



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106977368 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(21)申请号 201710137259.4

(22)申请日 2017.03.09

(71)申请人 康化(上海)新药研发有限公司

地址 200231 上海市徐汇区银都路388号4
号楼

(72)发明人 徐红岩 陈兵

(74)专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113

代理人 张劲风

(51) Int. Cl.

C07C 27/02(2006.01)

C07C 33/34(2006.01)

C07B 57/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

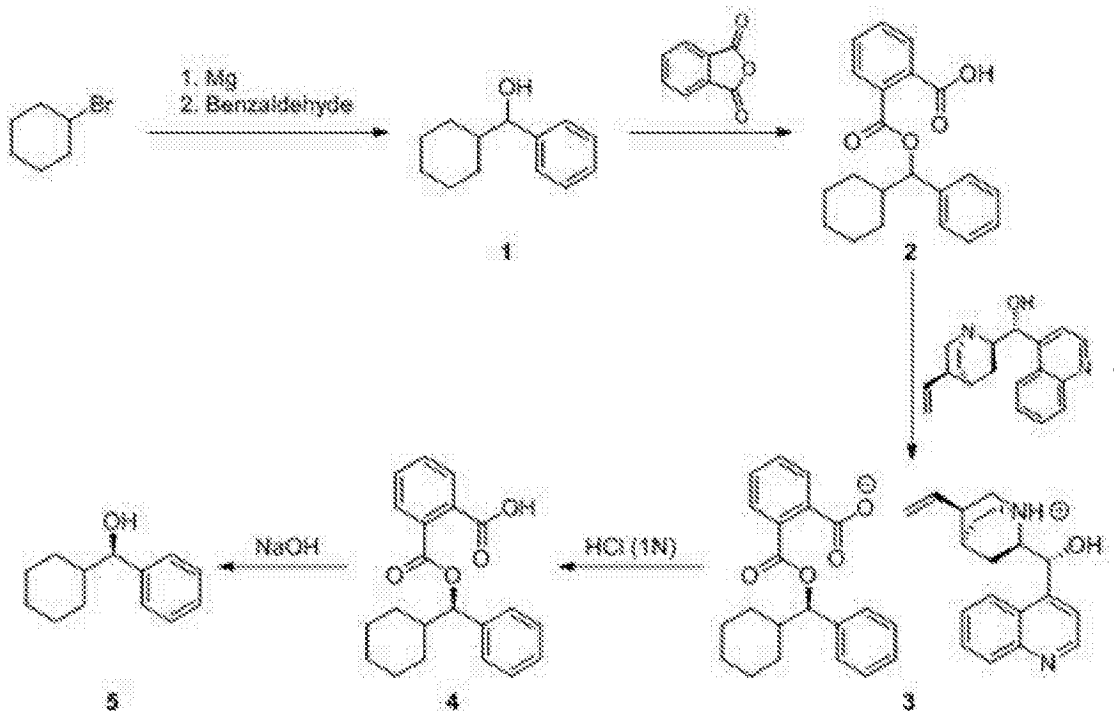
(54)发明名称

一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法

(57)摘要

本发明涉及一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法。主要解决苯基环己基甲醇不对称合成法需要选用特殊试剂,酶解拆分法存在工业使用局限性的技术问题。本发明的技术方案是,一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,包括以下步骤:溴代环己烷做成格氏试剂与苯甲醛反应后,通过先和邻苯二甲酸酐反应生成苯甲酸衍生物,再用手性辛可尼定化学拆分这个苯甲酸衍生物,用稀盐酸除去辛可尼定,最后用碱将邻苯二甲酸基团拆解下来,经萃取、干燥、过滤浓缩即可获得光学纯的苯基环己基甲醇产品。

1. 一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是包括以下步骤:第一步,将溴代环己烷做成格式试剂和苯甲醛反应得到化合物1,第二步,化合物1和邻苯二甲酸酐反应生成苯甲酸衍生物化合物2,第三步,化合物2再用手性辛可尼定化学拆分这个苯甲酸衍生物得到化合物3,第四步,化合物3用稀盐酸除去辛可尼定得到化合物4,第五步,化合物4用碱将邻苯二甲酸基团拆解下来,经萃取、干燥、过滤浓缩即可获得光学纯的苯基环己基甲醇产品;反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是第一步在溶剂四氢呋喃中冰浴下反应。

3. 根据权利要求1所述的一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是第二步需在二氯甲烷和三乙胺混合溶剂中反应,并加入催化量的4-二甲氨基吡啶。

4. 根据权利要求1所述的一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是第三步需在溶剂丙酮中冰浴下反应。

5. 根据权利要求1所述的一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是第四步所述的稀盐酸为1N盐酸。

