



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103086973 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201310025557. 6

(22) 申请日 2013. 01. 23

(71) 申请人 大连理工大学

地址 116024 辽宁省大连市凌工路 2 号

(72) 发明人 包明 冯秀娟 于晓强 王良广

(74) 专利代理机构 大连理工大学专利中心

21200

代理人 赵连明

(51) Int. Cl.

C07D 231/12(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

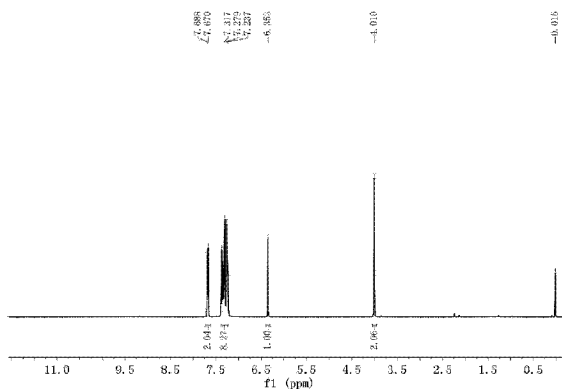
权利要求书1页 说明书6页 附图16页

(54) 发明名称

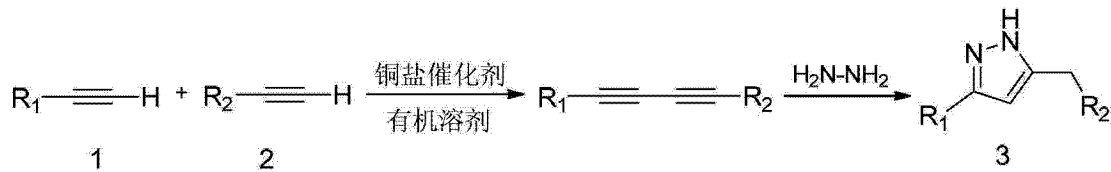
一种基于端炔的吡啶类化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药化工中间体及相关化学技术领域,涉及一种吡啶类化合物的制备方法发明及相关化学技术。特别是一种基于端炔合成新型吡啶类化合物的方法。其特征在于:使用端炔和肼为原料,在Cu催化下,实现了一锅两步反应合成新型吡啶类化合物。本发明主要是提供一种新的吡啶环合成方法,该方法具有反应条件温和、官能团兼容性好、底物范围广、环境友好等优点。由于吡啶环是一种重要的生物活性基团,在药学领域有着非常广泛的应用,因此,本发明具有较大的应用价值和社会经济效益。



1. 一种基于端炔的吡唑类化合物的制备方法,以端炔为原料,通过一锅两步反应,合成一系列吡唑类化合物,其特征是合成路线如下:



将铜盐催化剂、有机溶剂、端炔依次加入到反应器中,置于油浴中反应 12~36h,再加入浓度为 85%的肼水溶液 ($\text{H}_2\text{N—NH}_2$),继续置于油浴中反应;反应温度 $50\sim 150^\circ\text{C}$;将获得的反应液,经分离得到吡唑类化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,端炔包括含有芳香环的端炔、含有杂环的端炔或脂肪族端炔;端炔上的 R_1 是苯环、吡啶环、噻吩环、环己环或烷基链;端炔上的 R_2 是苯环、吡啶环、噻吩环、环己环或烷基链; R_1 和 R_2 是相同的或不同的基团;端炔与肼的摩尔比为 $1:1\sim 1:3$ 。

3. 根据权利要求书 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于,所述铜盐催化剂选自碘化亚铜、溴化亚铜、氯化亚铜、氧化亚铜、醋酸铜、氯化铜或氧化铜;端炔与铜盐催化剂的摩尔比为 $1:0.01\sim 1:0.5$ 。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征还在于,所述有机溶剂选自苯、甲苯、1,4-二氧六环、二甲基亚砜、乙醇、甲醇、叔丁醇、异丙醇、三氯甲烷、正丁醚、四氯化碳、己二酸二甲酯、乙酸乙酯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、环己烷或正己烷。

5. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其特征还在于,所述有机溶剂选自苯、甲苯、1,4-二氧六环、二甲基亚砜、乙醇、甲醇、叔丁醇、异丙醇、三氯甲烷、正丁醚、四氯化碳、己二酸二甲酯、乙酸乙酯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、环己烷或正己烷。

6. 根据权利要求书 4 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂的量为 $1\sim 10\text{mL}$;所述的有机溶剂是单一溶剂或混合溶剂。

7. 根据权利要求书 5 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂的量为 $1\sim 10\text{mL}$;所述的有机溶剂是单一溶剂或混合溶剂。

醇、三氯甲烷、正丁醚、四氯化碳、己二酸二甲酯、乙酸乙酯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、环己烷或正己烷。优选甲苯、1,4-二氧六环、二甲基亚砷、乙醇、四氢呋喃、环己烷、正己烷。

[0010] 反应温度范围为 50~150° C, 优选 60~120° C。

[0011] 反应时间范围为 12~36h, 优选 15~24h。

[0012] 所用胍源为浓度 85% 的胍水溶液。

[0013] 铜盐催化剂选自碘化亚铜、溴化亚铜、氯化亚铜、氧化亚铜、醋酸铜、氯化铜或氧化铜。优选氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜。

[0014] 有机溶剂的量为 1~10mL。

[0015] 端炔与铜盐催化剂的摩尔比为 1:0.01~1:0.5。

[0016] 本发明的吡唑环合成方法, 具有反应条件温和、官能团兼容性好、底物范围广、环境友好等优点。由于吡唑环是一种重要的生物活性基团, 在药学领域有着非常广泛的应用, 因此, 本发明具有较大的应用价值和社会经济效益。

附图说明

[0017] 图 1 为化合物 3a 的 ¹H-NMR。

[0018] 图 2 为化合物 3a 的 ¹³C-NMR。

[0019] 图 3 为化合物 3b 的 ¹H-NMR。

[0020] 图 4 为化合物 3b 的 ¹³C-NMR。

[0021] 图 5 为化合物 3c 的 ¹H-NMR。

[0022] 图 6 为化合物 3c 的 ¹³C-NMR。

[0023] 图 7 为化合物 3d 的 ¹H-NMR。

[0024] 图 8 为化合物 3d 的 ¹³C-NMR。

[0025] 图 9 为化合物 3e 的 ¹H-NMR。

[0026] 图 10 为化合物 3e 的 ¹³C-NMR。

[0027] 图 11 为化合物 3f 的 ¹H-NMR。

[0028] 图 12 为化合物 3f 的 ¹³C-NMR。

[0029] 图 13 为化合物 3g 的 ¹H-NMR。

[0030] 图 14 为化合物 3g 的 ¹³C-NMR。

[0031] 图 15 为化合物 3h 的 ¹H-NMR。

[0032] 图 16 为化合物 3h 的 ¹³C-NMR。

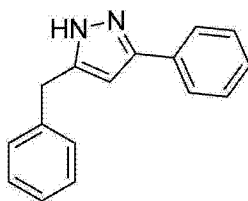
具体实施方式

[0033] 本发明所述的吡唑的制备方法, 具有反应步骤少、催化剂价格低廉、反应条件温和、环境友好、原子经济性高等优点, 展现出良好的应用前景。

[0034] 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。这些实施例仅用于说明本发明 而不用 于限制本发明的范围。在本领域内的技术人员对本发明所做的简单替换或改进均属于本发 明所保护的技术方案之内。

[0035] 实施例 1 :5-Benzyl-3-phenyl-1H-pyrazole (3a) 的合成

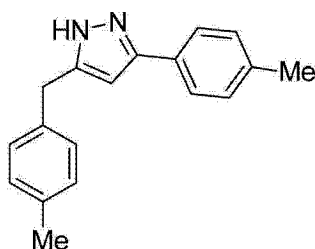
[0036]



[0037] 准确称取苯乙炔(61.3mg, 0.6mmol)、碘化亚铜(5.7mg, 0.03mmol)、并依次加入到25mL的Schlenk瓶中,加入精制过的乙醇(3.0mL),置于90°C油浴中暴露在空气中反应8h。将反应温度降到50°C,再准确量取85%的胂水溶液(45.2μL, 1.2mmol),加入到上述反应液中,升温到60°C继续反应20h。反应结束后,向反应液中加入10mL水,使用3×10mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥1h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,5-苯甲基-3-苯基吡唑收率为80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, J=7.2Hz, 2H), 7.38-7.24(m, 8H), 6.35(s, 1H), 4.01(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 138.6, 132.1, 128.9, 128.8, 128.1, 126.8, 125.8, 102.2, 33.3; IR(KBr) 3185, 3131, 3046, 3025, 2912, 1949, 1604, 1570, 1494, 1464, 1453, 764, 721, 694cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₆H₁₄N₂:234.1157[M]⁺; found:234.1164.

[0038] 实施例2:5-(4-Methylbenzyl)-3-(p-tolyl)-1H-pyrazole(3b)的合成

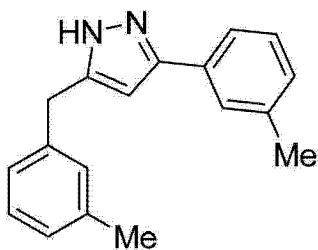
[0039]



[0040] 准确称取4-甲基苯乙炔(69.7mg, 0.6mmol)、溴化亚铜(4.3mg, 0.03mmol)、并依次加入到25mL的Schlenk瓶中,加入精制过的环己烷(3.0mL),置于90°C油浴中暴露在空气中反应8h。将反应温度降到50°C,再准确量取85%的胂水溶液(67.8μL, 1.8mmol)加入到上述反应液中,升温到100°C继续反应15h。反应结束后,向反应液中加入10mL水,使用3×10mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥1h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,5-(4-甲基苯甲基)-3-(4-甲基苯基)吡唑收率为78%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.74(s, 1H), 7.46(dd, J=6.8, 8.0Hz, 2H), 7.21-7.13(m, 2H), 7.07-7.00(m, 4H), 6.23(s, 1H), 3.90(s, 2H), 2.29(s, 3H), 2.27(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 137.7, 136.1, 135.6, 129.3, 128.7, 125.6, 32.8, 21.3, 21.1; IR(KBr) 3227, 3018, 2917, 2859, 1900, 1639, 1580, 1566, 1513, 1445, 1112, 961, 787cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₈H₁₈N₂:262.1470[M]⁺; found:262.1461.

