



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114230552 B

(45) 授权公告日 2023.11.03

(21) 申请号 202111645365.6

C07C 333/20 (2006.01)

(22) 申请日 2021.12.29

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

WO 2011146324 A1, 2011.11.24

申请公布号 CN 114230552 A

CN 1938031 A, 2007.03.28

(43) 申请公布日 2022.03.25

US 2014275029 A1, 2014.09.18

(73) 专利权人 江苏广域化学有限公司

Kienle, Marcel, et al.. "Synthesis of Dibenzothiophenes and Related Classes of Heterocycles by Using Functionalized Dithiocarbamates".《Angewandte Chemie, International Edition》.2010, 第49卷(第28期),

地址 225400 江苏省泰州市泰兴市经济开发区中港路2号

Kienle, Marcel, et al.. "Synthesis of Dibenzothiophenes and Related Classes of Heterocycles by Using Functionalized Dithiocarbamates".《Angewandte Chemie, International Edition》.2010, 第49卷(第28期),

(72) 发明人 张立猛 刁伯真 冯鹏 杜仕杰

审查员 董淑君

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

权利要求书5页 说明书16页

专利代理人 路秀丽

(51) Int.Cl.

C07D 333/76 (2006.01)

C07C 41/16 (2006.01)

C07C 41/30 (2006.01)

C07C 43/225 (2006.01)

(54) 发明名称

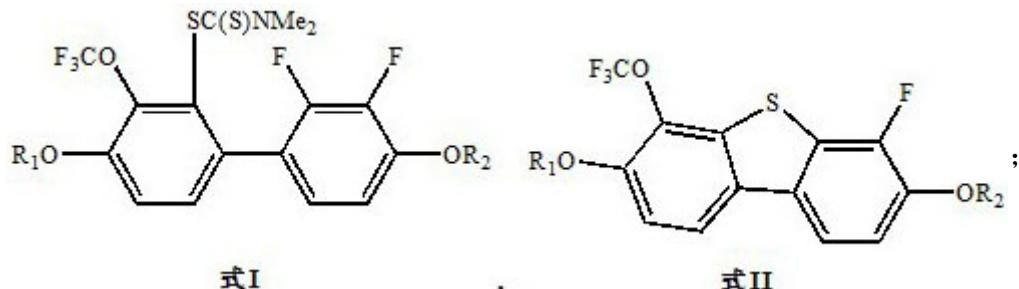
三氟甲氧基二苯并噻吩、其制备方法及相关中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种三氟甲氧基二苯并噻吩、其制备方法及相关中间体的制备方法。其中，三氟甲氧基二苯并噻吩的制备方法包括：将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料混合后进行合环反应，生产三氟甲氧基二苯并噻吩；三氟甲氧基联苯类硫化物上的4和4'位取代基各自独立地选自OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷氧基中的任意一种。解决了现有技术中三氟甲氧基联苯类硫酚气味大的问题，适用于有机合成领域。

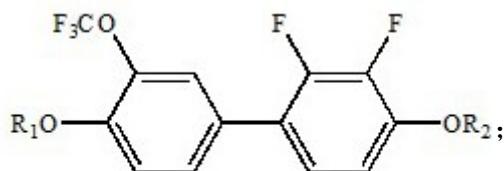
1. 一种三氟甲氧基二苯并噻吩的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括:

将式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料混合后进行合环反应, 生产式II所示的所述三氟甲氧基二苯并噻吩;



R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;

将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应, 生成所述三氟甲氧基联苯类硫化物,



式III

所述硫化试剂为二硫化四甲基秋兰姆;

所述取代反应包括:

在保护气氛下, 将所述三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂, 得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;

将所述三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;

向降温后的所述三氟甲氧基联苯衍生物溶液中滴加所述丁基锂后进行第一次搅拌, 得到第一搅拌液;

将所述第一搅拌液降温至第二温度;

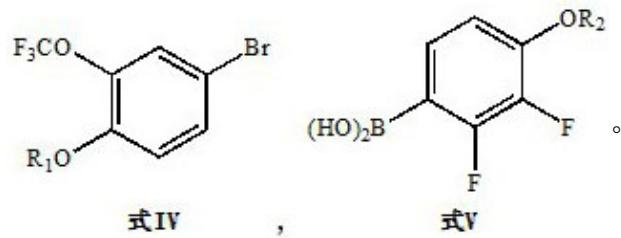
向降温后的所述第一搅拌液中分批加入所述硫化试剂后进行第二次搅拌以进行所述取代反应, 得到取代反应液;

将所述取代反应液中的有机相进行分离纯化, 获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物;

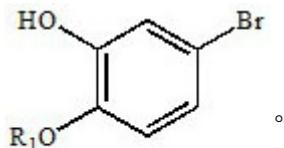
所述第一温度为-60 ~ -50℃;

所述第二温度为-45 ~ -40℃;

将式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物与式V所示的2,3-二氟苯硼酸衍生物混合后进行偶联反应, 生成所述三氟甲氧基联苯衍生物,



2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,将式VI所示的5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成所述三氟甲氧基苯衍生物,



式VI

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述丁基锂为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,

在保护气氛下,将所述三氟甲氧基联苯类硫化物与所述第一碱原料进行所述合环反应。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,将所述三氟甲氧基联苯类硫化物与所述第一碱原料加入第一溶剂中混合加热,得到第一反应液;

对所述第一反应液进行萃取分离,得到有机相;

将所述有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得所述三氟甲氧基二苯并噻吩。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述保护气氛为氮气气氛或稀有气体气氛。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述第一碱原料为氢氧化钾、碳酸钾、叔丁醇钾或叔丁醇钠中的一种或多种。

8. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述第一溶剂为四氢呋喃、甲苯或环氧乙烷。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述第一碱原料与所述三氟甲氧基联苯类硫化物的摩尔比为(1~5):1。

10. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述合环反应的温度为55~70℃。

11. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述合环反应的时间为6~12 h。

12. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述取代反应的时间为2~6h。

13. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,将所述取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物包括:

将所述取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离,得到有机相;

将所述有机相水洗至中性,浓缩,获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物。

14. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述保护气氛为氮气气氛或稀有气体气氛。

15. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述第二溶剂为四氢呋喃。

16. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述第一次搅拌的时长为1 h~3h。

17. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述第二次搅拌的时长为1 h~3h。

18. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述丁基锂的滴加速率为60~120mL/min。

19. 根据权利要求13所述的制备方法,其特征在于,酸中和时,使用10~15wt%盐酸进行

中和。

20. 根据权利要求13所述的制备方法,其特征在于,所述萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚。

21. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,

在保护气氛下,将所述三氟甲氧基苯衍生物和所述2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂混合进行所述偶联反应。

22. 根据权利要求21所述的制备方法,其特征在于,将所述三氟甲氧基苯衍生物、所述2,3-二氟苯硼酸类化合物与所述催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热,得到第三反应液;

对所述第三反应液进行萃取分离,得到有机相;

将所述有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得所述三氟甲氧基联苯衍生物。

23. 根据权利要求21所述的制备方法,其特征在于,所述保护气氛为氮气气氛或稀有气体气氛。

24. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述2,3-二氟苯硼酸衍生物为4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸。

25. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述偶联反应的催化剂为四三苯基磷钯。

26. 根据权利要求21所述的制备方法,其特征在于,所述三氟甲氧基苯衍生物和所述2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1,所述催化剂的质量为M2,M2/M1=0.05~0.2%。

27. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述偶联反应的温度为60~70℃。

28. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述偶联反应的时间为6~12h。

29. 根据权利要求22所述的制备方法,其特征在于,所述第三溶剂为甲苯、水及第三碱原料。

30. 根据权利要求29所述的制备方法,其特征在于,所述第三碱原料为无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种。

31. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,将所述5-溴苯酚衍生物与所述三氟溴甲烷混合后进行所述醚化反应,生成所述三氟甲氧基苯衍生物包括以下步骤:

将所述5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,获得5-溴苯酚衍生物溶液;

将所述三氟溴甲烷、第四碱原料与所述5-溴苯酚衍生物溶液混合进行所述醚化反应,生成所述三氟甲氧基苯衍生物。

32. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,将所述三氟溴甲烷、所述第四碱原料与所述5-溴苯酚衍生物溶液在保护气氛下混合进行所述醚化反应。

33. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述三氟溴甲烷与所述5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1。

34. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述第四碱原料为氢氧化钾、碳酸钾、氨基钠、碳酸铯或叔丁醇钾中的一种或多种。

35. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述第四碱原料与所述5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1~1.5):1。

36. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述第四溶剂为液态的醇、醚、酮或

酰胺中的一种或多种。

37. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述第四溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

38. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述5-溴苯酚衍生物和所述三氟溴甲烷的总质量为M3,所述第四溶剂的质量为M4,M4/M3=(3.5~5):1。

39. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述醚化反应的反应温度为45~55℃。

40. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,所述醚化反应的反应时间为8~12 h。

41. 根据权利要求31所述的制备方法,其特征在于,在保护气氛下,将所述5-溴苯酚衍生物溶液和所述第四碱原料混合,搅拌降温,加入所述三氟溴甲烷,升温进行反应,进行所述醚化反应,得到第四反应液。