6. 根据权利要求1所述的一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,其特征是第五步所述的碱为氢氧化钠固体。

一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法

技术领域

[0001] 本发明专利涉及到手性化合物的拆分,尤其是对于有苯基环己基甲醇特征的光学纯化合物的拆分。

背景技术

[0002] 光学纯苯基环己基甲醇类衍生物,作为多功能的有机合成片段广泛应用于制药领域,农化物,以及液晶产品中。比如,LITOSH, Vladislav;等人研究了从光学纯苯基环己基甲醇出发,合成脱氧尿嘧啶核苷化合物,具有抗癌活性;K. A. Woerpel等人用苯基环己基甲醇衍生物研究了细胞毒性和这类化合物的关系;Hiromasa Hashimoto等人研究了苯基环己基甲醇治疗骨质疏松症。

[0003] 基于苯基环己基甲醇化合物的广泛应用领域,很多方法已被报道。这些已经报道的方法答题可以分成两类:不对称合成和酶解拆分。

[0004] 比如说,Jingxing Gao等人报道了在手性配体的作用下氧化动力学拆分手性苯基环己基甲醇的方法,但是用到了手性配体,以及Ru和Ir金属试剂,限制了这种方法在工业上的应用;Armido Studer等人也报道了转酯化拆分的方法,但是也要用到一些特殊试剂,限制了工业化应用。

[0005] 而相比之下,酶解反应的条件则温和的多。在酶的作用下,拆分两种对映异构体或者动态动力学拆分以获得单一构型的化合物是一个研究热点。比如:Takashi Sakai等人报道了用脂肪酶Lipase PS-C II, Lipase LIP, 以及Chirazyme L-2拆分苯基环己基甲醇,但是往往一种酶只能制备一种构型的化合物。而且这类酶促反应对酶的使用量要求较高,需要使用过量的酶。如果该酶不能回收利用的话,在工业生产上的使用局限性还是比较明显的。

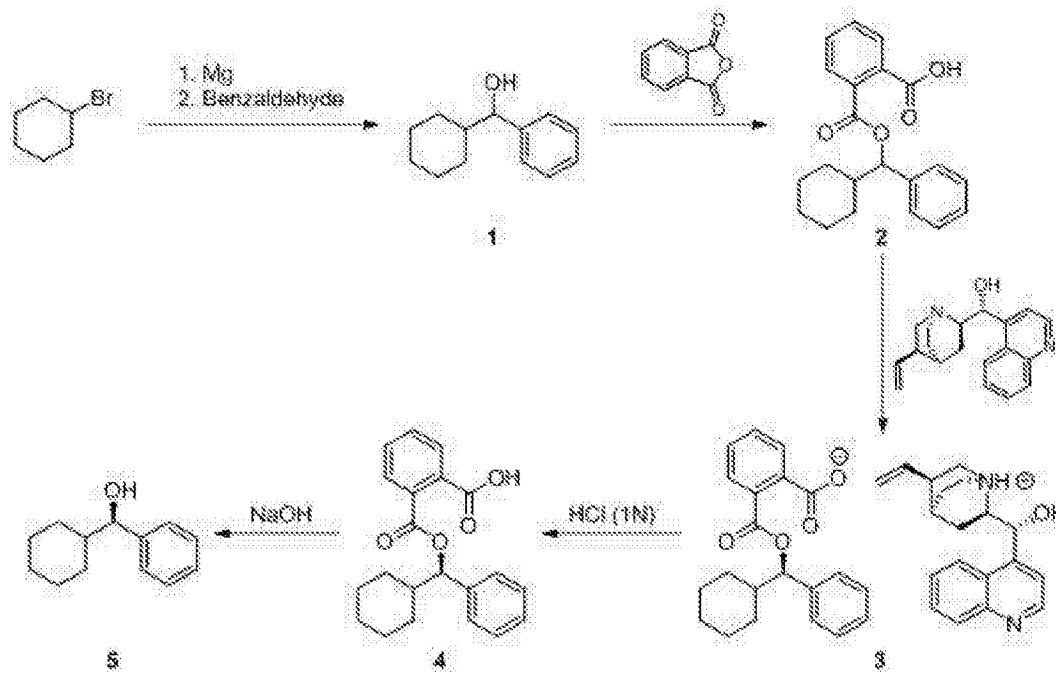
发明内容

[0006] 本发明的目的是为了提供一种既有温和的反应条件,又不局限于不常见的昂贵的合成试剂合成光学纯苯基环己基甲醇的新方法。主要解决苯基环己基甲醇不对称合成法需要选用特殊试剂,酶解拆分法存在工业使用局限性的技术问题。

