



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104803912 B

(45)授权公告日 2017.03.08

(21)申请号 201510220493.4

CN 103333156 A, 2013.10.02,

(22)申请日 2015.05.04

CN 104151236 A, 2014.11.19,

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104803912 A

Xu Zhang et al. Silver-Catalyzed Oxidative Coupling of Aniline and Ene Carbonyl/Acetylenic Carbonyl Compounds: An Efficient Route for the Synthesis of Quinolines. 《CHEMISTRY: AN ASIAN JOURNAL》. 2014, 第9卷3089-3093.

(43)申请公布日 2015.07.29

(73)专利权人 青岛大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区香港东路7号青岛大学

Behrooz Maleki et al. Friedlander Synthesis of Quinolines Promoted By Polymer-bound Sulfonic Acid. 《Organic Preparations and Procedures International》. 2015, 第47卷149-160.

(72)发明人 夏蕴秋 周颖斌 王妍心 仲伟珍 郭沈波

(74)专利代理机构 深圳市神州联合知识产权代理有限公司(普通合伙) 44324

代理人 邓扬

Joachim Horn et al. Convergent, Regiospecific Synthesis of Quinolines from o-Aminophenylboronates. 《ORGANIC LETTERS》. 2008, 第10卷(第18期), 4117-4120.

(51) Int. Cl.

C07D 215/06(2006.01)

C07D 215/20(2006.01)

C07D 215/18(2006.01)

审查员 邵薇

(56)对比文件

US 2002/0161233 A1, 2002.10.31,

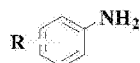
权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

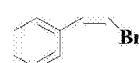
一种医药中间体喹啉化合物的合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种下式(III)所示喹啉化合物的合成方法,



(I)

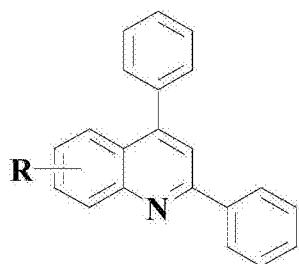


(II)

其中, R为H、C₁-

C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素。所述方法通过催化剂、促进剂、碱和有机溶剂等多个要素的选择,从而可以高产率得到目的产物,从而在医药中间体合成技术领域具有良好的工业应用价值。

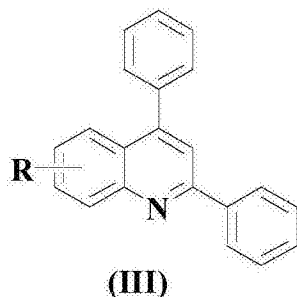
所述方



(III)

法包括:在有机溶剂中,于催化剂、促进剂和碱存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,从而得到所述式(III)化合物,

1. 一种下式 (III) 所示喹啉化合物的合成方法,



所述方法包括:在有机溶剂中,于催化剂、促进剂和碱存在下,下式 (I) 化合物和下式 (II) 化合物发生反应,从而得到所述式 (III) 化合物,



其中,R为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;

所述催化剂为钯化合物与铜化合物的混合物,所述钯化合物与铜化合物的摩尔比为1:2-3;

其中,所述钯化合物为三氟乙酸钯,所述铜化合物为乙酰丙酮铜;

所述促进剂为1-乙基甲基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐、1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐中的任意一种;

所述碱为碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钠、碳酸氢钠、碳酸钠、三乙胺、三乙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺中的任意一种;

所述有机溶剂为二甲基甲酰胺。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述促进剂为1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述碱为三异丙醇胺。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述式 (I) 化合物与式 (II) 化合物的摩尔比为1:2-2.5。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述式 (I) 化合物与催化剂的摩尔比为1:0.02-0.06。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述式 (I) 化合物与促进剂的摩尔比为1:0.2-0.5。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述式 (I) 化合物与碱的摩尔比为1:2-3。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的合成方法,其特征在于:反应温度为60-80℃;反应时间为6-10小时。

一种医药中间体喹啉化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种稠合杂环化合物的合成方法,更特别地涉及一种医药中间体喹啉化合物的合成方法,属于医药中间体合成领域。

背景技术

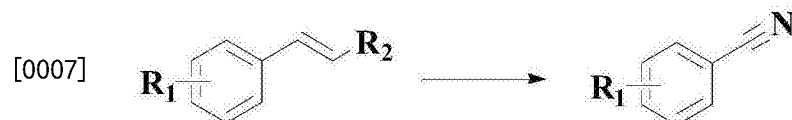
[0002] 在众多的杂环类母核结构中,喹啉类的母核是用于构筑许多生物活性分子和合成治疗药剂的基本单元,同时也是制备OLED材料和不对称催化剂的关键配体。

