



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104478911 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201410795879. 3

(22) 申请日 2014. 12. 19

(71) 申请人 成都安斯利生物医药有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路
88号C1楼915室

(72) 发明人 唐拥军 莫珊 刘玉琴

(51) Int. Cl.

C07F 5/02(2006. 01)

权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法

(57) 摘要

本发明公开一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,属于有机化学合成技术领域。其特征在于:第一步,以三氟醋酸酐为起始原料,与乙烯乙基醚反应,生成 4- 乙氧基 -3- 烯三氟乙酰酮;第二步,4- 乙氧基 -3- 烯三氟乙酰酮与二盐酸胍在乙醇溶液中加热回流,即得 3- 三氟甲基吡咯;第三步,3- 三氟甲基吡咯进行官能团转化分别生成:1- 甲基 -3- 三氟甲基 -5- 吡咯硼酸,N- 叔丁基酰基 -3- 三氟甲基 -5- 吡咯硼酸,1- 甲基 -3- 三氟甲基 -4- 吡咯硼酸。其有益效果在于:生成的目标化合物纯度好,性能稳定,操作简单易行,容易放大制备,实现工业化生产。

1. 一种制备 3-三氟甲基吡咯硼酸的方法,包括 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮的制备, 3-三氟甲基吡咯的制备,N-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备,1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备,N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯的制备,N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备,4-溴-3-三氟甲基吡咯的制备,4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备和 1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸的制备;其特征在于:

① 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮的制备:以三氟醋酸酐为起始原料,在低温度下,与乙烯乙基醚在有机碱作用,加入 1N 稀盐酸,分离有机相,干燥,浓缩生成 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮;

② 3-三氟甲基吡的制备:4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮与二盐酸胍在乙醇溶液中加热回流,冷却,减压除去溶剂,加入水稀释,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩即得 3-三氟甲基吡咯;

③ N-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备:将 3-三氟甲基吡咯溶解在二甲基甲酰胺中,加入碳酸钾,冷致 0°C,缓慢滴加碘甲烷,升至室温,搅拌 12 小时,用水淬灭反应,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,减压蒸馏,即得 N-甲基-3-三氟甲基吡咯;

④ 1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备:N-甲基-3-三氟甲基吡咯溶解在四氢呋喃溶液中,冷至 -78°C,缓慢滴加二异丙基胺锂,在 -78°C 反应 2 小时,加入三异丙基硼酸酯,缓慢升至室温,反应 12 小时,加入 1N 稀盐酸淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得 1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸;

⑤ N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯的制备:3-三氟甲基吡咯与叔丁基碳酸酐在催化剂作用下,反应 6 小时,加入水淬灭反应,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,即得 N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯;

⑥ N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备:N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯溶解在四氢呋喃溶液中,冷至 -78°C,缓慢滴加二异丙基胺锂,在 -78°C 反应 2 小时,加入三甲基硼酸酯,缓慢升至室温,反应 12 小时,加入饱和的氯化铵淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得 N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸;

⑦ 4-溴-3-三氟甲基吡咯的制备:将 3-三氟甲基吡咯溶解在乙酸中,冷至 0°C,缓慢加入 NBS,加毕,升至室温,反应 12 小时,倒入水中,加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,重结晶,得到 4-溴-3-三氟甲基吡咯;

⑧ 4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备:将 4-溴-3-三氟甲基吡咯溶解在二甲基甲酰胺中,加入碳酸钾,冷致 0°C,缓慢滴加碘甲烷,升至室温,搅拌 12 小时,用水淬灭反应,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,减压蒸馏,即得 4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯;

⑨ 1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸:4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯溶解在乙醚中,冷至 -78°C,缓慢滴加叔丁基锂,在 -78°C 反应 2 小时,加入三异丙基硼酸酯,缓慢升至室温,反应 12 小时,加入 1N 稀盐酸淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得 1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸。

2. 如权利要求 1 所述一种制备 3-三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征是:所述步骤①中的低温度为 0°C;在所述步骤②中的反应温度为 80°C。

