

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07C 45/68

C07C 49/255

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195349.7

[43]公开日 1999 年 4 月 21 日

[11]公开号 CN 1214668A

[22]申请日 96.5.10 [21]申请号 96195349.7

[30]优先权

[32]95.6.7 [33]US [31]08/473,603

[32]96.4.9 [33]US [31]08/629,656

[86]国际申请 PCT/US96/06729 96.5.10

[87]国际公布 WO96/40608 英 96.12.19

[85]进入国家阶段日期 98.1.7

[71]申请人 赫希斯特人造丝公司

地址 美国新泽西

[72]发明人 J·R·弗里奇 M·阿斯拉姆

D·E·里奥斯 J·C·史密斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 杜京英

权利要求书 6 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用 4-位取代的 2-丁酮制备蔡丁酮

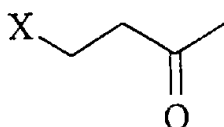
[57]摘要

公开了钨催化的芳基卤化物和烯基卤化物与乙烯基化合物的偶合。同时也公开了涉及铈催化的 4-位取代的和 6-位取代的 2-甲氧基蔡偶合形成蔡丁酮的优选实施方案。这个新反应的优点在于,一般在本领域中被直接用于制备蔡丁酮的甲基乙烯基酮就在原位形成。我们发现了一种利用原位形成的甲基乙烯基酮的机制,从而避免了使用昂贵的、有毒的和不稳定的甲基乙烯基酮原料。该反应可用于多种具有药物活性的化合物和非药物活性的化合物的制备。

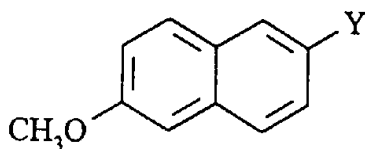
ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 一种制备 4-(6'-甲氧基-2'-萘基)-丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使取代的丁酮

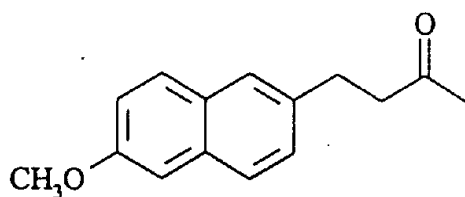


其中 X 为 CH_3SO_3 , OR, NR_2 , 或卤素, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘

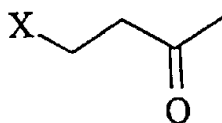


其中 Y=卤素, N_2^+Z^- ; N=氮原子; $\text{Z}=\text{BF}_4^-$, HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种均相催化剂的存在下接触, 然后氢化反应产物, 生成下式的化合物:

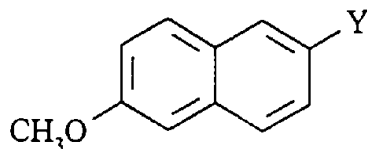


2. 一种制备 4-(6'-甲氧基-2'-萘基)-丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使下式的化合物



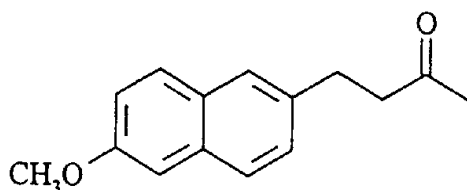
其中 $\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_3$ 或 OR; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;

与取代的甲氧基萘



其中 Y=卤素, $N_2^+Z^-$; N=氮原子; Z= BF_4^- , HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种非均相催化剂的存在下接触, 然后氢化反应产物, 生成下式的化合物:



3. 权利要求 1 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 100-200 °C 范围的温度。

4. 权利要求 2 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 125-200 °C 范围的温度。

5. 权利要求 4 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 130-140 °C 范围的温度。

6. 权利要求 1 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 0-1500psi 范围的压力。

7. 权利要求 6 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 0-100psi 范围的压力。

8. 权利要求 7 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 0-30psi 范围的压力。

9. 权利要求 1 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 0.1-24 小时的反应时间。

10. 权利要求 9 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 0.5-8 小时的反应时间。

11. 权利要求 10 的方法, 其中合适的反应条件包括大约 1-3 小时的反应时间。

12. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中使丁酮与萘化合物在一种钨(II)催化剂的存在下接触。

13. 权利要求 12 的方法, 其中所说的催化剂从一种钨(II)盐和一种膦配基化合物生成。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所说的催化剂是二氯-双(三苯基膦)钨(II)。

15. 权利要求 12 的方法, 其中所说的催化剂的量大约为萘原料的 0.005-1.0 摩尔%。

16. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中合适的反应条件包括一种选自二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮和乙酰胺的有机溶剂。

17. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中合适的反应条件包括一种碱。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所说的碱选自碳酸钾, 碳酸钠, 乙酸钾, 乙酸钠, 碳酸氢钾, 碳酸氢钠和三乙胺。

19. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中氢化反应在氢气和披钨炭催化剂的存在下进行。

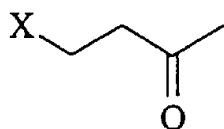
20. 权利要求 19 的方法, 其中氢化反应在一种碱的存在下进行。

21. 权利要求 1 或 2 的方法, 还包括萘丁酮产物的纯化。

22. 权利要求 21 的方法, 其中萘丁酮是通过在异丙醇中重结晶来提纯的。

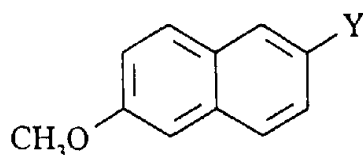
23. 权利要求 21 的方法, 其中萘丁酮是通过真空蒸馏来提纯的。

24. 一种制备萘丁酮前体的方法, 包括使一种取代的丁酮



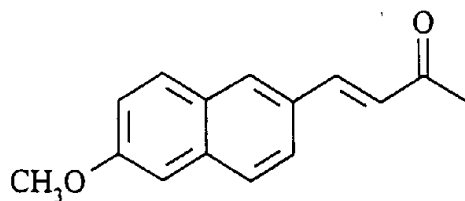
其中 X 为 CH_3SO_3 , OR, NR_2 , 或卤素; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;

