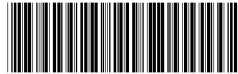


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103467388 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201310395270. 2

(22) 申请日 2013. 09. 02

(71) 申请人 温州大学

地址 325035 浙江省温州市茶山高教园区温州大学

(72) 发明人 吴华悦 陈久喜 刘妙昌 丁金昌
高文霞 黄小波

(74) 专利代理机构 北京世誉鑫诚专利代理事务所(普通合伙) 11368

代理人 郭官厚

(51) Int. Cl.

C07D 239/74 (2006. 01)

C07D 409/04 (2006. 01)

C07D 405/04 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

一种芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法，所述合成方法以铜化合物和铁化合物作为双组分催化剂，在铵化合物、碱、有机配体和 TEMPO 存在下，使邻氨基苄醇与醛类化合物发生反应而制得所述芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物。本发明的所述合成方法操作简单，产物的收率和纯度很高，具有良好的工业化应用潜力。

式 (II) 化合物与 TEMPO 的摩尔比为 1:0.05-0.2。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的合成方法, 其特征在于:

所述方法的反应温度为 50-90℃。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的合成方法, 其特征在于:

所述方法的反应时间为 12-30 小时。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的合成方法, 其特征在于:

所述铜化合物为 CuCl, 和 / 或

所述铁化合物为 FeCl₃ 或 FeBr₃, 和 / 或

所述碱为 KOH, 和 / 或

所述铵化合物为氯化铵。

一种芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明提供了一种含氮稠环化合物的合成方法,更具体而言,提供了一种芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法,属于有机含氮杂环化合物的合成领域。

背景技术

[0002] 含氮杂环化合物一般都具有一定的生物活性和独特性质,从而在医药、农药、有机发光等领域中有着广泛的应用和研究前景。作为含氮杂环化合物的一种,喹唑啉化合物具有诸多优异的生物活性和光学活性,可广泛应用于医药、杀菌、杀虫、抗病毒、杀虫、抗病毒、抗炎、抗高血压、抗结核、有机电致发光等领域中,科研工作者对于新型喹唑啉化合物的寻找和合成付出了大量努力,并取得了相当进展和成果。

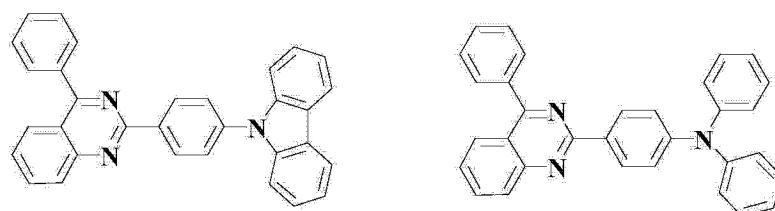
[0003] 迄今为止,科学家已发现了该类化合物在治疗领域中的多种特定靶点应用,对于多种疾病致病因子具有优异的抑制作用。例如现有技术中已发现 2-三氯甲基-4-芳硫基喹唑啉衍生物具有良好的抗疟疾活性(见 Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, p6003-6006, 2011 年),而有些 4-杂芳硫基喹唑啉衍生物对某些癌细胞具有抗增殖活性(见 Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, p2193-2196, 2007 年)。

[0004] 除上述用于医药领域的生物活性外,人们对于喹唑啉化合物在有机电致发光领域中的应用和进行了大量研究,发现它们可用于多种有机发光器件中,具有良好的发光效率和亮度。

[0005] 综上所述,正是由于该类化合物的广泛应用前景和潜在用途,它们的合成方法研究和新型化合物的寻求已成为有机化学合成中的研究热点和重点。

[0006] CN103242299A 公开了如下新型喹唑啉化合物、制备方法及其在有机电致发光中的用途:

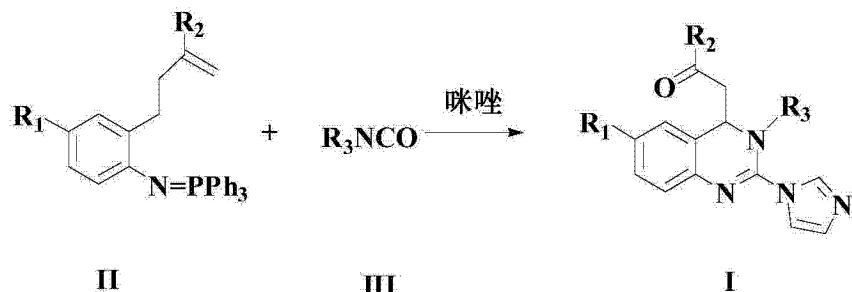
[0007]



[0008] 上述两个化合物分别是由 2-(4-溴苯)-4-苯基喹唑啉通过 Ullman 反应与咔唑和二苯胺反应而得到。

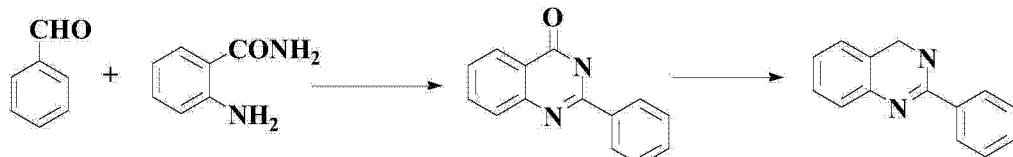
[0009] CN102321075B 公开了由式 (II) 化合物与式 (III) 反应,然后再与咪唑在固体碳酸钾催化下反应而制备如下通式 (I) 喹唑啉化合物的方法:

