



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115611790 A

(43) 申请公布日 2023.01.17

(21) 申请号 202211366153.9

C07C 319/28 (2006.01)

(22) 申请日 2022.10.31

C07C 323/12 (2006.01)

(71) 申请人 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室(贵州医科大学天然产物化学重点实验室)

地址 550014 贵州省贵阳市白云区贵州科学城

(72) 发明人 杨礼寿 杨小生 刘洪士 黄定勇
刘华丹 刘欢欢 王瑜 邓廷飞
潘雄

(74) 专利代理机构 北京联创佳为专利事务所
(普通合伙) 11362

专利代理师 郭防 李颖

(51) Int. Cl.

C07C 319/14 (2006.01)

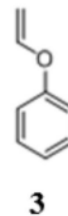
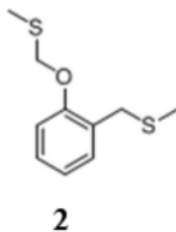
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

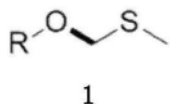
一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:向容器中加入酚类化合物和二甲基亚砜DMSO,回流反应60min;反应结束后分离纯化即得甲硫基甲基苯基醚类化合物。本发明提供的合成方法操作简单,产率较高;无需另外添加碱催化剂和溶剂,环保绿色,为制备甲硫基甲基苯基醚提供了一种新的方法。



1. 一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法,所述甲硫基甲基苯基醚结构如通式1所示:



其中R为苯基、取代苯基、萘基,具体制备方法如下,其特征在于:

向容器中加入酚类化合物和二甲基亚砷,回流反应60min;反应结束后分离纯化即得甲硫基甲基苯基醚类化合物;

所述酚类化合物的结构式为:



其中R为苯基、取代苯基、萘基。

2. 根据权利要求1所述甲硫基甲基苯基醚的制备方法,其特征在于:所述酚类化合物和二甲基亚砷加入量 $n_{\text{酚类化合物}}:V_{\text{二甲基亚砷}}=0.3\text{mmol}:1\text{mL}$ 。

3. 根据权利要求1所述甲硫基甲基苯基醚的制备方法,其特征在于:所述反应结束后的分离纯化过程为:使用乙酸乙酯萃取反应结束后得到的物质2~3次,取有机层,依次使用水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚类化合物。

4. 根据权利要求3所述甲硫基甲基苯基醚的制备方法,其特征在于:所述硅胶柱层析洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯,体积比为20~40:1。

一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法。

背景技术

[0002] 近几十年来,甲硫基甲基醚一直被用作伯、仲、叔醇的保护基团。苯酚衍生物是用作染料、颜料和农用化学品的有用化合物,也是许多天然产物、生物活性化合物和药物的多用途构件。苯酚转化为甲硫基甲基醚的主要方法包括:(a) 苯酚与二甲基亚砷和叔丁基溴在碱 K_2CO_3 存在下反应生成甲硫基甲基苯基醚(Journal of the Chemical Society.Perkin Transactions 1,1141-1144);(b) 苯酚与 K_2CO_3 -DMSO-乙炔体系反应生成甲硫基甲基苯基醚(Russian Journal of Organic Chemistry,50,1199-1200)。这些方法局存在局限性,方法(a)主要获得甲硫基甲基邻位取代的苯酚(附图1中式2),而目标化合物甲硫基甲基苯基醚仅以较低产率得到,且方法(a)需要使用大量过量的卤代烃,即溴化叔丁基,它已被发现是一种致癌物;方法(b)也存在同样的问题,主要产物是苯基乙烯基醚(附图1中式3),而目标化合物甲硫基甲基苯基醚则以仅仅8%产率得到。综上,方法(a)、(b)制备甲硫基甲基苯基醚均需使用碱催化,且会伴有副产物,产率低。

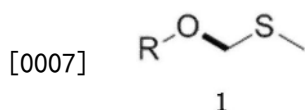
[0003] 因此,发展简便、绿色、高效的甲硫基甲基苯基醚的合成方法具有一定的意义。

发明内容

[0004] 本发明目的是提供一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法,该合成方法操作简单,产率较高;无需另外添加碱催化剂和溶剂,环保绿色。

[0005] 为达到上述目的,本发明采用以下技术方案:

[0006] 一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法,所述甲硫基甲基苯基醚的结构如以下通式1所示:



[0008] 其中R为苯基、取代苯基、萘基,具体制备方法如下:

[0009] 向容器中加入酚类化合物和二甲基亚砷,回流反应60min;反应结束后分离纯化即得甲硫基甲基苯基醚类化合物;

[0010] 所述酚类化合物的结构式为:

[0011] R-OH

[0012] 其中R为苯基、取代苯基、萘基。回流时反应物加热沸腾即可。

[0013] 前述甲硫基甲基苯基醚的制备方法:所述酚类化合物和二甲基亚砷加入量 $n_{\text{酚类化合物}}:V_{\text{二甲基亚砷}}=0.3\text{mmol}:1\text{mL}$ 。根据二甲基亚砷的化学性质,设计反应并控制二甲基亚砷加入量,使其既是反应物,同时还具备溶剂的作用。

[0014] 前述甲硫基甲基苯基醚的制备方法:所述反应结束后的分离纯化过程为:使用乙酸乙酯萃取反应结束后得到的物质2~3次,取有机层,依次使用水、饱和氯化钠溶液洗涤,

再用无水硫酸钠干燥洗涤后有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚类化合物。

[0015] 前述甲硫基甲基苯基醚的制备方法:所述硅胶柱层析洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯,体积比为20~40:1。

[0016] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0017] 提供了一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法,该合成方法操作简单,直接加热回流即可制备得到甲硫基甲基苯基醚;本发明解决了现有制备方法产率低的问题,制备产率较高,达到47-72%;而且不需要使用碱催化剂,避免制备过程中接触致癌物质,也不需要另外使用溶剂,环保绿色,为甲硫基甲基苯基醚的制备提供了一种新的方法。

[0018] 为了保证本发明甲硫基甲基苯基醚的制备方法科学、合理,发明人通过以下试验进行相应研究和筛选,最终确定了本发明的技术方案。

[0019] 1. 主要仪器与试剂

[0020] INOVA 600MHz核磁共振测试仪(TMS内标),美国瓦里安技术中国有限公司;

[0021] 二甲基亚砷DMSO,百灵威试剂有限公司;

[0022] 酚类化合物,百灵威试剂有限公司;

[0023] 薄层层析硅胶板,青岛海洋化工厂。

[0024] 2. 反应条件优化

[0025] 以苯酚(0.3mmol)和DMSO(1mL)为反应底物,选取了反应温度、反应时间以及溶剂类别作为反应因素进行考察,设计考察各反应因素对产率的影响,结果如表1。由表1可以看到,苯酚于DMSO中回流60min最佳。溶剂选取了最优反应条件下的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、1,4-二氧六环(1,4-dioxane)、四氢呋喃(THF)、二氯乙烷(DCE)、四氯化碳(CCl₄)、无水乙醇(EtOH)作为考察对象。由表1可知,加入溶剂后反应产率低甚至不反应,因此,该反应不需要另外的溶剂,DMSO既是反应物也是反应溶剂。

[0026] 表1各反应因素对产率的影响

序号	温度(°C)	时间(min)	溶剂(1mL)	产率(%)
[0027] 1	Reflux(回流)	15	/	11
2	180	15	/	/
3	reflux(回流)	30	/	30
4	reflux(回流)	60	/	62
5	reflux(回流)	90	/	59
6	reflux(回流)	60	DMF	6
[0028] 7	reflux(回流)	60	DMA	/
8	reflux(回流)	60	1,4-dioxane	/
9	reflux(回流)	60	THF	/
10	reflux(回流)	60	DCE	/
11	reflux(回流)	60	CCl ₄	/
12	reflux(回流)	60	EtOH	/

[0029] 采用优化后的反应条件,制备了不同取代基的甲硫基甲基苯基醚,详见实施例。

附图说明

[0030] 附图1未采用本发明制备方法的两种苯酚转化为甲硫基甲基醚反应所得主要产物的结构,其中2-甲硫基甲基邻位取代的苯酚;3-苯基乙烯基醚。

具体实施方式

[0031] 实施例1:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0032] 向5mL圆底烧瓶中加入苯酚0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为40:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1a;产率62%。

[0033] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1a)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33(dd, $J=8.7, 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.03(tt, $J=7.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.99(dd, $J=8.7, 1.1\text{Hz}$, 2H), 5.18(s, 2H), 2.29(s, 3H) ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 157.06, 129.49, 121.78, 115.98, 72.38, 14.62.

