



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109942433 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201910287623.4

(22) 申请日 2019.04.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109942433 A

(43) 申请公布日 2019.06.28

(73) 专利权人 浙江工业大学  
地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路  
18号

(72) 发明人 李振华 张旭超 谭志勇

(74) 专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通  
合伙) 33213  
代理人 周红芳

(51) Int. Cl.  
C07C 209/36 (2006.01)  
C07C 211/52 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2018149813 A1, 2018.08.23

CN 102076651 A, 2011.05.25

CN 109563023 A, 2019.04.02

CN 101671352 A, 2010.03.17

CN 108276294 A, 2018.07.13

刘安昌等. 新型杀菌剂氟唑菌酰胺和联苯  
吡菌胺的合成研究.《现代农药》.2016,第15卷  
(第1期),第18页1.3 氟唑菌酰胺的合成.

Meng-Qi Yan等. An active catalytic  
system for Suzuki-Miyaura cross-coupling  
reactions using low levels of palladium  
loading.《Org.Biomol.Chem.》.2017,第15卷第  
3924-3929页.

审查员 柴伟

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合  
成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种3',4',5'-三氟-2-氨基  
联苯的化学合成方法,它以3,4,5-三氟溴苯为起  
始原料,依次经过格式化反应、硼酸化反应和偶  
联反应得到3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,3',4',  
5'-三氟-2-硝基联苯再通过催化还原反应得到  
目标产物3',4',5'-三氟-2-氨基联苯。本发明提  
供了化合物3',4',5'-三氟-2-氨基联苯合成的  
新路线,其优点是工艺操作简单,反应条件温和,  
产率较高,分离提纯简单。其中3',4',5'-三氟-  
2-硝基联苯合成的过程中,催化剂用量低,使生  
产成本降低,更适宜于大规模工业化应用。

1. 一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于以3,4,5-三氟溴苯为起始原料,依次经格氏化反应、硼酸化反应和偶联反应得到3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯再通过还原反应得到目标产物3',4',5'-三氟-2-氨基联苯;

以3,4,5-三氟溴苯为起始原料,制备3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的具体步骤如下:

1) 在氮气保护且引发剂1,2-二溴乙烷存在作用下,镁屑和3,4,5-三氟溴苯在四氢呋喃溶剂中于5~30℃下进行格氏化反应,格氏化反应结束后,反应液再与硼酸化试剂于-30~-27℃下进行硼酸化反应,硼酸化反应结束后加入稀盐酸在室温下搅拌水解3~5h,然后加入乙酸乙酯萃取,取有机相浓缩后,浓缩剩余物用二氯甲烷洗涤,干燥得到白色固体3,4,5-三氟苯硼酸;

2) 将步骤1)得到的3,4,5-三氟苯硼酸和邻氯硝基苯加入反应瓶中,加入溶剂A搅拌溶解至两相澄清,加入TBAB、 $K_3PO_4$ 、钯基催化剂和磷配体IV,在氮气保护且90-100℃下搅拌反应15~20 h,反应结束后,反应液冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取,取有机相浓缩后,浓缩剩余物用异丁醇重结晶,得淡黄色固体3',4',5'-三氟-2-硝基联苯;

步骤1)中,硼酸化试剂为硼酸三甲酯;

步骤2)中,钯基催化剂为 $Pd(PPh_3)_4$ ;磷配体IV为三环己基膦四氟硼酸盐;钯基催化剂与邻氯硝基苯的投料摩尔比为0.02% : 1;所述3,4,5-三氟苯硼酸和邻氯硝基苯的摩尔比为1.3:1。

2. 如权利要求1所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤1)中,镁屑、3,4,5-三氟溴苯以及硼酸化试剂的摩尔比为1 : 1~2 : 1~2;进行格氏化反应的温度为20℃。

3. 如权利要求1所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,所述溶剂A为乙醇,或者二氯甲烷,或者甲苯、四氢呋喃、水、异丙醇中的两种以上混合溶剂。

4. 如权利要求3所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,所述溶剂A为体积比为4~6 : 4~6 : 1的甲苯、异丙醇和水的混合溶剂。

