



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112661690 A

(43) 申请公布日 2021.04.16

(21) 申请号 202011644848.X

(22) 申请日 2020.12.24

(71) 申请人 温州医科大学

地址 325035 浙江省温州市瓯海区东方南路38号温州市国家大学科技园孵化器

(72) 发明人 吴戈 周雪莹 张文亮

(51) Int. Cl.

C07D 207/456 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备方法

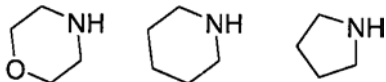
(57) 摘要

本发明涉及一种3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备方法,在有机溶剂中,氧气条件下,以N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺为反应原料,在过渡金属铜催化作用下,利用原位生成的氯胺化试剂,通过自由基串联反应得到3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物。所述方法反应条件简单、产物的产率和纯度高,为3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备开拓了合成路线和方法,具有良好的应用潜力和研究价值。

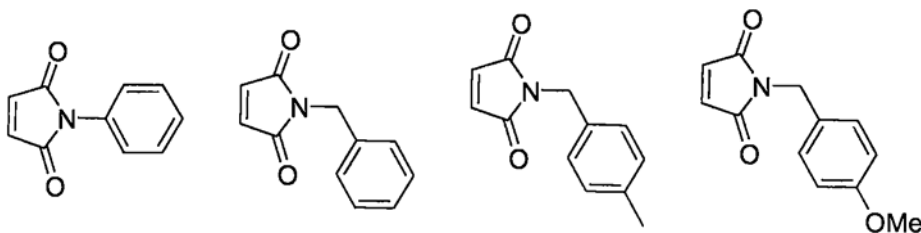
1. 一种3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备方法,其特征在于,在有机溶剂中,氧气条件下,以N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺为反应原料,在过渡金属铜催化作用下,利用原位生成的氯胺化试剂,通过自由基串联反应得到3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物;



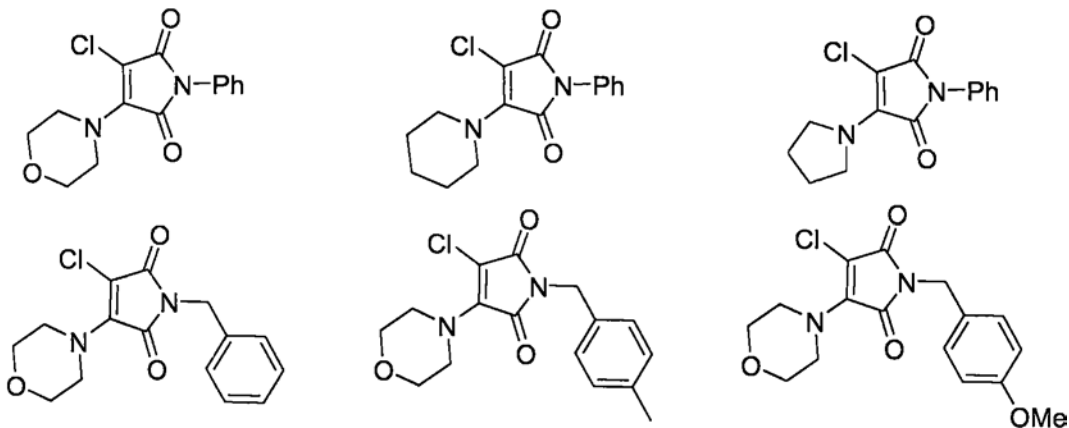
所述仲胺为:



所述N-取代马来酰亚胺为:



所述3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物为:



所述铜催化剂为氯化亚铜;

所述有机溶剂为甲苯。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺的摩尔比为3:3:1。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,以摩尔量计,所述铜催化剂的用量为所述N-取代马来酰亚胺用量的10%。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,反应温度为100-120℃。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,反应时间为20-24h。

