



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101948455 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 19

(21) 申请号 201010509554. 6

(22) 申请日 2010. 10. 18

(71) 申请人 山东邹平大展新材料有限公司

地址 256200 山东省滨州市邹平县临池镇小
临池村

(72) 发明人 李岩 李丕永 尚积金 林泉生

(74) 专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公
司 37205

代理人 宋玉霞

(51) Int. Cl.

C07D 307/80 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

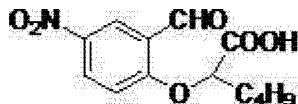
一种 2- 正丁基 -3-(4- 羟基苯甲酰基)-5- 硝基苯并呋喃的制备方法

(57) 摘要

本发明属于化学合成方法技术领域, 主要涉及决奈达隆中间体 2- 正丁基 -3-(4- 羟基苯甲酰基)-5- 硝基苯并呋喃的制备方法。本发明的 2- 正丁基 -3-(4- 羟基苯甲酰基)-5- 硝基苯并呋喃的制备方法, 包括如下步骤: 将 5- 硝基水杨醛与 2- 溴己酸甲酯反应, 再经过水解反应制得 2-(2- 甲酰基-4- 硝基苯氧基) 正己酸; 将制得的 2-(2- 甲酰基-4- 硝基苯氧基) 正己酸与苯磺酰氯反应生成 2- 正丁基 -5- 硝基苯并呋喃; 将制得的 2- 正丁基 -5- 硝基苯并呋喃与酰氯反应, 制得 2- 正丁基 -3-(4- 羟基苯甲酰基)-5- 硝基苯并呋喃(式 I 化合物)。该方法工艺简便, 原料价廉易得, 收率高, 安全性高, 适合工业生产。

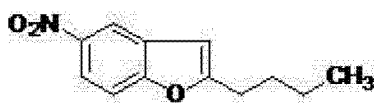
1. 一种 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的制备方法,包括以下步骤:

(1) 在催化剂条件下,将 5-硝基水杨醛与 2-溴己酸甲酯在溶剂中反应,反应温度为室温至溶剂回流温度,再经过水解反应制得 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸(式 II 化合物),水解反应的温度为 0 ~ 50℃;



II

(2) 将制得的 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸(式 II 化合物)与苯磺酰氯反应,在酸吸收剂的存在下,生成 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃(式 III 化合物),反应温度为 90-130℃;



III

(3) 催化剂存在条件下,将制得的 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃与酰氯反应,反应温度为室温至溶剂的回流温度,制得 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃(式 I 化合物)。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(1)中所述的催化剂为氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠中的一种或其几种的混合物。

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(1)中水解反应在碱性条件下进行,碱性化合物为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或其两者的混合物,溶剂为甲醇、乙醇。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(2)中所述的酸吸收剂为三乙胺或吡啶。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(3)中所述的酰氯为对甲氧基苯甲酰氯。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(1)中所述的反应温度为溶剂回流温度;水解反应的温度为 10 ~ 30℃。

7. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(3)中所述的反应温度为溶剂的回流温度。

8. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:在(3)中所述的催化剂为三氯化铝、三氯化铁或者四氯化锡中的一种或其几种的混合物。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于:在(3)中所述的催化剂为三氯化铝。

一种 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的制备方法

技术领域

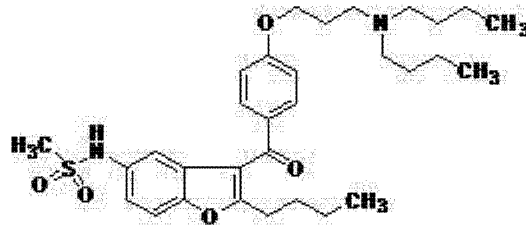
[0001] 本发明属于涉及决奈达隆中间体制备方法的技术领域,具体为一种 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的制备方法,该类化合物是合成决奈达隆的一种重要的中间体。

背景技术

[0002] 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃在各种产品的制备中其本身可普遍的作用中间体,特别是用作最后合成氨基烷氧基苯甲酰基苯并呋喃衍生物的中间体,尤其是最后合成决奈达隆(化学名为 2-正丁基-3-[4-(3-二正丁基氨基丙氧基)苯甲酰基]-5-甲磺酰胺基苯并呋喃)和其药理学上可接受的盐的中间体,有广泛的应用。

