

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07C205/56

C07C201/12

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92106585.X

[45]授权公告日 1999年3月31日

[11]授权公告号 CN 1042727C

[22]申请日 92.6.29 [24]颁证日 99.2.13
[21]申请号 92106585.X
[73]专利权人 山东新华制药厂
地址 255005 山东省淄博市张店区东一路14号
[72]发明人 孙兆祥 吴树春 唐兆铨
[56]参考文献
US4600778 1986.6.15 C07B53/00
审查员 42 10

[74]专利代理机构 淄博市专利代理事务所
代理人 蔡绍强

权利要求书1页 说明书7页 附图页数0页

[54]发明名称 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法

[57]摘要

一种由化合物(I)和化合物(II)在异丙醇中,三氯氧磷催化下,混悬状态脱水缩合制备化合物(III)的方法。

式中, -NO₂可为邻位或间位,

R = CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂或 CH₂CH₂OCH₃

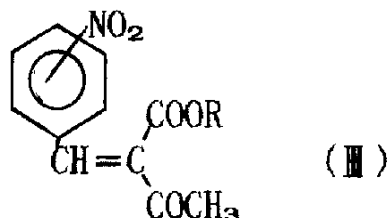
本发明方法与已有技术相比,产品产率高,质量好、成本低,大大减少了三废治理工作量,改善了操作环境和减少设备腐蚀。



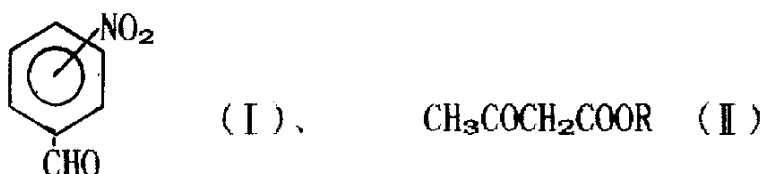
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种下式化合物(Ⅲ)的改进制法,



系由化合物(I)和化合物(Ⅱ)脱水缩合而得,



式中, $-\text{NO}_2$ 为邻位或间位,

$\text{R} = \text{CH}_3$ 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

其特征是, 化合物(I)和化合物(Ⅱ)在异丙醇中, 三氯氧磷催化下, 混悬状态脱水缩合制备化合物(Ⅲ)。

2. 按照权利要求1所述的 2-(硝基苯亚甲基) 乙酰乙酸酯制法, 反应体系中各组份的摩尔比是:

化合物(I): 化合物(Ⅱ): 异丙醇: 三氯氧磷 = 1:1~2:1~5:0.1~3。

3. 按照权利要求1所述的 2-(硝基苯亚甲基) 乙酰乙酸酯制法, 其特征是反应分两段进行, 第一段搅拌反应, 第二段静止反应。

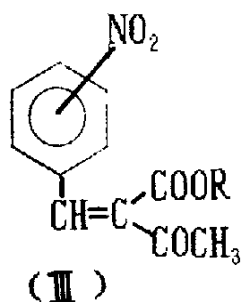
4. 按照权利要求1所述的 2-(硝基苯亚甲基) 乙酰乙酸酯制法, 其特征是反应温度是 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ 。

5. 按照权利要求1所述的 2-(硝基苯亚甲基) 乙酰乙酸酯制法, 其特征是搅拌时的反应时间是 2~24 h。

2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法

本发明涉及有机化合物制备范畴，特别涉及一种 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯类的改进制法。

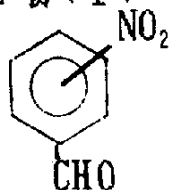
该化合物具有下式结构：



式中， $-\text{NO}_2$ 可为邻位或间位，

$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，

系由化合物 (I)：



式中， $-\text{NO}_2$ 可为邻位或间位，

和化合物 (II) $-\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOR}$ 脱水缩合而得，式中，

$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

已有技术在制备上述化合物时，系采用无水氯化氢气体或醋酸—六氢吡啶 (US 4,600,778) 作为脱水缩合的催化剂。

前者，在制备、使用无水氯化氢气体时，对设备、环境均有严

重腐蚀、污染，后者价昂，对于工业生产不利。

本发明的目的，在于克服已有技术的不足，寻找一个污染、腐蚀少，价廉的适于工业化的方法。

本发明的目的是通过如下技术方案实施的：

使化合物(I)化合物(II)在异丙醇中，三氯氧磷催化下，混悬状态脱水缩合制备化合物(III)。

上述的 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法，其特征是所述的摩尔比是：

化合物(I):化合物(II): 异丙醇: 三氯氧磷=1: 1~2: 1~5: 0.1~3。

上述的 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法，其特征是所述的反应是分两段进行，第一段搅拌反应，第二段静止反应。

上述的 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法，其特征是所述的反应温度是 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

上述的 2-(硝基苯亚甲基)乙酰乙酸酯制法，其特征是所述的反应时间是 2~24 h。

本发明方法与已有技术相比，产品产率高、质量好、成本低，大大减少了三废治理工作量，改善了操作环境和减少设备腐蚀。

以发明人对各该方法的同期复核试验结果为例，对比如下：

1. 制备 2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸-2-甲氧基乙酯时

(2-Methoxyethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

催化剂	产率%	m p $^{\circ}\text{C}$	外 观	三废治理量
无水氯化氢气体	85.55	67.1~70.5	淡黄色结晶	10g/g产品
醋酸—六氢吡啶	79.88	67.8~69.7	淡黄或白色结晶	0.3g/g产品
三氯氧磷	88.14	67.5~70.0	白色结晶	0.13g/g产品

