



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103980098 B

(45)授权公告日 2016.07.13

(21)申请号 201410209495.9

C09K 19/20(2006.01)

(22)申请日 2014.05.16

(56)对比文件

(73)专利权人 上海康鹏化学有限公司

CN 1158602 A, 1997.09.03, 实施例2.

地址 200331 上海市普陀区武威路200号

CN 103664721 A, 2014.03.26,

专利权人 衢州康鹏化学有限公司

CN 103724168 A, 2014.04.16,

(72)发明人 曾原 吴华锋 张麦旋 彭勇

EP 1341742 B1, 2005.05.25,

焦海华 常文化

CN 1555221 A, 2004.12.15,

CN 103387524 A, 2013.11.13,

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

审查员 滕锦林

代理人 彭茜茜

(51)Int.Cl.

C07C 43/225(2006.01)

C07C 41/30(2006.01)

C07C 69/08(2006.01)

C07C 67/293(2006.01)

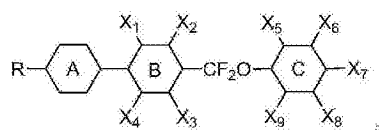
权利要求书3页 说明书16页

(54)发明名称

含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物  
的制备方法

(57)摘要

本发明提供一种含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法,包括以下步骤:  
(1)以式I结构的化合物为原料,与锌试剂和铜盐的催化作用下,在溶剂存在下反应生成式II结构的化合物;(2)以式II结构的化合物和氟化试剂在溶剂存在的条件下发生氟化反应,生成式III结构的化合物;(3)以式III结构的化合物和式IV硼酸,在溶剂存在的条件下,发生SUZUKI偶联反应,得到式V结构含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物:所述式V含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物如下所示:

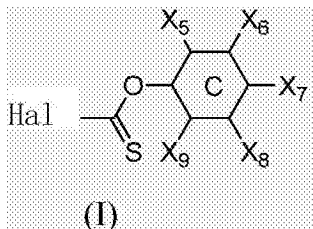


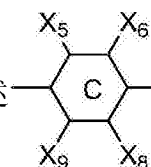
(V)

1. 一种含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)以式I结构的化合物为原料,与锌试剂和铜盐的催化作用下,在溶剂存在下反应生成式II结构的化合物;

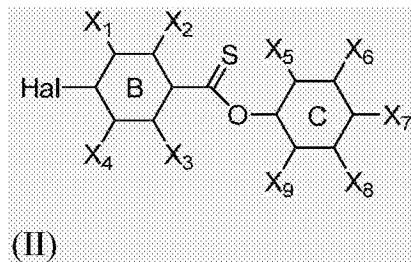
所述式I化合物如下所示:

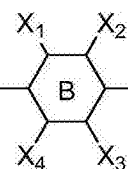


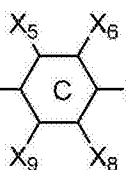
其中所述——选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、Cl、H、

CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'的酯基,其中所述R'为C1-C8烷基;Hal为卤素取代基;

所述式II化合物如下所示:



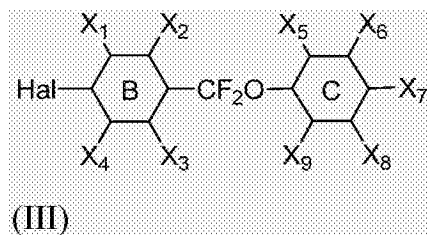
其中所述——选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>选自F、Br、Cl或H;其

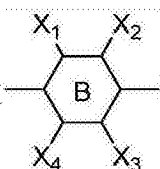
中所述——选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、Cl、H、CH<sub>3</sub>、

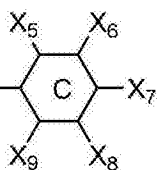
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'酯基,其中所述R'为C1-C8烷基;

(2)以式II结构的化合物和氟化试剂在溶剂存在的条件下发生氟化反应,生成式III结构的化合物;

所述式III化合物如下所示:



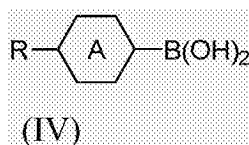
其中所述  选自苯基、环己基或其组合，其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>选自F、Br、Cl或H；其

中所述  选自苯基、环己基或其组合，其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、Cl、H、CH<sub>3</sub>、

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>，或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'酯基，其中所述R'为C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

(3)以式III结构的化合物和式IV硼酸，在溶剂存在的条件下，发生SUZUKI偶联反应，得到式V结构含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物：

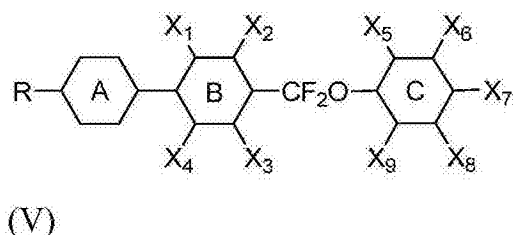
所述式IV硼酸如下所示：



其中所述R选自C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>取代或未取代的烷基、酯基或其组合；

其中所述  选自苯基、环己基或其组合；

所述式V含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物如下所示：



所述的锌试剂由芳基或烷基锂或镁溶液与锌盐发生金属交换或由芳基或烷基卤与锌粉反应制备而成；所述锌盐选自：Zn(OH)<sub>2</sub>、Zn(OAc)<sub>2</sub>、Zn(OTf)<sub>2</sub>、ZnSO<sub>4</sub>、ZnI<sub>2</sub>、ZnBr<sub>2</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、ZnCN<sub>2</sub>。

2.如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(1)中所述锌试剂与式I结构的化合物的用量比为：0.5:1~2.0:1。

3.如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(1)中所述铜盐选自：CuSO<sub>4</sub>、Cu(OAc)<sub>2</sub>、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuI<sub>2</sub>、CuCN<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>O、Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuOAc、CuOTf、CuI、CuBr、CuCl、CuCN或其组合。

4.如权利要求1所述的方法，其特征在于：步骤(1)中所述铜盐与式I结构的化合物的用量比为：0.02:1~1.20:1。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤(1)中所述反应温度在 $-70^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 温度范围内进行。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述步骤(2)中所述氟化试剂选自:HF、BAST、DAST、 $\text{SF}_4$ 、 $\text{SbF}_3$ 、氢氟酸三乙胺盐、氢氟酸吡啶盐、氢氟酸四氢呋喃溶液或其组合。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述步骤(2)中所述氟化试剂与式II结构的化合物的用量比为:0.5:1 $\sim$ 6.0:1。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述步骤(2)中所述氟化反应温度在 $-40^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$ 温度范围内进行。

9. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤(3)中,当R选自C1-C5取代或未取代的烷基、酯基或其组合时,所述C1-C5取代或未取代的烷基选自 $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ , 或 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , 或所述酯基选自 $\text{COOR}'$ 或 $\text{CH}_2\text{COOR}'$ 酯基,其中所述 $\text{R}'$ 为C1-C8烷基。

10. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:

所述步骤(3)中所述式IV硼酸与III结构的化合物的用量比为:0.6:1 $\sim$ 2.5:1当量;和/或

所述步骤(3)中所述SUZUKI反应温度在 $20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 温度范围内进行,和/或

所述步骤(3)中所述SUZUKI反应所用溶剂选自:乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、正己烷、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇二甲醚、水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、DMF、DMSO或其组合。

## 含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种单体液晶化合物的制备方法,具体涉及含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法

### 背景技术

[0002] 近年来宽视角、高对比度的IPS-TFT模式液晶显示技术在高端显示领域如液晶电视中得到广泛应用。IPS-TFT模式液晶显示要求采用大 $\Delta\epsilon$ (介电各向异性)值液晶材料。在传统的TN-TFT模式中采用大 $\Delta\epsilon$ 值的液晶材料则可以有效地降低驱动电压,降低功耗,有利于便携式显示。

[0003] 混合液晶配方应用研究表明,在液晶分子骨架引入二氟甲氧基醚桥键后,能够提高 $\Delta\epsilon$ 值,降低分子的旋转粘度,改善液晶的相溶性及低温性能,使得液晶分子各项性能指标全面提升,综合性能非常优异,是近年来所发现的综合性能最突出的化合物之一,引起了众多研究者的关注。

