



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106977377 B

(45)授权公告日 2020.06.30

(21)申请号 201710169665.9

C07C 49/733(2006.01)

(22)申请日 2017.03.21

审查员 陈平

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106977377 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(73)专利权人 江西同和药业股份有限公司

地址 330700 江西省宜春市奉新县奉新工业园区

(72)发明人 黄伟平 庞泽远 冯玉杰 徐烘材
康禄 崔汉峰

(74)专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11382

代理人 曹津燕 李琰

(51)Int.Cl.

C07C 45/00(2006.01)

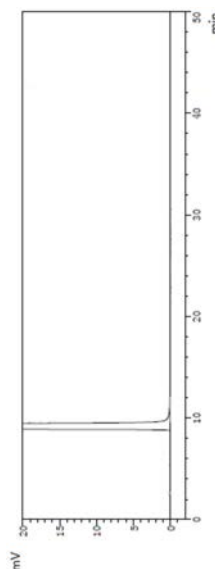
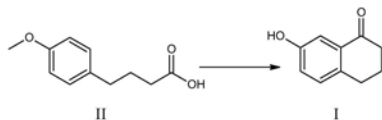
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54)发明名称

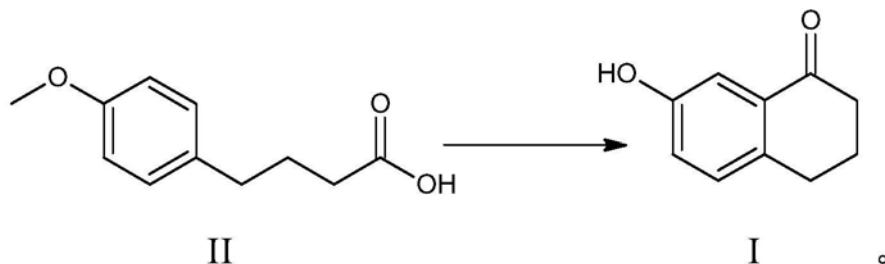
一种7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种结构式I的7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法,以结构式II的4-(4-甲氧基苯基)丁酸为起始原料,在路易斯酸的存在下,一锅法进行关环和脱甲基反应,得到所述7-羟基-1-四氢萘酮。本发明提供的制备方法,操作简便,没有使用含磷试剂,提高了反应的环境友好性;此外,7-羟基-1-四氢萘酮收率高(>85%),纯度好(>99.9%)。因此,发明的方法完全适于工业化生产,满足医药工业对中间体的质量要求。



1.一种结构式I的7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法,以结构式II的4-(4-甲氧基苯基)丁酸为起始原料,在路易斯酸的存在下,一锅法进行关环和脱甲基反应,得到所述7-羟基-1-四氢萘酮;所述路易斯酸选自三氯化铝、三溴化铝和三溴化硼中的一种或几种;



2.根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述路易斯酸选自三氯化铝和三溴化铝中的一种。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 4-(4-甲氧基苯基) 丁酸与所述路易斯酸的摩尔比为1:1~10。

4. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 4-(4-甲氧基苯基) 丁酸与所述路易斯酸的摩尔比1:2~5。

5. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于, 反应溶剂选自甲苯、二甲苯、硝基苯、硝基甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、乙醚和乙腈中的一种或几种。

6. 根据权利要求5所述的制备方法, 其特征在于, 所述反应溶剂选自甲苯和二甲苯中的一种。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。

8. 根据权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 所述反应温度为 $60^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,反应时间为1~100小时。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述反应时间为8~20小时。

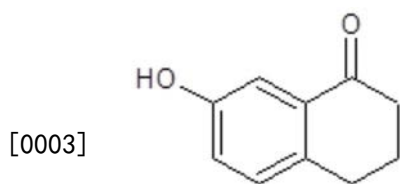
一种7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,具体涉及一种有用的医药中间体7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法。

