

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C203/04

C07C201/02 C07C 67/14

C07C 69/90



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810022.5

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1165511C

[22] 申请日 2000.6.21 [21] 申请号 00810022.5

[30] 优先权

[32] 1999.7.9 [33] IT [31] MI99A001517

[86] 国际申请 PCT/EP2000/005722 2000.6.21

[87] 国际公布 WO2001/004082 英 2001.1.18

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.7

[71] 专利权人 尼科克斯公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 G·卡斯塔尔迪 E·奥尔达尼

G·拉泽蒂 F·贝尼迪尼

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

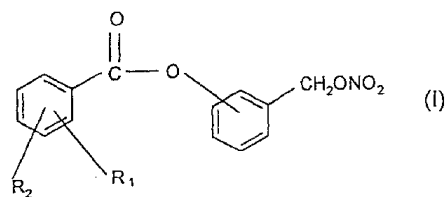
代理人 马崇德 王其灏

权利要求书 3 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 制得水杨酸衍生物(硝基氧甲基)苯基酯的方法

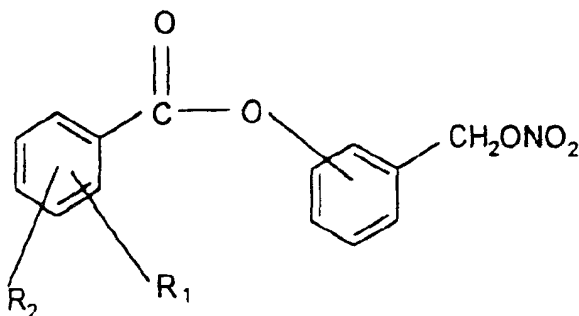
[57] 摘要

制备式(I)的水杨酸(硝基氧甲基)苯基酯衍生物的方法,其中 R_1 是 $OCOR_3$, 其特征在于包含下述步骤: a) 使水杨酸酰卤衍生物与羟苄基醇在碱存在下反应; b) 在无水条件下, 用硝酸和不同的无机酸或有机酸或一种或二种有机酸的酸酐的混合物使所得产品发生硝化作用; c) 回收最终产品。



ISSN 1008-4274

1. 制得下述式 (I) 化合物的方法:



(I)

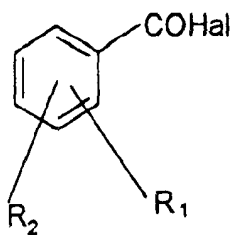
其中:

R_1 是 $OCOR_3$ 基; 其中 R_3 是甲基, 乙基或直链或支链 C_3-C_5 烷基, 或具有 5 或 6 个原子的饱和杂环的残基, 该残基含有独立选自 O 和 N 的杂原子;

R_2 是氢、卤素、直链或支链 C_1-C_4 烷基、直链或支链 C_1-C_4 烷氧基; 直链或支链 C_1-C_4 全氟烷基; 单-或二- (C_1-C_4) 烷基氨基;

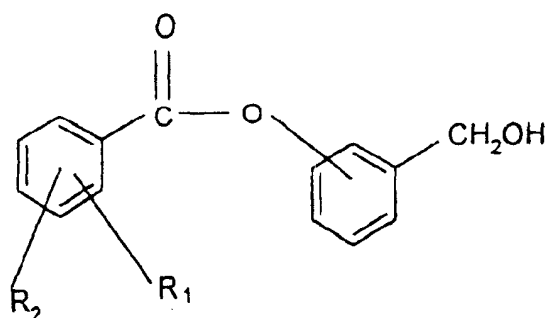
所述方法包括下列步骤:

10 a) 使式 (I-A) 水杨酸衍生物的卤化物



(I-A)

其中 $Hal=Cl, Br$, 且 R_1 和 R_2 具有上述指定的定义, 在碱存在下、在一种有机溶剂中、或者在水与可与水混溶或不可混溶的有机溶剂的混合物中, 与羟苄基醇反应, 得到下式 (I-B) 所示的化合物:



(I-B)

