

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C323/09

C07C319/28



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01806490.6

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1186319C

[22] 申请日 2001.3.21 [21] 申请号 01806490.6

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 21 [33] JP [31] 77561/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2001/002220 2001.3.21

[87] 国际公布 WO2001/070680 日 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.13

[71] 专利权人 住友精化株式会社

地址 日本兵库县

[72] 发明人 胁村谦一 狩野仁志 加贺野宏和

审查员 周 元

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 黄 健

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 制备 4-溴代茴香硫醚的方法

[57] 摘要

本发明提供一种可用于药物化学品、农业化学品或功能性材料制造的高纯度 4-溴代茴香硫醚的制备方法，该方法简单而有利于工业应用。该方法的特征在于，包括向茴香硫醚与溴反应所得的含有 4-溴代茴香硫醚的产物中加入醇溶剂使 4-溴代茴香硫醚结晶的步骤。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备 4-溴代茴香硫醚的方法，该方法包括向茴香硫醚与溴反应所得的含有 4-溴代茴香硫醚的产物中加入醇溶剂使 4-溴代茴香硫醚结晶的步骤。
2. 根据权利要求 1 的制备 4-溴代茴香硫醚的方法，其中醇溶剂的加入量为 5 4-溴代茴香硫醚重量的 0.03 到 10 倍。
3. 根据权利要求 1 或 2 的制备 4-溴代茴香硫醚的方法，其中的醇溶剂为选自甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇的至少一种醇。
4. 根据权利要求 1 或 2 的制备 4-溴代茴香硫醚的方法，其中的醇溶剂为由水和选自甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇的至少一种醇组成的混合溶剂。
- 10 5. 根据权利要求 1 或 2 的制备 4-溴代茴香硫醚的方法，其中的醇溶剂为甲醇或由甲醇和水组成的混合溶剂。

## 制备 4-溴代茴香硫醚的方法

### 技术领域

本发明涉及制备 4-溴代茴香硫醚的方法。更确切地说，本发明涉及在  
5 例如药物化学品、农业化学品和功能性材料等不同领域有用的化合物 4-溴  
代茴香硫醚的制备方法。

### 背景技术

已知 4-溴代茴香硫醚的制备方法有，例如，(1) 包括使茴香硫醚与溴  
反应，然后用闪蒸塔提纯 (J. Amer. Chem. Soc., 119, 11381 (1997)) 的  
10 方法，和(2)包括使对-二溴代苯与甲硫醇的铜盐反应(J. Amer. Chem. Soc.,  
90, 4501 (1968)) 的方法。

然而，至于方法(1)，将目标产物 4-溴代茴香硫醚与副产物 2-溴代茴  
香硫醚分离开来很困难，因而目标产物的纯度就较低。至于方法(2)，其  
收率较低，而且产生了含铜的废水，带来了环境问题。

### 15 发明内容

本发明的目的是，提供一种可用于药物化学品、农业化学品或功能性  
材料制造的高纯度 4-溴代茴香硫醚的制备方法，该方法简单而有利于工业  
应用。

本发明的方法提供了一种制备 4-溴代茴香硫醚的方法，其中包括向茴  
20 香硫醚与溴反应所得的含有 4-溴代茴香硫醚的产物中加入醇溶剂使 4-溴代  
茴香硫醚结晶的步骤。

优选醇溶剂的加入量为 4-溴代茴香硫醚重量的 0.03 到 10 倍。

优选醇溶剂为一种低级醇或由一种低级醇和水组成的混合溶剂。

所述低级醇优选甲醇。

### 具体实施方式

本发明人对上述问题进行了深入研究，结果发现，有一种商业上有利的方法可以制备高纯度的 4-溴代茴香硫醚，即向茴香硫醚与溴反应所得的 4-溴代茴香硫醚中加入醇溶剂使产物结晶出来。以此发现为基础，他们完成了本发明。

在本发明的实施中，首先是制备 4-溴代茴香硫醚。本发明对制备 4-溴代茴香硫醚的方法没有特别的限制，但优选使用包括在路易斯酸催化剂存在的条件下使茴香硫醚与溴反应的方法。

本发明对路易斯酸催化剂没有特别的限制，但所述路易斯酸催化剂可包括氯化亚铁、氯化铝、三氯化硼、氯化锌、铁、氯化镁和氯化钪。其中，从经济的角度来看，优选氯化亚铁、氯化铝和三氯化硼。

路易斯酸催化剂的用量相对于茴香硫醚为 0.001 到 5.0 mol%，优选 0.005 到 2.0mol%。当路易斯酸催化剂的用量低于 0.001mol%时，基本上不会产生任何催化作用。相反，当路易斯酸催化剂的用量超过 5.0mol%时，其作用与其加入量不成比例，这是不经济的。

相应于每 mol 茴香硫醚，溴的用量为 0.5 到 2mol，优选 0.5 到 1.5mol，更优选 0.5 到 1.4mol。当相应于每 mol 茴香硫醚，溴的用量低于 0.5mol 时，反应可能不完全，从而导致收率降低。相反，当相应于每 mol 茴香硫醚，溴的用量高于 2mol 时，过剩的部分不会产生额外的效果，这是不经济的。

