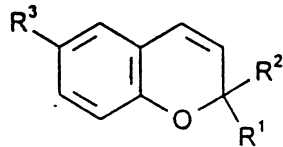


五、發明說明(1)

本發明為關於一種製備2H-1-苯並吡喃類之製程，係藉由在第一階段中令脂族醛類與脂族醇類於脫水化合物及氧化鋁／氧化矽觸媒存在下轉換成脂族縮醛類且其在第二階段中再與酚類於鹼存在下，惰性有機溶劑中反應。2H-1-苯並吡喃類在藥劑之製造中為重要的中間產物或終產物(North等人, J.O.C., 60.3397, 1995; Bell等人, Synthesis, 707, 1995)例如在製造用於治療癲癇和偏頭痛之吡喃基氣基胍類中為重要的中間產物或終產物(EP-A 0 629 619)。

可依據本發明製造之2H-1-苯並吡喃類為具有下列通式



其中R¹為氫、(C₁-C₄)烷基，R²為氫、(C₁-C₆)烷基且R³為氫、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₁-C₄)烷氧羰基、(C₁-C₄)烷氧甲基、(C₁-C₄)烷醯基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷磺醯基、鹵素、胺基、烷胺基、二烷胺基、膦、硝基或羥基。

於文獻中已描述使用氧化鋁／氧化矽觸媒，以酮類為基礎(Thuy et Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11. 2558; 1975)和以仲甲醛為基礎(Deshmukh等人, Synth. Commun. 25, 3939; 1995)製造縮醛類。此些文獻已知之合成方法的缺點在於合成中所使用之觸媒相對於起始產物的高比例。

五、發明說明(3)

基或兩個 R^4 共同為環狀之(C_2-C_4)烷二基。

R^1 意指氫或具有1-4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正-、異-、第三-丁基。

R^1 特佳為氫和甲基。 R^2 意指氫或具有1-6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正-、異-、第三-丁基、戊基和其異構物及己基和其異構物。

若 R^2 為氫和甲基則為特佳。 R^4 意指具有1-4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正-、異-、第三-丁基。若 R^4 為甲基和乙基則為特佳。兩個

R^4 共同意指具有2-4個碳原子之環狀烷二基。可為乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基。若兩個 R^4 共同

為乙烷-1,2-二基和丙烷-1,3-二基則為特佳。 R^5 意指具有1-4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正-、異-、第三-丁基。若 R^5 為甲基和乙基則為特佳。

脂族醛可簡單地如依US-A 3 994 936和EP-A 0 240 431所述之異構化作用，而由2-甲基-3-丁炔-2-醇製得。

轉換作用為有利與脂族醇 $R^4 OH$ 或 $HOR^4 OH$ 進行，其中 R^4 具有所述之定義。較佳使用甲醇、乙醇、乙二醇或丙二醇。

較佳使用原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯作為脫水化合物 $HC(OR^5)_3$ ，其中 R^5 具有所述之定義。

具有100至270 m^2/g (BET-測量)比表面積及大於0.15ml

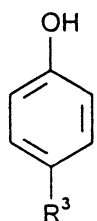
五、發明說明 (4)

/g (Hg孔度計測量) 微孔體積(7.5-80nm)之蒙脫石為有利於選擇作為氧化鋁/氧化矽觸媒。其為以K-觸媒，如KP10、K10、K0IKS (Sud-Chemie)之名稱市售。特佳為具有150-200 m^2/g 表面積和0.18ml/g微孔體積(7.5-80nm)之蒙脫石，其為以KP10 (Sud-Chemie)之名稱市售。有利加入之觸媒量為相對於所使用之脂族醛之0.05至30%重量比，較佳以相對於所使用之脂族醛之0.1至1%重量比。

反應有利在 -40°C 至 40°C ，較佳為 5°C 至 20°C 之反應溫度下進行。於3至6小時之正常轉換時間後，式III化合物為以粗產物型式取得。

可如下進行操作處理：以過濾分離觸媒，其在清洗及乾燥後可再使用、加入碳酸鉀且最後令產物蒸餾。選擇性地，可在蒸餾前將碳酸鉀濾除並以乙醇清洗。

於第二階段中，令脂族縮醛(式III)與下式之酚



IV

專利代理人
蔡中堂律師
蔡中堂律師

其中 R^3 具有前述定義，於鹼存在下，惰性有機溶劑中縮合成式I之終產物。

R^3 意指氫或具有1-4個碳原子之直鏈或分支烷基、具有1-4個碳原子之直鏈或分支烷基之鹵烷基、具有2至4個碳原子之直鏈或分支烯基、具有1至4個碳原子之直鏈或分支烷基之烷氧羰基、具有1至4個碳原子之直鏈或分支

