



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105712918 A

(43)申请公布日 2016.06.29

(21)申请号 201610052862.8

(22)申请日 2016.01.26

(71)申请人 高玉化

地址 273200 山东省济宁市泗水县高峪镇
上下峪村

(72)发明人 高玉化

(74)专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理
有限公司 11246

代理人 龚燮英

(51)Int.Cl.

C07D 205/08(2006.01)

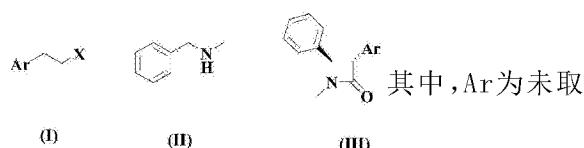
权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种医药中间体内酰胺化合物的合成方法

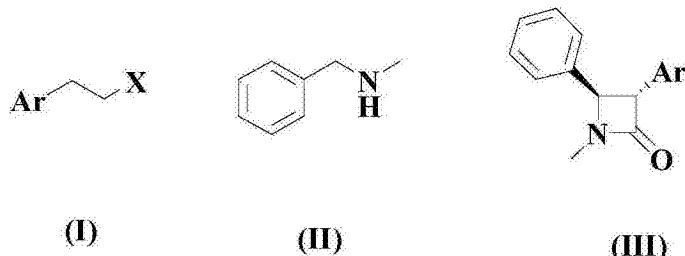
(57)摘要

本发明涉及一种下式(III)所示内酰胺化合物的合成方法，所述方法包括：在溶剂中，于催化剂、氧化剂、碱和添加剂的存在下，下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应，反应结束后经后处理，从而得到所述式(III)化合物，



代或带有取代基的苯基、未取代或带有取代基的噻吩基或者未取代或带有取代基的萘基，所述取代基为C₁—C₆烷基、C₁—C₆烷氧基或卤素；X为卤素。所述方法通过催化剂、氧化剂、碱和添加剂以及溶剂的综合选择与协同，从而可以高产率得到目的产物，在有机合成尤其是医药中间体合成领域具有良好的应用前景和工业化生产潜力。

1. 一种下式(III)所示内酰胺化合物的合成方法,所述方法包括:在溶剂中,于催化剂、氧化剂、碱和添加剂的存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,反应结束后经后处理,从而得到所述式(III)化合物,



其中,Ar为未取代或带有取代基的苯基、未取代或带有取代基的噻吩基或者未取代或带有取代基的萘基,所述取代基为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;

X为卤素。

2.如权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述催化剂为摩尔比为9:1的溴化锶与有机铁化合物的混合物;其中,所述有机铁化合物为二茂铁、氨基二茂铁、乙烯基二茂铁或1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐中的任意一种,最优选为1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐。

3.如权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于:所述氧化剂为双(三氟乙酸)碘苯($\text{PhI}(\text{TFA})_2$)、二乙酸碘苯($\text{PhI}(\text{OAc})_2$)、叔丁基过氧化氢(TBHP)、过氧化二苯甲酰或2-碘酰基苯甲酸(IBX)中的任意一种,最优选为2-碘酰基苯甲酸(IBX)。

4. 如权利要求1-3任一项所述的合成方法，其特征在于：所述碱为N-甲基吗啉、吗啉、哌嗪、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺中的任意一种，最优选为N-甲基吗啉。

5. 如权利要求1-4任一项所述的合成方法,其特征在于:所述添加剂为二(三环己基膦)氯化镍($\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$)。

6. 如权利要求1-5任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与式(II)化合物的摩尔比为1:1.4-2。

7.如权利要求1-6任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与催化剂的摩尔比为1:0.1-0.2。

8.如权利要求1-7任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与氧化剂的摩尔比为1:1.5-2.5。

9.如权利要求1-8任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与碱的摩尔比为1:1-1.6。

10. 如权利要求1-9任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与添加剂的摩尔比为1:0.3-0.4。

一种医药中间体内酰胺化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种酰胺化合物的合成方法,更特别地涉及一种医药中间体内酰胺化合物的合成方法,属于医药中间体合成领域。

