



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110627716 A

(43)申请公布日 2019.12.31

(21)申请号 201910997461.3

(22)申请日 2019.10.18

(71)申请人 重庆康乐制药有限公司

地址 401221 重庆市长寿区化工园区化中
大道4号

(72)发明人 聂光辉 刘振洋 蔡中文 谢晓芹
杨忠鑫 杨继斌 张朝东

(51)Int.Cl.

C07D 215/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54)发明名称

一种4,7-二氯喹啉的制备方法

(57)摘要

本发明公开一种4,7-二氯喹啉的制备方法,属于抗疟疾类药物中间体合成技术领域。本发明方法以7-氯-4-羟基喹啉作为原料,在催化剂的作用下与三光气反应生成4,7-二氯喹啉。本发明的合成方法可以有效避免使用对环境不友好的氯化剂如三氯氧磷、氯化亚砷等的使用,降低了对环境的污染以及对设备的腐蚀,同时降低了生产成本。

1. 一种4,7-二氯喹啉的制备方法,反应方程式如下所示:



7-氯-4-羟基喹啉

4,7-二氯喹啉

2. 根据权利要求1所述4,7-二氯喹啉的制备方法,具体如下:

- 在有机溶剂中加入7-氯-4-羟基喹啉、催化剂,开启搅拌,升温;
- 将三光气溶于有机溶剂中,滴加至上述反应溶剂中;
- 滴加完毕后,继续保温反应1~3小时;
- 反应完成后,蒸馏部分溶剂;
- 降温冷却,析出固体,过滤;
- 干燥,得到4,7-二氯喹啉。

3. 根据权利要求2所述制备方法,其特征在于:有机溶剂包括甲苯、二氯甲烷。

4. 根据权利要求2所述制备方法,其特征在于:氯化试剂为三光气。

5. 根据权利要求2所述制备方法,其特征在于主催化剂为N,N-二甲基甲酰胺。

6. 根据权利要求2所述制备方法,其特征在于助催化剂为酞菁钴、三苯基氧磷。

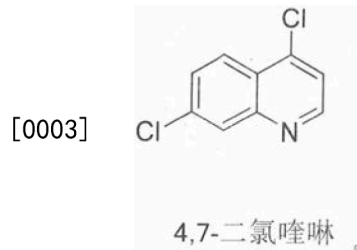
一种4,7-二氯喹啉的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药和化工技术领域,具体涉及抗疟疾药物关键中间体4,7-二氯喹啉的制备方法。

背景技术

[0002] 本发明所涉及到的为抗疟疾药关键的中间体,化学名为4,7-二氯喹啉,CAS号为86-98-6,化学结构式如下:



[0004] 4,7-二氯喹啉是抗疟疾药磷酸氯喹、硫酸羟氯喹、阿莫地喹等药品的重要中间体,通常由7-氯-4-羟基喹啉经过氯化、分离得到。

[0005] CN109928925A提到一种4,7-二氯喹啉的升华纯化方法以及CN106866524A提到一种二氯喹啉生产工艺中,以7-氯-4-羟基喹啉为起始物,在有机溶剂中用三氯氧磷作为氯化剂进行反应从而得到4,7-二氯喹啉;该工艺中使用三氯氧磷导致在反应过程中和后处理过程中产生大量的处理成本较高的高浓度含磷废水,从而产生了较高的生产成本以及环保压力。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种4,7-二氯喹啉的制备方法。

[0007] 4,7-二氯喹啉的制备方法具体为:

[0008] a) 在有机溶剂中加入7-氯-4-羟基喹啉、催化剂,开启搅拌,升温;

[0009] b) 将三光气溶于有机溶剂中,滴加至上述反应溶剂中;

[0010] c) 滴加完毕后,TLC监控反应至完成(约1-3小时反应完成);

[0011] d) 反应完成后,减压蒸馏反应溶剂;

[0012] e) 然后加入结晶溶剂乙醇和活性炭升温回流脱色;

[0013] f) 降温冷却,析出固体,过滤,洗涤,抽干;

[0014] g) 干燥,得到4,7-二氯喹啉。

[0015] 上述制备方法中,有机溶剂包括甲苯、二氯甲烷。

[0016] 上述制备方法中,氯化试剂包括三光气。

[0017] 上述制备方法中,催化剂包括主催化剂N,N-二甲基甲酰胺,助催化剂酞菁钴、三苯基氧磷。

[0018] 三光气又称固体光气,化学名称为碳酸三氯甲基酯、双(三氯甲基)碳酸酯,三光气为白色晶体,有类似光气的气味。

[0019] 酞菁钴, 中文化学名全称 [29H, 31H-酞菁基 (2-)-N29, N30, N31, N32] 钴, 酞菁钴是一种金属酞菁。

[0020] 主催化剂: 主催化剂起主要催化作用的根本性物质。主催化剂也是催化剂中产生活性的只要部分, 为催化剂的活性中心或活性部位。

[0021] 助催化剂: 助催化剂本身催化活性极低或并无催化活性, 但只要在催化剂中添加少量的助催化剂, 与活性组分产生某种作用, 就能提高主催化剂的活性、选择性以及改善催化剂的耐热性、抗毒性、机械强度和寿命等性能。

具体实施方式

[0022] 下面以具体实施例对本发明的技术方案作进一步说明, 可以使本领域的技术人员更好的理解本发明, 但本发明的保护范围不限于此。

[0023] 实施例1 4,7-二氯喹啉的制备

[0024] 反应瓶中依次加入300g甲苯、N,N-二甲基甲酰胺5g、三苯基氧磷5g、7-氯-4-羟基喹啉100g, 开启搅拌, 升温至50℃~100℃。配制23%三光气的甲苯溶液287g, 完全溶清后置于恒压滴液漏斗中。保持反应瓶中温度50℃~100℃, 缓慢滴加23%三光气甲苯溶液, 控制滴加时间为1~8小时。滴加完毕后, 继续反应直至TLC监控反应完成(约1~3小时反应完成)。反应完成后在50℃~100℃减压蒸馏, 待减压蒸馏至冷凝器无明显液滴后停止蒸馏。搅拌下加入300g无水乙醇以及1~5g活性炭, 升温至回流脱色1小时。趁热过滤得滤液, 然后降温至10℃~30℃过滤得滤饼, 滤饼用10~50g无水乙醇洗涤抽干, 湿品在60℃减压干燥得4,7-二氯喹啉。

[0025] 实施例2 4,7-二氯喹啉的制备

[0026] 反应瓶中依次加入450g二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺5g、酞菁钴1.3g、7-氯-4-羟基喹啉100g, 开启搅拌, 升温至50℃~100℃。配制31%三光气二氯甲烷溶液213g, 完全溶清后置于恒压滴液漏斗中。保持反应瓶中温度50℃~100℃, 缓慢滴加31%三光气二氯甲烷溶液, 控制滴加时间为1~8小时。滴加完毕后, 继续反应直至TLC监控反应完成(约1~3小时反应完成)。反应完成后在50℃~100℃减压蒸馏, 待减压蒸馏至冷凝器无明显液滴后停止蒸馏。搅拌下加入300g无水乙醇以及1~5g活性炭, 升温至回流脱色1小时。趁热过滤得滤液, 然后降温至10℃~30℃过滤得滤饼, 滤饼用10~50g无水乙醇洗涤抽干, 湿品在60℃减压干燥得4,7-二氯喹啉。

[0027] 前面已经详述了本发明, 包括其优选的实施方案。但是应当明白, 考虑到本发明公开的内容, 本领域技术人员可在所述权利要求书的精神范围内对本发明进行改变和/或改进, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。