



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104507948 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201380040269.6

(22)申请日 2013.09.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104507948 A

(43)申请公布日 2015.04.08

(30)优先权数据

2012-215045 2012.09.27 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/074867 2013.09.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/050613 JA 2014.04.03

(73)专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 吉野弘展 关健一 橘山浩英

日高生允

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 段承恩 田欣

(51)Int.Cl.

C07D 491/052(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006/048425 A1,2006.05.11,

JP 特开2005-255560 A,2005.09.22,

CN 1934116 A,2007.03.21,

Hidenori Azami,et al.,.Synthesis and

Antibacterial Activity of Novel 4-

Pyrrolidinylthio Carbapenems PartIV.2-

Alkyl Substituents Containing Cationic

Heteroaromatics Linked Via a C-C Bond.

《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2001,

第9卷第961-982页.

审查员 刘辰

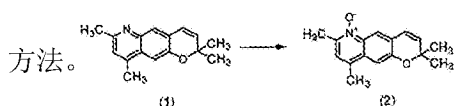
权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

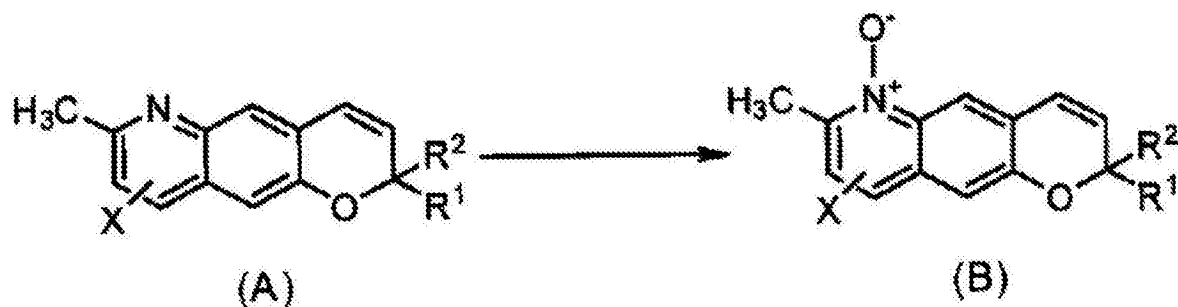
含氮杂环N-氧化物化合物的制造方法

(57)摘要

本发明的课题是提供收率良好,安全地合成含氮杂环N-氧化物化合物的制造方法。此外,本发明的其它课题是提供新的N-氧化物化合物。作为解决本发明的课题的方法为提供通过将式(1)所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉等含氮杂环化合物用过硫酸盐进行氧化来制造式(2)所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉N-氧化物等含氮杂环N-氧化物化合物的

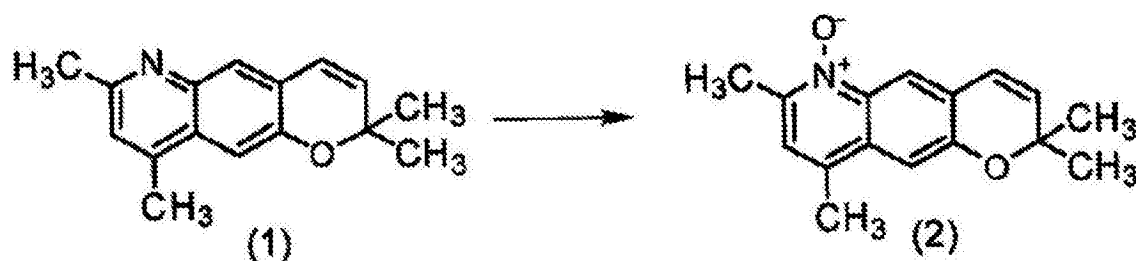


1. 式 (B) 所示的喹啉N-氧化物化合物的制造方法, 其特征在于, 使式 (A) 所示的喹啉化合物与过硫酸盐进行反应, 将反应液的pH值调节为4~8,



式中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{7-12} 芳烷基, X 表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰氧基或氰基。

2. 根据权利要求1所述的制造方法, 式 (A) 所示的喹啉化合物为式 (1) 所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉, 式 (B) 所示的喹啉N-氧化物化合物为式 (2) 所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉N-氧化物,



3. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 其特征在于, 添加碱。
4. 根据权利要求3所述的制造方法, 其特征在于, 添加碱金属的氢氧化物作为碱。
5. 根据权利要求4所述的制造方法, 其特征在于, 添加氢氧化钾作为碱。
6. 根据权利要求3所述的制造方法, 其特征在于, 以碱的水溶液的形式添加碱。
7. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 其特征在于, 将反应液的pH值调整为6~7。
8. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 过硫酸盐为过硫酸氢钾。
9. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 其特征在于, 过硫酸盐为含有过硫酸氢钾的复盐。
10. 根据权利要求9所述的制造方法, 其特征在于, 含有过硫酸氢钾的复盐为过硫酸氢钾、硫酸氢钾和硫酸钾的复盐。
11. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 其特征在于, 以水溶液的形式添加过硫酸盐。
12. 根据权利要求1或2所述的制造方法, 其特征在于, 一起添加过硫酸盐和碱。

