



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103450125 A

(43) 申请公布日 2013.12.18

(21) 申请号 201310311591.X

(22) 申请日 2013.07.18

(71) 申请人 嘉兴中科化学有限公司

地址 314006 浙江省嘉兴市中环南路北侧经
二路西 1 幢 3005(嘉兴科技城)

(72) 发明人 李佶辉 蓝玉明 孙科炎 徐晨
申屠宝卿 常东亮

(51) Int. Cl.

C07D 307/85(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的
合成方法

(57) 摘要

一种 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的
的合成方法,包括以下步骤:1)4-取代苯酚经氯
甲基化或溴甲基化反应生成 2-卤代甲基-4-取
代苯酚;2)2-卤代甲基-4-取代苯酚与三苯基磷
发生反应生成 2-羟基-5-取代卤化苄基三苯基
磷;3)2-羟基-5-取代卤化苄基三苯基磷与三氯
乙酰氯在碱性条件下发生关环反应得到 2-三氯
甲基-5-取代苯丙呋喃;4)2-三氯甲基-5-取代
苯丙呋喃在酸性条件下醇解得到 5-取代苯丙呋
喃-2-羧酸酯,再经官能团转换可得到一系列衍
生物。该发明提供的合成方法采用价廉易得的原
料,降低了生产成本,且工艺简便,易于放大,具有
较大的实施价值。

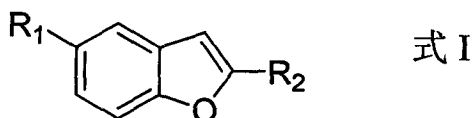
1. 一种 5- 取代苯丙呋喃 -2- 羧酸及其衍生物的合成方法, 包括以下步骤:

步骤一: 4- 取代苯酚经氯甲基化或溴甲基化反应生成 2- 卤代甲基 -4- 取代苯酚;

步骤二: 2- 卤代甲基 -4- 取代苯酚与三苯基磷反应生成 2- 羟基 -5- 取代卤化苄基三苯基磷;

步骤三: 2- 羟基 -5- 取代卤化苄基三苯基磷与三氯乙酰氯在碱性条件下发生关环反应得到 2- 三氯甲基 -5- 取代苯丙呋喃;

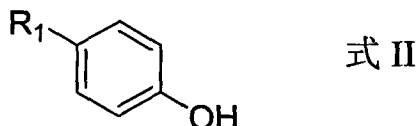
步骤四: 2- 三氯甲基 -5- 取代苯丙呋喃在酸性条件下醇解得到 5- 取代苯丙呋喃 -2- 羧酸酯, 再经官能团转换反应可得到衍生物, 所述衍生物的结构式如式 I 所示:



其中, R_1 为羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、硝基、氰基、醛基、烷酰基、羧基、烷氧羰基、乙羧基或烷氧羰基亚甲基;

R_2 为羧酸衍生基团。

2. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的 4- 取代苯酚结构如式 II 所示:



R_1 为羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、硝基、氰基、醛基、烷酰基、羧基、烷氧羰基、乙羧基或烷氧羰基亚甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述氯甲基化的试剂为三聚甲醛、多聚甲醛、甲醛溶液和甲醛缩二甲醇中的一种与氯化氢和盐酸中的一种的组合, 或氯甲基醚; 所述的溴甲基化的试剂为三聚甲醛、多聚甲醛、甲醛溶液和甲醛缩二甲醇中的一种与溴化氢和氢溴酸中的一种的组合; 所述的催化剂为质子酸或路易斯酸; 反应在浓盐酸、氢溴酸、冰醋酸、浓硫酸或水中进行, 反应温度 20-80°C, 反应时间 2-8 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的步骤二反应溶剂为二氯乙烷、氯仿、苯、甲苯、乙腈或二氧六环, 反应温度为 40-80°C, 反应时间 2-20 小时; 反应完反应液直接用于步骤三。

5. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的关环反应所用的碱为三乙胺、二乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶, 反应温度 0-80°C, 反应时间 2-18 小时。

6. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的醇解反应在相应的醇中进行, 以浓硫酸、氯化氢等质子强酸作催化剂, 反应温度为回流, 反应时间为 4-16 小时。

7. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的官能团转换反应包括水解反应、脱羧反应、还原反应、伯醇氧化成醛的反应、酰胺化反应和酰胺脱水成脒的反应。

8. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征是所述的 R_2 为羧基、酯基、H、酰胺基、羟甲基、醛基或氰基。

一种 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及合成苯丙呋喃类化合物的技术领域,具体为 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的一种新的合成方法。

背景技术

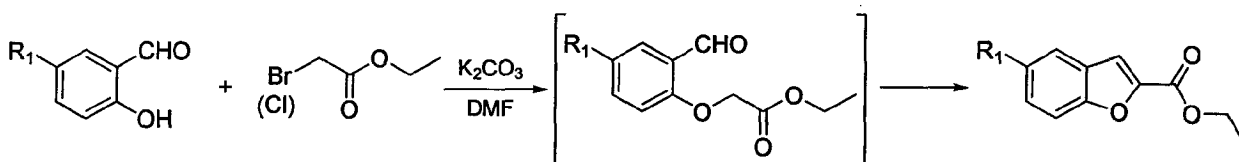
[0002] 苯并呋喃类化合物是自然界中普遍存在的一类物质,大量研究表明,多数苯并呋喃类化合物具有较强的生物活性和重要的生物功能,主要包括抗菌、细胞毒性,杀虫、昆虫拒食及抑制组蛋白去乙酰化酶等作用,它们在治疗阿尔茨海默病、骨质疏松症、心律失常、帕金森病以及肿瘤等方面能发挥重要作用,在医药、农药等领域具有广阔的应用前景。

[0003] 在苯丙呋喃类化合物中,5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物是一个重要的分支,它们是重要的医药中间体。如 2,3-二氢苯丙呋喃-5-甲醛是合成催眠药物雷美替胺的中间体,2,3-二氢苯并呋喃-5-乙酸是合成治疗膀胱过动症的药物达非那新的中间体,5-溴苯丙呋喃-2-羧酸乙酯和 5-硝基苯丙呋喃-2-羧酸乙酯是合成抗抑郁症新药维拉佐酮的重要中间体,等等。

[0004] 关于 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸酯的合成,目前报道主要有以下几种方法:

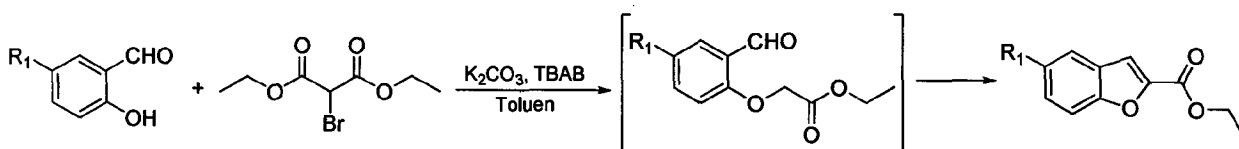
[0005] (1)5-取代水杨醛与溴/氯乙酸乙酯在碱性条件下醚化关环,如文献 Bull Chem Soc Jpn,1983,56(9),2762-2767;Synlett,2001(5),670-672;Bioorg Med Chem Lett,2008,18(20),5591-5593 和专利 W02005/30704A1;US2009/325956A1;W02009/151299A2;W02008/110793A1 等报道的:

[0006]



[0007] (2)5-取代水杨醛与溴代丙二酸二乙酯在碱性条件下醚化关环,如文献 J Med Chem,1984,27(5),570-576;JAm Chem Soc,2000,122(27),6382-6394;JMed Chem,2009,52,(8),2559-2570 和专利 W02007/29847A1;US2009/264426A1 等报道的:

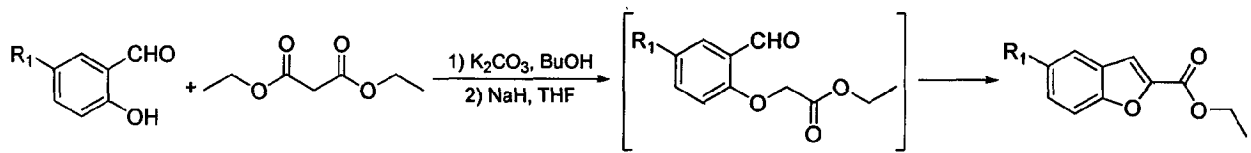
[0008]



[0009] 以上两种合成方法从原料、反应条件到反应机理都十分相似,其缺点是主原料 5-取代水杨醛并不是价廉易得的原料,导致成本较高。

[0010] (3)文献 J Med Chem,2010,53(16),6129-6152 则报道了另一种类似的合成方法,以 5-取代水杨醛和丙二酸二乙酯为原料,于碱性条件下制得目标化合物:

[0011]



[0012] 这种方法除了存在主原料难得的缺点外,其反应条件更为苛刻,只适合少数此类化合物的实验室合成,不适合放大。

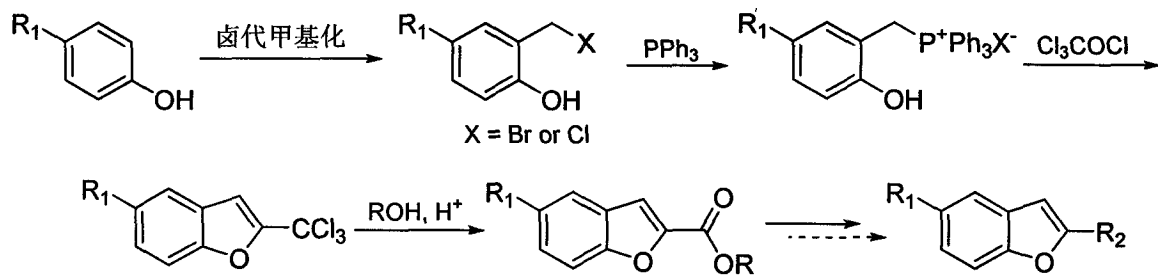
[0013] 因此上述文献报道的合成方法均由于成本偏高、生产条件苛刻等,不适合工业化生产。

发明内容

[0014] 本发明的目的是提供一种成本低、反应条件温和、适合工业化生产的 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的合成方法。

[0015] 本发明提供的 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸及其衍生物的合成方法,包括以下步骤: 1) 4-取代苯酚经氯甲基化或溴甲基化反应生成 2-卤代甲基-4-取代苯酚; 2) 2-卤代甲基-4-取代苯酚与三苯基磷发生反应生成 2-羟基-5-取代卤化苄基三苯基磷; 3) 2-羟基-5-取代卤化苄基三苯基磷与三氯乙酰氯在碱性条件下发生关环反应得到 2-三氯甲基-5-取代苯丙呋喃; 4) 2-三氯甲基-5-取代苯丙呋喃在酸性条件下醇解得到 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸酯,再经官能团转换可得到衍生物。反应路线如下式所示:

[0016]



[0017] 其中, R_1 为羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤素(氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、硝基、氰基、醛基、烷酰基、羧基、烷氧羰基、乙羧基或烷氧羰基亚甲基。

[0018] R_2 为羧酸衍生基团,即 5-取代苯丙呋喃-2-羧酸酯经官能团转换反应而得,例如:羧基、酯基、H、酰胺基、羟甲基、醛基和氰基。

[0019] 所述的 4-取代苯酚,其取代基为羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤素(氟、氯、溴、碘)、三氟甲基、硝基、氰基、醛基、烷酰基、羧基、烷氧羰基、乙羧基或烷氧羰基亚甲基。

[0020] 优先的,烷氧基为 C1-C6 烷氧基,烷基为 C1-C8 烷基,卤代烷基为 C1-C8 卤代烷基,烷酰基为 C2-C6 烷酰基,烷氧羰基为 C1-C6 烷氧羰基,烷氧羰基亚甲基为 C1-C6 烷氧羰基亚甲基。

[0021] 所述的步骤一中,氯甲基化的试剂为三聚甲醛、多聚甲醛、甲醛溶液、甲醛缩二甲醇中的一种与氯化氢和盐酸中的一种的组合,或氯甲基醚。

[0022] 所述的溴甲基的化试剂为三聚甲醛、多聚甲醛、甲醛溶液、甲醛缩二甲醇中的一种与溴化氢和氢溴酸中的一种的组合。

[0023] 所述的催化剂为质子酸或路易斯酸;反应在浓盐酸、氢溴酸、冰醋酸、浓硫酸或水

中进行,反应温度 20-80℃,反应时间 2-8 小时。

[0024] 所述的步骤二反应溶剂为二氯乙烷、氯仿、苯、甲苯、乙腈或二氧六环,应温度为 40-80℃,反应时间 2-20 小时;反应完反应液直接用于步骤三。

[0025] 所述的关环反应所用的碱为缚酸剂,例如:三乙胺、二乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶,这些化合物亦对反应具有催化作用。反应温度 0-80℃,反应时间 2-18 小时。