[0010]



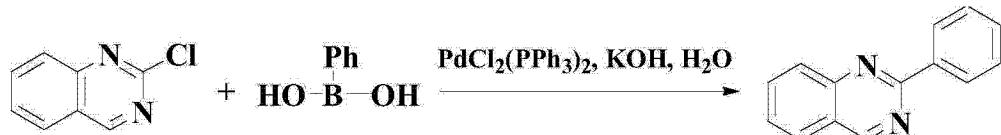
[0011] CN103113311A 公开了 2- 芳基喹唑啉或 2- 杂芳基喹唑啉衍生物的制备方法, 所述方法首先使芳基醛或杂芳基醛与邻氨基苯甲酰胺反应, 得到 2- 芳基喹唑啉酮或 2- 杂芳基喹唑啉酮, 然后经过还原得到 2- 芳基喹唑啉或 2- 杂芳基喹唑啉, 其反应式如下:

[0012]



[0013] 此外, 还有学者公开了 2- 氯喹唑啉与苯硼酸在 Pd 作为催化剂的条件下进行偶联反应合成 2- 苯基喹唑啉的如下路线:

[0014]



[0015] 为了避免贵金属 Pd 的使用和追求原料的普适性, 研究人员还开发了以酰胺作为反应底物与溴代苄胺进行反应, 合成 2- 取代喹唑啉化合物的方法, 其反应式如下:

[0016] 虽然现有技术中存在如上所述多种喹唑啉衍生物的合成方法, 但这些方法或多或少存在缺陷, 例如原料难得 (如邻氨基苄胺不易合成, 价格昂贵)、使用贵金属催化剂等。

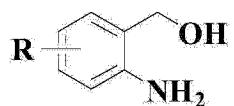
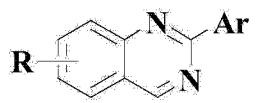
[0017] 因此, 对于芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法, 仍存在继续进行研究和探索的必要, 这也正是本发明得以完成的基础和动力所在。

发明内容

[0018] 为了克服上述所指出的诸多缺陷, 寻求合成芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的全新和简单方法, 本发明人进行了深入的研究, 在付出了大量的创造性劳动后, 从而完成了本发明。

[0019] 具体而言, 本发明的技术方案和内容涉及下式 (I) 所示的芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物的合成方法, 所述方法包括: 以铜化合物和铁化合物作为双组分催化剂, 在铵化合物、碱、有机配体和 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶 -1- 氧化物 (TEMPO) 存在下, 于反应溶剂中由式 (II) 邻氨基苄醇化合物与式 (III) 醛类化合物进行反应而制得所述式 (I) 化合物;

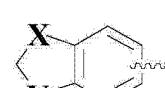
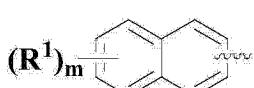
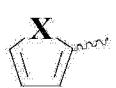
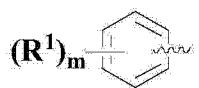
[0020]



[0021] 其中 R 选自 H、C₁—C₆ 烷基、卤素、卤代 C₁—C₆ 烷基、卤代 C₁—C₆ 烷氧基或硝基；

[0022] Ar 选自如下 (A)–(D) 中任一基团：

[0023]



[0024] 其中 R¹ 各自独立地选自 H、C₁—C₆ 烷基、C₁—C₆ 烷氧基、卤素、卤代 C₁—C₆ 烷基或卤代 C₁—C₆ 烷氧基；

[0025] m 为 0—5 的整数；

[0026] X、Y 各自独立地选自 N、O 或 S；

[0027] “~”表示与式 (I) 所示喹唑啉化合物的 2- 位相连或与式 (III) 中的醛基相连。

[0028] 在本发明的所述合成方法中,除非另有规定,自始至终,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,其包括了 C₁ 烷基、C₂ 烷基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基或 C₆ 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。

[0029] 在本发明的所述合成方法中,除非另有规定,自始至终,C₁—C₆ 烷氧基是指上述定义的“C₁—C₆ 烷基”与 O 原子相连后的基团。

[0030] 在本发明的所述合成方法中,除非另有规定,自始至终,卤素的含义是指卤族元素,非限定性地例如可为 F、Cl、Br 或 I。

[0031] 在本发明的所述合成方法中,除非另有规定,自始至终,卤代 C₁—C₆ 烷基的含义是指被卤素取代的上述定义的“C₁—C₆ 烷基”,非限定性地例如为三氟甲基、五氟乙基、二氟甲基、氯甲基等。

[0032] 在本发明的所述合成方法中,除非另有规定,自始至终,卤代 C₁—C₆ 烷氧基的含义是指被卤素取代的上述定义的“C₁—C₆ 烷基”,非限定性地例如为三氟甲氧基、五氟乙氧基、二氟甲氧基、氯甲氧基等。

