



(21) 申请号 201310243957. 4

(22) 申请日 2013. 06. 19

(73) 专利权人 湖南化工研究院

地址 410007 湖南省长沙市芙蓉中路二段
251 号

(72) 发明人 王宇 罗先福 毛春晖 陈明
臧阳陵

(74) 专利代理机构 湖南兆弘专利事务所 43008
代理人 杨慧

(51) Int. Cl.

C07D 317/54 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101475547 A, 2009. 07. 08, 说明书全文.

US 4731482 B, 1988. 03. 15, 说明书全文.

审查员 施捷

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种以呋喃酚副产物为原料制备 3, 4- 亚甲
二氧苯基 -2- 丙酮的方法

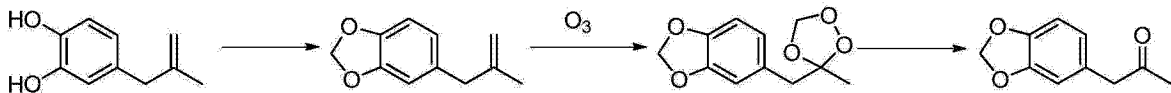
(57) 摘要

本发明公开了一种以以呋喃酚精馏釜
残液中的呋喃酚副产物 4-(2- 甲基烯丙基)-1, 2- 苯二酚为原料制备 3, 4- 亚甲二氧
苯基 -2- 丙酮的方法, 解决了呋喃酚副产物
4-(2- 甲基烯丙基)-1, 2- 苯二酚的资源利用
问题, 所得 3, 4- 亚甲二氧苯基 -2- 丙酮含量
98. 3 % ~ 99. 5%, 总收率达 71. 0% ~ 85. 7%, 同
时避免了其他方法使用黄樟油素为原料, 生产
成本高, 对环境不友好等问题。反应式如下:



1. 一种 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的制备方法,其特征在于以呋喃酚副产物 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚为原料制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,所得 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的质量百分含量为 98.3%~99.5%,总收率以 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚计为 71.0%~85.7%,

反应式如下:



①制备 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯

将呋喃酚精馏釜残液采用高真空精馏回收得到质量百分含量大于 90% 的呋喃酚副产物 4-甲基烯丙基-1,2-苯二酚,然后以 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚为原料,与氢氧化钠、二溴甲烷进行醚化回流反应 2 小时,得到 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚与氢氧化钠、二溴甲烷的投料摩尔比为 1:2.2:1~1:3:2;

或者在 N-甲基吡咯烷酮溶剂中,直接将呋喃酚精馏釜残液与碳酸钾、二氯甲烷反应,反应温度 130℃,反应时间 3 小时,反应结束后精馏得 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,投料配比是以呋喃酚精馏釜残液中 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚与碳酸钾、二氯甲烷的摩尔比 1:1:2~1:2:6,溶剂用量为 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚质量的 4~8 倍;

②制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮:

5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯在臭氧作用下氧化,反应温度 0℃,反应时间 0.5h~1.5h;再加入 Zn 粉进行重排,反应温度 0℃,反应时间 2h,反应液经后处理和精馏得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮。

一种以呋喃酚副产物为原料制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的方法

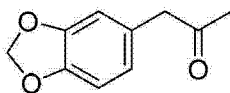
技术领域

[0001] 本发明涉及一种以呋喃酚副产物为原料制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的方法。

背景技术

[0002] 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,英文名称 3,4-Methylenedioxyphenyl-2-propanone。是一种重要的高价值药物中间体:是合成治疗癫痫和神经退化的疾病药物 LY300164 的重要原料;还是高血压治疗用药物 α -甲基多巴合成的重要中间体;同时也是合成抗菌消炎药黄连素及抗肿瘤新药等的重要中间体。其分子结构式:

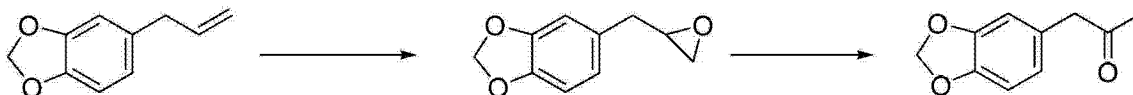
[0003]



