



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105237384 B

(45)授权公告日 2017.06.30

(21)申请号 201510750325.6

(22)申请日 2015.11.06

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105237384 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(73)专利权人 上海万溯化学有限公司  
地址 201417 上海市奉贤区楚工路388号  
专利权人 上海康鹏科技有限公司

(72)发明人 许智 王少波 孙中岳 杜卫平

(74)专利代理机构 上海光华专利事务所 31219  
代理人 严晨 许亦琳

(51)Int.Cl.  
C07C 49/813(2006.01)  
C07C 45/45(2006.01)

(56)对比文件

CN 104520293 A,2015.04.15,说明书第26-29页.

WO 2013/184698 A1,2013.12.12,第56-58页.

John O. Link et al..Discovery of Ledipasvir (GS-5885): A Potent, Once-Daily Oral NS5A Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection.《Journal of medicinal chemistry》.2013,第57卷第2033-2046页.

审查员 崔艳

权利要求书4页 说明书14页

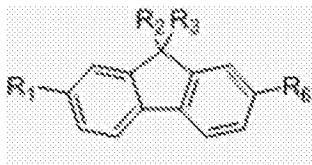
(54)发明名称

一种多取代茚衍生物的制备方法

(57)摘要

本发明涉及有机合成领域,特别是涉及一种多取代茚衍生物的制备方法及其用途。本发明提供一种多取代茚衍生物的制备方法,包括如下步骤:(1)氯化反应;(2)氟化反应;(3)碘化反应;(4)格氏反应。本发明所提供的多取代茚衍生物的制备方法,原料易得廉价、生产成本低、反应条件温和、杂质少、产物纯化操作简便、产品纯度高、质量稳定,通过精制得到的多取代茚衍生物的含量均大于99%,完全适合大规模工业化生产。

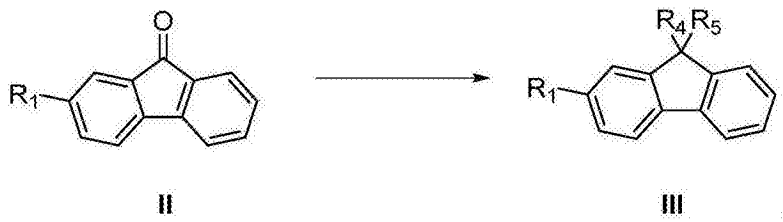
1. 一种多取代茚衍生物的制备方法,所述多取代茚衍生物的结构如式I所示,



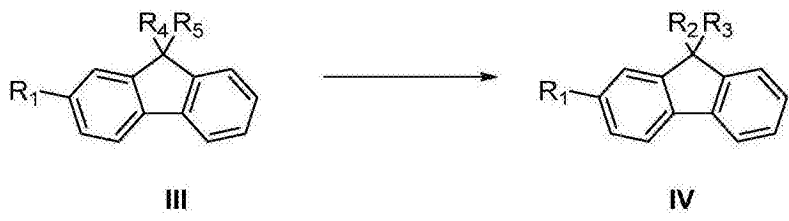
I

所述多取代茚衍生物的制备方法具体包括如下步骤:

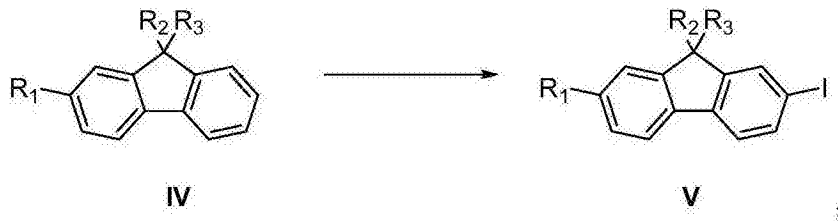
(1) 氯化反应:将式II化合物与氯化试剂进行反应,生成式III化合物,反应方程式如下:



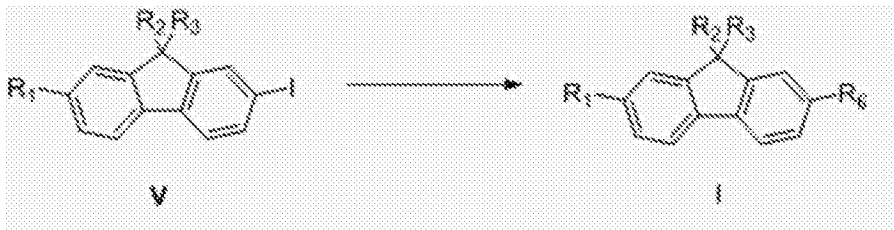
(2) 氟化反应:将式III化合物与氟化试剂进行反应,生成式IV化合物,反应方程式如下:



(3) 碘化反应:将式IV化合物与碘化试剂进行反应,生成式V化合物,反应方程式如下:



(4) 格氏反应:将式V化合物进行格氏交换,再与酰胺反应获得式I化合物,反应方程式如下:



其中,R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基;R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地选自F;R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>独立地选自Cl;R<sub>6</sub>独立地选自乙酰基、丙酰基、氯乙酰基。

2. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述烷基为直链或支链的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,所述烷氧基为直链或支链的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

3. 如权利要求2所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述烷基选自甲

基、乙基、丙基或异丙基,所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基,所述芳基选自苯基,所述芳氧基选自苯氧基。

4.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,氯化反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

5.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应溶剂与化合物II的质量比为:0~20:1。

6.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应溶剂为有机溶剂。

7.如权利要求6所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应溶剂为含卤素或者不含卤素的烷烃或者芳烃。

8.如权利要求7所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应溶剂为二氯甲烷,三氯甲烷,1,2-二氯乙烷,甲苯,三氟甲苯,对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。

9.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,氯化试剂选自三氯氧磷、二氯亚砷、五氯化磷中的一种或多种的组合。

10.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,氯化试剂为三氯氧磷和五氯化磷的组合,两者的质量比为三氯氧磷:五氯化磷=0.5-20:1。

11.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,氯化试剂与式II化合物的摩尔比为1~4:1。

12.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应温度为20~150℃。

13.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应温度为50~120℃。

14.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应完成后后处理的具体方法为:回收氯化试剂,并在反应体系中加入适量有机溶剂溶清,加水淬灭后静置分层,收集有机相并脱溶后即得式III化合物。

15.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,氟化反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

16.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应溶剂为有机溶剂。

17.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应溶剂为四氢呋喃类或者含卤素的芳香烃。

18.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应溶剂为四氢呋喃,甲基四氢呋喃,三氟甲苯,对氯三氟甲苯中的一种或多种的组合。