3. 如权利要求 1 所述一种制备 3-三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤①

中的有机碱为吡啶。

4. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征是:所述步骤②和步骤⑦中的有机溶剂为二氯甲烷;在所述步骤③,④,⑤,⑥,⑧和步骤⑨中的有机溶剂为乙醚。

5. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑤中的催化剂为 4-N, N' - 二甲基吡啶。

6. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤④,⑥和步骤⑨中的反应在惰性气体氮气下进行。

7. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤①中的原料三氟醋酸酐与乙烯基醚和吡啶的摩尔比为 1:1.1:1。

8. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤②中的原料 4- 乙氧基 -3- 烯三氟乙酰酮与二盐酸胍的摩尔比为 1:1。

9. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤③中的原料 3- 三氟甲基吡咯与碘甲烷和碳酸钾的摩尔比为 1:1.5:1.5。

10. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤④中的原料 N- 甲基 -3- 三氟甲基吡咯与三异丙基胺锂和三异丙基硼酸酯的摩尔比为 1:1.1:1.05。

11. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑤中的原料 3- 三氟甲基吡咯与叔丁基碳酸酐和催化剂的摩尔比为 1:1:0.06。

12. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑥中的原料 N- 叔丁基酰基 -3- 三氟甲基吡咯与二异丙基胺锂和三甲基硼酸酯的摩尔比为 1:1.1:1.1。

13. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑦中的原料 3- 三氟甲基吡咯与 NBS 的摩尔比为 1:1.1。

14. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑧中的原料 4- 溴 -3- 三氟甲基吡咯与碘甲烷和碳酸钾的摩尔比为 1:1.5:1.2。

15. 如权利要求 1 所述一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法,其特征在于:所述步骤⑨中的原料 4- 溴 -1- 甲基 -3- 三氟甲基吡咯与叔丁基锂和三异丙基硼酸酯的摩尔比为 1:2:1.1。

一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学合成技术领域，具体的说是一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法。

背景技术

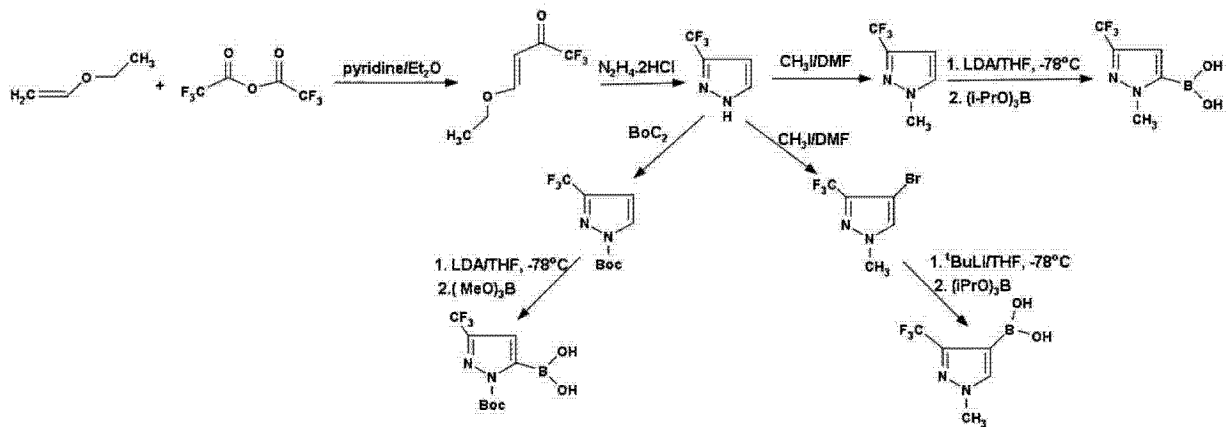
[0002] 3- 三氟甲基吡咯硼酸是一种重要的合成医药和农药的中间体，具有广泛应用前景的化工原料，但是目前很少有文献报道这类化合物的合成方法。本发明的创新之处在于从廉价易得的原料开始，通过设计合理的有机合成路线，制备高产率，高纯度的中间体化合物，然后进行中间体化合物的结构修饰，再合成目标化合物，生成的最终目标化合物，纯度高，易于放大生产，成本低，容易实现商业化产品。

