



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103086964 B

(45) 授权公告日 2015.06.17

(21) 申请号 201310018254.1

(22) 申请日 2013.01.17

(73) 专利权人 北京格林凯默科技有限公司  
地址 100096 北京市海淀区西小口路 66 号  
东升科技园 D-3 楼 411

(72) 发明人 宫宁瑞

(74) 专利代理机构 北京金恒联合知识产权代理  
事务所 11324

代理人 吴云华

(51) Int. Cl.

C07D 213/79(2006.01)

C07D 213/803(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2006113261 A2, 2006.10.26, 说明书第  
73 页实施例 19.

王海棠. 《一种合成 2- 吡啶甲酸的新方  
法》. 《湖北化工》. 2001, 第 26 页第 1.1 节.

陈焕章. 《对甲苯磺酸作为酯化催化剂的研  
究》. 《化学工业与工程技术》. 1997, 第 10 页第  
3.4 节.

罗争. 《不对称取代 4- 甲基 -2, 2'- 连吡啶  
的制备和分析》. 《精细化工中间体》. 2004, 第 2  
页第 3.2.2 节.

温飞鹏. 《吡啶甲酸的合成及其用途》. 《应  
用化工》. 2010, 第 1552-1556 页.

审查员 曹慧

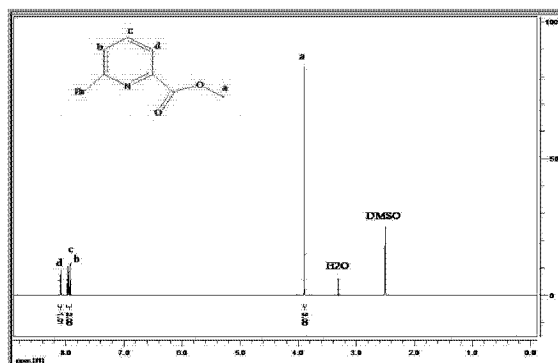
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法, 包括用对甲苯磺酸作催化剂催化 6- 溴 -2- 吡啶甲酸的酯化反应。具体是将无水甲醇、6- 溴 -2- 吡啶甲酸和对甲苯磺酸在搅拌下加热回流 2-8 小时, 反应完毕后冷却至室温, 将反应体系旋干后, 将固体溶于有机溶剂, 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩产物用混合溶剂重结晶得到 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯。其中, 6- 溴 -2- 吡啶甲酸与对甲苯磺酸优选的摩尔比为 1:0.1-0.16。在本发明的一个实施方案中, 6- 溴 -2- 吡啶甲酸由 6- 氨基 -2- 甲基吡啶经过重氮化、溴代、氧化得到。本发明的制备方法副反应少, 后处理简单, 产品易于分离, 产率高, 产品纯度高、质量好, 适合工业化生产。



1. 一种 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的制备方法,其特征在于,用对甲苯磺酸作为催化剂催化 6-溴-2-吡啶甲酸与无水甲醇的酯化反应,所述方法包括:

将无水甲醇、6-溴-2-吡啶甲酸和对甲苯磺酸在搅拌下加热回流 2-8 小时,其中 6-溴-2-吡啶甲酸与无水甲醇的摩尔比为 1:40-60,6-溴-2-吡啶甲酸与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:0.09-0.18,反应完毕后冷却至室温,将反应体系旋干后,将固体溶于有机溶剂,洗涤,干燥,过滤,浓缩,浓缩产物用混合溶剂重结晶得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中 6-溴-2-吡啶甲酸与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:0.1-0.16。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中加热回流 4-6 小时。

4. 根据权利要求 1 的方法,其中混合溶剂是体积比为 1:10-20 的乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂。

5. 根据权利要求 4 的方法,其中乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1:15。

6. 根据权利要求 1-5 中任一的方法,其中 6-溴-2-吡啶甲酸由 6-氨基-2-甲基吡啶经过重氮化、溴代、氧化得到。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中 6-溴-2-吡啶甲酸的制备方法包括:

在  $-20 \sim -10^{\circ}\text{C}$  向氢溴酸和 6-氨基-2-甲基吡啶中滴加液溴,其中 6-氨基-2-甲基吡啶与氢溴酸的摩尔比是 1:2-5,6-氨基-2-甲基吡啶与液溴的摩尔比是 1:1.0-1.5,滴加完毕后反应 1-3 小时;在  $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$  滴加浓度为 20-35 质量%的亚硝酸钠水溶液,其中亚硝酸钠与 6-氨基-2-甲基吡啶的摩尔比是 1-1.2:1,滴加完毕后在  $0-15^{\circ}\text{C}$  反应 0.5-1 小时,调节 pH 至 10-12,室温反应 0.5-2 小时,静置分层,萃取水相,合并有机相,洗涤,用干燥剂干燥,浓缩有机相,减压蒸馏,得到 6-溴-2-甲基吡啶;

在  $50-80^{\circ}\text{C}$  搅拌下向 6-溴-2-甲基吡啶和水中加入氧化剂,其中 6-溴-2-甲基吡啶与氧化剂的摩尔比是 1:2-3,之后反应 4-10 小时,过滤,调节滤液 pH 值至 2-3,有固体析出,过滤、洗涤并干燥固体得到 6-溴-2-吡啶甲酸。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中 6-氨基-2-甲基吡啶与氢溴酸的摩尔比是 1:3-4; 6-氨基-2-甲基吡啶与液溴的摩尔比是 1:1.1-1.3。

9. 根据权利要求 7 的方法,其中氧化剂是硝酸、酸性重铬酸钾、三氧化铬、硫酸和高锰酸钾中至少一种。

## 一种 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法,属于有机合成技术领域。

### 背景技术

[0002] 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯是一种重要的有机中间体,在化工和制药领域具有不可替代的作用。它是合成治疗糖尿病和肥胖病的 11- $\beta$  羟基类固醇脱氢酶抑制剂及相关化合物的重要原料;也是合成治疗艾滋病和其他疾病的趋化因子受体的重要前体。

[0003] 有文献报道以 2, 6- 二溴吡啶为原料,经过锂卤交换、锂化物与二氧化碳加成、酯化得到产物 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯。该路线反应条件容易控制,反应比较稳定,但最后一步酯化反应是用浓硫酸催化,因浓硫酸具有较强的腐蚀性,酯化反应过程有较多的副反应产生,造成后处理非常麻烦,产物纯度不够且极难纯化,最终导致产率低下,制备成本高,分离困难等弊端,因而不适合大规模的工业化生产。

[0004] 如何能提高 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备产率,降低生产成本,成为了 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯制备领域亟待解决的技术问题之一。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法,该方法用有机酸 - 对甲苯磺酸作为催化剂催化 6- 溴 -2- 吡啶甲酸的酯化反应,副反应少,后处理简单,产品易于分离,得到的产物产率高、纯度高、质量好。

[0006] 本发明提供了一种 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯的制备方法,包括:用对甲苯磺酸作为催化剂催化 6- 溴 -2- 吡啶甲酸与无水甲醇的酯化反应。

[0007] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,所述方法包括:将无水甲醇、6- 溴 -2- 吡啶甲酸和对甲苯磺酸在搅拌下加热回流 2-8 小时,其中 6- 溴 -2- 吡啶甲酸与无水甲醇的摩尔比 1:40-60,6- 溴 -2- 吡啶甲酸与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:0.06-0.2,反应完毕后冷却至室温,将反应体系旋干后,将固体溶于有机溶剂,洗涤,干燥,过滤,浓缩,浓缩产物用混合溶剂重结晶得到 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯。

[0008] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中 6- 溴 -2- 吡啶甲酸与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:0.1-0.16。

[0009] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中加热回流 4-6 小时。

[0010] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中混合溶剂是体积比为 1:10-20 的乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂。

[0011] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1:15。

[0012] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中 6- 溴 -2- 吡啶甲酸由 6- 氨基 -2- 甲基吡啶经过重氮化、溴代、氧化得到。

[0013] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案,其中 6- 溴 -2- 吡啶甲酸的制备方

法包括：

[0014] 在  $-20\sim-10^{\circ}\text{C}$  向氢溴酸和 6-氨基-2-甲基吡啶中滴加液溴，其中 6-氨基-2-甲基吡啶与氢溴酸的摩尔比是 1:2-5，6-氨基-2-甲基吡啶与液溴的摩尔比是 1:1.0-1.5，滴加完毕后反应 1-3 小时；在  $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$  滴加浓度为 20-35 质量 % 的亚硝酸钠水溶液，其中亚硝酸钠与 6-氨基-2-甲基吡啶的摩尔比是 1-1.2:1，滴加完毕后在  $0\sim 15^{\circ}\text{C}$  反应 0.5-1 小时，调节 pH 至 10-12，室温反应 0.5-2 小时，静置分层，萃取水相，合并有机相，洗涤，用干燥剂干燥，浓缩有机相，减压蒸馏，得到 6-溴-2-甲基吡啶；

