



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111518061 B

(45) 授权公告日 2023.08.25

(21) 申请号 201910105039.2

(22) 申请日 2019.02.01

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111518061 A

(43) 申请公布日 2020.08.11

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司

地址 276005 山东省临沂市红旗路209号

(72) 发明人 张贵民 郭新亮 丁军

(51) Int. Cl.

C07D 307/54 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101665477 A, 2010.03.10

CN 103483280 A, 2014.01.01

CN 104370865 A, 2015.02.25

US 2014088080 A1, 2014.03.27

Lad, Nitin P., et al.. Piperlongumine derived cyclic sulfonamides (sultams): Synthesis and in vitro exploration for therapeutic potential against HeLa cancer cell lines.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2016,第126卷

审查员 周琼

权利要求书1页 说明书10页

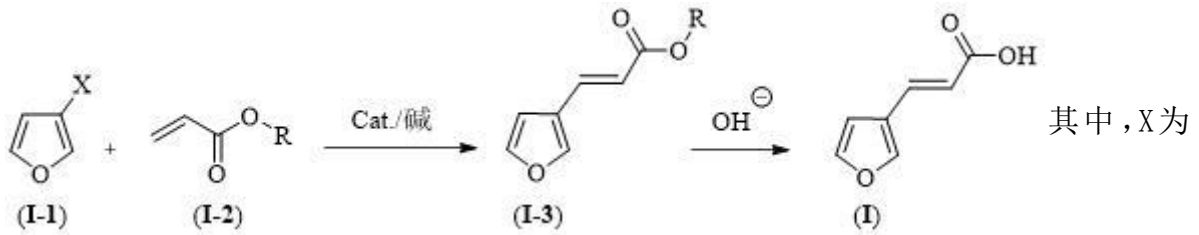
(54) 发明名称

一种(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药中间体的技术领域,提供了一种纳呋拉啡中间体(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法,该方法通过呋喃的3位取代物和丙烯酸酯类化合物,在催化剂的作用下,生成纳呋拉啡中间体(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸;该方法反应条件温和、操作简便、反应收率高、所得产品异构纯度高;避免了精制过程和废液的处理过程,从而降低了生产成本,减轻了环保压力。

1. 一种如式I所示的(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法,其特征在于,合成路线如下:



I, TfO, Br, Cl中的一种取代基; R为甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 叔丁基中的一种;

所述的制备方法, 包括如下步骤:

A: 惰性气体保护下, 将催化剂加入溶剂中, 室温搅拌后, 加入碱、化合物I-1和化合物I-2, 搅拌, 控温至反应结束, 处理后即得I-3, 直接进行下一步反应;

B: 将化合物I-3加入溶剂中, 搅拌至溶解, 加入碱的水溶液, 搅拌, 控温至反应结束, 用有机溶剂洗涤反应液, 用酸调节pH值至析出固体, 搅拌析晶后抽滤得到(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品;

步骤A中所述的催化剂为Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, PdCl₂/PPh₃, Pd(OAc)₂/PPh₃中的一种或两种; 步骤A中所述的碱为K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, CH₃COONa, CH₃COOK, NaHCO₃, KHCO₃, t-BuONa中的一种或其组合; 步骤A中所述的反应温度为78~150℃;

步骤A中所述的化合物I-1与化合物I-2、碱、催化剂的投料摩尔比为1:1.1~1.6:2~6:0.03~0.07;

步骤A中反应结束后, 将反应液加入到纯化水中, 加入萃取剂萃取, 合并萃取剂, 过滤, 滤液减压浓缩至干即得I-3; 所述的萃取剂为二氯甲烷, 氯仿, 乙酸乙酯, 甲基叔丁基醚中的一种或其组合;

步骤B中所述的反应溶剂为甲醇, 乙醇, 异丙醇, 丙酮, 四氢呋喃中的一种或其组合; 步骤B中所述的洗涤反应液所用的有机溶剂为二氯甲烷, 氯仿, 乙酸乙酯, 甲基叔丁基醚中的一种; 所述的反应温度为10~50℃;

步骤B中所述的调节反应液的pH值为2~3。

2. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于, 步骤A中所述的反应溶剂为乙腈, 1,4-二氧六环, 甲苯, N,N-二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷中的一种或其组合。

3. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于, 步骤B中所述的碱为氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钡中的一种或其组合。

一种(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法

技术领域

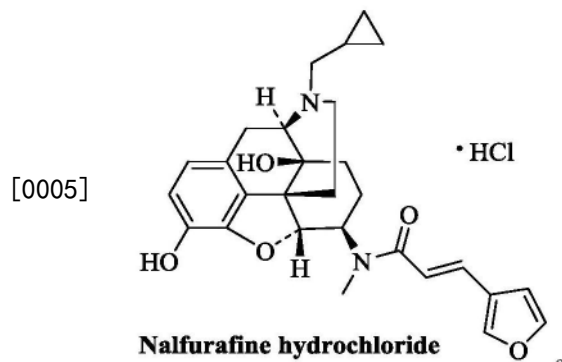
[0001] 本发明属于医药中间体的技术领域,具体涉及一种纳呋拉啡中间体(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法。

背景技术

[0002] 尿毒症性皮肤瘙痒又称慢性肾脏疾病相关性瘙痒,简称尿毒症性瘙痒症,是终末期肾病患者常见的临床症状之一。尿毒症患者约有41.9%的患者有瘙痒症状。虽然不直接威胁患者的生命,但严重影响患者生活质量和身心健康,增加患者住院率及远期死亡率。在血液透析间期或透析后症状最为明显。

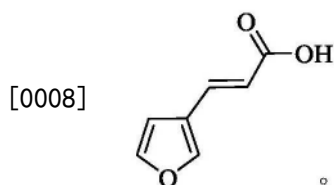
[0003] 目前,有关瘙痒的发生主要有两种学说:免疫炎症假说和阿片类物质假说。免疫炎症假说认为,尿毒症瘙痒是一种系统性炎症反应,而非局部皮肤疾病。研究发现,尿毒症瘙痒症患者CD4⁺Th1淋巴细胞过度活化导致C反应蛋白、肿瘤坏死因子、 γ -干扰素等水平均高于无瘙痒症的尿毒症患者。并且瘙痒症的血液透析患者血浆白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)水平显著高于无瘙痒症的患者,而两组间IL-4(Th2细胞因子)水平却没有差异。阿片类物质假说认为,尿毒症瘙痒与机体皮肤细胞和淋巴细胞的阿片类 μ -受体过度表达相关,这是内源性阿片系统紊乱引起的。尿毒症患者血清中 β -内啡肽/强啡肽比值的升高可导致 μ -受体的过度激活,同时伴随 κ -受体的下调。临床研究发现, κ -受体激动剂纳呋拉啡和 μ -受体拮抗剂纳曲酮可改善血透患者的瘙痒症状,也进一步证实了内源性阿片系统在瘙痒发生中的作用。

[0004] 盐酸纳呋拉啡,化学名:(2E)-N-[(5R,6R)-17-(环丙基甲基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡喃-6-基]-3-(3-呋喃基)-N-甲基-丙烯酰胺盐酸盐,其化学结构式如下:



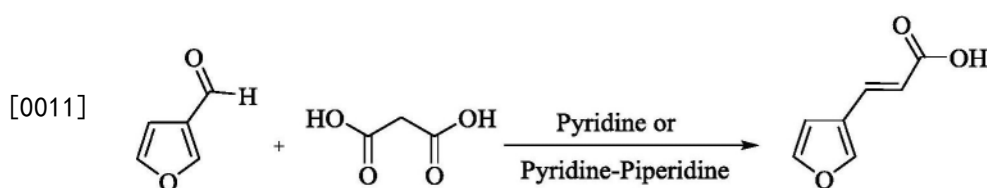
[0006] 临床上用于治疗尿毒症性皮肤瘙痒,临床应用表明纳呋拉啡耐受性良好,常见不良反应为中枢神经系统(失眠、嗜睡、眩晕和头疼)和胃肠道系统(便秘、恶心和呕吐),所有的不良反应均为暂时的,停药后可恢复。血液学或生命征象/心电图无显著改变。无成瘾性和戒断症状。纳呋拉啡可显著减少身体对吗啡的依赖度。

