



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117651704 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 05

(21) 申请号 202280047863.7

(22) 申请日 2022.05.23

(30) 优先权数据

2021-115028 2021.07.12 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/021138 2022.05.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/286454 JA 2023.01.19

(71) 申请人 东洋纺株式会社

地址 日本国大阪府大阪市北区梅田一丁目
13番1号

(72) 发明人 坂本康博

(74) 专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300

专利代理师 汤国华

(51) Int.Cl.

C07D 513/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

芳香族二卤化合物的制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种不使用管制药品的亚硝酸叔丁酯的、由芳香族二胺化合物制造高纯度芳香族二卤化合物的工业制造方法。一种使芳香族二胺化合物、亚硝酸酯化合物以及卤化剂进行反应的芳香族二卤化合物的制造方法,所述亚硝酸酯化合物为从亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上,所述方法包含所述反应的反应温度为35℃以上的反应工序1。

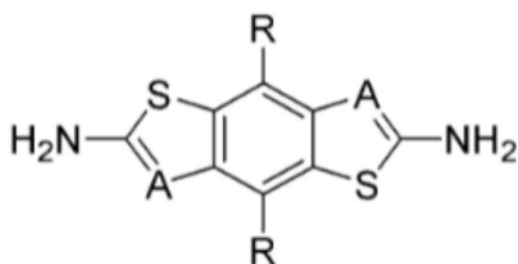
1. 一种芳香族二卤化合物的制造方法, 其作为一种使芳香族二胺化合物、亚硝酸酯化合物和卤化剂进行反应的芳香族二卤化合物的制造方法, 所述亚硝酸酯化合物为从亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上, 所述制造方法包含所述反应的反应温度为35℃以上的反应工序1。

2. 根据权利要求1所述的芳香族二卤化合物的制造方法, 所述反应工序1之后, 还包含温度高于所述反应工序1的反应工序2。

3. 根据权利要求1或2所述的芳香族二卤化合物的制造方法, 其特征在于, 所述反应工序2的温度为60℃以上。

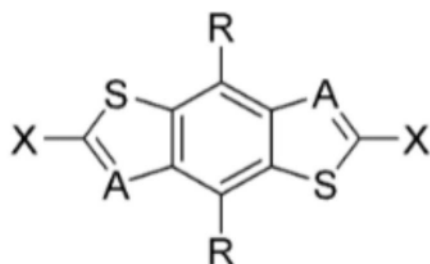
4. 根据权利要求1或2所述的芳香族二卤化合物的制造方法, 所述芳香族二胺化合物具有通式(1)的结构, 所述芳香族二卤化合物具有通式(2)的结构,

[化1]



通式(1)

[化2]



通式(2)

在通式(1)中, R各自独立地表示氢、卤素或烷基, A各自独立地表示氮或氧; 在通式(2)中, R和A与上述意思相同, X各自独立地表示卤素。

5. 根据权利要求1或2所述的芳香族二卤化合物的制造方法, 所述卤化剂为从碘、溴、氯、卤化铜以及卤化季铵盐构成的群中选择的1种以上。

芳香族二卤化物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种可在工业上制造芳香族二卤化物的制造方法。芳香族二卤化合物为一种用作有机电子材料有用的化合物。

背景技术

[0002] 一直以来,已知通过在亚硝酸叔丁酯的存在下,使用碘、溴化铜等卤化剂使芳香族二胺化合物在室温下发生反应来合成芳香族二卤化物的技术(例如,参考专利文献1和专利文献2)。

现有技术文献

专利文献1:日本专利4908882号公报

专利文献2:国际公开第2014/031295号

发明内容

发明要解决的问题

[0003] 然而,专利文献1、专利文献2公开的方法,需要使用管制药品亚硝酸叔丁酯。由于亚硝酸叔丁酯作为管制药品,管理非常严格,毒性也较高。因此,期待开发一种能够使用非管制药品的亚硝酸酯,来获得高纯度的芳香族二卤化物的反应。

[0004] 本发明是以有关的现有技术的问题作为背景。即,本发明的目的是提供一种可使用非管制药品的亚硝酸酯,在工业上制得高纯度的芳香族二卤化物的制造方法。

解决问题的技术手段

[0005] 本发明人为实现有关目的进行了深入研究,结果从而完成了本发明。即,一种芳香族二卤化物的制造方法,其使用了在亚硝酸酯化合物中,从非管制药品的亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上。