2. 制备2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸甲酯时
(2-Methyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

催化剂	产率%	m p °C
三氯氧磷	96.50	145.5~146.6

3. 制备2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸乙酯时
(2-Ethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

催化剂	产率%	m p °C
三氯氧磷	86.40	109.0~110.3

以下结合实施例对本发明作进一步阐述，

【 实施例一 】

制备2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸-2-甲氧基乙酯
(2-Methoxyethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔，摩尔比是：

化合物(I)：化合物(II)：异丙醇：三氯氧磷=1：1：1：0.1

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 160 g 和溶剂异丙醇 77 ml，置干燥反应烧瓶内，于 -10~5℃ 搅拌下滴加 POCl₃ 15.8 g (97%)，约 1 h 滴加完，于此温度下搅拌反应 24 h 后，再于此温度下静置 24 h，过滤，以少量异丙醇洗去母液，滤净，30℃±晾干，得白色结晶性化合物(III) 249.66 g, m p 67~68 °C，产率 85.21 %。

【 实施例二 】

制备2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸-2-甲氧基乙酯
(2-Methoxyethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔，摩尔比是：

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 2 : 5 : 3

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 320 g 和溶剂异丙醇 384 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $< 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 473.2g(97%), 约 3 h 滴加完, 于 $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物(II) 260.33 g, m p $68 \sim 70^{\circ}\text{C}$, 产率 88.85 %。

【 实施例三 】

制备2-(3-硝基苄亚甲基)乙酰乙酸-2-甲氧基乙酯

(2-Methoxyethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是:

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 1.5 : 3 : 1.5

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 240 g 和溶剂异丙醇 231ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $< 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 236.6 g(97%), 约 2 h 滴加完, 于 $< 20^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物(II) 259.31 g, m p $69 \sim 70^{\circ}\text{C}$, 产率 88.5 %。

【 实施例四 】

制备2-(3-硝基苄亚甲基)乙酰乙酸甲酯

(Methyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是:

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 1 : 1 : 0.1

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 116 g 和溶剂异丙醇 77ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $-10 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 15.7 g(97%), 约 1 h 滴加完, 于 $-10 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下

静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物 (Ⅲ) 238.77 g, $\text{mp } 145.5 \sim 146.5^{\circ}\text{C}$, 产率 95.89 %。

【 实施例五 】

制备 2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸甲酯

(Methyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是:

化合物 (I) : 化合物 (Ⅱ) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 2 : 5 : 3

将化合物(I) 151 g、化合物(Ⅱ) 232 g 和溶剂异丙醇 384 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $< 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 473.2g (97%), 约 3 h 滴加完, 于 $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物 (Ⅲ) 241.78 g, $\text{mp } 146 \sim 146.5^{\circ}\text{C}$, 产率 97.10 %。

【 实施例六 】

制备 2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸乙酯

(Ethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是:

化合物 (I) : 化合物 (Ⅱ) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 1 : 1 : 0.1

将化合物(I) 151 g、化合物(Ⅱ) 130 g 和溶剂异丙醇 77 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $-10 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 15.8 g (97%), 约 1 h 滴加完, 于此温度下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物(Ⅲ) 226.7 g, $\text{mp } 109 \sim 110^{\circ}\text{C}$, 产率 86.20%。

【 实施例七 】

制备2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸乙酯

(Ethyl-2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是,

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 2 : 5 : 3

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 260 g 和溶剂异丙醇 384 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $< 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 473.2g(97%), 约 3 h 滴加完, 于 $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物(III) 227.76 g, m p $109.5 \sim 110.3^{\circ}\text{C}$, 产率 86.6 %。

【 实施例八 】

制备2-(2-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丁酯

(Isobuthyl-2-(2-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是,

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 1 : 4 : 1

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 158 g 和溶剂异丙醇 308 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $-10 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 158 g (97%), 约 3 h 滴加完, 于 $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 24 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量异丙醇洗去母液, 滤净, $30^{\circ}\text{C} \pm$ 晾干, 得白色结晶性化合物(III) 209.75 g, m p $226 \sim 228^{\circ}\text{C}$, 产率 72.08%。

【 实施例九 】

制备2-(2-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丁酯

(Isobuthyl-2-(2-nitrobenzylidene)acetoacetate)

投料量化合物(I) 1.0 摩尔, 摩尔比是:

化合物(I) : 化合物(II) : 异丙醇 : 三氯氧磷 = 1 : 2 : 3 : 2

将化合物(I) 151 g、化合物(II) 316 g 和溶剂异丙醇 231 ml, 置干燥反应烧瓶内, 于 $\leq 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌下滴加 POCl_3 315g(97%), 约 3 h 滴加完, 于 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 h 后, 再于此温度下静置 24 h, 过滤, 以少量溶剂洗去母液, 滤净, 30°C 士晾干, 得白色结晶性化合物(III) 223.66 g, m p $226\sim 228^{\circ}\text{C}$, 产率 76.86%。