

文章编号: 2095-0411 (2012) 04-0028-05

反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇的合成^{*}

赵萌萌, 徐崇福, 宋蕴丽, 富利祥, 李嘉骏

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇是合成药物中间体反式-4-氨基环己醇盐酸盐的重要先行体。报道两步法合成反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇研究结果, 首先将起始原料对氨基苯酚用乙酸酐酰化, 转化为对-(N-乙酰氨基)苯酚, 接下来以 5% Ru/C 为催化剂, 在有碱性助剂存在, 5.0 MPa, 120℃ 条件下, 将其氢化为顺式和反式混合的 4-(N-乙酰氨基)环己醇, 转化率为 100%, 4-乙酰氨基环己醇的选择性达到 96.9%, 根据高效液相色谱法检测得知, 其反式与顺式比值为 78:22。最后通过重结晶分离出反式目标产物, 总产率为 67.0%。系统考察了多种因素对 4-(N-乙酰氨基)苯酚的合成及后续催化氢化的影响。每步合成过程均由高效液相色谱监控。所有产物通过 IR、¹H NMR、¹³C NMR 光谱进行了结构表征。

关键词: 反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇; 催化加氢; 顺反异构; 重结晶

中图分类号: O 624.6

文献标识码: A

Synthesis of Trans-4-(N-Acetylamido)Cyclohexanol

ZHAO Meng-meng, XU Chong-fu, SONG Yun-li, FU Li-xiang, LI Jia-jun

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Trans-4-(N-acetylamido) cyclohexanol is an important precursor for the synthesis of pharmaceutical intermediate, hydrochloride salt of trans-4-aminocyclohexanol. Study of synthesizing trans-4-(N-acetylamido)cyclohexanol by two step processes was reported in this article. Starting material *p*-aminophenol was initially acetylated with acetic anhydride to yield 4-(N-acetylamido)-*p*-phenol, subsequent hydrogenation of this aromatic compound catalyzed by 5% Ru/C in presence of alkaline auxiliary at 5.0 MPa and 120℃ afforded the mixed trans- and cis-4-(N-acetylamido)cyclohexanol with 96.9% selectivity and 100% reactant conversion. The trans to cis ratio was 78 to 22 monitored by HPLC analysis. The targeted trans-isomer was isolated via recrystallization with 67.0% overall yield. Effects of myriad factors on the catalytic hydrogenation of 4-(N-acetylamido)phenol as well as acetylation of *p*-aminophenol were investigated. Processes of each synthetic step were monitored by HPLC. The molecular structures of all the products were characterized using infrared and ¹H and ¹³C NMR spectroscopy respectively.

Key words: trans-4-(N-acetylamido)cyclohexanol; catalytic hydrogenation; cis and trans isomerism; recrystallization

反式-4-氨基环己醇是一种重要的医药中间体, 可用于多种药物的合成^[1-2]。反式-4-氨基

* 收稿日期: 2012-11-05

作者简介: 赵萌萌 (1985-), 女, 辽宁海城人, 硕士生。

环己醇可由 1,4-环己二酮单肟经 LiAlH_4 还原得到,但其原料制备反应时间长,工艺复杂。事实上,环己烷环的修饰比起芳环要困难的多。因此,要得到各类环己烷衍生物,对芳环的还原成了一种重要的实用技术。然而,由于芳环因具有芳香性导致的特殊稳定性,使用现有的氢化还原技术时,反应需要耗费大量试剂且条件苛刻。通过对近年来国内外研究动态的分析,制定了以 4-(N-乙酰氨基)苯酚为原料,经过高压釜对苯环加氢,先生成顺反混合的 4-(N-乙酰氨基)环己醇,再碱解为顺反混合的对氨基环己醇,进一步通过柱层析、多级结晶或者化学方法将顺反异构体进行分离得到反式-4-氨基环己醇的研究方案。对于 4-(N-乙酰氨基)苯酚的催化加氢,国外虽有多篇文献 [3-4] 报道,但其主要涉及催化剂的研究与开发,很少涉及工艺路线的研究。镍作为一种有效的加氢催化剂得到广为深入的研究^[5]。国内则多以 Raney-Ni 为催化剂,需要 7.0-9.0MPa 的高压和 150℃ 以上的高温将 4-(N-乙酰氨基)苯酚氢化^[6]。其中也涉及一些顺反异构体的转化^[7],但所需反应条件也十分苛刻,而且得到的反式目标产物比例不够高,后处理损失严重。综合现有条件和成本因素,以对氨基苯酚作为起始原料,首先用乙酸酐将其酰化为 4-(N-乙酰氨基)苯酚,再催化氢化为反式与顺式混合的 4-(N-乙酰氨基)环己醇,最后通过顺反异构体的分离得到反式目标产物,合成路线如图 1。

