

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07C 33/04
C07C 29/54



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02100088.3

[43] 公开日 2003 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 1432552A

[22] 申请日 2002.1.17 [21] 申请号 02100088.3

[71] 申请人 凯玛吉斯有限公司

地址 以色列特拉维夫

[72] 发明人 J·卡斯皮 O·弗瑞德曼
E·达隆

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 段承恩

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 制备 6,6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的方法

[57] 摘要

本发明提供了一种制备 6,6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的方法,包括使叔丁基乙炔与选自有机金属化合物和金属锂的质子提取剂反应以形成叔丁基乙炔化物,使该乙炔化物与丙烯醛在-40℃至+20℃的温度下反应,猝灭反应混合物并分离产物。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的方法, 包括:
 - 使叔丁基乙炔与选自有机金属化合物和金属锂的质子提取剂反应, 形成叔丁基乙炔化物;
 - 使所述乙炔化物与丙烯醛在 -40°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 的温度下反应;
 - 猝灭反应混合物; 和
 - 分离产物。
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述有机金属化合物选自格利雅试剂、镁化合物和锂化合物。
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述有机金属化合物为式 R_1MgX 的格利雅试剂, 其中 R_1 为烷基或芳基且 X 为氯、溴或碘。
4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述有机金属化合物为乙基溴化镁。
5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述有机金属化合物由式 R_2Li 表示, 其中 R_2 为烷基或芳基。
6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述有机金属化合物为丁基锂。
7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中丙烯醛在 -20°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 的温度范围下加入。
8. 如权利要求 1 所述的方法, 其中丙烯醛在 0°C 至 5°C 的温度范围下加入。

制备 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的方法

发明领域

本发明涉及一种用于制备 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的技术上得到改进的化学方法。该化合物是生产广泛使用的抗真菌药-特比萘芬的重要中间体。

现有技术

抗真菌药特比萘芬的合成描述于使用各种合成途径的化学文献中。在文献中所述的方法中，有两种紧密相关的合成途径是制备特比萘芬的非常有效的方法。

欧洲专利 EP24, 587 描述了下列方法：

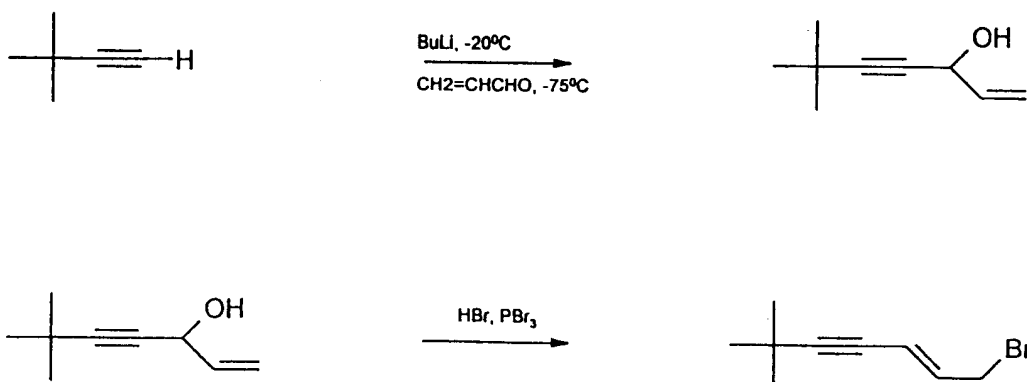
使叔丁基乙炔在 -20°C 下与丁基锂反应，将反应混合物冷却至 -75°C 并使其与丙烯醛反应而得到 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。

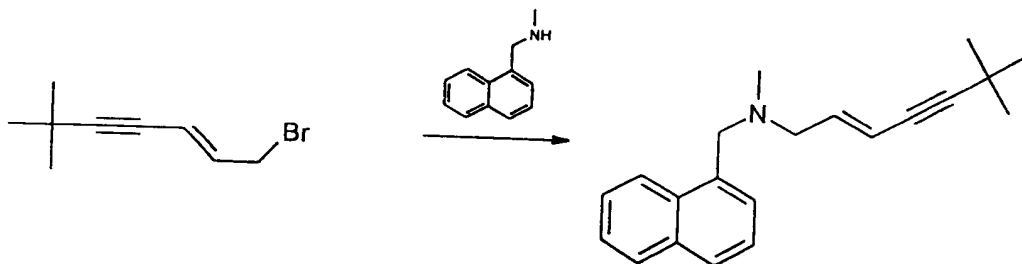
用三溴化磷在氢溴酸中处理形成的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇得到 1-溴-6, 6-二甲基庚-2-烯-4-炔的 Z 和 E 异构体混合物。通常所得异构体比例 Z: E 为约 1: 2-1: 3。