42. 根据权利要求41所述的制备方法,其特征在于,所述保护气氛为氮气气氛或稀有气体气氛。

43. 根据权利要求41所述的制备方法,其特征在于,在所述保护气氛下,将所述5-溴苯酚衍生物溶液和所述第四碱原料混合,降温至0~10℃,加入所述三氟溴甲烷,升温至45~55℃反应8~12 h,进行所述醚化反应,得到所述第四反应液。

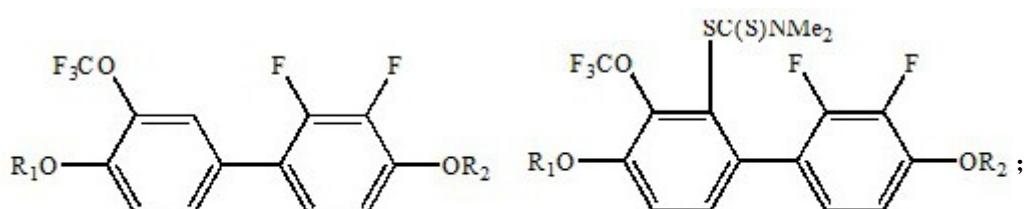
44. 根据权利要求41所述的制备方法,其特征在于,将所述第四反应液倒入冰水混合物中,对所述第四反应液进行萃取分离,得到有机相;

对所述有机相水洗至中性,浓缩得所述三氟甲氧基苯衍生物。

45. 根据权利要求44所述的制备方法,其特征在于,所述萃取时的萃取剂选自甲苯、石油醚或环己烷。

46. 一种三氟甲氧基联苯类硫化物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:

将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应,生成式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物;



其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;

所述硫化试剂为二硫化四甲基秋兰姆;

所述取代反应包括:

在保护气氛下,将所述三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂,得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;

将所述三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;

向降温后的所述三氟甲氧基联苯衍生物溶液中滴加所述丁基锂后进行第一次搅拌,得

到第一搅拌液；

将所述第一搅拌液降温至第二温度；

向降温后的所述第一搅拌液中分批加入所述硫化试剂后进行第二次搅拌以进行所述取代反应，得到取代反应液；

将所述取代反应液中的有机相进行分离纯化，获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物；

所述第一温度为-60 ~ -50℃；

所述第二温度为-45 ~ -40℃。

47. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述取代反应的反应时间为2~6 h。

48. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，将所述取代反应液中的有机相进行分离纯化，获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物包括：

将所述取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离，得到有机相；

将所述有机相水洗至中性，浓缩，获得所述三氟甲氧基联苯类硫化物。

49. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述保护气氛为氮气气氛或稀有气体气氛。

50. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述第二溶剂为四氢呋喃。

51. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述第一次搅拌的时长为1 h~3h。

52. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述第二次搅拌的时长为1 h~3h。

53. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述丁基锂为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种。

54. 根据权利要求46所述的制备方法，其特征在于，所述丁基锂的滴加速率为60~120mL/min。

55. 根据权利要求48所述的制备方法，其特征在于，酸中和时，使用10~15wt%盐酸进行中和。

56. 根据权利要求48所述的制备方法，其特征在于，所述萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚。

## 三氟甲氧基二苯并噻吩、其制备方法及相关中间体的制备 方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体而言,涉及一种三氟甲氧基二苯并噻吩、其制备方法及相关中间体的制备方法。

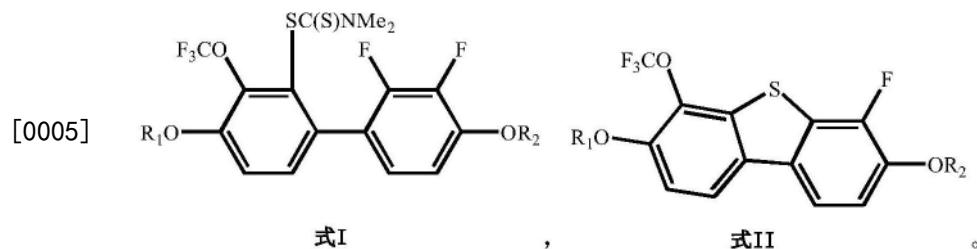
### 背景技术

[0002] 三氟甲氧基二苯并噻吩,目前应用于最新的液晶单体的研究。现有技术主要通过以5-溴-2-烷氧基苯酚、无水氟化氢、四氯化碳进行偶联,得到中间产物三氟甲氧基苯衍生物。其中无水氟化氢有剧毒和高腐蚀性,四氯化碳对肝脏有严重的损害,不适合工业化生产。生成的中间产物三氟甲氧基联苯类硫酚,有较大大气味,也不适合规模化生产。

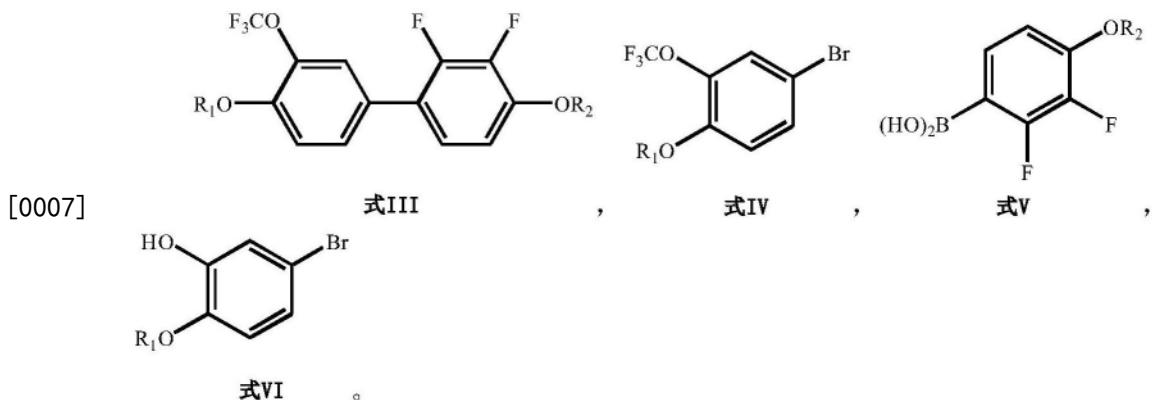
### 发明内容

[0003] 本发明的主要目的在于提供一种三氟甲氧基二苯并噻吩、其制备方法及相关中间体的制备方法,以解决现有技术中三氟甲氧基联苯类硫酚气味大问题。

[0004] 为了实现上述目的,根据本发明的第一个方面,提供了一种三氟甲氧基二苯并噻吩的制备方法,制备方法包括:将式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料混合后进行合环反应,生产式II所示的三氟甲氧基二苯并噻吩;R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;



[0006] 进一步地,将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应,生成三氟甲氧基联苯类硫化物;优选地,将式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物与式V所示的2,3-二氟苯硼酸衍生物混合后进行偶联反应,生成三氟甲氧基联苯衍生物;优选地,将式VI所示的5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;优选地,丁基锂包括正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种;



[0008] 进一步地,在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料进行合环反应;优选地,将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料加入第一溶剂中混合加热,得到第一反应液;对第一反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得三氟甲氧基二苯并噻吩;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,第一碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、叔丁醇钾或叔丁醇钠中的一种或多种;优选地,第一溶剂包括四氢呋喃、甲苯或环氧乙烷;优选地,第一碱原料与三氟甲氧基联苯类硫化物的摩尔比为(1~5):1;优选地,合环反应的第一反应温度为55~70℃;优选地,合环反应的第一反应时间为6~12h。

[0009] 进一步地,硫化试剂包括二硫化四甲基秋兰姆;优选地,取代反应的第二反应温度为-45~-40℃;优选地,取代反应的第二反应时间为2~6h;优选地,取代反应包括:在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂,得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;将三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;向降温后的三氟甲氧基联苯衍生物溶液中滴加丁基锂后进行第一次搅拌,得到第一搅拌液;将第一搅拌液降温至第二温度;向降温后的第一搅拌液中分批加入硫化试剂后进行第二次搅拌以进行取代反应,得到取代反应液;将取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;更优选地,将取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物包括:将取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离,得到有机相;将有机相水洗至中性,浓缩,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,第二溶剂包括四氢呋喃;优选地,第一温度为-60~-50℃;优选地,第二温度为-45~-40℃;优选地,第一次搅拌的时长为1h~3h;优选地,第二次搅拌的时长为1h~3h;优选地,丁基锂的滴加速率为60~120mL/min;优选地,酸中和时,使用10~15wt%盐酸进行中和;优选地,萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚。

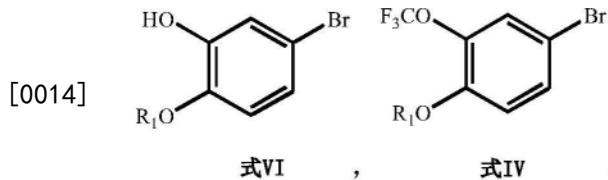
[0010] 进一步地,在保护气氛下,将三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂混合进行偶联反应;优选地,将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热,得到第三反应液;对第三反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得三氟甲氧基联苯衍生物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,2,3-二氟苯硼酸衍生物包括4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸;优选地,偶联反应的催化剂包括四三苯基磷钯;优选地,三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1,催化剂的质量为M2,M2/M1=0.05~0.2%;优选地,偶联反应的第三反应温度为60~70℃;优选地,偶联反应的第三反应时间为6~12h;优选

