

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 47/55

C07C 45/00 C09K 19/32



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01117741.1

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170804C

[22] 申请日 2001.5.10 [21] 申请号 01117741.1

[30] 优先权

[32] 2000.5.10 [33] DE [31] 10022661.2

[71] 专利权人 科莱恩有限公司

地址 联邦德国美因河畔法兰克福

[72] 发明人 R·温格恩 W·施密特

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

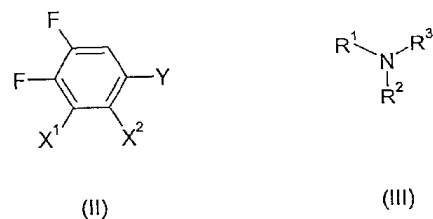
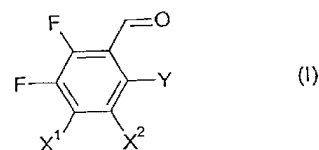
代理人 黄泽雄

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 邻位取代的苯甲醛、它的制备方法和用途

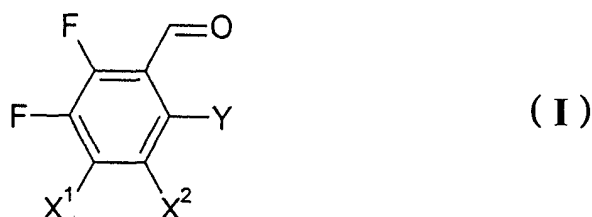
[57] 摘要

式(I)的化合物它是通过在溶剂或溶剂混合物中、在-60℃以下的温度下,将式(II)卤代苯与有机锂化合物反应,然后与式(III)甲酰基等同物反应来制备的,该化合物可用作制备农用化学品、电子材料和药品的起始原料。



ISSN 1008-4274

1、式 (I) 的化合物:



其中 X^1 , X^2 和 Y 具有以下含义:

$X^1 = \text{H}$ 或 F ,

$X^2 = \text{H}$ 或 F ,

$Y = \text{Cl}$, Br 或 I .

2、权利要求 1 所要求的化合物, 其中:

a) X^1 和 X^2 是 H

Y 是 Cl 或 Br ; 或

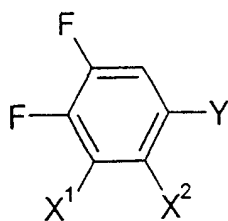
b) X^1 是 F , X^2 是 H

Y 是 Cl 或 Br ; 或

c) X^1 和 X^2 是 F ,

Y 是 Cl 或 Br .

3、制备权利要求 1 或 2 所要求的化合物的方法, 其特征在于, 在正己烷和四氢呋喃的溶剂混合物中、在低于 -60°C 的温度下, 使其中 Y 为 Cl 、 Br 或 I , X^1 为 H 或 F 和 X^2 为 H 或 F 的式 (II) 卤代苯与有机锂化合物为 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶锂反应, 然后与甲酰基等同物为二甲基甲酰胺或二乙基甲酰胺反应, 随后水解。



(II)

4、权利要求 1 或 2 所要求的化合物作为用于制备液晶混合物的组分的起始原料的用途。

邻位取代的苯甲醛、它的制备方法和用途

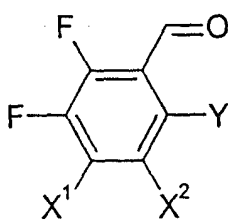
技术领域及背景技术

在化学文献中对作为用于活性物质合成的起始原料(例如, EP-A-0 174 131, EP-A-0 271 240, EP-A-0 289 942, FR-A-1 514 517, US-A-3 856 504, US-A-3 982 020US-A-4 902 814)或一般作为中间体(DE-A 3 310 953)的、有邻位卤素取代基或有总共至多5个取代基的苯甲醛进行了广泛的描述。以2-氯-6-氟苯甲醛, 2-溴-6-氟苯甲醛和2-氟-6-碘苯甲醛形式存在的、在一个邻位上具有氯、溴或碘取代基和在另一个邻位上具有氟取代基的醛是已知的。然而, 对具有多个氟取代基和其它官能团的化合物存在着需求, 因为氟化或不同程度的氟化通过改变亲油性和/或偶极距经常会增强农用化学品或药品的活性(Kanie等人, Bull.Chem.Soc.Jpn.(日本化学协会简报) 2000, 73,471)。

具有多个氟取代基-其中一个与醛官能团相邻-和邻位卤素取代基(不是氟)的苯甲醛是未知的, 尽管这些化合物中的一些能够从上述参考文献的通式中得出。

发明内容

因此本发明提供了式(I)的邻位取代苯甲醛:



(I)

其中 X^1 , X^2 和 Y 具有以下含义:

$X^1 = H$ 或 F

$X^2 = H$ 或 F

Y = Cl, Br 或 I.

