



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106478376 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(21)申请号 201610874371.1

(22)申请日 2016.10.08

(71)申请人 贵州大学

地址 550025 贵州省贵阳市贵州大学花溪
北校区科技处

(72)发明人 赵春深 周志旭 刘力 乐意
黄筑艳

(74)专利代理机构 贵阳中新专利商标事务所
52100

代理人 吴无惧

(51)Int.Cl.

C07C 37/01(2006.01)

C07C 39/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

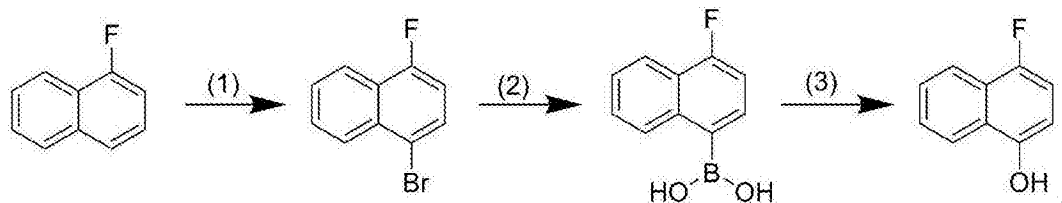
(54)发明名称

一种4-氟萘-1-醇的制备工艺

(57)摘要

本发明公开了一种4-氟萘-1-醇的制备工艺。以1-氟萘为原料,经卤代、硼酸化和水解三步反应即可得到4-氟萘-1-醇,总收率可达60%。该工艺路线原料价廉易得,后处理简便易行,产率高,易于工业化应用。

1. 一种4-氟萘-1-醇的制备工艺,其特征在于:包含以下步骤:以1-氟萘为原料,经卤代反应得到1-溴-4-氟萘;1-溴-4-氟萘经硼酸化反应得到4-氟萘-1-硼酸;4-氟萘-1-硼酸经水解反应得到目标产物4-氟萘-1-醇,工艺路线中的中间体为4-氟萘-1-硼酸;



2. 根据权利要求1所述,4-氟萘-1-醇的制备工艺,其特征在于:所述的(1)步骤卤代反应使用的试剂为溴素;1-氟萘与溴素或NBS的摩尔比为:1:0.5~0.6。

3. 根据权利要求1所述,4-氟萘-1-醇的制备工艺,其特征在于:所述的(2)步骤硼酸化反应所用试剂为硼酸三甲酯、硼酸正丁酯或硼酸三异丙酯;1-溴-4-氟萘与硼酸三甲酯、硼酸三正丁酯或硼酸三异丙酯的摩尔比为:1:1~1.3。

4. 根据权利要求1所述,4-氟萘-1-醇的制备工艺,其特征在于:所述的(2)步骤硼酸化反应所用试剂为正丁基锂;1-溴-4-氟萘与正丁基锂的摩尔比为:1:1.05~1.3。

一种4-氟萘-1-醇的制备工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种4-氟萘-1-醇的制备工艺。

背景技术

[0002] 4-氟萘-1-醇结构中的羟基活性较大可以与许多官能团反应,羟基的邻对位定位效应使萘环活化,可以在羟基的邻位上引入其它官能团,是重要的医药化工中间体。

[0003] 目前报道的合成路线主要有以下两个:

[0004] W02009126333报道的路线以1-氟萘为原料,工艺路线中需使用1,1-二氯甲醚,原料价格较贵,反应收率较低,生产成本较高。此外,需要经过柱分离才能得到较纯的产物,后处理过程繁琐,且总收率仅为29.7%

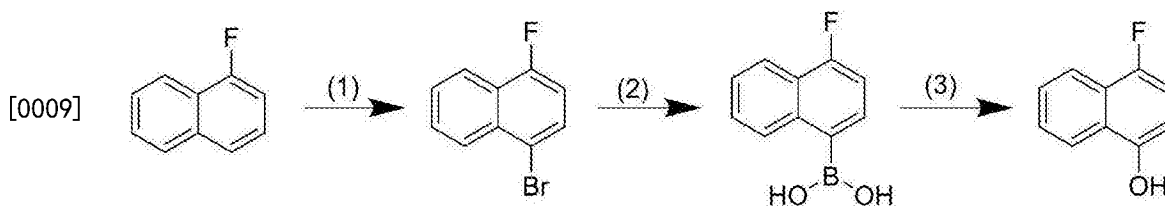
[0005] EP1676834报道的路线以价格昂贵的4-氟-1-萘乙酮为原料,并且使用无市售产品的联硒化物,成本高昂。同时,产品须经柱层析纯化,后处理麻烦,总收率仅为30.5%