[0003] 正是基于喹啉类化合物的如此潜力,发展喹啉类化合物的高效合成方法一直是合成化学领域的研究热点。

[0004] 根据研究,近年来有关苯乙烯的C-C键裂分的方法已经多有报道,例如:

[0005] Dash Sukalyan等(“Oxidation by permanganate:synthetic and mechanistic aspects”,Tetrahedron,2009,65,707-739)报道了一种采用过锰酸盐作为氧化剂的C-C键裂分方法,其可用于烯烃及其衍生物的氧化裂分。

[0006] Xu Jin-Hui等(“Phenyliodonium Diacetate Mediated Direct Synthesis of Benzonitriles from Styrenes through Oxidative Cleavage of C=C Bonds”,J.Org.Chem.,2013,78,11881-11886)报道了一种以铵盐为氮源、PIDA为氧化剂的烯烃C=C键的裂分反应,其可将双键裂分为腈类化合物,其反应式如下:



[0008] Ermanno Antonelli等(“Efficient Oxidative Cleavage of Olefins to Carboxylic Acids with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioctylammonium Tetrakis(oxodiperoxotungsto)phosphate (3-) under Two-Phase Conditions.Synthetic Aspects and Investigation of the Reaction Course”,J.Org.Chem.,1998,63,7190-7206)报道了一种过氧化氢为氧化剂的烯烃氧化裂分为羧酸的方法。

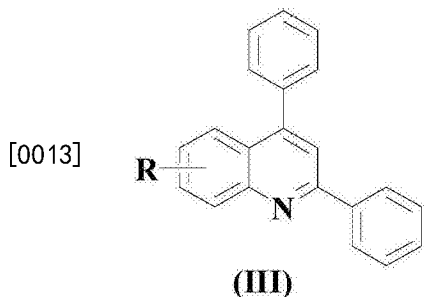
[0009] 然而,现有技术中却未见有利用烯烃类化合物来制备喹啉类化合物的相关报道,对于使用如此的类似方法来制备喹啉化合物仍存在研究的必要。

[0010] 综合上述,本发明人在大量文献调研的基础上,旨在开发一种通过烯烃类化合物来制备喹啉类化合物的新方法,以期能开拓喹啉类化合物的合成渠道,同时克服了现有技术收率低、反应时间长的缺点,具有非常广泛的应用前景。

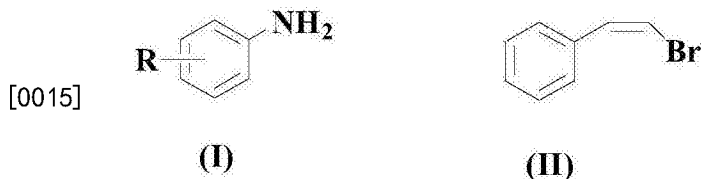
发明内容

[0011] 针对上述存在的诸多缺陷,本发明人在付出了大量的创造性劳动后,经过深入研究而提出了一种可用作医药中间体的喹啉化合物的合成方法。

[0012] 具体而言,本发明提供了一种下式(III)所示喹啉化合物的合成方法,



[0014] 所述方法包括:在有机溶剂中,于催化剂、促进剂和碱存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,从而得到所述式(III)化合物,



[0016] 其中,R为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素。

[0017] 在本发明的所述合成方法中,所述C₁-C₆烷基是指具有1-6个碳原子的烷基,例如可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等。

[0018] 在本发明的所述合成方法中,所述C₁-C₆烷氧基是指上述的C₁-C₆烷基与氧原子相连后形成的基团。

[0019] 在本发明的所述合成方法中,所述卤素为氟、氯、溴或碘原子。

[0020] 在本发明的所述合成方法中,所述催化剂为钯化合物与铜化合物的混合物,所述钯化合物与铜化合物的摩尔比为1:2-3,例如可为1:2、1:2.5或1:3。

[0021] 其中,所述钯化合物为乙酸钯(Pd(OAc)₂)、三氟乙酸钯(Pd(TFA)₂)、乙酰丙酮钯(Pd(acac)₂)或四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)中的任意一种,最优选为三氟乙酸钯(Pd(TFA)₂)。

[0022] 其中,所述铜化合物为乙酰丙酮铜(Cu(acac)₂)、乙酸铜(Cu(OAc)₂)、氯化亚铜(CuCl)、酞菁铜中的任意一种,最优选为乙酰丙酮铜(Cu(acac)₂)。

