



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107501174 A

(43)申请公布日 2017.12.22

(21)申请号 201710610704.4

(22)申请日 2017.07.25

(71)申请人 广州大学

地址 510006 广东省广州市番禺区大学城
外环西路230号

申请人 南京大学

(72)发明人 陈鲲 肖竹平 马祥 樊静

朱海亮

(74)专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何红梅

(51)Int.Cl.

C07D 215/20(2006.01)

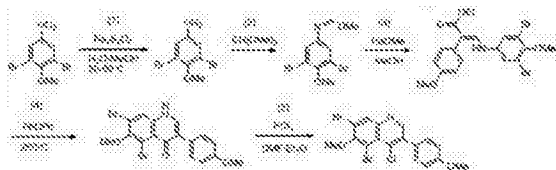
权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种喹啉衍生物的合成方法

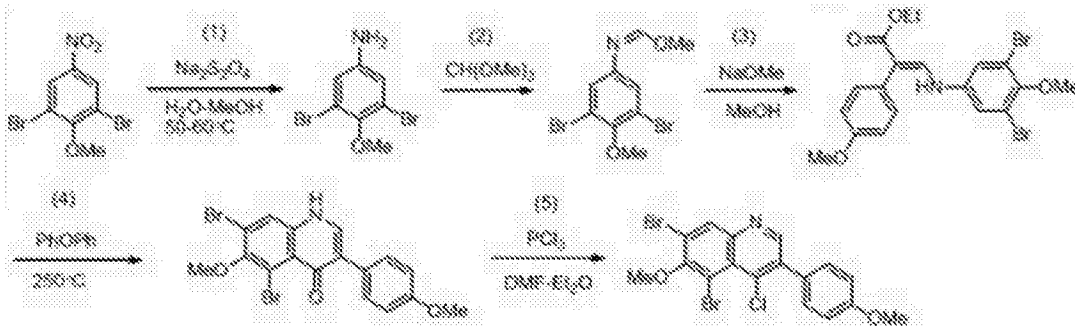
(57)摘要

本发明公开了一种喹啉衍生物的合成方法，包括如下步骤：



本发明的收率高，安全环保，节能减排，总收率为90.4%，与现有技术(38.7%)相比提高了51.7%，大大降低了反应过程中废弃物的产生，是工艺路线更加的环保。

1. 一种喹啉衍生物的合成方法,其特征在于包括如下步骤:



(1) 在室温下,将4-硝基-2,6-二溴苯甲醚溶于10-20倍质量的乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中,在磁力搅拌下加入10-30%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液,4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的物质的量之比为1:2-6,逐渐升温至50-60℃之间反应3-7h,冷却,用2-4倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 萃取,共萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺;

(2) 将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺溶于10-20倍质量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应6-20h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺;

(3) 将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于15-30倍质量的无水甲醇中,加入甲醇钠 NaOMe 后室温下搅拌15-45min,再加入4-甲氧基苯乙酸乙酯,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯物质的量之比为1:1-4:1-3,继续室温反应,4-10h,蒸去甲醇,加入与甲醇体积相等的水,搅拌10-20min,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺;

(4) 取二苯醚于三口瓶中,加入N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至250℃反应10min,冷却,加入石油醚,析出沉淀,抽滤,真空干燥得淡黄色固体;

(5) 将等体积的 DMF 和 Et_2O 置于烧瓶中,在搅拌下冷却至0℃,滴入 PCl_3 ,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮后,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、 PCl_3 和 DMF 物质的量比为1:1-2:12-24,升温至室温反应8-12h,冰浴下加入水,用2-4倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体喹啉衍生物的合成方法。

2. 根据权利要求1所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(1)中,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 的质量比为1:10,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 物质的量比为1:2;

在步骤(2)中,4-甲氧基-3,5-二溴苯胺: $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 的质量比1:10;

在步骤(3)中,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯的物质的量比为1:1:1,所述N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺与无水甲醇的质量比为1:15。

3. 根据权利要求2所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(4)中,二苯醚:N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺:石油醚的固液比为50g:2.9g:50ml;

在步骤(5)中,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、 PCl_3 和 DMF 物质的量

比为1:1:12;所述3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮与水的体积比为1:2。

4. 根据权利要求1所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(1)中,在室温下,将10mmol 3.10g 4-硝基-2,6-二溴苯甲醚20mL乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中,在磁力搅拌下加入20mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水溶液,所述 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水溶液中含 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 6.96g,逐渐升温至50-60℃之间反应3h,冷却,用300mL AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺2.72g。