五、發明說明(5)

烷基之烷氧甲基、具有1至4個碳原子之烷醯基、具有1至4個碳原子之直鏈或分支烷基之烷氧基、具有1至4個碳原子之直鏈或分支烷基之烷磺醯基、鹵素、胺基、具有1至2個碳原子烷基之烷胺基、具有兩個具1至2個碳原子烷基之二烷胺基、腓、硝基或羥基。可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正-、異-、第三-丁基、鹵甲基、鹵乙基、1-鹵丙基、2-鹵丙基、鹵基-異丙基、1-鹵丁基、2-鹵丁基、3-鹵丁基、1-鹵基-2-甲基-丙基、2-鹵基-2-甲基-丙基、鹵基-第三丁基、烯基、烯丙基、丙烯基、異-丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、異-丁-1-烯基、異-丁-2-烯基、甲氧羰基、乙氧羰基、正-、異-丙氧羰基、正-、異-、第三-丁氧羰基、甲氧甲基、乙氧甲基、正-、異-丙氧甲基、正-、異-、第三丁氧甲基、甲醯、乙醯、正-、異-丙醯、正-、異-、第三-丁醯、甲氧基、乙氧基、正-、異-、第三-丙氧基、正-、異-、第三丁氧基、甲烷磺醯、乙烷磺醯、丙烷-3-磺醯、丙烷-2-磺醯、丁烷-4-磺醯、丁烷-3-磺醯、丁烷-2-磺醯、甲胺基、乙胺基、二乙胺基。氟、氯和溴可被解釋作為鹵素或鹵基取代基。若 R^3 為甲醯、乙醯、甲氧羰基和乙氧羰基則為特佳。

轉換作用有利於觸媒量之無機或有機鹼存在下進行。碳酸鉀(較佳為無水的)、或氫氧化鈉為便於使用作為無機鹼，而吡啶或3-甲基吡啶作為有機鹼。若使用無水碳酸鉀則為特佳。有利加入之鹼量為相對於所使用之4-羥基-乙

五、發明說明 (6)

醃苯以0.001至5%重量比，較佳為相對於所使用之4-羥基-乙醃苯以0.005至0.1%重量比。

非極性有機溶劑如二甲苯或甲苯為利於選擇作為惰性有機溶劑。二甲苯為特佳。

第二階段之反應利於在90°C至180°C，便利於130°C至150°C之間之反應溫度下進行。於總計24小時之正常的轉換時間之後，式 I 化合物為以粗產物型式取得。

可如下簡單地進行操作處理，例如：令有機相冷卻後，其可以5% NaOH清洗並將溶劑完全蒸發。終產物其後可經由高真空蒸餾作用予以分離。

選擇性地，亦可未分離出中間產物(式 III)而進行轉換成終產物(式 I)。

實施例 1 (本發明)

1-1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯之製備

於氮氣圍氣中，將1.25克未乾燥之觸媒KP-10 (Sud-Chemie)和189.25克原甲酸三乙酯放入燒瓶之225毫升絕對酒精中。於5°C冷卻下，令110.5克3-甲基-丁烯醛歷30分鐘逐滴加入。其後停止冷卻，令反應混合液緩慢加熱至20°C且在加入3-甲基-丁烯醛後總計攪拌3.5小時。反應過程為以氣相層析予以偵測。

其後經由吸濾器令觸媒濾除並以20毫升乙醇清洗，於過濾液中加入2.6克碳酸鉀並於真空下蒸除乙醇(230 mbar/50°C/0.5小時和182 mbar/52°C/1小時)。濾除碳酸鉀並以20毫升乙醇清洗後，令產物於187 mbar/114°C下蒸

五、發明說明 (7)

餾。所得之1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯蒸餾物 (143.4 克, 86.4%產率) 具有97.1%之含量 (於187 mbar下之沸點: 114°C) 。

實施例 2 (依據Thuy和Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11,2558; 1975之比較) :