5. 如权利要求1所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,磷配体IV与邻氯硝基苯的投料摩尔比为0.01%~0.04% : 1;TBAB与邻氯硝基苯的投料摩尔比为10%-20% : 1。

6. 如权利要求5所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于TBAB与邻氯硝基苯的投料摩尔比为15% : 1。

7. 如权利要求1所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述3',4',5'-三氟-2-硝基联苯通过还原反应制备3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的具体步骤如下:将3',4',5'-三氟-2-硝基联苯加入反应瓶中,加入醇类溶剂,加入金属催化剂V和有机碱,在氢气气氛下,于80-90℃温度下搅拌反应7-9小时,反应结束后,将反应液过滤,滤液蒸馏回收溶剂,即得到3',4',5'-三氟-2-氨基联苯;所述金属催化剂V为铝镍合金粉、5% Pd/C催化剂中的任意一种;有机碱为三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的任意一种。

8. 如权利要求7所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述金属催化剂V为铝镍合金粉,所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为40~60 : 50;3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与金属催化剂V的质量比为1:0.08-0.5。

9. 如权利要求8所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47;3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与金属催化剂V的质量比为1:0.1。

10. 如权利要求7所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述有机碱为三乙胺,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与有机碱的摩尔比为1 : 2-5。

11. 如权利要求10所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与有机碱的摩尔比为1:3。

12. 如权利要求7所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述醇类溶剂为无水甲醇或无水乙醇;进行搅拌反应时,氢气的压力为0.8~1.2MPa。

13. 如权利要求12所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于进行搅拌反应时,氢气的压力为1.0MPa。

## 一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法

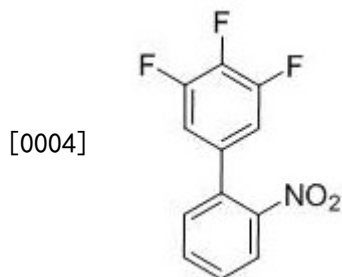
## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法。

## 背景技术

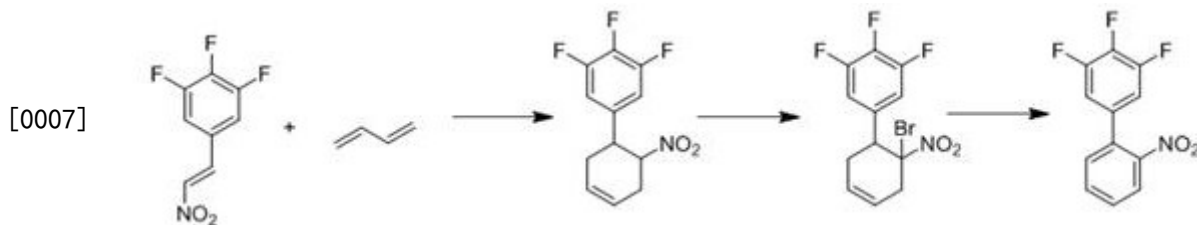
[0002] 3',4',5'-三氟-2-硝基联苯是一种重要的化学合成原料,可用于合成新型杀菌剂氟唑菌酰胺。氟唑菌酰胺是一种新的酰胺吡唑类琥珀酸脱氢酶抑制剂,具有防治兼备的效果。它能抑制真菌的呼吸作用,抑制孢子发芽、芽管伸长、菌丝生长和孢子形成,可控制多种作物的多种真菌性病害,主要用于果树、蔬菜、油菜和大豆,如用以防控苹果疮痂病、白粉病,樱桃叶斑病以及桃疫病、白粉病。至今已有多篇文献及专利报道了氟唑菌酰胺的合成,主要有W02017140593;Britton等,Eur. J. Org. Chem., 2017, 44, 6566-6574; W02016016298等。

[0003] 3',4',5'-三氟-2-硝基联苯:其分子式为: $C_{12}H_6F_3NO_2$ ; 化学名称为:3,4,5-三氟-2'-硝基联苯; 英文名称为:3',4',5'-Trifluoro-2-nitrobiphenyl; CAS号为:1056196-56-5; 结构式为:



[0005] 对于3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的制备,主要有W02010102980,Yan M.等,An active catalytic system for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using low levels of palladium loading. Org. Bio. Chem., 2017, 15(18), 3924-3929.), W0 2009156359, CN 107344913,但是这些路线分别存在着催化剂价格昂贵或用量大,产物提纯困难,配体制备难度大、成本高,不适合大规模工业应用等缺点。