5. 根据权利要求4所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(2)中,将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺8mmol 2.25g溶于30mL $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应10h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺2.56g。

6. 根据权利要求5所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(3)中,将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于无水甲醇中,加入等摩尔量的甲醇钠NaOMe,室温下搅拌30min,加入等摩尔量的4-甲氧基苯乙酸乙酯,继续室温反应6h,蒸去甲醇,加水40mL,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺2.88g。

7. 根据权利要求6所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(4)中,取50g二苯醚于三口瓶中,加入2.90g N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至250℃反应10min,冷却,加入50mL石油醚,析出沉淀,抽滤,真空干燥得淡黄色固体1.45g。

8. 根据权利要求7所述的喹啉衍生物的合成方法,其特征在于:在步骤(5)中,将15mL DMF和15mL Et_2O 置于烧瓶中,在搅拌下冷却至0℃,滴入 PCl_3 0.85mL,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮5mmol 2.19g后升温至室温反应12h,冰浴下加入50mL水,用300mL AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体喹啉衍生物的合成方法2.26g。

一种喹啉衍生物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,尤其是涉及一种喹啉衍生物的合成方法。

背景技术

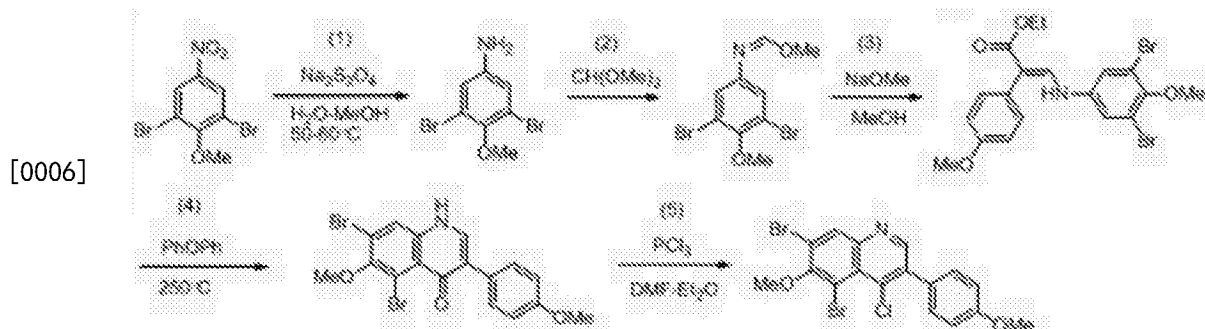
[0002] 喹啉衍生物的合成方法是最近发现的新型鸢尾黄素的电子等排体,它能抑制肝细胞的坏死,阻止肝内脂肪和蛋白质的失衡,使转氨酶和谷氨酰基转移酶的活性正常化,防止了肝纤维化的发展,起到保护肝脏、恢复肝功能的作用。用叔丁基过氧化氢作用于老鼠的肝细胞,然后服用该化合物,发现它能保护老鼠免受叔丁基过氧化氢诱导的肝癌细胞的侵害。该化合物具有很好抗肝纤维化的作用。

[0003] 本发明人在专利CN1850817和CN100999492中,以及论文ChemMedChem 2008,3(7),1077-1083和ChemMedChem 2008,3(10),1516-1519公开了该化合物的制法,本发明人在此基础上,提出了新的合成工艺,使其更绿色环保,更适合于工业化生产。

发明内容

[0004] 本发明的目的针对现有技术的不足,提供一种收率高的喹啉衍生物的合成方法。

[0005] 为达到上述目的,本发明采用了下列技术方案:本发明提供了一种喹啉衍生物的合成方法,包括如下步骤:



[0007] (1) 在室温下,将4-硝基-2,6-二溴苯甲酰胺溶于10-20倍质量的乙醇CH₃CH₂OH中,在磁力搅拌下加入10-30%的Na₂S₂O₄水溶液,4-硝基-2,6-二溴苯甲酰胺与Na₂S₂O₄的物质的量之比为1:2-6,逐渐升温至50-60℃之间反应3-7h,冷却,用2-4倍水溶液体积的乙酸乙酯AcOEt萃取,共萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺,产率97%;

[0008] (2) 将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺溶于10-20倍质量的CH(OMe)₃中,室温下搅拌反应6-20h,反应完毕,蒸去过量的CH(OMe)₃,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧羰基亚胺,产率99%。

