



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107892674 B

(45) 授权公告日 2021.03.09

(21) 申请号 201711270766.1

(22) 申请日 2017.12.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107892674 A

(43) 申请公布日 2018.04.10

(73) 专利权人 河南师范大学
地址 453000 河南省新乡市牧野区建设路
46号

(72) 发明人 白大昌 王曼曼 于文艳 李兴伟

(74) 专利代理机构 成都其高专利代理事务所
(特殊普通合伙) 51244

代理人 廖曾

(51) Int. Cl.

C07D 267/04 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101693712 A, 2010.04.14

Fang Xie et al..Nitrene Directing
Groups in Rhodium(III)-Catalyzed C-H
Activation of Arenes: 1,3-Dipoles versus
Traceless Directing Groups.《Angew. Chem.
Int. Ed.》.2016,第55卷第15351-15355页.

Dachang Bai et al..Rh(III)-Catalyzed
Mild Coupling of Nitrenes and Azomethine
Imines with Alkylidenecyclopropanes via C
-H Activation: Facile Access to Bridged
Cycles.《ACS Catal.》.2018,第8卷第4194-4200
页.

审查员 徐建国

权利要求书1页 说明书4页

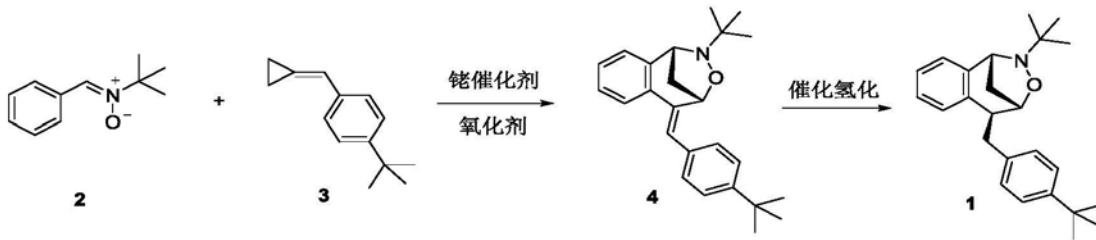
(54) 发明名称

一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,属于有机合成技术领域。利用硝酮2与亚甲基环丙烷3,在铑催化剂和氧化剂存在下,进行加成反应生成桥环结构恶唑烷4,接着催化氢化得到2-叔丁基-5-(4-叔丁基)-1,2,4,5-四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1。本发明方法原料廉价易得、反应条件温和、原子经济性好、选择性高、后处理简单、收率高,为桥环结构氧氮杂卓化合物提供了一种快速合成途径。

1. 一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:硝酮2与亚甲基环丙烷3,在铈催化剂和氧化剂存在下,加成反应生成桥环结构恶唑烷4,接着催化氢化得到四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1;反应方程式如下:



所述铈催化剂选自五甲基环戊二烯基二乙酸铈;所述氧化剂选自醋酸银、硝酸银或碳酸银。

2. 根据权利要求1所述一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于:所述加成反应在三氟乙醇溶剂中反应。

3. 根据权利要求1所述一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于:所述铈催化剂、硝酮2与亚甲基环丙烷3摩尔比为0.02-1:1:2.5;所述加成反应温度为30~50℃。

4. 根据权利要求1所述一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于:所述加成反应在惰性气体保护下进行,惰性气体选自氮气、氩气或氦气。

5. 根据权利要求1所述一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于:所述催化氢化反应为,将桥环结构恶唑烷4溶解于醇类溶剂中,加入催化量钯碳,通入氢气后,将双键还原后得到1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1。

一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,具体地涉及一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法。

背景技术

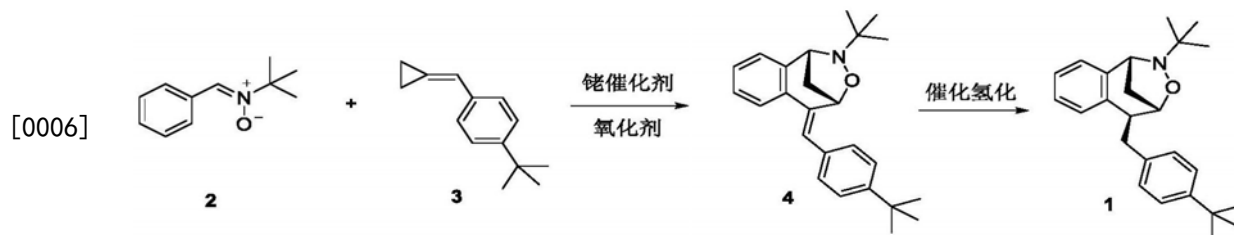
[0002] 桥环苯并[d][1,2]氧氮杂卓,尤其是一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法作为非常有用的合成中间体,广泛存在于医药、农药以及天然产物中间体中。另外桥环化合物的制备是合成中的一大难点,虽然人们发展了一些含桥环结构化合物的方法,但这些方法往往步骤较多,效率不高,生产成本较大,而且灵活性不高。现有技术中含桥环结构的恶唑烷类化合物,普遍存在合成难度大、反应危险性高、反应步骤长、反应收率低、原子经济性低等缺陷。