[0015] 在  $50\sim 80^{\circ}\text{C}$  搅拌下向 6-溴-2-甲基吡啶和水中加入氧化剂，其中 6-溴-2-甲基吡啶与氧化剂的摩尔比是 1:2-3，之后反应 4-10 小时，过滤，调节滤液 pH 值至 2-3，有固体析出，过滤、洗涤并干燥固体得到 6-溴-2-吡啶甲酸。

[0016] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案，其中 6-氨基-2-甲基吡啶与氢溴酸的摩尔比是 1:3-4；6-氨基-2-甲基吡啶与液溴的摩尔比是 1:1.1-1.3。

[0017] 根据本发明的一个具体但非限制性的实施方案，其中氧化剂是硝酸、酸性重铬酸钾、三氧化铬、硫酸和高锰酸钾中至少一种。

[0018] 本发明的有益效果主要体现在：

[0019] 1. 本发明采用对甲苯磺酸作为 6-溴-2-吡啶甲酸酯化的催化剂，因对甲苯磺酸是一种较强的有机酸，无氧化性，能够克服现有工艺用无机酸催化酯化反应造成副反应多的不足，减少了酯化过程中副反应的发生，后处理相对简单，产品易于分离，大幅提高了制备产率。

[0020] 2. 本发明的一个实施方案，以 6-氨基-2-甲基吡啶为原料，经过重氮化、溴代、氧化、酯化得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯。该合成路线原料易得，反应条件温和，操作简单，可获得高产率、高纯度的产品。

[0021] 3. 本发明的制备方法操作简单，整个工艺污染小，适合大规模工业化生产。

## 附图说明

[0022] 图 1 是实施例 1 制备的 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的  $^1\text{H-NMR}$  谱图(溶剂:DMSO)。

## 具体实施方式

[0023] 下文提供了具体的实施方式进一步说明本发明，但本发明不仅仅限于以下的实施方式。

[0024] 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯通常可由 6-溴-2-吡啶甲酸和无水甲醇进行酯化反应得到。现有技术采用无机酸通常是浓硫酸作催化剂催化该酯化反应。但由于无机酸一般具有较强的腐蚀性，往往产生较多的副反应，造成后处理麻烦，产物纯度不够且极难纯化等问题。本发明的发明人经过长期研究发现，若改用对甲苯磺酸作催化剂催化该酯化反应，能够大幅提高产率，且得到的产物纯度高、品质好，有益效果十分显著，此方法目前未见文献报道。

[0025] 本发明提供的 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的制备方法包括：

[0026] 将无水甲醇、6-溴-2-吡啶甲酸和对甲苯磺酸加入到反应容器中，其中 6-溴-2-吡啶甲酸与无水甲醇的摩尔比为 1:40-60，6-溴-2-吡啶甲酸与对甲苯磺酸的摩

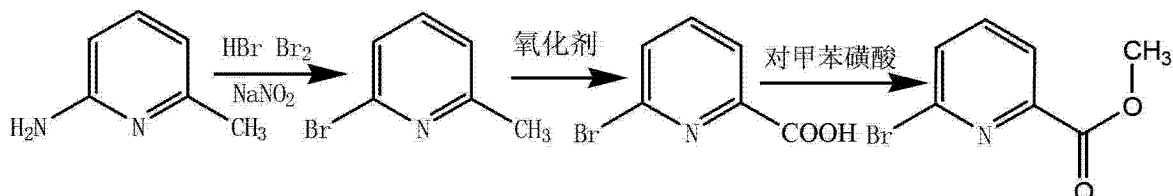
尔比为 1:0.06-0.2, 优选 1:0.1-0.16, 搅拌下加热回流 2-8 小时, 优选回流 4-6 小时, 反应完毕后停止加热, 继续搅拌使其冷却至室温。

