



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118546092 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 27

(21) 申请号 202410603018.4

(22) 申请日 2024.05.15

(71) 申请人 南通大学

地址 226019 江苏省南通市崇川区永福路
79号1幢南通大学技术转移研究院

(72) 发明人 丁欣宇 单佳慧 喻红梅

(51) Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

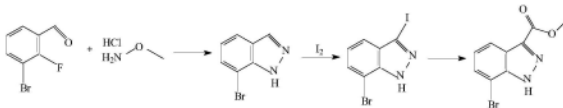
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及有机化学合成技术领域,尤其涉及一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法,包括:步骤1、将3-溴-2-氟苯甲醛与N,0-二甲基羟胺盐酸盐反应得到7-溴-1H-吡唑;步骤2、将7-溴-1H-吡唑与碘反应得到7-溴-3-碘-1H-吡唑;步骤3、将7-溴-3-碘-1H-吡唑与4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽进行还原反应得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯。本发明以3-溴-2-氟苯甲醛、N,0-二甲基羟胺盐酸盐、碘与4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽等为原料,经三步反应合成了7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯,合成路径短,合成方法简单,产品产率高。



1. 一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,具体步骤如下:

步骤1、反应瓶中加入乙二醇二甲醚、3-溴-2-氟苯甲醛、N,0-二甲基羟胺盐酸盐和碳酸钾,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼,乙二醇,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次,浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡啶;

步骤2、在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、7-溴-1H-吡啶和固体氢氧化钾,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡啶;

步骤3、反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、7-溴-3-碘-1H-吡啶、催化剂、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽和三乙胺,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次,萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯。

2. 根据权利要求1所述的一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,在步骤1中,3-溴-2-氟苯甲醛、N,0-二甲基羟胺盐酸盐、碳酸钾、85%的水合肼、乙二醇二甲醚和乙二醇的用量比例按质量计为1:0.41-0.62:0.68-0.95:3.94-5.91:3.69-4.83:3.84-4.82。

3. 根据权利要求1所述的一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,在步骤2中,7-溴-1H-吡啶、碘、氢氧化钾和N,N-二甲基甲酰胺的用量比例按质量计为1:1.69-2.19:0.41-0.56:8.67-10.67。

4. 根据权利要求1所述的一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,在步骤3中,催化剂为醋酸钨、醋酸锰或醋酸镍中的任意一种。

5. 根据权利要求4所述的一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,在步骤3中,催化剂为醋酸钨。

6. 根据权利要求5所述的一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,其特征在于,在步骤3中,7-溴-3-碘-1H-吡啶、醋酸钨、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、三乙胺、N,N-二甲基甲酰胺和甲醇的用量比例按质量计为1:0.01-0.04:0.11-0.26:9.14-10.88:7.00-8.75:5.75-7.50。

一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学合成技术领域,尤其涉及一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法。

背景技术

[0002] 采用3-溴-2-氟苯甲醛为主要原料合成出了7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯,吡唑的3-位引入了甲酸甲酯基团,可以调节药物代谢稳定性,吡唑的7-位引入溴基团,作为氢键接受体和供给体,该化合物将大大提高创造出具有更高生物活性。在有机合成中,作为活泼中间体,可以进一步合成许多类型有机化合物,这些化合物大多具有高效的药理活性。

[0003] 目前,7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯是一种重要的医药中间体,因此对该化合物的合成研究具有重要的现实意义。

发明内容

[0004] 本发明的目的是为了解决现有技术中存在的缺点,而提出的一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法,该合成方法合成路径短,产品收率高。

[0005] 为了实现上述目的,本发明采用了如下技术方案:

[0006] 一种7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成方法,具体步骤如下:

[0007] 步骤1、反应瓶中加入乙二醇二甲醚、3-溴-2-氟苯甲醛、N,0-二甲基羟胺盐酸盐和碳酸钾,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼,乙二醇,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡唑;

[0008] 步骤2、在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、7-溴-1H-吡唑和固体氢氧化钾,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡唑;

[0009] 步骤3、反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、7-溴-3-碘-1H-吡唑、催化剂、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽和三乙胺,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯。