[0007] (E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸作为合成纳呋拉啡的关键中间体,直接影响该药品的生产、市场供应和质量问题,其CAS号为39244-10-5,结构式如下:

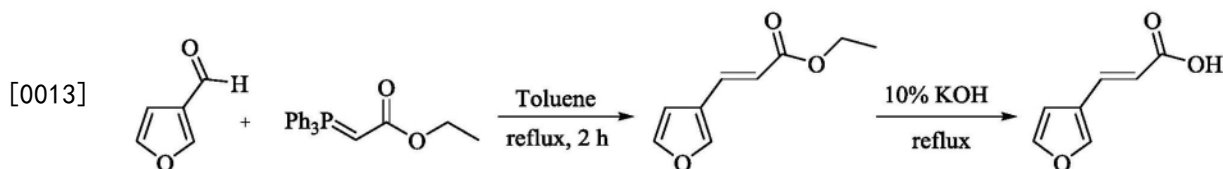


[0009] 目前报道的关于(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的合成方法主要有以下三种:

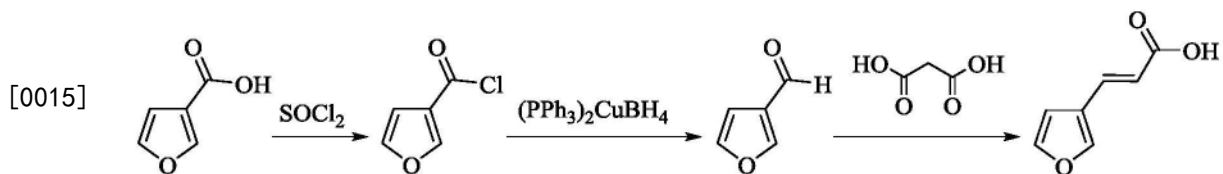
[0010] 首先,文献Acta Chem.Scand.,26(7),2982-2985(1972);Tetrahedron Lett.,22(45),4291-4294(1981);Heterocycles,22(8),1747-1757(1984);Chem.Pharm.Bull.,57(1),34-42(2009);Org.Biomol.Chem.,2010,8,5483-5485及专利CN107250110报道了一种经典的合成目标产品的方法:以3-呋喃甲醛为起始物料,和丙二酸在吡啶或吡啶-哌啶的催化条件下经Knoevenagel-Doebner反应制备。但现有技术均采用吡啶做溶剂,对环境压力较大,同时需要经过高温反应较长时间后才能得到目标产品,并且终产品的纯度普遍不高,影响(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸作为药物合成中间体的应用。路线如下:



[0012] Chem.Eur.J.,2006,12,2739-2744中同样选用3-呋喃甲醛为起始原料,改用Wittig反应合成目标产品,但该工艺需要在无水条件下进行,其侧链中间体Wittig试剂需要预先制备,并且该试剂对水及空气均不稳定,进而导致产品的纯度较低;同时该反应条件下的异构体选择性较差,使得(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的异构体纯度同样较低。路线如下:



[0014] J.Heterocyclic Chem.,1982,19,1207-1209中先将其转化为3-呋喃甲酰氯后,再经Rosenmund还原反应制备3-呋喃甲醛,最后再按照路线一的策略获得目标产品。但该反应在还原制备3-呋喃甲醛时收率较低,同时反应步骤的增加也使得产品的总收率较低,影响了该工艺的产业化应用。路线如下:



[0016] 综上所述,在已经被报道的制备(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的合成方法中,主要存在的问题为:

[0017] (1).采用吡啶的反应体系进行反应,但吡啶这种溶剂(试剂)具有强烈的刺激性,能麻醉中枢神经系统,对眼睛及上呼吸道有刺激作用,同时可引发肝脏及肾脏的损害;由于其用量较大,反应后的废液对环境也会造成较大的影响;

[0018] (2).反应条件比较苛刻,反应试剂稳定性较差造成产品的纯度较低;

