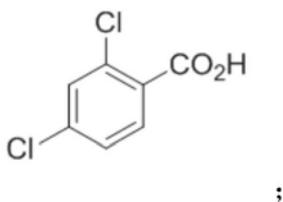


1. N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:所述方法包括如下步骤:

(1) 按配比称取各原料,并将化合物I、化合物II加入到反应器中,然后依次向反应器中加入乙腈溶剂、钴催化剂和叔丁基异腈,在60~90℃条件下搅拌反应2~6h;所述的钴催化剂为八羰基二钴;所述的化合物I与溶剂乙腈的摩尔体积比为1mmol:8mL;所述的化合物I与叔丁基异腈的摩尔体积比为1mmol:200μL;所述的化合物I与八羰基二钴的摩尔比为1:0.05;

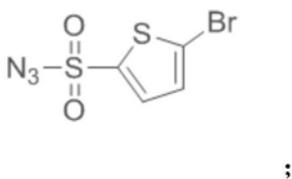
(2) 反应结束后,将反应产物旋蒸浓缩,上样,利用柱层析分离,得到目标产物III,N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺;

其中,所述化合物I为2,4-二氯苯甲酸,结构式如下式二所示:



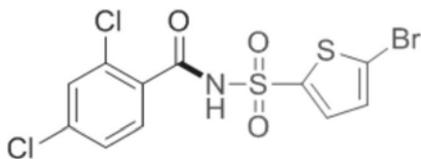
式二

所述化合物II为2-溴噻吩磺酰叠氮,结构式如下式三所示:



式三

目标产物III的结构式如下式四所示:



式四。

2. 根据权利要求1所述的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:所述的化合物I与化合物II的摩尔比为1:1.2~1:1.5。

3. 根据权利要求2所述的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:所述的化合物I与化合物II的摩尔比为1:1.5。

4. 根据权利要求1所述的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述的反应温度为80℃。

5. 根据权利要求1所述的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述的反应时间为4h。

6. 根据权利要求1所述的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(2)中所述柱层析分离中固定相与流动相的具体选择如下:固定相为

200~300目硅胶粉,流动相为乙酸乙酯:石油醚=1:4。

N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,涉及一种抗肿瘤试剂LY573636的合成,更具体地说,本发明涉及N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法。

背景技术

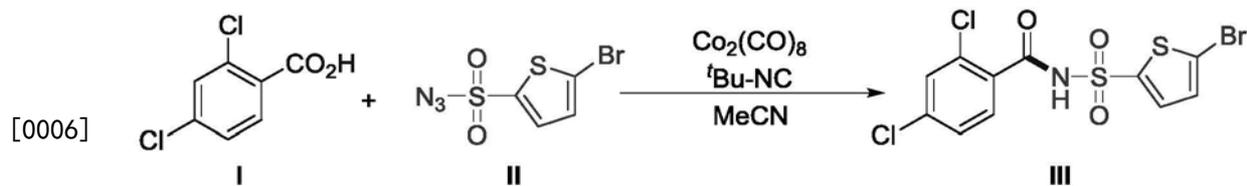
[0002] LY573636是一类抗肿瘤试剂,被广泛应用于结肠癌,肺癌,乳腺癌,卵巢癌和前列腺癌的治疗当中。在过去几十年中,它引起了许多化学家,药理学家和生物学家的重视。

[0003] LY573636的合成方法,文献报道很少且比较单一。Yates.M.H., et al.研究了利用羧酸和酰胺制备LY573636·Na的方法,发表于杂志Org.Process Res.Dev., 2009, 13, 255-262.一文中,该研究显示可以89%的收率得到目标产物,并且可以做到千克级的生产规模。但是该反应条件复杂:需要以三乙胺作为碱,DMAP作为偶联催化剂,加入醋酸丙异酯等添加剂,且需要N₂保护。另外,该方法合成路线冗长,需要多步反应,历经时间较长,不符合原子经济性等特点,而且该合成方法需要加入各种碱和添加剂,生产成本也较高。

发明内容

[0004] 为了克服现有技术存在的问题,本发明的目的在于提供一种合成N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的新方法,本发明通过一步法在短时间内即可制得目标产物,缩短了反应时间,降低了反应成本。

[0005] 为了实现本发明的上述目的,本发明提供的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,所述方法的合成路线如下式一所示:



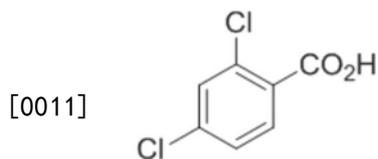
式一

[0007] 上述所述的合成N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的方法,所述方法包括如下步骤:

[0008] (1) 按配比称取各原料,并将化合物I、化合物II加入到反应器中,然后依次向反应器中加入少量乙腈溶剂、钴催化剂和微量叔丁基异腈,在60~90℃条件下搅拌反应2~6h;

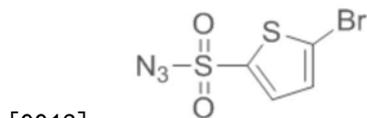
[0009] (2) 反应结束后,将反应产物旋蒸浓缩,上样,利用柱层析分离,得到目标产物III, N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺;

[0010] 其中,所述化合物I为2,4-二氯苯甲酸,结构式如下式二所示:



;

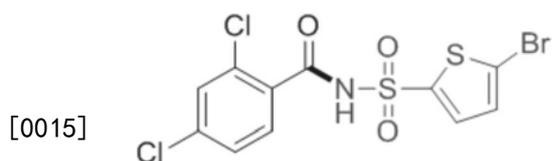
[0012] 所述化合物Ⅱ为2-溴噻吩磺酰叠氮,结构式如下式三所示:



;

式三

[0014] 目标产物Ⅲ的结构式如下式四所示:



式四。

[0016] 进一步地,上述技术方案中所述的化合物Ⅰ与化合物Ⅱ的摩尔比为1:1.2~1:1.5。

[0017] 更进一步地,上述技术方案中所述的化合物Ⅰ与化合物Ⅱ的摩尔比优选为1:1.5。

[0018] 进一步地,上述技术方案中所述的钴催化剂为八碳基二钴。

[0019] 进一步地,上述技术方案中所述的化合物Ⅰ与溶剂乙腈的摩尔体积比优选为1mmol:8mL。

[0020] 进一步地,上述技术方案中所述的化合物Ⅰ与叔丁基异腈的摩尔体积比优选为1mmol:200μL。

[0021] 进一步地,上述技术方案中所述的化合物Ⅰ与八碳基二钴的摩尔比优选为1:0.05。

[0022] 进一步地,上述技术方案步骤(1)中所述的反应温度优选为80℃。

[0023] 进一步地,上述技术方案步骤(1)中所述的反应时间优选为4h。

[0024] 进一步地,上述技术方案步骤(2)中所述柱层析分离中固定相与流动相的具体选择如下:固定相为200~300目硅胶粉,流动相为乙酸乙酯:石油醚=1:4。

[0025] 与现有技术相比,本发明涉及的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法具有如下有益效果:

[0026] (1) 本发明只需在反应体系中引入乙腈溶剂、钴催化剂和微量叔丁基异腈,即可一步制得本发明的目标产物N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺,且目标产物单程收率可达76%,原料转化率高,克服了现有技术中该物质的合成步骤繁琐、工艺冗长、产物收率低的缺陷;

[0027] (2) 本发明合成方法工艺简单,反应时间短,无需在惰性氛围下进行长时间反应,能耗低,且本发明对反应设备要求低,钴催化剂原料低廉易得,因此,本发明合成方法工业化成本低;

[0028] (3) 本发明后处理工艺简单,操作方便,仅需通过柱层析法即可分离得到目标产

物,且分离得到的目标产物纯度高,另外,本发明选用乙腈做溶剂,绿色环保。

附图说明

[0029] 图1为本发明实施例1制备得到的目标产物的核磁图谱;

[0030] 图2为本发明实施例1制备得到的目标产物的红外谱图;

[0031] 图3为本发明实施例1制备得到的目标产物的高分辨质谱图。

具体实施方式

[0032] 下面结合附图对本发明的实施例作详细说明。本实施例在本发明技术方案的前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0033] 根据本申请包含的信息,对于本领域技术人员来说可以轻而易举地对本发明的精确描述进行各种改变,而不会偏离所附权利要求的精神和范围。应该理解,本发明的范围不局限于所限定的过程、性质或组分,因为这些实施方案以及其他的描述仅仅是为了示意性说明本发明的特定方面。实际上,本领域或相关领域的技术人员明显能够对本发明实施方式作出的各种改变都涵盖在所附权利要求的范围内。

