



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104447536 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201410579457. 2

(22) 申请日 2014. 10. 25

(71) 申请人 大连理工大学

地址 116024 辽宁省大连市高新园区凌工路
2号

(72) 发明人 于晓强 包明 冯秀娟 章阅
郭明菊

(74) 专利代理机构 大连星海专利事务所 21208
代理人 王树本

(51) Int. Cl.

C07D 215/38(2006. 01)

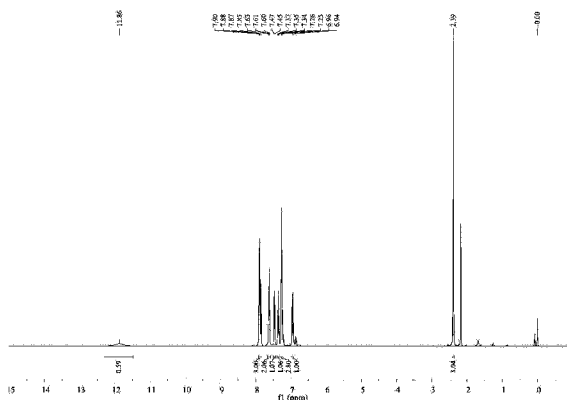
权利要求书1页 说明书5页 附图12页

(54) 发明名称

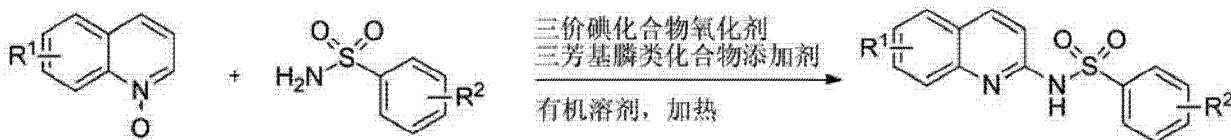
一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明属于精细化工技术领域, 一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法, 是以芳基磺酰胺和喹啉氮氧化物衍生物为原料, 以三价碘化合物为氧化剂, 三芳基膦类化合物为添加剂, 在有机溶剂中加热反应, 合成一系列 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物。本发明主要是提供一种简单高效、原子经济性高、环境友好的 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺化合物的合成方法, 该方法具有方法步骤简单、原料易得、原子经济性高、环境友好等优点。由于 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺是一类重要的骨架结构, 在药物合成领域有着非常广泛的应用, 具有较大的使用价值和社会经济效益。



1. 一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法, 其特征在于: 以芳基磺酰胺和喹啉氮氧化物衍生物为原料, 以三价碘化合物为氧化剂, 三芳基膦类化合物为添加剂, 在有机溶剂中加热反应, 合成一系列 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物, 反应式如下:



式中, 所述芳基磺酰胺选自对甲基苯磺酰胺、4- 氯苯磺酰胺、4- 硝基苯磺酰胺或 4- 三氟甲基苯磺酰胺中的一种;

所述喹啉氮氧化物衍生物选自喹啉氮氧化物、4- 甲基喹啉氮氧化物或 6- 甲氧基喹啉氮氧化物中的一种;

所述三价碘化合物氧化剂选自醋酸碘苯、二氟乙酸碘苯或二氟乙氧基碘苯中的一种;

所述三芳基膦类化合物添加剂选自三苯基膦或 4-N- 吗啉 - 苯基二苯基膦中的一种;

所述有机溶剂选自乙醚、苯、甲苯、1, 4- 二氧六环、二甲基亚砷、N, N- 二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、1, 2- 二氯乙烷、正丁醇、二氯甲烷、三氯甲烷、环己烷、正丁醚、四氯化碳、乙酸乙酯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、丙酮或乙腈中的一种或两种混合溶剂。

2. 根据权利要求 1 所述一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法, 其特征在于包括以下步骤:

(a) 将芳基磺酰胺、喹啉氮氧化物衍生物、三价碘化合物氧化剂及三芳基膦类化合物添加剂依次加入到 25 mL 的 Schlenk 瓶中, 然后再加入精制过的有机溶剂并置于油浴中反应, 反应温度控制在 20-130 °C, 反应时间控制在 7-30 小时, 所述芳基磺酰胺与喹啉氮氧化物衍生物的摩尔比为 1.0 : 1.0、所述芳基磺酰胺与三价碘化合物氧化剂的摩尔比为 1.0 : 0.5-4.0、所述芳基磺酰胺与三芳基膦类化合物添加剂的摩尔比为 1.0 : 0.5-4.0、所述有机溶剂的加入量为芳基磺酰胺质量的 10-100 倍;

(b) 反应结束后, 减压除去有机溶剂;

(c) 使用石油醚 / 乙酸乙酯洗脱, 经硅胶柱分离制得系列 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物。

一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法

技术领域

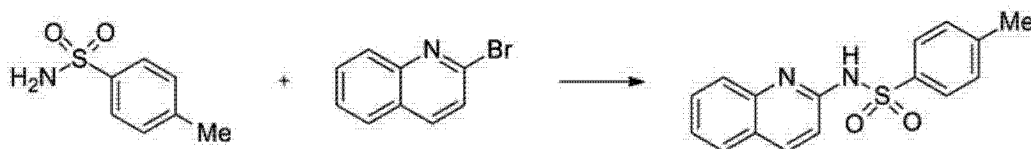
[0001] 本发明涉及一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法,属于精细化工技术领域。

背景技术

[0002] N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物是一类重要的具有生物活性分子,其骨架结构频繁出现于药物分子中,在药物合成领域中有着非常广泛的应用。关于 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的合成,通常采用如下两种方法:

[0003] (1) 芳基磺酰胺与 2- 溴代喹啉偶联反应

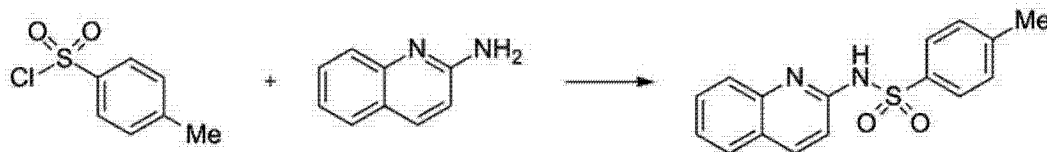
[0004]



[0005] 该方法的底物价格昂贵,需预先制备,环境不友好,且原子经济性低。[参见: Baffoe, Jonathan et al. Org. Lett. 2010, 12, 1532.]。

[0006] (2) 磺酰氯与 2- 氨基喹啉偶联反应

[0007]



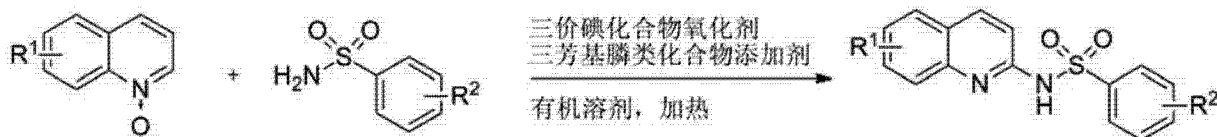
[0008] 该方法的底物价格昂贵,需预先制备,环境不友好,且原子经济性低。[参见 (a) Uchikawa, Osamu et al. PCT Int. Appl. 2008016131, 07Feb 2008 ;(b) Edwards, Martin Paul et al. PCT Int. Appl., 2005060963, 07Jul 2005 ;(c) Jacobsen, Jennifer A. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 591-602 ;(d) Kokatla, Hari Prasad et al. Org. Biomolecular Chemistry, 2013, 11, 1179.]。

发明内容

[0009] 为了克服现有技术中存在的不足,本发明目的是提供一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法。该方法具有方法步骤简单、原料易得、原子经济性高、环境友好等优点。由于 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺是一类重要的骨架结构,在药物合成领域中有着非常广泛的应用。

[0010] 为了实现上述发明目的,解决现有技术中所存在的问题,本发明采取的技术方案是:一种 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法,是以芳基磺酰胺和喹啉氮氧化物衍生物为原料,以三价碘化合物为氧化剂,三芳基膦类化合物为添加剂,在有机溶剂中加热反应,合成一系列 N-2- 喹啉基芳基磺酰胺类化合物,反应式如下:

[0011]



[0012] 式中,所述芳基磺酰胺选自对甲基苯磺酰胺、4-氯苯磺酰胺、4-硝基苯磺酰胺或4-三氟甲基苯磺酰胺中的一种;

