



(10) 授权公告号 CN 113603627 B

(45) 授权公告日 2023.08.18

(21) 申请号 202110895900.7

WO 2016206028 A1, 2016.12.29

(22) 申请日 2021.08.05

WO 2019095678 A1, 2019.05.23

(65) 同一申请的已公布的文献号

WO 2012/116960 A1, 2012.09.07

申请公布号 CN 113603627 A

WO 2010/066780 A1, 2010.06.17

(43) 申请公布日 2021.11.05

EP 1966135 B1, 2013.10.09

CN 109232530 A, 2019.01.18

(73) 专利权人 江西省科学院应用化学研究所
地址 330200 江西省南昌市昌东大道7777
号江西省科学院

Xiao-Dan Han等. Novel synthesis of fused spiro piperidonecyclopropanes from cyclopropyl amides and electron-deficient alkenes. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, 第19卷第 3191-3198页.

(72) 发明人 胡居吾 韩晓丹 王慧宾

(74) 专利代理机构 许昌豫创知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 41140
专利代理师 韩晓静

注意:

申请人在申请日后补交了实验数据, 但该数据并未包含在本授权公告文档中。

(51) Int. Cl.

C07D 209/54 (2006.01)

审查员 周静

(56) 对比文件

CN 110734394 A, 2020.01.31

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

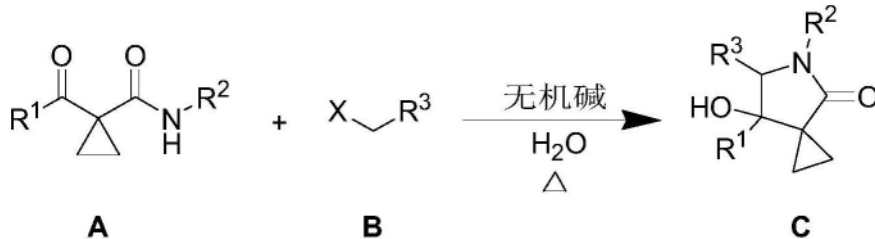
一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明公开一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法, 其以 β -羰基环丙酰胺化合物和卤代亚甲基化合物为原料, 以无机碱为催化剂, 水为溶剂, 在加热条件下通过[4+1]成环反应快速制备得到吡咯酮螺环丙烷化合物。本发明绿色环保, 原料来源广, 操作简便, 成本低, 反应步骤少, 产物结构单一且收率高, 具有良好的市场前景。

1. 一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其特征是:其以 β -羰基环丙酰胺化合物A和卤代亚甲基化合物B为原料,以无机碱为催化剂,水为溶剂,在加热条件下通过[4+1]成环反应快速制备得到吡咯酮螺环丙烷化合物C;所述 β -羰基环丙酰胺化合物与卤代亚甲基化合物的摩尔比为1:1~1.3, β -羰基环丙酰胺化合物、溶剂和无机碱的用量之比为1mmol:8~10mL:0.5~1mmol;所述无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、碳酸钾中一种;

反应路线如下:



其中, R^1 选自 C_1 ~ C_2 的烷基、卤代烷基或苯基中的一种; R^2 为Ph、4-MePh、4-MeOPh、4-ClPh、2-MePh、2-ClPh、 CH_2Ph 或Me; R^3 选自CN、COOEt、COOMe、COPh或CHO中的一种;X为Cl、Br或I中的一种。

2. 根据权利要求1所述的吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其特征是:其 R^1 为Me、Et、 CF_3 或Ph。

3. 根据权利要求1所述的吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其特征是:其加热反应温度为60~90 $^{\circ}C$,反应时间为5~8h。

4. 根据权利要求1所述的吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其特征是:其用薄层色谱TLC监测反应进程,待反应物A完全消失后,向反应体系中加水停止反应,再用萃取剂萃取,合并有机相;有机相用干燥剂干燥,过滤、浓缩、柱层析,获得吡咯酮螺环丙烷化合物C。

一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化合物合成技术领域,尤其是涉及一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法。

