

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 307/80 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480038285.2

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100475801C

[22] 申请日 2004.12.15

[21] 申请号 200480038285.2

[30] 优先权

[32] 2003.12.24 [33] FR [31] 0315398

[86] 国际申请 PCT/IB2004/004158 2004.12.15

[87] 国际公布 WO2005/066149 英 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.21

[73] 专利权人 克莱里安特法国公司

地址 法国皮托

[72] 发明人 A·肖特滕 F·布勒热

F·莫尔达克 J·皮隆

[56] 参考文献

WO9605190A 1996.2.22

WO9958519A 1999.11.18

Chemistry and antibacterial activity of nitro-benzofurans. POWERS, LARRY J. : JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 19 No. 1. 1976

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅

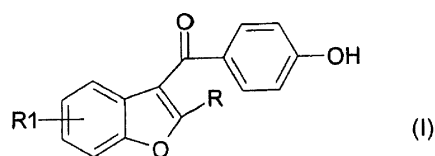
权利要求书 3 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

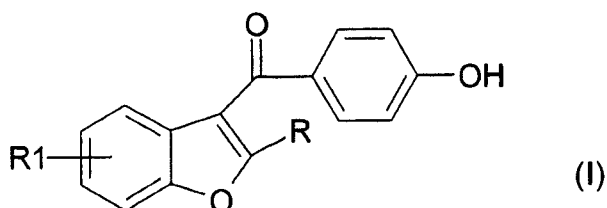
制备 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃及其中间体的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备式(I)的 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃和中间体的方法,其中 R 代表包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷基, R1 代表包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷基、包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷氧基、卤素原子或硝基。



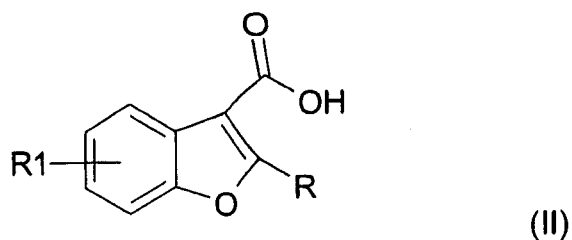
1. 一种制备式(I)的 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃的方法:



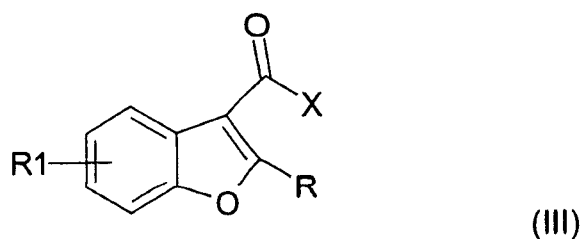
其中 R 代表包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷基, R1 代表包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷基、包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷氧基、卤素原子或硝基,

其中:

a) 将式(II)的 2-烷基-3-羧基苯并呋喃与卤化剂反应制备式(III)的化合物,

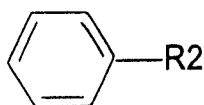


其中 R 和 R1 如上定义,

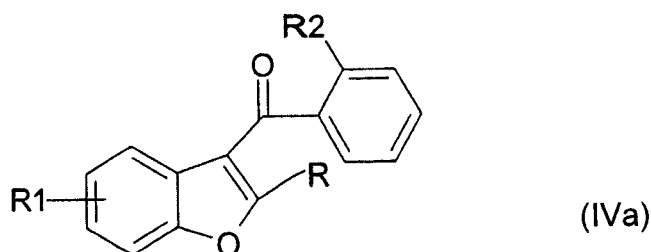
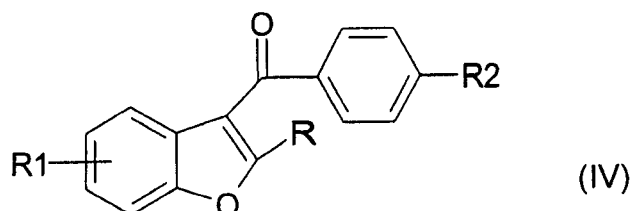