[0013] 所述喹啉氮氧化物衍生物选自喹啉氮氧化物、4-甲基喹啉氮氧化物或6-甲氧基喹啉氮氧化物中的一种;

[0014] 所述三价碘化合物氧化剂选自醋酸碘苯、二氟乙酸碘苯或二氟乙氧基碘苯中的一种;

[0015] 所述三芳基膦类化合物添加剂选自三苯基膦或4-N-吗啉-苯基二苯基膦中的一种;

[0016] 所述有机溶剂选自乙醚、苯、甲苯、1,4-二氧六环、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二氯甲烷、三氯甲烷、环己烷、正丁醚、四氯化碳、乙酸乙酯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、丙酮或乙腈中的一种或两种混合溶剂。

[0017] 所述一种N-2-喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0018] (a) 将芳基磺酰胺、喹啉氮氧化物衍生物、三价碘化合物氧化剂及三芳基膦类化合物添加剂依次加入到25mL的Schlenk瓶中,然后再加入精制过的有机溶剂并置于油浴中反应,反应温度控制在20-130°C,反应时间控制在7-30小时,所述芳基磺酰胺与喹啉氮氧化物衍生物的摩尔比为1.0:1.0、所述芳基磺酰胺与三价碘化合物氧化剂的摩尔比为1.0:0.5-4.0、所述芳基磺酰胺与三芳基膦类化合物添加剂的摩尔比为1.0:0.5-4.0、所述有机溶剂的加入量为芳基磺酰胺质量的10-100倍;

[0019] (b) 反应结束后,减压除去有机溶剂;

[0020] (c) 使用石油醚/乙酸乙酯洗脱,经硅胶柱分离制得系列N-2-喹啉基芳基磺酰胺类化合物。

[0021] 本发明有益效果是:一种N-2-喹啉基芳基磺酰胺类化合物的制备方法,是以芳基磺酰胺和喹啉氮氧化物衍生物为原料,以三价碘化合物为氧化剂,三芳基膦类化合物为添加剂,在有机溶剂中加热反应,合成一系列N-2-喹啉基芳基磺酰胺类化合物。与已有技术相比,本发明主要是提供一种简单高效、原子经济性高、环境友好的N-2-喹啉基芳基磺酰胺化合物的合成方法,该方法具有方法步骤简单、原料易得、原子经济性高、环境友好等优点。由于N-2-喹啉基芳基磺酰胺是一类重要的骨架结构,在药物合成领域有着非常广泛的应用,具有较大的使用价值和社会经济效益。

附图说明

[0022] 图1为化合物1a的¹H-NMR。

[0023] 图2为化合物1a的¹³C-NMR。

[0024] 图3为化合物1b的¹H-NMR。

[0025] 图4为化合物1b的¹³C-NMR。

[0026] 图5为化合物1c的¹H-NMR。

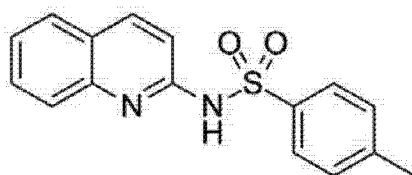
- [0027] 图 6 为化合物 1c 的 ^{13}C -NMR。
 [0028] 图 7 为化合物 1d 的 ^1H -NMR。
 [0029] 图 8 为化合物 1d 的 ^{13}C -NMR。
 [0030] 图 9 为化合物 1e 的 ^1H -NMR。
 [0031] 图 10 为化合物 1e 的 ^{13}C -NMR。
 [0032] 图 11 为化合物 1f 的 ^1H -NMR。
 [0033] 图 12 为化合物 1f 的 ^{13}C -NMR。

具体实施方式

[0034] 下面结合实施例对本发明作进一步说明：

[0035] 实施例 1 :4-Methyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide(1a) 的合成

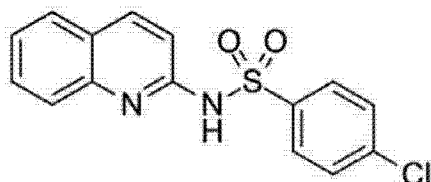
[0036]



[0037] 准确称取对甲基苯磺酰胺 (42.8mg, 0.25mmol)、喹啉氮氧化物 (36.3mg, 0.25mmol)、醋酸碘苯 (40.1mg, 0.125mmol)、三苯基膦 (32.8mg, 0.125mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的乙腈 (0.50mL), 20 °C 反应 8h。反应结束后, 减压除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, 4-Methyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide 的收率为 80%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.86 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 13.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 154.0, 142.6, 140.5, 139.7, 136.3, 131.5, 129.2, 127.9, 126.1, 124.5, 121.2, 120.9, 117.2, 21.3; IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3425, 3337, 3050, 3024, 1670, 1601, 1493, 1475, 1441, 1382, 1157, 910, 778, 736, 730, 698; HRMS-EI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 299.0854; found, 299.0866.

[0038] 实施例 2 :4-Chloro-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide(1b) 的合成

[0039]

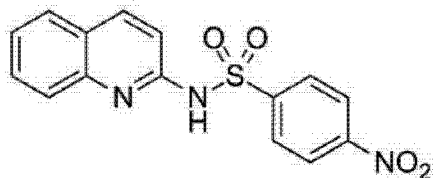


[0040] 准确称取 4-氯苯磺酰胺 (42.8mg, 0.25mmol)、喹啉氮氧化物 (36.3mg, 0.25mmol)、二三氟乙氧基碘苯 (107.0mg, 0.5mmol)、4-N-吗啉-苯基二苯基膦 (47.6mg, 0.25mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的环己烷 (3.0mL), 置于 100 °C 油浴中反应 10h。反应结束后, 减压除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, 4-Chloro-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide 的收率为 63%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.87 -

7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H); ^{13}C NMR(101MHz, DMSO) δ 155.6, 142.8, 142.2, 136.7, 132.4, 130.6, 129.3, 128.5, 128.2, 124.6, 121.3, 117.3, 115.7; IR(KBr) ν (cm^{-1}) 3444, 3321, 2956, 2917, 2848, 1659, 1604, 1509, 1478, 1380, 1224, 1157, 1093, 1015, 909, 830, 816, 777, 758, 734; HRMS(EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 318.0230[M+], found 318.0235.

[0041] 实施例 3 :4-Nitro-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide(1c) 的合成

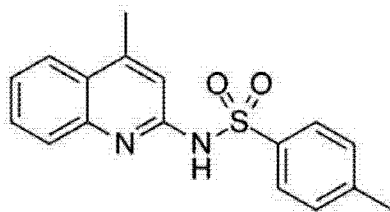
[0042]



[0043] 准确称取 4-硝基苯磺酰胺 (50.5mg, 0.25mmol)、喹啉氮氧化物 (44.3mg, 0.25mmol)、醋酸碘苯 (123.5mg, 0.5mmol)、三苯基膦 (17.9mg, 0.125mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的甲苯 (3.0mL), 置于 60 °C 油浴中反应 7h。反应结束后, 减压除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, 4-Nitro-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide 的收率为 76 %。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 13.43 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(101MHz, DMSO) δ 148.4, 141.8, 131.6, 131.4, 130.9, 130.8, 128.2, 128.1, 127.7, 126.9, 123.9, 123.7, 114.8; IR(KBr) ν (cm^{-1}) 3439, 3326, 2960, 2921, 2865, 1653, 1492, 1395, 1378, 1092, 1015, 908, 837, 771, 758, 734; HRMS(EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 329.0470[M+], found 329.0478.

[0044] 实施例 4 :4-Methyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide(1d) 的合成

[0045]

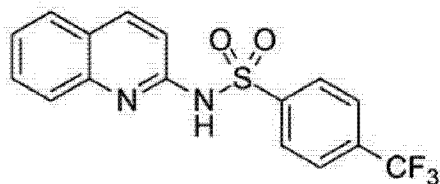


[0046] 准确称取对甲基苯磺酰胺 (42.8mg, 0.25mmol)、4-甲基喹啉氮氧化物 (50.5mg, 0.25mmol)、醋酸碘苯 (40.1mg, 0.125mmol)、三苯基膦 (32.8mg, 0.125mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入乙腈 (2.50mL) 和甲苯 (2.50mL) 混合溶剂, 20 °C 反应 8h。反应结束后, 减压除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, 4-Methyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide 的收率为 80 %。 White solid(62.4mg, 40% yield), mp 225-227 °C. ^1H -NMR(d^6 -DMSO, 400MHz): 12.90 (bs, 1H), 7.87 (d, $J = 7.96\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.48\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C -NMR(d^6 -DMSO, 101MHz): 155.0, 150.9, 142.1, 141.5, 132.2, 129.8, 126.6, 125.5, 124.4, 121.6, 118.8, 118.2, 115.4, 21.4, 19.7; IR(KBr) (cm^{-1}) 3442, 3198, 2973, 1629, 1514, 1396, 1269, 1138, 908, 838, 677, 615, 555,

475 ;HRMS-EI (m/z) : [M]⁺Calculated for C₁₇H₁₆N₂O₂S, 312. 0932 ;found, 312. 0930.

