



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112920112 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(21) 申请号 202110228461.4

(22) 申请日 2021.03.02

(71) 申请人 南京波普生物医药研发有限公司
地址 211100 江苏省南京市江宁区科学园
乾德路5号

(72) 发明人 胡松源 问峻韬 郑斌斌 陈志超

(74) 专利代理机构 湖南楚墨知识产权代理有限
公司 43268

代理人 麦振声

(51) Int. Cl.

C07D 215/233 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

喹啉系列医药中间体合成工艺

(57) 摘要

本发明公开了喹啉系列医药中间体合成工艺,步骤一:当室温为20℃时,将SM溶于乙醇中,加入乙酰乙酸乙酯,加入无水硫酸镁,加入L乙酸,反应18h后结束反应;步骤二:溶液降温至室温,过滤,滤饼抽干,用乙醇淋洗,滤液浓缩至干得到红棕色液体;步骤三:将步骤二中的红棕色液体升温至70℃时,将75%硫酸倒入50L反应釜,升温到80℃时,将SM缓慢滴入反应瓶中;步骤四:加毕后搅拌30min,检测无原料,滴加10L水,加毕后,再处理;步骤五:溶液降温至室温再加入10L水,溶液pH值在7-8之间,本发明喹啉系列医药中间体合成工艺,实现了操作简便化,第一步反应可以在粗品的条件下直接进行关环操作,并且不影响收率,溶剂简单、便宜,操作方便。

1. 喹啉系列医药中间体合成工艺,其特征在于,步骤如下:

步骤一:当室温为20℃时,将8kg SM溶于56L乙醇中,加入8.5kg乙酰乙酸乙酯,加入12.5kg无水硫酸镁,加入280mL乙酸,升温在80℃—85℃回流,反应18h后结束反应;

步骤二:溶液降温至室温,过滤,滤饼抽干,用乙醇淋洗,滤液浓缩至干得到红棕色液体;

步骤三:将步骤二中的红棕色液体升温至70℃时,将75%硫酸倒入50L反应釜,升温到80℃时,将8kg SM缓慢滴入反应瓶中;

步骤四:加毕后搅拌30min,检测无原料,滴加10L水,加毕后,再处理;

步骤五:溶液降温至室温再加入10L水,分批加入11.4kg氢氧化钠水溶液,控制温度不超过40度,加毕溶液后,溶液pH值在7-8之间,有大量固体析出,过滤。

2. 根据权利要求1所述的喹啉系列医药中间体合成工艺,其特征在于:步骤五中滤饼用水50L搅拌1h,过滤,滤饼烘干得到5.5kg,收率85%。

3. 根据权利要求1所述的喹啉系列医药中间体合成工艺,其特征在于:所述步骤四中氢氧化钠溶液,配制氢氧化钠标准溶液需要先称取50克氢氧化钠固体,用少量蒸馏水溶于小烧杯中,然后将烧杯中的氢氧化钠溶液转移到56L的反应釜中,通过搅拌1h制备所得。

4. 根据权利要求1所述的喹啉系列医药中间体合成工艺,其特征在于:所述步骤三中加入8kg SM时放热明显,控制温度不超过110℃。

5. 根据权利要求1所述的喹啉系列医药中间体合成工艺,其特征在于:所述步骤二中滤液浓缩至干得到红棕色液体的收率大于100%。

喹啉系列医药中间体合成工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及喹啉的合成方法,特别涉及喹啉系列医药中间体合成工艺,属于喹啉的合成技术领域。

背景技术

[0002] 喹啉,也叫做苯并吡啶、氮杂萘,是杂环芳香性有机化合物,也是具有强烈臭味的无色吸湿性液体,分子式是C₉H₇N。将喹啉暴露在光下,会慢慢变成淡黄色,进一步变成棕色。喹啉微溶于水,但是易溶于很多有机溶剂。喹啉是冶金、染料、聚合物以及农用化学品工业的重要中间体,它也可以用作消毒剂、防腐剂以及溶剂使用。

[0003] 市场上做喹啉系列产品厂家不多,其中一个主要问题便是关环的过程中需要很高的温度,在实际的放大过程中,很多工厂考虑安全因素,一般不会选择进行200度以上的合成操作,而且常规的溶剂是二苯醚、联苯共晶等高沸点溶剂,在使用中需要将温度加热到250摄氏度才能实现关环,通常由于温度过高会导致部分产物分解或有异构体的产生,在大生产过程中需要专门的设备才能方便操作。关环步骤产物焦黑,难以纯化。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供喹啉系列医药中间体合成工艺,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:喹啉系列医药中间体合成工艺,步骤如下:

步骤一:当室温为20℃时,将8kgSM溶于56L乙醇中,加入8.5kg乙酰乙酸乙酯,加入12.5kg无水硫酸镁,加入280mL乙酸,升温在80℃—85℃回流,反应18h后结束反应;

步骤二:溶液降温至室温,过滤,滤饼抽干,用乙醇淋洗,滤液浓缩至干得到红棕色液体;

步骤三:将步骤二中的红棕色液体升温至70℃时,将75%硫酸倒入50L反应釜,升温到80℃时,将8kgSM缓慢滴入反应瓶中;