19.如权利要求1所述的一种多取代苄衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应溶剂与化合物III的质量比为:2~20:1。

20. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,氟化试剂选自HF、3HF·Et<sub>3</sub>N、7HF·Py中的一种或多种组合。

21. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,通过在反应体系中通入氟化试剂气体的方式加入氟化试剂。

22. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,氟化试剂与式III化合物的摩尔比为2~10:1。

23. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应温度为0~100℃。

24. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应温度为10~30℃。

25. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,氟化反应在无催化剂存在的条件下进行。

26. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,氟化反应在催化剂存在的条件下进行,所述催化剂选自SbCl<sub>5</sub>、MoCl<sub>5</sub>、FeCl<sub>3</sub>中的一种或多种的组合,催化剂与化合物III的摩尔比为0.0001~0.05:1。

27. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,反应完成后后处理的具体方法为:去除反应体系中的氟化试剂,浓缩、打浆纯化后,即得式IV化合物。

28. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,碘化反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

29. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,反应溶剂选自二氯甲烷,三氯甲烷,1,2-二氯甲烷,四氢呋喃,甲苯,三氟甲苯,对氯三氟甲苯,乙酸,硫酸,水中的一种或多种的组合。

30. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,反应溶剂为乙酸与硫酸水溶液的混合液,乙酸与硫酸水溶液的质量比为1.5-2.5:1,硫酸的浓度为40wt%-60wt%。

31. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,反应溶剂与化合物IV的质量比为2~50:1。

32. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,反应溶剂与化合物IV的质量比为3~20:1。

33. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述碘化试剂选自I<sub>2</sub>、KIO<sub>3</sub>、NaIO<sub>4</sub>、NIS中的一种或多种的组合。

34. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述碘化试剂为I<sub>2</sub>和KIO<sub>3</sub>的组合,两者的质量比为I<sub>2</sub>:KIO<sub>3</sub>=2-5:1。

35. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,碘化试剂与式IV化合物的摩尔比为0.2~1:1。

36. 如权利要求1所述的一种多取代茆衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述碘化反应的反应温度为20~120℃。

37. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述碘化反应的反应温度为50~90℃。

38. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,反应完成后后处理的具体方法为:将反应液冷却、固液分离,所得固体打浆纯化即得式V化合物。

39. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,格氏反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

40. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,反应溶剂选自四氢呋喃,甲基四氢呋喃,甲苯中的一种或多种的组合。

41. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,反应溶剂为四氢呋喃和甲苯的组合,两者的质量比为四氢呋喃:甲苯=0.1-10:1。

42. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,反应溶剂与式V化合物的质量比为:5:1~50:1。

43. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,所述格氏交换使用格氏试剂,所述式V化合物与格氏试剂的摩尔用量比为1:1-1.5。

44. 如权利要求43所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,所述格氏试剂选自异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或多种的组合。

45. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,酰胺选自2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺、N-甲氧基-N-甲基乙酰胺、N-甲氧基-N-甲基丙酰胺中的一种或多种的组合。

46. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,酰胺与式V化合物的摩尔比为1~2:1。

47. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,反应温度为-10~20℃。

48. 如权利要求1所述的一种多取代茚衍生物的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,反应完成后后处理的具体方法为:将反应液淬灭,并使用有机溶剂萃取,萃取所得有机相脱溶、重结晶后即得式I化合物。

## 一种多取代茚衍生物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,特别是涉及一种多取代茚衍生物的制备方法及其用途。

### 背景技术

[0002] 多取代茚衍生物是一种重要的药物化学中间体,尤其可用于制备法国著名医药公司吉利德公司最新研制成功的治疗丙型肝炎新药来地帕韦(Ledipasvir)。

[0003] 丙型肝炎,是一种由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎,主要经输血、针刺、吸毒等传播,可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌,严重危及人类的健康和生命。

[0004] 据世界卫生组织公布的数据,全球约有1.8亿人感染了丙型肝炎病毒,每年新发丙肝约3.5万例。另自第三届“清华-杨森公共健康日”获悉,我国丙肝病毒携带者约4500万,占全球总数的四分之一。

[0005] 据了解,中国的丙肝患者多出生于上世纪60年代,正处于五六十岁的年龄段。究其原因,一方面是当时的卫生条件比较差,婴幼儿在简陋的乡村诊所接受输血、针刺等医疗行为时,感染率高;另一方面是由于丙肝病毒缺乏疫苗,一旦卫生条件不够造成传播,便在短时间内成集中爆发趋势。因此,治疗丙肝的高端药物在国内医药市场需求很大。

[0006] 目前国内对丙肝抗病毒治疗的标准方案是聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林,治愈率约为50%~70%。但干扰素属于间接作用,容易引起流感样症状、血细胞减少、精神异常、自身免疫性疾病、肾脏损害等副作用,部分患者抗药性大,治疗丙肝的效果始终不尽如人意。

[0007] 前文所说的来地帕韦(Ledipasvir)是一种非结构性蛋白5A(NS5A)抑制剂,它与索非布韦(Sofosbuvir)进行联用,在治疗丙型肝炎领域的临床效果非常显著。

[0008] 2014年10月,FDA批准了吉利德公司目前最新的丙肝治疗药物——二联复方制剂Harvoni(R)(ledipasvir 90mg/sofosbuvir 400mg),该复方制剂采用全口服一天一片的简单服用方式,治疗周期约为8周,在临床实验中对1型丙肝患者的有效治愈率达95%以上。因此,复方制剂Harvoni还获得了美国优先评审及突破性疗法认定,将非结构性蛋白5A(NS5A)抑制剂来地帕韦(Ledipasvir)与核苷酸类物聚合酶索非布韦(Sofosbuvir)合二为一。这一突破性的发明,带动了Harvoni复方制剂的大量市场需求,同时也带动了来地帕韦(Ledipasvir)的市场需求,市场前景非常看好。

[0009] 目前,国际上对于来地帕韦(Ledipasvir)的制备方法报道并不多见,对于其关键中间体——多取代茚衍生物的制备方法更是少之又少。

[0010] 在US2013324496和US2013324740中报道的合成多取代茚衍生物的方法,主要合成路线均是以溴取代茚为原料,经碘化、氟化、格氏反应后得到多取代茚衍生物。

[0011] 上述制备工艺的主要缺陷是:

[0012] 1、氟化反应中所用到试剂NFSI较贵,生产成本较高。

[0013] 2、氟化反应中使用LiHMDS来进行氟化,氟化反应不易完全,易产生脱氟的杂质,且LiHMDS易燃易爆,不适合工业化生产。

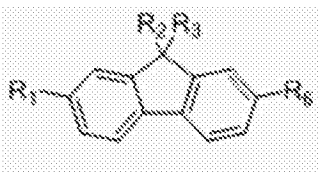
[0014] 3、氟化反应温度需要在零下78摄氏度下超低温反应,对反应设备要求非常高,安全性差,不适宜大规模生产。