其中 X 代表卤素原子, R 和 R1 如上定义;

b) 随后在路易斯酸存在下将式(III)的化合物与下式的烷基苯基醚反应制备式(IV)的 2-烷基-3-(4-烷氧基苯甲酰基)苯并呋喃与式(IVa)的 2-烷基-3-(2-烷氧基苯甲酰基)苯并呋喃的混合物,



其中 R2 代表包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷氧基，



其中 R、R1 和 R2 如上定义；

c) 将所述混合物进行脱烷基反应制备式(I)的产物，如果需要，将式(I)的产物分离。

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于所述卤化剂选自三氯化磷、五氯化磷、磷酰氯、草酰氯、碳酰氯和亚硫酰氯。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所用卤化剂的量使得所述卤化剂与式(II)的化合物的摩尔比为 1-5。

4. 权利要求 1 的方法，其特征在于所述烷基苯基醚为苯甲醚。

5. 权利要求 1 的方法，其特征在于式(II)的化合物与所述卤化剂的反应在选自卤代脂族烃和/或芳族烃以及烷基苯基醚的有机溶剂的存在下进行。

6. 权利要求 5 的方法，其特征在于式(II)的化合物与所述卤化剂的反应在有机溶剂苯甲醚的存在下进行。

7. 权利要求 1 的方法，其特征在于所用烷基苯基醚的量使得所述烷基苯基醚与式(III)的化合物的摩尔比为 1-10。

8. 权利要求 1 的方法，其特征在于式(III)的化合物与所述烷基苯

基醚的反应温度为-5℃与室温之间。

9. 权利要求1的方法, 其特征在于式(III)的化合物与所述烷基苯基醚的反应在有机溶剂存在下进行, 所述有机溶剂为卤代脂族烃和/或芳族烃或烷基苯基醚。

10. 权利要求1的方法, 其特征在于式(III)的化合物与所述烷基苯基醚的反应中所用的路易斯酸为卤化铝、卤化硼、卤化钛、卤化锡、卤化铋或卤化铁。

11. 权利要求10的方法, 其特征在于所述路易斯酸的量使得所述路易斯酸与式(III)的化合物的摩尔比为1-10。

12. 权利要求1的方法, 其特征在于所述脱烷基反应在路易斯酸存在下在加热下进行。

13. 权利要求12的方法, 其特征在于所述脱烷基化反应中所用的路易斯酸为卤化铝、卤化硼、卤化钛、卤化锡、卤化铋、卤化铁或氯化铝。

14. 权利要求13的方法, 其特征在于所述脱烷基步骤中所用的路易斯酸的量使得路易斯酸与式(IV)和(IVa)的化合物的摩尔比为1-10。

15. 权利要求14的方法, 其特征在于所述脱烷基步骤的加热温度为40-100℃。

16. 权利要求10的方法, 其特征在于所述卤化铝为氯化铝。

制备 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃及其中间体的方法

本发明涉及制备 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃的新方法和实施该方法的中间体。

人们不断寻求制备 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃的替代路线,特别是制备用作抗心律失常药决奈达隆中间体的 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的替代路线。

在 FR-A-2 665 444 中, 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃通过在四氯化锡存在下在二氯乙烷中使 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃(NBBF)与甲氧基苯甲酰氯反应,随后在二氯乙烷中与氯化铝反应制备。

该合成的主要问题为使用昂贵反应物对甲氧基苯甲酸或其酰氯。

此外,可根据 FR-A-2 803 846 公开的技术,由 2-香豆冉酮或 2-羟基苯甲醛来制备 NBBF。

根据 FR-A-2 803 846, NBBF 可通过以下方法获得: 使 2-香豆冉酮与戊酸酐和戊酸盐反应制备互变异构体(3-(1-羟基亚戊基)-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-酮与 3-戊酰基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-酮)的混合物,该混合物在乙酸中受 40%硫酸作用制备所需的 NBBF。

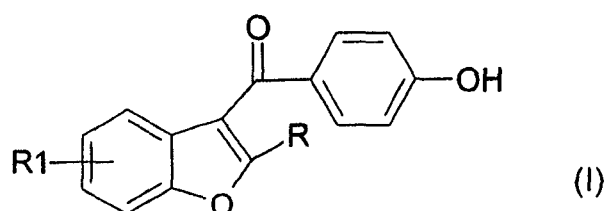
因此,希望得到一种制备 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃、特别是 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的可行方法,该方法应具有良好产率、简单易行并且产物的纯度高。

