



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104860939 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201510167980. 9

(22) 申请日 2015. 04. 10

(71) 申请人 昆明理工大学

地址 650093 云南省昆明市五华区学府路  
253 号

(72) 发明人 廖霞俐 张伟 任玉峰 杨健  
杨波

(51) Int. Cl.

*C07D 453/04*(2006. 01)

*C07D 498/18*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

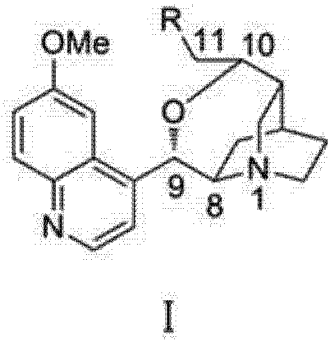
(54) 发明名称

一种金鸡纳碱类化合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种具有新大环结构的金鸡纳碱类化合物及其制备方法,该金鸡纳碱类化合物以金鸡纳碱奎尼丁为底物进行制备,其制备方法为对奎尼丁进行卤环化反应获得新的大环结构,并可通过 C11- 位的基团变换得到相关衍生物;本发明所提供的金鸡纳碱类化合物可作为一种新型手性催化剂或配体使用,其制备方法简便,收率高。

1. 结构式如式 I 所示的金鸡纳碱类化合物：



其中, R 为 I、H 或 OH。

2. 权利要求 1 所述的金鸡纳碱类化合物的制备方法,其特征在于:当式 I 化合物中 R 为 I 时,通过卤环化反应合成制得,即将奎尼丁溶解在无水乙腈中,然后加入碳酸钾,冰浴下加入碘搅拌 3~4 h, TLC 检测反应结束后,用硫代亚硫酸钠水溶液淬灭反应,水相用二氯甲烷萃取 3~4 次,合并有机相,依次用水和饱和食盐水洗涤后,干燥,过滤,减压蒸干,纯化得到 R 为 I 的化合物,其中奎尼丁、碳酸钾、碘的摩尔比为 1:3:3~1:4:4。

3. 权利要求 1 所述的金鸡纳碱类化合物的制备方法,其特征在于:当式 I 化合物中 R 为 H 时,使用还原剂对 R 为 I 的化合物进行脱碘氢化反应制得,即将 R 为 I 的化合物溶解于干燥后的甲苯中,然后用还原剂还原处理, TLC 监测反应结束后,减压蒸干,纯化后得到 R 为 H 的化合物;其中,还原剂还原处理是指用三丁基氢化锡 / 偶氮二异丁腈还原或 Pd/C-氢气还原,采用三丁基氢化锡 / 偶氮二异丁腈还原时,反应条件为 110~120°C 回流反应 24 h, R 为 I 的化合物、三丁基氢化锡、偶氮二异丁腈的摩尔比为 1:2:0.4~1:2:0.5;采用 Pd/C-氢气还原时,在室温下反应 10~12 h, R 为 I 的化合物和 Pd/C 的摩尔比为 3.2:1~3.5:1。

4. 权利要求 1 所述的金鸡纳碱类化合物的制备方法,其特征在于:当式 I 化合物中 R 为 OH 时,对 R 为 I 的化合物进行取代反应制得,即在冰浴条件下将氢化铝锂加入干燥后的四氢呋喃中混匀,然后加入 R 为 I 的化合物,待反应变得不太剧烈后移至室温下搅拌反应 2~3 h, TLC 监测反应完全后,加入质量百分比浓度为 15% 的氢氧化钠溶液淬灭反应,过滤、萃取、萃取物经硅胶柱层析纯化后得到 R 为 OH 的化合物,其中 R 为 I 的化合物与氢化铝锂的摩尔比为 1:10~1:15。

## 一种金鸡纳碱类化合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,具体涉及一种具有新大环结构的金鸡纳碱类化合物及其制备方法。

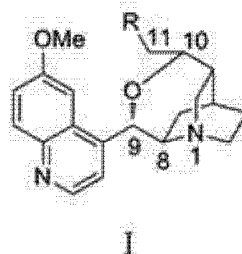
### 背景技术

[0002] 金鸡纳碱(Cinchona alkaloids)是一类发现于金鸡纳树树皮和根皮的天然生物碱,主要包括奎宁、奎尼丁、辛可宁和辛可宁定等。金鸡纳碱具有重要的生物活性,如抗热、抗疟等,曾得到广泛应用。同时,金鸡纳碱在化学合成上作为一种重要的催化剂和配体被应用于各种催化反应特别是不对称催化中。由于该类化合物所具有的独特的手性分子结构,以其为母体而设计的各种催化剂,近年来在手性伯胺催化、硫脲催化、碱催化及相转移催化等领域均取得了突出的进展。

