



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109776409 B

(45)授权公告日 2020.06.02

(21)申请号 201910187918.4

B01J 19/00(2006.01)

(22)申请日 2019.03.13

审查员 李小宏

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109776409 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(73)专利权人 南京工业大学

地址 210000 江苏省南京市浦口区浦珠南路30号

(72)发明人 郭凯 高迪 方正 张东 刘成扣

张锴 欧阳平凯

(74)专利代理机构 江苏圣典律师事务所 32237

代理人 胡建华

(51)Int.Cl.

C07D 215/227(2006.01)

C07D 215/36(2006.01)

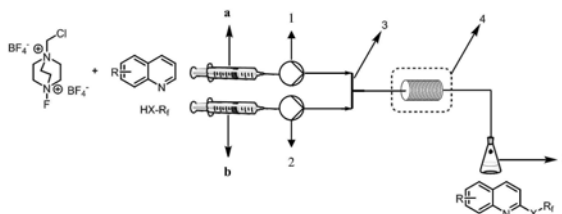
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基取代喹啉的方法

(57)摘要

本发明公开了一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基取代喹啉的方法,将喹啉类化合物与1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐溶于溶剂中制得均相溶液A,将含氟醇类化合物溶于溶剂中制得均相溶液B,然后将制得的均相溶液A和均相溶液B分别同时泵入微通道反应装置的微混合器中混合,然后进入微通道反应装置的反应器中进行反应,反应流出液经洗涤、分液、萃取、浓缩、重结晶即得。本发明通过使用利用微通道反应装置来制备C-2位多氟官能基取代喹啉的产物,相比于普通反应反应时间缩短,反应转化率提高,产物产率达到69%~93%,产品稳定且有利于放大生产,操作简单,安全性高,可以有效克服传统反应釜的缺点。



1. 一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,其特征在于,包括如下步骤:

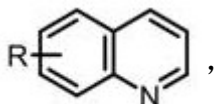
(1) 将喹啉类化合物与1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐溶于溶剂中制得均相溶液A;

(2) 将含氟醇类化合物溶于溶剂中制得均相溶液B;

(3) 将步骤(1)制得的均相溶液A和步骤(2)制得的均相溶液B分别同时泵入微通道反应装置的微混合器中混合,然后进入微通道反应装置的微通道反应器中进行反应;

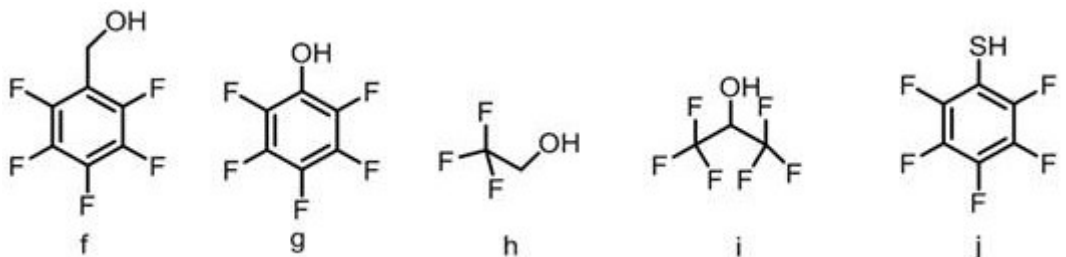
(4) 步骤(3)反应流出液经洗涤、分液、萃取、浓缩、重结晶即得;

步骤(1)中,所述喹啉类化合物的结构式为:



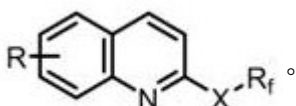
其中,R为H、烷基、卤素中的任意一种;

步骤(2)中,所述含氟醇类化合物的分子式为HX-R_f;其选自如下结构式中的任意一种:



步骤(3)中,均相溶液A和均相溶液B泵入微通道反应装置的流速均为0.01-10 mL/min,在微通道反应器中的反应温度为50~90°C,反应停留时间为10~30 min;

步骤(4)的产物具有如下结构:



2. 根据权利要求1所述的利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,步骤(1)中,制得的均相溶液A中,喹啉类化合物的摩尔浓度为0.25~0.75mol/L,喹啉类化合物与1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐的摩尔比为(1.0~1.5):(1.0~3.0)。

3. 根据权利要求1所述的利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,其特征在于,步骤(2)中,制得的均相溶液B中,含氟醇类化合物的摩尔浓度为1~3mol/L。

4. 根据权利要求1所述的利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,其特征在于,步骤(1)和步骤(2)中,所述的溶剂分别选自二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯或氯苯中的任意一种。

5. 根据权利要求1所述的利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,其特征在于,所述微通道反应装置包括:第一进料泵、第二进料泵、微混合器、微通道反应器和接收器;其中,第一进料泵和第二进料泵以并联方式连接到微混合器上,微混合器、微通道反应器和接收器以串联方式连接,所述连接为通过管道连接,微通道反应器的尺寸

内径为0.1~2mm,长度为0.5~40m。

一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法

技术领域

[0001] 本发明属于化工合成领域,具体涉及一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法。

背景技术

[0002] 已知喹啉环是多种重要的药物以及杀虫剂有效成分的母核。母核是药物最基本的构效基团,而取代基则影响药物的构效关系和代谢,药物的活性由母核和取代基共同构效。通过对喹啉环结构进行基团修饰以对药物的水溶性、脂溶性等进行改进,从而使其在体内活性提高。

[0003] 同时,有研究表明,自然界中氟原子半径和C-F键距类似氢原子半径和C-H键距,因而有类似的生物活性。并且C-F键能高,增加了含氟有机化合物的抗氧化性和热稳定性。此外氟原子或含氟基团使含氟有机物在细胞膜上的脂溶性增加,因而提高了它们吸收度和传递度。喹啉环结构中C-2位取代是结构修饰的首选位点,目前合成喹啉C-2位多氟官能基团取代产物主要有如下方法:

[0004] (1) 传统工艺在强碱以及高温的作用下活化喹啉C-2位碳氢键实现取代反应。该工艺反应活性较弱,所需反应时间长;副反应较多,合成产率与原子利用率低,较难获得高产率的取代产物。而且反应中使用强碱以及高温使得反应较不安全,对反应器的设计要求高、能耗大、易造成污染,不利于放大生产。此法缺陷较多。

[0005] (2) 另有工艺利用有机锂、有机镁等化合物与喹啉反应先生成C-2位取代的二氢喹啉,然后可氧化为C-2位取代物。如正丁基锂与喹啉反应,最后可以得到2-正丁基喹啉。此法成本较高,且部分有机金属化合物易燃易爆,安全性差。

[0006] (3) 本团队之前的研究表明,在70℃、二氯乙烷作溶剂的条件下,喹啉氮氧化物在三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐以及碳酸银的作用下与含氟醇类、含氟硫醇类化合物反应12h可于喹啉C-2位引入多氟官能基团。该方法使用喹啉氮氧化物作为底物,与直接利用喹啉相比较为复杂,较难实现连续化生产;且反应中使用贵金属导致成本较高;同时所需反应时间长,不利于实现放大生产。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术的不足,提供一种反应条件温和的于微通道反应器中在喹啉类化合物C-2位引入多氟官能基团的方法,以解决现有技术存在的对反应器的设计要求高,能耗大,选择性不好,产率与原子利用率低等问题。

[0008] 为了解决上述技术问题,本发明采用的技术方案如下:

[0009] 一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,包括如下步骤:

[0010] (1) 将喹啉类化合物与1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)

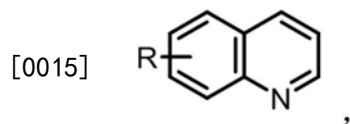
盐 (SelectFluor) 溶于溶剂中制得均相溶液A;

[0011] (2) 将含氟醇类化合物溶于溶剂中制得均相溶液B;