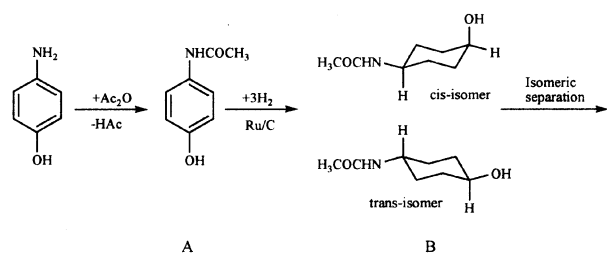


图 1 反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of trans-4-(N-acetylamido)cyclohexanol

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

实验仪器:瑞士 Broker 500MHz 超导核磁仪、德国 Bruker TENSOR27 原位红外仪、圆华 JJ-1 精密增力电动搅拌器、上海亚荣 RE52CS-1 旋转蒸发仪、圆华 78 磁力加热搅拌器,SHZ-D (Ⅲ) 循环水式真空泵,EX-1600 型高效液相色谱,

WRS-2 微机熔点仪。

实验试剂:4-氨基苯酚、乙酸酐、冰醋酸、无水乙醇、乙酸乙酯、5% 钌碳、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、氢气 (>99.9%)、氮气 (>99.9%)。

1.2 实验步骤

1.2.1 4-(N-乙酰氨基)苯酚的合成

将对氨基苯酚 1.09g (10mmol), 水 20mL 置于 50mL 三颈瓶中。加热至 95℃, 待所有原料溶解, 在该深色溶液中一边搅拌一边缓慢滴加乙酸酐 1.04mL (11mmol), 充分搅拌, 大约 50min, 停止反应。取样, 用高效液相色谱仪分析反应液成分。色谱柱型号: Arcus EP-C18; 柱尺寸: (4.6mm×150mm, 5μm); 流动相: V(甲醇): V(水) = 30:70; 流速: 0.8mL/min; 柱温: 25℃; 检测器响应波长: 214nm; 进样量: 10μL。经实验确定原料的保留时间为 2.718min, 产物的保留时间为 4.222min, 副产物的保留时间为 15.417min。

当反应液冷却时有白色固体析出, 抽滤, 得粗产物。在 70-80℃ 的热水中溶解, 趁热过滤, 滤液于冰箱内冷却到 5℃, 又有白色晶体析出, 过滤回收。产物在 105℃ 烘干 1h, 得到 1.42g 白色晶体, 产率 94.3%。

熔点 166℃; ^1H NMR (D_6 -acetone) δ : 2.025 (s, 3H, CH_3), 6.749 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H, Ph), 7.438 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H, Ph), 8.165 (s, 1H, OH), 8.940 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (D_6 -acetone) δ : 24.33 (CH_3), 116.26 (Ph), 122.36 (Ph), 132.69 (PhNH), 154.79 (PhOH), 169.23 (CO); IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3327.8 (O-H), 3205.6 (N-H), 3041.3 (C-H), 1667.1 (C=O)。

1.2.2 反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇的合成

在高压反应釜中, 加入 4-(N-乙酰氨基)苯酚 1.00g (6.4mmol), 5% Ru/C 催化剂 0.02g (2%), 乙醇 30mL, LiOH 助剂 0.3g (30%), 封釜并检漏。通入氮气置换釜内空气 3 次, 再通入氢气置换釜内氮气 3 次。升温至 120℃, 通入氢气加压至 5.0MPa, 开启磁力搅拌。通过 TLC 跟踪反应过程, 直到层析板上的点在紫外灯 ($\lambda = 254\text{nm}$) 下不显色时表明反应完成。关闭装置, 待反应液冷却后开釜取出反应液, 过滤除去催化剂。取样, 用

高效液相色谱仪分析反应液成分，色谱柱型号：Arcus EP-C18；流动相：V（甲醇）：V（水）=18：82；流速：0.8mL/min；柱温：25℃，检测器响应波长：203nm；进样量 10μL。经实验确定原料的保留时间为 7.685min，反式产物的保留时间为 4.118min，顺式产物的保留时间为 5.165min，副产物的保留时间为 44.923min。归一法分析，4-（N-乙酰氨基）苯酚催化氢化的转化率为 100%，主产物 4-（N-乙酰氨基）环己醇的选择性达到 96.9%，其中，反式产物与顺式产物的比例为 78：22。