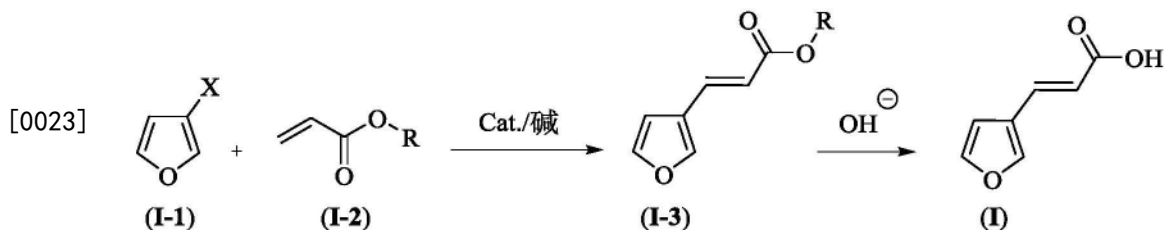
[0019] (3). 反应路线较长,使得目标产品总收率较低。

[0020] 因此,为工业化生产(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸探究一条操作简便、污染性小、收率更高、更适合工业化生产的工艺路线仍然是目前需要解决的问题。

发明内容

[0021] 针对目前(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸制备过程中所存在的转化率不高、异构体杂质较多以及环境压力较大的问题,本发明旨在提供一种操作简单、反应条件温和、产品收率高、纯度高、污染少的适于工业化生产(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的合成方法。

[0022] 本发明的具体技术内容如下:



[0024] 其中,X为I,TfO,Br,Cl中的一种取代基;R=Lower-alkyl。

[0025] 一种如式I所示的(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的制备方法,包括如下步骤:

[0026] A: 惰性气体保护下,将催化剂加入溶剂中,室温搅拌后,加入碱、化合物I-1和化合物I-2,搅拌,控温至反应结束,处理即得I-3;直接进行下一步反应;

[0027] B: 将化合物I-3加入溶剂中,搅拌至溶解,加入碱的水溶液,搅拌控温至反应结束,用有机溶剂洗涤反应液,反应液用酸调节pH值至析出大量固体,搅拌析晶后抽滤得到(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品。

[0028] 优选方案,步骤A中所述的惰性气体为氮气,氩气中的一种。

[0029] 优选方案,步骤A中所述的催化剂为Pd(PPh₃)₄,Pd(PPh₃)₂Cl₂,PdCl₂/PPh₃,Pd(OAc)₂/PPh₃中的一种或两种,其中特别优选Pd(PPh₃)₂Cl₂。

[0030] 优选方案,步骤A中所述的反应溶剂为乙腈,1,4-二氧六环,甲苯,N,N-二甲基甲酰胺,二甲基亚砷中的一种或其组合。

[0031] 优选方案,步骤A中所述的碱为K₂CO₃,Na₂CO₃,Cs₂CO₃,K₃PO₄,CH₃COONa,CH₃COOK,NaHCO₃,KHCO₃,t-BuONa中的一种或其组合,其中特别优选CH₃COOK。

[0032] 优选方案,步骤A中所述的化合物I-1中X为I,TfO,Br,Cl中的一种取代基,其中特别优选Br。

[0033] 优选方案,步骤A中所述的化合物I-2中R=Lower-alkyl,优选甲基,乙基,丙基,丁基,叔丁基中的一种,其中特别优选乙基。

[0034] 优选方案,步骤A中所述的化合物I-1与化合物I-2、碱、催化剂的投料摩尔比为1:1.1~1.6:2~6:0.03~0.07。

[0035] 优选方案,步骤A中所述的反应温度为78~150℃。

[0036] 优选方案,步骤A中反应结束后,冷却至室温,将反应液加入到纯化水中,加入萃取剂萃取,合并萃取剂,过滤,滤液减压浓缩至干即得I-3;所述的萃取剂为二氯甲烷,氯仿,乙酸乙酯,甲基叔丁基醚中的一种或其组合。

[0037] 优选方案,步骤B中所述的反应溶剂为甲醇,乙醇,异丙醇,丙酮,四氢呋喃中的一

种或其组合。

[0038] 优选方案,步骤B中所述的碱为氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钡中的一种或其组合,其中特别优选氢氧化锂。