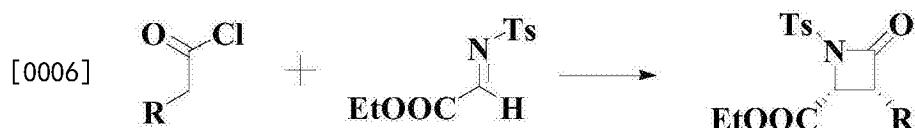
背景技术

[0002] 内酰胺是一种重要的杂环化合物,其在化学、生物、医药等领域均具有十分广泛的应用,例如:其可用于制作抗菌药物如盘尼西林、头孢菌素、碳青霉烯等。此外,内酰胺化合物也可作为各类药物、功能材料的合成中间体。

[0003] 因此,开发内酰胺化合物的新型合成工艺一直是众多科学工作者所关注的热点问题,其对药物的合成与设计具有积极的影响。

[0004] 据统计,现有技术已经报道了许多内酰胺化合物的合成方法,并有多篇综述性文献进行了归纳整理。例如:

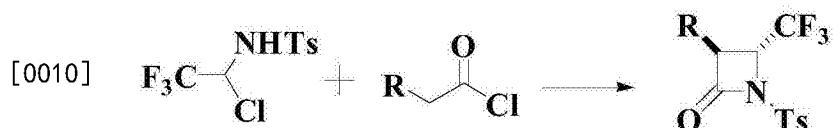
[0005] Stefan France等(“A Tandem Nucleophile/Lewis Acid Promoted Synthesis of β -Lactams”,Organic Letters,2002,4,1603-1605)报道了一种由路易斯酸和亲核体构成的双功能催化剂催化制备内酰胺的方法,其反应式如下:



[0007] Iwao Hachiya等(“Stereodivergent Synthesis of β -Lactams Using Thermal Rearrangement of Aminocyclobutenones”,Organic Letters,2009,11,3266-3268)报道了一种通过共轭加成构建内酰胺的方法,并可实现构型的控制,其反应式如下:



[0009] Vitaliy Petrik等(“Diastereoselective synthesis of trans-trifluoro-methyl- β -lactams and α -alkyl- β -trifluoromethyl- β -amino esters”,Tetrahedron,2011,67,3254-3259)报道了一种酰氯参与的制备内酰胺的反应方法,其反应式如下:



[0011] 如上所述,现有技术中公开了多种内酰胺的合成方法。然而,这些方法的选择性、反应收率仍然有待进一步提高,且底物来源需要拓展。

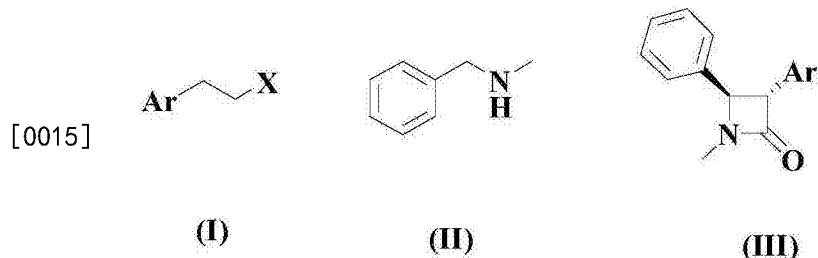
[0012] 因此,本发明通过深入挖掘学术期刊的内涵,结合具体的实验探索,在理论与实践相结合的基础上成功开发了一种内酰胺化合物的催化合成方法,该方法采用新型底物用于制备内酰胺,并采用了多组分试剂组合,协同催化物料的正向反应,大大提高了产物的选择

性和反应收率,有利于提高企业的经济效益,具备广泛的市场前景。

发明内容

[0013] 为了克服上述所指出的诸多缺陷,本发明人进行了深入的研究和探索,在付出了足够的创造性劳动后,从而完成了本发明。

[0014] 具体而言,本发明的技术方案和内容涉及可用作医药中间体的一种下式(III)所示内酰胺化合物的合成方法,所述方法包括:在溶剂中,于催化剂、氧化剂、碱和添加剂的存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,反应结束后经后处理,从而得到所述式(III)化合物,



[0016] 其中,Ar为未取代或带有取代基的苯基、未取代或带有取代基的噻吩基或者未取代或带有取代基的萘基,所述取代基为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;