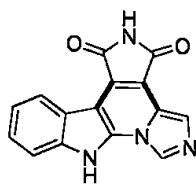
一种3-氯-4-氨基马来酰亚胺化化合物的制备方法

技术领域

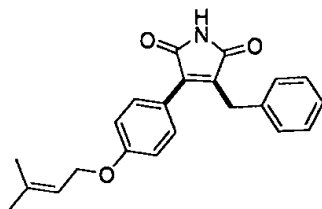
[0001] 本发明属于有机化合物合成技术领域,尤其是涉及一种3-氯-4-氨基马来酰亚胺化化合物的制备方法。

背景技术

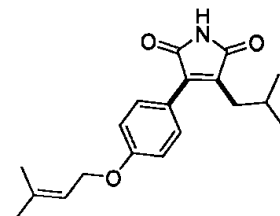
[0002] 3,4-双官能化马来酰亚胺作为核心骨架广泛存在于海洋天然生物碱和具有重要生物活性的抗肿瘤活性分子、候选药物分子和AIE荧光材料中,例如:G2细胞周期检查点激酶 Isogranulatimide、LPS诱导巨噬细胞抑制剂 Himanimide A、抗乳腺癌药 Camphorataimide B、特异性 Porcupine 抑制剂、海洋生物碱 aqabamycin G 和肝脏x受体激动剂 GSK3987。此外,马来酰亚胺还可以进行丰富多样的官能团转换合成琥珀酰亚胺、四氢吡咯和2-吡咯酮等衍生物。因此,探索从廉价易得的原料高效构建3,4-双官能化马来酰亚胺成为当前有机化学、药物化学和材料科学研究的热点之一。



Isogranulatimide
G2 Checkpoint Inhibitor

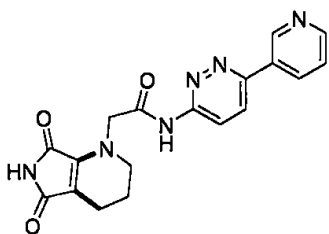


Himanimide
A

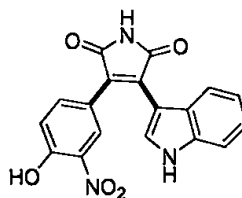


Camphorataimide B

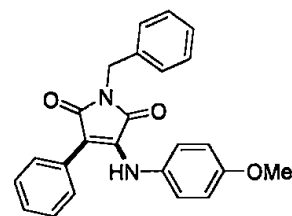
[0003]



Porcupine inhibitor



aqabamycin G
marine alkaloids



GSK3987
Liver X Receptor Agonist

3,4-双官能化马来酰亚胺的活性分子

[0004] 因此,设计新颖的合成策略和路径再马来酰亚胺母核结构上引入不同的双官能团有利于马来酰亚胺创新药的研发和发现。胺卤化试剂自从1953年发现以来,就广泛应用于烯烃的胺卤化反应合成 β -卤代的有机胺类化合物,这类反应往往使用相对稳定的磺酰胺氯或者酰胺氯化试剂,2019年,Fu Junkai课题组首次报道了含有8-氨基喹啉作为导向基团的末端烯烃与胺卤化试剂,在铜催化作用下实现了烯烃的胺氯化 and 胺溴化反应(Directed Copper-Catalyzed Intermolecular Aminative Difunctionalization of Unactivated Alkenes, J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 46, 18475-18485);至今为止,利用胺卤化试剂作为底物,实现烯烃的氧化胺卤化反应未见报道。最近,我们课题组报道了铜催化马来酰亚胺的胺硒基化反应(Oxidative Aminoarylselenation of Maleimides via Copper-Catalyzed

Four-Component Cross-Coupling, *Organic Letters* 2019, 21, 3, 745-748) 和马来酰亚胺的硫胺化反应 (Copper-Catalyzed Oxidative Thioamination of Maleimides with Amines and Bunte Salts, *Org. Lett.* 2020, 22, 5, 1863-1867)。考虑到β-碘代烯胺结构在创新药物研发中的重要性, 因此, 利用简便、易于处理的实验操作条件、底物廉价易得的原料来制备3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的反应显得尤为重要, 尤其是利用原位生成的氯胺化试剂实现3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的反应, 至今未曾报道, 仍存在继续研究和探索的必要, 这也是本发明得以完成的基础和动力所在。

