



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106220552 B

(45)授权公告日 2019.02.15

(21)申请号 201610638177.3

(22)申请日 2016.08.04

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106220552 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(73)专利权人 温州大学

地址 325035 浙江省温州市瓯海区东方南路38号温州市国家大学科技园孵化器

(72)发明人 钱鹏程 张景峰

(74)专利代理机构 广州市华学知识产权代理有限公司 44245

代理人 尹明明

(51)Int.Cl.

C07D 209/48(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 101293864 A,2008.10.29,

CN 101580501 A,2009.11.18,

CN 102336699 A,2012.02.01,

CN 104447496 A,2015.03.25,

WO 2010104324 A3,2011.01.27,

US 4362879 A,1982.12.07,

US 4339382 A,1982.07.13,

Mingliang Zhang等."Construction of Isoquinolin-1(2H)-ones by Copper-

Catalyzed Tandem Reactions of 2-(1-

Alkynyl)benzaldimines with Water".《Eur.

J. Org. Chem.》.2015,第5914-5918页.

审查员 旭昀

权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的制备方法

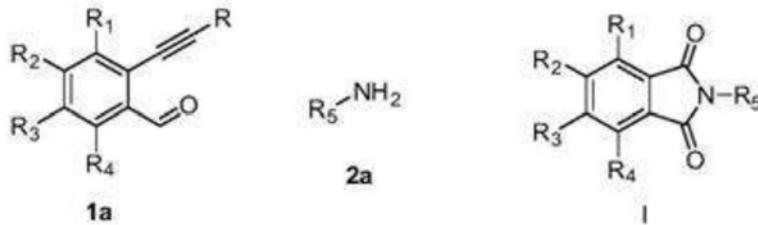
(57)摘要

本发明涉及一种2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的制备方法,以2-炔基-苯甲醛类化合物及伯胺为反应原料,在铜盐为催化剂的条件下,以良好的收率获得2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物。该方法具有合成路线简单、反应条件温和、底物适应范围广、收率高,反应过程容易控制,可实施性强的优点。

1. 一种式I所示的2-取代-异吲哚-1,3-二酮的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

a) 在氧气气氛或空气气氛下,以铜盐为催化剂、在60-140℃条件下将式1a的化合物与式2a的化合物在有机溶剂中进行反应;

b) 将反应后的混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I所示的化合物;其中所述式1a,式2a和式I的化合物结构式如下:



所述式1a,式2a,和式I中,

R是H、C₁至C₂₀的烷基、C₂至C₂₀的烯基、C₂至C₂₀的炔基、取代的C₁至C₂₀的烷基、取代的C₂至C₂₀的烯基、取代的C₂至C₂₀的炔基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基;

R₁-R₄任选地是H、-OH、-卤素、-NO₂、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁、C₁至C₂₀的烷基、C₂至C₂₀的烯基、C₂至C₂₀的炔基、取代的C₁至C₂₀的烷基、取代的C₂至C₂₀的烯基、取代的C₂至C₂₀的炔基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基;并且任选地、上述R₁-R₄中任选地两个相邻的基团相连,以与上述结构中的苯环上的碳原子形成环状结构;

R₅为C₁至C₂₀的烷基、取代的C₁至C₂₀的烷基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基;

所述取代基为卤素、-NO₂、-OH、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁;其中,R₆-R₁₁独立地选自C₁至C₂₀的烷基、取代的C₁至C₂₀的烷基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,

R是H、C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基;

R₁-R₄任选地是H、-卤素、-NO₂、C₁至C₆的烷基、取代的C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、取代的C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基;

R₅为C₁至C₆的烷基、取代的C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、取代的C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,

R是H、C₁至C₆的烷基、环丙基、环己基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吲哚基;

R₁-R₄是H、-卤素、-NO₂、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁、C₁至C₆的烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基;其中R₆-R₁₁独立地选自C₁至C₆的烷基;

R₅是环丙基、环己基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基。

4. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备方法,其特征在于,所述铜盐为卤化铜、卤化

亚铜、Cu(OTf)₂、Cu(OAc)₂、Cu(acac)₂中的任意一种或几种的混合物。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述的卤化铜为CuBr₂、CuCl₂;所述的卤化亚铜为CuI、CuBr、CuCl。

6. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙腈、丁腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯乙烷中的任意一种或几种的混合物。

7. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤a)反应温度为80-120℃;步骤a)的反应时间为6-24小时。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述的步骤a)的反应时间为12小时。

9. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤a)中式1a与式2a的摩尔比为1:1.5-3.0;所述铜盐的加入量以1a的摩尔数计为3-10%。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤a)中式1a与式2a的摩尔比为1:2。

一种2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的制备方法

技术领域

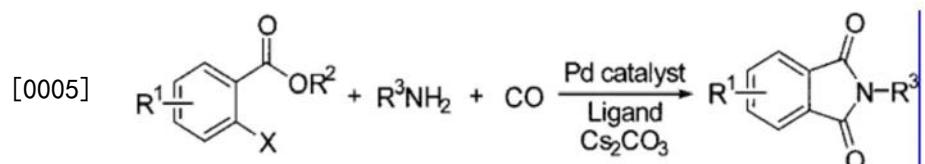
[0001] 本发明属于异吲哚类衍生物的制备领域,具体涉及一种2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 异吲哚-1,3-二酮衍生物,其具有酞酰亚胺(邻苯二甲酰亚胺,Phthalimide)结构单元,作为一些具有重要生物活性的化合物的关键结构单元,广泛应用于生产农药、染料、香料和医药、橡胶助剂CTP,另外还可用于生产高效离子交换树脂、表面活性剂、重金属萃取剂等。2-取代苯基异吲哚-1,3-二酮(SPIIDO)衍生物是当前最重要的原卟啉原氧化酶抑制剂之一,它不仅具有高活性和环境友好的特点,而且该衍生物的结构多样性也十分令人瞩目。近年来,人们还通过研究发现该类化合物可用作消炎及抗血管生成药物,以及可以作为潜在的抗艾滋病、麻风病及其它疾病的药物。由于2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物在工业、药物及生物上具有重要用途,人们对于2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的性质进行了广泛而深入的研究,而2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的合成途径也引起了广泛的关注。

[0003] 对于2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的合成,本领域最广为公知的方法是通过邻苯二甲酸酐与一元胺的反应而得到(参见现有技术文献1:W02007132990,2007;现有技术文献2:“Re-examination of Microwave-Induced Synthesis of Phthalimides”,Thierry Vidal,Tetrahedron 56 (2000) 5473-5478)。

[0004] 现有技术文献3(“Palladium-Catalyzed One-Step Synthesis of Isoindole-1,3-diones by Carbonylative Cyclization of o-Halobenzoates and Primary Amines”,Shilpa A.Worlikar,J.Org.Chem.2008,73,7175-7180)则是公开了如下方法:



[0006] 该方法的不足之处在于催化体系涉及昂贵的钯催化剂、配体,反应条件要求高,还涉及有毒气体CO的使用,存在安全隐患。

发明内容

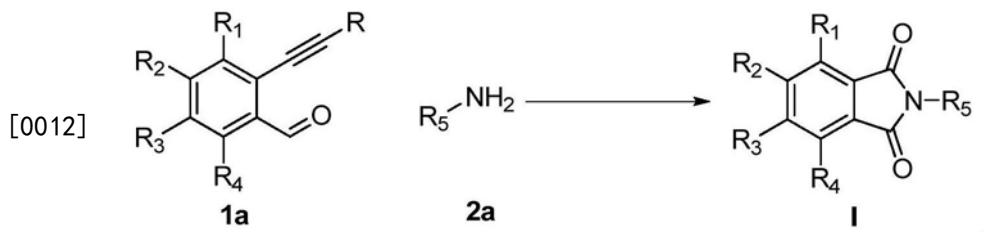
[0007] 本发明的目的在于针对现有技术的不足,提供一种合成2-取代-异吲哚-1,3-二酮衍生物的新方法,该方法具有合成路线简单、反应条件温和、底物适应范围广、收率高等优点,反应过程容易控制,可实施性强。

[0008] 本发明是通过如下技术方案实现的:

[0009] a) 在氧气气氛或空气气氛下,以铜盐为催化剂、在60-140℃条件下将式1a的化合物与式2a的化合物在有机溶剂中进行反应;

[0010] b) 将反应后的混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I所示的化合物。

[0011] 反应路线如下：



[0013] 所述式1a, 式2a, 和式I中,

[0014] R是H、C₁至C₂₀的烷基、C₂至C₂₀的烯基、C₂至C₂₀的炔基、取代的C₁至C₂₀的烷基、取代的C₂至C₂₀的烯基、取代的C₂至C₂₀的炔基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基。

