

7-羟基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮的合成及两个副产物的分离确证

葛海霞¹, 王礼琛^{1*}, 余潜² (1. 中国药科大学有机化学教研室, 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学物化教研室, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 改进 7-羟基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮的合成方法。方法 以间氨基苯甲醚为原料,经 N-酰化和分子内傅克烷基化反应合成。结果 合成了目标化合物,两步反应的总收率为 59%,并且分离出第二步反应的两个副产物,它们的结构经波谱确证。结论 改进的合成方法适用于工业化生产。

关键词: 7-羟基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;间氨基苯甲醚;合成;分离鉴定

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)05-0390-03

Synthesis of 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

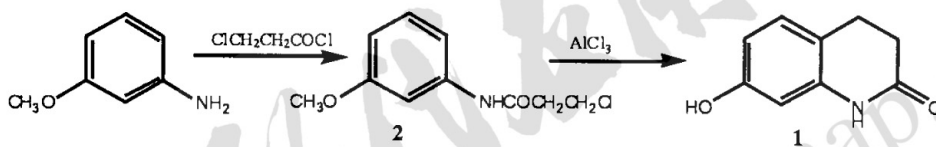
作者简介: 葛海霞, (1978 -), 女, 硕士研究生, 专业药物化学。* 通讯作者: Tel: 025 - 83321809 E - mail: lcwangxbt@yahoo.com.cn

ABSTRACT: OBJECTIVE The purpose is to improve the preparative method of 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone. **METHOD** It was synthesized from *m*-anisidine via two-step reaction. **RESULT** The title compound was obtained with 59% overall yield. Two by-products were isolated and identified by spectra. **CONCLUSION** The preparative method of 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone is improved. **KEY WORDS** 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone; *m*-anisidine; synthesis; isolation; identification

2(1*H*)-喹啉酮(quinolinone)类化合物具有广泛的生物活性,主要有抑制血小板聚集作用^[1]、抗精神失常作用^[2]、镇痛作用^[3]、正性肌力作用和β受体拮抗和激动作用等等。7-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1 是合成第三代新型的非典型抗精神病药阿立哌唑的重要中间体。

本实验以间氨基苯甲醚为原料,经 *N*-酰化和分子内傅-克羟化二步反应制得 1,总收率为 59%。在第二步傅-克反应中分离出二个副产物 1A、1B,经波谱法确证它们分别为 5-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1A 和 *N*-(3-羟基苯基)-3-氯丙酰胺 1B。目前文献中尚未见该步副产物的研究报道。

1 合成路线



该路线中,由于对羟基实行了保护,当它与 3-氯丙酰氯进行 *N*-酰化反应时不会有 *O*-酰化的副反应发生,使第一步产率较高,达 96%,且在进行第二步分子内傅-克羟化反应时,保护基也同时被除去。因此,保护基的引入没有增加反应步骤。该法第二步改用高沸点溶剂法,解决了熔融反应的两大缺点:实际操作困难,反应过程中有大量的 $AlCl_3$ 升华至瓶口。

2 实验部分

熔点测定用数字熔点仪(上海物理光学仪器厂 WRS-1A),温度计未经校正;Bruker AVANCE 300 型核磁共振仪(瑞士布鲁克公司);Agilent 1100 LC/MSD 质谱仪(美国安捷伦公司);IR 为 SHIMADZU FTIR-8400S 固体 KBr 压片。

N-(3-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺 2 的制备:

将间氨基苯甲醚 22.6 mL (0.2 mol),饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 200 mL, CH_2Cl_2 200 mL 依次加入反应瓶中,于搅拌下滴入 3-氯丙酰氯 19.1 mL (0.2 mol)。滴完后,于室温搅拌反应 1 h。反应毕,分出有机层,水层用 CH_2Cl_2 萃取两次,合并有机层,用饱和 $NaCl$ 水溶液洗涤两次,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩得类白色固体 41 g,产率 96%, mp 82.9~84.3°C (文献^[6]收率 95%, mp 83~95°C)。

7-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1 的制备:

将 (2) 22.4 g (0.105 mol) 加入反应瓶中,再加入适量的 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA),于搅拌下分批加入无水 $AlCl_3$ 。中国现代应用药学杂志 2005 年 10 月第 22 卷第 5 期

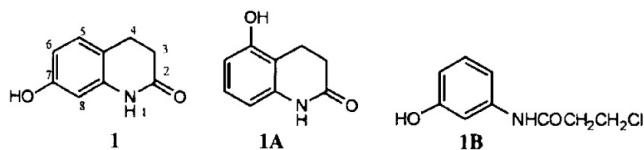
文献报道,7-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1 的合成有以下两种方法:一种是^[4]以 2-硝基-4-甲氧基苯胺为原料,先制得 2-硝基-4-甲氧基苯甲醛,再经缩合,酯化,氢化环合,去甲基五步得到。该法反应步骤多,总收率低于 20%。另一种方法是^[5,3]以间氨基苯酚为原料,与 3-氯丙酰氯进行氨基的酰化生成 *N*-(3-羟基苯基)-3-氯丙酰胺,再经分子内傅-克羟化反应制得。该法步骤较短,但第一步反应文献没有具体的操作方法。我们首先尝试第二种方法制备 1,但该法第一步反应因有 *O*-酰化的副反应,导致产率不高。

