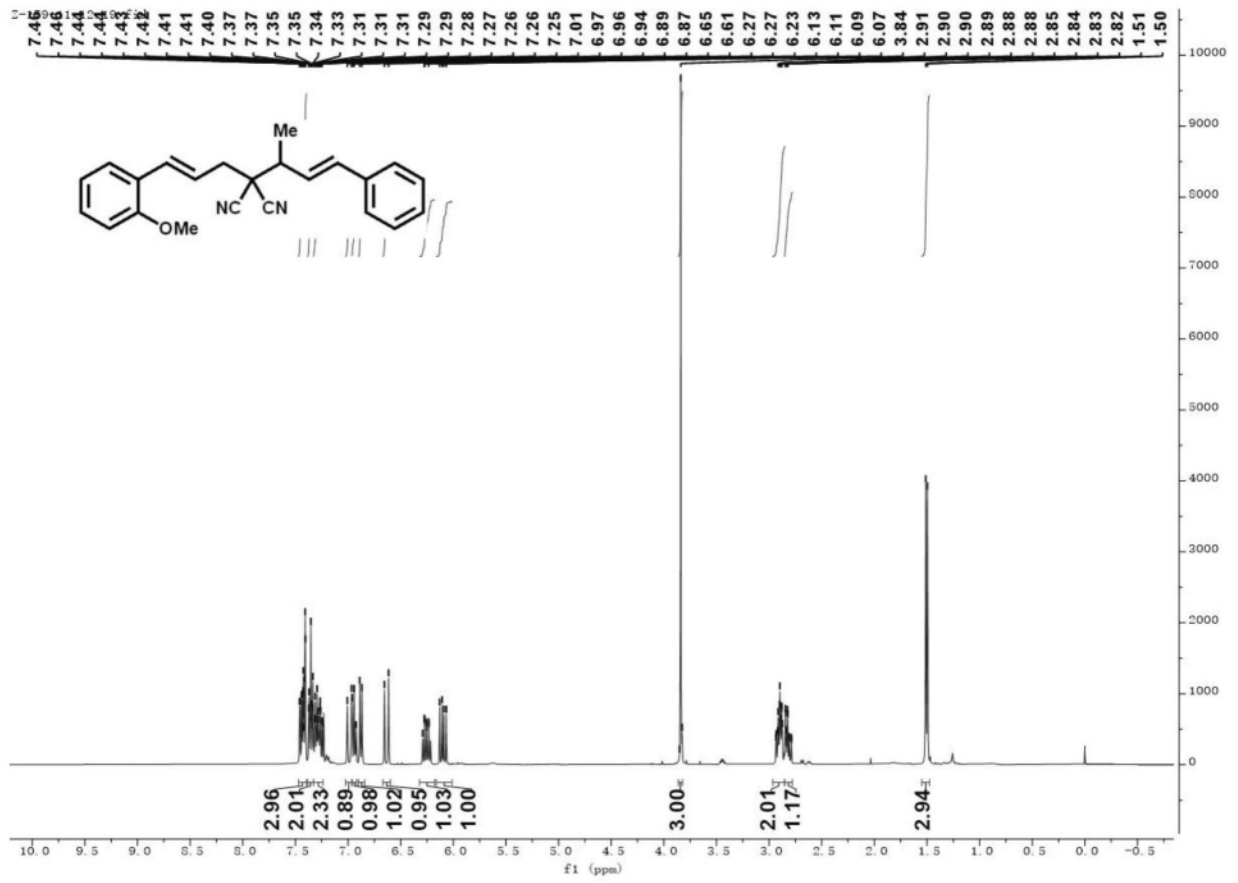


图3