[0041] 实施例3:5-(3-Methylbenzyl)-3-(m-tolyl)-1H-pyrazole(3c)的合成

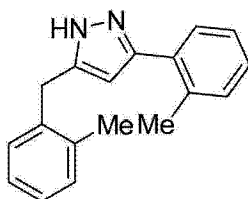
[0042]



[0043] 准确称取 3-甲基苯乙炔 (69.7mg, 0.6mmol)、氯化亚铜 (3.0mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中,加入精制过的甲苯 (3.0mL),置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C,再准确量取 85% 的胼水溶液 (45.2 μ L, 1.2mmol) 加入到上述反应液中,升温到 120° C 继续反应 20h。反应结束后,向反应液中加入 10mL 水,使用 3 \times 10mL 乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥 1h 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,5-(3-甲基苯甲基)-3-(3-甲基苯基)吡唑收率为 80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.49(s, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.137.07(m, 6H), 6.29(s, 1H), 3.92(s, 2H), 2.33(s, 3H), 2.30(s, 3H);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 138.6, 138.3, 138.26, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 126.4, 125.8, 122.8, 33.2, 21.4, 21.39; IR(KBr) 3175, 3102, 3018, 2918, 1608, 1589, 1573, 1476, 1025, 758cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₈H₁₈N₂: 262.1470 [M]⁺; found: 262.1473.

[0044] 实施例 4 :5-(2-methylbenzyl)-3-(o-tolyl)-1H-pyrazole (3d) 的合成

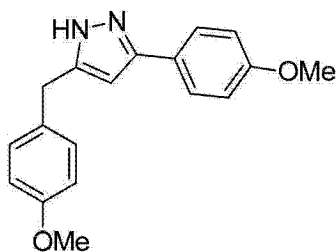
[0045]



[0046] 准确称取 2-甲基苯乙炔 (69.7mg, 0.6mmol)、碘化亚铜 (4.3mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中,加入精制过的 1,4-二氧六环 (3.0mL),置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C,再准确量取 85% 的胼水溶液 (56.5 μ L, 1.5mmol) 加入到上述反应液中,升温到 120° C 继续反应 20h。反应结束后,向反应液中加入 10mL 水,使用 3 \times 10mL 乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥 1h 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,5-(2-甲基苯甲基)-3-(2-甲基苯基)吡唑收率为 65%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 - 7.15(m, 7H), 6.11(s, 1H), 3.95(s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.29(s, 3H);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 137.3, 136.6, 136.1, 131.5, 130.9, 130.5, 129.1, 128.2, 126.9, 126.3, 126.0, 105.0, 31.4, 21.0, 19.7; IR(KBr) 3184, 3103, 3016, 2953, 2923, 1605, 1570, 1492, 1463, 762, 737cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₈H₁₈N₂: 262.1470 [M]⁺; found: 262.1481.

[0047] 实施例 5 :5-(4-Methoxybenzyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (3e) 的合成

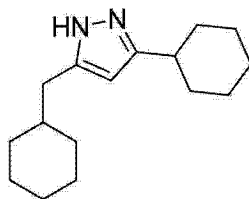
[0048]



[0049] 准确称取 4-甲氧基苯乙炔 (79.3mg, 0.6mmol)、氯化亚铜 (5.4mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的二甲基亚砜 (3.0mL), 置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C, 再准确量取 85% 的胼水溶液 (45.2 μ L, 1.2mmol) 加入到上述反应液中, 升温到 80° C 继续反应 20h。反应结束后, 向反应液中加入 10mL 水, 使用 3 \times 10mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 使用无水硫酸钠干燥 1h 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, 5-(4-甲氧基苯甲基)-3-(4-甲氧基苯基)吡唑收率为 76%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 159.6, 158.4, 149.1, 130.8, 129.9, 127.0, 124.9, 114.2, 114.19, 101.4, 55.4, 32.5; IR (KBr) 3445, 3246, 3009, 2957, 2838, 1895, 1613, 1525, 1513, 1438, 1282, 1250, 1030, 8-38, 796cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₈N₂O₂: 294.1368 [M]⁺; found: 294.1363.

[0050] 实施例 6 : 3-Cyclohexyl-5-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazole (3f) 的合成

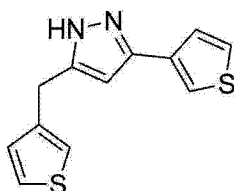
[0051]



[0052] 准确称取 2-环己基乙炔 (65.0mg, 0.6mmol)、氧化铜 (2.4mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中, 加入精制过的四氢呋喃 (3.0mL), 置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C, 再准确量取 85% 的胼水溶液 (45.2 μ L, 1.2mmol) 加入到上述反应液中, 升温到 100° C 继续反应 24h。反应结束后, 向反应液中加入 10mL 水, 使用 3 \times 10mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 使用无水硫酸钠干燥 1h 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, 5-(环己基甲基)-3-环己基吡唑收率为 76%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.61 (dd, J=7.6, 10.8Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.99-0.88 (m, 21H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 154.2, 147.7, 38.4, 36.6, 35.2, 33.4, 33.2, 26.6, 26.4, 26.36, 26.2; IR (KBr) 3196, 3103, 3022, 2924, 2851, 1681, 1575, 1448cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₆N₂: 246.2096 [M]⁺; found: 246.2105.

[0053] 实施例 7 : 3-(Thiophen-3-yl)-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1H-pyrazole (3g) 的合成

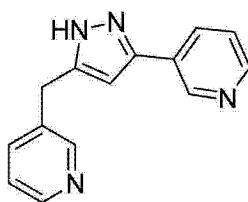
[0054]



[0055] 准确称取 3-乙炔噻吩(65.0mg, 0.6mmol)、溴化亚铜(2.4mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中,加入精制过的正己烷(3.0mL),置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C,再准确量取 85% 的胼水溶液(37.7 μ L, 1.0mmol)加入到上述反应液中,升温到 100° C 继续反应 20h。反应结束后,向反应液中加入 10mL 水,使用 3×10mL 乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥 1h 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,5-(3-噻吩甲基)-3-(3-噻吩基)吡啶收率为 78%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.44(s, 1H), 7.44(d, J=0.8Hz, 1H), 7.34-7.23(m, 4H), 6.96-6.91(m, 2H), 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.94(s, 2H);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 147.0, 145.0, 138.8, 133.5, 128.4, 126.3, 126.0, 121.8, 121.0, 102.2, 27.8; IR(KBr) 3204, 3136, 3093, 2889, 1600, 1474, 1431, 1010, 854, 784, 737cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₂H₁₀N₂S₂:246.0285[M]⁺; found:246.0283.

[0056] 实施例 8 :3-((3-(Pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)pyridine (3h) 的合成

[0057]



[0058] 准确称取 3-乙炔基吡啶(64.8mg, 0.6mmol)、氯化亚铜(5.4mg, 0.03mmol)、并依次加入到 25mL 的 Schlenk 瓶中,加入精制过的 1,4-二氧六环(3.0mL),置于 90° C 油浴中暴露在空气中反应 8h。将反应温度降到 50° C,再准确量取 85% 的胼水溶液(45.2 μ L, 1.2mmol)加入到上述反应液中,升温到 100° C 继续反应 20h。反应结束后,向反应液中加入 10mL 水,使用 3×10mL 乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,使用无水硫酸钠干燥 1h 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,5-(3-吡啶甲基)-3-(3-吡啶基)吡啶的收率为 80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.57(s, 1H), 8.95(d, J=2.0Hz, 1H), 8.50-8.43(m, 3H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 7.297.18(m, 2H), 6.40(s, 1H), 4.02(s, 2H);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 149.5, 148.6, 147.8, 146.8, 136.5, 134.3, 133.0, 128.5, 123.73, 123.72, 30.1; IR(KBr) 3195, 3113, 3084, 2844, 1727, 1577, 1444, 1435, 1422, 1029, 810, 704cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₁₄H₁₂N₄:236.1062[M]⁺; found:236.1057。

