



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108467358 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201810529185.3

(22)申请日 2018.05.29

(71)申请人 湖南华腾制药有限公司

地址 410205 湖南省长沙市高新开发区文
轩路27号麓谷钰园C2幢N单元1308号

(72)发明人 蒋江平

(51)Int. Cl.

C07D 213/64(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

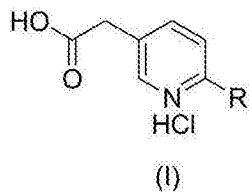
(54)发明名称

一种2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐的化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明属于有机合成领域,公开了一种2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的化合物及其制备方法,方法包括以下步骤:1、以2-取代-5-乙酰基吡啶(II)为原料,经重排反应得到2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物(III);2、所述2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物(III)通过水解反应得到2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)。通式及各基团的定义见说明书。本发明的方法新颖,可以快速得到产品。

1. 具有式I结构的化合物:



其中:

R选自C₂-C₈的烷基、C₂-C₈的烷氧基、3-取代的苯基、4-取代的苯基。

2. 如权利要求1所述的式I化合物优选以下化合物:

R为正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、3-甲基苯基、3-乙基苯基、3-丙基苯基、3-异丙基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基。

3. 权利要求1中式I化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

①以2-取代-5-乙酰基吡啶(II)为原料,经重排反应得到2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物(III);

②上述2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物(III)通过水解反应得到2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)。

③重排反应的溶剂选用质子溶剂,反应的温度为80~120度,反应时间为4~10小时;

④水解反应采用酸性水解,选用磷酸、盐酸、硫酸。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于:

①重排反应原料2-取代-5-乙酰基吡啶(II)与硫磺和吗啡啉的摩尔比为1:1.2:1.2;

②水解反应的温度为80~120度,反应时间为2~10小时。

一种2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐的化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,具体涉及一种2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的化合物及其制备方法。

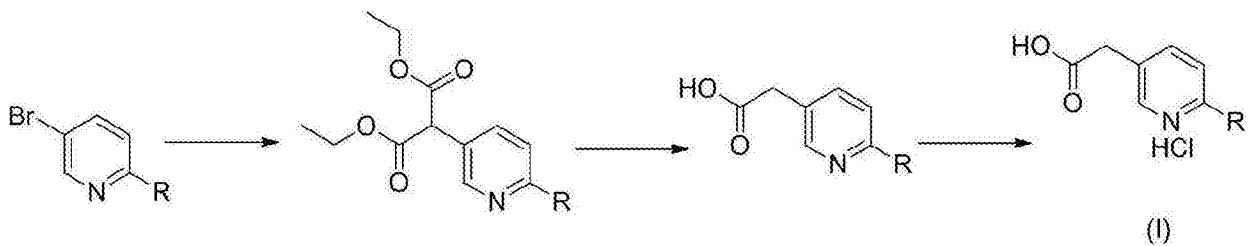
背景技术

[0002] 吡啶乙酸衍生物由于其含有活泼的羧酸官能团,可以与活性的氨基、羟基等官能团衍生出众多的活性化合物,近年来越来越受到化学领域研究者的关注。

[0003] 2-甲基-5-吡啶乙酸及其盐酸盐作为重要的医药中间体和精细化工原料,应用范围广泛,市场前景广阔。在医药上、农药上,可以作为重要的中间体。但是除此之外的其它2-取代官能团未见报道。

[0004] 现有技术中W02014/198808A1中2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的合成方法主要有:

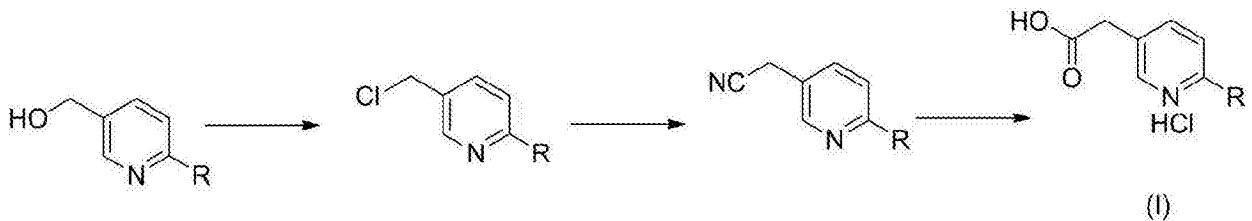
[0005]