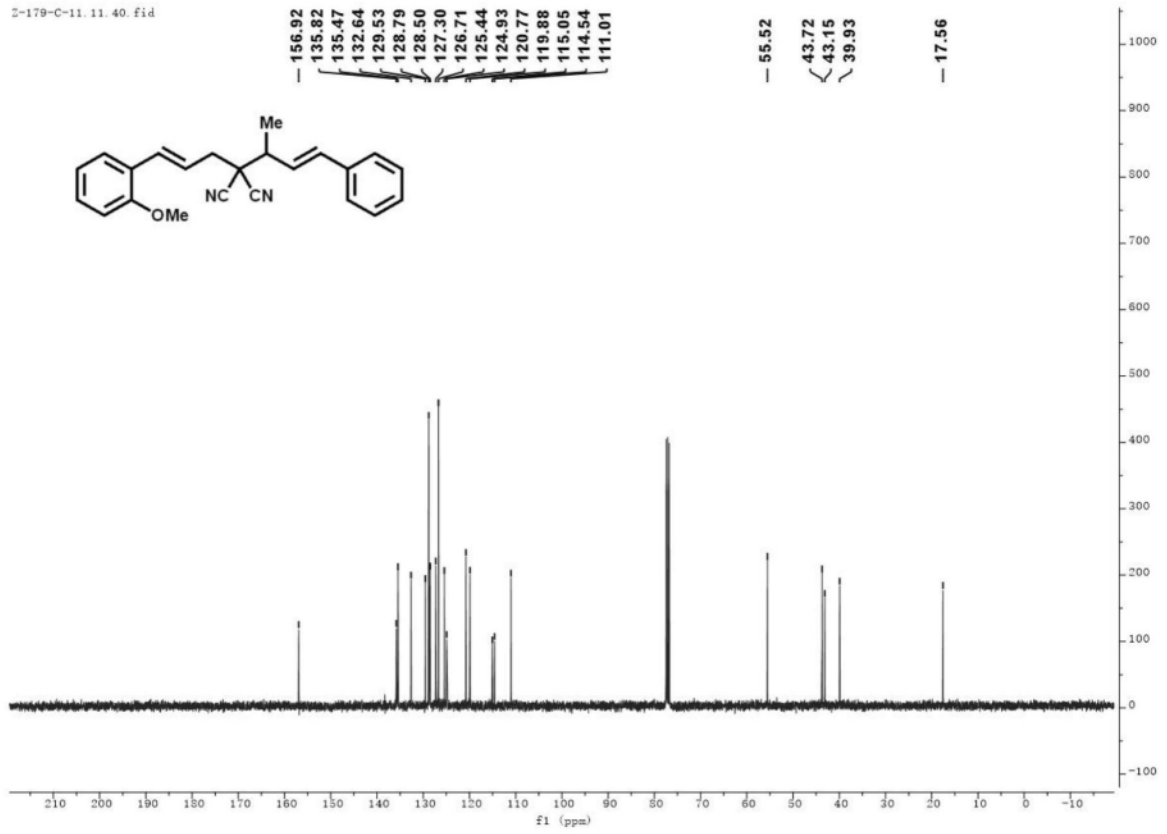


图4

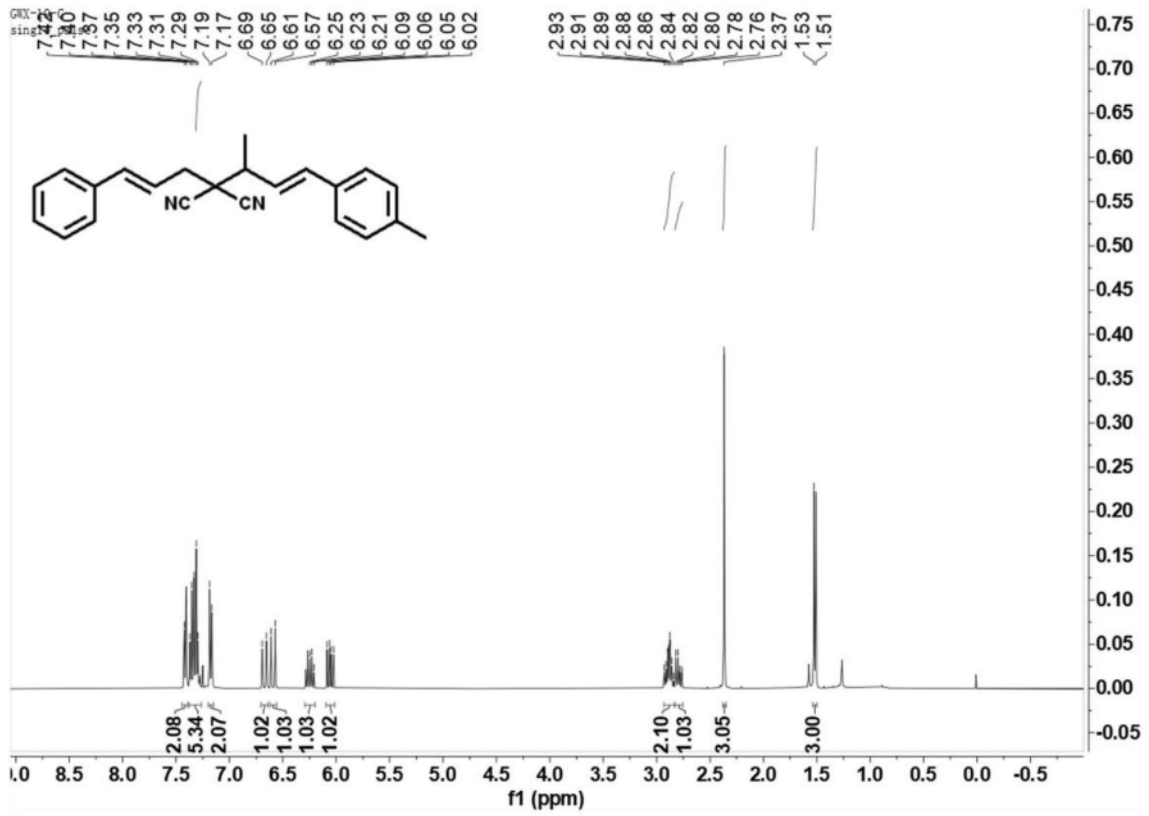


