



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1898228 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 02

(21) 申请号 200480038067. 9

代理人 刘新宇

(22) 申请日 2004. 12. 17

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 309/06 (2006. 01)

422054/2003 2003. 12. 19 JP

C07B 61/00 (2006. 01)

424232/2003 2003. 12. 22 JP

328356/2004 2004. 11. 12 JP

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

EVSTIGNEEVA, R. P. et al. .Synthesis of ethyl  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -( $\beta$ -carboxyethyl) levulinate. Zhurnal Obshchei Khimii31. 1961, 31443-445.

2006. 06. 19

(86) PCT申请的申请数据

Boyd E. Hunson et al. .The Synthesis of Ketones of the Type RCOCHR<sub>2</sub> from  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Disubstituted  $\beta$ -Keto Esters. An Extension of theAcetoacetic Ester Type of Ketone Synthesis. Journal of the American Chemical Society63. 1941, 633163-3164.

PCT/JP2004/018938 2004. 12. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02005/058859 JA 2005. 06. 30

(73) 专利权人 宇部兴产株式会社

地址 日本国山口县

审查员 代庆伟

(72) 发明人 西野繁荣 弘津健二 岛秀好

岩本圭司 原田崇司

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

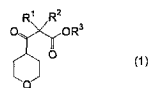
权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

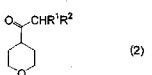
3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物以及4-酰基四氢吡喃的制备方法

(57) 摘要

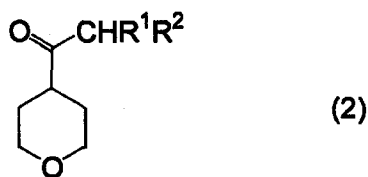
本发明提供一种式(1)所表示的3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的制备方法,其特征在于:在碱的存在下,使式(2)所表示的4-酰基四氢吡喃与式(3)所表示的碳酸二酯反应。还提供4-酰基四氢吡喃的制备方法。式(1)中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>以及R<sup>3</sup>与下述定义相同。式(2)中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可以相同也可以不同,表示与反应无关的基团,而且,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>还可以结合形成环,环内可以含杂原子。式(3)中,R<sup>3</sup>表示烷基,而且,二个R<sup>3</sup>还可以



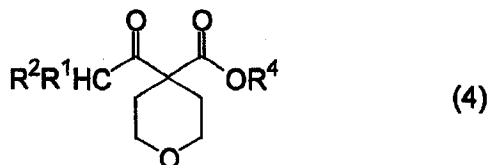
互相结合形成环。



## 1. 式 (2)



所表示的 4- 酰基四氢吡喃的制备方法,其特征在于:在无机酸的存在下,使式 (4)



所表示的 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃发生脱羧反应,

式 (2) 中, R¹ 和 R² 与下述定义相同,

式 (4) 中, R¹ 和 R² 相同或者不同,表示选自氢原子、碳原子数 1 ~ 20 的直链或支链烷基;芳烷基;取代有 0 ~ 6 个碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷基的苯基、萘基或蒽基;碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷氧基;在碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷基氧基上结合苯基、萘基或蒽基的芳烷基;碳原子数 6 ~ 20 的芳氧基;碳原子数 1 ~ 12 的酰基;碳原子数 1 ~ 6 的酰氧基、苯甲酰氧基;以及卤原子所组成的组的基团,或者 R¹ 和 R² 结合形成环,环内含有选自氧原子、氮原子以及硫原子的 1 ~ 3 个杂原子, R⁴ 表示烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其中, R¹ 和 R² 相同或者不同,分别表示选自氢原子;甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基;苄基、苯乙基;苯基、甲苯基;甲氧基、乙氧基、丙氧基;苄氧基、苯乙氧基;苯氧基;甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基;甲酰氧基、乙酰氧基;氟原子、氯原子、溴原子以及碘原子所组成的组的基团, R⁴ 表示选自碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷基所组成的组的烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其中,所述无机酸是盐酸或硫酸。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其中,所述脱羧反应是在 90 ~ 140℃ 的温度下进行的。

5. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其中,相对于 1 摩尔 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃,无机酸的用量为 0.1 ~ 20 摩尔。

6. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其中,相对于 1 摩尔 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃,无机酸的用量为 1 ~ 10 摩尔。