[0015] 因此,本领域迫切需要一种新的多取代茚衍生物的制备方法。

### 发明内容

[0016] 鉴于以上所述现有技术的缺点,本发明的目的在于提供一种新的多取代茚衍生物的制备方法及其用途,用于解决现有技术中的问题。

[0017] 为实现上述目的及其他相关目的,本发明第一方面提供一种多取代茚衍生物的制备方法,所述多取代茚衍生物的结构如式I所示,

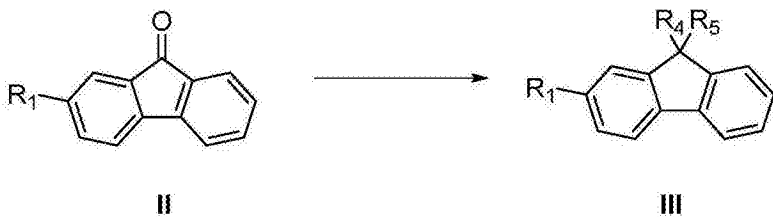


[0018]

I

[0019] 所述多取代茚衍生物的制备方法具体包括如下步骤:

[0020] (1) 氯化反应:将式II化合物与氯化试剂进行反应,生成式III化合物,反应方程式如下:

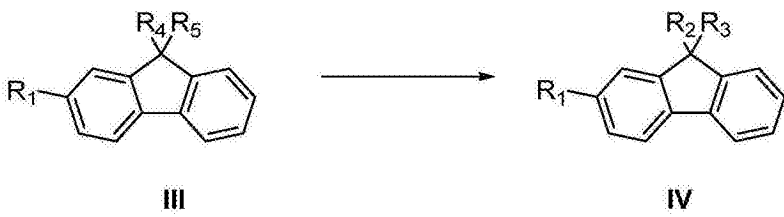


[0021]

II

III

[0022] (2) 氟化反应:将式III化合物与氟化试剂进行反应,生成式IV化合物,反应方程式如下:

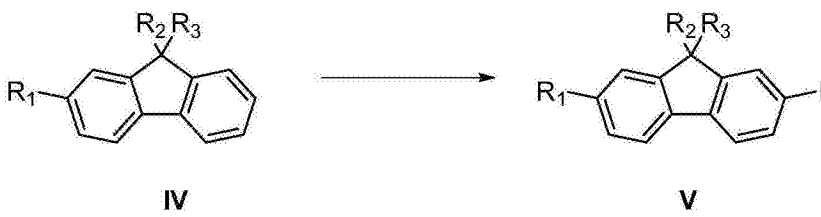


[0023]

III

IV

[0024] (3) 碘化反应:将式IV化合物与碘化试剂进行反应,生成式V化合物,反应方程式如下:



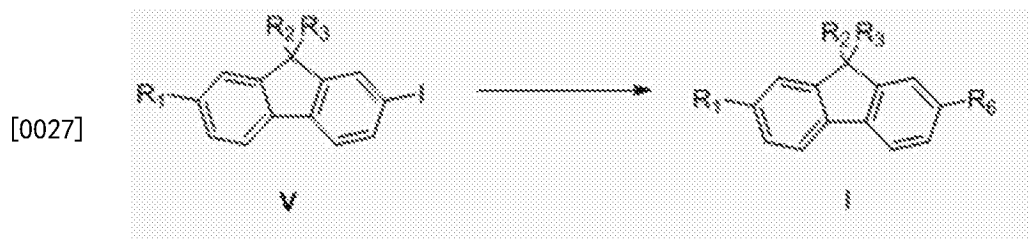
[0025]

IV

V

[0026] (4) 格氏反应:将式V化合物进行格氏交换,再与酰胺反应获得式I化合物,反应方

程式如下：



[0028] 其中,  $R_1$  独立地选自 H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等;  $R_2$  和  $R_3$  独立地选自 F;  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 Cl;  $R_6$  独立地选自乙酰基、丙酰基、氯乙酰基。

[0029] 优选的, 所述烷基选自直链或支链的 C1-C3 烷基。

[0030] 更优选的, 所述烷基选自甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0031] 优选的, 所述烷氧基选自直链或支链的 C1-C3 烷氧基。

[0032] 更优选的, 所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

[0033] 优选的, 所述芳基选自苯基。

[0034] 优选的, 所述芳氧基选自苯氧基。

[0035] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 氯化反应在气体保护的条件下进行, 所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

[0036] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 反应溶剂与化合物 II 的质量比为: 0~20:1。

[0037] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 反应溶剂为有机溶剂, 更优选为含卤素或者不含卤素的烷烃或者芳烃, 进一步优选为二氯甲烷, 三氯甲烷, 1,2-二氯乙烷, 甲苯, 三氟甲苯, 对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。

[0038] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 氯化试剂选自三氯氧磷、二氯亚砷、五氯化磷中的一种或多种的组合。

[0039] 更优选的, 所述步骤 (1) 中, 氯化试剂为三氯氧磷和五氯化磷的组合, 两者的质量比为三氯氧磷:五氯化磷=0.5-20:1。

[0040] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 氯化试剂与式 II 化合物的摩尔比为 1~4:1。

[0041] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 反应温度为 20~150℃, 优选为 50~120℃。

[0042] 优选的, 所述步骤 (1) 中, 反应完成后后处理的具体方法为: 回收氯化试剂, 并在反应体系中加入适量有机溶剂, 加水淬灭后静置分层, 收集有机相并脱溶后即得式 III 化合物。

[0043] 优选的, 所述步骤 (2) 中, 氟化反应在气体保护的条件下进行, 所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。

[0044] 优选的, 所述步骤 (2) 中, 反应溶剂为有机溶剂, 更优选为四氢呋喃类或者含卤素的芳香烃, 进一步优选为四氢呋喃, 甲基四氢呋喃, 三氟甲苯, 对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。