将过滤后反应母液置于旋转蒸发仪内减压蒸馏，50℃左右除去溶剂。所得油状物用乙腈重结晶，室温下静置，过滤得到白色蜡状固体，熔点为 110.4—126.0℃。HPLC 定性分析确证产物为顺反异构体的混合物。再用乙酸乙酯重结晶，室温下静置，过滤得到 0.73g 白色蜡状固体，总产率为 67.0%（以原料对氨基苯酚计）。HPLC 定性分析确证为反式目标产物。

熔点 166.7℃；¹H NMR（CD₃OD）δ：1.210—1.386（m，4H，2CH₂），1.873—1.952（m，4H，2CH₂），1.894（s，3H，CH₃CO），2.029（s，1H，OH），3.471—3.532（m，1H，CH），3.560—3.613（m，1H，CH），3.834（s，1H，NH）；¹³C NMR（CD₃OD）δ：22.96（CH₃），31.77（CH₂），35.10（CH₂），49.48（CH），70.73（CH），172.78（C=O）；IR（KBr，ν/cm⁻¹）：3 305.4（O—H），3 252.1（N—H），2 934.2（C—H），1 638.8（C=O）。

2 结果与讨论

2.1 A 的合成工艺条件

4-（N-乙酰氨基）苯酚的合成受到多方面因素的影响。本文主要探讨了反应物物质的量比、反应时间、反应温度、溶剂的种类等因素对产率的影响。

2.1.1 反应物物质的量比对产物产率的影响

考察了反应物物质的量比对产率的影响，并通过 HPLC 进行定性分析，结果见表 1。

由表 1 可知，乙酸酐适当过量，可促进对氨基苯酚的完全转化，有利于产品产率的提高；但当乙酸酐的用量达到最佳时，再增加其用量，也增加了乙酸酐与酚羟基反应的机会，导致副反应增多，产

率反而下降。HPLC 结果显示，当 n （对氨基苯酚）： n （乙酸酐）=1：1.1 时，保留时间为 4.222min 的目标产物产率最高；而当 n （对氨基苯酚）： n （乙酸酐）=1：2.0 时，保留时间为 15.417min 的副产物占主导。综合分析，反应物的最佳物质的量比确定为 1：1.1。

表 1 反应物物质的量比对产物产率的影响

Table 1 Effect of molar ratio of the reactants on the yield of the product

n （对氨基苯酚）： n （乙酸酐）	产率/%
1：1.0	91.8
1：1.1	94.3
1：1.2	93.3
1：1.4	84.9
1：1.6	70.3
1：1.8	53.2
1：2.0	33.7

2.1.2 反应时间对产率的影响

考察了反应时间对产率的影响，并通过 HPLC 进行定性分析。结果见表 2。

表 2 反应时间对产物产率的影响

Table 2 Effect of reaction time on the yield of the product

反应时间/min	25	50	75	100	125
产率/%	83.8	94.3	73.0	69.4	67.9

由表 2 可知，增加反应时间，有利于产品产率的提高；但反应时间过长，导致副反应增加，产率下降。综合考虑，反应的最佳时间为 50min。

2.1.3 反应温度对产率的影响

考察了反应温度对产率的影响，并通过 HPLC 进行定性分析。结果见表 3。

表 3 反应温度对产物产率的影响

Table 3 Effect of reaction temperature on the yield of the product

反应温度/℃	25	65	85	95	110	120
产率/%	79.1	82.4	88.5	94.3	89.6	88.4

由表 3 可知，提高反应温度，可使反应更加完全，大大提高产率。当反应温度达到一定程度后，再继续升温，副反应逐渐增多，产率降低。因此，最佳反应温度为 95℃。

2.1.4 溶剂种类对产率的影响

考察不同溶剂对产率的影响，并通过 HPLC 进行定性分析，结果见表 4。

表 4 不同溶剂对产物产率的影响

Table 4 Effect of various solvents on the yield the product

溶剂	水	4%醋酸	10%醋酸	乙醇	乙酸乙酯	无溶剂
产率/%	94.3	85.1	83.9	90.2	88.3	27.3

由表 4 可知，不同的溶剂对产物的最终产率有较大影响。其中，当不同浓度的醋酸做溶剂时，虽

主要生成目标产物，但产率不高；用乙醇和乙酸乙酯做溶剂，因产物在乙醇和乙酸乙酯中的溶解度较大，分离时损失较多；当反应体系中无溶剂时，产率较低，副产物大大增加；相比之下最佳的反应溶剂是水。