[0015] R₁-R₄任选地是H、-OH、-卤素、-NO₂、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁、C₁至C₂₀的烷基、C₂至C₂₀的烯基、C₂至C₂₀的炔基、取代的C₁至C₂₀的烷基、取代的C₂至C₂₀的烯基、取代的C₂至C₂₀的炔基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基；并且任选地、上述R₁-R₄中任选地两个相邻的基团可以相连，以与上述结构中的苯环上的碳原子形成环状结构。

[0016] R₅为C₁至C₂₀的烷基、取代的C₁至C₂₀的烷基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基。

[0017] 所述取代基为卤素、-NO₂、-OH、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁；

[0018] 其中，R₆-R₁₁独立地选自C₁至C₂₀的烷基、取代的C₁至C₂₀的烷基、C₃至C₂₀的环烷基、取代的C₃至C₂₀的环烷基、C₆至C₂₀的芳基、C₅至C₂₀的杂芳基、取代的C₆至C₂₀的芳基或者取代的C₅至C₂₀的杂芳基。

[0019] 优选地、本发明所述式1a, 式2a, 和式I中, R是H、C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基。

[0020] R₁-R₄任选地是H、-卤素、-NO₂、C₁至C₆的烷基、取代的C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、取代的C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基。

[0021] R₅为C₁至C₆的烷基、取代的C₁至C₆的烷基、C₃至C₆的环烷基、取代的C₃至C₆的环烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基、取代的C₆至C₁₂的芳基或者取代的C₅至C₁₂的杂芳基。

[0022] 进一步优选地、本发明所述式1a, 式2a, 和式I中, R优选的是H、C₁至C₆的烷基、环丙基、环己基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吲哚基。

[0023] R₁-R₄优选地是H、-卤素、-NO₂、-COO-R₆、-OCO-R₇、-CO-R₈、-N(R₉) (R₁₀)、-OR₁₁、C₁至C₆的烷基、C₆至C₁₂的芳基、C₅至C₁₂的杂芳基；其中R₆-R₁₁独立地选自C₁至C₆的烷基。

[0024] R₅优选的是环丙基、环己基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基。

[0025] 本发明中上述步骤a) 的反应中, 所使用的铜盐为卤化铜、卤化亚铜、Cu(OTf)₂、Cu(OAc)₂、Cu(acac)₂中的任意一种或几种的混合物。令人惊奇的是, 当催化剂替换为其它的过渡金属化合物时, 例如氯化钴、氯化钯、醋酸钯或者氯化铁时, 通过TLC检测该反应没有发生。

[0026] 进一步地、所述铜盐为卤化铜、卤化亚铜、Cu(OTf)₂、Cu(OAc)₂、Cu(acac)₂中的任意一种或几种的混合物, 其中所述的卤化铜为CuBr₂、CuCl₂; 所述的卤化亚铜为CuI、CuBr、

CuCl₂。

[0027] 本发明中上述步骤a)的反应中,所使用的有机溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯乙烷、丁腈中的任意一种或几种的混合物。特别优选为甲苯、乙腈和丁腈。

[0028] 本发明中上述步骤a)的反应中,反应温度优选为80-120℃,优选为80-100℃;步骤a)的反应时间为6-24小时,优选为12小时。

[0029] 本发明中上述步骤a)的反应中,式1a与式2a的摩尔比为1:1.5-3.0、优选为1:2;所述铜盐的加入量以1a的摩尔数计为3-10%。

[0030] 本发明中上述步骤a)的反应中,反应气氛为空气气氛或氧气气氛,其中氧气气氛可以通过本领域常规的方法提供,例如氧气气球等。当在惰性气氛条件下、例如氩气、氮气等条件下进行反应时,该反应是不发生的。

[0031] 本发明中所使用的原料及试剂均可以通过商业购买而获得,式1a的部分反应原料可以通过常规的合成方法例如通过sonogashira偶联反应进行制备得到。

[0032] 本发明技术方案取得了如下有益效果:

[0033] 1. 合成路线简单、反应条件温和、底物适应范围广、收率高,经柱层析分离收率最高可达到86%;

