



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103539753 B

(45)授权公告日 2017.06.23

(21)申请号 201310496481.5

(22)申请日 2013.10.22

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103539753 A

(43)申请公布日 2014.01.29

(73)专利权人 上海药明康德新药开发有限公司
地址 200131 上海市浦东新区外高桥保税区富特中路288号

(72)发明人 林道广 熊剑 胡滔 林寿忠

(74)专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限公司
31113

代理人 张劲风

(51)Int.Cl.

C07D 261/18(2006.01)

C07D 413/04(2006.01)

(56)对比文件

JP 特开2002-322054 A,2002.11.08,
US 20040167188 A1,2004.08.26,
WO 2008011453 A2,2008.01.24,
CN 102271515 A,2011.12.07,
奚小金,等.来氟米特3-甲基异构体的制备及结构确证.《化工时刊》.2008,第22卷(第9期),第23-25页.

Scott Grecian,等.Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Nitrile Oxides and Alkynes:Practical Synthesis of Isoxazoles.《Angew.Chem.Int.Ed.》.2008,第47卷(第43期),第8285-8287页.

审查员 赵冬梅

权利要求书1页 说明书7页

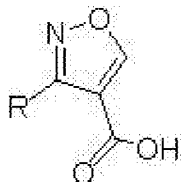
(54)发明名称

一种3-取代-4-异恶唑羧酸的合成方法

(57)摘要

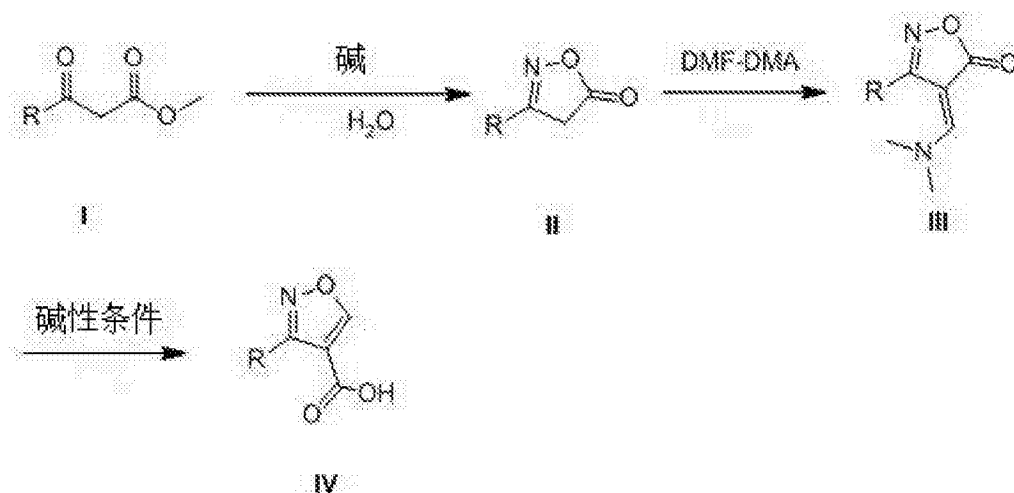
本发明涉及一种高纯度,高区域选择性3-取代-4-异恶唑羧酸的合成方法。本方法简单易操作,反应温和,高收率,解决现有制备方法存在的反应条件苛刻,有异构体生成,分离困难;总收率低,不易于大规模生产的技术问题。制备步骤:以3-取代-3-氧代丙酸酯(I)为起始原料,与盐酸羟胺和碱在水中进行环合反应制得3-取代-4-异恶唑-5-酮(II);化合物(II)和N,N-二甲基甲酰胺二甲胺缩醛反应制备得到4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮(III);化合物(III)在碱性条件下,经历内酯水解开环,重新关环;酸化得到3-取代-4-异恶唑羧酸。本发明用于3-取代基-4-异恶唑羧酸的方法开发以及大规模化制备。

1. 一种3-取代-4-异恶唑羧酸的合成方法,其特征是包括以下步骤,第一步,以3-取代-3-氧代丙酸酯为起始原料,与盐酸羟胺和碱在水中进行环合反应制得3-取代-4-异恶唑-5-酮;第二步,3-取代-4-异恶唑-5-酮和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应制备得到4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮;第三步,4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮在碱性条件下,经历内酯水解开环,重新关环;酸化得到3-取代-4-异恶唑羧酸,合成化合物的化学结构通式如下:



IV

其中基团R为:烷基,芳香烃基,芳香杂环基中的一种;反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征是第一步中碱为碳酸钠,碳酸钾,氢氧化钠,氢氧化钾中的一种,碱用量为盐酸羟胺的0.5~2当量,反应温度为0~50℃。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征是,3-取代-4-异恶唑-5-酮在有机溶剂里和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,其中,N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛用量为3-取代-4-异恶唑-5-酮的1~5当量,有机溶剂为甲苯、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种,反应温度为-10~80℃。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征是,第三步中碱性条件的碱为碳酸钠,碳酸钾,氢氧化钠,氢氧化钾其中的一种,碱用量为4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮的1~5当量,所使用的溶剂为水,反应温度为20~60℃。

一种3-取代-4-异恶唑羧酸的合成方法

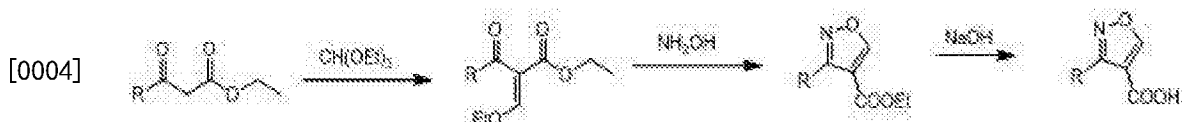
技术领域

[0001] 本发明涉及一种3-取代-4-异恶唑羧酸的合成方法。

背景技术

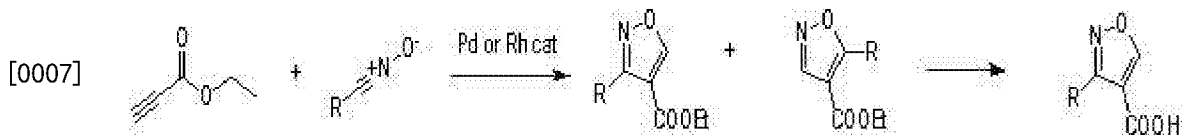
[0002] 3-取代-4-异恶唑羧酸类化合物是重要的医药中间和农药中间体,目前,关于3-取代-4-异恶唑羧酸类化合物的合成方法,如下所述:

[0003] 1、文献每月化学和欧亚化学工程杂志 (*Monatshefte fuer Chemie*, 2008, 139 (6), 685-689 和 *Eurasian Chemico-Technological Journal*, 2006, 8 (3), 189-195) 报道,以3-取代基-3-氧代丙酸酯为原料,在高温下与原羧酸三乙酯反应生成其取代物2-乙氧基亚甲基-3-取代基-3-氧丙酸酯,之后与和盐酸羟胺环合得到3-取代-4-异恶唑羧酸酯,然后通过水解得到相应的羧酸,如下反应式所示:



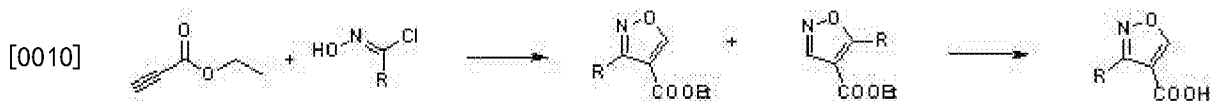
[0005] 该方法存在如下缺陷:环合有异构体,收率较低。

[0006] 2、文献德国应用化学 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8285-8287) 报道以丙炔酸酯和氧化脒在重金属催化下,发生1,3偶极环加成反应得到3-取代-4-异恶唑羧酸酯,然后通过水解得到相应的羧酸,如下反应式所示:

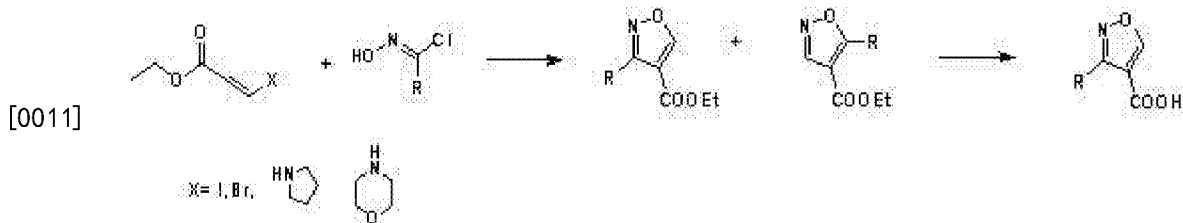


[0008] 该方法存在如下问题:该方法用到重金属催化剂,成本高,操作不方便;而且区域选择性受不同取代基的氧化脒影响很大。

[0009] 3、专利 WO 2008011453 报道以丙炔酸酯和卤代脒反应制备3-取代-4-异恶唑羧酸酯,然后通过水解得到相应的羧酸,如下反应式所示:



WO 2010051549后经改进,将丙炔酸酯制备成3-吡咯(或吗啡啉)基丙烯酸酯,然后与卤代脒反应制备3-取代-4-异恶唑羧酸酯



[0012] 该方法存在如下缺陷:卤代脒制备困难,收率不高。

[0013] 另外,上述所有方法存在如下共同问题:区域选择性差,异构体分离困难,反应难

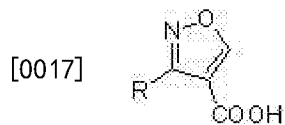
以控制,总收率低,不适合大规模制备或工业化生产。

发明内容

[0014] 本发明的目的是提供一种绿色的、条件温和、具备大规模制备价值的3-取代-4-异恶唑羧酸类化合物的合成方法。主要解决现有制备方法存在的反应条件苛刻,有异构体产生,产物分离困难,总收率低不适合规模生产的技术问题。

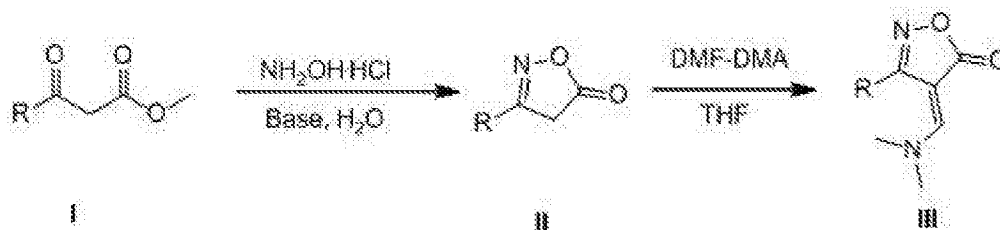
[0015] 本发明的技术方案:

[0016] 3-取代-4-异恶唑羧酸类化合物,其结构下所示:

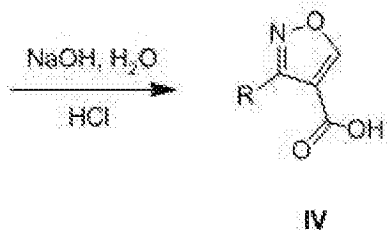


[0018] 其中,R为烷基,芳香烃基,芳香杂环基中的一种。当R为脂肪族烷基取代基,或者含有推电子基团的芳香烃基,以及含有推电子基团的芳香杂环基,合成更容易,收率更高。更优选R为甲基、苯基、甲氧基苯基或吡啶基中的一种。

[0019] 本发明具体的合成路线如下反应式所示:



[0020]



[0021] 在上述路线中,以3-取代-3-氧代丙酸酯(I)为起始原料,与盐酸羟胺和碱在水中分子间化反应制得3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮(II);化合物(II)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应制备得到4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮(III);化合物(III)在碱性条件下,经历内酯水解开环,重新关环;酸化得到化合物(IV)3-取代-4-异恶唑羧酸。本发明用于3-取代-4-异恶唑羧酸的方法开发以及大规模化制备。

[0022] 其中,3-取代-3-氧代丙酸酯(I)在碱性条件下和盐酸羟胺环合制备化合物(II),其中碱可以为碳酸钠,碳酸钾,氢氧化钠,氢氧化钾等,其用量为盐酸羟胺的0.5~2当量,反应温度为0~50℃。

