



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106916089 B

(45)授权公告日 2018.10.19

(21)申请号 201710150932.8

(22)申请日 2017.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106916089 A

(43)申请公布日 2017.07.04

(73)专利权人 大连九信精细化工有限公司

地址 116600 辽宁省大连市开发区双D港双
D五街18号

(72)发明人 戴耀 梁全德 赵丹阳 刘玲玲

王维新 王荣良

(51)Int.Cl.

C07C 319/02(2006.01)

C07C 321/22(2006.01)

(56)对比文件

TW 200405128 A, 2004.04.01,

US 2010029726 A1, 2010.02.04,

姚文惠等.医药中间体环己基硫醇的制备.

《科技资讯》.2009,(第8期),第214页.

李锋等.顺反异构化过程及其机理.《化学试剂》.2005,第27卷(第1期),第21-23页.

Ingo Schiffers et al..Resolution of Racemic 2-Aminocyclohexanol Derivatives and Their Application as Ligands in Asymmetric Catalysis..《J.Org.Chem.》.2006,第71卷第2320-2331页.

高丰琴等.顺式对叔丁基环己醇的合成及分离研究进展.《应用化工》.2014,第43卷(第10期),第1874-1878页.

Prashant A et al..Self-Assembled Monolayers of Cyclic Aliphatic Thiols and Their Reaction toward Electron Irradiation.《The Journal of Physical Chemistry C》.2012,第116卷第13559-13568页.

审查员 张龙龙

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法

(57)摘要

一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法,属于有机合成领域。将4-正戊基环己酮、硼氢化钠加入四氢呋喃水混合溶剂中发生还原反应得到4-正戊基环己醇;进一步与甲磺酰氯在二氯乙烷溶剂中发生甲磺酰化反应,后处理经过结晶得到含量>98%的4-正戊基环己甲磺酸酯;进一步与硫代乙酸钾在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中发生硫乙酰化反应得到硫乙酸4-正戊基环己酯;最后在甲醇水溶剂中经过低温皂化反应得到顺式4-正戊基环己硫醇,其顺式产物选择性>99%。该方法具有反应时间短,操作简单,顺式产物选择性高等优点。

1. 一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法,其特征在于:4-正戊基环己酮与硼氢化钠还原得到4-正戊基环己醇,接着与甲磺酰氯进行磺酰化得到4-正戊基环己甲磺酸酯,进一步与硫代乙酸钾反应得到乙酸4-正戊基环己硫醇酯,随后 $-15^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$ 皂化反应高选择性得到顺式4-正戊基环己硫醇。

2. 根据权利要求1一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法:所述还原反应中,4-正戊基环己酮与硼氢化钠摩尔比为1:0.30-0.35,反应温度控制在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 。

3. 根据权利要求1一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法:所述磺酰化反应中,所得粗品需要经过乙醇重结晶,获得含量 $>98\%$ 的4-正戊基环己甲磺酸酯用于硫乙酰化反应。

4. 根据权利要求1一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法:所述硫乙酰化反应中,4-正戊基环己基甲磺酸酯与硫代乙酸钾摩尔比为1:1.4-1.6,反应温度控制在 $120^{\circ}\text{C}\sim 126^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求1一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法:所述皂化反应中,乙酸4-正戊基环己硫醇酯与氢氧化钠摩尔比为1:1.0。

6. 根据权利要求1一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法:所述产品中顺式产物选择性 $>99\%$ 。

一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法,属于精细化工中间体合成领域。

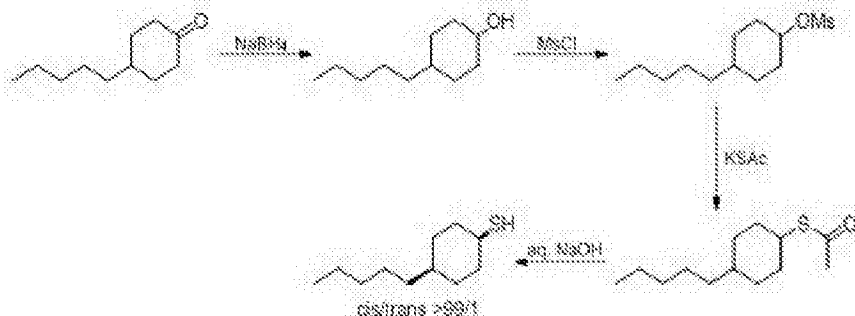
背景技术

[0002] 4-烷基环己硫醇是一种重要的精细化工中间体,主要的合成方法有:(1)环己基卤代物制备格氏试剂与硫粉反应制备环己硫醇(参见:US20030224298,2003);(2)环己基甲磺酸酯与硫代乙酸钾反应,然后使用氢化铝锂脱除保护基得到环己硫醇(参见:J.Phys.Chem.C 2012,116,13559)。路线(1)中使用格氏试剂分批加入硫粉,在放大生产过程中,无氧条件不易实现,容易生成氧化副产环己醇衍生物,该副产与环己硫醇性质相近,分离提纯难度高,严重影响后续反应。路线(2)中使用氢化铝锂脱保护,不仅原料成本高,而且氢化铝锂大规模使用安全隐患较大。