[0033] 在本发明的所述合成方法中,m 为 0—5 的整数,例如可为 0、1、2、3、4 或 5,当为 0 时,意味着不存在取代基 R¹。当 m 大于 1 时,则 m 个 R¹ 之间可独立地进行基团选择,即各自独立地选自 H、C₁—C₆ 烷基、C₁—C₆ 烷氧基、卤素、卤代 C₁—C₆ 烷基或卤代 C₁—C₆ 烷氧基。

[0034] 在本发明的所述合成方法中,作为催化剂组分的所述铜化合物为一价铜化合物、二价铜化合物或两者的混合物。

[0035] 所述一价铜化合物选自一价无机铜化合物或一价有机铜化合物,非限定性地例如可为 CuCl、CuBr、CuI、Cu(O Tf)、Cu₂SO₄、Cu₂S 等中的任意一种或多种。

[0036] 所述二价铜化合物选自二价无机铜化合物或二价有机铜化合物,非限定性地例如

可为 CuCl₂、CuBr₂、CuI₂、CuSO₄、乙酸铜 [Cu(0Ac)₂]、乙酰丙酮铜 [Cu(acac)₂]、Cu(OTf)₂ 等中的任意一种或多种。

[0037] 所述铜化合物优选为一价铜化合物, 更优选为一价无机铜化合物, 最优选为 CuCl。

[0038] 在本发明的所述合成方法中, 非限定性地, 作为催化剂组分的所述铁化合物为二价铁或三价铁化合物, 优选为卤化铁或卤化亚铁中的任意一种或多种, 例如可为 FeCl₃、FeBr₃、FeI₃、FeCl₂、FeBr₂、FeI₂ 中的任意一种或多种, 更优选为 FeCl₃ 或 FeBr₃, 最优选为 FeBr₃。

[0039] 在本发明的所述合成方法中, 所述铵化合物为各种无机铵或有机铵, 非限定性地例如可为氯化铵、硫酸铵、乙酸铵、氨水等中的任意一种或多种, 其中氨水质量浓度可为 15–30%, 最优选为氯化铵。

[0040] 在本发明的所述合成方法中, 所述碱为碱金属的氢氧化物或碱金属的碳酸盐, 非限定性地例如可为 NaOH、LiOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、Li₂CO₃ 中的任意一种或多种, 最优选为 KOH。

[0041] 在本发明的所述合成方法中, 所述有机配体为联吡啶 (bpy), 例如可为 2, 2'-联吡啶或 4, 4' - 联吡啶。

[0042] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 与 (III) 进行反应时的反应溶剂为乙腈、四氢呋喃 (THF)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙醇、二氯甲烷、二甲基亚砜 (DMSO)、2-甲基四氢呋喃、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷、正己烷、乙醚、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、丙酮等中的一种或多种。

[0043] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 与式 (III) 化合物的摩尔比为 1:1–3, 非限定性地例如可为 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5 或 1:3。

[0044] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与铜化合物的摩尔比为 1:0.05–0.3, 非限定性地例如可为 1:0.05、1:0.1、1:0.15、1:0.2、1:0.25 或 1:0.3。

[0045] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与铁化合物的摩尔比为 1:0.05–0.2, 非限定性地例如可为 1:0.05、1:0.1、1:0.15 或 1:0.2。

[0046] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与铵化合物的摩尔比为 1:1–3, 非限定性地例如可为 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5 或 1:3。

[0047] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与碱的摩尔比为 1:1–3, 非限定性地例如可为 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5 或 1:3。

[0048] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与有机配体的摩尔比为 1:0.05–0.2, 非限定性地例如可为 1:0.05、1:0.1、1:0.15 或 1:0.2。

[0049] 在本发明的所述合成方法中, 式 (II) 化合物与 TEMPO 的摩尔比为 1:0.05–0.2, 非限定性地例如可为 1:0.05、1:0.1、1:0.15 或 1:0.2。

[0050] 在本发明的所述合成方法中, 反应温度为 50–90 °C, 非限定性地例如可为 50 °C、60 °C、70 °C、80 °C 或 90 °C。

[0051] 在本发明的所述合成方法中, 反应时间并无特别的限定, 例如可通过液相色谱或 TLC 检测原料的残留量多少而确定合适的反应时间, 其通常为 12–30 小时, 非限定性地例如为 12 小时、14 小时、16 小时、18 小时、20 小时、22 小时、24 小时、26 小时、28 小时或 30 小时。

[0052] 在本发明的所述合成方法中, 所述反应可在空气氛围中或在氧气氛围中进行反

应,当在氧气氛围中进行时,其方式例如可为将氧气持续通入到反应体系中。

[0053] 在本发明的所述合成方法中,作为各种原料之间配比的一种组合方法,可如下:

[0054] 式 (II) 与式 (III) 化合物的摩尔比为 1:1-3,和 / 或

[0055] 式 (II) 化合物与铜化合物的摩尔比为 1:0.05-0.3,和 / 或

[0056] 式 (II) 化合物与铁化合物的摩尔比为 1:0.05-0.2,和 / 或

[0057] 式 (II) 化合物与铵化合物的摩尔比为 1:1-3,和 / 或

[0058] 式 (II) 化合物与碱的摩尔比为 1:1-3,和 / 或

[0059] 式 (II) 化合物与有机配体的摩尔比为 1:0.05-0.2,和 / 或

[0060] 式 (II) 化合物与 TEMPO 的摩尔比为 1:0.05-0.2。

[0061] 在本发明的所述合成方法中,作为一种某些要素选择优选实施方式的举例,可如下:

[0062] 所述铜化合物为 CuCl,和 / 或

[0063] 所述铁化合物为 FeCl₃ 或 FeBr₃,和 / 或

[0064] 所述碱为 KOH,和 / 或

[0065] 所述铵化合物为氯化铵。

[0066] 在本发明的所述合成方法中,反应结束后的后处理可采用有机合成领域中的任何公知的常规处理手段,例如结晶、重结晶、柱色谱提纯、萃取等中的任何一种处理手段或多种处理手段的组合。作为一种例举性的后处理手段,例如可为:用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂,残留物过 200-500 目硅胶柱层析进行提纯而得到目标产物,柱层析过程可 TLC 跟踪监控而确定合适的洗脱终点。

[0067] 作为一种示例性例举,结构式 (I) 和式 (II) 中的 R 可为 H、F、甲基或硝基。

[0068] 作为一种示例性例举,结构式 (A) 和 (C) 中的 R¹ 各自独立地可为 H、F、Cl、甲基或三氟甲基。

[0069] 作为一种示例性例举,Ar 可为苯基、对氟苯基、邻甲苯基、2,6-二氯苯基、1-萘基、2-噻吩基、2-呋喃基或苯并 [1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基等。

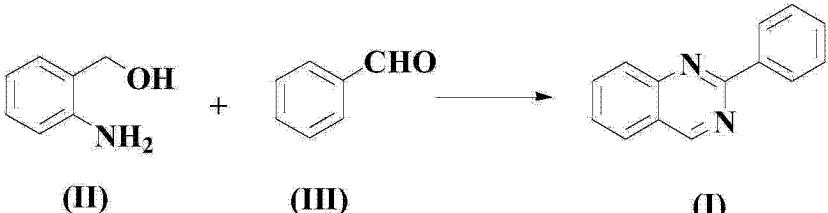
[0070] 综上所述,本发明使用邻氨基苄醇和芳香醛类化合物为原料,并选择合适的铜化合物和铁化合物作为催化剂,在铵化合物、碱、有机配体和 TEMPO 的存在下,而可使得式 (II) 与 (III) 化合物一步而得到了芳基或杂芳基取代喹唑啉化合物类化合物,所述方法反应简单、操作简便、收率和纯度高,是取代喹唑啉化合物的全新合成方法,为该类化合物的制备提供了新的合成路线,具有良好的研究价值和工业应用前景。

具体实施方式

[0071] 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。

[0072] 实施例 1 :2- 苯基喹唑啉的合成

[0073]



[0074] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂乙腈中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、氯化铵、KOH、2, 2'-联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl: FeCl₃: 氯化铵 :KOH: 2, 2' - 联吡啶 :TEMPO 以摩尔比计为 1:1:0.05:0.05:1:1:0.05:0.05, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0075] 于空气氛围中, 在搅拌和 50℃下, 使上述反应体系反应 30 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 200-300 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 92.8%, 纯度为 99.1% (HPLC)。

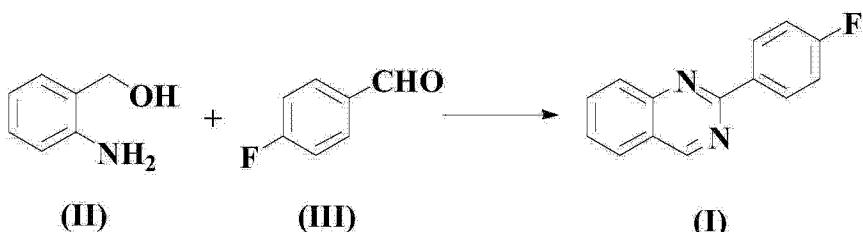
[0076] 熔点 :97-98℃。

[0077] 核磁共振:¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.71 (s, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01-8.08 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 3H);

[0078] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125MHz): δ 161.2, 159.7, 149.9, 137.5, 134.8, 130.4, 128.6 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 127.7, 127.5, 123.2。

[0079] 实施例 2 :2-(4-氟苯基) 噻唑啉的合成

[0080]



[0081] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂 THF 中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、硫酸铵、KOH、4, 4' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeBr₃: 硫酸铵 :KOH: 4, 4' - 联吡啶 :TEMPO 以摩尔比计为 1:1.5:0.1:0.1:2:2:0.1:0.1, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0082] 于氧气氛围中, 在搅拌和 60℃下, 使上述反应体系反应 25 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 300-400 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 89.4%, 纯度为 99.2% (HPLC)。

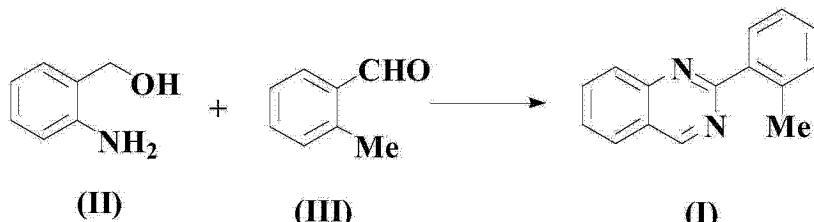
[0083] 熔点 :135-137℃。

[0084] 核磁共振:¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.43 (s, 1H), 8.60-8.64 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.4Hz, 2H);

