

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D311/58

C07D311/72



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191398.6

[43] 授权公告日 2003 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1103768C

[22] 申请日 1997.8.13 [21] 申请号 97191398.6

[30] 优先权

[32] 1996.8.13 [33] CH [31] 1984/1996

[86] 国际申请 PCT/EP97/04569 1997.8.13

[87] 国际公布 WO98/06713 英 1998.2.19

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.8

[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 P·博萨德 F·芬尼

M·戈特斯蓬尔

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

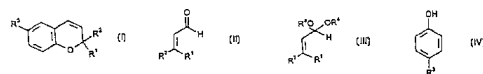
代理人 杨厚昌

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 2H-1-苯并吡喃化合物制备方法

[57] 摘要

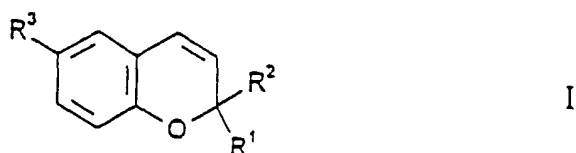
本发明提出式(I)2H-1-苯并吡喃化合物的制备方法,其特征在于第一阶段在式 $\text{HC}(\text{OR}^5)_3$ 脱水化合物[R^5 是 (C_1-C_4) 烷基]和氧化铝/氧化硅催化剂存在下将式(II)脂族醛与式 R^4OH 或 HOR^4OH 脂族醇[R^4 是 (C_1-C_4) 烷基或 (C_2-C_4) 烷二基]转化成式(III)脂族缩醛,第二阶段在惰性有机溶剂中的碱存在下将此脂族缩醛与式(IV)酚缩合成式(I)最终产物,式(I)、(II)、(III)和(IV)中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义如说明书所述。



ISSN 1008-4274

1. 式(I)2H-1-苯并吡喃化合物的制备方法

5



其中 R^1 是氢, (C_1-C_4) 烷基, R^2 是氢, (C_1-C_6) 烷基和 R^3 是氢, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 卤代烷基, (C_2-C_4) 烯基, (C_1-C_4) 烷氧羰基, (C_1-C_4) 烷氧基甲基, (C_1-C_4) 烷酰基, (C_1-C_4) 烷氧基, (C_1-C_4) 烷基磺酰基, 卤素, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 氰基, 硝基或羟基,

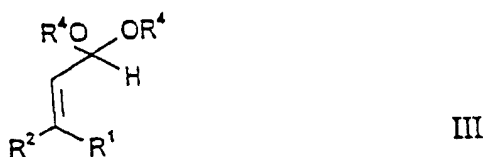
该方法的特征在于第一阶段, 在式 $HC(OR^5)_3$ 脱水化合物, 式中 R^5 是 (C_1-C_4) 烷基, 和氧化铝/氧化硅催化剂存在下, 将下式脂族醛

15



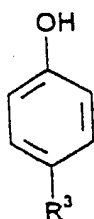
式中 R^1 和 R^2 定义同上, 与式 R^4OH 或 HOR^4OH 脂族醇, 式中 R^4 是 (C_1-C_4) 烷基或 (C_2-C_4) 烷二基, 一起转化成下式脂族缩醛

25



其中 R^1 和 R^2 定义同上, 而 R^4 如上所述是 (C_1-C_4) 烷基或两个 R^4 一起表示 (C_2-C_4) 环烷二基, 加入催化剂的量为所用脂族醛的 0.1 至 1% 重量;
然后第二阶段在惰性有机溶剂中、在碱存在下将脂族缩醛(式 III)

与下式酚缩合成式 I 最终产物



IV

5

其中 R³ 定义同上。

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于第一阶段所用氧化铝/氧化硅催化剂是表面积为 100-270 m²/g 和微孔体积 (7.5-80 nm) 大于 0.15 ml/g 的蒙脱土。

10

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于第一阶段所用脂族醇 R⁴OH 中的 R⁴ 和第一阶段所用脱水化合物 HC(OR⁵)₃ 中的 R⁵ 是乙基。

4. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于第一阶段所用脂族醇 HOR⁴OH 中的 R⁴ 是 1,2-乙二基，而第一阶段所用脱水化合物 HC(OR⁵)₃ 中的 R⁵ 是乙基。

15

5. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于第一阶段反应温度为 -40°C -40°C。

6. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于第二阶段所用碱是无机碱。

20

7. 权利要求 6 的方法，其特征在于第二阶段所用无机碱是碳酸钾。

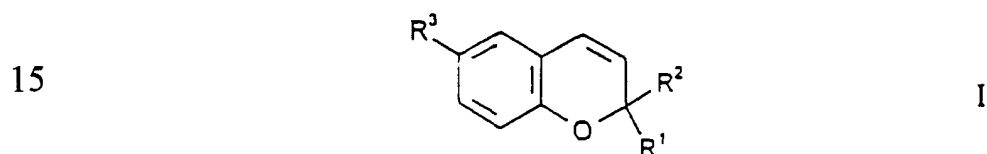
8. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于第二阶段反应温度为 90-180°C。

2H-1-苯并吡喃化合物制备方法

5 技术领域

本发明涉及 2H-1-苯并吡喃化合物的制备方法，该方法是：第一阶段，在脱水化合物和氧化铝/氧化硅催化剂的存在下，将脂族醛与脂族醇转化成脂族缩醛；第二阶段在惰性有机溶剂中的碱存在下，进一步将缩醛与酚反应。2H-1-苯并吡喃类化合物是制备药物 (North et al., J.O.C., 60.3397, 1995; Bell et al., Synthesis, 707, 1995)，例如制备用于治疗癫痫和偏头痛的吡喃基氰基胍 (EP-A 0 629 619) 的重要中间体或最终产物。

本发明制得的 2H-1-苯并吡喃化合物通式如下



其中 R^1 是氢， (C_1-C_4) 烷基， R^2 是氢， (C_1-C_6) 烷基和 R^3 是氢， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 卤代烷基， (C_2-C_4) 烯基， (C_1-C_4) 烷氧羰基， (C_1-C_4) 烷氧基甲基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基， (C_1-C_4) 烷基磺酰基，卤素，氨基，烷基氨基，二烷基氨基，氰基，硝基或羟基。

背景技术

用氧化铝/氧化硅催化剂制备缩醛的技术在文献中已有记载，其中包括以酮为基础进行制备 (Thuy et Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11, 2558; 1975) 和以仲甲醛为基础进行制备 (Deshmukh et al., Synth. Commun. 25, 3939; 1995) 的文献中。文献已知的这些合成方法的缺点是：与用于合成的起始产物相比较，催化剂的比例太高。

通式 (I) 化合物及其制备方法已在欧洲专利申请 EP-A 0 629 619

中进行了说明。例如，该申请提出将 3-甲基-巴豆醛与脂族醇，脱水剂及另一方面作为催化剂的硫酸氢钠，硫酸氢钾或硫酸氢季铵盐反应，然后在惰性有机溶剂中的叔胺存在下将得到的纯化过的缩醛与酚缩合。这种方法的缺点是需要大量的碳酸钾来处理缩醛，并且在第二阶段，相对于离析物要使用大量的叔胺催化剂。

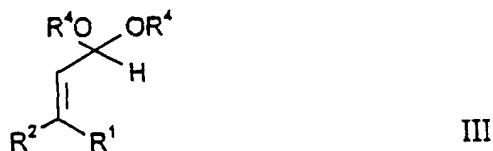
发明内容

本发明目的是提供可经济地制成通式 I 化合物的改进方法。

按照本发明可采用后附权利要求 1 所述方法解决这一难题。该方法的第一阶段是在式 $\text{HC}(\text{OR}^5)_3$ 脱水化合物，式中 R^5 是 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，和氧化铝/氧化硅催化剂存在下，将下式脂族醛



式中 R^1 和 R^2 定义同上，与式 R^4OH 或 HOR^4OH 脂族醇，式中 R^4 是 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷二基，一起转化成下式脂族缩醛



其中 R^1 和 R^2 定义同上，而 R^4 如上所述是 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或两个 R^4 一起表示 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 环烷二基。

R^1 表示氢或 1-4 碳直链或支链烷基，可以是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正、异、叔丁基，特别优选氢和甲基。 R^2 表示氢或 1-6 碳直链或支链烷基，可以是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正、异、叔丁基，戊基及其异构体以及己基及其异构体，特别优选氢和甲基。 R^4 表示 1-4 碳直链或支链烷基，可以是甲基，乙基，正丙基、异丙基，正、异、叔丁基，特别优选甲基和乙基。两个 R^4 可一起表示 2-4 碳环烷二基，可以是 1, 2-乙二基，1, 3-丙二基，1, 2-丙二基，1, 4-丁二基，1, 3-丁二基，1, 2-丁二基，特别优选 1, 2-乙二基和 1, 3-丙二基。

R^5 表示 1-4 碳直链或支链烷基, 可以是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正、异、叔丁基, 特别优选甲基和乙基。

脂族醛可方便地按照例如 US-A 3 994 936 和 EP-A 0 240 431 中所述异构化方法用 2-甲基-3-丁炔-2-醇制成。

5 上述转化过程可有效地用脂族醇 R^4OH 或 HOR^4OH 来进行, 其中 R^4 定义同上。优选使用甲醇, 乙醇, 乙二醇或丙二醇。

优选用原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯作为脱水化合物 $HC(OR^5)_3$, 其中 R^5 定义同上。

10 可有效地采用比表面为 100 和 $270\text{ m}^2/\text{g}$ (按照 BET 测量) 之间并且微孔体积 (7.5-80 nm) 大于 0.15 ml/g 的 (采用 Hg 孔率计测量) 的蒙脱土作为氧化铝/氧化硅催化剂。这类蒙脱土商名为 K 系列催化剂如 KP10, K10, K0, KS (Sued-Chemie)。特别优选的催化剂是表面积为 $150\text{--}200\text{ m}^2/\text{g}$ 和微孔体积 (7.5-80 nm) 为 0.18 ml/g 的蒙脱土, 其商名为 KP10 (Sued-Chemie)。就所用脂族醛而言, 催化剂有效用量为

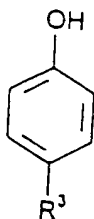
15 $0.05\text{--}30\text{ wt}\%$ (重量百分比), 优选 $0.1\text{--}1\text{ wt}\%$ 。

上述反应可有效地在 -40°C – 40°C , 优选 5°C – 20°C 下进行。经 3-6 小时转化后通常可得到式 III 化合物粗产物。

20 后处理过程如下: 过滤分离出洗涤和干燥后可重复使用的催化剂, 加碳酸钾和最后将产物蒸馏。另一方面亦可在蒸馏前将加入的碳酸钾滤出后用乙醇洗涤。

第二阶段在惰性有机溶剂中的碱存在下将脂族缩醛 (式 III) 与下式酚缩合成式 I 最终产物

25



IV

其中 R^3 定义同上。

R^3 表示氢或1-4碳直链或支链烷基, 烷基为1-4碳直链或支链烷基的卤代烷基, 2-4碳直链或支链烯基, 烷基为1-4碳直链或支链烷基的烷氧羰基, 烷基为1-4碳直链或支链烷基的烷氧甲基, 1-4碳烷酰基, 1-4碳烷氧基, 1-4碳直链或支链烷基磺酰基, 卤素, 氨基, 5 1-2碳烷基氨基, 烷基为1-2碳烷基的二烷基氨基, 氰基, 硝基或羧基。例子可举出甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正、异、叔丁基, 卤代甲基, 卤代乙基, 1-卤代丙基, 2-卤代丙基, 卤代异丙基, 1-卤代丁基, 2-卤代丁基, 3-卤代丁基, 1-卤代-2-甲基丙基, 2-卤代-2-甲基丙基, 卤代叔丁基, 乙烯基, 烯丙基, 丙烯基, 异丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-异丁烯基, 2-异丁烯基, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 正、异丙氧羰基, 正、异、叔丁氧羰基, 甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 正、异丙氧基甲基, 正、异、叔丁氧基甲基, 甲酰基, 乙酰基, 正、异丙酰基, 正、异、叔丁酰基, 甲氧基, 乙氧基, 正、异丙氧基、正、异、叔丁氧基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 3-丙磺酰基, 2-丙磺酰基, 4-丁磺酰基, 3-丁磺酰基, 2-丁磺酰基, 甲基氨基, 乙基氨基, 10 二乙基氨基。卤素或卤素取代基应理解为氟、氯和溴。 R^3 特别优选表示甲酰基, 乙酰基, 甲氧羰基和乙氧羰基。

可有效地在催化量无机或有机碱存在下进行转化。可有效地用碳酸钾, 优选无水碳酸钾, 或氢氧化钠作为无机碱, 并可有效地用吡啶或 3-甲基吡啶作为有机碱。特别优选用无水碳酸钾。相对于所用的 4-羟基-苯乙酮, 碱的有效用量为0.001-5wt%, 优选0.005-0.1wt%。

可有效地用非极性有机溶剂如混合二甲苯或甲苯作为惰性有机溶剂, 特别优选混合二甲苯。

第二阶段反应可有效地在90℃-180℃, 优选130℃-150℃下进行。总共进行24小时转化后, 通常可得到式I化合物粗产物。

简单的后处理过程如下: 有机相冷却后用5% NaOH洗涤并将溶剂全部蒸发, 再通过高真空蒸馏分离最终产物。

另一方面也可在不分离中间产物(式III)的情况下转化成最终产

物(式 I)。

具体实施方式

实施例 1(本发明)

制备 1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯

5 将 1.25g 未干燥的催化剂 KP-10 (Sued-Chemie) 和 189.25g 原甲酸三乙酯加入氮气下装有 225ml 无水乙醇的烧瓶中。冷却并同时在 30 分钟内于 5℃ 下滴加 110.5g 3-甲基巴豆醛。停止冷却后将反应混合物缓慢加热到 20℃ 并在加入 3-甲基-巴豆醛后共搅拌 3.5 小时。反应过程用气相色谱跟踪。

10 催化剂用吸滤器滤出用 20 ml 乙醇洗涤, 然后现滤液中进入 2.6g 碳酸钾并真空蒸馏除去乙醇(230 mbar (23 千帕)/50℃/0.5 小时和 182 mbar (18.2 千帕)/52℃/1 小时)。碳酸钾滤出后用 20 ml 乙醇洗涤后, 产物在 187 mbar (18.7 千帕)/114℃ 下蒸馏。得到 1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯馏出物(143.4g, 产率 86.4%), 含量为 97.1% (沸点: 15 187 mbar (18.7 千帕) 下 114℃)。

实施例 2(按照 Thuy 和 Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11, 2558; 1975 进行的比较例)

制备 1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯

20 操作过程同于实施例 1, 但用 4g 未干燥的催化剂 KSF (Aldrich) 而不是 1.25g 未干燥的催化剂 KP-10 (Sued-Chemie), 用 37.78g 而不是 189.25g 原甲酸乙[sic]酯, 用 90 ml 而不是 225 ml 乙醇, 用 21.9g 而不是 110.5g 3-甲基巴豆醛, 使用 4g 而不是 2.6g 碳酸钾。产物 (29.82g, 产率 70.3%) 含量为 94.1%。

25 实施例 3(按照 Thuy 和 Maite, Bull. Soc. Chim. Fr. 11, 2558; 1975 进行的比较例)

制备 1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯

操作过程同于实施例 1, 但用 4g 未干燥的催化剂 KSF (Aldrich) 而不是 1.25g 未干燥的催化剂 KP-10 (Sued-Chemie), 用 37.65g 而不是 189.25g 原甲酸乙[sic]酯, 用 90 ml 而不是 225 ml 乙醇, 用 22.25g

而不是 110.5g 3-甲基巴豆醛，用 4g 而不是 2.6g 碳酸钾。产物 (29.65g, 产率 69.5%) 含量为 95%。

实施例 4(本发明)

制备 3-甲基-2-丁烯-1, 3-二氧戊环

5 将 0.5g 未干燥的催化剂 KP-10 (Sued-Chemie), 79.6g 原甲酸三乙酯和 48.2g 3-甲基巴豆醛加入氩气下装有 34.3g 乙二醇的烧瓶中，并在 4℃ 下搅拌 1.5 小时。催化剂用吸滤器将滤出后用 20 ml 乙醇洗涤。产物分馏 (204 mbar (20.4 千帕) / 107℃ 下 2 个馏分) 浓缩和分离。得到的 3-甲基-2-丁烯-1, 3-二氧戊环馏分含量为 81% (39.2g) 和 86.9% (3g) (产率 47%)。

实施例 5(本发明)

制备 6-乙酰基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

15 将 83.8g 4-羟基苯乙酮和 0.576g 无水碳酸钾加入氩气下的 600ml 混合二甲苯中并加热到 140℃。5 小时内将 162.3g 1, 1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯 (乙醇中 77.9%) 滴加到沸腾溶液中并同时连续蒸馏生成的乙醇。该溶液在 140℃ 下搅拌 18 小时后冷却到 20℃，有机相用 200 ml NaOH (5%) 洗涤并真空浓缩。粗产物 (桔黄色油状) 高真空 (2.8 mbar (2800 帕) / 143℃) 蒸馏。得到的 6-乙酰基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃馏出物 (90.2g, 产率 71.3%) 含量为 94.9%。

实施例 6(本发明)

制备 6-乙酰基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

25 将 60 mg 未干燥的催化剂 KP-10 (Sued-Chemie) 和 35.8g 原甲酸三乙酯加入氩气下装有 45ml 无水乙醇的烧瓶中。5℃ 下 30 分钟内滴加 19.56g 3-甲基巴豆醛并同时冷却。然后在 5℃ 下再将反应混合物搅拌 1 小时。加入 195 mg 碳酸钾, 100 ml 混合二甲苯和 20.95g 4-羟基苯乙酮后将反应混合物加热 1 小时至 140℃ 并将生成的乙醇连续蒸馏除去。该溶液在 140℃ 下再搅拌 4 小时。冷却后有机相用 NaOH (5%) 洗涤并浓缩。粗产物高真空 (0.5 mbar (500 帕) / 98℃) 蒸馏。得到的所述化合物馏分含量为 76.4% (0.91g) 和 94.3% (15.8g) (产率 51.8%)。