[0023] 在本发明的所述合成方法中,所述促进剂为1-乙基甲基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐、1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐中的任意一种,最优选为1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐。

[0024] 在本发明的所述合成方法中,所述碱为碳酸钾(K₂CO₃)、磷酸钾(K₃PO₄)、叔丁醇钠、碳酸氢钠(NaHCO₃)、碳酸钠(Na₂CO₃)、三乙胺、三乙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺中的任意一种,最优选为三异丙醇胺。

[0025] 在本发明的所述合成方法中,所述有机溶剂为二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、甲苯、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氯甲烷、四氢呋喃(THF)中的任意一种,最优选为DMF。

[0026] 其中,所述有机溶剂的用量并没有特别的限定,本领域技术人员可根据常规技术知识进行合适的选择或者确定,例如可以选择使得反应能够充分进行且易于后处理的使用量,在此不再一一赘述。

[0027] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与式(II)化合物的摩尔比为1:2-2.5,例如可为1:2、1:2.2、1:2.4或1:2.5。

[0028] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与催化剂的摩尔比为1:0.02-0.06,即所述式(I)化合物的摩尔用量与组成催化剂的钯化合物和铜化合物两者的总摩尔用量的比为1:0.02-0.6,例如可为1:0.02、1:0.04或1:0.06。

[0029] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与促进剂的摩尔比为1:0.2-0.5,例如可为1:0.2、1:0.4或1:0.5。

[0030] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与碱的摩尔比为1:2-3,例如可为1:2、1:2.5或1:3。

[0031] 在本发明的所述合成方法中,反应温度为60-80℃,例如可为60℃、70℃或80℃。

[0032] 在本发明的所述合成方法中,反应时间为6-10小时,例如可为6小时、8小时或10小时。

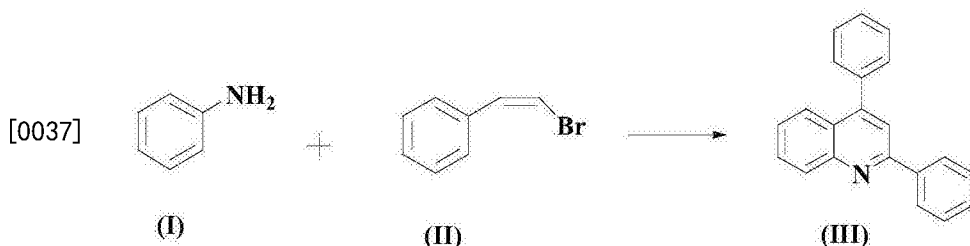
[0033] 在本发明的所述合成方法中,反应结束后的后处理具体如下:反应结束后,将所得混合物趁热过滤,得到滤液;向滤液中加入质量百分比浓度为10-20%的盐酸溶液,调节pH值为中性;然后加入乙酸乙酯,振荡萃取2-3次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩,将所得残留物过200-300目硅胶柱色谱,以石油醚-正丁醇混合物为洗脱剂,其中石油醚与正丁醇的体积比为8-10:1,从而得到目的产物。

[0034] 如上所述,本发明提供了一种可用作医药中间体的喹啉化合物的合成方法,所述方法通过催化剂、促进剂、碱等多个要素的选择,从而可以高产率得到目的产物,在医药中间体合成技术领域具有良好的工业应用价值。

具体实施方式

[0035] 下面通过具体的实施例对本发明进行详细说明,但这些例举性实施方式的用途和目的仅用来例举本发明,并非对本发明的实际保护范围构成任何形式的任何限定,更非将本发明的保护范围局限于此。

[0036] 实施例1



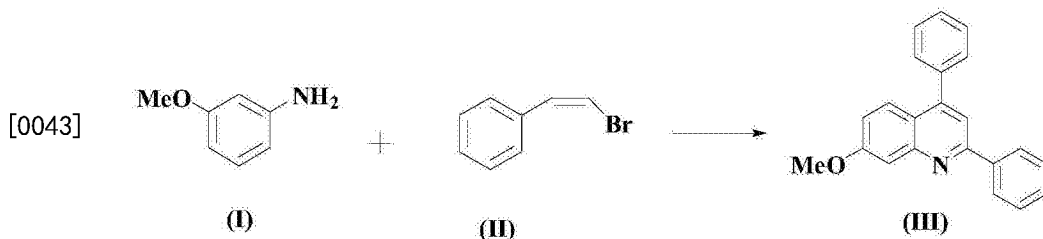
[0038] 室温下,向适量有机溶剂DMF中加入100mmol上式(I)化合物、200mmol上式(II)化合物、2mmol催化剂(为0.65mmol Pd(TFA)₂与1.35mmol Cu(acac)₂的混合物)、20mmol 1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐和200mmol三异丙醇胺,然后升温至60℃,并在该温度下搅拌反应10小时;