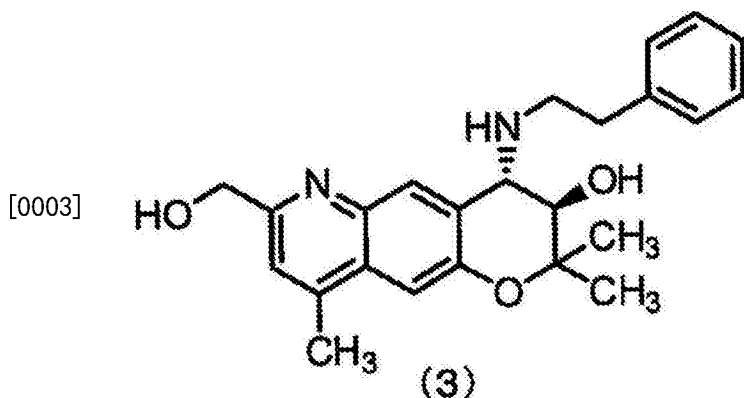
含氮杂环N-氧化物化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及利用含氮杂环化合物的N-氧化物化反应的、含氮杂环N-氧化物化合物的新的制造方法以及新的N-氧化物化合物。

背景技术

[0002] (3R*,4S*)-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙基氨基)-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇(化合物(3))显示抗心律失常作用,已知有作为药品使用的可能性(例如参照专利文献1)。



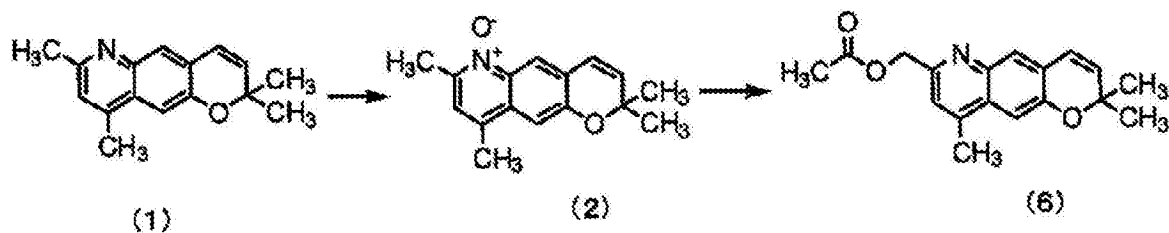
[0004] 作为化合物(3)的合成方法,已知如下方法:如下述反应式(I)那样,使2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉(化合物(1))与间氯过苯甲酸进行反应,接着与乙酸酐进行反应,从而得到(2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基)-甲基乙酸酯(化合物(6)),进一步将其衍生为化合物(3)的方法。推测在反应式(I)的反应中,首先,化合物(1)通过间氯过苯甲酸被氧化,生成喹啉环的氮原子被N-氧化物化了的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物(化合物(2)),但其详细内容不清楚。

[0005] 此外,在反应式(I)的制造方法中,使用间氯过苯甲酸作为氧化剂。间氯过苯甲酸为分类至例如国际联合危险物输送建议的5.2类(有机过氧化物)等危险性高的试剂,以工业规模使用时需要注意。

[0006] 因此,为了确立化合物(3)的工业制造方法,期望确立化合物(2)的制造方法,特别是确立不使用间氯过苯甲酸等危险性高的试剂的能够安全且大量制造的制造方法。

[0007] 反应式(I)

[0008]



[0009] 一般而言,在作为含氮杂环的吡啶环、喹啉环等的N-氧化物化合物的合成时,已知

利用过乙酸进行氧化的方法(例如参照非专利文献1),将稀有金属、重金属作为催化剂用过氧化氢进行氧化的方法(例如参照非专利文献2、3)等,但在氧化剂的安全性方面都有问题。

[0010] 作为能够进行N-氧化物化反应的安全的氧化剂,已知OXONE(デュポン社注册商标)。OXONE为由过硫酸氢钾-硫酸氢钾-硫酸钾的复盐形成的白色结晶,工业上也是操作容易的优异的氧化剂。作为使用了OXONE的N-氧化物化反应,已知仅用OXONE进行反应的方法。然而,该反应的收率非常地低(例如参照非专利文献4)。作为使用了OXONE的N-氧化物化反应的其它例,还已知添加碱来使反应性提高的方法。然而,该反应的详细内容不清楚,特别是所使用的碱的当量相对于OXONE过剩或不足等,碱的使用方法及效果还不能说确立了(例如参照非专利文献5、6)。作为使用了OXONE的N-氧化物化反应的其它例,已知进一步添加丙酮来使反应性提高的方法(例如参照非专利文献7)。然而,可以认为在该反应中,作为危险的过氧化物的二甲基二环氧乙烷在反应中生成,仍然有作为工业制造方法不合适这样的课题。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:国际公开2005/090357号小册子

