

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D311/66

C07C 43/178

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01133125.9

[43] 公开日 2002 年 4 月 10 日

[11] 公开号 CN 1343667A

[22] 申请日 2001.8.29 [21] 申请号 01133125.9

[30] 优先权

[32] 2000.8.29 [33] JP [31] 259565/00

[71] 申请人 可乐丽股份有限公司

地址 日本冈山县

[72] 发明人 林原太津彦 佐藤纯子

鸟原正浩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 王其灏

权利要求书 4 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 苯并二氢吡喃羧酸化合物的生产方法

[57] 摘要

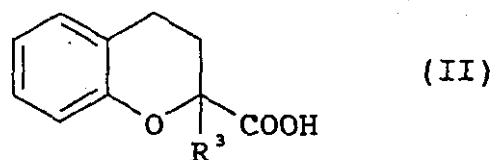
提供一种生产苯并二氢吡喃-羧酸的方法,该方法包括使二烷基苯酚化合物,甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应,得到烷氧基甲基化的苯酚化合物(步骤1);将所得烷氧基甲基化的苯酚化合物与具有碳-碳双键的酯在不低于100℃的温度下反应,得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(步骤2);水解所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯,得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸(步骤3);和使所得二烷基苯并二氢吡喃-羧酸与芳香烃在路易斯酸存在下反应(步骤4)。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

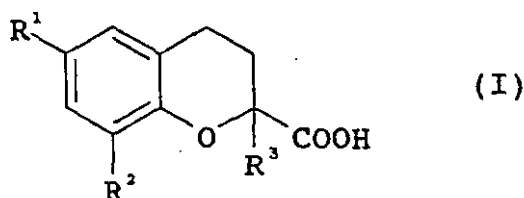
权 利 要 求 书

1. 生产式(II)的苯并二氢吡喃-羧酸的方法



5

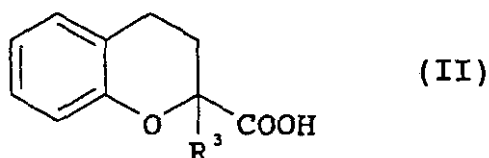
其中 R³ 是氢原子或烷基, 该方法包括使式(I)的二烷基苯并二吡喃-羧酸



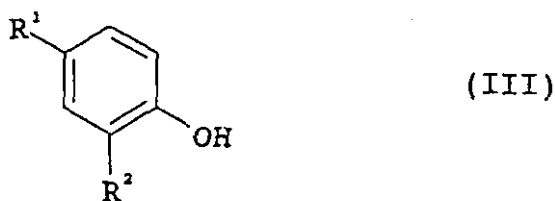
其中 R¹ 和 R² 分别为烷基和 R³ 定义如上与芳香烃在路易斯酸存在下反应。

10

2. 生产式(II)的苯并二氢吡喃-羧酸的方法



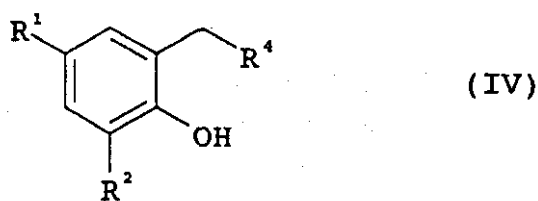
其中 R³ 是氢原子或烷基, 该方法包括使式(III)的二烷基苯酚化合物



15

其中 R¹ 和 R² 分别为烷基, 甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应得到式(IV)

的烷氧基甲基化的苯酚化合物

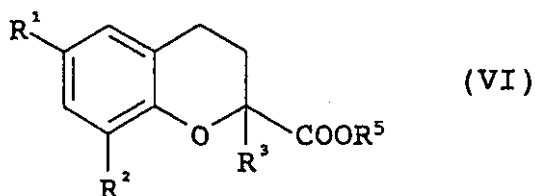


其中 R^1 和 R^2 定义如上和 R^4 是烷氧基；将所得烷氧基甲基化的苯酚化合物
5 与式(V)的具有碳—碳双键的酯在不低于 100°C 的温度下反应

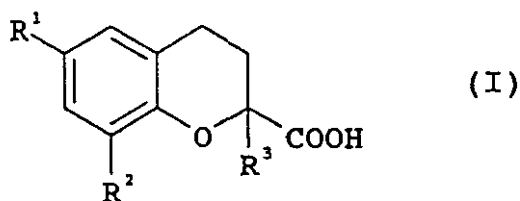


其中 R^3 定义如上和 R^5 是烷基或芳烷基，得到式(VI)的二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯

10



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^5 定义如上；水解所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯得
到式(I)的二烷基苯并二氢吡喃—羧酸；



15

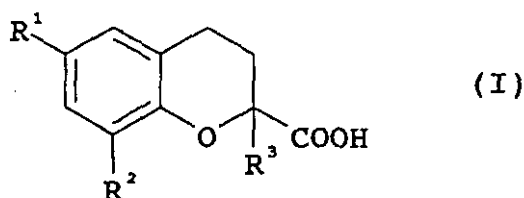
其中 R^1 , R^2 和 R^3 定义如上；使所得二烷基苯并二氢吡喃—羧酸与芳香烃

在路易斯酸存在下反应。

3. 权利要求 2 的方法，其中式(IV)的烷氧基甲基化的苯酚化合物和具有碳-碳双键的式(V)的酯在酸存在下反应。

4. 式(I)的二烷基苯并二氢吡喃-羧酸

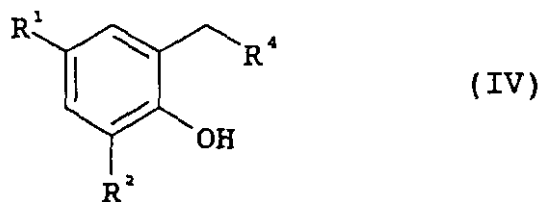
5



其中 R¹ 和 R² 分别为烷基和 R³ 为氢原子或烷基。

5. 权利要求 4 的二烷基苯并二氢吡喃-羧酸，其中在式(I)中，R¹ 和 R² 为叔丁基且 R³ 为氢原子。

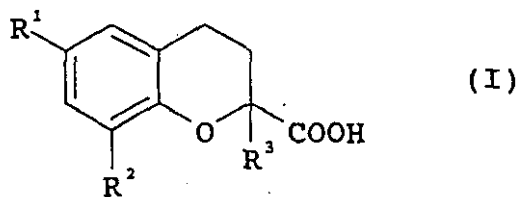
10 6. 式(IV)的烷氧基甲基化的苯酚化合物



其中 R¹ 和 R² 分别为烷基和 R⁴ 为烷氧基

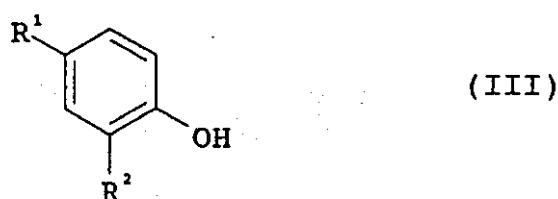
15 7. 权利要求 6 的烷氧基甲基化的苯酚化合物，其中，在式(IV)中，R¹ 和 R² 为叔丁基。

8. 生产式(I)的二烷基苯并二氢吡喃-羧酸的方法

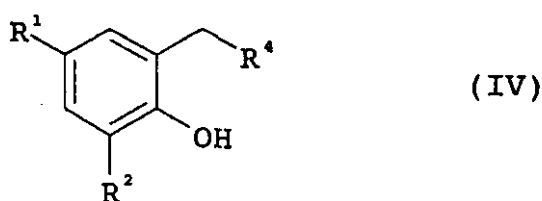


其中 R¹ 和 R² 分别为烷基和 R³ 是氢原子或烷基，该方法包括使式(III)的二

烷基苯酚化合物

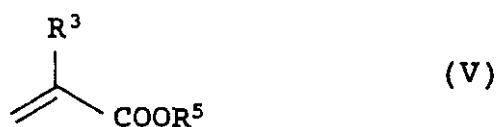


其中 R¹ 和 R² 定义如上, 甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应得到式(IV)的
5 烷氧基甲基化的苯酚化合物