2.1.5 后处理方法对产物的影响

柱层析分离，产物纯度较高，但溶剂消耗大，且收率不高。用水重结晶，要注意温度的控制，温度过高，产物易被氧化，最终产品颜色较深；且要控制结晶温度，使其损失降到最低。因此，用 70—80℃ 的热水进行重结晶，然后逐渐冷却到 5℃ 下析出固体收率最高。在乙醇中重结晶也做了尝试，由于产物在乙醇中有一定的溶解度，损失较多，收率不高。

2.2 Trans-B 的合成工艺条件

本文主要探讨了影响 Ru/C 催化氢化 4-(N-乙酰氨基)苯酚转化率、选择性及最终产物产率的因素。如：反应温度、压力、助剂及催化剂用量等。

2.2.1 温度对催化氢化反应的影响

考察了温度对催化氢化反应的影响，通过 HPLC 分析检测产物含量，结果见表 5。表中 *t* 为反应时间，*C* 为 4-(N-乙酰氨基)苯酚的转化率，*S* 为 4-(N-乙酰氨基)环己醇的选择性，*N* 为副产物 N-环己基乙酰胺的含量，*T/C* 为反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇与顺式-4-(N-乙酰氨基)环己醇的含量比。

表 5 温度对催化氢化反应的影响

Table 5 Effect of reaction temperature on the catalytic hydrogenation						
序号	温度/℃	<i>t</i> /h	<i>C</i> /%	<i>S</i> /%	<i>N</i> /%	<i>T/C</i>
1	80	12.0	96.8	97.2	2.8	64/36
2	100	7.5	100.0	97.4	2.6	71/29
3	120	4.0	100.0	96.9	3.1	78/22
4	140	2.5	100.0	86.5	13.5	72/28
5	160	1.0	100.0	78.8	21.2	65/35

在低温阶段，催化剂对反应底物分子的活化不充分，随着温度逐渐上升，催化剂活性增强，反应物分子得到足够的能量克服能垒，因而反应速率加快，转化率提高。但当温度升高到 140℃ 以后，氢化产物的选择性有所降低，检测到更多副产物 N-环己基乙酰胺，这表明在高温条件下有氢化异裂反应在 C—OH 键之间发生。另外，从产物异构体的反、顺比例来看，高温下顺式产物含量较高。可见反应受动力学控制的程度大于受热力学控制的程

度。综合各方面因素，反应最佳温度确定为 120℃。

2.2.2 压力对催化氢化反应的影响

考察了压力对氢化反应的影响，通过 HPLC 分析检测产物含量，结果见表 6。

表 6 氢气压力对催化氢化反应的影响

Table 6 Effect of hydrogen pressure on the catalytic hydrogenation						
序号	<i>p</i> /MPa	<i>t</i> /h	<i>C</i> /%	<i>S</i> /%	<i>N</i> /%	<i>T/C</i>
1	1	14.0	92.5	98.6	1.4	76/24
2	2	11.0	94.9	98.1	1.9	76/24
3	3	8.5	98.2	97.7	2.3	79/21
4	4	7.0	100.0	97.3	2.7	77/23
5	5	4.0	100.0	96.9	3.1	78/22

压力升高，转化率提高。加氢反应是体积减小的反应，增大气压对提高反应速率有利。同时，压力升高，也可使氢气在液相中溶解度和在催化剂表面的吸附量增加，有利于反应速率的提高。另外，由于压力升高，副产物的含量有所增加，但主产物中反、顺的比例没有太大影响。综上所述，反应的最佳压力为 5.0MPa。

2.2.3 助剂对催化氢化反应的影响

考察不同碱性助剂及助剂用量对反应的影响，通过 HPLC 分析检测产物含量，结果见表 7，表 8。

表 7 不同助剂对催化氢化反应的影响

Table 7 Effect of various auxiliaries on the catalytic hydrogenation						
序号	助剂	<i>t</i> /h	<i>C</i> /%	<i>S</i> /%	<i>N</i> /%	<i>T/C</i>
1	LiOH	4.0	100.0	96.9	3.1	78/22
2	NaOH	6.5	100.0	94.5	5.5	65/35
3	KOH	7.0	92.1	94.1	5.9	59/41
4	Na ₂ CO ₃	7.0	17.3	94.6	5.4	41/59
5	无	3.5	100.0	89.5	10.5	42/58

表 8 氢氧化锂助剂用量对催化氢化反应的影响

Table 8 Effect of the auxiliary amounts on the catalytic hydrogenation						
序号	<i>w</i> /%	<i>t</i> /h	<i>C</i> /%	<i>S</i> /%	<i>N</i> /%	<i>T/C</i>
1	10	3.5	100	92.1	7.9	55/45
2	20	4.0	100	95.3	4.7	62/38
3	30	4.0	100	96.9	3.1	78/22
4	40	8.5	100	97.2	2.8	80/20

