



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106957251 A

(43)申请公布日 2017. 07. 18

(21)申请号 201710221529.X

(22)申请日 2017.04.06

(71)申请人 武汉大学

地址 430072 湖北省武汉市武昌区珞珈山
武汉大学

(72)发明人 杨志刚 江中兴 邢皓添

(74)专利代理机构 武汉科皓知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 42222

代理人 常海涛

(51)Int.Cl.

C07C 319/14(2006.01)

C07C 323/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法

(57)摘要

本发明公开了一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法,属于有机化学领域。本发明方法包括如下步骤:在惰性气体保护下,将亚砷、铁盐试剂、碱溶解于非质子性溶剂中;向体系中加入酰氯试剂,搅拌反应使亚砷分子重排后的 α -碳与由酰氯分子转化成的酰氧基结合生成烷基硫甲基酯。本发明方法反应简单、条件温和、成本较低、使用范围广;反应产物可以成为一种重要而有效的羧基保护基团,也可以提高某些药物的吸收效果。

1. 一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法, 其特征在于: 包括如下步骤: 在惰性气体保护下, 将亚砷、铁盐试剂、碱溶解于非质子性溶剂中; 向体系中加入酰氯试剂, 搅拌反应使亚砷分子重排后的 α -碳与由酰氯分子转化成的酰氧基结合生成烷基硫甲基酯。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的亚砷包括二甲基亚砷、对称结构的烷基亚砷、一端为苯环结构的芳基烷基亚砷。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的铁盐试剂包括氯化亚铁、乙酰丙酮亚铁、三氟甲磺酸亚铁、氧化铁。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的碱包括三乙胺、吡啶、哌啶、N,N-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶。

5. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的非质子性溶剂包括甲苯、氯仿、二氧六环、二氯甲烷、乙酸乙酯。

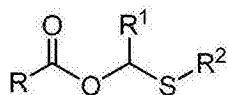
6. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的酰氯试剂包括苯甲酰氯、苯环上有取代基的苯甲酰氯、烷基甲酰氯。

7. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 所述的搅拌反应的条件为 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应2小时。

8. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 反应体系中酰氯的浓度小于等于 0.5mol/L 。

9. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于: 酰氯、亚砷、铁盐、碱的摩尔比为 $1\sim 1.05: 4.5\sim 5.0: 0.01\sim 0.05: 1.0\sim 1.2$ 。

10. 一种烷基硫甲基酯化合物, 其特征在于: 结构如式I所示:



式 I

式I中, R为烷基、芳基, R^1 为H、烷基, R^2 为烷基、芳基。

一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,具体涉及一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法。

背景技术

[0002] 将硫化基团引入化合物分子结构已经在制药、材料、农药和有机合成等领域成为一种普遍的修饰方法。尤其是烷基硫甲基酯类化合物可以成为一种重要而有效的羧基保护基团。此外一些非甾体抗炎药的前药结构中如果含有烷基硫甲基酯结构则可以提高其吸收性。同时,此类结构化合物还可以在一些奶制品和油脂类产品中作为风味添加剂发挥作用。总之,发展一种快速有效的构建烷基硫甲基酯化合物的方法是十分有前景的。

[0003] 目前,已有一些关于通过传统的方法合成甲基硫甲基酯的报道,经常在极低温或极高温的条件进行反应且反应时间较长。此类方法中普遍条件苛刻、反应成本较高。也有报道通过金等贵金属催化剂催化反应,此类反应操作困难、催化剂价格昂贵,难以推广至大规模反应。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于针对目前制备烷基硫甲基酯类化合物的方法中存在的反应条件苛刻、成本高、反应时间长等缺陷,提供一种高效、快速、低成本的制备烷基硫甲基酯类化合物的方法。本发明的目的还在于提供一种烷基硫甲基酯化合物。

[0005] 本发明的目的通过下述技术方案实现:

[0006] 一种制备烷基硫甲基酯类化合物的方法,包括如下步骤:在惰性气体保护下,将亚砷、铁盐试剂、碱溶解于非质子性溶剂中;向体系中加入酰氯试剂,搅拌反应使亚砷分子重排后的 α -碳与由酰氯分子转化成的酰氧基结合生成烷基硫甲基酯。

[0007] 所述的亚砷包括二甲基亚砷、对称结构的烷基亚砷、一端为苯环结构的芳基烷基亚砷等。

[0008] 所述的铁盐试剂包括氯化亚铁、乙酰丙酮亚铁、三氟甲磺酸亚铁、氧化铁等,优选为氧化铁。

[0009] 所述的碱包括三乙胺、吡啶、哌啶、N,N-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶等,优选为三乙胺。