[0039] 优选方案,步骤B中所述的化合物I-1与碱的投料摩尔比为1:1.4~2.2。

[0040] 优选方案,步骤B中所述的反应温度为10~50℃,其中特别优选30~35℃。

[0041] 优选方案,步骤B中所述的洗涤反应液所用的有机溶剂为二氯甲烷,氯仿,乙酸乙酯,甲基叔丁基醚中的一种。

[0042] 优选方案,步骤B中所述的调节反应液的pH值为2~3;调节pH值所用的酸为稀盐酸、稀硫酸、醋酸溶液等常规的酸,其中特别优选稀盐酸。

[0043] 与现有技术相比,本发明取得的技术效果是:

[0044] 1. 提供了一种简便高效的制备(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的方法,整个合成方法反应条件温和、操作简便、反应收率达到90%以上,所得产品避免了异构体的产生;

[0045] 2. 本发明工艺避免了对人体毒性较强,对环境危害较大的试剂如哌啶、吡啶等溶剂的使用,产品的获得只需较为简便的反应后处理过程即可得到,目标产品的纯度较高,减少了精制过程和废液的处理过程;也避免了价格较高的3-呋喃甲醛的使用;从而降低了生产成本,减轻了环保压力。

具体实施方式

[0046] 下面通过实施例来进一步说明本发明,应该正确理解的是:本发明的实施例仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,所以,在本发明的方法前提下对本发明的简单改进均属于本发明要求保护的范畴。

[0047] 本发明采用HPLC测定(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸的纯度,色谱条件:[色谱柱:Agilent SB-AQ(4.6mm×250mm,5.0μm);流动相A:0.2%磷酸水溶液(用NaOH调节pH值至4.0);流动相B:乙腈,梯度洗脱(0→5min:A85%;5→40min:A85%→60;45→57min:A60→85%);柱温:25℃;检测波长:210nm;流速:1.2mL·min⁻¹;进样量:10μL]。

[0048] 实施例1

[0049] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率96.1%,经HPLC检测,其中t_R=17.345min的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.85%,最大单杂0.05%。

[0050] 实施例2

[0051] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(11.01g,0.11mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯

化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至3,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率93.8%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.342\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.75%,最大单杂0.06%。

[0052] 实施例3

[0053] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 CH_3COOK (34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(10.01g,0.10mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入甲醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率90.2%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.348\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.79%,最大单杂0.08%。

[0054] 实施例4

[0055] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.51g,5.00mmol)加入乙腈(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 CH_3COOK (34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(16.02g,0.16mol),77~82℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.8%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.344\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.72%,最大单杂0.09%。

[0056] 实施例5

[0057] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 CH_3COOK (34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(17.02g,0.17mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.6%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.347\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.71%,最大单杂0.09%。

[0058] 实施例6

[0059] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 CH_3COOK (19.63g,0.20mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯

酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入异丙醇(200mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化钠(7.20g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率93.5%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.345\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.70%,最大单杂0.08%。

[0060] 实施例7

[0061] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(17.66g,0.18mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化钾(10.10g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率90.5%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.350\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.63%,最大单杂0.08%。

[0062] 实施例8

[0063] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入1,4-二氧六环(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(58.88g,0.6mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率94.6%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.343\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.74%,最大单杂0.07%。

[0064] 实施例9

[0065] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入二甲基亚砜(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(60.85g,0.62mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入丙酮(180mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率90.8%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.340\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.69%,最大单杂0.09%。

[0066] 实施例10

[0067] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(2.11g,3.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)

中,室温搅拌0.5h后,加入 K_2CO_3 (48.37g, 0.35mol), 3-溴呋喃 (14.70g, 0.10mol) 和丙烯酸乙酯 (13.02g, 0.13mol), 95~100℃反应, 经检测反应完成, 冷却至室温, 将反应液倒入纯化水 (600mL) 中, 氯仿 (250mL×2) 萃取, 过滤, 滤液减压浓缩至干得油状物I-3, 加入乙醇 (150mL) 搅拌至全部溶解, 加入氢氧化钠 (7.20g, 0.18mol) 的水 (100mL) 溶液, 控温30~35℃至反应结束后, 氯仿 (100mL×2) 洗涤反应液, 水相用盐酸调节pH值至2, 继续搅拌析晶1h后, 抽滤, 滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品, 收率95.6%, 经HPLC检测, 其中 $t_R=17.346\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸, HPLC纯度为99.75%, 最大单杂0.08%。