[0004] 二氟甲氧基醚桥键液晶的合成难点是含氟桥键的引入,目前文献报道的方法主要有两种途径,一种是醚化法引入二氟甲氧基醚桥键,一种是通过氧化-脱氟氟化法。

[0005] 醚化法需要首先合成出1-溴-1,1-二氟甲基衍生物,在强碱性条件下与酚醚化。1990年,Ekkehard等(US:5045229,1991.)报道了用苯甲醛衍生物与SF<sub>4</sub>氟化制备二氟甲基苯衍生物,光照条件下与溴进行自由基取代反应制备出1-溴-1,1-二氟甲基苯衍生物,在叔丁醇钾作用下与酚进行醚化:该方法的缺点是SF<sub>4</sub>毒性大,腐蚀性强;且光溴代反应副产物多,难以控制,因此无法得到实际应用。倘若采用二氟二溴甲烷与芳基锂进行溴-锂交换反应得到1-溴-1,1-二氟甲基苯衍生物,虽然对于合成-CF<sub>2</sub>O-连接两个苯环的液晶化合物是行之有效的方法,但其缺点是溴-锂交换反应需要在-70℃低温条件下反应,收率较低(约60%),导致总收率下降。若以双环己烷酮与二氟二溴甲烷通过Witting反应制备出1,1-二氟乙烯衍生物,经溴加成反应得到1-溴-1,1-二氟甲基衍生物,碱性条件下发生醚化与消除溴化氢反应得到烯衍生物,再通过氢化反应得到-CF<sub>2</sub>O-连接环己烷与苯环的液晶化合物。该方法虽然所用原料易得,反应条件温和。但是反应总收率低,尤其是氢化过程中产生顺式与反式异构体,分离损失较大。

[0006] 氧化脱氟-氟化法是一种直接氟化方法,将C-S键置换为C-F键,该方法简便易行,近年来在含氟液晶、含氟医药、含氟农药等的制备中得到广泛应用。Matsui等(USP:5728319,1998.)采用P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>或劳森试剂将酯桥键中羰基氧用硫原子置换,再用氟化试剂DAST(Diethylamino sulfurtrifluoride)氟化制备二氟甲氧基醚桥键液晶化合物。该方法虽然通用性强、反应步骤较少,但是硫代酸酯反应产率低,所用氟化试剂DAST价格昂贵,反应产物提纯困难,需要经柱层析法或制备色谱纯化,总收率低。

[0007] Krisch等(Angew Chem.,2001,113:1528-1532)采用1,3-丙二硫醇、三氟甲基磺酸与戊基双环己烷酸成铈盐,再与酚衍生物、溴、氟化氢三乙胺盐反应生成二氟甲氧基醚桥键液晶化合物。该方法反应步骤少,粗品收率高达70%;所用试剂价格相对较低,产物易于纯

化,具备较好的工业化前景,其缺点是氧化-脱硫氟化反应需在 $-70^{\circ}\text{C}$ 低温下进行。

[0008] 合成二氟甲氧基醚桥键液晶虽然有多种方法,但是现有技术的反应条件较为苛刻,且由于含有二氟甲氧基中心桥键的单体液晶化合物制备工艺复杂,价格高昂,所以寻找新的方法制备二氟甲氧基中心桥键的单体液晶化合物就成为紧迫又具挑战性的任务。

