



(21) 申请号 202510145370.2

(22) 申请日 2025.02.10

(71) 申请人 南京艾康生物科技有限公司

地址 210000 江苏省南京市江北新区天圣
路22号G栋6层

(72) 发明人 周瑜斌 孙光明 刘冬平 顾玉龙
徐明 詹谦

(74) 专利代理机构 北京瑞盛铭杰知识产权代理
有限公司 11617

专利代理师 郑直

(51) Int. Cl.

C07D 319/12 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

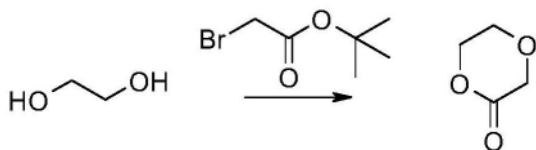
(54) 发明名称

1,4-二氧六环-2-酮的制备方法

(57) 摘要

本发明属于涉及药物化学合成技术领域,尤其涉及1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,包括以下步骤:将乙二醇、溴乙酸叔丁酯在叔丁醇钾碱性条件下反应,反应直接合成1,4-二氧六环-2-酮,并通过减压蒸馏得到高纯度的1,4-二氧六环-2-酮。本发明在现有技术的基础上原料易得,从而成本低,此外,设计巧妙,仅需一步反应即可,从而大大简化反应步骤,且产物易于分离,选择性高,操作简单,因此,适合工业大生产的要求。

1.1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:反应式如下所示:



包括以下步骤:

- S1、将乙二醇和溶剂加入至四口烧瓶中,冰水浴控温0-10度;
 - S2、加入叔丁醇钾,控温0-10度;
 - S3、加毕,保温0-10度,搅拌反应1h;
 - S4、滴加溴乙酸叔丁酯,控温0-10度;
 - S5、滴毕,自然恢复至室温,反应2h;
 - S6、反应结束,进行淬灭反应,并调节体系内PH至中性;
 - S7、加入水、DCM,搅拌、萃取分层,有机相使用水清洗两次;
 - S8、无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液减压浓缩得淡黄色油状物;
 - S9、将淡黄色油状物进行减压蒸馏,油浴温度控制在90-105度,得馏分1,4-二氧六环-2-酮。
2. 根据权利要求1所述的1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:S1中,溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。
3. 根据权利要求1所述的1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:所加入的乙二醇、溴乙酸叔丁酯、叔丁醇钾的摩尔比为3:1:1.05。
4. 根据权利要求2所述的1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:所加入的溴乙酸叔丁酯和N,N-二甲基甲酰胺的重量(g)与体积(ml)比为1:4。
5. 根据权利要求1所述的1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:S6中淬灭反应采用饱和氯化铵水溶液。
6. 根据权利要求1所述的1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其特征在于:S5中的室温为30度。

1,4-二氧六环-2-酮的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学合成技术领域,尤其涉及1,4-二氧六环-2-酮的制备方法。

背景技术

[0002] 1,4-二氧六环-2-酮是一种重要的有机化学产品,用途广泛,不仅可直接作为香料添加剂、防腐剂等使用,还作为合成一类生物可吸收降解材料聚1,4-二氧六环-2-酮及其衍生物的单体,在医学、材料学、日用品化学领域有着重要的作用。聚1,4-二氧六环-2-酮是理想的手术缝合材料,骨组织修复材料,药物缓释材料,绿色可生物降解塑料等。这便决定了单体1,4-二氧六环-2-酮的纯度对于合成性能优良的聚1,4-二氧六环-2-酮的重要作用。

[0003] 目前对于1,4-二氧六环-2-酮合成方法大体有两种:一种是以二乙二醇为原料,通过金属催化剂的催化氧化、脱氢环化反应制备。对于该方法,目前文献的报道已实现金属催化剂Cu/硝基催化剂系统对于二乙二醇的氧化内酯化表现出优异的活性和选择性,但对于工厂生产而言,其生产投入大,催化剂的回收套用存在损失和催化活性的降低,所产生的废液和固体废物多,处理成本高,不利于工厂化的大量生产。