[0003] 但是,对金鸡纳碱进行的结构改造多集中于对其某个基团进行变换,比如 9-位羟基上的取代反应、奎宁环氮原子上的季铵化等,而对其骨架结构特别是奎宁环的改造很少涉及。因此,对其骨架结构进行改造,获得新颖的金鸡纳碱类化合物对于丰富该类催化剂的类型及扩大其应用范围具有重要的理论和应用价值。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种具有新大环结构的金鸡纳碱类化合物,其结构式如式 I 所示:



其中,R 为 I (对应化合物 A)、H (对应化合物 B) 或 OH (对应化合物 C)。

[0005] 本发明中,化合物 A 的制备通过卤环化反应合成制得,即将奎尼丁溶解在无水乙醇中,然后加入碳酸钾,冰浴下加入碘搅拌 3~4 h, TLC 检测反应结束后,用硫代亚硫酸钠水溶液淬灭反应,水相用二氯甲烷萃取 3~4 次,合并有机相,依次用水和饱和食盐水洗涤后,干燥,过滤,减压蒸干,硅胶柱层析纯化(洗脱剂:三氯甲烷 / 甲醇 = 40/1~7/1, v/v) 得到 R 为 I 的化合物,其中奎尼丁、碳酸钾、碘的摩尔比为 1:3:3~1:4:4;

本发明中,使用还原剂对化合物 A 进行脱碘氢化反应制得,即将化合物 A 溶解于干燥后的甲苯中,然后用还原剂还原处理, TLC 监测反应结束后,减压蒸干,硅胶柱层析纯化(洗脱剂:三氯甲烷 / 甲醇 = 9/1~4/1, v/v) 后得到化合物 B,还原剂还原处理是指用 Pd/C-氢气还原或三丁基氢化锡 / 偶氮二异丁腈还原,其中采用三丁基氢化锡 / 偶氮二异丁腈还原时,反应条件为 110~120°C 回流反应 24 h,化合物 A、三丁基氢化锡(n-Bu<sub>3</sub>SnH)、偶氮二异丁腈

(AIBN) 的摩尔比为 1:2:0.4~1:2:0.5; 采用 Pd/C- 氢气还原时, 在室温下反应 10~12 h, 化合物 A 和 Pd/C (钯碳) 的摩尔比为 3.2:1~3.5:1 (Pd/C 是钯和活性炭的混合物, 活性成分是钯, 质量百分含量为 10%, 以钯碳中含有的钯的量计算)。

[0006] 本发明中, 化合物 C 的制备通过对化合物 A 的取代反应进行, 即在冰浴条件下将氢化铝锂加入干燥后的四氢呋喃中混匀, 然后加入化合物 A, 待反应变得不太剧烈后移至室温下搅拌反应 2~3 h, TLC 监测反应完全后, 加入质量百分比浓度为 15% 的氢氧化钠溶液淬灭反应, 过滤、萃取、萃取物经硅胶柱层析(三氯甲烷 / 甲醇 = 7/1~4/1, v/v) 纯化后得到化合物 C, 其中化合物 A 与氢化铝锂的摩尔比为 1:10~1:15。

[0007] 本发明方法的优点和技术效果: 本方法以一种常见的金鸡纳碱奎尼丁为原料, 利用简单、易操作的反应步骤, 可获得一种具有新颖大环结构的金鸡纳碱类化合物, 该化合物可作为手性催化剂和配体应用于有机合成中。

### 附图说明

[0008] 图 1 为本发明中化合物 A 的质谱图;

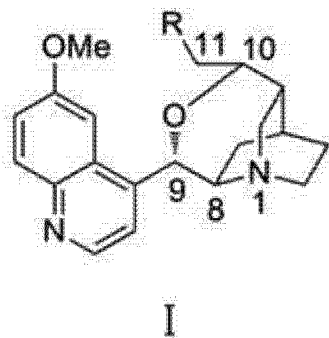
图 2 为本发明中化合物 B 的质谱图;

图 3 为本发明中化合物 C 的质谱图。

### 具体实施方式

[0009] 下面通过实施例进一步对本发明中所述方法进行描述, 但本发明保护范围不受实施例限制, 本实施例中使用的试剂如无特殊说明均为常规市售试剂或按常规方法配制的试剂, 使用的方法如无特殊说明均为常规方法。