[0004] 目前有报道的方法主要有以下:黄樟油素法、3,4-亚甲二氧基苯甲醛法、3,4-亚甲二氧基苯甲胺法。

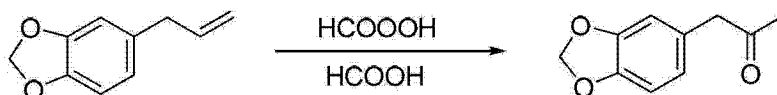
[0005] US4731482 公开了一种以黄樟油素为原料二步法得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的方法。在水相和有机相反应体系中,以双氧水为氧化剂,以磷钨酸铵盐($C_nH_{2n-6}N$) 3XW4024 ($n=25,37$; $X=P,As$) 为催化剂,将黄樟油素氧化为环氧化合物,然后在碘化锂催化下加热重排得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,以转化的黄樟油素计算,收率 72.0%。

[0006]



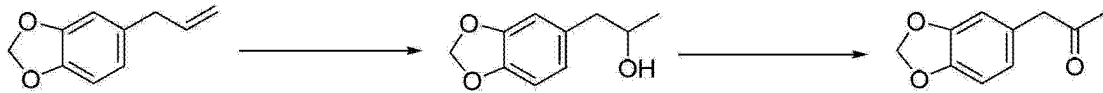
[0007] 蒋文伟等(精细石油化工,2000(3):17-19)报道了以黄樟油素为原料“一步法”合成得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮的方法:以黄樟油素为原料,在有机酸介质中用过氧羧酸氧化的合成路线:在有机酸存在时,过氧化氢首先与之反应生成过氧酸,然后对体系中的烯烃进行氧化反应,生成环氧化合物。由于体系中存在甲酸,环氧化合物与甲酸作用形成反式二醇单甲酸酯,水解得反式二醇;后者在酸性条件下受热经烯醇式中间体异构化为酮类化合物,该工艺不需要用过多化学物质处理,用酸量少。操作简单,安全,总收率在 70% 以上。

[0008]



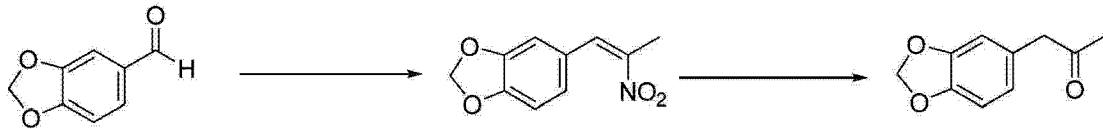
[0009] Maria 等(Synthetic Communication,2002,32(4):527-533)报道了以黄樟油素为原料,经过经典的 Markovnikov 规则加成反应,生成相应的醇,然后用氯铬酸吡啶(PCC)氧化高收率得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,但合成成本高。

[0010]



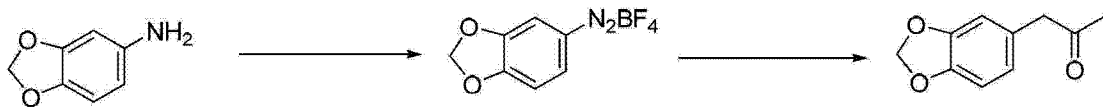
[0011] 蒋玉仁等(应用化工,2007,36(12):1204-1206)以3,4-亚甲二氧基苯甲醛为原料,先和硝基乙烷经 Knoevenagel 反应生成3,4-亚甲二氧基-2-硝基丙烯,再通过还原和水解反应得到3,4-亚甲二氧基-2-丙酮。该路线以应用广泛的精细化工中间体3,4-亚甲二氧基苯甲醛为原料,其他参与反应的物质也具有易得的优点,收率也较高,但是路线中原料多,综合成本也较高,生成的其他副产物也多,对环境影响较大。

[0012]



[0013] LiLi 等(Communication,2007,37:985-991)报道了3,4-亚甲二氧基苯甲胺为原料,与亚硝酸和四氟硼酸重氮化反应生成四氟硼酸重氮盐,经改良的 Meerwein 烷基化反应得到3,4-亚甲二氧基-2-丙酮,总收率为45%,该方法原料来源和产品收率都有明显不足。

[0014]



[0015] 3,4-亚甲二氧基-2-丙酮的工业化生产主要采用黄樟油素为原料,黄樟油素提取于的黄樟树的根、干,全世界主要原料产地是中国和越南,由于受生态保护浪潮和森林保护政策的影响,传统的黄樟油资源日益匮乏,以黄樟油素为原料合成3,4-亚甲二氧基-2-丙酮的路线受到了原材料的制约,而其它合成路线都存在着原料成本高,对环境不友好等不足。综上所述可知,发明一种新路线合成3,4-亚甲二氧基-2-丙酮很有必要。