图5

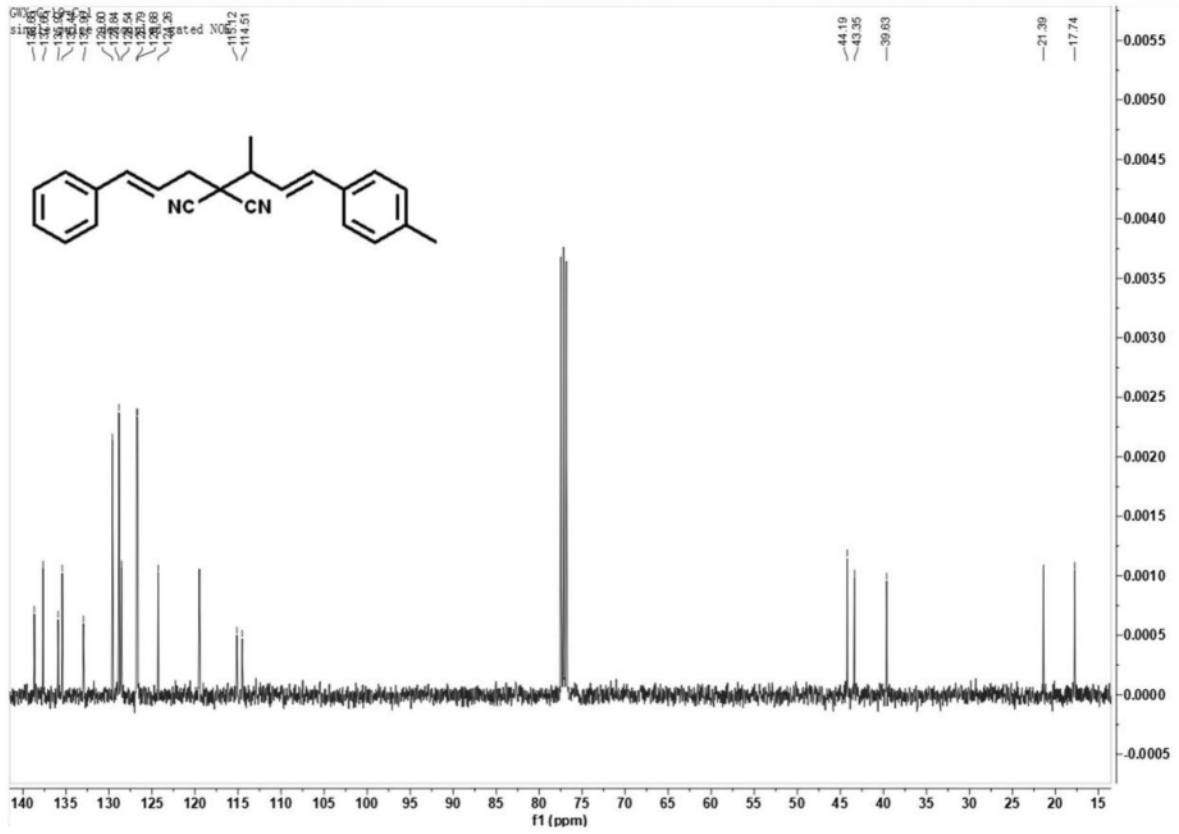


图6