[0017] X为卤素。

[0018] 在本发明的所述合成方法中，所述C₁-C₆烷基的含义是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，非限定性地例如可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基等。

[0019] 在本发明的所述合成方法中,所述C₁-C₆烷氧基的含义是指具有上述含义的C₁-C₆烷基与氧原子相连后得到的基团。

[0020] 在本发明的所述合成方法中，所述卤素为卤族元素，例如可为F、Cl、Br或I。

[0021] 在本发明的所述合成方法中，所述催化剂为摩尔比为9:1的溴化锶与有机铁化合物的混合物。

[0022] 其中,所述有机铁化合物为二茂铁、氨基二茂铁、乙烯基二茂铁或1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐中的任意一种,最优选为1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐。

[0023] 在本发明的所述合成方法中，所述氧化剂为双(三氟乙酸)碘苯($\text{PhI}(\text{TFA})_2$)、二乙酸碘苯($\text{PhI}(\text{OAc})_2$)、叔丁基过氧化氢(TBHP)、过氧化二苯甲酰或2-碘酰基苯甲酸(IBX)中的任意一种，最优选为2-碘酰基苯甲酸(IBX)。

[0024] 在本发明的所述合成方法中，所述碱为N-甲基吗啉、吗啉、哌嗪、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺中的任意一种，最优选为N-甲基吗啉。

[0025] 在本发明的所述合成方法中，所述添加剂为二(三环己基膦)氯化镍($\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$)。

[0026] 在本发明的所述合成方法中，所述溶剂为体积比为4:1的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与聚乙二醇(PEG-200)的混合物。

[0027] 其中，所述溶剂的用量并没有严格的限定，本领域技术人员可根据实际情况进行

[0030] 在本发明的所述合成方法中，所述式(I)化合物与氧化剂的摩尔比为1:1.5-2.5，例如可为1:1.5、1:2或1:2.5。

[0031] 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1:1-1.6，例如可以为1:1、1:1.3或1:1.6。

[0032] 在本发明的所述合成方法中，所述式(I)化合物与添加剂的摩尔比为1:0.3-0.4，例如可为1:0.3、1:0.35或1:0.4。

[0033] 在本发明的所述合成方法中，反应温度为70-80℃，例如可为70℃、75℃或80℃。

[0034] 在本发明的所述合成方法中，反应时间为8-12小时，例如可为8小时、10小时或12小时。

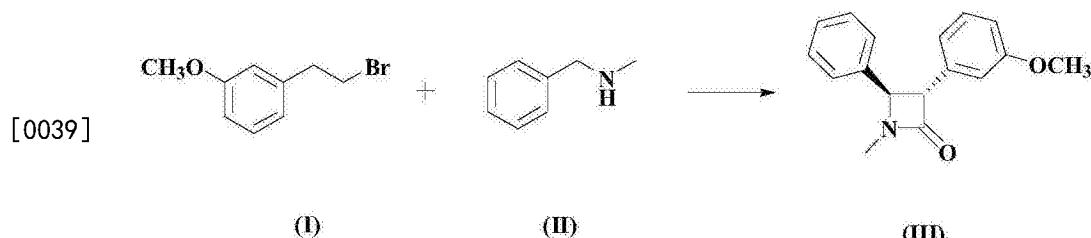
[0035] 在本发明的所述合成方法中，反应结束后的后处理可具体如下：反应结束后，将反应液自然冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液充分振荡洗涤，再用二氯甲烷萃取，分出有机相，将其用无水硫酸镁干燥，真空浓缩，所得残留物过硅胶柱色谱，以等体积比的丙酮和氯仿的混合液进行淋洗，从而得到所述式(III)化合物。

[0036] 综上所述,本发明提供了一种可用作医药中间体的内酰胺化合物的合成方法,所述方法通过催化剂、氧化剂、碱和添加剂以及溶剂的综合选择与协同,从而可以高产率得到目的产物,在有机合成尤其是医药中间体合成领域具有良好的应用前景和工业化生产潜力。

具体实施方式

[0037] 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。

[0038] 实施例1



[0040] 在室温下,向适量溶剂(为体积比4:1的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与聚乙二醇(PEG—200)的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、140mmol上式(II)化合物、20mmol催化剂(为18mmol溴化锶与2mmol1-(1-茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐的混合物)、150mmol

