



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103787839 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201410026293. 0

(22) 申请日 2014. 01. 21

(73) 专利权人 苏州昊帆生物科技有限公司
地址 215011 江苏省苏州市高新区鹿山路
369 号环保产业园

(72) 发明人 蒋兆芹 孙豪义 陆雪根 吕敏杰

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

代理人 李艳

(51) Int. Cl.

C07C 39/27(2006. 01)

C07C 37/055(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102887817 A, 2013. 01. 23, 第 4 页第 1-4
段.

WO 2014005217 A1, 2014. 01. 09, 第 48 页第 1
段 - 第 51 页第 1 段.

KR 20120034641 A, 2012. 04. 12, 第 566-572
段.

CN 102617257 A, 2012. 08. 01, 权利要求
1-6.

WO 2012173174 A1, 2012. 12. 20, 第 327-330
段.

CN 102875339 A, 2013. 01. 16, 实施例 2.

CN 102718635 A, 2012. 10. 10, 全文.

CN 103044431 A, 2013. 04. 17, 权利要求
1-5.

CN 103420801 A, 2013. 12. 04, 全文.

AR 085748 A1, 2013. 10. 23, 实施例 7.

JP 2005082548 A, 2005. 03. 31, 全文.

贾伟军. 铜催化卤代芳烃和酚类化合物
Ullmann C-O 偶联反应研究. 《中国优秀硕士
学位论文全文数据库(电子期刊) 工程技术 I
辑》. 2012, 第 4 页.

审查员 赵愈林

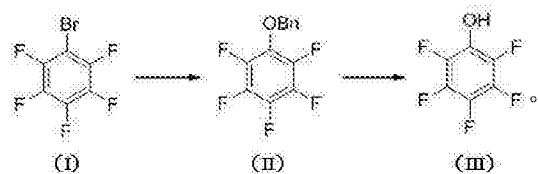
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法, 包括下列步骤:(a) 使式(I) 五氟溴苯与苯甲醇在惰性气体氛围中, 在催化剂碘化亚铜、配体以及无机碱作用下, 在 100~120℃ 下发生乌尔曼反应, 生成化合物(II);(b) 使化合物(II) 在醇类溶剂中, 在氢气存在的条件下, 在钨碳催化剂作用下在 20~50℃ 下发生反应, 脱去苯基, 得到化合物(III) 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚。本发明的方法简单, 成本低且产率高, 适于工业化生产。合成路线如下:

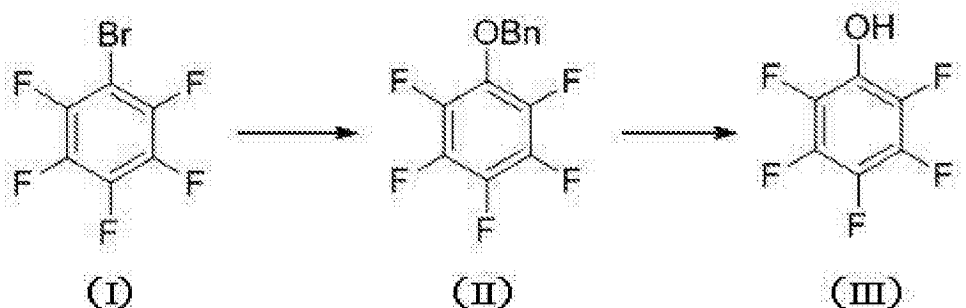


CN 103787839 B

1. 一种合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于, 包括下列步骤:

(a) 使式(I) 五氟溴苯与苯甲醇在惰性气体氛围中, 在催化剂碘化亚铜、配体以及无机碱作用下, 在 100~120°C 下发生乌尔曼反应, 生成化合物(II);

(b) 使步骤(a)中所得到的化合物(II)在醇类溶剂中, 在氢气及钨碳催化剂作用下, 在 20~50°C 下发生反应以脱去苄基, 得到式(III) 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚;



2. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(a)中, 所述配体选自 8- 羟基喹啉、8- 甲氧基喹啉和 8- 乙酰氧基喹啉中的一种或几种。

3. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(a)中, 所述无机碱选自磷酸钾或碳酸铯。

4. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(a)中, 所述式(I) 五氟溴苯、碘化亚铜、配体及无机碱之间的摩尔比为 1:0.05:0.1:2。

5. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(a)中, 所述乌尔曼反应的时间为 24~48 小时。

6. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(b)中, 所述醇类溶剂为甲醇或乙醇。

7. 根据权利要求 1 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(b)中, 所述钨碳催化剂为 10% 钨碳。

8. 根据权利要求 7 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(b)中, 所述化合物(II) 与所述 10% 钨碳的质量比为 1:0.3~0.5。

9. 根据权利要求 7 所述的合成 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的方法, 其特征在于: 在步骤(b)中, 所述反应的时间为 3~8 小时。

合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物制备技术领域,特别涉及一种制备医药或液晶材料的中间体的方法,更特别涉及一种合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法。

背景技术

[0002] 五氟苯酚是重要的医药、农药和液晶材料中间体,另外因其可以活化羧基,促进肽键的形成,也多应用于多肽合成。

[0003] 目前报道的 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的合成文献有 JP2005082548、CN102887817 和 Qing-Yun Chen 等发表的文献(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,1991, 1071-1075)。其中,在 JP2005082548 中,以五氟苯硼酸为起始原料经氧化得到目标化合物 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚,但起始原料价格高、不易制备,且该方法操作不方便;在 CN102887817 中,以五氟卤代苯为起始原料经水解酸化得到目标化合物 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚,但需高温加压强碱性条件,不利于工业化生产;在 Qing-Yun Chen 等所报道的文献中,涉及论文研究中的副产物,制备过程涉及格式反应,不利于工业化生产。这些已报道的合成方法存在产率低、成本高、不利于工业化生产等缺点,因而不能满足医药、农药及液晶材料等领域的需求。

发明内容

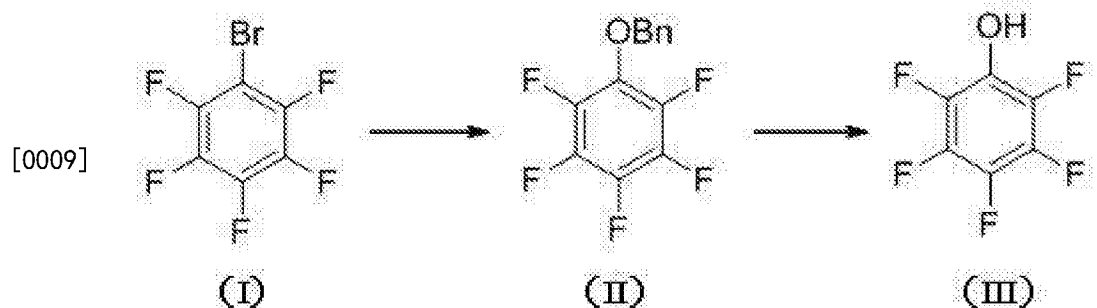
[0004] 为克服现有技术中的上述问题,本发明提供了一种合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法,该方法操作简便、成本低、产率高、易于工业化生产。

[0005] 本发明采用的技术方案是:一种合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法,包括下列步骤:

[0006] (a) 使式(I)五氟溴苯与苯甲醇在惰性气体氛围中,在催化剂碘化亚铜、配体以及无机碱作用下,在 100~120℃ 下发生乌尔曼反应,生成化合物(II);

[0007] (b) 使步骤(a)中所得到的化合物(II)在醇类溶剂中,在氢气及钨碳催化剂作用下,在 20~50℃ 下发生反应以脱去苄基,得到式(III)2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚;

[0008] 合成路线如下:



[0010] 优选地,在步骤(a)中,配体选自 8-羟基喹啉、8-甲氧基喹啉和 8-乙酰氧基喹啉中的一种或几种。

[0011] 优选地,在步骤(a)中,无机碱选自磷酸钾或碳酸铯。

[0012] 更优选地,在步骤(a)中,式(I)五氟溴苯、碘化亚铜、配体及无机碱之间的摩尔比为 1:0.05:0.1:2。

[0013] 进一步地,在步骤(a)中,乌尔曼反应的时间为 24~48 小时。

[0014] 优选地,在步骤(b)中,醇类溶剂为甲醇或乙醇。

[0015] 优选地,在步骤(b)中,钯碳催化剂为 10%钯碳。

[0016] 优选地,在步骤(b)中,化合物(II)与 10%钯碳的质量比为 1:0.3~0.5。

[0017] 进一步地,在步骤(b)中,反应的时间为 3~8 小时。

[0018] 与现有技术相比,本发明具有下列优点:

[0019] 1. 本发明采用式 I 化合物五氟溴苯为原料,经过乌尔曼、加氢脱苄基等反应得到化合物(III) 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚,总收率可达 50%~64%;

[0020] 2. 本发明减少了昂贵试剂的使用,降低了成本;

[0021] 3. 本发明的合成方法涉及的操作简便、条件易控,易于工业化生产。

具体实施方式

[0022] 下面对本发明的较佳实施例进行详细阐述,以使本发明的优点和特征更易于被本领域技术人员理解,从而对本发明的保护范围作出更为清楚明确的界定。

[0023] 实施例 1

[0024] 制备化合物(II),即苄基保护的五氟苯酚。

[0025] 室温下加入碘化亚铜 95 mg,8-羟基喹啉 0.15 g,磷酸钾 4.24 g, N₂保护下用注射器加入式(I)即五氟溴苯 1.25 ml 和苯甲醇 10 ml,缓慢加热到 100℃,反应 24h,反应结束后,降至室温。用二氯甲烷稀释反应液,过滤,以二氯甲烷冲洗滤饼,蒸干溶剂,得化合物(II) 2.2 g,收率 80%。

[0026] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0027]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.15 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): m/e = 274。

[0028] 实施例 2

[0029] 制备化合物(II),即苄基保护的五氟苯酚。

[0030] 室温下加入碘化亚铜 95 mg,8-羟基喹啉 0.15 g,磷酸钾 4.24 g, N₂保护下用注射器加入式(I)五氟溴苯 1.25 ml 和苯甲醇 10 ml,缓慢加热到 110℃,反应 36h,反应结束后,降至室温。用二氯甲烷稀释反应液,过滤,以二氯甲烷冲洗滤饼,蒸干溶剂得化合物(II) 2.24g,收率 82%。

[0031] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0032]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.15 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): m/e = 274。

[0033] 实施例 3

[0034] 制备化合物(II),即苄基保护的五氟苯酚。

[0035] 室温下加入碘化亚铜 95 mg, 8-羟基喹啉 0.15 g, 磷酸钾 4.24 g, N₂保护下用注射器加入式(I)五氟溴苯 1.25 ml和苯甲醇 10 ml, 缓慢加热到 120℃, 反应 24h, 反应结束后, 降至室温。用二氯甲烷稀释反应液, 过滤, 以二氯甲烷冲洗滤饼, 蒸干溶剂, 得化合物(II) 2.16g, 收率 79%。

[0036] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0037]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.15 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): m/e = 274。

[0038] 实施例 4

[0039] 制备化合物(II), 即苄基保护的五氟苯酚。

[0040] 室温下加入碘化亚铜 95 mg, 8-羟基喹啉 0.15 g, 碳酸铯 6.52 g, N₂保护下用注射器加入式(I)五氟溴苯 1.25 ml和苯甲醇 10 ml, 缓慢加热到 105℃, 反应 24h, 反应结束后, 降至室温。用二氯甲烷稀释反应液, 过滤, 以二氯甲烷冲洗滤饼, 蒸干溶剂, 得化合物(II) 1.86g, 收率 68%。

[0041] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0042]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.15 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): m/e = 274。

[0043] 实施例 5

[0044] 制备化合物(II), 即苄基保护的五氟苯酚。

[0045] 室温下加入碘化亚铜 95 mg, 8-乙酰氧基喹啉 0.187 g, 磷酸钾 4.24 g, N₂保护下用注射器加入式(I)五氟溴苯 1.25 ml和苯甲醇 10 ml, 缓慢加热到 115℃, 反应 24h, 反应结束后, 降至室温。用二氯甲烷稀释反应液, 过滤, 以二氯甲烷冲洗滤饼, 蒸干溶剂, 得化合物(II) 1.97g, 收率 72%。

