



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104803846 A

(43) 申请公布日 2015.07.29

(21) 申请号 201510024797.3

(22) 申请日 2015.01.19

(30) 优先权数据

102014000776.6 2014.01.24 DE

(71) 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 J·埃克施泰因 S·埃莫特

M·施瓦茨 K·阿德勒姆

H·阿拉西 J·扎尔根特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈晰

(51) Int. Cl.

C07C 67/08(2006.01)

C07C 67/317(2006.01)

C07C 69/75(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

制备双[4-(6-丙烯酰氧己基)苯基]环己烷-1,4-二羧酸酯的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备双[4-(6-丙烯酰氧己基)苯基]环己烷-1,4-二羧酸酯的方法,以及用于其制备的中间体及其衍生物。

1. 制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括方法步骤, 所述方法步骤包括反式 -1, 4- 环己烷二羧酸与氯丙酸 6-(4-羟苯基) 己酯的缩合反应。

2. 根据权利要求 1 的制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括使用 3- 氯丙酸酯化 6-(4-羟苯基)-1- 己醇以得到氯丙酸 6-(4-羟苯基) 己酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 的制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括氢化 1-(4-苄氧基苯基)-6- 羟基己 -1- 酮以得到 6-(4-羟苯基)-1- 己醇。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括由  $\epsilon$ - 己内酯和 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐的反应获得的 Weinreb 酰胺与 4- 苄氧基苯基溴化镁发生格氏反应以得到 1-(4-苄氧基苯基)-6- 羟基己 -1- 酮。

5. 根据权利要求 1 制备的双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯作为液晶介质的组分的用途。

## 制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法

[0001] 本发明涉及制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 以及用于其制备的中间体及其衍生物。

[0002] 液晶化合物双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯及其在二色性主 / 宾偏振器中的用途公开于 WO 2005/045485A1 中。根据所公开的一般合成策略, 可以从 6-(四氢吡喃 -2-基氧基) -1- 溴己烷和 4-(四氢吡喃 -2-基氧基) 苯基溴化镁开始, 在 5 步合成中获得双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯。该合成策略的缺点是相对昂贵的起始原料和必须的合成步骤的数目, 这样的数目与收率的损失相关。

[0003] 本发明的一个目的是提供廉价且有效的制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 所述方法特别适用于大型工业规模; 以及提供中间体, 所述中间体具有工业上有用的特性或可以用作用于有效合成另外的衍生物的起始化合物。

[0004] 因此, 本发明涉及制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括方法步骤, 所述方法步骤包括反式 -1, 4- 环己烷二羧酸与氯丙酸 6-(4-羟苯基) 己酯的缩合反应。

[0005] 此外, 本发明涉及:

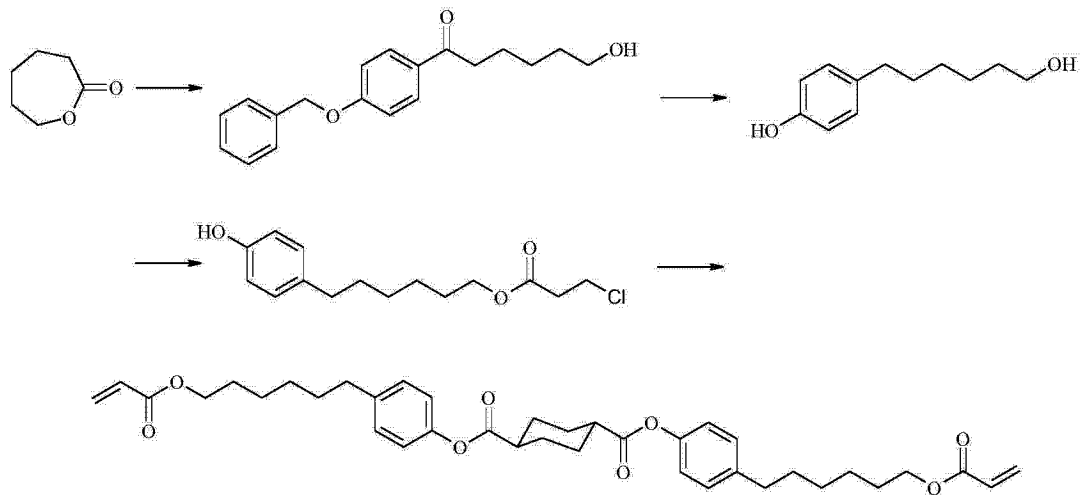
[0006] ●制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括使用 3- 氯丙酸酯化 6-(4-羟苯基) -1- 己醇以得到氯丙酸 6-(4-羟苯基) 己酯,