背景技术

[0002] 分子杂交技术是近代药物发现中使用的一种新策略,该策略是传统药物化学-分子拼接的拓展;相比于传统的随机发现和活性分子优化策略,分子杂交的目的性更加明确,从而在一定程度上缩短了药物发现的进程。为了进一步开发一系列具有生物活性的药物,将具有结构差异的药效分子通过特定的化学结构组合在一起是分子杂交的重要方式。研究和完善不同药效团组合的化学方式在药物发现上具有重要的意义。据统计,含有天然生物碱活性结构-吡咯酮的螺环结构在天然产物中广泛存在,其在抗菌、杀虫除螨、除草等方面具有突出表现。例如,2012年Bretschneider等人合成了3-位为联苯取代基的季酮酸酯类化合物,活体活性测试表明,该系列化合物对二斑叶螨、草地贪夜蛾及桃蚜表现出较好的生物活性(W.O.patent.2012116960,2012.);2007年拜耳公司Fischer等报道了吡咯酮螺环戊烷在500g/ha的施药量时对草地贪夜蛾、桃蚜有80%的防效,在100g/ha的施药量时对二斑叶螨有100%的防效(E.P.patent 1966135.2007);2010年先正达公司Muehlebach等报道了吡咯酮螺哌啶化合物对瓜蚜、桃蚜、棉蚜、小菜蛾、甜菜夜蛾、稻飞虱、型烟粉虱、二斑叶螨均表现出了良好的生物活性(W.O.patent 2010066780.2010)。然而到目前为止,含吡咯酮螺环结构的化合物品种虽多,但真正能够商品化的含吡咯酮环的螺环农药非常有限,这主要是由于多数化合物是以吡咯酮螺氮、氧、硫杂环形式出现,该类化合物的酶解稳定性较差,杀虫(草)谱较窄,药效期较短,因而在一定程度上限制了该类化合物的实际应用。

[0003] 环丙烷作为药物设计中的“明星”分子,因良好的抗真菌、抗病毒、杀虫、抗疟疾等药理活性与结构的可塑性,使其具备了替代螺氮、氧、硫杂环以充当一个新的药效团与吡咯酮形成高活性的杂交分子-吡咯酮螺环丙烷类农药先导物的条件。然而,由于国内外现阶段对于吡咯酮螺环丙烷类化合物的高效、绿色合成还缺乏深入的研究,因此该类杀虫(草)候选药物的多样性开发受到了限制。

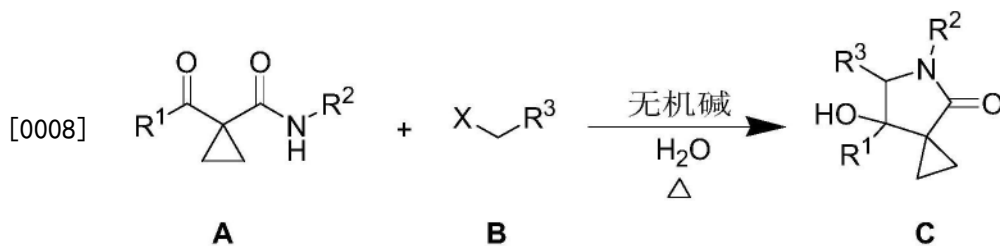
发明内容

[0004] 为解决上述问题,本发明的目的是提供一种绿色简便的吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其合成的吡咯酮螺环丙烷化合物实现了具有杀虫除草活性药效团吡咯酮与环丙烷单元的有效杂交,为杀虫(草)谱宽的新型农药活性分子的创制提供了新策略。

[0005] 为实现上述发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0006] 一种吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法,其以 β -羰基环丙酰胺化合物A和卤代亚甲基化合物B为原料,以无机碱为催化剂,水为溶剂,在加热条件下通过[4+1]成环反应快速制备得到吡咯酮螺环丙烷化合物C;

[0007] 反应路线如下:



[0009] 其中, R¹选自C₁~C₂的烷基、卤代烷基或苯基中的一种; R²选自芳基、苄基或甲基中的一种; R³选自CN、COOEt、COOMe、COPh或CHO中的一种; X为Cl、Br或I中的一种。

[0010] 进一步地, 上述的R¹为Me、Et、CF₃或Ph。

[0011] 进一步地, 上述的R²为Ph、4-MePh、4-MeOPh、4-ClPh、2-MePh、2-ClPh、CH₂Ph或Me。

[0012] 进一步地, 上述的 β -羰基环丙酰胺化合物A与卤代亚甲基化合物B的摩尔比为1:1~1.3, β -羰基环丙酰胺化合物、溶剂和无机碱的用量之比为1mmol:8~10mL:0.5~1mmol。

[0013] 进一步地, 上述的无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、碳酸钾中一种。

[0014] 进一步地, 上述的加热反应温度为60~90℃, 反应时间为5~8h。

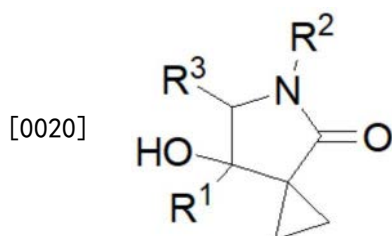
[0015] 上述的吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法, 其用薄层色谱TLC监测反应进程, 待反应物A完全消失后, 向反应体系中加水停止反应, 再用萃取剂萃取, 合并有机相; 有机相用干燥剂干燥, 过滤、浓缩、柱层层析, 获得吡咯酮螺环丙烷化合物C。