反应在-50℃到 200℃下进行，优选-10℃到 100℃。反应温度低于-50

反应在-50℃到 200℃下进行，优选-10℃到 100℃。反应温度低于-50℃时，反应速率很慢，需要很长时间来完成反应。反应温度高于 200℃时，会发生副反应，收率和纯度将会降低。尽管根据反应温度的不同可以改变反应时间，但反应时间一般为 0.5 到 20 小时。

5 上述反应可在不用任何溶剂或使用溶剂的条件下进行。本发明对所使用的溶剂没有特别的限制，但是所用溶剂可包括，烃类化合物如己烷、环己烷和庚烷，卤代烃如二氯乙烷、二氯甲烷和氯仿，以及芳香烃如苯、甲苯、二甲苯、氯代苯、二氯代苯和三氯代苯。

上述溶剂的用量没有特别的限制，但通常为茴香硫醚重量的 0.1 到 10  
10 倍。当溶剂的用量超过茴香硫醚重量的 10 倍时，体积效率将发生不利的降低。

本发明的特点在于，将醇溶剂加入到由上述方法得到的含有 4-溴代茴香硫醚的反应混合物中，以便选择性地使 4-溴代茴香硫醚结晶出来，从而使之与副产物 2-溴代茴香硫醚分离，获得高纯度的 4-溴代茴香硫醚。关于加入醇溶剂的方法，醇溶剂可被直接加入到含有 4-溴代茴香硫醚的反应  
15 混合物中，于是得到 4-溴代茴香硫醚的晶体产物，但是，为了得到更好的结果，醇溶剂被加入到例如，通过用水洗涤除去反应混合物中的催化剂路易斯酸而得到的 4-溴代茴香硫醚粗产物中。在使用溶剂反应的情况下，如上所述，在用水洗涤或类似方法处理之后，可将醇溶剂加入到含有 4-溴代  
20 茴香硫醚的反应混合物中，然后使 4-溴代茴香硫醚结晶出来。然而，为了得到更好的结果，可将醇溶剂加入到用水洗涤或用类似方法处理，然后蒸馏除去溶剂而得到的 4-溴代茴香硫醚粗产物中。

到 5 倍。当醇溶剂的加入量小于 4-溴代茴香硫醚重量的 0.03 倍时，产物 4-溴代茴香硫醚的纯度就可能较低。相反，当醇溶剂的加入量超过 4-溴代茴香硫醚重量的 10 倍时，所加入的过剩部分不会产生任何额外的作用，这是不经济的。

5 在本发明的实施中对所用的醇溶剂没有特别的限制，但所用的醇溶剂可以是，例如一种低级醇或由一种低级醇和水组成的混合溶剂。所述低级醇的具体例子有甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇等。其中，优选采用甲醇。

所述低级醇-水的混合溶剂中对水的比例没有特别的限制，但是水的比例通常为不高于 70%重量，优选不高于 50%重量。当水的比例超过 70%重量  
10 时，4-溴代茴香硫醚的纯度就有可能降低。

在本发明的实施中，上述的醇溶剂被加入到粗 4-溴代茴香硫醚中，然后将所得的混合物缓慢冷却，以便得到 4-溴代茴香硫醚的结晶。通常，该混合物被冷却到-20℃到 30℃，优选-10℃到 20℃。当冷却温度低于-20℃时，不能产生相应的进一步的效果，这是不经济的。相反，温度超过 30℃  
15 时，4-溴代茴香硫醚几乎不能结晶出来，而回收率也可能降低。

用传统方法，例如过滤、干燥，分离由上述方法得到的 4-溴代茴香硫醚，从而得到纯度足够高的 4-溴代茴香硫醚。进而，通过用冷的低级醇洗涤所得到的 4-溴代茴香硫醚，并将其干燥，可以得到更高纯度的 4-溴代茴香硫醚。

## 20 实施例

下列实施例详细描述了本发明。但是，这些实施例决不是对本发明的保护范围的限定。

保护范围的限定。

#### 实施例 1

在一个装有搅拌器、温度计、滴液漏斗和李比希 (Liebig) 冷凝器的 1 升的四口烧瓶中, 加入 124.2 g (1.00 mol) 茴香硫醚和 0.32 g (0.002 mol) 氯化亚铁, 于 50℃ 和搅拌条件下用 4 个小时向烧瓶中滴加 160 g (1.0 mol) 溴。随后, 将混合物继续反应 1 小时。反应完成后, 加入 50g 水, 分离有机层, 得到 202.9g 粗 4-溴代茴香硫醚。经气相色谱测定, 由前述方法得到的粗 4-溴代茴香硫醚的纯度为 90.3%。

在所得的粗 4-溴代茴香硫醚中加入甲醇 (200.0g), 搅拌条件下将所得混合物从 50℃ 缓慢冷却到 -5℃, 从而使 4-溴代茴香硫醚沉淀出来。过滤收集结晶的沉淀物, 经干燥得到 158.4g (0.78mol, 熔点 37.4-37.5℃) 4-溴代茴香硫醚。以茴香硫醚为基础的收率为 78.0%。经气相色谱测定, 所得的 4-溴代茴香硫醚的纯度不低于 99.95%。

