



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664584 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 03

(21) 申请号 201310717640. X

审查员 承倩怡

(22) 申请日 2013. 12. 23

(73) 专利权人 湖南方盛制药股份有限公司

地址 410205 湖南省长沙市麓谷麓天路 19
号

(72) 发明人 张庆华 徐广宇 陈波

(74) 专利代理机构 北京彭丽芳知识产权代理有限公司 11407

代理人 汪永生

(51) Int. Cl.

C07C 67/307(2006. 01)

C07C 69/716(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102190628 A, 2011. 09. 21,

CN 1446188 A, 2003. 10. 01,

CN 102060838 A, 2011. 05. 18,

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

α - 氟代丙酰乙酸酯的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备 α - 氟代丙酰乙酸酯的方法, 包括 : 1) 使丙酰乙酸酯与磺酰氯反应, 生成 α - 氯代丙酰乙酸酯 ; 2) 在聚乙二醇和极性非质子溶剂存在下, 用氟化剂置换 α - 氯代丙酰乙酸酯中的氯, 得到 α - 氟代丙酰乙酸酯。优选的氟化剂为氟化钾或者氟化钠, 可以使用的聚乙二醇为聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 800、聚乙二醇 1000, 其中, 最优选聚乙二醇 800。本发明的方法使得生产过程安全、反应条件温和, 同时产物收率也有提高。

1. 一种合成 α - 氟代丙酰乙酸酯的方法, 包括:

1) 使丙酰乙酸酯与磺酰氯反应, 生成 α - 氯代丙酰乙酸酯;

2) 在聚乙二醇和极性非质子溶剂存在下, 用氟化剂置换 α - 氯代丙酰乙酸酯中的氯, 得到 α - 氟代丙酰乙酸酯,

其中, 所述氟化剂为氟化钾, 所述聚乙二醇为聚乙二醇 800, 所述极性非质子溶剂为 N, N- 二甲基甲酰胺, 并且, α - 氯代丙酰乙酸酯与氟化钾的摩尔质量比为 1:1.05。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述 α - 氟代丙酰乙酸酯是甲酯或者乙酯。

α - 氟代丙酰乙酸酯的制备方法

技术领域

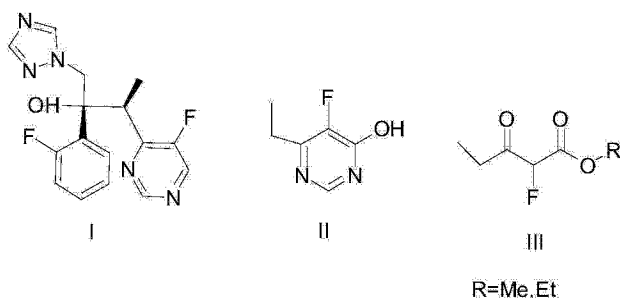
[0001] 本发明涉及本发明涉及一种伏立康唑中间体 α - 氟代丙酰乙酸酯的合成方法。

背景技术

[0002] 伏立康唑是氟康唑衍生物,是一种新型的第二代三唑类抗真菌药,是目前临床上治疗曲霉菌等严重真菌感染最有效的药物之一,该药具有疗效高、毒副作用小、耐受性好、且具有耐药性优点。