[0006] 综上所述,现有合成路线存在原料价格高,后处理麻烦、收率较低等问题,不利于工业化生产。

发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题是:提供一种4-氟萘-1-醇的合成工艺,以解决现有工艺在制备4-氟萘-1-醇所存在的原料价格昂贵、后处理复杂、收率不高等问题。

[0008] 本发明的技术方案:一种4-氟萘-1-醇的制备方法,包括:包含以下步骤:以1-氟萘为原料,经卤代反应得到1-溴-4-氟萘;1-溴-4-氟萘经硼酸化反应得到4-氟萘-1-硼酸;4-氟萘-1-硼酸经水解反应得到目标产物4-氟萘-1-醇,工艺路线中的中间体为4-氟萘-1-硼酸;



[0010] 所述的(1)步骤卤代反应使用的试剂为:溴素;反应温度为:回流;反应时间为:1~3h。

[0011] 所述的(1)步骤卤代反应中1-氟萘与溴素的摩尔比为:1:0.5~0.6。

[0012] 所述的(2)步骤硼酸化反应所用的试剂为:硼酸三甲酯、硼酸三正丁酯、硼酸三异丙酯;催化剂为:正丁基锂;反应温度为:-78℃;反应时间为:0.5~1h。

[0013] 所述的(2)步骤硼酸化反应中1-溴-4-氟萘与硼酸三甲酯、硼酸三正丁酯、硼酸三异丙酯的摩尔比为:1:1~1.3。

[0014] 所述的(2)步骤硼酸化反应中1-溴-4-氟萘与正丁基锂的摩尔比为:1:1.05~1.3。

[0015] 所述的(3)步骤水解反应使用的试剂为:过氧化氢;碱为:氢氧化钾、氢氧化钠;碱液浓度为:10%~30%;反应温度为:室温;反应时间为:6~12h。

[0016] 所述的(3)步骤水解反应中4-氟萘-1-硼酸与碱的摩尔比为:1:2~2.5。

[0017] 所述的(3)步骤水解反应中4-氟萘-1-硼酸与过氧化氢的摩尔比为:1:2~5。

[0018] 本发明的有益效果:本发明通过使用价廉易得的1-氟萘为原料经三步反应得到目标产物4-氟萘-1-醇,总收率可达60%。该工艺路线原料便宜易得,中间体及产品经过萃取、减压蒸发、打浆、抽滤等步骤就可以纯化,整条路线后处理未使用柱层析等不便工业化的方法,简便易行。

具体实施方式

[0019] 实施例1

[0020] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0021] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g,0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g,0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘28.0g,收率为90.9%。

[0022] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0023] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(28.0g,0.124mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三异丙酯(24.6g,0.131mol),降温至-78℃,滴加正丁基锂(9.2g,0.143mol),于-78℃反应0.5h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL×3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体21.0g,收率为89.0%。

[0024] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$:2.0(s,2H),7.31(d,1H),7.58(d,1H),7.55(m,2H),8.08(m,2H)。

[0025] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0026] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(21.0g,0.111mol)、15%氢氧化钾水溶液(含KOH 13.0g,0.232mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 16.9g,0.498mol),室温反应8h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1,用乙酸乙酯(150.0mL×2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体12.9g,收率为72.1%。

[0027] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$:5.35(s,1H),6.63(d,1H),6.88(d,1H),7.58(t,1H),7.61(t,1H),8.09(d,1H),8.22(d,1H)。

[0028] 实施例2

[0029] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0030] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g,0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g,0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘28.2g,收率为91.5%。

[0031] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0032] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(28.2g,0.125mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三正丁酯(37.5g,0.163mol),降温至-78℃,滴加正丁基锂(10.4g,0.163mol),于-78℃反应0.5h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL×3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体21.3g,收率为89.5%。

[0033] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0034] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0035] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(21.3g, 0.112mol)、25%氢氧化钾水溶液(含KOH 15.7g, 0.280mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 19.1g, 0.560mol),室温反应6h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL \times 2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体13.2g,收率为72.6%。

[0036] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0037] 实施例3

[0038] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0039] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g, 0.075mol),回流反应1.5h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘26.2g,收率为85.0%。

[0040] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0041] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(26.2g, 0.116mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三甲酯(12.1g, 0.116mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(7.8g, 0.122mol),于 -78°C 反应1h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL \times 3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体19.6g,收率为88.5%。

[0042] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0043] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0044] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(19.6g, 0.103mol)、25%氢氧化钾水溶液(含KOH 12.1g, 0.216mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 10.5g, 0.309mol),室温反应7h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL \times 2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体12.0g,收率为72.1%。