[0007] ●制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括氢化 1-(4-苄氧基苯基) -6- 羟基己 -1- 酮以得到 6-(4-羟苯基) -1- 己醇, 和

[0008] ●制备双 [4-(6-丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法, 其包括另外的方法步骤, 所述方法步骤包括由  $\epsilon$ - 己内酯和 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐的反应获得的 Weinreb 酰胺与 4- 苄氧基苯基溴化镁发生格氏反应以得到 1-(4-苄氧基苯基) -6- 羟基己 -1- 酮。

[0009] 整个方法的概览在以下方案 1 中给出。

[0010]

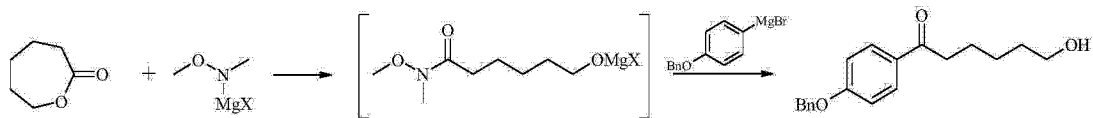


[0011] 方案 1:制备双 [4-(6- 丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的方法

[0012] 由于双 [4-(6- 丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯的介晶特性, 根据本发明的双 [4-(6- 丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯用于液晶介质中。

[0013] 在第一个方法步骤中, 在 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐的帮助下, 将  $\epsilon$ -己内酯转化为 Weinreb 酰胺, 其与 4- 苄氧基 -1- 溴苯的格氏试剂原位反应, 以得到 1-(4- 苄氧基苯基)-6- 羟基己 -1- 酮。

[0014]



[0015] 基于 4- 苄氧基苯基溴化镁, 优选地利用过量的  $\epsilon$ -己内酯, 特别优选地为每摩尔 4- 苄氧基苯基溴化镁 1.1 至 1.5mol 的  $\epsilon$ -己内酯, 特别地每摩尔 4- 苄氧基苯基溴化镁 1.2 至 1.3mol 的  $\epsilon$ -己内酯。

[0016] 所述方法优选地在适合的无水非质子溶剂中或在相应的溶剂混合物中进行。适合的溶剂为本领域技术人员已知, 并且优选地包括环状和无环状醚、环状或无环状烃或卤代溶剂。

[0017] 环状和无环状醚优选地选自四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚和二甲氧基乙烷。适合的烃为, 例如, 甲苯、环己烷、己烷和庚烷。在这方面, 适合的卤代溶剂为氯仿或二氯甲烷, 优选地为二氯甲烷。

[0018] 还可以特别优选地采用四氢呋喃 / 二氯甲烷混合物。

[0019] 优选地, 按重量计每 100 份的  $\epsilon$ -己内酯利用按重量计 40 至 900 份的溶剂, 特别是按重量计 60 至 800 份的溶剂。

[0020] 所述方法优选地在保护气氛下进行。适合的保护气或惰性气体为本领域技术人员已知, 并且包括例如氩气或氮气, 优选地氮气。

[0021] 优选地将有机镁化合物加入到反应中。此处, 适合的有机镁化合物包括例如异丙基卤化镁的 THF 溶液, 优选地异丙基氯化镁或异丙基溴化镁的 THF 溶液。优选地, 每摩尔 4- 苄氧基苯基溴化镁利用 1 至 3mol, 特别是 2 至 3mol 的有机镁化合物。

