

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 201/12 (2006.01)

C07C 205/37 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03824332.6

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1296342C

[22] 申请日 2003.9.26 [21] 申请号 03824332.6

[30] 优先权

[32] 2002.10.18 [33] JP [31] 303876/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/012312 2003.9.26

[87] 国际公布 WO2004/035520 日 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.18

[73] 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 山田修 松本浩郎 清水孝纪

[56] 参考文献

JP56090025A 1981.7.21 C07C17/42

审查员 王加松

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 段承恩 田欣

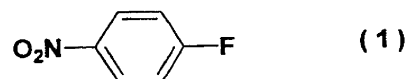
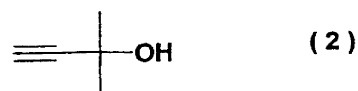
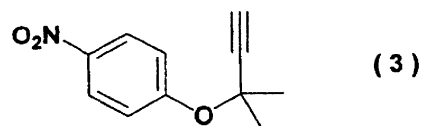
权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

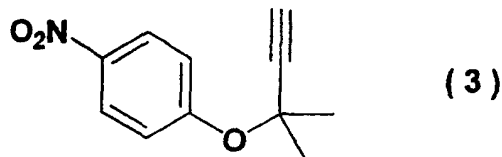
炔化合物的制造方法

[57] 摘要

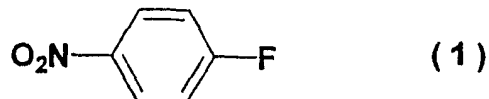
本发明提供从 4-硝基氟代苯制造作为药品中间体有用的式(3)表示的炔化合物的在工业和经济上都有利的制造方法。具体地,是一种式(3)表示的炔化合物的制造方法,其特征在于在 $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下使式(2)表示的 2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐与式(1)表示的 4-硝基氟代苯反应。



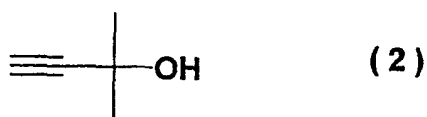
1. 一种式 (3) 表示的炔化合物的制造方法,



其特征在于在 $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 下使式 (1)



表示的 4-硝基氟代苯与式 (2)



表示的 2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐反应。

2. 如权利要求 1 所述的炔化合物的制造方法, 使用酰胺类溶剂作为溶剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的炔化合物的制造方法, 溶剂的使用量为 4-硝基氟代苯的使用量的 2 倍质量或 2 倍质量以上。

炔化合物的制造方法

技术领域

本发明涉及从 4-硝基氟代苯和 2-甲基-3-丁炔-2-醇制造炔化合物的方法。该化合物，作为例如抗心房纤维性颤动药（参照特开 2001-151767 号公报）或降压药（参照 *J.Med.Chem.*,1983,Vol.26,No.11,1582-1589）的合成中间体是有用的。

背景技术

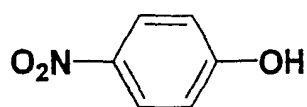
作为现有的，式 3 表示的炔化合物的制造法，已知在碱存在下使 2-甲基-3-丁炔-2-氯（化合物（6））与 4-硝基苯酚（化合物（5））反应的方法。（例如，参照非专利文献 1 和专利文献 1）。

也报道了在碘化铜催化剂、碘化钾或碳酸钾存在下使 2-甲基-3-丁炔-2-氯（化合物（6））与 4-硝基苯酚（化合物（5））反应的方法。（例如，参照非专利文献 2）。

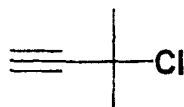
也报道了在铜催化剂、DBU（1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯）存在下使 2-甲基-3-丁炔-2-醇的衍生物（化合物（7））与 4-硝基苯酚（化合物（5））反应的方法。（例如，参照非专利文献 3）。

另外，也已知在三苯基膦和 DEAD（偶氮二羧酸二乙酯）存在下使 2-甲基-3-丁炔-2-醇与 4-硝基苯酚（化合物（5））反应的方法。（光延反应，例如，参照非专利文献 4）。