[0009] 因此本领域迫切需要寻求新的制备方法,提高反应收率,降低反应成本,以满足大规模应用的需要。

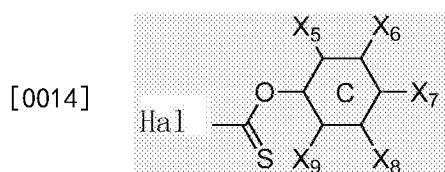
## 发明内容

[0010] 本发明的目的在于获得新的二氟甲氧基中心桥键的单体液晶化合物的制备方法,提高反应收率,降低反应成本,以满足大规模应用的需要。

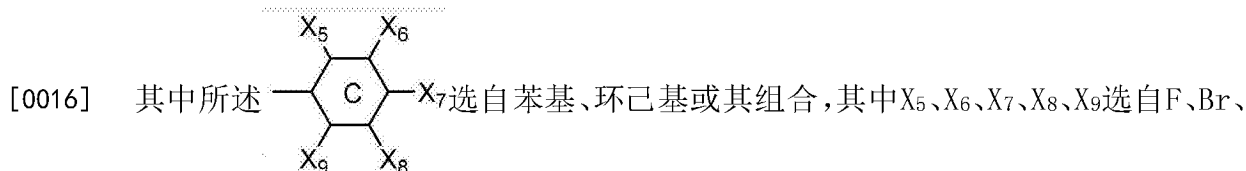
[0011] 在本发明的第一方面,提供了一种含二氟甲氧基醚桥键( $\text{CF}_2\text{O}$ )的单体液晶化合物的制备方法,其包括以下步骤:

[0012] (1)以式I结构的化合物为原料,与锌试剂和铜盐的催化作用下,在溶剂存在下反应生成式II结构的化合物;

[0013] 所述式I化合物如下所示:

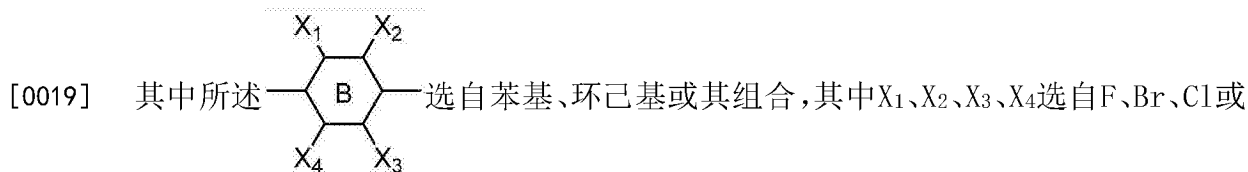
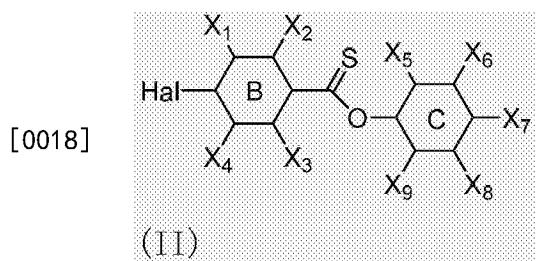


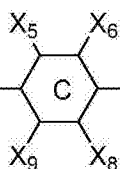
[0015] (I)



Cl、H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $\text{C}_5\text{H}_{11}$ 或 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,或选自 $\text{COOR}'$ 或 $\text{CH}_2\text{COOR}'$ 的酯基,其中所述 $\text{R}'$ 为C1-C8烷基;Hal为卤素取代基;

[0017] 所述式II化合物如下所示:

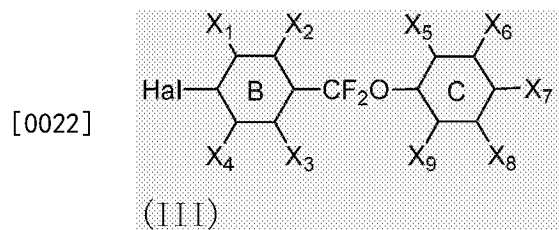


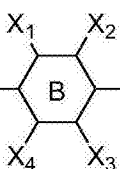
H; 其中所述  选自苯基、环己基或其组合, 其中 X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub> 选自 F、Br、Cl、H、

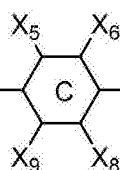
CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 或 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 或选自 COOR' 或 CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述 R' 为 C1-C8 烷基;

[0020] (2) 以式 III 结构的化合物和氟化试剂在溶剂存在的条件下发生氟化反应, 生成式 III 结构的化合物;

[0021] 所述式 III 化合物如下所示:



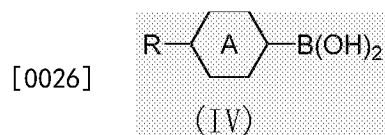
[0023] 其中所述  选自苯基、环己基或其组合, 其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> 选自 F、Br、Cl 或

H; 其中所述  选自苯基、环己基或其组合, 其中 X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub> 选自 F、Br、Cl、H、

CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 或 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 或选自 COOR' 或 CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述 R' 为 C1-C8 烷基;

[0024] (3) 以式 III 结构的化合物和式 IV 硼酸, 在溶剂存在的条件下, 发生 SUZUKI 偶联反应, 得到式 V 结构含二氟甲氧醚桥键 (CF<sub>2</sub>O) 的单体液晶化合物:

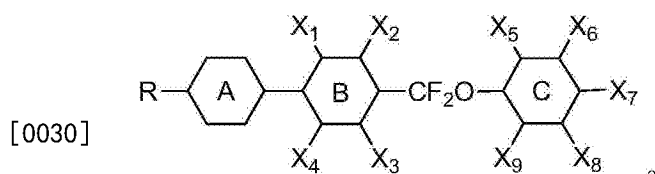
[0025] 所述式 IV 硼酸如下所示:



[0027] 其中所述 R 选自 C1-C5 取代或未取代的烷基、酯基或其组合;

[0028] 其中所述  选自苯基、环己基及其衍生物或其组合;

[0029] 所述式 V 含二氟甲氧醚桥键 (CF<sub>2</sub>O) 的单体液晶化合物如下所示:



[0031] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(1)中所述锌试剂与式I结构的化合物的用量比为:0.5:1~2.0:1。

[0032] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(1)中所述铜盐选自:CuSO<sub>4</sub>、Cu(OAc)<sub>2</sub>、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuI<sub>2</sub>、CuCN<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>O、Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuOAc、CuOTf、CuI、CuBr、CuCl、CuCN或其组合。

[0033] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(1)中所述铜盐与式I结构的化合物的用量比为:0.02:1~1.20:1。

[0034] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(1)中所述反应温度在-70℃~30℃温度范围内进行。

[0035] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化试剂选自:HF、BAST、DAST、SF<sub>4</sub>、SbF<sub>3</sub>、氢氟酸三乙胺盐、氢氟酸吡啶盐、氢氟酸四氢呋喃溶液或其组合。

[0036] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化试剂与式II结构的化合物的用量比为:0.5:1~6.0:1。

[0037] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化反应温度在-40℃~90℃温度范围内进行。

[0038] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(3)中,当R选自C1-C5取代或未取代的烷基、酯基或其组合时,所述C1-C5取代或未取代的烷基选自CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>,或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或所述酯基选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'酯基,其中所述R'为C1-C8烷基。

[0039] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述式IV硼酸与III结构的化合物的用量比为:0.6:1~2.5:1当量。

[0040] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述SUZUKI反应温度在20℃-150℃温度范围内进行。

[0041] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述SUZUKI反应所用溶剂选自:乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、正己烷、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇二甲醚、水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、DMF、DMSO或其组合。

### 具体实施方式

[0042] 本发明人经过广泛而深入的研究,通过改进制备工艺,获得了新的二氟甲氧基中心桥键的单体液晶化合物的制备方法,该方法以工业上易购得的原料进行反应,工艺简单、后处理易行、条件温和、对环境污染小,能以较高收率制得含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物,具有良好工业化前景。在此基础上完成了本发明。

[0043] 本发明中,术语“含有”或“包括”表示各种成分可一起应用于本发明的混合物或组合物中。因此,术语“主要由...组成”和“由...组成”包含在术语“含有”或“包括”中。

[0044] 如本文所用,所述的“烷基”可以是直链或支链烷烃,例如,烷基包括但不限于甲

基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,叔丁基。

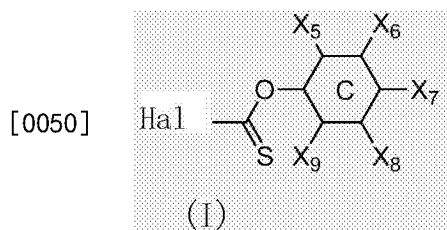
[0045] 以下对本发明的各个方面进行详述:

[0046] 含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法

[0047] 步骤(1)

[0048] 步骤(1)包括以式I结构的化合物为原料,与锌试剂和铜盐的催化作用下,在溶剂存在下反应生成式II结构的化合物;

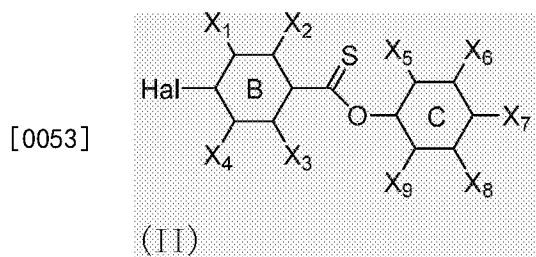
[0049] 所述式I化合物如下所示:



[0051] 其中所述 选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、

Cl、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'的酯基,其中所述R'为C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;Hal为卤素取代基,优选为Cl。

[0052] 所述式II化合物如下所示:



[0054] 其中所述 选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>选自F、Br、Cl或

H;其中所述 选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、Cl、H、

CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'酯基,其中所述R'为C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

[0055] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(1)中所述锌试剂与式I结构的化合物的用量比为:0.5:1~2.0:1。

[0056] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(1)中所述铜盐选自:CuSO<sub>4</sub>、Cu(OAc)<sub>2</sub>、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuI<sub>2</sub>、CuCN<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>O、Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuOAc、CuOTf、CuI、CuBr、CuCl、

CuCN或其组合。

[0057] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(1)中所述铜盐与式I结构的化合物的用量比为:0.02:1~1.20:1。

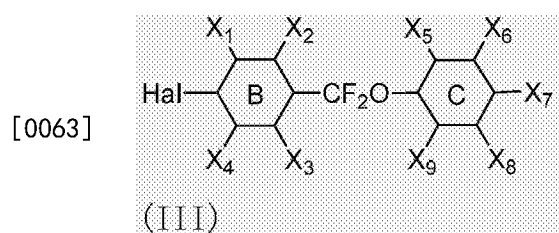
[0058] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(1)中所述反应温度在-70℃~30℃温度范围内进行。

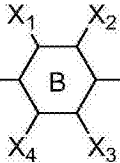
[0059] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(1)中反应所用溶剂选自:甲苯、正己烷、正庚烷、环己烷、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃或其组合。本发明的溶剂也可以采用其他可用的溶剂,只要对本发明的发明目的不产生限制即可。

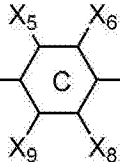
[0060] 步骤(2)

[0061] 以式II结构的化合物和氟化试剂在溶剂存在的条件下发生氟化反应,生成式III结构的化合物;

[0062] 所述式III化合物如下所示:



[0064] 其中所述  选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>选自F、Br、Cl或

H;其中所述  选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>选自F、Br、Cl、H、

CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或选自COOR'或CH<sub>2</sub>COOR'酯基,其中所述R'为C1-C8烷基。所述烷基可以是直链或支链烷基。

[0065] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化试剂选自:HF、BAST(或称为(双(2-甲氧乙基)氨基三氟化硫))、DAST(或称为二乙胺基三氟化硫)、SF<sub>4</sub>、SbF<sub>3</sub>、氢氟酸三乙胺盐、氢氟酸吡啶盐、氢氟酸四氢呋喃溶液或其组合。

[0066] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化试剂与式II结构的化合物的用量比为:0.5:1~6.0:1。

[0067] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中所述氟化反应温度在-40℃~90℃温度范围内进行。

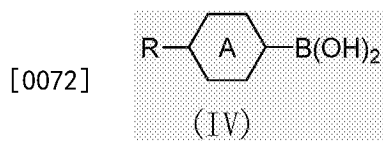
[0068] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(2)中反应所用溶剂选自:甲苯、正己烷、环己烷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等或其组合。本发明的溶剂也可以采用其他可用的溶剂,只要对本发明的发明目的不产生限制即可。