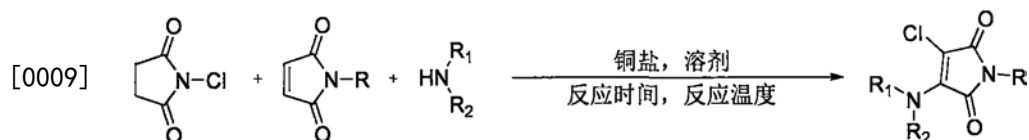
发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备方法的合成路线问题。

[0006] 为解决以上技术问题, 本发明提供下述技术方案:

[0007] 一种3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物的制备方法, 在有机溶剂中, 氧气条件下, 以N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺为反应原料, 氧气条件下, 在过渡金属铜催化作用下, 利用原位生成的氯胺化试剂, 通过自由基串联反应得到3-氯-4-胺基马来酰亚胺化合物;

[0008] 上述的反应过程, 可用下述的反应式表示:



[0010] 所述N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺的摩尔比为3:3:1。

[0011] 本发明中的N-取代马来酰亚胺是N-苯基马来酰亚胺、N-苄基马来酰亚胺、N-(4-甲基苄基)马来酰亚胺和N-(4-甲氧基苄基)马来酰亚胺; 仲胺是吗啡啉、六氢吡啶和四氢吡咯。

[0012] (1) 过渡金属铜催化剂

[0013] 本发明中的过渡金属铜催化剂是醋酸铜、氟化铜、溴化铜、氯化亚铜或碘化亚铜, 优选为氯化亚铜, 以摩尔量计, 所述氯化亚铜的用量与所述N-取代马来酰亚胺用量的10%。

[0014] (2) 有机溶剂

[0015] 本发明中的反应溶剂为有机溶剂, 所述有机溶剂为二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二氧六烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃中的至少一种, 优选甲苯。

[0016] (3) 反应温度

[0017] 本发明的制备方法中, 反应温度为100-120℃, 非限定性地例如可为100℃、110℃和120℃, 反应温度优选100℃。

[0018] (4) 反应时间

[0019] 在本发明的制备方法中, 反应时间并无特别的限定, 例如可通过液相色谱仪检测目标产物或原料的残留百分比而确定合适的反应时间, 其通常为20-24小时, 非限定性例如为20小时、21小时、22小时、23小时或24小时, 反应时间优选24小时。

[0020] (5) 分离纯化

[0021] 在一种优选的实施方式中,反应结束后的后处理步骤可为如下方法:反应结束后,将反应液冷却后加入乙酸乙酯稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,然后旋掉溶剂,将浓缩物通过柱色谱分离,以石油醚和乙酸乙酯混合液为洗脱剂,收集洗脱液,浓缩后得到目标产物。

[0022] 本发明提供的3-氯-4-氨基马来酰亚胺化合物的制备方法具有如下有益效果:

[0023] a) 反应高效率、高收率、后处理简便;

[0024] b) 利用原位生成的氯胺化试剂为双官能团化试剂;

[0025] c) 利用廉价易得的铜作为催化剂;

[0026] 本发明以N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺为反应原料,氧气条件下,在过渡金属铜催化作用下,利用原位生成的氯胺化试剂,通过自由基串联反应得到3-氯-4-氨基马来酰亚胺化合物。本发明反应原料廉价易得、产物的产率和纯度高,为3-氯-4-氨基马来酰亚胺化合物的制备开拓了合成路线和方法,为双取代马来酰亚胺衍生物的分子设计与合成提供新思路,具有重要的社会意义和经济意义。