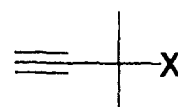
作为以 4-硝基氟代苯为原料的制造方法，已知使用 2-甲基-3-丁炔-2-醇来代替溶剂，使 2-甲基-3-丁炔-2-醇的钾醇盐反应的方法。（例如，参照非专利文献 5）



(5)



(6)



(7)

(式中 X 表示 Cl、 $-\text{OCO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCOCF}_3$)。

但是，非专利文献 1 和专利文献 1 中公开的制造方法具有收率低，使用比较不稳定的 2-甲基-3-丁炔-2-氯（化合物 (6)）等问题点。

非专利文献 2 中公开的制造方法，例如，通过使用铜催化剂，虽然收率改善为 89%，但是新产生作为重金属的铜催化剂的除去的问题，另外，在使用碘化钾时，有大量使用未必能说廉价的碘化钾等的问题，也残留有 2-甲基-3-丁炔-2-氯（化合物 (6)）的稳定性的问题。

除此之外，使用 4-硝基苯酚（化合物 (5)）的 2 倍摩尔数的 2-甲基-3-丁炔-2-氯等，有操作性和成本方面的问题。

非专利文献 3 中公开的制造方法与上述方法相类似，而使用 2-甲基-3-丁炔-2-氯时的收率停留在 81%，收率最好的（88%）三氟乙酸酯的使用在成本上显然是不利的，另外，使用的 DBU 成本也高，作为工业的制造法是不适宜的。

非专利文献 4 中公开的制造方法收率也低（45%），以及从 DEAD 等的成本的观点出发，作为工业制造法也是不适宜的。

非专利文献 5 中公开的制造方法，以比较廉价的、稳定的 2-甲基-3-丁炔-2-醇和 4-硝基氟代苯为原料，另外，在所谓不使用重金属等的催化剂方面，可以说是在成本和操作性上优良的制造方法，但是具有收率降低为 35%，反应时间长（室温、3 天）等问题。

专利文献 1: 特开昭 58-188880 号公报

非专利文献 1: *J. Med. Chem.*, 1983, vol. 26, No. 11, p. 1582.

非专利文献 2: *Synthesis*, 1995, vol. 6, p. 707.

非专利文献 3: *Tetrahedron Lett.*, 1994, vol. 35, p. 6405.

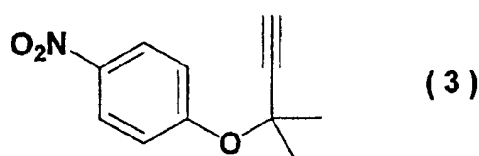
非专利文献 4: *Synth. Commun.*, 1989, vol.19, p.1255.

非专利文献 5: *J. Org. Chem.*, 1972, vol.37, p.841.

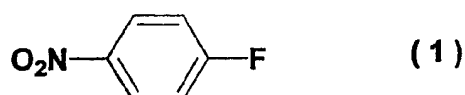
发明的公开

本发明者们, 为解决上述问题, 深入研究了 4-硝基氟代苯与 2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐的反应条件, 结果发现操作性好, 且可以以良好的收率获得目的物的制造方法, 而完成了本发明。

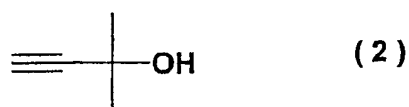
即, 本发明是涉及式 (3) 表示的炔化合物的制造方法的发明,



其特征在于, 在 -20 ~ 10°C 下使式 (1)

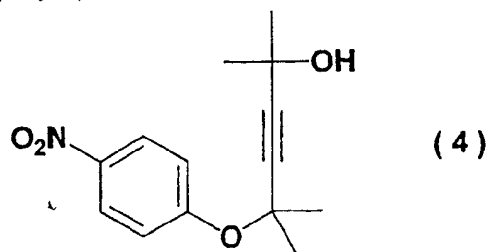


表示的 4-硝基氟代苯与式 (2)



表示的 2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐反应。

另外, 根据本发明的制造方法, 也判明可以抑制用以后的工序不能容易地除去的副产物 (化合物 (4)) 的生成。



实施发明的最佳方式

下面, 对本发明的式 (3) 表示的炔化合物的制造方法进行说明。

式(3)表示的炔化合物,在溶剂中,通过在 $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下使式(1)表示的4-硝基氟代苯与式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐反应,可以以良好的收率制得。

作为本发明中使用的式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐,通常使用金属醇盐,作为金属醇盐的金属,优选钠、钾、锂等碱金属,从操作的简便性和反应性的观点出发更优选钠。

作为式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐的使用量,相对于式(1)表示的4-硝基氟代苯的使用量,为 $0.5\sim 20$ 倍摩尔的范围,但是因为1倍摩尔以下收率降低,所以优选1倍摩尔或1倍摩尔以上,另外,从成本的观点出发更优选 $1\sim 3$ 倍摩尔的范围。

作为反应的操作法,优选向由溶剂和式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐组成的溶液中,滴加式(1)表示的4-硝基氟代苯。

滴加的时间,只要在反应体系中不引起温度急剧上升,在可以维持设定温度的范围内,就没有特别的限定,但是优选 $0.5\sim 5$ 小时。

作为本发明中使用的溶剂,可以使用N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N'-二甲基咪唑啉酮等的酰胺类溶剂、甲苯、二甲苯那样的芳香族烃类溶剂、己烷、庚烷等的脂肪族烃类溶剂和二氯甲烷或氯仿那样的卤素类烃类溶剂以及多个上述溶剂的混合溶剂。

作为优选溶剂,从式(3)表示的炔化合物的收率的观点出发,可以列举出酰胺类溶剂,更优选可以列举出,N,N-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基咪唑啉酮。

作为溶剂的使用量,从所说的抑制式(4)表示的副产物的生成的观点出发,相对于式(1)表示的4-硝基氟代苯的使用量,优选使用2倍质量或2倍质量以上,从成本的观点出发,更优选,例如,可以列举出 $2\sim 4$ 倍质量的范围,又例如, $2\sim 3$ 倍质量的范围。

反应温度,为 $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ 的范围,而从反应温度降低导致反应时间延长和抑制式(4)表示的副产物的生成的观点出发,更优选 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ 的范围。

反应时间随反应温度或醇盐等的使用量不同而不同,所以不能一概而

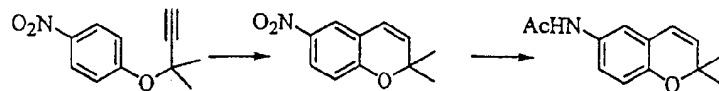
定。

作为生成物的式(3)表示的炔化合物,加水后,使用甲苯等的有机溶剂来提取,洗净后通过蒸除溶剂可以获得粗产物。

在苯并吡喃中间体的制造中可以直接使用粗产物,但是也可以根据需要用柱色谱或蒸馏等方法来精制。

作为本发明原料的式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇的醇盐,通常,通过将式(2)表示的2-甲基-3-丁炔-2-醇用金属氢化物,例如,氢化钠、氢化钾等来进行处理,或者用金属,例如,金属钠、金属钾、金属锂等来进行处理,可以制得。

根据本发明所制得的式(3)表示的炔化合物,通过由以下的反应式表示的制造法,可以被引导生成作为抗心房纤维性颤动药或降压药的合成中间体的苯并吡喃衍生物。



即,将式(3)表示的炔化合物通过加热环化而生成苯并吡喃后,经过还原、酰化可以转换成上述抗心房纤维性颤动药或降压药的合成中间体。

在制造式(3)表示的炔化合物时所生成的式(4)表示的副产物,即使通过上述乙酰氨基体的结晶化也不能完全除去,所以在制造式(3)表示的炔化合物时抑制式(4)表示的副产物的生成,在提高以后的制造效率中是重要的。