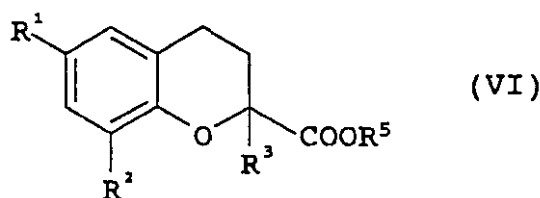


其中 R¹ 和 R² 定义如上和 R⁴ 是烷氧基; 使所得烷氧基甲基化的苯酚化合物
与具有碳-碳双键的式(V)的酯在不低于 100°C 的温度下反应

10



其中 R³ 定义如上和 R⁵ 是烷基或芳烷基, 得到式(VI)的二烷基苯并二氢吡
喃-羧酸酯



15 其中 R¹, R², R³ 和 R⁵ 定义如上; 并将所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯水
解。

苯并二氢吡喃羧酸化合物的生产方法

5

技术领域

本发明涉及生产苯并二氢吡喃羧酸化合物的方法和用于合成苯并二氢吡喃羧酸的新中间体。苯并二氢吡喃羧酸化合物可以用作,例如合成具有 β_3 -肾上腺受体活性的药品的原料(WO99/32475),合成具有 α_2 -拮抗作用的药品的原料(EP0115142),和合成杀真菌剂的原料(USP4,745,114)。

10

背景技术

作为苯并二氢吡喃羧酸化合物的生产方法,有下列已知的常规方法(1)包括由草酸二乙酯和 2-羟基苯乙酮得到 4-氧苯并吡喃-1-羧酸,再将该 4-氧苯并吡喃-1-羧酸氢化的方法(JP-A-59-130286),和(2)包括由溴代丁内酯和苯酚得到苯氧基内酯,并还原苯氧基内酯的方法(J.Med.Chem.,vol.14,pp.758-766(1971))。

15

此外,EP0 891 974 公开了一种生产苯并二氢吡喃化合物的方法,包括使其中至少有一个酚羟基的邻位未取代的苯酚化合物与甲醛和醇反应得到烷氧基甲基化的苯酚化合物,将所得的烷氧基甲基化的苯酚化合物与具有碳-碳双键但分子中没有直接连接在碳-碳双键碳原子上的羟基或吸电子基团的化合物反应。

20

但是,上述方法(1)使用大量的酸和碱,以及有毒的草酸酯,而方法(2)要使用昂贵的溴代丁内酯。没有一个方法是有利于工业上使用的方法。

发明内容

因此本发明的目的是提供能够顺利地和容易地高收率地生产苯并二氢吡喃羧酸化合物的方法,该方法从容易获得的原料或经济的原料开始因此具有很高的工业实用性。

25

根据本发明,现已发现,使易得和经济的二烷基苯酚化合物,甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应,将其中酚羟基邻位烷氧甲基化得到烷氧甲基化酚化合物(步骤 1);将所得烷氧甲基化酚化合物与具有碳-碳双键的酯在不低于 100°C 的温度下反应,得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(步骤 2);水解所得的二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯,得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸化合物(步骤 3);通过使

30

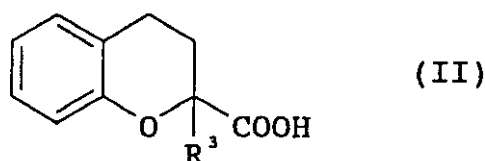
所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸与芳香烃在路易斯酸存在下反应,顺利地高收率

地得到苯并二氢吡喃羧酸(步骤 4)。

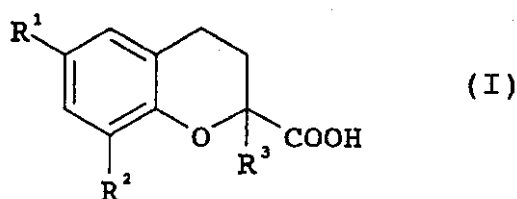
现已发现, 在步骤 2 中, 通过使烷氧甲基化的酚化合物与具有碳-碳双键的酯在酸存在下反应, 可以提高反应速度。

