4-(1*H*)-喹诺酮及甲氧基和溴代衍生物的合成研究马梦林^{*,a,b} 黄剑彪^{a,c} 王玉良^b 陈淑华^b 陈 华^b^(a) 西华大学物理与化学学院 成都 610039^(b) 四川大学化学学院 教育部绿色化学重点实验室 成都 610064^(c) 上海大学理学院 上海 200444

摘要 提出了一种 4-(1*H*)-喹诺酮衍生物合成方法. 以 3,3-二乙氧基丙酸乙酯和苯胺为原料, 生成中间体 3-(苯基亚氨基)丙酸乙酯, 再经热环化或微波促进环化两步反应制备 4-(1*H*)-喹诺酮, 并以此方法合成了 7 个溴代或甲氧基取代的 4-(1*H*)-喹诺酮衍生物.

关键词 4-(1*H*)-喹诺酮; 3,3-二乙氧基丙酸乙酯; 合成方法; 环化

Syntheses of 4-(1*H*)-Quinolones and the Brominated or Methoxy Substituted DerivativesMa, Menglin^{*,a,c} Huang, Jianbiao^{a,b} Wang, Yuliang^c Chen, Shuhua^c Chen, Hua^c^(a) School of Physics and Chemistry, Xihua University, Chengdu 610039^(b) Key Laboratory of Green Chemistry and Technology of Ministry of Education, Faculty of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064^(c) College of Science, Shanghai University, Shanghai 200444

Abstract A simple and new synthetic approach to 4-(1*H*)-quinolones was described. This method was started from ethyl 3,3-diethoxypropanoate and aniline via a synthetic sequence of preparation of key intermediate 3-(phenylimino)propionate and cyclization reaction. The brominated or methoxy substituted derivatives were synthesized by this new method as well.

Keywords 4(1*H*)-quinolones, 3,3-diethoxypropanoate; synthetic method; cyclization

4-(1*H*)-喹诺酮及其衍生物被发现存在于许多天然生物碱中, 具有广泛的生物活性^[1]. 4-(1*H*)-喹诺酮衍生物是药物化学领域中常见的基础性活性结构单元, 如用作抗疟活性组分治疗疟疾^[2]、用作血小板衍生长因子(PDGF)受体抑制剂治疗心脑血管疾病^[3]、用作多巴胺受体激动剂和铁螯合剂治疗帕金森氏病^[4]、用作亚型生长抑素受体激动剂(SST2)治疗肢端肥大症和糖尿病性视网膜病变^[5]以及用作 II 型拓扑异构酶细菌抑制剂^[6]等.

Gould-Jacobs 喹啉合成法是 4-(1*H*)-喹诺酮最为经典的合成方法^[7], 现仍被大量用于药物分子中 4-(1*H*)-喹诺酮结构单元的合成^[2b,2d,3,5]. 其反应机理^[8](Scheme 1)为芳胺与烷氧亚甲基丙二酸酯(2)缩合得到苯酰胺亚甲基丙二酸酯(3), 再环化生成 4-羟基-3-烷氧羰基喹啉(5), 化合物 5 经水解、脱羧得 4-(1*H*)-喹诺酮衍生物. 由于环

化中间体 4 在 3-位及亚甲基酮碳上有吸电子基, 热环反较容易, 能在 200 °C 左右温度下实现关环, 但这个吸电子基却保留在了反应产物上, 不得不进行水解和高温脱羧, 相应增加了合成难度, 影响了收率.

目前常用改进的 Gould-Jacobs 反应合成药物分子中的 4-(1*H*)-喹诺酮结构单元^[2a,2c,4,6,9], 如以氰基醋酸酯、β-酮酯或米氏酸(Meldrum acid)替换烷氧亚甲基丙二酸酯. 相应的机理^[8](Scheme 2)为芳胺与米氏酸(Meldrum acid) 6 反应生成相应的缩合产物 7, 化合物 7 通过闪式真空热解法(flash vacuum pyrolysis conditions)脱丙酮和二氧化碳, 形成一个亚甲基酮(a kumulenone species) 8, 经过 1,3-N—H 移位, 再环化、氢转移生成 4-羟基喹啉或类似物. 不过, 上述两条合成路线均存在一定的不足, 国内外学者提出了一些改进方法, 如以可循环的丙二酸酯树

* E-mail: mmlchem@163.com

Received October 17, 2012; revised November 5, 2012; published online November 15, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. B020601), the Natural Science Foundation of Sichuan Province (No. 07ZA109). 国家自然科学基金(No. B020601)、四川省自然科学基金(No. 07ZA109)资助项目.