[0039] 反应结束后,将所得混合物趁热过滤,得到滤液;向滤液中加入质量百分比浓度为10%的盐酸溶液,调节pH值为中性;然后加入乙酸乙酯,振荡萃取2-3次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩,将所得残留物过200-300目硅胶柱色谱,以石油醚-正丁醇混合物为洗脱剂,其中石油醚与正丁醇的体积比为8:1,从而得到上式(III)化合物,产率为97.5%。

[0040] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.56-7.41 (m, 9H)。

[0041] HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.13。

[0042] 实施例2



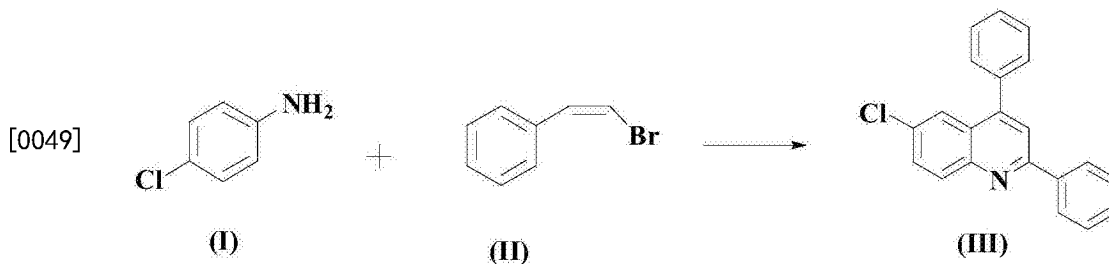
[0044] 室温下,向适量有机溶剂DMF中加入100mmol上式(I)化合物、250mmol上式(II)化合物、4mmol催化剂(为1mmol $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 与3mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 的混合物)、35mmol 1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐和250mmol三异丙醇胺,然后升温至70 $^\circ\text{C}$,并在该温度下搅拌反应8小时;

[0045] 反应结束后,将所得混合物趁热过滤,得到滤液;向滤液中加入质量百分比浓度为10%的盐酸溶液,调节pH值为中性;然后加入乙酸乙酯,振荡萃取2-3次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩,将所得残留物过200-300目硅胶柱色谱,以石油醚-正丁醇混合物为洗脱剂,其中石油醚与正丁醇的体积比为9:1,从而得到上式(III)化合物,产率为97.3%。

[0046] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 9H), 3.96 (s, 3H)。

[0047] HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.36。

[0048] 实施例3



[0050] 室温下,向适量有机溶剂DMF中加入100mmol上式(I)化合物、220mmol上式(II)化合物、6mmol催化剂(为2.4mmol $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 与3.6mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 的混合物)、50mmol 1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐和300mmol三异丙醇胺,然后升温至80 $^\circ\text{C}$,并在该温度下搅拌反应6小时;

[0051] 反应结束后,将所得混合物趁热过滤,得到滤液;向滤液中加入质量百分比浓度为10%的盐酸溶液,调节pH值为中性;然后加入乙酸乙酯,振荡萃取2-3次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩,将所得残留物过200-300目硅胶柱色谱,以石油醚-正丁醇混合物为洗脱剂,其中石油醚与正丁醇的体积比为10:1,从而得到上式(III)化合物,产率为97.4%。

[0052] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (dd, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, 1H),

7.57-7.44 (m, 8H)。

[0053] HRMS m/z $[M+H]^+$: 316.08。

[0054] 实施例4-9

[0055] 除对催化剂中的钯化合物和/或铜化合物进行改变外,其它操作均不变,从而得到了实施例4-9,所使用的不同组分和对应关系及产物产率见下表:

编号	催化剂		对应实施例	产率
	钯化合物	铜化合物		
实施例 4	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	实施例 1	84.5%
[0056] 实施例 5	Pd(TFA) ₂	CuCl	实施例 2	79.6%
实施例 6	Pd(TFA) ₂	酞菁铜	实施例 3	80.1%
实施例 7	Pd(OAc) ₂	Cu(acac) ₂	实施例 1	68.3%
实施例 8	Pd(acac) ₂	Cu(acac) ₂	实施例 2	72.8%
实施例 9	Pd(PPh ₃) ₄	Cu(acac) ₂	实施例 3	61.4%