[0034] 为了更好地理解本发明而不是限制本发明的范围,在本申请中所用的表示用量、百分比的所有数字、以及其他数值,在所有情况下都应理解为以词语“大约”所修饰。因此,除非特别说明,否则在说明书和所附权利要求书中所列出的数字参数都是近似值,其可能会根据试图获得的理想性质的不同而加以改变。各个数字参数至少应被看作是根据所报告的有效数字和通过常规的四舍五入方法而获得的。

[0035] 实施例1

[0036] 本实施例的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,包括如下步骤:

[0037] 分别称取0.5mmol (0.0955g) 2,5-二氯苯甲酸,0.75mmol (0.2011g) 2-溴噻吩磺酰叠氮和0.025mmol (0.0086g) 八碳基二钴,加入到25mL的反应管中;然后将4mL乙腈溶剂,用微量注射器量取的100微升叔丁基异腈依次加入到上述反应器中,再将整个反应体系在80℃下搅拌反应4小时;反应结束后,旋蒸浓缩,上样,利用柱层析分离(柱层析分离条件:固定相为200~300目硅胶粉,流动相为乙酸乙酯:石油醚=1:4,得到0.1583g目标产物,目标产物为白色固体,产率为76%。

[0038] 实施例2

[0039] 本实施例的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,包括如下步骤:

[0040] 分别称取3mmol (0.5730g) 2,5-二氯苯甲酸,4.5mmol (1.2065g) 2-溴噻吩磺酰叠氮和0.15mmol (0.0516g) 八碳基二钴加入到50mL的圆底烧瓶中;然后将24mL乙腈溶剂、用微量注射器量取的600微升叔丁基异腈依次加入到上述圆底烧瓶中,再将整个反应体系在80℃下搅拌反应4小时;反应结束后,旋蒸浓缩,上样,利用柱层析分离(柱层析分离条件:固定相为200~300目硅胶粉,流动相为乙酸乙酯:石油醚=1:4,得到0.8163g目标产物,目标产物为白色固体,产率为65%。

[0041] 实施例3

[0042] 本实施例的N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺的合成方法,包括如下步骤:

[0043] 分别称取6mmol (1.1460g) 2,5-二氯苯甲酸,9mmol (2.4129g) 2-溴噻吩磺酰叠氮和0.3mmol (0.1032g) 八碳基二钴于100mL的圆底烧瓶中,然后将48mL乙腈溶剂、用微量注射器量取的1.2mL叔丁基异腈依次加入到上述圆底烧瓶中,再将整个反应体系在80℃下搅拌反应4小时;反应结束后,旋蒸浓缩,上样和柱层析分离(柱层析分离条件:固定相为200~300目硅胶粉,流动相为乙酸乙酯:石油醚=1:4,得到1.4943g目标产物,目标产物为白色固体,产率为60%。

[0044] 将上述实施例1制备得到的目标产物分别采用核磁(400MHz, ^1H NMR)、红外(FTIR)、高分辨质谱(HRMS)等手段进行表征,测试结果分别参见附图1、图2、图3。

[0045] 从图1可以看出:

[0046] 目标产物的测试结果如下: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (dd, $J=9.3, 2.9\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 139.9, 136.3, 135.1, 132.3, 131.4, 131.3, 130.7, 129.6, 127.6, 121.2, 其中:

[0047] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73, 多重峰, 归属于苯环上的与氯代甲基相连的两个氢; δ 7.58, 双重峰, 归属于苯环上与连有羰基的亚甲基相连的次甲基上的一个氢; δ 7.52, 双重峰, 归属于噻吩环上与溴代甲基相连的次甲基上的一个氢; δ 7.43, 双重峰, 归属于噻吩环上与磺酰基相连的次甲基的一个氢。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 139.9, 136.3, 135.1, 132.3, 131.4, 131.3, 130.7, 129.6, 127.6, 121.2, 其中: δ 164.4, 归属于碳基上的碳, 其余十个碳分别是苯环上的六个碳和噻吩环上的四个碳。

[0048] 从图2的红外图谱可以看出,目标产物的目标特征峰如下:

[0049] IR:3311, 归属于N-H键的伸缩振动峰;3097 cm^{-1} , 归属于不饱和C-H的伸缩振动峰;1687 cm^{-1} , 归属于碳基的伸缩振动峰;1353 cm^{-1} , 归属于砜的特征吸收峰;812 cm^{-1} , 归属于苯环上不对称三取代的 γ 吸收峰;755 cm^{-1} , 归属于C-Cl键的特征吸收峰;671 cm^{-1} , 归属于C-Br键的特征吸收峰。