[0069] 步骤(3)

[0070] 步骤(3)以式III结构的化合物和式IV硼酸,在溶剂存在的条件下,发生SUZUKI偶

联反应,得到式V结构含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物:

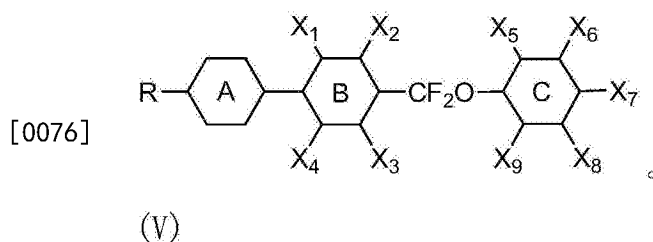
[0071] 所述式IV硼酸如下所示:



[0073] 其中所述R选自C1-C5取代或未取代的烷基、酯基或其组合。

[0074] 其中所述  选自苯基、环己基及其衍生物或其组合。所述IV硼酸包括4-(4-丙基环己基)苯硼酸、4-甲酸乙酯苯硼酸、4-丙基环己基硼酸、4-丁氧基苯硼酸、4-丙基苯硼酸。

[0075] 所述式V含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物如下所示:



[0077] 在本发明的一个具体实施方式中,步骤(3)中,当R选自C1-C5取代或未取代的烷基、酯基或其组合时,所述C1-C5取代或未取代的烷基选自CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, 或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 或所述酯基选自COOR' 或CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述R' 为C1-C8烷基。

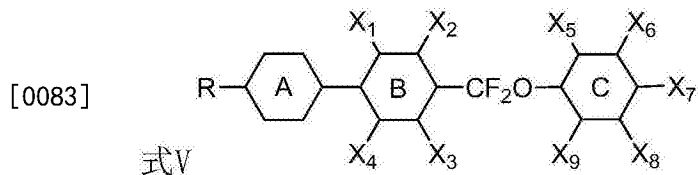
[0078] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述式IV硼酸与III结构的化合物的用量比为:0.6:1~2.5:1当量。

[0079] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述SUZUKI反应温度在20℃-150℃温度范围内进行。

[0080] 在本发明的一个具体实施方式中,所述步骤(3)中所述SUZUKI反应所用溶剂选自:乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、正己烷、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇二甲醚、水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、DMF、DMSO或其组合。本发明的溶剂也可以采用其他可用的溶剂,只要对本发明的发明目的不产生限制即可。

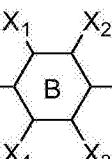
[0081] 优选实施方式

[0082] 本发明提供了一种含二氟甲氧醚桥键(CF<sub>2</sub>O)的单体液晶化合物的制备方法,具体是指是式V结构的化合物,

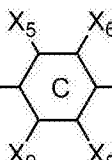


[0084] 其中所述R选自C1-C9取代或未取代的烷基、烷氧基、酯基或其组合;优选地,所述C1-C9取代或未取代的烷基选自CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, 或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; 烷氧基选自OR', 其中所述R' 为C1-C8烷基, 所述酯基选自COOR' 或CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述R' 为C1-C8烷基。

[0085] 其中所述  选自苯基、环己基及其衍生物或其组合。

[0086] 其中所述  选自苯基、环己基或其组合, 其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  选自 F、Br、Cl 或 H

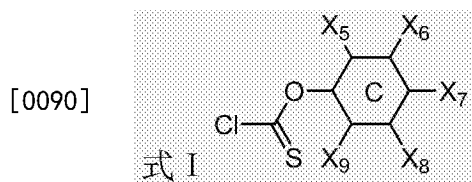
以及烷氧基或酯基; 烷氧基选自 OR, 其中所述 R 为 C1-C8 烷基, 酯基选自 COOR' 或 CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述 R' 为 C1-C8 烷基。

[0087] 其中所述  选自苯基、环己基或其组合, 其中  $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 、 $X_9$  选自 F、Br、

