



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103193608 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201310125451. 3

(22) 申请日 2013. 04. 12

(73) 专利权人 张家港威胜生物医药有限公司
地址 215634 江苏省张家港市保税区广东路
7号D栋

(72) 发明人 彭学东 张梅 赵金召 弓旻

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 马刚强

(51) Int. Cl.

C07C 47/575(2006. 01)

C07C 45/28(2006. 01)

(56) 对比文件

US 4227016 A, 1980. 10. 07, 说明书第 1 栏,
第 2 栏第 2, 4-5 段.

US 4335263 A, 1982. 06. 15, 说明书第 10 栏
第 2 段, 实施例 2, 权利要求 10.

CN 101735029 A, 2010. 06. 16, 全文.

CN 102070421 A, 2011. 05. 25, 全文.

FR 2830861 A1, 2003. 04. 18, 全文.

潘书刚 等. 邻藜芦醛的绿色合成研究. 《安
徽农业科学》. 2009, 第 37 卷 (第 1 期), 13-15.

徐冰凌. 藜芦醛的合成和应用. 《湖南化
工》. 1998, 第 28 卷 (第 4 期), 11-13.

闫海英. 盐酸多奈哌齐合成研究. 《浙江大
学硕士学位论文》. 2005, 1-60.

审查员 陈雅清

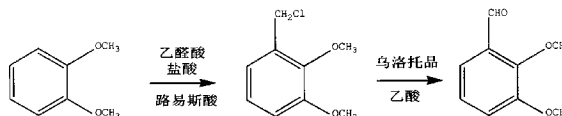
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种重要医药化工中间体邻藜芦醛的制备方法。以藜芦醚为原料, 经取代反应、氧化反应, 经处理, 获得邻藜芦醛晶体。此工艺具备原料易得、经济适用、条件温和、收率高、质量好、能耗低等优点, 适合工业化生产。



1. 一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於以藜芦醚为原料,在路易斯酸的催化活化作用下,加入乙醛酸和盐酸,发生取代反应,生成 2,3-二甲氧基苜基氯;待上述反应液冷却,向反应液中加水和有机溶剂萃取,静置分层,取有机相;向有机相中加入乌洛托品和有机酸,发生氧化反应,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。

2. 根据权利要求 1 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述藜芦醚、路易斯酸、乙醛酸、盐酸的摩尔比为 1.0 : 0.1-1.0 : 1.0-3.0 : 1.0-3.0;2,3-二甲氧基苜基氯与乌洛托品、有机酸的摩尔比为 1.0 : 1.0-3.0 : 1.0-3.0。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述路易斯酸为三氟甲磺酸盐、三氟化硼、氟化铈、氯化镍、氯化铝、氯化铁。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述盐酸的浓度为 20% -37%。

5. 根据权利要求 1 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述的取代反应温度为 40-100℃。

6. 根据权利要求 1 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述的取代反应时间为 3-10h。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述有机溶剂为石油醚、乙酸乙酯中的一种或两种。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法,其特征在於所述有机酸为乙酸、丙酸中的一种或两种。

一种以藜芦醚为原料制备邻藜芦醛的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学药物中间体的制备,具体的说是一种邻藜芦醛的制备方法,是以藜芦醚为原料化学合成邻藜芦醛的制备方法。

背景技术

[0002] 邻藜芦醛 (o-veratraldehyde),又名 2,3-二甲氧基苯甲醛, CAS NO. 86-51-1,其化学名称为 2,3-Dimethoxybenzaldehyde,分子式为 $C_9H_{10}O_3$,分子量为 166.18。无色或白色针状结晶,不溶于水,溶于乙醇,熔点为 51-53℃。邻藜芦醛作为一种药物化学合成原料,主要用于黄连素的合成,近年来,随着下游产品技术的开发,用途越来越广。

[0003] 目前,国内外生产邻藜芦醛的工艺较少。产品主要来源于藜芦醚生产的副产物,产率极低,且生产厂家并不注意邻藜芦醚的回收及销售。随着邻藜芦醚的用途日益增加,导致其供应不能满足日益增长的市场需求,需要一种适合工业化生产的制备方法解决当前问题。

[0004] 现在,有关邻藜芦醚制备工艺报道多数以邻香兰素为起始原料。其中最常用的方法是以邻香兰素为原料,以硫酸二甲酯作为甲基化试剂,在无机或有机碱类物质的催化下,加热回流反应 10 小时以上,可取得 80% 以上的产率。由于硫酸二甲酯属于剧毒化学品,使用过程中稍有不慎会对人体和环境造成巨大危害。同时,反应中生成大量的硫酸,一方面大量消耗碱液增加反应难度,另一方面严重腐蚀设备,增加了分离和提纯的难度。针对以上问题潘书刚等报道了《邻藜芦醚的绿色合成方法》,同样以邻香兰素为原料,不同之处是使用了新型环保原料碳酸二甲酯作为甲基化试剂,以碳酸钾为催化剂,在 150℃ 下反应 11 小时,取得了很好的收率。此法虽然克服了传统工艺上的试剂毒性较大、设备要求高、环境不友好、催化剂消耗、设备腐蚀、后处理程序复杂等诸多缺点,依旧存在反应温度较高,且对于反应条件控制较为严苛等问题,并不适用于工业化生产。