[0003] 因此,开发一种更为简便的合成方法制备一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法在工业中的应用具有重要的意义。

发明内容

[0004] 为了克服上述缺陷,本发明提供了一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓,利用比较常用的铈催化剂,通过硝酮2的C-H键活化,然后对亚甲基环丙烷3进行加成直接构建碳-氧键和碳-碳键,一步反应高效、高选择性的合成桥环结构恶唑烷,随后还原反应得到四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓。

[0005] 一种四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:硝酮2与亚甲基环丙烷3,在铈催化剂和氧化剂存在下,加成反应生成桥环结构恶唑烷4,接着催化氢化得到四氢-1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1;反应方程式如下:



[0007] 进一步地,在上述技术方案中,所述铈催化剂选自三价铈盐或含铈络合物。三价铈盐选自五甲基环戊二烯基二氯化铈、五甲基环戊二烯基二乙酸铈一种或多种。

[0008] 进一步地,在上述技术方案中,所述氧化剂包括醋酸银、硝酸银、特戊酸银、碳酸银、苯乙酸银的一种或多种。

[0009] 进一步地,在上述技术方案中,所述有机溶剂为醇类溶剂、腈类溶剂、醚类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。优选三氟乙醇溶剂。

[0010] 进一步地,在上述技术方案中,所述铈催化剂与硝酮的摩尔比为0.02-1:1;亚甲基环丙烷3与硝酮2摩尔比值为0.5-4:1,优选摩尔比为2.5:1;氧化剂与硝酮摩尔比为1.0~6.0。

[0011] 进一步地,在上述技术方案中,所述加成反应的温度为0-100℃,优选反应温度是30-50℃。

[0012] 进一步地,在上述技术方案中,所述加成反应在惰性气体保护下或者空气中进行,惰性气体为氮气、氩气或氦气。

[0013] 进一步地,在上述技术方案中,当添加0.1-2.0当量无机碱时,例如碳酸钾、醋酸钠、碳酸锂等,以及醋酸锌、醋酸镁、甲醇镁等对反应均无影响。

[0014] 进一步地,在上述技术方案中,催化氢化为:将桥环结构恶唑烷4溶解于醇类溶剂中,加入催化量钨碳,通入氢气后,将双键还原后得到1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1。

[0015] 发明有益效果:

[0016] 1) 硝酮与亚甲基环丙烷加成,随后还原反应,两步即可高效、高选择性合成1,4-亚甲基苯并[d][1,2]氧氮杂卓1。

[0017] 2) 反应原料来源方便、底物合成容易,催化剂也为常见催化剂,为克级以上规模合成该类化合物提供了新途径;

具体实施例

[0018] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0019] 实施例1:

[0020] 将Cp*Rh(OAc)₂(7.0mg,0.010mmol,0.050equiv),AgOAc(80mg,0.500mmol,2.50equiv)加入到25mL的封管中,在氮气保护下加入磁子和1mL溶剂CF₃CH₂OH,搅拌10分钟后,再将硝酮2(0.200mmol,1.00equiv)和亚甲基环丙烷3(0.500mmol,2.50equiv)加入到封管中,反应在40℃搅拌24h后,硅藻土过滤,用15mL乙酸乙酯洗。将有机层旋干直接进行柱层析得到产物4,总收率84%,¹H NMR、¹³C NMR的纯度均大于95%。

[0021] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.80(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,4H),7.29(s,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.18(t,J=7.3Hz,1H),7.09(d,J=7.3Hz,1H),5.46(d,J=5.5Hz,1H),4.31(d,J=4.9Hz,1H),2.33(s,1H),2.02(t,J=10.2Hz,1H),1.35(s,9H),1.18(s,9H).¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ150.1,142.4,136.9,134.0,132.8,129.4,127.6,127.5,125.9,125.3,124.7,123.7,73.3,59.7,58.8,37.9,34.6,31.4,26.8.HRMS(ESI,m/z):理论值C₂₅H₃₂N₂O[M+H]⁺:362.2478,测试值:362.2480.