背景技术

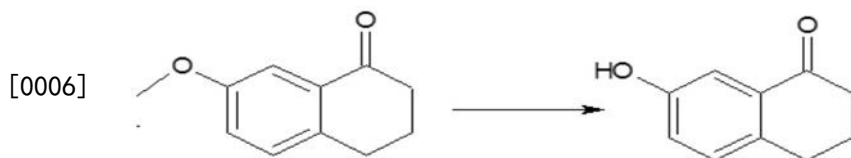
[0002] 7-羟基-1-四氢萘酮是合成多种活性稠环化合物,如前列腺素、维帕他韦等的有用中间体,其结构式如I所示,CAS号为:22009-38-7。



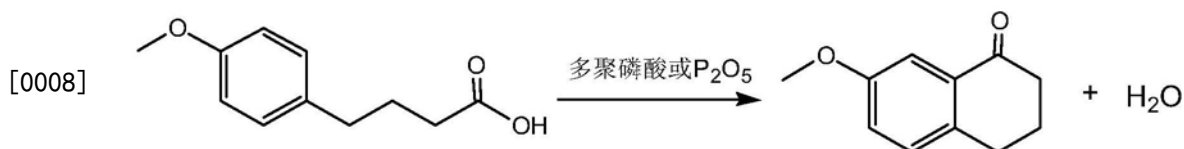
I

[0004] 现有技术中报道的7-羟基-1-四氢萘酮的合成思路,大致可以分为两种:一种是7-甲氧基-1-四氢萘酮去甲基得到7-羟基-1-四氢萘酮;另一种则是在1-四氢萘酮的苯基上羟基取代得到7-羟基-1-四氢萘酮。但是两类方法都存在不足。

[0005] 第一种方法的反应路线如下所示:

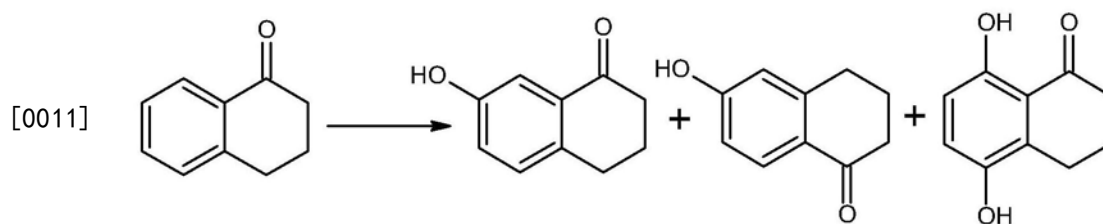


[0007] 文献Woo,L.W.Lawrence;Howarth,Nicola M.;et al;Journal of Medicinal Chemistry;vol.41;nb.7;(1998);P.1068-1083中报道了7-甲氧基-1-四氢萘酮在三氧化铝、甲苯体系中加热回流反应得到7-羟基-1-四氢萘酮。文献Nayak,Mrinal K.;Chakraborti,Asit K.;Tetrahedron Letters;vol.38;nb.50;(1997);P.8749-8752中报道了7-甲氧基-1-四氢萘酮在NMP、碳酸钾、190℃下反应得到7-羟基-1-四氢萘酮。美国专利US5607928中报道了7-甲氧基-1-四氢萘酮在醋酸、氢溴酸的体系中反应得到7-羟基-1-四氢萘酮。这些反应中均需要使用7-甲氧基-1-四氢萘酮作反应原料。而现有技术中,如文献Chemistry of Natural Compounds;Vol39;2003;P.404-406所报道,7-甲氧基-1-四氢萘酮的制备过程通常使用多聚磷酸或五氧化二磷,反应式如下所示:



[0009] 因为使用多聚磷酸或五氧化二磷,会产生大量含磷废水。该废水难以处理,不利于环境保护,也间接促使7-甲氧基-1-四氢萘酮市场价格较高,使得7-羟基-1-四氢萘酮的生产成本居高不下。