[0003] 除反应操作上的不便以外,能够用于高选择性合成顺式或反式结构1,4-环己硫醇的路线也未见报道。通常具有单一顺式或反式结构的化合物所表现出物理化学性质较混合物明显不同,所产生的有益效果呈几何级数增加。因此,方便高效且高选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇对于类似化合物的研究及生产会非常有帮助和有意义。

发明内容

[0004] 为了克服现有技术中存在的问题,本发明采用以4-正戊基环己酮为原料经过还原、甲磺酰化、硫乙酰化、皂化反应高选择性得到顺式4-正戊基环己硫醇,其顺式产物选择性>99%。该方法反应时间短,操作简单,顺式产品选择性及收率高。一种选择性合成顺式4-正戊基环己硫醇的制备方法,本发明采用的具体技术方案为:



[0005]

[0006] 将4-正戊基环己酮、硼氢化钠加入四氢呋喃水混合溶剂中发生还原反应得到4-正戊基环己醇;进一步与甲磺酰氯在二氯乙烷溶剂中发生甲磺酰化反应,后处理经过结晶得到含量>98%的4-正戊基环己甲磺酸酯;进一步与硫代乙酸钾在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中发生硫乙酰化反应得到硫乙酸4-正戊基环己酯;最后在甲醇水溶剂中经过低温皂化反应得到4-正戊基环己硫醇,其顺式产物选择性>99%。

[0007] 进一步地,在上述技术方案中,所述还原反应中,4-正戊基环己酮与硼氢化钠摩尔比为1:0.30-0.35,反应温度控制在-5℃~5℃。

[0008] 进一步地,在上述技术方案中,所述磺酰化反应中,所得粗品需要经过乙醇重结晶,获得含量>98%的4-正戊基环己甲磺酸酯用于硫乙酰化反应。

[0009] 进一步地,在上述技术方案中,所述硫乙酰化反应中,4-正戊基环己基甲磺酸酯与硫乙酸钾摩尔比为1:1.4-1.6,反应温度控制在120℃~126℃。

[0010] 进一步地,在上述技术方案中,所述皂化反应中,硫乙酸4-正戊基环己酯与氢氧化钠摩尔比为1:1.0,反应温度控制在-15℃~-10℃。

[0011] 本发明的有益效果:

[0012] 1、反应时间短:第1-3步反应时间均为1~2小时,第4步反应为5小时。

[0013] 2、操作简单:反应各步骤均无需严格除水除氧操作。

[0014] 3、顺式产物选择性高:顺式产物选择性>99%。

具体实施方式

[0015] 下面结合实施例对本发明作进一步说明。

[0016] 实施例1

[0017] 第一步:

[0018] 2L四口瓶加入硼氢化钠22.2g (586.8mmol, 0.3eq), 四氢呋喃351.0g, 机械搅拌状态下滴加水78.0g (4329.0mmol, 2.2eq), 20min滴完, 釜温基本维持在21℃, 无明显变化。随后将四口瓶置于冰机中, 冷却至-5℃待用。

[0019] 滴加正戊基环己酮330.0g (1961.0mmol, 1.0eq) 与四氢呋喃171.0g配制的溶液, 釜温控制在-5~5℃, 1.5h滴加完毕, 继续保温搅拌1.0h。

[0020] 滴加盐酸308.4g (592.0mmol, 0.3eq, 7.0Wt.%) 淬灭反应, 釜温控制在5~20℃, 加入二氯乙烷萃取两次, 分出两次油相合并。加入水洗涤至中性, 油层旋干得到329.0g无色油状物, 收率99%, 其中顺反异构体比例55/45。

[0021] 第二步:

[0022] 2L四口瓶中加入第一步产品200.8g (1179.0mmol, 1.0eq), 二氯乙烷800.0g, 三乙胺131.2g (1279.0mmol, 1.1eq), 4-二甲氨基吡啶14.4g (117.8mmol, 0.1eq), 放入冰机降温至-5~0℃待用。

[0023] 滴加甲磺酰氯148.6g (1297.0mmol, 1.1eq) 与二氯乙烷200.8g配制的溶液, 1.5h滴完, 滴加过程温度控制在-5~5℃, 随后0~5℃保温搅拌1.0h。