[0012] (3) 将步骤(1)制得的均相溶液A和步骤(2)制得的均相溶液B分别同时泵入微通道反应装置的微混合器中混合,然后进入微通道反应装置的微通道反应器中进行反应;

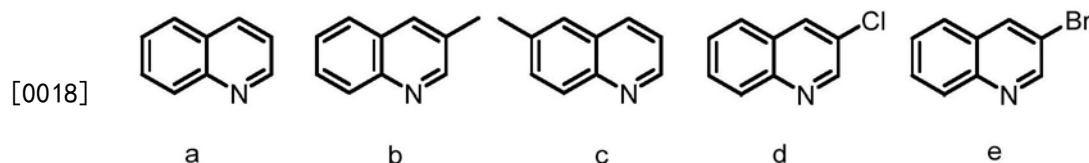
[0013] (4) 步骤(3)反应流出液经洗涤、分液、萃取、浓缩、重结晶即得。

[0014] 具体地,步骤(1)中,所述喹啉类化合物的结构式为:



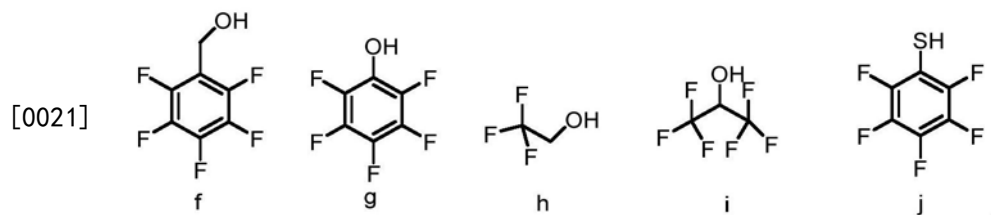
[0016] 其中,R为H、烷基、酯基、卤素、苯基中的任意一种。

[0017] 优选如下a、b、c、d、e中的任意一种:

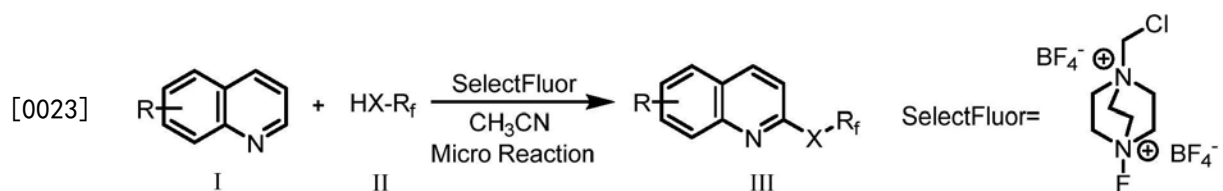


[0019] 步骤(2)中,所述含氟醇类化合物的分子式为HX-R_f;其中,X为O或S;R_f为多氟官能基团。

[0020] 优选如下f、g、h、i、j中的任意一种:



[0022] 上述反应的方程式为:



[0024] 优选地,步骤(1)中,制得的均相溶液A中,喹啉类化合物的摩尔浓度为0.25~0.75mol/L,喹啉类化合物与1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐的摩尔比为(1.0~1.5):(1.0~3.0)。

[0025] 步骤(2)中,制得的均相溶液B中,含氟醇类化合物的摩尔浓度为1~3mol/L。

[0026] 步骤(1)和步骤(2)中,所述的溶剂分别独立的选自二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯或氯苯中的任意一种。

[0027] 优选步骤(1)和步骤(2)所使用的溶剂相同。

[0028] 步骤(1)中,使用1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐促进反应的进行。

[0029] 步骤(3)中,均相溶液A和均相溶液B泵入微通道反应装置的流速均为0.01-10mL/min,优选为0.4~2mL/min;在微通道反应器中的反应温度为50~90℃,反应停留时间为10

~30min。

[0030] 具体地,所述微通道反应装置包括:第一进料泵、第二进料泵、微混合器、微通道反应器和接收器;其中,第一进料泵和第二进料泵以并联方式连接到微混合器上,微混合器、微通道反应器和接收器以串联方式连接,所述连接为通过管道连接,微通道反应器的尺寸内径为0.1~2mm,长度为0.5~40m。