## 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物以及 4-酰基四氢吡喃的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及由 4-酰基四氢吡喃制造 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的方法以及 4-酰基四氢吡喃的制备方法。3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物以及 4-酰基四氢吡喃是作为药物、农药等的原料或合成中间体有用的化合物。

### 背景技术

[0002] 以往,关于 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物,有 4-四氢吡喃酰氧基乙酸甲酯这样的名称的记载,但是,对于其制备方法或物性值等信息却完全没有记载,怀疑当时是否能够确认其存在(例如,参照非专利文献 1)。

[0003] 另外,作为本发明的原料化合物 4-酰基四氢吡喃的制备方法,例如公开了使 2,2'-二氯乙醚与氰基乙酸乙酯反应,合成 4-氰基四氢吡喃-4-羧酸乙酯,然后对其进行水解,生成 4-氰基四氢吡喃-4-羧酸,接着,在高温下对其进行加热而合成 4-氰基四氢吡喃,进一步使其与格氏试剂反应,从而制造 4-乙酰四氢吡喃的方法(例如,参照非专利文献 2)。然而,该方法中需要多步骤的反应、必须使用格氏试剂、反应操作和后处理复杂等、作为工业制备方法是不利的。

[0004] 非专利文献 1:Tezisy Doki.-Sov.-Indiiskii Simp.Khim.Prir.Soedin.5th, 1978,16.

[0005] 非专利文献 2:J. Am. Chem. Soc.,64,1672(1942)

### 发明内容

[0006] 发明要解决的课题

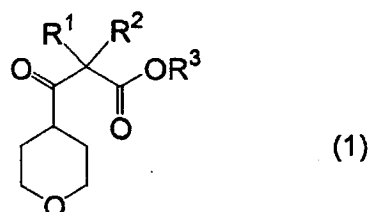
[0007] 本发明的课题是提供一种在温和的条件下,通过简便的方法,能够由 4-酰基四氢吡喃制造 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的、工业上合适的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的制备方法。

[0008] 本发明的另一课题是提供解决上述课题,在温和条件下,不需要复杂的操作就能够以高收率制备 4-酰基四氢吡喃的、工业上合适的 4-酰基四氢吡喃的制备方法。

[0009] 解决课题的手段

[0010] 本发明的第 1 项发明涉及一种以式 (1)

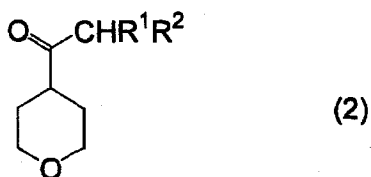
[0011]



[0012] (式中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 以及 R<sup>3</sup> 与下述定义相同)

[0013] 表示的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的制备方法,其特征在於:在碱的存在下,使以式 (2)

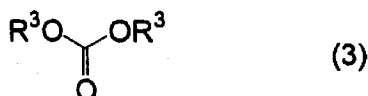
[0014]



[0015] (式中, R¹ 和 R² 可以相同也可以不同,表示与反应无关的基团,而且, R¹ 和 R² 还可以结合形成环,环内还可以含杂原子)

[0016] 表示的 4-酰基四氢吡喃与以式 (3)

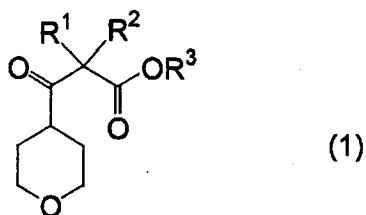
[0017]



[0018] (式中, R³ 表示烃基,而且,二个 R³ 还可以互相结合形成环。)表示的碳酸二酯反应。

[0019] 本发明还涉及以式 (1)

[0020]

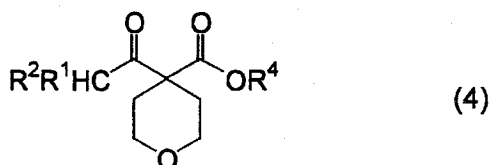


[0021] (式中, R¹、R² 以及 R³ 与上述定义相同)

[0022] 表示的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物。

[0023] 本发明的第 2 项发明涉及以上述式 (2) 表示的 4-酰基四氢吡喃的制备方法,其特征在於:在酸的存在下,使以式 (4)

[0024]



