



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103613590 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 05

(21) 申请号 201310624291. 7

(22) 申请日 2013. 11. 26

(71) 申请人 南京工业大学

地址 210009 江苏省南京市新模范马路 5 号

(72) 发明人 郭凯 方正 何伟 欧阳平凯

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所

(普通合伙) 32204

代理人 肖明芳

(51) Int. Cl.

C07D 453/06 (2006. 01)

B01J 19/00 (2006. 01)

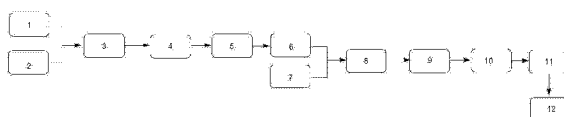
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法

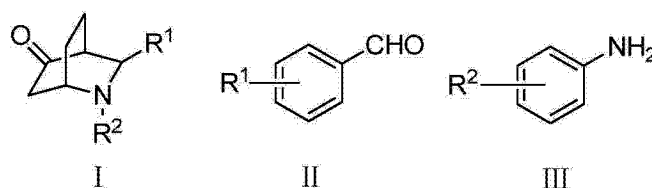
(57) 摘要

本发明公开了一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,将芳香醛的乙醇溶液和芳香胺的乙醇溶液,通过两个恒流泵分别注入到第一微通道模块化反应装置中,在常压和 85-125℃ 下进行反应,停留时间 3-7min;环己烯酮和磷钨酸的混合乙醇溶液通过恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料分别注入第二微通道模块化反应装置中,在常压和 100-140℃ 下进行反应,停留时间为 10-25min,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,即得。本发明所提供的异奎宁环化合物的制备方法为连续过程,制备工艺简单易操作控制,安全性高,缩短工艺流程,降低生产成本,降低副产物含量,产品质量稳定,转化率高。



1. 一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,将芳香醛的乙醇溶液和芳香胺的乙醇溶液,通过两个恒流泵分别注入到第一微通道模块化反应装置中,在常压和 85-125℃ 下进行反应,停留时间 3-7min;环己烯酮和磷钨酸的混合乙醇溶液通过恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料分别注入第二微通道模块化反应装置中,在常压和 100-140℃ 下进行反应,停留时间为 10-25min,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,即得。

2. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,所述异奎宁环化合物为通式 I 所示化合物,芳香醛为通式 II 所示化合物,芳香胺为通式 III 所示化合物:



其中, R^1 和 R^2 分别独立地为氢、烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基。

3. 根据权利要求 2 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,所述的 R^1 为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、硝基或氰基,所述 R^2 为氢、甲基、甲氧基、氯、溴或硝基。

4. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,所述的乙醇由乙腈、四氢呋喃、氯仿、乙醚或甲苯替换。

5. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,芳香醛与芳香胺的摩尔比为 1:1-2。

6. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,环己烯酮与芳香醛的摩尔比为 2-10:1。

7. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,磷钨酸用量为环己烯酮质量的 1%-10%。

8. 根据权利要求 1 所述的采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化合物的方法,其特征在于,所述第一微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第一微混合器、第一微结构热交换器、第一管状温度控制模块和第一微结构反应器;所述第二微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第二微混合器、第二微结构热交换器、第二管状温度控制模块和第二微结构反应器。

一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种采用微反应器制备异奎宁环化化合物的方法。

背景技术

[0002] 异奎宁环(Isoquinuclidine, 3-氮杂双环[2.2.2]辛烷)是很多活性化合物(包括天然化合物与合成化合物)的基本结构单元,例如,生物碱伊波加因的基本结构单元即为异奎宁环。合成异奎宁环化合物最直接的方法是采用氮杂 Diels-Alder 反应(即亚胺类化合物与共轭双烯类化合物发生 1,4 加成反应,生成六元环环状物),但目前有关这方面的报道较少。现如今, Aza-Diels-Alder 反应的催化剂主要有三类:路易斯酸、布朗斯特酸和小分子。采用这三种催化剂导致的结果是产率偏低,选择性较低。现在人们大多把注意力放在开发上述三类催化剂上。官智首次将溶菌酶运用于催化 Aza-Diels-Alder 反应(J Org Chem, 2012, 77(1), 200)。酶催化剂具有很多显著的优点,比如无需合成直接使用、环保、廉价、操作安全、选择性高等。但是酶催化导致反应时间较长,长达 3 天。最近有报道,微波技术应用于 Aza-Diels-Alder 反应(氮杂狄尔斯-阿尔德反应)(Org Biomol Chem, 2011, 9, 1394),反应时间大幅缩短,但是产率偏低,选择性不高。迄今为止,尚未见到将微反应器应用于 Aza-Diels-Alder 反应的应用报道。