而且进一步发现, 在苯并二氢吡喃-羧酸的生产方法中, 包括在上述 4 个反应步骤中的一个具体合成中间体是新化合物。

本发明提供式(II)的苯并二氢吡喃-羧酸的生产方法

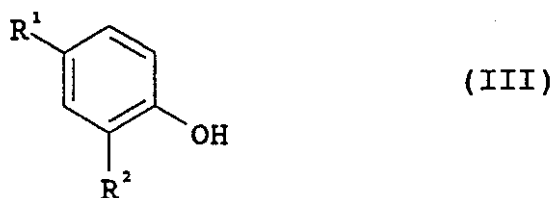


其中 R³ 是氢原子或烷基[以下称为苯并二氢吡喃-羧酸(II)], 其中该方法包括使式(I)的二烷基苯并二氢吡喃-羧酸



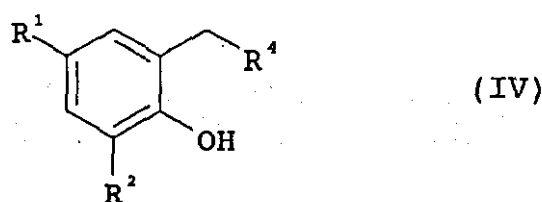
其中 R¹ 和 R² 分别为烷基和 R³ 定义如上[以下称为二烷基苯并二氢吡喃-羧酸(I)]与芳香烃在路易斯酸存在下反应。

15 本发明也提供苯并二氢吡喃-羧酸(II)的生产方法, 该方法包括使式(III)的二烷基苯酚化合物

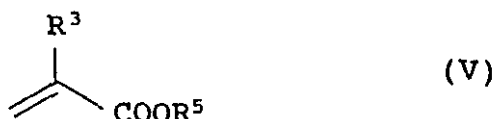


其中 R¹ 和 R² 定义如上[以下称为二烷基苯酚化合物(III)], 甲醛和醇在二级

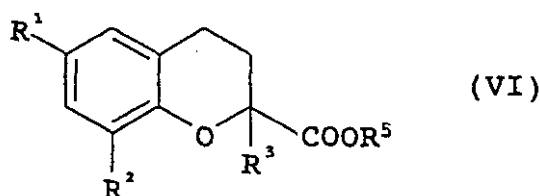
胺和酸存在下反应得到式(IV)的烷氧基甲基化的苯酚化合物



其中 R^1 和 R^2 定义如上,而 R^4 是烷氧基[以下称为烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)]; 将反应所得烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)与式(V)的具有碳-碳双键酯[以下称为不饱和酯(V)]在不低于 100°C 的温度下反应



其中 R^3 定义如上,而 R^5 是烷基或芳烷基,得到式(VI)的二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^5 定义如上[以下称为二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)]; 水解所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)得到二烷基苯并二氢吡喃一羧酸(I); 使所得二烷基苯并二氢吡喃一羧酸(I)与芳香烃在路易斯酸存在下反应。

本发明也提供二烷基苯并二氢吡喃一羧酸(I)和烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)。

本发明进一步提供生产二烷基苯并二氢吡喃一羧酸(I)的方法, 其中该方法包括使二烷基苯酚化合物(III)与甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应得到烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV); 使所得的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)与不饱和

酯(V)在不低于 100°C 的温度下反应得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI); 并将所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)水解。

在上述通式中, R^1 , R^2 , R^3 和 R^5 所代表的烷基优选具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 己基, 2-乙基己基, 辛基等等。 R^4 代表的烷氧基优选具有 1 至 8 个碳原子的烷氧基, 如甲氧基, 乙氧基, 1-丙氧基, 1-丁氧基, 1-己氧基, 1-辛氧基, 2-乙基-1-己氧基, 2-丙氧基, 2-丁氧基, 环己氧基, 2-羟基-1-乙氧基, 4-羟基-1-丁氧基, 6-羟基-1-己氧基, 苄氧基, 苄乙氧基等等。 R^5 代表的芳烷基优选其中芳基部分具有 6 至 14 个碳原子且烷基部分具有 1 至 6 个碳原子的芳烷基, 如苄基, 苄乙基等等。

在上述步骤 1 中, 二烷基化合物(III), 甲醛和醇在二级胺和酸存在下反应得到烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)。该烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)是新的并且在本发明中第一次提出的。