[0010] 文献Tetrahedron Letters 1983.Vol.24.#30.P3095-3098报道的制备方法属于第二种,其反应路线如下:



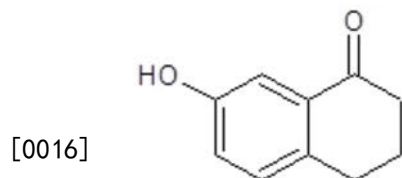
[0012] 该方法由1-四氢萘酮在双氧水、氟锑酸下反应得到7-羟基-1-四氢萘酮,但仅有30%的原料转化为目标化合物,同时产生大量异构体及二羟基物产生。因此,该方法选择性差,收率低。另外,氟锑酸为超强酸,具有强腐蚀性,对设备和操作安全性要求极高,难以实现工业化生产。

发明内容

[0013] 针对现有技术的不足,本发明提供了一种新的制备7-羟基-1-四氢萘酮的方法。该方法步骤简洁、成本低、污染少、安全可靠,完全适合工业化生产。

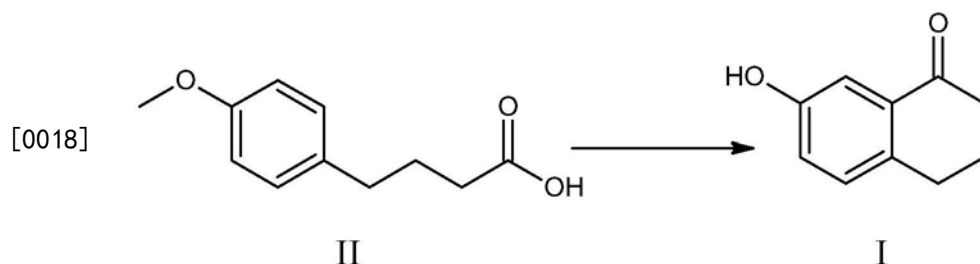
[0014] 为实现上述技术效果,本发明采用了如下的技术方案:

[0015] 一种结构式I的7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法,以结构式II的4-(4-甲氧基苯基)丁酸为起始原料,在路易斯酸的存在下,一锅法进行关环和脱甲基反应,得到所述7-羟基-1-四氢萘酮;



I

[0017] 上述制备方法的反应路线如下所示:



II

I

[0019] 优选的,所述路易斯酸选自三氯化铝、三溴化铝、三溴化硼、三氟化硼、氯化锌、氯化铁和氯化亚铁中的一种或几种;更优选为三氯化铝和三溴化铝中的一种。

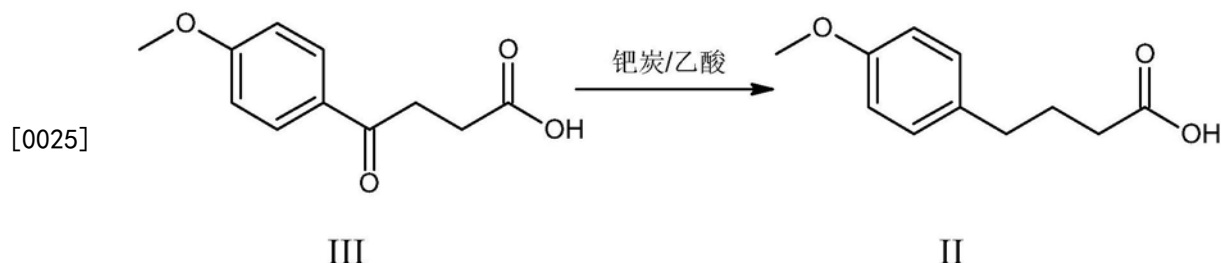
[0020] 优选的,4-(4-甲氧基苯基)丁酸与所述路易斯酸的摩尔比为1:1~10,更优选为1:2~5。

[0021] 优选的,反应溶剂选自甲苯、二甲苯、硝基苯、硝基甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、乙醚和乙腈中的一种或几种;更优选为甲苯和二甲苯中的一种。