[0003] 微反应器均有一个根本特点,那就是把化学反应控制在尽量微小的空间内,化学反应空间的尺寸数量级一般为微米甚至纳米。微反应器具有一系列的优势:极大的比表面积,实时在线量小,流体在微反应器中呈连续流,几乎无返混,传质/传热效率高,易于控制过程,控制副反应,易于工业化。

发明内容

[0004] 针对现有的氮杂 Diels-Alder 反应制备过程中存在的诸如产率偏低、选择性好、催化剂制备复杂,成本高等缺点,本发明所要解决的技术问题是将微反应技术应用于氮杂 Diels-Alder 反应提供一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化化合物的方法,通过使用微反应技术使得本方法操作简便快捷,产率较高,达到 98%,立体选择性高(exo/endo>90:10),生产成本低,应用前景好,具有工业化价值。

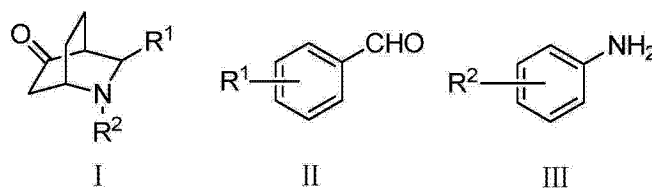
[0005] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案如下:

[0006] 一种采用微通道模块化反应装置制备异奎宁环化化合物的方法,将芳香醛的乙醇溶液和芳香胺的乙醇溶液,通过两个恒流泵分别注入到第一微通道模块化反应装置中,在常压和 85-125℃下进行反应,停留时间 3-7min;环己烯酮和磷钨酸的混合乙醇溶液通过恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料分别注入第二微通道模块化反应装置中,在常压和 100-140℃下进行反应,停留时间为 10-25min,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,即得。

[0007] 其中,所述异奎宁环化合物为通式 I 所示化合物,芳香醛为通式 II 所示化合物,芳

香胺为通式III所示化合物：

[0008]



[0009] 其中, R^1 和 R^2 分别独立地为氢、烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基。优选的是, 所述的 R^1 为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、硝基或氰基, 所述 R^2 为氢、甲基、甲氧基、氯、溴或硝基。

[0010] 其中, 芳香醛的乙醇溶液溶质浓度优选为 35-45wt%; 芳香胺的乙醇溶液溶质浓度优选为 35-45wt%; 环己烯酮和磷钨酸的混合乙醇溶液中环己烯酮浓度为 30-40wt%, 磷钨酸浓度为 2-5wt%

[0011] 其中, 所述的乙醇可以由乙腈、四氢呋喃、氯仿、乙醚或甲苯替换。

[0012] 其中, 芳香醛与芳香胺的摩尔比为 1:1-2。

[0013] 其中, 环己烯酮与芳香醛的摩尔比为 2-10:1, 优选 2-5:1。

[0014] 其中, 磷钨酸用量为环己烯酮质量的 1%-10%, 优选 1%-3%。

[0015] 其中, 所述第一微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第一微混合器、第一微结构热交换器、第一管状温度控制模块和第一微结构反应器; 所述第二微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第二微混合器、第二微结构热交换器、第二管状温度控制模块和第二微结构反应器。反应原料通过精确且低脉动的泵(如 HPLC 泵或注射泵)实现输入微混合器及其之后的设备中, 从而使物料能够实现连续通过微通道模块化反应装置同时控制其停留时间。还可以根据需要, 在头尾分别接上原料储罐和产品收集瓶以实现连续操作。所述微混合器为 slit plate mixer LH25 (Hastelloy C) 或 valve-assisted mixer (Hastelloy C); 微结构热交换器为 coaxial heat exchanger (Hastelloy C); 微结构反应器为 meander reactor HC、sandwich reactor HC、fixed bed meander reactor HC 或哈氏合金毛细管, 优选 sandwich reactor HC。