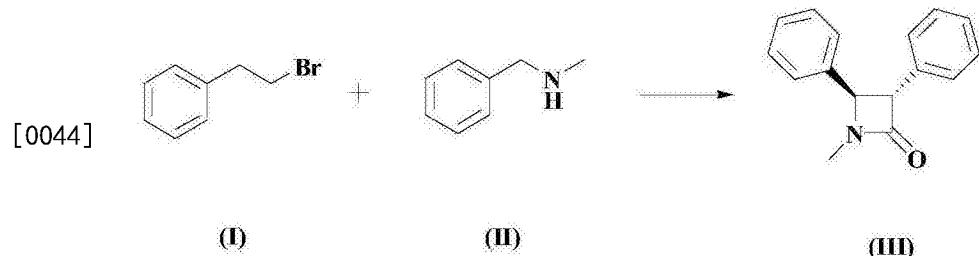
氯化剂|2-碘酰

氧化剂2-碘酰基苯甲酸(IXB)、160mmol碱N-甲基吗啉和30mmol添加剂二(三环己基膦)氯化镍($\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$)；然后搅拌升温至70℃，并在该温度下搅拌反应12小时；

[0041] 反应结束后,将反应液自然冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液充分振荡洗涤,再用二氯甲烷萃取,分出有机相,将其用无水硫酸镁干燥,真空浓缩,所得残留物过硅胶柱色谱,以等体积比的丙酮和氯仿的混合液进行淋洗,从而得到上式(III)化合物,产率为96.4%。

[0042] ^1H NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.48-7.33(5H,m),7.31-7.25(1H,m,CH),6.91(1H,d,J=7.6Hz,CH),6.87-6.82(1H,m,CH),6.86(1H,s,CH),4.46(1H,d,J=2.1Hz),4.15(1H,s),3.81(3H,s),2.85(3H,s)。

[0043] 实施例2

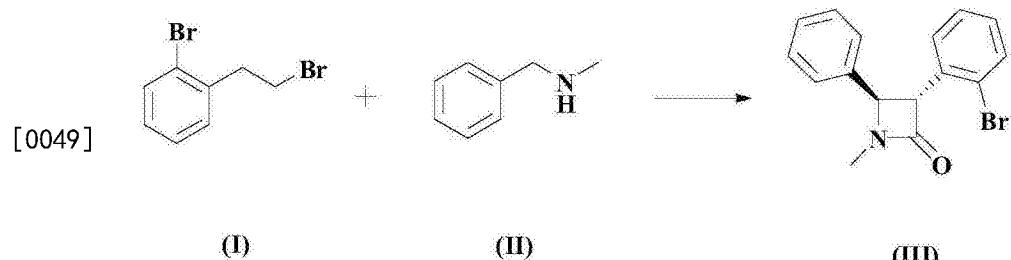


[0045] 在室温下,向适量溶剂(为体积比4:1的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与聚乙二醇(PEG-200)的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、170mmol上式(II)化合物、10mmol催化剂(为9mmol溴化锶与1mmol1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐的混合物)、200mmol氧化剂2-碘酰基苯甲酸(IBX)、100mmol碱N-甲基吗啉和40mmol添加剂二(三环己基膦)氯化镍($\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$);然后搅拌升温至80℃,并在该温度下搅拌反应8小时;

[0046] 反应结束后,将反应液自然冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液充分振荡洗涤,再用二氯甲烷萃取,分出有机相,将其用无水硫酸镁干燥,真空浓缩,所得残留物过硅胶柱色谱,以等体积比的丙酮和氯仿的混合液进行淋洗,从而得到上式(III)化合物,产率为96.6%。

[0047] ^1H NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.47-7.28(10H,m),4.46(1H,d,J=2.1Hz),4.18(1H,s),2.88(3H,s)。

