



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108440310 A

(43)申请公布日 2018.08.24

(21)申请号 201810285201.9 *C07C 229/60*(2006.01)

(22)申请日 2018.04.02 *C07C 315/04*(2006.01)

(71)申请人 郑州工程技术学院 *C07C 317/36*(2006.01)

地址 450044 河南省郑州市惠济区英才街
18号

(72)发明人 李华 王焕锋 姜巧娟

(74)专利代理机构 北京劲创知识产权代理事务
所(普通合伙) 11589

代理人 杨金贤

(51) Int. Cl.

C07C 209/68(2006.01)

C07C 211/52(2006.01)

C07C 253/30(2006.01)

C07C 255/58(2006.01)

C07C 227/16(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

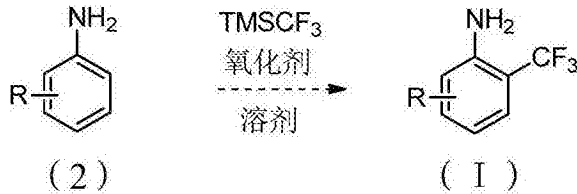
(54)发明名称

一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,采用氨基苯类化合物进行氨基邻位三氟甲基化的方法,以三氟甲基三甲基硅烷为反应试剂,在氨基苯类化合物的氨基邻位发生自由基取代反应直接进行三氟甲基化,得到目标产物。本发明方法具有原料便宜易得,生产方便,不需要贵金属,环保安全,易于提纯的优点,可开发为工业化生产方法。在此基础上,本发明还对这类化合物的合成条件进行了筛选优化,进一步提高了反应收率。

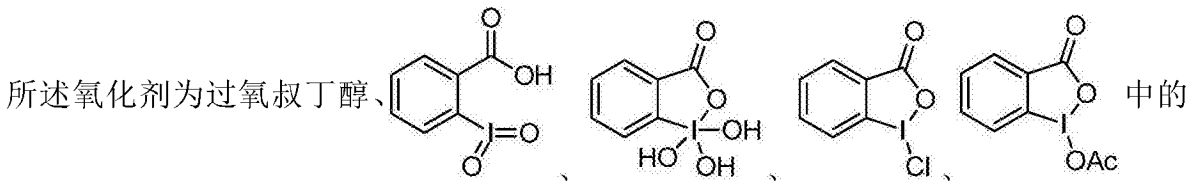
1. 一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,其特征在於,反应方程式为:



式(I)中,

R为氢、烷基、苯基、卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基、酯基、磺酰基中的任一种;

式(I)所示化合物的合成方法:式(2)所示化合物在氧化剂存在条件下,在溶剂中与TMSCF₃反应,生成式(I)所示化合物;

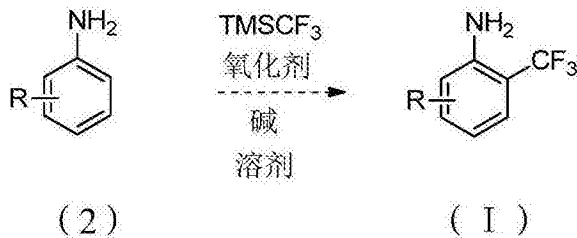


任一种;

反应采用的溶剂为乙酸乙酯、乙腈、丙腈、N,N-二甲基甲酰胺中的任一种或几种的混合液;

式(2)所示化合物和TMSCF₃的物质的量之比为:式(2)所示化合物:TMSCF₃=1:(1.2-2.5),式(2)所示化合物和所述氧化剂的物质的量之比为:式(2)所示化合物:氧化剂=1:(1-1.8);反应温度为70~90℃,反应时间为10~14小时。

2. 根据权利要求1所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,其特征在於,在反应体系中添加有碱,反应方程式为:

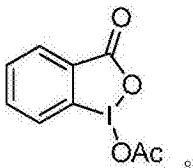


所述碱选自醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺中的任一种;