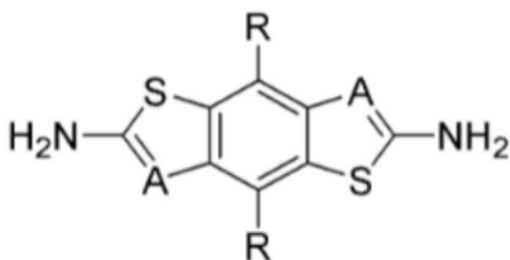
[0006] [1]一种芳香族二卤化物的制造方法,其为一种使芳香族二胺化合物、亚硝酸酯化合物和卤化剂进行反应的芳香族二卤化物的制造方法,所述亚硝酸酯化合物为从亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上,所述制造方法包含所述反应的反应温度为35℃以上的反应工序1。

[2]根据[1]所述的芳香族二卤化物的制造方法,所述反应工序1之后,还包含温度高于所述反应工序1的反应工序2。

[3]根据[1]或[2]所述的芳香族二卤化物的制造方法,所述反应工序2的温度为60℃以上。

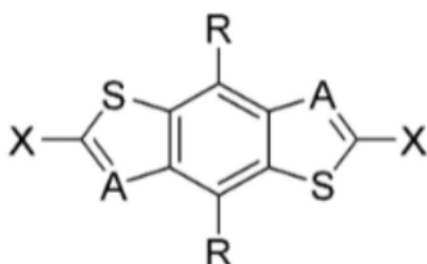
[4]根据[1]~[3]任一项所述的芳香族二卤化物的制造方法,所述芳香族二胺化合物具有通式(1)的结构,所述芳香族二卤化合物具有通式(2)的结构。

[化1]



通式 (1)

[化2]



通式 (2)

在通式 (1) 中, R各自独立地表示氢、卤素或烷基, A各自独立地表示氮或氧。在通式 (2) 中, R和A与上述意思相同, X各自独立地表示卤素。

[5]根据[1]~[4]任一项所述的芳香族二卤化合物的制造方法, 所述卤化剂为从碘、溴、氯、卤化铜以及卤化季铵盐构成的群中选择的一种以上。

发明的效果

[0007] 根据本发明, 通过在适当的条件下使芳香族二胺化合物与非管制药品的亚硝酸酯化合物发生反应, 在避开使用毒性较高、管制严苛的管制药品的亚硝酸叔丁酯的基础上, 可以在工业上制得高纯度的芳香族二卤化合物。

具体实施方式

[0008] 以下详细的说明本发明。

[0009] 本发明的芳香族二卤化合物的制造方法其特征在于, 使芳香族二胺化合物、亚硝酸酯化合物和卤化剂进行反应, 所述亚硝酸酯化合物为从亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上 (以下也称特定的亚硝酸酯化合物)。

[0010] 所述芳香族二胺化合物只要为含有芳香环和2个氨基的化合物就没有特别限定, 优选为芳香环上直接结合2个氨基的化合物, 更优选为通式 (1) 所示的化合物。此外, 芳香族二卤化合物只要为具有芳香环和2个卤素的化合物就没有特别限定, 优选为芳香环上直接结合2个卤基的化合物, 更优选为通式 (2) 所示的化合物。优选芳香族二胺化合物和芳香族二卤化合物为分别对应的结构。

[0011] 上述通式 (1)、(2) 中, 针对R、A以及X进行说明。首先, 在通式 (1) 中, R各自独立地为氢、卤素或烷基。R中的卤素优选为碘、溴或氯。烷基可以为直链状也可以为支链状, 优选的碳原子数为1~30, 更优选为5~20。A各自独立地为氮或氧。优选2个A同时为氮或氧, 更优选为2个A同时为氮。在通式 (2) 中, R和A与上述意思相同, X分别独立地为卤素。X中的卤素优选为碘、溴或氯。

