



(10)授权公告号 CN 106986809 B

(45)授权公告日 2020.03.24

(21)申请号 201611095606.3

(22)申请日 2016.12.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106986809 A

(43)申请公布日 2017.07.28

(73)专利权人 广东省微生物研究所(广东省微生物分析检测中心)

地址 510070 广东省广州市先烈中路100号大院56号

专利权人 广东环凯微生物科技有限公司

(72)发明人 吴清平 韦献虎 张菊梅 陈谋通 卢勉飞 蔡芷荷 薛亮 王涓

(74)专利代理机构 广州科粤专利商标代理有限公司 44001

代理人 刘明星

(51)Int.Cl.

C07D 209/36(2006.01)

(56)对比文件

CN 102827918 A,2012.12.19,

CN 105658642 A,2016.06.08,

CN 103145605 A,2013.06.12,

CN 101142194 A,2008.03.12,

Michael N. Gandy et al..A simple and robust preparation of N-acetylindoxyls: precursors for indigogenic substrates.《Organic & Biomolecular Chemistry》.2014,第13卷(第3期),第905-908页.

Gilbert Kirsch et al..An improved synthesis of 1-acetyl-1H-indol-3-yl acetates.《Journal of Heterocyclic Chemistry》.2009,第44卷(第1期),第273-275页.

A Agban et al..Synthesis of indigogenic substrates. Investigation of Salmonella esterase activity.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2004,第25卷(第8期),第697-699页.

S. J. Holt and P. W. Sadler.Studies in enzyme cytochemistry. II. Synthesis of indigogenic substrates for esterases.《Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences》.1958,第148卷(第933期),第481-494页.

审查员 陆涛

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

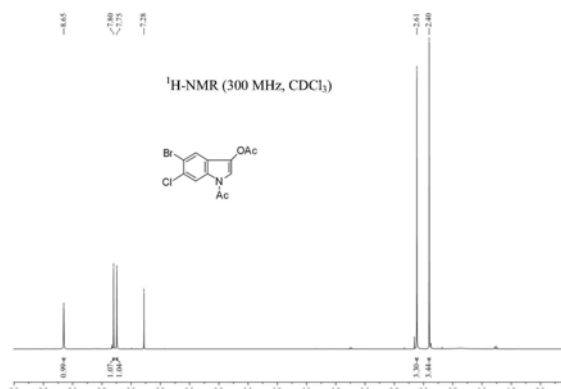
(54)发明名称

一种5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法,其特征在于,将4-氯-2-氨基苯甲酸与N-溴代丁二酰亚胺经过溴代反应得到5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸,5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸与氯乙酸钠经过亲核取代反应得到N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸,N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸再经环化脱羧反应得到1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯,1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯与辛酰氯选择性酯化反应得到5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯。本发明的5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法,其高效、安全环保、反应总产率相

对较高,因此可以用于5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的大规模合成。



1. 一种5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法,其特征在于,将4-氯-2-氨基苯甲酸与N-溴代丁二酰亚胺经过溴代反应得到5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸,5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸与氯乙酸钠经过亲核取代反应得到N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸,N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸再经环化脱羧反应得到1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯,1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯与辛酰氯选择性酯化反应得到5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯;

(a) 所述的将4-氯-2-氨基苯甲酸与N-溴代丁二酰亚胺经过溴代反应得到5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸是向500mL单口圆底烧瓶加入116.6mmol 4-氯-2-氨基苯甲酸,然后加入300mL乙腈,快速搅拌,呈米黄色悬浊液,室温下以少量多次缓慢地加入116.6mmol N-溴代丁二酰亚胺,加完后继续搅拌反应1h,接着于45℃水浴下旋蒸去除溶剂,加入水搅拌,抽滤,水洗,于60℃下真空烘干,得到5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸;

(b) 所述的5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸与氯乙酸钠经过亲核取代反应得到N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸为:向150mL二口圆底烧瓶加入19.96mmol 5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸、20.74mmol NaOH和40mL水,搅拌至固体溶解完,再依次加入2.05mmol KI、41.47mmol氯乙酸钠,用2mol/L Na_2CO_3 溶液调pH值至7~8,加热回流下反应,期间不断通过加2mol/L Na_2CO_3 溶液调pH值至7~8,当反应液pH值在45min内不变时,停止加热和搅拌,冷却后,加入40mL水稀释,然后用浓盐酸酸化至pH值为4,抽滤,冷水洗涤,抽干后于60℃下真空烘干,接着用乙腈浸提除去少量残留而未反应的底物原料,得到所需目标物N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸。