[0014] 非专利文献

[0015] 非专利文献1:Org.Synth., Coll.Vol.4, 828 (1963), Vol.33, 79 (1953)

[0016] 非专利文献2:Josepf F.P.et al., J.Org.Chem., 2005, 70, 175-178

[0017] 非专利文献3:日本特开2005-255560

[0018] 非专利文献4:Richard J.K.and Albert M.S., J., Org.Chem.1960, 25, 1901-1906

[0019] 非专利文献5:Azami H.et al., Bioorg.Med.Chem., 2001, 9, 961-982

[0020] 非专利文献6:Sylvie P.et al., J.Org.Chem., 2007, 72, 9195-9202

[0021] 非专利文献7:Murray R.W.et.al., J.Org.Chem., 1985, 50, 2847-2853

发明内容

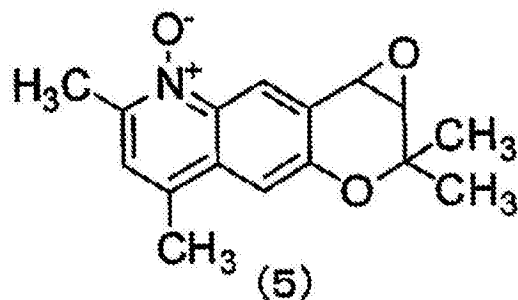
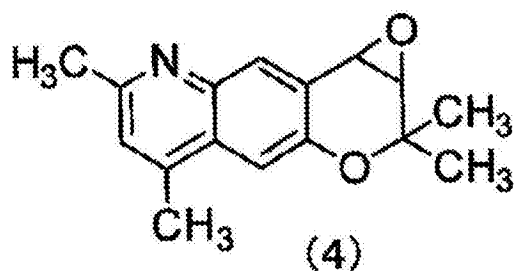
[0022] 发明所要解决的课题

[0023] 本发明的目的是提供收率良好,安全地合成含氮杂环N-氧化物化合物的制造方法。此外,本发明的其它目的是提供新的N-氧化物化合物。

[0024] 用于解决课题的方法

[0025] 本发明人等进行了深入研究,结果发现化合物(1)通过过硫酸盐被氧化而获得化合物(2),如果在反应体系中进一步添加碱性化合物则促进该反应。此外,化合物(1)也具有烯烃结构,因此除了N-氧化物化反应以外,还发生作为副反应的烯烃的环氧化反应,还副生以下的化合物(4)或(5)那样的化合物。

[0026]

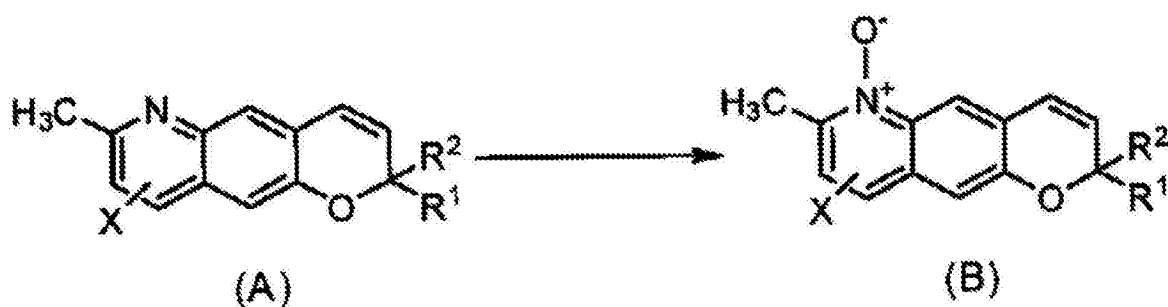


[0027] 该副反应的环氧化物化与作为主反应的N-氧化物化同样是氧化反应,可以认为仅通过调整氧化剂的强度并不会带来选择性的提高。然而,本发明人等发现通过调整反应混合液的pH值,能够实现副反应少的、N-氧化物化选择性高的反应,从而完成了本发明。即,本发明的特征如下。

[0028] (I)

[0029] 式(B)所示的喹啉N-氧化物化合物的制造方法,其特征在于,使式(A)所示的喹啉化合物与过硫酸盐进行反应。

[0030]

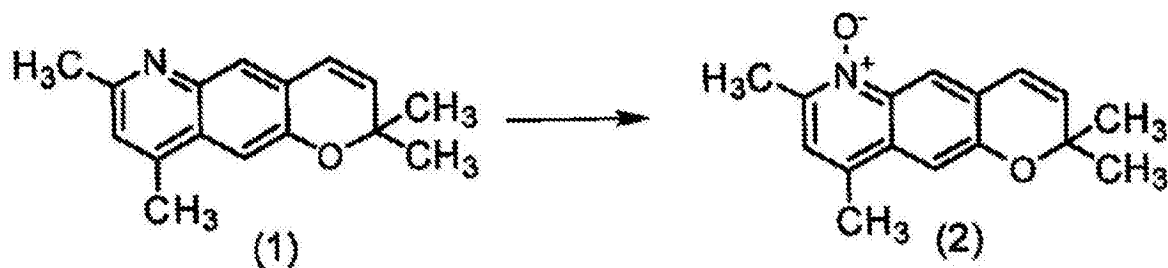


[0031] (式中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{7-12} 芳烷基,X表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰氧基或氰基。)

