



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111269094 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 29

(21) 申请号 202010136556.9

C07C 41/40 (2006.01)

(22) 申请日 2020.03.02

C07C 43/225 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111269094 A

(56) 对比文件

CN 104558038 A, 2015.04.29

(43) 申请公布日 2020.06.12

Boltze, Karl H. 等. 2-substituted

(73) 专利权人 上海阿拉丁生化科技股份有限公司

resorcinol dimethyl ether. 《Justus Liebigs Annalen der Chemie》. 1967, 第65页.

地址 201499 上海市奉贤区楚华支路809号

Armengol, Montserrat 等. The synthesis

(72) 发明人 阚洪柱 徐久振 姜苏 凌青海龙

of thieno[2,3-b]quinoxalines and

quinoxalines with extended conjugation.

《Sel.Org.React.Database (SOED) 2000》. 2000,

(74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司
31001

审查员 尹晓娟

专利代理师 徐俊

(51) Int. Cl.

C07C 41/22 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,包括:以四氢呋喃为溶剂,加入间苯二甲醚,搅拌溶解,然后冷却至5~10℃,缓慢滴加正丁基锂,内温控制在5~10℃内滴加完成,然后内温恢复至20~25℃,熟成1~2h,得到中间体I;再采用干冰-丙酮浴,降至-60℃~-70℃后,缓慢滴加四氢呋喃的1,2-二溴四氟乙烷溶液,滴加完后,内温恢复至20~25℃,熟成2~3h;反应结束后,冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸,淬灭反应;再加入乙酸乙酯进行萃取、分液,合并的有机相依次经自来水、饱和食盐水洗涤、硫酸镁干燥,最后减压浓缩等反应后处理,得到黄白色针状晶体粗品;粗品再通过正己烷重结晶,就得到了高纯度的2-溴-1,3-二甲氧基苯,GC纯度能达到99.9%以上。

1. 一种2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤1):以四氢呋喃为溶剂,先加入间苯二甲醚,搅拌溶解,然后冷却至5~10℃,缓慢滴加正丁基锂,内温控制在5~10℃内滴加完成,然后内温恢复至20~25℃,熟成1~2h,得到中间体I;

步骤2):将步骤1)得到的中间体I冷却降温,采用干冰-丙酮浴,降至-60℃~-70℃,然后缓慢滴加四氢呋喃的1,2-二溴四氟乙烷溶液,有放热现象并有气体产生,滴加时内温控制在-60℃~-70℃;滴加完后,内温恢复至20~25℃,熟成2~3h,得到反应液;

步骤3):将步骤2)得到的反应液冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸,淬灭反应;再加入乙酸乙酯进行萃取、分液、洗涤、干燥、浓缩反应后处理,得到粗品;

步骤4):将步骤3)得到的粗品,采用有机溶剂正己烷进行重结晶,得到2-溴-1,3-二甲氧基苯。

2. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤1)中所需反应溶剂四氢呋喃的体积与间苯二甲醚的重量比为8L/kg,正丁基锂与间苯二甲醚的摩尔比为1:(1.05~1.10)。

3. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤1)具体为:在容器中先依次加入四氢呋喃、间苯二甲醚,搅拌溶解,然后冷却至5~10℃,缓慢滴加正丁基锂,内温控制在5~10℃内滴加完成,然后内温恢复至20~25℃,熟成1~2h,得到中间体I。

4. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤2)中1,2-二溴四氟乙烷与步骤1)中间苯二甲醚的摩尔比为1:(1.05~1.10)。

5. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤2)具体为:将步骤1)得到的中间体I冷却降温,采用干冰-丙酮浴,降至-60℃~-70℃,然后缓慢滴加四氢呋喃的1,2-二溴四氟乙烷溶液,有放热现象并有气体产生,滴加时内温控制在-60℃~-70℃;滴加完后,内温恢复至20~25℃,熟成2~3h;其中,1,2-二溴四氟乙烷采用2倍体积的四氢呋喃稀释后滴加,滴加温度控制在-60℃~-70℃,熟成温度控制在20~25℃,反应2h后,通过GC采样来监控反应终点。

6. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤3)具体为:将步骤2)得到的反应液冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸,淬灭反应;再加入乙酸乙酯进行萃取、分液,合并的有机相依次经自来水、饱和食盐水洗涤、硫酸镁干燥,最后减压浓缩反应后处理,得到黄白色针状晶体粗品;其中,滴加1N稀盐酸的体积量能将反应液的PH值调至2~3即可。

7. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤4)中所用正己烷的体积与目的物粗品的重量比为8L/kg。

8. 如权利要求1所述的2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,所述步骤4)具体为:将步骤3)得到的粗品,采用有机溶剂正己烷进行重结晶;先加热80℃回流,晶体全部溶解,再稍降温后加入少量活性炭,回流30分钟,趁热过滤,然后滤液放冷,冷却至-5℃,边搅拌边析晶,抽滤,滤饼再用冷的正己烷悬洗,30℃减压真空干燥24h后,得到产品2-溴-1,3-二甲氧基苯。

2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成高纯度2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,属于重要的有机材料合成中间体及医药中间体开发应用的合成技术领域。

背景技术

[0002] 2-溴-1,3-二甲氧基苯是一种重要的精细有机化工产品与医药有机合成中间体,用途广泛,主要包括合成新型的有机发光材料、染料,以及应用于医药行业中的新药合成开发研究中。随着经济和科学技术的不断发展,2-溴-1,3-二甲氧基苯的市场需求会逐年增加。因此,开发一种合成高纯度的2-溴-1,3-二甲氧基苯,并能实现工业化的制备方法非常重要。目前,国内对2-溴-1,3-二甲氧基苯的合成研究报道,大多数采用原料间苯二甲醚,与溴化试剂如溴素、NBS、氢溴酸等反应来制备,但反应选择性差,副反应多,纯化难度高,收率非常低,另外所用原料溴化试剂及反应产生的废弃物对环境的污染严重,不适合绿色工业化生产。

发明内容

[0003] 本发明提供了一种低成本、环境友好、高收率、纯化简单的适合于工业化生产的合成2-溴-1,3-二甲氧基苯的工艺方法。

[0004] 为了解决上述问题,本发明提供了一种2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0005] 步骤1):以四氢呋喃为溶剂,先加入间苯二甲醚,搅拌溶解,然后冷却至5~10℃,缓慢滴加正丁基锂,内温控制在5~10℃内滴加完成,然后内温恢复至20~25℃,熟成1~2h,得到中间体I;

[0006] 步骤2):将步骤1)得到的中间体I冷却降温,采用干冰-丙酮浴,降至-60℃~-70℃,然后缓慢滴加四氢呋喃的1,2-二溴四氟乙烷溶液,有放热现象并有气体产生,滴加时内温控制在-60℃~-70℃;滴加完后,内温恢复至20~25℃,熟成2~3h,得到反应液;

[0007] 步骤3):将步骤2)得到的反应液冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸,淬灭反应;再加入乙酸乙酯进行萃取、分液、洗涤、干燥、浓缩等反应后处理,得到粗品;

[0008] 步骤4):将步骤3)得到的粗品,采用有机溶剂正己烷进行重结晶,得到2-溴-1,3-二甲氧基苯。

[0009] 优选地,所述步骤1)中所需反应溶剂四氢呋喃的体积与间苯二甲醚的重量比为8L/kg,正丁基锂与间苯二甲醚的摩尔比为1:(1.05~1.10)。

[0010] 优选地,所述步骤1)具体为:在容器中先依次加入四氢呋喃、间苯二甲醚,搅拌溶解,然后冷却至5~10℃,缓慢滴加正丁基锂,内温控制在5~10℃内滴加完成,然后内温恢复至20~25℃,熟成1~2h,得到中间体I。其中,反应过程中,还尝试过采用氢氧化钠、叔丁醇钾、甲醇钠、甲醇钾等有机碱反应,都没有正丁基锂的反应效果好,经过筛选反应条件,最后确定最佳反应条件是滴加的反应温度控制5~10℃内,反应熟成温度控制在20~25℃,反应