[0022] 优选的,反应温度为0℃~150℃,更优选的反应温度为60℃~120℃。

[0023] 优选的,反应时间为1-100小时,更优选为8-20小时。

[0024] 结构式II的4-(4-甲氧基苯基)丁酸可以按照现有技术已经报道的方法制备,比如文献Chemical Communications;Vol52;2016;P8757-8760中的方法:结构式III的4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸在钨炭、乙酸中还原得到4-(4-甲氧基苯基)丁酸。反应路线如下式:



[0026] 本发明提供的制备方法,以4-(4-甲氧基苯基)丁酸为原料,在路易斯酸作用下,令人意想不到地一步完成了分子内酰化和脱甲基;不仅简化了操作,而且避免使用含磷试剂,提高了反应的环境友好性。此外,本发明的一锅法,7-羟基-1-四氢萘酮的收率高(>85%),纯度好(>99.9%)。因此,本发明的方法完全适于工业化生产,满足医药工业对中间体的质量要求。

附图说明

[0027] 下面结合附图,对本发明做详细的说明。

[0028] 图1为实施例3制备的7-羟基-1-四氢萘酮的HPLC图谱。

[0029] 图2为实施例3制备的7-羟基-1-四氢萘酮的核磁共振氢谱图。

[0030] 图3为对比方法制备方法得到的7-羟基-1-四氢萘酮的HPLC图谱,图中标号为1的峰为7-羟基-1-四氢萘酮的吸收峰。

具体实施方式

[0031] 以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解,这些实施例仅用于说明本发明,其不以任何方式限制本发明的范围。

[0032] 下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的原料、试剂材料等,如无特殊说明,均为市售购买产品。

[0033] **实施例1** 4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸的制备

[0034] 500ml反应瓶中,投入250ml硝基甲烷、30g苯甲醚,控制温度0-15℃下加入80g无水三氯化铝,保温搅拌2h后加入25g丁二酸酐,控制温度10-20℃反应12h。将反应液加入到600ml水-100ml30%盐酸的体系中,控温0-25℃,保温搅拌1h。抽滤烘干得4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸49.1g,收率92%,HPLC检测纯度99.5%。

[0035] **实施例2** 4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸的制备

[0036] 500ml反应瓶中,投入250ml二氯甲烷、50g苯甲醚,控温0-15℃加入120g三溴化铝,搅拌保温2h,加入43g丁二酸酐,控温-5-20℃保温反应12h。将反应液加入到600ml水-100ml30%盐酸的体系中,控温0-25℃,保温搅拌1h。抽滤,滤饼60℃减压烘干得4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸76.5g,收率86%,HPLC检测纯度98.7%。

[0037] 实施例3 7-羟基-1-四氢萘酮的制备

[0038] 500ml反应瓶中投入甲苯200ml,三氯化铝44g,硝基甲烷10ml、升温60-70℃溶解,加入4-(4-甲氧基苯基)丁酸(按照实施例1所述方法制备)20g。升温回流10小时,反应液加入300ml冰水中。静置分层,水层弃去,有机层加入水100ml,用液碱调pH至13,静置分层,有机层弃去,水层用盐酸调pH至2,过滤,滤出物加入甲醇20ml和水30ml升温回流溶清,冷却至0℃结晶,过滤,滤饼烘干,得白色固体7-羟基-1-四氢萘酮14.7g,收率88%,HPLC检测纯度99.99%,HPLC图谱见图1。

[0039] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.083-2.147 (m, 2H), 2.625-2.658 (t, 2H), 2.877-2.908 (t, 3H), 5.954 (s, 1H), 7.022-7.050 (q, 1H), 7.141-7.260 (d, 1H), 7.571-7.577 (d, 1H)。氢谱见图2。