[0032] (II)

[0033] 根据(I)所述的制造方法,式(A)所示的喹啉化合物为式(1)所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉,式(B)所示的喹啉N-氧化物化合物为式(2)所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉N-氧化物。

[0034]



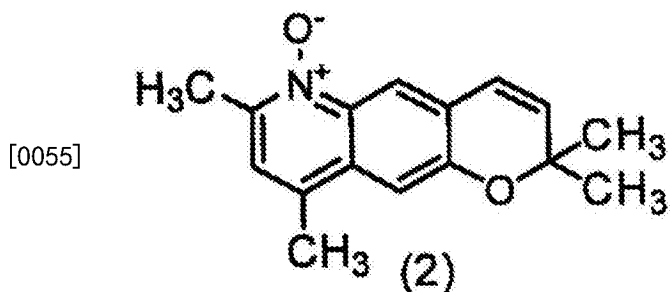
[0035] (III)

[0036] 根据(I)或(II)所述的制造方法,其特征在于,添加碱。

[0037] (IV)

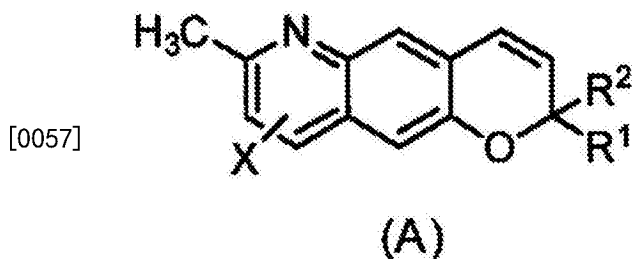
[0038] 根据(III)所述的制造方法,其特征在于,添加碱金属的氢氧化物作为碱。

- [0039] (V)
- [0040] 根据(IV)所述的制造方法,其特征在于,添加氢氧化钾作为碱。
- [0041] (VI)
- [0042] 根据(III)~(V)的任一项所述的制造方法,其特征在于,以碱的水溶液的形式添加碱。
- [0043] (VII)
- [0044] 根据(I)~(VI)的任一项所述的制造方法,其特征在于,将反应液的pH值调整为6~7。
- [0045] (VIII)
- [0046] 根据(I)~(VII)的任一项所述的制造方法,过硫酸盐为过硫酸氢钾。
- [0047] (IX)
- [0048] 根据(I)~(VII)的任一项所述的制造方法,其特征在于,过硫酸盐为含有过硫酸氢钾的复盐。
- [0049] (X)
- [0050] 根据(IX)所述的制造方法,其特征在于,含有过硫酸氢钾的复盐为过硫酸氢钾、硫酸氢钾和硫酸钾的复盐。
- [0051] (XI)
- [0052] 根据(I)~(X)的任一项所述的制造方法,其特征在于,以水溶液的形式添加过硫酸盐。
- [0053] (XII)
- [0054] 式(2)所示的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物。



具体实施方式

[0056] 作为本发明的制造方法中可以使用的化合物,不仅可以应用化合物(1),而且可以应用下述(A)所示的化合物。



[0058] (式中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{7-12} 芳烷基, X 表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰氧基或氰基。)