[0010] 实施例 1: 结构式如式 I 所示的金鸡纳碱类化合物:

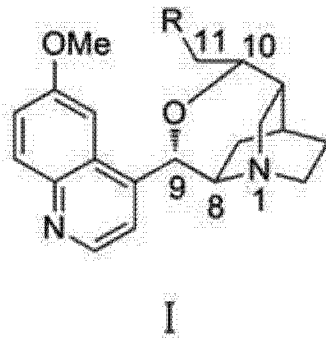


其中, R 为 I。

[0011] 上述化合物的制备方法如下:

称取奎尼丁 50 mg (0.154 mmol, 1 eq) 置于 25 mL 的单口瓶中, 加入 10 mL 无水乙腈溶解, 再向溶液中加入 63.8 mg 碳酸钾 (0.46 mmol, 3 eq), 冰浴下加入碘 116.7 mg (0.46 mmol, 3 eq), 混合物在冰浴下搅拌 3 小时, TLC 检测反应结束后, 用硫代亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 水相用 30 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸干, 硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 三氯甲烷 / 甲醇 = 10/1, v/v), 得到淡黄色蜡状固体产物即为化合物 A (图 1)。

[0012] 实施例 2: 结构式如式 I 所示的金鸡纳碱类化合物:

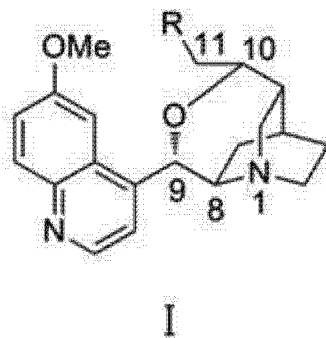


其中, R 为 I。

[0013] 上述化合物的制备方法如下:

称取奎尼丁 50 mg (0.154 mmol, 1 eq) 置于 25 mL 的单口瓶中, 加入 10 mL 无水乙腈溶解, 再向溶液中加入 85.7 mg 碳酸钾 (0.62 mmol, 4eq), 冰浴下加入碘 157.4 mg (0.62 mmol, 4eq), 混合物在冰浴下搅拌 4 小时, TLC 检测反应结束后, 用硫代亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 水相用 30 mL 二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸干, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 三氯甲烷 / 甲醇 = 20/1, v/v), 得到淡黄色蜡状固体产物即为化合物 A。

[0014] 实施例 3: 结构式如式 I 所示的金鸡纳碱类化合物:

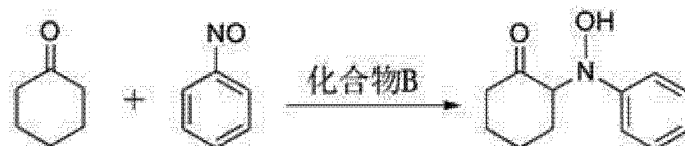


其中, R 为 H。

[0015] 上述化合物的制备方法如下:

称取 50 mg (0.11 mmol, 1 eq) 上述化合物 A, 置于 25 mL 的单口烧瓶中, 加入 10 mL 干燥的甲苯溶解, 在搅拌下缓慢滴加入三丁基氢化锡 62 mg (0.22 mmol, 2 eq) 和偶氮二异丁腈 7 mg (0.044 mmol, 0.4 eq), 加热 120°C 回流反应 24 小时, TLC 监测反应结束后, 减压蒸干, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 三氯甲烷 / 甲醇 = 4/1, v/v), 得到淡黄色固体即为化合物 B (图 2)。

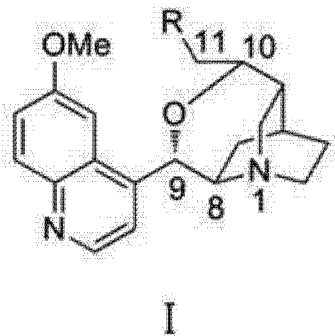
[0016] 化合物 B 可以作为 N-Nitrosoaldol 反应的催化剂, 具体实例如下:



于 25 mL 的反应瓶中加入亚硝基苯 (107 mg, 1 mmol), 然后加入 4 mL 的  $\text{CHCl}_3$ , 充分搅拌至溶解, 再加入化合物 B (16.2 mg, 0.05 mmol) 和 1 mL 的环己基酮 (10 倍当量), 室温下反应 2 h 后, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸镁

干燥,减压蒸干溶剂,粗品用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯和正己烷洗脱体系)得到 182.4 mg,收率 89%。

[0017] 实施例 4:结构式如式 I 所示的鸡纳碱类化合物:

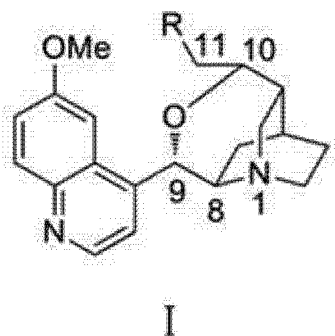


其中,R 为 H。

[0018] 上述化合物的制备方法如下:

称取 50 mg (0.11 mmol) 上述化合物 A,置于 25 mL 的单口烧瓶中,加入 10 mL 干燥的甲苯溶解,在搅拌下加入 Pd/C (36.4 mg, 钯的质量含量为 10%, 0.034 mmol),向反应体系中通入氢气,室温下反应 12 h, TLC 监测反应结束后,减压蒸干,硅胶柱层析纯化(洗脱剂:三氯甲烷/甲醇 = 7/1, v/v),得到淡黄色固体即为化合物 B。

[0019] 实施例 5:结构式如式 I 所示的鸡纳碱类化合物:

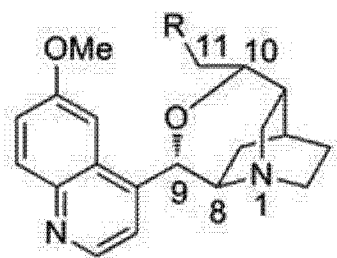


其中,R 为 OH。

[0020] 上述化合物的制备方法如下:

称取氢化铝锂 42 mg (1.1 mmol, 10 eq),置于 25 mL 单口烧瓶中,在冰浴冷却下,用滴液漏斗向其中滴加入无水四氢呋喃 10 mL,并搅拌使之充分混合,然后取 50 mg (0.11 mmol, 1 eq) 化合物 A,用 5 mL 无水四氢呋喃溶解,冰浴下缓慢滴入反应液,并继续在冰浴下搅拌至不再剧烈后,移至室温下反应 2 小时, TLC 监测反应待底物完全反应后,向其中滴入加入质量百分比浓度为 15% 的氢氧化钠溶液,待溶液由浑浊变得澄清,即将其过滤,滤液减压浓缩后,乙酸乙酯萃取,并将萃取物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:三氯甲烷/甲醇 = 7/1),得到白色粉末状固体即为化合物 C (图 3)。

[0021] 实施例 6:结构式如式 I 所示的鸡纳碱类化合物:



I

其中, R 为 OH。

[0022] 上述化合物的制备方法如下：

称取氢化铝锂 62.7mg (1.65 mmol, 15 eq), 置于 25 mL 单口烧瓶中, 在冰浴冷却下, 用滴液漏斗向其中滴加入无水四氢呋喃 10 mL, 并搅拌使之充分混合, 然后取 50 mg (0.11 mmol, 1 eq) 化合物 A, 用 5 mL 无水四氢呋喃溶解, 冰浴下缓慢滴入反应液, 并继续在冰浴下搅拌至不再剧烈后, 移至室温下反应 3 小时, TLC 监测反应待底物完全反应后, 向其中滴入质量百分比浓度为 15% 的氢氧化钠溶液, 待溶液由浑浊变得澄清, 即将其过滤, 滤液减压浓缩后, 乙酸乙酯萃取, 并将萃取物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 三氯甲烷 / 甲醇 = 4/1), 得到白色粉末状固体即为化合物 C。

Sample Name:	YRF-1034	Fraction:	pic7	Instrument Name:	Instrument 1	User Name:	Q/TCF-040-30F
Inj Vol:	1	Inj Position:		Sample Type:	Sample	IRM Calibration Status:	Success
Data Filename:	YRF-1034-037.d	Acq Method:	MS2.m	Comment:		Acquired Time:	10/14/2014 2:27:01 PM