[0022] 适合的反应温度为例如 -30 至 +15 $^{\circ}$ C, 优选地 -10 至 +10 $^{\circ}$ C, 进一步优选地 -5 至

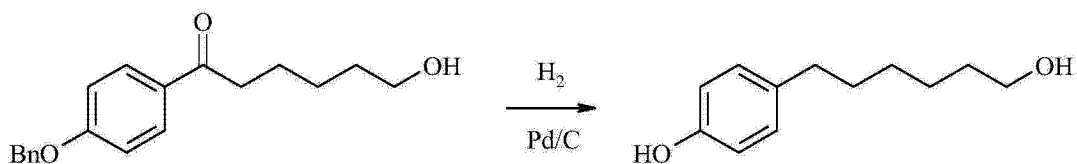
+5°C 的范围内。

[0023] 如本领域技术人员已知的,反应时间尤其取决于混合和批量大小。反应时间通常为 2 至 100 小时,优选地为 3 至 40 小时。

[0024] 经制备的 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮可以以多种方式分离,优选地通过从适合的溶剂中萃取或结晶,所述溶剂例如甲苯,但是也可以根据本发明使用本领域技术人员已知的其它溶剂或其混合物。适合的处理 (work-up) 条件取决于中间体的纯化方法的选择,并且可以容易地由本领域技术人员调整。此处适合的纯化方法优选地包括通过柱色谱、结晶和萃取来纯化。

[0025] 中间体 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮可以通过以一步法催化氢化几乎定量地转化为希望的 6-(4-羟基苯基)-1-己醇。

[0026]



[0027] 本领域技术人员从参考书和相关百科全书中可已知适合的反应条件。

[0028] 在一个优选的实施方案中,除了优选的异相催化,均相催化也适用于 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮的氢化。在均相催化中,加氢催化剂完全溶于溶剂中。这通过使用适合的金属上的配体来实现。在异相催化中,存在加氢催化剂和溶剂与待氢化的化合物的不溶性混合物。所述方法优选地在异相催化的帮助下进行。

[0029] 当使用盐作为加氢催化剂时,盐通常首先被还原,并且细分的元素形成活性的加氢催化剂。

[0030] 适合的加氢催化剂是促进氢加成的那些催化剂。铂系金属,如钯和铂,优选地用于氢化。然而,此外,铑、钌、钴、铁、镍、亚铬酸铜和亚铬酸锌还可以作为加氢催化剂采用。

[0031] 一般地将催化剂施加到载体。适合的载体为,例如,活性炭、二氧化硅、碳酸钙、硫酸钡或氧化铝。

[0032] 加氢催化剂特别优选地选自铂黑、Adams 催化剂 (氧化铂 (IV))、活性炭上负载的钯、胶体状钯、氧化钯 (II)、硫酸钡上负载的钯、硫酸钡上负载的氢氧化钯 (II)、Lindlar 催化剂 (碳酸钙上负载的钯和使用醋酸铅 (II) 中毒的钯)、碳酸钙上负载的钯或钯黑,特别优选地为活性炭上负载的钯。

[0033] 除了载体材料以外,优选的催化剂基于整个干燥催化剂计通常包括按重量计 1 至 20%,优选地按重量计 5 至 10% 的钯。

[0034] 对于根据本发明的方法,催化剂可以在干燥或湿润 (高达 60% 的水) 状态下使用,但是优选使用干燥催化剂。

[0035] 对于根据本发明的方法,所采用的催化剂与 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮的重量比为 0.0001 至 0.1:1,优选地 0.005 至 0.05:1。

[0036] 反应优选地在适合的极性溶剂或溶剂混合物中进行。适合的极性溶剂为本领域技术人员已知,并且包括例如醇、环醚和 / 或酯,优选地二噁烷、冰乙酸、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇,特别优选地乙酸乙酯。

[0037] 优选地,按重量计每 100 份的 1-(4- 苄氧基 - 苯基)-6- 羟基己 -1- 酮使用按重量计 40 至 900 份的溶剂,特别是按重量计 60 至 800 份的溶剂。