[0085] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ 164.7 (d, ¹J_{C-F}=245.1Hz, 1C), 160.6, 160.2, 150.7, 134.1, 130.8, 130.6, 128.4 (2C), 127.3, 127.1, 123.4, 115.5 (d, ²J_{C-F}=21.2Hz, 2C)。

[0086] 实施例 3 :2-(2-甲苯基) 噻唑啉的合成

[0087]



[0088] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂 DMF 中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、乙酸铵、KOH、2, 2' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II) : (III) : CuCl : FeCl₃ : 乙酸铵 : KOH : 2, 2' - 联吡啶 : TEMPO 以摩尔比计为 1:2:0.2:0.2:3:3:0.15:0.15, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

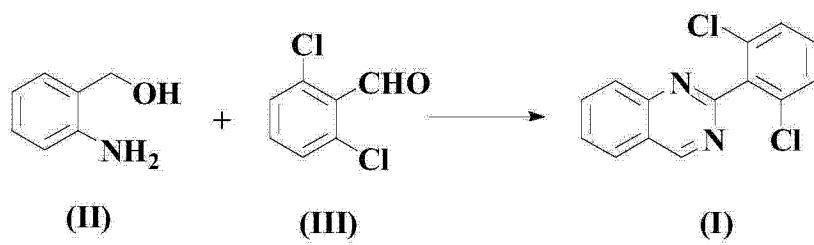
[0089] 于空气氛围中, 在搅拌和 70℃下, 使上述反应体系反应 20 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 400–500 目硅胶柱层析进行提纯而得到为粘稠油状物的目标产物, 产率为 84.3%, 纯度为 98.8% (HPLC)。

[0090] 核磁共振: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89–7.94 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 3.86 (s, 3H);

[0091] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ 162.5, 159.9, 157.6, 150.5, 134.0, 131.7, 130.7, 128.9, 128.4, 127.4, 127.0, 123.0, 120.6, 111.9, 55.9。

[0092] 实施例 4 :2-(2, 6-二氯苯基) 噻唑啉的合成

[0093]



[0094] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂二氯甲烷中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、氯化铵、KOH、4, 4' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II) : (III) : CuCl : FeBr₃ : 氯化铵 : KOH : 4, 4' - 联吡啶 : TEMPO 以摩尔比计为 1:3:0.3:0.05:1:3:0.05:0.2, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0095] 于氧气氛围中, 在搅拌和 80℃下, 使上述反应体系反应 15 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 200–300 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 83.1%, 纯度为 98.28% (HPLC)。

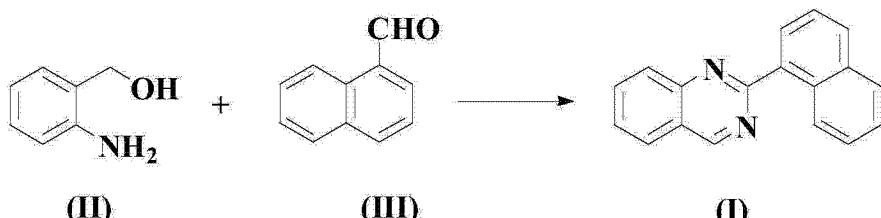
[0096] 熔点: 130–131℃。

[0097] 核磁共振: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.55 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 7.71–7.75 (m, 1H), 7.31–7.46 (m, 3H);

[0098] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ 160.7, 160.3, 150.4, 137.7, 134.5, 134.1 (2C), 130.3, 128.5, 128.4, 128.1 (2C), 127.3, 123.5。

[0099] 实施例 5 :2-(1-萘基) 噻唑啉的合成

[0100]



[0101] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂 DMSO 中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、硫酸铵、KOH、2, 2' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II) : (III) : CuCl : FeCl₃ : 硫酸铵 : KOH : 2, 2' - 联吡啶 : TEMPO 以摩尔比计为 1:1.5:0.1:0.2:2:1:0.1:0.15, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0102] 于空气氛围中, 在搅拌和 90℃下, 使上述反应体系反应 12 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 300~400 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 90.2%, 纯度为 97.9% (HPLC)。

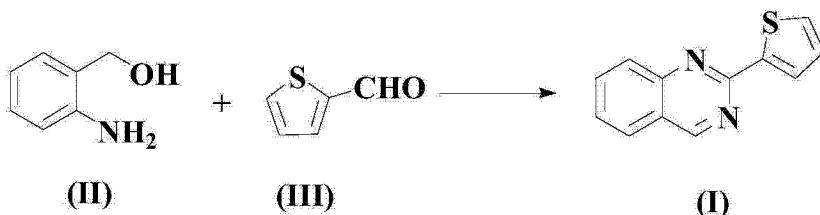
[0103] 熔点 : 120~121℃。

[0104] 核磁共振 : ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.61 (s, 1H), 8.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.16~8.19 (m, 2H), 7.94~8.03 (m, 4H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.51~7.57 (m, 2H);