实际上,经过充分研究之后,本申请公司惊讶地发现在浓酸催化剂存在下 3-(1-羟基亚烷基)-3H-苯并呋喃-2-酮化合物或其酮互变异构形式 3-烷酰基-3H-苯并呋喃-2-酮的反应有利于形成 2-正烷基-3-羧基苯并呋喃。

该合成路线的另一个令人惊讶的地方是在 Friedel-Craft 反应中在苯酚醚对位选择性反应而不在 2 和 6 位上取代,使得可能主要获得 4-烷氧基衍生物和非常少的 2-烷氧基衍生物。

这种独特的特点使得不必预先分离即可进行 4-烷氧基衍生物和 2-烷氧基衍生物的混合物的脱烷基步骤,并获得优良产率和优良纯度的所需产物。

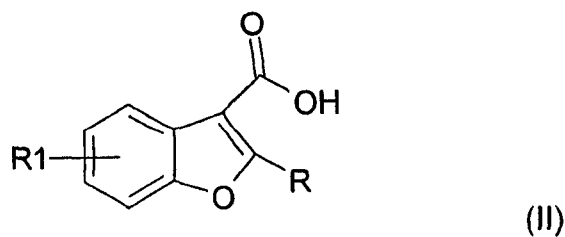
因为这个原因,本申请的主题是制备一种式(I)的 2-正烷基-3-(4-羟基苯甲酰基)苯并呋喃的方法:



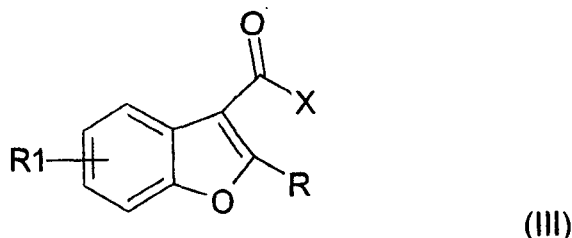
其中 R 代表包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷基, R1 代表包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷基、包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷氧基、卤素原子或硝基,

其中:

a) 将式(II)的 2-烷基-3-羧基苯并呋喃与卤化剂反应制备式(III)的化合物,



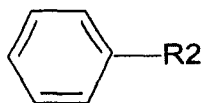
其中 R 和 R1 如上定义,



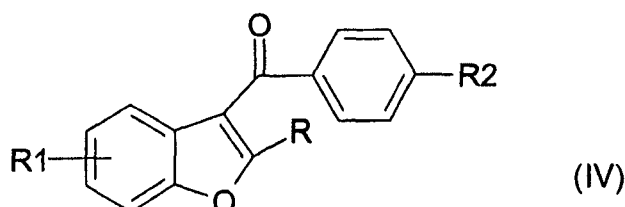
其中 X 代表卤素原子, R 和 R1 如上定义;

b) 随后在路易斯酸存在下将式(III)的化合物与下式的烷基苯基

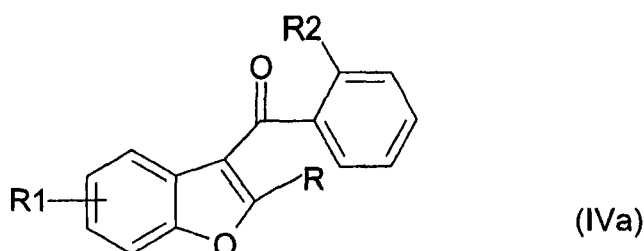
醚反应制备式(IV)的 2-烷基-3-(4-烷氧基苯甲酰基)苯并呋喃与式(IVa)的 2-烷基-3-(2-烷氧基苯甲酰基)苯并呋喃的混合物,



其中 R2 代表包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷氧基,



(IV)



(IVa)

