



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103664538 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201210319090. 1

(22) 申请日 2012. 09. 03

(71) 申请人 中国医药研究开发中心有限公司

地址 102206 北京市昌平区沙河镇展恩门路  
27 号

(72) 发明人 张淑兰 王毅飞 辛丕明 宗利斌

(51) Int. Cl.

C07C 43/225 (2006. 01)

C07C 41/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

### (54) 发明名称

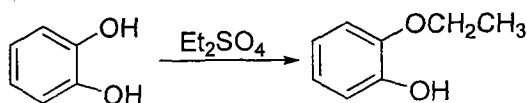
一种制备 2-(2- 乙氧基苯氧基) 乙基溴的方法

### (57) 摘要

本发明提供了一种合成和纯化 2-(2- 乙氧基苯氧基) 乙基溴的新方法, 该方法以邻苯二酚而起始原料, 用酸碱反萃法取代以往的减压蒸馏的后处理方式, 得到高纯度的邻乙氧基苯酚, 然后邻乙氧基苯酚与 1, 2- 二溴乙烷反应, 得到 2-(2- 乙氧基苯氧基) 乙基溴粗品, 用乙醇重结晶的后处理方法取代以往的减压蒸馏后处理方法, 得到高纯度的 2-(2- 乙氧基苯氧基) 乙基溴, 可作为制备盐酸坦索罗辛的中间体。该方法避免了以往采用减压蒸馏的后处理过程, 提高了中间体的纯度, 更适合工业化生产。使用该方法得到的 2-(2- 乙氧基苯氧基) 乙基溴纯度和收率都有所提高, 更适合工业化生产, 纯度达到 98% 以上, 总收率在 70% 以上。

1. 一种 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

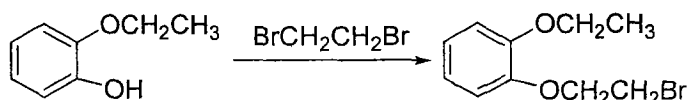
(1) 邻苯二酚与硫酸二乙酯在碱性催化剂及相转移催化剂的催化下反应得到邻乙氧基苯酚粗品:



(2) 邻乙氧基苯酚的纯化:

通过酸碱反萃法的后处理方法对邻乙氧基苯酚粗品进行纯化,

(3) 邻乙氧基苯酚与 1,2-二溴乙烷在碱性催化剂及相转移催化剂的催化下反应得到 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴粗品:



(4) 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的精制:

通过重结晶方法对 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴粗品进行精制。

2. 一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤 (1) 及 (3) 中,所述反应溶剂为水或甲苯,优选为水,碱性催化剂均为氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液,优选为氢氧化钠水溶液,相转移催化剂均为四丁基溴化铵。

3. 一种如权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于步骤 (1) 中所述反应溶剂为水,反应温度为 60-80℃,优选为 75-80℃,碱性催化剂氢氧化钠水溶液浓度为 10%-30%,优选为 20%,邻苯二酚与硫酸二乙酯的摩尔比为 1:1~1:2,优选为 1:1.2~1:1.4,邻苯二酚与氢氧化钠的摩尔比为 1:1~1.5,优选为 1:1~1:1.1;邻苯二酚与相转移催化剂的摩尔比为 1:0.01~1:0.2,优选为 1:0.05~1:0.1。

4. 一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤 (2) 中所采取的萃取液为甲苯、乙醚、二氯甲烷、环己烷等有机溶剂,优选甲苯,酸碱中和试剂分别为浓盐酸与 5% 的氢氧化钠水溶液。

5. 一种如权利要求 1 或 2 所述的方法,其特征在于步骤 (3) 中所述反应溶剂为水,反应温度为 75℃左右,碱性催化剂氢氧化钠水溶液浓度为 5%-25%,优选为 10%;邻乙氧基苯酚与 1,2-二溴乙烷的摩尔比为 1:3~1:10,优选为 1:3;邻乙氧基苯酚与氢氧化钠的摩尔比为 1:2~1:4,优选为 1:2.5~1:3,邻乙氧基苯酚与相转移催化剂的摩尔比为 1:0.01~1:0.2,优选为 1:0.05~1:0.1。

6. 一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤 (4) 中重结晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇等醇类有机溶剂。

7. 一种如权利要求 6 所述的方法,其特征在于重结晶溶剂优选为乙醇。

## 一种制备 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及医药及化工领域,涉及到一种中间体 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备及纯化工艺,特别涉及利用酸碱反萃法和重结晶法纯化该中间体的方法。