[0031] 所述微混合器为Y型、T型或J型中的任一种,即所述微混合器的进料口连有两个料液进口。

[0032] 与现有技术相比,本发明有如下优势:

[0033] (1) 本发明通过使用利用微通道反应装置来制备C-2位多氟官能基团取代喹啉的产物,相比于普通反应反应时间缩短,反应转化率提高,产物产率达到69%~93%,产品稳定且有利于放大生产,操作简单,安全性高,可以有效克服传统反应釜的缺点。

[0034] (2) 本发明通过利用1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐促进反应,使的反应周期大大减少,同时减少了副反应,提高了产率,反应更加完全。

附图说明

[0035] 下面结合附图和具体实施方式对本发明做更进一步的具体说明,本发明的上述和/或其他方面的优点将会变得更加清楚。

[0036] 图1为本发明反应装置和制备流程示意图;其中,1为第一进料泵、2为第二进料泵、3为微混合器、4为微通道反应器、5为接收器。

具体实施方式

[0037] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。

[0038] 说明书附图所绘示的结构、比例、大小等,均仅用以配合说明书所揭示的内容,以供熟悉此技术的人士了解与阅读,并非用以限定本发明可实施的限定条件,故不具技术上的实质意义,任何结构的修饰、比例关系的改变或大小的调整,在不影响本发明所能产生的功效及所能达成的目的下,均应仍落在本发明所揭示的技术内容所能涵盖的范围内。同时,本说明书中所引用的如“上”、“下”、“前”、“后”、“中间”等用语,亦仅为便于叙述的明了,而非用以限定本发明可实施的范围,其相对关系的改变或调整,在无实质变更技术内容下,当亦视为本发明可实施的范畴。

[0039] 以下实施例采用的微通道反应装置如图1所示,包括:第一进料泵1、第二进料泵2、微混合器3、微通道反应器4和接收器5;其中,第一进料泵1和第二进料泵2以并联方式连接到微混合器3上,微混合器3、微通道反应器4和接收器5以串联方式连接,所述连接为通过管道连接,微通道反应器的尺寸内径为0.5mm,长度为20m,反应温度通过油浴锅控制,微混合器为Y型。

[0040] 实施例1

[0041] 称取喹啉(5mmol, 1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv),用二氯甲烷(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol, 3.0equiv)用二氯甲烷(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的

流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为84%。

[0042] 实施例2

[0043] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用二氯乙烷(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv)用二氯乙烷(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为88%。

[0044] 实施例3

[0045] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用四氢呋喃(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv)用四氢呋喃(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为83%。

[0046] 实施例4

[0047] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙酸乙酯(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv)用乙酸乙酯(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为87%。

[0048] 实施例5

[0049] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为

溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为93%。

[0050] 实施例6

[0051] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用甲苯 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv) 用甲苯 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为84%。

[0052] 实施例7

[0053] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用氯苯 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv) 用氯苯 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为86%。

[0054] 实施例8

[0055] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (10mmol, 2.0equiv) 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为82%。

[0056] 实施例9

[0057] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (30mmol, 6.0equiv) 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为92%。

[0058] 实施例10

[0059] 称取3-甲基喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷

双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv), 用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol, 3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中, 注射器a与b的流速均为0.5mL/min, 微反应器的流速为1.0mL/min, 反应温度控制在70℃, 停留时间为20min, 通过TLC检测反应进程(石油醚: 乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤, 分液, 水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶, 得目标产物, 产率为85%。

[0060] 实施例11

[0061] 称取6-甲基喹啉(5mmol, 1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv), 用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol, 3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中, 注射器a与b的流速均为0.5mL/min, 微反应器的流速为1.0mL/min, 反应温度控制在70℃, 停留时间为20min, 通过TLC检测反应进程(石油醚: 乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤, 分液, 水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶, 得目标产物, 产率为87%。