[0034] 2. 反应体系涉及的各种试剂价格便宜、原料易得,反应过程容易控制,可实施性强。

附图说明

[0035] 图1为实施例1制备得到的产物的核磁共振氢谱图。

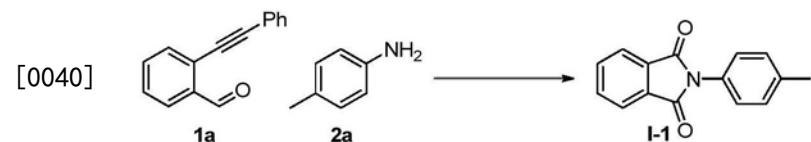
[0036] 图2为实施例1制备得到的产物的核磁共振碳谱图。

具体实施方式

[0037] 下面通过具体实施例对本发明的方法进行说明,但本发明并不局限于此。

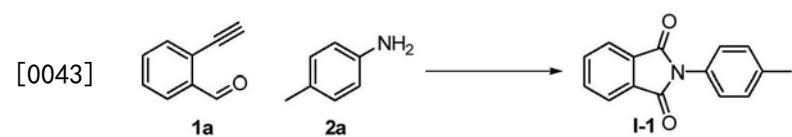
[0038] 下述实施例中所述实验方法,如无特殊说明,均为本领域常规方法。

[0039] 实施例1



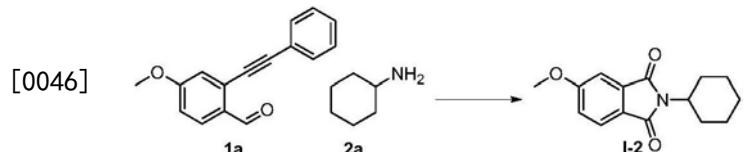
[0041] 以50mL的圆底烧瓶为反应器,加入0.2mmol的1a所示的邻苯乙炔基苯甲醛,1.5当量(0.3mmol)的式2a所示的对甲基苯胺和10mol%的CuBr₂作催化剂,再加入2mL甲苯作为反应溶剂,置换反应气氛为O₂气氛(1atm),然后置于调节温度为100℃的配备磁力搅拌器的油浴锅中搅拌,反应6小时后,通过TLC检测直到反应完全。然后将反应混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I-1所示的目标化合物,产率为86%。

[0042] 实施例2



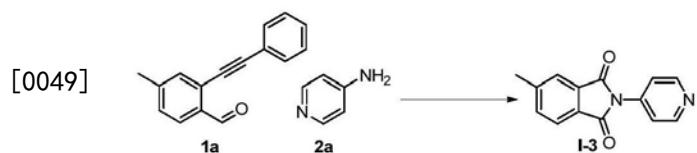
[0044] 以50mL的圆底烧瓶为反应器,加入0.2mmol的1a所示的邻乙炔基苯甲醛,1.5当量(0.3mmol)的式2a所示的对甲基苯胺和10mol%的Cu(O Tf)₂作催化剂,再加入2mL乙腈作为反应溶剂,以O₂气球提供反应气氛,然后置于调节温度为100℃的配备磁力搅拌器的油浴锅中搅拌,反应10小时后,通过TLC检测直到反应完全。然后将反应混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I-1所示的目标化合物,产率为73%。

[0045] 实施例3



[0047] 以50mL的圆底烧瓶为反应器,加入0.2mmol的1a所示的2-苯乙炔基-4-甲氧基苯甲醛,1.5当量(0.3mmol)的式2a所示的环己基胺和10mol%的CuBr₂作催化剂,再加入2mL甲苯作为反应溶剂,置换反应气氛为O₂气氛(1atm),然后置于调节温度为100℃的配备磁力搅拌器的油浴锅中搅拌,反应10小时后,通过TLC检测直到反应完全。然后将反应混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I-2所示的目标化合物,产率为59%。

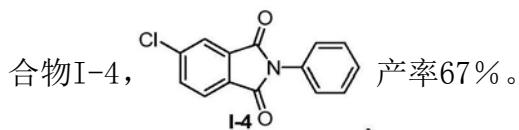
[0048] 实施例4



[0050] 以50mL的圆底烧瓶为反应器,加入0.2mmol的1a所示的2-苯乙炔基-4-甲基苯甲醛,1.5当量(0.3mmol)的式2a所示的对氨基吡啶和10mol%的Cu(OAc)₂作催化剂,再加入2mL乙腈作为反应溶剂,置换反应气氛为O₂气氛(1atm),然后置于调节温度为120℃的配备磁力搅拌器的油浴锅中搅拌,反应8小时后,通过TLC检测直到反应完全。然后将反应混合液经过滤、减压浓缩、柱层析分离,得到式I-3所示的目标化合物,产率为81%。