与取代的甲氧基萘

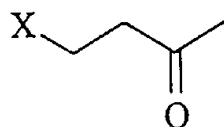


其中 Y=卤素, $N_2^+Z^-$; N=氮原子; Z= BF_4^- , HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种均相催化剂的存在下接触, 生成下式的化合物:

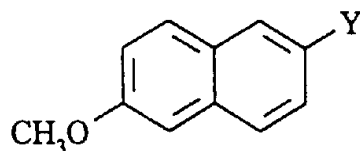


25. 一种制备萘丁酮前体的方法, 包括使下式的化合物



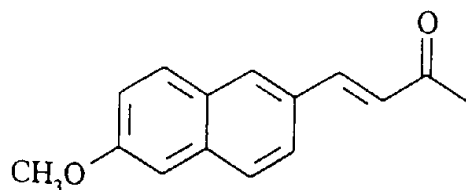
其中 X 为 CH_3SO_3 或 OR; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;

与取代的甲氧基萘

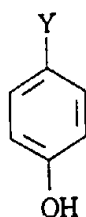


其中 Y=卤素, $N_2^+Z^-$; N=氮原子; Z= BF_4^- , HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种非均相催化剂的存在下接触, 生成下式的化合物:



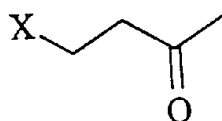
26. 一种方法, 包括使下式的 4-取代的苯酚



其中 Y 的定义与权利要求 1 或 2 中的一样,

与权利要求 1 或 2 中定义的 4-位取代的 2-丁酮, 在合适的反应条件下, 发生偶合反应生成 4-(4'-羟基-苯基) 丁-3-烯-2-酮, 然后可有可无地将该丁烯酮氢化生成 4-(4'-羟基苯基) - 2-丁酮;

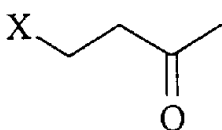
27. 一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种取代的芳烃, ArY , 一种钯盐, 一种膦配基化合物, 和一种选自甲基乙烯基酮和具有下式结构的 4-位取代的 2-丁酮衍生物



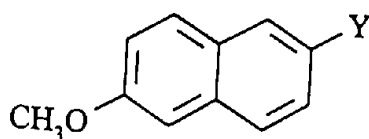
其中 X 为 CH_3SO_3 , 或 OR; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基; Ar 是取代的或未取代的苯基或萘基; Y=卤素, N_2^+Z^- ; N=氮原子; Z= BF_4^- , HSO_4^- , 卤素负离子, 的化合物在适当的条件下接触, 生成一种 4-芳基丁-3-烯-2-酮, 然后在适当的条件下氢化该 4-芳基丁-3-烯-2-酮;

28. 权利要求 27 的方法, 其中的膦配基化合物选自三苯基膦, 三环己基膦, 三丁基膦和三丁基亚磷。

29. 一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种取代的芳烃, ArY , 一种均相的钯催化剂, 和一种下式的 4-位取代的 2-丁酮衍生物

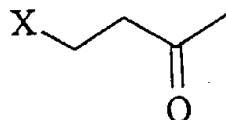


其中 X= CH_3SO_3 , OR, 或卤素; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基; 与取代的甲氧基萘

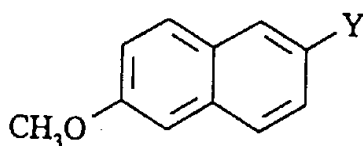


其中 Y=卤素, N_2^+Z^- ; N=氮原子; Z= BF_4^- , HSO_4^- , 卤素负离子; Ar 是苯基或萘基, 在适当的条件下接触。

30. 一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种取代的芳烃, ArY , 一种非均相的钨催化剂, 和一种下式的 4-位取代的 2-丁酮衍生物



其中 $\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_3$ 或 OR ; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘



其中 $\text{Y}=\text{卤素}, \text{N}_2^+\text{Z}^-$; $\text{N}=\text{氮原子}$; $\text{Z}=\text{BF}_4^-, \text{HSO}_4^-$, 卤素负离子; Ar 是苯基或萘基, 在适当的条件下接触。

31. 权利要求 1 的方法, 其中取代的丁酮是 4-乙酰氧基丁酮, 萘衍生物是 BMON。

32. 权利要求 1 的方法, 其中取代的丁酮是 4-羟基丁酮, 萘衍生物是 BMON。

说明书

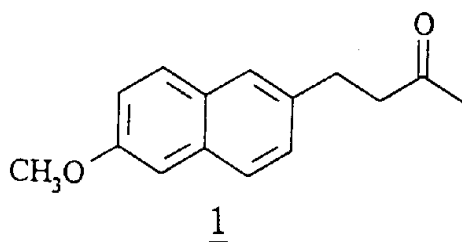
用 4-位取代的 2-丁酮制备萘丁酮

发明领域

本发明涉及药物活性化合物及其制备方法和用途, 更具体地, 本发明涉及萘丁酮(nabumetone)的合成和使用。

发明背景

4-(6'-甲氧基-2'-萘基)丁-3-烯-2-酮(式 4)是一种生产 4-(6'-甲氧基-2'-萘基)丁-2-酮(一种非固醇类消炎药(已知为萘丁酮(式 1)))的很有价值的中间体。



本领域中一般按照 US5, 225, 603(引入本文供参考)中所描述的、通过钯(Pd)催化的 6-溴-2-甲氧基萘(BMON)与甲基乙烯基酮(MVK)的偶合来制备萘丁酮。MVK 价格昂贵, 具有有限的(化学)稳定性, 并且具有与它相关的毒性。工业上正在寻找用于合成萘丁酮的 MVK 的替代品。