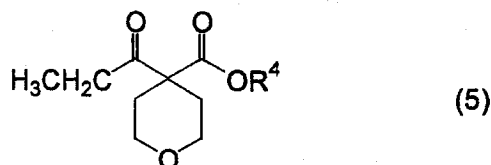
[0025] (式中, R¹ 和 R² 与上述定义相同, R⁴ 表示烷基)

[0026] 表示的 4-酰基-4-烷氧基羰基四氢吡喃发生脱羧反应。

[0027] 本发明的第 3 项发明涉及以上述式 (1) 表示的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物。

[0028] 本发明的第 4 项发明涉及在上述式 (4) 中 CHR¹R² 是乙基的、以式 (5)

[0029]



[0030] (式中,  $R^4$  与上述定义相同。)

[0031] 表示的 4-丙酰基-4-烷氧基羰基四氢吡喃。

[0032] 发明效果

[0033] 通过本发明,可以提供在温和条件下,利用简便的方法,能够不使四氢吡喃环开环地由 4-酰基四氢吡喃制备 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的、工业上合适的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的制备方法。

[0034] 另外,通过本发明,可以提供在温和条件下,无需复杂的操作,就能够以高收率制备 4-酰基四氢吡喃的、工业上合适的 4-酰基四氢吡喃的制备方法。

[0035] 在第 1 项发明的反应中使用的 4-酰基四氢吡喃是以上述式 (2) 表示的。在该式 (2) 中,  $R^1$  和  $R^2$  可以相同也可以不同,表示与反应无关的基团,具体地可以列举例如氢原子;甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基等碳原子数 1~20 的直链或支链烷基;苄基、苯乙基等芳烷基;苯基、甲苯基等碳原子数 1~6 的直链或支链烷基取代成 0~6 个的苯基、萘基、蒽基等的芳香基;甲氧基、乙氧基、丙氧基等碳原子数 1~6 的直链或支链烷氧基;苄氧基、苯乙氧基等在碳原子数 1~6 的直链或支链烷基氧基上结合苯基、萘基、蒽基等的芳烷氧基;苯氧基等碳原子数 6~20 的芳氧基;乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等碳原子数 1~12 的酰基;甲酰氧基、乙酰氧基、苯甲酰氧基等碳原子数 1~6 的酰氧基;氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤原子。另外,这些基团包括各种异构体。另外,  $R^1$  和  $R^2$  可以互相结合形成环,环内还可以含有杂原子。作为杂原子,例如可以列举氧原子、氮原子以及硫原子,可以列举包含选自上述原子中的 1~3 个杂原子的环。作为这样形成的环,例如,可以列举四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻吩、四氢噻喃等。

[0036] 在第 1 项发明的反应中使用的碳酸二酯是以上述式 (3) 表示的。在该式 (3) 中,  $R^3$  是烃基,例如,可以列举甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等碳原子数 1~12 的直链或支链烷基;苄基、苯乙基等碳原子数 7~20 的芳烷基;苯基、萘基、蒽基等碳原子数 6~20 的芳基,优选为甲基、乙基。另外,这些基团包括各种异构体。另外,二个  $R^3$  可以相互结合形成环。作为这样的环,例如,可以列举 1,3-二噁茂烷、1,3-二氧杂环丁烷等。

[0037] 相对于 1 摩尔的 4-酰基四氢吡喃,在第 1 项发明的反应中使用的碳酸二酯的量优选为 1.0~50 摩尔,进一步优选为 2.0~20 摩尔。

[0038] 作为在第 1 项发明的反应中使用的碱,例如,可以列举氢化锂、氢化钠等碱金属氢化物;氢化钙等碱土金属氢化物;甲醇钠、乙醇钠、正丙醇钠、异丙醇钠、正丁醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾、正丙醇钾、异丙醇钾、正丁醇钾、叔丁醇钾等碱金属醇盐(而且,这些物质还可以以相应的醇溶液来使用);碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐;氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物,优选列举碱金属氢化物、碱金属醇盐,进一步优选使用氢化钠和/或甲醇钠。另外,这些碱可以单独使用,也可以混合 2

