



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111689903 A  
(43)申请公布日 2020.09.22

(21)申请号 202010691190.1

(22)申请日 2020.07.17

(71)申请人 浙江金立源药业有限公司  
地址 312300 浙江省绍兴市上虞区杭州湾  
上虞经济技术开发区纬九路3号

(72)发明人 范青明 陈伟良 王春 赵斌锋  
盛凯蔓

(74)专利代理机构 北京维正专利代理有限公司  
11508  
代理人 赵保迪

(51) Int. Cl.  
C07D 235/18(2006.01)  
C07C 227/04(2006.01)  
C07C 229/60(2006.01)

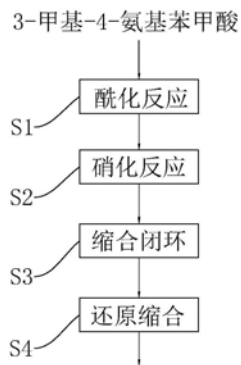
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法

(57)摘要

本发明涉及医药中间体合成的技术领域,公开了一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,包括如下步骤进行:S1:酰化反应;得到中间体II;S2:硝化反应;得到中间体III,所述中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸;S3:缩合闭环;得到中间体IV,并且反应温度控制为40~110℃;所述中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺;S4:还原环合;得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑。最终得到的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的纯度更高、杂质减少、收率高,同时总合成过程所需要的时间减少,并且减少了中间副产物的产生;整体的合成路线降低了环保压力,更加绿色环保。



2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑

1. 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:包括如下步骤进行:

S1:酰化反应;将3-甲基-4-氨基苯甲酸溶解于有机溶剂内,然后在碱性助剂的条件下与酰化试剂在30~80℃下进行酰化反应,得到中间体II;

S2:硝化反应;将S1得到的中间体II内加入硝化剂,并且将反应温度控制在-10~30℃,加水结晶得到中间体III,所述中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸;

S3:缩合闭环;将S2得到的中间体III与N-甲基邻苯二胺在缩合剂的作用下反应得到中间体IV,并且反应温度控制为40~110℃;所述中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺;

S4:还原环合;将经过S3得到的中间体IV溶解于醇类溶剂内,在0.6Mpa~1.0Mpa以及60~100℃的条件下,在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱水关环,脱溶剂结晶得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑。

2. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S1中使用的3-甲基-4-氨基苯甲酸通过如下方法得到:先将3-甲基-4-硝基苯甲酸溶于甲醇内,然后在0.5Mpa~0.8Mpa的压强以及40~80℃的条件下,在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱溶剂得到3-甲基-4-氨基苯甲酸。

3. 根据权利要求2所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:3-甲基-4-氨基苯甲酸制备的过程中所用的催化剂选用钨碳和雷尼镍中的一种,用量与3-甲基-4-硝基苯甲酸的质量比为1:(25~100)。

4. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S1中所用的有机溶剂选用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯以及二甲基四氢呋喃中的一种。

5. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S1中所用的碱性助剂选用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、三乙胺中的一种,用量与中间体I的摩尔比为(1.2~2):1。

6. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S2中所用的硝化剂选用浓硝酸和氧化钒三硝酸酯中的一种;选用浓硝酸作硝化剂时,中间体II与硝化剂,60min后再加入浓硫酸,所述浓硝酸与浓硫酸的摩尔比为(3~4):1。

7. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S3中所用的缩合剂选用N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺和1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺盐酸盐中的一种,缩合剂的用量与中间体III的摩尔比为3:2。

8. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S4中所用的醇类溶剂选用甲醇、乙醇、异丙醇中的一种。

9. 根据权利要求1所述的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,其特征在于:所述S4中所用的催化剂选用钨碳和雷尼镍中的一种,用量与中间体IV的质量比为1:(25~100)。