[0012] 向反应容器内分别加入芳香族二胺、卤化剂以及亚硝酸酯化合物使其反应,合成芳香族二卤化合物。

[0013] 作为亚硝酸酯化合物,需要使用从亚硝酸乙酯、亚硝酸己酯以及亚硝酸戊酯构成的群中选择的1种以上。这些特定的亚硝酸酯化合物不属于管制药品。管制药品是指在有关确保药品、医疗器械等的质量、有效性和安全性的法律中,被定义为使中枢神经系统兴奋或抑制、或具有致幻作用(包含维持或强化该作用的作用。)的可能性较高的、且在用于人体的情况下,有可能发生健康卫生危害的物质,在有关确保药品、医疗器械等的质量、有效性和安全性等的(日本)法律第2条第15项规定的管制药品以及该法第76条第4项规定的医疗等用途的省令(平成19年厚生劳动省令第14号)中规定了物质名称。如此在日本的法规中,亚硝酸叔丁酯属于管制药品,虽然每个国家法规有所不同,但从其毒性出发,均要求回避它的使用。另一方面,使用所述特定的亚硝酸酯化合物的情况下,不需要繁琐且高度的保管管理规则,进一步地也不需要特殊的防害设备,可以安全地操作。

[0014] 所述特定的亚硝酸化合物可以单独使用,也可以合用2种以上。该特定的亚硝酸酯化合物的使用量相对于1摩尔的芳香族二胺化合物,优选为1.5摩尔以上。从期待反应速度提升,缩短反应时间的观点出发,更优选为2摩尔以上,进一步优选为2.5摩尔以上。此外,从即使使用过量,反应速度的提升效果也可能达到饱和,后处理工序繁琐化的观点出发,优选为10摩尔以下,更优选为6摩尔以下,进一步优选为4摩尔以下。需要说明的是,合用2种以上特定的亚硝酸酯化合物的情况下,以该合计用量作为特定亚硝酸酯化合物量进行计算。

[0015] 作为卤化剂,可以使用通常的卤化剂。这些之中,优选碘、溴、氯、卤化铜、卤化季铵盐、N-卤代琥珀酰亚胺等,特别优选为从碘、溴、氯、卤化铜以及卤化季铵盐构成的群中选择的1种以上的卤化剂。此外,作为卤化铜,没有特别限定,可举出:氯化亚铜、氯化铜、溴化亚铜、溴化铜、碘化亚铜等,其中优选为溴化铜。此外,作为卤化季铵盐,可举出:溴化四丁基铵(TBAB)、氯化四丁基铵(TBAC)、碘化四丁基铵(TBAI)等。此外,作为N-卤代琥珀酰亚胺,可举出:N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)等。该卤化剂可以单独使用,也可以合用2种以上。相对于1摩尔芳香族二胺化合物,该卤化剂的使用量优选为1.5~6摩尔,更优选为2~4摩尔。

[0016] 此外,为促进卤化,可以合用有机磺酸化合物。作为有机磺酸化合物,没有特别限定,可举出:p-甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸等。在合用有机磺酸化合物的情况下,相对于1摩尔芳香族二胺化合物,优选为1.5~6摩尔,更优选为2~4摩尔。

[0017] 在本反应中,可以使用溶剂(反应溶剂)。作为用于该反应的溶剂,重要的是该溶剂不阻碍反应。作为合适的具体例,可举出:乙腈(AN)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMAc)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、氯仿、醋酸乙酯、己烷、庚烷、甲苯、四氢呋喃等。这些溶剂,可以单独使用,也可以合用2种以上。相对于芳香族二胺化合物1质量份,所述溶剂的使用量优选为2~100质量份,更优选为4~50质量份,进一步优选为6~30质量份。

[0018] 所述特定的亚硝酸酯化合物,由于相较于亚硝酸叔丁酯的反应性较低,因此反应需要包含反应温度至少为35℃以上的反应工序1。通过反应工序1的反应温度为35℃以上,反应性提升,可制得高品质的芳香族二卤化合物。反应工序1的反应温度优选为40℃以上,更优选为45℃以上。此外,优选为70℃以下,更优选为60℃以下,进一步优选为低于60℃。反

应工序1的反应时间优选为30分钟以上,更优选为1小时以上,进一步优选为2小时以上。此外,优选为5小时以下,更优选为4小时以下,进一步优选为3小时以下。通过包含上述条件的反应工序1,可制得高品质的芳香族二卤化合物。

[0019] 在本发明中,在所述反应工序1之后,优选包含温度高于所述反应工序1的反应工序2。通过进行反应工序2,进一步提升芳香族二卤化合物的品质。反应工序2的反应温度虽然只要高于反应工序1的温度就没有特别限定,但优选为60℃以上,更优选为70℃以上,进一步优选为80℃以上。此外,优选为130℃以下,更优选为120℃以下,进一步优选为110℃以下。反应工序2的反应时间优选为1小时以上,更优选为3小时以上,进一步优选为5小时以上。此外,优选为20小时以下,更优选为18小时以下,进一步优选为16小时以下。通过在所述反应工序1之后,进一步进行上述条件的反应工序2,可以抑制杂质(副产物)的生成,进一步提升芳香族二卤化合物的品质。

