



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91100927.2

[51] Int.Cl<sup>5</sup>

C07F 1/02

[43] 公开日 1991年8月28日

[22] 申请日 91.2.12

[30] 优先权

[32] 90.2.13 [33] CH [31] 463 / 90

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 拉费罗·马西德利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部

代理人 李 瑛

C07C 22 / 06 C07C 47 / 55 C07C 63 / 70

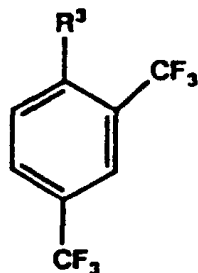
说明书页数: 11

附图页数:

[54] 发明名称 1,3-双(三氟甲基)苯的锂化方法

[57] 摘要

一种在适于该目的的溶剂中 1,3-双(三氟甲基)苯的锂化方法,所述方法包括用通式  $R^1R^2NH(I)$  所示胺的锂盐进行锂化,式中  $R^1$  和  $R^2$  的定义如说明书所述,可使所得锂化 1,3-双(三氟甲基)苯的溶液与适于取代锂化苯衍生物的亲电子试剂反应,从而得到式 II 化合物,式中  $R^3$  定义如说明书所述。



II

<20>

# 权 利 要 求 书

1. 在适于该目的的溶剂中 1, 3-双(三氟甲基)苯的锂化方法, 该方法包括用通式 I 所示胺的锂盐进行锂化

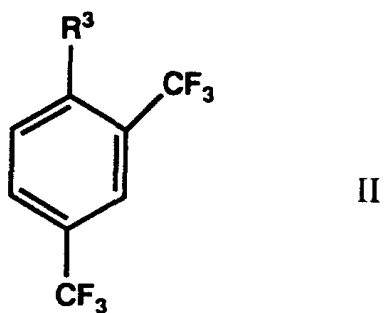


式中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  各自表示可被低级烷基取代的仲或叔低级烷基或低级环烷基, 或  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  共同代表  $\text{C}_6-14$  亚烷基, 其中与氮原子连接的两个碳原子是仲或叔碳原子, 被 2-4 个碳原子彼此隔开。

2. 权利要求 1 的方法, 其中低级开链或环状醚或其与开链或环状低级烃的混合物用作溶剂。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中使用 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶的锂盐。

4. 制备通式 II 所示化合物的方法



式中  $\text{R}^3$  表示适于取代锂化苯衍生物的亲电子试剂的残基, 该方法包括使按权利要求 1-3 任一项所得到的锂化 1, 3-双(三氟甲基)苯的溶液与亲电子试剂反应。

5. 权利要求 4 的方法, 其中宜尽可能快地将亲电子试剂加到锂化 1, 3-双(三氟甲基)苯溶液中。

6. 权利要求 4 的方法, 其中将锂化 1, 3-双(三氟甲基)苯溶液加到亲电子试剂中。

7. 权利要求 4 - 6 任一项的方法, 其中元素溴, 固体二氧化碳, N, N-二甲基甲酰胺或甲基碘用作亲电子试剂, 所分离出的产物为其中 R<sup>3</sup> 分别表示溴, 羧基, 甲酰基或甲基的式 II 化合物。

8. 权利要求 7 的方法, 其中用固体二氧化碳作为亲电子试剂, 所分离出的产物为 2, 4-双(三氟甲基)苯甲酸。

9. 权利要求 7 的方法, 其中用 N, N-二甲基甲酰胺作为亲电子试剂, 所分离出的产物为 2, 4-双(三氟甲基)苯甲醛。

10. 按权利要求 1 - 3 任一项所述方法得到的含锂化 1, 3-双(三氟甲基)苯的溶液。

11. 权利要求 1 所定义的式 I 所示胺的锂盐在 1, 3-双(三氟甲基)苯的锂化中的应用。

12. 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶在 1, 3-双(三氟甲基)苯的锂化中的应用。

