

4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的连续化合成研究

董艳梅, 王一帆, 韩孜研, 杨宇琨, 张睿

江南大学生命科学与健康工程学院, 江苏 无锡

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年5月23日; 发布日期: 2023年8月2日

摘要

4-取代-1,2,5-噁二唑-3-甲酸作为重要的合成模块, 在药物化学领域具有着重要价值。现有合成方法存在使用氧化剂(高锰酸钾、硝酸钠), 容易产生爆炸隐患, 反应难以控制, 总收率低等问题。本文介绍了以3-环丙基-3-氧代-丙酸乙酯为原料, 经一步反应制备3-环丙基异恶唑-5(4H)酮中间体, 并以3-环丙基异恶唑-5(4H)酮为原料制备4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的连续化合成方法, 对部分关键连续化合成条件进行探究, 确定R1反应模块最适停留时间为30 min, 氢氧化钠溶液的通入流速为48 $\mu\text{L}/\text{min}$, R2反应模块最适温度为50 $^{\circ}\text{C}$, 收率为45%。

关键词

4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸, 连续化合成, IL-17抑制剂

Continuous Synthesis of 4-Cyclopropyl-1,2,5-Oxadiazole-3-Carboxylic Acid

Yanmei Dong, Yifan Wang, Ziyang Han, Yukun Yang, Rui Zhang

School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi Jiangsu

Received: May 16th, 2023; accepted: May 23rd, 2023; published: Aug. 2nd, 2023

Abstract

4-cyclopropyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid as the bioelectronic row of amide bond has important application value in the field of pharmaceutical chemistry, but the existing conventional synthesis methods use oxidants (potassium permanganate, sodium nitrate), easy to produce explosion risks, difficult to control the reaction, low total yield. In this paper, 3-cyclopropyl isoox-

azol-5(4H) ketone intermediate was prepared with 3-cyclopropyl isooxazol-5(4H) ketone as raw material, and 4-cyclopropyl isooxazol-1,2,5-oxadiazol-3-carboxylic acid was prepared with 3-cyclopropyl isooxazol-5(4H) ketone as raw material. The optimal residence time of R1 reaction module is 30min, the flow rate of sodium hydroxide solution is 48 μ L/min, the optimal temperature of R2 reaction module is 50°C, and the yield is 45%.

Keywords

4-Cyclopropyl-1,2,5-Oxadiazole-3-Carboxylic Acid, Continuous Combination, IL-17 Inhibitor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

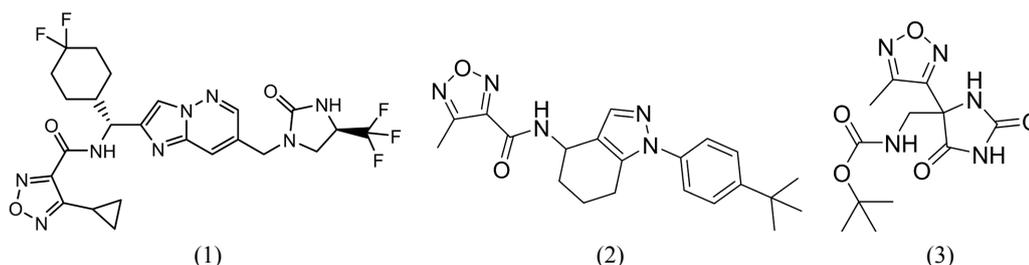
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

4-取代-1,2,5-噁二唑甲酸作为重要的结构模块在药物化学领域有着重要应用价值。例如：咪唑[1,2-b]哒嗪 IL-17A 抑制剂(1)是以 4-环丙基-1,2,5-噁二唑甲酸为原料合成的，其在治疗银屑病、脊柱关节炎、类风湿性关节炎和多发性硬化方面起到重要作用[1]。再如，以 4-甲基-1,2,5-噁二唑甲酸为基础的抗结核化合物作为有效和独特的 MTB 抑制剂(2)，可作为开发抗结核新药的有前景的先导化合物[2]。再如，ADAMTS7 拮抗剂替代品(3)以 4-甲基-1,2,5-噁二唑甲酸为原料，其单独或联合使用用于疾病的治疗或预防，特别是在心血管疾病，包括动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、周围血管疾病等方面发挥着重要作用[3]。