[0062] 实施例12

[0063] 称取3-氯喹啉(5mmol, 1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv), 用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol, 3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中, 注射器a与b的流速均为0.5mL/min, 微反应器的流速为1.0mL/min, 反应温度控制在70℃, 停留时间为20min, 通过TLC检测反应进程(石油醚: 乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤, 分液, 水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶, 得目标产物, 产率为91%。

[0064] 实施例13

[0065] 称取3-溴喹啉(5mmol, 1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv), 用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol, 3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中, 注射器a与b的流速均为0.5mL/min, 微反应器的流速为1.0mL/min, 反应温度控制在70℃, 停留时间为20min, 通过TLC检测反应进程(石油醚: 乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤, 分液, 水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶, 得目标产物, 产率为81%。

[0066] 实施例14

[0067] 称取喹啉(5mmol, 1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol, 2.0equiv), 用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。五氟苯酚(15mmol, 3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中, 注射器a与b的流速均为0.5mL/min, 微反应器的流速为1.0mL/

min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为83%。

[0068] 实施例15

[0069] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。2,2,2-三氟-1-乙醇(15mmol,3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为76%。

[0070] 实施例16

[0071] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(15mmol,3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为78%。

[0072] 实施例17

[0073] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。五氟苯硫酚(15mmol,3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为82%。

[0074] 实施例18

[0075] 称取喹啉(5mmol,1.0equiv)和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv)用乙腈(10mL)溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在50℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃(aq)洗涤,分液,水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为

溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为80%。

[0076] 实施例19

[0077] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv) 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.5mL/min,微反应器的流速为1.0mL/min,反应温度控制在90℃,停留时间为20min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为90%。

[0078] 实施例20

[0079] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv) 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为1mL/min,微反应器的流速为2.0mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为10min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为81%。

[0080] 实施例21

[0081] 称取喹啉 (5mmol, 1.0equiv) 和1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器a中。全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv) 用乙腈 (10mL) 溶解并装载在注射器b中。a和b中的反应液通过Y型混合器进入盘管内径为0.5mm的反应器中,注射器a与b的流速均为0.33mL/min,微反应器的流速为0.67mL/min,反应温度控制在70℃,停留时间为30min,通过TLC检测反应进程(石油醚:乙酸乙酯=4:1展开)。100mL饱和NaHCO₃ (aq) 洗涤,分液,水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率为89%

[0082] 对比例1

[0083] 取50ml反应瓶,加入喹啉 (5mmol, 1.0equiv), 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv), 加入20ml乙腈溶解,置于70℃下搅拌反应12h。12h后加入100ml饱和NaHCO₃ (aq) 淬灭,用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率46%。

[0084] 对比例2

[0085] 取50ml反应瓶,加入3-甲基喹啉 (5mmol, 1.0equiv), 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐 (10mmol, 2.0equiv), 全氟苯基甲醇 (15mmol, 3.0equiv), 加入20ml乙腈溶解,置于70℃下搅拌反应12h。12h后加入100ml饱和NaHCO₃ (aq) 淬灭,用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙

酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率70%。

[0086] 对比例3

[0087] 取50ml反应瓶,加入6-甲基喹啉(5mmol,1.0equiv),1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv),加入20ml乙腈溶解,置于70℃下搅拌反应12h。12h后加入100ml饱和NaHCO₃(aq)淬灭,用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率69%。

[0088] 对比例4

[0089] 取50ml反应瓶,加入3-氯喹啉(5mmol,1.0equiv),1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐(10mmol,2.0equiv),全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv),加入20ml乙腈溶解,置于70℃下搅拌反应12h。12h后加入100ml饱和NaHCO₃(aq)淬灭,用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率71%。

[0090] 对比例5

[0091] 取50ml反应瓶,加入3-溴喹啉(5mmol,1.0equiv), (10mmol,2.0equiv),全氟苯基甲醇(15mmol,3.0equiv),加入20ml乙腈溶解,置于70℃下搅拌反应12h。12h后加入100ml饱和NaHCO₃(aq)淬灭,用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后粗品以乙酸乙酯/正己烷分别作为溶剂和惰性溶剂重结晶,得目标产物,产率61%。