[0045] 优选的, 所述步骤 (2) 中, 反应溶剂与化合物 III 的质量比为: 2~20:1。

[0046] 优选的, 所述步骤 (2) 中, 氟化试剂选自 HF、3HF·Et<sub>3</sub>N、7HF·Py 中的一种或多种组合。

[0047] 优选的, 所述步骤 (2) 中, 通过在反应体系中通入氟化试剂气体的方式加入氟化试剂。

- [0048] 优选的,所述步骤(2)中,氟化试剂与式III化合物的摩尔比为2~10:1。
- [0049] 优选的,所述步骤(2)中,反应温度为0~100℃,优选为10~30℃。
- [0050] 优选的,所述步骤(2)中,氟化反应在无催化剂存在的条件下进行。
- [0051] 优选的,所述步骤(2)中,氟化反应在催化剂存在的条件下进行,所述催化剂选自SbCl<sub>5</sub>,MoCl<sub>5</sub>,FeCl<sub>3</sub>中的一种或多种的组合,催化剂与化合物III的摩尔比为0.0001~0.05:1。
- [0052] 优选的,所述步骤(2)中,反应完成后后处理的具体方法为:去除反应体系中的氟化试剂,浓缩、打浆纯化后,即得式IV化合物。
- [0053] 优选的,所述步骤(3)中,碘化反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。
- [0054] 优选的,所述步骤(3)中,反应溶剂选自二氯甲烷,三氯甲烷,1,2-二氯甲烷,四氢呋喃,甲苯,三氟甲苯,对氯三氟甲苯,乙酸,硫酸,水中的一种或多种的组合,更优选的,反应溶剂为乙酸与硫酸水溶液的混合液,乙酸与硫酸水溶液的质量比为1.5-2.5:1,硫酸的浓度为40wt%-60wt%。
- [0055] 优选的,所述步骤(3)中,反应溶剂与化合物IV的质量比为2~50:1,优选为3~20:1。
- [0056] 优选的,所述步骤(3)中,所述碘化试剂选自I<sub>2</sub>、KIO<sub>3</sub>、NaIO<sub>4</sub>、NIS中的一种或多种的组合,更优选的,所述碘化试剂为I<sub>2</sub>和KIO<sub>3</sub>的组合,两者的优选质量比为I<sub>2</sub>:KIO<sub>3</sub>=2-5:1。
- [0057] 优选的,所述步骤(3)中,所述碘化试剂中碘含量与式IV化合物的摩尔比为:碘:式IV化合物=1.1-2.0:1。
- [0058] 优选的,所述步骤(3)中,所述碘化反应的反应温度为20~120℃,优选为50~90℃。
- [0059] 优选的,所述步骤(3)中,反应完成后后处理的具体方法为:将反应液冷却、固液分离,所得固体打浆纯化即得式V化合物。
- [0060] 优选的,所述步骤(4)中,格氏反应在气体保护的条件下进行,所述气体保护使用氮气、惰性气体中的一种或多种的组合。
- [0061] 优选的,所述步骤(4)中,反应溶剂选自四氢呋喃,甲基四氢呋喃,甲苯中的一种或多种的组合,优选的,所述反应溶剂为四氢呋喃和甲苯的组合,两者的质量比为四氢呋喃:甲苯=0.1-10:1。
- [0062] 优选的,所述步骤(4)中,反应溶剂与式V化合物的质量比为:5:1~50:1。
- [0063] 优选的,所述步骤(4)中,所述格氏交换使用格氏试剂,所述式V化合物与格氏试剂的优选用量比(摩尔比)为1:1-1.5,所述格氏试剂优选选自异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或多种的组合。
- [0064] 优选的,所述步骤(4)中,酰胺选自2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺、N-甲氧基-N-甲基乙酰胺、N-甲氧基-N-甲基丙酰胺中的一种或多种的组合。
- [0065] 优选的,所述步骤(4)中,酰胺与式V化合物的摩尔比为1~2:1。
- [0066] 优选的,所述步骤(4)中,反应温度为-10~20℃。
- [0067] 优选的,所述步骤(4)中,反应完成后后处理的具体方法为:将反应液淬灭,并使用有机溶剂萃取,萃取所得有机相脱溶、重结晶后即得式I化合物。

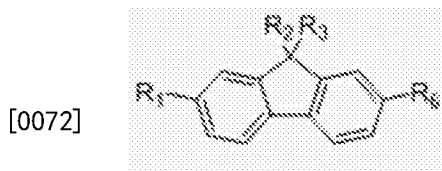
[0068] 本发明第二方面提供所述多取代茚衍生物的制备方法在制备多取代茚衍生物中的用途。

[0069] 如上所述,本发明所提供的多取代茚衍生物的制备方法,具有以下有益效果:本发明所提供的多取代茚衍生物的制备方法原料易得廉价、生产成本低、反应条件温和、杂质少、产物纯化操作简便、产品纯度高、质量稳定,通过精制得到的多取代茚衍生物的含量均大于99%,完全适合大规模工业化生产。

### 具体实施方式

[0070] 本发明发明人通过深入研究,发现了一种新的多取代茚衍生物的制备方法,本发明所提供的多取代茚衍生物的制备方法,所述制备方法具有原料易得廉价,反应条件温和,杂质少,产物纯化简单,产品纯度高,适合工业化生产等优点,在此基础上完成了本发明。

[0071] 本发明提供一种多取代茚衍生物的制备方法,所述制备方法以式II化合物为原料,经过氯化反应、氟化反应、碘化反应和格式反应,制备获得多取代茚衍生物,所述多取代茚衍生物的结构如式I所示:



(I)

[0073] 其中, $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等; $R_2$ 和 $R_3$ 独立地选自F; $R_6$ 独立地选自乙酰基、丙酰基、氯乙酰基;

[0074] 进一步的,本发明中,所述烷基优选为直链或支链的C1-C3烷基,更优选为甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0075] 所述烷氧基优选为直链或支链的C1-C3烷氧基,更优选为甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基;

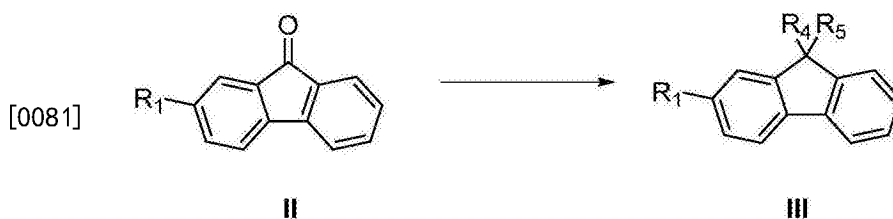
[0076] 所述的芳基具体指具有至少一个芳香环的环体系,但没有杂原子,所述芳基优选为苯基;

[0077] 所述的芳氧基具体指氧与具有至少一个芳香环的环体系键合所形成的基团,所述芳氧基优选为苯氧基。

[0078] 在本发明一实施例中, $R_1$ 为Cl或Br, $R_2$ 和 $R_3$ 独立地选自F; $R_6$ 独立地选自乙酰基、丙酰基、氯乙酰基。

[0079] 所述多取代茚衍生物的制备方法具体包括如下步骤:

[0080] (1) 氯化反应:将式II化合物与氯化试剂进行反应,生成式III化合物,反应方程式如下:



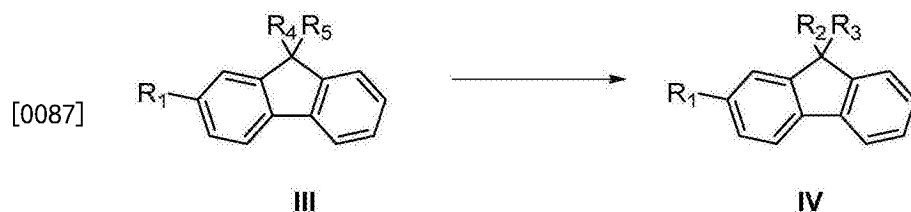
[0082] 其中,  $R_1$  独立地选自 H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等;  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 Cl;

[0083] 在本发明的氯化反应中, 将式 II 化合物与氯化试剂进行反应, 获得式 III 化合物, 反应优选在气体保护的条件下进行, 所述气体保护可使用的气体包括但不限于氮气、氩气等惰性气体等中的一种或多种的组合。所述氯化反应可不使用反应溶剂, 也可在反应溶剂中进行, 所述反应溶剂优选为有机溶剂, 更优选为含卤素或者不含卤素的烷烃或者芳香烃, 具体可使用的反应溶剂包括但不限于二氯甲烷, 三氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 甲苯, 三氟甲苯, 对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。本领域技术人员可根据反应溶剂的种类、工艺条件和使用环境, 调整反应溶剂的用量, 具体的使用比例可以为: 有机溶剂与化合物 II 的质量比为: 0~20:1, 使用溶剂时, 有机溶剂与化合物 II 的优选质量比为: 2~20:1, 但是从经济性的角度考虑, 优选为不使用反应溶剂。

[0084] 在本发明的氯化反应中, 所述氯化试剂优选选自三氯氧磷、二氯亚砷、五氯化磷中的一种或多种的组合, 更优选为三氯氧磷、五氯化磷中的一种或多种的组合, 在本发明一优选实施例中, 所述氯化试剂为三氯氧磷和五氯化磷的组合, 两者的优选质量比为三氯氧磷: 五氯化磷 = 0.5-20:1。所述氯化反应中, 氯化试剂相对于式 II 化合物过量, 优选的摩尔比范围为氯化试剂: 式 II 化合物 = 1~4:1, 在本发明优选实施例中, 氯化试剂与式 II 化合物的摩尔比为 1.6~2:1。所述氯化反应的反应温度为 20~150°C, 优选为 50~120°C, 本领域技术人员可根据工艺条件和反应进程调整反应时间, 在本发明一优选实施例中, 通过气相色谱法判断氯化反应的反应进程。

[0085] 在本发明的氯化反应中, 反应完成后后处理的具体方法为: 回收氯化试剂, 并在反应体系中加入适量有机溶剂, 加水淬灭后静置分层, 收集有机相并脱溶后即得式 III 化合物。本领域技术人员可根据工艺条件选择合适的有机溶剂, 具体可使用的有机溶剂包括但不限于二氯甲烷, 三氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 甲苯, 三氟甲苯, 对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。在本发明一优选实施例中, 回收氯化试剂的方法为常压蒸馏, 加入适量有机溶剂使反应体系溶清, 溶清时所使用的有机溶剂为甲苯、三氟甲苯、对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。

[0086] (2) 氟化反应: 将式 III 化合物与氟化试剂进行反应, 生成式 IV 化合物, 反应方程式如下:



[0088] 其中,  $R_1$  独立地选自 H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等;  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 Cl;  $R_2$  和  $R_3$  独立地选自 F;

[0089] 在本发明的氟化反应中, 将式 III 化合物与氟化试剂进行反应, 获得式 IV 化合物, 反应优选在气体保护的条件下进行, 所述气体保护可使用的气体包括但不限于氮气、氩气等惰性气体等中的一种或多种的组合。所述氟化反应优选在反应溶剂中进行, 所述反应溶剂优选为有机溶剂, 更优选为四氢呋喃类或者含卤素的芳香烃, 具体可使用的反应溶剂包

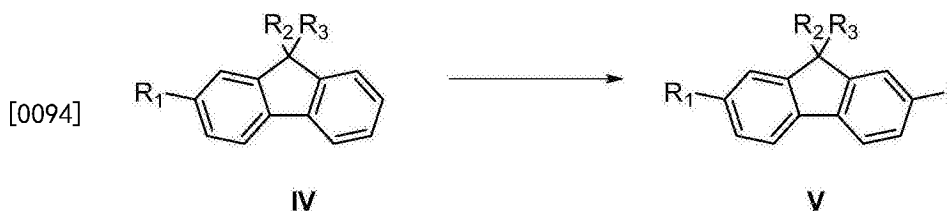
括但不限于四氢呋喃,甲基四氢呋喃,三氟甲苯,对氯三氟甲苯中的一种或多种组合。在本发明一优选实施例中,所述反应溶剂为三氟甲苯、对氯三氟甲苯中的一种或多种的组合。本领域技术人员可根据反应溶剂的种类、工艺条件和使用环境,调整反应溶剂的用量,具体的使用比例可以为:有机溶剂与化合物III的质量比为:2~20:1。

[0090] 在本发明的氟化反应中,所述氟化试剂优选选自HF、3HF·Et<sub>3</sub>N、7HF·Py中的一种或多种组合,所述氟化试剂相对于式III化合物过量,优选的摩尔比范围为氟化试剂中HF含量:式III化合物=2~10:1。在本发明一优选实施例中,通过在反应体系中通入HF气体或将3HF·Et<sub>3</sub>N、7HF·Py加入反应体系的方式加入氟化试剂,本领域技术人员可根据反应进程控制氟化试剂的通入量。所述氟化反应的反应温度为0~100℃,优选为10~30℃,本领域技术人员可根据工艺条件和反应进程调整反应时间,在本发明一优选实施例中,通过气相色谱法判断氟化反应的反应进程。

[0091] 所述催化剂包括但不限于SbCl<sub>5</sub>、MoCl<sub>5</sub>、FeCl<sub>3</sub>中的一种或多种的组合,所述催化剂的用量没有特殊限制,只要不对本发明的发明目的产生限制即可,优选的催化剂使用量为:催化剂与化合物III的摩尔比为0.0001~0.05:1。