[0047] 实施例 5 :4-Trifluoromethyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide (1e) 的合成

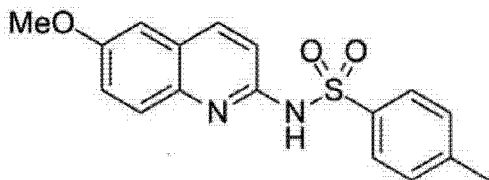
[0048]



[0049] 准确称取喹啉氮氧化物 (44. 3mg, 0. 25mmol)、4-三氟甲基苯磺酰胺 (55. 0mg, 0. 25mmol)、二三氟乙酸碘苯 (103. 2mg, 0. 5mmol)、4-N-吗啉-苯基二苯基膦 (100. 9mg, 0. 75mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的二甲基亚砷 (3. 0mL), 置于 120℃油浴中反应 30h。反应结束后, 减压 除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, 4-Trifluoromethyl-N-(quinolin-2-yl)benzenesulfonamide 的收率为 67%。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 13. 42(s, 1H), 8. 32(d, J = 9. 5Hz, 1H), 8. 13(d, J = 8. 0Hz, 2H), 7. 94(d, J = 8. 2Hz, 2H), 7. 87(d, J = 7. 8Hz, 1H), 7. 73(t, J = 7. 4Hz, 1H), 7. 67 - 7. 52(m, 2H), 7. 43(t, J = 7. 4Hz, 1H); ¹³C NMR(101MHz, DMSO) δ 155. 5, 147. 6, 142. 3, 132. 3, 131. 8, 131. 5, 128. 4, 127. 0, 126. 2, 125. 0, 124. 5, 122. 3, 121. 2, 115. 5; IR(KBr) ν (cm⁻¹) 342 1, 3022, 2956, 2923, 2868, 1670, 1510, 1466, 1378, 1157, 1110, 1021, 817, 756, 744; HRMS(EI) Calculated for C₁₆H₁₁N₂O₂F₃S352. 0493[M⁺], found 352. 0496.

[0050] 实施例 6 :N-(6-Methoxyquinolin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (1f) 的合成

[0051]



[0052] 准确称取对甲基苯磺酰胺 (42. 8mg, 0. 25mmol)、6-甲氧基喹啉氮氧化物 (44. 0mg, 0. 25mmol)、醋酸碘苯 (320. 8mg, 1. 00mmol)、三苯基膦 (262. 4mg, 1. 00mmol), 并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入乙腈 (0. 50mL), 20℃反应 8h。反应结束后, 减压除去溶剂, 使用石油醚 / 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶柱分离, N-(6-methoxyquinolin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 的收率为 80%。White solid(131. 3mg, 80% yield), mp 255-257 °C. ¹H-NMR(d⁶-DMSO, 400MHz) : 7. 97(d, J = 9. 32Hz, 1H), 7. 64(d, J = 7. 44Hz, 2H), 7. 46-7. 43(m, 2H), 7. 74(d, J = 5. 16Hz, 2H), 7. 13(d, J = 8. 28Hz, 2H), 3. 62(s, 3H), 2. 21(s, 3H); ¹³C-NMR(d⁶-DMSO, 101MHz) : 155. 7, 141. 8, 133. 2, 132. 2, 132. 0, 131. 5, 131. 4, 129. 2, 128. 8, 128. 7, 126. 3, 122. 3, 107. 8, 55. 5, 20. 9; IR(KBr) (cm⁻¹) 3433, 2916, 1608, 1393, 1367, 1269, 1089, 95 4, 816, 722, 663, 585, 543, 467; HRMS-ESI (m/z) : [M]⁺Calculated for C₁₇H₁₆N₂O₃S, 328. 0882 ; found, 328. 0866。