[0038] 反应优选地在氢气气氛下、在超大气压下进行。适合的压力为本领域技术人员已知,并且包括 1 至 20 巴,优选地 2 至 10 巴,特别优选地 3 至 7 巴的范围。

[0039] 在另一个实施方案中,催化氢化使用肼、环己二烯或甲酸作为氢源进行。

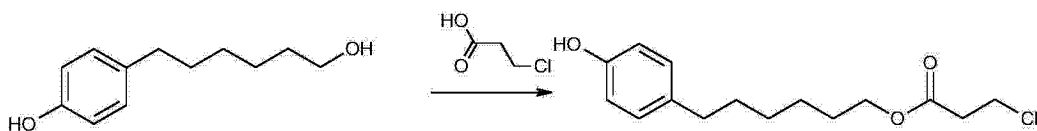
[0040] 适合的反应温度例如 +10 至 +80°C,优选地 +20 至 +60°C,进一步优选地 +30 至 +50°C 的范围内。

[0041] 反应时间为 2 至 100 小时,优选地为 5 至 40 小时。

[0042] 在一个优选的实施方案中,通过滤去催化剂并将溶剂蒸发至干燥对反应混合物进行处理。然而,供选择地,经制备的 1-(4- 苄氧基苯基)-6- 羟基己 -1- 酮还可以在过滤反应溶液之后通过萃取或结晶来分离。适合的处理条件取决于中间体的纯化方法的选择,并且可以容易地由本领域技术人员调整。此处适合的纯化方法优选地包括通过柱色谱、结晶和萃取进行纯化。

[0043] 在下一个合成步骤中,将 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇与 3- 氯丙酸反应以得到相应的氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯。

[0044]



[0045] 基于 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇,优选地利用过量的 3- 氯丙酸,特别优选地每摩尔 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇使用 1.1-1.5mol 的 3- 氯丙酸,特别地每摩尔 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇使用 1.1 至 1.3mol 的 3- 氯丙酸。

[0046] 所述方法优选地在适合的疏水非质子溶剂或相应的溶剂混合物中进行。适合的溶剂为本领域技术人员已知,并且包括例如环状和无环状醚、环状或无环状烃或卤代烃。

[0047] 适合的醚例如 2- 甲基四氢呋喃、二乙醚、叔丁基甲基醚和二甲氧基乙烷。适合的烃例如,甲苯、环己烷、己烷和庚烷,且在这方面,适合的卤代烃为氯仿或二氯甲烷,优选地为二氯甲烷。

[0048] 优选地,按重量计每份 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇使用按重量计 10 至 100 份的溶剂,特别地按重量计 10 至 50 份的溶剂,特别优选地按重量计 10 至 25 份的溶剂。

[0049] 优选地加入酸性催化剂,优选地对甲苯磺酸或硫酸,特别优选地为对甲苯磺酸。此处,其与硫酸相比的优点在于其不具有氧化作用。优选地,每摩尔 6-(4- 羟苯基)-1- 己醇使用 0.1 至 0.5mol,特别地 0.1 至 0.3mol,特别优选地 0.15 至 0.25mol 的对甲苯磺酸。

[0050] 反应优选地在溶剂的沸点下进行。在优选使用二氯甲烷的情况下,适合的反应温度通常为 +15°C 至 +40°C,优选地 +20°C 至 +40°C,进一步优选地 +35 至 +40°C。

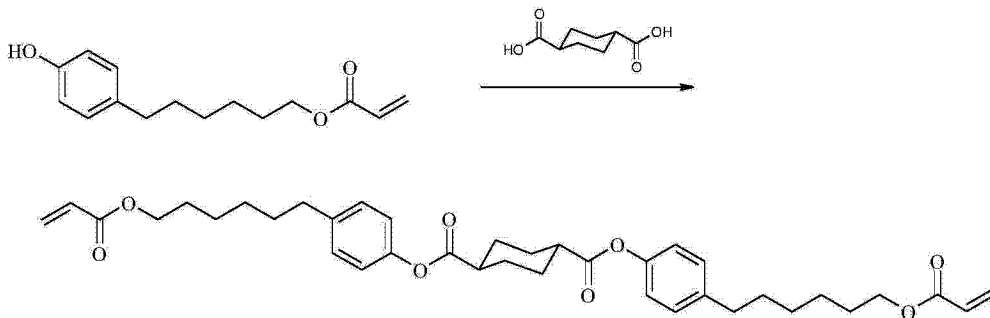
[0051] 如本领域技术人员已知的,反应时间尤其取决于混合和批量大小。反应时间通常为 10 至 200 小时,优选地为 25 至 100 小时。