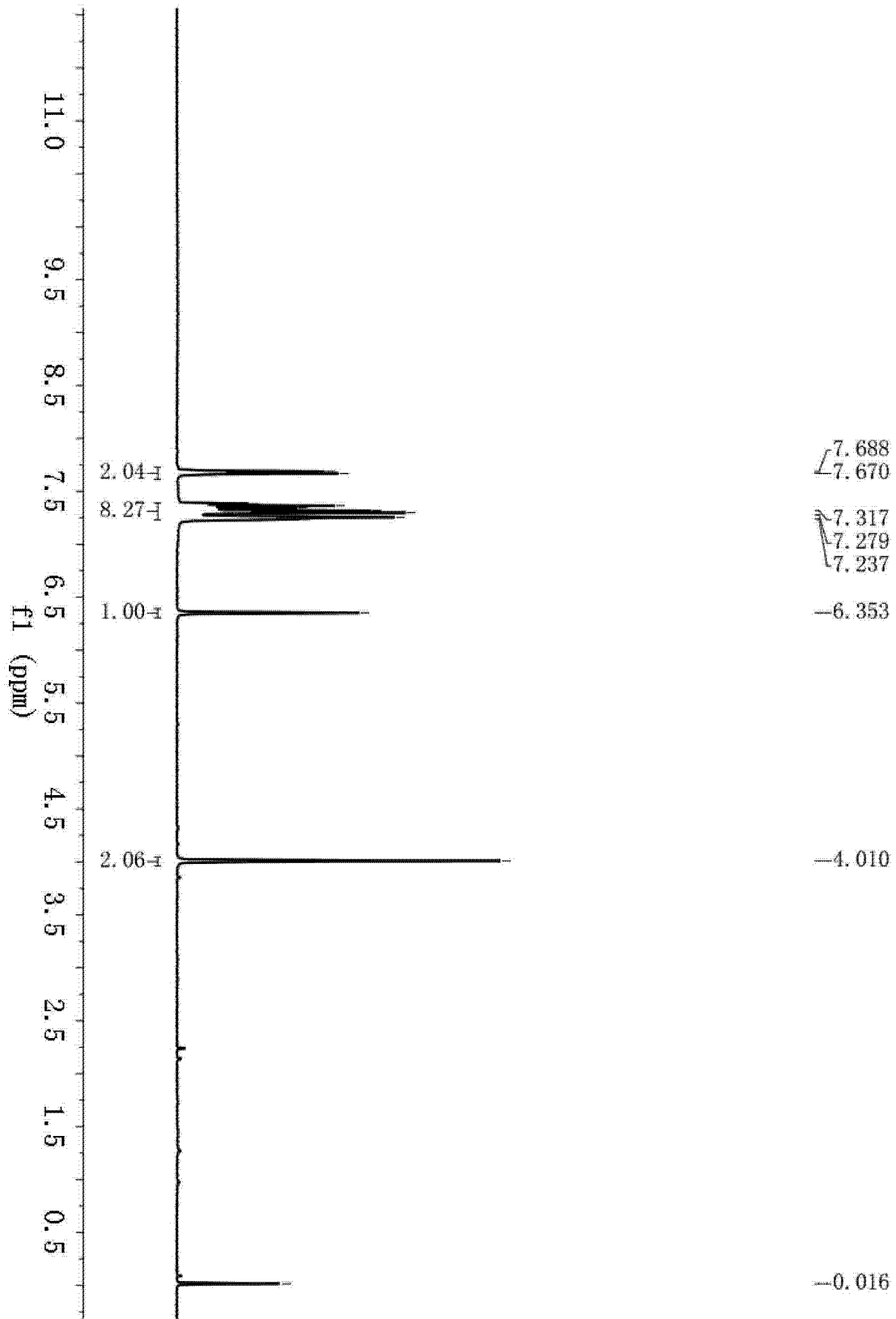


图 1

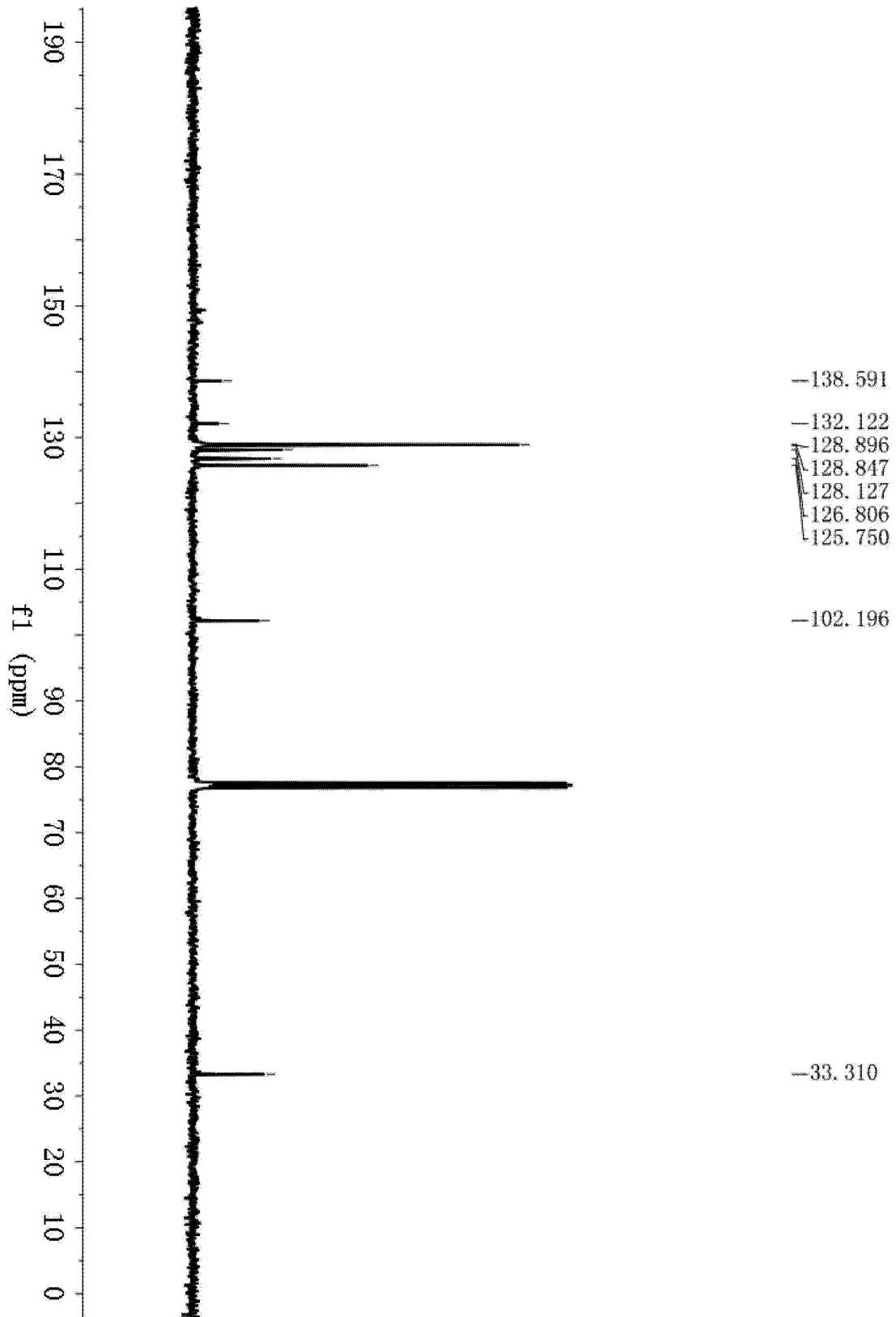


图 2

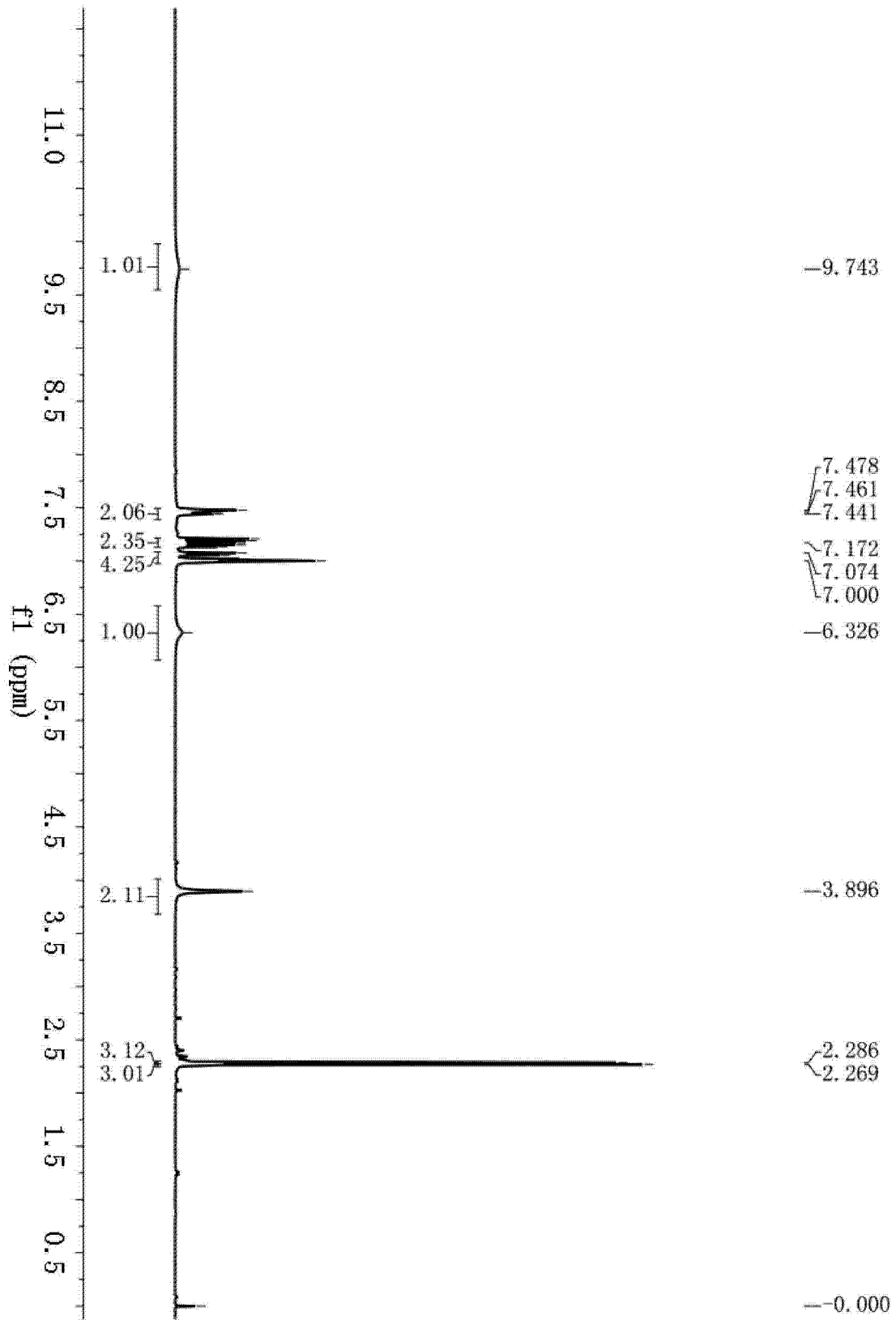