其中 R_1 和 R_2 如上定义;

- b) 在无水条件下、在惰性有机溶剂中, 用一混合物对化合物 (I-B) 进行硝化, 得到式 (I) 的硝酰基衍生物; 所用的混合物是由发烟硝酸与一种与硝酸不同的无机酸或者与一种有机酸、或者与一种或两种有机酸的酸酐形成的;

c) 通过在有机相中加水、分离该相、干燥并蒸发有机相来回收最终产品。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 在式 (I) 中, R_1 是乙酰氧基、并且相对于羧基为邻位, R_2 是氢; 酯基中的氧在 (硝酰基) 亚甲基的邻、间或对位连接到被 (硝酰基) 亚甲基取代的芳香环上。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中酯基中的氧在 (硝酰基) 亚甲基的间位连接到被 (硝酰基) 亚甲基取代的芳香环上。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中在步骤 a) 中所述碱为一种无机或有机碱。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中在步骤 a) 中的有机溶剂是 $C_1 - C_4$ 脂肪醇; 芳香烃, 脂肪族酯, 氯化有机溶剂, 脂肪酮和/或环脂酮。

6. 根据权利要求 1~5 之一的方法, 其中在步骤 a) 中反应进行的温度范围是 -20°C 至 $+50^\circ\text{C}$, 相对于反应中的羟苄基醇摩尔数, 使用的酰卤 (I-A) 的摩尔数范围为 1 至 2 倍, 而使用的碱的摩尔数范围为 0.1 至 2 倍。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中相对于反应中的羟苄基醇摩尔数, 使用的酰卤 (I-A) 的摩尔数范围为 1.2 至 1.5 倍, 而使用的碱的摩尔数范围为 0.5 至 2 倍。

8. 根据权利要求1的方法, 其中在步骤b)中, 进行硝化作用的温度范围为 -20°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$, 相对于化合物(I-B)的摩尔数, 硝酸摩尔数比例为1至6, 相对于化合物(I-B)的摩尔数, 除硝酸之外的无机酸、或上述有机酸或有机酸酐的摩尔数比例范围为0.5至6。

5 9. 根据权利要求8的方法, 其中相对于化合物(I-B)的摩尔数, 硝酸摩尔数比例为1至3, 相对于化合物(I-B)的摩尔数, 除硝酸之外的无机酸、或上述有机酸或有机酸酐的摩尔数比例范围为1至3。

10 10. 根据权利要求8或9的方法, 其中的硝化作用是在酸酐存在下进行的, 其与羧基酯(I-B)预先混合, 所产生的混合物加到在惰性有机溶剂中的硝酸溶液中。

11. 根据权利要求10的方法, 其中的酸酐是乙酸酐。

制得水杨酸衍生物（硝酰基甲基）苯基酯的方法

本发明涉及制得水杨酸衍生物（硝酰基甲基）苯基酯的方法。

5 在现有技术中已知可用各种方法制得水杨酸衍生物的（硝酰基甲基）苯基酯。在专利申请 WO 97/16405 中叙述了乙酰基水杨酸的酰氯与（硝酰基甲基）苯酚反应。（硝酰基甲基）苯酚通过包括下述步骤的合成方法制得：

- 在有机溶剂中使苯酚与 HBr 反应，得到（溴甲基）苯酚，和
- 10 - 在有机溶剂中使（溴甲基）苯酚与 AgNO_3 反应，生成（硝酰基甲基）苯酚。

基于（硝酰基甲基）苯酚与乙酰基水杨酸的酰氯反应的该方法表现出下述缺点：

- 在第一合成步骤中得到的（溴甲基）苯酚是化学上不稳定的和
- 15 刺激性化合物。
- 在与（溴甲基）苯酚的反应中使用的是很昂贵的试剂。
- （硝酰基甲基）苯酚是不稳定化合物，它很容易以不可控制的方式分解；在与乙酰基水杨酰氯反应之前必须将其纯化，这进一步增加了生产成本，并在生产设备中需要增补装置。