[0048] 实施例3

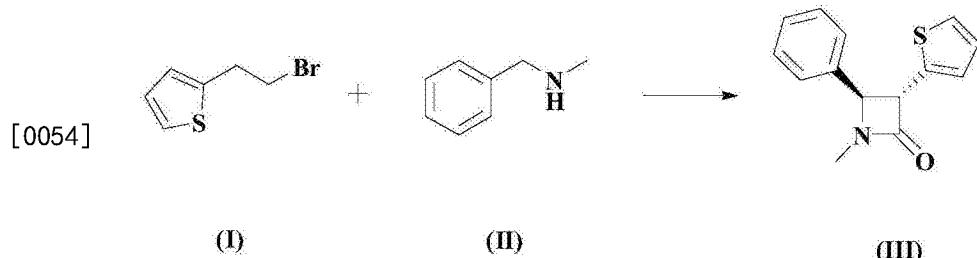


[0050] 在室温下,向适量溶剂(为体积比4:1的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与聚乙二醇(PEG-200)的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、200mmol上式(II)化合物、15mmol催化剂(为13.5mmol溴化锶与1.5mmol1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐的混合物)、250mmol氧化剂2-碘酰基苯甲酸(IBX)、130mmol碱N-甲基吗啉和35mmol添加剂二(三环己基膦)氯化镍(NiCl₂(PCy₃)₂);然后搅拌升温至75℃,并在该温度下搅拌反应10小时:

[0051] 反应结束后,将反应液自然冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液充分振荡洗涤,再用二氯甲烷萃取,分出有机相,将其用无水硫酸镁干燥,真空浓缩,所得残留物过硅胶柱色谱,以等体积比的丙酮和氯仿的混合液进行淋洗,从而得到上式(III)化合物,产率为96.3%。

[0052] ^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.58(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.53(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.47–7.37(5H, m), 7.34(1H, td, J=7.8, 1.2Hz), 7.19(1H, td, J=7.8, 1.6Hz), 4.55(1H, s), 4.35(1H, d, J=2.1Hz), 2.83(3H, s)。

[0053] 实施例4



[0055] 在室温下,向适量溶剂(为体积比4:1的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与聚乙二醇(PEG—200)的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、170mmol上式(II)化合物、15mmol催化剂(为13.5mmol溴化锶与1.5mmol1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐的混合物)、200mmol氧化剂2-碘酰基苯甲酸(IBX)、130mmol碱N-甲基吗啉和35mmol添加剂二(三环己基膦)氯化镍(NiCl₂(PCy₃)₂);然后搅拌升温至75℃,并在该温度下搅拌反应10小时;

[0056] 反应结束后,将反应液自然冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液充分振荡洗涤,再用二氯甲烷萃取,分出有机相,将其用无水硫酸镁干燥,真空浓缩,所得残留物过硅胶柱色谱,以等体积比的丙酮和氯仿的混合液进行淋洗,从而得到上式(III)化合物,产率为61.7%。

[0057] ^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.48–7.38(3H, m), 7.37–7.33(2H, m), 7.26(1H, dd, J = 4.9, 1.2Hz), 7.05(1H, dt, J = 3.4, 1.2Hz), 7.01(1H, dd, J = 4.9, 3.4Hz), 4.52(1H, d, J = 2.1Hz), 4.36(1H, s), 2.89(3H, s)。

[0058] 由实施例4的产率可见,当其中的Ar为噻吩基时,产率要显著低于为苯基或取代苯基时的产率,这可能是由于S原子的存在使得整体的电子云密度产生了显著改变(与苯基时相比),从而降低了环合的可能性和成功性。

[0059] 为了对此进行改善,发明人进行了进一步的研究,发现通过加入特定的活化剂,可以显著地改善产率,该研究成果公开在申请人同日申请的另篇专利申请中。

[0060] 如下,对各个技术特征进行了考察,需要注意的是,仅仅是针对实施例1-3进行了重复反应,而没有重复进行产率较低的实施例4。

[0061] 实施例5-19

[0062] 实施例5-7:除将催化剂中的1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐替换为二茂铁外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例5-7。

[0063] 实施例8-10:除将催化剂中的1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐替换为氨基二茂铁外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例8-10。

[0064] 实施例11-13:除将催化剂中的1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐替换为

为乙烯基二茂铁外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例11-13。

[0065] 实施例14-16:除将催化剂替换为用量为原来两种组分总用量之和的单一组分溴化锶外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例14-16。

[0066] 实施例17-19:除将催化剂替换为用量为原来两种组分总用量之和的单一组分1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例17-19。