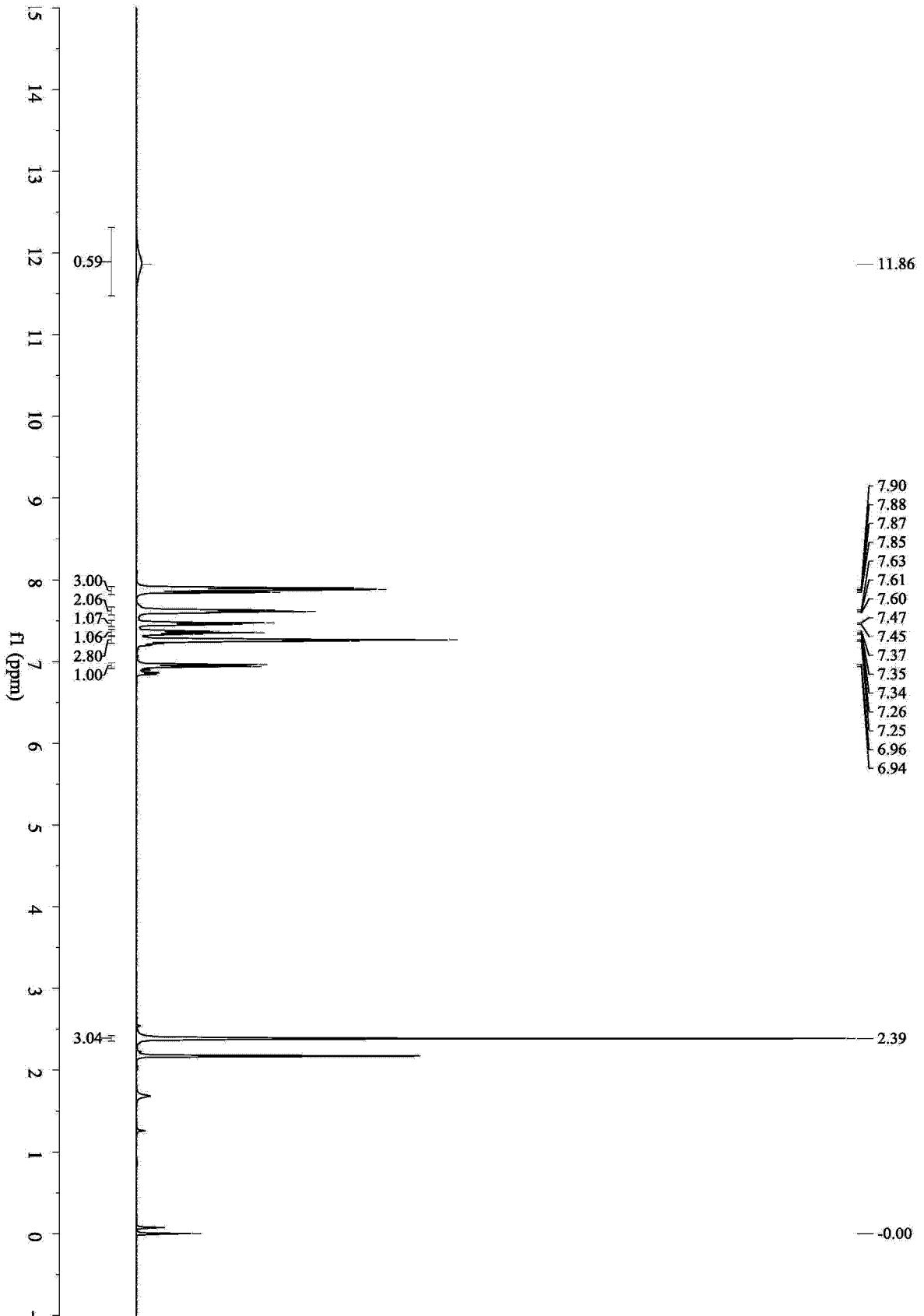


图 1

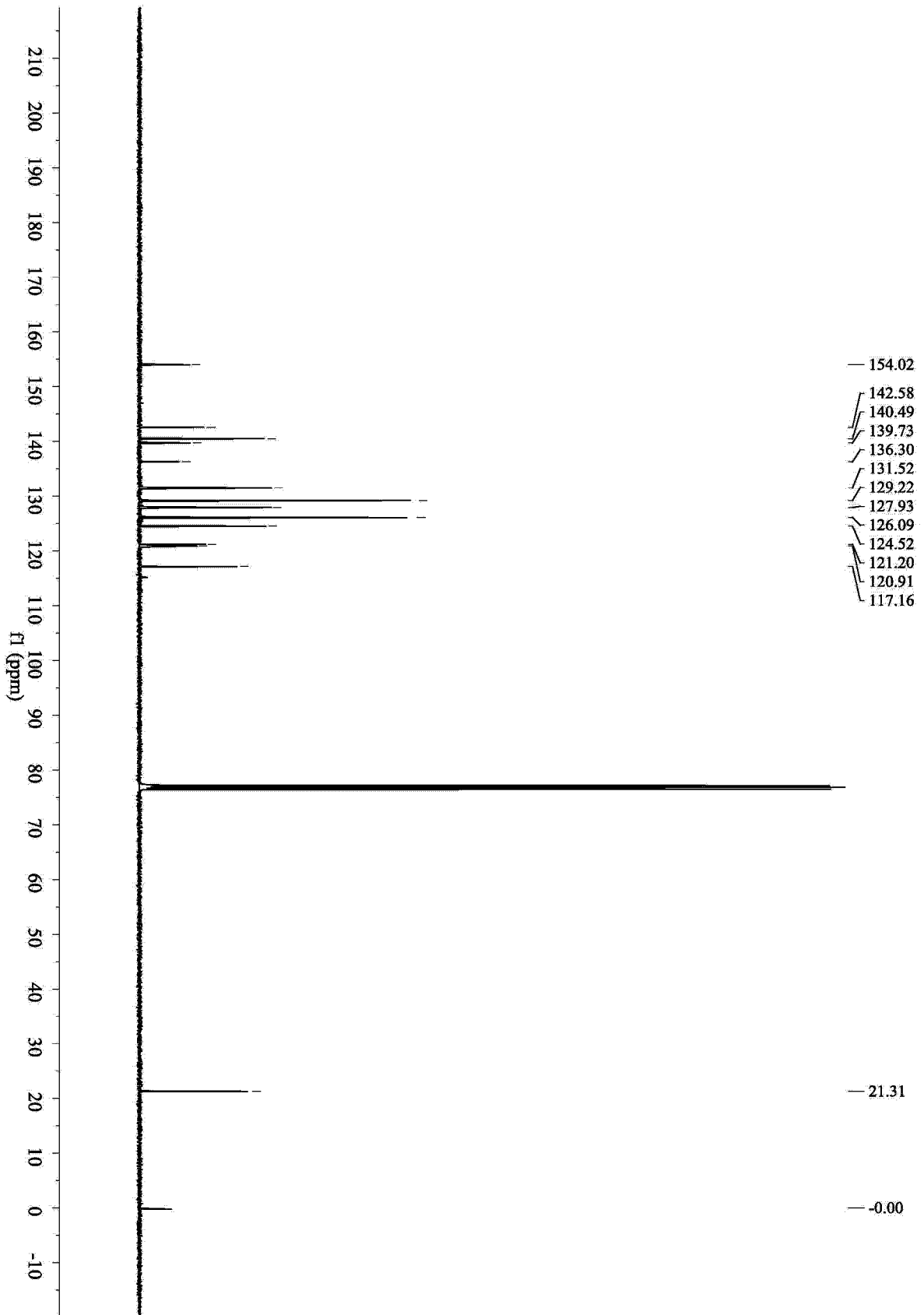


图 2