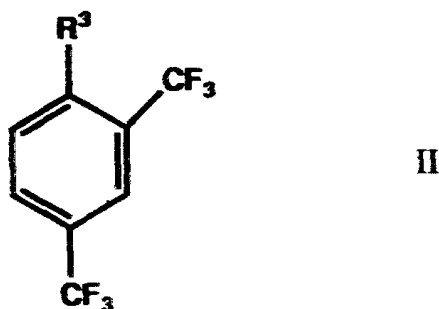
1,3-双(三氟甲基)苯的锂化方法

本发明涉及在适于该目的的溶剂中 1,3-双(三氟甲基)苯的锂化方法,该方法包括用通式 I 所示胺的锂盐进行锂化



式中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  各表示可被低级烷基取代的仲或叔低级烷基或低级环烷基,或  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  共同表示  $\text{C}_6-14$  亚烷基,其中与氮原子连接的两个碳原子是仲或叔碳原子,可被 2~4 个碳原子彼此隔开。

另一方面,本发明涉及通式 II 所示化合物的制备方法



式中  $\text{R}^3$  表示适于取代锂化苯衍生物的亲电子试剂的残基,该方法包括使按本发明得到的锂化 1,3-双(三氟甲基)苯的溶液与亲电子试剂反应。

本发明的另一个目的是上式 I 所示胺的锂盐在 1,3-双(三氟甲基)苯的锂化中的应用。

可按本发明制得的式 II 化合物是可用于制备最多种类产物的有价值的中间体。例如,它们可用于生产以 2,4-双(三氟甲基)苯基为结构特征的药物活性物质,例如用于生产在欧洲专利公开 3 119 55

中所述的可用于预防或控制疟疾的 4 - { ( Z ) - 2, 4 - 双 ( 三氟甲基 ) 苯乙烯基 } - 4, 8 - 二甲基 - 2, 5 - 二噁二环 [ 3. 3. 1 ] 壬 - 7 - 酮。

1, 3 - 双 ( 三氟甲基 ) 苯的锂化和所得溶液与亲电子试剂的反应是已知反应, 见 K. Kodaira 等人的 Bull. Chem. Soc. 61, 1625 - 1631 ( 1988 ) ( 文献 A ), J. P. Coleman 等人的 J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 1903 et Seq ( 文献 B ) 和 P. Aeberli 等人的 J. Organomet. Chem. 67, 321 - 325 ( 1974 ) ( 文献 C )。

用正丁基锂对 1, 3 - 双 ( 三氟甲基 ) 苯的锂化和所得溶液与亲电子试剂, 即元素溴或固体二氧化碳的反应在这些文献中有述。所得产物为双 ( 三氟甲基 ) 溴苯的混合物或主要由相应的 2, 4 - 异构体和相应的 2, 6 - 异构体所组成的双 ( 三氟甲基 ) 苯甲酸, 即, 锂化和随后与亲电子试剂的反应主要发生在 1, 3 - 双 ( 三氟甲基 ) 苯的 2 - 位和 4 - 位。对于按这些文献所制得的混合物的组成, 可参照下表 I。

表 I

文献	亲电子试剂	R <sup>3</sup>	异构体的量(%)		
			2, 4-异构体	2, 6-异构体	其它异构体
文献 A	Br <sub>2</sub>	Br	47.5	45.1	7.4
文献 A	"	"	47.3	42.4	10.3
文献 B	CO <sub>2</sub> 固体	-COOH	56.3	35.0	8.7
文献 C	"	"	60.0	40.0	—
文献 C	"	"	62.0	38.0	—
文献 C	"	"	59.0	41.0	—

从该表可推断出，所得产物中 2, 4-异构体与 2, 6-异构体之比为大约 1 : 1 至 3 : 2, 2, 4-异构体居多。

现已令人惊奇地发现当使用上式 I 所示胺的锂盐进行锂化时，所得产物中 2, 4-异构体的量可显著增加，见实验部分后的表 II。通过本发明的方法，可得到 2, 4-异构体（即式 II 化合物）与 2, 6-异构体之比为 4 : 1 至 100 : 1 以上的产物。由于 2, 4-异构体的显著增多，自然大大有利于异构体混合物的分离及其纯化。