- [0059] 对本发明中的取代基进行说明。
- [0060] 所谓卤原子,表示氟、氯、溴或碘。
- [0061] 本发明的烷基的概念包括直链烷基和支链烷基。
- [0062] 所谓C₁₋₆烷基,表示碳原子数为1~6个的烷基。作为其例子,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。
- [0063] 作为本发明的C₁₋₆烷基,优选为C₁₋₃烷基,即碳原子数为1~3个的烷基,更优选为甲基。
- [0064] 所谓C₃₋₆环烷基,表示碳原子数为3~6个的环烷基。作为其例子,可举出环丙基、环丁基、环己基等。
- [0065] 作为本发明的C₃₋₆环烷基,优选为环丙基。
- [0066] 所谓C₆₋₁₀芳基,表示碳原子数为6~10个的芳基。
- [0067] 作为其例子,可举出苯基或萘基。
- [0068] 作为本发明的C₆₋₁₀芳基,优选为苯基。
- [0069] 所谓C₇₋₁₂芳烷基,表示在上述的C₁₋₆烷基上取代了1个苯基的基团。苯基可以在C₁₋₆烷基上的任意位置取代。作为其例子,可举出苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基等。
- [0070] 作为本发明的C₇₋₁₂芳烷基,优选为苄基。
- [0071] 所谓C₁₋₆烷氧基,表示上述的C₁₋₆烷基取代了的氧基。作为其例子,可举出甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。
- [0072] 作为本发明的C₁₋₆烷氧基,优选为C₁₋₃烷氧基,即C₁₋₃烷基取代了的氧基,更优选为甲氧基。
- [0073] 所谓C₁₋₆酰氧基,表示上述的C₁₋₆烷基取代了的羰氧基。作为其例子,可举出乙酰氧基(CH₃C(=O)O-基)等。
- [0074] 作为本发明的C₁₋₆酰氧基,优选为乙酰氧基。
- [0075] 本发明的制造方法中作为原料使用的式(A)所示的化合物、式(1)所示的化合物(以下,称为反应基质)可以使用其游离体,但只要不妨碍反应,就可以使用其酸盐、溶剂化合物。作为反应基质的酸盐的例子,可举出:
- [0076] 氢卤酸盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐),
- [0077] 磺酸盐(例如,硫酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐),
- [0078] 磷酸盐(例如,磷酸盐),
- [0079] 羧酸盐(例如,乙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐)。
- [0080] 作为优选的酸盐的例子,可举出羧酸盐,特别优选为马来酸盐。
- [0081] 本发明的制造方法中,可以使反应基质溶解于溶剂来进行,或可以使其悬浮来进行。
- [0082] 本发明的制造方法中可以使用的溶剂,只要不妨碍本反应,就没有特别限定,从在过硫酸盐的存在下不易生成过氧化物这方面来看,优选使用:
- [0083] 水,
- [0084] 醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇),
- [0085] 含卤烃溶剂(例如,二氯甲烷),
- [0086] 羧酸溶剂(例如,乙酸、三氟乙酸),

- [0087] 磺酸溶剂(例如,甲磺酸),
- [0088] 磷酸溶剂(例如,磷酸),
- [0089] 芳香族烃溶剂(例如,苯、甲苯、二甲苯),
- [0090] 脂肪族烃溶剂(例如,己烷、庚烷),
- [0091] 酰胺溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺),
- [0092] 腈溶剂(例如,乙腈),
- [0093] 砒溶剂(例如,二甲基砒),
- [0094] 亚砒溶剂(例如,二甲亚砒),
- [0095] 1,4-二噁烷或环戊基甲基醚。
- [0096] 这些溶剂可以单独使用,也可以2种以上混合使用。
- [0097] 从使过硫酸盐与反应基质两者溶解的观点出发,优选并用水和水溶性有机溶剂。这里所谓水溶性,是指能够与水以任意比例完全地溶解。作为水溶性有机溶剂,优选为水溶性醇溶剂、水溶性酰胺溶剂、水溶性羧酸溶剂,更优选为水溶性醇溶剂,特别优选为甲醇。
- [0098] 此外,还可以并用水和非水溶性溶剂,在相转移催化剂的存在下以2层体系进行反应。作为在本发明中使用的相转移催化剂,可举出:
- [0099] 铵盐(例如,四丁基溴化铵),
- [0100] 磷盐(例如,四丁基溴化磷),
- [0101] 等。
- [0102] 溶剂的使用量没有特别限制,相对于反应基质的质量为0.1质量倍~1000质量倍,优选为1质量倍~100质量倍,进一步优选为3质量倍~20质量倍。
- [0103] 作为本发明的制造方法所使用的过硫酸盐的例子,可举出:
- [0104] 过硫酸碱金属盐(例如,过硫酸钠、过硫酸钾),
- [0105] 过硫酸铵,
- [0106] 过硫酸氢盐(例如,过硫酸氢钠、过硫酸氢钾、过硫酸氢铵),
- [0107] 等。
- [0108] 过硫酸盐优选为过硫酸氢盐,更优选为过硫酸氢的碱金属盐,进一步优选为过硫酸氢钾。
- [0109] 本发明的制造方法所使用的过硫酸盐也可以使用其复盐。另外,所谓复盐(double salt),是指阳离子或阴离子、或包含两者2种以上的盐。
- [0110] 本发明的制造法所使用的过硫酸盐的复盐优选为过硫酸氢盐的复盐,更优选为包含过硫酸氢钾、硫酸氢钾和硫酸钾的复盐,进一步优选为由 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ 表示,市售的OXONE(デュポン社注册商标)。此外,这些过硫酸盐也可以将过硫酸铵或过硫酸作为原料在反应体系内进行调制来使用。
- [0111] 过硫酸盐相对于反应基质1摩尔使用1摩尔~10摩尔,优选为1摩尔~5摩尔,进一步优选为1摩尔~3摩尔。
- [0112] OXONE 1摩尔中包含2摩尔过硫酸氢钾,但在以下的实施例中表示成OXONE的物质作为分子量614.76的复盐记载摩尔数。
- [0113] 上述过硫酸盐的水溶液显示酸性,因此通过以固体形式添加碱,或添加其溶液,从而可以调整pH值。关于反应中可以使用的碱,只要不妨碍本反应,就没有特别限定,可以使