[0022] 将化合物4(40mg)溶解于2mL甲醇溶液中,搅拌下完全溶解后,再将5mg 5%Pd/C加入到反应瓶内,接着常压通入氢气,室温反应至原料消失后(TLC检测),硅藻土过滤,减压除去溶剂,柱层析纯化(PE:EA=10:1)得到产物1,收率52%。其余为过度还原产物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35(m,5H),7.23(dt,J=7.5,1.2Hz,1H),7.12(t,J=7.4Hz,1H),7.04(d,J=7.3Hz,1H),4.39(dd,J=5.9,2.9Hz,1H),4.22(d,J=5.0Hz,1H),3.24-2.97(m,3H),2.39-2.28(m,1H),1.85(d,J=11.0Hz,1H),1.34(s,9H),1.18(s,9H).¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ148.7,142.6,138.2,137.5,129.4,129.0,127.6,126.0,125.3,125.2,73.4,58.9,58.8,48.7,38.0,37.2,34.4,31.5,26.8.HRMS(ESI,m/z):calcd for C₂₅H₃₄N₂O[M+H]⁺:364.2635,found 364.2628.

[0023] 实施例2:

[0024] 将Cp*Rh(OAc)₂ (7.0mg, 0.010mmol, 0.050equiv), AgNO₂ (85mg, 0.500mmol, 2.50equiv) 加入到25mL的封管中,在氮气保护下加入磁子和1mL溶剂CF₃CH₂OH,搅拌10分钟后,再将硝酮2 (0.200mmol, 1.00equiv) 和亚甲基环丙烷3 (0.500mmol, 2.50equiv) 加入到封管中,反应在50℃搅拌24h后,硅藻土过滤,用15mL乙酸乙酯洗。将有机层旋干直接进行柱层析得到产物4,总收率85%,¹H NMR、¹³C NMR的纯度均大于95%。

[0025] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.31 (d, J=4.9Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.02 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (s, 9H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ150.1, 142.4, 136.9, 134.0, 132.8, 129.4, 127.6, 127.5, 125.9, 125.3, 124.7, 123.7, 73.3, 59.7, 58.8, 37.9, 34.6, 31.4, 26.8. HRMS (ESI, m/z): 理论值C₂₅H₃₂NO [M+H]⁺: 362.2478, 测试值: 362.2480.

[0026] 将化合物4 (40mg) 溶解于2mL甲醇溶液中,搅拌下完全溶解后,再将4mg 10% Pd/C 加入到反应瓶内,接着常压通入氢气,室温反应至原料消失后 (TLC检测),硅藻土过滤,减压除去溶剂,柱层析纯化 (PE:EA=10:1) 得到产物1,收率59%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35 (m, 5H), 7.23 (dt, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.39 (dd, J=5.9, 2.9Hz, 1H), 4.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.24-2.97 (m, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.85 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (s, 9H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ148.7, 142.6, 138.2, 137.5, 129.4, 129.0, 127.6, 126.0, 125.3, 125.2, 73.4, 58.9, 58.8, 48.7, 38.0, 37.2, 34.4, 31.5, 26.8. HRMS (ESI, m/z): calcd for C₂₅H₃₄NO [M+H]⁺: 364.2635, found 364.2628.

[0027] 实施例3:

[0028] 将Cp*Rh(OAc)₂ (7.0mg, 0.010mmol, 0.050equiv), Ag₂CO₃ (55mg, 0.200mmol, 1.00equiv) 加入到25mL的封管中,在氮气保护下加入磁子和1mL溶剂CF₃CH₂OH,搅拌10分钟后,再将硝酮2 (0.200mmol, 1.00equiv) 和亚甲基环丙烷3 (0.500mmol, 2.50equiv) 加入到封管中,反应在30℃搅拌24h后,硅藻土过滤,用15mL乙酸乙酯洗。将有机层旋干直接进行柱层析得到产物4,总收率81%,¹H NMR、¹³C NMR的纯度均大于95%。

[0029] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.31 (d, J=4.9Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.02 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (s, 9H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ150.1, 142.4, 136.9, 134.0, 132.8, 129.4, 127.6, 127.5, 125.9, 125.3, 124.7, 123.7, 73.3, 59.7, 58.8, 37.9, 34.6, 31.4, 26.8. HRMS (ESI, m/z): 理论值C₂₅H₃₂NO [M+H]⁺: 362.2478, 测试值: 362.2480.

[0030] 将化合物4 (40mg) 溶解于2mL乙醇溶液中,搅拌下完全溶解后,再将5mg 5% Pd/C 加入到反应瓶内,接着常压通入氢气,室温反应至原料消失后 (TLC检测),硅藻土过滤,减压除去溶剂,柱层析纯化 (PE:EA=10:1) 得到产物1,收率57%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35 (m, 5H), 7.23 (dt, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.39 (dd, J=5.9, 2.9Hz, 1H), 4.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.24-2.97 (m, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.85 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (s, 9H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ148.7, 142.6, 138.2,

137.5,129.4,129.0,127.6,126.0,125.3,125.2,73.4,58.9,58.8,48.7,38.0,37.2,34.4,
31.5,26.8.HRMS (ESI,m/z) :calcd for $C_{25}H_{34}NO[M+H]^+$:364.2635,found 364.2628.