[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D215/24
C07D215/48

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00811642.3

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1139575C

[22] 申请日 2000.8.10 [21] 申请号 00811642.3

[30] 优先权

[32] 1999.8.13 [33] FR [31] 99/10491

[86] 国际申请 PCT/FR00/02295 2000.8.10

[87] 国际公布 WO01/12597 法 2001.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.10

[71] 专利权人 L·拉峰试验公司

地址 法国迈松阿尔福

[72] 发明人 J·科希 D·彼罗迪

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

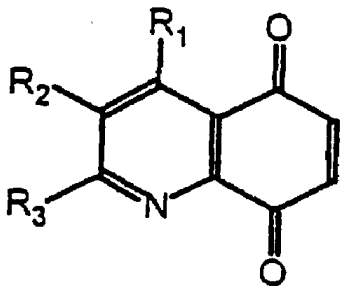
代理人 樊卫民

权利要求书 3 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 喹啉 -5,8 - 二酮的制备方法

[57] 摘要

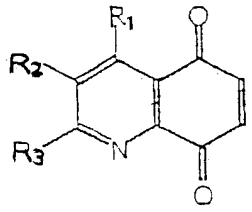
本发明涉及一种通过光诱导 8 - 羟基喹啉的氧化制备式 I 的喹啉 -5，8 - 二酮的方法，其中 R_1，R_2和 R_3如权利要求 1 所定义。



(I)

ISSN1008-4274

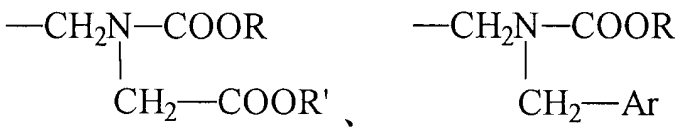
1. 制备下式的喹啉-5,8-二酮的方法:



(I)

其中:

R_1、R_2和R_3选自氢、卤原子、C_1-C_6烷基、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、-CO_2R、-CONHR、-CONRR'-、



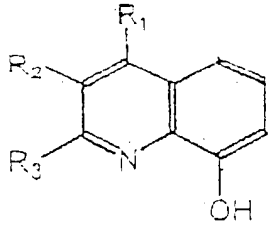
-NH_2、-NHCOR、

、

和SO_3H,

R和R'选自C_1-C_6烷基,Ar选自C_6-C_{14}芳基,

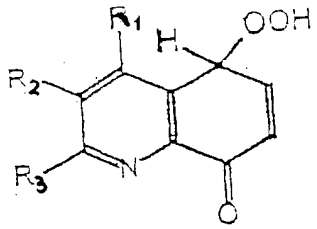
其中,将下式的8-羟基喹啉用氧在光化辐射的作用下、在有机溶剂中和催化量的光敏剂的存在下氧化:



(II)

其中R_1、R_2和R_3具有以上给出的含义,

然后将形成的下式的氢过氧化物:



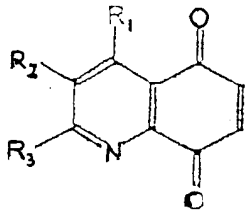
(III)

分解形成式 I 化合物。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中的光敏剂是四苯基卟吩。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法，其中的溶剂是二氯甲烷。

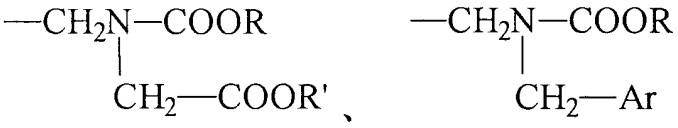
4. 下式的喹啉-5,8-二酮:



(I)

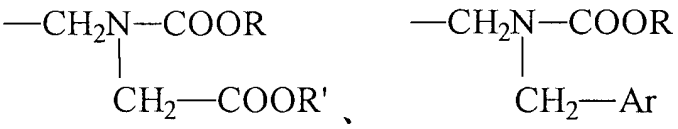
其中:

R_1 选自氢、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、$-CO_2R$、-CONHR、-CONRR'-、$-NH_2$、-NHCOR、



和 SO_3H;

R_2 和 R_3 选自氢、卤原子、C_1－C_6 烷基、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、$-CO_2R$、-CONHR、-CONRR'-、$-NH_2$、-NHCOR、



和 SO_3H;

R 和 R'独立地选自 C_1-C_6 烷基，Ar 是 C_6-C_{14} 芳基，

但不包括如下化合物，其中:

R_1 = H、R_2 = H 并且 R_3 选自 H、CH_3、CN 和 CHO

R_1 = H、R_2 = F 并且 R_3 = H

R_1 = OH、R_2 = H 并且 R_3 = COOH、$COOCH_3$ 或 CH_3

R_1 = OH、R_2 = COOH 或 $COOC_2H_5$ 并且 R_3 = H

R_1 = H、R_2 = H 并且 R_3 = OCH_3

R_1 = OH、R_2 = H 并且 R_3 = H

R_1 = OCH_3、R_2 = H 并且 R_3 = H。

5. 权利要求 4 所述的式 I 的喹啉-5,8-二酮，其中 R_3 选自-CONRR'-、

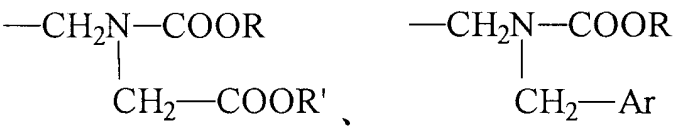


和

。

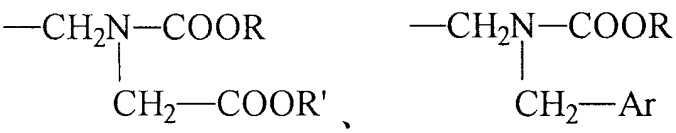
6. 权利要求 4 所述的式 I 的喹啉－5,8－二酮，其中

R_1 选自氢、-CHO、-COOH、-CN、$-CO_2R$、-CONHR、-CONRR'-、$-NH_2$、-NHCOR、



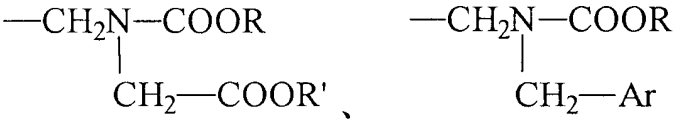
和 SO_3H;

R_2 选自氢、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、-CONHR、-CONRR'-、$-NH_2$、-NHCOR、



和 SO_3H;

R_3 选自氢、-CHO、-COOH、-CN、-CONHR、-CONRR'-、$-NH_2$、-NHCOR、



和 SO_3H;