[0068] 实施例11

[0069] 氩气保护下, 将 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.40g, 2.00mmol) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中, 室温搅拌0.5h后, 加入 CH_3COOK (34.35g, 0.35mol), 3-溴呋喃 (14.70g, 0.10mol) 和丙烯酸乙酯 (13.02g, 0.13mol), 95~100℃反应, 经检测反应完成, 冷却至室温, 将反应液倒入纯化水 (600mL) 中, 二氯甲烷 (250mL×2) 萃取, 过滤, 滤液减压浓缩至干得油状物I-3, 加入乙醇 (150mL) 搅拌至全部溶解, 加入氢氧化钾 (10.10g, 0.18mol) 的水 (100mL) 溶液, 控温30~35℃至反应结束后, 二氯甲烷 (100mL×2) 洗涤反应液, 水相用盐酸调节pH值至2, 继续搅拌析晶1h后, 抽滤, 滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品, 收率90.2%, 经HPLC检测, 其中 $t_R=17.348\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸, HPLC纯度为99.65%, 最大单杂0.07%。

[0070] 实施例12

[0071] 氩气保护下, 将 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.91g, 7.00mmol) 加入甲苯 (150mL) 中, 室温搅拌0.5h后, 加入 Na_2CO_3 (37.10g, 0.35mol), 3-溴呋喃 (14.70g, 0.10mol) 和丙烯酸乙酯 (13.02g, 0.13mol), 95~100℃反应, 经检测反应完成, 冷却至室温, 将反应液倒入纯化水 (600mL) 中, 二氯甲烷 (250mL×2) 萃取, 过滤, 滤液减压浓缩至干得油状物I-3, 加入乙醇 (150mL) 搅拌至全部溶解, 加入氢氧化锂 (4.31g, 0.18mol) 的水 (100mL) 溶液, 控温30~35℃至反应结束后, 二氯甲烷 (100mL×2) 洗涤反应液, 水相用盐酸调节pH值至2, 继续搅拌析晶1h后, 抽滤, 滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品, 收率95.7%, 经HPLC检测, 其中 $t_R=17.344\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸, HPLC纯度为99.77%, 最大单杂0.09%。

[0072] 实施例13

[0073] 氩气保护下, 将 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5.62g, 8.00mmol) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中, 室温搅拌0.5h后, 加入 CH_3COOK (34.35g, 0.35mol), 3-溴呋喃 (14.70g, 0.10mol) 和丙烯酸乙酯 (13.02g, 0.13mol), 95~100℃反应, 经检测反应完成, 冷却至室温, 将反应液倒入纯化水 (600mL) 中, 乙酸乙酯 (250mL×2) 萃取, 过滤, 滤液减压浓缩至干得油状物I-3, 加入乙醇 (150mL) 搅拌至全部溶解, 加入氢氧化锂 (4.31g, 0.18mol) 的水 (100mL) 溶液, 控温30~35℃至反应结束后, 乙酸乙酯 (100mL×2) 洗涤反应液, 水相用盐酸调节pH值至2, 继续搅拌析晶1h后, 抽滤, 滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品, 收率94.3%, 经HPLC检测, 其中 $t_R=17.344\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸, HPLC纯度为99.67%, 最大单杂0.09%。

[0074] 实施例14

[0075] 氩气保护下, 将 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.51g, 5.00mmol) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中, 室温搅拌0.5h后, 加入 Na_2CO_3 (37.10g, 0.35mol), 3-氯呋喃 (10.25g, 0.10mol) 和丙烯酸

乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入四氢呋喃(200mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.6%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.343\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.75%,最大单杂0.07%。

[0076] 实施例15

[0077] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COONa(28.70g,0.35mol),3-碘呋喃(19.40g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,甲基叔丁基醚(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温45~50℃至反应结束后,甲基叔丁基醚(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率96.0%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.344\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.79%,最大单杂0.09%。

[0078] 实施例16

[0079] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入K₃PO₄(74.29g,0.35mol),3-三氟甲磺酰氧基呋喃(18.01g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入甲醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.5%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.350\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.75%,最大单杂0.08%。

[0080] 实施例17

[0081] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₄(5.78g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入NaHCO₃(29.40g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸乙酯(13.02g,0.13mol),95~100℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,氯仿(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,氯仿(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.1%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.340\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.73%,最大单杂0.08%。

