



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112898130 B

(45) 授权公告日 2023.05.16

(21) 申请号 202110213187.3

(22) 申请日 2021.02.26

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112898130 A

(43) 申请公布日 2021.06.04

(73) 专利权人 太原理工大学

地址 030024 山西省太原市迎泽西大街79号

(72) 发明人 叶翠平 郭美鑫 李文英 梁美生

(74) 专利代理机构 太原华弈知识产权代理事务

所 14108

专利代理师 李毅

(51) Int. Cl.

C07C 33/34 (2006.01)

C07C 29/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1884242 A, 2006.12.27

CN 102850187 A, 2013.01.02

CN 103351280 A, 2013.10.16

CN 104649866 A, 2015.05.27

审查员 张保集

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种高选择性合成9-芴甲醇的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高选择性合成9-芴甲醇的方法,是先将芴在乙醇钠乙醇溶液碱催化剂存在下的DMSO溶剂体系中50~55℃加热溶解后,加入酰基化试剂甲酸乙酯,同样温度下酰基化反应制备9-芴甲醛,再加入可溶性金属无机盐助剂,然后利用 NaBH_4 进行还原反应,调节反应液pH值至中性析出9-芴甲醇固体沉淀。本发明方法利用一段温度使芴完全转化,并通过加入可溶性金属无机盐助剂,不经溶剂转换就可以高选择性地还原得到9-芴甲醇,并在缩短反应时间的前提下提高了9-芴甲醇的收率。

1. 一种合成9-芴甲醇的方法,其特征是:

1)、按照芴:乙醇钠:甲酸乙酯的物质的量比为1:(1.6~2.1):(1.4~2.3),先以芴为原料,在乙醇钠乙醇溶液碱催化剂存在下的DMSO溶剂体系中50~55℃加热溶解后,加入酰基化试剂甲酸乙酯,同样温度下进行酰基化反应,制备得到9-芴甲醛,待芴完全转化后加水淬灭反应,得到9-芴甲醛的DMSO-碱水溶液;

2)、按照芴:硼氢化钠:可溶性金属无机盐助剂的物质的量比为1:(1.0~1.5):(1.5~2.0),向上述9-芴甲醛的DMSO-碱水溶液中加入可溶性金属无机盐助剂得到悬浊液,然后加入 NaBH_4 进行还原反应90~120min,反应结束后调节反应液的pH值至中性,以析出9-芴甲醇固体沉淀;

其中,所述的可溶性金属无机盐是 CaCl_2 、 BaCl_2 、 ZnCl_2 或 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 。

2. 根据权利要求1所述的合成9-芴甲醇的方法,其特征是所述乙醇钠乙醇溶液的质量分数为20%。

3. 根据权利要求1所述的合成9-芴甲醇的方法,其特征是所述酰基化反应是在氮气保护下反应65~80min。

4. 根据权利要求1所述的合成9-芴甲醇的方法,其特征是在酰基化反应结束后,加入与溶剂DMSO等体积的水淬灭反应。

5. 根据权利要求1所述的合成9-芴甲醇的方法,其特征是以1~2mol/L的稀盐酸溶液调节反应液的pH值至7.0~7.5。

6. 根据权利要求1所述的合成9-芴甲醇的方法,其特征是对制备的9-芴甲醇进行重结晶精制。

一种高选择性合成9-芴甲醇的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备9-芴甲醇的方法,特别是涉及一种以芴为原料制备9-芴甲醇的方法。

背景技术

[0002] 9-芴甲醇是制备多肽Fmoc保护剂的原料,用作羧基保护剂,齐格勒-纳塔催化剂的内给电子体等。同时,9-芴甲醇作为一种非常重要的化工中间体,在生物医药、功能性色素及高分子等领域的应用日趋广泛,需求量不断增大。而芴是煤焦油的主要成分,在煤焦油中的含量为1~2%。我国拥有丰富的芴资源,以廉价的芴为原料来生产高附加值的9-芴甲醇具有重要意义。

[0003] 目前以芴为原料合成9-芴甲醇的方法主要包括一步合成法和两步合成法。

[0004] 其中的一步合成法是在强碱催化剂如正丁基锂、甲醇钠等存在下,以芴与甲醛或多聚甲醛进行反应,直接合成9-芴甲醇,合成产率72~74%。

[0005] 一步法合成9-芴甲醇,无需将生成的9-芴甲醛分离出来,优点是反应步骤少、工艺简单。但缺点是催化剂正丁基锂是一种价格昂贵的强碱性催化剂,其性质极其活泼,遇水及合成过程中会释放出可燃气体,在储存、运输和生产过程中安全隐患大,对设备及操作技术要求程度高,因此,一步合成法合成9-芴甲醇的成本非常高。

