



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112679321 A

(43) 申请公布日 2021.04.20

(21) 申请号 202110129716.1

C07D 333/16 (2006.01)

(22) 申请日 2021.01.29

(71) 申请人 湖南理工学院

地址 414006 湖南省岳阳市岳阳楼区学院
路奇家岭街道439号

(72) 发明人 熊碧权 尚文丽 许卫凤 唐课文

(51) Int. Cl.

C07C 37/14 (2006.01)

C07C 39/14 (2006.01)

C07C 39/38 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/53 (2006.01)

C07C 41/30 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

C07C 67/347 (2006.01)

C07C 69/94 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

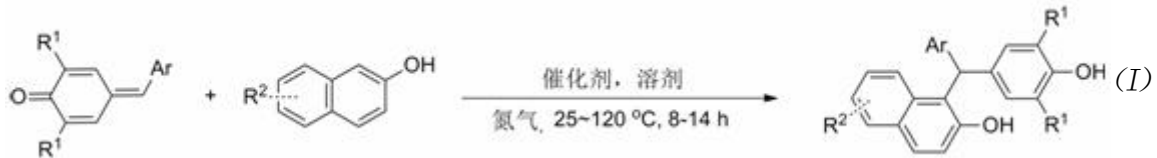
(54) 发明名称

一种制备1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的绿色新方法

(57) 摘要

本发明提供了一种高效、高选择性合成含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法,其采用磷酸作为催化剂,以2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物作为反应底物,反应体系以水作为溶剂。该方法的优点:催化剂廉价易得;底物适用性高;反应条件温和,安全可靠;所得目标产物的选择性接近100%,产率高达90%以上。该方法解决了传统合成1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的反应选择性差、反应步骤繁琐、产率低以及需要用到对环境有害试剂等不足,具有良好的工业应用前景。本发明同时还提供了对应的含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物。

1. 一种由2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物反应制备具有结构式(I)中1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的制备方法,如下:



其特征在于,包含下述步骤:

取反应量的2-萘酚类化合物、4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮、催化剂和溶剂在氮气条件下置于反应容器中进行混合,在搅拌下于25~120 °C反应8~14小时,即制得相应的含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物;

其中,

所述催化剂选自磷酸(H_3PO_4),溶剂选自水;

Ar是选自苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-羟基苯基、4-乙基苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙氧基苯基、4-苄氧基苯基、3-甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基、4-醛基苯基、2-吡啶基、6-苯并-2,3-二氢咪喃基、2-噻吩基、3-噻吩基;

R^1 是甲基、异丙基、叔丁基;

R^2 是6-氰基、6-溴、7-溴、6-甲氧基、3-羟基、7-羟基、6-甲酸甲酯基、7-甲氧基、6-羧基、6-醛基。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮是选自4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-羟基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-乙基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-叔丁基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-异丙氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-苄氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-甲氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2,5-二甲氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-氰基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-氰基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-三氟甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-硝基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-醛基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-吡啶基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(6-苯并-2,3-二氢咪喃基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-噻吩基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-噻吩基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二

烯-1-酮、4-苯基亚甲基-2,6-二甲基-2,5-环己二烯-1-酮、4-苯基亚甲基-2,6-二异丙基-2,5-环己二烯-1-酮。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述2-萘酚类化合物是选自是6-氰基-2-萘酚、6-溴-2-萘酚、7-溴-2-萘酚、6-甲氧基-2-萘酚、2,3-二羟基萘、2,7-二羟基萘、6-羟基-2-萘甲酯、7-甲氧基-2-萘酚、6-羟基-2-萘甲酸、6-羟基-2-萘甲醛。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物与2-萘酚类化合物的摩尔比为[1:1];4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物与磷酸的摩尔比为1:[0.01-0.2]。

一种制备1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的绿色新方法

技术领域

[0001] 本发明涉及1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的应用催化合成领域,具体地说涉及一种以2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物高效反应制备1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的新方法。

背景技术

[0002] 1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物及其衍生物是一类重要的有机化合物,它们在医药中间体、农药合成、聚合材料及不对称催化等方面有着广泛应用。