[0082] 实施例18

[0083] 氩气保护下,将Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入CH₃COOK(34.35g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯

酸甲酯(11.19g,0.13mol),75~80℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(3.35g,0.14mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率95.4%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.341\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.80%,最大单杂0.06%。

[0084] 实施例19

[0085] 氩气保护下,将 Pd_2Cl_2 (0.89g,5.00mmol)、三苯基膦(4.46g,17.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 KHC_3 (35.04g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸正丙酯(14.84g,0.13mol),118~123℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(5.27g,0.22mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至3,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率94.2%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.345\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.60%,最大单杂0.09%。

[0086] 实施例20

[0087] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.12g,5.00mmol)、三苯基膦(4.46g,17.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入 Cs_2CO_3 (114.04g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸叔丁酯(16.66g,0.13mol),115~120℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,二氯甲烷(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入异丙醇(200mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温10~15℃至反应结束后,二氯甲烷(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率93.8%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.340\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.65%,最大单杂0.08%。

[0088] 实施例21

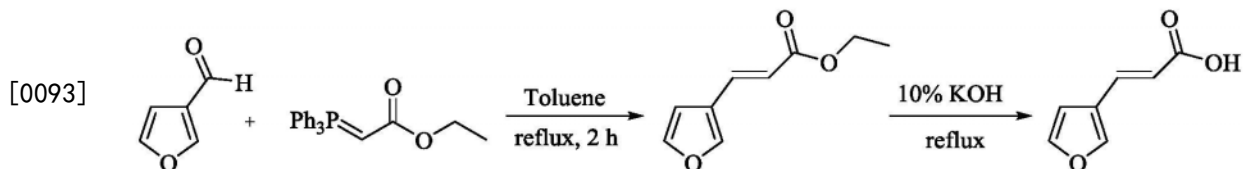
[0089] 氩气保护下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.51g,5.00mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中,室温搅拌0.5h后,加入t-BuONa(33.64g,0.35mol),3-溴呋喃(14.70g,0.10mol)和丙烯酸正丁酯(16.66g,0.13mol),145~150℃反应,经检测反应完成,冷却至室温,将反应液倒入纯化水(600mL)中,甲基叔丁基醚(250mL×2)萃取,过滤,滤液减压浓缩至干得油状物I-3,加入乙醇(150mL)搅拌至全部溶解,加入氢氧化锂(4.31g,0.18mol)的水(100mL)溶液,控温30~35℃至反应结束后,甲基叔丁基醚(100mL×2)洗涤反应液,水相用盐酸调节pH值至2,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率94.9%,经HPLC检测,其中 $t_R=17.339\text{min}$ 的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为99.70%,最大单杂0.07%。

[0090] 对比实施例1

[0091] 将3-呋喃甲醛(14.70g,0.15mol)和丙二酸(16.91g,0.02mol)加入吡啶(30mL)中,

搅拌加热,保持85~90℃反应2h。降温至15~20℃,倒入冷的1.0M盐酸(150mL)中,搅拌0.5h后过滤,将固体用乙酸乙酯(300mL)溶解,用1.0M盐酸(150mL×2)洗涤。有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液减压浓缩至干后,得浅棕色固体,用乙酸乙酯-正己烷重结晶,干燥后即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率75.2%,经HPLC检测,其中t_R=17.353min的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,纯度为95.10%,最大单杂1.20%。

[0092] 对比实施例2



[0094] 氩气保护下,将3-呋喃甲醛(14.70g,0.15mol)和乙氧甲酰基亚甲基三苯基膦(62.66g,0.18mol)加入甲苯中,加热回流2h后,反应液降至室温后,倾入纯化水(1L)中,室温搅拌1h后过滤,滤液减压浓缩至干后,加入10%KOH水溶液(200mL)中,加热回流反应1h后,过滤,滤液二氯甲烷(60mL×4)洗涤,用盐酸调节pH值至2,有固体析出,继续搅拌析晶1h后,抽滤,滤饼减压干燥至干后即为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸成品,收率73.0%,经HPLC检测,其中t_R=17.341min的为(E)-3-(3-呋喃基)丙烯酸,HPLC纯度为96.5%,最大单杂1.3%。