[0006] 此外,理论上讲,通过控制羟甲基化试剂甲醛的用量,即可采用一步法控制反应从芴开始直接生成9-芴甲醇。然而,以甲醛/多聚甲醛为羟甲基化试剂,一步法进行芴羟甲基化的过程中,会同时生成9-芴甲醇、9,9-双羟甲基芴两种产物,且产物在碱性条件下极易生成不溶、不熔的树脂状粘稠副产物,导致目标产物9-芴甲醇很难分离和提纯。

[0007] 两步合成法是合成9-芴甲醇的主要方法,也是目前实现产业化的方法。该方法第一步是先在甲醇钠、乙醇钠或乙醇钠乙醇溶液等强碱催化剂的作用下,使芴9位上的一个氢以质子的形式脱去,生成芴负离子后,再与酰基化试剂甲酸乙酯进行甲酰化反应,加水淬灭反应后,制备得到9-芴甲醛;第二步是使用金属硼氢化物、甲醛或多聚甲醛等还原剂将9-芴甲醛还原成9-芴甲醇,收率从36.7~75.36%不等。

[0008] 上述第一步采用甲酸乙酯作为酰基化试剂,由于甲酸乙酯的沸点较低,为了减少溶剂损失,需要在低温下进行。常用的方法是先在较高温度下使芴转化为芴负离子,然后降低温度加入甲酸乙酯反应生成9-芴甲醛。由于反应需要在两个不同的温度下进行,操作过程有一定的难度。

[0009] 第二步还原反应中,以甲醛为还原剂时的副产物较多,其选择性低且反应条件不易控制;而以金属硼氢化物为还原剂虽然选择性高,副产物少,但由于硼氢化钠在水中容易水解,需要将9-芴甲醛从水淬灭的酰基化反应体系中分离出来,再溶于甲醇、乙醇等溶剂中进行还原,故而必须涉及一个溶剂转换的过程,增加了操作的复杂性。

[0010] 因此,目前报道的两步法合成9-芴甲醇方法周期长、工艺复杂。

发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种高选择性合成9-芴甲醇的方法,并在提高9-芴甲醇选择性的同时,缩短反应时间,简化合成工艺。

[0012] 本发明所述的高选择性合成9-芴甲醇的方法是:

[0013] 1)、按照芴:乙醇钠:甲酸乙酯的物质的量比为1:(1.6~2.1):(1.4~2.3),先以芴为原料,在乙醇钠乙醇溶液碱催化剂存在下的DMSO溶剂体系中50~55℃加热溶解后,加入酰基化试剂甲酸乙酯,同样温度下进行酰基化反应,制备得到9-芴甲醛,待芴完全转化后加水淬灭反应,得到9-芴甲醛的DMSO-碱水溶液;

[0014] 2)、按照芴:硼氢化钠:可溶性金属无机盐助剂的物质的量比为1:(1.0~1.5):(1.5~2.0),向上述9-芴甲醛的DMSO-碱水溶液中加入可溶性金属无机盐助剂得到悬浊液,然后加入 NaBH_4 进行还原反应,反应结束后调节反应液的pH值至中性,以析出9-芴甲醇固体沉淀。

[0015] 其中,所述的可溶性金属无机盐包括但不限于是 CaCl_2 、 BaCl_2 、 ZnCl_2 或 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 。

[0016] 进一步地,本发明优选采用质量分数20%的乙醇钠乙醇溶液作为碱催化剂。

[0017] 本发明所述方法中,所述酰基化反应是在氮气保护下进行,优选的反应时间为65~80min。

[0018] 本发明所述方法中,在酰基化反应结束后,优选加入与溶剂DMSO等体积的水用以淬灭反应。

[0019] 本发明所述方法中,所述还原反应的时间优选为90~120min。

[0020] 本发明所述方法中,优选在还原反应结束后,加入1~2mol/L的稀盐酸溶液调节反应液的pH值至7.0~7.5。

[0021] 进一步地,本发明析出9-芴甲醇固体沉淀后的反应液中仍然有少量的9-芴甲醇产物存在,可以在过滤出9-芴甲醇固体沉淀后的滤液中加入冰块静置过夜,以析出其中一部分的9-芴甲醇,剩余的滤液再用乙酸乙酯萃取,萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去溶剂乙酸乙酯,得到剩余的9-芴甲醇。