US4, 061, 779 公开了氢化 4-(6'-甲氧基-2'-萘基)丁-3-烯-2-酮来生产最终产物萘丁酮。然而使用了价钱高的 6-甲氧基-2-萘甲醛来制备萘丁酮(4), 6-甲氧基-2-萘甲醛是一种价格昂贵的试剂。

荷兰专利申请 8900721 公开了另一种用于生产萘丁酮的反应, 其中用 4-氯-2-丁酮或 4-二乙基氨基-2-丁酮代替 MVK 和非均相催化剂钯炭。在荷兰专利申请 8900721 中所述的条件下, 4-位取代的 2-丁酮生产了一种作为主要产物或在某些情况下数量占绝对多数的产物的二芳基加合物 4, 4-二(6'-甲氧基萘-2'-基)丁-3-烯-2-酮。

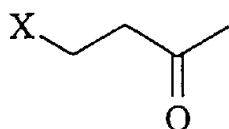
因此, 寻找高产率地、安全地、经济地获得萘丁酮的方法。

发明概述

本发明一般涉及包含催化, 优选钯催化芳基卤化物和烯基卤化物与乙

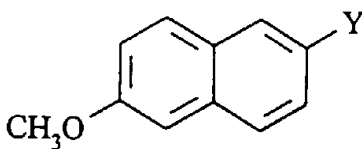
烯基化合物偶合的化学反应。这种反应通常称作 Heck 反应。本发明中, Heck 催化剂是用氯化钯和三苯基膦在一种有机溶剂例如二甲基甲酰胺的存在下原位产生的。

本发明采用了 Heck 技术, 具体涉及一种制备萘丁酮(1)的方法, 包括使取代的丁酮



2

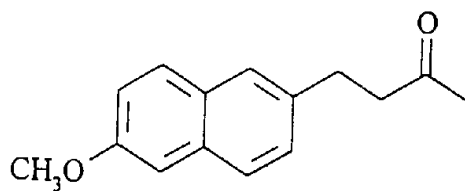
其中 X 为 CH_3SO_3 , OR, NR_2 , 或卤素, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘



3

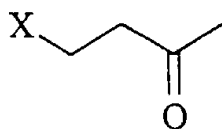
其中 Y=卤素, N_2^+Z^- ; N=氮原子; $\text{Z}=\text{BF}_4^-$, HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种均相催化剂的存在下接触, 然后氢化反应产物, 生产出下式化合物:



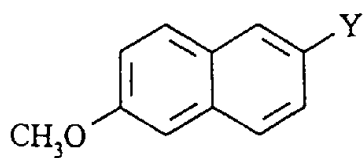
1

另外, 本发明包括使下式的化合物



2

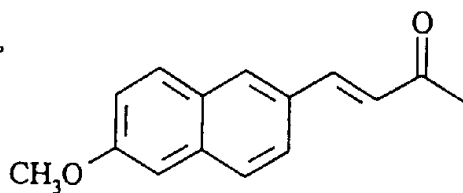
其中 X 为 CH_3SO_3 或 OR, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘



3

其中 Y=卤原子, $N_2^+Z^-$; N=氮原子; $Z=BF_4^-$, HSO_4^- , 卤素负离子;

在合适的反应条件下, 在一种非均相催化剂的存在下反应生成 4, 然后氢化反应产物, 生产出萘丁酮(1)。



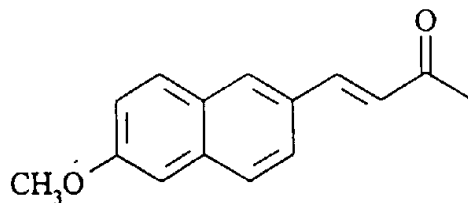
4

上文所述的每个反应, 不论是用均相催化剂还是用非均相催化剂, 都可在丁酮与萘衍生物之间的偶合反应结束时停止并分离出所得的偶合产物。

合适的反应条件一般包括大约 100-200 °C 范围的温度, 大约 0-1500psi 范围的压力和大约 10 分钟至 24 小时的反应时间。一种催化剂, 优选一种均相的钨催化剂, 优选是通过二氯化钨与三苯基磷的偶合而在原位产生的。均相催化剂和非均相的催化剂以相对于萘原料大约 0.005-1.0% 摩尔存在。然后氢化(分离或未进行分离)丁酮与萘衍生物的偶合反应产物, 生成所要的产物萘丁酮。

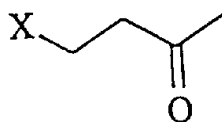
优选实施方案的详细描述

本发明涉及一种制备萘丁酮的新方法, 它不直接使用价格昂贵的 MVK。现已发现, 均相的钨催化的 2-溴-6-甲氧基萘与 4-位取代的 2-丁酮反应, 以高的产率产生丁烯酮(4):



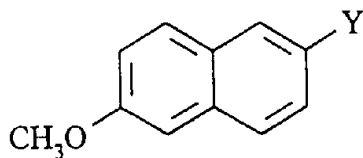
4

本发明的一个优选的实施方案包括一种制备萘丁酮前体(4)和对前体进行后处理以得到萘丁酮产物的方法, 包括使取代的丁酮



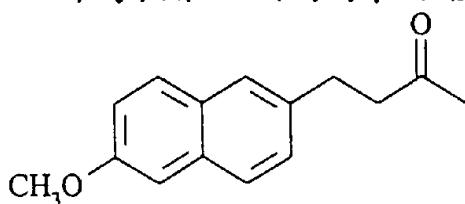
2

其中 X 为 CH_3SO_3 , OR, NR_2 , 或卤素, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘



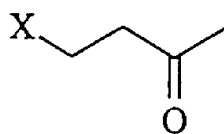
3

其中 Y=卤原子, N_2^+Z^- ; N=氮原子; $\text{Z}=\text{BF}_4^-$, HSO_4^- , 卤素负离子;
在合适的反应条件下, 在一种均相催化剂的存在下接触, 然后氢化反应产物,
生产出式(1)化合物