种或 2 种以上使用。

[0039] 相对于 1 摩尔的 4- 酰基四氢吡喃, 上述碱的用量优选为 0.1 ~ 10 摩尔, 进一步优选为 1 ~ 5 摩尔。

[0040] 第 1 项发明的反应在溶剂存在下或不存在溶剂的条件在下进行。作为所使用的溶剂, 只要不妨碍反应, 就没有特殊限定, 例如, 可以列举正戊烷、正己烷、正庚烷、异庚烷、正辛烷、异辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷等脂肪烃类; 甲苯、二甲苯、均三甲苯等芳香烃类; 氟苯、氯苯、二氯苯等卤代芳香烃类; N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮等酰胺类; N, N'- 二甲基咪唑啉二酮等尿素类; 二甲亚砜、环丁砜 等亚砜类; 二异丙醚、四氢吡喃、二噁烷、环丙甲醚等醚类; 甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等醇类; 乙腈、丙腈、丁腈等腈类。而且, 这些溶剂可以单独使用, 还可以混合 2 种或 2 种以上使用。

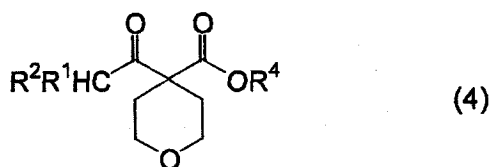
[0041] 上述溶剂的用量根据反应溶液的均匀性和搅拌性适当调节, 相对于 1g 的 4- 酰基四氢吡喃, 优选为 0 ~ 100ml, 进一步优选为 0 ~ 50ml。

[0042] 第 1 项发明的反应例如通过以下方法进行: 混合 4- 酰基四氢吡喃、碳酸二酯以及碱 (如果需要还混合溶剂), 一边搅拌一边进行反应等。此时的反应温度优选为 20 ~ 150°C, 进一步优选为 35 ~ 130°C, 反应压力为常压或减压。而且, 优选一边蒸馏除去反应体系内存在的醇类, 一边进行反应。

[0043] 反应结束后, 例如通过中和、过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、柱色谱等一般的方法, 分离、精制作为最终产物的 3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸烷基酯化合物。

[0044] 本发明中使用的作为原料化合物的式 (2) 所表示的 4- 酰基四氢吡喃, 例如, 可以通过第 2 项发明进行制造, 第 2 项发明的特征在于: 在酸的存在下, 使以式 (4)

[0045]



[0046] (式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与上述定义相同, R<sup>4</sup> 表示烷基)

[0047] 表示的 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃进行脱羧反应。

[0048] 在第 2 项发明的脱羧反应中所使用的 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃是以上述式 (4) 表示的。在该式 (4) 中, R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 与上述定义相同。并且, R<sup>4</sup> 是烷基, 具体可以列举例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷基。而且, 这些基团包括各种异构体。

[0049] 作为在第 2 项发明的脱羧反应中使用的酸, 例如, 可以列举甲酸、乙酸、三氟乙酸等羧酸类; 甲磺酸类、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等磺酸类; 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸类, 优选使用无机酸类, 进一步优选使用盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸, 特别优选使用盐酸、硫酸。另外, 这些酸可以单独使用, 还可以混合二种或二种以上使用。

[0050] 相对于 1 摩尔 4- 酰基 -4- 烷氧基羰基四氢吡喃, 上述酸的用量优选为 0.1 ~ 20 摩尔, 更优选为 1 ~ 10 摩尔。

[0051] 第 2 项发明的脱羧反应优选在溶剂的存在下进行。作为所使用的溶剂, 只要不妨

碍反应,就没有特别限制,例如,可以列举水;甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等醇类;N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮等酰胺类;N, N'- 二甲基咪唑啉二酮等尿素类;四氢呋喃等醚类;己烷、戊烷等脂肪烃类;甲苯、二甲苯等芳香烃类。而且,这些溶剂可以单独使用,还可以混合二种或二种以上使用。

[0052] 上述溶剂的用量根据反应液的均匀性或搅拌性适当调节,相对于 1g 的 4- 酰基-4- 烷氧基羰基四氢吡喃,优选为 1~50ml,更优选为 1~10ml,进一步优选为 3~10ml。

[0053] 第 2 项发明的脱羧反应例如通过混合 4- 酰基-4- 烷氧基羰基四氢吡喃、酸以及溶剂,一边搅拌,一边反应等方法进行。此时的反应温度优选为 50~150℃,更优选为 70~150℃,进一步优选为 90~140℃,反应压力没有特别限制。

[0054] 通过第 2 项发明的脱羧反应制得 4- 酰基四氢吡喃,反应结束后,例如,通过中和、提取、过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、结晶化、柱色谱等一般的制备方法,对上述产物进行分离、精制。

[0055] 第 3 项发明的式 (1) 所表示的 3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸烷基酯化合物是新型的化合物, $R^1$ 、 $R^2$  以及  $R^3$  如上所述。作为这样的 3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸烷基酯化合物的具体例子,例如,可以列举 3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸甲酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸甲酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸乙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸乙酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸正丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸正丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸异丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸异丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸正丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸正丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸异丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸异丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-3- 氧代丙酸叔丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 甲基-3- 氧代丙酸叔丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2,2'- 二甲基-3- 氧代丙酸甲酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸甲酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸乙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸正丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸异丙酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸正丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸异丁酯、3-(4- 四氢吡喃)-2- 乙基-3- 氧代丙酸叔丁酯等。

[0056] 关于本发明的第 4 项发明,在上述式 (4) 中  $CHR^1R^2$  为乙基的、以式 (5) 表示的 4- 丙酰基-4- 烷氧基羰基四氢吡喃是新型化合物,在式 (5) 中, $R^4$  如上所述。作为这样的 4- 丙酰基-4- 烷氧基羰基四氢吡喃的具体例子,例如,可以列举 4- 丙酰基-4- 甲氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 乙氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 正丙氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 异丙氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 正丁氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 异丁氧羰基四氢吡喃、4- 丙酰基-4- 叔丁氧羰基四氢吡喃等。

#### [0057] 实施例

[0058] 下面通过列举实施例,详细地描述本发明,但是,本发明的范围并不限于这些实施例。

#### [0059] 参考例 1 (4- 乙酰基-4- 甲氧羰基四氢吡喃的合成)

[0060] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及回流冷凝器的内容积 1000ml 的玻璃烧瓶内,加入 143g (1.0mol) 的 2,2'- 二氯乙醚、276g (2.0mol) 无水碳酸钾、10g (0.06mol) 碘化钾以及 600ml 的 N, N- 二甲基甲酰胺,一边搅拌,一边升温至 80℃。接着,缓慢滴加

139g(1.2mol)3-氧代丁酸甲酯,在同一温度下反应8个小时。反应结束后,在反应液中加入1000ml水,用600ml乙酸乙酯提取3次。用硫酸镁干燥有机层后,过滤,在减压下蒸馏(125~127°C,1.3kPa)滤液,得到95g纯度为98%(通过气相色谱的面积百分率)的4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃(分离收率:50%),为淡黄色液体。

[0061] 4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃的物性值如下所述。

[0062] CI-MS(m/e);187(M+1)

[0063]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.95~2.01(2H, m)、2.13~2.18(5H, m)、3.55~3.61(2H, m)、3.73~3.79(5H, m)

[0064] 实施例1(4-乙酰基四氢吡喃的合成)

[0065] 在装有搅拌装置、温度计以及回流冷凝器的内容积10ml的玻璃烧瓶内,加入0.38g(2.0mmol)利用与参考例1相同的方法合成的纯度99%的4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃、以及1.08ml(10mmol)9mol/l硫酸,一边搅拌,一边在120°C下反应1.5个小时。反应结束后,利用气相色谱(内标法)分析反应液的结果,生成了0.25g(反应收率:96%)4-乙酰基四氢吡喃。

[0066] 实施例2(4-乙酰基四氢吡喃的合成)

[0067] 在装有搅拌装置、温度计以及回流冷凝器的内容积10ml的玻璃烧瓶内,加入0.38g(2.0mmol)利用与参考例1相同的方法合成的纯度99%的4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃、以及2.52ml(10mmol)4mol/l盐酸,一边搅拌,一边在120°C下反应4个小时。反应结束后,利用气相色谱(内标法)分析反应液的结果,生成了0.23g(反应收率:90%)4-乙酰基四氢吡喃。

[0068] 实施例3(4-乙酰基四氢吡喃的合成)

[0069] 在装有搅拌装置、温度计以及回流冷凝器的内容积10ml的玻璃烧瓶内,加入0.38g(2.0mmol)利用与参考例1相同的方法合成的纯度99%的4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃、以及1.70g(10mmol)47%氢溴酸,一边搅拌,一边在120°C下反应1个小时。反应结束后,利用气相色谱(内标法)分析反应液的结果,生成了0.17g(反应收率:65%)4-乙酰基四氢吡喃。