[0067] 结果见下表1。

[0068] 表1

编 号	催 化 剂		产 物 产 率 (%)
	溴化锶	有机铁化合物	
[0069]	实施例 5-7	溴化锶	二茂铁 85.2-86.1
	实施例 8-10	溴化锶	氨基二茂铁 87.4-88.3
	实施例 11-13	溴化锶	乙烯基二茂铁 79.8-80.4
	实施例 14-16	溴化锶	无 痕量
	实施例 17-19	无 1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐	88.6-89.3

[0070] 由此可见,在所有的有机铁化合物中,1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐具有最好的催化效果;此外,可以显著看出,当仅仅使用溴化锶时,无法得到产率,当仅仅使用1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐时,产率同样有显著的降低。由此证明了只有同时使用溴化锶和1-(1-二茂铁基乙基)-3-异丙基-1-咪唑碘盐的混合物,才能取得最好的技术效果,两者之间发挥了相互的催化协同效果。

[0071] 实施例20-31

[0072] 实施例20-22:除将氧化剂替换为PhI(TFA)₂外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例20-22。

[0073] 实施例23-25:除将氧化剂替换为PhI(OAc)₂外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例23-25。

[0074] 实施例26-28:除将氧化剂替换为TBHP外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例26-28。

[0075] 实施例29-31:除将氧化剂替换为过氧化二苯甲酰外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例29-31。

[0076] 结果见下表2。

[0077] 表2

编 号	氧 化 剂	产 物 产 率 (%)
[0078]	实施例 20-22	PhI(TFA) ₂ 87.6-88.5
	实施例 23-25	PhI(OAc) ₂ 82.1-82.8
	实施例 26-28	TBHP 79.9-80.7
	实施例 29-31	过氧化二苯甲酰 84.3-85.2

[0079] 由此可见,在所有的氧化剂中,IBX具有最好的效果,而其它氧化剂均导致产率有显著的降低。

[0080] 实施例32-43

[0081] 实施例32-34:除将碱N-甲基吗啉替换为吗啉外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例32-34。

[0082] 实施例35-37:除将碱N-甲基吗啉替换为哌嗪外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例35-37。

[0083] 实施例38-40:除将碱N-甲基吗啉替换为DIPEA外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例38-40。

[0084] 实施例41-43:除将碱N-甲基吗啉替换为三乙胺外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例41-43。

[0085] 结果见下表3。

[0086] 表3

	编号	碱	产物产率(%)
	实施例 32-34	吗啉	88.6-89.4
[0087]	实施例 35-37	哌嗪	83.8-84.5
	实施例 38-40	DIPEA	77.9-78.6
	实施例 41-43	三乙胺	81.4-82.3

[0088] 由此可见,在所有的碱中,N-甲基吗啉具有最好的效果,即便是与其非常类似的吗啉,产率也有明显的降低。而其它碱的降低程度则更为明显。

[0089] 实施例44-46

[0090] 除将添加剂二(三环己基膦)氯化镍(NiCl₂(PCy₃)₂)予以省略外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例44-46,发现产物产率为84.3-85.2%。由此可见,添加剂二(三环己基膦)氯化镍的存在,能够显著地改善提高产物产率,取得了意想不到的技术效果。

[0091] 实施例47-52

[0092] 实施例47-49:除将溶剂替换为单一溶剂N,N-二甲基甲酰胺(DMF)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-4,顺次得到实施例47-49。

[0093] 实施例50-52:除将溶剂替换为单一溶剂聚乙二醇(PEG-200)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-4,顺次得到实施例50-52。

[0094] 结果见下表4。

[0095] 表4

	编号	溶剂	产物产率(%)
[0096]	实施例 47-49	DMF	88.5-89.4
	实施例 50-52	PEG-200	90.1-90.9

[0097] 由此可见,当使用单一溶剂组分时,产率均有一定程度的降低,这证明当使用两者的混合物时,意想不到的取得了最好的溶剂效果。

[0098] 综合上述,本发明提出了一种内酰胺化合物的催化合成方法,所述方法通过催化剂、氧化剂、碱和添加剂以及溶剂的综合选择与协同,从而可以高产率得到目的产物,在有机合成尤其是医药中间体合成领域具有良好的应用前景和工业化生产潜力。

[0099] 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。