[0016] 本发明所述的反应停留时间为微通道模块化反应装置里的微结构反应器中的停留时间。

[0017] 有益效果：

[0018] 本发明所提供的异奎宁环化合物的制备方法为连续过程, 制备工艺简单易操作控制, 安全性高, 缩短工艺流程, 降低生产成本, 降低副产物含量, 产品质量稳定, 转化率高。具有生产装置简单, 易拆装, 便于携带和移动的特点。可以通过简单的增减微通道数量进行方便的调节, 不存在类似工业生产的“放大效应”。尤其是, 此发明在制备异奎宁环化合物的过程中, 不需要精制席夫碱, 直接将第一步的反应产物进行下一步反应, 从而制备异奎宁环化合物。

附图说明

[0019] 图 1 是微通道模块化反应装置的示意图。其中, 1、2 和 7 为原料储罐, 3 为第一微混合器、4 为第一微结构热交换器、5 为第一管状温度控制模块、6 为第一微结构反应器; 8 为第二微混合器、9 为第二微结构热交换器、10 为第二管状温度控制模块、11 为第二微结构反

应器,12 为产品收集瓶(用冰水混合物冷却来终止反应)。

具体实施方式

[0020] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例所描述的内容仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0021] 以下实施例所适用的微通道模块化反应装置如图 1 所示。第一微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第一微混合器 3、第一微结构热交换器 4、第一管状温度控制模块 5 和第一微结构反应器 6;第二微通道模块化反应装置包括通过管道依次顺序连接的第二微混合器 8、第二微结构热交换器 9、第二管状温度控制模块 10 和第二微结构反应器 11。

[0022] 原料储罐 1 和 2 的反应原料注入第一微混合器 3、第一微结构热交换器 4、第一管状温度控制模块 5 和第一微结构反应器 6,出料和原料储罐 7 的反应原料注入第二微混合器 8、第二微结构热交换器 9、第二管状温度控制模块 10 和第二微结构反应器 11,最后导入产品收集瓶 12。微结构反应器 11 和产品收集瓶 12 之间由一段长度的聚四氟毛细管连接,可以使其浸没在冰水浴以终止反应。

[0023] 该装置可以通过精确且低脉动的泵(如 HPLC 泵或注射泵)实现输入微混合器及其之后的设备中,从而使物料能够实现连续通过微通道模块化反应装置同时控制其停留时间。还可以根据需要,在头尾分别接上原料储罐和产品收集瓶以实现连续操作。

[0024] 所述微混合器为 slit plate mixer LH25(Hastelloy C) 或 valve-assisted mixer(Hastelloy C);购自于 Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号分别为 0109-4-0004-F;0111-2-0014-F。

[0025] 所述微结构热交换器为 coaxial heat exchanger(Hastelloy C);购自于 Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号为 0309-3-0314-F。

[0026] 微结构反应器为 meander reactor HC、sandwich reactor HC、fixed bed meander reactor HC 或哈氏合金毛细管;优选 sandwich reactor HC,购自于 Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号分别为 0211-2-0314-F;0213-1-0004-F;0222-2-2004-F。哈氏合金毛细管内径为 2.1mm。

[0027] 管状温度控制模块,购自于 Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号为 0501-2-1004-F。

[0028] 实施例 1:

[0029] 将苯甲醛的乙醇溶液(苯甲醛的浓度为 35wt%)和苯胺的乙醇溶液(苯胺的浓度为 35wt%)按照苯甲醛与苯胺的摩尔比为 1:1,通过两个恒流泵注入到第一微通道模块化反应装置中,停留时间 3min,在常压和 85℃ 的反应温度下进行反应,与此同时,将环己烯酮、磷钨酸、乙醇的混合溶液(环己烯酮与苯甲醛的摩尔比为 2:1,磷钨酸用量为环己烯酮的 1%,环己烯酮浓度为 30wt%,磷钨酸浓度为 2wt%)通过另一个恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料,分别泵入第二微通道模块化反应装置中,停留时间为 10min,在常压和 100℃ 下,进行反应,从反应后的物料中分离出异奎宁环化合物,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,送 HPLC 检测,产率为 82%,exo/endo=90:10。