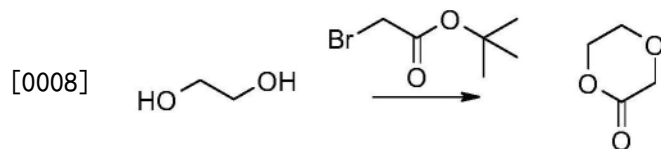
[0004] 另一种是以乙二醇为原料,采用乙二醇、氯乙酸或氯乙酸盐得到羟基酸盐,通过酸化成环得到。如早期专利US4502988公开了用乙二醇,氯乙酸,金属钠为原料制备,另有专利如EP1138664,CN101628909公开了用乙二醇,氢氧化钠,氯乙酸钠为原料制备得到 β -羟乙氧基乙酸钠盐,后经无机酸酸化环合得到。该工艺主要缺点为采用酸性条件下内酯化成环,反应出的产品纯度不高,需要繁琐精制,而且酸残留对产品后期保存纯度有很大影响。

[0005] 另有专利CN102731469公开了可以在中性条件下进行环合反应的工艺,但其反应步骤繁琐。

发明内容

[0006] 针对上述技术问题,本发明提出一种简单、高收率制备(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)硼酸的新工艺,本发明是通过如下技术方案来实现的:

[0007] 1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其反应式如下所示:



[0009] 包括以下步骤:

[0010] S1、将乙二醇和溶剂加入至四口烧瓶中,冰水浴控温0-10度;

[0011] S2、加入叔丁醇钾,控温0-10度;

[0012] S3、加毕,保温0-10度,搅拌反应1h;

[0013] S4、滴加溴乙酸叔丁酯,控温0-10度;

[0014] S5、滴毕,自然恢复至室温,反应2h;

[0015] S6、反应结束,进行淬灭反应,并调节体系内PH至中性;

- [0016] S7、加入水、DCM,搅拌、萃取分层,有机相使用水清洗两次;
- [0017] S8、无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液减压浓缩得淡黄色油状物;
- [0018] S9、将淡黄色油状物进行减压蒸馏,油浴温度控制在90-105度,得馏分1,4-二氧六环-2-酮。
- [0019] 优选地,S1中,溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。
- [0020] 优选地,所加入的乙二醇、溴乙酸叔丁酯、叔丁醇钾的摩尔比为3:1:1.05。
- [0021] 优选地,所加入的溴乙酸叔丁酯和N,N-二甲基甲酰胺的重量(g)与体积(ml)比为1:4。
- [0022] 优选地,S6中淬灭反应采用饱和氯化铵水溶液。
- [0023] 更优选地,S5中的室温为30度。
- [0024] 本发明的有益效果是:在现有技术的基础上,原料易得,成本低,步骤简化,仅需一步反应,直接完成内酯化反应,同时反应的处理操作更加简便,所得产品1,4-二氧六环-2-酮的收率高,溶剂的用量和废液的产生量更少,产物易于分离,选择性高,操作简单,适合工业大生产的要求。

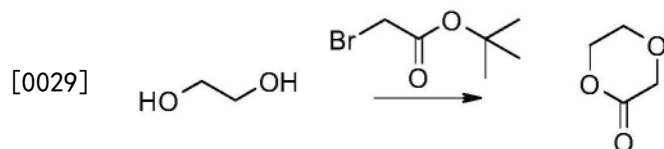
具体实施方式

[0025] 下面对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0026] 同时,全文中出现的“和/或”或“且/或”的含义为,包括三个方案,以“A和/或B”为例,包括A方案,或B方案,或A和B同时满足的方案。

[0027] 另外,在本发明中如涉及“第一”、“第二”等的描述仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示其相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括至少一个该特征。另外,各个实施例之间的技术方案可以相互结合,但是必须是以本领域普通技术人员能够实现为基础,当技术方案的结合出现相互矛盾或无法实现时应当认为这种技术方案的结合不存在,也不在本发明要求的保护范围之内。

[0028] 实施例1,1,4-二氧六环-2-酮的制备方法,其反应式如下所示:



[0030] 具体操作步骤为:

- [0031] S1、将286.4g乙二醇、N,N-二甲基甲酰胺1.2L加入3L四口烧瓶中,冰水浴控温0-10度;
- [0032] S2、加入叔丁醇钾181.2g,控温0-10度;
- [0033] S3、加毕,保温0-10度搅拌反应1h;
- [0034] S4、开始滴加溴乙酸叔丁酯300.0g,控温0-10度;

[0035] S5、滴毕,自然恢复至室温(30度)反应2h;

[0036] S6、监测反应结束,滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应,并调节体系内PH至中性;

[0037] S7、加入水2.4L、DCM1.5L搅拌分层,有机相依次使用600ml水、300ml水各洗一次;

[0038] S8、无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液减压浓缩得180g淡黄色油状物;

[0039] S9、180g淡黄色油状物进行减压蒸馏,油浴温度90-105度,得馏分1,4-二氧六环-2-酮133.3g白色半固体,放入2-8度冷藏冰箱储存,隔夜即转变为白色粉末状固体,收率85%,GC纯度99.9%。

[0040] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0041] 对比方案1:针对实例1中反应溶剂的选择调整:使用等量的四氢呋喃替代N,N-二甲基甲酰胺,其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变,得产品1,4-二氧六环-2-酮36.1g白色半固体,收率23%,GC纯度99.1%。

[0042] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0043] 对比方案2:针对实例1中反应溶剂的选择调整:使用等量的叔丁醇替代N,N-二甲基甲酰胺作反应溶剂,其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变,得产品产品1,4-二氧六环-2-酮106.8g白色半固体,收率68%,GC纯度99.7%。

[0044] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0045] 由对比方案1和对比方案2可知,溶剂的种类对于反应的影响显著,故选择N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂是优解,也即本发明提出的技术方案。

[0046] 对比方案3:针对实例1中乙二醇用量的选择调整:乙二醇的用量调整为190.9g,其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变,得产品1,4-二氧六环-2-酮95.8g白色半固体,收率61%,GC纯度99.4%。

[0047] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0048] 对比方案4:针对实例1中乙二醇用量的选择调整:乙二醇的用量调整为477.3g,其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变,得产品1,4-二氧六环-2-酮134.5g白色半固体,收率85.7%,GC纯度99.7%。

[0049] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0050] 由对比方案3和对比方案4可知,当乙二醇的用量偏少时,反应的副产物杂质增加,反应收率降低,乙二醇的用量偏多时,反应收率变化不大,故应选择乙二醇的用量286.4g为优解。

[0051] 对比方案5:针对实例1中叔丁醇钾用量的选择调整:叔丁醇钾的用量调整为207.1g,其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变,得产品1,4-二氧六环-2-酮124.0g白色半固体,收率79%,GC纯度99.6%。

[0052] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0053] 对比方案6: 针对实例1中叔丁醇钾用量的选择调整: 叔丁醇钾的用量调整为241.6g, 其余原料的投料量、反应温度、反应步骤等条件均不变, 得产品1,4-二氧六环-2-酮100.5g白色半固体, 收率64%, GC纯度99.3%。

[0054] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.88 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[0055] 由对比方案5和对比方案6可知, 当叔丁醇钾的用量增加时, 原料溴乙酸叔丁酯的稳定性受到显著影响, 故选择叔丁醇钾的用量181.2g为优解。

[0056] 也即本发明采用上述技术方案, 仅需一步反应, 即将乙二醇、溴乙酸叔丁酯在叔丁醇钾碱性条件下反应, 反应直接合成1,4-二氧六环-2-酮, 并通过减压蒸馏得到高纯度的1,4-二氧六环-2-酮, 同时反应的处理操作更加简便, 所得产品1,4-二氧六环-2-酮的收率高, 溶剂的用量和废液的产生量更少, 进一步简化了工艺和生产成本, 具有显著的经济价值, 更加易于工厂化生产。

[0057] 应当理解, 这些实施例的用途仅用于说明本发明而非意欲限制本发明的保护范围。此外, 也应理解, 在阅读了本发明的技术内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动、修改和/或变型, 所有的这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的保护范围之内。