[0026] 所述的醇解反应在相应的醇中进行,以浓硫酸、氯化氢等质子强酸作催化剂,反应温度为回流,反应时间为 4-16 小时。

[0027] 所述的官能团转换反应包括常见的水解反应、脱羧反应、还原反应、伯醇氧化成醛的反应、酰胺化反应、酰胺脱水成腈的反应等。

[0028] 针对现有合成方法中存在的原料不易得、成本较高、反应条件较苛刻、不适合放大的缺点,本发明提供了一种创新的合成方法,采用价廉易得的原料,具有反应条件温和、工艺简便、生产成本低、适合放大、产品质量好等优点,具有较大的实用价值。

具体实施方式

[0029] 下面通过具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明,所列举的实施例在于详细说明本发明的技术方案,而非限制本发明的保护范围。

[0030] 实施例 15- 乙酰基苯丙呋喃-2- 羧酸乙酯的合成

[0031] 往 2L 的三口瓶中加入 136.1g 对乙酰基苯酚和 1L 浓盐酸,然后加入 300mL37%的甲醛溶液,搅拌下于 50℃下反应 4h。然后后冷却至室温,产生的红色沉淀物过滤、水洗、干燥得 160.5g 红色固体即为 2- 氯甲基-4- 乙酰基苯酚,HPLC > 97%,粗品收率 86.9%。该粗品可不经进一步纯化直接用于下一步,用甲苯或四氢呋喃重结晶可得到白色的分析纯样品。

[0032] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 2.51(s, 3H, CH₃), 4.74(s, 2H, CH₂), 6.98(d, J = 8.4Hz, 1H, BzH), 7.83(d, J = 8.4Hz, 1H, BzH), 8.01(s, 1H, BzH), 10.85(brs, 1H, OH)。

[0033] 上一步所得 160g2- 氯甲基-4- 乙酰基苯酚和 227g 三苯基膦在 1.2L 氯仿中搅拌回流 3h。TLC 检测反应完后,冷却至室温,过滤,滤液减压蒸除溶剂,剩余物用 0.5L 甲苯打浆,过滤、干燥,得 363.6g 淡黄色白固体即为 2- 羟基-5- 乙酰基氯化苄基三苯基膦,直接用于下步反应。

[0034] 上述所得 363.6g2- 羟基-5- 乙酰基氯化苄基三苯基膦溶于 0.8L 氯仿中,于室温下滴加 128g 吡啶,滴完加热回流 1h。然后冰水浴降温至 5℃以下,滴加 177.5g 三氯乙酰氯,滴完自然回温反应过夜。TLC 检测反应完后,加入 1kg 碎冰,搅拌 0.5h,分液,水相再用 0.5L 氯仿萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩至干,得 186.5g 黄色油状液体即为 2- 三氯甲基-5- 乙酰基苯丙呋喃,直接用于下一步反应。

[0035] 上述所得 186.5g2- 三氯甲基-5- 乙酰基苯丙呋喃溶于 1L 无水乙醇中,然后滴加硫酸 100mL,搅拌下回流过夜,取样 TLC,反应完后,将反应液减压浓缩至一半体积,冷却至室温,析出固体过滤,滤饼用少量冷乙醇洗涤、离心,得黄色固体粗品。粗品用乙酸乙酯重结晶得 124.8g 淡黄色固体即为目标产物 5- 乙酰基苯丙呋喃-2- 羧酸乙酯,熔点 135.3-136.5℃,HPLC > 98%,三步总收率 62.0%。

[0036] ^1H NMR(DMSO- d_6 , , 400MHz): δ 1.31(t, J = 7.1Hz, 3H, CH₃), 2.61(s, 3H, CH₃),

4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H, BzH), 8.09 (s, 1H, BzH), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H, BzH)。

[0037] 实施例 2 苯丙呋喃-2,5-二羧酸二乙酯的合成

[0038] 往 2L 的三口瓶中 1L 氢溴酸, 然后加入 138.1g 对乙酰基苯酚和 68.5g 多聚甲醛, 搅拌下于 60-70℃ 下反应 2h。然后冷却至室温, 产生的棕红色沉淀物过滤、水洗、干燥得 212.3g 红色固体即为 2-溴甲基-4-羧基苯酚, HPLC > 96%, 粗品收率 91.9%。该粗品可不经进一步纯化直接用于下一步, 用乙酸乙酯或四氢呋喃重结晶可得到淡黄色的分析纯样品。