地,第三溶剂包括甲苯、水及第三碱原料;优选地,第三碱原料包括无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种。

[0011] 进一步地,将5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物包括以下步骤:将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,获得5-溴苯酚衍生物溶液;将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液混合进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;优选地,将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液在保护气氛下混合进行醚化反应;优选地,三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1;优选地,第四碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、氨基钠、碳酸铯或叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,第四碱原料与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1~1.5):1;优选地,第四溶剂包括液态的醇、醚、酮或酰胺中的一种或多种;优选地,第四溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺;优选地,5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总质量为M3,第四溶剂的质量为M4,M4/M3=(3.5~5):1;优选地,醚化反应的反应温度为45~55℃;优选地,醚化反应的反应时间为8~12h;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,搅拌降温,加入三氟溴甲烷,升温进行反应,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,降温至0~10℃,加入三氟溴甲烷,升温至45~55℃反应8~12h,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,将第四反应液倒入冰水混合物中,对第四反应液进行萃取分离,得到有机相;对有机相水洗至中性,浓缩得三氟甲氧基苯衍生物;优选地,萃取时的萃取剂选自甲苯、石油醚或环己烷。

[0012] 为了实现上述目的,根据本发明的第二个方面,提供了一种三氟甲氧基二苯并噻吩,该三氟甲氧基二苯并噻吩由上述制备方法制备获得。

[0013] 为了实现上述目的,根据本发明的第三个方面,提供了一种三氟甲氧基苯衍生物的制备方法,该制备方法包括:将式VI所示的5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物;其中,R<sub>1</sub>选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;



[0015] 进一步地,将5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物包括以下步骤:将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,获得5-溴苯酚衍生物溶液;将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液混合进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;优选地,将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液在保护气氛下混合进行醚化反应;优选地,三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1;优选地,第四碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、氨基钠、碳酸铯或叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,第四碱原料与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1~1.5):1;优选地,第四溶剂包括液态的醇、醚、酮或酰胺中的一种或多种;优选地,第四溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺;优选地,5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总质量为M3,第四溶剂的质量为M4,M4/M3=(3.5~5):1;优选地,醚化反应的反应温度为45~55℃;优选地,醚化反应的反应时间为8~12h;优选地,保护气氛包括氮气或稀有气体;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,搅拌降温,加入三氟溴甲烷,升温进行反应,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,在保护气氛下,

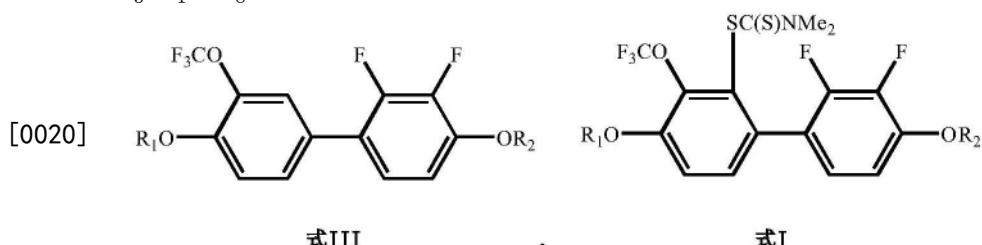
将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,降温至0~10℃,加入三氟溴甲烷,升温至45~55℃反应8~12h,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,将第四反应液倒入冰水混合物中,加入第四萃取液,对第四反应液进行萃取分离,得到有机相;对有机相水洗至中性,浓缩得三氟甲氧基苯衍生物;优选地,第四萃取液为甲苯。

[0016] 为了实现上述目的,根据本发明的第四个方面,提供了一种三氟甲氧基联苯衍生物的制备方法,该制备方法包括:将按照上述制备方法合成的式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物与式V所示的2,3-二氟苯硼酸类化合物进行偶联反应,生成式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物;其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;



[0018] 进一步地,在保护气氛下,将三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂混合进行偶联反应;优选地,将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热,得到第三反应液;对第三反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得三氟甲氧基联苯衍生物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,2,3-二氟苯硼酸类化合物包括4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸;优选地,催化剂包括四三苯基磷钯;优选地,三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1,催化剂的质量为M2,M2/M1=0.05%-0.2%;优选地,偶联反应的反应温度为60~70℃;优选地,偶联反应的反应时间为6~12h;优选地,第三溶剂包括甲苯、水及第三碱原料;优选地,第三碱原料包括无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种;优选地,加热的温度为60℃~70℃,加热的时间为6h~12h。

[0019] 为了实现上述目的,根据本发明的第五个方面,提供了一种三氟甲氧基联苯类硫化物的制备方法,该制备方法包括:将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应,生成式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物;其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种;



[0021] 进一步地,硫化试剂包括二硫化四甲基秋兰姆;优选地,取代反应的反应温度为-45~-40℃;优选地,取代反应的反应时间为2~6h;优选地,取代反应包括:在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂,得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;将三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;向降温后的三氟甲氧基联苯衍生物溶液中滴加丁基锂后进行第一次搅拌,得到第一搅拌液;将第一搅拌液降温至第二温度;向降温后的第一搅拌液中分批加入硫化试剂后进行第二次搅拌以进行取代反应,得到取代反应液;将取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;更优选地,将取代反应液中的有

机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物包括:将取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离,得到有机相;将有机相水洗至中性,浓缩,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,第二溶剂包括四氢呋喃;优选地,第一温度为-60~-50℃;优选地,第二温度为-45~-40℃;优选地,第一次搅拌的时长为1h~3h;优选地,第二次搅拌的时长为1h~3h;优选地,丁基锂包括正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种;优选地,丁基锂的滴加速率为60~120mL/min;优选地,酸中和时,使用10~15wt%盐酸进行中和;优选地,萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚;优选地,三氟甲氧基联苯衍生物按照上述制备方法制备而成。

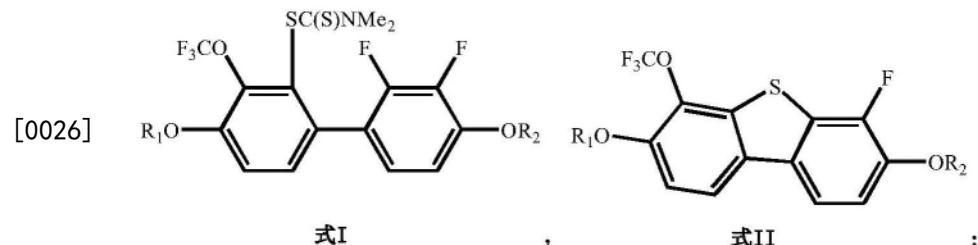
[0022] 应用本发明的技术方案,上述反应中,式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物作为反应原料,气味较小,适合在工业上进行放大生产。

### 具体实施方式

[0023] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。下面将结合实施例来详细说明本发明。

[0024] 如背景技术所提到的,现有技术中用于制备三氟甲氧基二苯并噻吩的前体三氟甲氧基联苯类硫酚,具有较大气味,不适合进行放大的工业生产。因而,在本申请中发明人尝试使用5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷进行醚化反应,能够解决现有技术中反应原料毒性较大的问题。对三氟甲氧基苯衍生物进一步进行偶联反应、取代反应和合环反应,制备三氟甲氧基二苯并噻吩,后处理工艺简单,反应产率较高,安全环保,适合工业放大生产。因而提出了本申请的一系列保护方案。

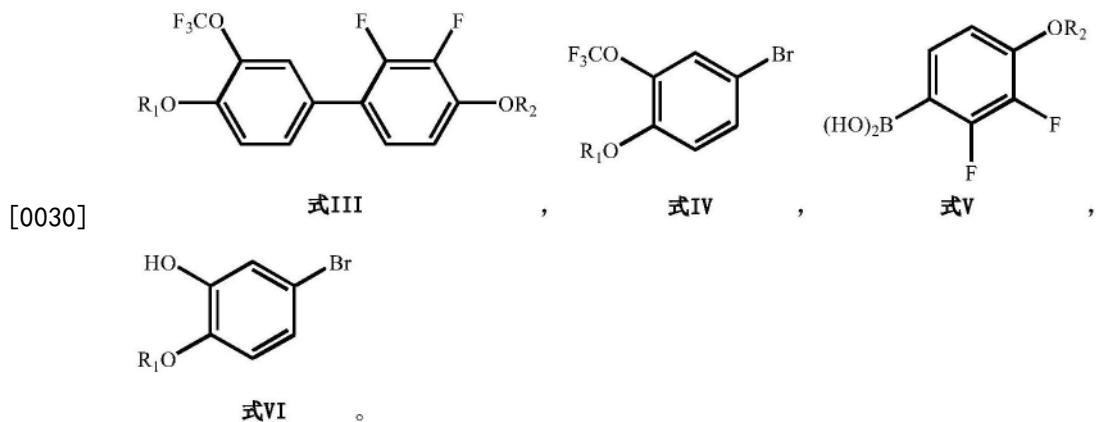
[0025] 在本申请第一种典型的实施方式在,提供了一种三氟甲氧基二苯并噻吩的制备方法,该制备方法包括,将式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料混合后进行合环反应,生产式II所示的三氟甲氧基二苯并噻吩;