优选下面的化合物:

- a) X^1 和 X^2 是 H
Y 是 Cl 或 Br; 或
- b) X^1 是 F, X^2 是 H
Y 是 Cl 或 Br; 或
- c) X^1 和 X^2 是 F
Y 是 Cl 或 Br;

尤其为

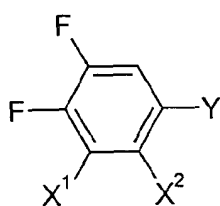
2-氯-5,6-二氟苯甲醛

2-氯-5,6-二氟苯甲醛

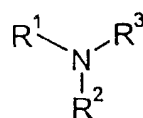
2-氯-4,5,6-三氟苯甲醛

2-溴-4,5,6-三氟苯甲醛。

本发明而且提供了制备式 (I) 化合物的方法, 它包括, 在溶剂或溶剂混合物中、在不促进阿林 (arine) 形成的温度下, 使其中 Y, X^1 和 X^2 如式 (I) 所定义的式 (II) 的卤代苯与有机锂化合物反应。锂化合物与起始原料 (II) 的摩尔比优选是 1:1 - 1.2:1, 所得到的锂化合物然后再次在不促进阿林 (arine) 形成的温度下与式 (III) 的甲酰基等同物反应, 随后水解得到 (I)。(II) 与 (III) 的摩尔比优选是 1:1 - 1:2。



(II)



(III)

在 (III) 中, R^1 具有 1 - 6 个碳原子的烷基, 三甲基甲硅烷基或 (取代或未取代的) 苯基, R^2 是具有 1 - 6 个碳原子的烷基, 三甲基甲硅烷基或 (取代或未取代的) 苯基, 和 R^3 是 $-CH(=O)$ 或 $-CH(OR^4)_2$; R^1 和 R^2

与氮原子一起还可以是五元到七元环的一部分。R⁴是具有1-4个碳原子的烷基。

式(II)化合物与有机锂化合物的反应优选在-60℃以下的温度下,尤其优选在-70℃以下的温度下,更尤其在-70℃到-110℃的温度下进行。典型的反应时间是1-8小时。当反应结束时(例如可通过DC或GC检测),将反应混合物缓慢升温到-25℃到-15℃,仔细用水进行水解。使用盐酸将混合物酸化到pH为1-5,并用适合的溶剂(例如,叔丁基甲基醚,二氯甲烷,乙酸乙酯,甲苯)萃取。合并有机相的提取物,例如用硫酸钠进行干燥。在减压下除去溶剂,以得到所需的式(III)邻位取代的苯甲醛,如果需要,产物能够通过液相色谱法、蒸馏或结晶或它们的结合来纯化。典型的收率是在50-80%的范围内,基于(II)计。有机锂化合物优选是仲胺的锂化合物,尤其具有大的取代基。尤其优选二异丙基氨基化锂,2,2,6,6-四甲基哌啶锂,二环己基氨基化锂,环己基异丙基氨基化锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂。尤其,优选2,2,6,6-四甲基哌啶锂。对于那些其中Y是Cl的式(II)化合物,有机锂化合物是烷基锂化合物或仲胺的锂化合物;优选正丁基锂。如果需要,可以加入叔丁醇钾以改善活化。

在优选的实施方案中,式(II)中的Y是Br。理想的是,将活化剂或选择性改性剂加到反应混合物中,例如四甲基乙二胺或叔丁醇钾(后者对于那些其中Y是Cl的式(II)化合物是优选的)。

式(III)的甲酰基等同物优选是N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二乙基甲酰胺,N,N-二丙基甲酰胺,N,N-二异丙基甲酰胺,N,N-二丁基甲酰胺,N-甲酰基吡咯烷酮,N-甲酰基吗啉,N-甲酰基哌啶,二甲基甲酰胺二烷基乙酰,N-甲基甲酰苯胺,N-乙基甲酰苯胺或N,N-双(三甲基甲硅烷基)甲酰胺。

式(III)的甲酰基等同物尤其优选N,N-二甲基甲酰胺。

用于本发明的适合溶剂是质子惰性溶剂,例如醚如四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙醚,或者烃如己烷、环己烷、庚烷、戊烷或这些质子惰性溶剂的混合物。

(II) 与有机锂化合物的反应也能够 在化合物 (III) 的存在下进行, 以便从 (II) 原位形成的锂衍生物能够直接与 (III) 反应。为此, 在 -60°C 以上, 例如在 -20 到 $+25^{\circ}\text{C}$ 的范围内进行反应是必要和理想的。