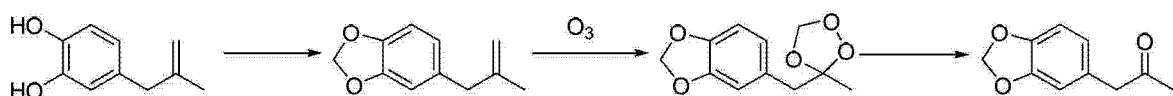
[0016] 目前国内采用邻苯二酚为原料生产呋喃酚,每年产量约为6000吨,其主要副产物4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚约700吨,由于没有开发合适的下游产品,生产厂家未将其从精馏釜残液中分离,仅将其作为重油燃料处理,附加值低。因此,资源利用呋喃酚副产物4-甲基烯丙基-1,2-苯二酚成为呋喃酚生产企业的愿望。

发明内容

[0017] 本发明的目的是提供以呋喃酚副产物4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚为原料制备3,4-亚甲二氧基-2-丙酮的方法,所得3,4-亚甲二氧基-2-丙酮的质量百分含量为98.3%~99.5%,总收率71.0%~85.7%(以4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚计),

[0018] 反应式为:

[0019]



[0020] 本发明具体操作步骤如下:

[0021] ①制备5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯:

[0022] 将呋喃酚精馏釜残液采用高真空精馏回收得到质量百分含量大于 90% 的呋喃酚副产物 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚,然后以 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚为原料,与氢氧化钠、二溴甲烷进行醚化回流反应 2 小时,得到 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚与氢氧化钠、二溴甲烷的投料摩尔比为 1:2.2:1~1:3:2。

[0023] 或者在 N-甲基吡咯烷酮溶剂中,直接将呋喃酚精馏釜残液与碳酸钾、二氯甲烷反应,反应温度 130℃,反应时间 3 小时,反应结束后精馏得 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯。投料配比是以呋喃酚精馏釜残液中 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚与碳酸钾、二氯甲烷的摩尔比 1:1:2~1:2:6,溶剂用量为 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚质量的 4~8 倍。

[0024] ②制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮:

[0025] 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯在臭氧的作用下氧化,反应温度 0℃,反应时间 0.5h~1.5h;再加入 Zn 粉进行重排,反应温度 0℃,反应时间 2h,反应液经后处理和精馏得到 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮。

[0026] 与其他合成方法相比,本发明具有以下优点:

[0027] 1) 以呋喃酚生产过程中的副产物 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚为原料制备 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,解决了呋喃酚副产物 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚的资源利用问题,同时避免了其他方法使用黄樟油素为原料,浪费有限的森林资源,保护了环境;

[0028] 2) 产品含量高,质量含量为 98.3%~99.5% (液相色谱,外标),收率高,总收率为 71.0%~85.7% (以 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚计);

[0029] 3) 使用的其他原料和溶剂均便宜易得,生产成本较低,工艺简单,有利于工业化生产。

具体实施方式

[0030] 先将呋喃酚精馏釜残液采用高真空精馏回收得到质量百分含量大于 90% 的呋喃酚副产物 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚。

[0031] 实施例 1

[0032] 氮气保护下,30mL 水和 26.1g (0.15mol) 二溴甲烷回流。将 16.4g (0.10mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚和 10.0g (0.25mol) 氢氧化钠在 50mL 水中混合均匀,2h 加毕,回流 2h,液相色谱中控反应,反应毕冷却,加入 100mL 乙酸乙酯分层,用 2% 氢氧化钠溶液洗涤有机层,干燥,蒸馏得 15.0g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,含量 98.3%,收率 83.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.67 (t, J=1.2Hz, 3H, CH₃), 3.23 (s, 2H, ArCH₂), 4.73 (q, J=1.2Hz, 1H, C=CH), 4.79~4.80 (q, J=1.2Hz, 1H, C=CH), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.63~6.75 (m, 3H, C₆H₃)。GC-MS (m/z): 176 (M⁺), 151, 131, 103, 77。

[0033] 实施例 2

[0034] 氮气保护下,30mL 水和 17.4g (0.1mol) 二溴甲烷回流。将 16.4g (0.10mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚和 8.8g (0.22mol) 氢氧化钠在 50mL 水中混合均匀,2h 加毕,回流 2h,液相色谱中控反应,反应毕冷却,加入 100mL 乙酸乙酯分层,用 2% 氢氧化钠溶液洗涤有机层,干燥,蒸馏得 15.5g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3]二氧杂环