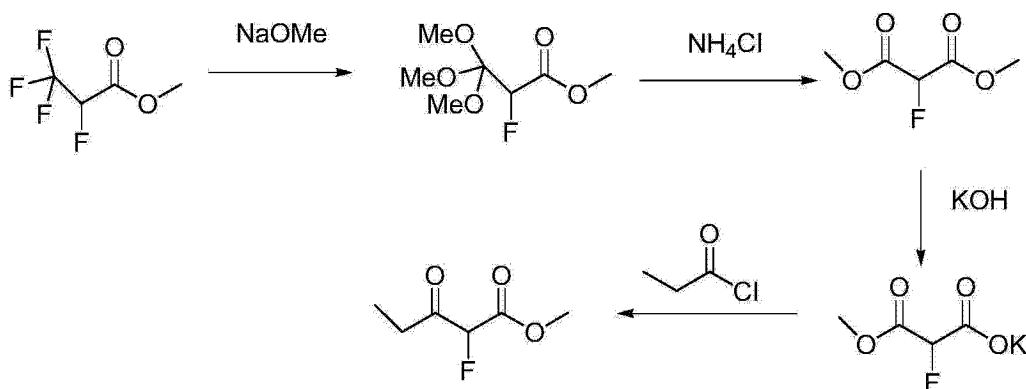
[0003] 合成伏立康唑(化合物 I) 需要关键中间体 6- 乙基 -5- 氟 -4- 羟基嘧啶(化合物 II),而后者的合成则需要用到 α - 氟代丙酰乙酸酯(化合物 III)。

[0004]



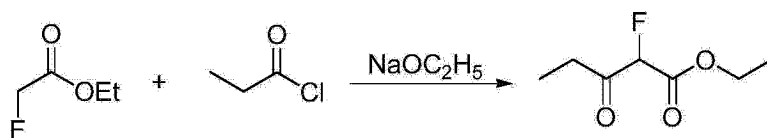
[0005] 中国专利申请 CN200310108345 公开了一种 α - 氟代丙酰乙酸酯的制备方法: 以 2, 3, 3, 3- 四氟丙酸甲酯为原料,经过醇解,皂化,缩合等多步反应得到 α - 氟代丙酰乙酸甲酯。该专利所报道的方法路线较长,工艺复杂,收率低,且所使用的原料 2, 3, 3, 3- 四氟丙酸甲酯不易得到,酰化反应所使用的丙酰氯对设备损害大,不利于进行工业化生产。

[0006]



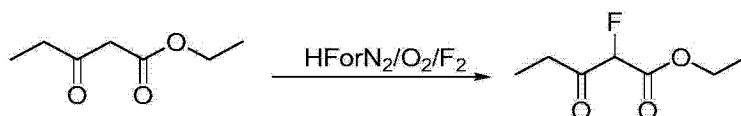
[0007] 中国专利申请 CN200910224742 公开了一种以氟代乙酸乙酯和丙酰氯为原料,经酰化反应得到 α - 氟丙酰乙酸乙酯的方法。该方法虽然路线简洁,但是收率低,酰化反应收率只有 30%,而且丙酰氯容易分解,产生腐蚀性气体,对设备损害大,不利于进行工业化生产。该专利公开的合成路线为:

[0008]



[0009] 中国专利申请 CN201010118357 和 Org. Lett. 2001, 9 (13), PP2392-2394 公开了另一种合成 α -氟丙酰乙酸乙酯化合物的方法, 以丙酰乙酸乙酯为原料, 经取代反应后得到 α -氟丙酰乙酸乙酯。该方法虽然原料方便易得, 但反应中用到大大过量的强腐蚀性氟化氢和剧毒性单质氟, 设备费用高和需要特殊的安全技术措施, 生产成本低。使用单质氟进行氟取代反应会产生多氟化副产物, 产品不易纯化, 因此该方法亦不适合进行大规模工业化生产。

[0010]



发明内容

[0011] 本发明目的在于提供 α -氟代丙酰乙酸酯制备方法, 以于解决现有技术中合成 α -氟代丙酰乙酸酯的方法中安全性低, 设备要求高, 不利于工业化生产的技术问题。

[0012] 本发明开发了一条适合工业化生产, 经济, 安全, 高收率的制备 α -氟丙酰乙酸甲酯或 α -氟丙酰乙酸乙酯的方法, 该方法包括: 1) 使丙酰乙酸酯与磺酰氯反应, 生成 α -氯代丙酰乙酸酯; 2) 在聚乙二醇和极性非质子溶剂存在下, 用氟化剂置换 α -氯代丙酰乙酸酯中的氯, 得到 α -氟代丙酰乙酸酯。