[0027] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。

[0028] 将上述制备的三氟甲氧基联苯类硫化物与碱性试剂发生合环反应,可以使与硫化试剂结合的三氟甲氧基联苯类硫化物,发生合环反应,生成噻吩环结构。进行合环反应,制备目标产物三氟甲氧基二苯并噻吩。三氟甲氧基联苯类硫化物的气味小,适合进行工业化生产。

[0029] 在一种优选的实施例中,将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应,生成三氟甲氧基联苯类硫化物;优选地,将式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物与式V所示的2,3-二氟苯硼酸衍生物混合后进行偶联反应,生成三氟甲氧基联苯衍生物;优选地,将式VI所示的5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;丁基锂包括正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种。



[0031] 上述制备的三氟甲氧基联苯衍生物,与丁基锂和硫化试剂混合后进行取代反应,取代联苯2'位上的H原子,替换为硫代基团,生成三氟甲氧基联苯类硫化物。通过对硫代试剂进行优选,选择不同的硫化试剂,增加取代反应收率和后续合环反应收率,选择常用的硫代试剂,能够降低生产成本。

[0032] 利用上述反应制备的三氟甲氧基苯衍生物,和2,3-二氟苯硼酸衍生物混合后进行偶联反应,R<sub>2</sub>选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。位于硼酸基团对位的R<sub>2</sub>取代基,化学性质较稳定,不影响硼酸基团与三氟甲氧基联苯衍生物上的溴基团发生偶联反应,生成三氟甲氧基联苯衍生物。

[0033] 利用上述反应,以5-溴苯酚衍生物为原料,利用5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷进行醚化反应,将5-溴苯酚衍生物上的酚羟基醚化为三氟甲氧基。利用三氟溴甲烷,替代现有技术中利用无水氟化氢/四氯化碳体系进行醚化反应,克服了无水氟化氢的毒性和腐蚀性大,环保成本、生产成本高的问题。5-溴苯酚衍生物的1位上的取代基,可以为CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种,上述取代基的化学性质较为稳定,不与原料三氟溴甲烷发生反应,且不影响其邻位(2位)的酚羟基与三氟溴甲烷发生反应。

[0034] 在一种优选的实施例中,在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料进行合环反应;优选地,将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料加入第一溶剂中混合加热,得到第一反应液;对第一反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得三氟甲氧基二苯并噻吩;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,第一碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、叔丁醇钾或叔丁醇钠中的一种或多种;优选地,第一碱原料与三氟甲氧基联苯类硫化物的摩尔比为(1~5):1;优选地,第一溶剂包括四氢呋喃、甲苯或环氧乙烷;优选地,合环反应的第一反应时间为6~12h;优选地,合环反应的第一反应温度为55~70℃。

[0035] 利用三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料进行合环反应,制备三氟甲氧基苯并噻吩。将三氟甲氧基联苯类硫化物与第一碱原料加入第一溶剂中混合加热,加热回流反应。合环反应的第一反应时间为6~12h,第一反应温度为55~70℃,加热回流得到第一反应液。将第一反应液进行萃取、水洗、结晶等后处理步骤,制备得三氟甲氧基苯并噻吩。

[0036] 在一种优选的实施例中,硫化试剂包括二硫化四甲基秋兰姆;优选地,取代反应的第二反应温度为-45~-40℃;优选地,取代反应的第二反应时间为2~6h;优选地,取代反应包括:在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂,得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;将三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;向降温后的三氟甲氧基联苯衍生物

溶液中滴加丁基锂后进行第一次搅拌，得到第一搅拌液；将第一搅拌液降温至第二温度；向降温后的第一搅拌液中分批加入硫化试剂后进行第二次搅拌以进行取代反应，得到取代反应液；将取代反应液中的有机相进行分离纯化，获得三氟甲氧基联苯类硫化物；更优选地，将取代反应液中的有机相进行分离纯化，获得三氟甲氧基联苯类硫化物包括：将取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离，得到有机相；将有机相水洗至中性，浓缩，获得三氟甲氧基联苯类硫化物；优选地，保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛；优选地，第二溶剂包括四氢呋喃；优选地，第一温度为-60～-50℃；优选地，第二温度为-45～-40℃；优选地，第一次搅拌的时长为1h～3h；优选地，第二次搅拌的时长为1h～3h；优选地，丁基锂的滴加速率为60～120mL/min；优选地，酸中和时，使用10～15wt%盐酸进行中和；优选地，萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚。

[0037] 利用三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应，制备三氟甲氧基联苯类硫化物。硫化试剂包括但不限于二硫化四甲基秋兰姆，可以根据不同底物的性质筛选不同的硫化试剂吗，以达到提高收率、降低成本的目的。二硫化四甲基秋兰姆便宜易得，反应的污染小、收率高，且制备的产物味道小。该取代反应的第二反应温度为-45～-40℃，若温度过高，反应产物中的副产物增多，且存在安全隐患；若温度过低，反应时间过长，反应收率下降。在保护气氛下，向降温至第一温度的三氟甲氧基联苯衍生物溶液中，滴加丁基锂，进行第一次搅拌，得到第一搅拌液。第一温度为-60～-50℃，能够防止反应体系中温度过高，减少滴加丁基锂时发生爆燃的风险。再向第一搅拌液中分批加入硫化试剂，防止一次性加入而导致的取代反应过于剧烈，大量放热，导致反应温度不可控地升高，影响反应产物的纯度，乃至发生爆炸等安全事故。反应结束后，将取代反应液进行水洗、酸中和以及萃取分离，其中酸中和步骤使用10～15wt%盐酸进行中和，以淬灭反应。

[0038] 在一种优选的实施例中，在保护气氛下，将三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂混合进行偶联反应；优选地，将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热，得到第三反应液；对第三反应液进行萃取分离，得到有机相；将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶，得三氟甲氧基联苯衍生物；优选地，保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛；优选地，2,3-二氟苯硼酸衍生物包括4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸；优选地，偶联反应的催化剂包括四三苯基磷钯；优选地，三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1，催化剂的质量为M2， $M2/M1 = 0.05 \sim 0.2\%$ ；优选地，偶联反应的第三反应温度为60～70℃；优选地，偶联反应的第三反应时间为6～12h；优选地，第三溶剂包括甲苯、水及第三碱原料；优选地，第三碱原料包括无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种。

[0039] 利用三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物混合进行偶联反应，生成三氟甲氧基联苯衍生物。利用催化剂催化偶联反应进行，能够缩短反应时间，增加反应效率。上述催化剂包括但不限于四三苯基磷钯。在保证催化效率的前提下，可以合理调整所用催化剂的质量，三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1，催化剂的质量为M2， $M2/M1 = 0.05 \sim 0.2\%$ ，可以在获得较好催化效果的同时，减少催化剂用量，减少生产成本。

[0040] 将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热，能够得到第三反应液反应温度为60～70℃，反应时间为6～12h，偶联反应

基本完成,可进行后处理。对第三反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,可以去除有机相和水溶性杂质,得到纯度较高的三氟甲氧基联苯衍生物。无需其他后处理步骤,即可将产物进行后续反应。第三碱原料包括但不限于无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种,用于中和偶联反应产生的酸性副产物,促进偶联反应向正方向进行。

[0041] 在一种优选的实施例中,将5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物包括以下步骤:将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,获得5-溴苯酚衍生物溶液;将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液混合进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;优选地,将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液在保护气氛下混合进行醚化反应;优选地,三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1;优选地,第四碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、氨基钠、碳酸铯或叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,第四碱原料与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1~1.5):1;优选地,第四溶剂包括液态的醇、醚、酮或酰胺中的一种或多种;优选地,第四溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺;优选地,5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总质量为M<sub>3</sub>,第四溶剂的质量为M<sub>4</sub>,M<sub>4</sub>/M<sub>3</sub>=(3.5~5):1;优选地,醚化反应的反应温度为45~55℃;优选地,醚化反应的反应时间为8~12h;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,搅拌降温,加入三氟溴甲烷,升温进行反应,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,降温至0~10℃,加入三氟溴甲烷,升温至45~55℃反应8~12h,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,将第四反应液倒入冰水混合物中,对第四反应液进行萃取分离,得到有机相;对有机相水洗至中性,浓缩得三氟甲氧基苯衍生物;优选地,萃取时的萃取剂选自甲苯、石油醚或环己烷。