甲醛的实例包括福尔马林的线性聚合物, 多聚甲醛等等; 环状缩醛寡聚物如三氧杂环己烷(trioxane), 四氧杂环辛烷(tetraoxane)等等; 等等。这些甲醛可以单独使用也可以两个或多个联合使用。

醇的实例包括饱和的脂肪一级醇如甲醇, 乙醇, 1-丙醇, 1-丁醇, 1-己醇, 1-辛醇, 2-乙基-1-己基等等; 饱和的脂肪二级醇如 2-丙醇, 2-丁醇, 环己醇等等; 饱和的脂肪二醇如乙二醇, 1, 4-丁二醇, 己二醇等等; 芳烷基醇如苄醇; 苄乙醇等等; 等等。这些醇可以单独使用或其中两个或多个联合使用。在上述式(IV)中 R^4 的烷氧基由前述醇衍生而来。

上述二级胺和酸用作催化剂和/或产生烷氧基己基化苯酚化合物的促进剂。

作为二级胺, 任何脂肪二级胺和芳香二级胺均可使用且其种类没有限制。二级胺的实例包括链状脂肪二级胺如二乙胺, 二丁基胺, 双(2-乙基己基)胺, 二辛基胺等等; 环状脂肪二级胺如哌啶, 吡咯烷, 吗啉等等。脂肪二级胺如 N-己基苯胺, N-乙基苯胺等等; 等等。这些二级胺可以单独使用或其中两个或多个联合使用。

作为酸, 任何有机酸和无机酸均可使用。有机酸优选使用有选择性的酸。特别地, 优选使用具有 2 至 8 个碳原子的饱和脂肪酸和芳香酸。有机酸的实例

包括乙酸, 丙酸, 丁酸, 2-甲基丙酸, 戊酸, 3-甲基丁酸, 2-甲基丁酸, 己酸, 庚酸, 辛酸, 苯甲酸等等。这些酸可以单独使用或其中两个或多个联合使用。

在步骤 1 的反应中可以顺利地生产烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV), 甲醛
5 优选使用 0.8-10 当量, 更优选使用 1-2 当量, 醇优选使用 0.8-20 当量, 更优选使用 1-10 当量, 二级胺优选使用 0.001-1 当量, 更优选使用 0.01-0.5 当量, 且酸优选使用 0.01-5 当量, 更优选使用 0.1-1.0 当量, 所有用量均以 1 当量二烷基苯酚化合物(III)计。

步骤 1 的反应可以在有或没有溶剂存在下进行。溶剂的实例包括惰性溶剂
10 如甲苯, 二甲苯, N-甲基吡咯烷酮等等。每 100 重量份二烷基苯酚化合物(III)优选使用 5-100 重量份的溶剂。

步骤 1 的反应可以通过将二烷基苯酚化合物(III), 甲醛, 醇, 二级胺和酸, 如果需要还有溶剂混合而进行。反应温度优选为 50-150°C, 更优选 80-120°C。当所用醇的沸点低于上述反应温度时, 反应优选在低压下进行。反应时间
15 根据所使用的二烷基苯酚化合物(III), 甲醛, 醇, 二级胺和酸变化, 优选 30 分钟至 24 小时。

在步骤 1 的反应中, 水是作为副产物产生的。在反应中从反应系统中除去水可以缩短反应时间。

在步骤 2 中, 将在步骤 1 中得到的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)与不饱
20 和酯(V)在低于 100°C 的温度下反应得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)。

步骤 1 所得的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)可以不从反应混合物中分离便直接用于步骤 2 中。但是, 为了高收率顺利地生产二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI), 可以将生产的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)从步骤 1 的反应混合物中分离出, 并且, 如果需要, 在使用前纯化。从步骤 1 的反应混合物中分离烷
25 氧基甲基化的苯酚化合物的方法可以包括用溶剂如芳香烃(如甲苯, 二甲苯等等); 醚(如二异丙醚等等)萃取; 等等, 真空蒸馏, 等等。

在步骤 2 中, 至少有一种不饱和酯可以使用。用于顺利地生产二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)的不饱和酯(V), 相对于烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)优选使用 0.8-20 当量, 更优选使用 1.0-10 当量。