[0013] 在典型的实施方式中, α -氟代丙酰乙酸酯是甲酯或者乙酯。

[0014] 优选地, 所述氟化剂为氟化钾或者氟化钠, 其中更优选氟化钾。

[0015] 可以使用的聚乙二醇为聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 800、聚乙二醇 1000, 其中, 最优选聚乙二醇 800。

[0016] 进一步地, 极性非质子溶剂优选 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺和乙腈, 其中最优选 N, N-二甲基甲酰胺。

[0017] 进一步地, 加热反应温度为 $90 \sim 160^\circ\text{C}$, 加热反应时间为 $10 \sim 16$ 小时, α -氯代丙酰乙酸酯与氟化钾或氟化钠摩尔质量比为 $1:1.0\text{--}1.5$ 。优选为 $1:1.05$ 。

[0018] 本发明以方便易得的 α -氯代丙酰乙酸乙酯为原料, 使用安全、价廉的氟化钾或氟化钠作为氟化剂, 反应条件温和、生产过程安全, 操作简单, 收率高。

具体实施方式

[0019] 在本发明中, 以丙酰乙酸酯为起始原料, 通过两步反应, 制备 α -氟代丙酰乙酸酯, 尤其是在第二步中, 通过在极性非质子溶剂环境中以无机氟化剂进行卤素置换, 降低了原料毒性, 提高了生产安全性。

[0020] 在优选的具体实施方式中, 无机氟化剂选用氟化钾或者氟化钠, 其中优选氟化钾, 可以获得较高的收率。在进一步优选的方案中, 在反应体系中加入聚乙二醇, 其中优选聚乙二醇 600、聚乙二醇 800、和聚乙二醇 1000。引入少量聚乙二醇可以降低氟化剂的用量。与

不使用聚乙二醇的情况相比,使用上述规格的聚乙二醇可以将氟化剂的用量降低至少 30%。减少氟化剂的用量有利于减少副产物的产生。可能是过量的氟化剂在极性溶剂环境中,与自身极性不太弱的 α -氯代丙酰乙酸酯发生其他反应。本发明中最优选聚乙二醇 800,通过实验发现,选用聚乙二醇 800 可以显著提高 α -氟代丙酰乙酸酯的收率。

[0021] 可以用于本发明的极性非质子溶剂包括二甲亚砜、丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和六甲基磷酰胺,其中最优选 N,N-二甲基甲酰胺。通过比较发现,使用该溶剂可以提高 α -氟代丙酰乙酸酯的收率。

[0022] 在第一步中,优选使用中等极性或者弱极性的溶剂,例如甲苯、苯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、氯仿、石油醚、正己烷。磺酰氯优选适当过量,通常过量 5-15%。反应可以在室温下进行。反应完成后向反应液加入水,以消耗过量的磺酰氯,有机层用碱水洗涤、然后干燥、蒸除溶剂,得到 α -氯代丙酰乙酸甲酯。

[0023] 第二步反应在 90-160℃ 下进行,通常反应 10-16 小时。反应完毕后,冷却至室温,过滤除去无机物,滤液减压浓缩,往剩余物中加入水,用有机溶剂萃取,分出有机层,经过洗涤、干燥、蒸去溶剂,得到粗品。可以通过减压精馏得到高纯度产物。在本步骤中,氟化剂也可以适当过量。在采用聚乙二醇的情况下,通常过量不必超过 10%。

[0024] 实施例 1

[0025] 在 2L 反应瓶中,加入 78.0g (0.599mol) 丙酰乙酸甲酯,500ml 二氯甲烷,于室温下搅拌溶解,缓慢滴加 93.5g (0.693mol) 磺酰氯,滴毕后于室温下搅拌 2-3h,反应完后,降温至 0-5℃,加入水 200ml 搅拌 20min,水相用 100ml 二氯甲烷萃取一次,合并有机相,有机相依次用 10% 碳酸钠溶液 (200ml),饱和食盐水 (200ml) 洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到 96g α -氯代丙酰乙酸甲酯,收率 98%。