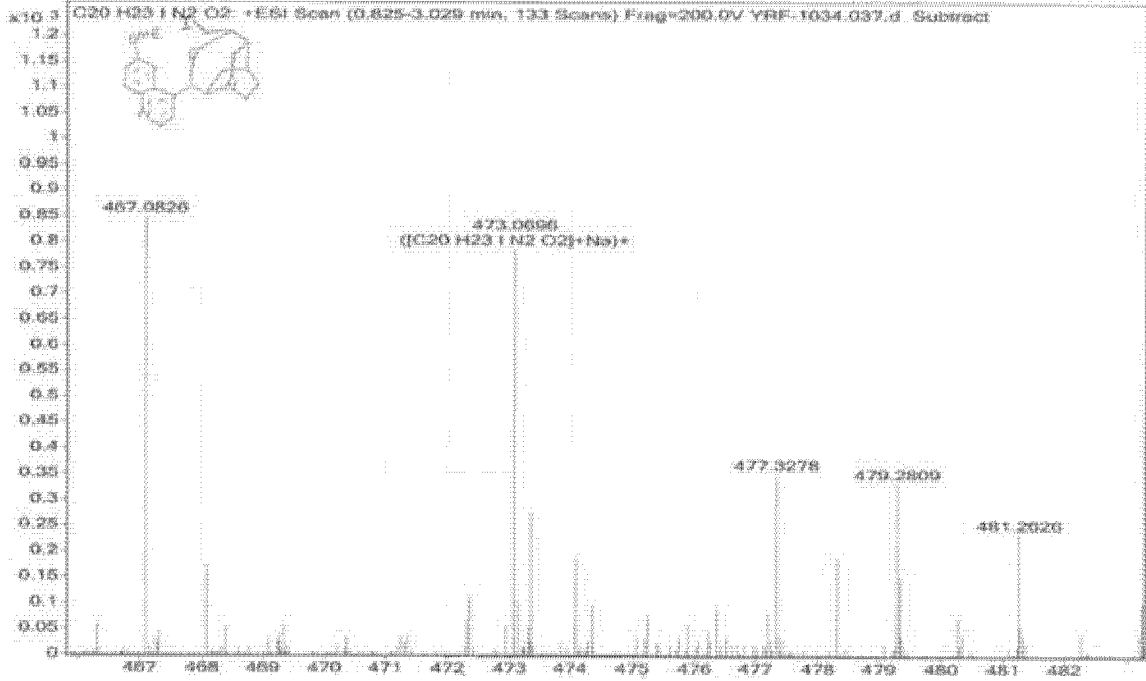


图 1



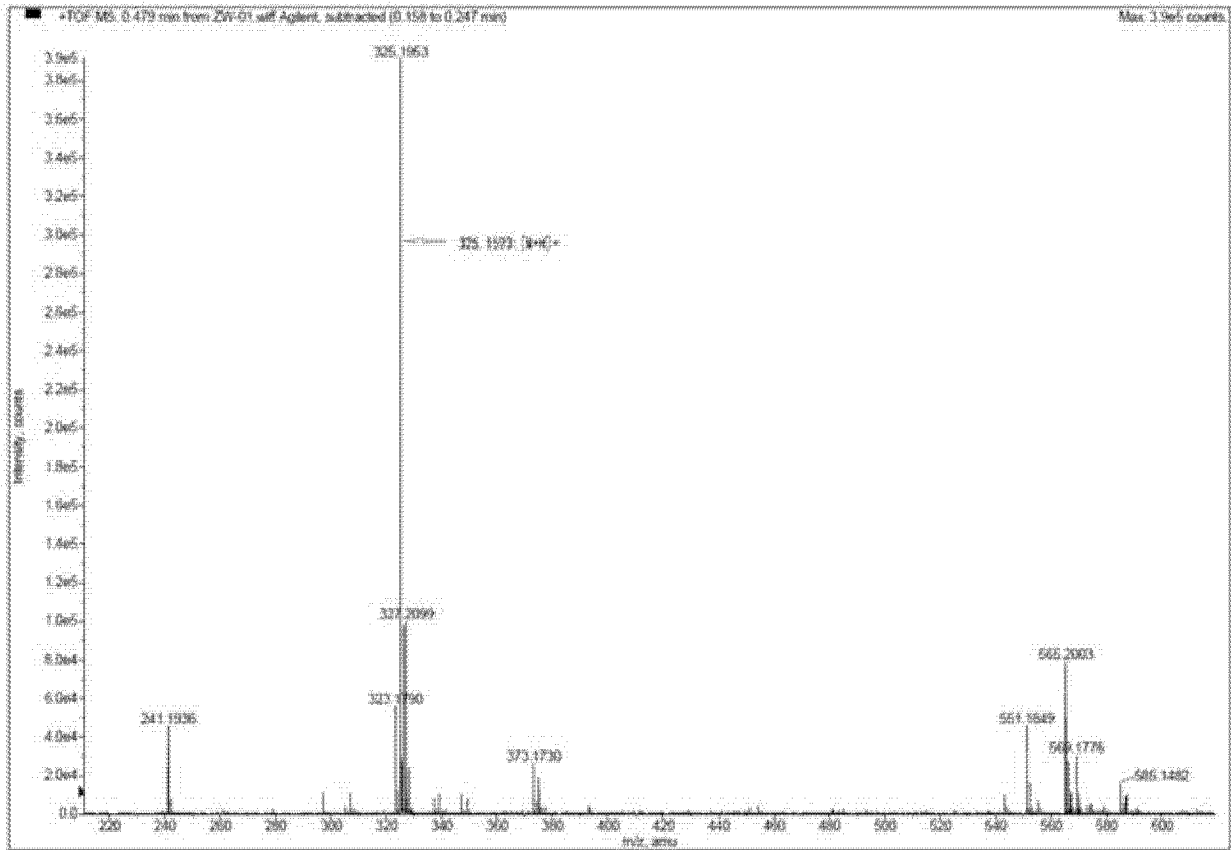