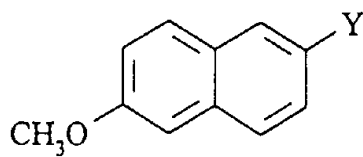
1

另外, 本发明包括制备 4-(6'-甲氧基-2'-萘基) 丁-3-烯-2-酮, 包括使取代的丁酮



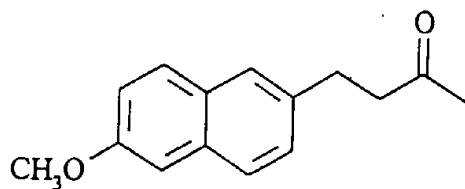
2

其中 X 为 CH_3SO_3 或 OR, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;
与取代的甲氧基萘



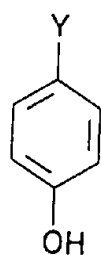
3

其中 Y=卤原子, N_2^+Z^- ; N=氮原子; $\text{Z}=\text{BF}_4^-$, HSO_4^- , 卤素负离子;
在合适的反应条件下, 在一种非均相催化剂的存在下接触, 然后氢化反应产物,
生产出式(1)化合物。



1

本发明另一个优选的实施方案是式 5 的 4-位取代的酚



5

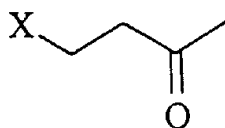
其中 Y 的定义如上,

与式 2 的 4-位取代的 2-丁酮, 在合适的反应条件下发生偶合反应, 生成 4-(4'-羟基苯基) 丁-3-烯-2-酮, 然后对该丁酮可以进行也可以不进行氢化, 生成 4-(4'-羟基苯基) - 2 - 丁酮(覆盆子酮)。

另一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种取代的芳烃, ArY, 一种钯盐, 一种膦配基化合物, 与选自甲基乙烯基酮和 4-位取代的 2-丁酮衍生物在适当条件下接触。

其中 Ar 是取代的或未取代的苯基或萘基; Y=卤原子, $N_2^+Z^-$; N=氮原子; $Z=BF_4^-, HSO_4^-$, 卤素负离子; X 为 CH_3SO_3 , OR, 或卤化物, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基。

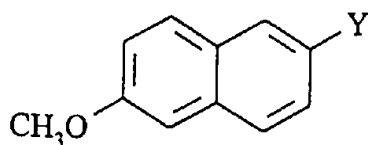
还有一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法包括使一种取代的芳烃, ArY, 一种均相的钯催化剂, 和一种 4-位取代的 2-丁酮衍生物:



2

其中 $X=CH_3SO_3$, OR, NR_2 , 或卤素, 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基;

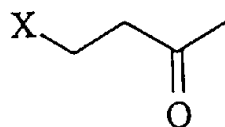
与取代的甲氧基萘:



3

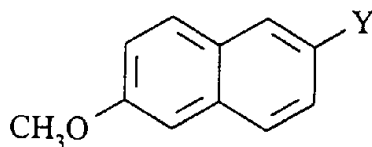
其中 $Y = \text{卤原子}, N_2^+Z^-$; $N = \text{氮原子}$; $Z = \text{BF}_4^-, \text{HSO}_4^-$, 卤素负离子; Ar 是取代的或未取代的苯基或萘基, 在适当条件下接触。

还有另一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种取代的芳烃, ArY , 一种非均相的催化剂优选一种非均相的钨催化剂和一种下式的 4-位取代的 2-丁酮衍生物:



2

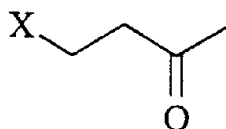
其中 $X = \text{CH}_3\text{SO}_3$ 或 OR , 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基; 与取代的甲氧基萘:



3

其中 $Y = \text{卤原子}, N_2^+Z^-$; $N = \text{氮原子}$; $Z = \text{BF}_4^-, \text{HSO}_4^-$, 卤素负离子; Ar 是取代的或未取代的苯基或萘基, 在适当的反应条件下接触。

还涉及另外一种制备 4-芳基丁-3-烯-2-酮的方法, 包括使一种溶剂, 一种取代的芳烃, ArY , 和一种选自甲基乙烯酮的化合物和一种下式的 4-位取代的 2-丁酮衍生物:



2

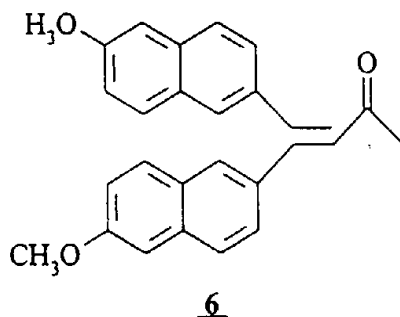
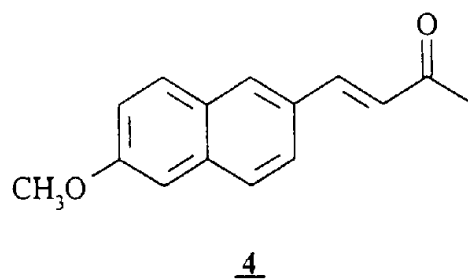
其中 $X = \text{CH}_3\text{SO}_3$, OR , NR_2 或卤化物; 每个 R 独立地为氢原子, 烷基, 芳基, 酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷氧基羰基或芳氧基羰基; Ar 是取代的或未取代的苯基或萘基; $Y = \text{卤原子}, N_2^+Z^-$; $N = \text{氮原子}$; $Z = \text{BF}_4^-, \text{HSO}_4^-$, 卤素负离子;