本发明的锂化反应宜在低级开链或环状醚或与其开链或环状低级烃的混合物中进行。反应温度宜在大约 -80 °C 至室温范围内，最好在 0 °C 以下。作为锂化剂，宜使用 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶，二异丙胺，叔丁基异丙胺，二叔丁胺，叔丁基环己胺或二环己胺的锂盐，特别是 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶的锂盐。

为了制备式 II 所示的化合物，可将按本发明制得的锂化 1, 3-双（三氟甲基）苯的溶液加到亲电子试剂中，也可将亲电子试剂加到上述溶液中，最好尽可能快地加入。

在一个特别优选的实施方案中，使用元素卤，固体二氧化碳，N, N-二甲基甲酰胺或甲基碘作为亲电子试剂，所分离出的产物为其中 R<sup>3</sup> 分别表示溴，羧基，甲酰基或甲基的式 II 化合物。在一个最佳实施方案中，使用固体二氧化碳或 N, N-二甲基甲酰胺作为亲电子试剂，所分离出的产物分别为 2, 4-双（三氟甲基）苯甲酸或 2, 4-双（三氟甲基）苯甲醛。

本说明书中所用术语“低级”是指碳原子数最多为 7, 较好是最多为 4 的残基和化合物。术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基，如甲基，乙基，丙基，异丙基和叔丁基。术语“环烷基”是指环状饱和

烃基，如环戊基和环己基。

术语“亲电子试剂”是指在加成或取代的意义上说能与锂化苯衍生物反应的化合物。适宜的亲电子试剂实例有卤素溴和碘，不可烯醇化，即芳族或 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和醛和酮，N，N-二（低级烷基）酰胺和环状N-甲酰-和N-（低级烷基）胺，二氧化碳和低级烷基卤。

下列实例可更详细地说明本发明。然而，它们并不意欲以任何方式限制本发明的范围。所有温度均为摄氏度。

### 实例 1

1, 3-双（三氟甲基）苯的锂化

将 27.2 ml (0.16 mol) 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶溶于 400 ml 四氢呋喃并在氩气流下将该溶液冷却至 $-40^{\circ}\text{C}$ 。然后，在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下用 10 分钟加入 100 ml 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液。用水浴将淡黄色溶液温热至 $0^{\circ}\text{C}$ ，然后冷却至 $-75^{\circ}\text{C}$ 并在 $-75^{\circ}\text{C}$ 下用 15 分钟向其中滴加 20.2 ml (0.13 mol) 1, 3-双（三氟甲基）苯。得到的紫色溶液在 $-75^{\circ}\text{C}$ 再搅拌 1 小时。

锂化 1, 3-双（三氟甲基）苯与亲电子试剂的反应

在 $-75^{\circ}\text{C}$ 下将至少 0.16 mol 亲电子试剂尽可能迅速地加到上述紫色溶液中。由于放热反应溶液变热 $10-30^{\circ}\text{C}$ 。然后使反应混合物温热至 $0^{\circ}\text{C}$ ，随后边搅拌边将其缓慢倾入 500 ml 3 M 冷盐酸溶液中。用 300 ml 己烷稀释该混合物并分离水相。有机相用 500 ml 3 M 冷盐酸溶液萃取，每次用 500 ml 饱和氯化钠溶液洗涤两次，用硫酸钠干燥并过滤，从而蒸除溶剂。通过结晶或在适宜的柱上蒸馏纯化所得粗产物。



用该方法所得化合物如下所述:

a) 2, 4-双(三氯甲基)苯甲酸

亲电子试剂: 过量固体二氧化碳。

产率: 80%。

M. P 104°

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.95 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 8.07 (s, 1H); 8.12 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) ppm。

MS (EI) m/e: 258 ( $\text{M}^+$ ), 241 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ ), 213, 194, 163, 144,

b) 1-甲基-2, 4-双(三氯甲基)苯

亲电子试剂: 甲基碘

产率: 60%。

M. P 104°

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.56 (s, 3H); 7.43 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.69 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.86 (s, 1H) ppm。

MS (EI) m/e: 228 ( $\text{M}^+$ ), 209 ( $\text{M}^+-\text{F}$ ), 159 ( $\text{M}^+-\text{CF}_3$ )。

c) 1-(三甲基甲硅烷基)-2, 4-双(三氯甲基)苯

亲电子试剂: 三甲基氯硅烷

产率: 65%

B. P 75° / 1.47 kPa

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.373; 0.377; 0.382 (3xs, 9H);

7.74 (d, 1H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ );

7.86 (d, 1H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ );

7.92 (s, 1H) ppm.