[0105] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ 163.4, 160.2, 150.7, 136.1, 134.2, 134.0, 131.1, 130.4, 129.5, 128.6, 128.4, 127.6, 127.0, 126.7, 125.8, 125.6, 125.1, 123.0。

[0106] 实施例 6 : 2-(2-噻吩基) 喹唑啉的合成

[0107]



[0108] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂四氯化碳中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、乙酸铵、KOH、2, 2' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II) : (III) : CuCl : FeBr₃ : 乙酸铵 : KOH : 2, 2' - 联吡啶 : TEMPO 以摩尔比计为 1:2.5:0.3:0.1:1.5:3:0.2:0.1, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0109] 于氧气氛围中, 在搅拌和 60℃下, 使上述反应体系反应 18 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 400~500 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 91.8%, 纯度为 97.7% (HPLC)。

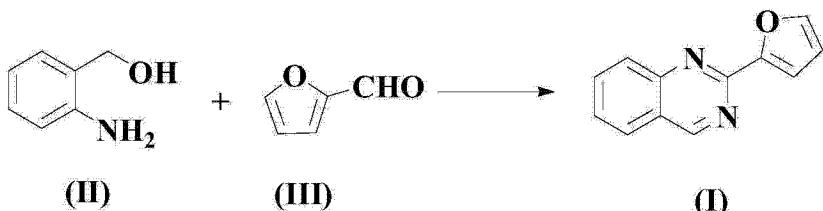
[0110] 熔点 : 132~134℃。

[0111] 核磁共振 : ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.13~8.16 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84~7.88 (m, 2H), 7.53~7.58 (m, 2H), 7.17~7.21 (m, 1H);

[0112] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ 159.4, 156.8, 149.5, 142.7, 133.4, 128.8, 128.1, 127.4, 127.2, 126.1, 125.9, 122.4。

[0113] 实施例 7 : 2-(2-呋喃基) 喹唑啉的合成

[0114]



[0115] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂乙醚中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、氨水、KOH、4, 4'-联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeCl₃:氨水(以其中的 NH₃ 计):KOH:4, 4'-联吡啶:TEMPO 以摩尔比计为 1:1:0.3:0.2:2:2:0.15:0.05, 其中式 (II) 化合物为 10mmol, 氨水质量浓度为 20%。

[0116] 于空气氛围中, 在搅拌和 75℃下, 使上述反应体系反应 14 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 200~300 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 92.4%, 纯度为 98.3% (HPLC)。

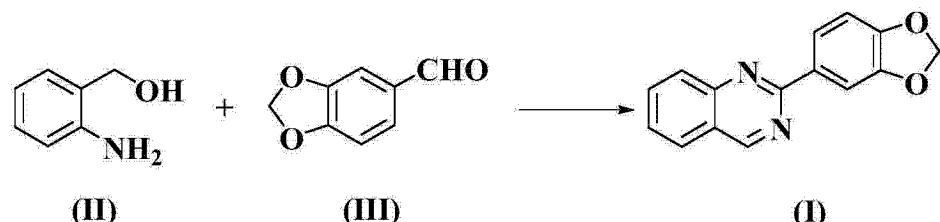
[0117] 熔点: 131~132℃。

[0118] 核磁共振:¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.37 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.86~7.90 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.44~7.46 (m, 1H), 6.60~6.63 (m, 1Hz);

[0119] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ 160.6, 154.0, 152.4, 150.3, 145.2, 134.4, 128.3, 127.1, 127.0, 123.3, 114.0, 112.2。

[0120] 实施例 8: 2-苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烷 -5- 基 - 嘧唑啉的合成

[0121]



[0122] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂乙醇中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、氯化铵、KOH、2, 2'-联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeBr₃:氯化铵:KOH:2, 2'-联吡啶:TEMPO 以摩尔比计为 1:2:0.2:0.1:1:3:0.2:0.1, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0123] 于氧气氛围中, 在搅拌和 85℃下, 使上述反应体系反应 20 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 300~400 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 87.4%, 纯度为 98.0% (HPLC)。

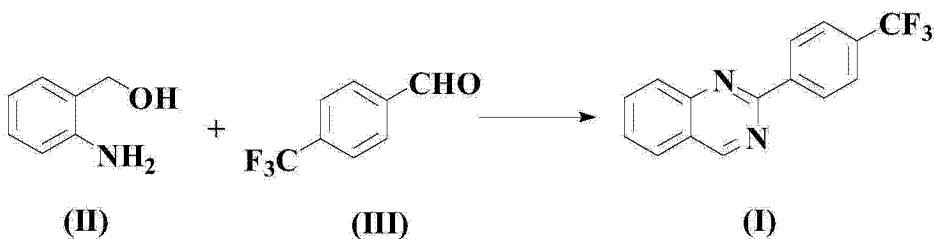
[0124] 熔点: 126~128℃。

[0125] 核磁共振:¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.62 (s, 1H), 8.13~8.19 (m, 2H), 7.98~8.00 (m, 3H), 7.67~7.71 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.13 (s, 2H);

[0126] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125MHz): δ 161.0, 159.4, 149.9, 149.6, 147.8, 134.6, 131.8, 127.7, 127.6, 127.3, 123.1, 123.0, 108.3, 107.5, 101.4。

