



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102786463 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 21

(21) 申请号 201210222948. 2

(22) 申请日 2012. 07. 02

(71) 申请人 浙江金伯士药业有限公司

地址 311418 浙江省杭州市富阳市里山镇金伯士路 1 号

(72) 发明人 宋苗根 王金银

(74) 专利代理机构 杭州杭诚专利事务有限公司 33109

代理人 林宝堂

(51) Int. Cl.

C07D 209/42 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 7 页

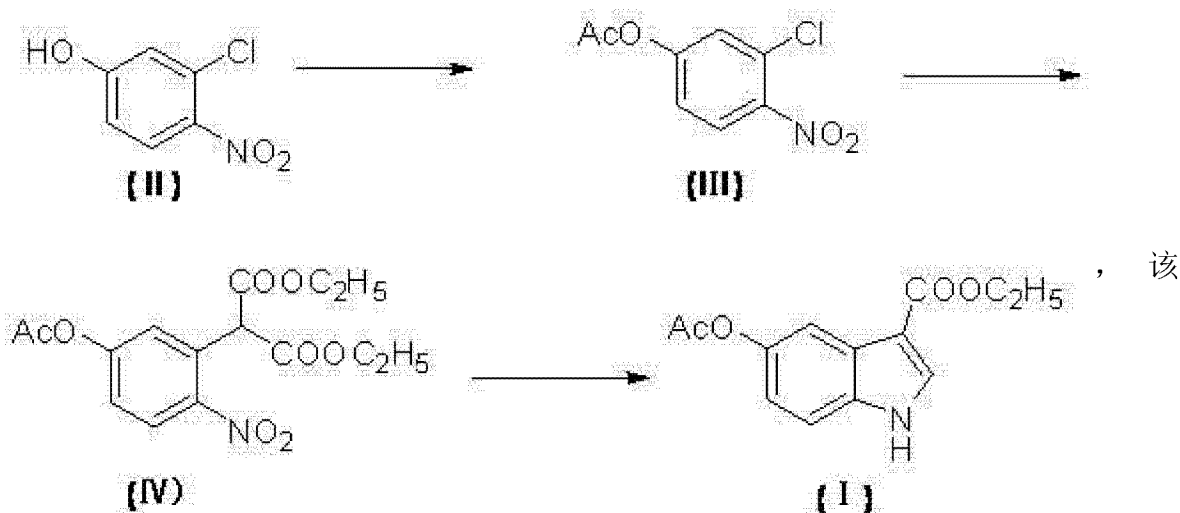
(54) 发明名称

一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法

(57) 摘要

一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法, 涉及一种应用比较广泛的抗病毒药物盐酸阿比朵尔的关键中间体 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法。该方法依次包括如下步骤: 采用 3-氯-4-硝基苯酚作为原料, 依次用乙酰化试剂与酚羟基进行反应、再与丙二酸酯的钠盐进行取代反应、最后在加压条件下进行氢化环合反应得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯, 本发明提出了一条全新的合成路线, 各步反应步骤简洁、工艺简单, 原料便宜易得, 各步反应均为较常规操作, 能有效的降低生产成本。

1. 一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:以式(I)表示的 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯按照如下步骤获得:



方法采用 3-氯-4-硝基苯酚(II)作为原料,在碱性环境下与乙酰氯发生取代反应制得 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III),然后在有机溶剂存在下,2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)与丙二酸二乙酯和氢化钠进行取代反应得到 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV),最后 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)在有机溶剂和钯碳催化剂存在下,与氢气发生还原关环反应,得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(I)。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述的碱性环境通过在反应体系中加入碳酸钠或者碳酸钾实现。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于该方法包括如下步骤:

A. 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备:

在反应器中按照 1:2-10 的重量比加入 3-氯-4-硝基苯酚(II)和丙酮,在加入碳酸钠或者碳酸钾,升温至 40℃搅拌 10 分钟,然后在此温度下滴加乙酰氯,乙酰氯的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.45-0.50 倍,滴加过程控制混合物温度不超过 50℃,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 4-6 小时,反应结束后反应混合液倒入到冰水中,过滤收集析出的固体,干燥后得到粗品,粗品用甲醇重结晶,甲醇的用量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 1-2 倍,得到 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III);