## 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑的合成方法

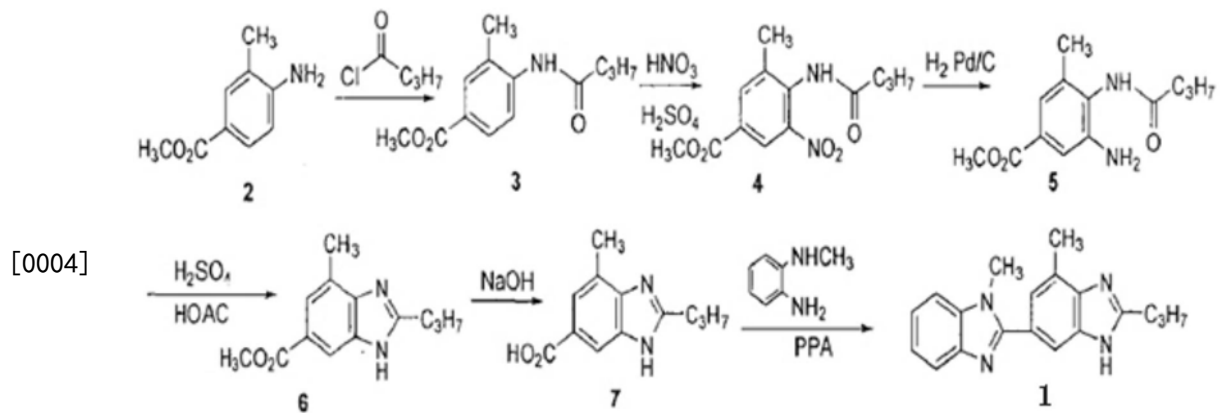
### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药中间体合成的技术领域,更具体地说,它涉及一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑的合成方法。

### 背景技术

[0002] 替米沙坦,化学名为4'-[[4-甲基-6-(1-甲基-2-苯并咪唑)-2-丙基-1-苯并咪唑]甲基]-[1,1'-二联苯基]-2-羧酸,白色或类白色结晶性粉末;是一种新型的降血压药物,是一种特异性血管紧张素 II 受体(ATI型)拮抗剂,用于治疗原发性、轻至中度高血压。替代血管紧张素 II 受体与ATI受体亚型(已知的血管紧张素 II 作用位点)高亲和力结合。

[0003] 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑是制备替米沙坦的重要中间体,关于2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑的制备,国内外已经有很多相关专利和文献报道,如J. Med. Chem, 1993, 36 (25), 4040-51、DE4103492、EP0543263、JP1992346978、Drugs Fut., 1997, 22 (10), 1112 等。其中最常见合成方法其反应式如下(I)式,它是以3-甲基-4-氨基苯甲酸甲酯与正丁酰氯进行酰化反应得3,接着在浓硫酸和发烟硝酸的作用下硝化得4,再催化加氢得5,然后5在冰醋酸中进行分子内缩合关环反应得6,再经水解反应得7。7与N-甲基邻苯二胺在多聚磷酸中高温进行缩合反应得1。



(I)式

[0005] 但是,由于(I)式中的中间体7与N-甲基邻苯二胺的反应在多聚磷酸中高温150℃~160℃的环境下进行,反应时间在22~24h之间,并且杂质多、收率低,同时在后处理阶段需要使用大量的碱中和多聚磷酸,从而产生许多磷酸盐副产物,环保压力大。因此,亟需提供一种收率高、产品质量好、环保压力小的 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑合成方法。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并

咪唑的合成方法,使得最终得到的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的纯度更高、杂质减少、收率高,同时总合成的过程所需要的时间减少,并且减少了中间副产物的产生;整体的合成路线降低了环保压力,更加绿色环保。

[0007] 本发明的上述技术目的是通过以下技术方案得以实现的:

[0008] 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,包括如下步骤进行:

[0009] S1:酰化反应;将3-甲基-4-氨基苯甲酸溶解于有机溶剂内,然后在碱性助剂的条件下与酰化试剂在30~80℃下进行酰化反应,得到中间体II;

[0010] S2:硝化反应;将S1得到的中间体II内加入硝化剂,并且将反应温度控制在-10~30℃,加水结晶得到中间体III,所述中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸;

[0011] S3:缩合闭环;将S2得到的中间体III与N-甲基邻苯二胺在缩合剂的作用下反应得到中间体IV,并且反应温度控制为40~110℃;所述中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺;

[0012] S4:还原环合;将经过S3得到的中间体IV溶解于醇类溶剂内,在0.6Mpa~1.0Mpa以及60~100℃的条件下,在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱水关环,脱溶剂结晶得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑。

