



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107325102 B

(45)授权公告日 2019.11.12

(21)申请号 201710683001.4

(22)申请日 2017.08.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107325102 A

(43)申请公布日 2017.11.07

(73)专利权人 南京大学
地址 210093 江苏省南京市鼓楼区汉口路
22号

(72)发明人 李弘 张全兴 孙向前 黄伟
江伟 潘丙才 李爱民

(74)专利代理机构 天津耀达律师事务所 12223
代理人 侯力

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 102056928 A,2011.05.11,实施例1、2.
US 8334380 B2,2012.12.18,实施例1.
CN 103172639 A,2013.06.26,实施例1.

审查员 张英妹

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

自催化双亲混合溶剂中合成1,5,7-三氮杂
双环[4.4.0]癸-5-烯的工艺方法

(57)摘要

自催化双亲混合溶剂中合成1,5,7-三氮杂
双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)的工艺方法。本发明
以双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐为原料,在亲
水-疏水性双亲混合溶剂中采用微量(0.001%-
0.005%)TBD为催化剂高产率合成TBD的工艺方
法。本方法特点:工艺操作简便,目标产物产率高
($\geq 95.0\%$),产物纯度高($\geq 98.0\%$)。

1. 自催化双亲混合溶剂中合成1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)的工艺方法,以双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐为原料,在亲水-疏水性双亲混合溶剂中,采用自催化法合成TBD,具体步骤如下:

(1) 将双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐分别溶于疏水性溶剂和亲水性溶剂,控制各溶液浓度在1.0-10.0mol/L,控制胍盐酸盐与双(3-氨基丙基)胺的摩尔比为1:(0.8-1.2);

(2) 将上述双(3-氨基丙基)胺溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入胍盐酸盐摩尔量0.001%-0.005%的TBD作为催化剂;

(3) 在氩气保护下,维持反应温度在120-145℃,将步骤(1)配制的胍盐酸盐溶液滴加进反应釜中,控制在0.5-1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应3.0-4.5h;

(4) 反应完毕后,旋蒸除去双亲混合溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐;

(5) 将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 10-12,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液;

(6) 所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24-48h后,即得到产品TBD,产率 $\geq 95.0\%$ 、纯度 $\geq 98.0\%$ 。

2. 根据权利要求1所述的工艺方法,其特征在于所述亲水-疏水性双亲混合溶剂中,亲水性溶剂具体为二甘醇、三甘醇之一;疏水性溶剂具体为均三甲苯、均四甲苯之一。

自催化双亲混合溶剂中合成1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯的工艺方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,涉及自催化双亲混合溶剂中合成(1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯)的工艺方法。

背景技术

[0002] 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(俗称:双环胍;英文缩写:TBD)是一种有机强碱,对多种有机反应及聚合反应呈现良好的催化作用。

[0003] 此前,CN 103172639A报道了一种以双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐为原料,在无溶剂存在的条件下合成TBD的方法。这一问题在于:由于两种反应原料极性具有较大的差异无法互溶,胍盐酸盐固体与双(3-氨基丙基)胺液体以非均相的形式进行反应,反应时间较长、副反应多、产物纯度不高、分离困难。寻找合适的双亲型反应溶剂体系,使两种反应物在均相条件下进行反应是提高产品TBD产率及纯度的有效途径之一。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于克服现有TBD合成工艺存在的问题,提供一种自催化双亲混合溶剂中合成(1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯)的工艺方法。

[0005] 本发明提供的自催化双亲混合溶剂中合成(1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯)的工艺方法是以双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐为原料,在亲水—疏水性双亲混合溶剂中,采用自催化法(痕量成品TBD为催化剂)合成TBD,具体步骤如下:

[0006] (1) 将双(3-氨基丙基)胺和胍盐酸盐分别溶于疏水性溶剂和亲水性溶剂中,控制各溶液浓度在1.0-10.0mol/L,控制胍盐酸盐与双(3-氨基丙基)胺的摩尔比为1:(0.8-1.2);

[0007] (2) 将上述双(3-氨基丙基)胺溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入胍盐酸盐摩尔量0.001%-0.005%的TBD作为催化剂;

[0008] (3) 在氩气保护下,维持反应温度在120-145℃,将步骤(1)配制的胍盐酸盐溶液滴加进反应釜中,控制在0.5-1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应3.0-4.5h;

[0009] (4) 反应完毕后,旋蒸除去双亲混合溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐;

[0010] (5) 将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 10-12,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液;

[0011] (6) 所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24-48h后,即得到产品TBD,产率 $\geq 95.0\%$ 、纯度 $\geq 98.0\%$ 。