式(2)所示化合物和所述碱的物质的量之比为:式(2)所示化合物:碱=1:(1-1.6)。

3. 根据权利要求1或2所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,其特征在於,式(I)中,R为氢、苯基、卤素、三氟甲基、氰基、乙酯基、甲磺酰基中的任一种。

4. 根据权利要求3所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,其特征在於,所述氧化剂为:



5. 根据权利要求4所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,其特征在於,反应采用的溶剂为乙腈或丙腈。

6. 根据权利要求5所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法, 其特征在于, 式(2)所示化合物和 TMSCF_3 的物质的量之比为: 式(2)所示化合物: $\text{TMSCF}_3=1:1.5$, 式(2)所示化合物和所述氧化剂的物质的量之比为: 式(2)所示化合物:氧化剂=1:1.5。

7. 根据权利要求6所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法, 其特征在于, 反应温度为 80°C , 反应时间为12小时。

8. 根据权利要求7所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法, 其特征在于, 所述碱为醋酸钾, 式(2)所示化合物和醋酸钾的物质的量之比为: 式(2)所示化合物:醋酸钾=1:1.5。

9. 根据权利要求8所述的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法, 其特征在于, 反应采用的溶剂为乙腈。

一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法

技术领域

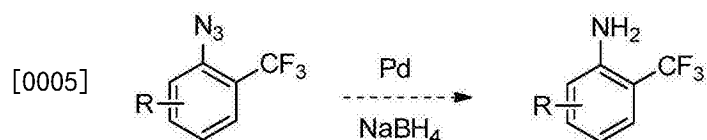
[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,具体涉及一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法。

背景技术

[0002] 邻氨基三氟甲苯及其衍生物是一类重要的有机分子骨架,广泛存在于化工原料和药物活性分子中。

[0003] 目前此类化合物的合成方法主要有以下几种:

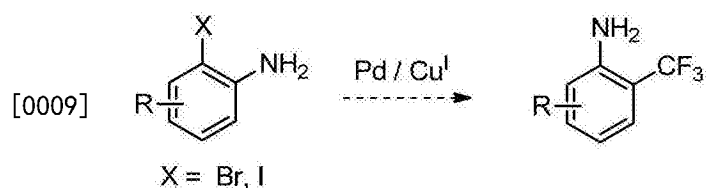
[0004] (1) 以邻三氟甲基叠氮苯类化合物为原料,在钯催化下,采用硼氢化钠做氢源,还原得到目标产物,反应式如下(New Journal of Chemistry,40 (11) ,9550-9555;2016):



[0006] (2) 以邻三氟甲基硝基苯类化合物为原料,钯碳催化氢化或用铁粉还原得到目标产物,反应式如下(ChemMedChem,9 (5) ,962-972;2014):



[0008] (3) 以邻氨基卤代苯类化合物或邻氨基硼酸类化合物为原料,通过铜催化或钯催化偶联的方法得到目标产物,反应式如下(Chemical Communications (Cambridge,United Kingdom) ,47 (25) ,7236-7238;2011):



[0010] 对以上三种合成方法进行分析可知,第一种合成方法由于叠氮化合物合成困难,具有潜在的爆炸危险,大大限制了该方法的应用,并且此方法也不适用于工业化大量生产。第二种方法和第三种方法都用到了贵金属催化剂,大大增加了生产成本,虽然铁或铜等金属也能实现此类化合物的合成,但是,由于大量的金属残留和大量的固体废物,给化合物的纯化和环保带来非常大的压力。同时,硝基类或卤代类反应底物也非常昂贵,也是限制以上两种方法应用的一个不可忽视的原因。

[0011] 因此,开发新的合成邻氨基三氟甲苯及其衍生物的方法,以替代以上现有的合成工艺,对实现邻氨基三氟甲苯及其衍生物的工业化生产具有重要意义。

发明内容

[0012] 本发明解决的技术问题是提供一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,本发明方法具有原料便宜易得,生产方便,不需要贵金属,环保安全,易于提纯的优点。