[0042] 利用5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷进行醚化反应,能够克服现有技术中使用剧毒和高腐蚀性的无水氟化氢进行醚化反应的问题。三氟溴甲烷化学性质稳定,没有燃烧和爆炸的危险性,反应安全。将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,该第四溶剂的使用量为5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总体积的5~8倍,使得反应原料容易搅拌且不析出。在保护气氛下,如氮气或稀有气体气氛下,进行醚化反应,防止空气中的氧气氧化反应原料,影响反应产率,且生成副产物影响后续反应的进行及目的产物的纯度。由于三氟溴甲烷在常温常压下为气态,因此,先混合第四溶剂、5-溴苯酚衍生物和第四碱原料,再使用保护气氛对反应体系中的空气进行置换,再通入三氟溴甲烷进行反应,使得反应体系在保护气氛下进行,进而防止气态的三氟溴甲烷损失。为了进一步提高5-氟溴苯酚衍生物的转化率,可以适当提高三氟溴甲烷的投料比例,使得三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1。

[0043] 将上述反应温度控制在45~55℃,反应时间控制在8~12h,以便使醚化反应正常进行,在反应时间内达到反应平衡和较高的反应产率。虽然提高反应温度能够减少所需的反应时间,但过高的温度易影响反应原料的稳定性,在较高温度下产生的副产物易影响反应产率和产物纯度。在加入三氟溴甲烷进行反应之前,可以先搅拌混合5-溴苯酚衍生物和第四碱原料。由于该步混合会放热,因此需要降温至0~10℃,控温并预冷,便于后续通入三氟溴甲烷。在反应结束后,将第四反应液倒入冰水混合物中,淬灭反应;使用如甲苯等适宜的有机相进行萃取,并水洗至中性,在回收反应产物的同时,去除第四反应液中的第四碱原料及第四溶剂。萃取后,通过浓缩有机相,即能够获得纯度较高的三氟甲氧基苯衍生物,减

少后处理的步骤和难度,提高反应收率。

[0044] 上述四步反应:醚化反应、偶联反应、取代反应、合环反应,总收率能够达到40%以上。而且采用的含氟原料为三氟溴甲烷,其成本较低,性质稳定,毒性较小;采用的含硫原料硫化试剂易得,反应收率高,所以本发明的总体成本低于现有技术中制备三氟甲氧基苯并噻吩结构化合物的方法。

[0045] 在本申请第二种典型的实施方式中,提供了一种三氟甲氧基二苯并噻吩,该三氟甲氧基二苯并噻吩由上述制备方法制备获得。

[0046] 在本申请第三种典型的实施方式中,提供了一种三氟甲氧基苯衍生物的制备方法,该制备方法包括:将式VI所示的5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物;



[0048] 其中,R<sub>1</sub>选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。

[0049] 在三氟甲氧基二苯并噻吩的制备中,首先以5-溴苯酚衍生物为原料,利用5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷进行醚化反应,将5-溴苯酚衍生物上的酚羟基醚化为三氟甲氧基。利用三氟溴甲烷,替代现有技术中利用无水氟化氢/四氯化碳体系进行醚化反应,克服了无水氟化氢的毒性和腐蚀性大,环保成本、生产成本高的问题。5-溴苯酚衍生物的1位上的取代基,可以为CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种,上述取代基的化学性质较为稳定,不与原料三氟溴甲烷发生反应,且不影响其邻位(2位)的酚羟基与三氟溴甲烷发生反应。

[0050] 在一种优选的实施例中,将5-溴苯酚衍生物与三氟溴甲烷混合后进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物包括以下步骤:将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,获得5-溴苯酚衍生物溶液;将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液混合进行醚化反应,生成三氟甲氧基苯衍生物;优选地,将三氟溴甲烷、第四碱原料与5-溴苯酚衍生物溶液在保护气氛下混合进行醚化反应;优选地,三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1;优选地,第四碱原料包括氢氧化钾、碳酸钾、氨基钠、碳酸铯或叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,第四碱原料与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1~1.5):1;优选地,第四溶剂包括液态的醇、醚、酮或酰胺中的一种或多种;优选地,第四溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺;优选地,5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总质量为M3,第四溶剂的质量为M4,M4/M3=(3.5~5):1;优选地,醚化反应的反应温度为45~55℃;优选地,醚化反应的反应时间为8~12h;优选地,保护气氛包括氮气或稀有气体;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,搅拌降温,加入三氟溴甲烷,升温进行反应,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,在保护气氛下,将5-溴苯酚衍生物溶液和第四碱原料混合,降温至0~10℃,加入三氟溴甲烷,升温至45~55℃反应8~12h,进行醚化反应,得到第四反应液;优选地,将第四反应液倒入冰水混合物中,加入第四萃取液,对第四反应液进行萃取分离,得到有机相;对有机相水洗至中性,浓缩得三氟甲氧基苯衍生物;优选地,第四萃取液为甲苯。

[0051] 利用5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷进行醚化反应,能够克服现有技术中使用剧毒和高腐蚀性的无水氟化氢进行醚化反应的问题。三氟溴甲烷化学性质稳定,没有燃烧和爆

炸的危险性,反应安全。将5-溴苯酚衍生物溶于第四溶剂中,该第四溶剂的使用量为5-溴苯酚衍生物和三氟溴甲烷的总体积的5~8倍,使得反应原料在易搅拌且不析出。在保护气氛下,如氮气或稀有气体气氛下,进行醚化反应,防止空气中的氧气氧化反应原料,影响反应产率,且生成副产物影响后续反应的进行、影响目的产物纯度。由于三氟溴甲烷在常温常压下为气态,因此为了便于使用保护气氛对反应体系进行保护,防止气态的三氟溴甲烷损失,可以先混合第四溶剂、5-溴苯酚衍生物和第四碱原料,再使用保护气氛对反应体系中的空气进行置换,再通入三氟溴甲烷进行反应。为了提高5-氟溴苯酚衍生物的转化率,可以适当提高三氟溴甲烷的投料比例,使得三氟溴甲烷与5-溴苯酚衍生物的摩尔比为(1.5~2):1。

[0052] 为了使上述醚化反应正常进行,反应温度可以为45~55℃,反应时间为8~12h,以便使醚化反应正常进行,在反应时间内达到反应平衡和较高的反应产率。虽然提高反应温度能够减少所需的反应时间,但过高的温度易影响反应原料的稳定性,在较高温度下产生的副产物易影响反应产率和产物纯度。在加入三氟溴甲烷进行反应之前,可以先搅拌混合5-溴苯酚衍生物和第四碱原料,降温至0~10℃。在反应结束后,将第四反应液倒入冰水混合物中,淬灭反应;使用如甲苯等适宜的有机相进行萃取,并水洗至中性,在回收反应产物的同时,去除第四反应液中的第四碱原料及第四溶剂。萃取后,通过浓缩有机相,即能够获得纯度较高的三氟甲氧基苯衍生物,减少后处理的步骤和难度,提高反应收率。

[0053] 在本申请第四种典型的实施方式中,提供了一种三氟甲氧基联苯衍生物的制备方法,该制备方法包括:将按照权利要求8或9的制备方法合成的式IV所示的三氟甲氧基苯衍生物与式V所示的2,3-二氟苯硼酸类化合物进行偶联反应,生成式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物;



[0055] 其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。

[0056] 利用上述反应制备的三氟甲氧基苯衍生物,和2,3-二氟苯硼酸衍生物混合后进行偶联反应,R<sub>2</sub>选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。位于硼酸基团对位的R<sub>2</sub>取代基,化学性质较稳定,不影响硼酸基团与三氟甲氧基联苯衍生物上的溴基团发生偶联反应,生成三氟甲氧基联苯衍生物。

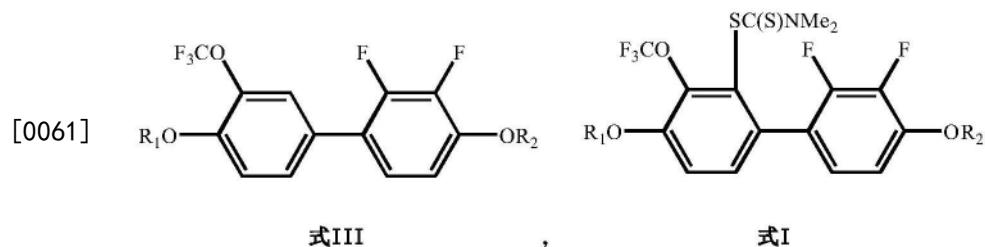
[0057] 在一种优选的实施例中,在保护气氛下,将三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂混合进行偶联反应;优选地,将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热,得到第三反应液;对第三反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,得三氟甲氧基联苯衍生物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,2,3-二氟苯硼酸类化合物包括4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸;优选地,催化剂包括四三苯基磷钯;优选地,三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1,催化剂的质量为M2,M2/M1=0.05~0.2%;优选地,偶联反应的反应温度为60~70℃;优选地,偶联反应的反应时间为6~12h;优选地,第三溶剂包括甲苯、水及石油醚;优选地,加热的温度为60℃~70℃,加热的时间为6h~12h。优

选地,第三溶剂包括甲苯、水及第三碱原料;优选地,第三碱原料包括无水碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠中的一种或多种。