其中 R、R1 和 R2 如上定义;

c) 将所述混合物进行脱烷基反应制备式(I)的产物, 如果需要, 将式(I)的产物分离。

在式(I)和下文中, 术语“包含 1-3 个碳原子的直链或支链的烷基”例如代表丙基、乙基或甲基。术语“包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷基”例如代表正戊基、正丙基或乙基, 优选正丁基。术语“包含 1-5 个碳原子的直链或支链的烷氧基”例如代表丙氧基或乙氧基, 优选甲氧基。术语“卤素原子”或“X 取代基”例如代表碘或溴原子, 优选氯原子。

所述苯并呋喃环体系可包含 4 个 R1 基团, 优选 2 个 R1 基团, 特别是仅 1 个 R1 基团。

所述 R1 基团优选在 5 或 7 位上, 特别是在 5 位上。

以下试剂可用作卤化剂, 例如三氯化磷 PCl_3 、五氯化磷 PCl_5 、磷酰氯 POCl_3 、草酰氯 $(\text{COCl})_2$ 、碳酰氯 COCl_2 , 特别是亚硫酰氯 SOCl_2 。

实施本发明的优选条件是所使用卤化剂的量使得卤化剂与式(II)

的化合物的摩尔比为 1-5, 优选 1.1-2。

实施本发明的其他优选条件是使卤化反应在室温与反应介质回流温度之间的温度下进行。

实施本发明的其他优选条件是使式(II)的 2-烷基-3-羧基苯并呋喃与卤化剂的反应在有机溶剂存在下进行, 所述有机溶剂最好为卤代脂族烃和/或芳族烃, 特别是氯苯或烷基苯基醚, 特别是苯甲醚。

实施本发明的优选条件是所使用烷基苯基醚的量使得烷基苯基醚与式(III)的化合物的摩尔比为 1-10, 优选 1-2, 特别是等于约 1.2。

实施本发明的其他优选条件是使式(III)的化合物与烷基苯基醚的反应温度为-5℃与室温之间, 优选 0℃与 5℃之间。

该反应最好在有机溶剂存在下进行, 该有机溶剂优选卤代脂族烃和/或芳族烃, 特别是氯苯或烷基苯基醚, 特别是苯甲醚。

式(III)的化合物与烷基苯基醚的反应中使用的路易斯酸例如可为卤化铝、卤化硼、卤化钛、卤化锡、卤化铋或卤化铁, 优选氯化铝。

实施本发明的优选条件是所使用路易斯酸的量使得路易斯酸与式(III)的化合物的摩尔比为 1-10, 优选 1-1.5, 特别是等于约 1.2。

脱烷基例如可采用 Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基团), 第三章, John Wiley and Sons, New York, 第三版, 1999, 250-254 页所描述的技术进行。

优选使用吡啶盐酸盐、盐酸或氢溴酸作为脱烷基化剂, 特别是在路易斯酸存在下加热。

脱烷基反应中使用的路易斯酸例如可为卤化铝、卤化硼、卤化钛、卤化锡、卤化铋或卤化铁, 优选氯化铝。

实施本发明的优选条件是脱烷基步骤中所使用路易斯酸的量使得路易斯酸与式(IV)和(IVa)的化合物的摩尔比为 1-10, 优选 2-5, 特别是等于约 3。

脱烷基步骤的加热温度可为 40℃-100℃, 优选 50℃-65℃。

脱烷基特别是在有机溶剂存在下进行, 该有机溶剂优选卤代脂

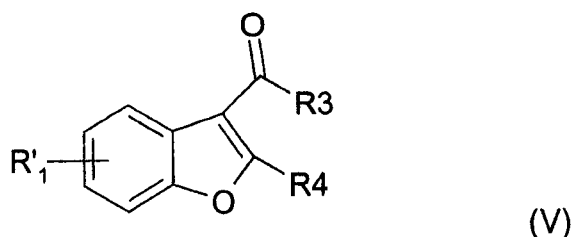
族烃和/或芳族烃，更特别为氯苯。

式(II)的化合物可通过以下方法制备：优选在羧酸并且特别是在乙酸中，使用 80-95%浓水溶液形式的酸催化剂(例如使用 90%浓硫酸)处理 3-(1-羟基亚烷基)-3H-苯并呋喃-2-酮化合物或其酮互变异构形式 3-烷酰基-3H-苯并呋喃-2-酮。