Scheme 1

Scheme 2

脂代替丙二酸酯的固相反应合成 4-(1*H*)-喹诺酮等^[10].

本文用 3,3-二乙氧基丙酸乙酯(**10**)代替烷氧亚甲基丙二酸酯(**2**)或米氏酸(**6**), 合成了 4-(1*H*)-喹诺酮和甲氧基及溴代衍生物, 见 Scheme 3. 合成方法能有效避免上述合成方法中最为繁琐、条件最为苛刻和收率低的步骤. 如, 其一, 能有效避免以烷氧亚甲基丙二酸酯为原料合成路线中的水解、脱羧步骤; 其二, 可省去在以米氏酸为原料 Gould-Jacobs 反应中闪式真空热解法脱丙酮和

二氧化碳步骤. 以此两步 4-羟基喹啉合成方法合成了 8 个 6, 7 或 8 位溴代或甲氧基取代的 4-羟基喹啉衍生物 **1a**~**1h**.

Scheme 3

1 结果与讨论

1.1 热环化反应方法与时间考察

热环化反应是成功合成目标物最关键的步骤, 文献中类似化合物的环化常使用高沸点溶剂[例如, 二苯醚(Ph₂O), DOWTHERM™, 四甘醇二甲醚等]或无溶剂条件下高温反应实现环化. 烷氧亚甲基丙二酸酯为原料的合成路线中, 中间体 **3** 的环化温度多在 200 °C, 而本文中间体 **3**-(取代苯基氨基)丙酸乙酯(**12**)在 200 °C 时几乎不反应, 升高温度至 230 °C 后才能实现环化, 获得目标产物. 分析认为中间体 **12** 与 **3** 相比, 在 3-位及亚甲基酮碳上无吸电子基, 环化相对困难, 温度要求也较高. 另与米氏酸为原料的中间体 **7** 环化所需要的 260 °C 甚至更高的温度相比, 中间体 **12** 的环化温度又低得多, 应为中间体 **12** 脱乙醇比中间体 **7** 脱丙酮和二氧化碳容易所致.

Gould-Jacobs 反应热环化要求尽量短的反应时间, 以避免副反应, 但短的反应时间会导致反应不完全, 收率偏低, 本文以化合物 **1a** 的合成考察了热环化反应时间对反应的收率的影响, 反应时间 150 min 时获得了最好的收率 87%(表 1, Entry 4).

微波促进有机反应已有非常多成功实例, 特别是在此类高温反应中微波促进反应的效果更为明显^[11]. 尝试以微波代替传统加热方式实现 3-(苯基氨基)丙酸乙酯 **12** 的热环化, 大大的缩短了反应时间, 收率也有一定地提高(表 1, Entry 3).

1.2 反应机理讨论

以 3,3-二乙氧基丙酸乙酯(**10**)为原料的 4-(1*H*)-喹诺酮衍生物的合成机理分析如 Scheme 4, 中间体 **12a**~**12h** 在高温或微波环境下脱醇, 形成一个亚甲基酮 **9a**~**9h**, 其经环化、氢转移生成 4-羟基喹啉或类似物. 从机理看, 过渡态 **9a**~**9h** 的亚甲基酮碳上没有吸电子基, 与连

表 1 环化合成 **1a~1h** 反应时间与收率
Table 1 Reaction time and yield of synthesis of compounds **1a~1h**

Entry	Compd.	Thermal ring closure		Microsave promoted closure	
		Reaction time/min	Yield ^a /%	Reaction time/min	Yield ^a /%
1		60	21		
2		90	33	3	56
3	1a	120	75	5	89
4		150	87	10	21
5		180	69	15	13
6	1b	150	89	5	89
7	1c	150	94	5	95
8	1d	150	98	5	98
9	1e	150	72	5	73
10	1f	150	88	5	88
11	1g^b	150	60	5	69
12	1h^b	150	52	5	54

^a 表中所列为热关环单步反应收率; ^b **1g** 和 **1h** 由于存在两个关环位置生成 5 或 7 取代 4-羟基喹啉, 表中所列为经分离纯化后 7-取代产物收率.

Scheme 4

有吸电子基的过渡态 **4** 相比, 环化需要在更高的温度条件下才能完成, 这与实验结果一致.