◆用 N-甲基-N-(1-萘基甲基) 胺处理该溴化物 (异构体混合物) 得到特比萘芬。

该方法如下列方案 1 所示。

方案 1





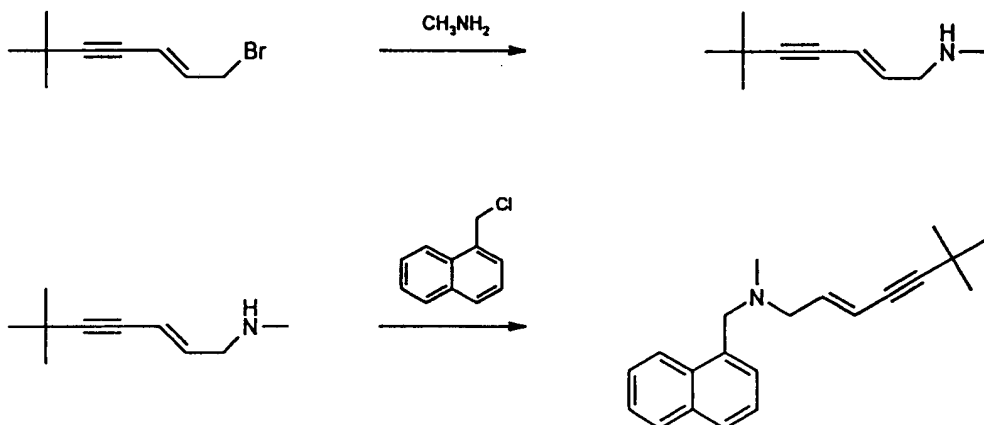
第二种方法描述于西班牙专利 ES550, 015 中, 其使用类似的原料。该方法如下所述:

◆使 1-溴-6, 6-二甲基庚-2-烯-4-炔与过量的甲基胺反应, 形成 N-甲基-N-(6, 6-二甲基庚-2-烯-4-炔基) 胺。

◆使所述胺与 1-氯甲基萘反应, 形成特比萘芬。

该方法如下列方案 2 所示。

方案 2



该第二方法使用相同的前体, 即 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇来制备所需溴化物。

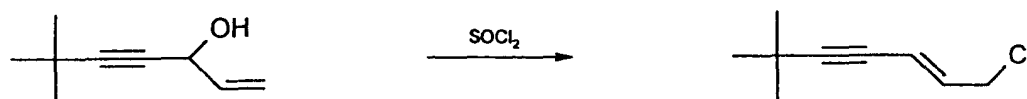
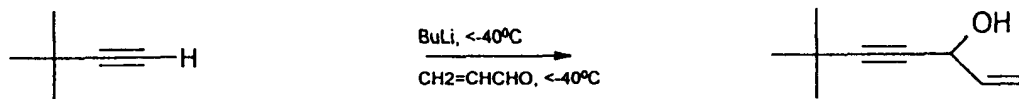
氯代类似物即 1-氯-6, 6-二甲基庚-2-烯-4-炔的合成描述于欧洲专利 EP341, 048 中。在该专利中描述了下列合成:

◆使叔丁基乙炔在 -40°C 或更低温度下与丁基锂反应, 将反应混合物用丙烯醛在 -40°C 或更低温度下冷却, 然后在 -50°C 下进一步陈化反应混合物 30 分钟, 得到 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。

◆用亚硫酸氯 (在催化量的 DMF 存在下) 处理形成的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇, 得到 1-氯-6, 6-二甲基庚-2-烯-4-炔 (未指明 Z 和 E 异构体的比例)。

方案3给出了反应式。本发明并不涉及特比萘芬的制备。它将该氯化物用于其他目的。

方案3



发明详述

由现有技术可见，制造特比萘芬所需的关键中间体-6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇的制备具有两个特征。首先，它使用丁基锂来产生与丙烯醛缩合所需的叔丁基乙炔化物。其次，缩合在低温下进行（一个文献中为 -75°C ，另一个文献中为 -40°C 或更低）。

尽管这两个要求可以在工业规模的生产中得到满足，但它们不能被认为是所希望的。丁基锂大量工业有售，但它是高度危险的物质。通常将其制成15%的己烷溶液。然而这是一种自燃物质，能在空气中自发燃烧（且己烷的存在使这种情况变得甚至更糟），且对空气和水分极度敏感。因此丁基锂的处理是一件困难且危险的任务。该物质的运输也因严格的规定而成问题。