[0058] 利用三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸类化合物混合进行偶联反应,生成三氟甲氧基联苯衍生物。利用催化剂催化偶联反应进行,能够缩短反应时间,增加反应效率。上述催化剂包括但不限于四三苯基磷钯。在保证催化效率的前提下,可以合理调整所用催化剂的质量,三氟甲氧基苯衍生物和2,3-二氟苯硼酸衍生物总质量为M1,催化剂的质量为M2,M2/M1=0.05~0.2%,可以在获得较好催化效果的同时,减少催化剂用量,减少生产成本。

[0059] 将三氟甲氧基苯衍生物、2,3-二氟苯硼酸类化合物与催化剂加入第三溶剂中进行混合搅拌后加热,能够得到第三反应液反应温度为60~70℃,反应时间为6~12h,偶联反应基本完成,可进行后处理。对第三反应液进行萃取分离,得到有机相;将有机相依次水洗至中性、浓缩、结晶,可以去除有机相和水溶性杂质,得到纯度较高的三氟甲氧基联苯衍生物。无需其他后处理步骤,即可将产物进行后续反应。

[0060] 在本申请第五种典型的实施方式中,提供了一种三氟甲氧基联苯类硫化物的制备方法,该制备方法包括:将式III所示的三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应,生成式I所示的三氟甲氧基联苯类硫化物;



[0062] 其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基中的任意一种。

[0063] 上述制备的三氟甲氧基联苯衍生物,与丁基锂和硫化试剂混合后进行取代反应,取代联苯2'位上的H原子,替换为硫代基团,生成三氟甲氧基联苯类硫化物。通过对硫代试剂进行优选,选择不同的硫化试剂,增加取代反应收率和后续合环反应收率,选择常用的硫代试剂,能够降低生产成本。

[0064] 在一种优选的实施例中,硫化试剂包括二硫化四甲基秋兰姆;优选地,取代反应的反应温度为-45~-40℃;优选地,取代反应的反应时间为2~6h;优选地,取代反应包括:在保护气氛下,将三氟甲氧基联苯衍生物溶于第二溶剂,得到三氟甲氧基联苯衍生物溶液;将三氟甲氧基联苯衍生物溶液降温至第一温度;向降温后的三氟甲氧基联苯衍生物溶液中滴加丁基锂后进行第一次搅拌,得到第一搅拌液;将第一搅拌液降温至第二温度;向降温后的第一搅拌液中分批加入硫化试剂后进行第二次搅拌以进行取代反应,得到取代反应液;将取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;更优选地,将取代反应液中的有机相进行分离纯化,获得三氟甲氧基联苯类硫化物包括:将取代反应液依次进行水洗、酸中和以及萃取分离,得到有机相;将有机相水洗至中性,浓缩,获得三氟甲氧基联苯类硫化物;优选地,保护气氛包括氮气气氛或稀有气体气氛;优选地,第二溶剂包括四氢呋喃;优选地,第一温度为-60~-60℃;优选地,第二温度为-45~-40℃;优选地,第一次搅拌的时长为1h~3h;优选地,第二次搅拌的时长为1h~3h;优选地,丁基锂包括正丁基锂、仲

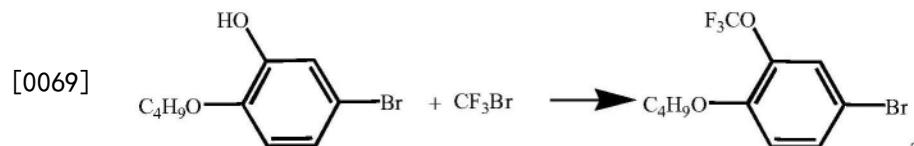
丁基锂或叔丁基锂中的一种或多种；优选地，丁基锂的滴加速率为60~120mL/min；优选地，酸中和时，使用10~15wt%盐酸进行中和；优选地，萃取时的萃取剂选自甲苯、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚；优选地，三氟甲氧基联苯衍生物按照上述制备方法制备而成。

[0065] 利用三氟甲氧基联苯衍生物与丁基锂、硫化试剂混合后进行取代反应，制备三氟甲氧基联苯类硫化物。硫化试剂包括但不限于二硫化四甲基秋兰姆，可以根据不同底物的性质筛选不同的硫化试剂，以达到提高收率、降低成本的目的。相比其它硫化剂，利用二硫化四甲基秋兰姆作为硫化试剂，所得产物气味小，收率和纯度高。该取代反应的第二反应温度为-45~-40℃，若温度过高，反应产物中的副产物增多，且存在安全隐患；若温度过低，反应时间过长，反应收率下降。在保护气氛下，向降温至第一温度的三氟甲氧基联苯衍生物溶液中，滴加丁基锂，进行第一次搅拌，得到第一搅拌液。第一温度为-60~-50℃，能够防止反应体系中温度过高，减少滴加丁基锂时发生爆燃的风险。再向第一搅拌液中分批加入硫化试剂，防止一次性加入而导致的取代反应过于剧烈，大量放热，导致反应温度不可控地升高，影响反应产物的纯度，乃至发生爆炸等安全事故。反应结束后，将取代反应液进行水洗、酸中和以及萃取分离，其中酸中和步骤使用10~15wt%盐酸进行中和，以淬灭反应。

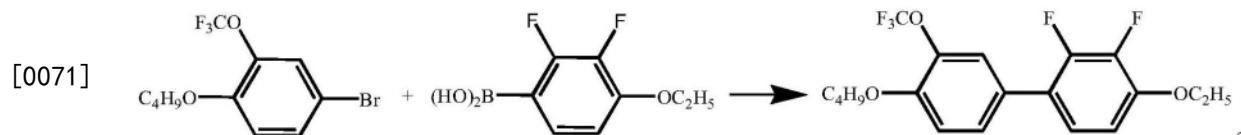
[0066] 下面将结合具体的实施例来进一步详细解释本申请的有益效果。

[0067] 实施例1：

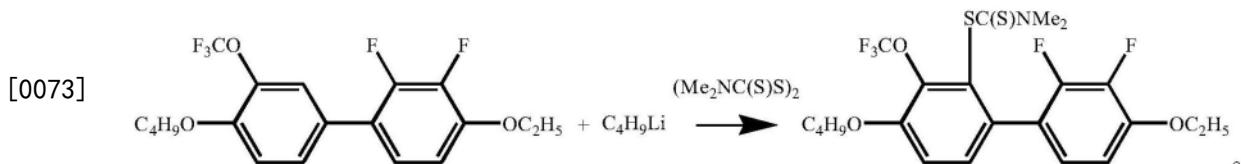
[0068] 1. 向500ml高压釜中，加入0.2mol(49g)5-溴-2-丁氧基苯酚，350ml DMF，0.25mol(34.5g)碳酸钾，封盖，氮气置换三次，搅拌降温至0℃，通入0.3mol(44.7g)三氟溴甲烷，然后升温至50℃反应8小时。反应完毕，将反应液倒入100g冰水混合物中，用150g甲苯萃取，分液，有机相再水洗至中性，浓缩得60g产物：4-溴-1-丁氧基-2-三氟甲氧基苯，收率96%，纯度94%。



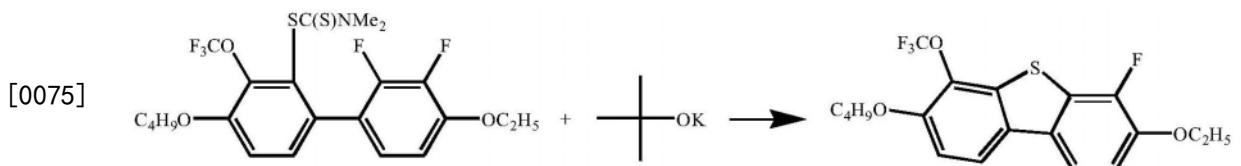
[0070] 2.2L三口瓶中，加入360g纯水，0.52mol(71.8g)无水碳酸钾，搅拌溶清，加入600ml甲苯，0.22mol(44.4g)4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸，0.2mol(62.6g)4-溴-1-丁氧基-2-三氟甲氧基苯粗品，氮气置换三次，加入4-乙氧基-2,3-二氟苯硼酸和4-溴-1-丁氧基-2-三氟甲氧基苯粗品总质量0.05%倍质量的四三苯基磷钯，再氮气置换三次，搅拌加热至60℃反应6h，中控合格后，补加300ml甲苯萃取分液，有机相水洗至中性，浓缩，粗品结晶三次，得63.2g产物：三氟甲氧基联苯衍生物，收率81%，纯度99.2%。



[0072] 3. 向1L三口瓶中，加入0.2mol(78g)三氟甲氧基联苯衍生物，780ml四氢呋喃，氮气置换三次，搅拌降温至-50℃，滴加0.25mol(100ml)叔丁基锂，保温搅拌1小时后，分批加入0.25mol(60g)硫化试剂，控温-40℃，加完保温反应1小时。然后将反应液倒入200g水中，用15wt%稀盐酸调节pH值至6~7，加入200ml甲苯萃取分液，有机相水洗二次至中性，浓缩，得产物：三氟甲氧基联苯类硫化物96.7g，收率95%，纯度80%。