[0052] 经制备的氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯可以以本领域技术人员已知的多种方式分离,优选地通过从适合的溶剂中萃取或结晶。适合的处理条件取决于中间体的纯化方法的选择,并且可以容易地由本领域技术人员调整。此处,适合的纯化方法优选地包括通过柱色

谱、结晶和萃取来纯化。

[0053] 根据本发明, 氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯随后在与反式 -1, 4- 环己烷二羧酸的缩合反应中转化为双 [4-(6- 丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯。

[0054]



[0055] 所述方法优选地在适合的无水、疏水、非质子溶剂中或在相应的溶剂混合物中进行。适合的溶剂为本领域技术人员已知, 并且包括例如环状和无环状醚、环状或无环状烃或卤代烃。

[0056] 优选的醚为例如, 2- 甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚和二甲氧基乙烷, 优选的烃为例如, 甲苯、环己烷、己烷和庚烷, 且优选的卤代烃包括氯仿或二氯甲烷, 特别优选地为二氯甲烷。

[0057] 优选地, 按重量计每份反式 -1, 4- 环己烷二羧酸使用按重量计 5 至 10 份的溶剂, 特别是按重量计 6 至 8 份的溶剂, 其优选地最初引入并 悬浮于相应的溶剂中。

[0058] 将三氟乙酸酐以这种方式加入到获得的悬浮液中。基于反式 -1, 4- 环己烷二羧酸, 优选地使用过量的三氟乙酸酐, 特别优选地为每摩尔反式 -1, 4- 环己烷二羧酸 2.1-2.5mol 的三氟乙酸酐, 特别地 2.1 至 2.3mol 的三氟乙酸酐。

[0059] 根据本发明, 基于反式 -1, 4- 环己烷二羧酸, 使用过量的氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯, 优选地每摩尔反式 -1, 4- 环己烷二羧酸 2.1-2.5mol 的氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯, 特别地 2.1 至 2.3mol 的氯丙酸 6-(4- 羟苯基) 己酯。

[0060] 所述方法优选地在保护气气氛下进行。适合的保护气为本领域技术人员已知, 并且包括例如氩气或氮气, 优选地氮气。

[0061] 反应优选地在溶剂的沸点下进行。在使用二氯甲烷的情况下, 适合的反应温度通常为 +15°C 至 +40°C, 优选地 +20°C 至 +40°C, 进一步优选地 +35 至 +40°C 的范围内。

[0062] 如本领域技术人员已知的, 反应时间取决于混合和批量大小。反应时间通常为 10 至 200 小时, 优选地为 25 至 100 小时。

[0063] 经制备的双 [4-(6- 丙烯酰氧己基) 苯基] 环己烷 -1, 4- 二羧酸酯可以以本领域技术人员已知的多种方式分离, 例如通过从适合的溶剂中萃取或结晶, 优选地通过从反应溶液中萃取。适合的处理条件可以容易地由本领域技术人员调整。此处, 适合的纯化方法优选地包括通过柱色谱、结晶和萃取来纯化。

[0064] 上下文的百分比数据表示重量百分比。所有温度以摄氏度表示。

[0065] 所附实施例进一步说明本发明, 而不以任何方式限制本发明。

## 实施例

[0066] 在说明性合成中采用的起始化合物、试剂和溶剂是购买的或通过从文献已知的方法制备。说明性的合成通常在排除了水分的干燥装置中进行，——如果所关注的反应需要的话——还在用以排除空气的保护气氛下进行。反应进程通常借助薄层色谱或气相色谱来监测。可以通过常规方法对反应产物进行处理和纯化，例如借助柱色谱或结晶。借助质谱和  $^1\text{H-NMR}$  光谱确证其结构特性。尚未优化收率。