[0024] 加入水600g淬灭反应, 随后停止冷却, 釜温恢复至室温, 搅拌0.5h, 静置0.5h, 分出一次油层1268.0g, 水层返釜加入二氯乙烷200.0g二次萃取, 搅拌0.5h, 静置0.5h, 分出二次油层188.7g。合并一二次油层, 加入水400.0g洗涤, 搅拌0.5h, 静置0.5h, 分出油层, 脱溶, 使用乙醇重结晶得到260.0g二步产品, 含量>98%, 收率88%, 其中顺反异构体比例56/44。

[0025] 第三步:

[0026] 5L夹套釜中加入第二步产品400g (1610.4mmol, 1.0eq), 硫代乙酸钾275.9g (2415.6mmol, 1.5eq), N,N-二甲基甲酰胺2000g, 加热至120-126℃保温搅拌2.0h。随后停止加热, 自然冷却至室温加入水, 使用二氯乙烷萃取2次, 合并二氯乙烷层, 使用水洗涤2次。油层45℃旋蒸脱溶得到釜残287.2g, 收率78%, 其中顺反异构体比例90/10。

[0027] 第四步:

[0028] 第三步所得粗品287.2g(1257.5mmol,1.0eq)用甲醇1436g转移至5L夹套釜中,用冰机降温至-10℃待用。

[0029] 滴加4%氢氧化钠溶液1257.5g(1257.5mmol,1.0eq),0.5h滴完,滴加过程釜温控制-15~-10℃,滴完后保温搅拌5.0h。滴加5%盐酸中和反应液,加入二氯乙烷萃取两次,合并萃取油层,加入水洗涤两次。油层旋干得到200g黄色油状物,收率85%,其中顺反异构体比例>99/1。

[0030] 实施例2

[0031] 第一步:

[0032] 250mL四口瓶加入硼氢化钠2.6g(69.2mmol,0.3eq),四氢呋喃41.2g,机械搅拌状态下滴加水9.1g(507.2mmol,2.2eq),20min滴完,釜温基本维持在21℃,无明显变化。随后将四口瓶置于冰机中,冷却至-5℃待用。

[0033] 滴加正戊基环己酮38.8g(230.6mmol,1.0eq)与四氢呋喃19.4g配制的溶液,釜温控制在-5~5℃,0.5h滴加完毕,继续保温搅拌1.0h。

[0034] 滴加盐酸36.1g淬灭反应,釜温控制在5~20℃,加入二氯乙烷萃取两次,分出两次油相合并。加入水洗涤至中性,油层旋干得到39.3g无色油状物,收率100%,其中顺反异构体比例57/43。

[0035] 第二步:

[0036] 250mL四口瓶中加入第一步产品20.5g(115.3mmol,1.0eq),二氯乙烷80.0g,三乙胺13.4g(132.3mmol,1.15eq),4-二甲氨基吡啶1.5g(12.0mmol,0.1eq),放入冰机降温至-5~0℃待用。

[0037] 滴加甲磺酰氯15.2g(132.4mmol,1.15eq)与二氯乙烷20.2g配制的溶液,0.5h滴完,滴加过程温度控制在-5~5℃,随后0~5℃保温搅拌1.0h。

[0038] 加入水淬灭反应,随后停止冷却,釜温恢复至室温,分出一次油层,水层返釜加入二氯乙烷二次萃取,分出二次油层。合并一二次油层,加入水洗涤,分出油层,脱溶,使用乙醇重结晶得到27.0g二步产品,含量>98%,收率90.3%,其中顺反异构体比例58/42。

[0039] 第三步:

[0040] 250mL夹套釜中加入第二步产品7.0g(29.9mmol,1.0eq),硫代乙酸钾4.5g(39.5mmol,1.4eq),N,N-二甲基甲酰胺112g,加热至120-126℃保温搅拌2.0h。随后停止加热,自然冷却至室温加入水,使用二氯乙烷萃取2次,合并二氯乙烷层,使用水洗涤2次。油层45℃旋蒸脱溶得到釜残4.9g,收率76.5%,其中顺反异构体比例91/9。

[0041] 第四步:

[0042] 第三步所得粗品10.1g(44.2mmol,1.0eq)用甲醇101g转移至250mL四口瓶中,用冰机降温至-10℃待用。

[0043] 滴加4%氢氧化钠溶液44.2g(44.2mmol,1.0eq),0.5h滴完,滴加过程釜温控制-15~-10℃,滴完后保温搅拌5.0h。滴加5%盐酸中和反应液,加入二氯乙烷萃取两次,合并萃取油层,加入水洗涤两次。油层旋干得到6.6g黄色油状物,收率80.0%,其中顺反异构体比例>99/1。