[0013] 为解决上述技术问题,本发明采用以下技术方案:

[0014] 一种邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法,反应方程式为:



[0016] 式(I)中,

[0017] R为氢、烷基、苯基、卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基、酯基、磺酰基中的任一种;

[0018] 烷基,即饱和烃基,是烷烃分子中少掉一个氢原子而成的烃基,在本发明中优选C₁~C₆烷基;

[0019] 卤素,即卤族元素,指周期系VIIA族元素,包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)、砹(At),在本发明中优选氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I);

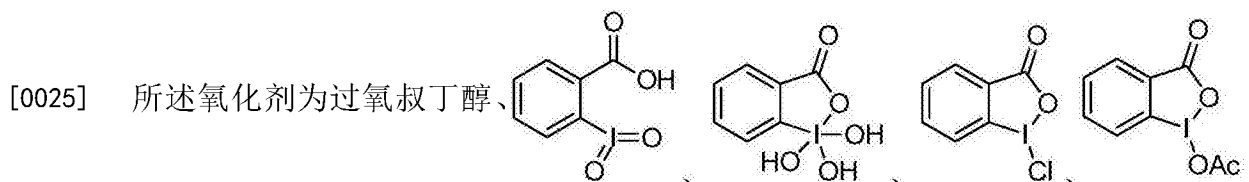
[0020] 烷氧基,可以用-OR₁表示,其中R₁即上述的烷基基团,在本发明中优选C₁~C₆的烷氧基基团,例如可以为甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等;

[0021] 卤代烷基,指的是其中一个或多个氢被相同或不同的卤素代替的本文所定义的烷基,卤代烷基的实例包括-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、全氟烷基(例如,-CF₃)等;

[0022] 酯基,是指式-C(O)OR₁的基团,其中R₁为如本文所定义的烷基,示例性的酯基包括-C(O)OMe、-C(O)OEt等;

[0023] 磺酰基,是指磺酸失去羟基后的官能团,实际上是一个酰基,磺酰基可以写为R₁-S(=O)₂,其中R₁即上述的烷基基团。

[0024] 式(I)所示化合物的合成方法:式(2)所示化合物在氧化剂存在条件下,在溶剂中与TMSCF₃反应,生成式(I)所示化合物;

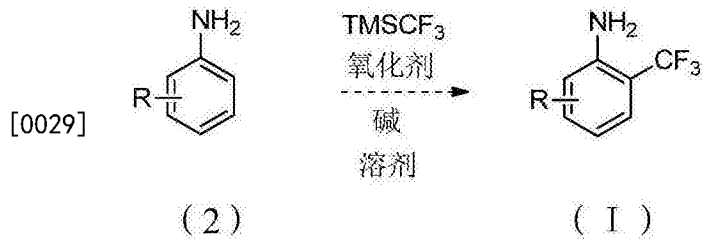


中的任一种;

[0026] 反应采用的溶剂为乙酸乙酯、乙腈、丙腈、N,N-二甲基甲酰胺中的任一种或几种的混合液;

[0027] 式(2)所示化合物和TMSCF₃的物质的量之比为:式(2)所示化合物:TMSCF₃=1:(1.2-2.5),式(2)所示化合物和所述氧化剂的物质的量之比为:式(2)所示化合物:氧化剂=1:(1-1.8);反应温度为70~90℃,反应时间为10~14小时。

[0028] 优选地,在反应体系中还添加有碱,反应方程式为:

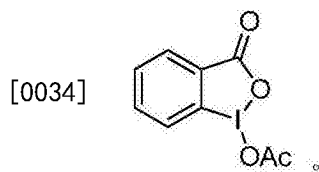


[0030] 所述碱选自醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺中的任一种；

[0031] 式(2)所示化合物和所述碱的物质的量之比为：式(2)所示化合物：碱=1：(1-1.6)。

[0032] 优选地，式(I)中，R为氢、苯基、卤素、三氟甲基、氰基、乙酯基、甲磺酰基中的任一种。

[0033] 优选地，所述氧化剂为：



[0035] 优选地，反应采用的溶剂为乙腈或丙腈。

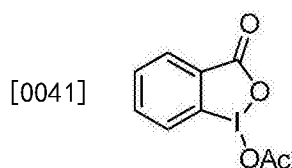
[0036] 优选地，式(2)所示化合物和TMSCF₃的物质的量之比为：式(2)所示化合物：TMSCF₃=1：1.5，式(2)所示化合物和所述氧化剂的物质的量之比为：式(2)所示化合物：氧化剂=1：1.5。

[0037] 优选地，反应温度为80℃，反应时间为12小时。

[0038] 优选地，所述碱为醋酸钾，式(2)所示化合物和醋酸钾的物质的量之比为：式(2)所示化合物：醋酸钾=1：1.5。

[0039] 进一步优选地，反应采用的溶剂为乙腈。

[0040] 在反应条件筛选优化过程中发现，邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法的最佳条件为：式(2)所示化合物与TMSCF₃的物质的量之比为：式(2)所示化合物：TMSCF₃=1：1.5，选用：



[0042] 为氧化剂，碱为醋酸钾，在乙腈溶剂体系中反应，式(2)所示化合物与氧化剂、碱的物质的量之比为：式(2)所示化合物：氧化剂：碱=1：1.5：1.5，反应温度80℃，反应时间12小时。

[0043] 本发明的有益效果是：本发明提供了一种新的邻氨基三氟甲苯及其衍生物的合成方法，通过氨基苯类化合物进行氨基邻位的三氟甲基化，即采用TMSCF₃(三氟甲基三甲基硅烷)为反应试剂，在氨基苯类化合物(即式(2)所示化合物)的氨基邻位发生自由基取代反应直接进行三氟甲基化，得到目标产物式(I)所示化合物。本发明方法具有原料便宜易得，生产方便，不需要贵金属，环保安全，易于提纯的优点。三氟甲基三甲基硅烷作为三氟甲基源，非常便宜，且仅需要温和的氧化剂和较弱的无机碱，大大降低了生产成本，同时，实验操作

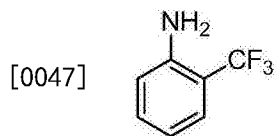
简单,产生废物少,可开发为工业化生产方法。在此基础上,本发明还对这种化合物的合成条件进行了筛选优化,进一步提高了反应收率。

具体实施方式

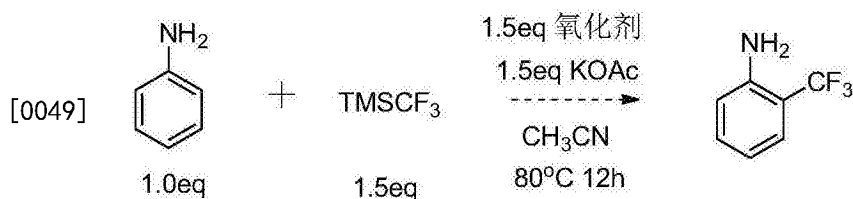
[0044] 下面通过实施例,对本发明的技术方案进行详细说明。

[0045] 实施例1-7

[0046] 目标化合物邻氨基三氟甲苯,结构式为:



[0048] 反应方程式为:



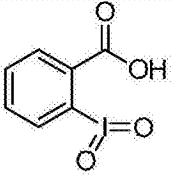
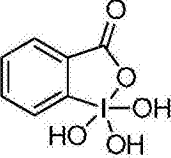
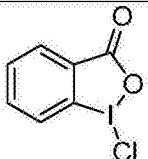
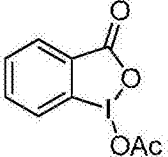
[0050] 通过以下方法合成:

[0051] 在室温下,在干燥的50mL的三口反应瓶中,加入磁子,然后再加入20mL的无水乙腈,之后搅拌条件下,将氧化剂(1.5mmol)加入到无水乙腈中,然后加入三氟甲基三甲基硅烷(213mg,1.5mmol),再加入无水乙酸钾(147mg,1.5mmol),然后将反应液加热到80°C,将苯胺(93mg,1.0mmol)溶解在5mL的无水乙腈中,然后通过恒压滴加漏斗,缓慢将苯胺溶液滴加到上述的80°C的反应液中,大约滴加1小时。滴加完毕,在80°C下反应12小时。将反应液降至室温,过滤掉固体,然后将反应液旋干,过柱得到目标产物。

[0052] 实施例1-7分别采用不同的氧化剂,具体如表1所示。

[0053] 表1

[0054]

实施例	氧化剂 (1.5eq)	收率 (%)
1	过氧叔丁醇	5
2	双氧水	0
3	高碘酸钠	0
4		10
5		12
6		63
7		89

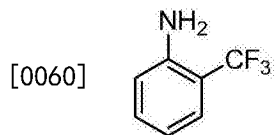
[0055] 从表1可知,氧化剂选择不同,对反应收率影响较大。实施例7选用的氧化剂效果最佳,收率相比实施例1-6显著提高,达到89%。而双氧水和高碘酸钠作为氧化剂时效果最差,基本没有目标产物。

[0056] 得到的目标产物邻氨基三氟甲苯为黄色油状物。

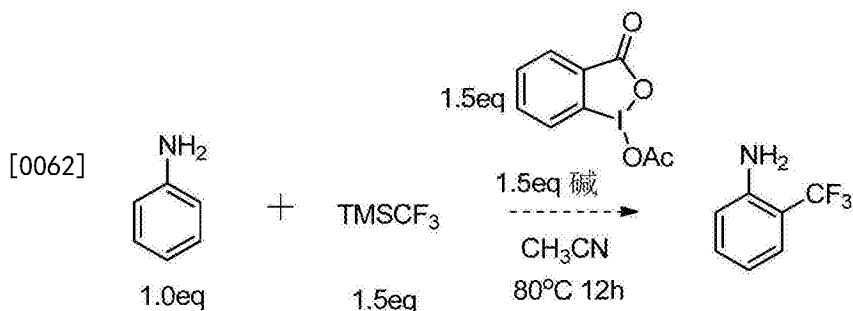
[0057] 核磁分析数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.43 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.12 (br, 2H)。

[0058] 实施例8-11

[0059] 目标化合物邻氨基三氟甲苯,结构式为:



[0061] 反应方程式为:



[0063] 通过以下方法合成:

[0064] 在室温下,在干燥的50mL的三口反应瓶中,加入磁子,然后再加入20mL的无水乙腈,之后搅拌条件下,将氧化剂1-乙酰氧基-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(460mg,1.5mmol)加入到无水乙腈中,然后加入三氟甲基三甲基硅烷(213mg,1.5mmol),再加入碱(1.5mmol),然后将反应液加热到80°C,将苯胺(93mg,1.0mmol)溶解在5mL的无水乙腈中,然后通过恒压滴加漏斗,缓慢将苯胺溶液滴加到上述的80°C的反应液中,大约滴加1小时。滴加完毕,在80°C下反应12小时。将反应液降至室温,过滤掉固体,然后将反应液旋干,过柱得到目标产物。

[0065] 实施例8-11分别采用不同的碱或不添加碱,具体如表2所示。

[0066] 表2

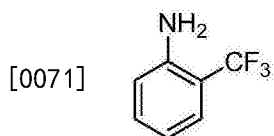
[0067]