有关叔丁基乙炔化物与丙烯醛的缩合的文献中列举的温度大大低于化学工业中所谓的普通温度范围。 0°C 至 -15°C 的温度通常可以在化学工业中使用常规的技术达到。在 -40°C 或更低温度下操作是可能的且技术上可行。然而必须构造特殊的设备且现有的操作费时和昂贵。

为产生叔丁基乙炔化物而用其他试剂代替不希望的丁基锂的尝试已经证明是一个重要问题。我们已经尝试了几种有机金属化合物和其他合适的试剂，但发现这些试剂导致丙烯醛快速聚合。几乎没有形成所需产物6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。因此，使用氨基钠、二异丙基氨基钠、氢化钠和氢化钙是无效的。相反却形成丙烯醛的聚合物。令人惊奇的是，

我们已经发现叔丁基乙炔化物与丙烯醛之间的反应可以用由叔丁基乙炔与格利雅型有机镁化合物制成的乙炔化物进行，该格利雅型有机镁化合物具有通式 RMgX ，其中 R 为烷基或芳基且 X 为选自氯、溴和碘的卤原子。尤其优选的有机镁化合物为乙基溴化镁。

使在醚或甲苯-四氢呋喃混合物中制备的乙基溴化镁与叔丁基乙炔反应。放出乙烷并形成叔丁基乙炔化物。该反应在稍微升高的温度（至多 40°C ）下进行几个小时。下一步在低温（ -40°C 或更低或 -75°C ）下进行。对任何本领域熟练的化学家来说，这些低温似乎是正确的条件。一方面，这些反应通常在这些条件下进行，另一方面，为避免丙烯醛的聚合需要降低温度。该化学物质的特征在于在几乎任何条件下都具有聚合的倾向。为了降低该倾向，工业丙烯醛通常含有少量氢醌。两个大化学公司（EP24, 587 中记载的 Sandoz 和 EP341, 048 中记载的 Sumitomo）选择在非常低的温度下操作并不令人惊奇。完全令我们震惊的是，我们发现在叔丁基乙炔与格利雅试剂（优选乙基溴化镁）的反应中形成的乙炔化物与丙烯醛之间的反应可以在 -40°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ ，优选 0°C 至 5°C 的温度范围内同样充分地进行，而不会出现显著的丙烯醛聚合。这使得所需产物 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇具有高产率。

本发明的重要性在于两个事实。首先，本发明可以无需使用有害且难以处理的丁基锂来生产 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。其次，该方法可以使用常规的设备进行而无需特殊、制造昂贵且难以使用的专用生产系统。

鉴于上述结果，我们重复了 EP24, 587 所述的程序，但在约 0°C 而不是该文献中的 -75°C 加入丙烯醛。令我们震惊的是，我们发现叔丁基乙炔化锂与丙烯醛之间的反应即便在我们所用的较高温度下也进行得很充分。文献报道的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇产率为 64%，但我们发现我们的程序给出了 60.5% 的类似产率（馏出物）。在约 0°C 下操作的技术优点应该再次得到强调。

我们还尝试使用金属锂进行该反应以产生乙炔化物。结果发现尽管锂与叔丁基乙炔的反应慢，但可以在 $20-60^{\circ}\text{C}$ 的温度范围成功进行。下

一步（与丙烯醛的反应）在约 0°C 下进行且很平稳。

本发明下面将参照某些优选实施方案在下列实施例中进行描述，以使本发明的各个方面可以得到更充分的理解，但并不意欲将本发明限制到这些特定的实施方案。相反却意欲覆盖可能落入由所附权利要求书所限定的本发明范围内的所有变化、改变和等价物。因此，包括优选实施方案的下列实施例将用于说明本发明的实施，应理解的是所示详情是作为举例和仅用于对本发明优选实施方案的示例性讨论，且用于对制造程序以及本发明原理和构思提供最有用和最易理解的说明。