R 和 R'独立地选自 C_1-C_6 烷基且 Ar 是 C_6－C_{14} 芳基，除了下列化合物，其中

R_1 = H，R_2 = H 且 R_3 选自 H，CN 和 CHO。

喹啉-5,8-二酮的制备方法

本发明涉及喹啉-5,8-二酮的制备方法，该化合物可用作中间体产物，尤其是在制药工业中。

Bracher (Heterocycles, 29, 2093, 1989)曾描述过一种通过用重铬酸盐氧化从 5-氨基-8-羟基喹啉制备喹啉-5,8-二酮的方法。该方法需要带有两种功能基的喹啉母核，因此涉及昂贵且不易获得的原料。S. Ghosh (J. Fluorine Chem., 1994; 67: 53-56)描述了通过对苯醌和取代的二烯之间的环加成反应制得的喹啉-5,8-二酮衍生物。4-氯喹啉-5,8-二酮是合成更复杂的三环或四环化合物的中间体(M. Croisy-Delsey 等，J. Heterocyclic Chem. 1993; 30: 55-60)，而 2-甲氧基喹啉-5,8-二酮是 2,5,8(1H)-喹啉-三酮 N-烷基化的副产物(C. Avendano 等，Synthesis 1991; 727-730)。4-羟基-5,8-喹啉醌可以从 2,5-二甲氧基苯胺以及甲基丙烯酸的酯合成(P. Withopf 等，Tetrahedron, 1987; 43(20): 4549-4554)。喹啉-5,8-二酮和 2-氯-4-甲基喹啉-5,8-二酮是合成氮杂蒽醌衍生物的原料(K.T. Potts 等，J. Org. Chem., 1986: 2011-2021)。由 6-氨基-5,8-二甲氧基喹啉衍生的抗疟药可以用 2-三氟-4-甲基或 2,4-二甲基-喹啉-5,8-二酮制备(C. Temple 等, J. Med. Chem., 1974; 17(6): 615-619)。此外，EP 0433679 描述了作为体内美拉德反应抑制剂的喹啉-5,8-二酮衍生物，该反应与糖尿病的许多后果(神经病、视网膜病)有关(通过糖使蛋白质变性)。

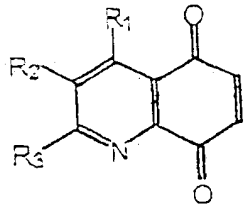
还存在通过苯酚类化合物的光氧化制备醌的方法(例如 Chem. Comm., 2173, 1996)，但从未用该方法合成过杂环化合物、特别是喹啉衍生物。

其原因是，该方法不会因为存在拉电子的吡啶母核而受到阻碍，这一点并不是显而易见的。醌和吡啶母核的氮之间的反应会生成有颜色的聚合物，并且还可能有危险。在使用 5-羟基-异喹啉时会观察到这种情况。

现已发现，一组特定的 8-羟基喹啉化合物可以通过在光敏剂的存在下

进行光氧化反应然后分解中间体羟基过氧化物高产率地生成喹啉-5,8-二酮。

本发明的一个目的是制备下式的喹啉-5,8-二酮的方法:



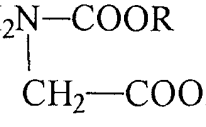
(I)

其中:

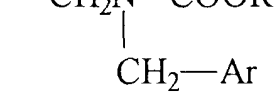
R_1、R_2和R_3选自氢、卤原子、C_1-C_6烷基、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、-CO_2R、-CONHR、-CONR



R'-、-NH_2、-NHCOR、

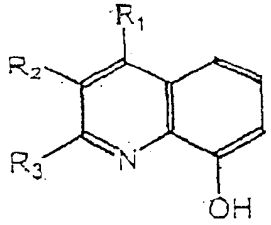


、



、吗啉和SO_3H，R和R'选自C_1-C_6烷基，Ar选自C_6-C_{14}芳基，

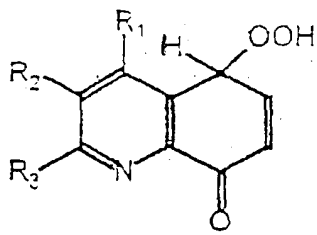
其中，将下式的8-羟基喹啉用氧在光化辐射的作用下、在有机溶剂中和催化量的光敏剂的存在下氧化:



(II)

其中R_1、R_2和R_3具有以上给出的含义，

然后将形成的下式的氢过氧化物:



(III)

分解形成式I化合物。

与氧的氧化反应在可以溶解式II的8-羟基-喹啉原料的有机溶剂中进

行。所述溶剂优选还可以溶解光敏剂。

光敏剂可以是四苯基卟吩(或 TPP)，在该情况下，溶剂可以是二氯甲烷。

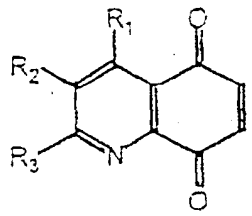
还可以使用其它适宜的光敏剂和溶剂，特别是:

- 玫瑰红在 CH_3CN、MeOH、EtOH、$CHCl_3$ 或水中;
- 亚甲蓝在 CH_3CN、MeOH、EtOH、$CHCl_3$ 或水中;
- 四(4-吡啶基)卟吩在 CH_2Cl_2 或 $CHCl_3$ 中;
- 二氰基萘(DCN)、二氰基蒽(DCA)或二氰基苯(DCB);
- N,N'-二甲基-2,7-二氮杂 pyrenium (DAP^{2+})二(四氟硼酸盐)。

该反应优选在室温(15 至 25℃)以及用可见光照射下进行，并同时喷射氧气，反应时间为 2 至 8 小时。

形成的式 III 的氢过氧化物在搅拌时、特别是在硫酸钠的存在下搅拌时会自发的分解。

本发明还涉及下式的喹啉-5,8-二酮:



(I)

其中:

R_1、R_2 和 R_3 选自氢、卤原子、C_1-C_6 烷基、-CHO、-OH、-OR、-COOH、-CN、$-CO_2R$、-CONHR、-CONR'-、$-NH_2$、-NHCOR、$-CH_2N(COOR)-CH_2-COOR'$、$-CH_2N(COOR)-CH_2-Ar$、吗啉和 SO_3H，R 和 R'选自 C_1-C_6 烷基，Ar 选自 C_6-C_{14} 芳基，

但不包括如下化合物，其中:

R_1 = H、R_2 = H 并且 R_3 选自 H、CH_3、CN 和 CHO，

R_1 = H 或 CH_3、R_2 = F 并且 R_3 = H

R_1 = Cl、R_2 = H 并且 R_3 = H

$R_1 = OH$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = COOH$、$COOCH_3$ 或 CH_3

$R_1 = OH$、$R_2 = COOH$ 或 $COOC_2H_5$ 并且 $R_3 = H$

$R_1 = H$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = OCH_3$

$R_1 = OH$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = H$

$R_1 = OCH_3$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = H$

$R_1 = CH_3$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = Cl$

$R_1 = CH_3$、$R_2 = H$ 并且 $R_3 = CH_3$

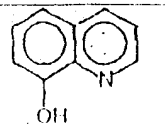
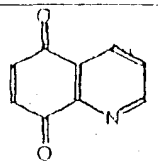
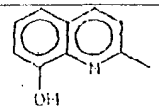
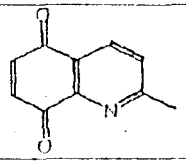
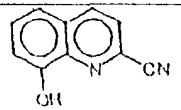
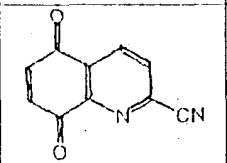
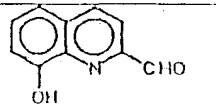
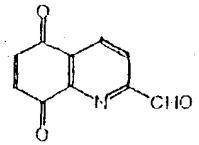
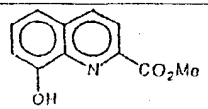
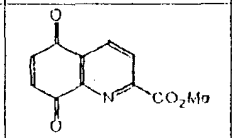
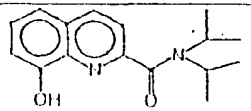
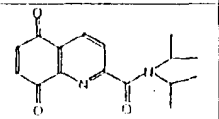
实施例