[0003] 目前文献已报道的合成1-烷基/芳基取代-2-萘酚类化合物的方法主要包括:(1)傅-克烷基化反应:一般用强路易斯酸(TiCl_4 、 AlCl_3 、 FeCl_3 、 ZnBr_2)或强布朗斯特酸(HF 或 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 等)催化烷基卤代物与2-萘酚的烷基化反应,但强酸对环境污染较为严重,且多数强酸属于危险化学品,对设备的腐蚀性较强,且在工业生产过程中的使用存在较大的安全隐患。(2)过渡金属(Rh 、 Ir 、 Re 等)通过与烯烃的双键发生氧化加成反应,进而与2-萘酚的1-位C-H键发生(氧化)交叉偶联反应或加成反应,从而制得对应的1-烷基/芳基取代-2-萘酚类化合物;但是反应过程中存在着需要采用特殊配体(卡宾或者有机膦等),且催化剂制备过程繁琐,催化剂昂贵且难以回收利用,反应条件苛刻,选择性及产品偏低,官能团兼容性差等缺陷。

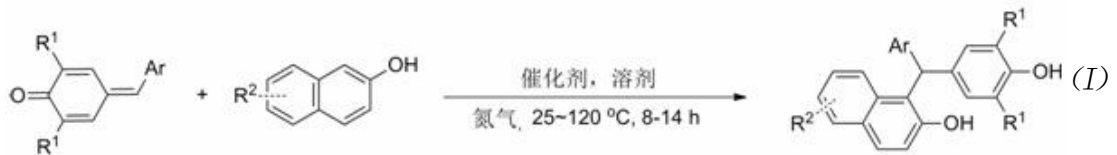
[0004] 迄今为止,关于1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的高效合成方法还没有报道,且已报道的1-烷基/芳基取代-2-萘酚类化合物合成方法存在着原料质量、生产的安全性(路易斯酸具有较强的腐蚀性)以及产品的稳定性及纯度等几个方面的难题,合成技术难度较大,目前只有美、日等国的几家公司在生产,而我国2-萘酚类化合物部分产品目前主要是依靠于进口。

[0005] 针对现有的2-萘酚类化合物及其衍生物合成工艺的不足,业界正着力于利用廉价催化剂高效催化研制由稳定、廉价易得的2-萘酚类化合物作为合成砌块制备对应的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的新方法。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种由廉价易得的2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物作为原料的高效、高选择性合成对应的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的新方法,以克服现有技术中的上述缺陷。

[0007] 本发明包含下述步骤:取反应量的2-萘酚类化合物、4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮、催化剂和溶剂在氮气条件下置于反应容器中进行混合,在搅拌下于25~120 °C下反应8~14小时,即制得相应的含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物。具体反应式如下:



其中，

所述催化剂选自磷酸(H_3PO_4)，溶剂选自水；

Ar是选自苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-羟基苯基、4-乙基苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙氧基苯基、4-苄氧基苯基、3-甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基、4-醛基苯基、2-吡啶基、6-苯并-2,3-二氢咪喃基、2-噻吩基、3-噻吩基；

R^1 是甲基、异丙基、叔丁基；

R^2 是6-氰基、6-溴、7-溴、6-甲氧基、3-羟基、7-羟基、6-甲酸甲酯基、7-甲氧基、6-羧基、6-醛基。

[0008] 上述由2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物合成1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法中，4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮是选自4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-羟基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-乙基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-叔丁基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-异丙氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-苄氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-甲氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2,5-二甲氧基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-氰基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-氰基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-三氟甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-溴苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-硝基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(4-醛基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-吡啶基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(6-苯并-2,3-二氢咪喃基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(2-噻吩基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-(3-噻吩基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、4-苯基亚甲基-2,6-二甲基-2,5-环己二烯-1-酮、4-苯基亚甲基-2,6-二异丙基-2,5-环己二烯-1-酮。

[0009] 上述由2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物合成1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法中，2-萘酚类化合物是选自是6-氰基-2-萘酚、6-溴-2-萘酚、7-溴-2-萘酚、6-甲氧基-2-萘酚、2,3-二羟基萘、2,7-二羟基萘、6-羟