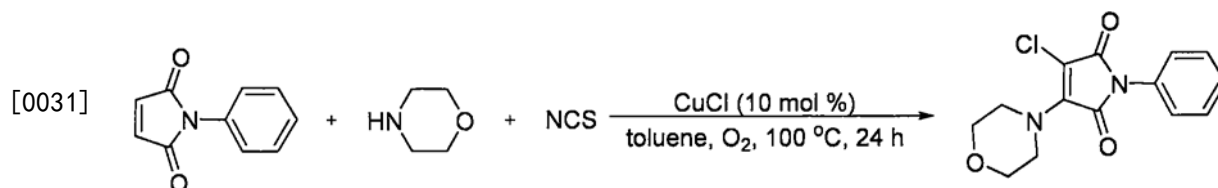
具体实施方式

[0027] 下面通过具体的实施例对本发明进行详细说明,但这些例举性实施方式的用途和目的仅用来例举本发明,并非对本发明的实际保护范围构成任何形式的任何限定,更非将本发明的保护范围局限于此。

[0028] 以下实施例所给出的新化合物的数据和纯度均通过核磁共振鉴定。

[0029] 实施1:

[0030] 3-氯-4-吗啉基-1-苯基马来酰亚胺化合物的合成



[0032] 在室温下,将N-苯基马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入吗啉(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100°C反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色固体,熔点为145-146°C,收率90%,产物重量为52mg。

[0033] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0034] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.43 (t, $J=7.85\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 4.01 (t, $J=4.60\text{Hz}$, 4H), 3.81 (t, $J=4.60\text{Hz}$, 4H);

[0035] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

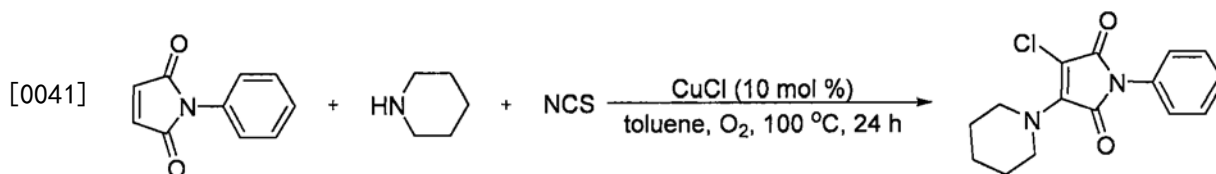
[0036] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 164.6, 140.7, 131.3, 129.0, 127.8, 126.2, 95.9, 67.0, 48.4;

[0037] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0038] HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0693, found 293.0699.

[0039] 实施2:

[0040] 3-氯-4-六氢吡啶基-1-苯基马来酰亚胺化合物的合成



[0042] 在室温下,将N-苯基马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入六氢吡啶(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100℃反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色液体,收率82%,产物重量为47mg。

[0043] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0044] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 3.98-3.95 (m, 4H), 1.78-1.76 (m, 6H);

[0045] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

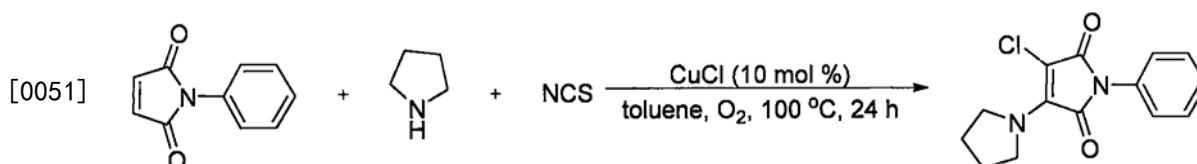
[0046] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 165.6, 164.7, 141.5, 131.5, 128.9, 127.6, 126.3, 94.1, 49.8, 26.8, 24.1;

[0047] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0048] HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.0900, found 291.0899.