[0027] 将反应体系旋干后, 将固体溶于乙酸乙酯、二氯甲烷或乙醚等有机溶剂中, 用饱和碳酸氢钠或碳酸钠溶液洗涤, 再用水洗涤 2-3 次, 用干燥剂如无水硫酸镁、硫酸钠、硫酸钙、碳酸钾或氯化钙等干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩产物用有机溶剂重结晶得到白色晶体产品。使用混合溶剂如乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂, 重结晶效果更佳, 乙酸乙酯与石油醚的体积比可以是 1:10-20, 优选 1:15。

[0028] 我们经过研究发现, 催化剂对甲苯磺酸的加入量对整个酯化反应有重要的影响。对甲苯磺酸与 6-溴-2-吡啶甲酸的摩尔比优选为 0.1-0.16:1。当对甲苯磺酸/6-溴-2-吡啶甲酸(摩尔比) < 0.1 时, 产品的收率较低, 在 90% 以下, 这可能是由于对甲苯磺酸的用量少, 反应速率慢, 反应不完全, 因此酯化收率低; 随着催化剂对甲苯磺酸用量继续增加, 产品收率不断增加, 对甲苯磺酸/6-溴-2-吡啶甲酸(摩尔比) 在 0.1-0.16:1 时, 产品收率高达 95% 左右; 而当对甲苯磺酸/6-溴-2-吡啶甲酸(摩尔比) > 0.16 时, 产品收率不再增加, 反而下降到 90% 以下, 这可能是由于过量的加入催化剂, 而引起体系 PH 值降低, 从而引起产物的水解。

[0029] 上述酯化反应的原料 6-溴-2-吡啶甲酸可以从商业途径购买得到, 也可以以 6-氨基-2-甲基吡啶为原料, 经过重氮化、溴代、氧化制备得到。从 6-氨基-2-甲基吡啶到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的合成路线如下:

[0030]



[0031] 其中, 6-溴-2-吡啶甲酸的制备过程如下:

[0032] (1) 6-溴-2-甲基吡啶的制备

[0033] 将浓度 40-48% 的氢溴酸和 6-氨基-2-甲基吡啶加入到反应容器中, 6-氨基-2-甲基吡啶与氢溴酸的摩尔比可以是 1:2-5, 优选 1:3-4。在 -20~-10℃ 缓慢滴加液溴, 6-氨基-2-甲基吡啶与液溴的摩尔比可以是 1:1.0-1.5, 优选 1:1.1-1.3, 滴加完毕后反应 1-3 小时。在 -10~0℃ 滴加浓度为 20-35 质量% 的亚硝酸钠水溶液, 亚硝酸钠与 6-氨基-2-甲基吡啶的摩尔比可以是 1-1.2:1, 滴加完毕后, 在 0-15℃ 反应 0.5-1 小时。反应完成后用 5-20 质量% 碱溶液如氢氧化钠调节 pH 至 10-12, 室温反应 0.5-2 小时, 静置分层。水相用萃取剂如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚萃取 2-3 次; 合并有机相, 水洗涤, 用干燥剂如无水硫酸镁、硫酸钠、硫酸钙或碳酸钾干燥; 有机相浓缩, 减压蒸馏, 得到淡黄色液体 6-溴-2-甲基吡啶。

[0034] (2) 6-溴-2-吡啶甲酸的制备

[0035] 将第(1)步制得的 6-溴-2-甲基吡啶和水加到反应容器中, 溶剂水的量按照 1mol 6-溴-2-甲基吡啶需要水 3000mL 的比例加入, 启动搅拌。在 50-80℃, 优选在 60℃-70℃, 分批加入氧化剂反应, 氧化剂可以是硝酸、酸性重铬酸钾、三氧化铬、硫酸和/或高锰酸钾等, 优选使用高锰酸钾为氧化剂; 6-溴-2-甲基吡啶与氧化剂的摩尔比可以是

1:2-3, 优选 1:2.2-2.8。加料完毕后,继续加热搅拌 4-10 小时,优选 6-8 小时。反应完成后,反应液冷却,过滤,滤液用 5-20 质量 % 的盐酸调 pH 值至 2-3,有白色固体析出,过滤,用水洗涤固体,干燥得到白色粉末固体 6-溴-2-吡啶甲酸。

[0036] 进而,按照上述方法用对甲苯磺酸催化 6-溴-2-吡啶甲酸与无水甲醇酯化得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯。这种以 6-氨基-2-甲基吡啶为原料,经过重氮化、溴代、氧化、酯化得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的合成路线,具有原料易得,反应条件温和,操作简单等优点,且获得的产品产率高、纯度高,适合大规模工业化生产。