[0013] 通过采用上述技术方案,在合成2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑过程中,当得到中间体III、3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸后,先进行中间体III苯环上的羧基的闭环反应,然后再对苯环上的硝基加氢还原,同时进行脱水关环,从而避免了使用相关技术中提到的合成路线,一方面使得得到的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的杂质少、纯度高、收率高,另一方面,在后续处理阶段中不必再使用碱中和多聚磷酸,缩短了2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑合成的步骤,避免了相关技术中中间体2-正丙基-4-甲基-6-羧基-苯并咪唑与N-甲基邻苯二胺,从而使总体合成的过程所需要的时间减少,并且减少了中间副产物的产生;整体的合成路线降低了环保压力,更加绿色环保。

[0014] 作为本发明的进一步改进,所述S1中使用的3-甲基-4-氨基苯甲酸通过如下方法得到:先将3-甲基-4-硝基苯甲酸溶于甲醇内,然后在0.5Mpa~0.8Mpa的压强以及40~80℃的条件下,在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱溶剂得到3-甲基-4-氨基苯甲酸。

[0015] 现有的3-甲基-4-氨基苯甲酸是将3-甲基-4-硝基苯甲酸进行酯化反应,然后进行还原反应,最后还需经碱水解脱去酯基,反应步骤繁多,并且增了经济成本。本申请通过将3-甲基-4-硝基苯甲酸在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱溶剂直接得到3-甲基-4-氨基苯甲酸,减少了生产步骤,降低了生产成本。

[0016] 作为本发明的进一步改进,3-甲基-4-氨基苯甲酸制备的过程中所用的催化剂选用钨碳和雷尼镍中的一种,用量与3-甲基-4-硝基苯甲酸的质量比为1:(25~100)。

[0017] 作为本发明的进一步改进,所述S1中所用的有机溶剂选用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯以及二甲基四氢呋喃中的一种。

[0018] 作为本发明的进一步改进,所述S1中所用的碱性助剂选用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、三乙胺中的一种,用量与中间体I的摩尔比为(1.2~2):1。

[0019] 作为本发明的进一步改进,所述S2中所用的硝化剂选用浓硝酸和氧化钒三硝酸酯

中的一种;选用浓硝酸作硝化剂时,中间体 II 与硝化剂,60min后再加入浓硫酸,所述浓硝酸与浓硫酸的摩尔比为(3~4):1。

[0020] 作为本发明的进一步改进,所述S3中所用的缩合剂选用N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺和1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺盐酸盐中的一种,缩合剂的用量与中间体 III 的摩尔比为3:2。

[0021] 作为本发明的进一步改进,所述S4中所用的醇类溶剂选用甲醇、乙醇、异丙醇中的一种。

[0022] 作为本发明的进一步改进,所述S4中所用的催化剂选用钨碳和雷尼镍中的一种,用量与中间体 IV 的质量比为1:(25~100)。

[0023] 综上所述,本发明的优点和有益效果是:

[0024] 1、最终得到的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的纯度更高、杂质减少、收率高,同时总合成的过程所需要的时间减少,并且减少了中间副产物的产生;整体的合成路线降低了环保压力,更加绿色环保;

[0025] 2、通过将3-甲基-4-硝基苯甲酸在催化剂的作用下进行加氢还原反应,脱溶剂直接得到3-甲基-4-氨基苯甲酸,减少了生产步骤,降低了生产成本。

## 附图说明

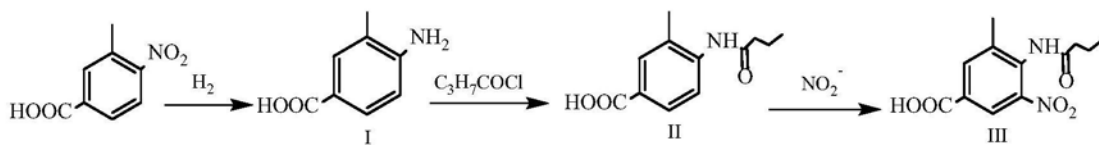
[0026] 图1为本发明2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法的流程图。