因此,笔者设计了以间氨基苯甲醚为原料,通过两步反应制得 1 的路线,其反应式如下。

42 g (0.315 mol),加热回流反应,TLC 监测反应终点,反应毕,反应液冷却,倒入冰水,抽滤得红色固体。水层用醋酸乙酯萃取,无水 $MgSO_4$ 干燥,抽滤,浓缩得到固体,合并固体即得粗产物共 15.6 g,用含水乙醇重结晶得浅黄色针状晶体 10.5 g,产率 61.5%, mp 232.1~233.3°C (文献^[3] mp 228~230°C)。

3 结果与讨论

第二步傅-克羟化反应得到的粗产物,薄层色谱分析显示在主斑点上方还有两个斑点。我们推测主斑点就是我们所需的产物 7-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1,另外两个斑点根据反应机制推测为副产物 5-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮 1A 和 *N*-(3-羟基苯基)-3-氯丙酰胺 1B。为了确证产物和副产物的结构,笔者对该粗产物进行了柱色谱分离(展开剂:石油醚:醋酸乙酯 = 2:1),得到三个化合物,通过 MS、¹H NMR 和 IR 确证了其结构。主产物 1 和副产物 1A、1B 在粗产物中的含量分别是 77%、12%、6%,其在薄层色谱(展开剂:石油醚:醋酸乙酯 = 1:1)中的 R_f 值分别是 0.24、0.40、0.62。



有关 1、1A、1B 的理化常数及波谱数据如下:

化合物 1: $C_9H_9NO_2$ mp 232.1~233.3°C (文献^[3] mp 228~230°C); MS m/z 162.1 (M⁺, 基峰); ¹H NMR (300 MHz

DMSO- d_6) δ 2.38 (m, 2H, 3-CH₂), 2.73 (t, 2H, 4-CH₂), 6.30 (dd, 1H, J = 8Hz, 2Hz, 6-ArH), 6.33 (d, 1H, J = 2Hz, 8-ArH), 6.91 (d, 1H, J = 8Hz, 5-ArH), 9.23, 9.92 (s, s, 2H, -OH, -NH, D₂O交换两氢消失)。

化合物 1A: C₉H₉NO₂ mp 232.2 ~ 233.9°C (文献^[7] 232 ~ 233°C); MS m/z : 186.1 (M + Na, 基峰); ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (t, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, 2H, 4-CH₂), 6.32 (d, 1H, J = 8Hz, 6-ArH), 6.44 (d, 1H, J = 8Hz, 8-ArH), 6.90 (t, 1H, J = 8Hz, 7-ArH), 9.41, 9.90 (s, s, 2H, -OH, -NH, D₂O交换两氢消失)。

化合物 1B: mp 132.1 ~ 132.6°C (文献^[5] 132°C); MS m/z : 222.1 (M + Na, 基峰); IR (KBr, cm⁻¹) ν 3390 (N-H), 1666 (C = O), 1608, 1508, 1452 (Ar), 1236 (C-O)。

参考文献

- [1] Tzeng CC, Chen IL, Chen YL. Synthesis and antiplatelet activity evaluation of α -methylidene- γ -butyrolactones bearing 3, 4-dihydroquinolin-2(1H)-one moieties[J]. *Helv Chim Acta*, 2000,

83(2): 349.

- [2] Oshiro Y, Sato S, Kurohashi N, *et al.* Novel antipsychotic agents with dopamine autoreceptor agonist properties: synthesis and pharmacology of 7-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl) butoxy]3, 4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives[J]. *J Med Chem*, 1998, 41 (5): 658.
- [3] Shigematsu N. Studies on the synthetic analgesics. XVI. synthesis of 1-(2-tert-aminoalkyl)-3, 4-dihydrocarboxyrils[J]. *Chem Pharm Bull*, 1961, 9(12): 970.
- [4] Sidhu GS, Thyagarajan G, Ansari S. Synthesis of carboxyrils and dihydrocarboxyril[J]. *Ann*, 1959, 627: 218.
- [5] Mayer, Züpfen V, Philipps. A new method of preparation of hydrocarboxyril and its derivatives[J]. *Ber*, 1927, 60: 858.
- [6] Kloss J. Synthesis of N-methyl piperazineacet- and-propionanilides[J]. *J Prakt Chem*, 1962, 17: 340. *CA* 1962, 58: 3430b.
- [7] Tamura Y, Terashima M, Higuchi Y, *et al.* Synthesis of 5-hydroxy- and alkoxy-3, 4-dihydrocarboxyrils[J]. *Chem Ind (London)*, 1970, 7(45): 1435.

收稿日期: 2004-07-03