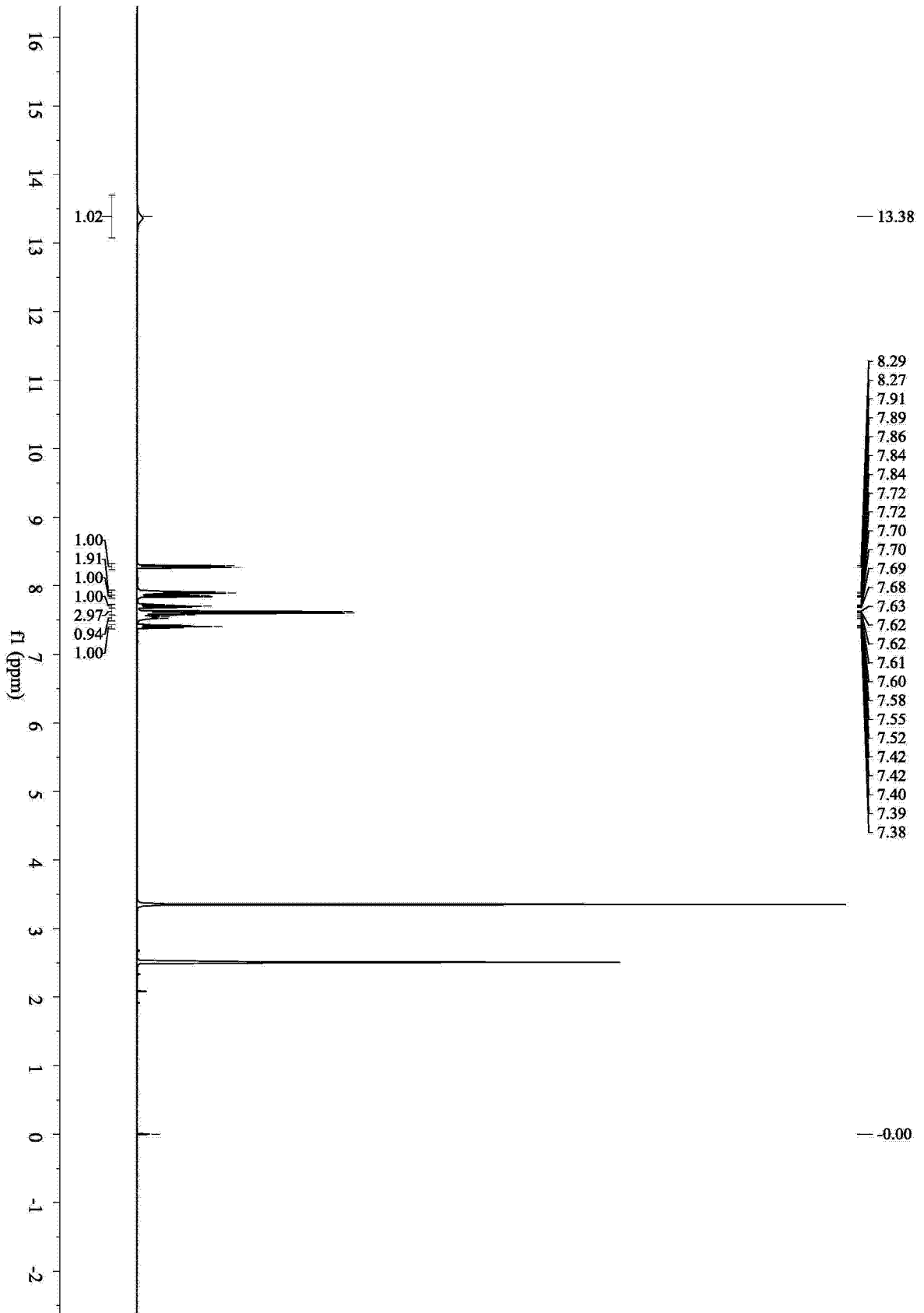


图 3

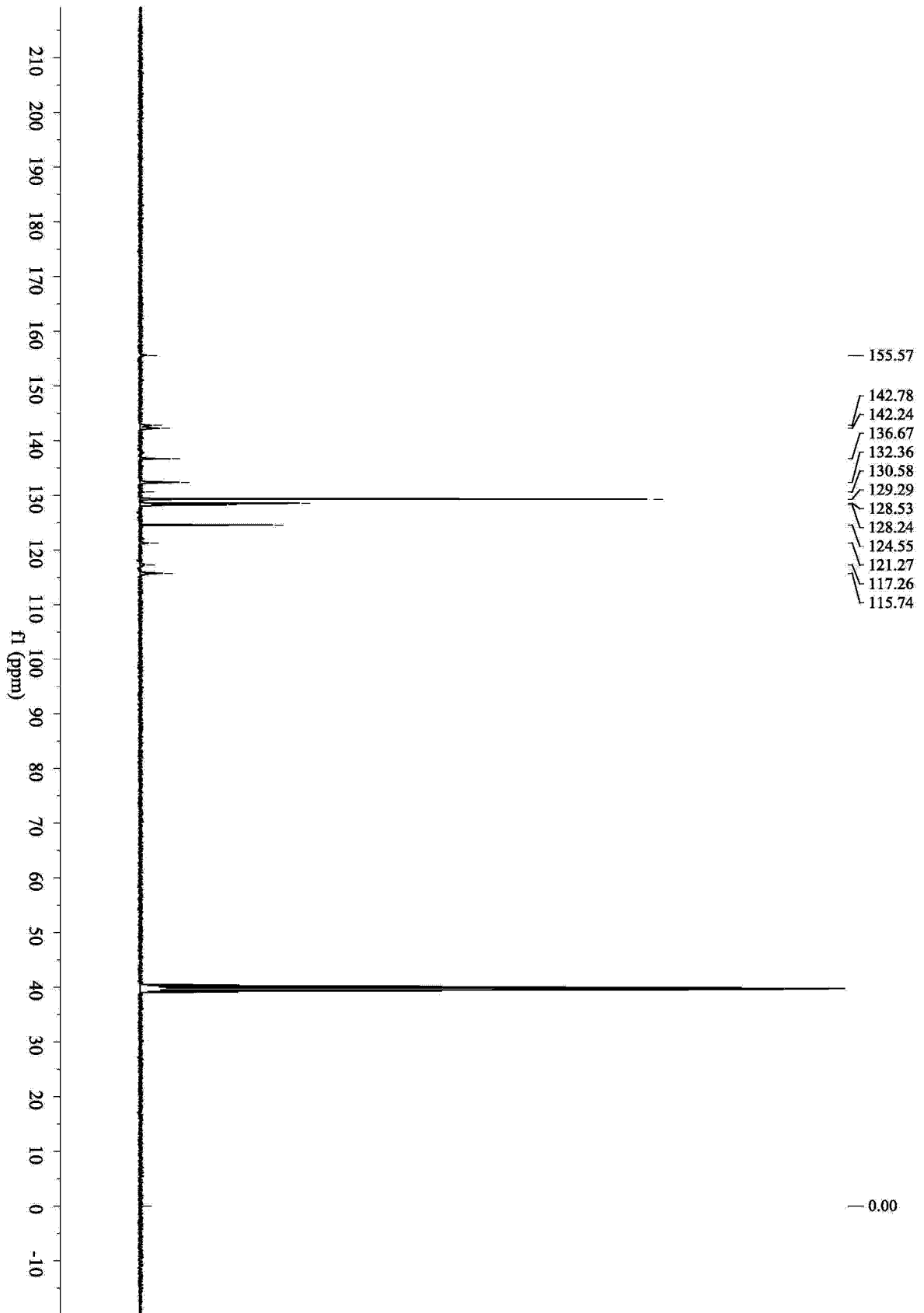


图 4

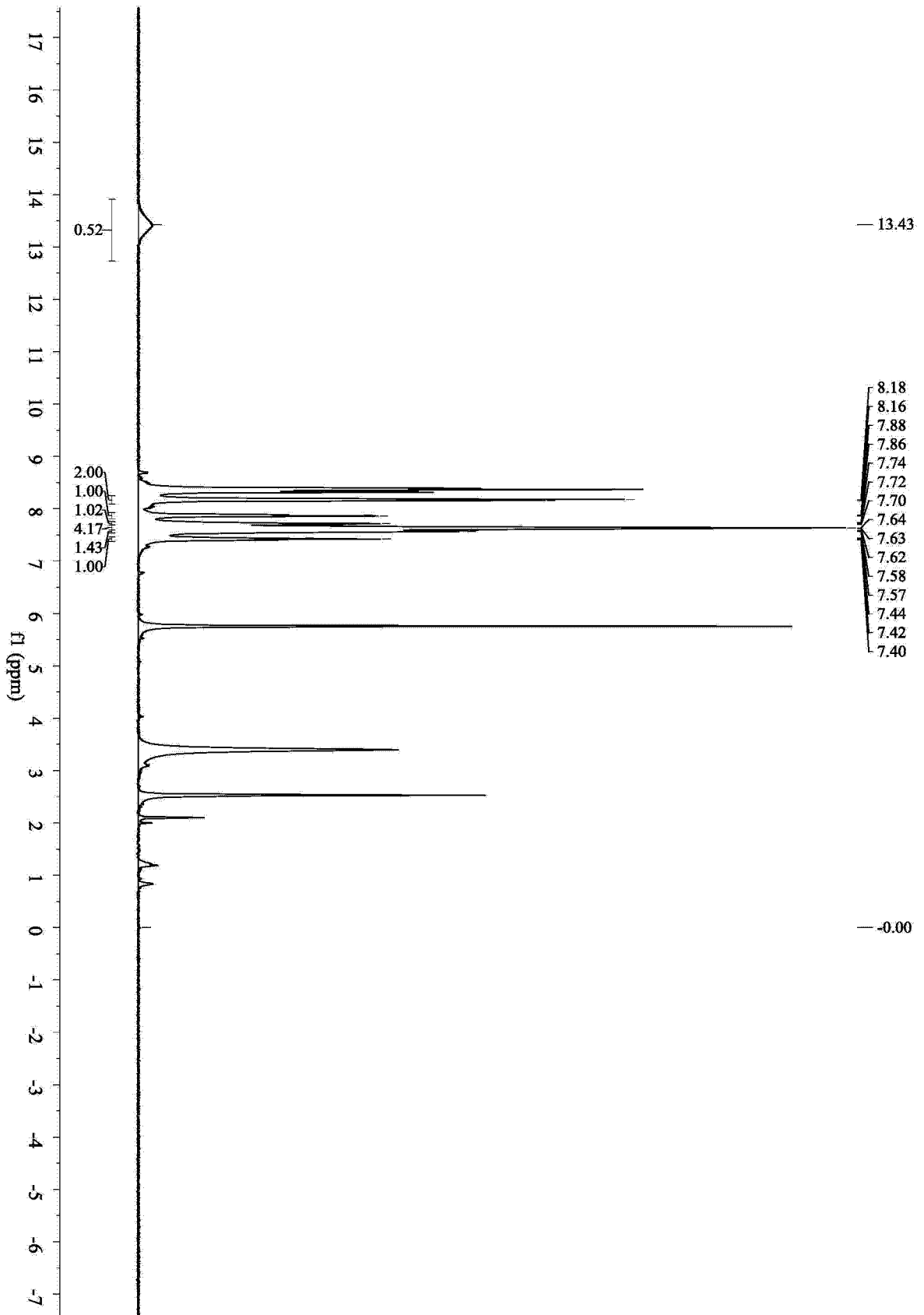


