



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102424675 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 25

(21) 申请号 201110347739. 6

(22) 申请日 2011. 11. 07

(71) 申请人 镇江市高等专科学校

地址 212003 江苏省镇江市学府路 61 号

(72) 发明人 韩光范 陈立庄 胡晓雷

(74) 专利代理机构 镇江京科专利商标代理有限公司 32107

代理人 夏哲华

(51) Int. Cl.

C07D 311/74 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

制备 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种合成含氰基化合物的简便方法,具体是一种制备 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的方法。它包括以下步骤:(1)在催化剂作用下,芳醛与氰基乙酸酯加成制得 2-氰基-3-芳基丙烯酸酯;(2)步骤(1)生成的产物分离纯化后,与 1,3-环己二酮衍生物反应制得 2-氨基-5-氧代-4-芳基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯衍生物;(3)步骤(2)得到的产物纯化后,与丙二腈在溶剂中催化制得 2-氨基-3-氰基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃衍生物,柱色谱分离纯化。本发明反应条件温和、工艺路线短、产率高、成本低、无污染,其总收率可达 70~80%。

1. 一种 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:依次包括以下步骤,在催化剂作用下,芳醛与氰基乙酸酯加成制得 2-氰基-3-芳基丙烯酸酯;
步骤(1)生成的产物分离纯化后,与 1,3-环己二酮衍生物反应制得 2-氨基-5-氧代-4-芳基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃-3-羧酸乙酯衍生物;
(3)步骤(2)得到的产物纯化后,与丙二腈在溶剂中催化制得 2-氨基-3-氰基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃衍生物,柱色谱分离纯化。
2. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(1)中所用溶剂为甲醇、乙醇或二者的混合溶剂,反应温度 40~80°C。
3. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(2)和(3)中所用的溶剂为乙二醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、二噁烷中的一种,反应温度 40~80°C。
4. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(1)和(2)中产物重结晶溶剂为 50~95%乙醇-水溶液。
5. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(3)中柱色谱分离条件:正己烷/乙酸乙酯=3:1(V/V),供核磁测试样品经制备色谱方法得到。
6. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(1)中芳醛与氰基乙酸酯物料摩尔比为 1:1,所用催化剂为氟化钾和 *L*-脯氨酸中的一种。
7. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(2)中 1,3-环己二酮衍生物与 2-氰基-3-芳基丙烯酸酯物料摩尔比为 1:1,步骤(2)中的催化剂为弱有机碱如吡咯烷、吡啶、哌嗪、哌啶中的一种。
8. 根据权利要求 1 所述的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法,其特征是:步骤(3)中丙二腈与 2-氨基-5-氧代-4-芳基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃-3-羧酸乙酯物料摩尔比为 1.1~1.8:1,步骤(3)中的催化剂为吡咯烷、吡啶、哌嗪、哌啶中的一种。

制备 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成含氰基化合物的简便方法,具体是一种制备 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的方法。

背景技术

[0002] 氰基是有机合成中一种具有重要价值的官能团,可发生水解、加成等反应如,含氰基化合物是农药、医药、染料等的重要中间体。因此,氰基作为活性基团常被引入新化合物分子的设计与合成中。

[0003] 1988 年,哈荣霞等(CN86106303)公开了以羟乙腈为氰化试剂来合成含氰基的分散染料,羟乙腈由甲醛与氢化氰加成而制备。2007 年,柳爱平(精细化工中间体, 2007, 4: 1~4)报道了以氰化钾作为氰基化试剂, CuI 为催化剂用于芳基卤化物的氰化。2003 年,张秋材、丁敏等(CN1442404)公开了将对羟基苯甲醛中醛基转化为氰基的方法,即将对羟基苯甲醛类化合物与盐酸羟胺反应,得到相应的对羟基苯甲醛肟,再经脱水可转变为氰基。2009 年,王敬伟等(黑龙江医药, 2009, 4: 499~500)报道了将化合物中的羧基转化为氰基的方法,即先由 5-苯胺甲酸制得 5-苯胺甲酰氯,再氨化得 5-苯胺甲酰胺,最后脱水得到 5-氰基苯胺。2009 年,任运来等(河南科技大学学报, 2008, 4: 97~100)报道了以 $K_3[Fe(CN)_6]$ 为氰化试剂,乙二胺 / $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 为催化体系,用于芳卤的氰化反应制备有机腈。