[0034] 实施例2:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0035] 向5mL圆底烧瓶中加入对甲基苯酚0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为40:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1b;产率69%。

[0036] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1b)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.12(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.89-6.88(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.15(s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.27(s, 3H) ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 154.82, 131.21, 129.95, 116.01, 72.65, 20.55, 14.55.

[0037] 实施例3:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0038] 向5mL圆底烧瓶中加入对4-苯基苯酚0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为30:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1c;产率72%。

[0039] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1c)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.56(td, $J=7.0, 1.8\text{Hz}$, 4H), 7.46-7.43(t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.07-7.05(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.22(s, 2H), 2.31(s, 3H) ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 156.51, 140.70, 134.90, 128.74, 128.19, 126.83, 116.22, 72.46, 14.63.

[0040] 实施例4:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0041] 向5mL圆底烧瓶中加入2-羟基萘0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶

柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为30:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1d;产率70%。

[0042] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1d)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.79(dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 2H), 7.78-7.76(dd, $J=8.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.46(ddd, $J=8.2, 6.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.37(ddd, $J=8.1, 6.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.25(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.21(dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.29(s, 2H), 2.32(s, 3H). ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 154.95, 134.25, 129.60, 129.41, 127.66, 126.98, 126.47, 124.08, 119.12, 109.03, 72.44, 14.76.

[0043] 实施例5:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0044] 向5mL圆底烧瓶中加入4-羟基-2-甲基苯甲醛0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为20:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1e;产率65%。

[0045] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1e)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 10.15(s, 1H), 7.79-7.78(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.90(dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.81(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 2.68(s, 3H), 2.29(s, 3H). ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 191.23, 161.07, 143.23, 134.52, 128.58, 118.63, 113.06, 72.19, 19.90, 14.69.

[0046] 实施例6:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0047] 向5mL圆底烧瓶中加入3-羟基苯甲醛0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为20:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1f;产率62%。

[0048] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1f)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 10.01(s, 1H), 7.55-7.53(dt, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.48(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.47(dd, $J=2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.25(ddd, $J=8.1, 2.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.23(s, 2H), 2.28(s, 3H). ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 191.90, 157.57, 137.76, 130.17, 124.18, 122.91, 114.83, 72.51, 14.59.

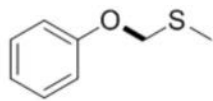
[0049] 实施例7:一种甲硫基甲基苯基醚的制备方法:

[0050] 向5mL圆底烧瓶中加入2-氯-4-羟基苯甲醛0.3mmol和1mL DMSO,加热回流反应60min;反应结束后使用乙酸乙酯50ml萃取3次,取有机层,依次使用自来水、饱和氯化钠溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥洗涤后的有机层,过滤;所得滤液进行减压浓缩,浓缩后的残余物再使用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯体积比为20:1)分离纯化,得到甲硫基甲基苯基醚衍生物1g;产率47%。

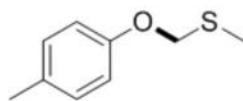
[0051] 制备得到的甲硫基甲基苯基醚衍生物(1g)的核磁共振(^1H NMR和 ^{13}C NMR)检测数据为: ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 10.37-10.37(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.92(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.02(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.95(ddd, $J=8.7, 2.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 2.29

(s, 3H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 188.58, 162.04, 139.53, 130.94, 126.65, 117.09, 114.96, 72.72, 14.70.

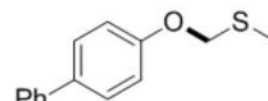
[0052] 实施例1-7所得甲硫基甲基醚衍生物1a-1g的结构式按编号对应如下:



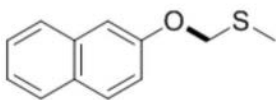
1a



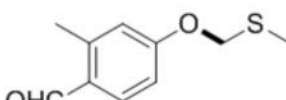
1b



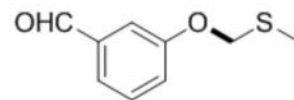
1c



1d

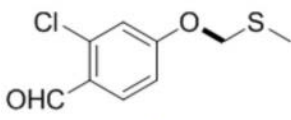


1e



1f

[0053]



1g

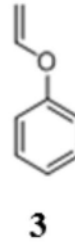
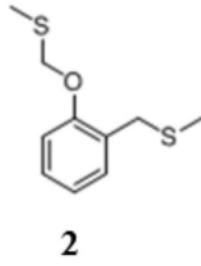


图1