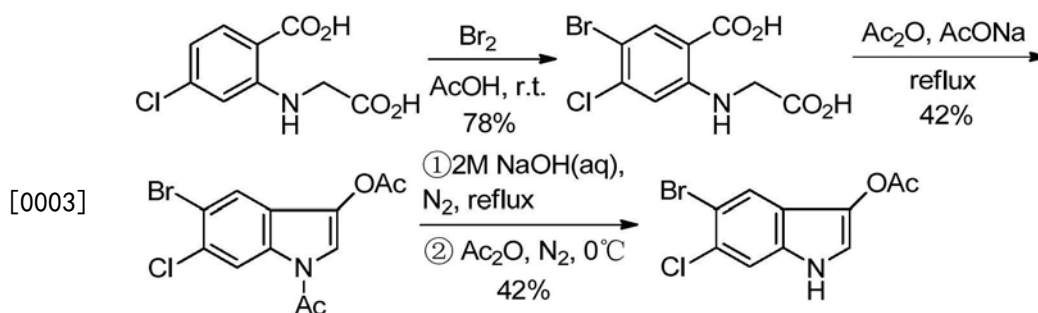
一种5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法

技术领域：

[0001] 本发明属于有机合成和生物学分析检测技术领域，具体涉及一种5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法。

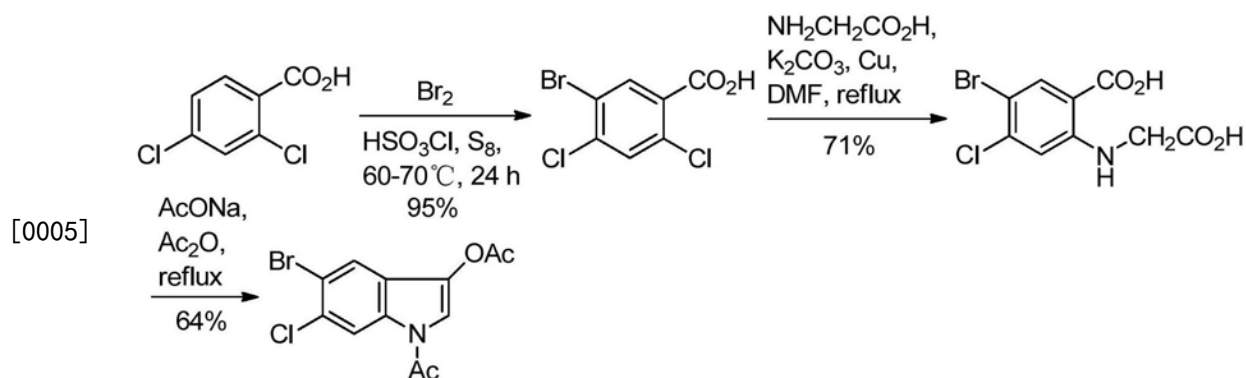
背景技术：

[0002] Holt等人(Proc.R.Soc.B,1958,148,481-494)曾报道了通过以卤代苯胺、邻氨基苯甲酸、N-(2-羧基)苯基甘氨酸取代物三种化合物作为起始物,经过不同路线合成出了一系列不同取代的1-乙酰基-3-吡啶乙酯,接着进一步合成出不同取代的乙酸酯酶类显色底物。其中,5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯的合成涉及到:N-(5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸在液溴/乙酸条件下发生芳环溴代反应(产率为78%),得到的N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸在乙酸酐/乙酸钠/加热回流条件下发生环化脱羧反应(产率为42%),得到的1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯先水解脱除全部乙酰基,再选择性地与乙酸酐发生酯化反应(产率为42%);这三步反应总产率为14%,如式1所示。