[0050] 从图3可以看出,目标产物的高质(HRMS)测试数据如下:

[0051] HRMS (ESI) m/z : calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrCl}_2\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.8428, found: 413.8449。其中理论值是413.8428, 测定值是413.8449, 符合要求。

[0052] 由上述核磁、红外、质谱测试结果,可以确定,本实施例制得的目标化合物为N-((5-溴噻吩-2-基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺。

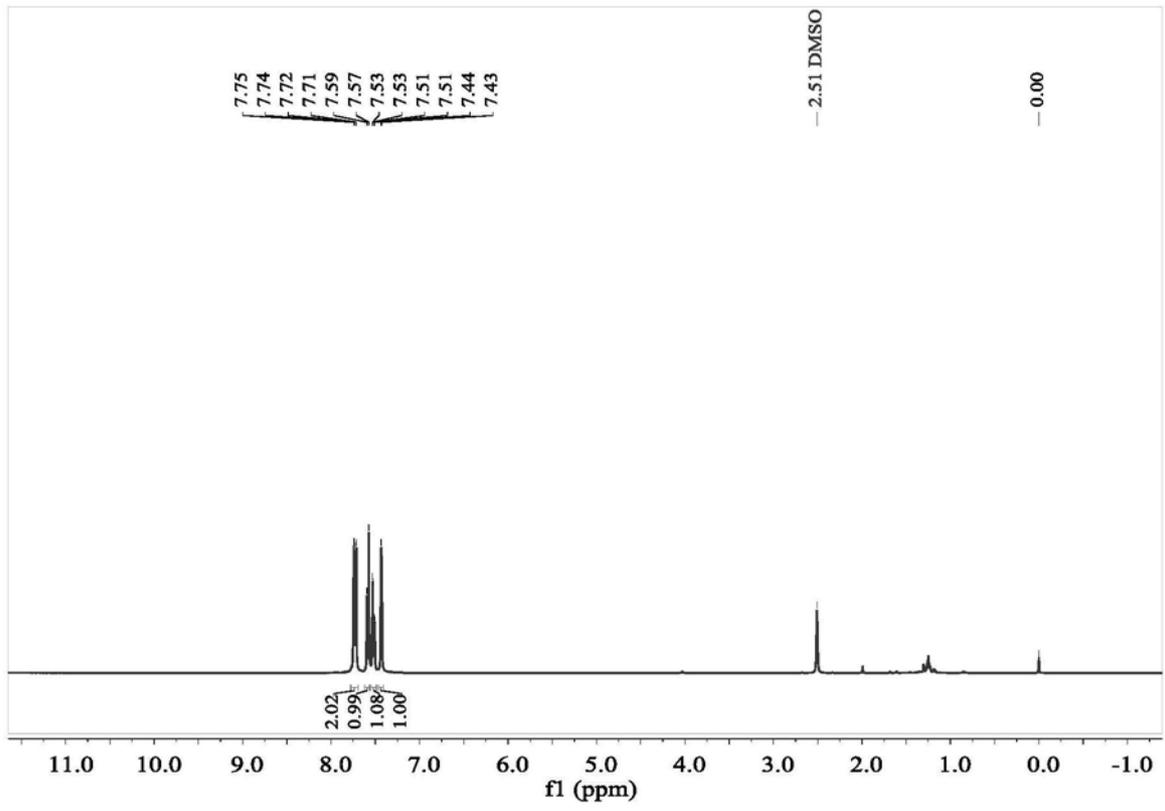


图1

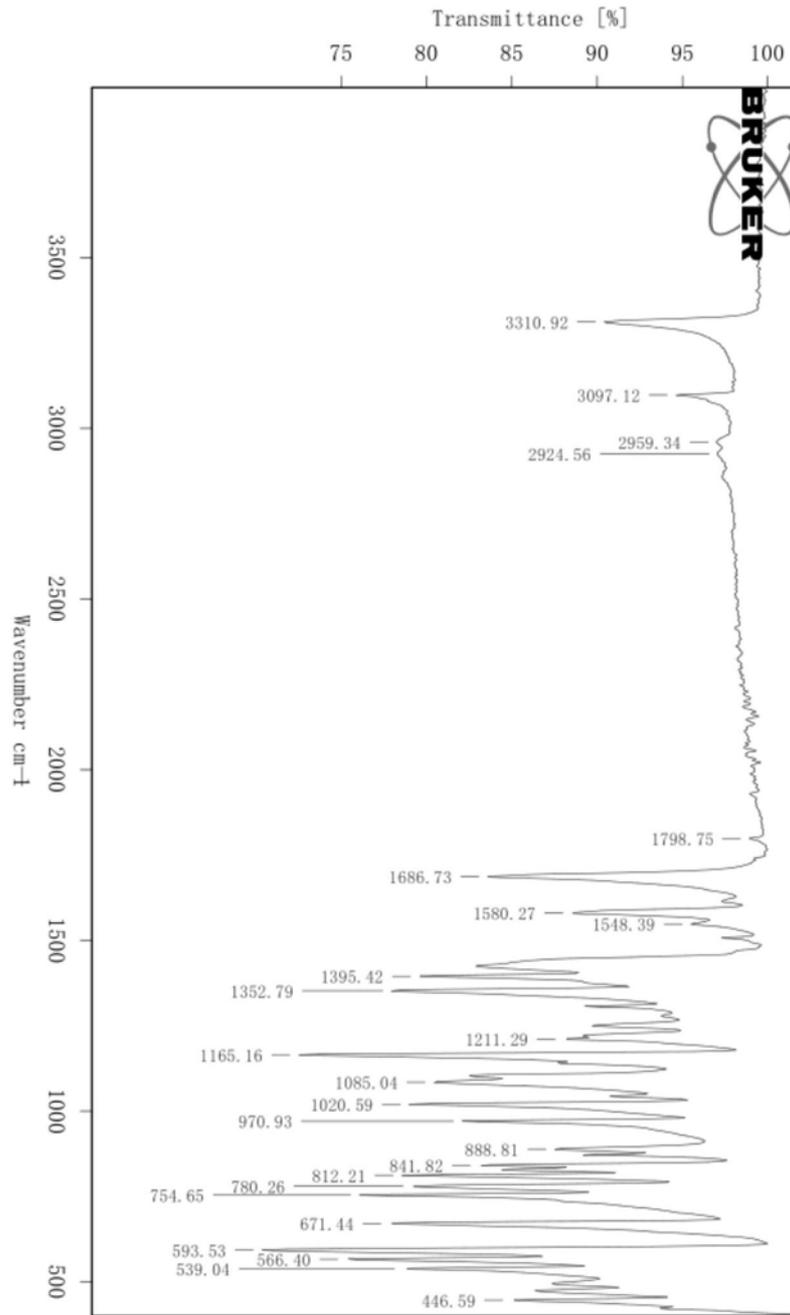


图2

Elemental Composition Report

Page 1