图 2

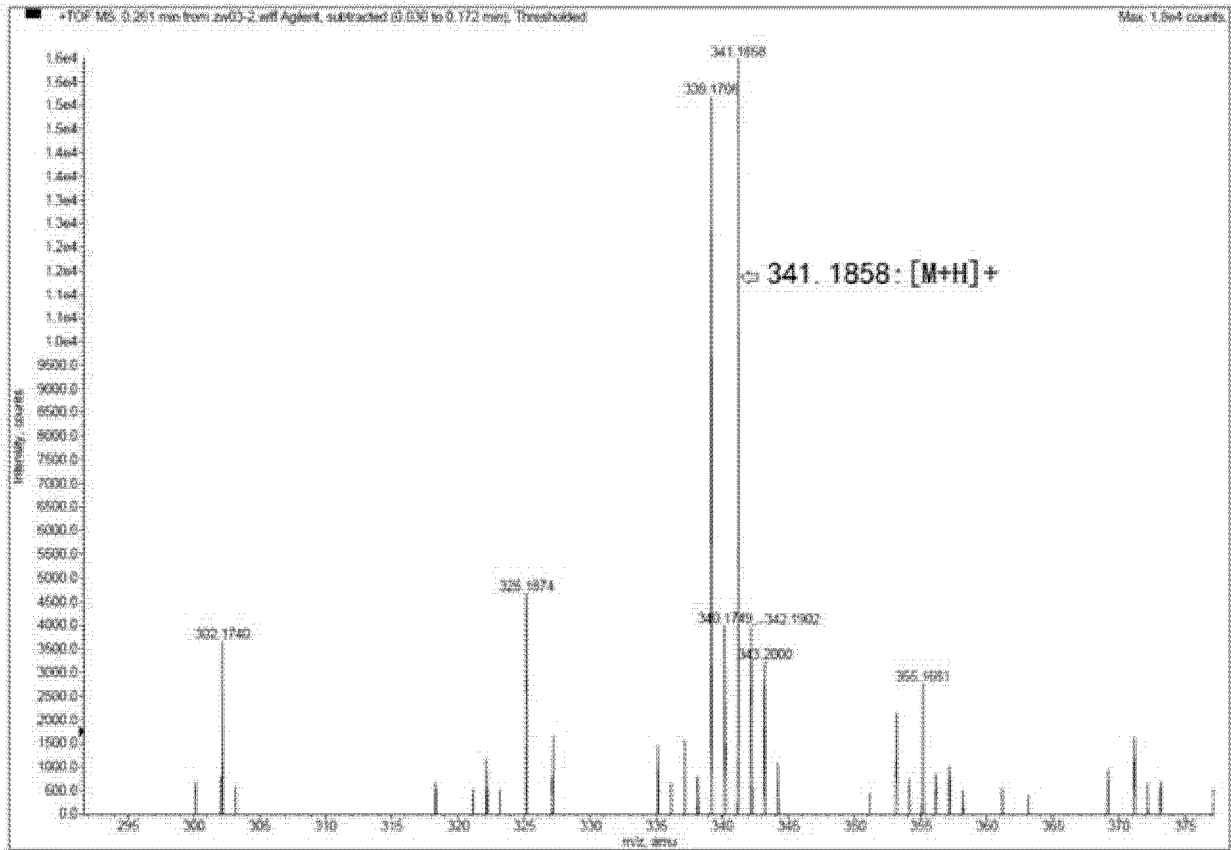


图 3