1h后,通过核磁采样来监控反应终点。

[0011] 优选地,所述步骤2)中1,2-二溴四氟乙烷与步骤1)中间苯二甲醚的摩尔比为1:(1.05~1.10)。

[0012] 优选地,所述步骤2)具体为:将步骤1)得到的中间体I冷却降温,采用干冰-丙酮浴,降至-60℃~-70℃,然后缓慢滴加四氢呋喃的1,2-二溴四氟乙烷溶液,有放热现象并有气体产生,滴加时内温控制在-60℃~-70℃;滴加完后,内温恢复至20~25℃,熟成2~3h;其中,1,2-二溴四氟乙烷采用2倍体积的四氢呋喃稀释后滴加,滴加温度控制在-60℃~-70℃,熟成温度控制在20~25℃,反应2h后,通过GC采样来监控反应终点。

[0013] 优选地,所述步骤3)具体为:将步骤2)得到的反应液冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸,淬灭反应;再加入乙酸乙酯进行萃取、分液,合并的有机相依次经自来水、饱和食盐水洗涤、硫酸镁干燥,最后减压浓缩等反应后处理,得到黄白色针状晶体粗品;其中,滴加1N稀盐酸的体积量能将反应液的PH值调至2~3即可。

[0014] 优选地,所述步骤4)中所用正己烷的体积与目的物粗品的重量比为8L/kg。

[0015] 优选地,所述步骤4)具体为:将步骤3)得到的粗品,采用有机溶剂正己烷进行重结晶;先加热80℃回流,晶体全部溶解,再稍降温后加入少量活性炭,回流30分钟,趁热过滤,然后滤液放冷,冷却至-5℃,边搅拌边析晶,抽滤,滤饼再用冷的正己烷悬洗,30℃减压真空干燥24h后,得到产品2-溴-1,3-二甲氧基苯,GC纯度高达到99.9%。其中,粗品在纯化过程中也可采用甲苯、乙腈、乙酸乙酯、甲醇等溶剂重结晶,但效果正己烷最佳。

[0016] 本发明采用工业上易得的间苯二甲醚、1,2-二溴四氟乙烷、正丁基锂为主原料,氯化钠、盐酸、硫酸镁等常用辅料,选用四氢呋喃、乙酸乙酯为反应溶剂,2步合成得到目标产物粗品,再经正己烷重结晶纯化,得到高纯度产品2-溴-1,3-二甲氧基苯,GC纯度达到99.9%以上,总收率为88%以上。

[0017] 与现有技术相比,本发明的有益效果如下:

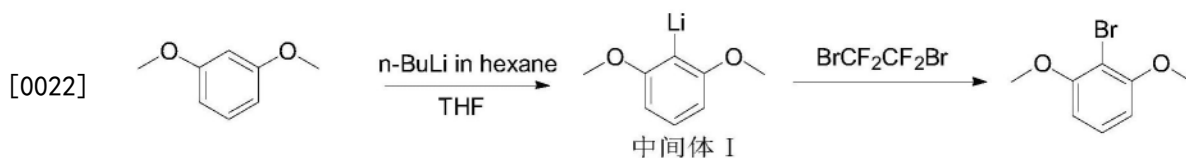
[0018] 1. 本发明采用的合成主原料间苯二甲醚、1,2-二溴四氟乙烷、正丁基锂等均属廉价易得、工业化产品,合成工艺具有反应条件温和,操作方便;反应易于控制,副反应少,反应转化率高;目标产品纯化简单等优点,整个工艺适合于工业化生产。