[0023] 上述化合物(II)在有机溶剂里和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应制备得到4-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮(III)。其中,N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛用量为化合物(II)的1~5当量,反应需在溶剂中进行,所使用的溶剂为甲苯、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种,反应温度为-10~80℃。

[0024] 上述化合物(III)在碱性条件下,经历内酯水解开环,重新关环;酸化得到3-取代-

4-异恶唑羧酸(IV)。碱性条件中的碱为碳酸钠,碳酸钾,氢氧化钠,氢氧化钾其中的一种,其量为14-二甲胺基亚甲基-3-取代-4-氢-异恶唑-5-酮(III)的1~5当量,所使用的溶剂为水,反应温度为20~60℃。

[0025] 本发明的有益效果:本发明涉及一种合成3-取代-4-异恶唑羧酸,该方法具有以下优势:

[0026] 1)起始原料beta-酮酯大多为简单易得,大部分为商业可得或经过简单化学反应即可制备;

[0027] 2)反应的收率高,单步反应收率基本均在80%以上,总收率在60-70%;

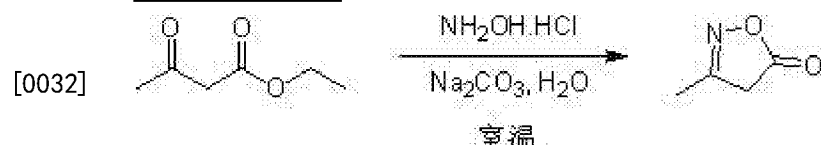
[0028] 3)条件温和,对反应设备要求不苛刻。此方法避免了在普通合成方法所需要的高温或金属催还反应;

[0029] 4)反应时间短,操作和后处理简便,中间体无需纯化或简单重结晶即可应用于下一步反应,可大规模进行制备。

具体实施方式

[0030] 以下反应实例用于说明本发明,本发明包含但不限于下列有关内容,所有在此方法基础上所进行的简单修改均属于本发明保护的技术之内:

[0031] 实施例1,步骤1

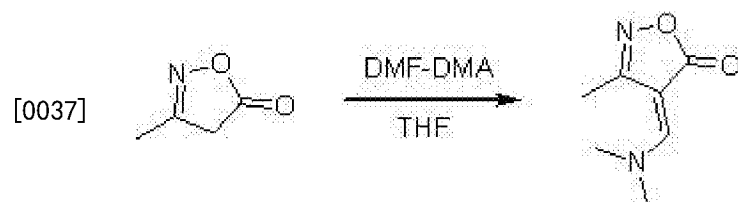


[0033] 3-甲基-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0034] 将碳酸钠 (53 g, 0.5 mol) 加入 1.5 L 水中, 搅拌半小时, 待碳酸钠完全溶解后将盐酸羟胺 (69.5 g, 1 mol) 分批加入。搅拌半小时, 待无气泡放出后, 将乙酰乙酸乙酯 (130 g, 1 mol) 慢慢滴加到上述反应液中。滴加完毕, 在室温下搅拌过夜。反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯 (500 mL×3) 提取。合并有机层, 干燥浓缩得到无色油状3-甲基-4-氢-异恶唑-5-酮 (95 g, 收率95.9%), 纯度> 95%。

[0035] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 3.49 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H)。

[0036] 步骤2



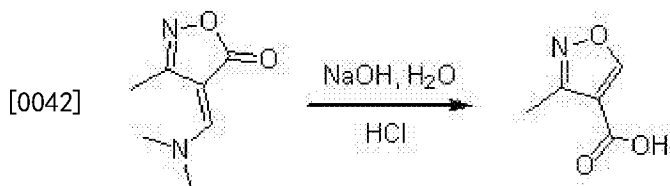
[0038] 4-二甲胺基亚甲基-3-甲基-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0039] 将3-甲基-4-氢-异恶唑-5-酮 (49.5 g, 0.5 mol) 加入 500 mL 四氢呋喃里, 开启搅拌, 将反应体系冷却的-5℃后, 慢慢滴加N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (65.5 g, 0.55 mol), 滴加过程维持反应体系稳定在0℃以下。滴加完成后, 将反应体系稳定缓慢提升到室温, 并在室温搅拌过夜。反应完毕后, 减压蒸去四氢呋喃, 得黄色粗品, 粗品用四氢呋喃和甲基叔丁基混合溶液重结晶精制的纯品4-二甲胺基亚甲基-3-甲基-4-氢-异恶唑-