## 具体实施方式

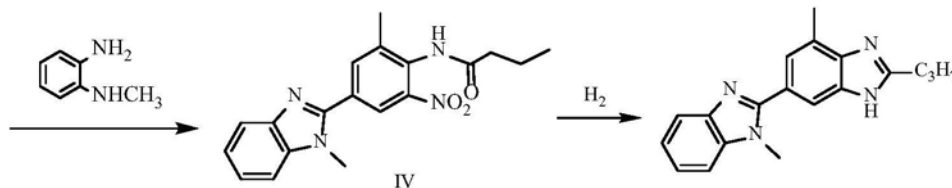
[0027] 下面结合附图和实施例,对本发明作进一步详细描述。

[0028] 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑是制备替米沙坦的必备中间体。国内外均对其有所研究,公认的合成路线如本文前述提到的合成路线,存在诸多问题,比如杂质多、收率低,且在后处理阶段需要大量的碱中和多聚磷酸,产生许多磷酸盐副产物,环保压力大。

[0029] 发明人经过了大量的研究,提供了一种如下的2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑的合成路线,从而成功的解决了本发明所要解决的技术问题。



[0030]



[0031] 实施例1:

[0032] 参照图1,一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方

法,包括如下步骤进行:

[0033] 3-甲基-4-氨基苯甲酸的制备:

[0034] 向2L的第一高压釜中加入3-甲基-4-硝基苯甲酸1.0mol、甲醇1.2L、催化剂4g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为0.7MPa,同时将高压釜内的搅拌转速调整为250转/分钟,温度60℃。持续搅拌反应10小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,第一高压釜内的反应液在50℃下减压回收至没有液体流出,烘干得到棕色固体中间体I的质量为145.3g,收率96.1%。催化剂选用钨碳,中间体I为3-甲基-4-氨基苯甲酸。

[0035] S1:酰化反应。

[0036] 向3L的第一四口反应瓶中加入0.8mol本实施例上述制备得到的中间体I、碱性助剂1.6mol和有机溶剂1L,有机溶剂选用三氯甲烷。搅拌均匀后滴加酰化试剂0.96mol,酰化试剂选用正丁酰氯,控制滴加速度1小时滴完。搅拌转速为300转/分钟,正丁酰氯滴完后控温62℃回流反应,反应3小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,继续搅拌2.5小时至反应液澄清,停止搅拌。静置分层,分取上层水相,用盐酸调节pH至3,有固体析出,然后过滤得到类白色固体,烘干得到中间体II的质量为147.1g,收率83.1%。碱性助剂选用NaOH,中间体II为3-甲基-4-丁酰氨基苯甲酸。

[0037] S2:硝化反应。

[0038] 向3L的第二四口反应瓶中加入0.5molS1得到的中间体II和三氯甲烷0.6L,搅拌冷却至0℃以下,然后开始滴加硝化剂3.0mol,控制滴加速度2小时滴完,滴加过程中控制反应液温度不超过10℃,滴完后控温-10~10℃搅拌60min,再滴加1.0mol浓硫酸,控制滴加速度2小时滴完,滴加过程中控制反应液温度不超过20℃。滴完后保温反应40min后,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,持续搅拌2小时,过滤得到黄色固体,烘干得到中间体III的质量为99.6g,收率74.8%。硝化剂选用发烟硝酸,中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸。

[0039] S3:缩合闭环。

[0040] 向3L的第三四口反应瓶中加入0.4molS2得到的中间体III、缩合剂0.6mol和2-甲基四氢呋喃0.8L,搅拌均匀后加热至80℃。回流搅拌30min后,滴加含有0.48mol N-甲基邻苯二胺的2-甲基四氢呋喃溶液,其中2-甲基四氢呋喃的添加量为0.4L,控制滴加速度30min滴完,滴加完毕后继续保温回流。反应8小时后,TLC跟踪点板至中间体III的斑点消失。反应结束后,冷却至室温,加入0.8L水继续搅拌1h,用盐酸调节pH至4,有固体析出,过滤得到黄色固体,用水搅拌打浆后,过滤,烘干得到中间体IV的质量为110.7g,收率78.5%。缩合剂选用N,N'-二异丙基碳二亚胺,中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺。

[0041] S4:还原环合。

[0042] 向2L的第二高压釜中加入0.25molS3得到的中间体IV、异丙醇0.8L、催化剂3g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为0.8MPa,搅拌转速250转/分钟,温度100℃。持续搅拌反应12小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,反应液在50℃下减压蒸除一半异丙醇。将剩余物搅拌升温至回流,加入水300ml,搅拌冷却结晶2小时后,过滤得类白色固体,烘干得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基

苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑66.3g, 收率82.3%。催化剂选用钨碳。

[0043] 实施例2:

[0044] 一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑的合成方法, 包括如下步骤进行:

[0045] 3-甲基-4-氨基苯甲酸的制备:

[0046] 向2L的第一高压釜中加入3-甲基-4-硝基苯甲酸1.0mol、甲醇1.2L、催化剂6g, 搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次, 再用氢气置换3次, 控制氢气压力为0.5MPa, 同时将第一高压釜内的搅拌转速调整为250转/分钟, 温度40℃。持续搅拌反应10小时后, TLC跟踪点板。反应结束后, 过滤除去催化剂, 第一高压釜内的反应液在50℃下减压回收至没有液体流出, 烘干得到棕色固体中间体I的质量为142.4g, 收率94.2%。催化剂选用钨碳, 中间体I为3-甲基-4-氨基苯甲酸。

[0047] S1: 酰化反应。

[0048] 向3L的第一四口反应瓶中加入0.8mol本实施例上述制备得到的中间体I、碱性助剂1.12mol和有机溶剂1L, 有机溶剂选用甲苯。搅拌均匀后滴加酰化试剂0.96mol, 酰化试剂选用正丁酰氯, 控制滴加速度1小时滴完。搅拌转速为300 转/分钟, 正丁酰氯滴完后控温30℃回流反应, 反应3小时后, TLC跟踪点板。反应结束后, 加入0.8L水, 继续搅拌1.5小时至反应液澄清, 停止搅拌。静置分层, 分取上层水相, 用盐酸调节pH至3, 有固体析出, 然后过滤得到类白色固体, 烘干得到中间体II的质量为147.8g, 收率83.5%。碱性助剂选用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 中间体II为3-甲基-4-丁酰氨基苯甲酸。

[0049] S2: 硝化反应。

[0050] 向3L的第二四口反应瓶中加入0.5molS1得到的中间体II和二氯甲烷0.6L, 搅拌冷却至0℃以下, 然后开始滴加硝化剂4.0mol, 控制滴加速度2小时滴完, 滴加过程中控制反应液温度不超过5℃, 滴完后控温-10~5℃搅拌60min, 再滴加1.0mol浓硫酸, 控制滴加速度2小时滴完, 滴加过程中控制反应液温度不超过10℃。滴完后保温反应40min后, TLC跟踪点板。反应结束后, 加入0.8L水, 持续搅拌3小时, 过滤得到黄色固体, 烘干得到中间体III的质量为101.4g, 收率76.2%。硝化剂选用发烟硝酸, 中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸。

[0051] S3: 缩合闭环。

[0052] 向3L的第三四口反应瓶中加入0.4molS2得到的中间体III、缩合剂0.6mol 和二氯甲烷0.8L, 搅拌均匀后加热至40℃。回流搅拌30min后, 滴加含有0.48mol N-甲基邻苯二胺的二氯甲烷溶液, 其中二氯甲烷的添加量为0.4L, 控制滴加速度30min滴完, 滴加完毕后继续保温回流。反应3小时后, TLC跟踪点板至中间体III的斑点消失。反应结束后, 冷却至40℃以下减压浓缩至无液体流出, 向剩余的物料中加入0.8L乙醇, 搅拌加热至80℃, 回流反应5h后, 冷却至室温, 加入0.8L水继续搅拌1h, 有固体析出, 过滤得到黄色固体, 烘干得到中间体IV的质量为101.9g, 收率72.3%。缩合剂选用1-乙基-3-(3-二甲基丙胺) 碳二亚胺盐酸盐, 中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺。

[0053] S4: 还原环合。

[0054] 向2L的第二高压釜中加入0.25molS3得到的中间体IV、甲醇0.8L、催化剂 2g, 搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次, 再用氢气置换3次, 控制氢气压力为0.6MPa, 搅

拌转速250转/分钟,温度60℃。持续搅拌反应12小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,反应液在50℃下减压蒸除一半甲醇。将剩余物搅拌升温至回流,加入水300ml,搅拌冷却结晶2小时后,过滤得类白色固体,烘干得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑59.4g,收率73.7%。催化剂选用钨碳。

[0055] 实施例3:

[0056] 一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,包括如下步骤进行:

[0057] 3-甲基-4-氨基苯甲酸的制备:

[0058] 向2L的第一高压釜中加入3-甲基-4-硝基苯甲酸1.0mol、甲醇1.2L、催化剂6g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为0.5MPa,同时将高压釜内的搅拌转速调整为250转/分钟,温度80℃。持续搅拌反应10小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,高压釜内的反应液在50℃下减压回收至没有液体流出,烘干得到棕色固体中间体I的质量为143.9g,收率95.2%。催化剂选用钨碳,中间体I为3-甲基-4-氨基苯甲酸。

[0059] S1:酰化反应。

[0060] 向3L的第一四口反应瓶中加入0.8mol本实施例上述制备得到的中间体I、碱性助剂1.2mol和有机溶剂1L,有机溶剂选用二甲基四氢呋喃。搅拌均匀后滴加酰化试剂0.96mol,酰化试剂选用正丁酰氯,控制滴加速度1小时滴完。搅拌转速为300转/分钟,正丁酰氯滴完后控温80℃回流反应,反应5小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,继续搅拌1.5小时至反应液澄清,停止搅拌。静置分层,分取上层水相,用盐酸调节pH至3,有固体析出,然后过滤得到类白色固体,烘干得到中间体II的质量为139.1g,收率78.6%。碱性助剂选用三乙胺,中间体II为3-甲基-4-丁酰氨基苯甲酸。

[0061] S2:硝化反应。

[0062] 向3L的第二四口反应瓶中加入0.5molS1得到的中间体II和二氯甲烷0.6L,搅拌冷却至5℃以下,然后开始滴加硝化剂,控制滴加速度2小时滴完,滴加过程中控制反应液温度不超过15℃,滴完后控温5~15℃搅拌保温反应60min后,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,持续搅拌2小时,过滤得到浅黄色固体,烘干得到中间体III的质量为109.3g,收率82.1%。硝化剂选用氧化钒三硝酸酯的二氯甲烷溶液,其中氧化钒三硝酸酯含有0.3mol,二氯甲烷含有0.4L,中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸。

[0063] S3:缩合闭环。

[0064] 向3L的第三四口反应瓶中加入0.4molS2得到的中间体III、缩合剂0.6mol和三氯甲烷0.8L,搅拌均匀后加热至62℃。回流搅拌30min后,滴加含有0.48mol N-甲基邻苯二胺的二氯甲烷溶液,其中二氯甲烷的添加量为0.4L,控制滴加速度30min滴完,滴加完毕后继续保温回流。反应8小时后,TLC跟踪点板至中间体III的斑点消失。反应结束后,冷却至室温,过滤除去副产物,加入0.8L水继续搅拌1h,用盐酸调节pH至4,有固体析出,过滤得到黄色固体,用水搅拌打浆后,过滤,水淋洗,烘干得到中间体IV的质量为89.1g,收率63.2%。缩合剂选用N,N'-二环己基碳二亚胺,中间体IV为N-[2-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺。

[0065] S4:还原环合。



[0066] 向2L的第二高压釜中加入0.25molS3得到的中间体IV、乙醇0.8L、催化剂 2g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为1.0MPa,搅拌转速250转/分钟,温度80℃。持续搅拌反应10小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,反应液在50℃下减压蒸除一半乙醇。将剩余物搅拌升温至回流,加入水300ml,搅拌冷却结晶2小时后,过滤得类白色固体,烘干得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑66.3g,收率82.3%。催化剂选用雷尼镍。

[0067] 实施例4:

[0068] 一种2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成方法,包括如下步骤进行:

[0069] 3-甲基-4-氨基苯甲酸的制备:

[0070] 向2L的第一高压釜中加入3-甲基-4硝基苯甲酸1.0mol、甲醇1.2L、催化剂3g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为0.8MPa,同时将第一高压釜内的搅拌转速调整为250转/分钟,温度70℃。持续搅拌反应10小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,第一高压釜内的反应液在50℃下减压回收至没有液体流出,烘干得到棕色固体中间体I的质量为143.2g,收率94.7%。催化剂选用雷尼镍,中间体I为 3-甲基-4-氨基苯甲酸。