B. 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备:

将 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)与丙二酸二乙酯分别溶于有机溶剂,丙二酸二乙酯的用量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.74-0.90 倍,在丙二酸二乙酯与有机溶剂的混合物中加入含量为 80% (重量)的氢化钠,氢化钠的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.13-0.17 倍,加毕后室温搅拌 2 小时,然后再加入先前配制好的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和有机溶剂的混合液,得到的混合物在搅拌下升温至 90-100℃反应 6-8 小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)粗品,干燥后经乙醇重结晶,得到精品 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV);

C. 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备:

向中压氢化反应器中按照 1:10-20 的重量比加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)和有机溶剂,再加入含量为 10% (重量)的钨碳催化剂,搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 50-55℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 3-5MPa,保持此压力下升温至 70-75℃,在此温度下搅拌反应 6-8 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到产物粗品,即 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(I)。

4. 根据权利要求 3 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤 A 中的有机溶剂为 DMF,步骤 C 中的有机溶剂为无水乙醇或者无水甲醇。

5. 根据权利要求 3 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤 A 中,所述碳酸钠的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.61-0.68 倍,碳酸钾的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.79-0.88 倍。

6. 根据权利要求 4 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤 A 中,所述碳酸钠的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.61-0.68 倍,碳酸钾的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.79-0.88 倍。

7. 根据权利要求 1 所述的一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于该方法具体包括如下步骤:

A. 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备:

在反应器中按照 1:2-10 的重量比加入 3-氯-4-硝基苯酚(II)和丙酮,在加入碳酸钠或者碳酸钾,碳酸钠的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.61-0.68 倍,碳酸钾的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.79-0.88 倍;升温至 40℃搅拌 10 分钟,然后在此温度下滴加乙酰氯,乙酰氯的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.45-0.50 倍,滴加过程控制混合物温度不超过 50℃,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 4-6 小时,反应结束后反应混合液倒入到冰水中,过滤收集析出的固体,干燥后得到粗品,粗品用甲醇重结晶,甲醇的用量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 1-2 倍,得到 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III);

B. 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备:

在反应器中按照 1:2 的重量比加入 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和 DMF(N,N-二甲基甲酰胺),室温搅拌均匀后待用;在另一反应器中加入丙二酸二乙酯和 DMF,丙二酸二乙酯的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.74-0.90 倍,DMF 的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 4-8 倍,加毕后搅拌均匀,再加入含量为 80% 的氢化钠,氢化钠的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.13-0.17 倍,加毕后室温搅拌 2 小时,然后再加入先前配制好的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和 DMF 的溶液,然后混合物在搅拌下升温至 90-100℃反应 6-8 小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)粗品,干燥后经乙醇重结晶,乙醇的用量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 1-2 倍,得到精品 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV);

C. 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备:

向中压氢化反应器中按照 1:10-20 的重量比加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)和无水乙醇或者无水甲醇,再加入含量为 10% 的钨碳催化剂,钨碳催化剂

的加入量为 2- (5- 乙酰氧基 -2- 硝基苯基) 丙二酸二乙酯(IV) 重量的 0.05-0.1 倍, 搅拌均匀后, 密闭反应器, 升温至 50-55℃, 然后通入氢气, 使反应器内压力为 3-5MPa, 保持此压力下升温至 70-75℃, 在此温度下搅拌反应 6-8 小时, 反应结束后, 放空反应器, 使之压力为 0.1MPa 左右, 打开反应器, 过滤回收催化剂, 滤液减压浓缩除去溶剂后得到产物粗品, 经过乙醇重结晶, 乙醇用量为 2- (5- 乙酰氧基 -2- 硝基苯基) 丙二酸二乙酯(IV) 重量的 2 倍, 得到精品, 即 5- 乙酰氧基 -3- 吡啶羧酸乙酯(I)。

一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗病毒药物盐酸阿比朵儿的中间体的制备方法,具体涉及一种制备 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的方法。

背景技术

[0002] 盐酸阿比朵儿(Arbidol Hydrochloride)是由前苏联药物化学研究中心研发的一类广谱抗病毒药物,化学名为 6-溴-4-二甲氨基甲基-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯盐酸盐,该药品于 1993 年再俄罗斯首次上市,药用为一水合物,该药物除具有免疫调节作用和干扰素诱导作用外,还有很好的抗病毒活性,临床用于防治流感和其他急性病毒性呼吸道感染。

[0003] 该药品目前主要的生产工艺大同小异,主要区别在于其关键中间体 1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,主要有以下两种:

一,论文《盐酸阿比朵儿的合成》(中国医药工业杂志,2004,35(8),457-458)中提到采用对苯二醌和 3-氨基巴豆酸乙酯为原料,经过环化、保护、烃基化和溴化等反应制备得到关键中间体 1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-3-吡啶羧酸乙酯,该方法操作相对简便,收率也较好,但是其使用的原料 3-氨基巴豆酸乙酯的刺激性较大,对生产安全和工人健康有一定的隐患,并且国内价格较为昂贵,工艺产生的三废较多,处理成本大,直接导致产品的生产成本较高。

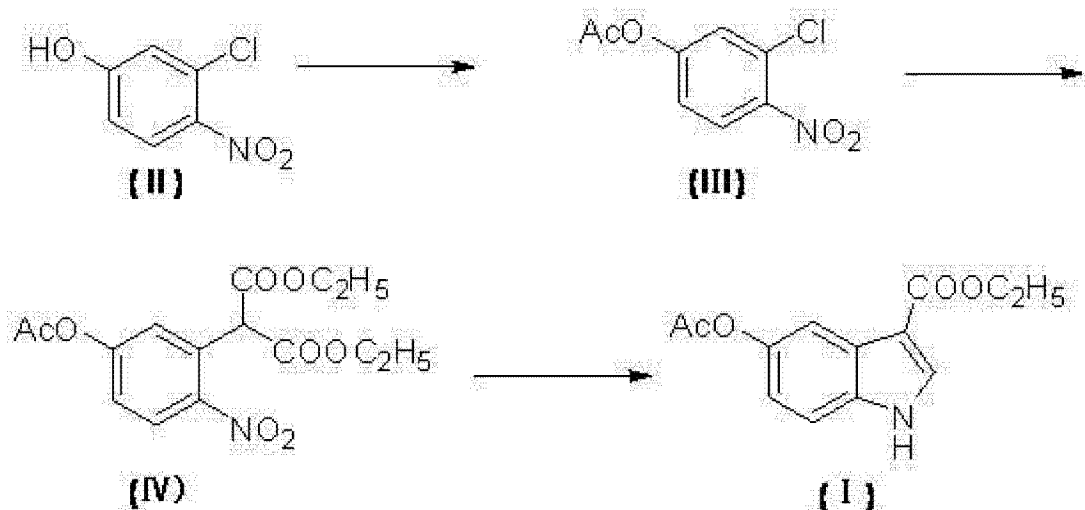
[0004] 二,论文《1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-1H-吡啶-3-羧酸乙酯》(精细与专用化学品,2007,15(13),14-16)中提到也可以采用 3-甲氨基-2-丁烯酸乙酯和对苯醌作为原料经过环化、保护和溴化三步反应得到关键中间体 1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-3-吡啶羧酸乙酯,该方法使用易得的原料预先制备得到 3-甲氨基-2-丁烯酸乙酯,能有效的降低成本,但是其中环化步骤收率过低,仅为 52%,导致副产物较多,后处理和分离纯化较为困难,在提高了成本的同时也影响了产品质量。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种设备简单、反应条件较为温和、便于操作并无损环境的抗病毒药物盐酸阿比朵儿中间体 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法。

[0006] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

一种 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法,其特征在于:以式(I)表示的 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯按照如下步骤获得:



，该

方法采用 3-氯-4-硝基苯酚(II)作为原料,在碱性环境下与乙酰氯发生取代反应制得 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III),然后在有机溶剂存在下,2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)与丙二酸二乙酯和氢化钠进行取代反应得到 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV),最后 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)在有机溶剂和钨碳催化剂存在下,与氢气发生还原关环反应,得到 5-乙酰氧基-3-吲哚羧酸乙酯(I)。

[0007] 作为优选,所述的碱性环境通过在反应体系中加入碳酸钠或者碳酸钾实现。

[0008] 作为优选,该方法包括如下步骤:

A. 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备:

在反应器中按照 1:2-10 的重量比加入 3-氯-4-硝基苯酚(II)和丙酮,在加入碳酸钠或者碳酸钾,升温至 40℃搅拌 10 分钟,然后在此温度下滴加乙酰氯,乙酰氯的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.45-0.50 倍,滴加过程控制混合物温度不超过 50℃,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 4-6 小时,反应结束后反应混合液倒入到冰水中,过滤收集析出的固体,干燥后得到粗品,粗品用甲醇重结晶,甲醇的用量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 1-2 倍,得到 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III);