[0127] 实施例 9: 2-(4-三氟甲基苯基) 嘙唑啉的合成

[0128]



[0129] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂丙酮中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、硫酸铵、KOH、4, 4' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeCl₃:硫酸铵:KOH:4, 4' - 联吡啶:TEMPO 以摩尔比计为 1:1:0.15:0.2:2:1:0.15:0.05, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0130] 于空气氛围中, 在搅拌和 90℃下, 使上述反应体系反应 28 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 400~500 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 85.1%, 纯度为 98.6% (HPLC)。

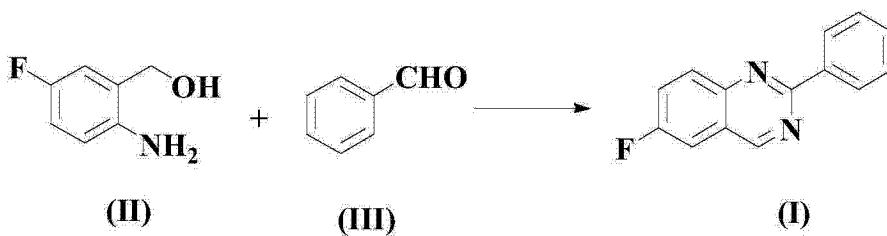
[0131] 熔点 :144~145℃。

[0132] 核磁共振:¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.75 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06~8.12 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.78~7.82 (m, 1H) ;

[0133] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125MHz) : δ 161.5, 158.3, 149.7, 141.2, 135.1, 130.7, 130.4, 128.7, 127.8, 126.3 (2C), 125.6 (q, J=273Hz, 1C), 125.1 (2C), 123.2。

[0134] 实施例 10 :6- 氟 -2- 苯基喹唑啉的合成

[0135]



[0136] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂甲醇中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、氯化铵、KOH、2,2' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeBr₃:氯化铵:KOH:2,2' - 联吡啶:TEMPO 以摩尔比计为 1:1.5:0.1:0.15:1.5:2.5:0.2:0.1, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0137] 于氧气氛围中, 在搅拌和 55℃下, 使上述反应体系反应 30 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 200~300 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 85.4%, 纯度为 98.2% (HPLC)。

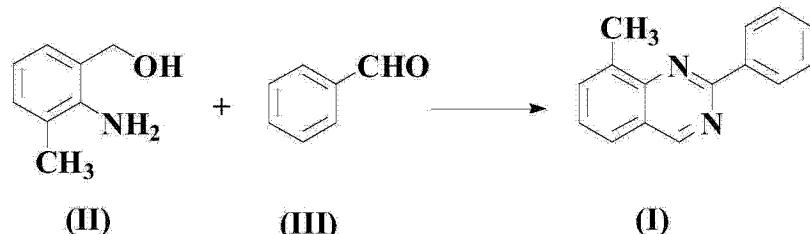
[0138] 熔点 :121~122℃。

[0139] 核磁共振:¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.44 (s, 1H), 8.58~8.61 (m, 2H), 8.08~8.12 (m, 1H), 7.64~7.70 (m, 1H), 7.50~7.55 (m, 4H) ;

[0140] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ 161.2 (d, ¹J_{C-F}=243.2Hz, 1C), 159.6, 159.2, 148.1, 137.7, 131.2, 130.6, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 124.5, 123.8, 110.1 (d, ²J_{C-F}=21.0Hz, 1C)。

[0141] 实施例 11 :8- 甲基 -2- 苯基喹唑啉的合成

[0142]



[0143] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂 2- 甲基四氢呋喃中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeCl₃、硫酸铵、KOH、2, 2' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeCl₃: 硫酸铵 :KOH:2, 2' - 联吡啶 :TEMPO 以摩尔比计为 1:2.5:0.3:0.2:2.5:1.5:0.15:0.15, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0144] 于空气氛围中, 在搅拌和 60℃下, 使上述反应体系反应 20 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 300-400 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 88.7%, 纯度为 98.9% (HPLC)。

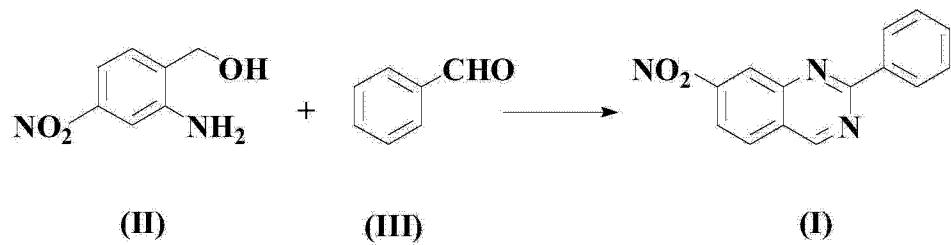
[0145] 熔点 :60-61℃。

[0146] 核磁共振 :¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.63 (s, 1H), 8.57-8.60 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 4H), 2.78 (s, 3H) ;

[0147] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125MHz) : δ 160.4, 159.7, 149.3, 138.1, 137.3, 136.3, 130.2, 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 125.7, 123.5, 21.6。

[0148] 实施例 12 :7- 硝基 -2- 苯基喹唑啉的合成

[0149]