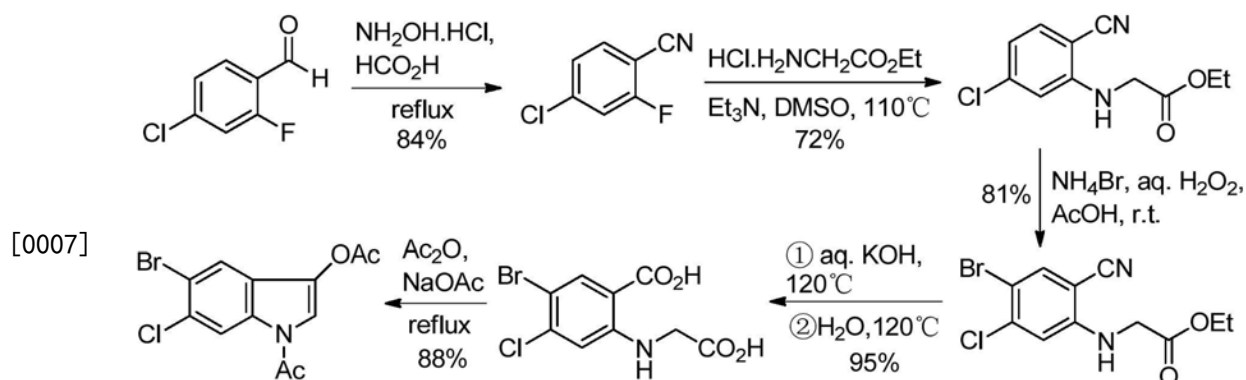
式 1

[0004] Rodríguez-Domínguez等人(J.Heterocycl.Chem.,2007,44,273-275)曾报道了1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯的另一种合成方法,即以2,4-二氯苯甲酸为起始原料,先在液溴/氯磺酸/单质硫/加热条件下发生溴代反应(产率为95%),得到的5-溴-2,4-二氯苯甲酸在甘氨酸/碳酸钾/铜粉/N,N-二甲基甲酰胺(DMF)/加热回流下发生乌尔曼(Ullmann)缩合反应(产率71%),得到的N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸在乙酸酐/乙酸钠/加热回流条件下发生环化脱羧反应(产率为64%)而最终得到;这三步反应总产率为43%,如式2所示。



式 2

[0006] Gandy等人(Org.Biomol.Chem.,2015,13,905-908)近年来又报道了1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吲哚乙酯的新合成方法。该方法以4-氯-2-氟苯甲醛为起始物,依次经过与盐酸羟胺的亲核加成后脱水反应(产率为84%),与氨基乙酸乙酯盐酸盐的缩合反应(产率为72%),与溴化铵、双氧水的芳环溴代反应(产率为81%),水解反应(产率为95)和最后的关环脱羧反应(产率为88%;注:未经过重结晶)而得到目标物;这五步反应总产率为41%,如式3所示。



式 3

[0008] Agban等人(Eur.J.Med.Chem.,1990,25,697-699)报道了多种3-吲哚羧酸酯的合成,但其仅仅涉及由多种1-乙酰基-3-吲哚乙酯(但无1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吲哚乙酯)到多种3-吲哚羧酸酯的一步反应,并且都没有给出产率,也没有合成5-溴-6-氯-3-吲哚辛酯。

[0009] 上述合成研究中存在以下问题:5-溴-6-氯-3-吲哚辛酯的合成路线及其具体制备过程未见报道;对于中间体的合成,溴代反应时,使用高毒性液溴作为溴代试剂,乙酸、氯磺酸等溶剂难回收,易导致产生的污染物多;其他某些步骤反应或者中间体反应路线总产率偏低等等。

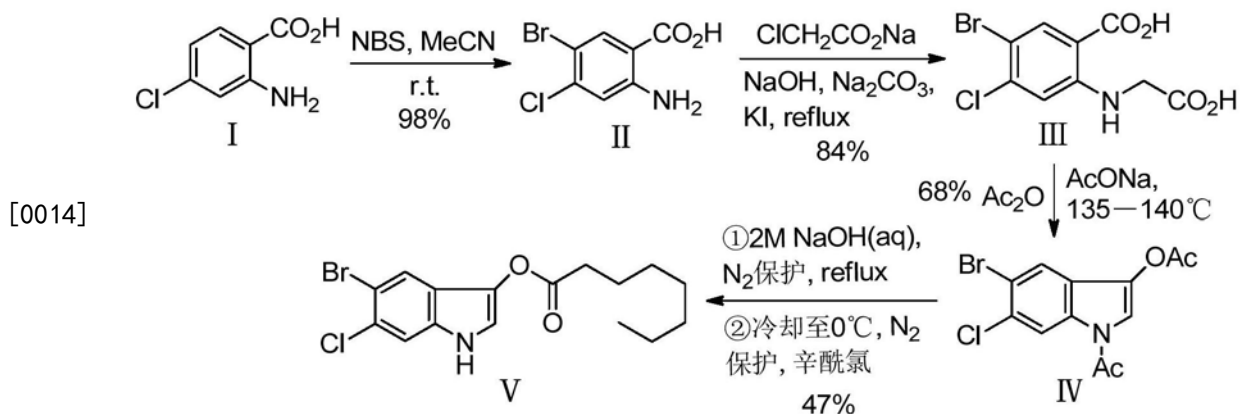
发明内容:

[0010] 本发明的目的是提供一种比较高效和安全环保、反应总产率相对较高的5-溴-6-氯-3-吲哚辛酯的合成方法。5-溴-6-氯-3-吲哚辛酯当前在微生物检测领域里通常用作检测含特异性辛酸酯酶的沙门氏菌的显色底物(或显色探针)。

[0011] 本发明的5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0012] 将4-氯-2-氨基苯甲酸与N-溴代丁二酰亚胺经过溴代反应得到5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸, 5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸与氯乙酸钠经过亲核取代反应得到N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸, N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸再经环化脱羧反应得到1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯,1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯与辛酰氯选择性酯化反应得到5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯。

[0013] 其具体的合成路线如下式所示:



[0015] 溴代反应、亲核取代反应、环化脱羧反应、与辛酰氯选择性酯化反应,各步反应产率依次为98%、84%、68%和47%,这四步反应总产率为26%。

[0016] 其中,溴代反应所用的溶剂乙腈因低沸点而易回收并可重复利用,所用的NBS是固体溴代试剂,其相应的副产物为丁二酰亚胺;与背景技术中,使用液溴及反应副产物之一为HBr的溴代反应相比,本发明的溴代方法显然更加安全环保,且产率也非常高。

[0017] 对于亲核取代氯乙酸钠这一步反应,本发明添加KI为催化剂,可促使反应速率更快。对于环化脱羧和最后的选择性酯化这两步反应,本发明也做出了相应的有利于提高反应得率的改变措施,例如适当调节投料比、控制反应温度和时间、改变反应后处理等。

[0018] 本发明的5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的合成方法,其高效、安全环保、反应总产率相对较高,因此可以用于5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的大规模合成。

附图说明:

[0019] 图1是1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯的H谱数据;

[0020] 图2是1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯的C谱数据;

[0021] 图3是5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的H谱数据;

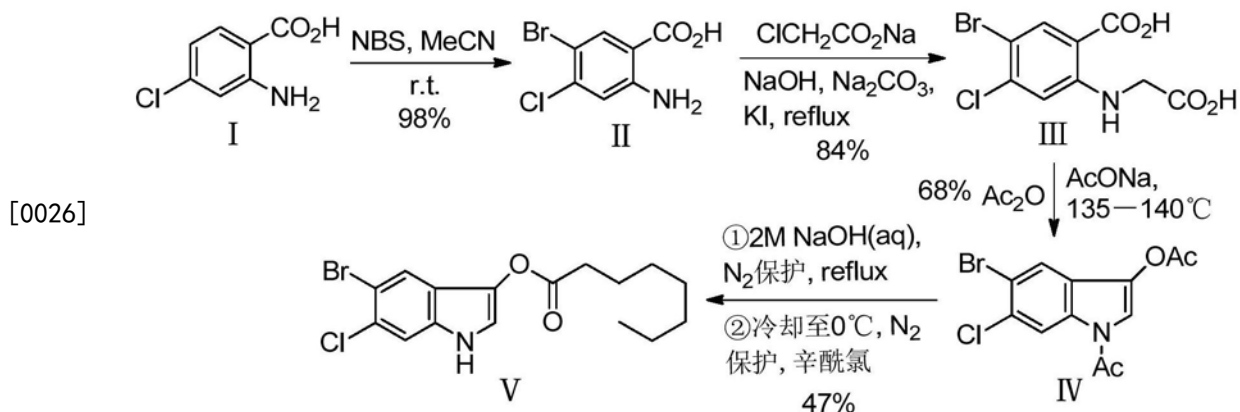
[0022] 图4是5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的C谱数据。

具体实施方式:

[0023] 以下实施例是对本发明的进一步说明,而不是对本发明的限制。

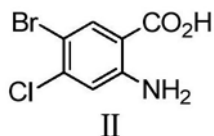
[0024] 实施例1:

[0025] 本实施例的合成路线如下式所示:



[0027] (1) 5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸 (II) 的合成

[0028] 向500mL单口圆底烧瓶加入4-氯-2-氨基苯甲酸 (I; 20.00g, 116.6mmol), 然后加入乙腈 (300mL), 快速搅拌, 呈米黄色悬浊液, 室温下以少量多次缓慢地加入N-溴代丁二酰亚胺 (NBS; 20.75g, 116.6mmol), 加完后继续搅拌反应1h, 接着于45℃水浴下旋蒸去除溶剂, 加入水搅拌, 抽滤, 水洗, 于60℃下真空烘干, 得到所需目标物5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸 (II, 28.62g, 产率为98%)。



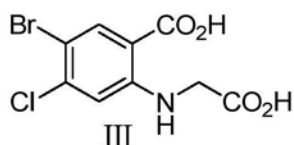
[0029]

式 II 5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸

[0030] 5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸的核磁数据: ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=7.90 (s, 1H, —H-6); 7.02 (s, 1H, H-3). ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ=167.69 (CO₂H); 151.23 (C-2); 137.79 (C-4); 135.37 (C-6); 117.13 (C-3); 110.34 (C-1); 103.98 (C-5).

[0031] (2) N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸 (III) 的合成

[0032] 向150mL二口圆底烧瓶加入5-溴-4-氯-2-氨基苯甲酸 (II; 5.00g, 19.96mmol)、NaOH (0.83g, 20.74mmol) 和水 (40mL), 搅拌至固体溶解完, 再依次加入KI (0.34g, 2.05mmol)、氯乙酸钠 (4.83g, 41.47mmol), 用Na₂CO₃ (2mol/L) 溶液调pH值至7~8, 加热回流下反应, 期间不断通过加Na₂CO₃溶液 (2mol/L) 调pH值至7~8, 当反应液pH值在45min内不变时, 停止加热和搅拌, 冷却后, 加入40mL水稀释, 然后用浓盐酸酸化至pH值为4, 抽滤, 冷水洗涤, 抽干后于60℃下真空烘干, 接着用乙腈浸提除去少量残留而未反应的底物原料, 得到所需目标物N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸 (III; 5.20g, 产率84%)。



[0033]

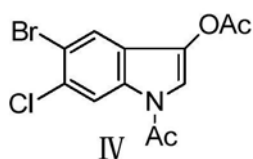
式 III N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸

[0034] N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸的核磁数据: ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=13.07 (s, 2H, —CO₂H); 8.18 (s, 1H, —NH—); 7.98 (s, 1H, H-6); 6.87 (s, 1H, H-3); 4.02 (t, 2H, —

CH₂-) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 171.24 (CO₂H); 167.88 (CO₂H); 149.68 (C-2); 138.73 (C-4); 135.62 (C-6); 113.38 (C-3); 111.19 (C-1); 104.60 (C-5); 44.11 (CH₂) ppm.

[0035] (3) 1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯(IV)的合成

[0036] 称取N-(4-溴-5-氯-2-羧基)苯基甘氨酸(III; 5.000g, 16.21mmol)、无水乙酸钠(5.318g, 64.83mmol, 4.0equiv.)并置于150mL二口圆底烧瓶中,加入乙酸酐(75mL),置于预先加热约150℃的油浴中,于135~140℃下搅拌反应至不再产生二氧化碳为止(约25min),然后取出,冷却,加入较多量的冰水混合物,于冰水浴中搅拌或静置至油状物消失为止,抽滤,饱和碳酸氢钠洗涤至中性,再用水充分洗涤,抽干,少量冷甲醇洗涤,乙醇-水重结晶,充分真空干燥后,得到所需目标物1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯(IV; 3.644g, 产率为68%)。



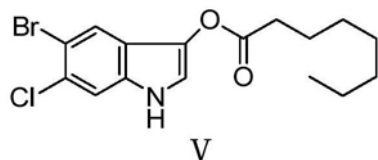
[0037]

式IV 1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯

[0038] 1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯的核磁数据:¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (s, 1H, H-2); 7.80 (s, 1H, H-4); 7.75 (s, 1H, H-7); 2.61 (s, 3H, -OCOCH₃); 2.40 (s, 3H, =NCOCH₃) ppm. ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 168.47 (-OCO-); 167.53 (=NCO-); 133.14 (C-7a); 131.99 (C-3a); 131.75 (C-6); 123.43 (C-2); 121.93 (C-4); 118.37 (C-3); 117.45 (C-5); 114.63 (C-7); 23.68, 20.98 (2×CH₃) ppm. HRMS: calcd. for C₁₂H₉BrClNNaO₃: 351.9347; found 351.9349. (图1和图2)