根据机理分析, 当环化时苯环这边有供电子基时, 能提供更有利的亲核关环的位置, 环化反应将变得相对容易, 实验显示苯环上有供电子基的 **1b** (表 1, Entry 6) 和 **1c** (表 1, Entry 7) 特别是有两个供电子基的 **1d** (表 1, Entry 8) 收率略高于不含供电子基的 **1a** (表 1, Entry 4).

1.3 环化反应区域选择性

与传统烷氧亚甲基丙二酸酯(**2**)或米氏酸 **6** 为原料的 Gould-Jacobs 关环一样, 区域选择性同样是一个重要的问题, 受空间位置和电子效应的影响可能导致混合产物的生成. 如 Scheme 5 所示, 中间体 **12b**, **12c**, **12e** 和 **12f** 其环化位置单一, 因此只有相应的 6 或 8 位取代目标物生成.

中间体 **12g** 和 **12h**, 其存在两个亲核关环的反应位置, 得到 5 或 7 取代 4-羟基喹啉混合物. 在 Gould-Jacobs^[8], Skraup^[12] 和 Combes^[13] 等喹啉合成法中, 给电

Scheme 5

子性基团均有利于对位环化产物的生成, 给电子能力越强对位产物比例越高, 给电子能力强的甲氧基取代喹啉 7 位关环比应高于溴代产物, 与实验结果一致. **12d** 由于两个强供电子基的存在, 使得其只有一个关环产物, 6,7-二甲氧取代在其它喹啉合成法中均表现出了高的区域选择性^[3a].

2 结论

本文研究了以 3,3-二乙氧基丙二酸酯为原料两步法合成 4-(1H)-喹诺酮衍生物的新合成路线, 考察了热环化与微波促进环化两种方法的反应时间、温度等条件, 并以此方法制备了 8 个 6, 7 或 8 位溴代或甲氧基取代的 4-羟基喹啉衍生物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

MS 由 Finnigan-MAT 4510 型质谱仪测定(EI); ¹H NMR 由 Varian INOVA400 型核磁共振仪测定(DMSO-*d*₆

作溶剂, TMS 作内标); HPLC 由岛津 LC-20 高效液相色谱仪测定(C_{18} 柱, 254 nm, 流动相 $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=90:10$, 面积归一化法); 微波反应仪器为上海新仪微波化学科技有限公司 MWave-5000 多功能微波化学反应仪。

3,3-二乙氧基丙酸乙酯阿拉丁试剂; 苯胺及取代苯胺, Ph_2O , TsOH 成都长钰试剂; 溶剂等为市售分析纯试剂; 薄层板: 硅胶 GF254(青岛海洋化工厂产品), 0.6% 的羧甲基纤维素钠铺板, 110 °C 活化 1 h。

3.2 中间体 3-(取代苯基氨基)丙酸乙酯 12a~12h 的合成

向一 50 mL 三颈瓶中加入 24.7 mmol 取代苯胺和 4.75 g (24.7 mmol) 的 3,3-二乙氧基丙酸乙酯, 再加入 0.1 g (1.92 mmol) 的 TsOH, 将反应体系加热至 93 °C 反应 150~210 min; TLC 监测反应($V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$), 反应毕, 冷却反应体系, 反应混合物以石油醚为洗脱剂柱色谱分离, 得中间体 12a~12h, 收率 63%~85%。

3.3 目标物 1a~1h 的环化方法

热环化: 将 13.08 mmol 12a~12h 投入 30 mL Ph_2O 中, 慢慢加热到 230 °C 反应 150 min, TLC [$V(\text{石油醚}):V(\text{丙酮})=1:2$] 监测反应毕, 冷却至室温有固体析出, 过滤得 1a~1h 粗品; 微波促进环化: 将 13.08 mmol 12a~12h 投入 30 mL Ph_2O 中, 微波辐射 5 min, 冷却至室温有固体析出, 过滤得 1a~1h 粗品。

3.4 目标物 1a~1h 的纯化方法与结构表征

向上述 1a~1f 粗品中加入 30 mL 石油醚, 室温下充分搅拌 30 min, 过滤, 再重复洗涤 2 次, 过滤后真空干燥得 1a~1f 纯品。

4-(1*H*)-喹诺酮(1a)^[9b]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 146 (M^++1).

6-甲氧基-4-(1*H*)-喹诺酮(1b)^[14]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52~7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=3.0, 8.0$ Hz, 1H), 11.93 (s, 1H, OH); MS (ESI) m/z : 176 (M^++1).

8-甲氧基-4-(1*H*)-喹诺酮(1c)^[4]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 4.11 (s, 3H, OCH_3), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48~7.44 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 176 (M^++1).