本发明而且提供了式 (I) 的化合物作为制备农用化学品, 电子材料, 尤其液晶, 以及药品的起始原料的用途。式 (I) 的化合物尤其适合于这些目的, 因为醛官能团 (例如, 经 Witting 反应, 还原得到苄基醇, 与 C-H、N-H 或 S-H 化合物缩合) 和卤素官能团 (这里指取代基 Y 的官能团) (例如经 Suzuki 偶联, Grignard 反应, Heck 反应) 可为反应所利用, 以及有可能在其中 X^1 是 F 的那些化合物或由它衍生的产物的情况下, 更尤其在其中 X^1 和 X^2 是 F 的那些化合物或由它衍生的产物的情况下的特定条件下, 可利用二氟芳族化合物 (例如, 经邻位金属取代) 或三氟芳族化合物 (例如, 经邻位金属取代或芳族亲核取代) 或四氟芳族化合物 (例如, 经芳族亲核取代) 的反应活性。

实施例:

实施例 1 2-溴-5,6-二氟苯甲醛

152mmol 的 2,2,6,6-四甲基哌啶和 152mmol 的正丁基锂 (在正己烷中的 1.6M 溶液) 在 280ml 干燥四氢呋喃中的溶液在 -75°C 下与 145mmol 的 1-溴-3,4-二氟苯混合。保持该温度 4 小时, 然后滴加 174mmol 的 DMF。然后缓慢解冻该反应混合物, 用水在 -20°C 下水解, 使用盐酸酸化, 和用叔丁基甲基醚萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤所合并的有机萃取物, 并使用硫酸钠干燥。在减压下除去该溶剂, 粗产物通过液相色谱法在硅胶上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/正庚烷 1:1) 和从正庚烷中重结晶, 得到呈微黄色晶体的 18g (56%) 2-溴-5,6-二氟苯甲醛。 熔点: $40 - 43.5^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=10.31$ (dd, $^4J_{(\text{HF})}=2\text{Hz}$, $^5J_{(\text{HF})}=1.5\text{Hz}$, 1H, CHO), 7.45 (ddd, $^3J_{(\text{HF})}=9\text{Hz}$, $^4J_{(\text{HF})}=4\text{Hz}$, $^5J_{(\text{HF})}=2\text{Hz}$, 1H, H_{ar}), 7.28 (ddd, $^3J_{(\text{HF})}=9\text{Hz}$, $^4J_{(\text{HF})}=8\text{Hz}$, 1H, H_{ar})。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5MHz, ^1H 宽带去耦, $\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$): $\delta = -136.4$ (d, $^3J=19.2\text{Hz}$), -139.2 (d, $^3J=19.2\text{Hz}$)。

实施例 2

2-溴-4,5,6-三氟苯甲醛能够以与实施例 1 相似的方式从 1-溴-3,4,5-三氟苯起始来获得。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃/TMS): δ =10.24(dd, ⁴J_{(HF)}}=1.5Hz, ⁵J_{(HF)}}=1Hz, 1H, CHO), 7.38(ddd, ³J_{(HH)}}=9Hz, ⁴J_{(HF)}}=6Hz, ⁵J_{(HF)}}=2Hz, 1H, H_{ar}), ¹⁹F-NMR(376.5MHz, ¹H 宽带去耦, CDCl₃/CFCl₃): δ = -123.4(dd, ³J=20Hz 和 13Hz), -135.9(dd, ³J=19Hz 和 13Hz), -158.0(dd, ³J=19Hz 和 13Hz)。

实施例 3

2-氯-5,6-二氟苯甲醛能够与实施例 1 相似从 1-氯-3,4-二氟苯起始来获得。

实施例 4

2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲醛能够与实施例 1 相似从 1-溴-2,3,4,5-四氟苯起始来获得。

实施例 5

2-氯-3,4,5,6-四氟苯甲醛能够与实施例 1 相似从 1-氯-2,3,4,5-四氟苯起始来获得。

实施例 6

2-碘-5,6-二氟苯甲醛能够与实施例 1 相似从 3,4-二氟苯起始来获得。

应用实施例 1

根据 Kumar, 有机化学期刊 1997, 62, 8535-8539 页中所述, 将 2-溴-5,6-二氟苯甲醛与 4-戊基苯基硼酸在 Pd 催化剂的存在下反应, 以得到 3,4-二氟-4'-戊基二苯基-2-羧醛(carbaldehyde)。该化合物根据 Kumar, 上文所述与三甲基碘化铈反应, 以得到 3,4-二氟-2-(环氧乙烷-1-基)-4'-戊基联苯。无需进一步纯化, 该化合物在 BF₃ 醚合物的存在下被转化为 1,2-二氟-7-戊基菲。粗产品通过一般用于这种液晶材料的工序来纯化(参考 DE-A 195 00 768), 产生呈无色晶体的 1,2-二氟-7-戊基菲。