

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810050647.X

[51] Int. Cl.
C07C 39/24 (2006.01)
C07C 39/18 (2006.01)
C07C 37/20 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月17日

[11] 公开号 CN 101265163A

[22] 申请日 2008.4.25

[21] 申请号 200810050647.X

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 徐经纬 周 华 牛佳佳 李志刚

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司

代理人 马守忠

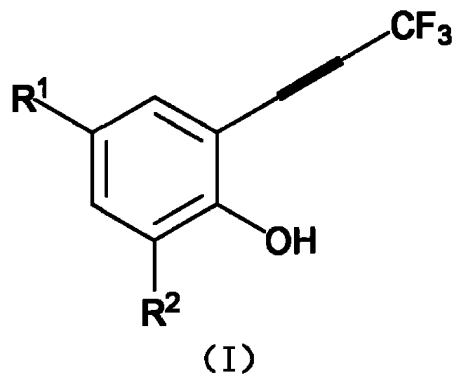
权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

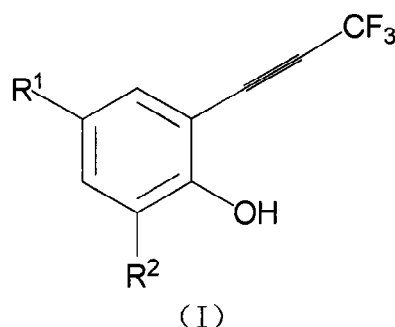
邻位三氟丙炔基苯酚类化合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及邻位三氟丙炔基苯酚类化合物及其制备方法。特别是具有所述结构通式为右式，其中， R^1 选自 H、 C_6H_5 、Cl 或 Br； R^2 选自 H 或 OCH_3 。本发明合成的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物，是一种重要的合成多取代苯并呋喃衍生物的前体，它可以通过钯催化成环得到呋喃环上多取代的苯并呋喃衍生物，也可以通过碘环化得到 3 位碘代的苯并呋喃衍生物。合成邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的方法，原料容易得到，合成工艺简单，易行，产率较高。



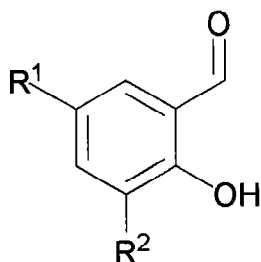
1. 一类邻位三氟丙炔基苯酚类化合物，其特征在于，结构通式为：



其中， R^1 选自 H、 CH_3 、Cl 或 Br； R^2 选自 H 或 OCH_3 。

2. 一种如权利要求 1 所述的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的合成方法，其特征在于，其步骤和条件如下：

使用的原材料水杨醛结构通式如下：



其中， R^1 选自 H、 CH_3 、Cl 或 Br； R^2 选自 H 或 OCH_3 ；

取水杨醛，加入干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶解，配制成 0.5-1.0 mol/L 的溶液，氮气保护，室温下向其中加入用量为水杨醛的 5 倍摩尔当量的锌粉、为水杨醛的 3 倍摩尔当量的乙酸酐和为水杨醛的 3 倍摩尔当量的 1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷，反应 3-5 小时，加入 5 倍于 N,N-二甲基甲酰胺体积的饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得粗产物用石油醚作为洗

脱剂快速柱色谱分离提纯，得到苯环上各种基团取代的苯酚基乙酸酯，取此苯酚基乙酸酯溶解到乙醚中，配制成 0.1- 0.2 mol/L 的溶液，室温下向其中加入摩尔用量是苯酚基乙酸酯的 3 倍的叔丁醇钾，反应 3-5 小时，加入与乙醚等体积的饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得粗产物用石油醚：乙酸乙酯 为 (100：1) ~ (50：1) 作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到结构通式为 I 的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物。

邻位三氟丙炔基苯酚类化合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及邻位三氟丙炔基苯酚类化合物及其制备方法。