现有的常规合成 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸方法有三种：1) (1E, 2E)-1-环丙基丙烷-1,2-二酮二肼与琥珀酸酐环化后，与高锰酸钾反应氧化甲基，得到目标产物[4]；2) 3-环丙基-3-氧代-丙酸乙酯经重氮化后环化得到目标产物[1]；3) (E)-3-环丙基丙烯醛先环化后琼斯氧化得到目标产物[5]。上述合成 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的常规方法普遍存在以下问题：使用氧化剂(高锰酸钾、硝酸钠)，容易产生爆炸隐患，区域选择性差，反应难以控制，总收率低，不适合大规模制备或工业化生产。

在当前倡导环保、资源可持续利用的理念下，制药行业迫切需要新的化学反应技术代替传统的间歇式化学反应技术[6]。与传统的间歇式化学反应技术不同，连续流化学技术是以微反应器为基础的微化工技术，具有移动化、微型化和绿色化等特征，是一种非常有前途的、可替代间歇式化学反应的新技术[7]。微反应器是一种连续流动的管道式反应器，其管道内径直径介于微米和毫米之间，相对于常规反应器而言，其比表面积非常大，具有极好的换热和传质效率，可以使原料按精确的配比瞬间混合，有利于提高产品的产率，能满足绿色制造的时代要求[7]。故本研究提供了一种绿色的、条件温和、收率较高、降低安全隐患的 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的连续流合成方法，扩大连续流化学技术的适用范围，为推动创新药物开发领域的绿色发展提供潜在的途径。

2. 实验

2.1. 原料和仪器

3-环丙基-3-氧代-丙酸乙酯(上海毕得医药科技有限公司), 盐酸羟胺(萨恩化学技术有限公司), 无水乙酸钠(特优级, 上海泰坦科技股份有限公司), 乙醇(分析纯 AR, 上海泰坦科技股份有限公司), 亚硝酸钠(分析纯 AR, 国药集团化学试剂有限公司), 盐酸(36%, 国药集团化学试剂有限公司), Ethylene Glycol (99%, 上海泰坦科技股份有限公司), 氢氧化钠(分析纯 AR, 上海泰坦科技股份有限公司), 无水硫酸钠(分析纯 AR, 上海泰坦科技股份有限公司)。

旋转蒸发仪(郑州科泰实验设备有限公司), 核磁共振谱仪(Bruker Avance III 400MH)。

2.2. 反应过程

2.2.1. 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮常规合成路线

3-环丙基异恶唑-5(4H)酮合成反应式见图 1。

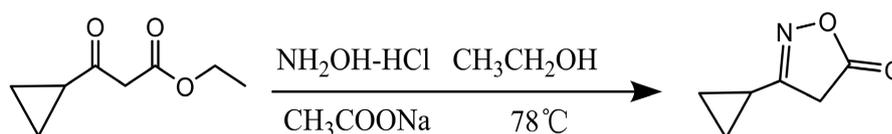


Figure 1. 3-cyclopropylisooxazol-5(4H) ketone synthesis route

图 1. 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮合成反应式

2.2.2. 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮的制备方法

将醋酸钠(0.788 g, 9.6 mmol)加入 15mL 乙醇中, 再分批加入盐酸羟胺(0.667 g, 9.6 mmol), 搅拌至无气泡放出后, 将 3-环丙基-3-氧代-丙酸乙酯(1 g, 6.4 mmol)加入到上述反应液中, 控温 78°C 回流装置反应 30 min。反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯(15 mL × 3)提取, 合并有机层, 干燥浓缩得到淡黄色油状 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮。

2.2.3. 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的连续化合成路线

4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的连续化合成反应式与合成路线见图 2、图 3。

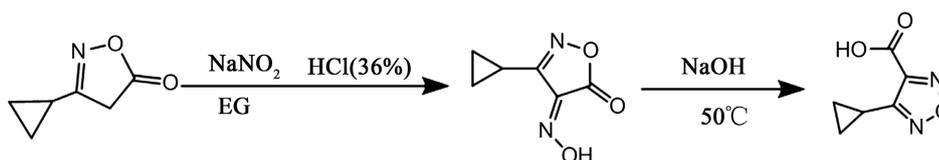


Figure 2. Reaction formula for synthesis of 4-cyclopropyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid

图 2. 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸合成反应式

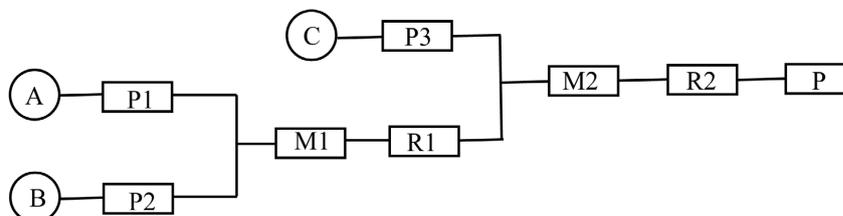


Figure 3. Line of continuous synthesis of 4-cyclopropyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid

图 3. 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸连续化合成路线

其中 A 为 3-环丙基异恶唑-5(4H)-酮与盐酸的混合溶液、B 为亚硝酸钠溶液、C 为氢氧化钠溶液；M1、M2 为预混模块；P1、P2、P3 为计量泵；R1、R2 为反应模块；P 为产品收集模块。

2.2.4. 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸连续化合成的制备方法

3-环丙基异恶唑-5(4H)-酮(1.33 mmol/mL)与盐酸(1.33 mmol/mL)的混合溶液(流速 24 μ L/min)和亚硝酸钠溶液(1.92 mmol/mL, 流速 24 μ L/min)在 T 型混合模块 M1 混合(温度 20 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C), 在管道反应模块 R1 中停留 30 分钟, 随后反应结束的反应液(流速是 xx μ L/min)、氢氧化钠溶液(6.40 mmol/mL, 流速 48 μ L/min)在 T 型混合模块 M2 中混合, 在管道反应模块 R2 中停留 10 分钟(温度 50 $^{\circ}$ C), 最后混合液流入收集模块 P 中。将混合液用水、乙酸乙酯萃取、分液、无水硫酸钠干燥有机相后旋蒸, 用二氯: 甲醇 = 50:1 柱层析分离得到白色固体 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(91 mg, 0.594 mmol/mL), 总收率 45%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.40 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1 H), 1.21~1.10 (m, 2H), 1.03~0.94 (m, 2H). MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H] $^+$ + 155.0, found: 155.0.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.59, 158.34, 148.37, 9.77, 4.66.

3. 结果与讨论

3.1. R1 反应模块停留时间对反应程度的影响

参照 2.2.4. 的制备方法合成 4-环丙基-1,2,5-噁二唑甲酸, 实验过程中其他反应条件相同, 仅改变 R1 反应模块停留时间, 以 10min 为间隔依次递加, 分别测定 10 min、20 min、30 min、40 min、50 min 下 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的总收率。30 min 前, 随着停留时间的增加, 总收率逐渐增加; 30 min 后, 随着停留时间的增加, 总收率不再增加或增加不明显。这是因为 3-环丙基异恶唑-5(4H)-酮与亚硝酸钠在盐酸的作用下随着反应时间的增加, 正向反应不断进行, 在反应时间为 30 min 时产率达到最高值并趋于稳定, 故选定 R1 反应模块停留 30 min 为最适停留时间。实验结果见表 1。

Table 1. Influence of residence time of R1 reaction module on reaction degree

表 1. R1 反应模块停留时间对反应程度的影响

R1 停留时间(min)	R2 反应温度($^{\circ}$ C)	NaOH 溶液的通入流速(uL/min)	总收率(%)
10	50	48	20
20	50	48	33
30	50	48	45
40	50	48	46
50	50	48	45

3.2. 氢氧化钠溶液的通入流速对反应程度的影响

参照 2.2.4. 的制备方法合成 4-环丙基-1,2,5-噁二唑甲酸, 实验过程中其他反应条件相同, 仅改变氢氧化钠溶液的通入流速, 分别测定 24 uL/min、48 uL/min、72 uL/min、96 uL/min 下 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的总收率。在固定 3-环丙基异恶唑-5(4H)-酮与盐酸的混合溶液和亚硝酸钠溶液的流速为 24 μ L/min (混合后管道流速接近 48 μ L/min)的前提下, 氢氧化钠溶液流速为 24 uL/min 时, 因流速过慢, 和 R1 混合溶液反应不充分, 产物中会有大量 3-环丙基异恶唑-5(4H)-酮存在, 难以分离, 产率低; 流速为 72 uL/min、96 uL/min 时, 因流速过快, 和 R1 混合溶液反应时间减少, 反应程度降低, 产率低, 且消耗大量氢氧化