图 5

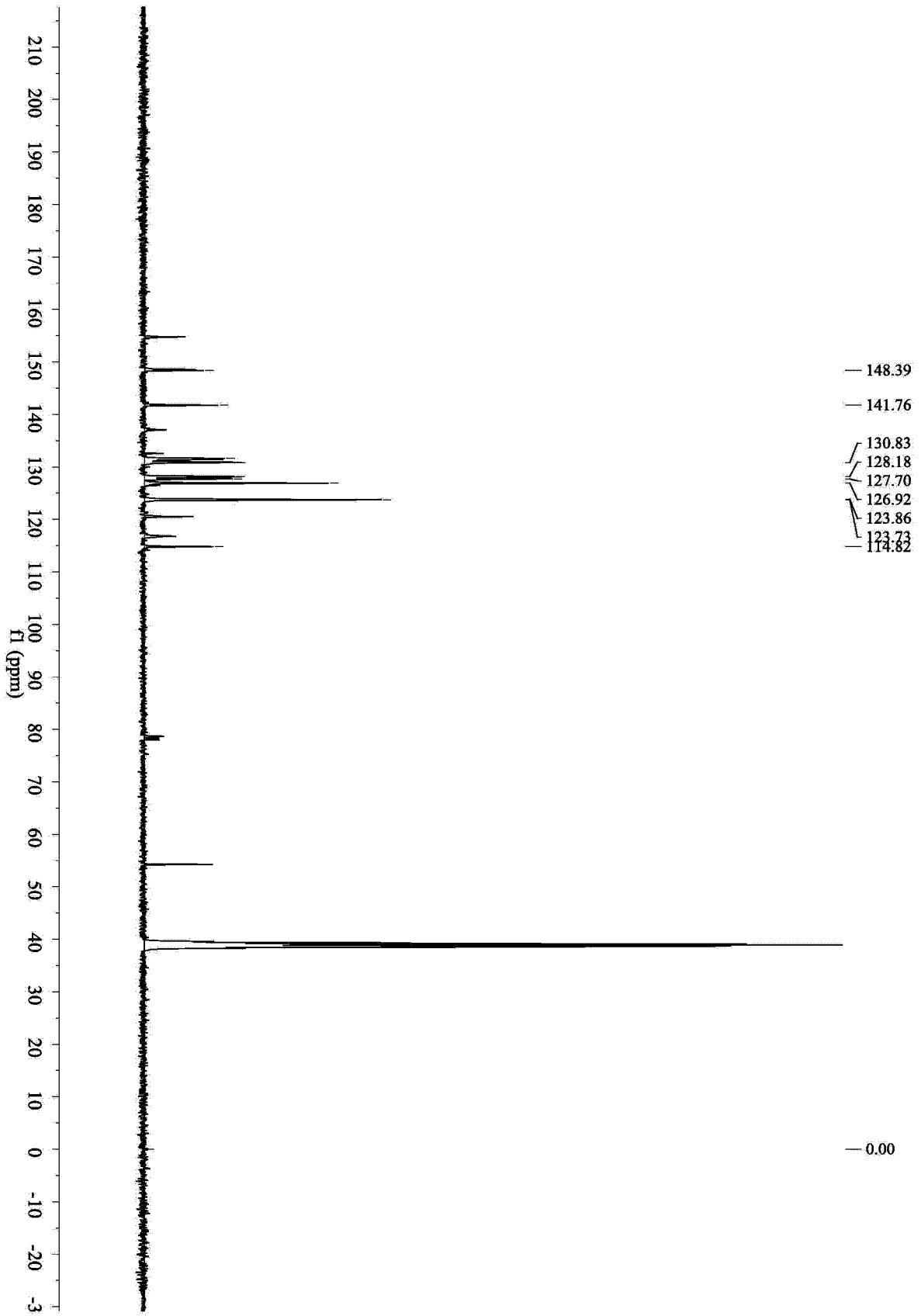


图 6

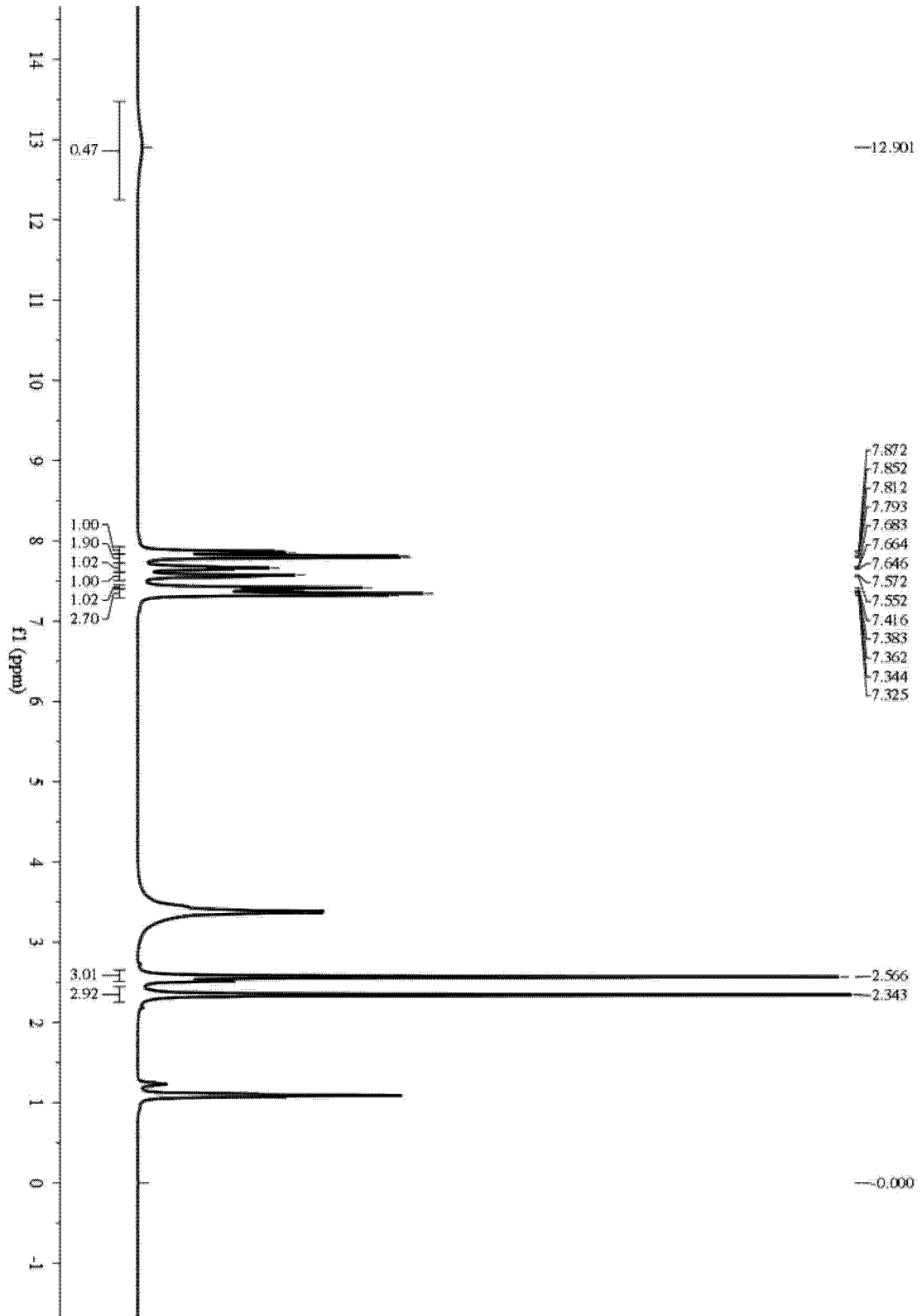


图 7