[0012] 本发明所述的工艺方法所述亲水—疏水性双亲混合溶剂中,亲水性溶剂具体为二甘醇、三甘醇之一;疏水性溶剂具体为均三甲苯、均四甲苯之一。

[0013] 本发明的优点和有益效果:

[0014] 1. 工艺操作简便;

[0015] 2.目标产物产率高($\geq 95\%$),产物纯度高($\geq 98\%$)。

具体实施方式

[0016] 实施例1

[0017] 将100.0g (0.762mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均三甲苯,配制成1.0mol/L的溶液;将72.8g (0.762mol) 胍盐酸盐溶于二甘醇,配制成1.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均三甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入1.1mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在120℃,将上述胍盐酸盐二甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在0.5h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应3.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 10,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥48h后,即得到产品TBD,产率95.0%、纯度98.0%。

[0018] 实施例2

[0019] 将100.0g (0.762mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均四甲苯,配制成5.0mol/L的溶液;将58.2g (0.610mol) 胍盐酸盐溶于三甘醇,配制成5.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均四甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入2.5mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在138℃,将上述胍盐酸盐三甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 11,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥48h后,即得到产品TBD,产率97.0%、纯度98.5%。

[0020] 实施例3

[0021] 将100.0g (0.762mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均三甲苯,配制成10.0mol/L的溶液;将87.4g (0.914mol) 胍盐酸盐溶于二甘醇,配制成10.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均三甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入6.4mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在145℃,将上述胍盐酸盐二甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在0.5h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.5h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 12,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥48h后,即得到产品TBD,产率98.0%、纯度99.0%。

[0022] 实施例4

[0023] 将200.0g (1.524mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均四甲苯,配制成1.0mol/L的溶液;将116.5g (1.219mol) 胍盐酸盐溶于三甘醇,配制成1.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均四甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入8.5mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在145℃,将上述胍盐酸盐三甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 11,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥48h后,即得到产品TBD,产率98.5%、纯度99.5%。

[0024] 实施例5

[0025] 将200.0g (1.524mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均三甲苯,配制成5.0mol/L的溶液;将145.6g (1.524mol) 胍盐酸盐溶于二甘醇,配制成5.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均三甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入6.4mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在138℃,将上述胍盐酸盐二甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在0.5h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.5h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 10,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥48h后,即得到产品TBD,产率97.6%、纯度98.7%。

[0026] 实施例6

[0027] 将200.0g (1.524mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均四甲苯,配制成10.0mol/L的溶液;将174.7g (1.829mol) 胍盐酸盐溶于三甘醇,配制成10.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均四甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入2.5mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在120℃,将上述胍盐酸盐三甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应3.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 12,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24h后,即得到产品TBD,产率95.6%、纯度98.9%。

[0028] 实施例7

[0029] 将500.0g (3.810mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均三甲苯,配制成1.0mol/L的溶液;将436.8g (4.572mol) 胍盐酸盐溶于二甘醇,配制成1.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均三甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入19.1mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在138℃,将上述胍盐酸盐二甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在0.5h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.5h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 12,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24h后,即得到产品TBD,产率98.7%、纯度99.1%。

[0030] 实施例8

[0031] 将500.0g (3.810mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均四甲苯,配制成5.0mol/L的溶液;将364.0g (3.810mol) 胍盐酸盐溶于三甘醇,配制成5.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙基)胺均四甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入26.5mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在120℃,将上述胍盐酸盐三甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在1.0h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应4.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 11,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24h后,即得到产品TBD,产率97.3%、纯度99.4%。

[0032] 实施例9

[0033] 将500.0g (3.810mol) 双(3-氨基丙基)胺溶于均三甲苯,配制成10.0mol/L的溶液;将291.2g (3.048mol) 胍盐酸盐溶于三甘醇,配制成10.0mol/L的溶液。将上述双(3-氨基丙

基)胺均三甲苯溶液加入配有回流冷凝器及搅拌设备的反应釜中,随后加入4.2mg TBD。在氩气保护下,维持反应温度在145℃,将上述胍盐酸盐三甘醇溶液滴加进反应釜中,控制在0.5h内滴加完毕,滴加完毕后继续反应3.0h。反应完毕后,旋蒸除去溶剂,得到白色固体即为TBD盐酸盐。将TBD盐酸盐用水溶解后,加入氢氧化钠调节水溶液至pH 10,加入二氯甲烷萃取,所得二氯甲烷溶液即为TBD二氯甲烷溶液。所得TBD二氯甲烷溶液,通过旋蒸除去二氯甲烷所得白色或微黄色固体经真空干燥24h后,即得到产品TBD,产率99.2%、纯度98.2%。