[0037] 下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述,但本发明并不限于以下实施例。

[0038] 上文及下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0039] 上文及下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0040] 实施例 1

[0041] (1) 6-溴-2-甲基吡啶的制备

[0042] 将浓度为 48% 的氢溴酸 46mL 和分析纯 2-氨基-6-甲基吡啶 10.8g 加入反应瓶中,  $-10^{\circ}\text{C}$  缓慢滴加液溴 6.2mL, 0.5h 滴加完毕,反应 1.5h; 在  $-10^{\circ}\text{C}$   $-0^{\circ}\text{C}$  滴加浓度为 25 质量 % 的亚硝酸钠水溶液 22.8mL, 滴加完毕后,  $15^{\circ}\text{C}$  反应 0.5h; 反应完成后用 10 质量 % 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12, 室温反应 1h, 静置分层, 水相用 200mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 水洗, 有机相浓缩, 减压蒸馏, 得淡黄色液体 15.8g, 计算收率为 92%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-甲基吡啶产品纯度为 99.3%。

[0043] (2) 6-溴-2-吡啶甲酸的制备

[0044] 将上述制备的 6-溴-2-甲基吡啶 15.8g 和水 300mL 加入反应瓶中, 启动搅拌, 加热到  $65^{\circ}\text{C}$  时分批加入 34.8g  $\text{KMnO}_4$ , 加料完毕后继续加热搅拌 7h。反应完成后, 反应液冷却, 过滤, 滤液用 10 质量 % 盐酸调 pH 值至 1.5-2, 过滤, 水洗, 干燥得到白色粉末固体 16.5g, 计算收率为 89%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸产品纯度为 98.3%。

[0045] (3) 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的制备

[0046] 将无水甲醇 200mL、上述制备的 6-溴-2-吡啶甲酸 16.5g 和分析纯对甲苯磺酸 1.5g 加入反应瓶中, 加热回流 4h, 反应完毕后停止加热, 继续搅拌使其冷却至室温, 将反应体系旋干后, 固体溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 再用水洗涤两次, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩产物用体积比为 1/15 的乙酸乙酯/石油醚混合溶剂重结晶得到白色晶体产品 16.6g, 收率 94%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯产品纯度为 99.5%。图 1 是 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的 H-NMR 谱图(溶剂: DMSO)。

[0047] 实施例 2-5

[0048] 实施例 2-5 与实施例 1 不同之处在于对甲苯磺酸与 6-溴-2-吡啶甲酸的摩尔比如下面表 1 所示, 其它步骤和条件都与实施例 1 一样, 得到的产率分别在表 1 中列出。

[0049] 表 1

[0050]

	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
对甲苯磺酸(g)	1.3	1.8	2.1	2.5
6-溴-2-吡啶甲酸(g)	16.5	16.5	16.5	16.5
对甲苯磺酸/6-溴-2-吡啶甲酸 (摩尔比)	0.09	0.13	0.15	0.18
产率 (%)	88.4%	96%	95.2%	86%

[0051] 实施例 6

[0052] (1) 6-溴-2-甲基吡啶的制备

[0053] 将 48% 氢溴酸 64mL 和分析纯 2-氨基-6-甲基吡啶 20g 加入反应瓶中,  $-10^{\circ}\text{C}$  缓慢滴加液溴 11.4mL, 0.5h 滴加完毕, 反应 1.5h; 在  $-10^{\circ}\text{C}$   $-0^{\circ}\text{C}$  滴加 25% 亚硝酸钠 42.2mL 水溶液, 滴加完毕后,  $15^{\circ}\text{C}$  反应 0.5h; 反应完成后用 10 质量 % 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12, 室温反应 1h, 静止分层, 水相用 450mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 水洗, 有机相浓缩, 减压蒸馏, 得淡黄色液体 28.6g, 计算收率为 90%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-甲基吡啶产品纯度为 99.0%。

[0054] (2) 6-溴-2-吡啶甲酸的制备

[0055] 将上述制备的 6-溴-2-甲基吡啶 28.6g 和水 600mL 加入反应瓶中, 启动搅拌, 加热到  $60^{\circ}\text{C}$  时分批加入  $\text{KMnO}_4$  68.3g, 加料完毕后继续加热搅拌 6h, 反应完成后, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用 10 质量 % 盐酸调 pH 值至 1.5-2, 过滤, 水洗, 干燥得到白色粉末固体 29.2g, 计算收率为 87%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸产品纯度为 98.1%。