Multiple Mass Analysis: 2 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 30.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

283 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

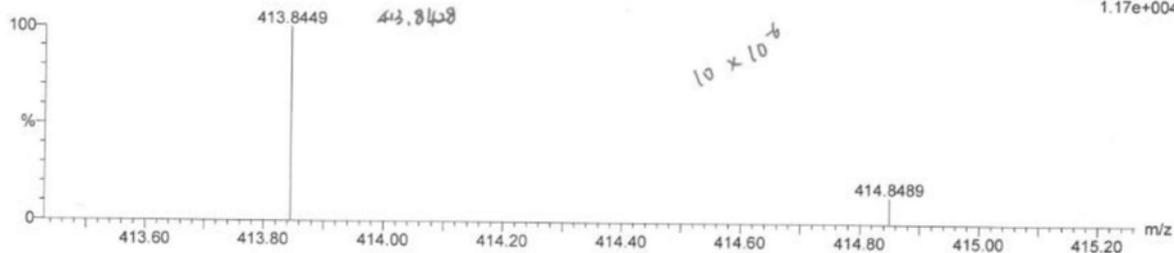
Elements Used:

C: 0-11 H: 0-7 N: 0-1 16O: 0-3 S: 0-2 35Cl: 0-2 79Br: 0-1

DEFAULT

20180417-FY-YY 221 (3.683) Cm (221:225-(104:121+131:155))

TOF MS Cl+
1.17e+004



Minimum:	5.00								
Maximum:	100.00		30.0	5.0	-1.5				50.0
Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula		
413.8449	100.00	413.8428	2.1	5.1	7.5	2779643.0	C11	H7	N 16O3 S2 35Cl2 79Br

图3