5-酮(63.5 g, 收率82.4%)。

[0040] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.06 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)。

[0041] 步骤3

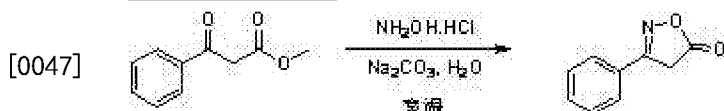


[0043] 3-甲基-4-异恶唑羧酸的合成

[0044] 将4-二甲胺基亚甲基-3-甲基-4-氢-异恶唑-5-酮 (50 g, 0.32 mol) 和 氢氧化钠 (12.8 g, 0.32 mol) 加入 500 mL 水中, 开启搅拌, 将反应体系升温到40 °C后 搅拌 1 小时。待反应结束后, 将水浓缩至干, 得到3-甲基-4-异恶唑-羧酸钠盐。然后慢慢滴加6 N浓盐酸, 将pH值调到2-3, 用乙酸乙酯(500 mL×3)提取。合并有机层, 干燥浓缩得到3-甲基-4-异恶唑-羧酸(36.5 g, 收率89.9%)。

[0045] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): d 9.02 (s, 1 H), 2.52 (s, 3 H)。

[0046] 实施例2, 步骤1

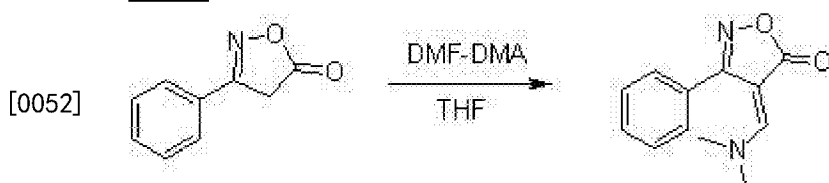


[0048] 3-苯基-4-氢-异恶唑-5 酮的合成

[0049] 将碳酸钠 (53 g, 0.5 mol) 加入 1.5 L 水中, 搅拌半小时, 待碳酸钠完全溶解后将盐酸羟胺 (69.5 g, 1 mol) 分批加入。搅拌半小时, 待无气泡放出后, 将3-苯基-3-氧代丙酸甲酯(178 g, 1 mol) 慢慢滴加到上述反应液中。滴加完毕, 在室温下搅拌过夜。反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯(500 mL×3)提取。合并有机层, 干燥浓缩得到3-苯基-4-氢-异恶唑-5-酮(135 g, 收率83.8%), 纯度> 95%

[0050] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.66-7.68 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 3.81 (s, 2 H)。

[0051] 步骤2

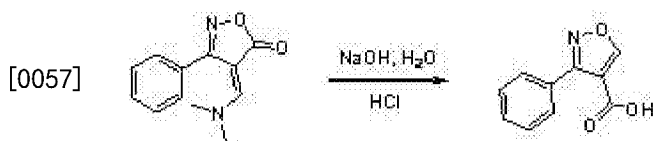


[0053] 4-二甲胺基亚甲基-3-苯基-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0054] 将3-苯基-4-氢-异恶唑-5-酮 (49.5 g, 0.5 mol) 加入 500 mL 四氢呋喃里, 开启搅拌, 将反应体系冷却的-5 °C后 慢慢滴加N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(65.5 g, 0.55 mol), 滴加过程维持反应体系稳定在0 °C一下。滴加完成后, 将反应体系稳定缓慢提升到室温, 并在室温搅拌过夜。反应完毕后, 减压蒸去四氢呋喃, 得黄色粗品, 粗品用四氢呋喃和甲基叔丁基混合溶液重结晶精制的纯品4-二甲胺基亚甲基-3-苯基-4-氢-异恶唑-5-酮(56.1 g, 收率84.6%)。

[0055] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.41–7.47 (m, 5 H), 7.05 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H)。