MS (EI) m/e:

271 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ),

267 ( $M^+ - \text{F}$ ), 231, 151.

d) 2, 4-双(三氟甲基)苯甲醛

亲电子试剂: N, N-二甲基甲酰胺。

产率: 30%。

B. P.  $65^\circ / 1.47 \text{ KPa}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.99 (d, 1H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ );

8.05 (s, 1H);

8.27 (d, 1H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ );

10.44 (m, 1H) ppm.

MS (EI) m/e: 242 ( $M^+$ ), 241 ( $M^+ - \text{H}$ ),

223 ( $M^+ - \text{F}$ ), 222 ( $M^+ - \text{HF}$ ),

213 ( $M^+ - \text{CHO}$ ), 195, 194,

164, 163, 145, 144.

e) 1-溴-2, 4-双(三氟甲基)苯

亲电子试剂: 溴

产率: 43%

B. P.  $95^\circ / 10 \text{ KPa}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{COCl}_3$ ): 7.66 (dd, 1H,  $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$ ,

$J_2 = 2 \text{ Hz}$ ); 7.88 (d, 1H,

$J_2 = 2 \text{ Hz}$ ) ppm.

MS (EI) m/e: 294(M<sup>+</sup>), 292(M<sup>+</sup>), 273(M<sup>+</sup>-F),  
213(M<sup>+</sup>-Br)。

### 实施 2 (温度改变)

在氩气流下, 将  $y$  mol 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶于 400 ml 无水四氢呋喃中的溶液冷却至  $t^{\circ}$  并在此温度下在 30 分钟内向其中滴加 100.  $y$  / 0. 16 mol 1. 6 M 正丁基锂的己烷溶液。随后, 在  $t^{\circ}$ , 15 分钟内向其中滴加 20. 2 ml (0. 13 mol) 1, 3-双(三氟甲基)苯, 所得酒红色溶液在  $t^{\circ}$  下进一步搅拌  $x$  分钟, 然后在此温度下使 20 ml (0. 26 mol) N, N-二甲基甲酰胺从滴液漏斗迅速流入。由于放热反应内部温度  $t$  升高约  $15^{\circ}$ 。然后将所得暗红色溶液在搅拌和冷却条件下缓慢滴加到 500 ml 3 M 冷盐酸中(强烈放热)。用 300 ml 己烷稀释所得乳液, 分离水相, 有机相用 500 ml 3 M 冷盐酸萃取, 每次用 250 ml 饱和氯化钠溶液洗涤两次, 用硫酸钠干燥并在  $40^{\circ}$  浴温度 / 20 KPa 下蒸除大部分有机溶剂。用一长为 20 Cm 的柱蒸馏残余物, 从而先在  $50^{\circ}$  浴温度 / 20 KPa 下除去残余溶剂, 然后将浴温度升至  $80^{\circ}$ , 真空度增至 1. 4 KPa。在内部温度增高过程中, 可除去大约 1 g 初馏物, 然后在  $56^{\circ}$  / 1. 4 KPa 下馏出 2, 4-双(三氟甲基)苯甲醛, 为无色液体。

结果:

反应温度 t	反应时间 x	碱的量 y	产率	纯度 (GC)
-30°	20分钟	0.16mol (27.2ml)	70%	98%
-20°	15分钟	0.16mol (27.2ml)	70%	98%
-10°	3分钟	0.16mol (27.2ml)	70%	98%
-10°	5分钟	0.13mol (22.1ml)	70%	96%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7.99(d, 1H, J=8.1Hz);  
8.05(s, 1H);  
8.27(d, 1H, J=8.1Hz);  
10.44(m, 1H) ppm。