[0070] 对比例1(4-乙酰基四氢吡喃的制备方法)

[0071] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及回流冷凝器的内容积10ml的玻璃烧瓶内,加入202g(1.0mol)利用与参考例1相同的方法合成的纯度95%的4-乙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃、以及720ml甲醇,一边搅拌,一边升温至35°C。接着,缓慢滴加201g(2.0mol)35重量%过氧化氢与91ml(0.73mol)8mol/l氢氧化钠水溶液的混合液,一边搅拌,一边在40°C下反应5个小时。反应结束后,向所得反应液中加入饱和硫酸钠水溶液,分解所残留的过氧化氢后,在减压下浓缩,利用500ml乙酸乙酯3次提取浓缩液。在减压下,蒸馏(90~92°C,2.0kPa)有机层,得到113g纯度99%(通过液相色谱的面积百分率)的4-乙酰基四氢吡喃(分离收率:85%),为无色液体。

[0072] 4-乙酰基四氢吡喃的物性值如下所述。

[0073] CI-MS(m/e);129(M+1)

[0074]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.60~1.82(4H, m)、2.16(3H, s)、2.50~2.61(1H, m)、3.39~3.47(2H, m)、3.96~4.02(2H, m)



[0075] 参考例 2 (3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸甲酯的合成)

[0076] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及蒸馏装置的内容积 500ml 的玻璃烧瓶内,加入 35.0g (273mmol) 利用与对比例 1 相同的方法合成的 4-乙酰基四氢吡喃、280.0g (3.1mol) 碳酸二甲酯、以及 16.3g (302mmol) 甲醇钠,一边蒸馏除去副产物甲醇,一边在 80℃~85℃ 下反应 2 个小时。反应结束后,将反应液冷却至 5~10℃,然后依次向反应液加入 175ml 甲苯、55ml (330mmol) 6mol/l 盐酸、35ml 水。分离有机层后,利用 70ml 甲苯 2 次提取水层。在减压下浓缩有机层后,利用硅胶柱色谱(展开剂;己烷/乙酸乙酯=1/1(体积比))精制浓缩物,得到 40.9g 纯度 93.9% (利用差示折射率的分析值)的 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸甲酯(分离收率:76%),为无色液体。

[0077] 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸甲酯是具有如下物性值的新型化合物。

[0078] CI-MS(m/e);187(M+1)

[0079]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.68~1.82(4H, m)、2.66~2.72(1H, m)、3.38~3.47(2H, m)、3.51(2H, s)、3.75(3H, s)、3.97~4.04(2H, m)

[0080] 参考例 3 (4-丙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃的合成)

[0081] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及回流冷凝器的内容积 200ml 的玻璃烧瓶内,加入 13.0g (0.09mol) 的 2,2'-二氯乙醚、35.9g (0.26mol) 无水碳酸钾、1.3g (7.8mmol) 碘化钾、以及 80ml 的 N,N-二甲基甲酰胺,一边搅拌,一边升温至 80℃。接着,缓慢滴加 20.0g (0.15mol) 3-氧代戊酸甲酯,在同一温度下反应 7 个小时。反应结束后,在反应液中加入 200ml 水、以及 32.3 (0.31mol) 浓盐酸,调节 pH 至 4.5。利用 200ml 乙酸乙酯提取该反应液 3 次。利用硫酸镁干燥有机层后,过滤,在减压下蒸馏滤液,利用硅胶柱色谱(展开剂;己烷/乙酸乙酯=3/1(体积比))精制所得浓缩物,得到 10.1g 的 4-丙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃(分离收率:55%),为淡黄色液体。

[0082] 4-丙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃的物性值如下所述。

[0083] CI-MS(m/e);201(M+1)

[0084]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.03~1.07(3H, t)、1.95~2.19(4H, m)、2.44~2.51(2H, q)、3.48~3.80(4H, m)、3.76(3H, s)

[0085] 实施例 4 (4-丙酰基四氢吡喃的制备方法)

[0086] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及回流冷凝器的内容积 10ml 的玻璃烧瓶内,加入 4.8g (24mmol) 参考例 3 中合成的 4-丙酰基-4-甲氧羰基四氢吡喃、30ml 水、以及 9.0g 浓硫酸,一边搅拌,一边在 100℃ 下反应 10 个小时。反应结束后,在所得反应液中加入 16.5g 的 50 质量%氢氧化钠水溶液,调节 pH 至 4.0。利用 50ml 乙酸乙酯提取该反应液 3 次。分离有机层,在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱(展开剂;己烷/乙酸乙酯=3/1(体积比))精制所得浓缩物,得到 2.58g 的 4-丙酰基四氢吡喃(分离收率:76%),为淡黄色液体。