[0039] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.58 (s, 2H, CH₂), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H, BzH), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, BzH), 8.17 (s, 1H, BzH), 10.87 (brs, 1H, OH)。

[0040] 上一步所得 210g 2-溴甲基-4-羧基苯酚和 238.5g 三苯基膦在 1.5L 二氯乙烷中于回流 2h。TLC 检测反应完后, 冷却至室温。

[0041] 往上述反应液中滴加 193.8g 三乙胺, 滴完升温至 60-70℃ 下反应 1h。然后降温至室温, 滴加 173.3g 三氯乙酰氯, 滴完室温下反应过夜。TLC 检测反应完后, 加入 1.5kg 碎冰, 搅拌 0.5h, 分液, 水相再用 0.5L 二氯乙烷萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩至干, 得 198.4g 棕黄色固体即为 2-三氯甲基苯丙呋喃-5-甲酸, 直接用于下一步反应。

[0042] 上述所得 198.4g 2-三氯甲基苯丙呋喃-5-甲酸溶于 1.5L 无水乙醇中, 然后滴加硫酸 200mL, 回流反应 60h。取样 TLC, 反应完后, 将反应液减压浓缩至一半体积, 冷却至室温, 析出固体过滤, 滤饼用少量冷乙醇洗涤、离心, 得黄色固体粗品。粗品用乙酸乙酯重结晶得 128.2g 淡黄色固体即为目标产物苯丙呋喃-2,5-二羧酸二乙酯, HPLC > 98%, 三步总收率 53.7%。

[0043] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.39-1.51 (m, 6H, CH₃), 4.31-4.46 (m, 4H, CH₂), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H, BzH), 7.94 (s, 1H, BzH), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H, BzH)。

[0044] 实施例 3 5-氯苯丙呋喃-2-甲酰胺的合成

[0045] 往 2L 的三口瓶中 1L 浓盐酸, 然后加入 128.6g 对氯苯酚和 77.1g 多聚甲醛, 搅拌下于 60-70℃ 下反应 3h。然后冷却至室温, 产生的黄色沉淀物过滤、水洗、干燥得 147.6g 黄色固体即为 2-氯甲基-4-氯苯酚, HPLC > 96%, 粗品收率 83.4%。该粗品可不经进一步纯化直接用于下一步, 用乙酸乙酯或四氢呋喃重结晶可得到白色的分析纯样品。

[0046] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.63 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, BzH), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, BzH), 7.48 (s, 1H, BzH), 10.12 (brs, 1H, OH)。

[0047] 上一步所得 145g 2-氯甲基-4-氯苯酚和 215g 三苯基膦在 1L 甲苯于回流 4h。TLC 检测反应完后, 冷却至室温。

[0048] 往上述反应液中滴加 312g 二异丙基乙基胺, 滴完升温回流 1h。然后降温至室温, 滴加 149g 三氯乙酰氯, 滴完再升温回流 8h。TLC 检测反应完后, 降温至室温, 加入 1kg 碎冰, 搅拌 0.5h, 分液, 水相再用 0.5L 甲苯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩至干, 得 175.3g 黄色油状物即为 2-三氯甲基-5-氯-苯丙呋喃, 直接用于下一步反应。

[0049] 上述所得 175.3g 2-三氯甲基-5-氯-苯丙咪喃溶于 1.5L 无水甲醇中,然后通氯化氢,回流反应 8h。取样 TLC,反应完后,将反应液减压浓缩至三分之一体积,冷却至室温,析出固体过滤,滤饼用少量冷甲醇洗涤、离心,得黄色固体粗品。粗品用乙酸乙酯重结晶得 107.3g 淡黄色固体即为 5-氯苯丙咪喃-2-羧酸甲酯, HPLC > 98%, 三步总收率 62.2%。

[0050] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ,400MHz) : δ 3.89, 7.38-7.66 (m, 4H, ArH)。

[0051] 105.3g 5-氯-苯丙咪喃-2-羧酸甲酯加入 700mL 浓氨水,常温下搅拌过夜,析出固体过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤、离心,得 91.6g 类白色固体即为 5-氯苯丙咪喃-2-甲酰胺, HPLC > 98%, 产率 93.7%。

[0052] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ,400MHz) : δ 6.36 (brs, 1H, NH_2), 6.56 (brs, 1H, NH_2), 7.20 (d, 1H, ArH), 7.44-7.56 (m, 3H)。