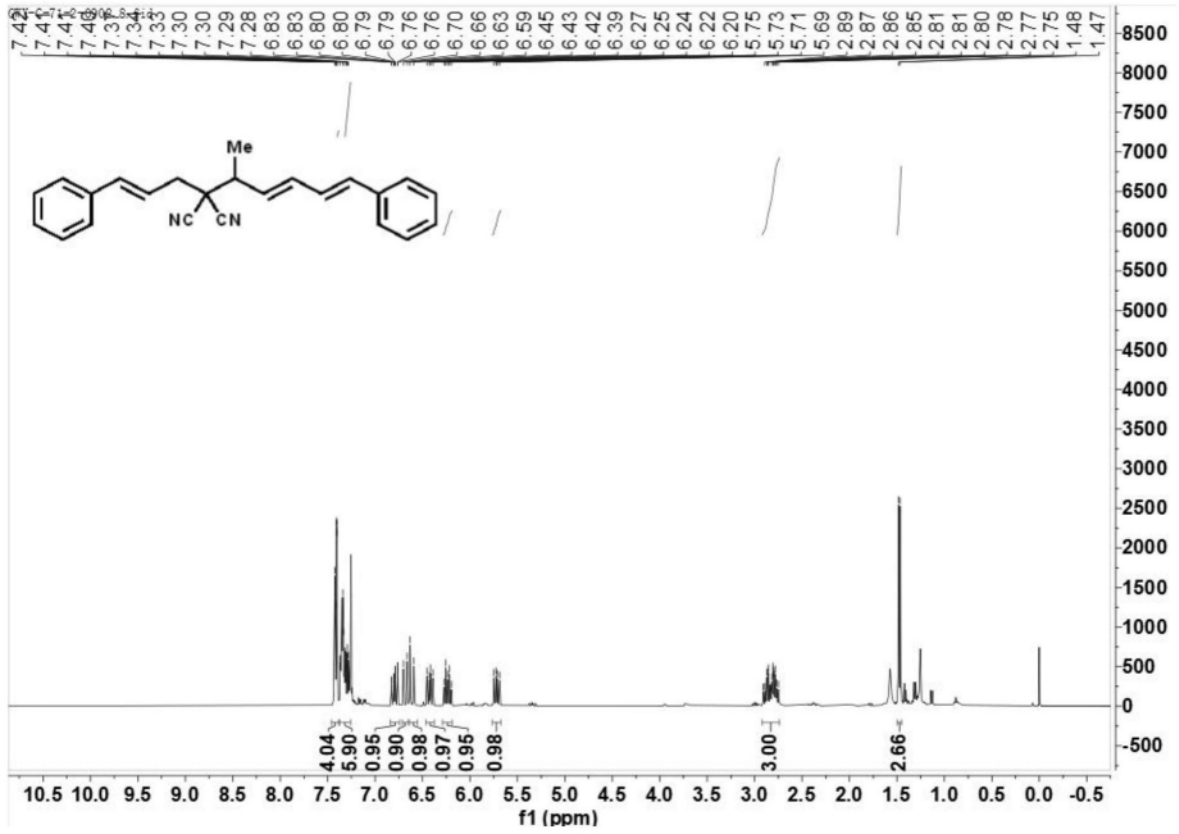


图7