[0010] 所述的非质子性溶剂包括甲苯、氯仿、二氧六环、二氯甲烷、乙酸乙酯等,优选为甲苯。

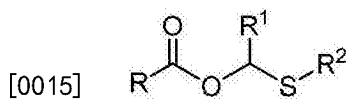
[0011] 所述的酰氯试剂包括苯甲酰氯、苯环上有取代基的苯甲酰氯、烷基甲酰氯等。酰氯试剂加入方式为缓慢滴加,一次性加入反应过于剧烈,进行大规模反应易发生危险。

[0012] 所述的搅拌反应的条件优选为20~30℃下搅拌反应2小时。

[0013] 优选的,所述的制备烷基硫甲基酯类化合物的方法中:反应体系中酰氯的浓度小于等于0.5mol/L;当酰氯浓度为1mol/L时,由于反应体系浓度过大,会导致搅拌受阻,反应不完全从而导致产率降低至50%以下。酰氯、亚砷、铁盐、碱的摩尔比为1~1.05:4.5~5.0:

0.01~0.05:1.0~1.2。

[0014] 一种烷基硫甲基酯化合物,通过上述方法得到,其为分子内含有酰氧基并且连接在硫原子的 α -碳位置上的化合物,其结构如式I所示:



式 I

[0016] 式I中,R为烷基、芳基等, R^1 为H、烷基, R^2 为烷基、芳基。

[0017] 本发明具有如下优点和有益效果:

[0018] (1) 反应简单快速、条件温和、成本较低、使用范围广。

[0019] (2) 烷基硫甲基酯可以作为重要的羰基保护基。

[0020] (3) 含有烷基硫甲基酯结构的某些药物可以增加其吸收效果。

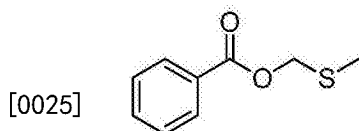
具体实施方式

[0021] 下面通过实施例,进一步阐述本发明的突出性特点及显著进步,但仅用于说明本发明而绝不限制本发明。

[0022] 实施例1制备苯甲酸甲基硫甲基酯

[0023] 在氩气保护下,将二甲基亚砷(780mg,10mmol)、氧化铁(15mg,0.1mmol)、三乙胺(202mg,2mmol)溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入苯甲酰氯(280mg,2mmol)并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液,水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相,用旋转蒸发仪浓缩有机相,对浓缩液使用柱层析分离,柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯:石油醚=1:20(体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式1所示甲基硫甲基酯产物590mg,收率81%。

[0024] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.01 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.7Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。



式 1

[0026] 对比例1制备苯甲酸甲基硫甲基酯

[0027] 在氩气保护下,将二甲基亚砷(312mg,4mmol)、氧化铁(15mg,0.1mmol)、三乙胺(404mg,4mmol)溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入苯甲酰氯(280mg,2mmol)并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液,水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相,用旋转蒸发仪浓缩有机相,对浓缩液使用柱层析分离,柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯:石油醚=1:20(体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式1所示甲基硫甲基酯产物516mg,收率70%。

[0028] 实施例2制备取代的苯甲酸甲基硫甲基酯

[0029] 在氩气保护下,将二甲基亚砷(781mg,10mmol)、氧化铁(15mg,0.1mmol)、三乙胺(202mg,2mmol)溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入

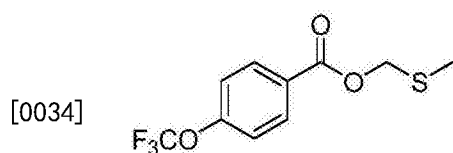
4-三氟甲氧基苯甲酰氯 (449mg, 2mmol) 并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液, 水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相, 用旋转蒸发仪浓缩有机相, 对浓缩液使用柱层析分离, 柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯: 石油醚=1:20 (体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式2所示甲基硫甲基酯产物420mg, 收率93%。

[0030] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) .

[0031] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.0, 152.8, 131.6 (d, $J=23.4\text{Hz}$), 128.2, 120.3 (q, $J=258.7\text{Hz}$), 120.2 (d, $J=8.5\text{Hz}$), 69.2, 15.4.

[0032] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -60.76.

[0033] GC-MS calcd $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 266.0; found: 266.0.