说明：*w* 为 LiOH 相对原料的质量分数。

碱性助剂的引入是为了适当修饰催化效果，抑制作为副反应的氢化裂解，提高作为主反应催化加氢的选择性。由表 7 可知，所考察的所有碱性助剂都不同程度地钝化了主反应。尤以 Na₂CO₃ 最为明显，它不仅大大地降低了主产物的产率且对主产物的立体选择性没有贡献，故首先淘汰。LiOH 的加入，不但有效抑制了羟基氢化裂解副反应，而对催化加氢主反应的抑制不明显，从而提高了目标产物

的选择性；更有甚者，它还大大增加了目标产物中反式异构体的比例，是理想的助剂。

由表 8 可知，增加助剂 LiOH 的用量，有利于提高苯环催化氢化的选择性及产物的反、顺比。但当 LiOH 的用量达到 40% 时，对主反应的抑制过于强烈，使反应速率有所下降，耗时更多。综合各方面因素，选最佳助剂 LiOH 用量为原料质量的 30%。

2.2.4 催化剂用量对催化氢化反应的影响

考察了催化剂用量对反应的影响，并通过 HPLC 分析检测产物含量，结果见表 9。

表 9 催化剂用量对反应的影响

Table 9 Effect of the catalyst amounts on the hydrogenation

序号	$w/\%$	t/h	$C/\%$	$S/\%$	$N/\%$	T/C
1	1	8.5	92.3	94.4	5.6	75/25
2	2	4.0	100.0	96.9	3.1	78/22
3	3	2.5	100.0	55.5	44.5	72/28
4	4	1.5	100.0	27.4	72.6	74/26

说明： w 为 5% Ru/C 相对原料的质量分数。

由表 9 可知，增加催化剂的用量，即增加了反应物与催化剂的接触机会，使反应速率大大提高。由于氢化裂解副反应产物 N-环己基乙酰胺迅速增加，主产物的选择性下降，而反式产物比例没有明显增加。综上分析，反应的最佳催化剂用量为 2%。

3 结 论

通过两步反应合成了反-4-乙酰氨基环己醇，对每步中反应条件对产物的影响做了全面探索，进而确定了最佳工艺条件。

(1) 合成 4-(N-乙酰氨基)苯酚的最佳条件确定为： n (对氨基苯酚)： n (乙酸酐) = 1：1.1；以水为溶剂；反应时间为 50min；反应温度

为 95℃。粗产物用 70-80℃ 的热水重结晶，产率可达 94.3%。

(2) 合成反式-4-(N-乙酰氨基)环己醇的最佳条件确定为：以乙醇为溶剂；反应温度为 120℃；反应压力为 5.0MPa；催化剂 5% Ru/C 用量为 2%；助剂 LiOH 用量为 30%，4-(N-乙酰氨基)苯酚转化率达到 100%，氢化主产物选择性 96.9%，反式/顺式异构体比为 78/22。反应液先后用乙腈、乙酸乙酯重结晶，最终得到纯净反式目标产物，总产率达 67.0%。

参考文献：

[1] Dmitry A Stetsenko, Michael J Gait. Efficient conjugation of peptides to oligonucleotides by “native ligation” [J]. J Org Chem, 2000, 65: 4900-4908.

[2] 何永志, 刘东志. 盐酸氨溴索合成工艺研究 [J]. 天津药学, 2004, 16 (2): 5-6.

[3] Asedegbega-Nieto E, Bachiller-Baeza B, Kuvshinov D G. Effect of the carbon support nano-structures on the performance of Ru catalysts in the hydrogenation of paracetamol [J]. Carbon, 2008, 46: 1046-1052.

[4] Bachiller-Baeza B, Guerrero-Ruiz A, Rodríguez-Ramos I. Influence of modifiers on the performance of Ru-supported catalysts on the stereoselective hydrogenation of 4-acetamidophenol [J]. Applied Surface Science, 2007, 253: 4805-4813.

[5] 袁红霞, 李明时, 鲁墨红, 等. 镍基催化剂上顺酐液相催化加氢制备 γ -丁内酯 [J]. 江苏工业学院学报, 2010, 22 (1): 13-16.

[6] 唐新元. 反式-4-氨基环己醇的研究开发 [J]. 杭州化工, 2005, 35 (4): 18-19.

[7] 杨能渭, 徐正林. 4-乙酰氨基环己醇的顺反立体异构化工艺 [J]. 高校化学工程学报, 2002, 16 (2): 189-193.