钠溶液,造成浪费;流速为 48 uL/min 时,氢氧化钠溶液与 R1 混合溶液可达到近似 1:1 的反应配比,反应程度最高,产率最高。故选定 48 uL/min 作为氢氧化钠溶液的通入流速。实验结果见表 2。

Table 2. Influence of inlet velocity of sodium hydroxide solution on reaction degree

表 2. 氢氧化钠溶液的通入流速对反应程度的影响

R1 停留时间(min)	R2 反应温度(°C)	NaOH 溶液的通入流速(uL/min)	总收率(%)
30	50	24	10
30	50	48	45
30	50	72	11
30	50	96	13

3.3. R2 反应模块温度对反应程度的影响

参照 2.2.4.的制备方法合成 4-环丙基-1,2,5-噁二唑甲酸,实验过程中其他反应条件相同,仅改变 R2 反应模块的温度,分别测定反应温度为 30°C、40°C、50°C、60°C、70°C 下 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸的总收率。从 30°C 到 50°C,随着温度的升高,反应不断正向进行,总收率增加;从 50°C 到 70°C,温度太高导致副反应的发生,使总收率不再增加,反而下降,故选定 50°C 作为 R2 模块最适反应温度。实验结果见表 3。

Table 3. Influence of temperature of R2 reaction module on reaction degree

表 3. R2 反应模块温度对反应程度的影响

R1 停留时间(min)	R2 反应温度(°C)	NaOH 溶液的通入流速(uL/min)	总收率(%)
30	30	48	26
30	40	48	39
30	50	48	45
30	60	48	34
30	70	48	10

4. 结论

本文以 3-环丙基-3-氧代-丙酸乙酯为原料,经一步常规反应制备 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮中间体,并以 3-环丙基异恶唑-5(4H)酮为原料连续化制备 4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸,并对部分关键连续化合成条件进行探究,确定 R1 反应模块最适停留时间为 30 min,氢氧化钠溶液的通入流速为 48 μ L/min, R2 反应模块最适温度为 50°C,收率为 45%,方法安全可控在常压下反应,初步解决了现有制备方法容易产生爆炸等安全隐患,不适合大规模制备或工业化生产的技术问题。

致 谢

感谢江南大学基金支持,研究和论文顺利完成。

基金项目

江苏省大学生创新创业训练计划一般项目(202210295185Y)。

参考文献

- [1] 伊莱利公司. 咪唑[1,2-b]哒嗪 IL-17A 抑制剂[P]. 中国专利, CN113286795A. 2021-08-20.
- [2] Bayer Aktiengesellschaft (2021) Substituted Hydantoinamides as ADAMTS7 Antagonists. WO2021094436A.
- [3] 药明康德新药开发有限公司. 一种高区域选择性 3-取代-4-异噁唑羧酸的合成方法[P]. 中国专利, CN103539753A. 2014-01-29.
- [4] MERCK & CO. INC (2004) 4(Spiropiperidinyl)Methyl Substituted Pyrrolidines as Modulators of Chemokine Receptor Activity. WO2004058763A.
- [5] Behenna, D., Deckhut, C., Rovira, A., Goldberg, S., Kummer, D., Keith, J., Woods, C., Rhorer, T., Tanis, V., Martin, C., *et al.* (2021) Imidazopyridazines as Modulators of IL-17 in the Treatment of Inflammatory Disorders. WO2021222404A1.
- [6] Newman, S.G. and Jensen, K.F. (2013) The Role of Flow in Green Chemistry and Engineering. *Green Chemistry*, **15**, 1456-1472. <https://doi.org/10.1039/c3gc40374b>
- [7] Wegner, J., Ceylan, S. and Kirschning, A. (2011) Ten Key Issues in Modern Flow Chemistry. *Chemical Communications*, **47**, 4583-4592. <https://doi.org/10.1039/c0cc05060a>