[0009] (3) 将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧羰基亚胺溶于15-30倍质量的无水甲醇中,加入甲醇钠NaOMe后室温下搅拌15-45min,再加入4-甲氧基苯乙酸乙酯,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧羰基亚胺、甲醇钠NaOMe和4-甲氧基苯乙酸乙酯物质的量之比为1:1-4:1-3,继续室温反应,4-10h,蒸去甲醇,加入与甲醇体积相等的水,搅拌10-20min,抽滤,干

燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺;产率99%。

[0010] (4)取二苯醚于三口瓶中,加入N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至250℃反应10min,冷却,加入石油醚,析出沉淀,抽虑,真空干燥得淡黄色固体;

[0011] (5)将等体积的DMF和Et₂O置于烧瓶中,在搅拌下冷却至0℃,滴入PCl₃,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮后,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、PCl₃和DMF物质的量比为1:1-2:12-24,升温至室温反应8-12h,冰浴下加入水,用2-4倍水溶液体积的乙酸乙酯AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体喹啉衍生物的合成方法。

[0012] 进一步地,在步骤(1)中,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与乙醇CH₃CH₂OH的质量比为1:10,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与Na₂S₂O₄物质的量比为1:2;

[0013] 在步骤(2)中,4-甲氧基-3,5-二溴苯胺:CH(OMe)₃的质量比1:10;

[0014] 在步骤(3)中,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠NaOMe和4-甲氧基苯乙酸乙酯的物质的量比为1:1:1,所述N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺与无水甲醇的质量比为1:15。

[0015] 进一步地,在步骤(4)中,二苯醚:N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺:石油醚的固液比为50g:2.9g:50ml;

[0016] 在步骤(5)中,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、PCl₃和DMF物质的量比为1:1:12;所述3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮与水的体积比为1:2。

[0017] 更进一步地,在步骤(1)中,在室温下,将10mmol 3.10g 4-硝基-2,6-二溴苯甲醚20mL乙醇CH₃CH₂OH中,在磁力搅拌下加入20mL Na₂S₂O₄的水溶液,所述Na₂S₂O₄的水溶液中含Na₂S₂O₄ 6.96g,逐渐升温至50-60℃之间反应3h,冷却,用300mL AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺2.72g,产率97%。4-甲氧基-3,5-二溴苯胺在专利CN1850817中公开了其制法,但在专利CN1850817中4-硝基-2,6-二溴苯甲醚采用Sn粉在稀盐酸中进行还原,并且产物是六氯锡酸盐的铵盐,在后续的反应中会产生大量的Sn(OH)₄,后处理麻烦,增加额外的处理费用,并会带来严重的环境问题,相比之下本方法能耗更低,也更加绿色环保。

[0018] 进一步地,在步骤(2)中,将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺8mmol 2.25g溶于30mL CH(OMe)₃中,室温下搅拌反应10h,反应完毕,蒸去过量的CH(OMe)₃,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺2.56g。

[0019] 进一步地,在步骤(3)中,将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于无水甲醇中,加入等摩尔量的甲醇钠NaOMe,室温下搅拌30min,加入等摩尔量的4-甲氧基苯乙酸乙酯,继续室温反应6h,蒸去甲醇,加水40mL,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺2.88g,产率99%。

[0020] 更进一步地,在步骤(4)中,取50g二苯醚于三口瓶中,加入2.90g N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至250℃反应10min,冷却,加入50mL石油醚,析出沉淀,抽虑,真空干燥得淡黄色固体1.45g。产率55%。

[0021] 进一步地,在步骤(5)中,将15mL DMF和15mLEt₂O置于烧瓶中,在搅拌下冷却至0℃,滴入PCl₃0.85mL,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮5mmol2.19g后升温至室温反应12h,冰浴下加入50mL水,用300mL AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体喹啉衍生物的合成方法2.26g,产率99%。专利CN1850817也公开了该化合物的制法,但在专利CN1850817中以POCl₃做溶剂,对设备要求高,腐蚀性大,反应温度高,能耗大。

[0022] 有益效果:本发明的收率高,安全环保,节能减排,总收率为90.4%,与现有技术(38.7%)相比提高了51.7%,大大降低了反应过程中废弃物的产生,是工艺路线更加的环保。

[0023] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0024] (1) 现有技术用铁粉还原,会产生大量铁泥,难以处理,且存在废渣处理等环保问题,现工艺副产物为Na₂SO₄,可以联产,降低成本;

[0025] (2) 现有技术使用多聚磷酸PPA作为反应介质,粘稠,影响传质和传热,而且后处理加水,产生大量磷酸,带来严重的废液处理等环保问题,现工艺避免了这些问题;