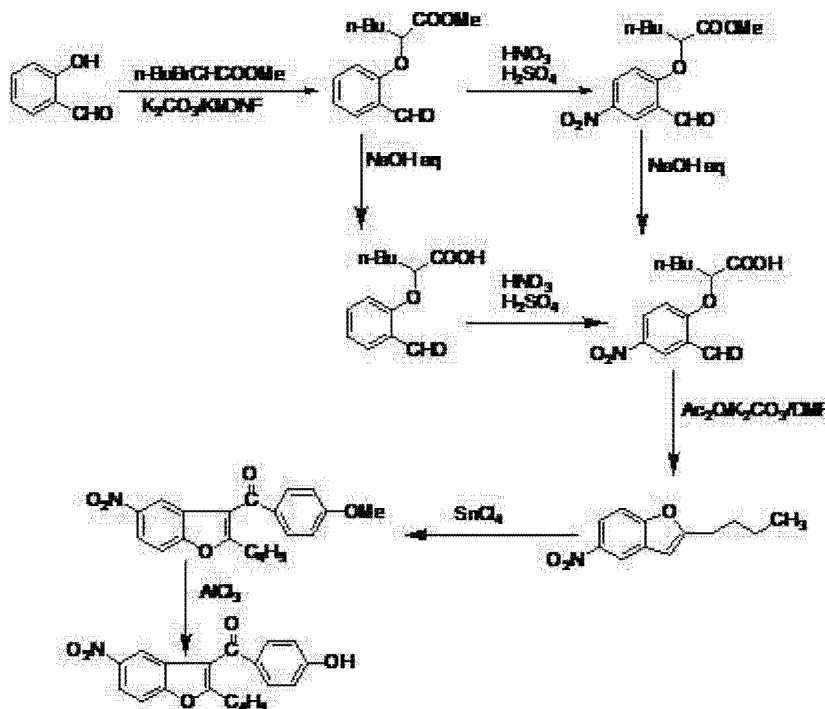
[0003] 这种氨基烷氧基苯甲酰基苯并呋喃衍生物和其药理学上可接受的盐及其治疗应用在专利 EP 0471609 中已被公布。已表明这种化合物在心血管领域,特别是在抗心律失常领域特别有效。

[0004] 目前,人们生活节奏越来越快,承受的来自各方面的压力越来越大,导致我国心血管疾病患者的数量也不断的增加。因此开发决奈达隆将会带来较好的经济效益和社会效益,其化学结构式入下式所示:



决奈达隆

专利 WO2001/28974A2 和 WO2007/140989A2 中公开了如下信息:

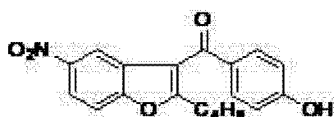


由于以上方法都涉及到硝化反应，操作可控性差、工业上很难实现，并且反应需要进行六步，合成路线长，收率低、成本高。在已公开的关于决奈达隆制备方法的报道中，没有有效解决上述问题的方法。

[0005] 鉴于决奈达隆的高效的药学价值及光明的市场前景，寻求一种能以良好收率、可控性强、低成本的合成 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃化合物的有效方法是势在必行的。

发明内容

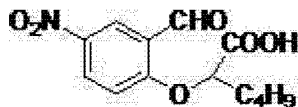
[0006] 本发明的目的是提供一种收率良好、可控性强、成本较低的决奈达隆关键中间体 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃（式 I 化合物）的方法。



[0007] I

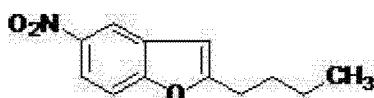
本发明提供一种制备 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃（式 I 化合物）的方法，包括以下步骤：

(1) 在催化剂条件下，将 5-硝基水杨醛与 2-溴己酸甲酯在溶剂中反应，反应温度为室温至溶剂回流温度，再经过水解反应制得 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸(式 II 化合物)，水解反应的温度为 0 ~ 50℃；