6,7-二甲氧基-4-(1*H*)-喹诺酮(1d)^[3a]: ^1H NMR

($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.80 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 206 (M^++1).

6-溴-4-(1*H*)-喹诺酮(1e)^[15]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 1H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 1H), 11.85 (s, 1H, OH); MS (ESI) m/z : 224 (M^++1), 226 (M^++3).

8-溴-4-(1*H*)-喹诺酮(1f)^[15]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 1H), 8.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 1H), 11.81 (s, 1H, OH); MS (ESI) m/z : 224 (M^++1), 226 (M^++3).

上述 1g 和 1h 粗品加入 30 mL 石油醚, 室温下充分搅拌 30 min, 过滤, 再重复洗涤 2 次, 过滤后真空干燥得 5-和 7-位关环混合产物, HPLC 检测结果: 4-羟基-5-甲氧基喹啉: 4-羟基-7-甲氧基喹啉(1g)=18.2:81.8; 4-羟基-5-溴喹啉: 4-羟基-7-溴喹啉(1h)=25.4:74.6; 以 30 mL 无水乙醇溶解粗品, 通入干燥 HCl 气体 180 min 后过滤, 固体以 10 mL 无水乙醇重结晶得喹啉盐酸盐纯品, 氨水解离, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得 1g 和 1h。

7-甲氧基-4-(1*H*)-喹诺酮(1g)^[16]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 11.65 (1H, OH); MS (ESI) m/z : 176 (M^++1).

7-溴-4-(1*H*)-喹诺酮(1h)^[17]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.01 (s, 1H, OH); MS (ESI) m/z : 224 (M^++1), 226 (M^++3).

References

- [1] Reitsema, R. H. *Chem. Rev.* **1948**, 43, 43.
- [2] (a) Jong, Y. H.; Takashi, K.; David, J. L.; Julie, A. C.; Kiplin, G. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7084.
(b) Dibyendu, D.; Frances, M. K.; Larry, D. B.; Donald, J. K. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4918.
(c) Peter, B. M.; John, S.; Ally P. L.; Kiplin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1015.
(d) Hiroshi, S.; Nagwa, S. M.; Yusuke, W. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55(5), 821.
- [3] (a) Takayuki, F.; Teruyuki, S.; Terufumi, S.; Tatsushi, O. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2186.
(b) Kazuo, K.; Ohya, S. I.; Toshiyuki, S.; Atsuya T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 11, 5117.
- [4] Balam, G.; Tamara, A.; Maarten, E. A. R.; Alope, K. D. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2114.
- [5] Nolt, M. B.; Zhao, Z. J.; Wolkenberg, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**,

- 49, 3137.
- [6] Laurent, G.; Michael, D. H.; Wu, J. J.; John, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2723.
- [7] (a) Cilirles, C. P.; Ruystun, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1204.
(b) Byron, R.; Gerald, R. L.; Bernard, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1264.
- [8] László, L.; Tibor, Z. N.; Gellért, S.; Richard, J.; György, D. *Tetra. Lett.* **2012**, *53*, 738.
- [9] (a) Brandon, J. M.; Kimberly, A. L.; Dana, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2232.
(b) Raul, C.; Ricardo, T.; Valderrama, J. A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*(2), 125.
- [10] Huang, X.; Liu, Z. X. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7655.
- [11] Wang, J.; Jiang, F. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 135 (in Chinese).
- (王静, 姜凤超, 有机化学, **2002**, *22*, 135.)
- [12] (a) Badger, G. M.; Crocker, H. P.; Ennis, B. C. *Aust. J. Chem.* **1963**, *16*, 814, 840.
(b) Badger, G. M.; Ennis, B. C.; Matthews, W. E. *Aust. J. Chem.* **1963**, *16*, 828.
- [13] Bergstroem, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 156.
- [14] Sabine, P.; Glenn, D. *WO 2006021448*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 274309].
- [15] Duffy, K. J.; Chai, D. P.; Colon, M.; Fitch, D. M.; King, S. R.; Shaw, A. N.; Tedesco, R.; Wiggall, K. *WO 2006132739*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *146*, 62743].
- [16] Breault, G.; Eyermann, C. J.; Geng, B.; Morningstar, M.; Reck, F. *WO 2006134378*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *146*, 81779].
- [17] Prince, R. B.; Merrill, B. A.; Kshirsagar, T. A.; Heppner, P. D. *WO 2006093514*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 314981].

(Li, L.; Lu, Z.)