[0067] 1. 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮的合成

[0068] 首先在氮气下引入  $\epsilon$ -己内酯 (13.7g, 120mmol) 和 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (11.7g, 120mmol)，并加入 450ml 二氯甲烷。在约  $-5^\circ\text{C}$  下将 2M 异丙基氯化镁的 THF 溶液 (123g, 250mmol) 滴加到溶液中。当加入完成时，在  $-5^\circ\text{C}$  至  $+3.5^\circ\text{C}$  下继续搅拌澄清溶液 30 分钟。随后在  $-3^\circ\text{C}$  至  $+1^\circ\text{C}$  下滴加 1M 4-苄氧基-苯基溴化镁的 THF 溶液 (105g, 100mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下继续搅拌反应混合物 3 小时，然后通过加入 2N 盐酸水解。进行相分离，使用碳酸氢钠水溶液和水洗涤有机相。蒸发有机相并加入甲苯。从甲苯中结晶残留物。滤出产物，以冷甲苯洗涤，在真空下干燥并借助 MS 和  $^1\text{H-NMR}$  表征。

[0069] 收率:81%

[0070] 2. 6-(4-羟苯基)-1-己醇的合成

[0071] 在 5 巴的氢压力和  $40^\circ$  下，在乙酸乙酯中使用 5% Pd/C 氢化 1-(4-苄氧基苯基)-6-羟基己-1-酮 (24.5g, 81.5mmol)。滤出催化剂后，将产物溶液蒸发至干以得到固体残留物。借助 MS 和  $^1\text{H-NMR}$  表征产物。

[0072] 收率:93%

[0073] 3. 氯丙酸 6-(4-羟苯基)己酯的合成

[0074] 首先在 Dean-Stark 装置中将 6-(4-羟苯基)-1-己醇 (27.0g, 139mmol) 引入 400ml 二氯甲烷中，并依次加入对甲苯磺酸 (5.3g, 28mmol) 和 3-氯丙酸 (16.1g, 149mmol)。随后将混合物加热至沸点并继续搅拌 96 小时。冷却反应溶液，并加入水。进行相分离，以水洗涤有机相，直到达到  $\text{pH} = 5$ 。相分离后，以硫酸镁干燥有机相，并减压去除溶剂。通过硅胶对所获得的产物进行分级过滤并随后蒸发至干。借助 MS 和  $^1\text{H-NMR}$  表征产物。

[0075] 收率:63%

[0076] 4. 双[4-(6-丙烯酰氧己基)苯基]环己烷-1,4-二羧酸酯的合成

[0077] 将反式-1,4-环己烷二羧酸 (8.77g, 51mmol) 悬浮于 100ml 无水二氯甲烷中。随后加入三氟乙酸酐 (15.6ml, 112mmol)，并在  $30^\circ\text{C}$  下继续搅拌混合物 1 小时。然后将氯丙酸 6-(4-羟苯基)己酯 (32g, 112mmol) 的 50ml 无水二氯甲烷溶液加入形成的澄清溶液中，并继续搅拌混合物 12 小时。随后将 100ml 水加入反应混合物中，并进行相分离。使用 20ml 二氯甲烷萃取水相两次，并以硫酸钠干燥合并的有机相。随后减压去除溶剂。再次将粗产物溶于二氯甲烷中，加入 40ml 三乙胺，并在  $40^\circ\text{C}$  下继续搅拌混合物 12 小时。在冷却和将稀盐酸和另外的二氯甲烷加入反应溶液中后，进行相分离，并使用二氯甲烷萃取水相。以硫酸钠干燥合并的有机相，并在加入 BHT 后减压去除溶剂。通过硅胶对粗产物进行分级过滤 (洗脱剂:二氯甲烷/乙酸乙酯,99:1)。合并有机相，并在加入 BHT 后减压去除溶剂。借助 MS 和  $^1\text{H-NMR}$  表征产物。

[0078] 收率:95%。