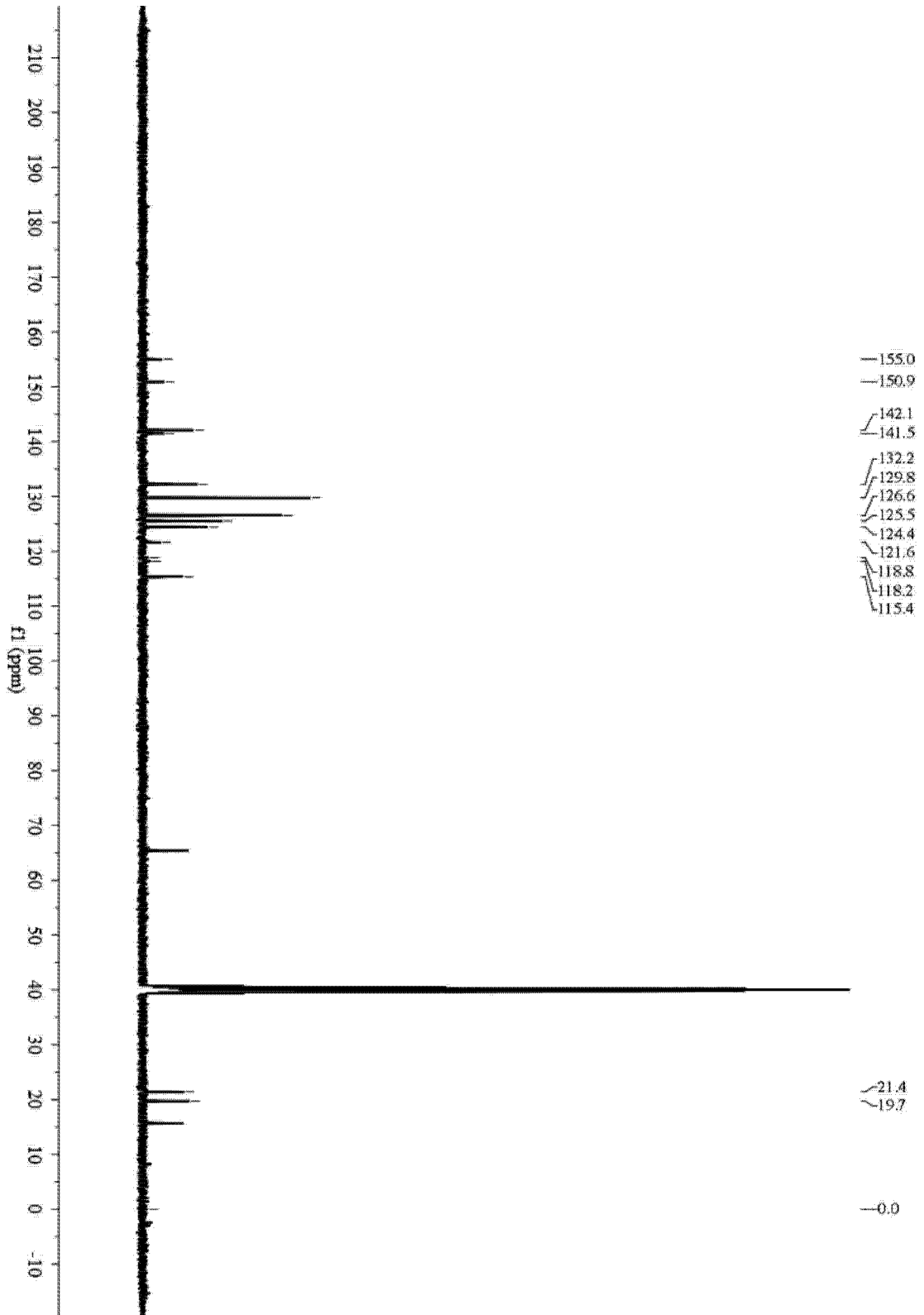


图 8

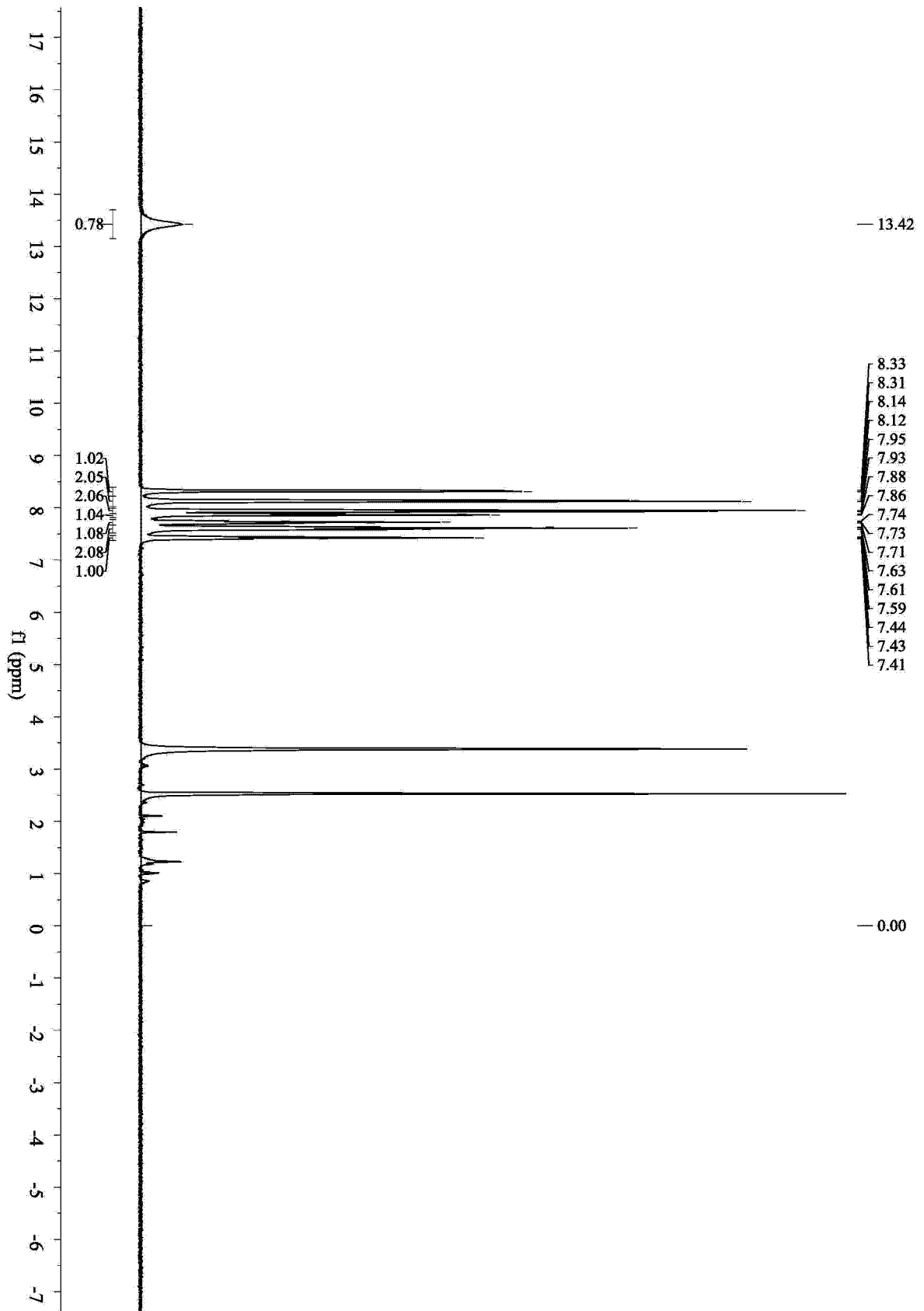


图 9

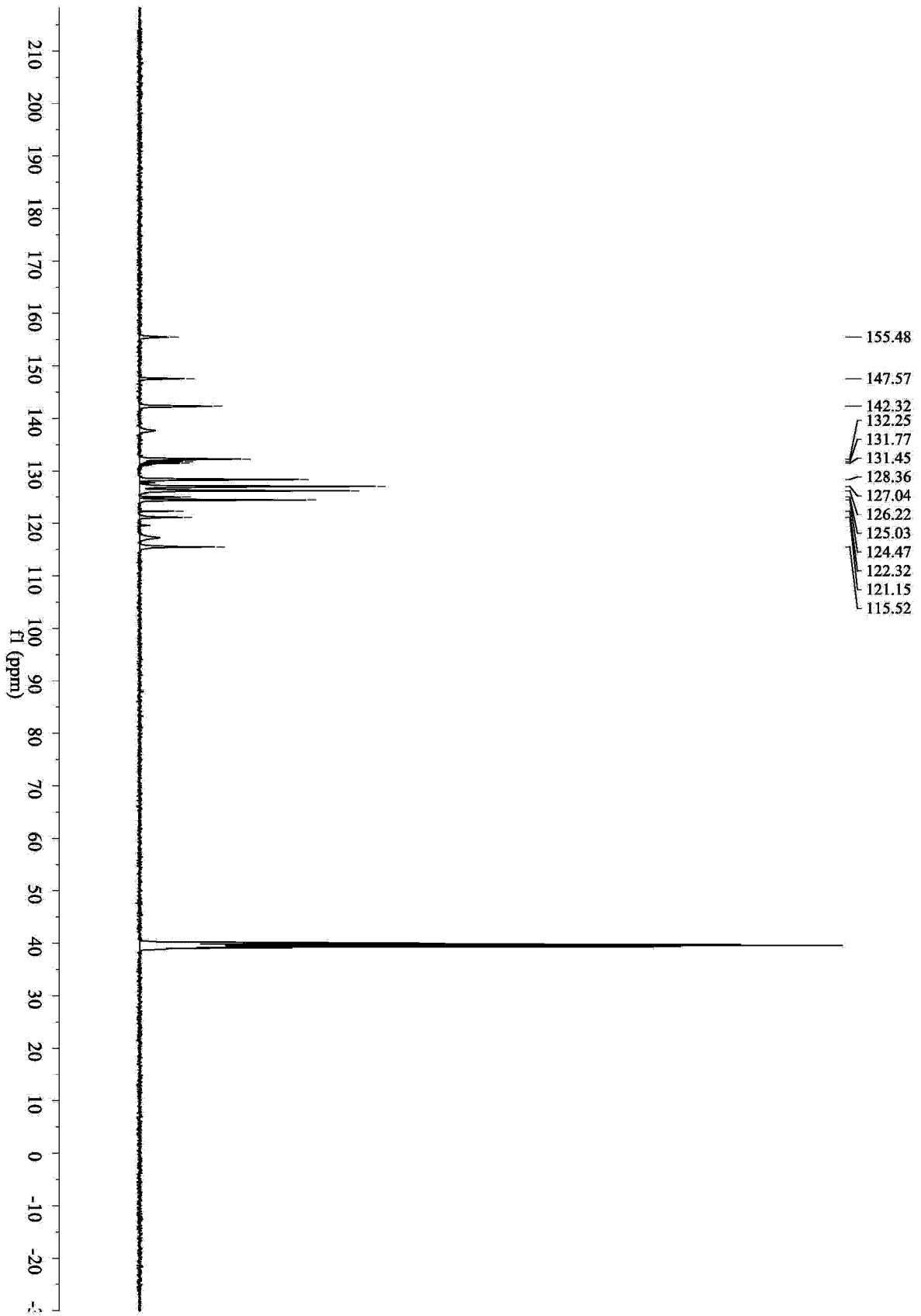