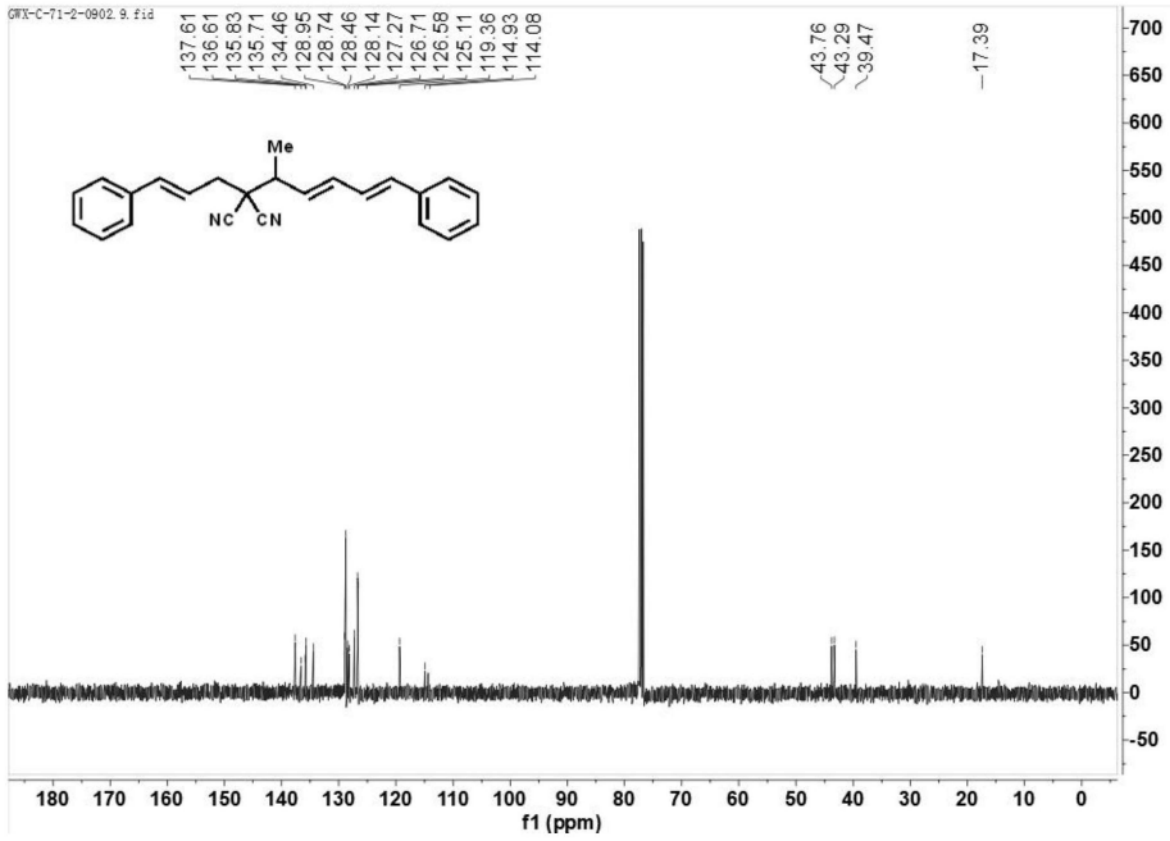


图8

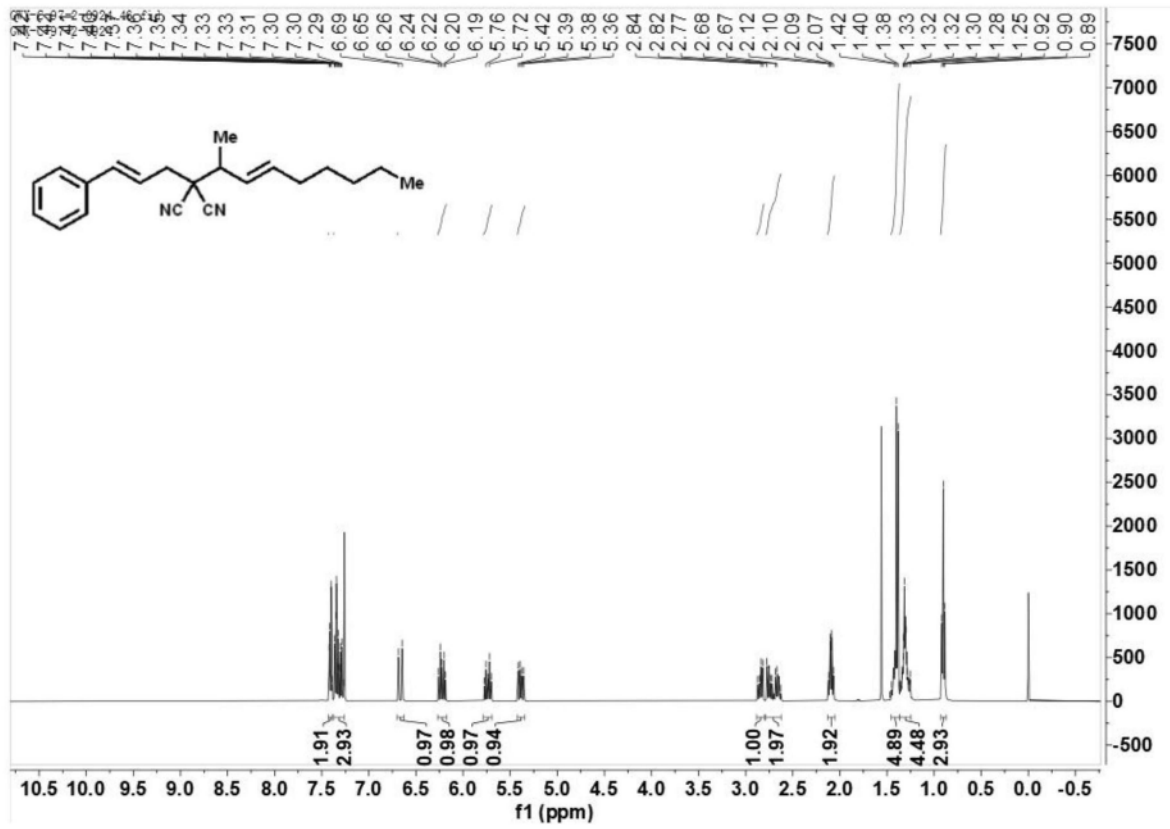