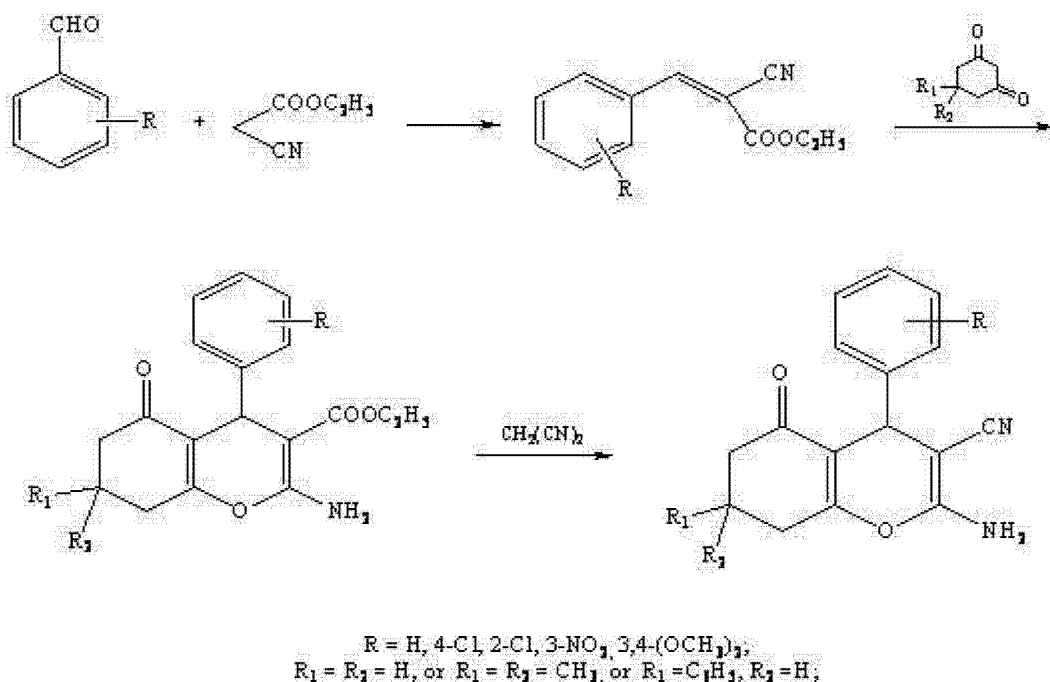
[0004] 发明内容

本发明要解决的技术问题是:提供一种反应条件温和、工艺路线短、产率高、成本低、无污染的以丙二腈为氰化试剂的制备 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的方法。

[0005] 本发明的 2-氨基-3-氰基苯并吡喃衍生物的制备方法依次包括以下步骤:

- (1) 在催化剂作用下,芳醛与氰基乙酸酯加成制得 2-氰基-3-芳基丙烯酸酯;
- (2) 步骤(1)生成的产物分离纯化后,与 1,3-环己二酮衍生物反应制得 2-氨基-5-氧代-4-芳基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯衍生物;
- (3) 步骤(2)得到的产物纯化后,与丙二腈在溶剂中催化制得 2-氨基-3-氰基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃衍生物,柱色谱分离纯化。

[0006] 合成路线如下:



所述步骤(1)中所用溶剂为甲醇、乙醇或二者的混合溶剂,反应温度 $40\sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0007] 所述步骤(2)和(3)中所用的溶剂为乙二醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、二噁烷中的一种,反应温度 $40\sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0008] 所述步骤(1)和(2)中产物重结晶溶剂为 $50\sim 95\%$ 乙醇-水溶液。

[0009] 所述步骤(3)中柱色谱分离条件:正己烷/乙酸乙酯=3:1(V/V),供核磁测试样品经制备色谱方法得到。

[0010] 所述步骤(1)中芳醛与氰基乙酸酯物料摩尔比为 1:1,所用催化剂为氟化钾和 *L*-脯氨酸中的一种。

[0011] 所述步骤(2)中 1,3-环己二酮衍生物与 2-氰基-3-芳基丙烯酸酯物料摩尔比为 1:1,步骤(2)中的催化剂为弱有机碱如吡咯烷、吡啶、哌嗪、哌啶中的一种。

[0012] 所述步骤(3)中丙二腈与 2-氨基-5-氧代-4-芳基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃-3-羧酸乙酯物料摩尔比为 $1.1\sim 1.8:1$,步骤(3)中的催化剂为吡咯烷、吡啶、哌嗪、哌啶中的一种。

[0013] 本发明反应条件温和、工艺路线短、产率高、成本低、无污染,其总收率可达 $70\sim 80\%$ 。

具体实施方式

[0014] 实施例 1

2-氨基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃-3-腈

将 2-氨基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后,倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{正己烷}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4*H*-苯并吡喃,收率 70%,熔点 $248\sim 250^\circ\text{C}$ 。MS (ESI):266 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.94(m, 2H, 7- CH_2), 2.26(m, 2H, 8- CH_2), 2.60(m, 2H, 6- CH_2), 4.17(s, 1H, 4-H), 6.97-7.27(m, 7H, Ph-H + NH)。

实施例 2

2-氨基-3-氰基-7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 75%,熔点 218~220℃。MS (ESI):294 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 0.95 (s, 3H, 7-CH₃), 1.03 (s, 3H, 7-CH₃), 2.06-2.27 (m, 2H, 8-CH₂), 2.57 (s, 2H, 6-CH₂), 4.16 (s, 1H, 4-H), 6.97-7.27 (m, 7H, Ph-H + NH).

