



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112645801 A

(43) 申请公布日 2021.04.13

(21) 申请号 202011572044.3

(22) 申请日 2020.12.27

(71) 申请人 甘肃瀚聚药业有限公司

地址 730300 甘肃省兰州市兰州新区秦川  
园区战略性新兴产业孵化基地811室

(72) 发明人 杜景峰 马飞鸿 查正兴 谭再佩

(51) Int. Cl.

C07C 37/58 (2006.01)

C07C 39/27 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

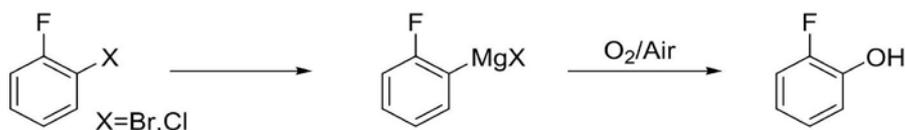
### (54) 发明名称

一锅法制备邻氟苯酚的方法

### (57) 摘要

本发明公开了一锅法制备邻氟苯酚的方法，属于有机合成技术领域。以邻溴/氯氟苯为原料，在稳定剂存在下通过金属镁或格氏试剂交换得到2-氟苯基格氏试剂，随后通入氧气或压缩空气得到邻氟苯酚。该方法反应操作简便，三废少，稳定剂的加入抑制了格氏试剂消除的情况，收率高，无异构体，符合的工业化放大前景。

1. 一锅法制备邻氟苯酚的方法,其特征在于,包括如下步骤:



将邻溴/氯氟苯和稳定剂在有机溶剂内混合,加入金属镁或格氏试剂进行交换,得到2-氟苯基格氏试剂,随后降温通入氧气或压缩空气得到邻氟苯酚。

2. 根据权利要求1所述一锅法制备邻氟苯酚的方法,其特征在于:所述有机溶剂选自四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃,稳定剂为无水氯化锂或无水溴化锂。

3. 根据权利要求1所述一锅法制备邻氟苯酚的方法,其特征在于:所述原料邻溴氟苯与金属镁合成2-氟苯基格氏试剂,邻氯氟苯与格氏试剂交换合成2-氟苯基氯化镁。

4. 根据权利要求3所述一锅法制备邻氟苯酚的方法,其特征在于:用于格氏交换的格氏试剂选自异丙基氯化镁或乙基氯化镁,反应温度选自-10~25℃。

5. 根据权利要求1所述一锅法制备邻氟苯酚的方法,其特征在于:所述邻溴/氯氟苯、稳定剂与金属镁或格氏试剂摩尔比为1:1.3-1.5:1.1-1.2;所述邻溴/氯氟苯、稳定剂与格氏试剂摩尔比为1:1.3-1.5:1.05-1.1。

## 一锅法制备邻氟苯酚的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一锅法制备邻氟苯酚的方法,属于有机合成技术领域。

### 背景技术

[0002] 邻氟苯酚, CAS 367-12-4, 英文名 2-Fluorophenol, 是合成新型含氟抗菌消炎药以及杀虫、杀螨剂、除草剂和液晶等的重要中间体, 还可以作为塑料橡胶添加剂。化合物中氟原子的新脂性可以提高药物的细胞膜通透性, 从而大大提高药物的生物利用率, 同时氟原子的强电负性会增强配体与靶标之间的结合能力, 其在医药领域应用广泛。邻氟苯酚属于含氟的苯酚类衍生物, 然而许多天然产物中都含有苯酚结构, 对于药物合成的前驱中间体有着重要意义。

[0003] 现有公开专利或文献中, 对于该化合物研究主要包括:

[0004] A 通过苯酚氟化进而合成邻氟苯酚, 如 CN110950739A 等, 成本较低, 然而直接氟化会有异构体生产, 纯化难度增加, 并且含氟试剂毒性较强, 后处理废水量大。