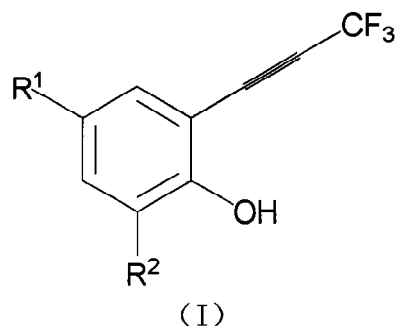
技术背景

邻位炔基苯酚是当前合成苯并呋喃衍生物时使用最广泛的中间体。从邻位炔基苯酚出发，在钯的催化下可以方便的得到 2 位取代和 2, 3 二取代的苯并呋喃衍生物；这一方法用在组合化学上，可以方便快捷的得到一系列苯并呋喃化合物库。在碘的作用下，邻位炔基苯酚和邻位炔基苯基甲基醚可以转化为 3 位被碘取代的苯并呋喃衍生物。邻位炔基苯酚虽然得到广泛的应用，但是邻位三氟丙炔基苯酚在这一方面却没有应用，而且关于此类化合物的报道也很少(Bull Chem. Soc. Jpn., 1990, 63, 2124)，也未见到公开报道的合成此类化合物的方法。

发明内容

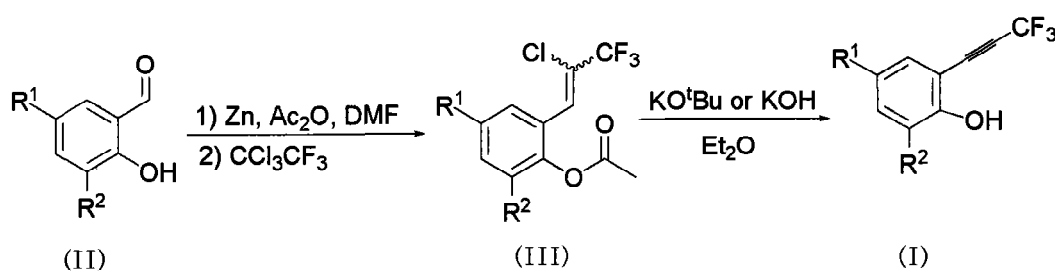
本发明的目的是提供邻位三氟丙炔基苯酚类化合物及其合成方法。发明人从苯环上官能团取代的水杨醛出发，得到一系列邻位三氟丙炔基苯酚类化合物。同时提供了这些化合物的制备方法。

本发明中的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物，其结构通式如下：



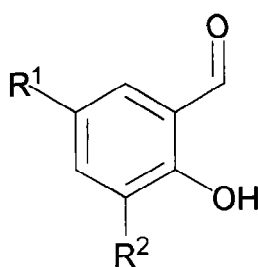
其中, R^1 选自 H、 CH_3 、Cl 或 Br; R^2 选自 H 或 OCH_3 。

下面介绍邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的反应的路线如下所示:



下面介绍邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的制备方法, 其步骤和条件如下:

使用的原材料水杨醛结构通式如下:



其中, R^1 选自 H、 CH_3 、Cl 或 Br; R^2 选自 H 或 OCH_3 。

取水杨醛, 加入干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶解, 配制成 0.5-1.0 mol/L 的溶液, 氮气球保护, 室温下向其中加入用量为水杨醛的 5 倍摩尔当量的锌粉、为水杨醛的 3 倍摩尔当量的乙酸酐和为水杨醛的 3 倍摩尔当量的 1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷, 反应 3-5 小时, 加入 5 倍于 N,N-二甲基甲酰胺体积的饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯, 分液,

乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得粗产物用石油醚作为洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到苯环上各种基团取代的苯酚基乙酸酯，取此苯酚基乙酸酯溶解到乙醚中，配制成 0.1- 0.2 mol/L 的溶液，室温下向其中加入摩尔用量是苯酚基乙酸酯的 3 倍的叔丁醇钾，反应 3-5 小时，加入与乙醚等体积的饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得粗产物用石油醚：乙酸乙酯 为 (100 : 1) ~ (50 : 1) 作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到结构通式为 I 的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物。

本发明制备的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的核磁、质谱分析证明它们确实是目的化合物，其相应的数据见具体实施实例。