在适当的条件下接触, 生成 4-芳基丁-3-烯-2-酮, 然后在适当的条件下, 在

一种溶剂的存在下, 氢化 4-芳基丁-3-烯-2-酮, 其中的 4-芳基丁-3-烯-2-酮在氢化前没有分离出来。

还涉及另一种制备 4-芳基 2-丁酮的方法, 包括使一种 4-芳基丁-3-烯-2-酮, 一种钨催化剂和氢气, 在碱存在或不存在下, 在适当的条件下接触。

在芳烃衍生物与 MVK 或其 4-位取代的 2-丁酮替代物的偶合反应中, 同时生成了所要的式 4 单芳基加合物 4-芳基丁-3-烯-2-酮和不要的式 6 二芳基加合物 4, 4-二芳基丁-3-烯-2-酮。



用 HPLC 把单芳基和二芳基加合物分离出来并进行定量分析。我们发现, 在反应条件下, 通常用 MVK 作反应物时, 生成高比例的单芳基: 二芳基加合物, 而用 MVK 替代品作反应物时, 得到低比例的单芳基: 二芳基加合物。然而, 对反应条件作某些改变时, 我们用 MVK 替代品也能得到高比例的单芳基: 二芳基加合物。特别优选的用于本发明的 MVK 替代品包括 4-羟基-2-丁酮和 4-乙酰氧基-2-丁酮。我们发现了意想不到的结果, (1) 通过适当减少在 4-位取代的 2-丁酮衍生物偶合反应中所使用的催化剂的量, 产生了高比例的单芳基: 二芳基加合物; (2) 芳烃与 4-位取代的 2-丁酮衍生物的偶合反应在比一般的用 MVK 作原料进行的偶合反应所需少得多的催化剂存在下进行是有利的。

不想受理论的限制, 认为 4-位取代的 2-丁酮发生消去反应, 在原位产生 MVK, 而所产生的 MVK 然后与芳烃衍生物发生偶合, 还认为虽然与 MVK

偶合生成单芳基加合物的速度从本质上来说比与单芳基加合物偶合生成二芳基加合物的速度要快, 但较大量的二芳基加合物是 MVK 不足的偶合反应的产物。因为 MVK 发生竞争性的副反应例如二聚生成乙酰基-6-甲基 2,3-二氢吡喃和寡聚化, 优选使 MVK 的生成速率与偶合反应速度相当以最大限度地减少二芳基加合物的生成。一般用于本发明使这些反应速率相当的技术包括: 使用比 MVK 作原料时所用的偶合催化剂更少的偶合催化剂; 在整个反应过程中向反应混合物加入全部或部分的 4-位取代的 2-丁酮衍生物, 而不是在反应开始的时加入全部的 4-位取代的 2-丁酮衍生物, 和/或调整反应温度。当需要获得可接受的高比例的单芳基: 二芳基加合物时, 采用这样的技术。

丁酮与萘基(或芳基或芳烃)衍生物偶合的合适的反应条件一般基于你想采用的特定的丁酮和芳基衍生物, 碱, 催化剂和溶剂。本领域的技术人员通过进行初步的反应并监测所生成的副产物的类型和数量而不需要过多的试验就可以确定理想的反应条件。总之, 合成萘丁酮的反应条件范围即温度, 压力, 反应时间, 催化剂及其数量的选择, 碱、溶剂等的选择可以变化并按本文和 US5, 225, 603 所述条件进行。

一般地, 反应温度范围包括大约 100-200 °C, 优选大约 125-175 °C, 更优选大约 130-140 °C; 合适的压力包括大约 0-1500psi 的常范围, 优选大约 0-100psi 的范围, 最优选大约 0-30psi 的范围; 合适的反应时间范围从大约 0.166 至 24 小时, 优选大约 0.5-8 小时, 最优选大约 1-3 小时。重要的是, 要牢记, 基于采用的温度和压力, 反应条件可以作明显变化, 条件是: 原位生成的 MVK 要维持在反应容器内, 其它参数可以在本文公开的范围内变化。使用常规技术可以使 MVK 维持在反应容器内。例如在压力下使用密封的反应器, 使用回流冷凝器等。

把一种钼(II)催化剂(通常为一种均相的钼催化剂)用于偶合反应并生成萘丁酮前体。钼催化剂一般由一种钼(II)盐和一种膦配基化合物如三苯基膦等生成。最优选的催化剂是通过二氯化钼与三苯基膦的原位反应形成的二氯双(三苯基膦)钼(II)。其它的均相催化剂可以从其它试剂如二乙酸钼, 在有或者没有一种膦配基, 三环己基膦, 三丁基膦, 三丁基亚磷酸盐等的情况下, 原位生成。一般使用足以进行偶合反应的催化量的催化剂。催化

剂的使用量根据所用的酮的性质来选定,一般地,催化剂的使用量大约相当于萘或芳烃原料的 0.005-1.0 摩尔%,优选 0.01-0.5 摩尔%,最优选 0.015-0.3 摩尔%。在某些情况下,例如用 4-羟基-2-丁酮时,适合把一部分 4-取代的 2-丁酮在整个反应期间加入到反应混合物中。

使用的有机溶剂可选自二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 乙酰胺等。

偶合反应一般用一种碱,例如碳酸钾或碳酸钠,碳酸氢钾或碳酸氢钠,乙酸钾或乙酸钠,或象三乙胺这样的碱等,碱的作用在于中和偶合反应中生成的、能使催化剂中毒的任何酸。然而,我们发现,用象三乙胺这样的碱,虽然对于象二氯双(三苯基膦)钯这样的催化剂原料来说可以接受,但是它能抑制从二氯化钯与三苯基膦经原位反应生成该催化剂。