B. 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备:

将 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)与丙二酸二乙酯分别溶于有机溶剂,丙二酸二乙酯的用量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.74-0.90 倍,在丙二酸二乙酯与有机溶剂的混合物中加入含量为 80% (重量)的氢化钠,氢化钠的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.13-0.17 倍,加毕后室温搅拌 2 小时,然后再加入先前配制好的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和有机溶剂的混合液,得到的混合物在搅拌下升温至 90-100℃反应 6-8 小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)粗品,干燥后经乙醇重结晶,得到精品 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV);

C. 5-乙酰氧基-3-吲哚羧酸乙酯的制备:

向中压氢化反应器中按照 1:10-20 的重量比加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)和有机溶剂,再加入含量为 10% (重量)的钨碳催化剂,搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 50-55℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 3-5MPa,保持此压力下升温至 70-75℃,在此温度下搅拌反应 6-8 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左

右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到产物粗品,即 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(I)。

[0009] 作为优选,步骤 A 中的有机溶剂为 DMF,步骤 C 中的有机溶剂为无水乙醇或者无水甲醇。

[0010] 作为优选,步骤 A 中,所述碳酸钠的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.61-0.68 倍,碳酸钾的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.79-0.88 倍。

[0011] 作为优选,该方法具体包括如下步骤:

A. 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备:

在反应器中按照 1:2-10 的重量比加入 3-氯-4-硝基苯酚(II)和丙酮,在加入碳酸钠或者碳酸钾,碳酸钠的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.61-0.68 倍,碳酸钾的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.79-0.88 倍;升温至 40℃搅拌 10 分钟,然后在此温度下滴加乙酰氯,乙酰氯的加入量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 0.45-0.50 倍,滴加过程控制混合物温度不超过 50℃,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 4-6 小时,反应结束后反应混合液倒入到冰水中,过滤收集析出的固体,干燥后得到粗品,粗品用甲醇重结晶,甲醇的用量为 3-氯-4-硝基苯酚(II)重量的 1-2 倍,得到 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III);

B. 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备:

在反应器中按照 1:2 的重量比加入 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和 DMF(N,N-二甲基甲酰胺),室温搅拌均匀后待用;在另一反应器中加入丙二酸二乙酯和 DMF,丙二酸二乙酯的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.74-0.90 倍,DMF 的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 4-8 倍,加毕后搅拌均匀,再加入含量为 80%的氢化钠,氢化钠的加入量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 0.13-0.17 倍,加毕后室温搅拌 2 小时,然后再加入先前配制好的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)和 DMF 的溶液,然后混合物在搅拌下升温至 90-100℃反应 6-8 小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)粗品,干燥后经乙醇重结晶,乙醇的用量为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(III)重量的 1-2 倍,得到精品 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV);

C. 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备:

向中压氢化反应器中按照 1:10-20 的重量比加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)和无水乙醇或者无水甲醇,再加入含量为 10%的钨碳催化剂,钨碳催化剂的加入量为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)重量的 0.05-0.1 倍,搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 50-55℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 3-5MPa,保持此压力下升温至 70-75℃,在此温度下搅拌反应 6-8 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到产物粗品,经过乙醇重结晶,乙醇用量为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(IV)重量的 2 倍,得到精品,即 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(I)。

[0012] 本发明提出了一条新的合成路线合成其中间体 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯,该中间体再经过溴甲基化和溴化反应即可得到关键中间体 1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-3-吡啶羧酸乙酯,而且溴甲基化和溴化步骤都有较为成熟的工艺,并以国内易得

的 3-氯-4-硝基苯酚作为原料,经过取代和还原关环两步反应得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯,其中还原关环采用中压氢化手段一步法完成,在简化操作降低成本的同时,也降低了整个工艺的三废产生,几乎没有固体废渣的产生,只有少量较易处理的酸性废水产生,符合绿色化学和可持续发展的观念。该方法具有设备简单、反应条件较为温和、便于操作并无损环境的优点,便于工业化生产。

具体实施方式

[0013] 下面通过具体实施例,对本发明的技术方案作进一步的具体说明。应当理解,本发明的实施并不局限于下面的实施例,对本发明所做的任何形式上的变通和/或改变都将落入本发明保护范围。

