



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104066702 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180075810. 8

(22) 申请日 2011. 12. 20

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 06. 20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/066053 2011. 12. 20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/095364 EN 2013. 06. 27

(73) 专利权人 高露洁 - 棕榄公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 R·奈克 S·瓦利卡 G·杰亚拉曼
K·拉马斯瓦米 兰加纳桑

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 林毅斌 李进

(56) 对比文件

CN 101128240 A, 2008. 02. 20, 权利要求
1-20.

WO 01/82922 A1, 2001. 11. 08, 权利要求
1-10.

审查员 周付科

(51) Int. Cl.

C07C 37/055(2006. 01)

C07C 37/62(2006. 01)

C07C 39/21(2006. 01)

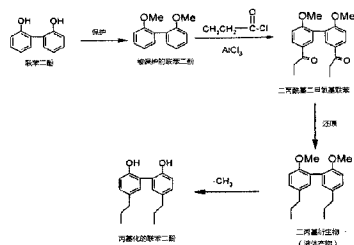
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

厚朴酚类似物的制备方法

(57) 摘要

本发明描述了厚朴酚类似物 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚的高收率制备方法。



1. 一种制备 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚的方法,所述方法包括如下步骤:
 - (i) 用硫酸二甲酯甲基化联苯-2,2'-二酚,得到 2,2'-二甲氧基联苯;
 - (ii) 用烷酰基卤酰化所述 2,2'-二甲氧基联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷酰基-联苯;
 - (iii) 还原所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷酰基-联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯;
 - (iv) 通过与氯化铝和硫脲反应,使所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯脱甲基;并且
 - (v) 回收由此得到的 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚。
2. 权利要求 1 的方法,其中步骤(i)是在无机碱存在下,在含水介质中进行。
3. 权利要求 2 的方法,其中所述无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾。
4. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中步骤(ii)在氯化铝存在下,于非极性非质子溶剂中进行。
5. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中步骤(iii)在热、强酸和锌催化剂的存在下进行。
6. 权利要求 5 的方法,其中所述强酸为 HCl。
7. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中步骤(iv)在 30°C -60°C 之间的温度下进行。
8. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中所述“烷”或“烷基”指直链、支链或环状 C₂₋₁₀烷基。
9. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中得到的产物为 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚,所述方法包括以下步骤:
 - (i) 用硫酸二甲酯甲基化联苯-2,2'-二酚,得到 2,2'-二甲氧基联苯;
 - (ii) 用丙酰氯酰化所述 2,2'-二甲氧基联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙酰基-联苯;
 - (iii) 还原所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙酰基-联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯;
 - (iv) 通过与氯化铝和硫脲反应,使所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯脱甲基;并且
 - (v) 回收由此得到的 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚。

厚朴酚类似物的制备方法

背景技术

[0001] 口腔护理组合物中需要使用安全的、有效的抗菌剂和消炎剂。已知木兰提取物含有具有抗菌和 / 或消炎特性的化合物,且此类化合物已经成为用于口腔护理组合物的相当大的兴趣焦点。关于此类化合物在口腔护理组合物中的使用在例如 W02001/085116、W02011/106492 和 W02011/106493 中有描述,所述文献的内容通过引用并入本文。合成厚朴酚的方法在例如 W02011/106003 中有公开。也已知木兰提取物的各组分的合成非自然类似物具有抗菌活性,但该化合物在某些情况下合成较为昂贵。

[0002] 人们对具有替换烯丙基的低级烷基的厚朴酚类似物特别感兴趣,因为化合物中烷基或烯丙基侧链在羟基基团的邻位而不是对位(异厚朴酚)。四经基-厚朴酚(5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚)是广谱抗菌和消炎剂,在口腔护理和个人护理产品方面具有潜在应用。它优于厚朴酚,例如在牙膏中用作抗菌 / 消炎剂时,不会对牙刷的刷毛染色。然而,已经存在的制备厚朴酚衍生物的合成方法涉及昂贵的试剂且收率低。需要更便宜的、收率更高的制备厚朴酚衍生物的合成方法。