## 背景技术

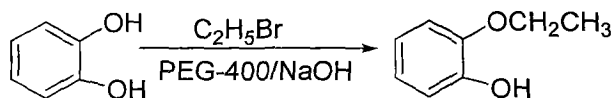
[0002] 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴作为一种中间体,可以用于制备治疗良性前列腺增生疾病药物盐酸坦索罗辛的制备。盐酸坦索罗辛由日本山之内制药研发成功,1992 年 7 月获 FDA 批准上市,商品名 Harnal(哈乐)。此后与勃林格殷格翰、雅培公司共同销售盐酸坦索罗辛,于 1997 年获 FDA 批准,商品名 Flomax。该药疗效确切,安全性高,是治疗良性前列腺增生的一线药物。

[0003] 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基卤代物是盐酸坦索罗辛的关键中间体,通过查阅文献发现有如下常用的几种制备方法:

[0004] (1) 邻乙氧基苯酚的制备

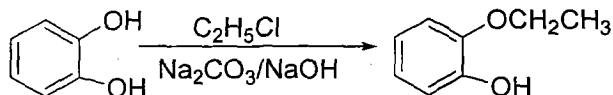
[0005] (a) 在氢氧化钠碱液中以 PEG-400 作相转移催化剂,邻苯二酚与溴乙烷反应合成邻乙氧基苯酚,其中环己烷作为反应溶剂

[0006]



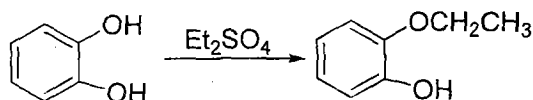
[0007] (b) 反应过程类似方法 (a),不同的是溴乙烷变为氯乙烷;

[0008]



[0009] (c) 在氢氧化钠碱液中以正丁基溴化铵作相转移催化剂,邻苯二酚与硫酸二乙酯反应合成邻乙氧基苯酚。

[0010]

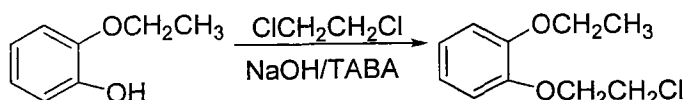


[0011] (2) 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基取代物的制备

[0012] (a) 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基氯的制备

[0013] 在氢氧化钠碱液中以正丁基溴化铵作相转移催化剂,邻苯二酚与 1,2-二氯乙烷反应合成邻乙氧基苯酚;

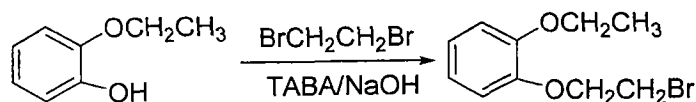
[0014]



[0015] (b) 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备

[0016] 反应过程类似方法 (a),不同的是溴乙烷变为氯乙烷。

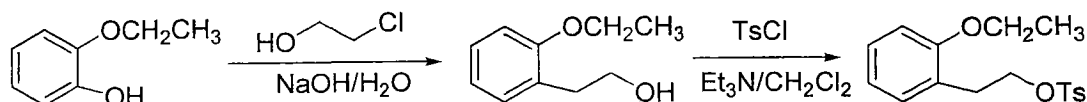
[0017]



[0018] (c) 2-乙氧基苯乙基-4-甲基苯基磺酸的制备

[0019] 在氢氧化钠碱液中,邻苯二酚与 2-氯乙醇反应合成 2-(2-乙氧基苯基)乙醇,然后在三乙胺充当缚酸剂,二氯甲烷为溶剂,2-(2-乙氧基苯基)乙醇与对甲苯磺酰氯反应得到 2-乙氧基苯乙基-4-甲基苯基磺酸。

[0020]



[0021] 在第一步反应中,我们通过对文献报道的 3 种邻乙氧基苯酚合成方法进行多次尝试,发现这 3 种方法制备得到的邻乙氧基苯酚均存在纯度及收率不高的问题,而且方法 (a) 及 (b) 所得邻乙氧基苯酚的收率较方法 (c) 要低。通过分析发现,文献报道的这 3 种方法后处理过程基本相似:反应完毕后,调 pH 值至酸性,有机溶剂萃取,溶剂蒸干即得产品,有报道产品再进行减压蒸馏对之进行进一步纯化;这样的后处理操作导致存在单双醚化产物(单醚化产物邻乙氧基苯酚与双醚化产物 1,2-二乙氧基苯,二者沸点相似,前者沸点为 216-217℃,后者沸点为 218-220℃,采取减压蒸馏的方法不易将二者分离)。