20 总之，通过使用中间体（硝酰基甲基）苯酚来合成上述衍生物在工业规模上实施是困难的和昂贵的。

在本申请人的 PCT 专利 EP 00/00353 中，叙述了式（I）的硝酰基衍生物（见下面）的合成方法，其是用 AgNO_3 使乙酰基水杨酸的（羟甲基）苯基酯经受硝化作用，而该化合物是通过使酰氯与羟基苯甲醛反应并且将醛基还原为伯醇而制得的。如上所述，该方法也使用 AgNO_3 25 作为硝化剂，因此从工业观点看不是很有利的。此外，方法的总收率不高。

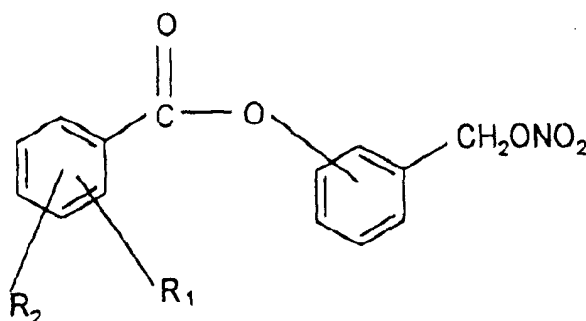
按照现有技术的教导，有可能通过使乙酰基水杨酸（羟甲基）苯基酯与基于硝酸的硝化试剂反应制得式（I）（见下面）的水杨酸硝酰基衍生物。然而，在现有技术的反应条件下，硝酸产生不利反应，例如芳香族下一层的硝化作用（参见“硝化反应：方法和机理”，1984 VCH 编，269 页）和伯醇氧化成醛类（参见“工业和实验室硝化作用”，1976 30

ACS, 156 页)。

因此, 所述的现有技术方法也不能解决以工业规模制备上述的水杨酸硝酰基衍生物的问题。

- 5 仍有需要以在所用的硝化剂和产率两个方面都比现有技术的方法更加廉价、并且实际上不存在现有技术的缺陷的方法制备乙酰基水杨酸(羟甲基)苯基酯的硝酰基衍生物。

本发明目的之一是制得水杨酸(硝酰基甲基)苯基酯衍生物、即下述式(I)化合物的方法:



(I)

10

其中:

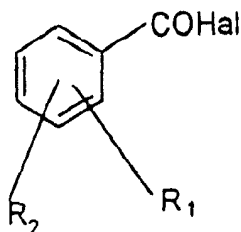
R_1 是 $OCOR_3$ 基; 其中 R_3 是甲基, 乙基或直链或支链 C_3-C_5 烷基, 或具有 5 或 6 个原子的饱和杂环的残基, 该残基含有独立选自 O 和 N 的杂原子;

- 15 R_2 是氢、卤素, 可能时直链或支链 C_1-C_4 烷基, 可能时直链或支链 C_1-C_4 烷氧基; 可能时直链或支链 C_1-C_4 全氟烷基, 例如三氟甲基; 单或二 (C_1-C_4) 烷基氨基;

- 在式(I)中, 优选 R_1 是乙酰氧基、并且相对于羧基为邻位, R_2 是氢; 酯基中的氧在(硝酰基)亚甲基的邻、间或对位连接到被(硝酰基)亚甲基取代的芳香环上; 优选取代在间位;
- 20

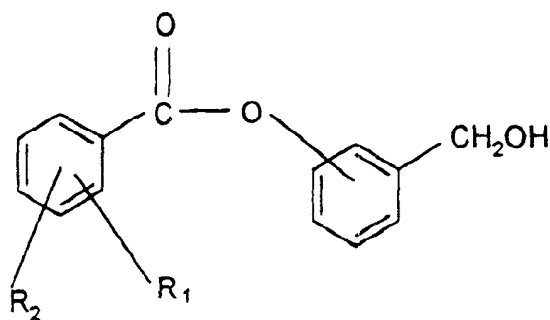
所述方法包括下列步骤:

- a) 使式(I-A)水杨酸衍生物的卤化物



(I-A)