[0026] (3) 现有技术使用POCl₃作溶剂和反应物,POCl₃虽可以回收,但给设备带来严重腐蚀,容易与空气中的水蒸气作用产生HCl,带来废气处理等环保问题,现工艺改POCl₃为PCl₃,且用量大大减少,避免了上述问题;

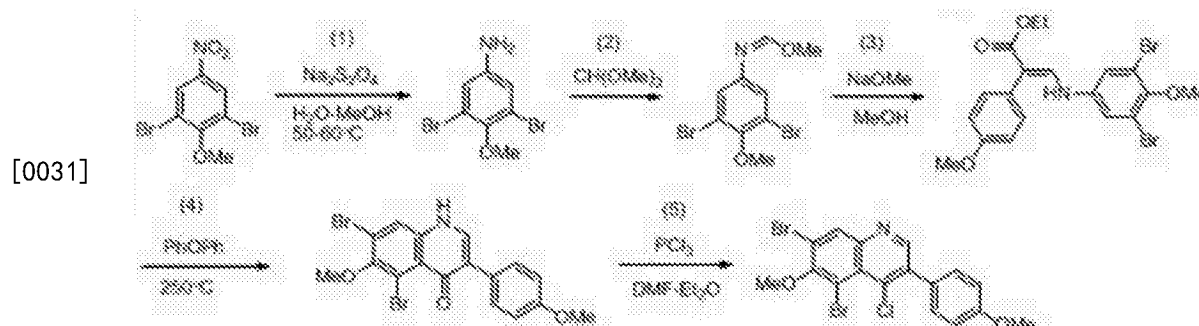
[0027] (4) 用催化量的H₂SO₄代替起溶剂作用的多聚磷酸,用化学计量的PCl₃代替起溶剂作用的POCl₃,用大大降低了反应过程中废弃物的产生,是工艺路线更加的环保,以及在合成N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺时,改用N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺与4-甲氧基苯乙酸乙酯进行缩合,避免了采用不稳定的NaH,使反应更易于操作,新工艺不仅大大提高了反应的原子经济性,也更绿色环保。

具体实施方式

[0028] 以下实施例仅处于说明性目的,而不是想要限制本发明的范围。

[0029] 实施例1

[0030] 本发明提供了一种喹啉衍生物的合成方法,其特征在于包括如下步骤:



[0032] (1) 在室温下,将4-硝基-2,6-二溴苯甲醚溶于10倍质量的乙醇CH₃CH₂OH中,在磁力搅拌下加入10%的Na₂S₂O₄水溶液,4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与Na₂S₂O₄的物质的量之比为1:2,逐渐升温至55℃之间反应3h,冷却,用2倍水溶液体积的乙酸乙酯AcOEt萃取,共萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺,产率97%;

[0033] (2) 将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺溶于10倍质量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应6h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺,产率99%;

[0034] (3) 将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于15倍质量的无水甲醇中,加入甲醇钠 NaOMe 后室温下搅拌15min,再加入4-甲氧基苯乙酸乙酯,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯物质的量之比为1:1:1,继续室温反应,4h,蒸去甲醇,加入与甲醇体积相等的水,搅拌10min,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺;产率99%;

[0035] (4) 取二苯醚于三口瓶中,加入N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至 250°C 反应10min,冷却,加入石油醚,析出沉淀,抽滤,真空干燥得淡黄色固体;二苯醚:N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺:石油醚的固液比为50g:2.9g:50ml;产率55%;

[0036] (5) 将等体积的DMF和 Et_2O 置于烧瓶中,在搅拌下冷却至 0°C ,滴入 PCl_3 ,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮后,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、 PCl_3 和DMF物质的量比为1:1:12,升温至室温反应8h,冰浴下加入水,用2倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体喹啉衍生物的合成方法。

[0037] 实施例2

[0038] 实施例2与实施例1的区别在于:本发明提供了一种喹啉衍生物的合成方法,其特征在于包括如下步骤:

[0039] 在步骤(1)中,在室温下,将4-硝基-2,6-二溴苯甲醚溶于20倍质量的乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中,在磁力搅拌下加入30%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液,4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的物质的量之比为1:6,逐渐升温至 50°C 之间反应7h,冷却,用4倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 萃取,共萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺,产率97%。

[0040] 在步骤(2)中,将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺溶于20倍质量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应20h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺,产率99%。