[0045] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0046] 实施例4

[0047] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0048] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g, 0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘27.9g,收率为90.5%。

[0049] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0050] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(27.9g, 0.124mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三异丙酯(25.6g, 0.136mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(9.5g, 0.149mol),于 -78°C 反应0.5h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL \times 3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减

压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体21.1g,收率为89.7%。

[0051] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0052] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0053] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(21.1g, 0.111mol)、20%氢氧化钾水溶液(含KOH 13.1g, 0.233mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 18.9g, 0.555mol),室温反应8h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL \times 2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体13.3g,收率为74.0%。

[0054] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0055] 实施例5

[0056] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0057] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g, 0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘28.1g,收率为91.2%。

[0058] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0059] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(28.1g, 0.125mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三正丁酯(35.9g, 0.156mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(10.4g, 0.162mol),于 -78°C 反应0.5h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL \times 3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体21.3g,收率为90.0%。

[0060] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0061] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0062] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(21.3g, 0.112mol)、20%氢氧化钠水溶液(含NaOH 9.43g, 0.236mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 11.5g, 0.337mol),室温反应10h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL \times 2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体13.0g,收率为71.5%。

[0063] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0064] 实施例6

[0065] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0066] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(13.1g, 0.082mol),回流反应1.5h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘24.6g,收率为80.0%。

[0067] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0068] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(24.6g, 0.109mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三甲酯(12.5g, 0.120mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(7.7g, 0.120mol),于 -78°C 反应1h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强

酸性,用乙酸乙酯(200.0mL×3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体18.4g,收率为88.6%。

[0069] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0070] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0071] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(18.4g, 0.097mol)、25%氢氧化钠水溶液(含NaOH 8.2g, 0.204mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 6.6g, 0.194mol),室温反应12h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL×2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体11.0g,收率为70%。

[0072] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0073] 实施例7

[0074] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0075] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g, 0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘27.9g,收率为90.5%。

[0076] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0077] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(27.9g, 0.124mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三异丙酯(26.8g, 0.142mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(9.5g, 0.149mol),于 -78°C 反应0.5h后,恢复至室温,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,调节pH至强酸性,用乙酸乙酯(200.0mL×3)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,残渣用正己烷打浆,抽滤,即得4-氟萘-1-硼酸固体21.2g,收率为90.2%。

[0078] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0079] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0080] 在500mL单口瓶中,加入4-氟萘-1-硼酸(21.2g, 0.112mol)、15%氢氧化钠水溶液(含NaOH 9.4g, 0.235mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 15.2g, 0.447mol),室温反应11h。反应完毕,用乙醚提杂,水相用1M盐酸调pH至1后,用乙酸乙酯(150.0mL×2)提取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得4-氟萘-1-醇固体13.2g,收率为73.0%。

[0081] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

[0082] 实施例8

[0083] A. 1-溴-4-氟萘的制备

[0084] 在500mL单口瓶中,加入1-氟萘(20.0g, 0.137mol)和四氯化碳(120.0mL),滴加溴素(10.9g, 0.068mol),回流反应2h。反应完毕,减压浓缩,浓缩液倒入甲醇(80.0mL)中低温静置过夜即析出固体,抽滤得1-溴-4-氟萘27.8g,收率为90.4%。

[0085] B. 4-氟萘-1-硼酸的制备

[0086] 在500mL三口瓶中,将1-溴-4-氟萘(27.8g, 0.124mol)溶于无水四氢呋喃(200.0mL),加入硼酸三异丙酯(24.4g, 0.130mol),降温至 -78°C ,滴加正丁基锂(8.7g,

0.136mol), 于-78℃反应1h后, 恢复至室温, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 调节pH至强酸性, 用乙酸乙酯(200.0mL×3)提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 残渣用正己烷打浆, 抽滤, 即得4-氟萘-1-硼酸固体20.9g, 收率为88.5%。

[0087] ^1H NMR (CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.08 (m, 2H)。

[0088] C. 4-氟萘-1-醇的制备

[0089] 在500mL单口瓶中, 加入4-氟萘-1-硼酸(20.9g, 0.110mol)、20%氢氧化钠水溶液(含NaOH 8.8g, 0.220mol)和30%过氧化氢溶液(含 H_2O_2 11.2g, 0.330mol), 室温反应11h。反应完毕, 用乙醚萃取, 水相用1M盐酸调pH至1后, 用乙酸乙酯(150.0mL×2)提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得4-氟萘-1-醇固体12.9g, 收率为72.3%。

[0090] ^1H NMR (CDCl_3): 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。