其中 Hal=Cl、Br, 且 R_1 和 R_2 具有上述指定的定义, 在碱存在下、在一种有机溶剂中、或者在水与可与水混溶或不可混溶的有机溶剂的混合物中, 与羟苄基醇反应, 得到下式 (I-B) 所示的化合物:



(I-B)

其中 R_1 和 R_2 如上定义;

b) 在无水条件下、在惰性有机溶剂中, 用一混合物对化合物 (I-B) 进行硝化, 得到式 (I) 的硝酰基衍生物; 所用的混合物是由发烟硝酸与一种与硝酸不同的无机酸或者与一种有机酸、或者与一种或两种有机酸的酸酐形成的。

c) 通过在有机相中加水、分离该相、干燥并蒸发有机相来回收最终产品。

在步骤 a) 中, 所述碱可以是无机碱, 例如碱金属 (钠、钾、锂) 的氢氧化物, 氧化物, 碳酸盐和碳酸氢盐; 或是一种有机碱, 例如一种叔胺, 例如脂肪族、环脂族、杂环族, 杂环芳香族的, 例如三乙胺,

二异丙基乙基胺，N-甲基吗啉，二氮杂双环辛烷等。

在步骤 a) 中所用的有机溶剂可以是可与水混溶的有机溶剂，例如 C₁ - C₄ 脂族醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇；或者一种不与水混溶的有机溶剂，如芳香烃类，如甲苯和二甲苯，氯化的有机溶剂，如二氯甲烷、氯苯，可使用的其他溶剂是脂族酯类，例如 C₁ - C₄ 酸与 C₁ - C₅ 醇的酯，如乙酸乙酯和乙酸丁酯等；脂族和环脂族酮类，如 C₃ - C₁₂ 酮，例如丙酮、甲基酮、环己酮等。

在步骤 a) 中，反应温度的范围为 -20℃ 至 +50℃，优选 0℃ 至 20℃；相对于反应中的羟基酯摩尔数，使用酰卤 (I-A) 的量按摩尔比为 1 至 2，优选 1.2 至 1.5；碱的量为按摩尔比 0.1 至 2，优选 0.5 至 2。

从反应混合物中回收化合物 (I-B) 的方法是：加入水，并且任选地、当反应在水溶剂中或者在水与水溶性有机溶剂混合物中发生时，加入与水不相混溶的有机溶剂，如乙酸乙酯或二氯甲烷，使相分离，干燥有机相，将其蒸发，回收产品。如果需要，该化合物可用溶剂如正己烷、正庚烷、Ligroin、甲苯、甲醇、异丙醇、二异丙基醚等或其混合物通过结晶进行纯化。通常产率高于 80%。

在步骤 b) 中，硝化反应的温度为 -20℃ 至 +40℃，优选 0℃ 至 20℃；硝酸的摩尔用量相对于羟基酯 (I-B) 摩尔数的比例是 1 至 6，优选 1 至 3；相对于化合物 (I-B) 的摩尔数，有机酸或除硝酸之外的无机酸或上面定义的酸酐的摩尔量的比例为 0.5 至 6，优选 1 至 3。

除硝酸之外的无机酸例如是硫酸；有机酸例如是甲磺酸，三氟甲磺酸，三氟乙酸，三氯乙酸，乙酸；有机酸酐例如是乙酸酐，三氟甲磺酸酐，三氟乙酸酐，三氯乙酸酐等，或者如三氟乙酸 - 三氟甲磺酸酐的混合酸酐等。

在步骤 b) 中用的惰性有机溶剂是一种在大气压下沸点低于 200℃ 的溶剂，并且它可为氯化溶剂，如二氯甲烷；或者是一种硝基烷，如硝基甲烷，或是一种脂族或环脂族醚，如甲基叔丁基醚，四氢呋喃等；一种酯，例如乙酸乙酯；或一种脂族或芳香族腈，如乙腈、苯甲腈。