式(II)和式(III)的中间体化合物具有非常有利的性质。通过 Friedel-Crafts 反应容易地主要生成 4-烷氧基衍生物和非常少的 2-烷氧基衍生物，二者的比率通常为 95/5 到 97/3。

该意外特点使得可能在不必先分离即可进行 4-烷氧基衍生物和 2-烷氧基衍生物的混合物的脱烷基步骤，并获得优良产率和优良纯度的所需产物。

因为这个原因，本申请的另一主题是式(V)的化合物：



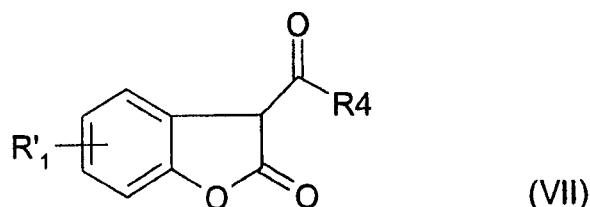
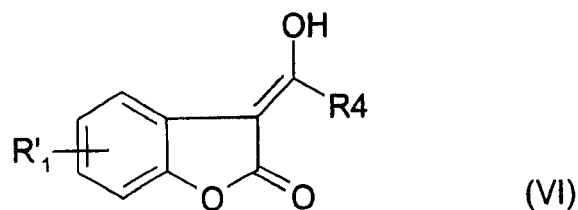
其中 R3 代表羟基或者优选具有 X 的含义，R4 代表包含 2-5 个碳原子的直链或支链的烷基且 R'1 代表硝基。

术语“包含 2-5 个碳原子的直链或支链的烷基”例如代表乙基、正丙基或戊基，优选正丁基。

所述苯并呋喃环体系可包含 2 个 R'1 基团，优选仅 1 个 R'1 基团。

优选该 R'1 基团在 5 或 7 位上，特别是在 5 位上。

最后，本申请的主题是一种制备式(II)的 2-正烷基-3-羧基苯并呋喃的方法，其特征在于优选在羧酸特别在乙酸中，用至少 80%重量、优选 80-95%重量浓水溶液形式的酸催化剂加热处理式(VI)的 3-(1-羟基亚烷基)-3H-苯并呋喃-2-酮或其酮互变异构形式式(VII)的 3-烷酰基-3H-苯并呋喃-2-酮，所述酸催化剂例如为 80%-95%重量，特别是 90%重量的浓布朗斯特酸(Brönsted acid)，如盐酸且特别是硫酸，



其中 R4 如上定义, R'1 如上定义,

其特征还在于随后分离式(II)的所需产物。

该反应可在大气压或加压条件下进行。

实施上文所述方法的优选条件亦适用于本发明上文所指的其他主题,特别是适用于式(V)的化合物。

下面实施例说明本专利申请。

实施例 1

制备 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

步骤 A

在搅拌和无水气氛中将 133g 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃装入包含 400g 氯苯的反应器中。

使混合物达到 80℃后,在约 20 分钟内将 108g 亚硫酸氯加入,随后将反应介质保持在 80℃下搅拌 9 小时。

在蒸馏容器中温度不超过 80℃下真空蒸发过量的亚硫酸氯和部分氯苯。

蒸除 150g 混合物后,将酰氯溶液(约 360g)冷却并直接用于下面步骤中。

步骤 B

将 350g 氯苯和 80g 氯化铝引入另一反应器中,随后冷却至 0℃。

在该温度下在 15 分钟内加入 61g 苯甲醚,随后在约 1 小时内将得自步骤 A 的酰氯溶液加入,同时保持反应介质温度低于 5℃。

在约 1 小时内让温度升至约 20℃。

在室温下搅拌 3 小时后,通过 HPLC(高效液相色谱)外标法定量测得生成了 171g 2-正丁基-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃和 4g 2-正丁基-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。