[0092] 实施例1~21为利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法,主要参数及得到的收率(Y)见表1。其中含氟醇类化合物HX-R_f的X在实施例17中为S,其余为O。

[0093] 表1

[0094]

序列	溶剂	R	R _f	含氟醇类化合物当量	反应时间 (min)	反应温度 (°C)	Y (%)
1	二氯甲烷	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	84
2	二氯乙烷	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	88
3	四氢呋喃	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	83
4	乙酸乙酯	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	87
5	乙腈	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	93
6	甲苯	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	84
7	氯苯	H	C ₇ H ₂ F ₅	3	20	70	86
8	乙腈	H	C ₇ H ₂ F ₅	2	20	70	82
9	乙腈	H	C ₇ H ₂ F ₅	6	20	70	92

	10	乙腈	3-甲基	$C_7H_2F_5$	3	20	70	85
	11	乙腈	6-甲基	$C_7H_2F_5$	3	20	70	87
	12	乙腈	3-氯	$C_7H_2F_5$	3	20	70	91
	13	乙腈	3-溴	$C_7H_2F_5$	3	20	70	81
	14	乙腈	H	C_6F_5	3	20	70	83
[0095]	15	乙腈	H	$C_2H_2F_3$	3	20	70	76
	16	乙腈	H	$C_3H_1F_6$	3	20	70	78
	17	乙腈	H	C_6F_5	3	20	70	82
	18	乙腈	H	$C_7H_2F_5$	3	20	50	80
	19	乙腈	H	$C_7H_2F_5$	3	20	90	90
	20	乙腈	H	$C_7H_2F_5$	3	10	70	81
	21	乙腈	H	$C_7H_2F_5$	3	30	70	89

[0096] 本发明提供了一种利用微通道反应装置合成C-2位多氟官能基团取代喹啉的方法的思路及方法,具体实现该技术方案的方法和途径很多,以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。本实施例中未明确的各组成部分均可用现有技术加以实现。

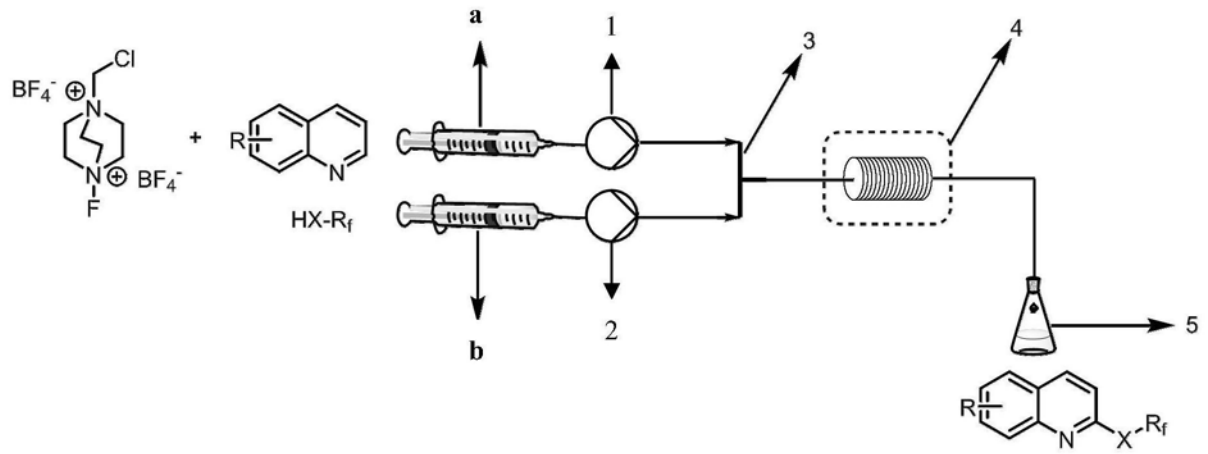


图1