[0150] 将式 (II) 化合物溶解在 100ml 溶剂正丙醇中, 然后加入式 (III) 化合物, 搅拌均匀后, 顺次加入 CuCl、FeBr₃、氯化铵、KOH、4, 4' - 联吡啶和 TEMPO, 使 (II):(III):CuCl:FeBr₃: 氯化铵 :KOH:4, 4' - 联吡啶 :TEMPO 以摩尔比计为 1:1:0.05:0.15:2:1:0.2:0.1, 其中式 (II) 化合物为 10mmol。

[0151] 于氧气氛围中, 在搅拌和 70℃下, 使上述反应体系反应 16 小时。反应结束后, 用旋转蒸发仪从反应结束后得到的混合物中除去溶剂, 残留物过 400-500 目硅胶柱层析进行提纯而得到为固体的目标产物, 产率为 87.9%, 纯度为 98.9% (HPLC)。

[0152] 熔点 :142-143℃。

[0153] 核磁共振 :¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.61 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.63-8.66 (m, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H) ;

[0154] ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ 162.8, 160.6, 151.1, 150.4, 136.7, 131.5, 128.9, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 125.6, 124.8, 120.5。

[0155] 由上述实施例 1-12 可看出, 当采用本发明的所述方法时, 能够以高产率、高纯度得到芳基或杂芳基取代的喹唑啉化合物。

[0156] 实施例 13-24

[0157] 除将其中的 CuCl 替换为如下的铜化合物外,以与实施例 1-12 相同的方式而分别实施了实施例 13-24,所使用铜化合物、实施例对应关系和相应产物的收率如下表所示。

项目	铜化合物	对应实施例	收率(%)
实施例 13	CuI	实施例 1	45
实施例 14	CuBr	实施例 2	42
实施例 15	Cu(OTf)	实施例 3	41
实施例 16	Cu ₂ SO ₄	实施例 4	47
实施例 17	Cu ₂ S	实施例 5	49
[0158]	实施例 18	Cu(acac) ₂	26
	实施例 19	CuI ₂	32
	实施例 20	CuSO ₄	24
	实施例 21	CuBr ₂	28
	实施例 22	Cu(OAc) ₂	37
	实施例 23	Cu	15
	实施例 24	Cu(OTf) ₂	31

[0159] 由上表可看出,当使用其它铜化合物尤其是一价铜化合物时,同样能够得到相应产物,但产率要显著低于 CuCl 时的产率,即便是采用与 CuCl 阴离子同属一族的 Br、I 时,即采用 CuBr 或 CuI 时,其产率也显著低于 CuCl 时的产率。

[0160] 还可以看出,一价铜化合物的催化效果要显著优于二价铜的效果,例如使用 CuBr 时产率为 42%,而 CuBr₂ 仅为 28%。

[0161] 实施例 25-48

[0162] 除其中均不加入铜化合物外,分别以与实施例 1-12 的相同方式实施了实施例 25-36。

[0163] 除其中均不加入铁化合物外,分别以与实施例 1-12 的相同方式实施了实施例 37-48。

[0164] 结果如下表。

编号	产物产率(%)
实施例 25-36	< 6
实施例 37-48	痕量

[0166] 由上表可看出,当不使用铜化合物时,产物产率均<6%,无任何实际应用价值。而当不使用铁化合物外,则反应几乎不能进行。这证明了本发明所述方法的双组分催化剂,尤其是其中的铁化合物对该反应具有特定的专一催化性。

[0167] 实施例 49-60

[0168] 除将其中的 KOH 替换为如下的碱外,以与实施例 1-12 相同的方式而分别实施了实施例 49-60,所使用碱、实施例对应关系和相应产物的收率如下表所示。

项目	碱	对应实施例	产物产率(%)
实施例 49	Li_2CO_3	实施例 1	29
实施例 50	K_2CO_3	实施例 2	41
实施例 51	CsOAc	实施例 3	14
实施例 52	KF	实施例 4	12
实施例 53	<i>t</i> -BuOK	实施例 5	30
[0169]	实施例 54	乌洛托品	<5
	实施例 55	LiOH	44
	实施例 56	K_3PO_4	15
	实施例 57	三乙醇胺	11
	实施例 58	NaOH	40
	实施例 59	DABCO*	NR
	实施例 60	Na_2CO_3	24

[0170] * :DABCO 为 1, 4- 二氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷

[0171] NR :未反应。

[0172] 由上表可看出,当使用 KOH 之外的其它碱如碱金属的碳酸盐以及 LiOH、NaOH 时,虽然产率有所降低,但仍能顺利进行所述方法。而其它碱如有机碱则产率大幅度降低,甚至不能进行反应,这证明了碱金属的氢氧化物或碳酸盐对所述反应具有促进作用,尤其是 KOH 具有最为优异的促进作用。

[0173] 综上所述,由上述所有实施例可明确看出,当采用本发明的方法时,能够顺利由邻氨基苄基醇与芳香醛类化合物以高收率和高纯度得到目的产物芳基或杂芳基取代喹唑啉类化合物,是一种非常有工业应用前景的全新合成方法,为取代喹唑啉化合物的高效快捷合成提供了全新的合成路线。

[0174] 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。