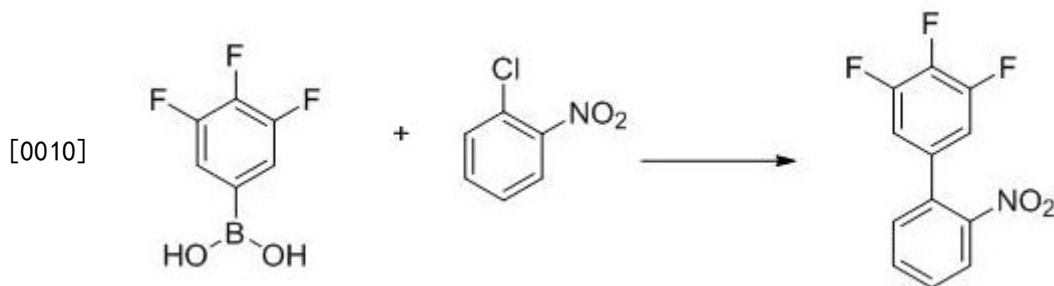
[0006] W02010102980描述了一种1,2,3-三氟-5-(2-硝基乙烯基)苯和1,3-丁二烯为原料合成3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,产率为50.7%,合成路线如下:



[0008] 该路线通过Diels-Alder反应、氧化芳构化等多步反应合成3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,反应操作复杂,收率较低,且反应过程中使用的试剂1,3-丁二烯、正丁基锂容易爆炸,危险性高,不适合工业生产。

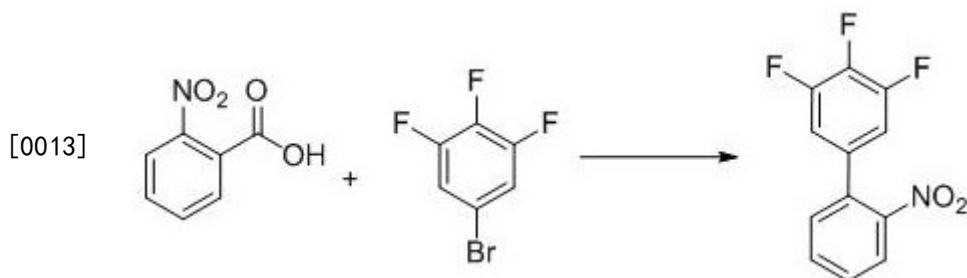
[0009] Yan M.等人和W0 2009156359公开了以3,4,5-三氟苯硼酸和邻氯硝基苯通过

Suzuki偶联反应得到3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的合成路线,合成方法如下:



[0011] Yan M.等人报道的路线反应收率为96%,但使用了商业不易得的配体,并且该方法需要柱层析,为实验室工艺,因此也不适合于大规模工业化生产(参见:Yan M.等, An active catalytic system for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using low levels of palladium loading. *Org. Bio. Chem.*, 2017, 15(18), 3924-3929.). W0 2009156359公开了一种以在催化剂PdCl<sub>2</sub> (0.2 mol %)和配体2,2-二甲基-1,3-二(二苯基膦)丙烷,并在高温、高压下合成3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的方法,所述的配体无购买来源,合成环境需要的高温、高压,很难在工厂生产中大规模应用。

[0012] CN 107344913描述一种以邻硝基苯甲酸和3,4,5-三氟溴苯为原料,通过脱羧偶联得到3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,合成方法如下:

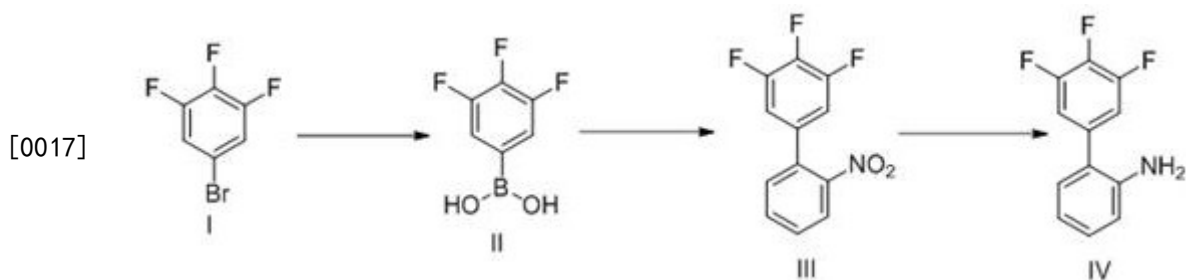


[0014] 该路线原料,采用了昂贵的催化剂二(乙酰丙酮)钯Pd(acac)<sub>2</sub> (0.67 mol %),于190℃反应22 h,不适用于工业化生产。

## 发明内容

[0015] 针对现有技术存在的上述技术问题,本发明的目的在于提供一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法。

[0016] 本发明合成3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的工艺路线为:以式(I)所示的3,4,5-三氟溴苯为起始原料,经格式化反应生成3,4,5三氟苯基溴化镁,3,4,5三氟苯基溴化镁再经硼酸化反应得到式(II)所示的3,4,5-三氟苯硼酸,3,4,5-三氟苯硼酸再经偶联反应得到式(III)所示的3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯再通过还原反应得到式(IV)所示的3',4',5'-三氟-2-氨基联苯目标产物。



[0018] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于以3,4,5-三氟溴苯为起始原料,依次经格式化反应、硼酸化反应和偶联反应得到3',4',5'-三氟-2-硝基联苯,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯再通过还原反应得到目标产物3',4',5'-三氟-2-氨基联苯。

[0019] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于以3,4,5-三氟溴苯为起始原料,制备3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的具体步骤如下:

[0020] 1)在氮气保护且引发剂1,2-二溴乙烷存在作用下,镁屑和3,4,5-三氟溴苯在四氢呋喃溶剂中于5~30℃下进行格式化反应,格式化反应结束后,反应液再与硼酸化试剂于-30~-27℃下进行硼酸化反应,硼酸化反应结束后加入稀盐酸在室温下搅拌水解3~5h,然后加入乙酸乙酯萃取,取有机相浓缩后,浓缩剩余物用二氯甲烷洗涤,干燥得到白色固体3,4,5-三氟苯硼酸;

[0021] 2)将步骤1)得到的3,4,5-三氟苯硼酸和邻氯硝基苯加入反应瓶中,加入溶剂A搅拌溶解至两相澄清,加入TBAB、 $K_3PO_4$ 、钯基催化剂和磷配体IV,在氮气保护且90-100℃下搅拌反应15~20 h,反应结束后,反应液冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取,取有机相浓缩后,浓缩剩余物用异丁醇重结晶,得淡黄色固体3',4',5'-三氟-2-硝基联苯。

[0022] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤1)中,硼酸化试剂为硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三异丙酯、硼酸三叔丁酯中的任意一种,优选为硼酸三甲酯;镁屑、3,4,5-三氟溴苯以及硼酸化试剂的摩尔比为1 : 1~2 : 1~2;进行格式化反应的温度为20℃。

[0023] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,钯基催化剂为 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 中的任意一种,优选为 $Pd(PPh_3)_4$ ;磷配体IV为1,1'-双(二苯膦基)二茂铁、三环己基膦四氟硼酸盐、 $PPh_3$ 、1,3-双(二苯基膦)丙烷中的任意一种,优选为三环己基膦四氟硼酸盐;所述溶剂A为乙醇,或者二氯甲烷,或者甲苯、四氢呋喃、水、异丙醇中的两种以上混合溶剂,所述溶剂A优选为体积比为4~6 : 4~6 : 1的甲苯、异丙醇和水的混合溶剂。

[0024] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,钯基催化剂与邻氯硝基苯的投料摩尔比为0.01%~0.08% : 1,优选为0.02% : 1;所述3,4,5-三氟苯硼酸和邻氯硝基苯的摩尔比为1-1.5:1,优选为1.3:1。

[0025] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于步骤2)中,磷配体IV与邻氯硝基苯的投料摩尔比为0.01%~0.04% : 1;TBAB与邻氯硝基苯的投料摩尔比为10%-20% : 1,优选为15% : 1。