图 3

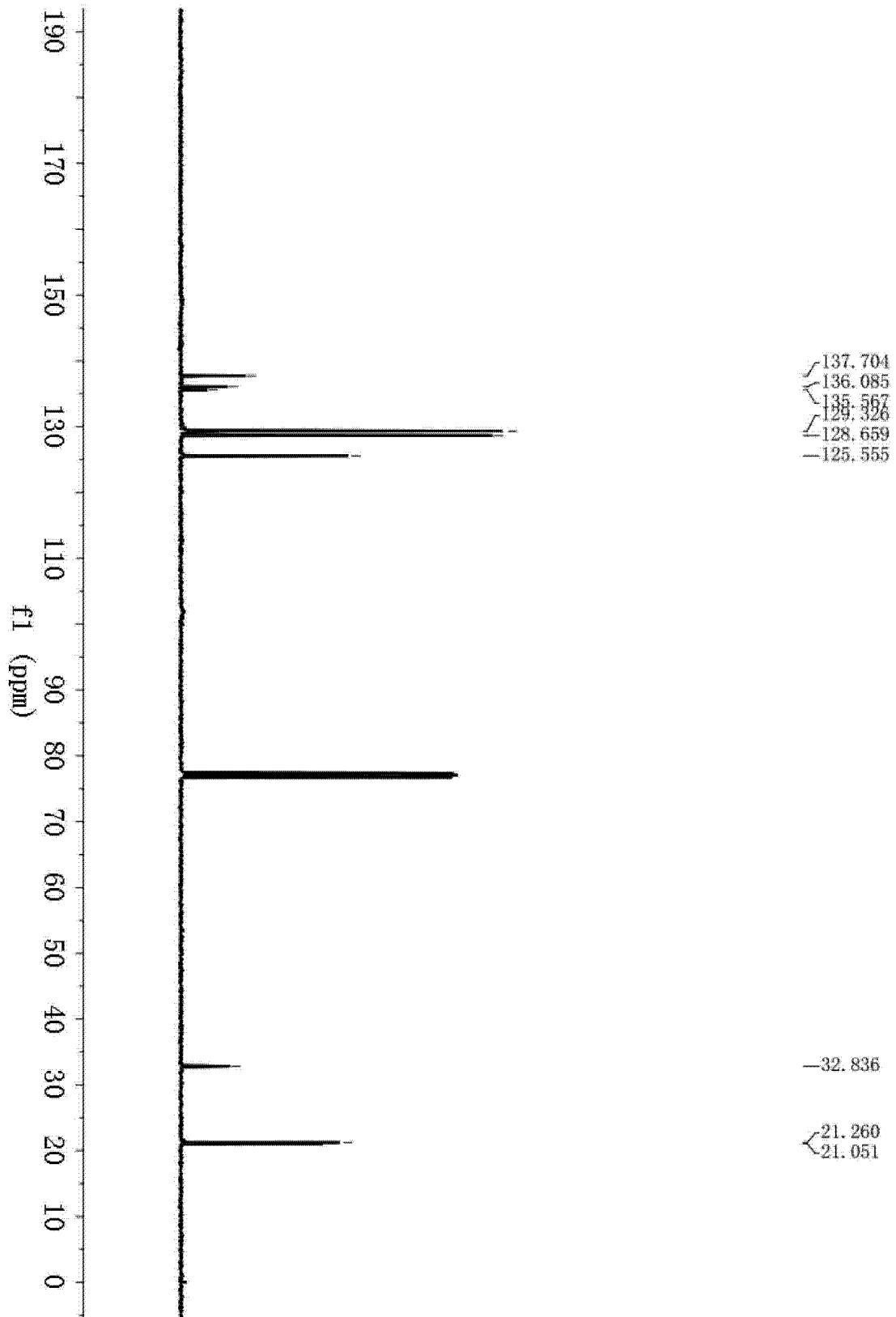


图 4

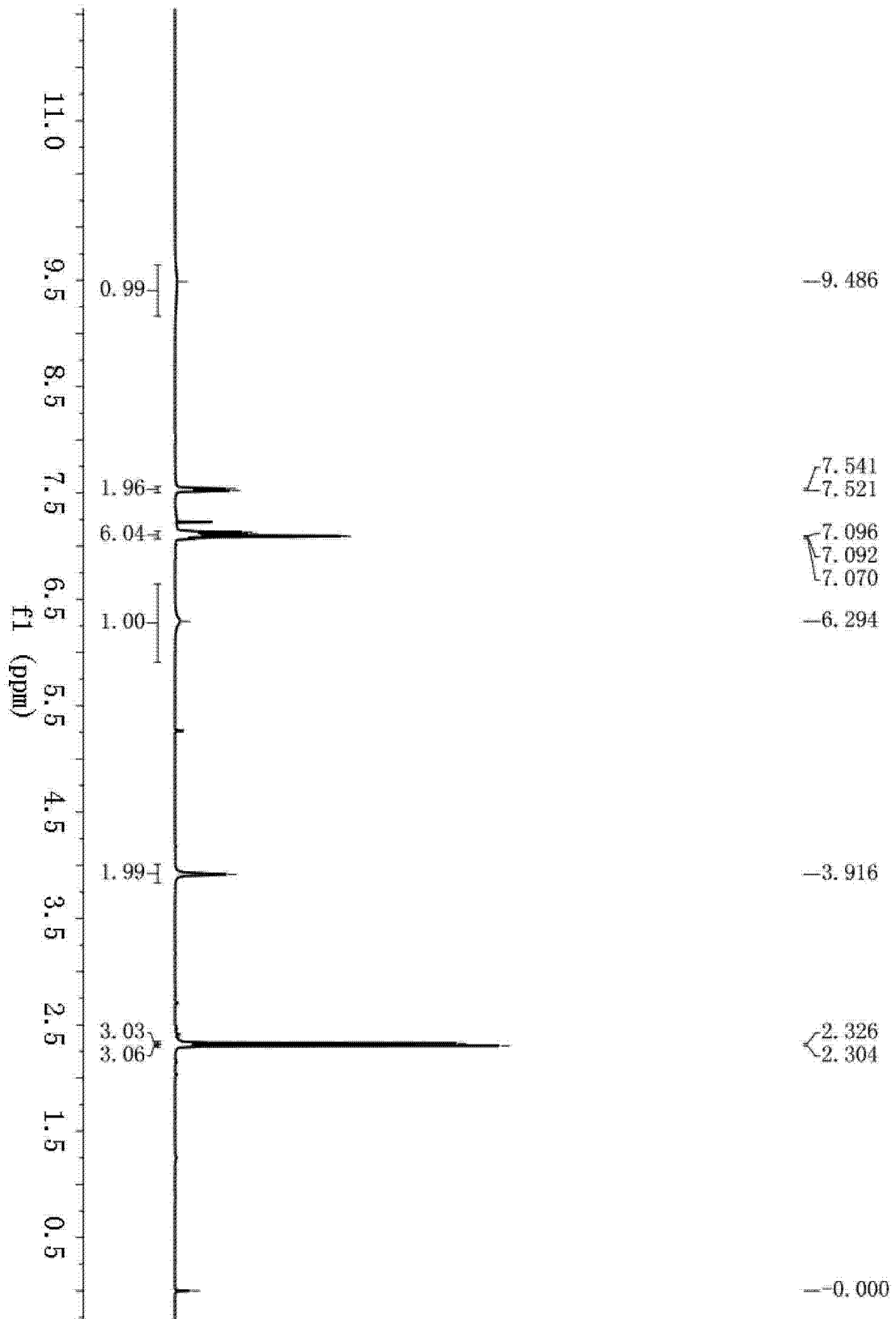


图 5