[0049] 实施3:

[0050] 3-氯-4-四氢吡咯基-1-苯基马来酰亚胺化合物的合成



[0052] 在室温下,将N-苯基马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入四氢吡咯(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100℃反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色固体,熔点为117-118℃,收率92%,产物重量为51mg。

[0053] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0054] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H);

[0055] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

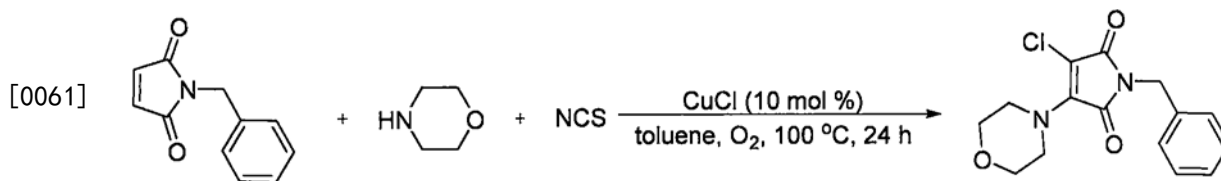
[0056] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 166.2, 164.1, 140.3, 131.7, 128.9, 127.5, 126.2, 90.6, 50.5, 25.2;

[0057] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0058] HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.0744, found 277.0742.

[0059] 实施4:

[0060] 3-氯-1-苄基-4-吗啉基马来酰亚胺化合物的合成



[0062] 在室温下,将N-苄基马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入吗啉(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100℃反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色液体,收率91%,产物重量为56mg。

[0063] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0064] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (t, $J=4.45\text{Hz}$, 4H), 3.77 (t, $J=4.65\text{Hz}$, 4H);

[0065] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

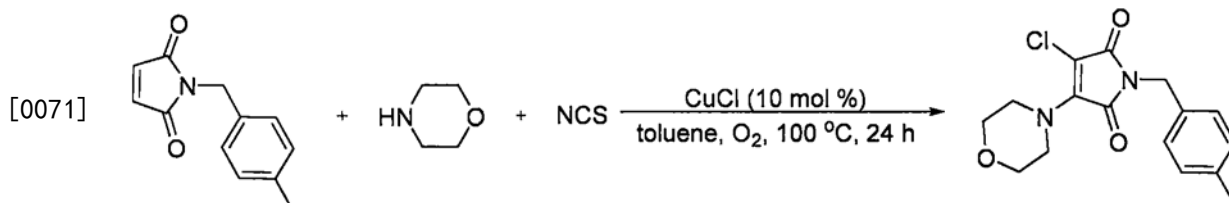
[0066] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 166.1, 165.4, 140.9, 136.2, 128.7, 128.6, 127.8, 95.1, 66.9, 48.2, 41.8;

[0067] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0068] HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.0669, found 329.0667.

[0069] 实施5:

[0070] 3-氯-1-(4-甲基苄基)-4-吗啉基马来酰亚胺化合物的合成



[0072] 在室温下,将N-(4-甲基苄基)马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入吗啉(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100℃反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色固体,熔点为128-129℃,收率90%,产物重量为58mg。

[0073] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0074] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.24 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.94 (t, $J=4.45\text{Hz}$, 4H), 3.76 (t, $J=4.65\text{Hz}$, 4H), 2.31 (s, 3H);

[0075] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

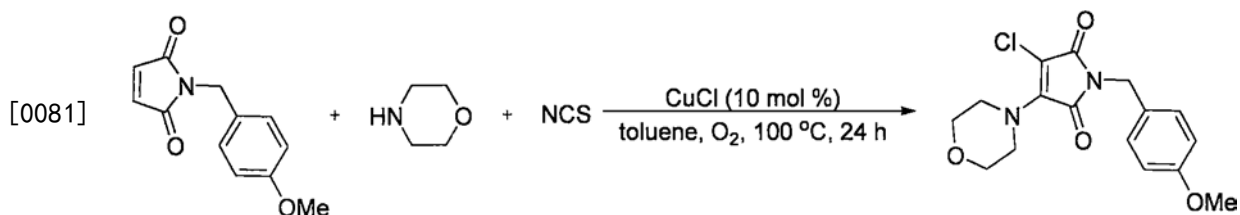
[0076] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 166.1, 165.4, 140.9, 137.6, 133.2, 129.3, 128.6, 95.1, 66.9, 48.2, 41.5, 21.1;

[0077] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0078] HRMS (ESI): calcd for $C_{16}H_{17}ClN_2NaO_3[M+Na]^+$ 343.0825, found 343.0822.