[0040] $\text{MS}+\text{H}^+=161$ 。

[0041] 实施例4 7-羟基-1-四氢萘酮的制备

[0042] 500ml反应瓶中投入二甲苯300ml,三溴化铝67g,升温80-100℃溶解,加入4-(4-甲氧基苯基)丁酸(按照实施例2所述方法制备)20g。升温回流15小时,反应液加入300ml冰水中。静置分层,水层弃去,有机层加入水100ml,用液碱调pH至13,静置分层,有机层弃去,水层用盐酸调pH $\leq$ 2,过滤,滤饼加入甲醇20ml和水30ml升温回流溶清,冷却至0℃结晶,过滤,滤饼烘干,得白色固体7-羟基-1-四氢萘酮14.5g,收率87%,HPLC检测纯度99.99%。

[0043] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.083-2.147 (m, 2H), 2.625-2.658 (t, 2H), 2.877-2.908 (t, 3H), 5.954 (s, 1H), 7.022-7.050 (q, 1H), 7.141-7.260 (d, 1H), 7.571-7.577 (d, 1H)。

[0044] $\text{MS}+\text{H}^+=161$

[0045] 实施例5 7-羟基-1-四氢萘酮的制备

[0046] 500ml反应瓶中投入硝基甲烷200ml,三溴化硼100g,加入4-(4-甲氧基苯基)丁酸(按照实施例1所述方法制备)20g。升温70-90℃反应12小时,反应液加入300ml冰水中。静置分层,水层弃去,有机层加入水100ml,用液碱调pH至13,静置分层,有机层弃去,水层用盐酸调pH $\leq$ 2,过滤,滤饼加入甲醇20ml和水30ml升温回流溶清,冷却至0℃结晶,过滤,滤饼烘干,得白色固体7-羟基-1-四氢萘酮14.2g,收率85%,HPLC纯度检测99.94%。

[0047] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.083-2.147 (m, 2H), 2.625-2.658 (t, 2H), 2.877-2.908 (t, 3H), 5.954 (s, 1H), 7.022-7.050 (q, 1H), 7.141-7.260 (d, 1H), 7.571-7.577 (d, 1H)。

[0048] $\text{MS}+\text{H}^+=161$ 。

[0049] 对比例1 7-羟基-1-四氢萘酮的制备

[0050] 500ml反应瓶中加入多聚磷酸660g,升温至60℃,分批加入44g4-(4-甲氧基苯基)丁酸,控温90℃反应2小时,冷却,反应液倒入800ml冰水中,析出黄色固体,过滤,水洗,滤饼用无水乙醇100ml升温回流溶清,冷却到0℃保温2小时,过滤,滤饼烘干,得7-甲氧基-1-四氢萘酮30g,收率75%。

[0051] 1000ml反应瓶中投入300ml甲苯,100g三氯化铝,上步制备得到的7-甲氧基-1-萘满酮30g,升温至80-100℃保温反应24h。反应液加入500ml冰水中,0-5℃保温搅拌2h,过滤。滤饼加入甲醇50ml和水75ml,升温回流溶清,冷却至0℃结晶2小时,过滤,滤饼烘干,得白色固体7-羟基-1-四氢萘酮20.7g,收率75%,HPLC纯度96%,HPLC图谱见图3。

[0052] 比较对比例1(现有技术“Chemistry of Natural Compounds;Vol39;2003;P.404-

406”报道),本发明的实施例3、4和5制备得到的7-羟基-1-四氢萘酮纯度和总收率更高;而且本发明的制备方法没有使用多聚磷酸,不会产生含磷废水,因此比现有技术更环保。