[0026] 在 1L 反应瓶中,依次加入 90.0g (0.547mol) α -氯代丙酰乙酸甲酯,300ml DMF,35.0g (0.602mol) 氟化钾,2.25g 聚乙二醇 600,氮气保护下搅拌,加热升温到 130℃,反应 10h,反应完毕,冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,剩余物,加入 200ml 水搅拌 15min,得到的溶液用 200mlx3 石油醚萃取 3 次,合并有机相,用 200mlx2 饱和食盐水洗涤 2 次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩抽除溶剂,残余物进行减压精馏得 58.66g α -氟代丙酰乙酸甲酯,淡黄色液体,85-90℃ /10mmHg,收率 72.4%。

[0027] 实施例 2

[0028] 在 2L 反应瓶中,加入 78.0g 丙酰乙酸乙酯,500ml 正己烷,于室温下搅拌溶解,缓慢滴加 93.5g 磺酰氯,滴毕后于室温下搅拌 2-3h,反应完后,降温至 0-5℃,加入水 200ml 搅拌 20min,水相用 100ml 二氯甲烷萃取一次,合并有机相依次用 200ml 10% 碳酸钠溶液,200ml 饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到 94.1g α -氯代丙酰乙酸乙酯,收率 97.0%。

[0029] 在 1L 反应瓶中,依次加入 90.0g (0.541mol) α -氯代丙酰乙酸乙酯,350ml N,N-二甲基乙酰胺,34.66g (0.595mol) 氟化钾,4.5g 聚乙二醇 600,氮气保护下搅拌,加热升温到 130℃,反应 10h,反应完毕,冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,剩余物,加入 200ml 水搅拌 15min,得到溶液用 200mlx3 石油醚萃取 3 次,合并有机相,用 200mlx2 饱和食盐水洗涤 2 次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到淡黄色液体,减压精馏,得到 53g α -氟代丙酰乙酸乙酯,90-95℃ /10mmHg,收率 65.0%。

[0030] 实施例 3

[0031] 在 1L 反应瓶中,依次加入 90.0g (0.547mol) α -氯代丙酰乙酸甲酯,300mLDMF, 34.96g (0.602mol)氟化钾,2.25g 聚乙二醇 800,氮气保护下搅拌,加热升温到 130℃,反应 10h,反应完毕,冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,剩余物,加入 200ml 水搅拌 15min,得到溶液用石油醚萃取(200mlx3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(200mlx2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩抽除溶剂,残余物进行减压精馏得 73.17g α -氟代丙酰乙酸甲酯,淡黄色液体,85-90℃ /10mmHg,收率 90.3%。

[0032] 实施例 4

[0033] 在 1L 反应瓶中,依次加入 90.0g (0.547mol) α -氯代丙酰乙酸甲酯,300mL 乙腈, 25.27g (0.602mol) 氟化钠,13g 聚乙二醇 1000,氮气保护下,搅拌加热升温到 90℃,反应 16h,反应完毕,冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,剩余物,加入 200ml 水搅拌 15min,得到溶液用 200mlx3 石油醚萃取 3 次,合并有机相,用 200mlx2 饱和食盐水洗涤 2 次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到棕黄色液体,减压精馏,得到 48.1g α -氟代丙酰乙酸甲酯,85-90℃ /10mmHg,淡黄色液体,收率 59.4%。

[0034] 实施例 5

[0035] 在 1L 反应瓶中,依次加入 90.0g (0.547mol) α -氯代丙酰乙酸甲酯,300mLDMF, 35.0g (0.602mol) 氟化钾,15g 聚乙二醇 600,氮气保护下搅拌,加热升温到 90℃,反应 16h,反应完毕,冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,剩余物,加入 200ml 水搅拌 15min,得到溶液用石油醚萃取(200mlx3),合并有机相,饱和食盐水洗涤(200mlx2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到棕黄色液体,减压精馏,得到 58.7g α -氟代丙酰乙酸甲酯,85-90℃ /10mmHg,淡黄色液体,收率 72.5%。