步骤四:加毕后搅拌30min,检测无原料,滴加10L水,加毕后,再处理;

步骤五:溶液降温至室温再加入10L水,分批加入11.4kg氢氧化钠水溶液,控制温度不超过40度,加毕溶液后,溶液pH值在7-8之间,有大量固体析出,过滤。

[0006] 作为本发明的一种优选技术方案,步骤五中滤饼用水50L搅拌1h,过滤,滤饼烘干得到5.5kg,收率85%。

[0007] 作为本发明的一种优选技术方案,所述步骤四中氢氧化钠溶液,配制氢氧化钠标准溶液需要先称取50克氢氧化钠固体,用少量蒸馏水溶于小烧杯中,然后将烧杯中的氢氧化钠溶液转移到56L的反应釜中,通过搅拌1h制备所得。

[0008] 作为本发明的一种优选技术方案,所述步骤三中加入8kgSM时放热明显,控制温度不超过110℃。

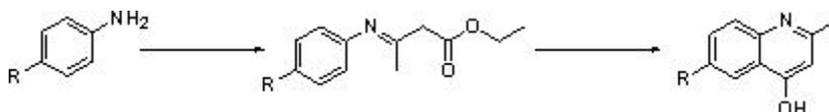
[0009] 作为本发明的一种优选技术方案,所述步骤二中滤液浓缩至干得到红棕色液体的收率大于100%。

[0010] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:本发明喹啉系列医药中间体合成工艺,本专利中,实现了酸催化的低温关环,可以在常规的温度下进行关环,避免了生产的风险并且降低了能源成本,在本专利中对多种结构的底物进行筛选,确定该路线是一条普适性的方案,可以针对很多底物,而且实现了操作简便化,第一步反应可以在粗品的条件下直接进行关环操作,并且不影响收率,溶剂简单、便宜,操作方便,引入75%硫酸溶液作为关环催化剂,可以在80度的温度下关环,并且产物由于溶解度较差,可以很容易的得到目标产物,得到纯品。

具体实施方式

[0011] 对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0012] 本发明整个反应过程如下:



实施例一:本发明提供了喹啉系列医药中间体合成工艺,步骤一:当室温为20℃时,将8kgSM溶于56L乙醇中,加入8.5kg乙酰乙酸乙酯,加入12.5kg无水硫酸镁,加入280mL乙酸,升温在80℃—85℃回流,反应18h后结束反应;

步骤二:溶液降温至室温,过滤,滤饼抽干,用乙醇淋洗,滤液浓缩至干得到红棕色液体;

步骤三:将步骤二中的红棕色液体升温至70℃时,将75%硫酸倒入50L反应釜,升温到80℃时,将8kgSM缓慢滴入反应瓶中;

步骤四:加毕后搅拌30min,检测无原料,滴加10L水,加毕后,再处理;

步骤五:溶液降温至室温再加入10L水,分批加入11.4kg氢氧化钠水溶液,控制温度不超过40度,加毕溶液后,溶液pH值在7-8之间,有大量固体析出,过滤。

[0013] 结论知得到的溶液收率大于100%。

[0014] 其中,步骤五中滤饼用水50L搅拌1h,过滤,滤饼烘干得到5.5kg,收率85%。

[0015] 进一步地,所述步骤四中氢氧化钠溶液,配制氢氧化钠标准溶液需要先称取50克氢氧化钠固体,用少量蒸馏水溶于小烧杯中,然后将烧杯中的氢氧化钠溶液转移到56L的反应釜中,通过搅拌1h制备所得。

[0016] 更进一步地,所述步骤三中加入8kgSM时放热明显,控制温度不超过110℃。

[0017] 实施例二:本发明提供了喹啉系列医药中间体合成工艺,步骤一:当室温为20℃时,将7kgSM溶于56L乙醇中,加入7.5kg乙酰乙酸乙酯,加入11.5kg无水硫酸镁,加入250mL乙酸,升温在75℃—85℃回流,反应16h后结束反应;

步骤二:溶液降温至室温,过滤,滤饼抽干,用乙醇淋洗,滤液浓缩至干得到红棕色液体;

步骤三:将步骤二中的红棕色液体升温至60℃时,将65%硫酸倒入50L反应釜,升温

到70℃时,将7kgSM缓慢滴入反应瓶中;

步骤四:加毕后搅拌30min,检测无原料,滴加10L水,加毕后,再处理;

步骤五:溶液降温至室温再加入10L水,分批加入11.4kg氢氧化钠水溶液,控制温度不超过40度,加毕溶液后,溶液pH值在7-8之间,有大量固体析出,过滤。

[0018] 结论知得到的溶液收率小于100%。

[0019] 其中,步骤五中滤饼用水50L搅拌1h,过滤,滤饼烘干得到4.5kg,收率75%。

[0020] 进一步地,所述步骤四中氢氧化钠溶液,配制氢氧化钠标准溶液需要先称取50克氢氧化钠固体,用少量蒸馏水溶于小烧杯中,然后将烧杯中的氢氧化钠溶液转移到56L的反应釜中,通过搅拌1h制备所得。

[0021] 更进一步地,所述步骤三中加入7kgSM时放热明显,控制温度不超过110℃。

[0022] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。