步骤 C

加入 680g 氯苯和 120g 氯化铝,并在 60℃下将反应物加热 7 小时。

随后用 400g 水将该反应物水解。在 60℃下进行沉淀分离,且在 60℃下有机相用 600g 水萃取三次。

在减压、60℃下将所得有机相通过共沸蒸馏干燥。

让介质冷却至室温,随后保持在 3℃下 2 小时。

将固体产物过滤出,随后用 360g 氯苯洗涤。

在减压下干燥至恒重后,获得 138.5g 灰褐色固体形式的 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃,产物经酸滴定分析为 99.5%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.8 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); δ 1.3 (s, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 1.7 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 2.8 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 5.5 (s, 1H); δ 7.7 and 6.9 (AB system, $J_{AB} = 7$ Hz, 4H); δ 7.5 (d, $J = 9$ Hz, 1H); δ 8.15 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H); δ 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)

制备 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃

原料 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃由以下方法制备:

将 263g 3-(1-羟基亚戊基)-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-酮、480g 乙酸和 190g 90%浓硫酸装入三颈圆底烧瓶中。

在搅拌下使混合物回流 2 小时,内部温度保持在 127-128℃。

将反应物冷却至 10℃,随后将沉淀过滤出。

将所获得固体用 10g 乙酸洗涤, 随后用 300g 水洗涤。

干燥后, 获得 202.5g 浅褐色产物, 产物经酸滴定分析为 99%。

熔点: 207°C(DSC, Mettler 2673, 3°C/分钟)

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H); δ 1.30 (m, 2H); δ 1.70 (m, 2H); δ 3.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H); δ 7.83 (d, J = 9 Hz, 1H); δ 8.20 (dd, J = 2.5 Hz, J = 9 Hz, 1H); δ 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

实施例 2

制备 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

步骤 A

在搅拌和无水气氛下将 56g 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃装入包含 116g 苯甲醚的反应器中。

使混合物达到 80°C 后, 在约 20 分钟内将 28g 亚硫酸氯加入, 随后将反应介质保持在 80°C 下搅拌 3 小时。

在蒸馏容器中温度不超过 80°C 下真空蒸发过量亚硫酸氯和一部分苯甲醚。

蒸除 6g 混合物后, 将酰氯溶液(约 170g)冷却。

步骤 B

将 80g 苯甲醚引入另一反应器中, 冷却至约 0°C, 随后加入 34g 氯化铝, 并在反应物不超过 5°C、搅拌下在约 1 小时内将冷却至 0°C 的前述酰氯溶液加入, 随后让反应物升回到室温。

在该温度下搅拌 1 小时后, 通过 HPLC(高效液相色谱)外标法定量测得形成了 71g 2-正丁基-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃和 2.4g 2-正丁基-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。

步骤 C

在 40mm 汞柱下蒸馏该悬浮液, 以便保持反应物的温度低于 65°C。蒸除 130g 苯甲醚后, 将残余物置于 550g 氯苯中, 随后加入 69g

氯化铝加入并在搅拌下使反应物达到 60℃。

在该温度下保持 7 小时后，将该反应物用 170g 水水解同时保持温度为约 60℃，随后在沉淀分离后，在 60℃下用 250g 水洗涤有机相三次。

HPLC 分析所得有机相显示形成 66.4g 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃和 2.3g 2-正丁基-3-(2-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。

采用与实施例 2 相同的方法，回收了 53.8g 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，产物经酸滴定分析为 99.4%。

实施例 3

制备 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃

在搅拌和无水气氛下将 133g 2-正丁基-3-羧基-5-硝基苯并呋喃装入包含 400g 氯苯的反应器中。

使混合物达到 80℃后，在约 20 分钟内将 108g 亚硫酸氯加入，随后将反应介质保持在 80℃下搅拌 9 小时。

在蒸馏容器中温度不超过 80℃下真空蒸发过量亚硫酸氯和一部分氯苯。

蒸除 150g 混合物后，将酰氯溶液(约 360g)冷却。

在搅拌下加入 850g 正庚烷并将反应混合物在 0℃下冷却 1 小时。将所获得沉淀物过滤出，用 1 升正庚烷洗涤，随后在排除湿气的真空中干燥。

获得 85g 所需酰氯。

熔点：66.2℃(DSC, Mettler 2673, 5℃/分钟)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); δ 1.45 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 1.8 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 3.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); δ 7.6 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); δ 8.3 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H); δ 9.0 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).