[0005] 由于邻香兰素本身作为一种化学药物合成重要中间体,其购买成本相对较高,用作工业化生产原料时存在着成本高、不经济的问题,且现有的工艺也存在着一些诸如设备要求高、毒性大、环境污染、条件不温和等不利于工业生产的因素,因此提供一种经济、条件温和、收率高、质量好、能耗低的适合工业化生产的制备方法成为目前主要的研究方向。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种以藜芦醚为起始原料的,提供一种条件温和、操作方便、收率高、质量好、能耗低、安全环保的适合工业化生产的邻藜芦醚的优化制备方法。

[0007] 本发明采用如下技术方案:

[0008] 该邻藜芦醚的合成方法包括以下步骤:

[0009] (1) 以藜芦醚为原料,在路易斯酸的催化活化作用下,加入乙醛酸和盐酸,加热条件下,发生取代反应,生成 2,3-二甲氧基苊基氯;

[0010] (2) 待上述反应液冷却,向反应液中加水 and 有机溶剂萃取,静置分层,取有机相。向

有机相中加入乌洛托品和有机酸,发生氧化反应,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。

[0011] 所述步骤(1)中,藜芦醚、路易斯酸、乙醛酸、盐酸的摩尔比为1.0 : 0.1-1.0 : 1.0-3.0 : 1.0-3.0。最适宜摩尔比为1.0 : 0.4 : 1.5 : 1.5。

[0012] 所述步骤(1)中,可用路易斯酸为三氟甲磺酸盐、三氟化硼、氟化铈、氯化镍、氯化铝、氯化铁。

[0013] 所述步骤(1)中,盐酸的浓度为20% -37%,最适宜浓度为35%。

[0014] 所述步骤(1)中,反应温度为40-100℃,最适宜温度为70℃。

[0015] 所述步骤(1)中,反应时间为3-10h,最适宜反应时间为8h。

[0016] 所述步骤(2)中,2,3-二甲氧基苄基氯与水、有机溶剂的重量比约为1.0 : 5-20 : 5-20,最适宜重量比约为1.0 : 10 : 8。

[0017] 所述步骤(2)中,可用有机溶剂为石油醚、乙酸乙酯中的一种或两种。

[0018] 所述步骤(2)中,2,3-二甲氧基苄基氯与乌洛托品、有机酸的摩尔比约为1.0 : 1.0-3.0 : 1.0-3.0。

[0019] 所述步骤(2)中,可用有机酸为乙酸、丙酸中的一种或两种。

[0020] 本发明的优点是:

[0021] 1、采用全新工艺路线,所用原料廉价易得,环保安全,降低环境毒性。

[0022] 2、工艺过程易于操作,条件温和,能耗低。

[0023] 3、反应收率好,总收率最高可达85%,纯度高达95%以上。

附图说明

[0024] 附图是邻藜芦醛的合成反应式。

具体实施方式

[0025] 以下实施案例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0026] 实施例1:

[0027] 在250mL玻璃三口瓶中加入13.8g藜芦醚,开启搅拌,加入催化剂三氟甲磺酸钠7g,滴加35%盐酸溶液16mL,滴加乙醛酸8mL,加完后升温至70℃,反应8h。反应结束后,待反应液冷却,加入100mL水和100mL石油醚萃取,分出下层水层。上层有层滴加8mL乙酸,加入20g乌洛托品,常温搅拌反应2h,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。收率85%,纯度95.0%(GC)。

[0028] 实施例2:

[0029] 在250mL玻璃三口瓶中加入13.8g藜芦醚,开启搅拌,加入催化剂三氟甲磺酸钠7g,滴加35%盐酸溶液16mL,滴加乙醛酸8mL,加完后升温至70℃,反应5h。反应结束后,待反应液冷却,加入100mL水和100mL石油醚萃取,分出下层水层。上层有层滴加8mL乙酸,加入20g乌洛托品,常温搅拌反应2h,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。收率82%,纯度65.5%(GC)。

[0030] 实施例3:

[0031] 在250mL玻璃三口瓶中加入13.8g藜芦醚,开启搅拌,加入催化剂三氟甲磺酸钠

7g,滴加 35% 盐酸溶液 16mL,滴加乙醛酸 8ml,加完后升温至 50℃,反应 10h。反应结束后,待反应液冷却,加入 50ml 水和 50ml 石油醚萃取,分出下层水层。上层有层滴加 8ml 乙酸,加入 20g 乌洛托品,常温搅拌反应 2h,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。收率 85%,纯度 94.8% (GC)。

[0032] 实施例 4:

[0033] 在 250mL 玻璃三口瓶中加入 13.8g 藜芦醚,开启搅拌,加入催化剂三氟化硼 5g,滴加 20% 盐酸溶液 28mL,滴加乙醛酸 8ml,加完后升温至 70℃,反应 8h。反应结束后,待反应液冷却,加入 50ml 水和 50ml 石油醚萃取,分出下层水层。上层有层滴加 8ml 乙酸,加入 20g 乌洛托品,常温搅拌反应 2h,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。收率 84%,纯度 95.1% (GC)。

[0034] 实施例 5:

[0035] 在 250mL 玻璃三口瓶中加入 13.8g 藜芦醚,开启搅拌,加入催化剂三氟甲磺酸钠 7g,滴加 35% 盐酸溶液 16mL,滴加乙醛酸 8ml,加完后升温至 70℃,反应 8h。反应结束后,待反应液冷却,加入 100ml 水和 100ml 石油醚萃取,分出下层水层。上层有层滴加 6ml 乙酸,加入 15g 乌洛托品,常温搅拌反应 2h,反应液水洗,静置分层,取有机相减压浓缩,冷却后,得到邻藜芦醛晶体。收率 80%,纯度 78.7% (GC)。