[0006] 方法一第一步经溴化亚铜催化与丙二酸二乙酯反应,经碱性水解、酸化再成盐得到2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)。过程中第一步使用了较贵的铜盐催化且后处理需柱纯化,操作繁琐,不易工业化生产。

[0007] 文献Organic Preparations and Procedures International,2015,vol.47,#3,p.220-226中公开了2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的另一种合成方法:

[0008]



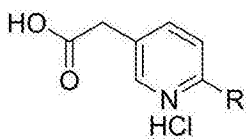
[0009] 方法二第二步需使用氰化钾或氰化钠来上氰基,此原料需有资质的企业或科研机构才能采购且属剧毒品,操作非常危险,不易工业化生产。

发明内容

[0010] 为了丰富此类化合物的种类,提供企业及科研院所更多的选择,本发明提供一种

2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的化合物及其制备方法。

[0011] 化合物2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)可以用以下结构简式表示:



[0012]

(I)

[0013] 式中:R选自C₂-C₈的烷基、C₂-C₈的烷氧基、3-取代的苯基、4-取代的苯基。

[0014] 本发明的2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐(I)的合成方法,包括以下步骤:

[0015] 以2-取代-5-乙酰基吡啶为原料,经重排反应得到2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物;

[0016] 上述2-取代-5-吡啶乙酰胺衍生物通过水解反应得到2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐。

[0017] 进一步的,重排反应的溶剂选用质子溶剂;

[0018] 更进一步的,水解反应采用酸性水解,可以选用磷酸、盐酸、硫酸等,优选盐酸;

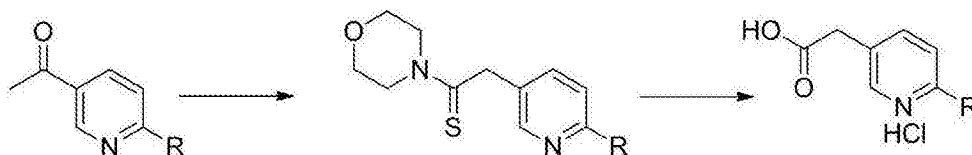
[0019] 所述重排反应的温度为80~120度,更优选100度,反应时间为4~10小时,更优选6~8小时;

[0020] 更进一步的,重排反应原料2-取代-5-乙酰基吡啶与硫磺和吗啡啉的摩尔比为1:1.2:1.2;

[0021] 所述水解反应的溶剂选用水,环保、经济;

[0022] 水解反应的温度为80~120度,更优选100度,反应时间为2~10小时,更优选5~6小时。

[0023] 具体的合成路线如下:



[0024]

(II)

(III)

(I)

[0025] 采用本发明的方法制备2-取代-5-吡啶乙酸盐酸盐具有以下有益效果:

[0026] 1、通过两步反应得到目标产品,步骤短,耗时少。

[0027] 2、过程中以水做溶剂,基本不用有机溶剂,环保,不造成环境污染。

[0028] 3、后处理简便,目标产品纯度高。

具体实施方式:

[0029] 实施例1,

[0030] 5-乙酰基-2-乙氧基吡啶(165g,1mol)和硫磺(38.4g,1.2mol)、吗啡啉(104.5g,1.2mol)依次加入到2000mL三口瓶中,缓慢加热升温至100℃反应6h,监控反应,原料转化完全,反应液冷却至60℃,搅拌下加入冰水混合物(950mL),析出类白色固体,过滤,滤饼用水洗涤三次,烘干得226g,收率85%。

[0031] 实施例2,

[0032] 在2L三口瓶中加入2-(2-乙氧基吡啶-5-基)-1-吗啡啉乙基硫代乙酮(226g,850mmol)、水(550mL),反应液升温至70℃,缓慢滴加浓盐酸(140mL,1.7mol),滴完后,控制

体系温度100℃继续反应4小时,监控反应,原料转化完全,停止反应,待恢复至室温。减压蒸馏除去大量水,剩余液冷却至0℃,过滤,滤饼用少量水洗涤三次,干燥得2-(2-乙氧基吡啶-5-基) 乙酸盐148g,收率80%。