下面列举实施例来具体地说明本发明,但本发明的范围不仅限于这些。

另外,HPLC相对面积百分率是用以下的分析条件进行测定的。

色谱柱:L-Colum ODS ϕ 4.6 \times 250mm (财团法人 化学物质评价研究机构制)

流动相: 0 ~ 45min CH₃CN-0.01MAcONH₄(45/55 v/v)

45 ~ 65min CH₃CN-0.01MAcONH₄(45/55 v/v \rightarrow 95/5 v/v)

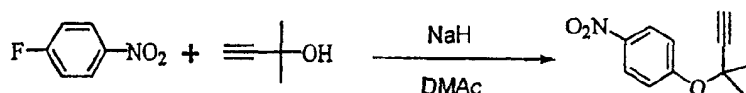
65 ~ 85min CH₃CN-0.01MAcONH₄(95/5 v/v)

检测: UV (254 nm)

流速: 1mL/min.

柱温: 40℃

实施例 1



向装备有温度计、搅拌装置、滴液漏斗的 300mL 的反应烧瓶中加入 96.0g 的 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc) 和 11.6g(290mmol) 的 60% 的氢化钠 (矿物油悬浊液), 在冰浴冷却下搅拌的同时, 滴加 25.2g(300mmol) 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇来制造醇盐 (滴加时间为 2 小时)。

搅拌 30 分钟后, 滴加 33.8g(240mmol) 的 4-硝基氟代苯 (冰浴冷却下, 滴加时间为 1.5 小时), 滴加结束后在同温度下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入 480ml 水和 480ml 甲苯, 振荡, 静置后分液并取出甲苯层。用 240ml 甲苯再次提取水层, 将甲苯层与上次的甲苯层合并, 用 240ml 水洗净后, 通过蒸除溶剂, 获得作为目的物的式 (3) 表示的炔化合物的粗品 (63.0g)。将该粗品用硅胶色谱柱来精制, 获得黄色油状物的目的物 44.0g(y 90%)。¹H-NMR(CDCl₃)ppm; 8.18(2H,d,J=9.2Hz)、7.30 (2H, d,J=9.2Hz)、2.68(1H,s)、1.73(6H,s)

实施例 2

向装备有温度计、搅拌装置、滴液漏斗的 2L 的反应烧瓶中加入 283g 的 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc), 在 -13 ~ -12℃ 下冷却, 搅拌的同时加入 34.3g(856mmol) 的 60% 氢化钠 (矿物油悬浊液)。然后滴加 74.5g(886mmol) 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇来制造醇盐 (内部温度为 -10 ~ -8℃, 滴加时间为 3.5 小时)。

搅拌 1.5 小时后, 滴加 100g(709mmol) 的 4-硝基氟代苯 (内部温度为 -10 ~ -5℃, 滴加时间为 1.5 小时), 滴加结束后在同温度下搅拌 38 小时。在 10℃ 或 10℃ 以下的条件下向反应混合物中加入 1420g 水, 搅拌 1 小时后加入 1420g 乙酸乙酯, 振荡, 静置后分液并取出乙酸乙酯层。用 709g 乙酸

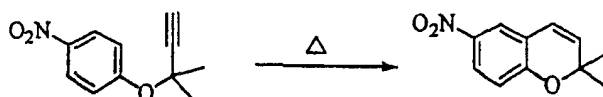
乙酯来提取水层,将乙酸乙酯层与上次的乙酸乙酯层合并,用709g水洗净后,通过蒸除溶剂,获得作为目的物的式(3)表示的炔化合物的粗品(177g)。

表1中示出反应38小时后及粗品中的(3)表示的炔化合物的HPLC相对面积百分率,和反应38小时后及粗品中的式(4)表示的副产物的HPLC相对面积百分率。

表1

	(3)	(4)
反应38小时	95.0%	0.5%
(3)的粗品	93.8%	0.5%

参考例1



向装备有温度计、搅拌装置、迪姆罗回流冷凝管(ジムロート冷却管)、滴液漏斗的1L的反应烧瓶中加入162g邻二氯苯,在加热到170℃的过程中,用3小时40分钟来滴加将实施例2获得的(3)表示的炔化合物的全部粗品溶解到186g邻二氯苯中所得到的溶液(内部温度为168~176℃)。滴加结束后,在同温度下搅拌1小时后,进行蒸除溶剂而获得作为目的物的2,2-二甲基-6-硝基-2H-1-苯并吡喃的粗品169g。将其加入到317g甲醇和56g水的混合溶剂中,加热,溶解,缓慢冷却到2℃后,在0~5℃结晶析出2小时30分钟。过滤生成的结晶,洗净,取出,在50℃进行减压干燥而获得137g(y 94%)2,2-二甲基-6-硝基-2H-1-苯并吡喃。由于在该结晶中混入有氢氧化钠的矿物油等,所以用HPLC进行内标定量,结果纯度为89.4%。因此通算2个工序收率为84%。以下记载用硅胶色谱柱精制的样品的物理性质值。

MP: 74.6-74.7℃

¹H-NMR(CDCl₃)ppm;8.02(1H,dd,J=8.9,2.8Hz)、7.89(1H,d,J=2.8Hz)、

6.81(1H,d,J=8.9Hz)、6.36(1H,d,J=9.9Hz)、5.75(1H,d,J=9.9Hz)、1.48(6H,s)
 实施例 3~5 (反应温度和溶剂量影响)

除改变反应温度和溶剂量之外,均在与实施例 2 同样的条件下进行反应,表 2 示出了反应后及粗品中的 (3) 表示的炔化合物的 HPLC 相对面积百分率,和反应后及粗品中的式 (4) 表示的副产物的 HPLC 相对面积百分率。。

另外,反应时间随条件的变化而不同。

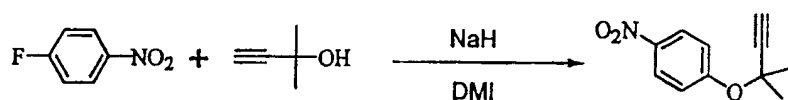
另外,溶剂量,以相对于式 (1) 表示的 4-硝基氟代苯的使用量的质量倍数来表示。

为进行比较也公开了实施例 2 的结果。

表 2

实施例 No.	溶剂量 (质量倍数)	温度 (°C)	时间 (hr)	反应后比率 (%)		粗品的比率 (%)	
				(3)	(4)	(3)	(4)
2	2.83	-10~-5	3 8	95.0	0.5	93.8	0.5
3	2.84	-15~-10	9 0	96.8	0.3	97.1	0.3
4	1.85	-10~-3	4 1	93.2	0.8	93.1	0.8
5	3.85	-10~-2	1 7	92.8	0.7	94.2	0.5

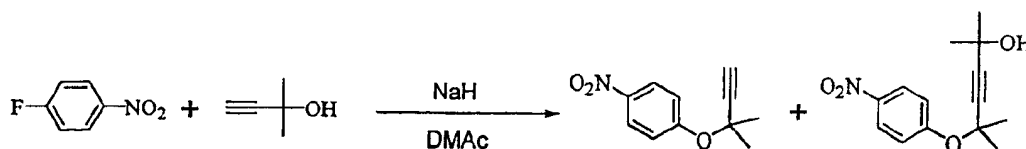
实施例 6 (使用 N,N'-二甲基咪唑啉酮 (DMI) 作为溶剂的例子)



向装备有温度计、搅拌装置、滴液漏斗的 300mL 的反应烧瓶中加入 96.0g N,N'-二甲基咪唑啉酮 (DMI) 和 11.6g (290mmol) 的 60% 氢氧化钠 (矿物油悬浊液), 在冰浴冷却下搅拌的同时, 滴加 25.2g(300mmol) 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇来制造醇盐 (内部温度为 10°C 或 10°C 以下, 滴加时间为 1.5 小时, 滴加结束后搅拌 30min)。