4-乙酰氧基-2-丁酮是一种优选的进行偶合反应的 MVK 的替代品,它可以直接使用或者由 4-羟基-2-丁酮与乙酸酐或乙酰氯的原位反应来制备。4-羟基-2-丁酮和 3-氧丁基甲磺酸酯即 4-甲磺酰氧基-2-丁酮是其它的已经成功使用的 4-位取代的 2-丁酮衍生物。2-丁酮衍生物的 4-位取代基越是一个好的离去基团,该 2-丁酮衍生物生成 MVK 的速度越快。必须小心地随着离去基团而增加碱的数量,因为离去基团会使产物分解或者使催化剂失活。其它可使用的丁酮衍生物包括 4-二乙胺基-2-丁酮, 4-(N, N-二甲基氨基甲酰氧基)-4-甲氧基-2-丁酮, 和 4-苯甲酰氧基-2-丁酮。

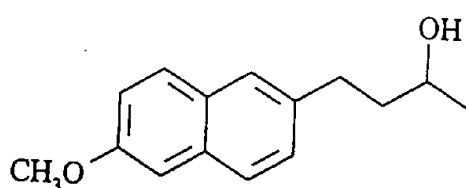
6 位被卤素, 优选被 Br 和 I, 最优选被 Br 取代的 2-甲氧基萘是优选的进行偶合反应的芳基衍生物。其它合适的取代基包括氯化重氮, 溴化重氮, 二硫化重氮, 四氟硼酸化重氮等。也可以使用其它芳基衍生物, 例如 4-羟基苯基衍生物可以相应地偶合生成 4-(4'-羟基苯基)-丁-3-烯-2-酮, 该化合物氢化时得到覆盆子酮。

萘丁酮前体, 或者 4-芳基丁-3-烯-2-酮偶合反应产物可以用常规方法例如过滤分离出来。可以通过加水把前体从反应混合物中沉淀出来, 然后过滤, 用水洗涤, 再干燥。通过这样的分离能达到定量地回收前体的目的。优选将前体继续用 Pd/C 催化剂进行氢化而不用分离出 4-芳基丁-3-烯-2-酮中间体。发明的优点在于不需要这样的分离。在过滤或者不过滤钾盐的情况下, 通过添加 Pd/C 催化剂和使用氢气加压, 简单地使偶合反应混合物继续进

行氢化,这样就省去了除去偶合反应溶剂和处理所述中间体的步骤。

象偶合反应一样,氢化反应的条件也是相互依赖的。合适的氢化条件包括大约 20-100 °C 的温度,大约 15-200psi 的压力和大约 0.5-24 小时的反应时间。一般地,大约 50 °C 的反应温度,大约 65psi 的压力和大约 3 小时的反应时间足以使式 4 的产物完全转变为萘丁酮。压力不是氢化反应的关键因素,但是它能加速反应。

在氢化反应中,也生成了式 7 的萘丁醇副产物



7

优选使生成这种醇副产物的效力保持在 5% 以下。我们发现,在氢化反应混合物中加入碱性化合物例如碳酸钾,碳酸氢钾,氢氧化钾等或者有机碱例如胺可以把氢化生成萘丁醇的效力平均降低到大约 6%-2%。碱性钾化合物中钾的数量优选为每摩尔氢化催化剂的钨有大约 1-200 摩尔的钾,更优选有大约 1-100 摩尔的钾,最优选有大约 1-50 摩尔的钾。

用异丙醇重结晶是一种有效的从萘丁酮中除去萘丁醇的手段。但是重结晶不是一种有效的从萘丁酮中除去二芳基加合物或其氢化产物 (4, 4-二(6'-甲氧基)-2'-丁酮) 的有效手段。我们发现了意想不到的结果:萘丁酮真空蒸馏不但产率损失小,而且这样的真空蒸馏是一种将二芳基加合物或其氢化产物留在蒸馏残余物中的有效手段。当把蒸馏用作纯化手段时,优选在蒸馏与接收瓶之间使用直径足够大的加热管以避免粗品萘丁酮在加热管上冷凝下来。

实施例

下面的实施例只是为了说明的目的。并不想限定本发明的范围。

甲基乙烯基酮(MVK)是从 Janssen Chimica 公司购买的。2-溴-6-甲氧基萘(BMON)是从 Albemarle PPC 公司得到的。二氯化钨和 5% 的 Pd/C 预湿到含 50% 重量水(Engelhard's ESCAT 111)是从 Engelhard 公司得到的。N,N-二甲基甲酰胺(DMF)是从 Air Products 公司购买的。三苯基膦是从 Elf

Atochem North America 公司得到的。碳酸钾从 Armand Products 公司购得并将它研磨使得其中的 95% 通过 325 目 (44 微米) 的筛子。氢气从 Big Three Industries 公司购买。硅藻土 545 从 Celite Corporation 公司购买。异丙醇从 Shell Corporation 公司购买。4-羟基 2-丁酮从 TCI-EP 公司购买。乙酸酐, 甲磺酰氯, 4-乙酰氧基-2-丁酮, 乙酰氯, 二氯甲烷和三乙基胺从 Aldrich Chemical Company 公司购买。

实施例 1: 用 MVK 制备茈丁酮

偶合反应 把 BMON (65.16g), DMF (476.15g, 含 0.5% 重量的水, 较小浓度的水同样有效), 碳酸钾 (34.01g), 二氯化钡 (12.78mg), 和三苯基膦 (37.18 mg) 加入到一个 1 升的、装有插入温度计套管中的热电偶、顶部搅拌器及一个与氮气和真空多向阀连接的回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中。搅拌所得的混合物, 同时通过几轮的抽真空和填充氮气来清洗烧瓶。然后用注射器通过一个稍稍分开的侧臂接口把甲基乙烯基酮 (27.33g, 纯度 87.3%) 加入到烧瓶中, 同时使烧瓶保持在不高的氮气正压下。然后搅拌烧瓶内的反应物并加热到大约 132 °C, 将反应温度保持恒定约 2 小时, 然后将烧瓶内的物质冷却到大约 23 °C, 用 8 微米孔径的滤纸吸滤。用两份 DMF (总量 50.27g) 洗涤烧瓶和过滤出来的钾盐, DMF 洗涤液经吸滤转入偶合反应混合物滤液中。大约 99% 的反应物 BMON 发生转变。经 HPLC 峰面积比测定发现, 单芳基加合物与二芳基加合物的比例为 95.5:4.5。