[0087] 4-丙酰基四氢吡喃的物性值如下所述。

[0088] CI-MS(m/e);143(M+1)

[0089]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.03~1.08(3H, t)、1.68~1.76(4H, m)、2.45~2.52(2H, q)、2.53~2.62(1H, m)、3.39~3.43(2H, m)、3.96~4.02(2H, m)

[0090] 参考例 4 (3-(4-四氢吡喃)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯的合成)

[0091] 在装有搅拌装置、温度计、滴液漏斗以及蒸馏装置的内容积 100ml 的玻璃烧瓶内,加入 1.28g(9mmol) 利用与实施例 4 相同的方法合成的 4-丙酰基四氢吡喃、16.0g(180mmol) 碳酸二甲酯、以及 1.2g(22mmol) 甲醇钠,一边蒸馏除去副产物甲醇,一边在 80℃~85℃下反应 2 个小时。反应结束后,将反应液冷却至 5~10℃,然后依次向反应液中加入 50ml 乙酸乙酯、3.4g(24mmol)6mol/l 盐酸、15ml 水。分离有机层后,利用 50ml 乙酸乙酯 2 次提取水层。在减压下浓缩有机层后,利用硅胶柱色谱(展开剂:己烷/乙酸乙酯=3/1(体积比))精制浓缩物,得到 0.60g 的 3-(4-四氢吡喃)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯(分离收率:33%),为无色液体。

[0092] 3-(4-四氢吡喃)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯是具有如下物性值的新型化合物。

[0093] CI-MS(m/e);201(M+1)

[0094]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.32~1.36(3H, d)、1.68~1.81(4H, m)、2.74~2.84(1H, m)、3.38~3.48(2H, m)、3.66~3.72(1H, q)、3.73(3H, s)、3.97~4.03(2H, m)

[0095] 参考例 5(3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸乙酯的合成)

[0096] 在装有搅拌装置、温度计、回流冷凝器以及滴液漏斗的内容积 100ml 的玻璃烧瓶内,加入 4.56g(31mmol) 碳酸二乙酯、3.98g(58mmol) 乙醇钠,将液温加热至 85℃。接着,缓慢滴加 5.0g(39mmol) 4-乙酰基四氢吡喃。再加入 4.56g(31mmol) 碳酸二甲酯后,在 80℃~90℃下反应 1 个小时。反应结束后,在同一温度下加入 5ml 的 2-丁醇,冷却至室温后,加入 5ml 乙醇(将其称为反应液 A)。

[0097] 在装有搅拌装置、温度计、回流冷凝器以及滴液漏斗的内容积 100ml 的玻璃烧瓶内,一边将 4.22g(70mmol) 乙酸和 10ml 饱和食盐水的混合溶液维持在 0~10℃,一边缓慢滴加反应液 A。接着,升温至室温后,添加 10ml 乙酸乙酯以及 10ml 水进行分液。在减压下浓缩所得有机层,利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1→10:2)精制浓缩物,得到 1.0g 的 3-(4-四氢吡喃)-2-氧代丙酸乙酯(分离收率:13%),为无色液体。

[0098] 3-(4-四氢吡喃)-2-氧代丙酸乙酯是具有如下物性值的新型化合物。

[0099] CI-MS(m/e);201(M+1)

[0100]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$ ;1.28(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ )、1.68~1.83(4H, m)、2.66~2.77(1H, m)、3.39~3.47(2H, m)、3.50(2H, s)、3.97~4.04(2H, m)、4.20(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ )

[0101] 工业实用性

[0102] 本发明涉及由 4-酰基四氢吡喃制造 3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物的方法。3-(4-四氢吡喃)-3-氧代丙酸烷基酯化合物是作为药物、农药等的原料或合成中间体有用的化合物。

[0103] 本发明还涉及由 4-酰基-4-烷氧基羰基四氢吡喃制造 4-酰基四氢吡喃的方法。4-酰基四氢吡喃是作为药物、农药等的原料或合成中间体有用的化合物。