



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102633683 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201210098514. 6

(22) 申请日 2012. 04. 06

(73) 专利权人 盐城市晶华化工有限公司

地址 224555 江苏省盐城市滨海县头罾村

(72) 发明人 屠惠明 龙国英

(74) 专利代理机构 苏州广正知识产权代理有限公司

公司 32234

代理人 张利强

(51) Int. Cl.

C07C 255/31 (2006. 01)

C07C 253/30 (2006. 01)

C07C 253/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101016227 A, 2007. 08. 15, 全文.

CN 101200442 A, 2008. 06. 18, 全文.

A. I. DYACHENKO. MECHANISM OF THE
GUSTAVSON REARRANGEMENT REACTION OF
THE TETRAHALONEOPENTANES, ESTERS OF

TRIBROMONEOPENTANOL AND THEIR CYCLOPROPYL
ANALOGS WITH ZINC. 《TETRAHEDRON
LETTERS》. 1979, (第 2 期), 全文.

审查员 宋蕾

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

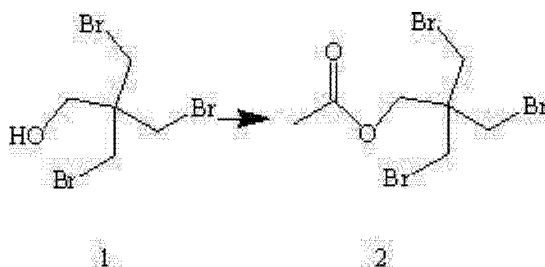
一种 1- 羟甲基环丙基乙腈合成方法

(57) 摘要

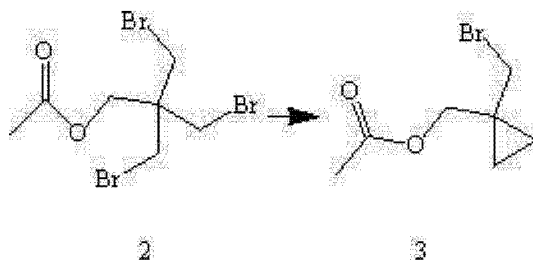
本发明公开了 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法, 先以三溴新戊醇化合物 1 为起始原料, 在乙酰化试剂中进行乙酰化得三溴新戊基乙酸酯; 三溴新戊基乙酸酯在锌粉和催化剂存在的条件下进行还原得 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯; 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯先用氰化物在有机溶剂中进行取代反应, 然后在碱性条件下进行酯水解得 1- 羟甲基环丙基乙腈。发明工艺操作简单, 所用的原料廉价易得, 成本低廉, 收率高, 适用于工业化大生产。

1.1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法,其特征在于,依次包括如下步骤:

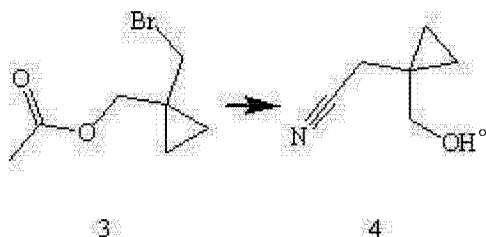
(1) 以三溴新戊醇化合物 1 为起始原料,在乙酰化试剂中进行乙酰化得化合物 2:



(2) 化合物 2 在锌粉和催化剂存在的条件下进行还原得化合物 3:



(3) 化合物 3 先用氰化物在有机溶剂进行取代反应,然后在碱性条件下进行酯水解得 1- 羟甲基环丙基乙腈 4 :



2. 根据权利要求 1 所述的 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法, 其特征在于, 步骤(1)中, 所述的乙酰化试剂是醋酸、乙酸酐、乙酰氯、醋酸乙酯或醋酸五氟苯酯中的一种。

3. 根据权利要求1所述的1-羟甲基环丙基乙腈的合成方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的化合物2、锌粉和催化剂的质量比为360-380:60-100:1。

4. 根据权利要求1所述的1-羟甲基环丙基乙腈的合成方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的反应温度为60-70℃,反应时间为4-6h。

5. 根据权利要求 1 所述的 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法, 其特征在于, 步骤(3)中, 所述的有机溶剂为 N, N- 二甲基甲酰胺或二甲基亚砜。