氢化反应 把合并的 DMF 偶合反应混合物与洗涤液的滤液, 5% 的 Pd/C 预先湿润到含 50% 重量水的预湿剂 (1.48g, 0.35mmol 钯), 和碳酸钾 (0.04g) 加到一个 1 升的高压釜中。搅拌所得的混合物, 同时通过三轮的氮气加压, 加到大约 50psig, 然后排气到大气压来清洗高压釜。将高压釜内物质搅拌加热到大约 50 °C 后, 从储气罐送入氢气使高压釜内维持大约 65psi 的氢气压, 直到搅拌的高压釜内物质不再消耗氢气为止 (大约 182 分钟)。给高压釜排气, 然后用氮气按照前述的方式进行清洗。茈丁酮和茈丁醇以 98.4:1.6 的比例 (火焰离子化检测器, 气相色谱峰面积比) 存在。

粗品茈丁酮的分离 然后通过 8 微米孔径的滤纸吸滤氢化反应的混合物。用两份 DMF (总量 18.79g) 洗涤高压釜和过滤出来的固体, DMF 洗涤液经吸滤转入氢化反应混合物滤液中。然后在大约 30.5 托的压力下和把釜的温

度升高到大约 100 °C 的条件下, 通过简单的真空蒸馏从合并的 DMF 氢化反应混合物与洗涤液的滤液中除去 DMF。然后通过 8 微米的滤纸吸滤还处于熔化状态的(大约 80-100 °C)、没蒸馏走的材料, 以除去用真空蒸馏除去 DMF 期间已经沉淀的钾盐, 所得的滤液为粗品萘丁酮。

粗品萘丁酮的蒸馏 真空蒸馏粗品萘丁酮。蒸出的萘丁酮重量约为 54.85g (产率 87.4%)。未蒸出的材料重约 9.89g 并含有一些萘丁酮产物。

蒸馏后的萘丁酮的重结晶 把蒸馏后的萘丁酮(54.85g)用三倍重量的异丙醇重结晶两次。产量: 大约 41.61g; 纯度: 大于约 99.9%(经 HPLC 和 GC 分析)。

实施例 2: 用 4-乙酰氧基 - 2-丁酮制备萘丁酮

偶合反应 把 BMON (65.20g), DMF (469.34g), 碳酸钾 (61.74g), 二氯化钨 (6.26mg), 和三苯基膦 (18.38mg) 加入到一个 1 升的、装有插入温度计套管中的热电偶、顶端搅拌器及一个与氮气和真空多向阀连接的回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中。搅拌所得的混合物, 同时通过几轮的抽真空和填充氮气来清洗烧瓶。然后用注射器通过一个稍稍分开的侧臂接口把 4-乙酰氧基 - 2-丁酮 (44.87g) 加入到烧瓶中, 同时使烧瓶保持在不高的氮气正压下, 然后搅拌烧瓶内的反应物并加热到大约 132 °C, 将反应温度保持约 2 小时, 然后将烧瓶内的物质冷却到大约 48.5 °C, 用 8 微米孔径的滤纸吸滤。用两份 DMF (总量 95.03g) 洗涤烧瓶和过滤出来的钾盐, DMF 洗涤液经吸滤转入偶合反应混合物滤液中。大约 98.9% 的反应物 BMON 得到转变。经 HPLC 峰面积比测定发现, 单芳基加合物与二芳基加合物的比例为 95.5: 4.5, 而且单芳基加合物与二芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

氢化反应 把合并的 DMF 偶合反应混合物与洗涤液的滤液, 5% 的 Pd/C 的预湿润的含 50% 重量水 (1.48g, 0.35mmol 钯), 和碳酸钾 (2.09g) 加到一个 1 升的高压釜中。搅拌所得的混合物, 同时通过三轮的氮气加压, 加到大约 50psig, 然后排气到大气压来清洗高压釜。将高压釜内物质搅拌加热到大约 50 °C 后, 从储气罐送入氢气使高压釜内维持大约 65psi 的氢气压力, 直到高压釜内物质不再消耗氢气为止 (大约 202 分钟)。给高压釜排气, 然后用氮气按照前述的方式进行清洗。单芳基加合物的转化超过约 99.7 %, 且萘丁酮和萘丁醇以 98.96: 1.04 的比例 (火焰离子化检测器, 气相色谱峰面积比) 存

在。

粗品萘丁酮的分离 把硅藻土(2.1025 g)混入氢化反应混合物中,然后通过 8 微米孔径的滤纸吸滤。用两份 DMF(总量 18.11g)洗涤高压釜和过滤出来的固体,DMF 洗涤液经吸滤转入氢化反应混合物滤液中。然后在大约 30.5 托的压力下和把釜的温度升高到大约 92.3 °C 的条件下,通过简单的真空蒸馏从合并的 DMF 氢化反应混合物与洗涤液的滤液中除去 DMF。然后通过 8 微米的滤纸吸滤还处于熔化状态的(大约 80-100 °C)、没蒸馏走的材料,以除去用真空蒸馏除去 DMF 期间已经沉淀了的钾盐,所得的滤液为粗品萘丁酮。

粗品萘丁酮的蒸馏 真空蒸馏粗品萘丁酮。蒸出的萘丁酮重量约为 53.17g(产率 84.7%),未蒸出的残渣重约 8.72g 并含有相当数量的萘丁酮。

蒸馏后的萘丁酮的重结晶 通过溶解于异丙醇中的办法,把蒸馏后的萘丁酮(53.17g)重结晶两次。最终产物萘丁酮重量约为 40.57g,经 HPLC 和 GC 分析纯度约大于 99.9%。