[0010] 优选地,在步骤1中,3-溴-2-氟苯甲醛、N,0-二甲基羟胺盐酸盐、碳酸钾、85%的水合肼、乙二醇二甲醚和乙二醇的用量比例按质量计为1:0.41-0.62:0.68-0.95:3.94-5.91:3.69-4.83:3.84-4.82。

[0011] 优选地,在步骤2中,7-溴-1H-吡唑、碘、氢氧化钾和N,N-二甲基甲酰胺的用量比例按质量计为1:1.69-2.19:0.41-0.56:8.67-10.67。

[0012] 优选地,在步骤3中,催化剂为醋酸钨、醋酸锰或醋酸镍中的任意一种。

[0013] 优选地,在步骤3中,催化剂为醋酸钨。

[0014] 优选地,在步骤3中,7-溴-3-碘-1H-吡啶、醋酸钨、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、三乙胺、N,N-二甲基甲酰胺和甲醇的用量比例按质量计为1:0.01-0.04:0.11-0.26:9.14-10.88:7.00-8.75:5.75-7.50。

[0015] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0016] 本发明以3-溴-2-氟苯甲醛、N,O-二甲基羟胺盐酸盐、碘与4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽等为原料,经三步反应合成了7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯,合成路径短,合成方法简单,产品产率高。

附图说明

[0017] 图1为本发明的合成路径示意图。

具体实施方式

[0018] 下面结合附图将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,以使本领域的技术人员能够更好的理解本发明的优点和特征,从而对本发明的保护范围做出更为清楚的界定。本发明所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例,基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0019] 如图1所示,一种7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的合成方法,具体步骤如下:

[0020] 步骤1、反应瓶中加入乙二醇二甲醚、3-溴-2-氟苯甲醛、N,O-二甲基羟胺盐酸盐和碳酸钾,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼,乙二醇,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡啶;

[0021] 步骤2、在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、7-溴-1H-吡啶和固体氢氧化钾,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡啶;

[0022] 步骤3、反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、7-溴-3-碘-1H-吡啶、催化剂、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽和三乙胺,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯。

[0023] 具体合成路径如下:

[0024] 具体的,反应瓶中加入乙二醇二甲醚、3-溴-2-氟苯甲醛、N,O-二甲基羟胺盐酸盐和碳酸钾,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼,乙二醇,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡啶。本发明中,3-溴-2-氟苯甲醛、N,O-二甲基羟胺盐酸盐、碳酸钾、85%的水合肼,乙二醇二甲醚和乙二醇的用量比例按质量计为1:0.41-0.62:0.68-0.95:3.94-5.91:3.69-4.83:3.84-4.82。

[0025] 在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、7-溴-1H-吡啶和固体氢氧化钾,开启搅拌,升

温至35℃,分批加入碘,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡唑。本发明中,7-溴-1H-吡唑、碘、氢氧化钾和N,N-二甲基甲酰胺的用量比例按质量计为1:1.69-2.19:0.41-0.56:8.67-10.67。

[0026] 反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、7-溴-3-碘-1H-吡唑、催化剂、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽和三乙胺,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯。本发明中,催化剂为醋酸钨、醋酸锰或醋酸镍中的一种,优选醋酸钨,7-溴-3-碘-1H-吡唑、醋酸钨、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、三乙胺、N,N-二甲基甲酰胺和甲醇的用量比例按质量计为1:0.01-0.04:0.11-0.26:9.14-10.88:7.00-8.75:5.75-7.50。

[0027] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明提供的合成方法进行详细说明,本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[0028] 实施例1

[0029] 步骤1、7-溴-1H-吡唑的合成:

[0030] 反应瓶中加入乙二醇二甲醚750g、3-溴-2-氟苯甲醛203g、N,O-二甲基羟胺盐酸盐83.5g和碳酸钾138g,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼800g,乙二醇780g,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡唑150.0g,产品收率76.11%。

[0031] 步骤2、7-溴-3-碘-1H-吡唑的合成:

[0032] 在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺1300g、7-溴-1H-吡唑150g和固体氢氧化钾61.6g,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘253g,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡唑223g,产品收率91.12%。