式2

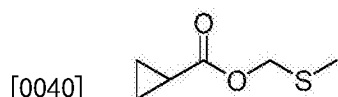
[0035] 实施例3制备烷基甲酸甲基硫甲基酯

[0036] 在氩气保护下, 将二甲基亚砷 (781mg, 10mmol)、氧化铁 (15mg, 0.1mmol)、三乙胺 (202mg, 2mmol) 溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入环丙基甲酰氯 (209mg, 2mmol) 并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液, 水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相, 用旋转蒸发仪浓缩有机相, 对浓缩液使用柱层析分离, 柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯: 石油醚=1:20 (体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式3所示甲基硫甲基酯产物263mg, 收率90%。

[0037] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.07 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 0.97 (dd, $J=4.5$, 2.9Hz, 2H), 0.89-0.79 (m, 2H) .

[0038] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 174.6, 68.1, 15.4, 12.9, 8.8.

[0039] GC-MS calcd $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 146.0; found: 146.0.



式3

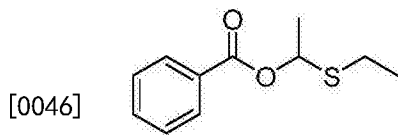
[0041] 实施例4制备苯甲酸烷基硫烷基酯

[0042] 在氩气保护下, 将二乙基亚砷 (1.06g, 10mmol)、氧化铁 (15mg, 0.1mmol)、三乙胺 (202mg, 2mmol) 溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入苯甲酰氯 (281mg, 2mmol) 并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液, 水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相, 用旋转蒸发仪浓缩有机相, 对浓缩液使用柱层析分离, 柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯: 石油醚=1:20 (体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式4所示烷基硫烷基酯产物273mg, 收率65%。

[0043] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J=8.3$, 1.2Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.37 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.63 (m, 7.5Hz, 1H), 1.66 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) .

[0044] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.9, 133.2, 129.7, 129.9, 128.4, 75.8, 24.8, 21.5, 15.1.

[0045] GC-MS calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 210.0; found: 210.0.



式 4

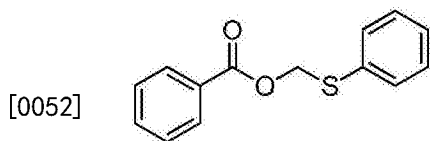
[0047] 实施例5制备苯甲酸甲基硫芳基酯

[0048] 在氩气保护下,将苯甲亚砷(1.4g, 10mmol)、氧化铁(15mg, 0.1mmol)、三乙胺(202mg, 2mmol)溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入苯甲酰氯(281mg, 2mmol)并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液,水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相,用旋转蒸发仪浓缩有机相,对浓缩液使用柱层析分离,柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯:石油醚=1:20(体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式5所示烷基硫烷基酯产物341mg,收率70%。

[0049] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J=8.2, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, $J=10.7, 4.7\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 5.66 (s, 2H).

[0050] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.9 (s), 134.9 (d, $J=36.1\text{Hz}$), 133.4, 130.7, 129.8, 129.2, 128.5, 127.5, 68.9.

[0051] GC-MS calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 244.1; found: 244.1.



式 5

[0053] 实施例6制备苯甲酸烷基硫芳基酯

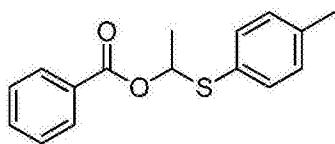
[0054] 在氩气保护下,将对甲苯基乙基亚砷(1.6g, 10mmol)、氧化铁(15mg, 0.1mmol)、三乙胺(202mg, 2mmol)溶解于10mL干燥甲苯中并搅拌均匀。在室温条件下向反应体系中逐滴加入苯甲酰氯(281mg, 2mmol)并搅拌2小时。反应完成后加入10mL冰水淬灭反应。分液,水相用5mL乙酸乙酯萃取一次。合并有机相,用旋转蒸发仪浓缩有机相,对浓缩液使用柱层析分离,柱层析分离使用的洗脱液为乙酸乙酯:石油醚=1:20(体积比)。柱层析流出液经旋转蒸发浓缩、抽干得到式6所示烷基硫烷基酯产物337mg,收率62%。

[0055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J=8.3, 1.3\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.13 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.41 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.71-1.50 (m, 3H).

[0056] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.54, 138.84, 134.78, 133.28, 130.13, 129.84, 128.55, 127.61, 21.33, 21.30, 1.16.

[0057] HRMS calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 272.0871; found: 272.0877.

[0058]



式 6

[0059] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。