实施例 3: 用 4-羟基 - 2-丁酮代替 MVK

重复实施例 1 并对偶合反应作下列改变: 在加热到大约 132 °C 以前,加入的偶合反应混合物由 BMON(81.19g),DMF(620ml),碳酸钾(42.42 g),二氯化钡(0.0064 g),三苯基膦(0.018 g)和 4-羟基 2-丁酮(24.11 g)(代替 MVK)组成。从偶合反应混合物达到约 132 °C 时开始,在大约两个小时内,用加料漏斗通过反应瓶的第 4 个瓶颈再加入 4-羟基 - 2-丁酮(18.43 g)。继续在 132 °C 加热搅拌总共大约 6.42 小时,这时大约 99.4% 的原料 BMON 得到转化。用 HPLC 峰面积比测得的单芳基加合物与二芳基加合物的比例约为 88.1:11.9,而且单芳基加合物与二芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

实施例 4: 用 4-羟基 - 2-丁酮代替 MVK

用二氯化钡(0.009 g),三苯基膦(2.77mg)和 4-羟基 - 2-丁酮(10.05 g)重复实施例 3。从偶合反应混合物达到约 132 °C 时开始,在大约一个小时内,用加料漏斗通过反应瓶的第 4 个瓶颈再加入 4-羟基 2-丁酮(30.92 g)。继续在 132 °C 加热搅拌总共大约 7 小时,这时大约 98.9% 的原料 BMON 得到转化。用 HPLC 峰面积比测得的单芳基加合物与二芳基加合物的比例约为 89.0:11.0,而且单芳基加合物与二芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

实施例 5: 用 4-羟基-2-丁酮和乙酸酐代替 MVK

粗品 4-乙酰氧基-2-丁酮按下述方法来制备: 把 4-羟基-2-丁酮 (101.48 g) 和乙酸酐 (131.05 g) 的混合物搅拌加热到大约 120 °C 维持大约 40 分钟, 然后在大约 24 托的压力和气化温度升到大约 49 °C 的条件下, 通过真空蒸馏除去乙酸副产物, 蒸馏残留物含有大约 129.0g 的粗品 4-乙酰氧基-2-丁酮。

以一半的规模重复实施例 1, 并对偶合反应作下列进一步改变: 把 BMON (32.64g), DMF (250ml), 碳酸钾 (30.92g), 二氯化钼 (3.55m g), 三苯基膦 (9.23mg) 和 22.86g 的按刚才所述方式制备的粗品 4-乙酰氧基-2-丁酮 (代替 MVK) 加入到一个 500ml 的圆底烧瓶中, 搅拌加热到大约 132 °C。搅拌大约 2 小时后, 99% 的原料 BMON 得到转化。用 HPLC 峰面积比测得的单芳基加合物与二芳基加合物的比例约为 97.1:2.9, 而且单芳基加合物与二芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

实施例 6: 用 4-羟基-2-丁酮和乙酰氯代替 MVK

以一半的规模重复实施例 1, 并对偶合反应作下列进一步改变: 在一个 500ml 的烧瓶中只加入 DMF (250ml) 和碳酸钾 (31.26g), 然后用氮气清洗。之后用注射器加入 4-羟基-2-丁酮 (15.80g) 而不是 MVK, 搅拌所得的混合物并冷却到大约 0 °C, 然后用 5 分钟的时间, 通过加料漏斗用反应瓶的第 4 个瓶颈, 滴加乙酰氯 (14ml)。把反应混合物再搅拌 10 分钟, 然后加入 BMON (32.51g), 二氯化钼 (2.49mg), 三苯基膦 (7.07mg), 将所得的混合物搅拌加热到大约 132 °C。搅拌大约 1 小时后, 86.7% 的原料 BMON 得到转化。用 HPLC 峰面积比测得的单芳基加合物与二芳基加合物的比例约为 95.1:4.9, 而且单芳基加合物与二芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

实施例 7: 用粗品 4-甲磺酰氧基-2-丁酮代替 MVK

粗品 4-甲磺酰氧基-2-丁酮按下述方法来制备: 用大约 35 分钟的时间, 用加料漏斗向被搅拌并用冰水浴冷却的 4-羟基-2-丁酮 (17.30g), 甲磺酰氯 (23.01g), 和二氯甲烷 (100ml) 的混合物中加入三乙基胺, 加料速度应使反应混合物的温度不超过约 20 °C。然后在大约 0 °C 下搅拌混合物约 1 小时, 再把混合物转移到一个分离漏斗中, 用冷水洗涤 (2x100ml)。所得的二氯甲烷相用硫酸镁干燥, 于室温下真空蒸馏, 得到油状的残留物即为粗品 4-甲磺

酰氧基-2-丁酮。

以四分之一规模重复实施例 1, 并对偶合反应再作下列改变: 向一个 250ml 的圆底烧瓶中加入 BMON (16.28g), DMF (124ml), 碳酸钾 (9.49g), 氯化钡 (0.12g), 三苯基膦 (0.3508g) 和新鲜制备的粗品 4-甲磺酰氧基-2-丁酮 (15.50g) (代替 MVK)。在大约 132 °C 下用磁力搅拌反应混合物大约 2 小时后, 大约 24.5% 的原料 BMON 得到转化。单芳基加合物是唯一检测到的主要产物。

实施例 8: 4-芳基丁-3-烯-2-酮的分离

重复实施例 6 并作这样的改变: 向合并的偶合反应混合物和洗涤液的滤液中加入水 (550ml), 沉淀出一种黄色固体。过滤后用水洗, 在大约 14 托和大约 56 °C 的条件下真空干燥约 72 小时, 分离出粗品单芳基加合物固体, 重约 30.96g (粗品产率 99%)。

这些实施例说明, 用 MVK 替代品生产萘丁酮产率高, 而不需要直接使用昂贵的、不稳定的、有毒的 MVK。

虽然以萘丁酮作为最优选的实施例对本发明作了描述, 但是可以想象, 使用这里所述的化学方法, 不需要过多的试验, 可以制备其它的化合物。