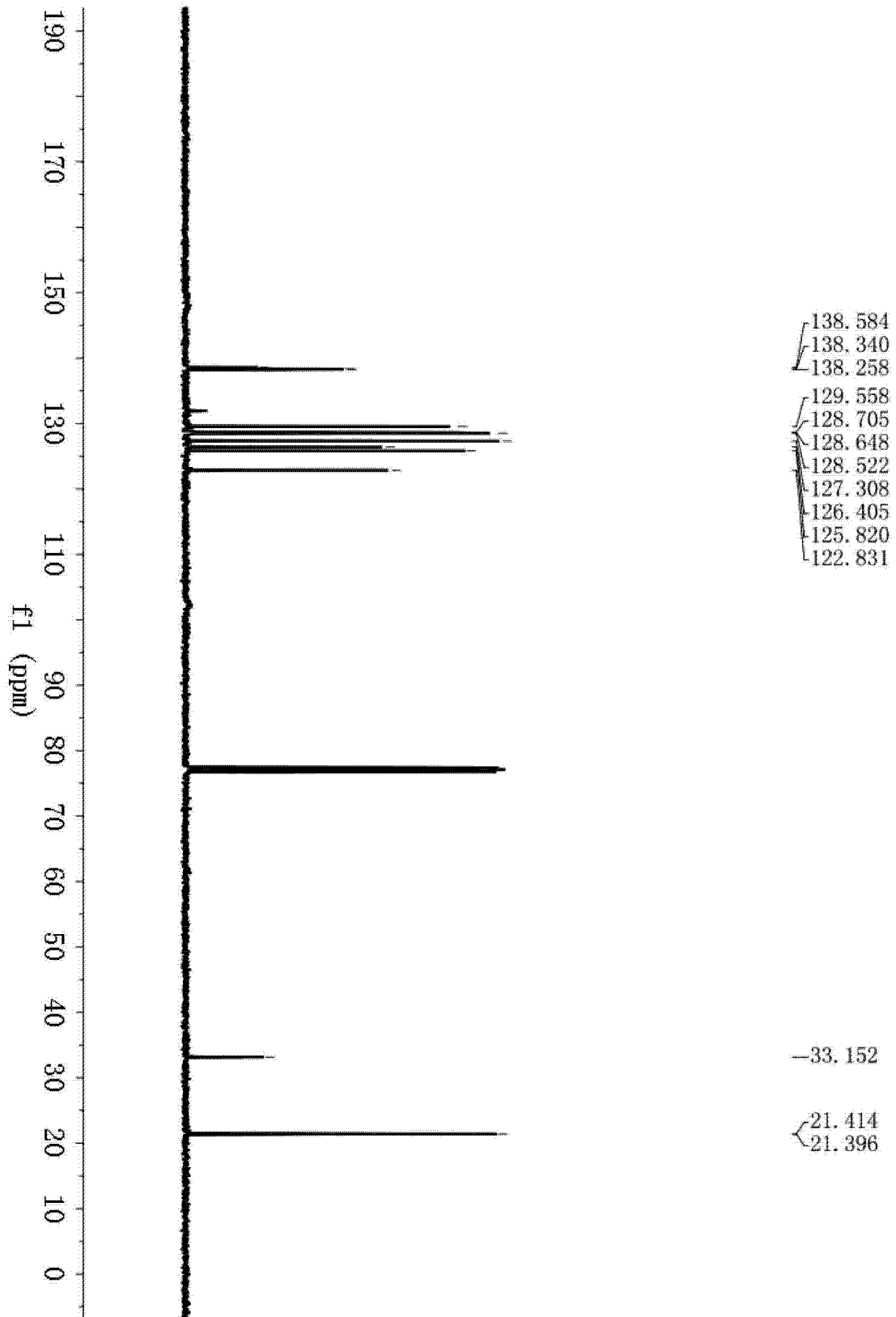


图 6

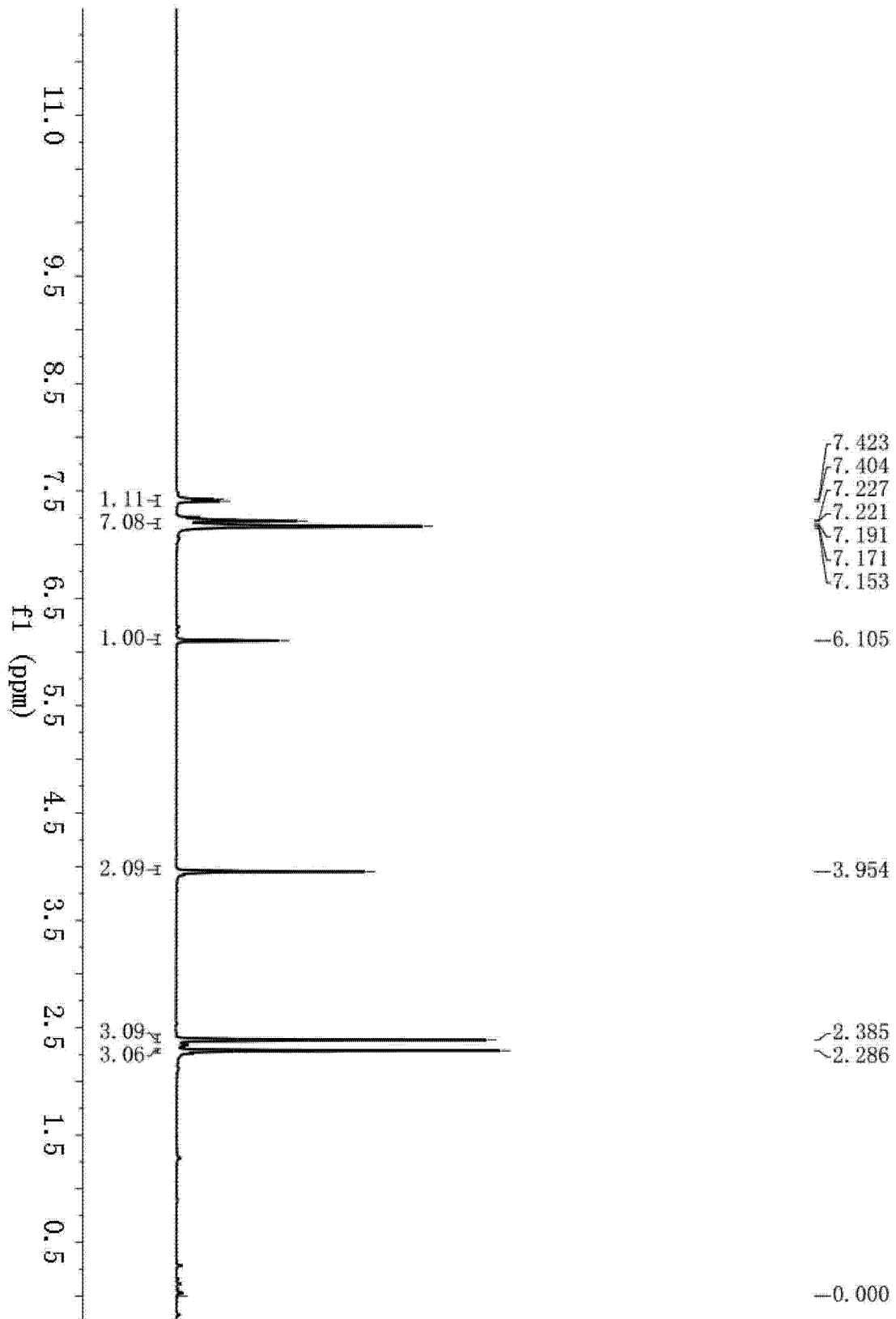


图 7

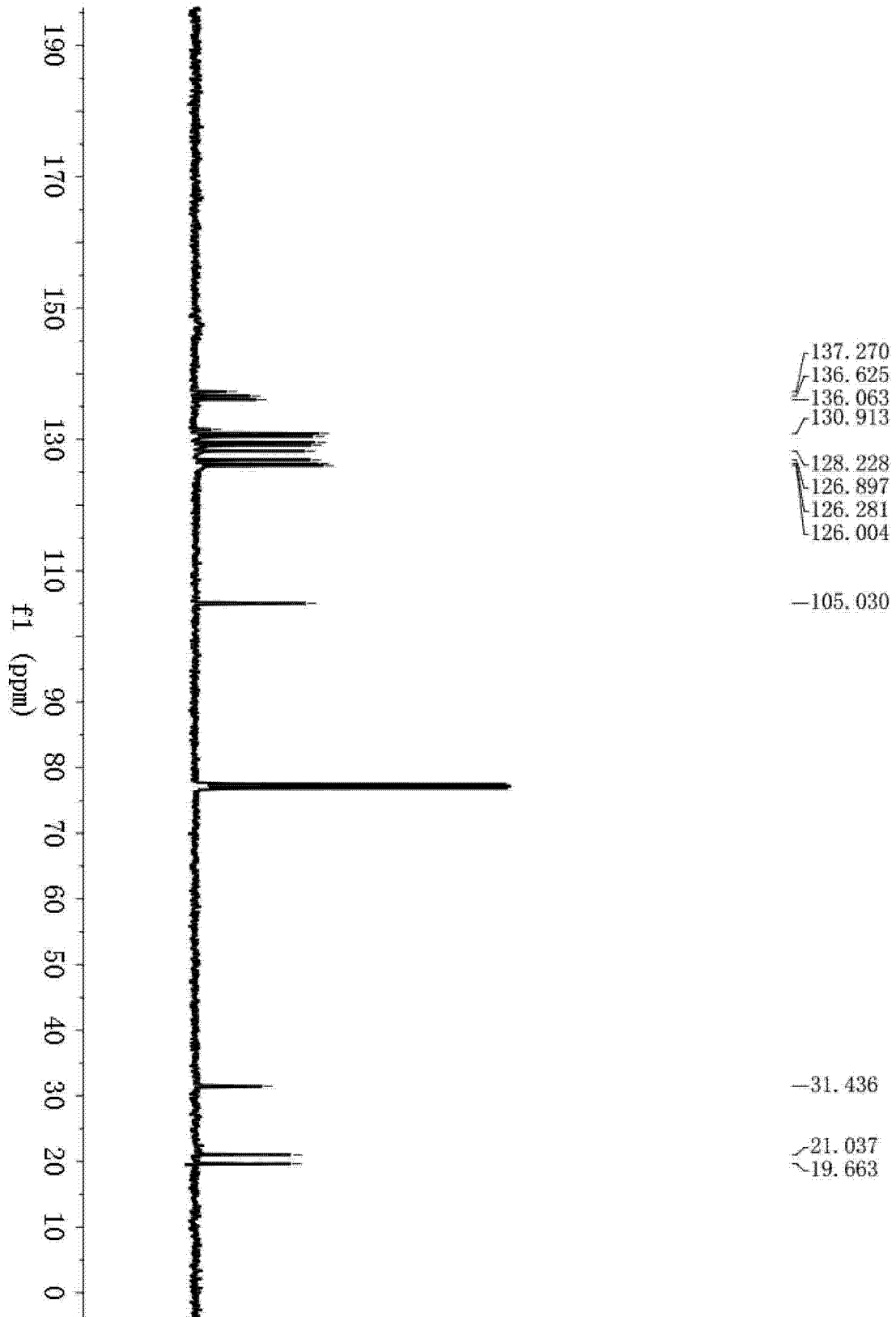


图 8