II

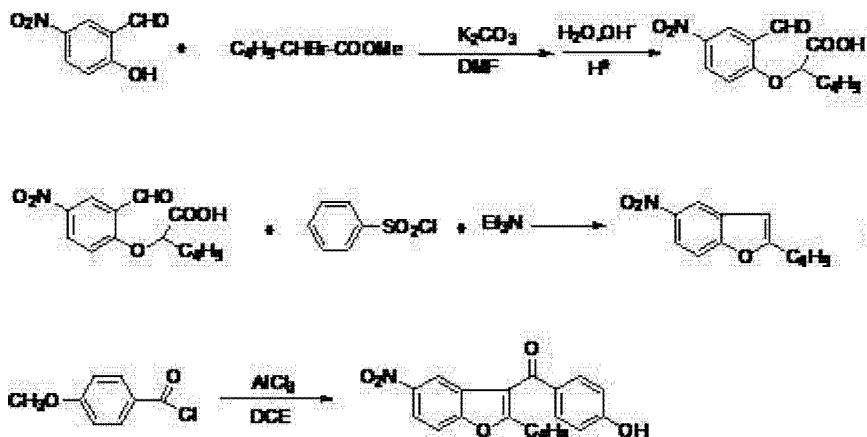
(2) 将制得的 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸(式 II 化合物)与苯磺酰氯反应，在酸吸收剂的存在下，生成 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃(式 III 化合物)，反应温度为 90-130℃；



III

(3) 催化剂存在条件下, 将制得的 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃与酰氯反应, 反应温度为室温至溶剂的回流温度, 制得 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃(式 I 化合物)。

[0008] 下述为其反应步骤:



在步骤(1)中所述的催化剂为氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠中的一种或其几种的混合物, 优选为碳酸钾。

[0009] 在步骤(1)中水解反应在碱性条件下进行, 碱性化合物为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或其两者的混合物, 溶剂为甲醇、乙醇。

[0010] 在步骤(2)中所述的酸吸收剂为三乙胺或吡啶, 优选为三乙胺。

[0011] 在步骤(3)中所述的酰氯为对甲氧基苯甲酰氯。

[0012] 在(1)中所述的反应温度为溶剂回流温度; 水解反应的温度为 10 ~ 30℃。

[0013] 在步骤(3)中所述的反应温度为溶剂的回流温度。

[0014] 在步骤(3)中所述的催化剂为三氯化铝、三氯化铁或者四氯化锡中的一种或其几种的混合物, 优选为三氯化铝。

[0015] 在本发明中, 所用到的反应溶剂, 为化学反应的常用溶剂, 如 N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、二氯乙烷、氯仿、丙酮、丁酮、二氯甲烷等。

[0016] 本发明的有益效果是: 本发明以 5-硝基水杨醛原料经过三步反应得到 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃, 避免了硝化反应, 反应的可控性强。本发明工艺路线新颖, 工艺条件合理, 反应步骤短, 操作简单, 生产成本低, 具有较大的实施价值和社会经济效益。

[0017] 对本发明得到的产物, 进行检测, 其数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (t, 3H, CH_3), 1.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 6.32 (d, $J = 9$ Hz 1H, OH), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz 2H, ArH), 7.74 (d, $J = 9$ Hz 1H, ArH), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz 2H, ArH), 8.15 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH)。

具体实施方式

[0018] 下面通过具体实施例对本发明的技术方案进行详细的说明,以下的实施例在于详细说明本发明的技术方案,而非限制本发明。

[0019] 实施例 1: 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸的合成

在氮气保护下,将 167.2 克 5-硝基水杨醛和 230 克 2-溴己酸甲酯加入到 600 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中,加入无水碳酸钾 207 克。升温至回流,反应 3 小时。减压蒸出 N,N-二甲基甲酰胺 500 毫升,冷却至室温。加入蒸馏水和乙酸乙酯各 500 毫升洗涤,分离有机相。用食盐水洗涤有机相。减压浓缩得油状物。室温搅拌条件下加 400 毫升乙醇至上述油状物中,冷却至 10℃ 以下,滴加氢氧化钠溶液至上述溶液中。滴加完成后室温搅拌 2 小时,反应完成。将混合液加入 400 毫升蒸馏水,搅拌条件下冷却到 5℃,慢慢滴加浓盐酸,得到褐色油状物。分离,用蒸馏水洗涤油状物,除水后得 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸,为油状液体 215.7 克,收率 85.6%。HPLC 纯度为 98.7%。