溶剂的体积不严格，通常，相对于反应中的羟基酯 (I-B) 的重量，所述体积是 1 至 20 倍。

当步骤 b) 中的硝化作用在上述定义的有机酸酐存在下进行，优选该酸酐首先与羟基酯 (I-B) 混合，然后将所得混合物加到在惰性

有机溶剂中的硝酸溶液中。

优选所用的有机酸酐是乙酸酐。

在步骤 c) 中, 也可能用溶剂如正己烷、正庚烷、Ligroin、甲醇、异丙醇或它们的混合物将得到的化合物进行重结晶。

5 下面的实施例描述本发明, 但不限制发明的范围。

实施例 1a

在水-有机溶剂混合物中制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (化合物 I-B)

10 将 3-羟甲基苯酚 (25.25 克, 0.2 摩尔) 溶解在 5% 氢氧化钠溶液 (160 毫升) 中。在室温和搅拌下, 往所得到的溶液中加入乙酰水杨酰氯 (40.4 克, 0.2 摩尔) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的溶液。该混合物在室温和搅拌下保持 2 小时, 然后用二氯甲烷萃取 (2×100 毫升)。分出有机相, 用硫酸钠干燥, 真空下蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯和己烷的混合物重结晶。得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (45.8
15 克, 0.16 摩尔, 收率 80%)。

M.P.: $79^{\circ}-81^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.07-8.2 (m, 芳香 8H)。

实施例 1b

20 在与水不混溶的有机溶剂中制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (化合物 I-B)

将 3-羟甲基苯酚 (10 克, 0.08 摩尔) 溶解在含有三乙胺 (9.8 克, 0.1 摩尔) 的甲苯 (50 毫升) 中。在 $5^{\circ}-10^{\circ}\text{C}$ 和搅拌下, 往此得到的溶液中加入乙酰水杨酰氯 (16 克, 0.08 摩尔) 在甲苯 (50 毫升) 中的溶液。将混合物在搅拌下保持在上述温度范围 2 小时, 然后倒入
25 水中, 用二氯甲烷 (2×100 毫升) 提取。分出有机相, 依次用 25% w/v 的碳酸钾溶液、用水、用 3% 盐酸溶液、最后再用水洗涤, 然后用硫酸钠除水并真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇重结晶。得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (45.8 克, 0.16 摩尔, 收率 80%)。

M.P.: 79°-81°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.07-8.2 (m, 芳香 8H).

实施例 1c

在可与水共混的有机溶剂中制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (化合物 I-B)

将 3-羟甲基苯酚 (10 克, 0.08 摩尔) 溶解于丙酮 (50 毫升) 中。在所得溶液中悬浮碳酸钾粉末 (22.2 克, 0.16 摩尔)。在 5°-10°C 温度和搅拌下, 往此悬浮液中加入乙酰水杨酰氯 (16 克, 0.08 摩尔) 在丙酮 (50 毫升) 中的溶液。该混合物在上述温度范围内和搅拌下保持 2 小时, 然后过滤并真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇重结晶。得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (21.0 克, 0.07 摩尔, 收率 91%)。

M.P.: 79°-81°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.07-8.2 (m, 芳香 8H).

实施例 2

在硫酸存在下通过用发烟硝酸将 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯硝化制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯。

将发烟硝酸 (3.92 克, 62.2 摩尔, 相对于羟基酯 I-B 的摩尔数为 3 摩尔) 和硫酸 96% (6.10 克, 62.2 摩尔, 相对于羟基酯 I-B 的摩尔数为 3 摩尔) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中的溶液冷却至 0°C, 并用 1 小时、在搅拌和在氮气氛中与 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (6 克, 20.7 毫摩尔) 在 25 毫升二氯甲烷中的溶液进行加合。然后将混合物用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释并倒入水和冰 (100 克) 中。分出有机相, 用水洗涤, 用硫酸钠除水, 真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇结晶, 得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯 (5.6 克, 17 毫摩尔, 收率 82%)。

M.P.: 61°-62°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H); 5.44 (s, 2H); 7.16-8.22 (m, 芳香 8H).