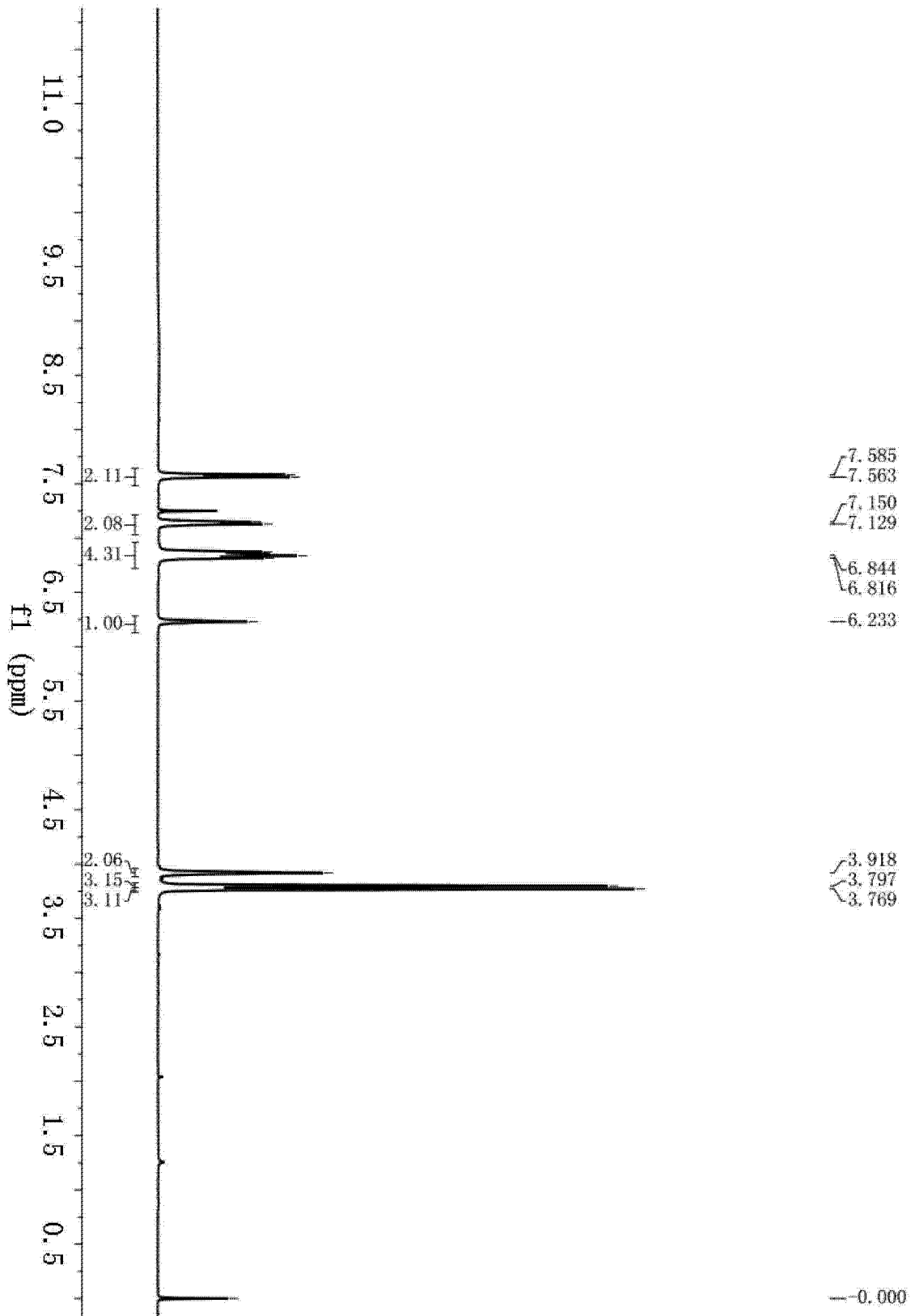


图 9

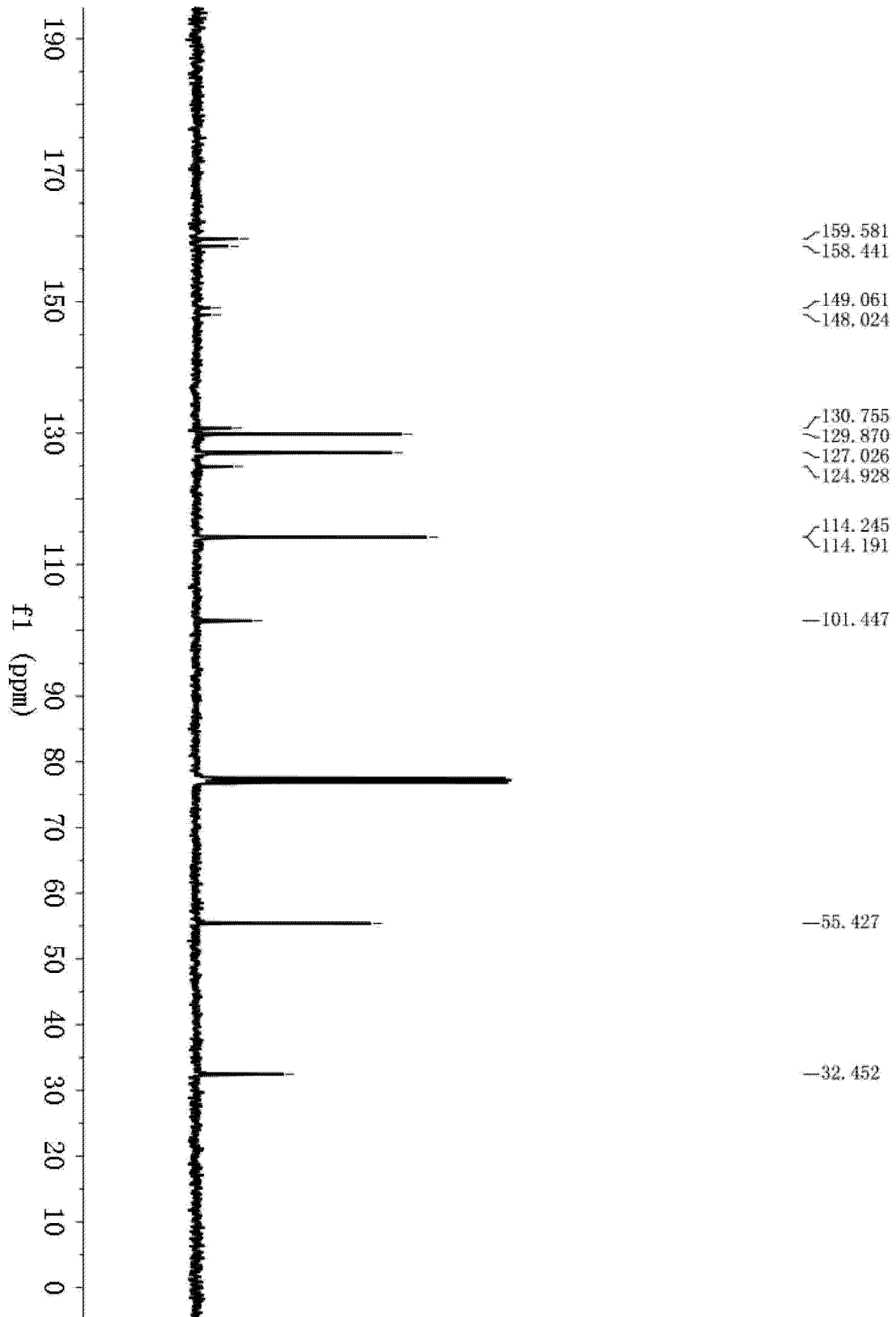


图 10

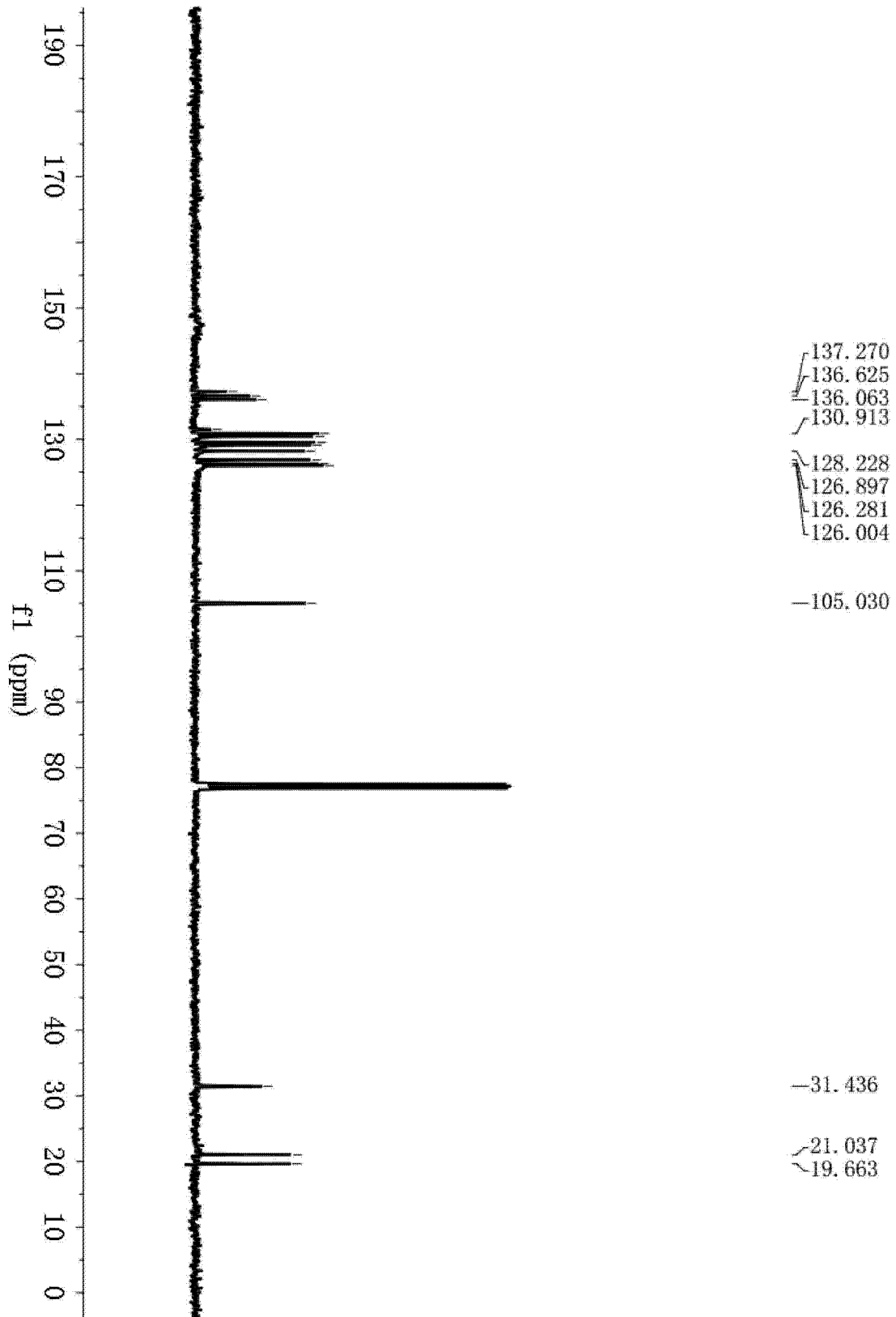