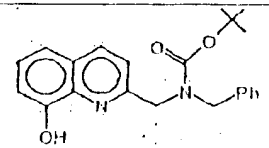
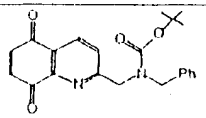
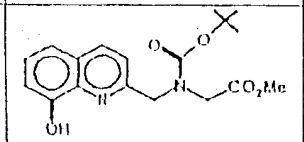
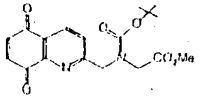
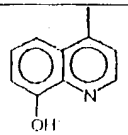
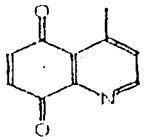
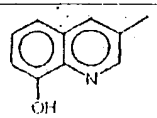
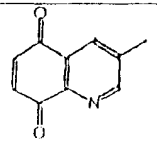
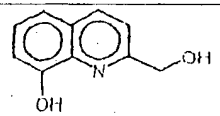
以下将给出用于实施本发明方法的实施例。

一般方法

将式 II 化合物(2mmol)的二氯甲烷(或其它溶剂，如果不溶的话)(20ml)溶液在含有催化量四苯基卟吩(TPP, 6mg, 即 0.5mol%)的 Pyrex 平底烧瓶中于 20℃下(用水冷却)用可见光(1500W 氙弧光灯，用滤光片使照射光> 495nm)照射并同时喷射氧气 2-8 小时(通过 TLC 监测反应)。然后将照射后的溶液倒在干燥的硫酸钠(3g)上，室温搅拌 12 小时然后过滤。蒸除溶剂并将得到的粗品醌通过硅胶柱色谱纯化。

在下表中总结了各实施例的情况。

实施例	化合物 II	溶剂	时间	化合物 II 回收%	化合物 I	产率(对 SiO_2 纯化)	相对于转化的底物之产率
1		CH_2Cl_2	2h 30	/		82% (95% 粗 近乎纯)	82%
2		CH_2Cl_2	2h 30	/		80% (98% 粗 近乎纯)	80%
3		CH_2Cl_2	8h	15%		73%	86%
4		CH_2Cl_2	5h 30	25%		51%	68%
5		CH_2Cl_2	2h	/		81%	81%
6		CH_2Cl_2	2h	/		89%	89%

实施例	化合物 II	溶剂	时间	化合物 II 回收%	化合物 I	产率(对 SiO_2 纯化)	相对于转化的底物之产率
7		CH_2Cl_2	2h 30	/		53%	53%
8		CH_2Cl_2	2h	21%		50%	63%
9		CH_2Cl_2	2h	/		72%	72%
10		CH_2Cl_2	2h	/		82%	82%
比较性实施例		CH_2Cl_2	2h	>80%		/	/

以下将给出所得产物的特征。

实施例 1 的产物:

- 深黄色固体; m.p. = 120-122℃
- IR ($CHCl_3$) :1670 cm^{-1}
- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$) : δ 7.08 (d, 1H, J = 11 Hz); 7.18 (d, 1H, J = 11 Hz); 7.73 (m; 1H); 8.44 (m, 1H) ; 9.07 (m, 1H)) ppm
- ^{13}C NMR 75 MHz ($CDCl_3$) : δ 127.9 (d) ; 129.1 (s); 134.6 (d); 138.0 (d); 139.1 (d); 147.4 (s); 154.8 (d) ; 183.2 (s); 184.5 (s) ppm。
- MS $C_9H_5NO_2$ (相对强度) : m/z 159 (M^+, 100); 131 (25); 103 (51)。

实施例 2 的产物:

- 深黄色固体; m.p. = 135-140℃(分解)
- IR ($CHCl_3$) : 1670 cm^{-1}
- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$) : δ 2.80 (s, 3H) 7.03 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7.13 (d, 1H, J = 11 Hz); 7.58 (d, 1H, J = 8 Hz); 8.30 (d, 1H, J = 8 Hz) ppm。
- ^{13}C NMR 75 MHz ($CDCl_3$) : δ 25.3 (q); 127.0 (s) 127.8 (d); 134.6 (d); 137.9 (d); 138.8 (d); 146.9 (s); 165.2 (s); 183.5 (s): 184.6 (s) ppm。

实施例 3 的产物:

- 深黄绿色固体; m.p. = 170-172℃
- IR ($CHCl_3$) : 2250; 1680 cm^{-1}
- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 7.20 (d, 1H, J = 11 Hz); 7.30 (d, 1H, J = 11 Hz); 8.12 (d, 1H, J = 8 Hz); 8.64 (d, 1H, J = 8 Hz) ppm。
- ^{13}C NMR 75 MHz ($CDCl_3$): δ 115.7 (s); 130.1 (s); 131.9 (d); 136.4 (d); 138.2 (s); 138.3 (d); 139.7 (d) ; 147.9 (s); 181.1 (s); 182.8 (s) ppm。

实施例 4 的产物:

- 深黄绿色固体; m.p. = 185-187℃
- IR ($CHCl_3$) : 1720; 1680 cm^{-1}
- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 7.20 (d, 1H, J = 11 MHz) 7.30 (d, 1H; J = 11 Hz); 8.34 (d, 1H, J = 8 Hz); 8.6 (d, 1H, J = 8 Hz); 10.32 (s, 1H) ppm。
- ^{13}C NMR 75 MHz ($CDCl_3$): δ 124.9 (d) ; 131.2 (s) 136.4 (d); 138.3 (d); 139.6 (d); 147.6 (s); 155.5 (s); 182.4 (s); 183.6 (s); 191.8 (d) ppm。
- MS $C_{10}H_5NO_3$ (相对强度): m/z 187 (M^+, 17); 159 (100); 103 (32)。

实施例 5 的产物:

- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 4.07 (s, 3H) ; 7.16 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.27 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 8.50 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 8.61 (d, 1H, J = 8.1 Hz) ppm。

实施例 6 的产物:

- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 1.25 (d, 6H, J = 7.2 Hz); 1.55 (d, 6H, 7.2 Hz); 3.62 (七重峰, 1H, J = 7.2 Hz) ; 3.82 (七重峰, 1H, J = 7.2 Hz) ; 7.07 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ppm。

实施例 7 的产物:

- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): (2 种旋转异构体, 约 50:50) δ 1.40 和 1.50 (s, 9H); 4.50 和 4.55 (s, 2H); 4.70 和 4.77 (s, 2H); 7.03 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.15-7.35 (m, 5H); 7.48 和 7.61 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ppm。

实施例 8 的产物:

- ^1H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): (2 种旋转异构体, 约 50:50) δ 1.40 和

1.47 (s, 9H); 3.70 和 3.72 (s, 3H); 4.02 和 4.13 (s, 2H); 4.80 和 4.83 (s, 2H); 7.04 和 7.06 (d, 1H, J = 10.5 Hz); 7.13 和 7.15 (d, 1H, J = 10.5Hz); 7.89 和 7.91 (d, 1H, J = 8.3 Hz) ; 8.42 和 8.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz) ppm。

实施例 9 的产物:

- ^{1}H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 2.81 (s, 3H) ; 7.00 (d, 1H, J = 10.4 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 10.4 Hz); 7.48 (d, 1H, J = 4.9 Hz); 8.86 (d, 1H, J = 4.9 ppm)。
- MS [$C_{10}H_7NO_2$] (相对强度) : m/z 173 (M^+, 100); 145 (35); 117 (23); 91 (28)。

实施例 10 的产物:

- ^{1}H NMR 300 MHz ($CDCl_3$): δ 2.55 (s, 3H); 7.04 (d, 1H, J = 10.4 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 10.4 Hz); 8.20 (s, 1H); 8.88 (s, 1H) ppm
- MS [$C_{10}H_7NO_2$] (相对强度) : m/z 173 (M^+, 100); 145 (23); 117 (34); 91 (28)。

可以看出，该方法的成功严格地取决于原料的性质。例如，其中 R_3 是-CH_2OH 基团的式 II 化合物不能转化成式 I 的产物，而是形成了棕色的颜色并发生了聚合反应。