[0014] 在本发明中,若非特指,所有的份、百分比均为重量单位,所有的设备和原料等均可从市场购得或是本行业常用的。

[0015] 实施例 1

A. 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯制备

在反应瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚(173.5g, 1.0mol)和丙酮(1735g),搅拌均匀后,继续加入碳酸钾(151.8g, 1.1mol),加毕后升温至 40℃,搅拌 10 分钟后,缓慢向其中滴加乙酰氯(86.3g, 1.1mol),滴加过程中反应混合物温度不超过 50℃,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 6 小时,反应结束后混合液倒入到冰水中,析出固体,过滤收集,干燥后得到的粗品 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯,粗品用 347g 无水甲醇重结晶得到浅黄色固体,为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯精品(207.9g),收率约 96.5%。

[0016] 熔点:67-68℃, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.29(3H), 1.34-1.62(4H), 7.45 (1H), 7.77 (1H), 8.19(1H). MS(EI), m/z 217(M+H)。

[0017] B. 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备

在反应瓶中加入丙二酸二乙酯(192g, 1.2mol)和 DMF(1724g),搅拌均匀后加入含量为 80%的氢化钠(36g, 1.2mol),继续在室温下搅拌 2 小时,然后加入预先配制好的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(215.5g, 1.0mol)和 DMF(431g)的混合溶液,加毕后升温至 100℃搅拌反应 8 小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯粗品,粗品经过 431g 无水乙醇重结晶后得到浅黄色固体,为精品 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(292.5g),收率约 86.3%。

[0018] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.31(6H), 2.24(3H), 4.11-4.15 (4H), 5.34(1H), 7.35(1H), 7.59(1H), 8.11(1H). MS(EI), m/z 340(M+H)。

[0019] C. 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备

向中压氢化反应器中加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水甲醇(6750g),搅拌后加入含量为 10%的钨碳催化剂(33.5g),搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 55℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 5MPa,保持此压力下升温至 75℃,在此温度下搅拌反应 8 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(202.5g),收率约 82.0%。

[0020] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27 (3H), 2.25 (3H), 4.31-4.35 (2H), 7.34-7.43 (2H), 8.22 (1H), 8.39 (1H). MS (EI), m/z 248 (M+H).

[0021]

实施例 2

其他步骤与实施例 1 相同,只是 A 步骤的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备方法如下:

在反应瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚(173.5g, 1.0mol)和丙酮(350g),搅拌均匀后,继续加入碳酸钾(138g, 1.0mol),加毕后升温至 40°C,搅拌 10 分钟后,缓慢向其中滴加乙酰氯(78.5g, 1.0mol),滴加过程中反应混合物温度不超过 50°C,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 4 小时,反应结束后混合液倒入到冰水中,析出固体,过滤收集,干燥后得到的粗品 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯,粗品用 347g 无水甲醇重结晶得到浅黄色固体,为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯精品(188.3g),收率约 87.4%。

[0022] 实施例 3

其他步骤与实施例 1 相同,只是 A 步骤的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备方法如下:

在反应瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚(173.5g, 1.0mol)和丙酮(1000g),搅拌均匀后,继续加入碳酸钾(145g, 约 1.05mol),加毕后升温至 40°C,搅拌 10 分钟后,缓慢向其中滴加乙酰氯(82.5g, 约 1.05mol),滴加过程中反应混合物温度不超过 50°C,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 5 小时,反应结束后混合液倒入到冰水中,析出固体,过滤收集,干燥后得到的粗品 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯,粗品用 347g 无水甲醇重结晶得到浅黄色固体,为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯精品(195.6g),收率约 90.8%。

[0023] 实施例 4

其他步骤与实施例 1 相同,只是 A 步骤的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备方法如下:

在反应瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚(173.5g, 1.0mol)和丙酮(1700g),搅拌均匀后,继续加入碳酸钠(116.6g, 1.1mol),加毕后升温至 40°C,搅拌 10 分钟后,缓慢向其中滴加乙酰氯(86.3g, 1.1mol),滴加过程中反应混合物温度不超过 50°C,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 6 小时,反应结束后混合液倒入到冰水中,析出固体,过滤收集,干燥后得到的粗品 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯,粗品用 347g 无水甲醇重结晶得到浅黄色固体,为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯精品(203.4g),收率约 94.4%。

[0024] 实施例 5

其他步骤与实施例 1 相同,只是 A 步骤的 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯的制备方法如下:

在反应瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚(173.5g, 1.0mol)和丙酮(750g),搅拌均匀后,继续加入碳酸钠(110.0g, 约 1.04mol),加毕后升温至 40°C,搅拌 10 分钟后,缓慢向其中滴加乙酰氯(83.0g, 约 1.06mol),滴加过程中反应混合物温度不超过 50°C,滴加完毕后撤去加热装置,继续搅拌反应 5 小时,反应结束后混合液倒入到冰水中,析出固体,过滤收集,干燥后得到的粗品 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯,粗品用 347g 无水甲醇重结晶得到浅黄色固体,为 2-氯-4-乙酰氧基硝基苯精品(191.1g),收率约 88.7%。

[0025] 实施例 6

其他步骤与实施例 1 相同,只是 B 步骤的 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备方法如下:

在反应瓶中加入丙二酸二乙酯(160g, 1.0mol)和 DMF(862g),搅拌均匀后加入含量为

80%的氢氧化钠(30g, 1.0mol),继续在室温下搅拌2小时,然后加入预先配制好的2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(215.5g, 1.0mol)和DMF(431g)的混合溶液,加毕后升温至90℃搅拌反应6小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯粗品,粗品经过431g无水乙醇重结晶后得到浅黄色固体,为精品2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(271.3g),收率约80.0%。

[0026] 实施例7

其他步骤与实施例1相同,只是B步骤的2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯的制备方法如下:

在反应瓶中加入丙二酸二乙酯(176g, 1.1mol)和DMF(1200g),搅拌均匀后加入含量为80%的氢氧化钠(33g, 1.1mol),继续在室温下搅拌2小时,然后加入预先配制好的2-氯-4-乙酰氧基硝基苯(215.5g, 1.0mol)和DMF(431g)的混合溶液,加毕后升温至95℃搅拌反应7小时,反应结束后,混合液倒入水中,析出的固体为2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯粗品,粗品经过431g无水乙醇重结晶后得到浅黄色固体,为精品2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(288.6g),收率约85.1%。

[0027] 实施例8

其他步骤与实施例1相同,只是C步骤的5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法如下:

向中压氢化反应器中加入2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水甲醇(3400g),搅拌后加入含量为10%的钨碳催化剂(17.0g),搅拌均匀后,密闭反应器,升温至50℃,然后通入氢气,使反应器内压力为3MPa,保持此压力下升温至70℃,在此温度下搅拌反应6小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为0.1MPa左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(178.4g),收率约72.2%。

[0028] 实施例9

其他步骤与实施例1相同,只是C步骤的5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法如下:

向中压氢化反应器中加入2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水甲醇(5300g),搅拌后加入含量为10%的钨碳催化剂(25.5g),搅拌均匀后,密闭反应器,升温至53℃,然后通入氢气,使反应器内压力为4MPa,保持此压力下升温至72℃,在此温度下搅拌反应7小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为0.1MPa左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(190.5g),收率约77.1%。

[0029] 实施例10

其他步骤与实施例1相同,只是C步骤的5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法如下:

向中压氢化反应器中加入2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水乙醇(6500g),搅拌后加入含量为10%的钨碳催化剂(33.8g),搅拌均匀后,密闭反

反应器,升温至 55℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 4.5MPa,保持此压力下升温至 75℃,在此温度下搅拌反应 8 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(198.3g),收率约 80.3%。

[0030] 实施例 11

其他步骤与实施例 1 相同,只是 C 步骤的 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法如下:

向中压氢化反应器中加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水乙醇(3400g),搅拌后加入含量为 10%的钨碳催化剂(17.5g),搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 50℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 3MPa,保持此压力下升温至 70℃,在此温度下搅拌反应 6 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(172.7g),收率约 69.9%。

[0031] 实施例 12

其他步骤与实施例 1 相同,只是 C 步骤的 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯的制备方法如下:

向中压氢化反应器中加入 2-(5-乙酰氧基-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(339g, 1.0mol)和无水乙醇(5000g),搅拌后加入含量为 10%的钨碳催化剂(28.0g),搅拌均匀后,密闭反应器,升温至 52℃,然后通入氢气,使反应器内压力为 4MPa,保持此压力下升温至 72℃,在此温度下搅拌反应 7 小时,反应结束后,放空反应器,使之压力为 0.1MPa 左右,打开反应器,过滤回收催化剂,滤液减压浓缩除去溶剂后得到 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯粗品,粗品经无水乙醇(678g)重结晶后得到类白色固体,为精品 5-乙酰氧基-3-吡啶羧酸乙酯(187.2g),收率约 75.8%。

[0032] 以上所述的实施例只是本发明的一种较佳的方案,并非对本发明作任何形式上的限制,在不超出权利要求所记载的技术方案的前提下还有其它的变体及改型。