图 11

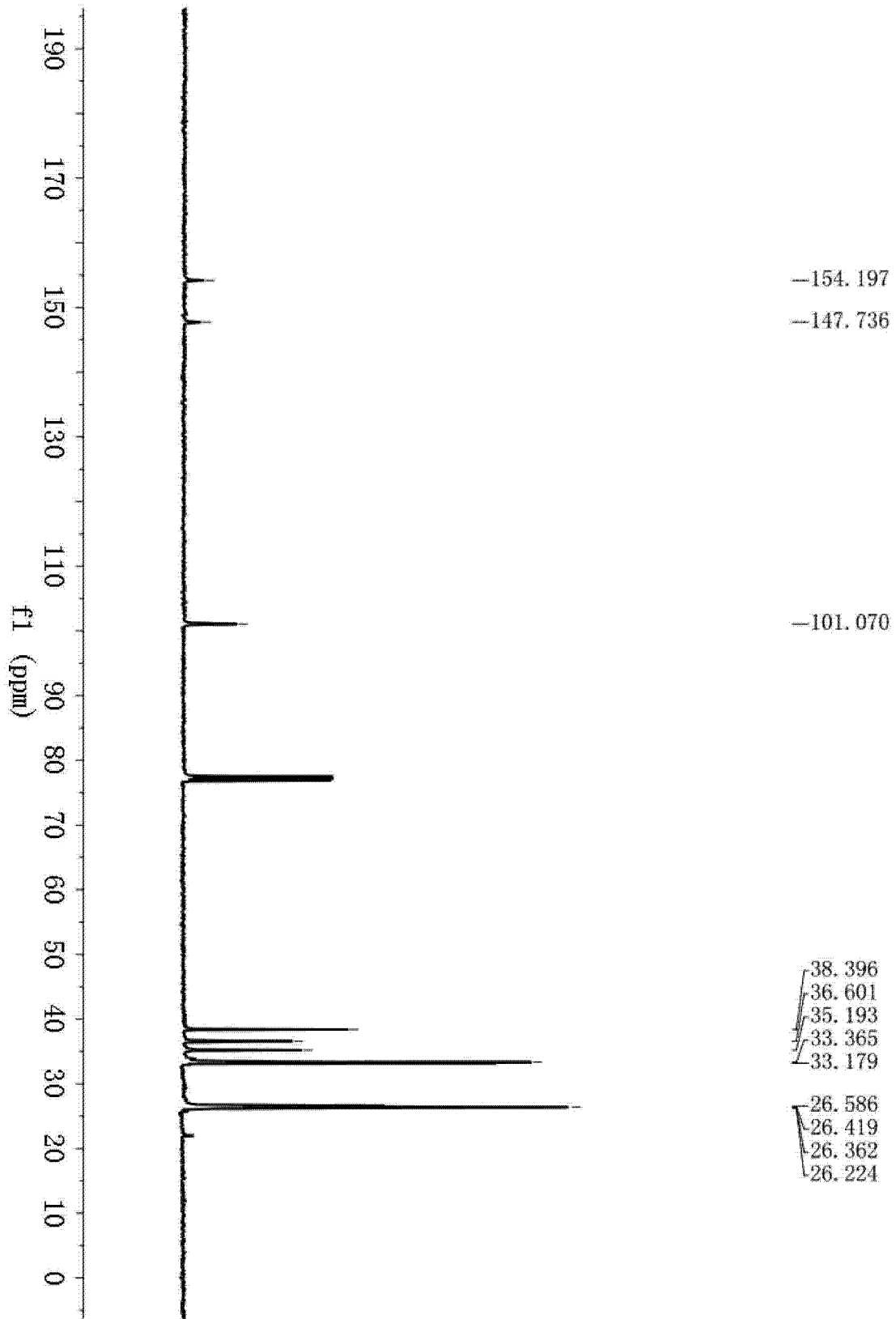


图 12

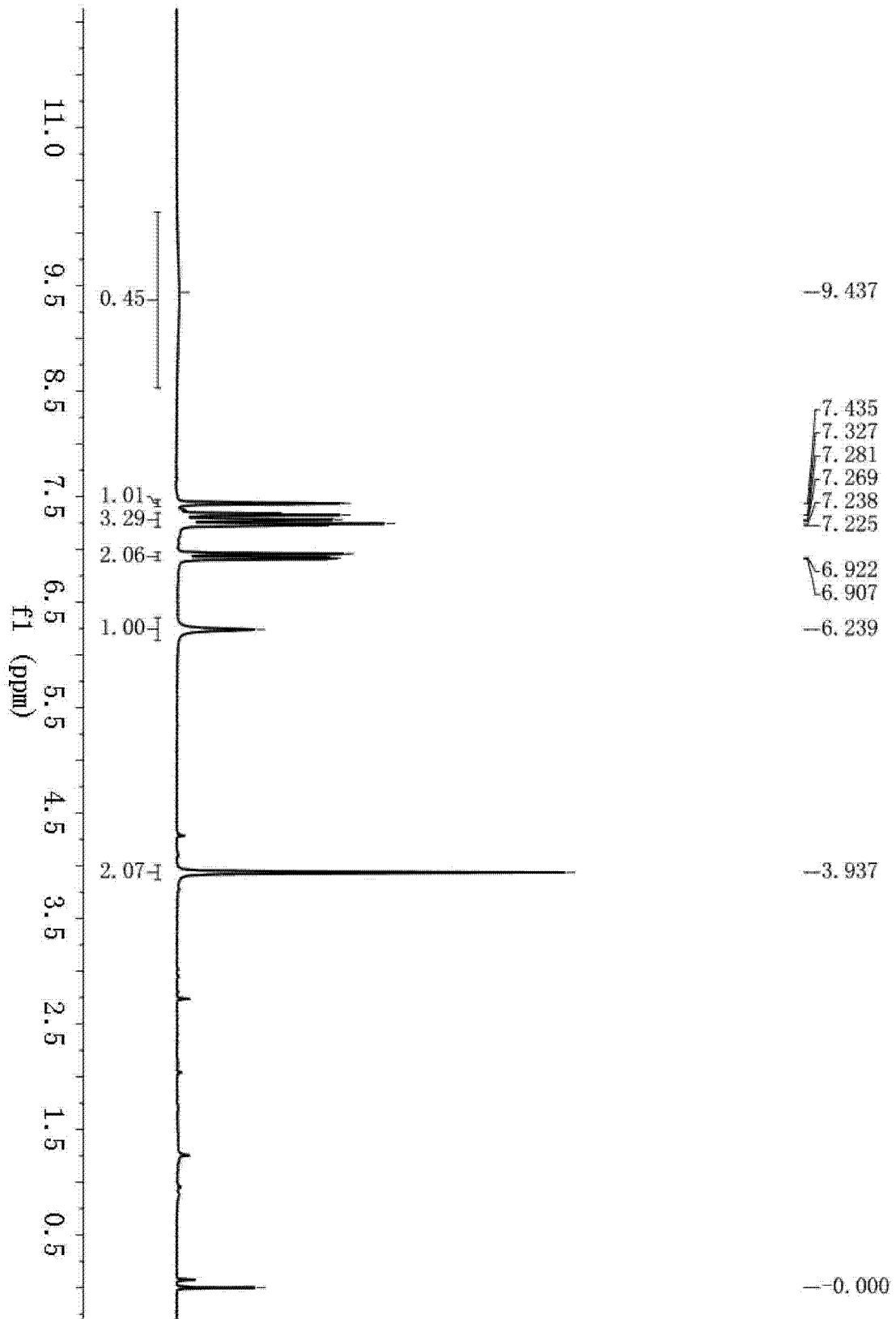


图 13