[0039] (4) 5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯(V)的合成

[0040] 称取1-乙酰基-5-溴-6-氯-3-吡啶乙酯(IV; 0.992g, 3.00mmol)置于50mL多口圆底烧瓶中,加入NaOH溶液(2mol/L, 16.5mL),经充分除氧后,于含N₂保护下加热回流反应直至固体全溶而得到均匀的黑棕色的不透明液为止,然后冷却一会后,转移至冰水浴中冷却,快速搅拌下加入辛酰氯(2.9mL),反应0.5h后,停止通入N₂,结束反应。倾倒入上层水溶液,加入1mol/L Na₂CO₃溶液并于冰水浴冷却下搅拌,重复几次,直至水溶液pH值为中性为止,用乙酸乙酯提取,分液,无水硫酸钠干燥,活性炭脱色,过滤,旋蒸去除溶剂,将粗产物用乙醇-水于冰箱中结晶,抽滤,水洗,抽干,经充分真空干燥后,得到所需目标物5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯(V; 0.529g, 产率为47%)。



[0041]

式V 5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯

[0042] 5-溴-6-氯-3-吡啶辛酯的核磁数据:¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H, H-4); 7.68 (s, 1H, H-7); 7.18 (d, J = 2.7Hz, 1H, H-2); 2.55 (t, J = 7.5Hz, 2H, -CH₂-); 1.80-1.63 (m, 2H, -CH₂-); 1.33-1.24 (m, J = 13.8, 13.3, 5.0Hz, 9H, 4×CH₂, -NH-); 0.83 (t, J = 6.7Hz,

3H, H-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 171.74 (C=O); 132.26 (C-7a); 129.46 (C-3a); 128.29 (C-6); 121.89 (C-4); 120.25 (C-2); 115.25 (C-3); 113.31 (C-5); 112.83 (C-7); 34.23 (C-2'); 31.69, 29.13, 28.95, 25.03, 22.64 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7'); 14.11 (C-8') ppm. HRMS: calcd. for C₁₆H₁₉BrClNNaO₂: 394.0184; found 394.0180. (图3和图4)