MS, 在 m/e 处的峰: 242(M<sup>+</sup>), 241(M<sup>+</sup>-H), 223(M<sup>+</sup>-F),  
222(M<sup>+</sup>-HF), 213(M<sup>+</sup>-CHO), 195,  
194, 164, 163, 145, 144。

### 实例3

a) 在氩气下, 将 6.8 ml (0.4 mol) 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶在 1 l 四氢呋喃中的溶液冷却至 -10° 并在此温度下边搅拌边向其中滴加 25.0 ml 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液。随后, 在 -10°, 5 分钟内向其中滴加 6.2 ml (0.4 mol) 1, 3-双(三氟甲基)苯。将所得酒红色溶液在 -10° 下进一步搅拌 5 分钟, 然后使 6.2 ml

(0.8 mol) N, N-二甲基甲酰胺迅速流入。由于放热反应内部温度升高 15°。然后在微弱氩气压下将所得暗棕色溶液缓慢加到 1.2 l 搅拌, 冰冷的 1 M 盐酸中。尽管不断冷却, 但由于强烈的放热反应内部温度升至 10°。用 750 ml 己烷稀释所得乳液, 分离水相 (1.5 l) 并储备以回收 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶。有机相 (1.9 l) 用水萃取两次, 每次用水 1 l, 用硫酸钠干燥, 过滤并在 40°, 真空 (20 KPa) 下蒸除有机溶剂。先在 50° 浴温度, 20 KPa 真空下, 用一长为 20 Cm 的柱蒸馏残余物 (大约 100 ml) 以除去残余溶剂, 然后将浴温度升至 80°, 真空度增至 1.4 KPa, 除去初馏物直至达到内部温度恒定在 57°, 然后在 57° / 1.4 KPa 下蒸馏残余物, 得到馏分, 即 68 g (70%) 2, 4-双(三氟甲基)苯甲醛, 其纯度 (GC) 为 96-98%。

#### b) 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶的回收

以上储备的酸性水相 (1.5 l) 用 1 l 乙醚萃取, 冷却至 10°, 在搅拌和冷却条件下向其中加入 200 ml 28% 粗氢氧化钠溶液并用氯化钠使混合物饱和。所得碱性溶液用 1.5 l 乙醚萃取一次, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在 40°, 真空 (70 KPa) 下蒸除醚。在常压下, 用一长为 20 Cm 的柱蒸馏残余物 (大约 200 ml), 从而蒸出残余溶剂 (40-110°), 初馏物 (110-150°) 和纯度 (GC) 为 94-99% 的最终产物 53 g (94%) 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (155°)。

#### 实例 4

在氩气下将 100 ml (0.21 mol) 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液冷却至 -70° 并在此温度下边搅拌边向其中滴加 31 ml

(0.2 mol) 1, 3-双(三氟甲基)苯。将所得暗红色, 粘稠的悬浮液在 $-70^{\circ}$ 下进一步搅拌30分钟, 然后使31 ml (0.4 mol) N, N-二甲基甲酰胺迅速流入。尽管不断冷却, 但由于放热反应内部温度升至 $-20^{\circ}$ 。然后按实例3a)所述方法进一步处理所得紫色溶液, 得到2, 4-双(三氟甲基)苯甲醛。

表 II

含有式 II 各化合物的粗产物的气相色谱分析

实例	亲电子 试剂	R <sup>3</sup>	异构体的量 (%)		
			2, 4-异构体	2, 6-异构体	其它异构体
1e)	Br <sub>2</sub>	Br	79.7	20.3	-
1a)	CO <sub>2</sub> solid	-COOH	>90	<10	-
1b)	CH <sub>3</sub> -I	-CH <sub>3</sub>	92.2	6.5	1.3
3a)	"	"	98.4	0.8	0.8
4	"	"	34.0	<1.0	<1.0
2	"	"			
(-30°)	"	"	98.1	0.7	1.2
2	"	"			
(-20°)	"	"	98.6	0.5	0.9
2	"	"			
(-10°)	"	"	98.1	0.8	1.1
1c)	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	90.8	8.1	1.1
1d)	D M F	-CHO	93.1	6.9	-

D M F = N, N-二甲基甲酰胺