[0053] 总之,本发明提供了一种更环保、产品纯度更高、更适于工业化生产的7-羟基-1-四氢萘酮的制备方法。

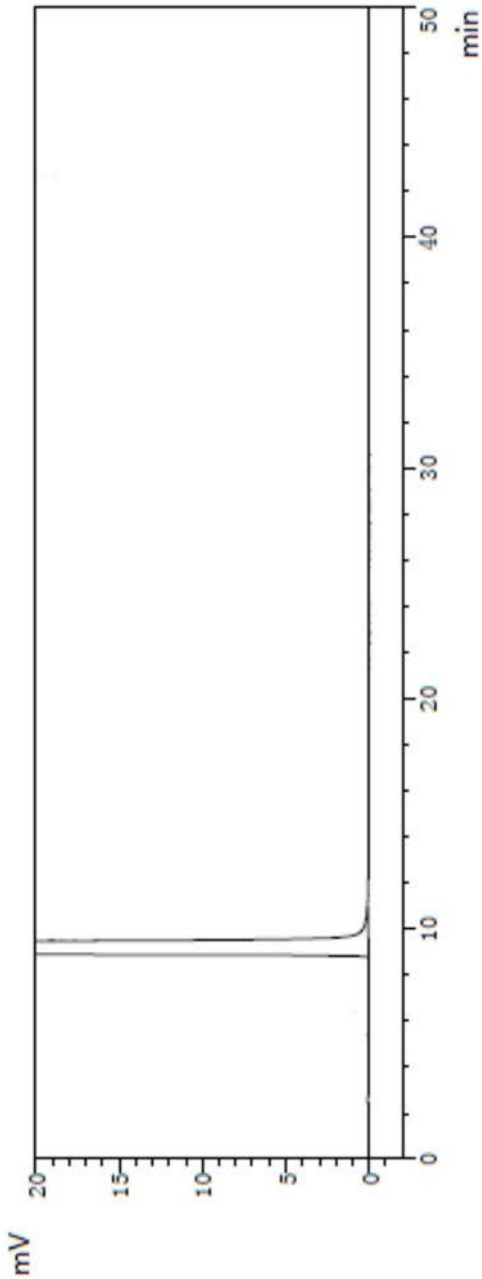