发明内容

[0003] 以前的制备厚朴酚的合成方法通常始自联苯-2,2'-二酚的溴化,以得到 5,5'-二溴-联苯-2,2'-二酚,接着用甲基或其他 0-保护基团进行 0-保护,与烯丙基溴反应得到被保护形式的厚朴酚,脱保护得到厚朴酚,然后可氢化得到丙基厚朴酚。相似的化合物可类似地制备。我们已经发现扩大规模时,0-保护 5,5'-二溴-联苯-2,2'-二酚效率低且慢。我们已经发现在溴化步骤前进行 0-保护步骤会得到更有效率的反应和更高的收率。

[0004] 脱保护步骤在目前方法中是另一个成本高且收率限制步骤。已报道的脱甲基方法通常较为昂贵,有时需要非常低的温度(-78°C,使用 BBr₃),并有时需要回流条件。反应混合物总是难以分离和纯化,导致厚朴酚收率低。我们已经发现氯化铝 / 硫脲复合物用于脱保护不需要极端温度或昂贵的试剂,并能产生高收率。

[0005] 最后,我们通过对 2,2'-二甲氧基联苯进行 Friedel-Crafts 酰化而引入烷基基团,接着将所得的烷基(alkionyl)衍生物进行 Clemmensen 还原,从而避免了溴化步骤或氢化步骤或从厚朴酚中困难分离厚朴酚的烷基类似物的需要。

[0006] 因此,本发明提供一种简单的,相对高收率的 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚的合成方法,所述方法包括:

[0007] (i) 用硫酸二甲酯甲基化联苯-2,2'-二酚,得到 2,2'-二甲氧基联苯;

[0008] (ii) 用烷基卤(alkionyl halide),如丙酰氯酰化所述 2,2'-二甲氧基联苯,得到相应的 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯;

[0009] (iii) 还原所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯;

[0010] (iv) 通过与氯化铝和硫脲反应,使所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯脱甲基;并且

[0011] (v) 回收由此得到的 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚；

[0012] 其中所述“烷(alk)”或“烷基”指直链、支链或环状 C₂₋₁₀烷基,例如选自正丙基、异丙基、正丁基和异丁基,例如正丙基。

[0013] 本发明的其他应用由下文提供的详细描述将变得显而易见。应当理解以下详细的说明和具体实施例虽然表明了本发明优选的实施方案,但仅用于说明目的,并不用来限制本发明的范围。

具体实施方式

[0014] 本发明因此提供 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚(例如 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚)的制备方法(方法 1),所述方法包括:

[0015] (i) 用硫酸二甲酯甲基化联苯-2,2'-二酚,得到 2,2'-二甲氧基联苯;

[0016] (ii) 用烷酰基卤(alkionyl halide)酰化所述 2,2'-二甲氧基联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷酰基-联苯;

[0017] (iii) 还原所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷酰基-联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二烷基-联苯;

[0018] (iv) 通过与氯化铝和硫脲反应,使所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯脱甲基;并且

[0019] (v) 回收由此得到的 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚;

[0020] 例如,其中“烷(alk)”或“烷基”指直链、支链或环状 C₂₋₁₀烷基,例如选自正丙基、异丙基、正丁基,和异丁基,例如正丙基。

[0021] 1.1. 方法 1,其中步骤(i)是在无机碱(如氢氧化钠或氢氧化钾)存在下,在含水介质中进行。

[0022] 1.2. 前述方法的任意一种,其中步骤(ii)在氯化铝催化剂存在下,于非极性非质子溶剂(如二氯乙烷)中进行。

[0023] 1.3. 前述方法的任意一种,其中步骤(iii)在热、强酸(如 HCl)和锌催化剂的存在下进行。

[0024] 1.4. 前述方法的任意一种,其中步骤(iv)在 30°C-60°C 之间的温度下进行。

[0025] 1.5. 前述方法的任意一种,其中产物为 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚,所述方法包括:

[0026] (i) 用硫酸二甲酯甲基化联苯-2,2'-二酚,得到 2,2'-二甲氧基联苯;

[0027] (ii) 用丙酰氯酰化所述 2,2'-二甲氧基联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙酰基-联苯;

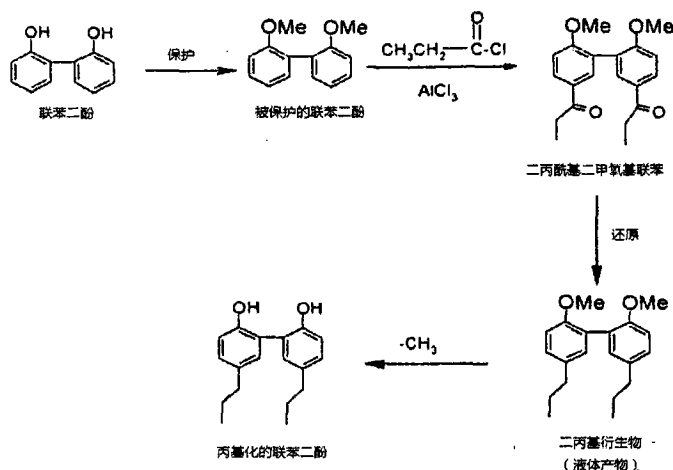
[0028] (iii) 还原所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙酰基-联苯,得到 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯;

[0029] (iv) 通过与氯化铝和硫脲反应,使所述 2,2'-二甲氧基-5,5'-二丙基-联苯脱甲基;并且

[0030] (v) 回收由此得到的 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚。

[0031] 制备 5,5'-二丙基-联苯-2,2'-二酚的反应流程图如下;其他 5,5'-二烷基-联苯-2,2'-二酚用相应的烷酰基卤替代丙酰氯类似地制备:

[0032]



[0033] 贯穿本发明整篇说明书和权利要求书所提及的范围用于描述在该范围内的每一个值。所述范围内的任意值可被选作该范围的端点。此外，本文引用的所有参考文献均通过全文引用结合到本文中。在本发明公开的定义和所引用的参考有冲突时，以本发明的公开为准。

[0034] 除非另有说明，在本发明书中各处所表示的所有百分数和量应理解是指重量百分比。给出的量是基于物质的活性重量计。

[0035] 实施例

[0036] 实施例 1: 四氢 - 厚朴酚 (5,5' - 二丙基 - 联苯 - 2,2' - 二酚) 的合成

[0037] 保护: 在氢氧化钠中, 联苯二酚与硫酸钠反应 1-2 小时。分离固体, 用水洗涤并在 60-65°C 干燥。

[0038] 酰化: 将丙酰氯与无水氯化铝在 1,2-二氯乙烷中结合。在室温下加入二甲氧基联苯 (bianisole) 并搅拌 4-6 小时。在稀释的盐酸中猝灭反应并分离有机层。通过蒸馏除去溶剂并用甲醇结晶。

[0039] 还原: 将所得 4,4' - 二丙酰基 2,2' - 二甲氧基联苯在盐酸中与锌粉回流 3-5 小时。除去甲醇并在搅拌下加入乙酸乙酯。过滤除去锌, 以及通过蒸馏除去溶剂。

[0040] 脱甲基: 在 50°C 下, 于 3 小时内将之前步骤的产物缓慢加入到氯化铝、硫脲和 1,2-二氯乙烷的混合物中。维持温度并搅拌另外的 3-4 小时。冷却反应并加入盐酸及分相。将有机层加入到活性炭中, 过滤并蒸馏溶剂以回收标题化合物。

[0041] 总收率为大约 55%, 纯度高于 98%。