[0020] 所述反应工序1和所述反应工序2的反应温度之差优选为25℃以上,更优选为30℃以上,进一步优选为40℃以上。此外,优选为90℃以下,更优选为80℃以下,进一步优选为70℃以下。通过设置上述反应温度差,能够抑制杂质的生成,进一步提升芳香族二卤化合物的品质。

[0021] 反应结束后,对生成的芳香族二卤化合物优选进行过滤等固液分离。通过进行固液分离,可容易制得粗产物。接着,根据需要,优选将所述粗产物进行晶析、悬浊清洗、再结晶等精制,通过上述精制,可制得高纯度的芳香族二卤化合物。

[0022] 所述悬浊清洗的溶剂可以使用与所述反应溶剂相同的溶剂。此外从溶解性的观点出发,再结晶溶剂可以使用DMSO、NMP、DMF、DMAc等。

实施例

[0023] 根据以下实施例,进一步具体地说明本发明,但本发明不受这些实施例的任何限定。

[0024] <高效液相色谱仪(HPLC)纯度的测定>

针对芳香族二卤化合物的纯度,根据下述的测定条件使用HPLC分析法进行测定。测定值为面积百分率。

测定装置:高效液相色谱仪Prominence LC20系统(岛津制作所公司制造)

色谱柱:Inertsill ODS-3 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm(GLscience公司制造),柱温箱设定为40℃。

测定波长:UV检测器,290nm

流量:1.0ml/分钟

流动相组成:A=乙腈、B=0.01M K₂HPO₄水溶液(pH=4)

梯度程序:

0~5分钟A/B=40/60的等度洗脱(isocratics)

5~7.5分钟直至A/B=75/25的梯度

7.5~35分钟A/B=75/25的等度洗脱

测定样品:将1mg芳香族二卤化合物溶于DMSO 20ml,进行测定。

注入量:20 μ l

芳香族二卤化合物的品质按下述进行评价。

◎:HPLC纯度为95%以上

○:HPLC纯度为90%以上且低于95%

△:HPLC纯度为85%以上且低于90%

×:HPLC纯度低于85%

[0025] 实施例1 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑的制造

向200ml的锥形瓶内加入N,N-二甲基甲酰胺(74.0g)、溴化铜(27.3g、122.4mmol),在20℃下搅拌后,进一步添加亚硝酸己酯(14.2g、102.5mmol),搅拌15分钟。接着,历时30分钟缓慢地添加苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑-2,6-二胺(8.0g、36.0mmol)后,在40℃下反应3小时。反应结束后,通过添加8.7质量%溴化氢水溶液(48.0g),再过滤,制得2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑的粗结晶。使用35质量%盐酸清洗该粗结晶后,使用二甲基亚砜(80.0g)进行悬浊清洗。进一步地使用醋酸乙酯(40.0g)进行悬浊清洗后,通过在40℃下的减压干燥,制得淡茶色结晶(晶体)的2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0026] 实施例2 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0027] 实施例3 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0028] 实施例4 2,6-二碘苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,使用表1所述的试剂,制造2,6-二碘苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0029] 实施例5 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

向200ml的锥形瓶内加入乙腈(63.0g)、p-甲苯磺酸一水合物(16.4g、86.3mmol)、溴化四丁基铵(46.4g、143.9mmol)、苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑-2,6-二胺(8.0g、36.0mmol)、溴化铜(0.24g、1.0mmol),在20℃下搅拌15分钟。接着,历时30分钟缓慢添加亚硝酸己酯(12.5g、95.4mmol)后,在40℃下反应3小时。反应结束后,通过过滤,制得2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑的粗结晶。使用50质量%乙腈水溶液(33.6g)对该粗结晶进行悬浊清洗,通过40℃下的减压干燥,制得淡茶色结晶的2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0030] 实施例6 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