[0056] 步骤3

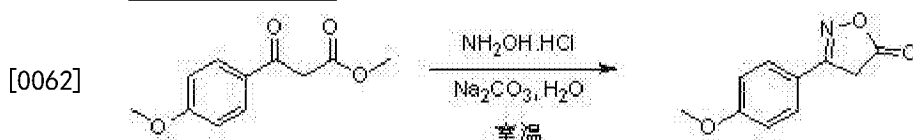


[0058] 3-苯基-4-异恶唑羧酸的合成

[0059] 将4-二甲胺基亚甲基-3-苯基-4-氢-异恶唑-5-酮 (50 g, 0.32 mol) 和氢氧化钠 (12.8 g, 0.32 mol) 加入 500 mL 水中, 开启搅拌, 将反应体系升温到 40 °C 后 搅拌 1 小时。待反应结束后, 将水浓缩至干, 得到 3-苯基-4-异恶唑-羧酸钠盐。然后慢慢滴加 6 N 浓盐酸, 将 pH 值调到 2–3, 用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 提取。合并有机层, 干燥浓缩得到 3-苯基-4-异恶唑-羧酸 (39.5 g, 收率 90.5%)。

[0060] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 9.13 (s, 1 H), 7.31–7.39 (m, 5 H)。

[0061] 实施例3, 步骤1

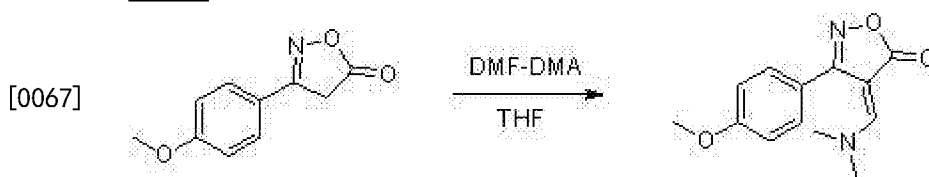


[0063] 3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0064] 将碳酸钠 (53 g, 0.5 mol) 加入 1.5 L 水中, 搅拌半小时, 待碳酸钠完全溶解后将盐酸羟胺 (69.5 g, 1 mol) 分批加入。搅拌半小时, 待无气泡放出后, 将 3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙酸甲酯 (282 g, 1 mol) 慢慢滴加到上述反应液中。滴加完毕, 在室温下搅拌过夜。反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 提取。合并有机层, 干燥浓缩得到 3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮 (178 g, 收率 93.5%), 纯度 > 95%。

[0065] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.61–7.63 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.96–6.98 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H)。

[0066] 步骤2



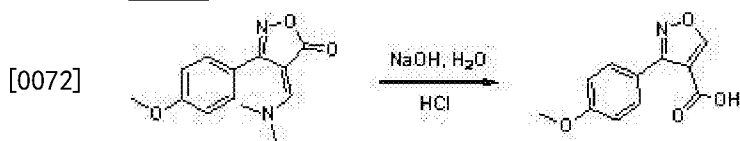
[0068] 4-二甲胺基亚甲基-3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0069] 将 3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮 (49.5 g, 0.5 mol) 加入 500 mL 四氢呋喃里, 开启搅拌, 将反应体系冷却到 -5 °C 后, 慢慢滴加 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (65.5 g, 0.55 mol), 滴加过程维持反应体系稳定在 0 °C 以下。滴加完成后, 将反应体系缓慢提升到室温, 并在室温搅拌过夜。反应完毕后, 减压蒸去四氢呋喃, 得黄色粗品, 粗品用四氢呋喃和甲基叔丁基混合溶液重结晶精制的纯品 4-二甲胺基亚甲基-3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮 (50.6 g, 收率 79.5%)。

[0070] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.37–7.39 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.95–6.97 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H)。