[0016] 进一步地, 上述的萃取剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚或氯仿。

[0017] 进一步地, 上述的有机相干燥剂为无水硫酸钠、无水氯化钙或无水硫酸镁。

[0018] 进一步地, 上述的有机相用干燥剂干燥10~15小时。

[0019] 本发明的另一目的是提供一种吡咯酮螺环丙烷化合物, 根据前面所述的合成法制备而成, 结构式为:



[0021] 其中, R¹选自C₁~C₂的烷基、卤代烷基或苯基中的一种; R²选自芳基、苄基或甲基中的一种; R³选自CN、COOEt、COOMe、COPh或CHO中的一种。

[0022] 由于采用如上所述的技术方案, 本发明具有如下优越性:

[0023] 本发明吡咯酮螺环丙烷化合物的合成方法, 其通过 β -羰基环丙酰胺与卤代亚甲基化合物之间发生连续的N-亲核取代和C-亲核加成的[4+1]成环反应快速构建吡咯酮螺环丙烷化合物, 以水为溶剂, 绿色环保, 原料来源广, 普适性强, 操作简便, 条件温和, 成本低, 反应步骤少, 产物结构单一且收率高, 产物产率能够达到70~85%, 具有良好的市场前景。

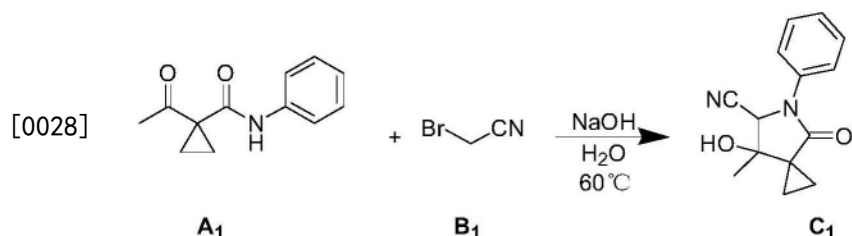
具体实施方式

[0024] 参照以下实施例可以对本发明作进一步详细说明; 但是, 以下实施例仅仅是例证, 本发明并不局限于这些实施例。

[0025] 实施例1

[0026] 将化合物1-乙酰基环丙酰苯胺A₁ (1mmol, 203mg)、溴代乙腈B₁ (1mmol, 0.06mL) 以及1.0倍量的氢氧化钠(1mmol, 40mg)放入50mL的烧瓶中,加入10mL的水为溶剂;在60℃的温度下搅拌8h,TLC跟踪监测反应体系,至反应物A₁完全消失后,停止反应;将反应液用二氯甲烷萃取三次(3×20mL),分液,合并有机相,然后用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,柱层析分离,洗脱剂为石油醚/丙酮,石油醚与丙酮的体积比为5:1,收集白色固体化合物C₁,产率为81%。

[0027] 具体反应式为:

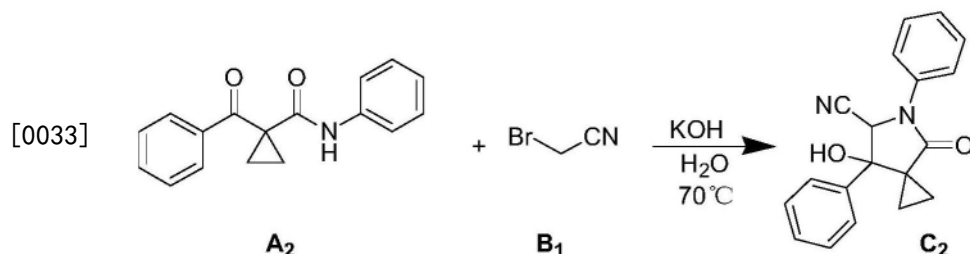


[0029] 化合物C₁的¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ: 0.86-0.93 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.28 (t, J=6.5Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H)。

[0030] 实施例2

[0031] 将化合物1-苯甲酰基环丙酰苯胺A₂ (1mmol, 265mg)、溴代乙腈B₁ (1.2mmol, 0.07mL) 以及1.0倍量的氢氧化钾(1mmol, 56mg)放入50mL的烧瓶中,加入8mL的水为溶剂;在70℃的温度下搅拌8h,TLC跟踪监测反应体系,至反应物A₂完全消失后,停止反应;将反应液用三氯甲烷萃取三次(3×20mL),分液,合并有机相,然后用无水硫酸镁干燥,除去溶剂,柱层析分离,洗脱剂为石油醚/丙酮,石油醚与丙酮的体积比为5:2,收集白色固体化合物C₂,产率为77%。

[0032] 具体反应式为:

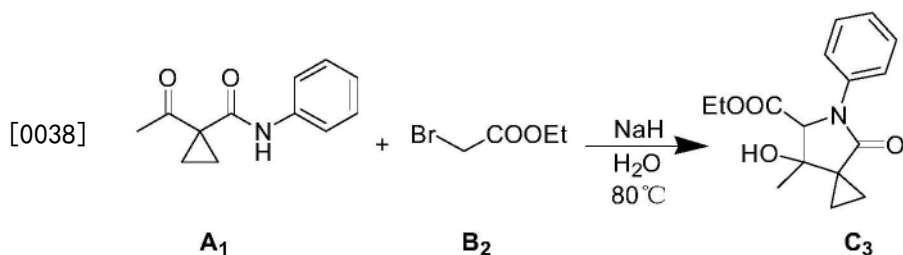


[0034] 化合物C₂的¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ: 0.70-0.75 (m, 2H), 0.84-0.87 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 2H)。

[0035] 实施例3

[0036] 将化合物1-乙酰基环丙酰苯胺A₁ (1mmol, 203mg)、溴代乙酸乙酯B₂ (1mmol, 0.11mL) 以及0.6倍量的氢化钠(0.6mmol, 14.4mg)放入50mL的烧瓶中,加入10mL的水为溶剂;在80℃的温度下搅拌5h,TLC跟踪监测反应体系,至反应物A₁完全消失后,停止反应;将反应液用三氯甲烷萃取三次(3×20mL),分液,合并有机相,然后用无水硫酸镁干燥,除去溶剂,柱层析分离,洗脱剂为石油醚/乙醚,石油醚与乙醚的体积比为3:1,收集白色固体化合物C₃,产率为82%。

[0037] 具体反应式为:

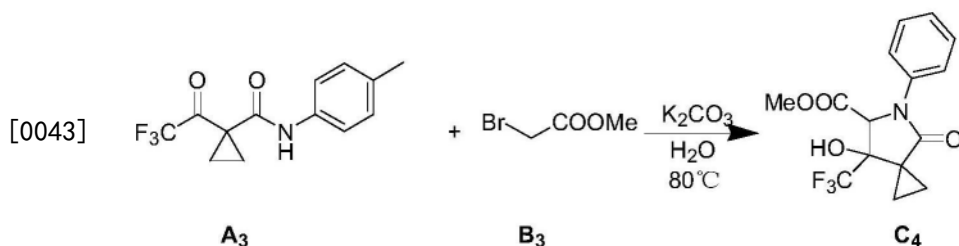


[0039] 化合物C₃的¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) : δ: 0.89-0.94 (m, 2H) , 1.01-1.06 (m, 2H) , 1.22 (s, 3H) , 1.26 (t, J=8.0Hz, 3H) , 3.10 (t, J=4.0Hz, 1H) , 4.18 (q, J=6.5Hz, 2H) , 7.27-7.29 (m, 3H) , 7.40 (t, J=8.0Hz, 2H) 。

[0040] 实施例4

[0041] 将化合物1-三氟乙酰基环丙酰对甲苯胺A₃ (1mmol, 271mg)、溴代乙酸甲酯B₃ (1.1mmol, 0.1mL) 以及0.8倍量的碳酸钾 (0.8mmol, 110mg) 放入50mL的烧瓶中, 加入9mL的水为溶剂; 在80°C的温度下搅拌6h, TLC跟踪监测反应体系, 至反应物A₃完全消失后, 停止反应; 将反应液用乙酸乙酯萃取三次 (3×20mL), 分液, 合并有机相, 然后用无水氯化钙干燥, 除去溶剂, 柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/丙酮, 石油醚与丙酮的体积比为2:1, 收集白色固体化合物C₄, 产率为74%。

[0042] 具体反应式为:



[0044] 化合物C₄的¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) : δ: 1.02-1.07 (m, 2H) , 1.08-1.24 (m, 2H) , 3.20 (s, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 7.18 (d, J=8.0Hz, 2H) , 7.30 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.42 (t, J=8.0Hz, 2H) 。

[0045] 实施例5

[0046] 将化合物1-乙酰基环丙酰苄胺A₄ (1mmol, 217mg)、溴代苯乙酮B₄ (1mmol, 199mg) 以及0.5倍量的氢氧化钠 (0.5mmol, 20mg) 放入50mL的烧瓶中, 加入10mL的水为溶剂; 在70°C的温度下搅拌6h, TLC跟踪监测反应体系, 至反应物A₄完全消失后, 停止反应; 将反应液用乙醚萃取三次 (3×20mL), 分液, 合并有机相, 然后用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯, 石油醚与乙酸乙酯的体积比为4:1, 收集白色固体化合物C₅, 产率为79%。

[0047] 具体反应式为:

