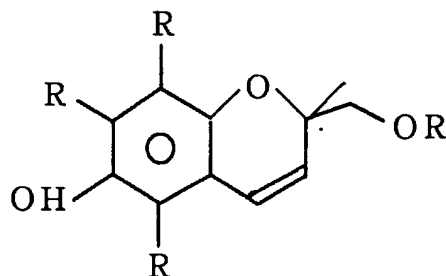


五、發明說明(1.)

此發明乃描述一嶄新製備下列通式



五烷基色烯之製備方法，其中R代表一具有1至4碳原子之低烷基組，R₁代表一未被取代，或被一具有1至4碳原子低烷基組，鹵素或硝化組別，或一具1至4碳原子之烷酰組取代之苯基組，及在此方法中出現之嶄新中間產物。

色烯類，尤其是四甲基色烯，為製備例如是降血脂肪藥物(J. Med. Chem. 1989, 32, 421)之有用中間產物。

歐洲專利特例139,421揭示了將一醋酰化氫醌，以烷氧或芳基氧丙酮衍生物縮合，然後將製得之色酮還原，成為其相應之五烷基色烯。

此合成法之缺點在於，就是在起始原料上之取得也有困難，而且在縮合過程後，需要更多之附加步驟，方可取得所需之五烷基色烯。

因而此發明之目的，為發展一不具以上缺點之嶄新過程。此目的可以申請專利範圍第1項所述之方法達到。

根據此發明之第一步驟a)中，先將下列通式

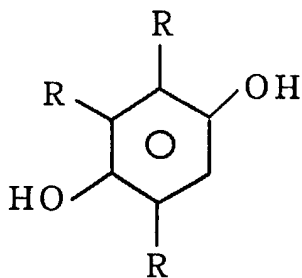
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

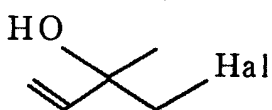
線

五、發明說明(2.)

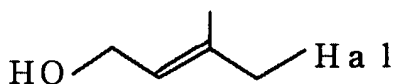


II

之一種三烷基氫醌，其中R如上述定義者，跟下列式

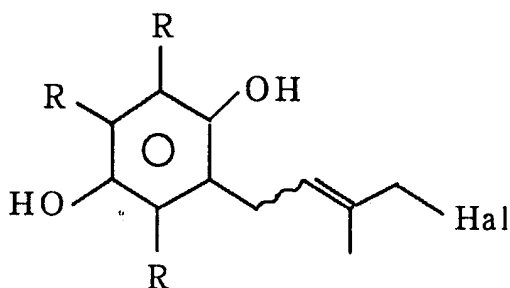


IIIa



IIIb

之鹵素化丁烯醇，如中Hal如上述定義，在一種里維氏酸 (Lewis acid) 之存在下反應，以至使一屬下列通式



IV

之四烷基氫醌，其中R及Hal如上述定義者，作為中間產物而製得，此等化合物至今仍未被述及，而包括為此發明之一部份。

更佳者，為將三甲基氫醌 (R = CH₃ 之式II化合物類) 跟 1-氯-2-甲基丁-3-烯-2-醇 (Hal = Cl 之式III a) 反應，而製得相應之四烷基氫醌 (R = CH₃ 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
綫

213457

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (3.)

Hal=Cl之式IV)。

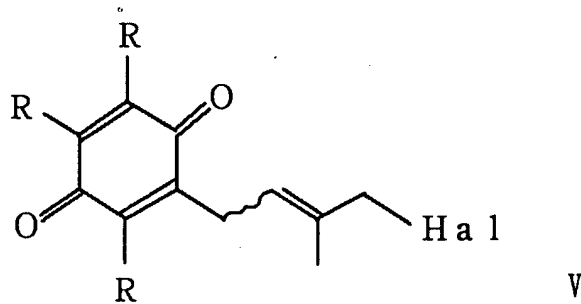
能達此目的之里維氏酸，為氯化鐵，三氟甲烷磺酸錫，或三氟化硼，或其複合物之一，更佳者為三氟化硼及其複合物之一，例如是醚化三氟硼。

達此目的之里維氏酸，採用之份量為相對於被使用三烷基氫醌之1至5克分子量。

此反應乃優先地在一種惰性溶劑，例如是在芳香性化合物，如甲苯或鹵素化之碳氫化合物，例如是在氯化亞甲烷之存在下，在一由-10°C至50°C間之溫度下，更佳者為在室溫下進行。

此方法之實施，優先地乃在於起始物質(三烷基氫醌)，已實際上無法在反應混合物中被測量到時，才將反應立即停止，並將製得之四烷基氫醌分離出。

在第二個步驟b)中，將四烷基氫醌以空氣或氧，氧化成為下列通式



醌之，其中R及Hal如上述之定義。

較佳者為，該氧化過程，係以氧進行。

此氧化過程乃優先地，在一種惰性溶劑之存在下，於室溫下進行。

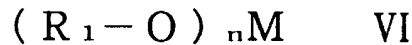
裝
訂
線

五、發明說明(4.)

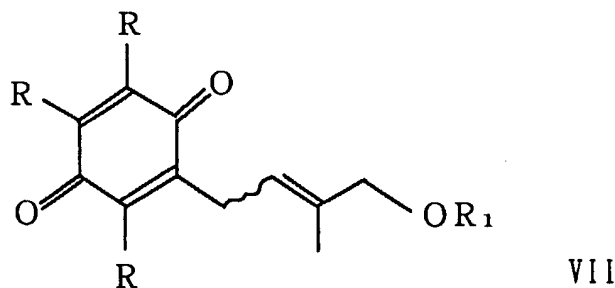
此反應過程通常為定量式。

製獲通式V之醜，至今為止仍未被述及，因而是包括於此發明之內。一較佳之，通式V之醜，為2-(1-氯-2-甲基丁-2-烯-4-基)-3,5,6-三甲基-1,4-苯醌，其中R=CH₃及Hal=Cl。

在以下第三步驟c)中，通式V之醜中之鹵素原子，乃親核性地被一下列通式



之親核性化合物所取代，其中R₁如上述之定義，M代表一鹼金屬或一鹼土金屬原子，而n則為1或2，而形成下列通式



之一種醜。

合適之，通式VI之親核性化合物，為C₁-C₄-羧酸類之鹼金屬或鹼土金屬，更佳者為醋酸或被取代之酚類，更佳者為p-硝化酚。此反應乃視乎反應組成物之溶解度，而在一適合之相轉移催化劑之存在下進行。達此目的者，乃將鹵化四烷基化銨或鹵化四烷基化鏷，例如是碘化四丁基銨，作為此用途使用。

達此目標相轉化催化劑者，使用之份量乃為相對於使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

213457
五、發明說明(5.)

用通式V醜之0.05至1克分子量。

此反應乃便利地在一極性之溶劑，例如是在乙腈或氯化亞烷之存在下，在溫度於0°C及該特別溶劑之沸點（回流溫度）間，更佳者為回流溫度下進行。形成之親核性，被取代屬通式VII之醜，更佳者為不被分離而是直接地環化，形成根據步驟d)之最終產物。

此環化過程可以熱力，以酸催化或以鹼基催化過程完成。

此環化過程乃便利地以酸或鹼催化完成。若選擇酸催化來環化時，則將反應便利地在一礦物性酸，例如是硫酸之存在下進行。

此環化過程較佳者為以一種三烷基胺，例如是三乙基胺，份量為0.1至2克分子量間之鹼基催化下而完成。

此反應乃便利地在該種早已用作為取代作用之極性溶劑中進行，更佳者為在回流條件下。

製得通式I之五烷基色烯，可由反應混合物中，以已習知方法分離析出。

實例

a) 製備 2-(1-氯-2-甲基丁-2-烯-4-基)-1,4-二羧-3,5,6-三甲基苯之過程

將三甲基氫醜(2.00g, 14mmol)，在室溫下懸浮於一由氯化苯(10ml)及己烷(5ml)組成之混合物中。將三氟化硼二乙基醚複合物(3.60ml 之一種48%強度三氟化硼溶於二乙基醚溶液，1.95g 之二氟化硼，28mmol)在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(6.)

15分鐘過程中加入。又將1-氯-2-甲基丁-3-烯-2-醇(2.42g, 20mmol)一滴一滴地,在15分鐘過程中加入。在30分鐘後,將反應混合物濾掉,並將濾出液以氯化苯(10ml)洗淨,在40°C/20m巴下乾燥8小時。此可製得2.24g(62.9%)之2-(1-氯-2-甲基丁-2-烯-4-基)-1,4-二羥-3,5,6-三甲基苯。

融點: 118-122°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300MHz)

δ 以ppm計算:

5.50 (t, 1H, $J=7$, 5Hz);

4.02 (s, 2H);

3.45 (d, 2H, $J=7$, 5Hz);

2.17 (s, 6H);

2.15 (s, 3H);

1.95 (s, 3H)

異構體: 5.48 (t, 1H, $J=7$, 5Hz);

4.02 (s, 2H);

3.48 (d, 2H, $J=7$, 5Hz);

2.17 (s, 6H);

2.15 (s, 3H);

1.95 (s, 3H)

b) 製備 2-(1-氯-2-甲基丁-2-烯-4-基)-3,5,6-三甲基-1,4-苯醌酮之方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7.)

將 2 - (1 - 氯 - 2 - 甲基丁 - 2 - 烯 - 4 - 基) - 1, 4 - 二羥 - 3, 5, 6 - 三甲基苯 (5.6g, 22.0ml) , 在室溫下懸浮於氯仿 (100ml) 中。通入氧氣 (O₂ (g)) 。 4 小時後, 停止加氧, 將反應混合物濾過, 並將母液濃縮。此可製得 2 - (1 - 氯 - 2 - 甲基丁 - 2 - 烯 - 4 - 基) - 3, 5, 6 - 三甲基 - 1, 4, 苯醌 (5.6 g, 99%) 。

¹H-NMR: (CDCl₃, 300MHz)

δ 以 ppm 計算:

5.38 (t, 1H, J=7, 5Hz);

3.99 (s, 2H);

3.26 (d, 2H, J=7, 5Hz);

2.05 (s, 3H);

2.02 (s, 6H);

1.90 (s, 3H);

異構體: 5.25 (t, 1H, J=7, 5Hz);

4.24 (s, 2H);

3.29 (d, 2H, J=7, 5Hz);

2.08 (s, 3H);

2.02 (s, 6H);

1.90 (s, 3H);

c) 製備 6 - 羥 - 2 - (4 - 硝化苯氧甲基) - 2, 5, 7

, 8 - 四甲基色 - 3 - 烯之方法

將 2 - (1 - 氯 - 2 - 甲基丁 - 2 - 烯 - 4 - 基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8.)

3, 5, 6-三甲基-1, 4-苯醌(2.53g, 10mmol) 在乙腈中以 p-硝化酚鈉(1.95g, 內容82.7%, 10mmol) 及四丁基銨碘化物(0.37g, 1mmol)處理, 並加熱至回流。1小時後加入三乙基胺(1.0g, 10mmol)。

5小時後, 將混合物冷卻至室溫, 並以吸力過濾。將 6-羥基-2-(4-硝化苯氧苯基)-2, 5, 7, 8-四甲基色-3-烯以色層法析出。

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300MHz)

δ 以 ppm 計算:

8.15 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$);

6.95 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$);

6.70 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$);

5.72 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$);

4.28 (s, 1H);

4.11 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$);

4.03 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$);

2.21 (s, 3H);

2.15 (s, 3H);

2.06 (s, 3H);

1.56 (s, 3H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

修正 213457
 中華民國 81 年 3 月 10 日
 補正

本 告 公

申請日期	81. 12. 11
案 號	81109958
類 別	C07D 31/08, C07C 5/06

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
 新 型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱 創作	中 文	製備被取代五烷基色烯之方法
	英 文	Process for the preparation of substd pentaalkylchromenes
二、發明人 創作	姓 名	大衛·拉帆博士 Dr. David LAFFAN
	籍 貫 (國籍)	英 國 KINGDOM
	住、居所	瑞士瓦里斯州維斯波市泰爾濱能街 38 號 Terbinerstrasse 38, Visp (Kanton Wallis), Switzerland
三、申請人	姓 名 (名稱)	一、瑞士商隆查有限公司 LONZA Ltd.
	籍 貫 (國籍)	瑞 士 SWITZERLAND
	住、居所 (事務所)	瑞士瓦里斯州剛培市，營業處：瑞士巴塞市 Gampel (Kanton Wallis), Schweiz Geschäftsleitung: Basel, Schweiz (SWITZERLAND)
	代 表 人 姓 名	一、漢斯·摩斯兒博士 Dr. Heinz MOSER 二、亨利·蒙尼提博士 Henri MONTINI

經濟部中央標準局印製

裝 訂 線

213457

申請日期	
案號	
類別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書

新 型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	製備被取代五烷基色烯之方法
	英 文	Process for the preparation of substd pentaalkylchromenes
二、發明人 創作人	姓 名	
	籍 貫 (國籍)	
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	三、日商三共股份有限公司 SANKYO Company Ltd.
	籍 貫 (國籍)	日 本 JAPAN
	住、居所 (事務所)	日本東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 193, JAPAN
	代 表 人 姓 名	河村喜典 Yoshibumi Kawamura

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

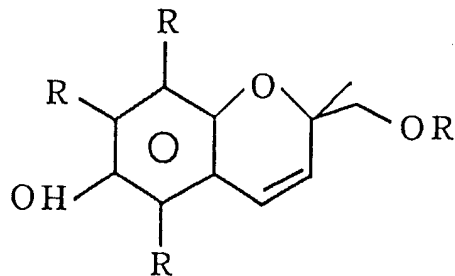
裝 訂 線

修 2134537-6
 日 月 年
 補充

A5
 B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：製備被取代五烷基色烯之方法)

此發明乃描述製備下列通式

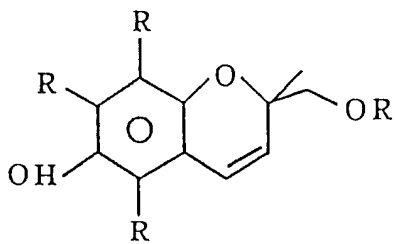


I

五烷基色烯之嶄新方法，在此方法中，一種三烷基氫醌，首先跟一種鹵化之丁烯醇反應，而產生一被取代之四烷基氫醌。將此氧化，然後將鹵素原子以一合適之親核性化合物取代，並且最後將該化合物環化而產生最終產物。此等五烷基色烯係用作製備降血脂肪藥物之合適中間產物。

英文發明摘要(發明之名稱：Process for the preparation of substd pentaalkylchromenes)

A novel process for the preparation of pentaalkylchromenes of the general formula



I

is described. In this process, a trialkylhydroquinone is reacted with a halogenated butenol to give a substd tetraalkylhydroquinone, this is oxidised then the halogen atom is substituted with a suitable nucleophile and the compound /...

附註：本案已向 瑞 士 國 (地 區) 申 請 專 利 ， 申 請 日 期 ： 案 號 ： Ges.3392/91
 1991年11月20日

經濟部中央標準局印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正

21345.76

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 製備被取代五烷基色烯之方法)

英文發明摘要 (發明之名稱: Process for the preparation of subst d)
pentaalkylchromenes

Seite 2

is finally cyclised to give the final product. The pentaalkylchromenes are suitable intermediates for the preparation of hypolipidaemic pharmaceuticals.

附註: 本案已向 瑞 士 國 (地區) 申請專利、申請日期:

案號: Ges.3392/91

1991年11月20日

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

綉

修正
21345
中華民國83年8月6日

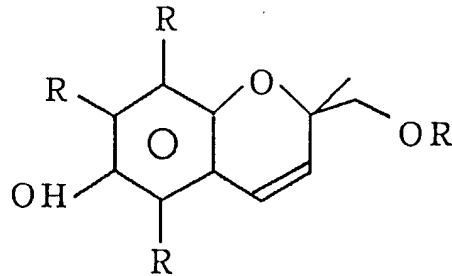
公告本

A7
B7
C7
D7

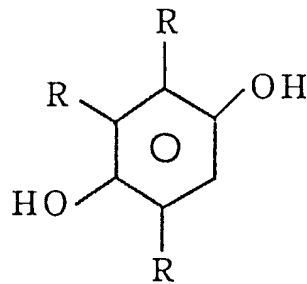
August 6, 1993

六、申請專利範圍 第 81109958 號專利案申請專利範圍修正本

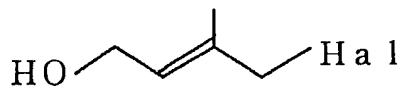
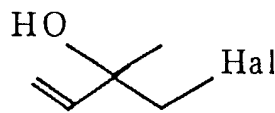
1. 一種製備下列通式



被取代五烷基色烯之方法，其中 R 代表一具有 1 至 4 碳原子之低烷基組，R₁ 代表一未被取代，或被一具有 1 至 4 碳原子之低烷基組，鹵素或硝化組別，或一具 1 至 4 碳原子之烷酰組取代之苯基組，其特徵為，下列通式



之三烷基氫醌，其中 R 如上述之定義者，在第一步驟 a) 中，跟下列通式



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

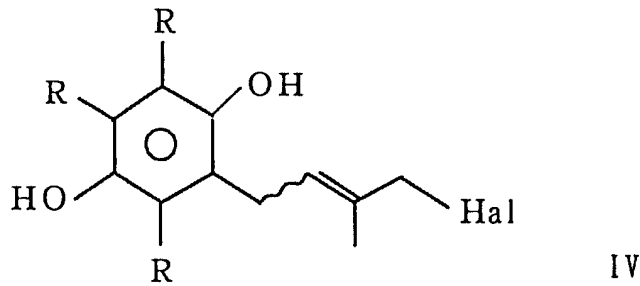
裝 訂 線

21345?

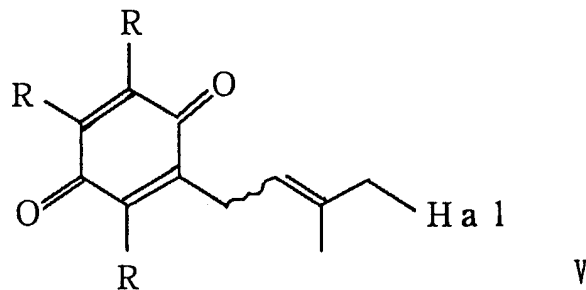
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

之一種丁烯醇反應，其中Hal代表氯，溴或碘，在一里維氏酸之存在下，產生一下列通式



之四烷基氫醌，如中R及Hal如上述之定義，在第二步驟b)中，將該四烷基氫醌，以空氣或氧，氧化為下列通式



醌之，其中R及Hal如上述之定義者，在第三步驟c)中，將鹵素原子親核性地，被下列通式

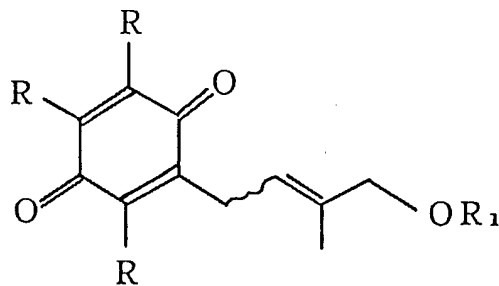


之一種親核性化合物所取代，其中R₁如上述之定義，而M代表一鹼金屬或鹼土金屬原子，而n為1或2，來製得下列通式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