发明内容

[0003] 本发明关于一种 3- 三氟甲基吡咯硼酸的制备方法，通过合理的制备路线，利用廉价易得的原料，制备中间体化合物，再进行中间体化合物的结构修饰，最终合成目标化合物，本发明的制备工艺简单易行，中间体和目标化合物的收率较高，纯度高，可以放大生产，大大地降低了制备成本。

[0004] 本发明所述的一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法，其制备路线如下：

[0005]



[0006] 本发明所述的一种制备 3- 三氟甲基吡咯硼酸的方法，采用的技术方案是：

[0007] 一、以三氟醋酸酐为起始原料，乙醚为溶剂，在低温下，与乙烯乙基醚在有机碱的作用，加入 1N 稀盐酸，分离有机相，干燥，浓缩生成 4- 乙氧基 -3- 烯三氟乙酰酮；

[0008] 二、4- 乙氧基 -3- 烯三氟乙酰酮与二盐酸肼在乙醇溶液中加热回流，冷却，减压除去溶剂，加入水稀释，用有机溶剂萃取，分离，干燥，浓缩即得 3- 三氟甲基吡咯；

[0009] 三、将 3- 三氟甲基吡咯溶解在二甲基甲酰胺中，加入碳酸钾，冷至 0℃，缓慢滴加碘甲烷，升至室温，搅拌 12 小时，用水淬灭反应，用有机溶剂萃取，分离，干燥，浓缩，减压蒸馏，即得 N- 甲基 -3- 三氟甲基吡咯；

[0010] 四、N- 甲基 -3- 三氟甲基吡咯溶解在四氢呋喃溶液中，冷至 -78℃，缓慢滴加二异

丙基胺锂,在 -78°C 反应2小时,加入三异丙基硼酸酯,缓慢升至室温,反应12小时,加入1N稀盐酸淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸;

[0011] 五、3-三氟甲基吡咯与叔丁基碳酸酐在催化剂作用下,反应6小时,加入水淬灭反应,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,即得N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯;

[0012] 六、N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯溶解在四氢呋喃溶液中,冷至 -78°C ,缓慢滴加二异丙基胺锂,在 -78°C 反应2小时,加入三甲基硼酸酯,缓慢升至室温,反应12小时,加入饱和的氯化铵淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸;

[0013] 七、将3-三氟甲基吡咯溶解在乙酸中,冷至 0°C ,缓慢加入NBS,加毕,升至室温,反应12小时,倒入水中,加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,重结晶,得到4-溴-3-三氟甲基吡咯;

[0014] 八、将4-溴-3-三氟甲基吡咯溶解在二甲基甲酰胺中,加入碳酸钾,冷至 0°C ,缓慢滴加碘甲烷,升至室温,搅拌12小时,用水淬灭反应,用有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,减压蒸馏,即得4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯;

[0015] 九、4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯溶解在乙醚中,冷至 -78°C ,缓慢滴加叔丁基锂,在 -78°C 反应2小时,加入三异丙基硼酸酯,缓慢升至室温,反应12小时,加入1N稀盐酸淬灭反应,再加入有机溶剂萃取,分离,干燥,浓缩,得到粗产品,用正己烷漂洗,即得1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸。

[0016] 所述步骤一中,低温度为 0°C ,有机碱为吡啶。

[0017] 所述步骤二中的反应温度为 80°C 。

[0018] 所述步骤二和步骤七中的有机溶剂为二氯甲烷,步骤三,四,五,六,八和步骤九中的有机溶剂为乙醚。

[0019] 所述步骤五中的催化剂为4-N,N'-二甲基吡啶。

[0020] 所述步骤四,六和步骤九中,反应是在惰性气体氮气下进行。

[0021] 所述步骤一中,原料三氟醋酸酐与乙烯乙基醚和吡啶的摩尔比为1:1.1:1。

[0022] 所述步骤二中,原料4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮与二盐酸胍的摩尔比为1:1。

