

4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛的合成工艺研究

宋立强, 高东侠

浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江 绍兴 312500

摘要: 目的 对 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛的合成工艺进行研究。方法 以苯胺为原料通过酯的氨解、环合、胺亚甲基化、水解反应得到目标化合物。结果 合成了目标化合物, 并利用 MS 和 $^1\text{H-NMR}$ 确证了结构, 此路线所得产品收率为 62.1%。结论 此路线操作简单, 成本低廉, 设计合理, 收率高, 适合该化合物的工业化生产。

关键词: 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛; 合成; 中间体

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1083-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.002

Synthesis of 4-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde

SONG Li-qiang, GAO Dong-xia

Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical Factory, Shaoxing 312500, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology of 4-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde. **Methods** N_1, N_3 -diphenylmalonamide was used as starting material to synthesize the target compound by ammonolysis of ester, cyclization, methylation of amine, and hydrolysis reaction. **Results** The target compound was synthesized and characterized by MS and $^1\text{H-NMR}$. The yield of this route was 62.1%. **Conclusion** The synthetic route for the compound has the advantages of simple operation, low cost, reasonable design, and high yield, which is suitable for the industrial production of the compound.

Key words: 4-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde; synthesis; intermediate

4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛是合成杀菌剂^[1]、抗真菌活性化合物^[2]、安吡啶类抗肿瘤活性化合物^[3-4]和免疫调节药物^[5-6]的关键中间体。近年来经 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛中间体合成的杀菌剂颇受研究者的关注, 如吡啶并喹啉类化合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌表现出较好的抑制活性^[7-8]。目前国内未见其合成报道, 因此, 本课题组对 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛的合成工艺做了些探索。

本文通过综合相关文献^[2-4, 9], 并结合原料供应情况, 设计出以苯胺为起始原料, 经过酯的氨解、环合、胺亚甲基化、氯化水解 4 步反应合成目标化合物 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛。该路线原料易得, 成本低廉, 反应操作简单, 总收率为 62.1%。其结构经 $^1\text{H-NMR}$, LC-MS 确定, 熔点与文献报道一致。

1 仪器与试剂

Bruker ARX—400 MHz 核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); Agilent 6120 液质联用仪 (美国 Agilent 公司); DF—101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (河南巩义英峪予华仪器厂); X—4 数字显示显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司); D—971 型无级调速机械搅拌器 (郑州长城科工贸易有限公司)。实验试剂均为国产市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 N_1, N_3 -二苯基丙二酰胺 (1) 的合成

向 250 mL 三口烧瓶中加入苯胺 (50.0 g, 0.538 mol) 和丙二酸二乙酯 (34.4 g, 0.215 mol), 加热回流 6 h, 冷却到室温, 析出固体, 抽滤, 用少量醋酸乙酯洗涤滤饼, 得白色固体, 干燥后得产品 52.4 g, 收率 96.0%。mp 227~229 °C (文献值^[9]: 226~227 °C)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.07 (2H,

收稿日期: 2014-07-09

作者简介: 宋立强 (1987—), 男, 辽宁沈阳人, 助理工程师, 研究方向为新药开发与药物工艺。E-mail: lqsong250034629@163.com

s, NH), 7.61 (4H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.29~7.35 (4H, m, Ar-H), 7.07 (2H, t, $J=7.5$ Hz, Ar-H), 3.49 (2H, s, CH₂).