[0071] S1:酰化反应。

[0072] 向3L的第一四口反应瓶中加入0.8mol本实施例上述制备得到的中间体I、碱性助剂1.12mol和有机溶剂1L,有机溶剂选用二氯甲烷。搅拌均匀后滴加酰化试剂0.96mol,酰化试剂选用正丁酰氯,控制滴加速度1小时滴完。搅拌转速为300转/分钟,正丁酰氯滴完后控温40℃回流反应,反应3小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,继续搅拌2.5小时至反应液澄清,停止搅拌。静置分层,分取上层水相,用盐酸调节pH至3,有固体析出,然后过滤得到类白色固体,烘干得到中间体II的质量为150.3g,收率84.9%。碱性助剂选用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,中间体II为3-甲基-4-丁酰氨基苯甲酸。

[0073] S2:硝化反应。

[0074] 向3L的第二四口反应瓶中加入0.5molS1得到的中间体II和二氯甲烷0.6L,搅拌冷却至10℃以下,然后开始滴加硝化剂,控制滴加速度2小时滴完,滴加过程中控制反应液温度不超过30℃,滴完后控温10~30℃,并且保温持续搅拌 60min,TLC跟踪点板。反应结束后,加入0.8L水,持续搅拌2小时,过滤得到浅黄色固体,烘干得到中间体III的质量为110.9g,收率83.3%。硝化剂选用氧化钒三硝酸酯的二氯甲烷溶液,其中氧化钒三硝酸酯含有0.3mol,二氯甲烷含有0.4L,中间体III为3-甲基-4-丁酰氨基-5-硝基苯甲酸。

[0075] S3:缩合闭环。

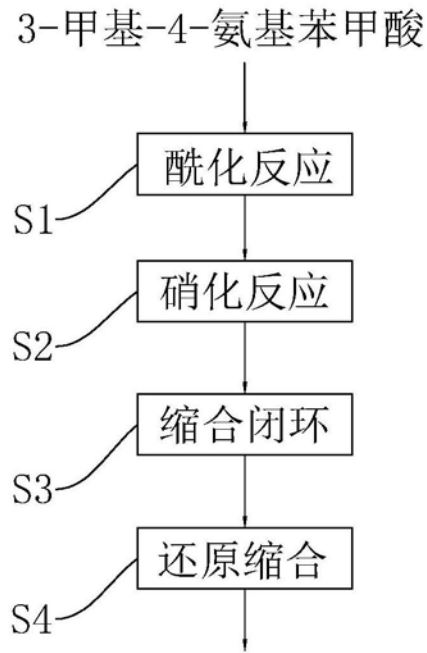
[0076] 向3L的第三四口反应瓶中加入0.4molS2得到的中间体III、缩合剂0.6mol 和N,N'-二甲基甲酰胺0.6L,搅拌均匀后加热至100℃。搅拌30min后,滴加含0.48mol N-甲基邻苯二胺的N,N'-二甲基甲酰胺溶液,其中N,N'-二甲基甲酰胺的添加量为0.2L,控制滴加速度30min滴完,滴加完毕后继续保温回流。反应8小时后,TLC跟踪点板至中间体III的斑点消失。反应结束后,冷却至室温,加入1.2L水继续搅拌1h,有固体析出,用盐酸调节pH至4,有固体析出,冷却降温至5℃,过滤得到黄色固体,用水搅拌打浆后,过滤烘干得到中间体IV的质量为111.8g,收率79.3%。缩合剂选用N,N'-二异丙基碳二亚胺,中间体IV为 N-[2-甲基-4-

(1-甲基苯并咪唑)-2-基-6-硝基苯基]-丁酰胺。

[0077] S4:还原环合。

[0078] 向2L的第二高压釜中加入0.25molS3得到的中间体IV、异丙醇0.8L、催化剂3g,搅拌均匀后关闭高压釜盖。然后用氮气置换3次,再用氢气置换3次,控制氢气压力为0.8MPa,搅拌转速250转/分钟,温度110℃。持续搅拌反应10 小时后,TLC跟踪点板。反应结束后,过滤除去催化剂,反应液在50℃下减压蒸除一半甲醇。将剩余物搅拌升温至回流,加入水300ml,搅拌冷却结晶3小时后,过滤得类白色固体,烘干得到2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑65.9g,收率81.8%。催化剂选用钨碳。

[0079] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,本发明的保护范围并不仅限于上述实施例,凡属于本发明思路下的技术方案均属于本发明的保护范围。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理前提下的若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。



2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑

图1