接着，滴加 33.8g(240mmol)的 4-硝基氟代苯，在冰浴冷却下搅拌 18 小时而进行反应。向反应混合物中加入 480ml 甲苯和 480ml 水，振荡，静置，分液并取出甲苯层。用 240ml 甲苯来提取水层并将甲苯层与上次的甲苯层合并。通过将其用无水硫酸钠来干燥，过滤，进行蒸除溶剂而获得作为目的物的 (3) 表示的炔化合物的粗品。实施硅胶色谱柱法 (500g 的硅胶、流动相 乙酸乙酯 / 己烷=1/20)，结果获得黄色油状物的式 (3) 表示的炔化合物的精制品 43.5g(y 89%)。实施 HPLC 分析，结果目的物的相对面积百分率为 91.2%，4-硝基氟代苯的相对面积百分率为 7.9%，为了使 4-硝基氟代苯显示 4 倍的灵敏度比，进行校正后的 HPLC 纯度为 97.9%。

比较例 1



向装备有温度计、搅拌装置、滴液漏斗的 1L 的反应烧瓶中加入 96g N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc) 并冷却至 3℃，在搅拌的同时加入 11.6g (289mmol) 的 60% 氢化钠 (矿物油悬浊液)。然后滴加 25.2g(299mmol) 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇来制造醇盐 (内部温度为 3~10℃，滴加时间为 1 小时)。

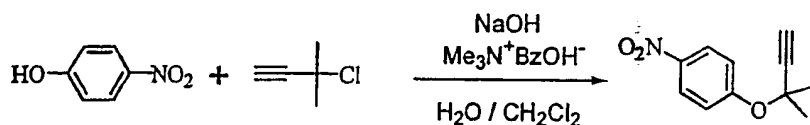
接着，滴加 33.8g(239mmol)的 4-硝基氟代苯 (内部温度为 2~5℃，滴加时间为 1.5 小时)，滴加结束后在 10~15℃下搅拌 20 小时。以下，与实施例 2 进行同样操作而获得 (3) 表示的炔化合物的粗品。

表 3 示出反应 18 小时后及粗品中的 (3) 表示的炔化合物的 HPLC 相对面积百分率，和反应 18 小时后及粗品中的式 (4) 表示的副产物的 HPLC 相对面积百分率。

表 3

	(3)	(4)
反应18小时	72.2%	1.2%
(3)的粗品	83.1%	1.5%

比较例 2 (4-硝基氟代苯与 2-甲基-3-丁炔-2-氯的反应)



向装备有温度计、搅拌装置的 3L 的反应烧瓶中加入 148g (1.06mol) 的硝基苯酚和 1000ml 水, 加入氢氧化钠水溶液 [NaOH 64.7g(1.62mol/H₂O)] 并溶解 (由于放热而上升到 35°C)。接着, 依次添加 1100mL 的二氯甲烷、166g(1.62mol)的 2-甲基-3-丁炔-2-氯、92.0g 的苄基三甲基氢氧化铵 (40% 的甲醇溶液), 在室温下搅拌 5 天。静置后进行分液取出二氯甲烷层, 用 500mL 氯仿来提取水层并将氯仿层与上次的氯仿层合并。将其依次用 1000g 的 10% 的氢氧化钠水溶液、700mL 水、500mL 水洗净后, 用无水硫酸钠进行干燥。过滤后, 进行蒸除溶剂, 结果获得黑褐色油状物的作为目的物的 (3) 表示的炔化合物 71.3g(y 33%)。

根据本发明, 可以确立从能够廉价地获得的 4-硝基氟代苯制造作为药品中间体有用的式 (3) 表示的炔化合物的在工业和经济上都有利的制造方法。

工业上的可利用性

利用本发明的方法所获得的式 (3) 表示的炔化合物, 例如作为抗心房纤维性颤动药或降压药的合成中间体是有用的, 所以例如在医药界中是有益的。