[0020] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.36 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.02 (m, 2H, CH₂-CH), 5.26 (t, 1H, CH), 7.36 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, ArH), 10.45 (s, 1H, CHO) 13.46 (broad peak, 1H, COOH)。

[0021] 实施例 2: 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸的合成

在氮气保护下,将 167.2 克 5-硝基水杨醛和 230 克 2-溴己酸甲酯加入到 600 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中,加入氢氧化钾 45 克。升温至回流,反应 3 小时。减压蒸出 N,N-二甲基甲酰胺 500 毫升。后冷却至室温。加入蒸馏水和乙酸乙酯各 500 毫升,分离有机相。加 500 毫升食盐水洗涤有机相。减压浓缩得油状物。室温搅拌条件下加 400 毫升乙醇至上述油状物中,冷却至 10℃ 以下,滴加氢氧化钠溶液至上述溶液中。滴加完成后室温搅拌 2 小时反应完成。将混合液加入 400 毫升蒸馏水,搅拌条件下冷却到 5℃,慢慢滴加浓盐酸,得到褐色油状物。分离,加蒸馏水洗涤油状物,除水后得 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸,为油状液体 205.4 克,收率 81.5%。HPLC 纯度为 97.9%。

[0022] 实施例 3: 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃的合成

取例 1 中得到的 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸 126 克溶解于 200 毫升甲苯中。将 119 克苯磺酰氯和 136.5 克三乙胺加入到 400 毫升干燥的甲苯中,将混合溶液升温至 100℃。在氮气保护条件下将式 II 化合物溶液,滴加到上述混合溶液中,滴毕,升温至 115℃ 反应 2 小时。冷却至室温,依次用氢氧化钠溶液和食盐水溶液洗涤。将得到的甲苯层旋转蒸发至干,得 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃,黄色油状液体 90.4 克,收率 82.6%。HPLC 纯度为 97.4%。

[0023] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 0.92 (t, 3H, CH₃), 1.26 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.68 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.86 (m, 2H, CH₂-C=), 7.74 (d, $J = 9\text{Hz}$ 1H, ArH), 8.15 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H, ArH), 8.49 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H, ArH)。

[0024] 实施例 4: 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃的合成

取例 1 中得到的 2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)正己酸 126 克溶解于 200 毫升 DMF 中。将 119 克苯磺酰氯和 136.5 克三乙胺加入到 400 毫升干燥的 DMF 中,将混合溶液升温至 100℃。在氮气保护条件下将式 II 化合物溶液,滴加到上述混合溶液中,滴毕,100℃ 下继续搅拌反应 4 小时,冷却至室温,依次用氢氧化钠溶液和食盐水溶液洗涤,将得到的有机层

旋转蒸发至干,得 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃,为黄色油状液体 85.8 克,收率 78.4%。HPLC 纯度为 94.6%。

[0025] 实施例 5 :2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的合成

在氮气保护条件下,将例 3 中得到的 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃 54.8 克、对甲氧基苯甲酰氯 51 克于 400 毫升二氯乙烷中混合,加入 50 克无水三氯化铝,室温条件下搅拌 12 小时。然后升温到溶剂回流,搅拌 2 小时,再加入 50 克无水三氯化铝,反应 5 小时。将反应液加入水中,分离有机层,蒸出二氯乙烷,真空干燥得到 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃,为浅黄固体 74.1 克,收率 87.3%。HPLC 纯度为 98.1%。

[0026] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (t, 3H, CH_3), 1.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 6.32 (d, $J = 9$ Hz 1H, OH), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz 2H, ArH), 7.74 (d, $J = 9$ Hz 1H, ArH), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz 2H, ArH), 8.15 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH)。

[0027] 实施例 6 :2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的合成

在氮气保护条件下,将例 3 中得到的 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃 54.8 克、对甲氧基苯甲酰氯 51 克于 400 毫升三氯甲烷中混合,加入 57.8 克无水四氯化锡,室温条件下搅拌 12 小时。然后升温到溶剂回流,搅拌 2 小时,再加入 57.8 克无水四氯化锡,反应 5 小时。将反应液加入水中,分离有机层,蒸出三氯甲烷,真空干燥得到 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃,为浅黄固体 69.9 克,收率 82.4%。HPLC 纯度为 97.9%。