1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯之製備

依據實施例 1 所述之步驟, 但使用 4 克未乾燥之觸媒KSF (Aldrich) 代替1.25克未乾燥之觸媒KP-10 (Sud-Chemie) , 使用37.78克之[sic]原甲酸乙酯代替189.25克, 使用90毫升乙醇代替225毫升, 使用21.9克3-甲基-丁烯醛代替110.5克並使用4克碳酸鉀代替2.6克。其產物 (29.82克, 70.3%產率) 具有94.1%之含量。

實施例 3 (依據Thuy和Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11,2558; 1975之比較) :

1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯之製備

依據實施例 1 所述之步驟, 但使用 4 克未乾燥之觸媒KSF (Aldrich) 代替1.25克未乾燥之觸媒KP-10 (Sud-Chemie) , 使用37.65克之[sic]原甲酸乙酯代替189.25克, 使用90毫升乙醇代替225毫升, 使用22.25克3-甲基-丁烯醛代替110.5克並使用4克碳酸鉀代替2.6克。其產物 (29.65克, 69.5%產率) 具有95%之含量。

實施例 4 (本發明)

3-甲基-2-丁基-1,3-二噁茂烷之製備

於氮氛圍氣中, 將0.5克未乾燥之觸媒KP-10 (Sud-

五、發明說明(8)

Chemie)、79.6克原甲酸三乙酯和48.2克3-甲基-丁烯醛放入燒瓶之34.3克乙二醇中並於4°C下攪拌1.5小時。其後經由吸濾器令觸媒濾除並以20毫升乙醇清洗。產物為經由分餾予以濃縮分離(於204 mbar/107°C下之2 餾分)。所取得之3-甲基-2-丁烯-1,3-二噁茂烷餾分具有81% (39.2克)和86.9% (3克)之含量(47%產率)。

實施例5 (本發明)

6-乙醯-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃之製備

於氬氛圍氣中，將83.8克4-羥基乙醯苯和0.576克無水碳酸鉀放於600毫升二甲苯中並加熱至140°C。將162.3克1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯(於乙醇中，77.9%)歷5小時逐滴加至此沸騰溶液並繼續蒸餾所形成之乙醇。此溶液於140°C下攪拌18小時後，令其冷卻至20°C並以200毫升NaOH(5%)清洗有機相且於真空中濃縮。將粗產物(橘色油)於高真空下(2.8 nbar/143°C)蒸餾。所得之6-乙醯-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃蒸餾物(90.2克，71.3%產物)具有94.9%之含量。

實施例6 (本發明)

6-乙醯-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃之製備

於氬氛圍氣中，將60毫克未乾燥之觸媒KP-10 (Sub-Chemie)和35.8克原甲酸三乙酯放入燒瓶之45毫升絕對酒精中。於5°C冷卻下，將19.56克3-甲基-丁烯醛歷30分鐘逐滴加入。其後令反應混合液於5°C下再攪拌一小時。加入195毫克碳酸鉀、100毫升二甲苯和20.95克4-羥基-乙醯

五、發明說明(9)

苯後，將反應混合液加熱至 140°C 一小時並連續蒸除所形成之乙醇。令溶液於 140°C 下再攪拌4小時。冷卻後，有機相以 NaOH (5%)清洗並濃縮。粗產物於高真空下($0.5\text{ mbar}/98^{\circ}\text{C}$)蒸餾。所得之該化合物餾分具有76.4% (0.91克)和94.3% (15.8克)之含量(51.8%產率)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

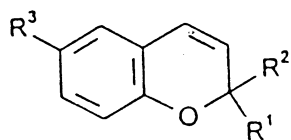
表

訂

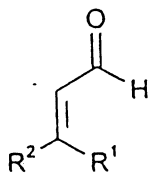
四、中文發明摘要(發明之名稱:

製備 2H-1-苯並吡喃類化合物之方法)

一種製備下式 2H-1-苯並吡喃類之方法

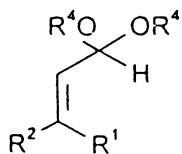


其中R¹ 為氫、(C₁-C₄)烷基，R² 為氫、(C₁-C₆)烷基
且R³ 為氫、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₂-
C₄)烯基、(C₁-C₄)烷氧羰基、(C₁-C₄)烷氧甲基、
(C₁-C₄)烷醯基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷磺醯
基、鹵素、胺基、烷胺基、二烷胺基、脞、硝基或羥基，
其特徵在於第一階段中令下式之脂族醛