[0092] 在本发明的氯化反应中,反应完成后后处理的具体方法为:去除反应体系中的氟化试剂,浓缩、打浆纯化后,即得式IV化合物。本领域技术人员可根据氟化试剂的种类,确定从反应体系中去除氟化试剂的方法。在本发明一优选实施例中,可以采用洗涤或吹扫的方法去除反应体系中的氟化试剂,吹扫的去除方法主要在氟化试剂为气体时采用,具体为氮气吹扫,当氟化试剂为3HF·Et<sub>3</sub>N、7HF·Py时,可采用碱洗的方式去除氟化试剂,具体使用的碱液包括但不限于氢氧化钠水溶液或氢氧化钙水溶液等。所述打浆纯化过程中,本领域技术人员可根据工艺条件和具体物质选择合适的打浆溶剂,优选的打浆溶剂为C5-C7的烷烃或环烷烃中的一种或多种的组合。

[0093] (3) 碘化反应:将式IV化合物与碘化试剂进行反应,生成式V化合物,反应方程式如下:



[0095] 其中,R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等;R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>独立地选自Cl;R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地选自F;

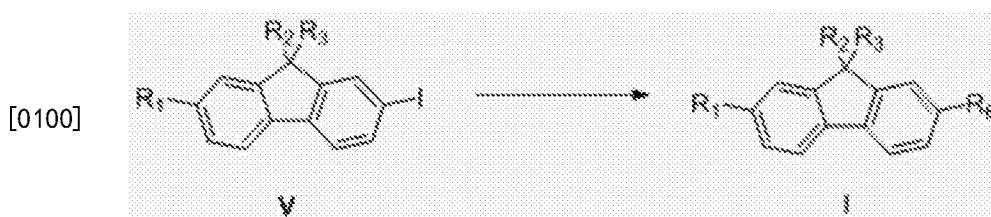
[0096] 在本发明的碘化反应中,将式IV化合物与碘化试剂进行反应,获得式V化合物,反应优选在气体保护的条件下进行,所述气体保护可使用的气体包括但不限于氮气、氩气惰性气体等中的一种或多种的组合。所述碘化反应优选在反应溶剂中进行,本领域技术人员可根据工艺条件选择合适的碘化反应反应溶剂,具体可使用的反应溶剂包括但不限于二氯甲烷,三氯甲烷,1,2-二氯甲烷,四氢呋喃,甲苯,三氟甲苯,对氯三氟甲苯,乙酸,硫酸,水中的一种或多种的组合。在本发明一优选实施例中,所述反应溶剂优选为乙酸与硫酸水溶液的混合液,乙酸与硫酸水溶液的质量比为1.5-2.5:1,硫酸的浓度为40wt%-60wt%。本领域技术人员可根据反应溶剂的种类、工艺条件和使用环境,调整反应溶剂的用量,具体的使用

比例可以为：反应溶剂与化合物IV的质量比为2~50:1，优选为3~20:1。

[0097] 在本发明的碘化反应中，所述碘化试剂优选选自I<sub>2</sub>、KIO<sub>3</sub>、NaIO<sub>4</sub>、NIS中的一种或多种的组合，更优选为I<sub>2</sub>和KIO<sub>3</sub>中的一种或多种的组合。在本发明一优选实施例中，所述碘化试剂为I<sub>2</sub>和KIO<sub>3</sub>的组合，两者的优选质量比为I<sub>2</sub>:KIO<sub>3</sub>=2-5:1。所述碘化反应中，按摩尔比计，所述碘化试剂中碘含量与式IV化合物的摩尔比为：碘：式IV化合物=1.1-2.0:1。所述碘化反应的反应温度为20~120℃，优选为50~90℃，本领域技术人员可根据工艺条件和反应进程调整反应时间，在本发明一优选实施例中，通过气相色谱法判断碘化反应的反应进程。

[0098] 在本发明的氯化反应中，反应完成后后处理的具体方法为：将反应液冷却、固液分离，所得固体打浆纯化即得式V化合物。在本发明一优选实施例中，所得固体用水进行打浆纯化。

[0099] (4) 格氏反应：将式V化合物进行格氏交换，再与酰胺反应获得式I化合物，反应方程式如下：



[0101] 其中，R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基等；R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地选自F；R<sub>6</sub>独立地选自乙酰基、丙酰基、氯乙酰基；

[0102] 在本发明的格氏反应中，先将式V化合物与格氏试剂进行格氏交换，再与活泼酰胺进行反应制备获得式I化合物，反应优选在气体保护的条件下进行，所述气体保护可使用的气体包括但不限于氮气、氩气等惰性气体中的一种或多种的组合。所述格氏反应优选在反应溶剂中进行，所述反应溶剂优选为四氢呋喃，甲基四氢呋喃，甲苯中的一种或多种的组合，更优选为四氢呋喃和甲苯中的一种或多种的组合。在本发明一优选实施例中，所述反应溶剂为四氢呋喃和甲苯的组合，两者的质量比为四氢呋喃：甲苯=0.1-10:1。本领域技术人员可根据反应溶剂的种类、工艺条件和使用环境，调整反应溶剂的用量，优选是使用量为：反应溶剂与式V化合物的质量比为：5~50:1。

[0103] 本发明的格氏反应中，格氏试剂选自异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或多种的组合，所述式V化合物与格氏试剂的优选摩尔用量比为1:1-1.5。活泼酰胺选自2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺，N-甲氧基-N-甲基乙酰胺，N-甲氧基-N-甲基丙酰胺中的一种或多种的组合，所述活泼酰胺相对于式V化合物过量，优选的摩尔比范围为活泼酰胺：式V化合物=1~2:1。所述格氏反应需在低温下进行，优选的反应温度为-10~20℃，本领域技术人员可根据工艺条件和反应进程调整反应时间，在本发明一优选实施例中，通过气相色谱法判断格式反应(包括与格氏试剂的格氏交换、格氏交换所得产物与酰胺的格式反应)的反应进程。

[0104] 在本发明的氯化反应中，反应完成后后处理的具体方法为：将反应液淬灭，并使用有机溶剂萃取，萃取所得有机相脱溶、重结晶后即得式I化合物。本领域技术人员可根据工艺条件以及化合物的种类，确定萃取和重结晶时所使用的溶剂，具体可使用的溶剂包括但不限于：甲苯，乙酸乙酯，醋酸异丙酯，甲醇，乙醇，异丙醇，甲基叔丁基醚，四氢呋喃，甲基四

氢呋喃,三氟甲苯,对氯三氟甲苯,二氯甲烷,氯仿,乙腈,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砷。在本发明一优选实施例中,使用甲苯进行萃取和重结晶。