[0026] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述3',4',5'-三氟-2-硝基联苯通过还原反应制备3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的具体步骤如下:

[0027] 将3',4',5'-三氟-2-硝基联苯加入反应瓶中,加入醇类溶剂,加入金属催化剂V和有机碱,在氢气气氛下,于80-90℃温度下搅拌反应7-9小时,反应结束后,将反应液过滤,滤液蒸馏回收溶剂,即得到3',4',5'-三氟-2-氨基联苯;所述金属催化剂V为铝镍合金粉、Pd/C催化剂中的任意一种,所述Pd/C催化剂中的钯负载量为3~10%,优选为5%;有机碱为三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的任意一种。

[0028] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述金属催化剂V为铝镍合金粉,所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为40~60 : 50,优选为53 : 47;3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与金属催化剂V的质量比为1:0.08-0.5,优选为1:0.1。

[0029] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述有机碱为三乙胺,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯与有机碱的摩尔比为1 : 2-5,优选为1:3。

[0030] 所述的一种3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的化学合成方法,其特征在于所述醇类溶剂为无水甲醇或无水乙醇;进行搅拌反应时,氢气的压力为0.8~1.2MPa,优选为1.0MPa。

[0031] 相对于现有技术,本发明取得的有益效果是:

[0032] (1)本发明进行了3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的化学合成方法的探索,提供了一种收率高,反应条件温和,操作简便易行,适宜于大规模工业化生产的方法,这为生产氟唑菌酰胺提供了另一种可行性较高的选择,并在此过程中通过3,4,5-三氟溴苯开始经格式化、硼酸化、偶联等步骤至3',4',5'-三氟-2-硝基联苯的路线,3',4',5'-三氟-2-硝基联苯通过还原可以得到氟唑菌酰胺关键中间体3',4',5'-三氟-2-氨基联苯。

[0033] (2)本发明提供了化合物3',4',5'-三氟-2-氨基联苯合成的新路线,此路线为工艺操作简单,反应条件温和,原子经济型较高,产率较高,分离提纯简单。其中3',4',5'-三氟-2-硝基联苯合成的过程中,催化剂用量为0.02%,使工业成本降低,适宜于大规模工业化应用,而且合成3',4',5'-三氟-2-硝基联苯时,采用铝镍合金粉催化还原,采用了Pd/C和铝镍合金粉,减少污染,成本低,对环境友好。

### 具体实施方式

[0034] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明的保护范围并不限于此。

[0035] 实施例1 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0036] 投料质量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯 : 铝镍合金粉=1 : 0.08,所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47。

[0037] 向500mL高压釜中加入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(45.5 g,0.18 mol)、催化剂铝镍合金粉3.64 g、三乙胺(36.36 g,0.36mol)和无水乙醇(300 mL),釜内氢气压力1.0 MPa,温度80℃下,搅拌反应8h。待反应结束后,反应液过滤,回收铝镍合金粉,滤液浓缩后,加入水和乙酸乙酯各200 mL,室温下搅拌10 min后,静置分层,取有机层干燥、浓缩,得3',4',5'-三氟-2-氨基联苯34.9 g,收率87%。其物化数据如下:<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ:7.16 (t, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.81 (t, 1H), 6.75 (d, 1H)。

[0038] 实施例2 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0039] 投料质量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯 : 铝镍合金粉=1 : 0.1,所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47。

[0040] 向500mL高压釜中加入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(45.5 g,0.18 mol)、铝镍合金

粉4.55 g、三乙胺(36.36 g, 0.36 mol)和无水乙醇(300 mL),釜内氢气压力1.0 MPa,温度90℃下,搅拌反应8h,待反应结束后,反应液过滤,回收铝镍合金粉,滤液浓缩后,加入水和乙酸乙酯各200 mL,室温下搅拌10min后,静置分层,取有机层干燥、浓缩,得3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺37.3 g,收率93%。

[0041] 实施例3 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0042] 投料质量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯 : 铝镍合金粉=1 : 0.5,所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47。