图1

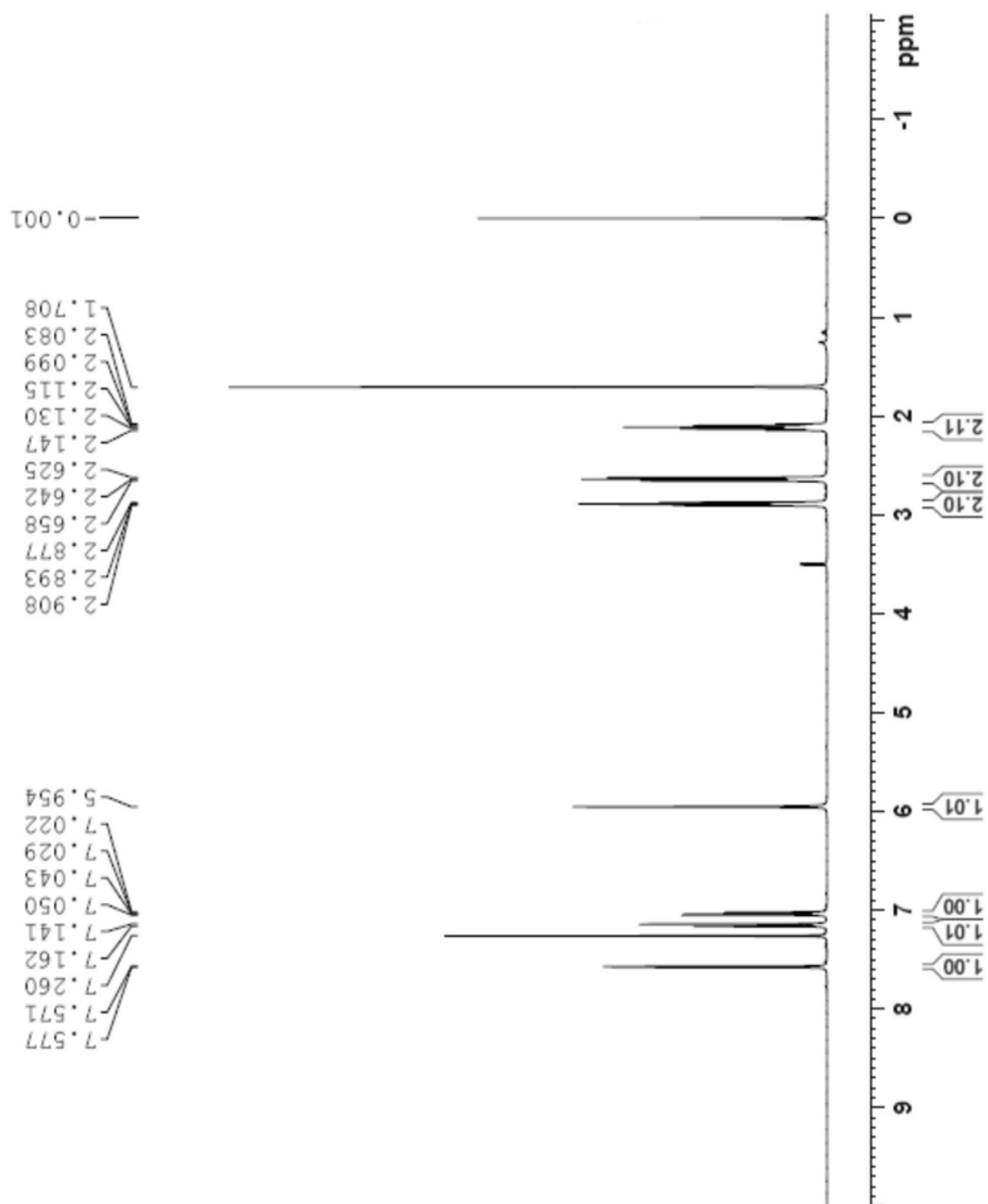


图2

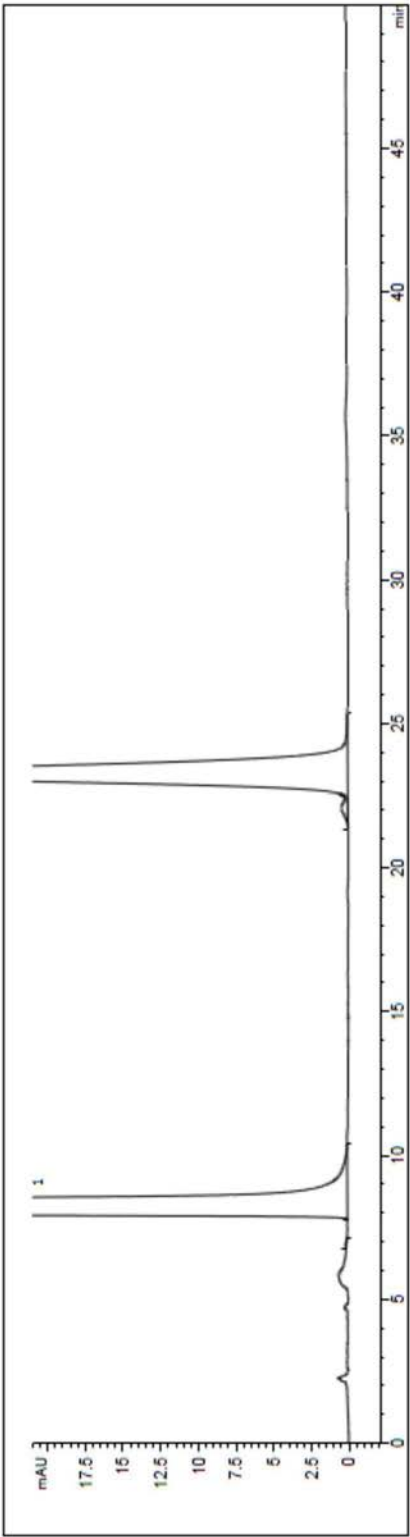


图3