戊烯,含量 97.9%,收率 85.7%。

[0035] 实施例 3

[0036] 氮气保护下,30mL 水和 34.8g (0.20mol) 二溴甲烷回流。将 16.4g (0.10mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚和 12.0g (0.30mol) 氢氧化钠在 50mL 水中混合均匀,2h 加毕,回流 2h,液相色谱中控反应,反应毕;冷却,加入 100mL 乙酸乙酯分层,用 2% 氢氧化钠溶液洗涤有机层,干燥,蒸馏得 14.7g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯,含量 99.0%,收率 82.1%。

[0037] 实施例 4

[0038] 100g N-甲基吡咯烷酮和 41.0g (0.30mol) 无水 K_2CO_3 , 搅拌加热至 130℃。滴加 118.5g 呋喃酚精馏釜残液(其中约含 32.8g (0.20mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚)、50g N-甲基吡咯烷酮(NMP) 和 59.5g (0.70mol) 二氯甲烷的混合溶液,4h 内加完。然后在 130℃ 反应 3h,冷却,抽滤,滤液采用不锈钢高效填料塔真空精馏得 32.3g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯,含量 98.6%,收率 90.6%。

[0039] 实施例 5

[0040] 100g N-甲基吡咯烷酮和 27.6g (0.20mol) 无水 K_2CO_3 , 搅拌加热至 130℃。滴加 118.5g 呋喃酚精馏釜残液(其中约含 32.8g (0.20mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚)、31.2g N-甲基吡咯烷酮(NMP) 和 34.0g (0.40mol) 二氯甲烷的混合溶液,4h 内加完。然后在 130℃ 反应 3h,冷却,抽滤,滤液采用不锈钢高效填料塔真空精馏,得 31.1g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯,含量 99.5%,收率 88.1%。

[0041] 实施例 6

[0042] 100g N-甲基吡咯烷酮和 54.7g (0.40mol) 无水 K_2CO_3 , 搅拌加热至 130℃。滴加 118.5g 呋喃酚精馏釜残液(其中约含 32.8g (0.20mol) 4-(2-甲基烯丙基)-1,2-苯二酚)、162.0g N-甲基吡咯烷酮(NMP) 和 102.0g (1.20mol) 二氯甲烷的混合溶液,4h 内加完。然后在 130℃ 反应 3h,冷却,抽滤,滤液采用不锈钢高效填料塔真空精馏,得 32.9g 浅黄色液体 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯,含量 97.6%,收率 91.4%。

[0043] 实施例 7

[0044] 24.2g (0.14mol) 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯和 60mL 乙酸,冰盐浴冷却至 0℃ 后开始通入 O_3 1.0h,用液相色谱监测确认原料完全反应,通入 N_2 1.0h; 加入 10.0g (0.15mol) Zn 粉,控制反应液温度在 0℃ 左右,搅拌 2h,过滤,20mL 乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸钠干燥。有机相脱溶后采用不锈钢高效填料塔真空精馏得 23.0g 黄色油状液体 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,含量 99.1%,收率 93.8%。 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 2.14(s, 3H, CH_3), 3.59(s, 2H, CH_2), 5.93(s, 2H, OCH_2O), 6.62 - 6.77(m, 3H, Ar-H)。GC-MS(m/z): 179(M+1), 135, 122, 102, 91。

[0045] 实施例 8

[0046] 24.2g (0.14mol) 5-(2-甲基烯丙基)苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯和 60mL 乙酸,冰盐浴冷却至 0℃ 后开始通入 O_3 0.5h,用液相色谱监测确认原料完全反应,通入 N_2 1.0h; 加入 10.0g (0.15mol) Zn 粉,控制反应液温度在 0℃ 左右,搅拌 2h,过滤,20mL 乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸钠干燥。有机相脱溶后采用不锈钢高效填料塔真空精馏得 21.6g 黄色油状液体 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮,含量 99.5%,收率 88.5%。

[0047] 实施例 9

[0048] 24.2g (0.14mol) 5-(2-甲基烯丙基) 苯并 [d][1,3] 二氧杂环戊烯和 60mL 乙酸, 冰盐浴冷却至 0°C 后开始通入 O₃ 约 1.5h, 用液相色谱监测确认原料完全反应, 通入 N₂ 1.0h; 加入 10.0g (0.15mol) Zn 粉, 控制反应液温度在 0°C 左右, 搅拌 2h, 过滤, 20mL 乙酸乙酯萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相脱溶后采用不锈钢高效填料塔真空精馏得 21.3g 黄色油状液体 3,4-亚甲二氧苯基-2-丙酮, 含量 98.3%, 收率 86.5%。