[0043] 向500mL高压釜中加入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(45.5 g, 0.18 mol)、铝镍合金粉22.7 g、三乙胺(36.4 g, 0.36 mol)和无水甲醇(300 mL),釜内氢气压力1.0 MPa,温度80℃下,搅拌反应8h,待反应结束后,反应液过滤,回收铝镍合金粉,滤液浓缩后,加入水和乙酸乙酯各200 mL,室温下搅拌10min后,静置分层,取有机层干燥、浓缩,得3',4',5'-三氟-2-氨基联苯(IV) 37.3g,收率93%。

[0044] 实施例4 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0045] 投料物质的量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯: 三乙胺=1 : 3。

[0046] 向500mL高压釜中加入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(45.5 g, 0.18 mol),铝镍合金粉4.55 g(所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47)、三乙胺(54.5 g, 0.54 mol)和无水乙醇(300 mL),釜内氢气压力1.0 MPa,温度90℃下,搅拌反应8h,待反应结束后,反应液过滤,回收铝镍合金粉,滤液浓缩后,加入水和乙酸乙酯各200 mL,室温下搅拌10min后,静置分层,取有机层干燥、浓缩,得3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺38.1 g,收率95%。

[0047] 实施例5 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0048] 投料物质的量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯 : 三乙胺=1 : 5。

[0049] 向500mL高压釜中加入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(45.5 g, 0.18 mol)、铝镍合金粉4.55 g(所述铝镍合金粉中的铝、镍质量比为53 : 47)、三乙胺(90.9 g, 0.90 mol)和无水乙醇(300 mL),釜内氢气压力1.0 MPa,温度90℃下,搅拌反应8h,待反应结束后,反应液过滤,回收铝镍合金粉,滤液浓缩后,加入水和乙酸乙酯各200 mL,室温下搅拌10min后,静置分层,取有机层干燥、浓缩,得3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺38.1 g,收率95%。

[0050] 实施例6 3',4',5'-三氟-[1,1'-联苯]-2-胺(IV)的合成。

[0051] 催化剂用5% Pd/C代替铝镍合金粉,投料质量比为3',4',5'-三氟-2-硝基联苯 : 5% Pd/C=1 : 0.05。

[0052] 催化剂用5% Pd/C投料量为2.275g,其余投料量及操作过程同实施例5,得3,4,5-三氟苯硼酸38.1 g,收率95%。

[0053] 实施例7 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0054] 投料物质的量比为催化剂Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> : 邻氯硝基苯=0.0095% : 1。

[0055] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(22.88 g, 0.13 mol)、TBAB(4.83 g, 0.015 mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol),加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL),搅拌至两相澄清,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(11 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(7 mg),在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后,反应液冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥后,用异丁醇重结晶,得到淡黄色目标产物20.2g,产80%。其物化数据如下: <sup>1</sup>H



NMR ( $d_6$ - $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.91 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.92 (t, 2H)。

[0056] 实施例8 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0057] 投料物质的量比为催化剂Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub> : 邻氯硝基苯=0.02% : 1。

[0058] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(22.88 g, 0.13 mol)、TBAB(4.83g, 0.015mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol), 加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL), 搅拌至两相澄清, 加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(14 mg), 在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 用异丁醇重结晶, 得到淡黄色目标产物23.5 g, 产率93%。

[0059] 实施例9 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0060] 投料物质的量比为催化剂Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub> : 邻氯硝基苯=0.08% : 1。

[0061] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(22.88 g, 0.13 mol)、TBAB(4.83 g, 0.015 mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol), 加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL), 搅拌至两相澄清, 加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>(92 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(56 mg), 在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 用异丁醇重结晶, 得到淡黄色目标产物23.7 g, 产率94%。

[0062] 实施例10 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0063] 投料物质的量比3,4,5-三氟苯硼酸(II)与邻氯硝基苯=1.5:1。

[0064] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(26.4 g, 0.15 mol)、TBAB(4.83 g, 0.015 mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol), 加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL), 搅拌至两相澄清, 加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(14 mg), 在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 用异丁醇重结晶, 得到淡黄色目标产物23.02 g, 产率91%。

[0065] 实施例11 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0066] 投料物质的量比3,4,5-三氟苯硼酸(II)与邻氯硝基苯=1:1。

[0067] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(17.6g, 0.1mol)、TBAB(4.83g, 0.015mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol), 加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL), 搅拌至两相澄清, 加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(12 mg), 在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应137。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 用异丁醇重结晶, 得到淡黄色目标产物15.18 g, 产率60%。