图9

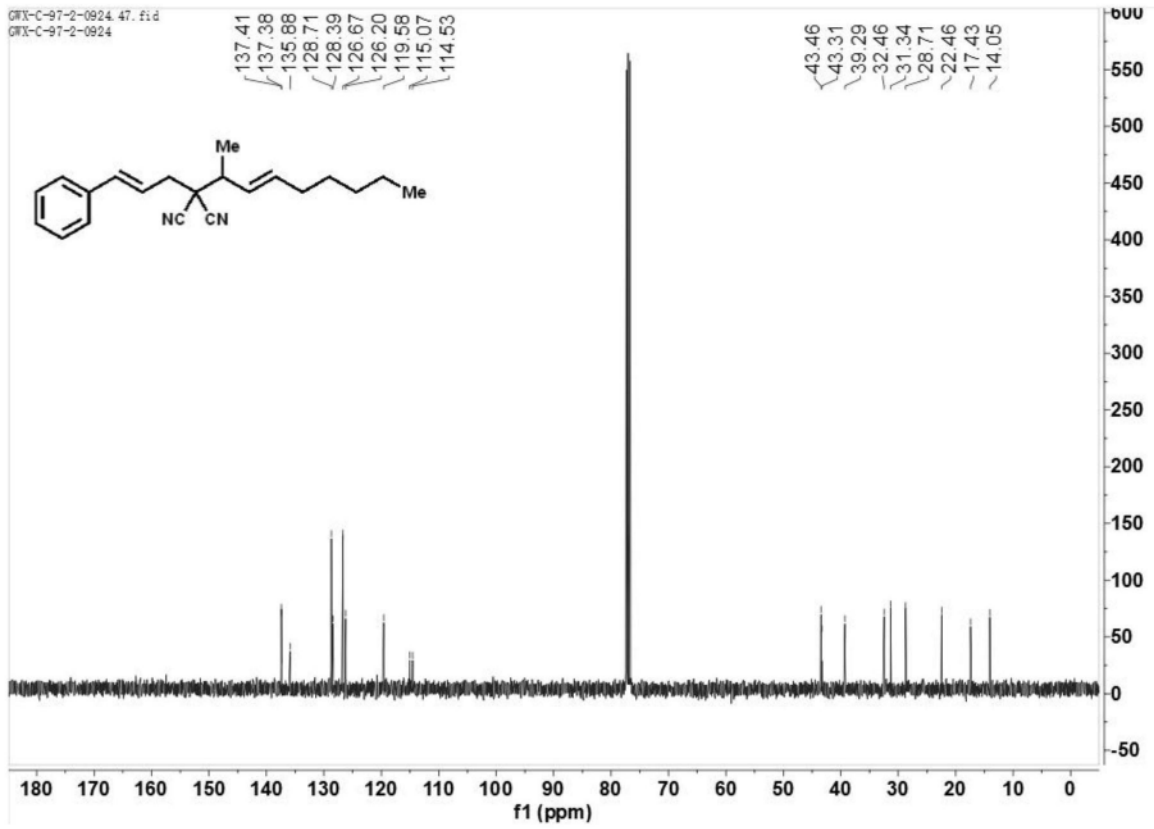


图10