用:

[0114] 氢氧化物(例如,氢氧化钠、氢氧化钾),

[0115] 碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠、碳酸氢钾),

[0116] 碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾),

[0117] 磷酸盐(例如,磷酸钠、磷酸一氢二钠、磷酸二氢一钠、磷酸钾、磷酸一氢二钾、磷酸二氢一钾),

[0118] 乙酸盐(例如,乙酸钠、乙酸钾),

[0119] 胺类(例如,三乙胺等叔胺),或

[0120] 氨水。

[0121] 从其碱性的强度以及中和时不产生气体考虑,优选使用氢氧化物,进一步优选使用碱金属的氢氧化物,特别优选使用氢氧化钾。

[0122] 另外,在本发明中将氢离子浓度指数记载为pH。本发明的pH不限于水溶液的氢离子浓度指数,除了水以外的溶剂、水和水溶性有机溶剂的混合溶剂、使用了这些溶剂的溶液、悬浮液的氢离子浓度指数也包括在该概念中。

[0123] 碱相对于反应基质1摩尔使用1摩尔~10摩尔,优选为1摩尔~5摩尔,进一步优选为1摩尔~3摩尔。

[0124] 本发明的制造法所使用的过硫酸盐为水溶性,另一方面,反应基质为亲油性。因此为了使反应基质与过硫酸盐两者溶解,高效地进行反应,有时使用水和水溶性有机溶剂的混合溶剂。此时,反应基质、过硫酸盐有时在反应最初一部分溶解残留而成为悬浮液,或在反应进行的同时溶解。

[0125] 在本发明的制造方法中,有时随着反应进行悬浮的过硫酸盐溶解等,在反应中反应液的pH值降低。在该情况下,也可以在反应液中添加碱来调整反应液的pH值,维持在一定的区域内。

[0126] 反应液维持优选为pH4~8,更优选为pH5~7,进一步优选为pH6~7。

[0127] 作为调整pH值的方法,有下述方法:

[0128] 方法A:在装有反应基质的反应器中添加过硫酸盐和碱的方法,

[0129] 方法B:在装有过硫酸盐的反应器中添加反应基质和碱的方法,

[0130] 方法C:在装有碱的反应器中添加反应基质和过硫酸盐的方法,

[0131] 从安全方面考虑,优选为可以一边确认过硫酸盐总是被消耗一边加入的方法A或方法C,进一步优选为方法A。

[0132] 相对于反应基质添加过硫酸盐和碱的顺序,可以依次添加过硫酸盐和碱的全部量,也可以一起添加过硫酸盐和碱,优选为一起添加。

[0133] 此外,也可以在最初添加任一方的一部分而达到目标的pH值之后,一起添加剩下的部分。作为添加方法,期望为一边控制反应的进行、氧气的产生、发热,一边缓慢地添加。在一起添加过硫酸盐和碱时,优选使用分开的滴加装置或投入口,在达到反应基质的溶液或悬浮液之前过硫酸盐和碱不混合。

[0134] 在使用反应基质的酸盐的情况下,可以在该溶液中添加碱之后,一起添加过硫酸盐和碱。此外,在添加完过硫酸盐之后,反应液的pH值降低的情况下,缓慢添加碱来维持pH值。

[0135] 过硫酸盐的添加所需要的时间没有特别限制,为对于控制反应的进行和氧气的产生、发热而言充分的时间0.5小时~8小时,优选为2~4小时。

[0136] 本发明中的反应温度没有特别限制,优选为-10℃~120℃的范围,更优选为0℃~100℃,进一步优选为10℃~40℃。

[0137] 本发明中的反应时间为对于反应基质消耗而言充分的时间,没有限制,优选为10分钟~24小时,进一步优选为30分钟~6小时。

[0138] 本发明的制造方法所获得的N-氧化物化合物可以离析,也可以以溶液的状态用于接下来的制造工序。溶液中的N-氧化物化合物的含量等、溶液的状态能够采用HPLC等分析方法进行定量分析,反应的收率等也能够通过定量分析进行测定。

[0139] 实施例

[0140] 以下,举出实施例来具体地说明本发明,但本发明的范围不限于于此。

[0141] 另外,在实施例中,所谓NMR,是指核磁共振,所谓HPLC,是指高效液相色谱。

[0142] HPLC分析中的各化合物的纯度采用以百分率表示峰总面积中的对象峰面积之比的面积百分率法来表示。

[0143] 反应溶液的pH值可以采用下述的本领域技术人员众所周知的方法进行测定:将反应中的溶液或混合液直接采用pH测量仪进行测定;或取样反应中的溶液或混合液少量,采用pH测量仪或pH试纸等进行测定等。