实施例 1

在干燥的惰性气氛下将镁（6.4 克，0.26 摩尔）与痕量碘一起加热直到放出棕色蒸气（约 60°C）。将其冷却到室温并加入甲苯（300 毫升）和四氢呋喃（30 毫升）。将混合物加热到 45-50°C 并滴加乙基溴（30 克，0.26 摩尔）和甲苯（30 毫升）的混合物。将混合物在 50°C 下搅拌，直到所有镁被实际消耗掉。冷却混合物并逐步加入与甲苯（20 毫升）混合的叔丁基乙炔（20 克，0.24 摩尔）的混合物。将混合物在 30-40°C 下搅拌 4-6 小时。反应的进程可以通过乙烷的放出而监测。将反应混合物冷却到 0-5°C 并在 1 小时内逐步加入用甲苯（20 毫升）稀释的丙烯醛（用氢醌稳定）（14 克，0.25 摩尔）的混合物。将混合物加热到室温并搅拌 4 小时。反应混合物用氯化铵溶液猝灭。分离各相。有机相用甲苯萃取（3×50 毫升）。合并的有机相用水洗涤至中性。干燥溶液并汽提溶剂。得到粗产物（20.2 克，65% 产率）。蒸馏粗产物（在 12 毫巴下的沸点为 68-69.5°C）得到纯 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇（16.1 克，48%）。

实施例 2

使用正丙基溴代替乙基溴重复实施例 1 的程序。得到类似纯度的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇（14.9 克）。

实施例 3

在 0°C 下经 70 分钟将丁基锂的 1.6M 己烷溶液 (106.2 毫升, 0.17 摩尔) 滴加到叔丁基乙炔 (13.3 克, 0.162 摩尔) 和四氢呋喃 (133.1 毫升) 的混合物中。在 0°C 下经 45 分钟将新蒸丙烯醛 (10 克, 0.17 摩尔) 在四氢呋喃 (26.6 毫升) 中的溶液加入反应混合物中。反应混合物在 0°C 下搅拌 40 分钟。进一步在室温下搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵溶液 (45 毫升)。使用 10% 硫酸 (约 85 毫升) 将反应混合物调至 pH6。减压蒸发四氢呋喃。残余物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤并干燥。除去二氯甲烷得到粗产物 (20.1 克, 90% 产率)。通过蒸馏得到纯的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。在 24 毫巴下的沸点为 83°C。得到 13.5 克产物 (60.6% 产率)。

实施例 4

在干燥氮气保护和 0°C 下将金属锂 (0.667 克, 0.096 摩尔) 加入叔丁基乙炔 (9.94 克, 0.121 摩尔) 和四氢呋喃 (75 毫升) 的混合物中。经 5 小时将该混合物加热到 40°C 并在室温下保持 24 小时。锂几乎完全消耗掉。加入第二批的叔丁基乙炔 (9.94 克, 0.121 摩尔) 并将反应混合物搅拌 21 小时。将混合物冷却至 0°C 并在 30 分钟内逐步加入新蒸丙烯醛 (6.634 克, 0.118 摩尔) 在四氢呋喃 (10 毫升) 中的溶液。混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时。加入异丙醇 (6 毫升) 以猝灭残余的锂。使用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升) 在 0°C 下猝灭混合物。使用 10% 硫酸 (约 45 毫升) 将 pH 调为 6。蒸发四氢呋喃和过量的叔丁基乙炔并用二氯甲烷萃取混合物 3 次 (每次 70 毫升)。有机相用水洗涤 (2×20 毫升), 干燥并蒸发溶剂, 得到 10.2 克几乎纯净的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇 (73.9% 产率)。

实施例 5

在氮气保护和 40°C 下经 90 分钟将叔丁基乙炔 (6.9 克, 0.084 摩尔) 和四氢呋喃 (15 毫升) 的混合物加入苯基溴化镁在四氢呋喃中的 1M 溶液 (80 毫升, 0.08 摩尔) 中。反应混合物在 40°C 下搅拌 3 小时并在室温

下放置一夜。冷却到 0°C 后，在 1 小时内加入与四氢呋喃（6 毫升）混合的新蒸丙烯醛（4.54 克，0.081 摩尔）。继续在室温下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 0°C 并缓慢加入氯化铵在水（30 毫升）中的饱和溶液。然后使用 10% 硫酸（42 毫升）将 pH 调节至 6。蒸发有机挥发物。残余物用二氯甲烷萃取（3×70 毫升）。有机相用水（100 毫升）洗涤，干燥并蒸发溶剂。混合物的 GC 分析表明存在相似量的 6, 6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇和 3-苯基-3-羟基丙烯。后一产物由苯基溴化镁与丙烯醛的 1, 2 加成形成。

对本领域熟练技术人员来说显而易见的是，本发明并不限于前述实施例的细节且本发明可以在不背离其实质的条件下以其他特定方式实施，因此希望将本发明的实施方案和实施例全面看作示例性的而非限制性的，同时应参考后附的权利要求书而不是前述说明，而且所有落入权利要求书的等价物含义和范围内的变化因此也意欲包含于其中。