[0022] 在第二步反应中,由于方法 (c) 较方法 (a) 及 (b) 繁琐,我们主要通过对文献报道的方法 (a) 及 (b) 进行多次尝试,发现方法 (b) 收率较高,但该方法的后处理过程为减压蒸馏,繁琐的操作不利于工业化生产。

[0023] 针对现有技术的上述问题,本发明提出了一种反应步骤简单、后处理纯化简便、更适合工业化生产的盐酸坦索罗辛关键中间体 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备方法。

## 发明内容

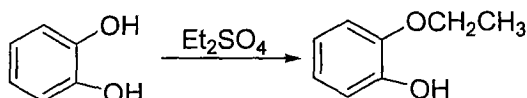
[0024] 本发明的目的在于针对现有盐酸坦索罗辛合成方法上存在的问题,提出了一种反应步骤简单、后处理纯化简便、更适合工业化生产的盐酸坦索罗辛关键中间体 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备方法。

[0025] 为了实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0026] 1、一种 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

[0027] (1) 邻苯二酚与硫酸二乙酯在碱性催化剂及相转移催化剂的催化下反应得到邻乙氧基苯酚粗品:

[0028]

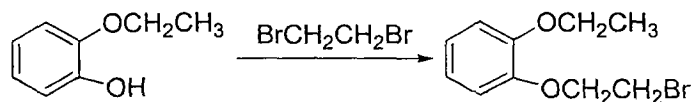


[0029] (2) 邻乙氧基苯酚的纯化:

[0030] 通过酸碱反萃法后处理方法对邻乙氧基苯酚粗品进行纯化;

[0031] (3) 邻乙氧基苯酚与 1,2-二溴乙烷在碱性催化剂及相转移催化剂的催化下反应得到 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴粗品:

[0032]



[0033] (4) 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴的精制:

[0034] 通过重结晶方法对 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴粗品进行精制。

[0035] 2、一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤(1)及(3)中,所述反应溶剂为水或甲苯,优选为水;碱性催化剂均为氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液,优选为氢氧化钠水溶液;相转移催化剂均为四丁基溴化铵。

[0036] 3、一种如权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于步骤(1)中所述反应溶剂为水;反应温度为 60-80℃,优选为 75-80℃;碱性催化剂氢氧化钠水溶液浓度为 10%-30%,优选为 20%;邻苯二酚与硫酸二乙酯的摩尔比为 1:1~1:2,优选为 1:1.2~1:1.4;邻苯二酚与氢氧化钠的摩尔比为 1:1~1.5,优选为 1:1~1:1.1;邻苯二酚与相转移催化剂的摩尔比为 1:0.01~1:0.2,优选为 1:0.05~1:0.1;

[0037] 4、一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤(2)中所采取的萃取液为甲苯、乙醚、二氯甲烷、环己烷等有机溶剂,优选甲苯,酸碱中和试剂分别为浓盐酸与 5%的氢氧化钠水溶液。

[0038] 5、一种如权利要求 1 或 2 所述的方法,其特征在于步骤(3)中所述反应溶剂为水,反应温度为 75℃左右,碱性催化剂氢氧化钠水溶液浓度为 5%-25%,优选为 10%;邻乙氧基苯酚与 1,2-二溴乙烷的摩尔比为 1:3~1:10,优选为 1:3;邻乙氧基苯酚与氢氧化钠的摩尔比为 1:2~1:4,优选为 1:2.5~1:3,邻乙氧基苯酚与相转移催化剂的摩尔比为 1:0.01~1:0.2,优选为 1:0.05~1:0.1;

[0039] 6、一种如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于步骤(4)中重结晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇等醇类有机溶剂;

[0040] 7、一种如权利要求 6 所述的方法,其特征在于重结晶溶剂优选为乙醇;

[0041] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:本发明以邻苯二酚而起始原料,用酸碱反萃法取代以往的减压蒸馏的后处理方式,得到高纯度的邻乙氧基苯酚,避免了以往繁琐的减压蒸馏过程,而且大大提高了邻乙氧基苯酚的纯度,更有利于工业化生产;