[0005] B 通过邻氟苯硼酸氧化得到邻氟苯酚, 优点收率高并且无异构体, 缺点是成体高, 其中邻氟苯硼酸价格远高与所得到的邻氟苯酚。

[0006] C 通过邻胺基苯酚做桑德迈尔反应进行氟化, 然而氟化试剂较贵, 废水, 其中重氮化不稳定, 易爆等潜在危险因素。

[0007] 综上所述, 开发更为简单高效、易纯化、无异构体的方法是相当必要的, 以满足日益增长的市场需求。

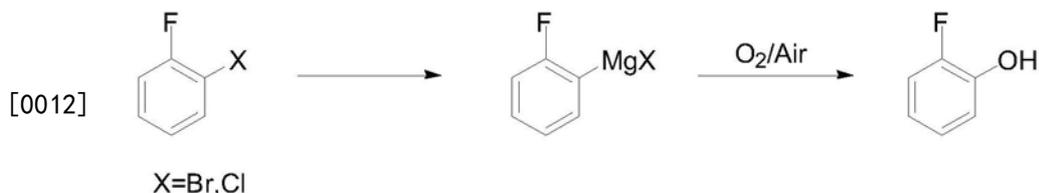
### 发明内容

[0008] 为了克服上述技术缺陷, 本发明以邻溴/氯氟苯为原料, 在稳定剂条件下通过金属镁或格氏试剂交换得到 2-氟苯基格氏试剂, 随后通入氧气或压缩空气得到邻氟苯酚。该方法反应操作简便, 三废少, 稳定剂的加入大大控制了格氏试剂消除的情况, 收率高, 无异构体。

[0009] 本发明所述一锅法制备邻氟苯酚的方法, 包括如下步骤:

[0010] 将邻溴/氯氟苯和稳定剂在有机溶剂内混合, 加入金属镁合成格氏试剂或加入格氏试剂进行交换, 得到 2-氟苯基格氏试剂, 随后降温通入氧气或压缩空气(无水)得到邻氟苯酚。

[0011] 反应方程式表示为:



[0013] 进一步地, 在上述技术方案中, 所述有机溶剂选自四氢呋喃或 2-甲基四氢呋喃, 稳定剂选自无水氯化锂或无水溴化锂。

[0014] 进一步地,在上述技术方案中,所述原料邻溴氟苯与金属镁合成2-氟苯基格氏试剂,邻氯氟体与格氏试剂交换合成2-氟苯基氯化镁。

[0015] 进一步地,在上述技术方案中,其中用于格氏交换的格氏试剂选自异丙基氯化镁或乙基氯化镁。反应温度选自-10~25℃。

[0016] 进一步地,在上述技术方案中,所述邻溴/氯氟苯、稳定剂与金属镁或格氏试剂摩尔比为1:1.3-1.5:1.1-1.2;所述邻溴/氯氟苯、稳定剂与格氏试剂摩尔比为1:1.3-1.5:1.05-1.1。

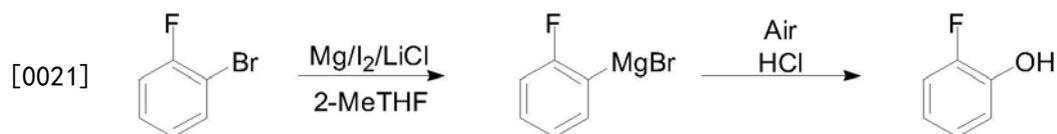
[0017] 发明有益效果

[0018] 本发明方法,采用常见原料和试剂进行反应,整个过程高效,无异构体,通过加入稳定剂和控制温度大大减少了2-氟苯基格氏试剂的内消除,减少三废的生成,避免高毒的氟化试剂和不稳定的重氮化反应,纯化容易,纯度可达99.0%以上。

### 具体实施例

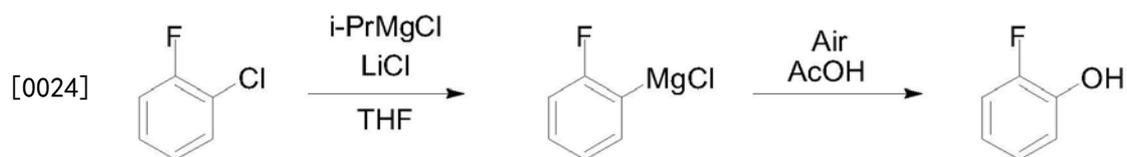
[0019] 下面通过具体实例对本发明进行进一步说明。这些实施例应理解为仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的保护范围。在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等效变化和修改同样落入本发明权利要求所限定的范围。