II

其中R¹ 和R² 具有前述定義，與式R⁴ 或HOR⁴ OH之脂族醇
，其中R⁴ (C₁-C₄)烷基或(C₂-C₄)烷二基，於式
HC(OR⁵)₃ 之脫水化合物，其中R⁵ 為(C₁-C₄)烷基；及
氧化鋁／氧化矽觸媒存在下轉換成下式之脂族縮醛

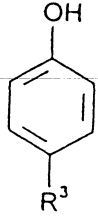


III

其中R¹ 和R² 具有前述定義且R⁴ 如前述為(C₁-C₄)烷基或
兩個R⁴ 共同為環狀之(C₂-C₄)烷二基，且其之後於第二

四、中文發明摘要（發明之名稱：)

階段中與下式之酚



IV

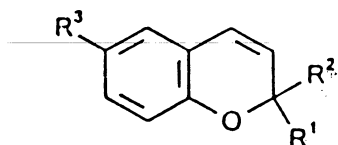
其中R³ 具有前述定義，於鹼存在下，惰性有機溶劑中縮合成式 I 之終產物。

裝
訂
線

英文發明摘要 (發明之名稱:

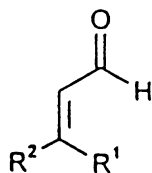
Process for the production of 2H-1-benzopyrans)

A process for the production of 2H-1-benzopyrans with the general formula



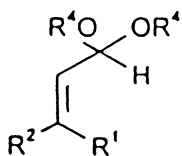
I

where R^1 is hydrogen, a (C₁-C₄) alkyl group, R^2 is hydrogen, a (C₁-C₆) alkyl group and R^3 is hydrogen, a (C₁-C₄) alkyl group, a (C₁-C₄) haloalkyl group, a (C₂-C₄) alkenyl group, a (C₁-C₄) alkoxy carbonyl group, a (C₁-C₄) alkoxymethyl group, a (C₁-C₄) alkanoyl group, a (C₁-C₄) alkoxy group, a (C₁-C₄) alkylsulphonyl group, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, nitril, nitro or hydroxy, is characterised in that in a first stage an aliphatic aldehyde with the general formula



II

where R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning, is converted with an aliphatic alcohol with the formula R^4OH or HOR^4OH , where R^4 is a (C₁-C₄) alkyl group or a (C₂-C₄) alkyldiyl group, in the presence of a dehydrating compound with the formula $HC(OR^5)_3$, where R^5 is a (C₁-C₄) alkyl group, and an aluminium oxide/silicium oxide catalyst into a aliphatic acetal with the general formula



III

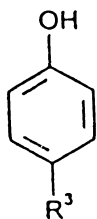
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要 (發明之名稱:)

where R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning and R^4 as stated above is a (C_1 - C_4) alkyl group or the two R^4 together are a cyclical (C_2 - C_4) alkyldiyl group, and this is then condensed in a second stage with a phenol with the general formula



IV

where R^3 has the above-mentioned meaning, in the presence of a base in an inert organic solvent, to the end product with the general formula I.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

91年11月29日修正
補正

公告本

申請日期	86.8.22
案號	86112051
類別	COTD 31/64 BOIJ 2/2

專利申請案第 86112051 號
ROC Patent Application No. 86112051
中文說明書第 1, 2, 2-1, 2-2 及 2-3 頁 - 附件(二)
Amended Pages 1, 2, 2-1, 2-2 and 2-3 of the Chinese Specification - Encl. II
(民國 91 年 11 月 29 日修正並送呈)
Amended & Submitted on November 29, 2002

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		518331
發 新 型		
一、發明 名稱	中 文	製備 2H-1-苯並吡喃類化合物之方法
	英 文	Process for the production of 2H-1-benzopyrans
二、發明 創作人	姓 名	1. 鮑派爾 (Pierre BOSSARD) 2. 費法蘭 (Frances FINNBY) 3. 葛麥可 (Michael GOTTSPONER)
	國 籍	1、3 為瑞士籍(Swiss)；2 為英國籍(U.K.)
	住、居所	1. 瑞士畢薩城慕奇街三十八號 Lonza AG, Munchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel, Switzerland 2. 英國哈洛城第三街區新洛斯大道 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, United Kingdom 3. 瑞士畢薩城慕奇街三十八號 Lonza AG, Munchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel, Switzerland
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商史密斯克萊美占有限公司 SmithKline Beecham p.l.c.
	國 籍	英國(U.K.)
	住、居所 (事務所)	英國米德塞白福德城新水平院 New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England
	代 表 人 姓 名	羅大為 (David Roberts)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