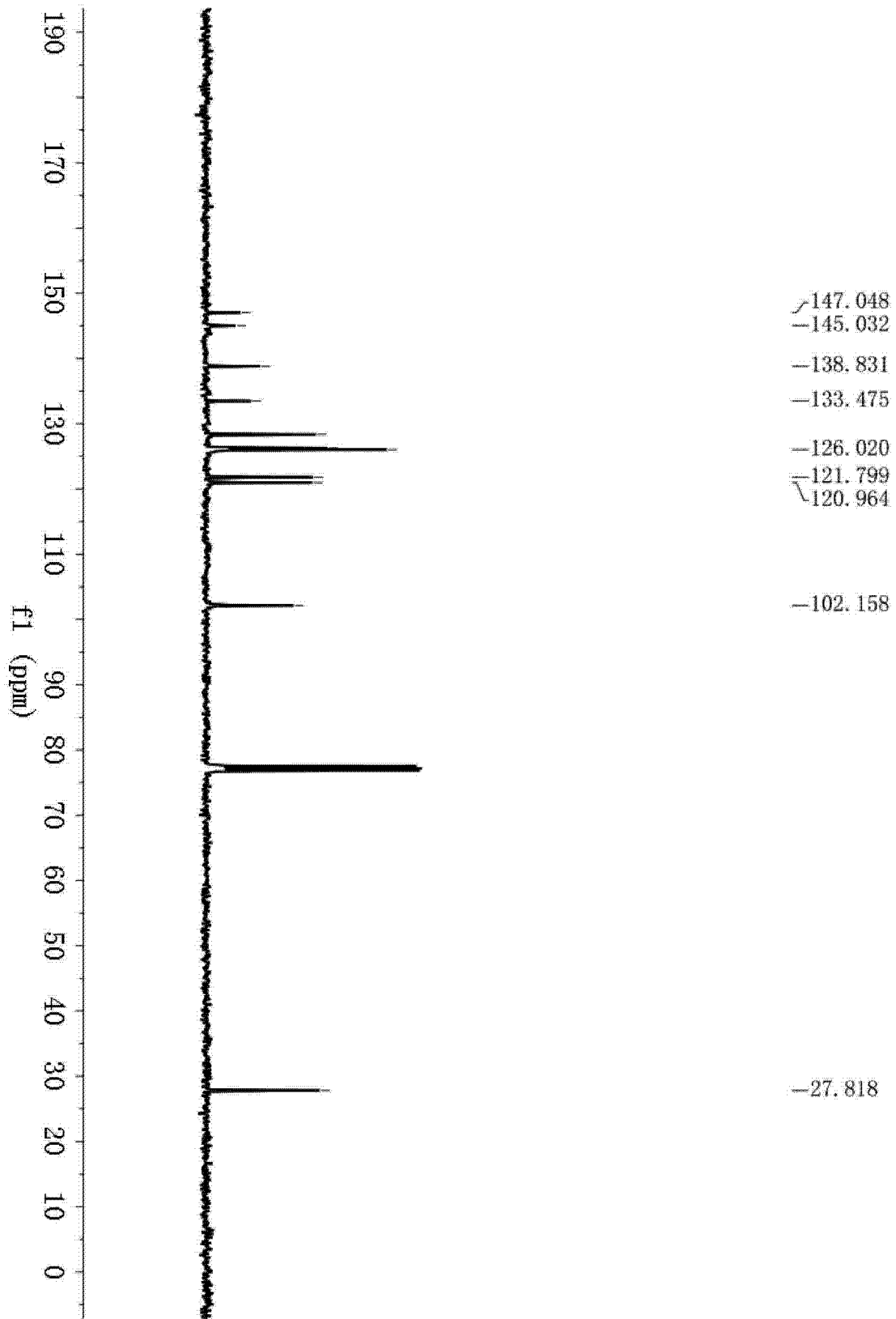


图 14

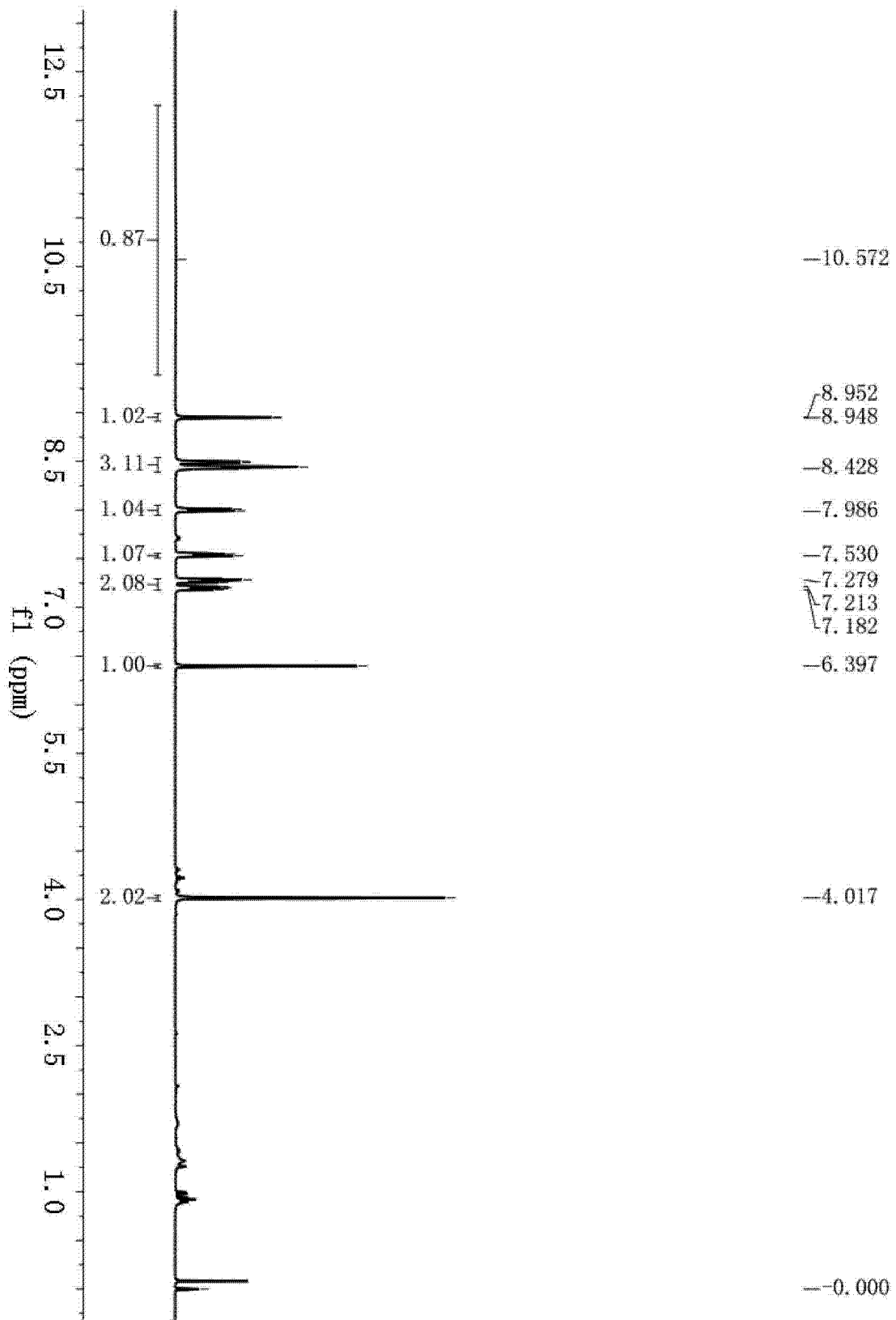


图 15

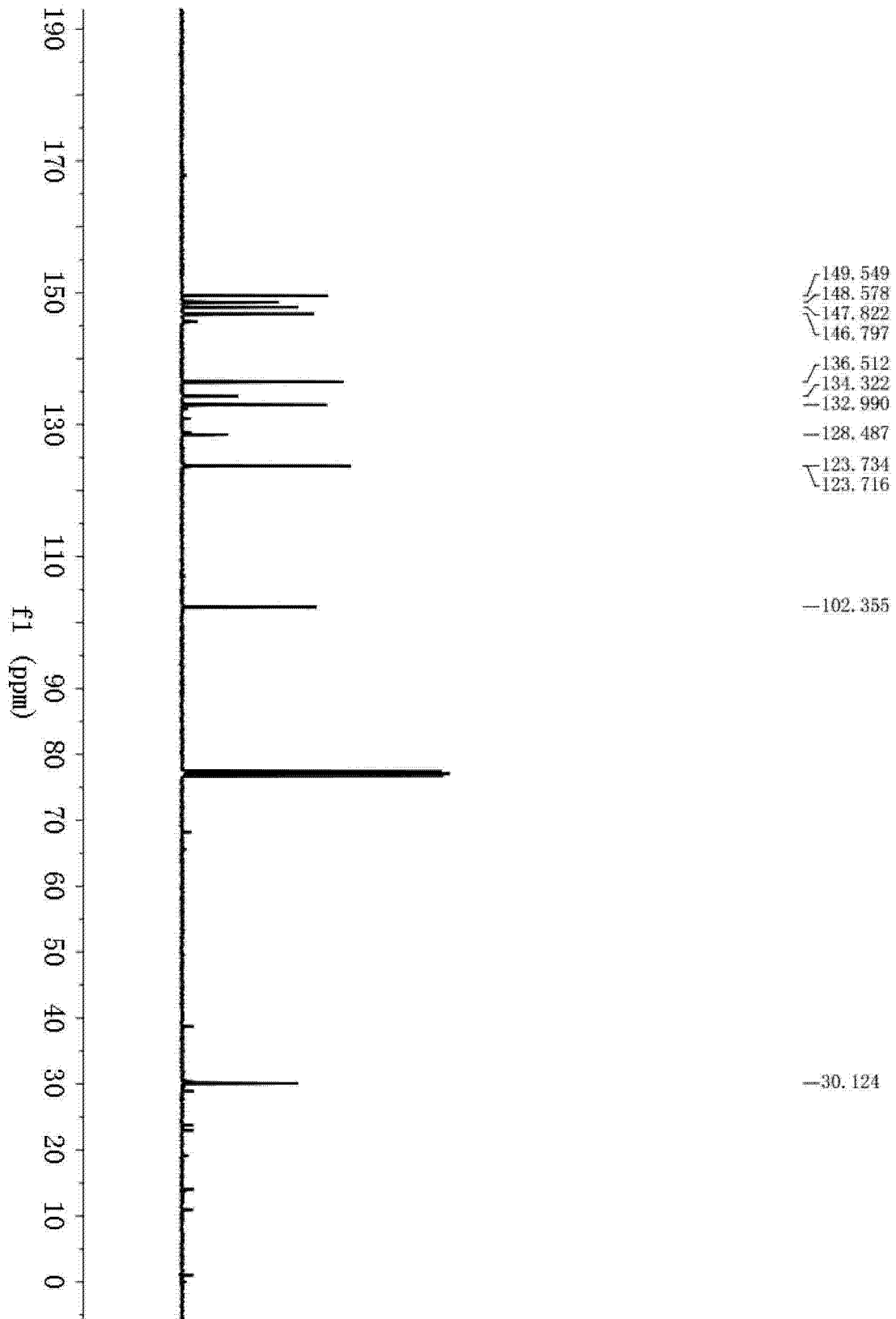


图 16