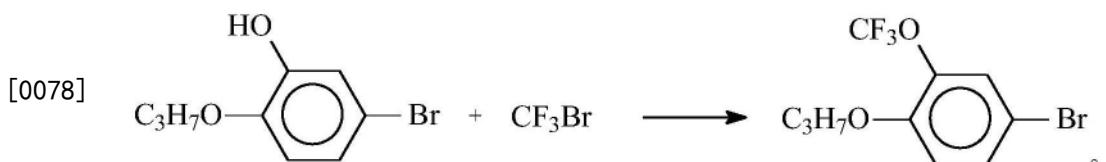


[0074] 4. 向1L三口瓶中,加入400ml四氢呋喃,0.2mol(101.8g)三氟甲氧基联苯类硫化物,氮气置换三次,加入0.25mol(28g)叔丁醇钾,然后加热至66℃,回流反应8小时,中控合格后,加入甲苯100ml和水100ml,洗涤分液,有机相用水洗至中性,浓缩,结晶四次,得产物:三氟甲氧基苯并噻吩化合物65.2g,收率81%,纯度99.6%。

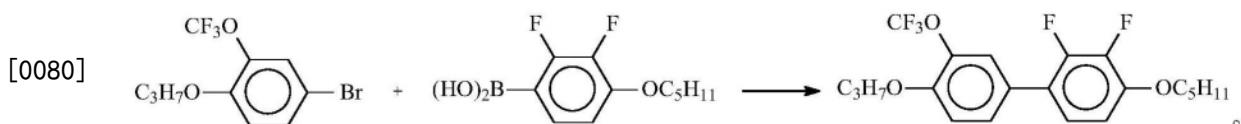


[0076] 实施例2:

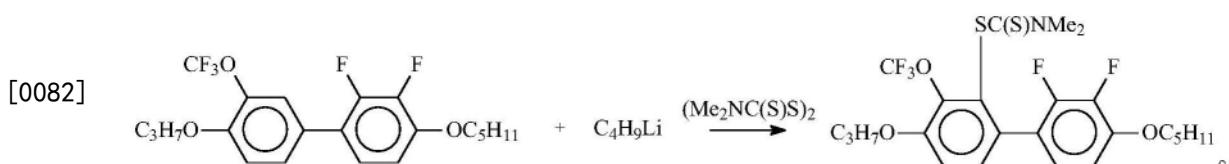
[0077] 1. 向500ml高压釜中,加入0.2mol(46.2g)5-溴-2-丙氧基苯酚,350ml乙二醇单甲醚,0.25mol(28g)叔丁醇钾,封盖,氮气置换三次,搅拌降温至10℃,通入0.3mol(44.7g)三氟溴甲烷,然后升温至50℃反应8小时。反应完毕,将反应液倒入100g冰水混合物中,用150g甲苯萃取,分液,有机相再水洗至中性,浓缩得55.6g产物:4-溴-1-丙氧基-2-三氟甲氧基苯,收率93%,纯度92%。



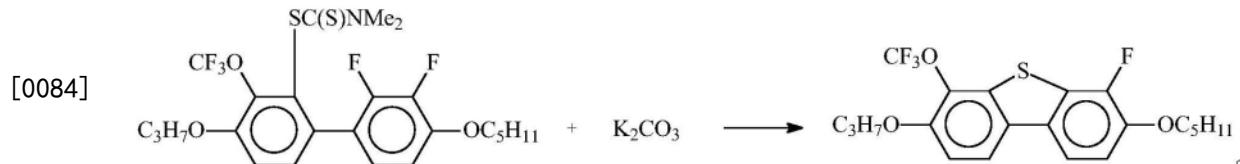
[0079] 2.2L三口瓶中,加入360g纯水,0.52mol(71.8g)无水碳酸钾,搅拌溶清,加入600ml甲苯,0.22mol(53.7g)4-戊氧基-2,3-二氟苯硼酸,0.2mol(59.8g)4-溴-1-丙氧基-2-三氟甲氧基苯粗品,氮气置换三次,加入4-戊氧基-2,3-二氟苯硼酸和4-溴-1-丙氧基-2-三氟甲氧基苯粗品总质量0.1%倍质量的四三苯基磷钯,再氮气置换三次,搅拌加热至65℃反应10h,中控合格后,补加300ml甲苯萃取分液,有机相水洗至中性,浓缩,粗品结晶三次,得66.9g产物:三氟甲氧基联苯衍生物,收率80%,纯度99.2%。



[0081] 3. 向1L三口瓶中,加入0.2mol(83.6g)三氟甲氧基联苯衍生物,780ml四氢呋喃,氮气置换三次,搅拌降温至-50℃,滴加0.25mol(100ml)正丁基锂,保温搅拌3小时后,分批加入0.25mol(60g)硫化试剂,控温-45℃,加完保温反应3小时。然后将反应液倒入200g水中,用10wt%稀盐酸调节pH值至6~7,加入200ml甲基叔丁基醚萃取分液,有机相水洗二次至中性,浓缩,得产物:三氟甲氧基联苯类硫化物102g,收率95%,纯度80%。

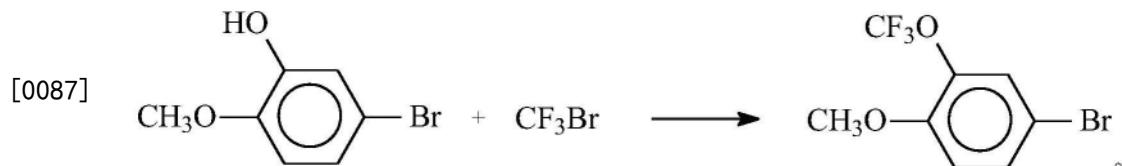


[0083] 4. 向1L三口瓶中,加入400ml甲苯,0.2mol(107.4g)三氟甲氧基联苯类硫化物,氮气置换三次,加入55.2g(0.4mol)碳酸钾,然后加热至70℃反应12小时,中控合格后,加入甲苯100ml和水100ml,洗涤分液,有机相用水洗至中性,浓缩,结晶四次,得产物:三氟甲氧基苯并噻吩化合物68.8g,收率80%,纯度99.6%。

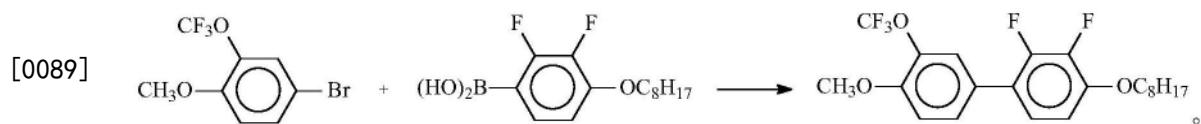


[0085] 实施例3:

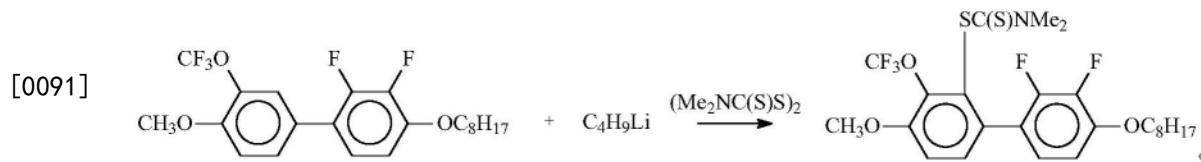
[0086] 1. 向1000ml高压釜中,加入0.2mol(40.6g)5-溴-2-甲氧基苯酚,500ml丁酮,0.2mol(65.2g)碳酸铯,封盖,氮气置换三次,搅拌降温至0℃,通入0.3mol(44.7g)三氟溴甲烷,然后升温至45℃反应12小时。反应完毕,将反应液倒入100g冰水混合物中,用150g石油醚萃取,分液,有机相再水洗至中性,浓缩得50.9g产物:4-溴-1-甲氧基-2-三氟甲氧基苯,收率94%,纯度93%。



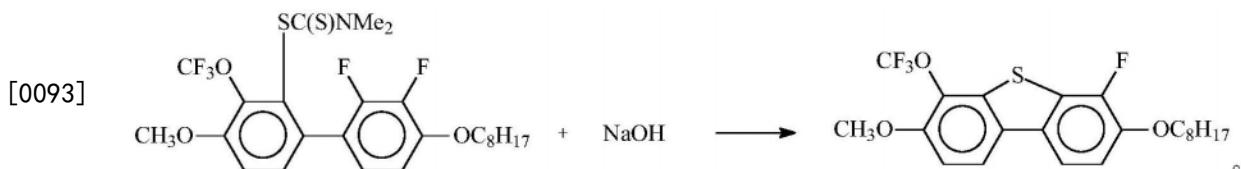
[0088] 2.2L三口瓶中,加入360g纯水,0.52mol(71.8g)无水碳酸钾,搅拌溶清,加入600ml甲苯,0.22mol(62.9g)4-辛氧基-2,3-二氟苯硼酸,0.2mol(54.2g)4-溴-1-甲氧基-2-三氟甲氧基苯粗品,氮气置换三次,加入4-辛氧基-2,3-二氟苯硼酸和4-溴-1-甲氧基-2-三氟甲氧基苯粗品总质量0.2%倍质量的四三苯基磷钯,再氮气置换三次,搅拌加热至70℃反应12h,中控合格后,补加300ml甲苯萃取分液,有机相水洗至中性,浓缩,粗品结晶三次,得67.4g产物:三氟甲氧基联苯衍生物,收率78%,纯度99.2%。