[0023] 所述步骤三中,原料3-三氟甲基吡咯与碘甲烷和碳酸钾的摩尔比为1:1.5:1.5。

[0024] 所述步骤四中,原料N-甲基-3-三氟甲基吡咯与二异丙基胺锂和三异丙基硼酸酯的摩尔比为1:1.1:1.05。

[0025] 所述步骤五中,原料3-三氟甲基吡咯与叔丁基碳酸酐和催化剂的摩尔比为1:1:0.06。

[0026] 所述步骤六中,原料N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯与二异丙基胺锂和三甲基硼酸酯的摩尔比为1:1.1:1.1。

[0027] 所述步骤七中,原料3-三氟甲基吡咯与NBS的摩尔比为1:1.1。

[0028] 所述步骤八中,原料4-溴-3-三氟甲基吡咯与碘甲烷和碳酸钾的摩尔比为1:1.5:1.2。

[0029] 所述步骤九中,原料4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯与叔丁基锂和三异丙基硼酸酯的摩尔比为1:2:1.1。

具体实施方式

[0030] 下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0031] 实施 1

[0032] 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮的制备:

[0033] 向 12L 反应瓶中加入 1620g 三氟醋酸酐 (7.71mol) 和 6L 乙醚,冷至 0℃,缓慢滴加 611g 烯乙基醚 (8.49mol) 和 610g 吡啶 (7.71mol),加毕,升至室温,搅拌 12 小时,加入 2L 1N 稀盐酸,分离有机相,水洗,饱和氯化钠洗,用无水硫酸镁干燥,浓缩生成 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮 1200g,收率 92%,¹H NMR(CDCl₃):1.30ppm,三峰(3H);4.02ppm,四峰(2H);5.82ppm,双峰(1H);7.82ppm,双峰(1H);¹³CNMR(CDCl₃):14.10ppm,53.37ppm,97.80ppm,117.91ppm,168.10ppm,180.43ppm。

[0034] 实施 2

[0035] 3-三氟甲基吡咯的制备:

[0036] 817g 4-乙氧基-3-烯三氟乙酰酮 (4.86mol) 和 510.16g 二盐酸胍 (4.86mol) 溶解在 2L 无水乙醇中,加热回流 12 小时,冷至室温,减压除去溶剂,加入水稀释,用二氯甲烷萃取,分离,干燥,浓缩即得 3-三氟甲基吡咯 450g,收率 68%,¹H NMR(CDCl₃):6.71ppm,双峰(1H);7.76ppm,双峰(1H);¹³CNMR(CDCl₃):103.82ppm,123.06ppm,130.36ppm,142.70ppm。

[0037] 实施 3

[0038] N-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备:

[0039] 在 5L 反应瓶中,将 450g 3-三氟甲基吡咯 (3.29mol) 溶解在 2L 二甲基甲酰胺中,加入 682.61g 碳酸钾 (4.94mol),冷致 0℃,缓慢滴加 701.03g 碘甲烷 (4.94mol),升至室温,搅拌 12 小时,用水淬灭反应,用乙醚萃取,分离,干燥,浓缩,减压蒸馏,即得 N-甲基-3-三氟甲基吡咯 385.49g,收率 78%,¹H NMR(CDCl₃):4.85ppm,单峰(3H);6.50ppm,双峰(1H);7.35ppm,双峰(1H);¹³CNMR(CDCl₃):39.19ppm,104.39ppm,122.78ppm,131.46ppm,142.31ppm。

[0040] 实施 4

[0041] 4-溴-3-三氟甲基吡咯的制备:

[0042] 将 542g 3-三氟甲基吡咯 (3.97mol) 溶解在乙酸中,冷至 0℃,缓慢加入 776.45g NBS(4.36mol),加毕,升至室温,反应 12 小时,倒入水中,加入二氯甲烷萃取,分离,干燥,浓缩,用正己烷重结晶,得到 4-溴-3-三氟甲基吡咯 640g,收率 75%,¹H NMR(CDCl₃):7.78ppm,单峰;¹³CNMR(CDCl₃):92.30ppm,122.19ppm,140.10ppm,140.84ppm。

[0043] 实施 5

[0044] 4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯的制备:

[0045] 将 250g 4-溴-3-三氟甲基吡咯 (1.16mol) 溶解在 2L 二甲基甲酰胺中,加入 192.87g 碳酸钾 (1.40mol),冷致 0℃,缓慢滴加 247.60g 碘甲烷 (1.74mol),升至室温,搅拌 12 小时,用水淬灭反应,用乙醚萃取,分离,干燥,浓缩,减压蒸馏,即得 4-溴-1-甲基-3-三

氟甲基吡咯 266.32g, 收率 57%, GC. 98%; ¹H NMR(CDCl₃): 3.96ppm, 单峰 (3H); 7.42ppm, 单峰 (1H)。

[0046] 实施 6

[0047] N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯的制备:

[0048] 98g 3-三氟甲基吡咯 (0.72mol) 溶解在 200mL 四氢呋喃溶液中, 加入 5.26g 4-N,N'-二甲基吡啶 (0.043mol), 冷至 0℃ 后, 缓慢滴加 156.49g 叔丁基碳酸酐 (0.72mol), 升至室温, 反应 6 小时, 加入水淬灭反应, 用乙醚萃取, 分离, 干燥, 浓缩, 即得 N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯 160g, 收率 94%, ¹H NMR(CDCl₃): 1.76ppm, 单峰 (9H); 6.62ppm, 双峰 (1H); 8.12ppm, 双峰 (1H)。

[0049] 实施 7

[0050] N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备:

[0051] 在氮气保护下, 191g N-叔丁基酰基-3-三氟甲基吡咯 (0.81mol) 溶解在 3L 四氢呋喃溶液中, 冷至 -78℃, 缓慢滴加 524mL 三异丙基胺锂 (0.89mol, 1.7N in THF), 在 -78℃ 反应 2 小时, 加入 92.43g 三甲基硼酸酯 (0.89mol), 缓慢升至室温, 反应 12 小时, 加入饱和的氯化铵淬灭反应, 再加入乙醚萃取, 分离, 干燥, 浓缩, 得到粗产品, 用正己烷漂洗, 即得 N-叔丁基酰基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸 163.30g, 收率 72%, HPLC. 98%, ¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O): 1.62ppm, 单峰 (9H); 6.96ppm, 单峰 (1H)。

[0052] 实施 8

[0053] 1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸的制备:

[0054] 在氮气保护下, 120g N-甲基-3-三氟甲基吡咯 (0.80mol) 溶解在 1L 四氢呋喃溶液中, 冷至 -78℃, 缓慢滴加 518mL 二异丙基胺锂 (0.88mol, 1.7N in THF), 在 -78℃ 反应 2 小时, 加入 157.88g 三异丙基硼酸酯 (0.84mol), 缓慢升至室温, 反应 12 小时, 加入 1N 稀盐酸淬灭反应, 再加入乙醚萃取, 分离, 干燥, 浓缩, 得到粗产品, 用正己烷漂洗, 即得 1-甲基-3-三氟甲基-5-吡咯硼酸 81g, 收率 52%, GC. 98%, ¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O): 4.10ppm, 单峰 (3H); 7.09ppm, 单峰 (1H)。

[0055] 实施 9

[0056] 1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸的制备:

[0057] 在氮气保护下, 80g 4-溴-1-甲基-3-三氟甲基吡咯 (0.35mol) 溶解在 500mL 乙醚中, 冷至 -78℃, 缓慢滴加 411mL 叔丁基锂 (0.70mol, 1.7N in hexanes), 在 -78℃ 反应 2 小时, 加入 72.28g 三异丙基硼酸酯 (0.38mol), 缓慢升至室温, 反应 12 小时, 加入 1N 稀盐酸淬灭反应, 再加入乙醚萃取, 分离, 干燥, 浓缩, 得到粗产品, 用正己烷漂洗, 即得 1-甲基-3-三氟甲基-4-吡咯硼酸 52.83g, 收率 78%, GC. 98%, ¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O): 3.89ppm, 单峰 (3H); 7.92ppm, 单峰 (1H)。

[0058] 以上所述为本发明的较佳实施例, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。