[0144] 实施例中的NMR分析使用日本电子制ECP300,熔点测定使用柴田科学制B-545。

[0145] 此外,HPLC分析使用岛津制作所制LC-10Avp,在以下的条件下进行。

[0146] 柱:L-column ODS (财团法人化学物质评价研究机构制,直径4.6mm×长度250mm,粒径5μm)

[0147] 洗脱液:将乙腈450ml和0.01M乙酸缓冲液(pH3.8)550ml进行混合,溶解十二烷基硫酸钠1.4g而得。

[0148] 0.01M乙酸缓冲液使用混合0.01M乙酸水溶液800ml和0.01M乙酸钠溶液100ml而得的缓冲液。

[0149] 流速:1.0ml/分钟

[0150] 柱温度:40℃

[0151] 紫外可见分光光度计检测器波长:254nm

[0152] 参考合成例1

[0153] 2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐的制造

[0154] 将N-(2,2-二甲基-2H-色烯-6-基)乙酰胺(199.38g,0.918mol)、1-丙醇(800g)、盐酸(288g)进行混合,在90℃~95℃加热回流5小时。冷却至室温,添加氯化铁(无水)(400g,2.49mol),加热至90℃,滴加3-戊烯-2-酮(140g,1.66mol),加热2小时。冷却至室温,添加甲苯(1100g)、水(1399g),进行了分液。在所得的有机层中添加16%碳酸钠水溶液(2200g)、水(901g),进行了分液。在所得的有机层中添加活性炭(10g)进行搅拌之后,过滤,将滤液进行溶剂蒸馏除去,使其干燥固化。将残渣溶解于乙酸乙酯(801g)、甲苯(108g)中,加热至50℃之后,滴加由在甲醇(200g)中溶解马来酸(85.5g,0.737mol)而得的物质,冷却至20℃,将析出的结晶滤取,用乙酸乙酯(201g)进行洗涤,在50℃减压干燥,获得了作为黄色固体的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐204.77g(收率62.8%)。

[0155] 外观:黄色固体

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS)

[0157] δ (ppm): 1.53 (6H, s), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 6.09 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.40 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.30 (2H, s), 8.09 (1H, s)

[0158] 熔点: 175°C

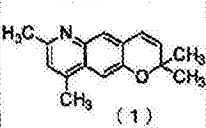
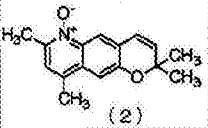
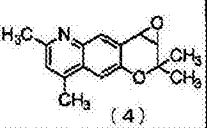
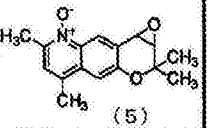
[0159] 实施例1

[0160] 2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物的制造

[0161] 在2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐(5.01g, 纯度96%, 13.5mmol)中添加甲醇(25.0g)、50%氢氧化钾水溶液(1.52g, 13.5mmol), 在 21°C 搅拌20分钟。经30分钟滴加OXONE(9.55g, 15.5mmol)和水(30g)的溶液, 并且同时滴加50%氢氧化钾水溶液进行调整以维持反应液温度 $21^\circ\text{C}\sim 27^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}6\sim 7$ 。OXONE水溶液滴加结束后, 一边滴加50%氢氧化钾水溶液, 一边维持 $\text{pH}6\sim 7$, 搅拌3小时。

[0162] 反应后, 将不溶物进行过滤, 用氯仿(15.0g)洗涤2次, 在所得的滤液中添加50%氢氧化钾水溶液(0.76g, 6.8mmol), 进行分液, 获得2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物的氯仿溶液, 将其利用HPLC定量分析来算出收率, 结果为89.6%。此外, 该溶液中的化合物(1)、(2)、(4)、(5)的各峰面积(%)如表1所示。

[0163] 表1

[0164]					
		(1)	(2)	(4)	(5)
	反应第 1 小时	4.761	85.983	0.161	3.685
	反应第 2 小时	2.117	86.908	0.099	5.448
	反应第 3 小时	1.329	86.400	0.077	6.708

[0165] 将该溶液利用硅胶色谱进行精制, 获得了目标的2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物。

[0166] 外观:黄色固体

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS)

[0168] δ (ppm): 1.50 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.63 (3H, s), 5.93 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 8.42 (1H, s)

[0169] 熔点: 187°C

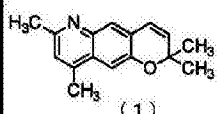
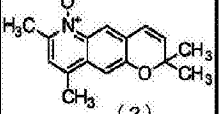
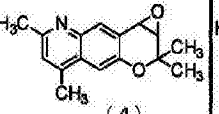
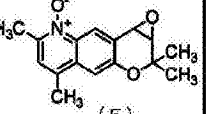
[0170] 实施例2

[0171] 在2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐(5.00g, 纯度96%, 13.5mmol)中添加甲醇(25.1g)、50%氢氧化钾水溶液(1.52g, 13.5mmol), 在 $21^\circ\text{C}\sim 22^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。经30分钟滴加OXONE(9.56g, 15.5mmol)和水(30.6g)的溶液, 并且滴加50%氢氧化钾水溶液进行调整以维持反应温度 $22^\circ\text{C}\sim 23^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}5\sim 6$ 。OXONE水溶液滴加结束后, 一边滴加50%氢氧化钾水溶液, 一边维持 $\text{pH}5\sim 6$, 搅拌6小时。