[0033] 步骤3、7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成:

[0034] 反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺140g、甲醇115g、7-溴-3-碘-1H-吡唑20g、醋酸钨0.28g、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽2.2g和三乙胺182.8,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯9.7g,产品收率60.34%。

[0035] 实施例2

[0036] 步骤1、7-溴-1H-吡唑的合成:

[0037] 反应瓶中加入乙二醇二甲醚980g、3-溴-2-氟苯甲醛203g、N,O-二甲基羟胺盐酸盐125.3g和碳酸钾193.2g,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼1200g,乙二醇980g,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡唑147.9g,产品收率75.03%。

[0038] 步骤2、7-溴-3-碘-1H-吡唑的合成:

[0039] 在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺1600g、7-溴-1H-吡唑150g和固体氢氧化钾84g,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘329g,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡唑195.9g,产品收率88.01%。

[0040] 步骤3、7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成:

[0041] 反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺175g、甲醇150g、7-溴-3-碘-1H-吡唑20g、醋酸钨0.84g、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽5.2g和三乙胺218,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯8.9g,产品收率55.63%。

[0042] 实施例3

[0043] 步骤1、7-溴-1H-吡唑的合成:

[0044] 反应瓶中加入乙二醇二甲醚850g、3-溴-2-氟苯甲醛203g、N,O-二甲基羟胺盐酸盐105g和碳酸钾165g,搅拌溶解,升温至40℃下保持反应时间3h,反应结束后,蒸出乙二醇二甲醚,再加入85%水合肼1000g,乙二醇850g,搅拌,升温至120℃,继续反应12h,反应结束后,反应液降温至70-75℃,倒入2000mL的水中,用二氯甲烷萃取2次(2×2000mL),浓缩蒸干,得到7-溴-1H-吡唑153.6g,产品收率77.91%。

[0045] 步骤2、7-溴-3-碘-1H-吡唑的合成:

[0046] 在反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺1450g、7-溴-1H-吡唑150g和固体氢氧化钾73g,开启搅拌,升温至35℃,分批加入碘290g,控制反应温度不超过35℃,反应时间为4h,反应结束后,反应液倒入4000mL水中,加入硫代硫酸钠至其不能使湿润的碘化钾试纸变蓝,搅拌后,过滤,干燥,得到7-溴-3-碘-1H-吡唑221g,产品收率90.26%。

[0047] 步骤3、7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成:

[0048] 反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺155g、甲醇135g、7-溴-3-碘-1H-吡唑20g、醋酸钨0.56g、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽3.7g和三乙胺205,开启搅拌,用一氧化碳置换三次,升温至75℃,反应时间为12h,反应结束后,蒸出50%的甲醇,加入200mL水,用甲基叔丁基醚萃取4次(4×250mL),萃取液蒸干,即可得到7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯9.5g,产品收率59.38%。

[0049] 综上所述,本发明以3-溴-2-氟苯甲醛、N,O-二甲基羟胺盐酸盐、碘与4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽等为原料,经三步反应合成了7-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯,合成路径短,合成方法简单,产品产率高。

[0050] 本发明中披露的说明和实践,对于本技术领域的普通技术人员来说,都是易于思考和理解的,且在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的修改或改进,也应视为本发明的保护范围。

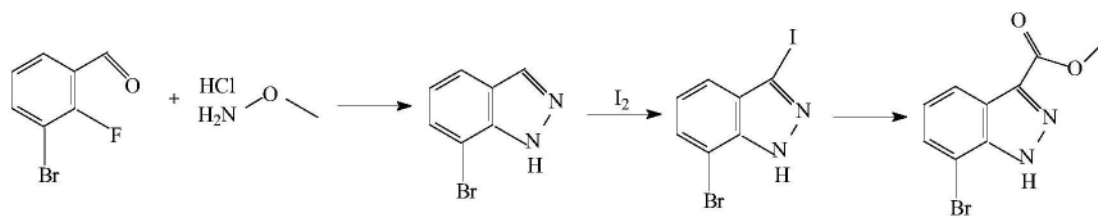


图1