[0043] 四步反应总产率为26%。

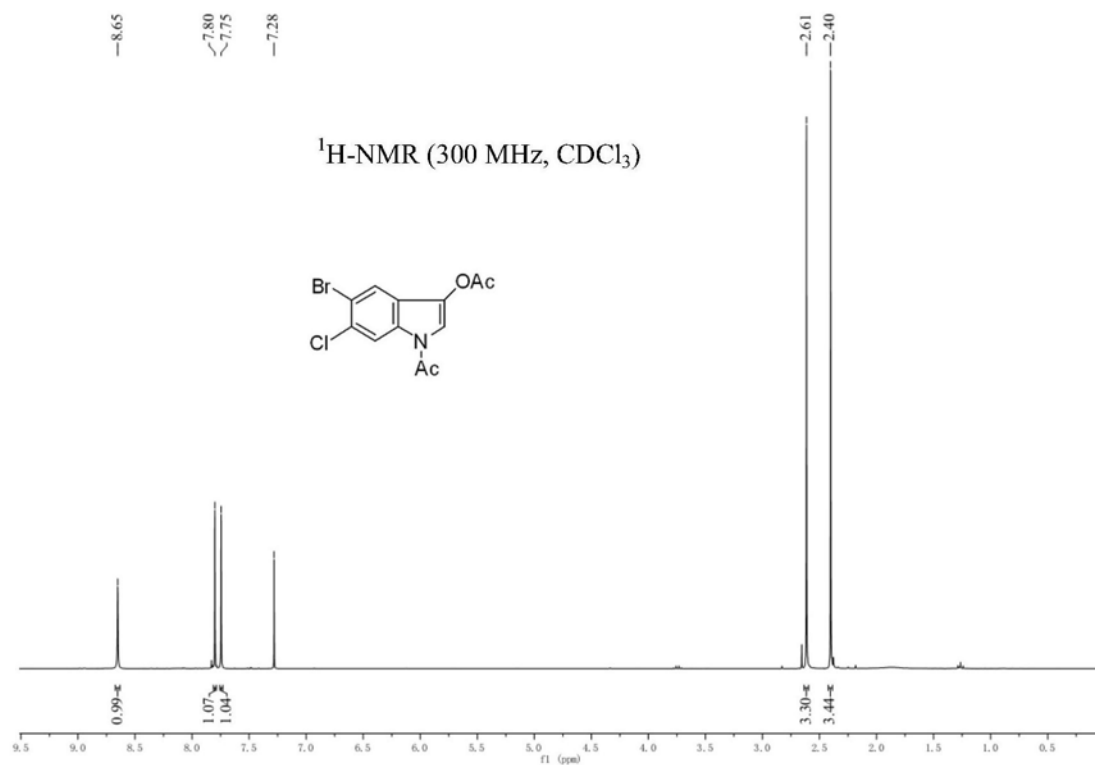


图1

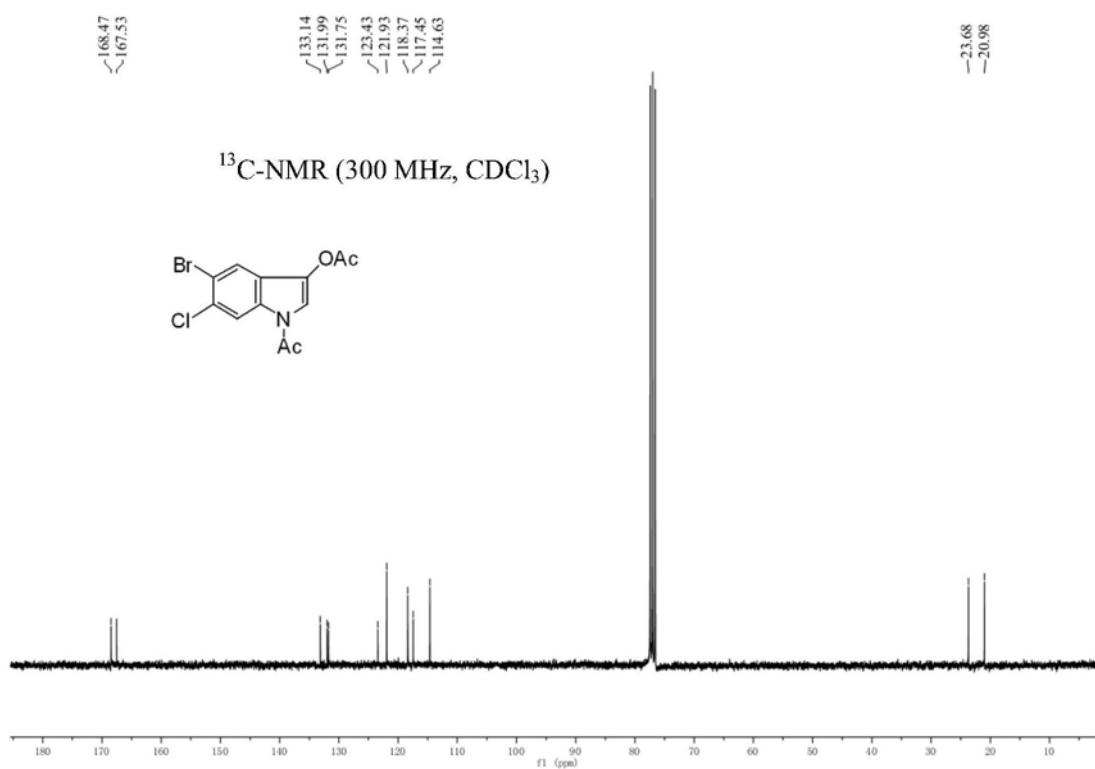