[0022] 本发明方法还包括对所制备的9-芴甲醇进行精制。可以采用各种常规的精制方式,包括但不限于是重结晶、柱层析、蒸馏等方法。

[0023] 优选地,本发明是采用重结晶的方式。用于重结晶的溶剂为对9-芴甲醇具有较小溶解性的溶剂,例如可以是环己烷、正庚烷、甲苯或石油醚等,本发明优选使用环己烷。

[0024] 本发明的9-芴甲醇合成方法首先是在芴甲酰化生成9-芴甲醛的阶段使用甲酸乙酯,并采用一段温度即可使芴完全转化,避免了现有技术为缩短反应时间进行的温度转换,即芴制芴负离子阶段在较高温度如75℃下反应30~60min,芴负离子的酰基化反应在较低温度53℃下反应100~120min的操作模式,以高介电常数的DMSO为溶剂,乙醇钠乙醇溶液为碱催化剂,通过调控优化芴与碱催化剂和酰基化试剂的物料配比,使得酰基化反应阶段在50~55℃的一段温度下反应65~80min,就可以使芴完全转化。

[0025] 进而,本发明在加水淬灭反应后,9-芴甲醛还原为9-芴甲醇的反应阶段,以硼氢化钠为还原剂,通过先加入可溶性金属无机盐助剂的方式,不需经过溶剂转换,就可以使9-芴甲醛高选择性地还原为9-芴甲醇,在简化了操作步骤的同时,提高了还原效率,降低了硼氢化钠用量对还原产物的影响,在相同硼氢化钠用量的情况下,9-芴甲醇的选择性从90%左右

提高到近100%，收率也从90%左右提高到约98%，而反应时间却从180min以上缩短为120min以内。

具体实施方式

[0026] 下面结合实施例对本发明的具体实施方式作进一步描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案，而不是限制本发明的保护范围。本领域普通技术人员在不脱离本发明原理和宗旨的情况下，针对这些实施例进行的各种变化、修改、替换和变型，均应包含在本发明的保护范围之内。

[0027] 实施例1。

[0028] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g茈，20mL DMSO，在300r/min的搅拌速率下加热至55℃，待固体溶解后，加入7mL 20%乙醇钠-乙醇溶液，缓慢加入1.2mL甲酸乙酯，于氮气保护下反应70min，加水20mL淬灭终止反应，制备得到9-茈甲醛。

[0029] 撤掉冷凝管和氮气，向得到的9-茈甲醛的DMSO溶液中加入1.65g CaCl_2 ，搅拌形成均一的悬浊液，再加入0.46g硼氢化钠。常温反应90min后，取反应液利用GC检测，9-茈甲醇含量近100%。

[0030] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0~7.5，析出9-茈甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-茈甲醇后，干燥得到9-茈甲醇。

[0031] 在过滤后的滤液中加入冰块，静置过夜，抽滤，再得到一部分9-茈甲醇。

[0032] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液，获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后，旋蒸除去乙酸乙酯，得9-茈甲醇。

[0033] 将三部分产物合并，使用环己烷进行重结晶，得到纯度大于99%的白色针状固体9-茈甲醇，计算收率为98.14%。

[0034] 实施例2。

[0035] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g茈，20mL DMSO，在300r/min的搅拌速率下加热至50℃，待固体溶解后，加入8mL 20%乙醇钠-乙醇溶液，缓慢加入2mL甲酸乙酯，于氮气保护下反应65min，加水20mL淬灭终止反应，制备得到9-茈甲醛。

[0036] 撤掉冷凝管和氮气，向得到的9-茈甲醛的DMSO溶液中加入2.22g CaCl_2 ，搅拌形成均一的悬浊液，再加入0.57g硼氢化钠。常温反应90min后，取反应液利用GC检测，9-茈甲醇含量近100%。

[0037] 以1mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0~7.5，析出9-茈甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-茈甲醇后，干燥得到9-茈甲醇。

[0038] 在过滤后的滤液中加入冰块，静置过夜，抽滤，再得到一部分9-茈甲醇。

[0039] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液，获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后，旋蒸除去乙酸乙酯，得9-茈甲醇。

[0040] 将三部分产物合并，使用环己烷进行重结晶，得到纯度大于99%的白色针状固体9-茈甲醇，计算收率为98.06%。

[0041] 实施例3。

[0042] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g茈，25mL DMSO，在300r/min的搅拌速率下加热至50℃，待固体溶解后，加入8mL 20%乙醇钠-乙醇溶液，缓慢加入2mL

甲酸乙酯,于氮气保护下反应65min,加水25mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0043] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入2.46g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$,搅拌形成均一的悬浊液,再加入0.38g硼氢化钠。常温反应120min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量近100%。