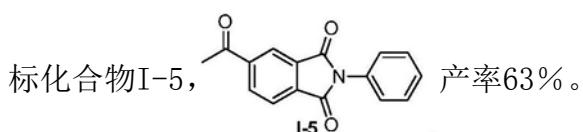
[0051] 实施例5

[0052] 以2-苯乙炔基-4-氯苯甲醛、苯胺为反应原料,按实施例1的制备步骤,得到目标化



[0053] 实施例6

[0054] 以2-苯乙炔基-4-乙酰基苯甲醛、苯胺为反应原料,按实施例1的制备步骤,得到目



[0055] 对比实施例1

[0056] 以邻苯乙炔基苯甲醛、对甲基苯胺为反应原料,以10mol%氯化钯作为催化剂替代铜盐,其余试剂及步骤与实施例1相同,反应24小时后,仅可以通过GC检测到痕量的目标产物。

[0057] 对比实施例2

[0058] 以邻苯乙炔基苯甲醛、对甲基苯胺为反应原料,以10mol%氯化钴作为催化剂替代铜盐,其余试剂及步骤与实施例1相同,反应24小时后,反应不发生。

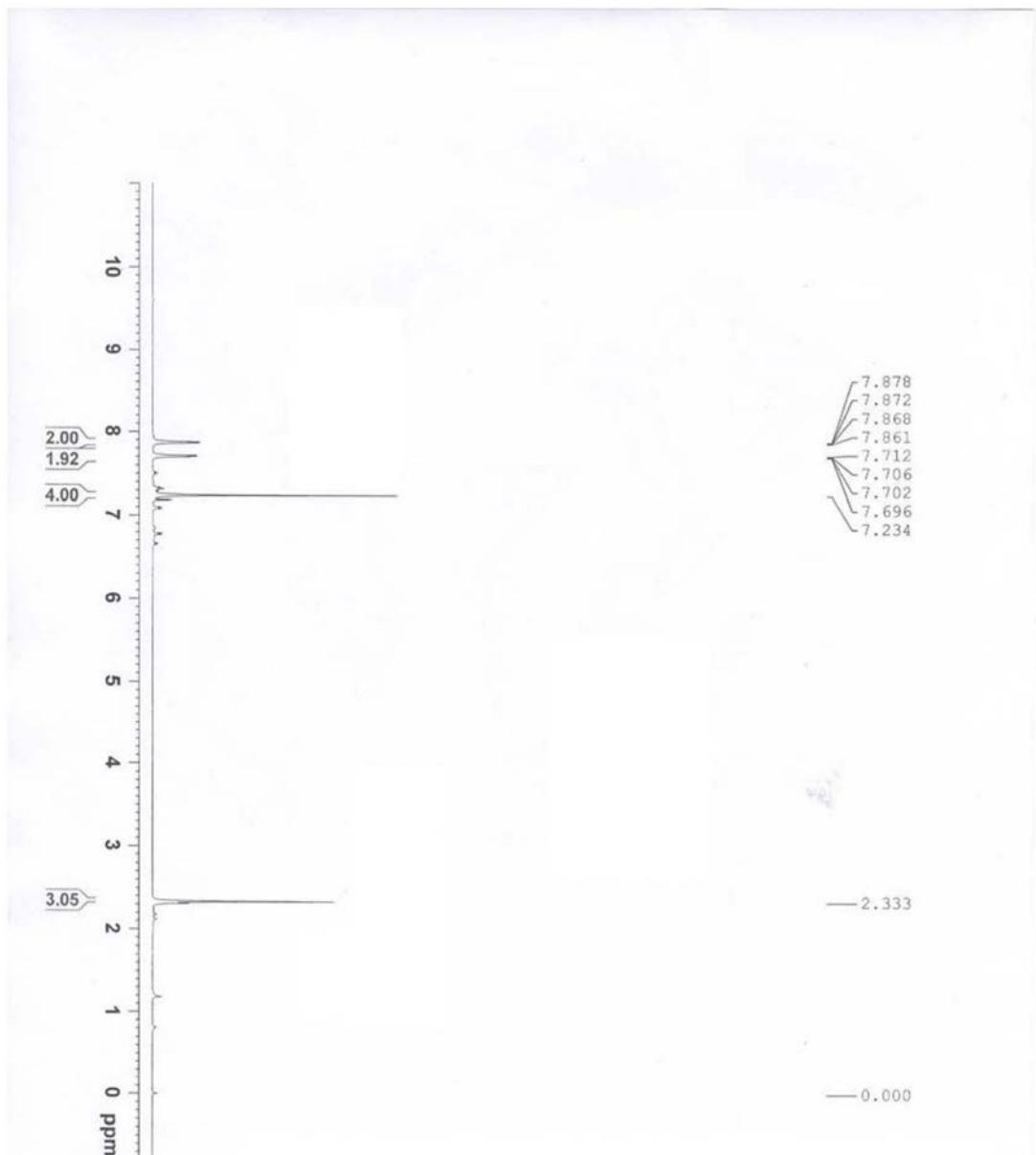


图1

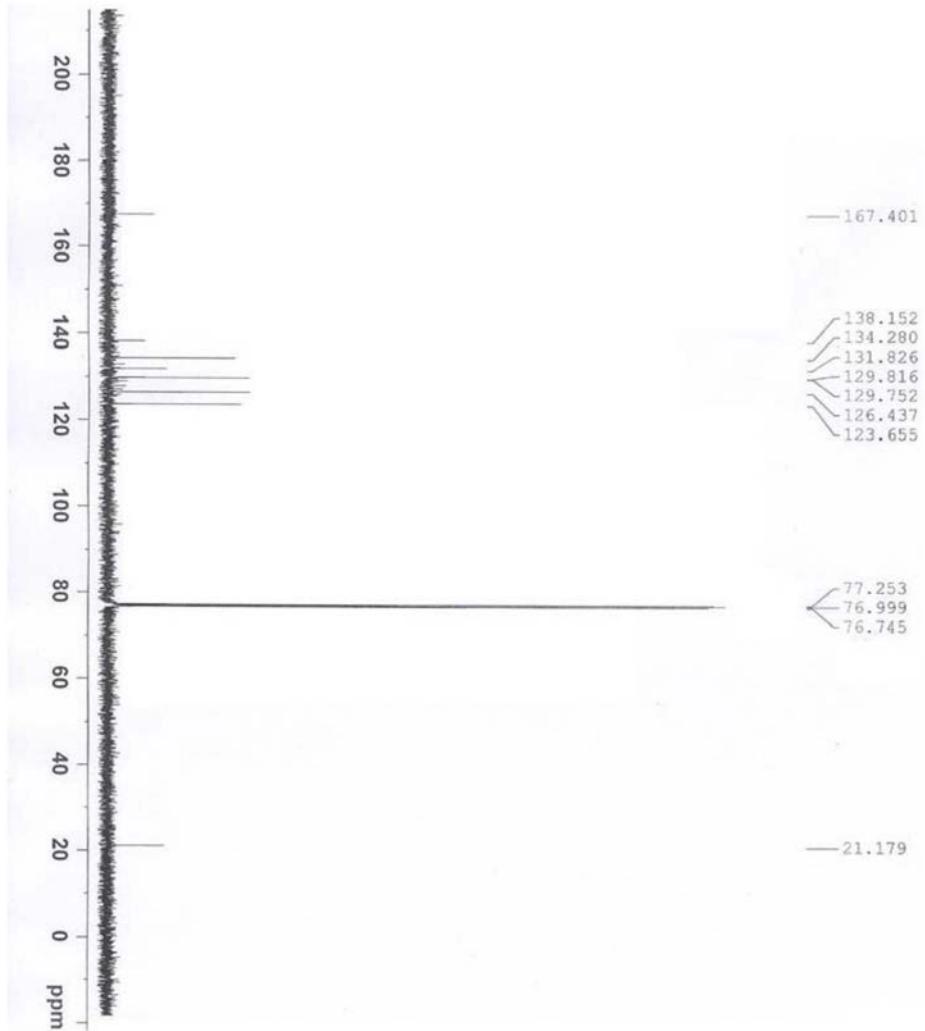


图2