30 步骤 2 的反应优选在没有溶剂存在下进行, 但是也可以在有溶剂存在下进

行。但反应在溶剂存在下进行，优选使用例如，惰性溶剂如十氢萘，均三苯，N-甲基吡咯烷酮等等。相对与 100 重量份的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV) 优选使用 50—500 重量份的溶剂。

步骤 2 的反应优选在酸存在下进行。所作为催化剂和/或生产二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)的促进剂。作为酸，任何有机和无机酸均可使用，但是从选择性方面而言，优选使用有机酸。特别地，优选使用具有 2 至 8 个碳原子的饱和脂肪酸和芳香酸。这类酸的实例包括乙酸，丙酸，丁酸，2-甲基丙酸，戊酸，3-甲基丁酸，2-甲基丁酸，己酸，庚酸，辛酸，苯甲酸等等。这些酸可以单独使用或其中两个或多个联合使用。相对与烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)，酸的使用量优选为 0.1-100 摩尔%，更优选 1—10 摩尔%。

步骤 2 的反应是通过将烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)，不饱和酯(V)混合，如果需要，再将酸和溶剂混合并在 100℃或更高的温度下进行的。反应温度优选在 100—250℃，更优选在 120—200℃之间。当所使用的不饱和酯(V)的沸点低于上述反应温度时，反应优选在加压下进行。同时，反应时间根据所使用的烷氧基甲基化的苯酚化合物(IV)和不饱和酯(V)的种类而变化，优选为 30 分钟—48 小时。

在步骤 2 的反应中，会产生副产物醇。在反应中从反应系统中除去醇可以缩短反应时间。

在步骤 3 中，将步骤 2 得到的二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)水解得到二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)。该二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)是新的并且是由本发明第一次提供的。

步骤 2 得到的二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)可以不从反应混合物中分离而直接用于步骤 3 中。但是，所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)优选从步骤 2 的反应混合物中分离出来，如果需要在反应前纯化。从步骤 2 的反应混合物中分离二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯的方法包括用溶剂如芳香烃(如甲苯，二甲苯等等)；醚(如二异丙醚等等)萃取；等等，真空蒸馏，等等。

步骤 3 的水解反应优选在酸或碱存在下进行，特别是在碱存在下进行。

酸的种类没有特别的限制，例如，可以使用矿物酸如盐酸，硫酸等等；有机酸如对甲苯磺酸等等；相对于 1 摩尔二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)，优选使用 0.1 至 10 摩尔的酸。

碱的种类没有特别的限制，例如可以使用碱金属氢氧化物如氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂等；碱土金属氢氧化物如氢氧化钙，氢氧化镁，氢氧化钡等等。相对于 1 摩尔二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)，优选使用 0.7 至 5 摩尔的碱。

- 5 在步骤 3 中，可以在反应系统中加入醇以促进水解过程。醇的种类没有特别的限制，可以使用例如饱和脂肪一级醇如己醇，乙醇，1-丙醇，1-丁醇，1-己醇，1-辛醇，2-乙基-1-己醇等等；饱和脂肪二级醇如 2-丙醇，2-丁醇，环己醇等等；饱和脂肪二醇如乙二醇，1,4-丁二醇，己二醇等等。相对于 1 重量份二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)，优选使用 0.5 至 10 重量份，更
10 优选 1.0 至 3 重量份的醇。

步骤 3 的反应是通过将二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)，水和如果需要，酸或碱以及醇混合而进行的。反应温度优选在 20-120℃，更优选 50-100℃。当反应温度高于所用的醇和水的沸点时，反应优选在加压下进行。反应时间根据二烷基苯并二氢吡喃羧酸酯(VI)的种类而变化，优选为 30 分钟-48 小时。

- 15 步骤 4，是将步骤 3 所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)与芳香烃在路易斯酸存在下反应等等苯并二氢吡喃羧酸(II)。

上述步骤 3 所得二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)无需从反应混合物分离而直接用于步骤 4 中。但是，优选从反应混合物中分离，如果需要在用前纯化。分离方法可以包括用溶剂如芳香烃(如甲苯，二甲苯等等)；醚(二异丙醚等等)萃取
20 等等。真空蒸馏等等。