实施例 3

2-氨基-3-氰基-5-氧代-4,7-二苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-5-氧代-4,7-二苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-5-氧代-4,7-二苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-腈,收率 70%,熔点 162~164℃。MS (ESI):342 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2.49 (m, 2H, 8-CH₂), 2.62-2.71 (m, 2H, 6-CH₂), 3.04 (m, 1H, 7-H), 4.22 (s, 1H, 4-H), 6.99-7.35 (m, 12H, Ph-H + NH).

实施例 4

2-氨基-3-氰基-4-(4-氯苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(4-氯代苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(4-氯代苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 75%,熔点 202~204℃。MS (ESI):328 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 0.94 (s, 3H, 7-CH₃), 1.03 (s, 3H, 7-CH₃), 2.07-2.27 (m, 2H, 8-CH₂), 2.57 (s, 2H, 6-CH₂), 4.19 (s, 1H, 4-H), 7.06-7.35 (m, 6H, Ph-H + NH).

实施例 5

2-氨基-3-氰基-4-(4-氯代苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(4-氯代苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(4-氯代苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 75%,熔点 254~256℃。MS (ESI):376 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2.49 (m, 2H, 8-CH₂), 2.61-2.70 (m, 2H, 6-CH₂), 3.03 (m, 1H, 7-H), 4.24 (s, 1H, 4-H), 7.07-7.38 (m, 11H, Ph-H + NH).

实施例 6

2-氨基-3-氰基-4-(2-氯代苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(2-氯代苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应, TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(2-氯代苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 73%,熔点 198~200℃。MS (ESI):300 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 1.94(m, 2H, 7-CH₂), 2.17-2.23(m, 2H, 8-CH₂), 2.61(m, 2H, 6-CH₂), 4.69(s, 1H, 4-H), 7.01-7.36(m, 6H, Ph-H + NH).

实施例 7

2-氨基-3-氰基-4-(2-氯苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(2-氯苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应, TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(2-氯苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 75%,熔点 212~214℃。MS (ESI):328 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 1.04 (d, 6H, 7-CH₃), 2.04-2.27(m, 2H, 8-CH₂), 2.57(m, 2H, 6-CH₂), 4.68(s, 1H, 4-H), 7.03-7.37(m, 6H, Ph-H + NH).

实施例 8

2-氨基-3-氰基-4-(2-氯苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(2-氯代苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应, TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(2-氯代苯基)-5-氧代-7-苯基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 70%,熔点 198~200℃。MS (ESI):376 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2.49(m, 2H, 8-CH₂), 2.58-2.79(m, 2H, 6-CH₂), 2.94-3.04(m, 1H, 7-H), 4.75(s, 1H, 4-H), 7.07-7.39(m, 9H, Ph-H).

实施例 9

2-氨基-3-氰基-4-(3-硝基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(3-硝基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应, TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(3-硝基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 74%,熔点 202~204℃。MS (ESI):339 (M⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 1.04 (d, 6H, 7-CH₃), 2.08-2.29(m, 2H, 8-CH₂), 2.57(m, 2H, 6-CH₂), 4.41(s, 1H, 4-H), 7.18-8.08(m, 6H, Ph-H + NH).

实施例 10

2-氨基-3-氰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四

氢-4H-苯并吡喃

将 2-氨基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5 mmol)和丙二腈(6 mmol)加入 10 mL 溶剂中,加入 1 滴催化剂,于一定温度下反应,TLC 检测反应进程。冷却后倒入 100 mL 冰水中,搅拌,抽滤,所得固体通过柱层析分离(洗脱剂:V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=3:1)纯化得白色固体 2-氨基-3-氰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-苯并吡喃,收率 75%,熔点 186~188℃。MS (ESI):354 (M⁺);¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 1.03 (d, 6H, 7-CH₃), 2.07-2.28 (m, 2H, 8-CH₂), 2.57 (m, 2H, 6-CH₂), 3.70 (s, 6H, OCH₃), 4.12 (s, 1H, 4-H), 6.63-6.95 (m, 5H, Ph-H + NH)。