[0068] 实施例12 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0069] 投料物质的量比3,4,5-三氟苯硼酸(II)与邻氯硝基苯=1.3:1。

[0070] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(22.8 g, 0.13 mol)、TBAB(4.83 g, 0.015 mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol), 加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL), 搅拌至两相澄清, 加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>

(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(14 mg),在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后,冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥后,用异丁醇重结晶,得到淡黄色目标产物23.02 g,产率91%

[0071] 实施例13 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0072] 投料物质的量比TBAB : 邻氯硝基苯=20% : 1。

[0073] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(26.4 g, 0.15 mol)、TBAB(6.4 g, 0.02 mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol),加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL),搅拌至两相澄清,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(14 mg),在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后,冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥后,用异甲醇重结晶,得到淡黄色目标产物22.7 g,产率90%

[0074] 实施例14 3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-硝基(III)的合成。

[0075] 投料物质的量比TBAB : 邻氯硝基苯=10% : 1。

[0076] 在带有搅拌器的1000mL三口烧瓶中加入邻氯硝基苯(15.75 g, 0.1 mol)、3,4,5-三氟苯硼酸(26.4 g, 0.15 mol)、TBAB(3.22 g, 0.01mol)、磷酸钾(63.6 g, 0.3 mol),加入体积比为5:5:1的甲苯-水-异丙醇混合溶剂(550mL),搅拌至两相澄清,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(23 mg)、三环己基膦四氟硼酸盐(14 mg),在N<sub>2</sub>保护下加热回流反应17h。反应结束后,冷却至室温,加水淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥后,用异甲醇重结晶,得到淡黄色目标产物17.71 g,产率70%。

[0077] 实施例15 3,4,5-三氟苯硼酸(II)的合成。

[0078] 格式试剂保温反应温度为5℃。

[0079] 预先将3,4,5-三氟溴苯28.476 g (0.14mol)溶于70mL THF中,配制形成3,4,5-三氟溴苯溶液。

[0080] 预先将硼酸三甲酯(64.4 g,0.28 mol)溶于THF(50 mL)中,配制形成硼酸三甲酯溶液。

[0081] 在装有温度计、恒压滴液漏斗的1000 mL干燥三口瓶中,加入镁屑3.8g (0.16 mol),THF(30 mL),在N<sub>2</sub>保护下在滴加1mL 1,2-二溴乙烷和5mL上述配置的3,4,5-三氟溴苯溶液,在5~10℃下引发反应,出现大量气泡温度迅速上升,溶液慢慢变为灰黑色,并控制温度在10℃下滴加剩余的上述配置的3,4,5-三氟溴苯溶液,溶液缓慢变为黑灰色,滴加完毕后,在5℃下保温反应2h(即格式试剂保温反应温度为5℃)。然后将反应液降温至-30~-27℃左右,逐滴缓慢滴加上述配制的硼酸三甲酯溶液,滴加完毕后,于-30℃下保温继续反应2h。反应结束后,于室温滴加稀盐酸(135 mL浓度为12%的稀盐酸),滴毕室温搅拌4h,用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏除去有机相,蒸馏剩余物中加入二氯甲烷20 mL,搅拌5min,抽滤得白色固体用少量二氯甲烷洗涤,干燥,得白色粉末3,4,5-三氟苯硼酸14.78 g,收率60%。其物化数据如下:<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ:8.55 (s, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H)。

[0082] 实施例16 3,4,5-三氟苯硼酸(II)的合成。

[0083] 格式试剂保温反应温度为20℃。

[0084] 格式试剂保温的反应温度为20℃,其余投料量及操作过程同实施例15,最终得3,

4,5-三氟苯硼酸20.2 g,收率82%。

[0085] 实施例17 3,4,5-三氟苯硼酸(II)的合成。

[0086] 格式试剂保温温度为30℃。

[0087] 格式试剂保温的反应温度为30℃,其余投料量及操作过程同实施例15,得3,4,5-三氟苯硼酸16.016 g,收率65%。

[0088] 本说明书所述的内容仅仅是对发明构思实现形式的列举,本发明的保护范围不当被视为仅限于实施例所陈述的具体形式。