H)。

[0071] 步骤3

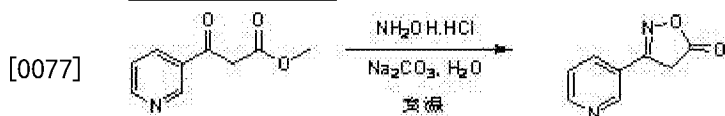


[0073] 3-(4-甲氧基苯基)-4-异恶唑羧酸的合成

[0074] 将4-二甲胺基亚甲基-3-(4-甲氧基苯基)-4-氢-异恶唑-5-酮(50 g, 0.32 mol)和氢氧化钠(12.8 g, 0.32 mol)加入 500 mL 水中,开启搅拌,将反应体系升温到40 °C 后搅拌1 小时。待反应结束后,将水浓缩至干,得到3-(4-甲氧基苯基)-4-异恶唑-羧酸钠盐。然后慢慢滴加6 N浓盐酸,将pH值调到2-3,用乙酸乙酯(500 mL×3)提取。合并有机层,干燥浓缩得到3-(4-甲氧基苯基)-4-异恶唑-羧酸(36.5 g, 收率82.0%)。

[0075] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): d 9.11 (s, 1 H), 7.87-7.89 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.92-6.94 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H)。

[0076] 实施例4,步骤1

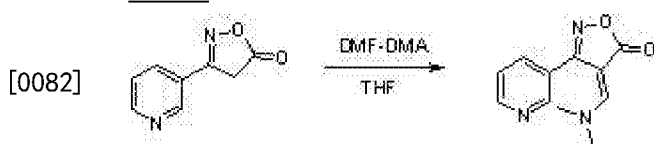


[0078] 3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0079] 将碳酸钠(5.3 g, 0.05 mol)加入 200 mL 水中,搅拌半小时,待碳酸钠完全溶解后将盐酸羟胺(6.95 g, 0.1 mol)分批加入。搅拌半小时,待无气泡放出后,将3-(3-吡啶基)-3-氧丙酸甲酯(17.9 g, 0.1 mol)慢慢滴加到上述反应液中。滴加完毕,在室温下搅拌过夜。反应完毕后,反应液用乙酸乙酯(100 mL×3)提取。合并有机层,干燥浓缩得到3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮(12.1 g, 收率75.3%),纯度> 95%。

[0080] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 8.83-8.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.77-8.78 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.09-8.11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 3.84 (s, 2 H)。

[0081] 步骤2



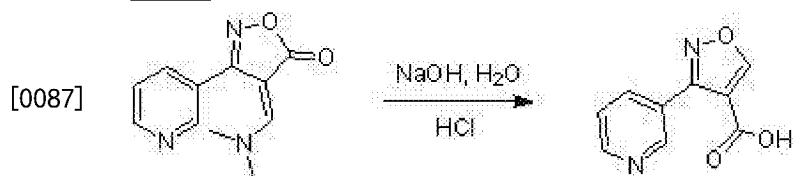
[0083] 4-二甲胺基亚甲基-3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮的合成

[0084] 将3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮(8.1 g, 0.05 mol)加入 80 mL 四氢呋喃里,开启搅拌,将反应体系冷却的-5 °C后,慢慢滴加N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(6.55 g, 0.055 mol),滴加过程维持反应体系稳定在0 °C一下。滴加完成后,将反应体系稳定缓慢提升到室温,并在室温搅拌过夜。反应完毕后,减压蒸去四氢呋喃,得黄色粗品。粗品用四氢呋喃和甲基叔丁基混合溶液重结晶精制得纯品4-二甲胺基亚甲基-3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮(6.35 g, 收率62.4%)。

[0085] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 8.73-8.73 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.86-7.88 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.80 (s, 3

H), 3.31 (s, 3 H)。

[0086] 步骤3



[0088] 3-(3-吡啶基)-4-异恶唑羧酸的合成

[0089] 将4-二甲胺基亚甲基-3-(3-吡啶基)-4-氢-异恶唑-5-酮(5.0 g, 0.032 mol)和氢氧化钠(1.28 g, 0.032 mol)加入 50 mL 水中,开启搅拌,将反应体系升温到40 °C后,搅拌1 小时。待反应结束后,将水浓缩至干,得到3-(3-吡啶基)-4-异恶唑-羧酸钠盐。然后慢慢滴加6 N浓盐酸,用乙酸乙酯(50 mL×3)提取。合并有机层,干燥浓缩得到3-(3-吡啶基)-4-异恶唑羧酸(3.65 g, 收率83.5%)。

[0090] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): d 9.14 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.54-8.55 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.38-7.41 (m, 1 H)。