[0019] 2. 本发明采用2步合成了2-溴-1,3-二甲氧基苯。其中,间苯二甲醚与1,2-二溴四氟乙烷反应,通过选择有机碱正丁基锂,来控制反应位点,同时控制好反应的温度及物料的投量比来减少副反应的发生、提高转化率,便于最终产品的纯化;最后,粗品通过正己烷来进行重结晶,得到高纯度2-溴-1,3-二甲氧基苯,GC纯度达到99.9%以上,总收率为88%以上。

具体实施方式

[0020] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0021] 本发明中2-溴-1,3-二甲氧基苯的合成过程的化学方程式如下:



[0023] 实施例1

[0024] 本实施例提供了一种合成高纯度2-溴-1,3-二甲氧基苯的制备方法,其步骤如下:

[0025] (1) 准备10L玻璃反应釜,先依次加入4L四氢呋喃、间苯二甲醚(500g,3.62mol),搅拌溶解,呈无色透明溶液;冰水浴冷却至5~10℃,缓慢滴加1.5L n-BuLi in hexane (2.3mol/L) (3.45mol),在1.5h内缓慢滴下,加入后渐渐变得白浊,有放热,滴加完毕后,恢复至室温,继续在20~25℃,反应1h后,得到中间体I,取样检测,通过核磁来确认中间体I锂盐的反应情况;

[0026] (2) 确认反应好后,先将反应体系中间体I进行降温,采用干冰-丙酮浴,冷却至-65℃,开始缓慢滴加1,2-二溴四氟乙烷(408ml,3.44mol)的800ml四氢呋喃溶液,滴加时温度控制在-60℃~-70℃;约花1h滴下,反应液由白浊→黄色→奶油色→橙色,最终变为橙色透明溶液,并有气体产生;滴加完后,恢复至室温,控制在20~25℃,反应2h后,得到反应液,取样检测,通过GC来确认反应的进行情况;

[0027] (3) 反应结束后,反应液冷却降温,采用冰水浴,降至0~5℃,滴加1N稀盐酸(2L),淬灭反应,将反应液的PH值调至2~3即可;然后进行反应后处理,把反应液转移至分液器,静置分层,上层有机相收集,下层水相再用2L乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,然后依次经自来水(2L×1)、饱和食盐水(2L×1)洗涤,硫酸镁(200g)干燥,过滤、浓缩、干燥得到黄白色针状晶体粗品,GC检测纯度为92.5%;

[0028] (4) 准备10L玻璃烧瓶,先依次加入6.2L正己烷、780g粗品2-溴-1,3-二甲氧基苯,加热80℃回流,晶体全部溶解,稍冷却后加入20g活性炭,继续回流30分钟,趁热过滤,然后滤液放冷,冷却至-5℃,边搅拌边析晶,抽滤,滤饼再用冷的正己烷(500ml)悬洗,抽滤,滤饼30℃减压真空干燥24h后,得到692.4g白色针状晶体2-溴-1,3-二甲氧基苯,GC纯度高达99.9%,收率为88.2%。

[0029] 上述制得的化合物的核磁共振处理数据、GC、MP,经检测如下:

[0030] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ_{ppm}): $\delta = 7.23$ (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 6.61 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 3.91 (6H, s) ppm

[0031] HPLC: 99.9%

[0032] MP: 94.5℃

[0033] 由上述数据可知,上述制得的化合物即为2-溴-1,3-二甲氧基苯,总收率为88.2%。

[0034] 综上,本发明采用间苯二甲醚和1,2-二溴四氟乙烷为基础原料,在有机碱正丁基锂的作用下反应,最后通过重结晶纯化,来合成高纯度2-溴-1,3-二甲氧基苯。本发明具有合成原料成本低并易得、工艺简单并环境友好、反应条件温和、可控性好、反应转化率高、目标物纯化简单等优点,适合于工业化生产的前景。