[0046] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0047]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.15 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): m/e = 274。

[0048] 实施例 6

[0049] 制备化合物(II), 即苄基保护的五氟苯酚的制备。

[0050] 室温下加入碘化亚铜 95 mg, 8-甲氧基喹啉 0.16 g, 磷酸钾 4.24 g, N₂保护下用注射器加入式(I)五氟溴苯 1.25 ml和苯甲醇 10 ml, 缓慢加热到 110℃, 反应 24h, 反应结束后, 降至室温。用二氯甲烷稀释反应液, 过滤, 以二氯甲烷冲洗滤饼, 蒸干溶剂, 得化合物(II) 1.9g, 收率 70%。

[0051] 化合物(II)的核磁及质谱数据如下:

[0052]

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.15$ (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H)。

MS (EI): $m/e = 274$ 。

[0053] 上述实施例 1-6 所获得的化合物 (II), 供后续实施例使用。

[0054] 实施例 7

[0055] 制备式 (III) 化合物, 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚。

[0056] 室温下加入根据实施例 1-6 获得的化合物 (II) 3g、甲醇 50ml, 置换氮气后, 加入 10% 钨碳 1.5g, 置换氢气后, 常温 (20~30°C) 反应 5 小时, 反应结束后过滤, 滤液浓缩后残留物减压蒸馏得式 (III) 化合物 1.6g, 收率 80%。

[0057] 式 (III) 化合物的核磁、质谱及熔点数据如下:

Mp.: 34-36°C。

[0058] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): $\delta = 11.32$ (s, 1H)。

MS (EI): $m/e = 184$ 。

[0059] 实施例 8

[0060] 制备式 (III) 化合物, 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚。

[0061] 室温下加入实施例 1-6 获得的化合物 (II) 3g、甲醇 50ml, 置换氮气后, 加入 10% 钨碳 0.9g, 置换氢气后, 40~45°C 反应 3 小时, 反应结束后过滤, 滤液浓缩后残留物减压蒸馏得式 (III) 化合物 1.54g, 收率 77%。

[0062] 式 (III) 化合物的核磁、质谱及熔点数据如下:

[0063]

Mp.: 34-36°C。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): $\delta = 11.32$ (s, 1H)。

MS (EI): $m/e = 184$ 。

[0064] 实施例 9

[0065] 制备式 (III) 化合物, 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚。

[0066] 室温下加入实施例 1-6 获得的化合物 (II) 3g、乙醇 50ml, 置换氮气后, 加入 10% 钨碳 1.5g, 置换氢气后, 加热至 45~50°C 反应 8 小时, 反应结束后过滤, 滤液浓缩后减压蒸馏得式 (III) 化合物 1.5g, 收率 75%。

[0067] 式 (III) 化合物的核磁、质谱及熔点数据如下:

[0068]

Mp.: 34-36°C。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): $\delta = 11.32$ (s, 1H)。

MS (EI): $m/e = 184$ 。

[0069] 实施例 10

[0070] 制备式 (III) 化合物, 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚。

[0071] 室温下加入实施例 1-6 获得的化合物 (II) 3g、乙醇 50ml, 置换氮气后, 加入 10%

钯碳 1.5g, 置换氢气后, 35°C 左右反应 5 小时, 反应结束后过滤, 滤液浓缩后减压蒸馏得式 (III) 化合物 1.62g, 收率 81%。

[0072] 式 (III) 化合物的核磁、质谱及熔点数据如下:

[0073]

Mp.: 34-36°C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 11.32$ (s, 1H).

MS (EI): $m/e = 184$.

[0074] 综上所述, 本发明的合成 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯酚的方法具有操作简便、成本低、产率高、易于工业化生产的优点。

[0075] 以上对本发明的特定实施例进行了说明, 但本发明的保护内容不仅仅限于以上实施例, 在本发明的所属技术领域中, 只要掌握通常知识, 就可以在其技术要旨范围内进行多种多样的变更。