实施例	碱	收率(%)
7	KOAc	89
8	不加	68
9	Na ₂ CO ₃	45
10	K ₂ CO ₃	32
11	Et ₃ N	64

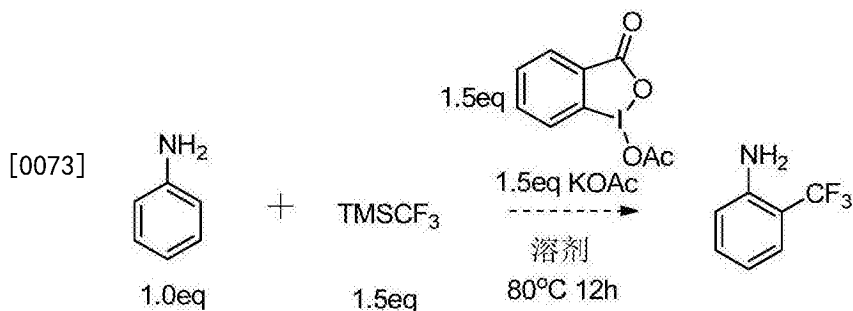
[0068] 从表2可知,碱的选择对反应收率影响也较大。实施例7选用碱为乙酸钾时效果最佳,收率相比实施例8-11显著提高,达到89%。添加的碱为碳酸钠、碳酸钾或三乙胺时,相比于不添加碱时,收率反而下降。因此优选添加碱为乙酸钾。

[0069] 实施例12-15

[0070] 目标化合物邻氨基三氟甲苯,结构式为:



[0072] 反应方程式为:



[0074] 通过以下方法合成：

[0075] 在室温下，在干燥的50mL的三口反应瓶中，加入磁子，然后再加入20mL的溶剂，之后搅拌条件下，将氧化剂1-乙酰氧基-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(460mg, 1.5mmol) 加入到溶剂中，然后加入三氟甲基三甲基硅烷 (213mg, 1.5mmol)，再加入无水乙酸钾(147mg, 1.5mmol)，然后将反应液加热到80℃，将苯胺 (93mg, 1.0mmol) 溶解在5mL的溶剂中，然后通过恒压滴加漏斗，缓慢将苯胺溶液滴加到上述的80℃的反应液中，大约滴加1小时。滴加完毕，在80℃下反应12小时。将反应液降至室温，过滤掉固体，然后将反应液旋干，过柱得到目标产物。

[0076] 实施例12-15分别采用不同的溶剂，具体如表3所示。

[0077] 表3

[0078]

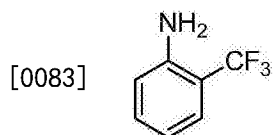
实施例	溶剂	收率(%)
7	乙腈	89
12	乙酸乙酯	36
13	四氢呋喃	0
14	丙腈	84
15	N,N-二甲基甲酰胺	12

[0079] 从表3可知，溶剂选择对反应收率影响也较大。选用乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺时，收率较低，选用四氢呋喃时收率为0。而选用乙腈或丙腈时，收率都可达80%以上。尤其选择乙腈作为溶剂，收率达到89%。

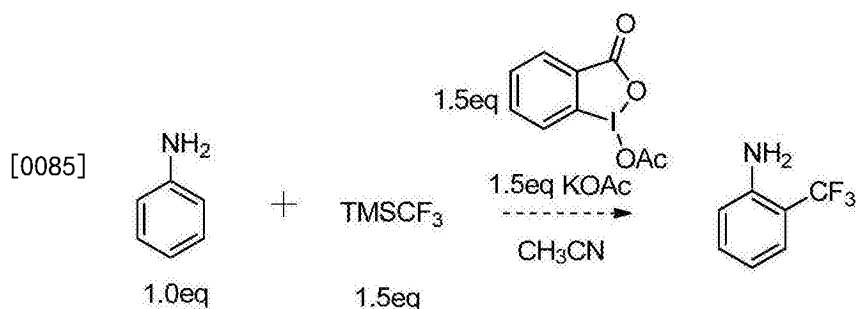
[0080] 实施例16-19

[0081] 考察反应温度对反应收率的影响。

[0082] 目标化合物邻氨基三氟甲苯，结构式为：



[0084] 反应方程式为：



[0086] 反应操作同以上实施例7。不同仅在于反应温度与实施例7不同，反应时间均为12h。具体如表4所示。

[0087] 表4

[0088]