图 10

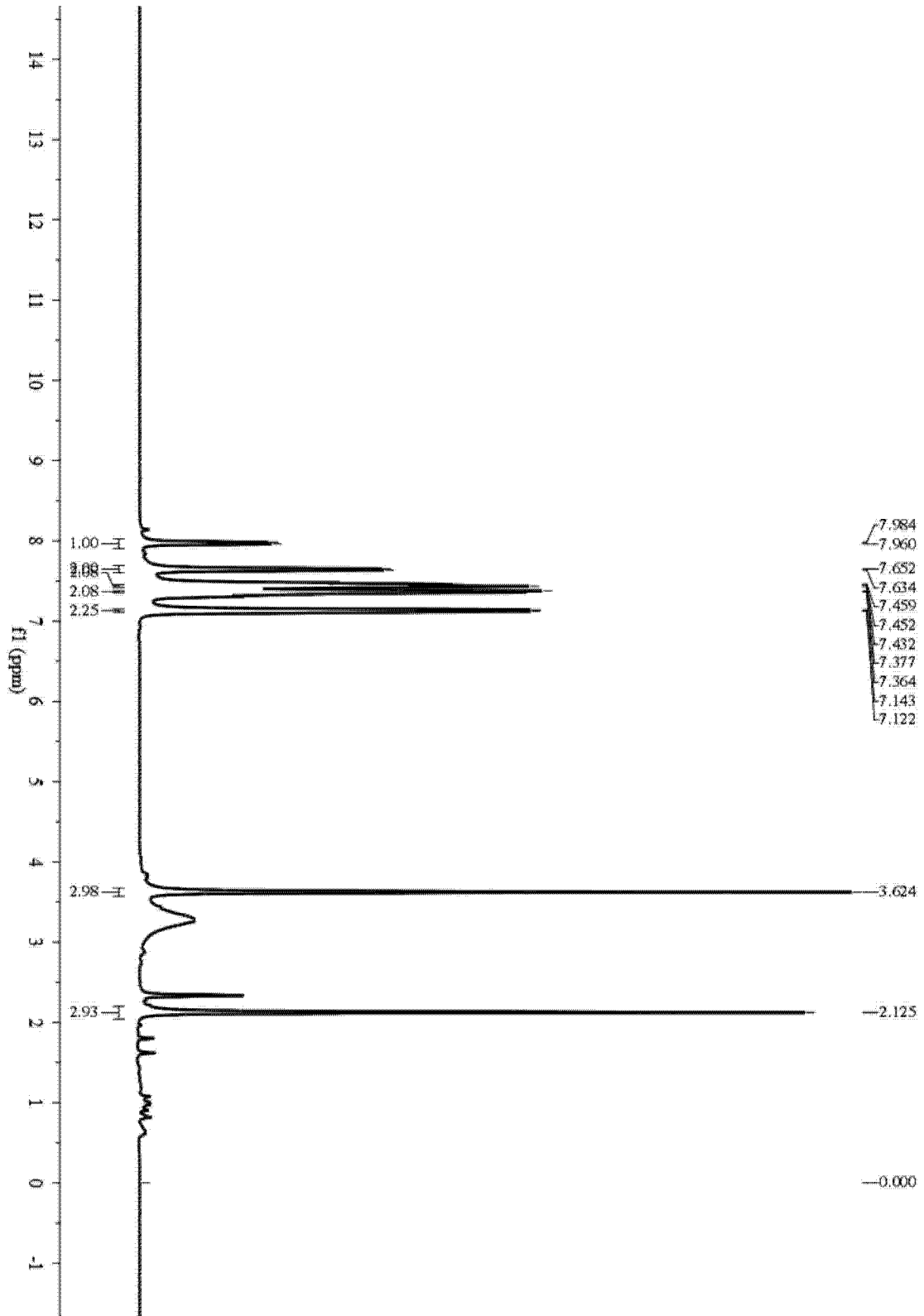


图 11

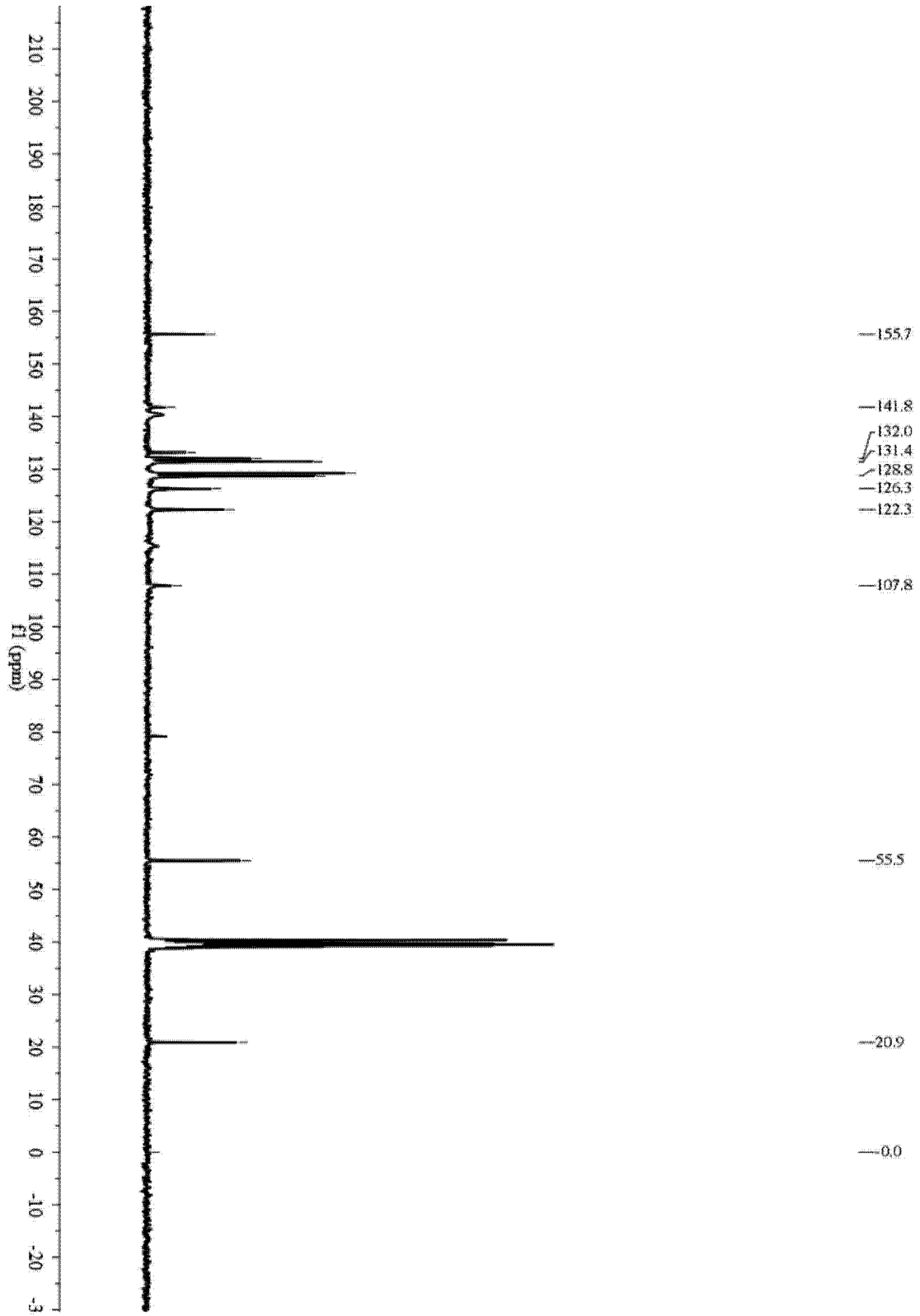


图 12