六、申請專利範圍



VII

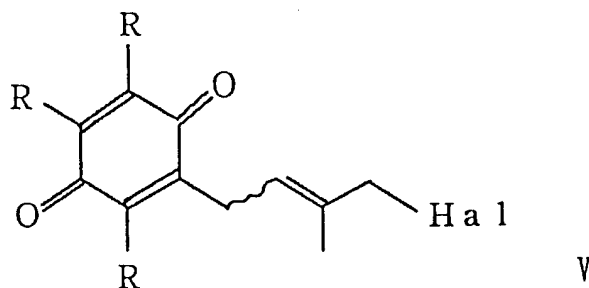
之醜，其中R及R₁如上述之定義，而在d)中將之環化為最終產物。

2. 根據申請專利範圍第1項所述之方法，其特徵為，作為通式II之三烷基氫醜者，採用三甲基衍生物時R = CH₃，而作為鹵化丁烯醇衍生物時，若Hal = Cl，則採用通式III a之1-氯-2-甲基丁-3-烯-2-醇。
3. 根據申請專利範圍第1或2項所述之方法，其特徵為，作為里維氏酸者，採用三氟化硼或其複合物之一種。
4. 根據申請專利範圍第3項所述之方法，其特徵為，產生四烷基氫醜之反應，乃在一介乎-10°C及50°C之間之溫度下，在一種惰性溶液之存在下進行。
5. 根據申請專利範圍第4項所述之方法，其特徵為，產生四烷基氫醜之反應方式，為當起始物三烷基氫醜已實際上無法在反應混合物中檢測到時，將該反應馬上停止，並將製得之三烷基苯分離出。
6. 根據申請專利範圍第1項所述之方法，其特徵為，以氧氣氧化之氧化過程，乃在室溫下在一種惰性溶劑之

六、申請專利範圍

存在下進行。

7. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其特徵為，步驟 c) 之親核性取代作用，係在一相轉移之催化劑存在下進行。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之方法，其特徵為，步驟 c) 之親核性取代作用，係在一極性溶劑中，在溫度介乎 0 °C 及溶劑之沸點下進行。
9. 根據申請專利範圍第 8 項所述之方法，其特徵為，作為式 VI 之親核性化合物，係採用 p-硝化酚之一種鹼金屬鹽。
10. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其特徵為，在步驟 d) 中之環化作用，係以加熱性催化，酸催化或鹼催化進行。
11. 根據申請專利範圍第 10 項所述之方法，其特徵為，環化過程係以一三烷基胺，通過鹼催化法進行。
12. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其特徵為，步驟 c) 之親核性取代作用，及步驟 d) 之環化作用之進行，係毋需將通式 VII 之醜分離出。
13. 一種下列通式



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綉

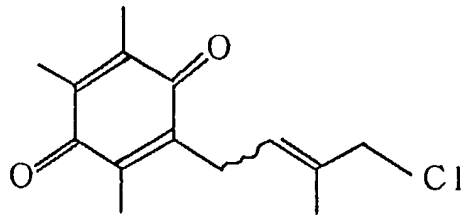
213457

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

之醌，其中之R及Hal如申請專利範圍第1項所定義。

14. 一種下列通式



Va

之 2 - (1 - 氯 - 2 - 甲基丁 - 2 - 烯 - 4 - 基) -
3, 5, 6 - 三甲基 - 1, 4 - 苯醌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線