[0030] 实施例 2：

[0031] 将苯甲醛的乙醇溶液(苯甲醛的浓度为 40wt%)和苯胺的乙醇溶液(苯胺的浓度为 45wt%)按照苯甲醛与苯胺的摩尔比为 1:1.5,通过两个恒流泵注入到第一微通道模块化反应装置中,停留时间 6min,在常压和 100℃的反应温度下进行反应,与此同时,将环己烯酮、磷钨酸、乙醇的混合溶液(环己烯酮与苯甲醛的摩尔比为 5:1,磷钨酸用量为环己烯酮的 3%,环己烯酮浓度为 35wt%,磷钨酸浓度为 3.5wt%)通过另一个恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料,分别泵入第二微通道模块化反应装置中,停留时间为 15min,在常压和 110℃下,进行反应,从反应后的物料中分离出异奎宁环化合物,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,送 HPLC 检测,产率为 90%,exo/endo=92:8。

[0032] 实施例 3：

[0033] 将苯甲醛的乙醇溶液(苯甲醛的浓度为 35wt%)和苯胺的乙醇溶液(苯胺的浓度为 45wt%)按照苯甲醛与苯胺的摩尔比为 1:2,通过两个恒流泵注入到第一微通道模块化反应装置中,停留时间 7min,在常压和 125℃的反应温度下进行反应,与此同时,将环己烯酮、磷钨酸、乙醇的混合溶液(环己烯酮与苯甲醛的摩尔比为 5:1,磷钨酸用量为环己烯酮的 3%,环己烯酮浓度为 40wt%,磷钨酸浓度为 3wt%)通过另一个恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料,分别泵入第二微通道模块化反应装置中,停留时间为 15min,在常压和 140℃下,进行反应,从反应后的物料中分离出异奎宁环化合物,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,送 HPLC 检测,产率为 87%,exo/endo=95:5。

[0034] 实施例 4：

[0035] 将苯甲醛的乙醇溶液(苯甲醛的浓度为 45wt%)和苯胺的乙醇溶液(苯胺的浓度为 45wt%)按照苯甲醛与苯胺的摩尔比为 1:1.5,通过两个恒流泵注入到第一微通道模块化反应装置中,停留时间 7min,在常压和 105℃的反应温度下进行反应,与此同时,将环己烯酮、磷钨酸、乙醇的混合溶液(环己烯酮与苯甲醛的摩尔比为 5:1,磷钨酸用量为环己烯酮的 3%,环己烯酮浓度为 35wt%,磷钨酸浓度为 5wt%)通过另一个恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料,分别泵入第二微通道模块化反应装置中,停留时间为 15min,在常压和 120℃下,进行反应,从反应后的物料中分离出异奎宁环化合物,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,送 HPLC 检测,产率为 97%,exo/endo=98:2。

[0036] 实施例 5：

[0037] 将芳香醛(通式 II)的乙醇溶液(苯甲醛的浓度为 45wt%)和芳香胺(通式 III)的乙醇溶液(苯胺的浓度为 45wt%)按照芳香醛与芳香胺的摩尔比为 1:1.5,通过两个恒流泵注入到第一微通道模块化反应装置中,停留时间 7min,在常压和 100℃的反应温度下进行反应,与此同时,将环己烯酮、磷钨酸、乙醇的混合溶液(环己烯酮与苯甲醛的摩尔比为 5:1,磷钨酸用量为环己烯酮的 3%,环己烯酮浓度为 35wt%,磷钨酸浓度为 5wt%)通过另一个恒流泵与第一微通道模块化反应装置的出料,分别泵入第二微通道模块化反应装置中,停留时间为 15min,在常压和 120℃下,进行反应,从反应后的物料中分离出异奎宁环化合物,将产物导入分离器,静置分层,取上层液体,送 HPLC 检测。

[0038] 表 1

[0039]

编号	R ¹ 基	R ² 基	转化率	exo:endo
1	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	97	98:2
2	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₅	93	95:5
3	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₅	89	94:6
4	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₅	90	93:7
5	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₅	88	90:10
6	4-NO ₂ C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	98	90:10
7	C ₆ H ₅ -	4-MeOC ₆ H ₅	95	95:5
8	4-MeC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	83	90:10
9	4-MeOC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	81	93:7
10	4-FC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	95	90:10
11	4-ClC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	93	91:9
12	2-ClC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	90	94:6
13	3-ClC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	91	90:10
14	4-BrC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	91	94:6
15	4-CNC ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₅	93	92:8

[0040] 结果如表 1 所示。