[0041] 在步骤(3)中,将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于30倍质量的无水甲醇中,加入甲醇钠 NaOMe 后室温下搅拌45min,再加入4-甲氧基苯乙酸乙酯,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯物质的量之比为1:4:3,继续室温反应,10h,蒸去甲醇,加入与甲醇体积相等的水,搅拌20min,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺;产率99%。

[0042] 在步骤(5)中,将等体积的DMF和 Et_2O 置于烧瓶中,在搅拌下冷却至 0°C ,滴入 PCl_3 ,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮后,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、 PCl_3 和DMF物质的量比为1:2:24,升温至室温反应12h,冰浴下加入水,用4倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体喹啉衍生物的合成方法。

[0043] 实施例3

[0044] 实施例3与实施例1的区别在于:

[0045] 本发明的一种喹啉衍生物的合成方法,包括如下步骤:

[0046] 在步骤(1)中,在室温下,将4-硝基-2,6-二溴苯甲醚溶于15倍质量的乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中,在磁力搅拌下加入20%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液,4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的物质的量之比为1:4,逐渐升温至 60°C 之间反应5h,冷却,用3倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 萃取,共萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺,产率97%;

[0047] 在步骤(2)中,将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺溶于15倍质量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应16h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺,产率99%。

[0048] 在步骤(3)中,将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于25倍质量的无水甲醇中,加入甲醇钠 NaOMe 后室温下搅拌25min,再加入4-甲氧基苯乙酸乙酯,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯物质的量之比为1:3:2,继续室温反应,7h,蒸去甲醇,加入与甲醇体积相等的水,搅拌15min,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺;产率99%。

[0049] 在步骤(5)中,将等体积的DMF和 Et_2O 置于烧瓶中,在搅拌下冷却至 0°C ,滴入 PCl_3 ,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮后,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、 PCl_3 和DMF物质的量比为1:1.5:18,升温至室温反应10h,冰浴下加入水,用3倍水溶液体积的乙酸乙酯 AcOEt 分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体喹啉衍生物的合成方法。

[0050] 实施例4

[0051] 实施例4与实施例1的区别在于:本发明的一种喹啉衍生物的合成方法,包括如下步骤:

[0052] 在步骤(1)中,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 的质量比为1:10,所述4-硝基-2,6-二溴苯甲醚与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 物质的量比为1:2;在室温下,将10mmol 3.10g,4-硝基-2,6-二溴苯甲醚20mL乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中,在磁力搅拌下加入20mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水溶液,所述 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水溶液中含 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 6.96g,逐渐升温至 $50\text{--}60^\circ\text{C}$ 之间反应3h,冷却,用300mL AcOEt 分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,蒸去 AcOEt ,白色固体4-甲氧基-3,5-二溴苯胺2.72g。

[0053] 在步骤(2)中,4-甲氧基-3,5-二溴苯胺: $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 的质量比1:10;在步骤(2)中,将4-甲氧基-3,5-二溴苯胺8mmol 2.25g溶于30mL $\text{CH}(\text{OMe})_3$ 中,室温下搅拌反应10h,反应完毕,蒸去过量的 $\text{CH}(\text{OMe})_3$,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺2.56g。

[0054] 在步骤(3)中,N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺、甲醇钠 NaOMe 和4-甲氧基苯乙酸乙酯的物质的量比为1:1:1,所述N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺与无水甲醇的质量比为1:15。将N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)甲氧碳酰亚胺溶于无水甲醇中,加入等摩尔量的甲醇钠 NaOMe ,室温下搅拌30min,加入等摩尔量的4-甲氧基苯乙酸乙酯,继续室温反应6h,蒸去甲醇,加水40mL,抽滤,干燥,得白色固体N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺2.88g。

[0055] 在步骤(4)中,取50g二苯醚于三口瓶中,加入2.90g N-(4-甲氧基-3,5-二溴苯基)

2-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯胺,升温至250℃反应10min,冷却,加入50mL石油醚,析出沉淀,抽滤,真空干燥得淡黄色固体1.45g。

[0056] 在步骤(5)中,3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮、PCl₃和DMF物质的量比为1:1:12;所述3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮与水的体积比为1:2。将15mL DMF和15mLEt₂O置于烧瓶中,在搅拌下冷却至0℃,滴入PCl₃0.85mL,继续搅拌1h,加入3-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-5,7-二溴-4-喹啉酮5mmol 2.19g后升温至室温反应12h,冰浴下加入50mL水,用300mL AcOEt分3次萃取,饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸去AcOEt,白色固体喹啉衍生物的合成方法2.26g。

[0057] 本文中所描述的具体实施例仅仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。