[0057] 由此可见,当改变钯化合物和铜化合物时,都将导致产率有一定降低,即便是与Pd(TFA)₂非常类似的乙酸钯也导致产率有显著降低,由此证明了只有同时采用Pd(TFA)₂和Cu(acac)₂才能取得最好的催化效果。

[0058] 实施例10-15

[0059] 实施例10-12:除分别将实施例1-3中的促进剂由1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐替换为1-乙基甲基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐外,其它操作均不便,从而进行了实施例10-12。

[0060] 实施例13-15:除分别将实施例1-3中的促进剂由1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐替换为1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐外,其它操作均不便,从而进行了实施例13-15。

[0061] 所得结果见下表:

编号	促进剂	产率
[0062] 实施例 10-12	1-乙基甲基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐	81.1-83.5%
实施例 13-15	1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑四氟硼酸盐	73.6-76.4%

[0063] 由此可见,1-乙基乙基醚-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐具有最好的促进效果,而其它促进剂虽然在结构上比较类似,但效果有明显降低。

[0064] 实施例16-23

[0065] 除将碱由三异丙醇胺替换为如下的碱外,其它操作均不变,从而得到了实施例16-23,所使用的碱和对应关系及产物产率见下表:

编号	碱	对应实施例	产率
实施例 16	K_2CO_3	实施例 1	79.5%
实施例 17	K_3PO_4	实施例 2	82.1%
实施例 18	叔丁醇钠	实施例 3	65.4%
[0066] 实施例 19	$NaHCO_3$	实施例 1	60.3%
实施例 20	Na_2CO_3	实施例 2	62.4%
实施例 21	三乙胺	实施例 3	74.8%
实施例 22	三乙醇胺	实施例 1	79.8%
实施例 23	二异丙醇胺	实施例 2	87.6%

[0067] 由此可见,三异丙醇胺具有最好的效果,即便是与其非常类似的二异丙胺,其效果也有着显著的降低,可能是反应进程与整个反应体系的pKa值有密切的关系,发明人欲进行进一步的研究。

[0068] 实施例24-29

[0069] 当只使用用量等同于原来两种组分用量之和的单一组分催化剂时的结果(其他操作均不变)见下表。

编号	催化剂		对应实施例	产率
	钯化合物	铜化合物		
实施例 24	$Pd(TFA)_2$	×	实施例 1	68.7%
[0070] 实施例 25	$Pd(TFA)_2$	×	实施例 2	68.2%
实施例 26	$Pd(TFA)_2$	×	实施例 3	69.4%
实施例 27	×	$Cu(acac)_2$	实施例 1	72.1%
实施例 28	×	$Cu(acac)_2$	实施例 2	73.5%
实施例 29	×	$Cu(acac)_2$	实施例 3	72.9%

[0071] 注:其中“×”表示不存在。

[0072] 由此可见,只有同时使用三氟乙酸钯和乙酰丙酮铜组成的双组分催化剂,两者之间能发挥显著的协同催化作用,从而取得本发明的优异技术效果。

[0073] 实施例30-35

[0074] 除将有机溶剂由DMF替换为如下的溶剂外,其它操作均不变,从而得到了实施例30-35,所使用的有机溶剂和对应关系及产物产率见下表。

编号	有机溶剂	对应实施例	产率
实施例 30	DMSO	实施例 1	85.9%
实施例 31	乙腈	实施例 2	88.5%
[0075] 实施例 32	甲苯	实施例 3	64.7%
实施例 33	NMP	实施例 1	70.3%
实施例 34	二氯甲烷	实施例 2	68.2%
实施例 35	THF	实施例 3	51.4%

[0076] 由此可见,DMF具有最好的溶剂效果,当替换为其它溶剂时,均导致产率有一定程度甚至是显著的降低。

[0077] 如上所述,本发明提供了一种可用作医药中间体的喹啉化合物的合成方法,所述方法通过催化剂、促进剂、碱和有机溶剂等多个要素的选择,从而可以高产率得到目的产物,而当改变其中任何一种要素时,都将导致产率有所降低甚至是显著的降低,因此本发明的所述方法在医药中间体合成技术领域具有良好的工业应用价值。

[0078] 应当理解,这些实施例的用途仅用于说明本发明而非意欲限制本发明的保护范围。此外,也应理解,在阅读了本发明的技术内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动、修改和/或变型,所有的这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的保护范围之内。