6. 根据权利要求1所述的1-羟甲基环丙基乙腈的合成方法,其特征在于,步骤(3)中,所述的醇溶液为甲醇、乙醇或异丙醇中的一种。

7. 根据权利要求1所述的1-羟甲基环丙基乙腈的合成方法,其特征在于,步骤(3)中,所述的碱为碳酸钠或者碳酸钾。

一种 1- 羟甲基环丙基乙腈合成方法

技术领域

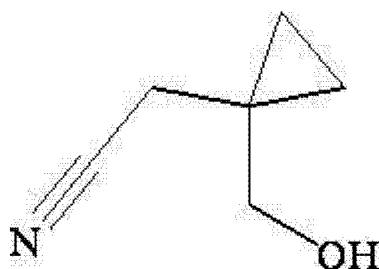
[0001] 本发明涉及有机化学合成技术领域,特别涉及一种 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法。

背景技术

[0002] 1- 羟甲基环丙基乙腈,化学名为 2-[(1-Hydroxymethyl-cyclopropyl)-

[0003] Acetonitrile,分子式为 C_6H_9NO ,分子量为 111. 1418,外观为无色或淡黄色液体,结构如下:

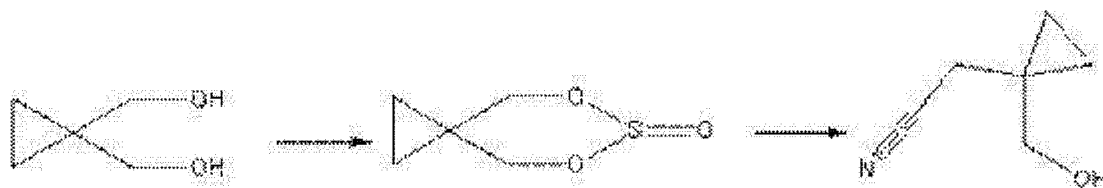
[0004]



[0005] 1- 羟甲基环丙基乙腈是合成孟鲁斯特的医药中间体,孟鲁斯特用于 15 岁及 15 岁以上成人哮喘的预防和长期治疗,包括预防白天和夜间的哮喘症状,治疗对阿斯匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩用于减轻过敏性鼻炎引起的症状。

[0006] 现有技术中,1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法主要是先环合至 1,1 环丙烷二甲醇,然后采用磺酸酯化,再用氰基取代,最后水解得到该产品,具体的合成路线反应方程式如下:

[0007]



[0008] 但是,现有技术中 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法,合成收率低,采用原料成本高,工艺复杂,制备工艺不够完善,因此开发一条适合产业化的 1- 羟甲基环丙基乙腈工艺路线具有很大的社会效益和市场效益。

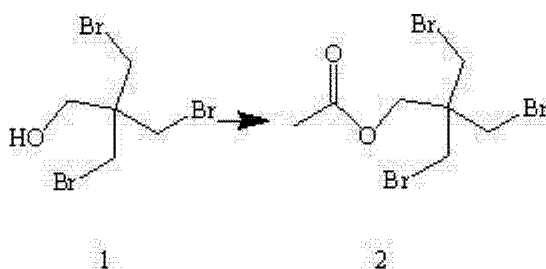
发明内容

[0009] 本发明主要解决的技术问题是提供一种操作简单,收率高,成本较低的 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明采用的一个技术方案是:提供一种 1- 羟甲基环丙基乙腈的合成方法,依次包括如下步骤:

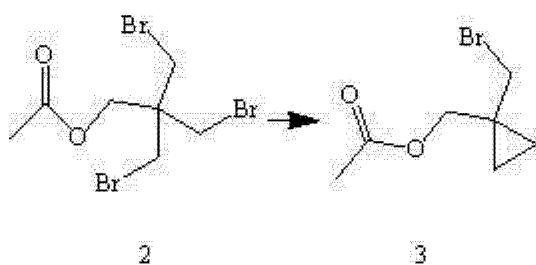
[0011] (1) 以三溴新戊醇化合物 1 为起始原料,在乙酰化试剂中进行乙酰化得化合物 2:

[0012]

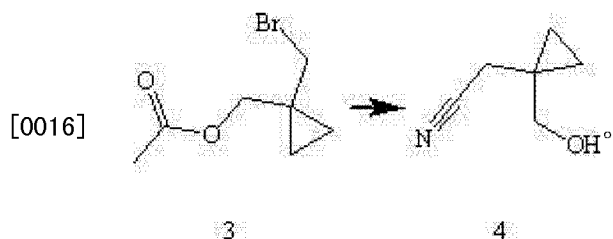


[0013] (2) 化合物 2 在锌粉和催化剂存在的条件下进行还原得化合物 3:

[0014]



[0015] (3) 化合物 3 先用氰化钠进行取代反应, 然后在醇溶液中, 碱性条件下进行酯水解得 1- 羟甲基环丙基乙腈 4:



[0017] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(1)中,所述的乙酰化试剂是醋酸、乙酸酐、乙酰氯、醋酸乙酯或醋酸五氟苯酯中的一种。

[0018] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(2)中,所述的化合物 2、锌粉和催化剂的质量比为 360-380:60-100:1

[0019] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(2)中,所述的反应温度为 60-70℃,反应时间为 4-6h。

[0020] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(3)中,所述的有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜。

[0021] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(3)中,所述的醇溶液为甲醇、乙醇或异丙醇中的一种。

[0022] 在本发明一个较佳实施例中,步骤(3)中,所述的碱为碳酸钠或者碳酸钾。

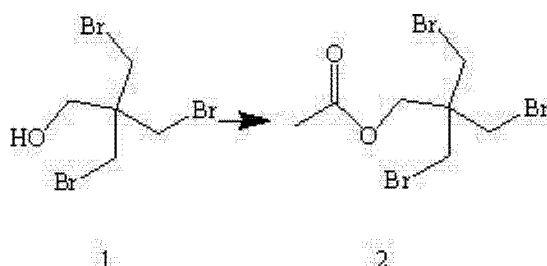
[0023] 与现有技术相比,本发明提供的 1- 羟甲基环丙基乙腈工艺操作简单,所用的原料廉价易得,试剂均低毒,劳动防护要求低。生产产生的三废较少,成本低廉,收率比现有技术有了极大的提高,适用于工业化大生产。

具体实施方式

[0024] 一种 1-羟甲基环丙基乙腈的合成方法,依次包括如下步骤:

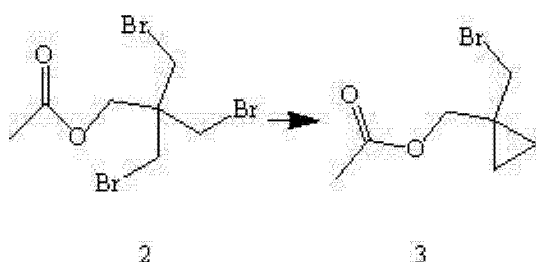
[0025] (1) 以三溴新戊醇化合物 1 为起始原料, 在乙酰化试剂中进行乙酰化得化合物 2:

[0026]

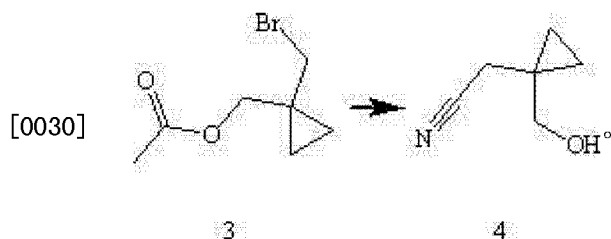


[0027] (2) 化合物 2 在锌粉和催化剂存在的条件下进行还原得化合物 3：

[0028]



[0029] (3) 化合物 3 先用氰化钠进行取代反应,然后在醇溶液中,碱性条件下进行酯水解得 1- 羟甲基环丙基乙腈 4：



[0031] 在本发明中,步骤(1)中,乙酰化试剂是醋酸、乙酸酐、乙酰氯、醋酸乙酯或醋酸五氟苯酯中的一种;步骤(2)中,化合物 2、锌粉和催化剂的质量比为 360-380:60-100:1,应温度为 60-70℃,反应时间为 4-6h;步骤(3)中,有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜,醇溶液为甲醇、乙醇或异丙醇一种,碱为碳酸钠或者碳酸钾。

[0032] 以下通过实施例来进一步解释或说明本发明内容,但所提供的实施例子不应理解为对本发明保护范围构成限制。其中化合物 1 (三溴新戊醇) 原料有市售。

[0033] 实施例 1

[0034] 三溴新戊基乙酸酯(化合物 2)