[0044] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0~7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0045] 在过滤后的滤液中加入冰块,静置过夜,抽滤,再得到一部分9-芴甲醇。

[0046] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0047] 将三部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,得到纯度大于99%的白色针状固体9-芴甲醇,计算收率为97.83%。

[0048] 实施例4。

[0049] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g芴,25mL DMSO,在300r/min的搅拌速率下加热至50℃,待固体溶解后,加入7mL 20%乙醇钠-乙醇溶液,缓慢加入1.2mL甲酸乙酯,于氮气保护下反应70min,加水25mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0050] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入3.66g $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,搅拌形成均一的悬浊液,再加入0.49g硼氢化钠。常温反应90min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量近100%。

[0051] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0~7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0052] 在过滤后的滤液中加入冰块,静置过夜,抽滤,再得到一部分9-芴甲醇。

[0053] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0054] 将三部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,得到纯度大于99%的白色针状固体9-芴甲醇,计算收率为97.96%。

[0055] 实施例5。

[0056] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g芴,25mL DMSO,在300r/min的搅拌速率下加热至50℃,待固体溶解后,加入7mL 20%乙醇钠-乙醇溶液,缓慢加入1.2mL甲酸乙酯,于氮气保护下反应80min,加水25mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0057] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入2.04g ZnCl_2 ,搅拌形成均一的悬浊液,再加入0.46g硼氢化钠。常温反应120min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量近100%。

[0058] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0~7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0059] 在过滤后的滤液中加入冰块,静置过夜,抽滤,再得到一部分9-芴甲醇。

[0060] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0061] 将三部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,得到纯度大于99%的白色针状固体9-芴甲醇,计算收率为97.62%。

[0062] 通过以上实施例1~5可知,在还原阶段不经溶剂转换,在使用硼氢化钠之前加入可溶性金属无机盐助剂,可以有效抑制副产物的生成,使9-芴甲醇的选择性和收率增加,9-芴甲醇的选择性接近100%,收率最高可达98.14%。

[0063] 比较例1。

[0064] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g芴,20mL DMSO,在300r/min的搅拌速率下加热至50℃,待固体溶解后,加入7mL 20%乙醇钠-乙醇溶液,缓慢加入1.2mL甲酸乙酯,于氮气保护下反应80min,加水20mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0065] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入0.46g硼氢化钠。常温反应180min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量92.26%。

[0066] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0-7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0067] 在过滤后的滤液中加入冰块,静置过夜,抽滤,再得到一部分9-芴甲醇。

[0068] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0069] 将三部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,计算9-芴甲醇的收率为90.38%。

[0070] 比较例2。

[0071] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g芴,20mL DMSO,在300r/min的搅拌速率下加热至50℃,待固体溶解后,加入7mL 20%乙醇钠-乙醇溶液,缓慢加入2mL甲酸乙酯,于氮气保护下反应70min,加水20mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0072] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入0.38g硼氢化钠。常温反应240min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量90.08%。

[0073] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0-7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0074] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0075] 将两部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,计算9-芴甲醇的收率为88.29%。

[0076] 比较例3。

[0077] 在装有磁力搅拌器和冷凝管的夹套反应器中加入1.66g芴,25mL DMSO,在300r/min的搅拌速率下加热至50℃,待固体溶解后,加入8mL 20%乙醇钠-乙醇溶液,缓慢加入2mL甲酸乙酯,于氮气保护下反应65min,加水25mL淬灭终止反应,制备得到9-芴甲醛。

[0078] 撤掉冷凝管和氮气,向得到的9-芴甲醛的DMSO溶液中加入0.57g硼氢化钠。常温反应180min后,取反应液利用GC检测,9-芴甲醇含量89.23%。

[0079] 以2mol/L HCl溶液调节反应液的pH值为7.0-7.5,析出9-芴甲醇白色固体沉淀。过滤出固体9-芴甲醇后,干燥得到9-芴甲醇。

[0080] 用乙酸乙酯萃取剩余的滤液,获得的萃取液经水洗、无水硫酸镁干燥后,旋蒸除去乙酸乙酯,得9-芴甲醇。

[0081] 将两部分产物合并,使用环己烷进行重结晶,计算9-芴甲醇的收率为87.24%。

[0082] 通过比较例1~3可知,在还原阶段不加入可溶性金属无机盐助剂,不经溶剂转换就直接使用硼氢化钠进行还原反应,制备9-芴甲醇的选择性和收率均仅有90%左右,明显低

于上述实施例。