[0007] 本发明技术方案是,一种光学纯苯基环己基甲醇的合成方法,包括以下步骤:第一步,从常见化工原料溴代环己烷出发,将其做成格式试剂和苯甲醛反应后,得到化合物1,第二步,化合物1和邻苯二甲酸反应生成苯甲酸衍生物得到化合物2,第三步,化合物2再用手性辛可尼定化学拆分这个苯甲酸衍生物得到化合物3,第四步,化合物3用稀盐酸除去辛可尼定得到化合物4,第五步,化合物4用碱将邻苯二甲酸基团拆解下来,经萃取、干燥、过滤浓缩即可获得光学纯的苯基环己基甲醇产品。

[0008] 第一步在溶剂四氢呋喃中冰浴下反应;第二步需在二氯甲烷和三乙胺混合溶剂中反应,并加入催化量的4-二甲氨基吡啶;第三步需在溶剂丙酮中冰浴下反应;第四步所述的稀盐酸为1N盐酸;第五步所述的碱为氢氧化钠固体。

[0009] 其合成反应式如下：



本发明的有益效果：与现有技术相比，本发明反应条件温和，操作简单，使得工业生产的操作成本下降；使用常见的光学纯手性辛可尼定可以获得光学纯的苯基环己基甲醇产品。

具体实施方式

[0010] 步骤1：

向三口烧瓶中加入无水四氢呋喃(100mL)，催化量的镁单质，搅拌状态下缓慢加入溴代环己烷(65.2 g, 0.43 mol)的四氢呋喃溶液(400 mL)。反应引发后维持回流状态1小时后，向该反应液中加入苯甲醛(46 g, 0.4 mol)的四氢呋喃溶液(100 mL)。反应温度控制在10°以下。加完后，反应液室温搅拌过夜。在冰浴下，把反应液缓慢倾倒到饱和氯化铵溶液中以淬灭反应。再加入乙酸乙酯(100 mL)萃取，取有机相干燥，浓缩后柱层析，得到化合物1(29.8 g, 收率36%)。

¹H NMR (300 M, CDCl₃), 7.39~7.28 (m, 5H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.86~1.63 (m, 5H), 1.46~0.93 (m, 5H)。

[0011] 步骤2：

向三口烧瓶中加入化合物1(13.9 g, 73 mmol)，邻苯二甲酸酐(11.3 g, 76.7 mmol)，二氯甲烷(350 mL)，三乙胺(8.5 g, 85 mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.5 g, 催化量)。反应液室温搅拌过夜。加入2M HCl (300 mL*3)后萃取，取二氯甲烷相。水相再用二氯甲烷(50 mL)萃取两次。二氯甲烷相合并后，用无水氯化镁干燥，过滤。滤液旋干得粗品。该出品经柱层析分离后得化合物2(9.8 g, 收率40%)。

¹H NMR (300 M, DMSO-d₆), 13.2 (br, 1H), 7.79~7.55 (m, 5H), 7.37~7.25 (m, 4H), 5.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.89~1.76 (m, 2H), 1.76~1.56 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.26~0.92 (m, 5H)。

[0012] 步骤3:

向三口烧瓶中加入化合物2(19.0 g, 56.2 mmol), 丙酮(100 mL), 和辛可尼定(8.3 g, 28.1 mmol). 有白色固体逐渐析出. 该反应液在室温下搅拌30分钟, 再在冰浴下搅拌(30分钟). 过滤得化合物3(14.13 g). 经手性HPLC分析, 光学纯度为89%. 将该固体在丙酮中重结晶两次后, 光学纯度可提高到98%. 称重得固体9.39 g (收率26%).

[0013] HNMR (300 M, CDC13), 8.87 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.88~7.60 (m, 4H), 7.58~7.18 (m, 8H), 6.56 (m, 1H), 5.61~5.42 (m, 2H), 5.11~4.92 (m, 2H), 4.42~4.21 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18~2.83 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.06~1.68 (m, 9H), 1.53~0.91 (m, 7H).

[0014] 步骤4:

向三口烧瓶中加入化合物3(1.9 g), 乙酸乙酯(30 mL)和1N HCl水溶液(20 ML). 搅拌10分钟后分离有机相. 有机相干燥, 过滤浓缩后得到化合物4 (0.9 g, 收率88%).

[0015] 步骤5:

向三口烧瓶中加入化合物4(1.35 g, 4 mmol), 水(15 ML)四氢呋喃(15 mL)和氢氧化钠固体(1.0 g). 反应液室温搅拌过夜. 反应液减压浓缩出去过量四氢呋喃, 向残余物加入乙酸乙酯(40 ML), 萃取, 取有机相. 有机相干燥, 过滤浓缩得目标化合物5 (0.71 g, 收率94%). 经手性HPLC分析, 光学纯度在98%. 旋光: +34 (c=1, CHCl₃).