2.2 4-羟基喹啉-2(1H)-酮 (2) 的合成

在带机械搅拌的 250 mL 三口烧瓶中, 加入化合物 1 (50 g, 0.197 mol)、多聚磷酸 (PPA, 250 g), 加完后升温至 140 °C 反应 6.5 h, 然后冷却到室温, 向反应液中倒入 300 mL 冰水, 搅拌 1 h, 抽滤, 得黄绿色固体粗品。将固体溶解于 200 mL 10% 氢氧化钠水溶液中, 抽滤去除不溶固体, 用 10% 盐酸调 pH 至 5, 析出固体, 抽滤, 干燥, 得白色固体 29.6 g, 收率 93.3%。mp > 300 °C (文献值^[9]: > 300 °C); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.43 (1H, s, NH), 10.48 (1H, s, OH), 8.21 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.73~7.30 (3H, m, Ar-H), 6.32 (1H, s, CH)。LC-MS *m/z*: 162.1 [M+H]⁺。

2.3 3-[(苯基氨基)亚甲基]-喹啉-2,4(1H, 3H)-二酮 (3) 的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入化合物 2 (30 g, 0.186 mol)、乙二醇 (150 mL)、原甲酸三乙酯 (27.6 g, 0.186 mol) 和苯胺 (17.3 mL, 0.186 mol), 加完后升温到 170 °C, 反应 2.5 h 后停止反应。静置过夜, 抽滤, 用少量乙醇洗涤滤饼后干燥, 得淡黄色

固体 38.5 g, 收率 78.3%。mp 269~270 °C (文献值^[3]: 267 °C)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.71 (1H, s, NH), 10.87 (1H, s, NH), 8.89 (1H, s, CH), 7.96 (1H, dd, $J=7.6$ 、1.2 Hz, Ar-H), 7.59~7.45 (5H, m, Ar-H), 7.29 (1H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.18 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.13 (1H, td, $J=7.6$ 、1.2 Hz, Ar-H)。

2.4 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛 (4) 的合成

在 250 mL 茄形瓶中加入化合物 3 (20 g, 0.076 mol) 和 DMF 100 mL, 置冰水浴中搅拌, 温度降到 5 °C 以下后滴加三氯氧磷 (17.4 g, 0.114 mol), 室温反应 13 h 后停止反应。将反应液倒入 100 g 冰水中, 搅拌 30 min 后抽滤, 干燥, 得粗品 0.8 g, 粗品用 100 mL 甲苯浆洗后抽滤, 干燥, 得目标化合物 13.9 g, 收率 88.5%。mp 274~276 °C (文献值^[3]: 273 °C)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.46 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, CHO), 8.11 (1H, dd, $J=7.8$ 、1.4 Hz, Ar-H), 7.72 (1H, td, $J=7.8$ 、1.1 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, dd, $J=7.8$ 、1.1 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, td, $J=7.8$ 、1.4 Hz, Ar-H)。LC-MS *m/z*: 208.1、210.0 [M+H]⁺, 206.1、207.9 [M-H]⁻。

本合成工艺路线的总收率为 62.1%, 合成路线见图 1。

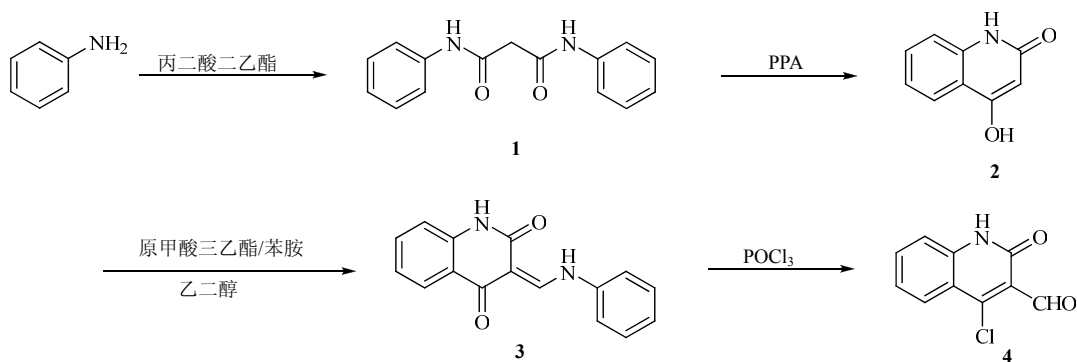


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compound

3 讨论

在合成 *N*₁, *N*₃-二苯基丙二酰胺时, 苯胺的物质的量为丙二酸二乙酯的 2.5 倍时最适宜, 增加苯胺的投料量虽然可以缩短反应时间, 但收率无明显提高。当投料为 5 倍量时, 由于溶解损失加大而收率下降; 减少其投料量时收率下降。