图2

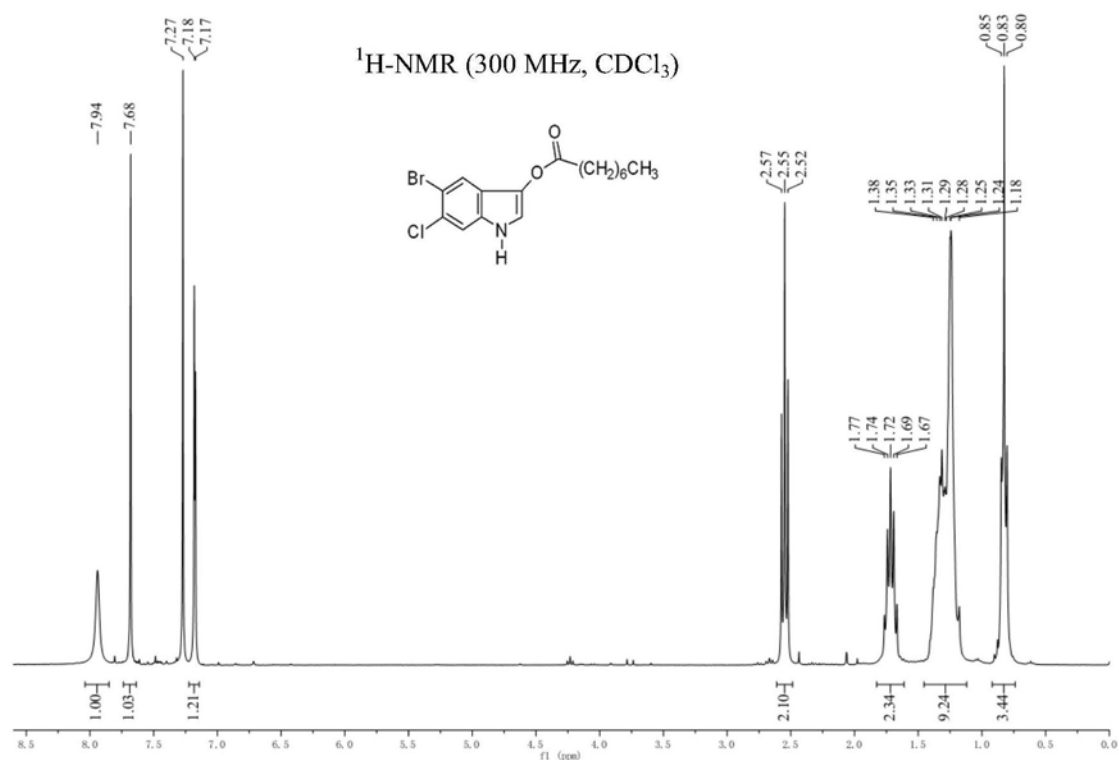


图3

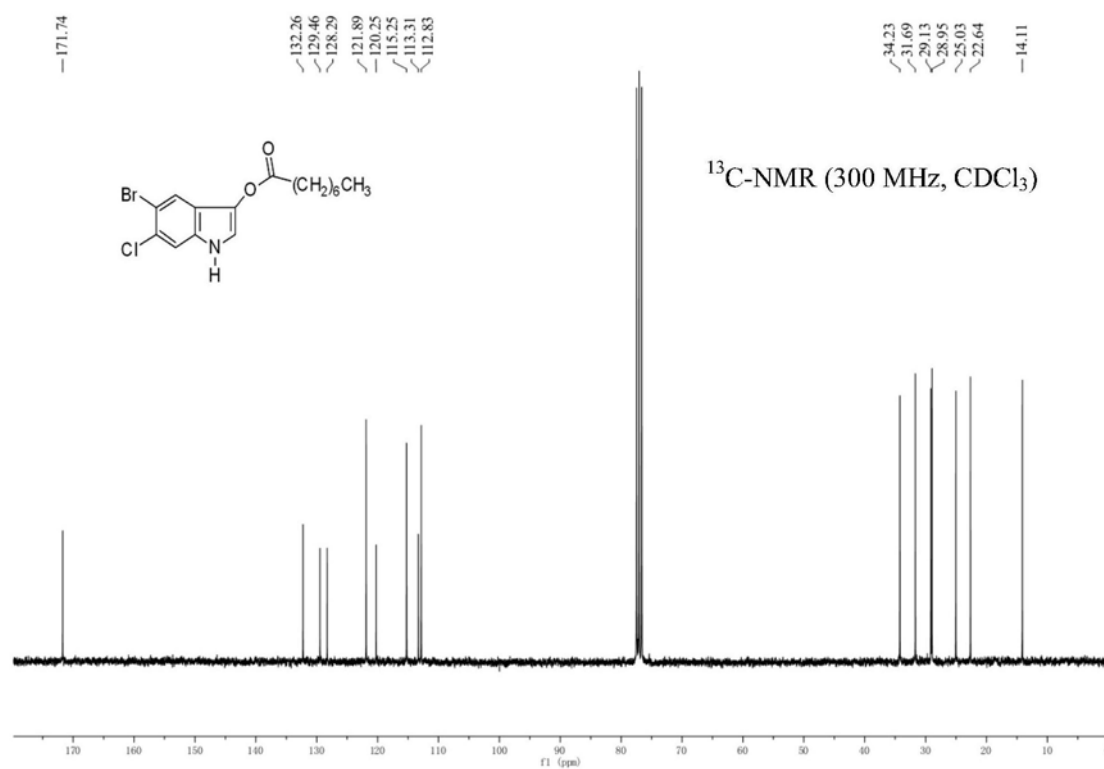


图4