[0105] 本发明进一步提供所述多取代茚衍生物的制备方法在制备多取代茚衍生物中的用途。

[0106] 本发明所提供的多取代茚衍生物的制备方法原料易得廉价、生产成本低、反应条件温和、杂质少、产物纯化操作简便、产品纯度高、质量稳定,通过精制得到的多取代茚衍生物的含量均大于99%,完全适合大规模工业化生产。

[0107] 以下通过特定的具体实例说明本发明的实施方式,本领域技术人员可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点与功效。本发明还可以通过另外不同的具体实施方式加以实施或应用,本说明书中的各项细节也可以基于不同观点与应用,在没有背离本发明的精神下进行各种修饰或改变。

[0108] 须知,下列实施例中未具体注明的工艺设备或装置均采用本领域内的常规设备或装置。

[0109] 此外应理解,本发明中提到的一个或多个方法步骤并不排斥在所述组合步骤前后还可以存在其他方法步骤或在这些明确提到的步骤之间还可以插入其他方法步骤,除非另有说明;还应理解,本发明中提到的一个或多个设备/装置之间的组合连接关系并不排斥在所述组合设备/装置前后还可以存在其他设备/装置或在这些明确提到的两个设备/装置之间还可以插入其他设备/装置,除非另有说明。而且,除非另有说明,各方法步骤的编号仅为鉴别各方法步骤的便利工具,而非为限制各方法步骤的排列次序或限定本发明可实施的范围,其相对关系的改变或调整,在无实质变更技术内容的情况下,当亦视为本发明可实施的范畴。

[0110] 实施例1

[0111] 1L三口瓶,加入200克2-溴茚酮与200克三氯氧磷,以及300g五氯化磷。加热到80℃~90℃,反应24小时,转化完全。常压回收三氯氧磷。蒸馏至不出液后加入500mL对氯三氟甲苯加热至60℃溶清。另外一个2L三口瓶中加入500mL对氯三氟甲苯和500mL水。将1L反应瓶中溶液趁热淬灭到2L反应瓶中,静置分层,收集下层有机相。上层水相用500mL对氯三氟甲苯萃取一次。合并有机相,用50mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次。浓缩有机相回收对氯三氟甲苯,得到2-溴-9,9-二氯茚220g,GC面积归一法纯度(A%):98%,收率:90.7%。GCMS:279,314。

[0112] 实施例2-6

[0113] 2-溴茚酮、三氯氧磷以及五氯化磷加入有机溶剂中进行反应,有机溶剂的用量和种类如表1所示,其他同实施例1,其结果见表1

[0114] 表1

[0115]

实施例	有机溶剂	溶剂用量	GC 面积归一法纯度 (A%)	收率 (%)
2	二氯甲烷	5:1 相对于 2-溴苄酮 (质量比)	50%	<50%
3	三氯甲烷	同上	55%	<50%
4	1,2-二氯乙烷	同上	58%	<50%
5	甲苯	同上	95%	88%
6	三氟甲苯	同上	96%	89%
7	对氯三氟甲苯	同上	98%	90%

[0116] 实施例8-11

[0117] 将氯化试剂进行改变,其他同实施例1,其结果见表2

[0118] 表2

[0119]

实施例	氯化试剂	用量	GC 面积归一法纯度 (A%)	收率(%)
8	三氯氧磷	500g	<10%	<10%
9	二氯亚砷和五氯化磷	二氯亚砷 455g 五氯化磷 45g	<20%	<20%
10	五氯化磷	500g	<80%	<80%
11	三氯氧磷和五氯化磷	三氯氧磷 118g 五氯化磷 6.24g	98%	90%

[0120] 实施例12-17

[0121] 将氯化试剂与化合物III的用量进行改变,其他同实施例1,其结果见表3

[0122] 表3

[0123]

实施例	氯化试剂与化合物III的摩尔比	GC面积归一法纯度 (A%)
12	1.0:1	70%
13	1.2:1	82%
14	1.4:1	90%
15	1.6:1	98%
16	1.8:1	98%
17	2.0:1	98%

[0124] 实施例18-22

[0125] 将氯化反应温度进行改变,其他同实施例1,其结果见表4

[0126] 表4

[0127]

实施例	反应温度 (°C)	GC面积归一法纯度 (A%)
18	20	<10%
19	50	85%
20	90	98%
21	120	95%

22	150	90%
----	-----	-----

[0128] 实施例23

[0129] 1L氟化装置中,氮气保护下,加入40克的2-溴-9,9-二氯芴和600mL对氯三氟甲苯,然后加入适量FeCl<sub>3</sub>催化剂,在外温10~30℃下通入HF气体反应24h,反应结束,氮气吹扫HF,常压回收对氯三氟甲苯,打浆纯化,得到2-氯-9,9-二氟芴30g,GC面积归一法纯度(A%):>90%,收率>80%。GC-MS:280,282。

[0130] 实施例24-27

[0131] 将氟化溶剂进行改变,其他同实施例23,其结果见表5

[0132] 表5

[0133]

实施例	反应溶剂	用量	GC面积归一法纯度(A%)	收率(%)
24	四氢呋喃	600ml	<50%	<50%
25	甲基四氢呋喃	600ml	<50%	<50%
26	三氟甲苯	600ml	>90%	>80%
27	对氯三氟甲苯	600ml	>90%	>80%

[0134] 实施例28-30

[0135] 将氟化试剂进行改变,其他同实施例23,其结果见表6

[0136] 表6

[0137]

实施例	氟化试剂	投料量(HF的摩尔量相对于2-溴-9,9-二氯芴)	GC面积归一法纯度(A%)	收率(%)	去除方式
28	3HF.Et <sub>3</sub> N	3eq	>90%	>80%	碱洗(5wt%碳酸氢钠水溶液)
29	7HF.Py	3eq	>90%	>80%	碱洗(5wt%氢氧化钙水溶液)
30	HF气体	通入HF气体3eq	>90%	>80%	氮气吹扫(亦可采用碱洗方式)

[0138] 实施例31-34

[0139] 将反应温度进行改变,其他同实施例23,其结果见表7

[0140] 表7

[0141]

实施例	反应内温(℃)	GC面积归一法纯度(A%)
31	10~30	>90%
32	30~60	>80%
33	70~90	<80%
34	100~120	<70%

[0142] 实施例35-38

[0143] 将反应催化剂进行改变,其他同实施例23,其结果见表8

[0144] 表8

[0145]

实施例	催化剂	GC面积归一法纯度(A%)	收率(%)
35	无催化剂	>90%	>80%
36	SbCl <sub>5</sub>	>90%	>80%
37	MoCl <sub>5</sub>	>90%	>80%
38	FeCl <sub>3</sub>	>90%	>80%