当水解在碱存在下进行，优选将所得二烷基羧酸盐溶解在水层中并用有机溶剂萃取以除去杂质如聚合物等等。

- 在步骤 4 中，路易斯酸作用催化剂和/或产生苯并二氢吡喃羧酸的促进剂。作为路易斯酸，优选使用金属氯化物。其种类没有特别的限制，例如氯化铝，
25 氯化锌，氯化铁等等。路易斯酸可以单独使用或其中两种或多种联合使用。

为了促进苯并二氢吡喃羧酸(II)的生产，相对于每 1 当量二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)，路易斯酸的使用量优选为 0.1-5 当量，更优选 0.5-2 当量。

- 芳香烃的种类没有特别的限制，为了促进苯并二氢吡喃羧酸(II)的生产，优选使用具有给电子取代基的芳香烃，如甲苯，二甲苯，异丙基苯等等。这些
30 芳香烃可以单独使用或其中两个或多个联合使用。

为了促进苯并二氢吡喃羧酸(II)的生产, 优选使用尽可能多的芳香烃。但是, 从经济的角度考虑, 每 1 当量二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)优选使用 1—100 当量, 更优选 2—50 当量的芳香烃。

步骤 4 的反应优选在没有溶剂存在下进行, 但是也可以在有溶剂存在下进行。当反应在溶剂存在下进行, 优选使用例如惰性溶剂如己烷, 庚烷等等。每 100 重量份二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)优选使用 50—1000 重量份的溶剂。

步骤 4 的反应是通过将二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I), 路易斯酸, 芳香烃和, 如果需要, 溶剂混合而进行的。反应温度优选在 0—200℃, 更优选在 10—140℃。当所用芳香烃的沸点低于反应温度时, 反应优选在加压下进行。反应时间根据二烷基苯并二氢吡喃羧酸(I)的种类而变化, 优选在 30 分钟—48 小时。

上述反应中生产的苯并二氢吡喃羧酸(II)可根据需要分离, 并按要求, 洗涤或结晶纯化。从反应混合物中分离苯并二氢吡喃羧酸的方法包括用溶剂如芳香烃(甲苯, 二甲苯等等); 醚(二异丙醚等等)萃取; 等等, 水和如果需要, 通过在反应混合物中加入酸或碱, 真空蒸馏, 等等。

具体实施方式

本发明通过下列实施例进一步详细解释。这些实施例不以任何方式限制本发明。

实施例 1

2, 4—二—叔丁基—6—丁氧基甲基—1—羟基苯的合成

将 2, 4—二—叔丁基苯酚(472.2g, 2.29 摩尔), 87.3%多聚甲醛(95.1g, 2.77 摩尔), 二—正丁基胺(29.6g, 0.229 摩尔), 乙酸(69.8g, 1.16 摩尔), 1—丁醇(1183.1g, 15.96 摩尔)和甲苯混合并将混合物加热回流 10 小时。除去反应中产生的水。反应结束后, 将反应混合物依次用稀硫酸水溶液, 碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 并将有机层减压浓缩。将残余物通过液相色谱用内标法定量分析。结果, 所得 2, 4—二叔丁基—6—丁氧基甲基—1—羟基苯的收率为 91%。所得 2, 4—二叔丁基—6—丁氧基甲基—1—羟基苯的 ¹H—NMR 数据如下。

δppm (CDCl₃, 300 MHz) 7.27 (1H, d), 6.88 (1H, d), 4.68 (2H, s), 3.57 (2H, t, J=6.45 Hz), 1.5 - 1.8 (4H, m), 0.95 (3H, t, J=7.32 Hz), 1.44 (9H, s), 1.30 (9H, s)

实施例 2

6, 8-二叔丁基-2-丁氧基甲基苯并二氢吡喃的合成

将丙烯酸丁酯(771.2g, 6.02 摩尔)和苯甲酸(12.26g, 0.10 摩尔)加入实施例 1 得到的 2, 4-二叔丁基-6-丁氧基甲基-1-羟基苯(665.2g, 净重 586.71g, 2.01 摩尔)中, 将混合物在 150-165°C 加热搅拌 30 小时。除去反应中产生的 1-丁醇。反应结束后, 将反应混合物通过液相色谱用内标法定量分析。结果, 所得 6, 8-二叔丁基-2-丁氧基甲基苯并二氢吡喃的收率为 87% (1.74 摩尔)。同时, 产生约 8% 的 6, 8-二叔丁基-3-丁氧基甲基苯并二氢吡喃。为了下一步使用, 减压下蒸馏除去过量的丙烯酸丁酯, 在残余物中加入甲苯, 且苯甲酸随碳酸氢钠水溶液被除去。所得 6, 8-二叔丁基-2-丁氧基甲基苯并二氢吡喃的 $^1\text{H-NMR}$ 数据如下。