实施例 2a - 2f

重复实施例 2, 改变硝酸和硫酸相对于中间体 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (I-B) 摩尔数的摩尔数。在下面的表 1 中报告了所使用的反应物相对于化合物 I-B 的摩尔比和 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯 (I)、2-乙酰氧基苯甲酸 3-(甲酰基)苯基酯 (I-B1) 之间的相对百分比, 当存在起始化合物 (I-B) 时, 也要考虑在内。

该表表明, 当使用的摩尔比硝酸/化合物 (I-B) 等于 3 和硫酸/化合物 (I-B) 等于 1.5 时, 得到最高收率。

实施例	摩尔数 $\text{HNO}_3/\text{I-B}$	当量 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{I-B}$	摩尔数 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{I-B}$	相对比 %		
				(I)	(I-B)	(I-B1)
a	2	0	0	5	15	80
b	2	1	0.5	25	0	75
c	1	1	0.5	54	0	46
d	1	0.5	0.25	5	14	55
e	2	2	1	69	0	31
f	3	3	1.5	99	0	1

表 1

实施例 3

在乙酸酐存在下,通过用发烟硝酸使 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯进行硝化作用制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯。

将发烟硝酸(1.44 克, 22.8 毫摩尔)、乙酸酐(2.33 克, 22.8 毫摩尔)在二氯甲烷(25 毫升)中的溶液冷却至 0℃,在搅拌下、用 1 小时、在氮气氛中使该溶液与 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯(6 克, 20.7 毫摩尔)在 25 毫升二氯甲烷中的溶液加合。将混合物用 1 小时加热到 20℃,然后用二氯甲烷(50 毫升)稀释,倒入水和冰(100 克)中。分出有机相,用水洗涤,用硫酸钠除水,真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇重结晶,得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯(5.6 克, 17 毫摩尔,收率 82%)。

15 实施例 4

在乙酸酐存在下,通过用发烟硝酸使 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯(乙酸酐与羟基酯的混合物)硝化制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯。

将发烟硝酸(1.44 克, 22.8 毫摩尔)在二氯甲烷(25 毫升)中的溶液冷至 0℃,并在搅拌和氮气氛下用 1 小时与 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯(6 克, 20.7 毫摩尔)和乙酸酐(2.33 克, 22.8 毫摩尔)在 25 毫升二氯甲烷中的溶液进行加合。用 1 小时将混合物加热至 20℃,然后用二氯甲烷(50 毫升)稀释,并倒入水和冰(100 克)中。分出有机相,用水洗涤,用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇结晶,得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯(6.42 克, 19.5 毫摩尔,收率 94%)。

实施例 5

在甲磺酸存在下,通过用发烟硝酸使 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯硝化制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯。

将汽蒸汽硝酸(1.44 克, 22.8 毫摩尔)和甲磺酸(2.55 克, 22.8 毫摩尔)在二氯甲烷(25 毫升)中的溶液冷至 0℃,并在搅拌和氮气

- 氮下用 1 小时与 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (6 克, 20.7 毫摩尔) 在 25 毫升二氯甲烷中的溶液进行加合。将混合物用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释, 并倒入水和冰 (100 克) 中。分出有机相, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇结晶, 得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯 (2.73 克, 8.29 毫摩尔, 收率 40%)。

实施例 6

在乙酸酐存在下, 通过用发烟硝酸使 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯硝化制备 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯。

- 10 将发烟硝酸 (990 毫克, 15.2 毫摩尔)、乙酸酐 (1.55 克, 15.2 毫摩尔) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中的溶液冷至 0℃, 并在搅拌和氮气氮下用 1 小时与 2-乙酰氧基苯甲酸 3-羟甲基苯基酯 (4 克, 13.8 毫摩尔) 在 25 毫升二氯甲烷中的溶液进行加合。用 1 小时将混合物加热至 20℃, 然后用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释, 并倒入水和冰 (100 克)
- 15 中。分出有机相, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂。残留物用异丙醇结晶, 得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-硝酰基甲基苯基酯 (4.1 克, 12.28 毫摩尔, 收率 89%)。