[0146] 实施例39

[0147] 2L三口瓶,加入100g 2-溴-9,9-二氟苄,1000g乙酸和500g 40%硫酸。分批加入45g I<sub>2</sub>和16g KIO<sub>3</sub>。加热至60℃~80℃反应24小时。冷却至室温,过滤,滤饼用200mL水打浆三次,真空干燥得到2-溴-7-碘-9,9-二氟苄105g,GC面积归一法纯度(A%):>90%,收率72.5%。GCMS:406,408。

[0148] 实施例40-43

[0149] 将反应温度进行改变,其他同实施例39,其结果见表9

[0150] 表9

[0151]

实施例	反应内温(℃)	GC面积归一法纯度(A%)
40	20~30	<10%
41	30~50	<50%
42	60~90	>80%
43	100~120	<60%

[0152] 实施例44~46

[0153] 将碘化试剂进行改变,其他同实施例39,其结果见表10

[0154] 表10

[0155]

实施例	碘化试剂	用量(碘化试剂中碘的摩尔量相对于2-溴-9,9-二氟苄)	GC面积归一法纯度(A%)
44	I <sub>2</sub> /NaIO <sub>4</sub> 的质量比为3:1	1.1eq	<50%
45	NIS	1.1eq	<50%
46	I <sub>2</sub> /KIO <sub>3</sub> 的质量比为4.5:1	1.8eq	>80%

[0156] 实施例47~60

[0157] 将反应溶剂进行改变,其他同实施例39,其结果见表11

[0158] 表11

[0159]

实施例	反应溶剂	溶剂用量	GC面积归一法纯度(A%)
47	二氯甲烷	1500g	<50%
48	三氯甲烷	1500g	<50%
49	1,2-二氯乙烷	1500g	<50%
50	四氢呋喃	1500g	<50%
51	乙酸	1500g	<50%
52	硫酸	1500g	<50%

53	甲苯	1500g	<50%
54	三氟甲苯	1500g	<50%
55	对氯三氟甲苯	1500g	<50%
56	乙酸、20wt%硫酸的质量比为2:1	1500g	<50%
57	乙酸、40wt%硫酸的质量比为2:1	1500g	>80%

[0160]

58	乙酸、60wt%硫酸的质量比为2:1	1500g	>80%
59	乙酸、80wt%硫酸的质量比为2:1	1500g	<50%
60	乙酸、98wt%硫酸的质量比为2:1	1500g	<50%

[0161] 实施例61

[0162] 1L三口瓶,加入20g 2-溴-7-碘-9,9-二氟芴和500mL THF (反应溶剂),溶清。冷却体系温度至-10℃,滴加36.5g 18wt%的异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液,保温反应1小时。然后滴加48.3g 20wt%的活泼酰胺(2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺)的甲苯溶液。保温反应1小时。反应结束,用35g 15%的盐酸淬灭,分层。甲苯萃取,合并有机相。脱溶得到粗品,甲苯重结晶得到产品1-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-yl)-2-chloroethanone 13g,收率74%。GCMS:356,358。

[0163] 实施例62~65

[0164] 将反应溶剂进行改变,其他同实施例61,其结果见表12

[0165] 表12

[0166]

实施例	反应溶剂	用量	GC 面积归一法纯度(A%)
62	四氢呋喃	500 mL	<70%
63	甲苯四氢呋喃	500 mL	<60%
64	甲苯	500 mL	<60%
65	四氢呋喃/甲苯 质量比 0.3:1	500 mL	>85%
66	四氢呋喃/甲苯 质量比 8:1	500 mL	>85%

[0167] 实施例67~69

[0168] 将活泼酰胺进行改变,其他同实施例61,其结果见表13

[0169] 表13

[0170]

实施 例	活泼酰胺	投料量(活泼酰胺相对于 式 V 化合物)	GC 面积归一法纯度(A%)
67	2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺	1.2eq	>85%
68	N-甲氧基-N-甲基乙酰胺	1.2 eq	>85%
69	N-甲氧基-N-甲基丙酰胺	1.8eq	>85%

[0171] 实施例70

[0172] 1L三口瓶,加入200克式II化合物(2-氯芴酮)与200克三氯氧磷,以及300g五氯化磷。加热到80℃~90℃,反应24小时,转化完全。常压回收三氯氧磷。蒸馏至不出液后加入500mL对氯三氟甲苯加热至60℃溶清。另外一个2L三口瓶中加入500mL对氯三氟甲苯和

500mL水。将1L反应瓶中溶液趁热淬灭到2L反应瓶中，静置分层，收集下层有机相。上层水相用500mL对氯三氟甲苯萃取一次。合并有机相，用50mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次。浓缩有机相回收对氯三氟甲苯，得到2,9,9-三氯芴230g，GC面积归一法纯度(A%)：98%，收率91.4%。GCMS:268,270。

[0173] 实施例71

[0174] 1L氟化装置中，氮气保护下，加入40克的2,9,9-三氯芴和600mL对氯三氟甲苯，加入FeCl<sub>3</sub>催化剂，在外温10~30℃下通入HF气体反应24h，氮气吹扫HF，常压回收对氯三氟甲苯，打浆纯化，得到2-氯-9,9-二氟芴30g，GC面积归一法纯度(A%)：>90%，收率85.7%。GCMS:236,238。

[0175] 实施例72

[0176] 2L三口瓶，加入100g 2-氯-9,9-二氟芴，1000g乙酸和500g 40%硫酸。分批加入53.6g I<sub>2</sub>和18KI<sub>3</sub>。加热至60℃~80℃反应24小时。冷却至室温，过滤，滤饼用200mL水打浆三次，真空干燥得到2-氯-7-碘-9,9-二氟芴115g，GC面积归一法纯度(A%)：>90%，收率75.1%。GCMS:362,363,364。

[0177] 实施例73

[0178] 1L三口瓶，加入20g 2-氯-7-碘-9,9-二氟芴和500mL THF，溶清。冷却体系温度至-10℃，滴加41g 18%的异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液，保温反应1小时。然后滴加54g 20%的活泼酰胺的甲苯溶液。保温反应1小时。反应结束，用40g 15%的盐酸淬灭，分层。甲苯萃取，合并有机相。脱溶得到粗品，甲苯重结晶得到2-chloro-1-(7-chloro-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-yl) ethanone 15g，收率86.8%。GCMS:312,314。

[0179] 综上所述，本发明有效克服了现有技术中的种种缺点而具高度产业利用价值。

[0180] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效，而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下，对上述实施例进行修饰或改变。因此，举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变，仍应由本发明的权利要求所涵盖。