[0035] 将 1000ml 反应瓶中加入醋酐 300g,启动搅拌,再投入 650g 三溴新戊醇,开蒸汽升温至 90-110℃,搅拌保温 2 小时,取样,检测含量达 99%,冷却至 15-30℃,进行滤干,得成品三溴新戊基乙酸酯(化合物 2) 754 g,收率 116%。

[0036] 实施例 2

[0037] 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3)

[0038] 将 1000ml 反应瓶中加入甲醇 460g,搅拌下加入三溴新戊基乙酸酯 362g,加热至微回流,温度 40-70℃,然后加入锌粉 60g,催化剂 1g (有机酸和无机酸),温度会上升至回流,维持在 65-75℃下回流反应,3h 内反应结束后,降温到 20℃下,抽滤,滤饼用 60g 甲醇和 140g 乙酸乙酯洗洗涤,抽滤液体,降温至 15℃以下,然后滴入氨水 600g,滴加完毕,加入工业盐 50g,搅拌 0.5h,静置 30min,分层,液体的颜色很浅,要注意液面,水层用乙酸乙酯 200ml 萃取两次,合并有机层,用 250 克盐水洗两次,有机层回收溶剂,70℃内,取样检测,

得到 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3) 180g, 含量 82% (GC 检测)。

[0039] 实施例 3

[0040] 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3)

[0041] 将 1000ml 反应瓶中加入甲醇 460g, 搅拌下加入三溴新戊基乙酸酯 380g, 加热至微回流, 温度 50-65℃, 然后加入 90 锌粉, 催化剂 1g(有机酸和无机酸), 温度会上升至回流, 维持在 65-75℃ 下回流反应, 3h 内反应结束后, 降温到 20℃ 下, 抽滤, 滤饼用 60g 甲醇和 140g 乙酸乙酯洗洗涤, 抽滤液体, 降温至 15℃ 以下, 然后滴入氨水 600g, 滴加完毕, 加入工业盐 50g, 搅拌 0.5h, 静置 30min, 分层, 液体的颜色很浅, 要注意液面, 水层用乙酸乙酯 200ml 萃取两次, 合并有机层, 用 250 克盐水洗两次, 有机层回收溶剂, 70℃ 内, 取样检测, 得到 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3) 180g, 含量 82%。

[0042] 实施例 4

[0043] 1- 羟甲基环丙基乙腈 (化合物 4)

[0044] 2000ml 反应瓶中加入 350g 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3), 330g

[0045] 30% 的 NaCN, 700g DMF, 碳酸钠 53g, 缓慢升温至 25℃, 搅拌 0.5h, 后继续加热至 75-80℃ 保温 2 小时, 检测, 反应完全后回收 DMF, 减压回收 DMF, 控制 90℃ 没有溶剂出, 后加入甲醇 940g, 碳酸钠 27g, 回流保温 6h, 检测反应完全, 后回收甲醇(可套用)。蒸至 60℃ 无溶剂出, 加入乙酸乙酯 250ml, 水 300ml, 分层, 水层用乙酸乙酯萃取两次 250ml*2, 回收溶剂, 得到粗产物 210g, 含量 85 % (GC 检测), 收率 62%。

[0046] 实施例 5

[0047] 1- 羟甲基环丙基乙腈 (化合物 4)

[0048] 2000ml 反应瓶中加入 350g 1-(溴甲基) 环丙基乙酸甲酯(化合物 3), 330g

[0049] 30% 的 NaCN, 700g 二甲基亚砜, 碳酸钾 60g, 缓慢升温至 25℃, 搅拌 0.5h, 后继续加热至 75-80℃ 保温 2 小时, 检测, 反应完全后回收二甲基亚砜, 减压回收二甲基亚砜, 控制 90℃ 没有溶剂出, 后加入乙醇 1000g, 碳酸钾 27g, 回流保温 6h, 检测反应完全, 后回收甲醇(可套用)。蒸至 60℃ 无溶剂出, 加入乙酸乙酯 250ml, 水 300ml, 分层, 水层用乙酸乙酯萃取两次 250ml*2, 回收溶剂, 得得到粗产物 250g, 含量 90 % (GC 检测), 收率 70%。

[0050] 以上所述仅为本发明的实施例, 并非因此限制本发明的专利范围, 凡是利用本发明说明书内容所作的等效结构或等效流程变换, 或直接或间接运用在其他相关的技术领域, 均同理包括在本发明的专利保护范围内。