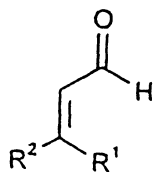
裝
訂
線

五、發明說明()

式 I 化合物及製備此類化合物之製程為載於歐洲專利申請案 EP-A 0 629 619。例如，此申請案描述一種製程，其令 3-甲基-丁烯醛與脂族醇、脫水劑及選擇性地以硫酸氫鈉、硫酸氫鉀或四級硫酸氫銨作為觸媒予以反應，且其後令所得之純化縮醛與酚於三級胺存在下，惰性有機溶劑中縮合。此製程之缺點在於相對於雜析物，需要大量的碳酸鉀用以處理縮醛，且在第二階段中使用大量的催化性三級胺。

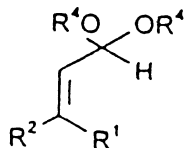
因此，本發明之課題在於提供一種改良之製程，藉此可經濟性地製造式 I 化合物。

依據本發明，此問題為由依據申請專利範圍第 1 項之製程而解決。於其中，在第一階段中令下式之脂族醛類



II

其中 R^1 和 R^2 具有前述定義，與式 R^4OH 或 HOR^4OH 之脂族醇，其中 R^4 (C_1-C_4) 烷基或 (C_2-C_4) 烷二基，於式 $HC(OR^5)_3$ 之脫水化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基，及氧化鋁／氧化矽觸媒存在下轉換成下式之脂族縮醛



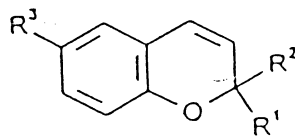
III

其中 R^1 和 R^2 具有前述定義且 R^4 如前述，為 (C_1-C_4) 烷

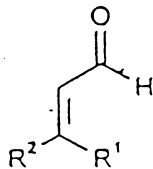
六、申請專利範圍

專利申請案第 86112051 號
 ROC Patent Appln. No. 86112051
 修正之申請專利範圍中文本-附件(一)
 Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 91 年 11 月 29 日送呈)
 (Submitted on November 19, 2002)

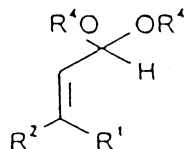
1. 一種製備下式 2H-1-苯並吡喃類化合物之方法，



其中 R^1 為氫、 (C_1-C_4) 烷基， R^2 為氫、 (C_1-C_6) 烷基且
 R^3 為 (C_1-C_4) 烷醯基，其特徵在於第一階段中令下式之
 脂族醛



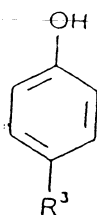
其中 R^1 和 R^2 具有前述定義，與式 R^4OH 或 $HOR^4 OH$
 之脂族醇，其中 R^4 (C_1-C_4) 烷基或 (C_2-C_4) 烷二基，於式
 $HC(OR^5)_3$ 之脫水化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基，
 及氧化鋁／氧化矽觸媒存在下轉換成下式之脂族縮醛



其中 R^1 和 R^2 具有前述定義且 R^4 如前述為 (C_1-C_4) 烷基

六、申請專利範圍

或兩個 R^4 共同為環狀之(C₂-C₄)烷二基，且其之後於第二階段中與下式之酚



IV

其中 R^3 具有前述定義，於鹼存在下，惰性有機溶劑中縮合成式 I 之終座物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第一階段所使用之氧化鋁／氧化矽觸媒為具有 100 至 270 m²/g 表面積及大於 0.15mg/g 微孔體積(7.5-80nm)之蒙脫石。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵在於第一階段所使用之氧化鋁／氧化矽觸媒為加入相對於所使用之脂族醛之 0.05 至 30%重量比之份量。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第一階段所使用之脂族醇 R^4 OH 之 R^4 及第一階段所使用之脫水化合物 $HC(OR^5)_3$ 之 R^5 為乙基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第一階段所使用之脂族醇 HOR^4 OH 之 R^4 為乙烷-1-2-二基且第一階段所使用之脫水化合物 $HC(OR^5)_3$ 之 R^5 為乙基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於進行第一階段之反應溫度為 -40°C 至 40°C。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第二階段

六、申請專利範圍

所使用之鹼為無機鹼。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其特徵在於第二階段所使用之無機鹼為碳鉀。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於進行第二階段之反應溫度為 90 至 180°C。
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於未分離出式 III 之中間產物而進行轉換作用。

裝

訂

線