[0042] 同时,我们选择廉价易得的 1,2-二溴乙烷与邻乙氧基苯酚在相转移催化剂四丁基溴化铵催化反应条件下以水为溶剂经过一步反应,绿色、简便地制备得到的 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴粗品,用乙醇重结晶的后处理方法取代以往的减压蒸馏后处理方法,得到高纯度的 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴,可作为制备盐酸坦索罗辛的中间体,该步骤同样避免了以往繁琐的减压蒸馏过程,使盐酸坦索罗辛关键中间体制备工艺得到较大程度的优化。故本发明提供的制备盐酸坦索罗辛的新方法具有广阔的产业化应用前景。

## 具体实施方式

[0043] 为了更好的理解本发明,下面结合实施例对本发明进一步的详细说明。

### [0044] 实施例 1

[0045] 氮气保护下,将 100g 邻苯二酚溶于 230ml 水中,室温溶解后,缓慢滴加 20%的氢氧化钠水溶液,调节 pH 值至 8-9,然后加入 14.5g 四丁基溴化铵,升温至 70℃,开始缓慢滴加

145ml 硫酸二乙酯（约 4 个小时滴加完），滴加过程中随时补加 20% 的氢氧化钠溶液，保持反应液的 pH 为 9-10，同时保持反应液的温度在 75-80℃，滴加完毕（薄层色谱显示原料消失）。

[0046] 将反应液降至室温，滴加浓盐酸将反应液的 pH 值调至 2-3，用甲苯萃取两次（400ml×2），合并有机相，分别用 400ml 饱和氯化钠、400ml 蒸馏水各洗一次；然后甲苯有机层用 5% 的氢氧化钠溶液萃取两次（400ml×2），合并水相，冰浴下水相用浓盐酸调 pH 值至 2-3，析出固体，冰水下抽滤，用冰水洗滤饼一次，得邻乙氧基苯酚 88g，收率为 70.1%。

#### [0047] 实施例 2

[0048] 氮气保护下，将 100g 邻苯二酚溶于 230ml 水中，室温溶解后，缓慢滴加 20% 的氢氧化钠水溶液，调节 pH 值至 8-9，然后加入 14.5g 四丁基溴化铵，升温至 70℃，开始缓慢滴加 145ml 硫酸二乙酯（约 4 个小时滴加完），滴加过程中随时补加 20% 的氢氧化钠溶液，保持反应液的 pH 为 9-10，同时保持反应液的温度在 75-80℃，滴加完毕（薄层色谱显示原料消失）。

[0049] 将反应液降至室温，滴加浓盐酸将反应液的 pH 值调至 2-3，用环己烷萃取两次（400ml×2），合并有机相，分别用 400ml 饱和氯化钠、400ml 蒸馏水各洗一次；然后甲苯有机层用 5% 的氢氧化钠溶液萃取两次（400ml×2），合并水相，冰浴下水相用浓盐酸调 pH 值至 2-3，析出固体，冰水下抽滤，用冰水洗滤饼一次，得邻乙氧基苯酚 89g，收率为 70.9%。

#### [0050] 实施例 3

[0051] 将 88g 邻乙氧基苯酚溶于 176ml 1,2-二溴乙烷中，加入 10.27g 四丁基溴化铵，升温至 75℃，然后缓慢滴加 10% 氢氧化钠溶液 640ml（约 6 小时滴加完），保持反应液的 pH 值在 9-10 之间，滴加完毕（薄层色谱显示原料消失）。

[0052] 分出有机层，有机层分别用 200ml 饱和氯化钠溶液、200ml 水各洗一次，浓缩有机层至干，粗品用 200mL 乙醇重结晶，得 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴 110g，收率为 70.5%。

#### [0053] 实施例 4

[0054] 将 89g 邻乙氧基苯酚溶于 180ml 1,2-二溴乙烷中，加入 10.39g 四丁基溴化铵，升温至 75℃，然后缓慢滴加 10% 氢氧化钠溶液 650mL（约 6 小时滴加完），保持反应液的 pH 值在 9-10 之间，滴加完毕（薄层色谱显示原料消失）。

[0055] 分出有机层，有机层分别用 200ml 饱和氯化钠溶液、200ml 水各洗一次，浓缩有机层至干，粗品用 200mL 异丙醇重结晶，得 2-(2-乙氧基苯氧基)乙基溴 112g，收率为 70.9%。