本发明的有益效果和特点：

1. 本发明提供了苯环上多种官能团取代的邻位三氟丙炔基苯酚类化合物，它们都是以取代的水杨醛为起始物来合成的。这些邻位三氟丙炔基苯酚类化合物可以作为合成复杂的 2 位三氟甲基取代的苯并呋喃衍生物的前体。

2. 本发明提供了合成邻位三氟丙炔基苯酚类化合物的方法，此合成工艺的原料易于得到，合成步骤简单，易行，合成条件温和，得到的化合物稳定性好，产率较高。

具体实施方式

实施例 1:

结构通式为 I, 其中, R^1 、 R^2 为 H 的苯酚类化合物 2- (3, 3, 3-三氟丙炔基) 苯酚的制备。

将化合物水杨醛1mL，溶解在10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，氦气球保护，室温下，向其中加入锌粉3.25 g，加入乙酸酐2.8 mL，搅拌，向其中加入1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷3.6 mL，滴加完毕后，继续反应3小时，加入50 mL饱和氯化铵溶液和50 mL乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得深棕色液体用石油醚作为洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到1.32 g 浅棕色液体，产率50%。将此化合物溶解在50 mL 乙醚中，室温下加入1.68 g 叔丁醇钾，反应3小时，加入50 mL饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得棕色液体用石油醚：乙酸乙酯 = 100：1作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到0.58 g 浅黄色固体，产率62%。经核磁、质谱分析证明确实是目标化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.496 (s, 1H), 6.927-6.988 (m, 2H), 7.361-7.459 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 80.68 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 53.3$ Hz), 82.58 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.0$ Hz), 105.29, 113.53 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 257.5$ Hz), 115.83, 120.61, 132.82, 133.27, 158.07. MS m/z : 186 (M^+ , 100), 166 (59), 158 (50), 138 (70), 107 (18), 89 (26), 69 (17), 63 (26), 39 (16), 28 (7). HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{O}$, [M-H]计算值 185.02142, 实测值 185.02199.

实施例 2:

结构通式为I，其中， R^1 为 CH_3 ， R^2 为H的苯酚类化合物4-甲基-2-(3, 3, 3-三氟丙炔基)苯酚的制备。

将化合物5-甲基水杨醛1.36 g 溶解在15 mL N,N-二甲基甲酰胺中，氦气球保护，室温下，向其中加入锌粉3.25 g，乙酸酐2.8 mL，

搅拌，向其中滴加1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷3.6 mL，滴加完毕后，继续反应3小时，加入75 mL饱和氯化铵溶液和75 mL乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得褐色液体用石油醚作为洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到1.25 g 浅棕色液体，产率45%。将此化合物溶解在30 mL 乙醚中，加入1.51 g 叔丁醇钾，反应3小时，加入30 mL饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得棕色液体用石油醚：乙酸乙酯 = 70：1作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到0.63 g 浅黄色液体，产率70%。经核磁、质谱分析证明确实是目标化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.273 (s, 3H), 5.315 (s, 1H), 6.850 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.167 (dd, $J = 8.40$ Hz, 1.80 Hz, 1H), 7.281 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.54, 81.47 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 45.3$ Hz), 82.77 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.8$ Hz), 105.06, 113.47 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 257.4$ Hz), 116.07, 130.74, 133.29, 134.35, 156.13.

实施例 3:

结构通式为I，其中， R^1 为Cl， R^2 为H的苯酚类化合物4-氯-2-(3, 3, 3-三氟丙炔基)苯酚的制备。

将化合物5-氯水杨醛1.57 g 溶解在15 mL N,N-二甲基甲酰胺中，氮气球保护，室温下，向其中加入锌粉3.25 g，乙酸酐2.8 mL，搅拌，向其中滴加1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷3.6 mL，滴加完毕后，继续反应4小时，加入75 mL饱和氯化铵溶液和75 mL乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得褐色液体用石油醚作为

洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到1.31 g 浅黄色固体，产率44%。将此化合物溶解在40 mL 乙醚中，室温下加入1.48 g 叔丁醇钾，反应5小时，加入40 mL饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得褐色液体用石油醚：乙酸乙酯 = 80：1作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到0.70 g 棕色液体，产率72%。经核磁、质谱分析证明确实是目标化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.474 (s, 1H), 6.912 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.324 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.420 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 80.87 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.8$ Hz), 82.38 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 53.6$ Hz), 106.88, 113.21 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 258.1$ Hz), 117.69, 126.13, 132.57, 133.56, 156.80. MS m/z : 220 (M^+ , 94), 222 (M^+ , 31), 200 (100), 202 (34), 192 (21), 194 (8), 172 (59), 174 (19), 157 (37), 137 (27), 123 (23), 87 (21).

实施例 4:

结构通式为I，其中， R^1 为Br， R^2 为H的苯酚类化合物4-溴-2-(3, 3, 3-三氟丙炔基)苯酚的制备。

将化合物5-溴水杨醛 2.01 g 溶解在 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中，氮气球保护，室温下，向其中加入锌粉 3.25 g，乙酸酐 2.8 mL，搅拌，向其中滴加 1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷 3.6 mL，滴加完毕后，反应 4 小时，加入 100 mL 饱和氯化铵溶液和 100 mL 乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得褐色液体用石油醚作为洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到 1.65 g 浅黄色固体，产率 48%。将此化合物溶解在 24 mL 乙醚中，室温下加入 1.62 g 叔丁醇钾，反

应 4 小时，加入 24 mL 饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机相，蒸馏浓缩，所得棕色液体用石油醚：乙酸乙酯 = 50：1 作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到 1.06 g 浅黄色固体，产率 83%。经核磁、质谱分析证明确实是目标化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.5253 (s, 1H), 6.8587 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.4583 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.5632 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 80.73 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.0$ Hz), 82.53 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 53.6$ Hz), 107.43, 112.89, 113.20 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 258.1$ Hz), 118.05, 135.48, 136.41, 157.24. MS m/z : 264 (M^+ , 100), 266 (M^+ , 100), 244 (82), 246 (82), 236 (16), 238 (16), 216 (39), 218 (37), 179 (7), 181 (7), 167 (7), 169 (7), 157 (41), 137 (70), 107 (16), 87 (37), 69 (16), 62 (18).

实施例 5:

结构通式为I，其中， R^1 为H， R^2 为OMe 的苯酚类化合物2-甲氧基-6-(3, 3, 3-三氟丙炔基) 苯酚的制备。

将2-羟基-3-甲氧基苯甲醛1.52 g 溶解在10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，氮气球保护，室温下，向其中加入锌粉3.25 g，乙酸酐2.8 mL，搅拌，向其中滴加1, 1, 1-三氯-2, 2, 2-三氟乙烷3.6 mL，滴加完毕后，反应5小时，加入50 mL饱和氯化铵溶液和50 mL乙酸乙酯，分液，乙酸乙酯萃取水层，收集有机相，浓缩，所得褐色液体用石油醚作为洗脱剂快速柱色谱分离提纯，得到1.36 g 无色固体，产率46%。将此化合物溶解在30 mL 乙醚中，室温下加入1.55 g 叔丁醇钾，搅拌反应5小时，加入30 mL饱和氯化铵溶液，分液，乙醚萃取水层，收集有机

相，蒸馏浓缩，所得棕色溶液用石油醚：乙酸乙酯 = 100：1作为洗脱剂柱色谱分离纯化，得到0.87 g 浅黄色固体，产率88%。经核磁、质谱分析证明确实是目标化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.0699 (s, 1H), 6.8159 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.9299 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.0322 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 56.56, 79.62 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 52.8$ Hz), 83.19 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.8$ Hz), 105.31, 113.53, 113.66 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 256.6$ Hz), 120.40, 125.53, 146.98, 149.00. MS m/z : 216 (M^+ , 100), 197 (21), 186 (6), 173 (9), 167 (17), 153 (9), 145 (76), 138 (17), 125 (29), 119 (17), 99 (18), 91 (11), 75 (17), 69 (12).