向200ml的锥形瓶内加入N,N-二甲基甲酰胺(74.0g)、溴化铜(27.3g、122.4mmol),在20℃下搅拌后,进一步添加亚硝酸己酯(14.2g、102.5mmol),搅拌15分钟。接着,历时30分钟缓慢地添加苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑-2,6-二胺(8.0g、36.0mmol)后,在40℃下反应3小时。之后,在100℃下搅拌15小时。反应结束后,添加8.7质量%溴化氢水溶液(48.0g)后,通过过滤,制得2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑的粗结晶。使用35质量%盐酸清洗该粗结晶后,使用二甲基亚砜(80.0g)进行悬浊清洗。进一步地使用醋酸乙酯(40.0g)进行悬浊清洗,通过在40℃下的减压干燥,制得淡茶色结晶的2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0031] 实施例7 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0032] 比较例1 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0033] 比较例2 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0034] 比较例3 2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑

按照与实施例1相同的方法,以表1所述的条件,制造2,6-二溴苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑。结果如表1所示。

[0035] 实施例1~7,由于使用非管制药品的亚硝酸酯化合物,在适当的反应条件下进行制造,因此能够安全地制造高纯度的芳香族二卤化合物。比较例1反应温度较低,芳香族二卤化合物的纯度也较低。比较例2由于使用了亚硝酸叔丁酯,因此品质下降且因其为管制药品,故存在安全上的问题。因此,对于工业规模上大量的使用而言,需要配备药品管理、除害设备等,较为繁琐。

[0036]
[表 1]

	实施例1		实施例2		实施例3		实施例4		实施例5		实施例6		实施例7		比较例1		比较例2		比较例3	
	Br	N	Br	N	Br	N	I	Br	Br	N	Br	N	Br	N	Br	N	Br	N	Br	N
芳香族二胺 化合物 通式 (I)	通式 (I) 的X		通式 (I) 的A		通式 (I) 的R		(g)		(mol)											
	质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)		质量比 (相对于原料)	
	摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)		摩尔比 (相对于原料)	
	合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)		合计摩尔比 (相对于原料)	
卤化剂	溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		碘		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)		溴化铜 (II)	
	122.4		122.4		122.4		122.4		1.0		122.4		122.4		122.4		122.4		122.4	
	3.4		3.4		3.4		3.4		0.03		3.4		3.4		3.4		3.4		3.4	
	-		-		-		-		TBAB		-		-		-		-		-	
酸催化剂	-		-		-		-		143.9		-		-		-		-		-	
	-		-		-		-		4.00		-		-		-		-		-	
	3.4		3.4		3.4		3.4		4.0		3.4		3.4		3.4		3.4		3.4	
	-		-		-		-		p-甲苯磺酸		-		-		-		-		-	
亚硝酸酯 化合物	-		-		-		-		86.3		-		-		-		-		-	
	-		-		-		-		2.40		-		-		-		-		-	
	15%亚硝酸乙酯		15%亚硝酸乙酯		亚硝酸戊酯		亚硝酸戊酯		亚硝酸己酯		亚硝酸己酯		亚硝酸己酯		亚硝酸己酯		亚硝酸叔丁酯		亚硝酸叔丁酯	
	102.5		102.5		102.5		102.5		95.4		102.5		102.5		102.5		102.5		102.5	
反应工序1	2.8		2.8		2.8		2.8		2.7		2.8		2.8		2.8		2.8		2.8	
	40		40		40		40		40		40		40		20		40		40	
	3		3		3		1		3		3		3		3		3		3	
	-		-		-		-		-		100		-		-		-		-	
反应工序2	-		-		-		-		-		15		-		-		-		-	
	外观		外观		外观		外观		外观		外观		外观		外观		外观		外观	
	10.8		10.3		10.9		10.7		10.3		10.7		10.9		10.5		11.0		11.9	
	85.6		81.5		86.1		75.0		82.1		84.9		86.3		83.0		87.2		94.6	
芳香族二卤 化合物 通式 (2)	93.8		93.1		93.5		90.2		95.9		97.7		88.3		76.6		86.3		94.4	
	HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)		HPLC纯度 (%)	
	品质		品质		品质		品质		品质		品质		品质		品质		品质		品质	
	安全性		安全性		安全性		安全性		安全性		安全性		安全性		安全性		安全性		安全性	

工业上的可利用性

[0037] 根据本发明的制造方法,使用非管制药品的亚硝酸酯化合物,能够安全地制得高

纯度的芳香族二卤化合物。根据本发明的制造方法制得的芳香族二卤化合物为铃木交叉偶联反应、赫克(heck)反应的重要骨架成分。它们为一种作为有机电子材料使用而有用的化合物。