[0079] 实施6:

[0080] 3-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-吗啉基马来酰亚胺化合物的合成



[0082] 在室温下,将N-(4-甲氧基苄基)马来酰亚胺(0.2mmol,1.0equiv)、N-氯代丁二酰亚胺(0.6mmol,3.0equiv)、氯化亚铜(0.02mmol,0.1equiv)和2mL甲苯加入到反应管中,然后加入吗啉(0.6mmol,3.0equiv)、抽气-充氧气置换三次,室温搅拌1h,然后在100℃反应温度下搅23h。将反应混合物冷却,然后加入乙酸乙酯进行稀释,将有机相过滤至鸡心瓶,旋掉有机溶剂,经柱层析分离得到产物(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯为9:1),产物为黄色液体,收率77%,产物重量为52mg。

[0083] 所得产物的核磁共振氢谱的数据如下:

[0084] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (t, $J=4.80$ Hz, 4H), 3.77-3.75 (m, 7H);

[0085] 所得产物的核磁共振碳谱的数据如下:

[0086] ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 166.1, 165.4, 159.2, 140.9, 130.1, 128.4, 113.9, 95.1, 66.9, 55.3, 48.2, 41.2;

[0087] 所得产物的高分辨质谱数据如下:

[0088] HRMS (ESI): calcd for $C_{16}H_{17}ClN_2NaO_4[M+Na]^+$ 379.0837, found 379.0827.

[0089] 由上述实施例1-6可看出,当采用本发明的所述方法时,能够以高产率、高纯度得到3-氯-4-氨基马来酰亚胺化合物。

[0090] 实施例7-10

[0091] 除将其中的过渡金属催化剂氯化亚铜分别替换为如下的铜盐外,与实施例1相同的方式而分别实施了实施例7-10,所使用铜盐化合物和相应产物的收率如下表1所示。

[0092] 表1

[0093]

编号	过渡金属铜催化剂	反应产率 (%)
实施例7	醋酸铜	33
实施例8	氟化铜	不反应
实施例9	溴化铜	不反应
实施例10	碘化亚铜	不反应

[0094] 由上表1可看出,当使用其它铜盐时,除了醋酸铜可以促进反应的顺利进行,但是目标产物的产率较低,而利用其他铜盐时,均没有任何目标产物,由此证明了氯化亚铜是该反应成功的关键因素,且对该反应体系最为有效。

[0095] 实施例11-18

[0096] 除将其中的有机溶剂甲苯分别替换为如下的有机溶剂外,以与实施例1相同的方式而分别实施了实施11-18,所使用有机溶剂和相应产物的收率如下表2所示。

[0097] 表2

编号	溶剂	反应产率 (%)
实施例11	N,N-二甲基甲酰胺	不反应
实施例12	N,N-二甲基乙酰胺	不反应
实施例13	N-甲基吡咯烷酮	不反应
实施例14	二甲亚砜	不反应
实施例15	1,4-二氧六烷	不反应
实施例16	1,2-二氯乙烷	37
实施例17	乙腈	6
实施例18	四氢呋喃	不反应

[0099] 由上表2可看出,使用其他强极性溶剂如二甲亚砜和N,N-二甲基乙酰胺时,没有任何产物,而使用二氯乙烷和弱配位溶剂乙腈时,可得到一定量的目标化合物,但是产率相对甲苯溶剂时偏低,证明了有机溶剂的合适选择对反应能否进行有着显著的影响。

[0100] 综上所述,由上述所有实施例可明确看出,当采用本发明的方法使用过渡金属催化剂(尤其是氯化亚铜)和合适的有机溶剂(尤其是甲苯)所组成的催化反应体系时,使得N-氯代丁二酰亚胺、仲胺和N-取代马来酰亚胺在氧气条件下,通过铜催化的自由基串联反应以高产率和高纯度合成得到3-氯-4-氨基马来酰亚胺化合物,为该类化合物的高效快捷合成提供了全新的合成路线。

[0101] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然科研对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。