δppm (CDCl_3 , 300 MHz) 7.18 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.68 (1H, dd, $J=3.48$ Hz, $J=5.01$ Hz), 4.18 - 4.22 (2H, m), 2.79 - 2.90 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.30 (9H, s), 0.92 (3H, t, $J=7.41$ Hz)

实施例 3

6, 8-二叔丁基-2-羟基甲基苯并二氢吡喃的合成

在实施例 2 所得 6, 8-二叔丁基-2-丁氧基甲基苯并二氢吡喃的甲苯溶液(183.0g, 0.2 摩尔)中加入 10% 氢氧化钠水溶液(120.0g, 0.3 摩尔)和甲醇(120g), 将混合物在 70°C 加热搅拌 2 小时。在反应混合物中加入甲苯并将反应混合物搅拌然后静置, 将甲醇等从水层中除去。除去后, 在水层中加入硫酸水溶液, 将混合物用甲苯萃取。将萃取液减压浓缩。将残余物通过液相色谱用内标法定量分析。结果, 所得 6, 8-二叔丁基-2-羟基甲基苯并二氢吡喃的收率为 98% [净重 56.92g, 0.196 摩尔]。6, 8-二叔丁基-2-羟基甲基苯并二氢吡喃的 $^1\text{H-NMR}$ 数据如下。

δppm (CDCl_3 , 300 MHz) 7.20 (1H, d), 6.93 (1H, d), 4.73 (1H, dd, $J=3.45$ Hz, $J=5.19$ Hz), 2.78 - 2.98 (2H, m), 2.29 - 2.41 (1H, m), 2.12 - 2.28 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.29 (9H, m)

实施例 4

2-苯并二氢吡喃-1-羧酸的合成

将实施例 3 所得 6, 8-二-叔丁基-2-羟基羰基苯并二氢吡喃(2.90g, 0.01 摩尔)溶解在甲苯(27g)中, 并在室温下将所得溶液滴加到氯化铝的甲苯悬浮液中。滴加完后, 将混合物室温搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入硫酸水溶液中并分离有机层。将碱水溶液加入有机层中并分离水层。将硫酸水溶液加入水层并将混合物用甲苯萃取。将萃取液减压浓缩。将残余物通过液相色谱用内标法定量分析。结果, 所得 2-苯并二氢吡喃-1-羧酸的收率为 90% [净重 1.60g, 0.009 摩尔]。所得 2-苯并二氢吡喃-1-羧酸的 ^1H -NMR 数据如下。

10

$\delta\text{ppm (CDCl}_3\text{, 300 MHz)}$ 7.12 (2H, m), 6.92 (2H, m), 4.77 (1H, dd, $J=3.57\text{ Hz}$, $J=4.38\text{ Hz}$), 2.78 - 2.96 (2H, m), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m)

根据本发明, 苯并二氢吡喃-1-羧酸可以用易得的原料和经济的原料高反应性、高收率地顺利得到。

本申请是基于在日本的申请 No.2000-259565, 其内容引入作参考。

METHOD FOR PRODUCING CHROMAN-CARBOXYLIC ACID

5 A method for producing a chroman-carboxylic acid is provided, which method includes reacting a dialkylphenol compound, a formaldehyde and an alcohol in the presence of a secondary amine and an acid to give an alkoxymethylated phenol compound (Step 1); reacting the obtained
10 alkoxymethylated phenol compound with an ester having a carbon-carbon double bond at a temperature of not less than 100 °C to give a dialkylchroman carboxylic acid ester (Step 2); hydrolyzing the obtained dialkylchroman carboxylic acid ester to give a dialkylchroman-carboxylic acid (Step 3); and reacting the obtained dialkylchroman-carboxylic acid with an aromatic hydrocarbon in the presence of a Lewis acid (Step 4).