[0056] (3) 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的制备

[0057] 将无水甲醇 360mL、上述制备的 6-溴-2-吡啶甲酸 29.2g 和分析纯对甲苯磺酸 3.0g 加入反应瓶中, 加热回流 5h, 反应完毕后停止加热, 继续搅拌使其冷却至室温, 将反应体系旋干后, 固体溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, 再用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩产物用体积比为 1/15 的乙酸乙酯/石油醚重结晶得到白色晶体产品 29.6g, 计算收率为 94.7%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯产品纯度为 99.3%。

[0058] 实施例 7

[0059] (1) 6-溴-2-甲基吡啶的制备

[0060] 将 48% 氢溴酸 69.2mL 和分析纯 2-氨基-6-甲基吡啶 21.6g 加入反应瓶中,  $-10^{\circ}\text{C}$  缓慢滴加液溴 13.4mL, 0.5h 滴加完毕, 反应 1.5h; 在  $-10^{\circ}\text{C}$   $-0^{\circ}\text{C}$  滴加 25 质量 % 亚硝酸钠 45.6mL 水溶液, 滴加完毕后,  $15^{\circ}\text{C}$  反应 0.5h; 反应完成后用 10 质量 % 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12, 室温反应 1h, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 水洗, 有机相浓缩, 减压蒸馏, 得淡黄色液体 31.3g, 计算收率为 91.0%, 通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-甲基吡啶产品纯度为 99.1%。

[0061] (2) 6-溴-2-吡啶甲酸的制备

[0062] 将上述制备的 6-溴-2-甲基吡啶 31.3g 和水 650mL 加入反应瓶中, 启动搅拌, 加热到  $65^{\circ}\text{C}$  时分批加入  $\text{KMnO}_4$  74.8g, 加料完毕后继续加热搅拌 6h, 反应完成后, 反应液冷却

至室温,过滤,滤液用 10 质量% 盐酸调 pH 值至 1.5-2,过滤,水洗,干燥得到白色粉末固体 31.6g,计算收率为 86%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸产品纯度为 98.3%。

[0063] (3) 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯的制备

[0064] 将无水甲醇 400mL、上述制备的 6-溴-2-吡啶甲酸 31.6g 和分析纯对甲苯磺酸 3.7g 加入反应瓶中,加热回流 6h,反应完毕后停止加热,继续搅拌使其冷却至室温,将反应体系旋干后,固体溶于乙酸乙酯中,用饱和碳酸钠溶液洗涤,再用水洗涤两次,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,浓缩产物用体积比为 1/15 乙的酸乙酯/石油醚重结晶得到白色晶体产品 32.3g,计算收率为 95.5%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯产品纯度为 99.5%。

[0065] 实施例 8

[0066] (1) 用现有技术方法制备 6-溴-2-吡啶甲酸

[0067] 在氮气保护下,向反应瓶中加入分析纯 2,6-二溴吡啶 10g 和无水四氢呋喃 50mL,在 -78℃ 以下逐滴加入 2.5M/L 的正丁基锂 45mL 溶液,滴加完毕,升温至 -15℃ 反应 2h。在 -78℃ 向上面反应混合物中通入 CO<sub>2</sub> 气体,直至反应体系达到饱和为止(以反应体系开始冒泡判定)。停止通气后,反应体系升至室温,加水至固体完全溶解后,再用浓盐酸酸化至有固体析出,过滤,真空干燥,得白色粉末固体 6-溴-2-吡啶甲酸 4.7g,计算收率为 55.3%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到产品纯度为 98.2%。

[0068] (2) 用本发明方法合成 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯

[0069] 将无水甲醇 70mL、上述制备的 6-溴-2-吡啶甲酸 4.7g 和分析纯对甲苯磺酸 0.6g 加入反应瓶中,加热回流 5h,反应完毕后停止加热,继续搅拌使其冷却至室温,将反应体系旋干后,固体溶于乙醚中,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,再用水洗涤两次,用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,浓缩产物用体积比为 1/15 的乙酸乙酯/石油醚重结晶得到白色晶体产品 4.8g,计算收率为 95.5%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯产品纯度为 99.4%。