实施例	反应温度(℃)	收率(%)
7	80	89

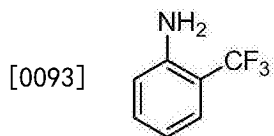
16	60	74
17	70	80
18	90	83
19	100	79

[0089] 从表4可知,反应温度为70-90℃时,收率均在80%以上。优选80℃条件下反应。

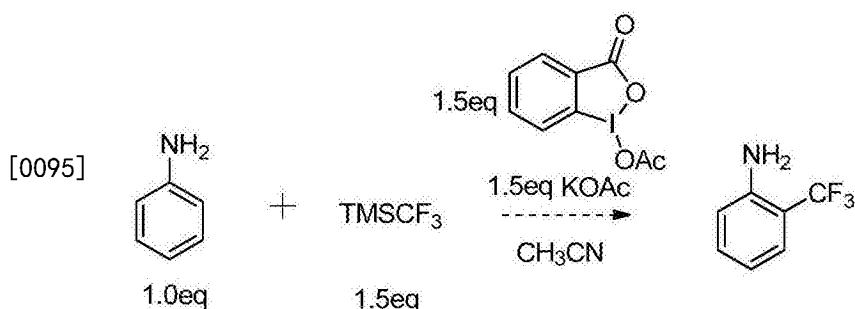
[0090] 实施例20-23

[0091] 考察反应时间对反应收率的影响。

[0092] 目标化合物邻氨基三氟甲苯,结构式为:



[0094] 反应方程式为:



[0096] 反应操作同以上实施例7。不同仅在于反应时间与实施例7不同,反应温度均为80℃。具体如表5所示。

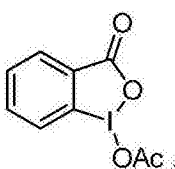
[0097] 表5

[0098]

实施例	反应时间 (h)	收率 (%)
7	12	89
20	10	81
21	11	83
22	13	88
23	14	89

[0099] 从表5可知,反应时间为10-14h时,收率均在80%以上。反应在12小时以上时,收率变化不大。优选反应时间为12h。

[0100] 经过以上筛选,最终确定邻氨基三氟甲苯的合成方法的最优反应条件为:苯胺、

 乙酸钾物质的量之比为1:1.5:1.5:1.5,在乙腈溶剂体系中反应,反应

温度80℃,反应时间12小时。

[0101] 实施例24-32

[0102] 按照上述筛选出的最优反应条件,将反应底物苯胺进行变化,分别合成了一系列

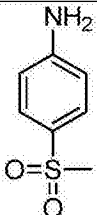
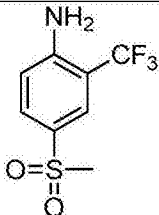
邻氨基三氟甲苯衍生物,收率均能达到中等以上,证明此方法底物及官能团适用性广,收率良好,反应高效快捷。合成的衍生物具体见表6。

[0103] 表6

[0104]

实施例	底物	目标产物	收率 (%)	化合物表征
24			85 棕色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 4.00(br, 2H)
25			90 黄色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.41(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.18(br, 2H)
26			94 褐色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.40(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.68(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.18(s, 2H)
27			86 褐色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.68(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.52(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.09(br, 2H)
28			74 黄色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.72(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.37-7.33(m, 1H), 6.82(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.24(br, 2H)
29			65 黄色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.68(s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.50(br, 2H)
30			78 黄色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.70(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.78(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.76(br, 2H)
31			91 黄色油状物	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.13(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.72(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.64(br, 2H), 4.33(q, $J = 7.2$

[0105]

				Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
32			56 黄色油状物	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7.98(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.82(br, 2H), 3.04(s, 3H)

[0106] 以上所述仅为本发明的实施例,并非因此限制本发明的专利范围,凡是利用本发明说明书内容所作的等效变换,或直接或间接运用在其他相关的技术领域,均包括在本发明的专利保护范围内。