[0020] 实施例1



[0022] 氮气流保护下,向反应瓶内投入13g (0.542mol) 金属镁、8.6g (0.049mol) 邻溴氟苯、31.2g (0.736mol) 无水氯化锂和150mL 2-甲基四氢呋喃,降温至-10℃,加入0.1g碘和1g二溴乙烷引发,待引发后,缓慢滴加剩余77.4g邻溴氟苯和300mL 2-甲基四氢呋喃的混合溶液,滴完,缓慢升温到25℃反应2小时,取样稀盐酸淬灭并有机溶剂萃取,检测原料无剩余,含有3%苯。降温到0℃,控制流速通入压缩空气,保温反应6小时,缓慢升温到35℃保温2小时,取样检测产品纯度大于96%,降温至10℃,加入稀盐酸淬灭,分层,水相乙酸乙酯萃取,合并有机相,加入活性炭和硫代硫酸钠,过滤,滤液减压浓缩加入正庚烷/环戊基甲醚(8/1, 280mL)后有固体析出,过滤,烘干得到邻氟苯酚44.8g,收率81.3%,GC 99.3%。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.13 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.58 (s, 1H)。

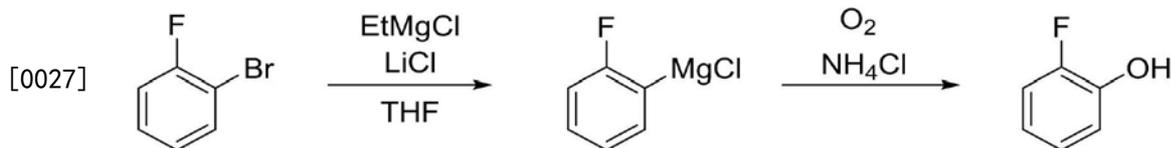
[0023] 实施例2



[0025] 氮气流保护下,向反应瓶内投入65.3g (0.5mol) 邻溴氟苯、27.5g (0.736mol) 无水氯化锂和180mL四氢呋喃,降温并控制-5℃,缓慢滴加262mL异丙基氯化镁/四氢呋喃溶液(2.0mol/L),在该温度下反应3小时,升温到15℃反应2小时,取样稀盐酸淬灭并有机溶剂萃取,检测原料无剩余,含有1.5%苯。降温到0℃,控制流速通入压缩空气,保温反应6小时,缓

慢升温到35℃保温2小时,取样检测产品纯度大于93%,降温至10℃,加入醋酸水溶液淬灭,分层,水相乙酸乙酯萃取,合并有机相,加入活性炭和硫代硫酸钠,过滤,滤液减压浓缩加入正庚烷/环戊基甲醚(8/1,250mL)后有固体析出,过滤,烘干得到邻氟苯酚48.0g,收率85.6%,GC:99.1%。

[0026] 实施例3



[0028] 氮气流保护下,向反应瓶内投入65.3g(0.5mol)邻溴氟苯、27.5g(0.736mol)无水氯化锂和180mL四氢呋喃,降温并控制-5℃,缓慢滴加261mL乙基氯化镁四氢呋喃溶液(2.0mol/L),在该温度下反应2小时,升温到15℃反应2小时,取样稀盐酸淬灭并有机溶剂萃取,检测原料无剩余,含有1.8%苯。降温到0℃,控制流速通入氧气,保温2小时,缓慢升温到35℃保温3小时,取样检测产品纯度92%,降温至10℃,加入氯化铵水溶液淬灭,分层,水相乙酸乙酯萃取,合并有机相,加入活性炭和硫代硫酸钠,过滤,滤液减压浓缩加入正庚烷环戊基甲醚(8/1,250mL)后有固体析出,过滤,烘干得到邻氟苯酚46.1g,收率82.3%,GC:99.4%。

[0029] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。