[0172] 反应后, 将不溶物进行过滤, 用氯仿(15.0g)洗涤2次, 在所得的滤液中添加50%氢氧化钾水溶液(0.76g, 6.8mmol), 进行分液, 获得2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物的氯仿溶液, 将其利用HPLC定量分析来算出收率, 结果为75.2%。此外, 该溶液中

的化合物(1)、(2)、(4)、(5)的各峰面积(%)如表2所示,原料基本上消失,目标物质良好地增加了,但作为杂质的化合物(5)的生成量比实施例1多。

[0173] 表2

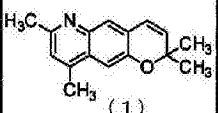
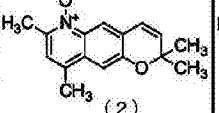
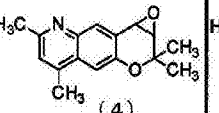
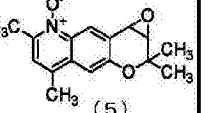
	 (1)	 (2)	 (4)	 (5)
[0174] 反应第 1 小时	11.377	78.017	0.268	5.123
反应第 2 小时	5.596	80.705	0.175	8.114
反应第 3 小时	4.057	79.952	0.147	10.195
反应第 4 小时	3.101	78.743	0.148	11.972
反应第 5 小时	2.362	77.823	0.125	13.470
反应第 6 小时	2.079	76.418	0.139	14.625

[0175] 实施例3

[0176] 在2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐(5.00g,纯度96%,13.5mmol)中添加甲醇(25.0g)、50%氢氧化钾水溶液(1.52g,13.5mmol),在21℃搅拌30分钟。经20分钟滴加OXONE(9.55g,15.5mmol)和水(30.6g)的溶液,并且滴加50%氢氧化钾水溶液进行调整以维持反应温度22℃~28℃、pH7~8。OXONE水溶液滴加结束后,在24℃~26℃搅拌7小时。

[0177] 该反应液中的化合物(1)、(2)、(4)、(5)的各峰面积(%)如表3所示,抑制副反应并且目标物质良好地增加了,但作为原料的化合物(1)的残存比实施例1多。

[0178] 表3

	 (1)	 (2)	 (4)	 (5)
[0179] 反应第 1 小时	22.389	70.792	0.432	1.352
反应第 2 小时	18.233	74.482	0.376	1.757
反应第 3 小时	17.022	75.475	0.347	1.984
反应第 4 小时	16.423	75.848	0.324	2.137
反应第 5 小时	16.061	76.050	0.304	2.242
反应第 7 小时	15.688	76.222	0.273	2.351

[0180] 实施例4

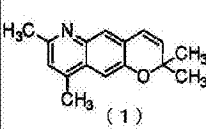
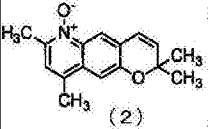
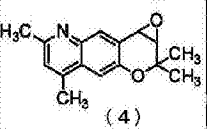
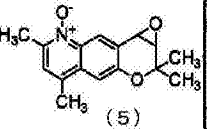
[0181] 在2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉马来酸盐(5.00g,纯度96%,13.5mmol)中添加甲醇(25.0g)、50%氢氧化钠水溶液(3.05g,27.2mmol),在25~29℃搅拌30分钟。在27~30℃经2小时滴加OXONE(7.89g,12.8mmol)和水(27.5g)的溶液。在28~30℃搅拌27小时,使它们进行反应。反应中的pH值在2~3变化。

[0182] 反应后,将不溶物进行过滤,用氯仿15.0g洗涤2次,进行分液,获得2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉6-氧化物的氯仿溶液,将其利用HPLC定量分析来算出收率,结果为12.1%。

[0183] 该反应液中的化合物(1)、(2)、(4)、(5)的各峰面积(%)如表4所示,作为原料的化合物(1)的残存多,随着时间而观察到生成物的分解。可知即使为pH2~3时的反应,也可获

得目标物质,但可见杂质的相对比增加,目标物质的收率降低的倾向。

[0184] 表4

	 (1)	 (2)	 (4)	 (5)
[0185] 反应第 1 小时	1.717	37.680	1.851	51.545
反应第 2 小时	1.409	35.635	2.474	50.952
反应第 3 小时	1.089	33.489	2.946	50.677
反应第 4 小时	0.885	31.971	3.259	50.031
反应第 5 小时	0.726	30.212	3.561	49.564
反应第 27 小时	0.115	16.431	1.413	43.492

[0186] 产业可利用性

[0187] 通过本发明,能够收率良好,安全地制造作为药品原料有用的含氮杂环N-氧化物化合物。