#### 实施例 2

在一个装有搅拌器、温度计、滴液漏斗和李比希冷凝器的 1 升的四口烧瓶中, 装有 124.2 g (1.00 mol) 茴香硫醚、0.13 g (0.001 mol) 氯化铝和 200g 二氯甲烷, 于 50℃ 和搅拌条件下用 4 个小时向烧瓶中滴加 160g (1.0mol) 溴。随后, 将混合物继续反应 2 小时。反应完成后, 加入 50g 水, 进行相分离, 得到含有 4-溴代茴香硫醚的有机层。蒸馏除去所得有机层中的二氯甲烷, 从而得到 203.1g 粗 4-溴代茴香硫醚。经气相色谱测定, 由该方法得到的粗 4-溴代茴香硫醚的纯度为 90.1%。

在所得的粗 4-溴代茴香硫醚中加入由甲醇和水 (60%(重量) 甲醇)

(300g)组成的混合溶剂,搅拌条件下将所得混合物从50℃缓慢冷却到-5℃,从而使4-溴代茴香硫醚沉淀出来。过滤收集结晶的沉淀物,用冷却到-5℃的甲醇洗涤所得结晶物,经干燥得到154.8g(0.762mol)4-溴代茴香硫醚。以茴香硫醚为基础的收率为76.2%。经气相色谱测定,所得的4-溴代茴香硫醚的纯度不低于99.95%。

### 实施例3

在一个装有搅拌器、温度计、滴液漏斗和李比希冷凝器的1升的四口烧瓶中,加入124.2g(1.00mol)茴香硫醚和0.068g(0.001mol)三氟化硼,于50℃和搅拌条件下用4个小时向烧瓶中滴加160g(1.0mol)溴。随后,继续反应1小时。反应完成后,加入50g水,分离有机层,从而得到203.9g粗4-溴代茴香硫醚。经气相色谱测定,由该方法得到的粗4-溴代茴香硫醚的纯度为90.5%。

在所得的粗4-溴代茴香硫醚中加入甲醇(200.0g),搅拌条件下将所得混合物从50℃缓慢冷却到-5℃,从而使4-溴代茴香硫醚沉淀出来。过滤收集结晶的沉淀物,经干燥得到159.5g(0.785mol)4-溴代茴香硫醚。以茴香硫醚为基础的收率为78.5%。经气相色谱测定,所得的4-溴代茴香硫醚的纯度不低于99.95%。

### 对比例1

在一个装有搅拌器、温度计、滴液漏斗和李比希冷凝器的1升的四口烧瓶中,加入124.2g(1.00mol)茴香硫醚和0.32g(0.002mol)氯化亚铁,于50℃和搅拌条件下用4个小时向烧瓶中滴加160g(1.0mol)溴。随后,将混合物继续反应1小时。反应完成后,加入50g水,分离有机层,从而

得到 202.4g 粗 4-溴代茴香硫醚。经气相色谱测定，由该方法得到的粗 4-溴代茴香硫醚的纯度为 90.5%。

将由该方法所得的粗 4-溴代茴香硫醚在卫得门 (Widmer) 蒸馏装置中减压蒸馏，收集到 1,862kPa 下沸点为 103℃-105℃的馏分 165g。将所得  
5 馏分进行气相色谱分析，发现该混合物中含有 94.8%的 4-溴代茴香硫醚和 5.2%的 2-溴代茴香硫醚。

#### 对比例 2

在一个装有搅拌器、温度计、滴液漏斗和李比希冷凝器的 1 升的四口烧瓶中，加入 124.2g (1.00mol) 茴香硫醚和 0.32g (0.002mol) 氯化亚铁，  
10 于 50℃和搅拌条件下用 4 个小时向烧瓶中滴加 160g (1.0mol) 溴。随后，将混合物继续反应 1 小时。反应完成后，加入 50g 水，分离有机层，从而得到 203.1g 粗 4-溴代茴香硫醚。经气相色谱测定，由该方法得到的粗 4-溴代茴香硫醚的纯度为 90.1%。

在所得的粗 4-溴代茴香硫醚中加入由丙酮和水 (60%(重量)丙酮)  
15 (300g) 组成的混合溶剂，搅拌条件下将所得混合物从 50℃缓慢冷却到-5℃，从而使 4-溴代茴香硫醚沉淀出来。过滤收集结晶的沉淀物，经干燥得到 55.0g (0.27mol) 4-溴代茴香硫醚。以茴香硫醚为基础的收率为 27.1%。经气相色谱测定，所得的 4-溴代茴香硫醚的纯度为 98.2%。

#### 工业实用性

20 根据本发明，通过简单而利于工业应用的途径，得到了一种高纯度 4-溴代茴香硫醚，这是一种可用于例如药物化学品、农业化学品或功能性材料制造等不同领域的有用的化合物。