[0070] 对比例

[0071] 下面用现有技术方法合成 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯

[0072] 在氮气保护下,向反应瓶中加入分析纯 2,6-二溴吡啶 10g 和无水四氢呋喃 50mL,在 -78℃ 以下逐滴加入 2.5M/L 的正丁基锂 45mL,滴加完毕,升温至 -15℃ 反应 2h。在 -78℃ 向上面反应混合物中通入 CO<sub>2</sub> 气体,直至反应体系达到饱和为止(以反应体系开始冒泡判定)。停止通气后,反应体系升至室温,加水至固体完全溶解后,再用浓盐酸酸化至有固体析出,过滤,真空干燥,得白色粉末固体 6-溴-2-吡啶甲酸 4.7g,计算收率为 55.3%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到产品纯度为 98.2%。

[0073] 向反应瓶中加入 6-溴-2-吡啶甲酸 4.7g、无水甲醇 100mL 和浓硫酸 1.6mL,加热回流 4h 后,反应混合物降至 0℃ 左右,加入浓氨水 3.8mL,继续搅拌使其升至室温,将反应体系旋干后,固体溶于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,再用水洗涤两次,用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,浓缩产物通过柱层析提纯,再用乙酸乙酯/石油醚(体积比为 1/15)重结晶得到白色晶体产品 3.4g,计算收率为 68%,通过 Agilent1100 液相色谱仪得到 6-溴-2-吡啶甲酸甲酯产品纯度为 98.4%。



[0074] 通过与上述实施例对比,可以看出本发明改用对甲苯磺酸催化酯化,比现有技术用浓硫酸催化,产品收率提高 40% 左右,且后处理简单,产品纯度明显高于现有技术的产品纯度。因此,用本发明的方法制备 6- 溴 -2- 吡啶甲酸甲酯,有益效果十分显著。

[0075] 以上仅是本发明的具体应用范例,对本发明的保护范围不构成任何限制。凡采用等同变换或者等效替换而形成的技术方案,均落在本发明权利保护范围之内。

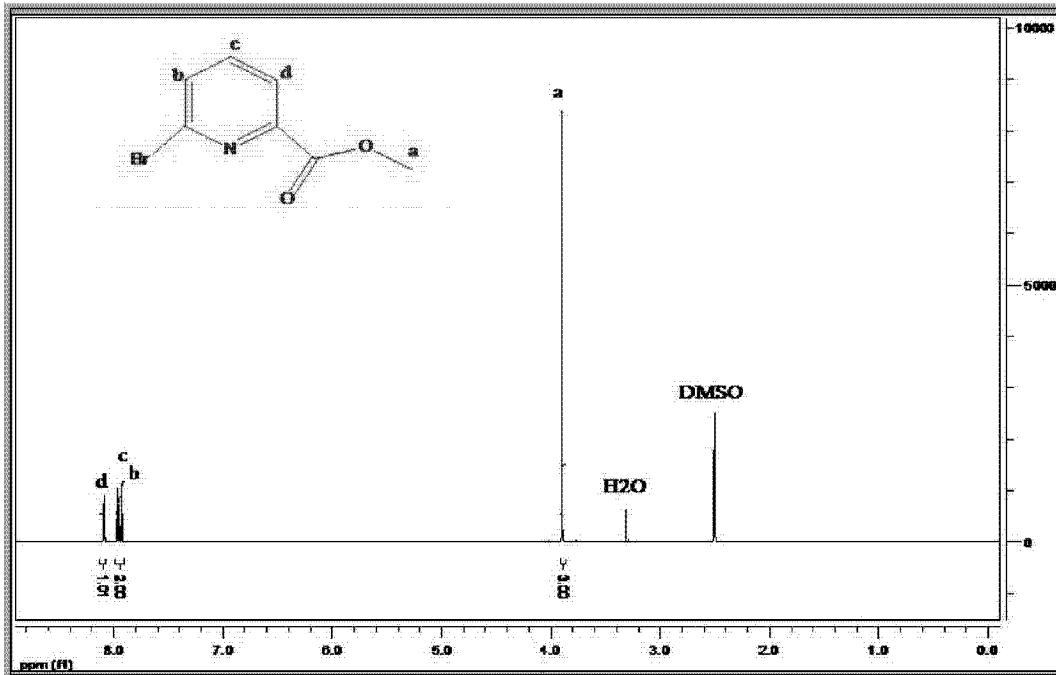


图 1