基-2-萘甲酯、7-甲氧基-2-萘酚、6-羟基-2-萘甲酸、6-羟基-2-萘甲醛。

[0010] 上述由2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物合成1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法中,所述4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物与2-萘酚类化合物的摩尔比为[1:1];4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物与磷酸的摩尔比为1:[0.01-0.2]。

[0011] 本发明所提供由2-萘酚类化合物和4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物高效、高选择性的合成1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法,反应过程温和易控制。在获得较高产率和100%选择性的同时,该方法简单易行,绿色环保,而且所用催化剂廉价易得,制备简单、具有良好的工业应用前景。

具体实施方式

[0012] 下面结合本发明的实施例对本发明做进一步说明:

一、测试与分析

本发明下述实施例中反应产物的结构分析、目标产物选择性和产率采用Agilent公司生产的配置HP-5MS毛细管色谱柱(30m×0.45mm×0.8μm)的气相色谱仪(6890N),气相-质谱仪联用仪GC/MS(6890N/5973N)以及Bruker公司生产的Bruker Avance-III 500核磁共振分析仪。

[0013] 二、实施例

实施例1

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、磷酸(0.002 mmol, 0.01 mmol, 0.02 mmol, 0.04mmol)和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。通过气相色谱产率检测分析,当磷酸的用量为0.01 mmol时,结果最优,该反应的产率为97%。

[0014] 实施例2

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,分别置于25 °C, 40 °C, 60 °C, 80 °C, 100 °C和120 °C搅拌反应14小时。通过气相色谱产率检测分析,当反应温度为100 °C时,结果最优,该反应的产率为97%。

[0015] 实施例3

将44.6 mg (0.2 mmol) 6-溴-2-萘酚、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为92%。

[0016] 实施例4

将33.8 mg (0.2 mmol) 6-氰基-2-萘酚、58.8 mg (0.2mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为70%。

[0017] 实施例5

将44.6mg (0.2 mmol) 7-溴-2-萘酚、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为80%。

[0018] 实施例6

将34.8 mg (0.2 mmol) 6-甲氧基-2-萘酚、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为90%。

[0019] 实施例7

将32.0mg (0.2 mmol) 2,3-二羟基萘、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为73%。

[0020] 实施例8

将40.44 mg (0.2mmol) 6-羟基-2-萘甲酯、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为95%。

[0021] 实施例9

将34.4 mg (0.2 mmol) 6-羟基-2-萘甲醛、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为70%。

[0022] 实施例10

将37.6 mg (0.2 mmol) 6-羟基-2-萘甲酸、58.8 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为91%。

[0023] 实施例11

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、72.44 mg (0.2 mmol) 4-(4-甲基苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为99%。

[0024] 实施例12

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、72.4 mg (0.2 mmol) 4-(3-氟苯基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol) 磷酸和1.0 mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为87%。

[0025] 实施例13

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、42.0 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二甲基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol)磷酸和1.0mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C下搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为90%。

[0026] 实施例14

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、53.2 mg (0.2 mmol) 4-苯基亚甲基-2,6-二异丙基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol)磷酸和1.0mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C下搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为96%。

[0027] 实施例15

将28.8 mg (0.2 mmol) 2-萘酚、60.0 mg (0.2 mmol) 4-(2-噻吩基)亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮、(0.01 mmol)磷酸和1.0mL水在氮气环境下加入Schlenk管里,于100 °C下搅拌反应8小时。待反应结束后,经过柱层析色谱分离提纯,目标产物的产率为92%。

[0028] 由上述实施例可以看出,本发明所采用的利用2-萘酚类化合物与4-芳基亚甲基-2,6-二烷基-2,5-环己二烯-1-酮类化合物高效反应制备相应的含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法具有反应条件温和、绿色环保、催化剂廉价易得,以及制备简单等优点。此外,该方法还具有底物适用性广、高产率等优点,提供了一种高效合成含不同取代官能团的1-二芳基甲基取代-2-萘酚类化合物的方法。

[0029] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。