在合成 3-[(苯基氨基)亚甲基]-喹啉-2,4(1H,

3H)-二酮时, 考察了乙二醇的用量对反应收率的影响。当乙二醇的用量体积为原料质量的 3 倍时, 反应体系温度达到 130 °C 时就开始回流, 即使反应时间延长到 5 h, 原料仍有较多剩余, 收率仅有 43.4%, 通过摸索最终确定乙二醇体积为原料质量的 5 倍。在操作过程中避免使用文献报道的程序升温方法^[3], 简化操作过程。

在合成目标化合物 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛时, 温度对反应进程的影响较明显。升高温度反应时间显著缩短, 当反应温度为 60 °C 时, 3 h 反应完全, 但产生较多极性较小的杂质; 当反应温度为 0 °C 时, 20 h 仍不能反应完全, 最终确定在室温下进行反应, 既方便操作又有利于节能, 虽然仍会生成少量小极性杂质, 但可以通过甲苯浆洗去除。

本实验设计改进了 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛的合成工艺, 起始原料廉价易得, 经 4 步反应总收率达到 62.1%。反应对设备的要求很低, 后处理简单, 分离纯化容易, 可规模化生产, 对于有广泛用途的 4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛及其衍生物的制备有重要意义。

参考文献

- [1] Kazuhisa T, Masahiro I, Yoshinori O. Novel naphthyridine derivative and medicinal composition thereof [P]. WO: 9606843 A1, 1996-03-07.
- [2] Prakash G A, Rajendran S P. A convenient synthesis of 8, 9, 10, 11-tetrahydrodibenzo [b, h] [l, 6] naphthyridin-6 (5H)ones [J]. *Heterocycl Commun*, 2001, 7(4): 353-358.
- [3] Chilin A, Marzaro G, Marzano C, *et al.* Synthesis and antitumor activity of novel amsacrine analogs: The critical role of the acridine moiety in determining their biological activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(2): 523-529.
- [4] Chatterjee A, Cutle S J, Khan I A, *et al.* Efficient synthesis of 4-oxo-4,5-dihydrothieno [3,2-c] quinoline-2-carboxylic acid derivatives from aniline [J]. *Mol Divers*, 2014, 18(1): 51-59.
- [5] Stadlbauer W, Hojas G. Ring closure reactions of 3-arylhydrazonoalkyl-quinolin-2-ones to 1-aryl-pyrazolo [4,3-c] quinolin-2-ones [J]. *J Heterocycl Chem*, 2004, 41(5): 681-690.
- [6] Palazzino G, Cecchi L, Melani F, *et al.* 1,3-Diaryl pyrazolo[4,5-c]- and -[5,4-c]quinolin-4-ones. 4. Synthesis and specific inhibition of benzodiazepine receptor binding [J]. *J Med Chem*, 1987, 30(10): 1737-1742.
- [7] Shivashankar M, Mandal B K, Arul P G. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of 1-benzoyl-1H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ones [J]. *Int Res J Pharm*, 2011, 2(1): 179-187.
- [8] Subashini R, Kawya A P, Arulprakash G. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of 1-phenylpyrazolo [4,5-c]quinolin-4-one [J]. *Asian J Chem*, 2009, 21(1): 275-278.
- [9] Shobana N, Yeshoda P, Shanmugam P. A convenient approach to the synthesis of prenyl-, furo- and pyrano-quinoline alkaloids of the rutaceae [J]. *Tetrahedron*, 1989, 45(3): 757-762.