[0090] 3. 向1L三口瓶中,加入0.2mol(86.4g)三氟甲氧基联苯衍生物,780ml四氢呋喃,氮气置换三次,搅拌降温至-50℃,滴加0.25mol(100ml)正丁基锂,保温搅拌3小时后,分批加入0.25mol(60g)硫化试剂,控温-40℃,加完保温反应3小时。然后将反应液倒入200g水中,用15wt%稀盐酸调节pH值至6~7,加入200ml乙二醇二甲醚萃取分液,有机相水洗二次至中性,浓缩,得产物:三氟甲氧基联苯类硫化物105.8g,收率96%,纯度80%。

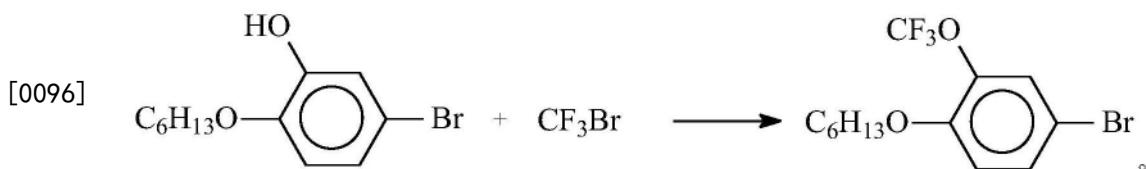


[0092] 4. 向1L三口瓶中,加入400ml甲基叔丁基醚,0.2mol(110.2g)三氟甲氧基联苯类硫化物,氮气置换三次,加入56g(1mol)氢氧化钾,然后加热至55℃,回流反应12小时,中控合格后,加入甲苯100ml和水100ml,洗涤分液,有机相用水洗至中性,浓缩,结晶四次,得产物:三氟甲氧基苯并噻吩化合物71.1g,收率80%,纯度99.4%。

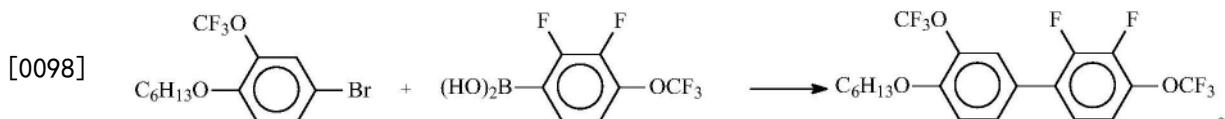


[0094] 实施例4：

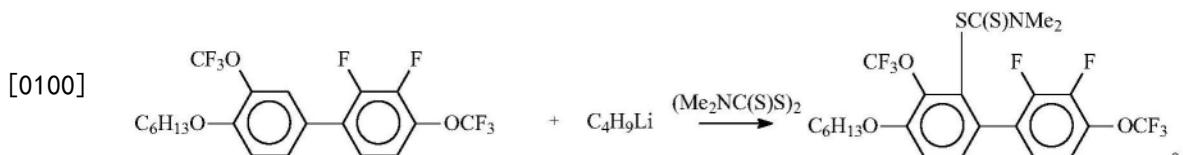
[0095] 1. 向1000ml高压釜中,加入0.2mol(54.6g)5-溴-2-己氧基苯酚,600ml异丙醇,0.3mol(16.8g)氢氧化钾,封盖,氮气置换三次,搅拌降温至10℃,通入0.4mol(59.6g)三氟溴甲烷,然后升温至55℃反应10小时。反应完毕,将反应液倒入100g冰水混合物中,用150g环己烷萃取,分液,有机相再水洗至中性,浓缩得64.8g产物:4-溴-1-己氧基-2-三氟甲氧基苯,收率95%,纯度93%。



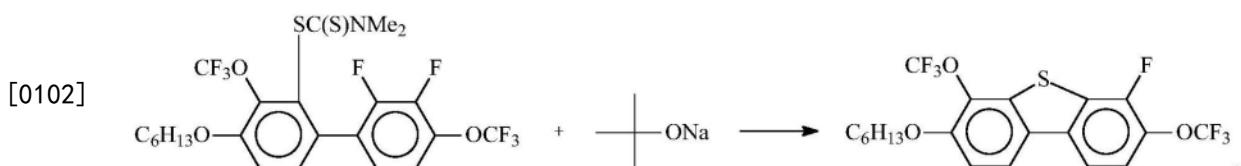
[0097] 2.2L三口瓶中,加入360g纯水,0.52mol(71.8g)无水碳酸钾,搅拌溶清,加入600ml甲苯,0.22mol(53.2g)4-三氟甲氧基-2,3-二氟苯硼酸,0.2mol(68.2g)4-溴-1-己氧基-2-三氟甲氧基苯粗品,氮气置换三次,加入4-三氟甲氧基-2,3-二氟苯硼酸和4-溴-1-己氧基-2-三氟甲氧基苯粗品总质量0.1%倍质量的四三苯基磷钯,再氮气置换三次,搅拌加热至70℃反应12h,中控合格后,补加300ml甲苯萃取分液,有机相水洗至中性,浓缩,粗品结晶三次,得73.3g产物:三氟甲氧基联苯衍生物,收率80%,纯度99.5%。



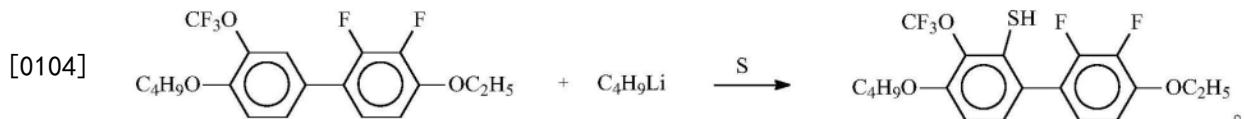
[0099] 3. 向1L三口瓶中,加入91.6g(0.2mol)三氟甲氧基联苯衍生物,780ml四氢呋喃,氮气置换三次,搅拌降温至-50℃,滴加100ml(0.25mol)叔丁基锂,保温搅拌2小时后,分批加入60g(0.25mol)硫化试剂,控温-45℃,加完保温反应2小时。然后将反应液倒入200g水中,用10wt%稀盐酸调节pH值至6~7,加入200ml甲苯萃取分液,有机相水洗二次至中性,浓缩,得产物:三氟甲氧基联苯类硫化物108.5g,收率94%,纯度82%。



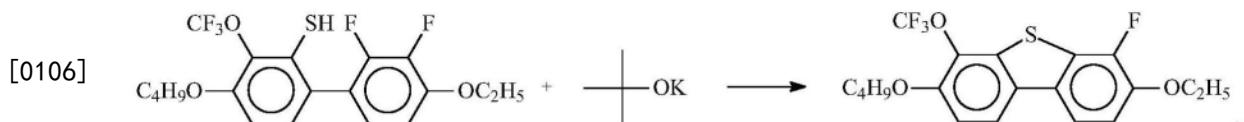
[0101] 4. 向1L三口瓶中,加入400ml四氢呋喃,0.2mol(101.8g)三氟甲氧基联苯类硫化物,氮气置换三次,加入0.6mol(57.6g)叔丁醇钠,然后加热至66℃,回流反应8小时,中控合格后,加入甲苯100ml和水100ml,洗涤分液,有机相用水洗至中性,浓缩,结晶四次,得产物:三氟甲氧基苯并噻吩化合物76.1g,收率81%,纯度99.6%。



[0103] 对比例1:



[0105] 向1L三口瓶中,加入78g(0.2mol)三氟甲氧基联苯衍生物,780ml四氢呋喃,氮气置换三次,搅拌降温至-50℃,滴加100ml(0.25mol)叔丁基锂,保温搅拌1小时后,分批加入0.3mol硫磺,控温-40℃,加完保温反应1小时。然后将反应液倒入200g水中,用15wt%稀盐酸调节pH值至6~7,加入200ml甲苯萃取分液,有机相水洗二次至中性,浓缩,得产物:三氟甲氧基联苯类硫酚38.0g,收率45%,纯度70%,产物有较大地气味。



[0107] 向1L三口瓶中,加入400ml四氢呋喃,0.2mol(84.4g)三氟甲氧基联苯类硫酚,氮气置换三次,加入0.25mol(28g)叔丁醇钾,然后加热至回流反应8小时,中控合格后,加入甲苯100ml和水100ml,洗涤分液,有机相用水洗至中性,浓缩,结晶四次,得产物:三氟甲氧基苯并噻吩化合物20.2g,收率25%,纯度99.3%。反应的总收率为11.25%。

[0108] 从以上的描述中,可以看出,本发明上述的实施例实现了如下技术效果:通过上述四步反应:醚化反应、偶联反应、取代反应、合环反应,总收率能够达到55%以上。而且采用的含氟原料为三氟溴甲烷,其成本较低,性质稳定,毒性较小;采用的含硫原料硫化试剂易得,反应收率高,中间产物的气味小。

[0109] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。