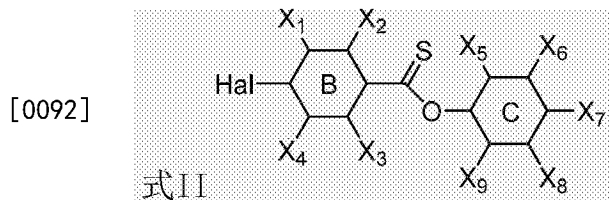
Cl、H 或未取代的烷基选自 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 或 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 或烷氧基选自 OR, 其中所述 R 为 C1-C8 烷基, 或所述酯基选自 COOR' 或 CH<sub>2</sub>COOR' 酯基, 其中所述 R' 为 C1-C8 烷基。

[0088] 该方法包括如下步骤:

[0089] 1) 步骤一: 以式 I 结构的化合物为原料,



[0091] 锌试剂在铜盐催化作用下反应生成式 II 结构的化合物,



[0093] 其中所述的锌试剂由芳基或烷基锂或镁溶液与锌盐发生金属交换或由芳基或烷基卤与锌粉反应制备而成。

[0094] 所述锌盐选自: Zn(OH)<sub>2</sub>、Zn(OAc)<sub>2</sub>、Zn(OTf)<sub>2</sub>、ZnSO<sub>4</sub>、ZnI<sub>2</sub>、ZnBr<sub>2</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、ZnCN<sub>2</sub> 等;

[0095] 所述锌试剂与式 I 结构的化合物的用量为: 0.5-2.0 当量;

[0096] 所述铜盐选自: CuSO<sub>4</sub>、Cu(OAc)<sub>2</sub>、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuI<sub>2</sub>、CuCN<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>O、Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuOAc、CuOTf、CuI、CuBr、CuCl、CuCN 等;

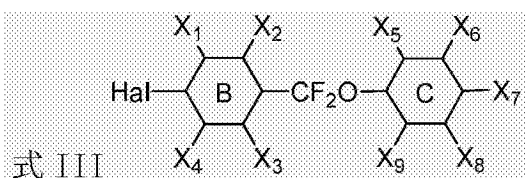
[0097] 所述亚铜盐与式 I 结构的化合物的用量为: 0.02-1.20 当量;

[0098] 反应温度在 -70℃~50℃ 温度范围内进行;

[0099] 反应所用溶剂选自: 甲苯、正己烷、正庚烷、环己烷、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃等或其组合;

[0100] 2) 步骤二: 式 II 结构的化合物和氟化试剂反应生成式 III 结构的化合物:

[0101]



[0102] 所述氟化试剂选自:HF、BAST、DAST、SF<sub>4</sub>、SbF<sub>3</sub>、氢氟酸三乙胺盐、氢氟酸吡啶盐、氢氟酸四氢呋喃溶液等或其组合;

[0103] 所述氟化试剂与式II结构的化合物的用量为:0.5-6.0当量;

[0104] 反应温度在-40℃~100℃温度范围内进行;

[0105] 反应所用溶剂选自:甲苯、正己烷、环己烷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等或其组合。

[0106] 3)步骤三:式III结构的化合物和式IV硼酸经SUZUKI偶联反应可以得到式V结构的化合物。

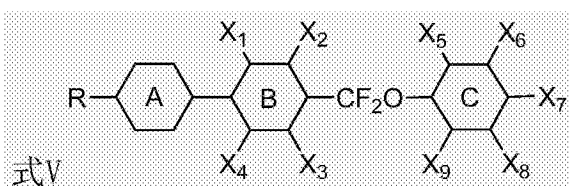
[0107]

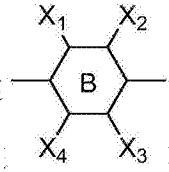


[0108] 其中所述R选自C1-C5取代或未取代的烷基、酯基或其组合;优选地,所述C1-C5取代或未取代的烷基选自CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, 或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 或所述酯基选自COOR' 或CH<sub>2</sub>COOR' 酯基,其中所述R' 为C1-C8烷基。

[0109] 其中所述  选自苯基、环己基及其衍生物或其组合。

[0110]



[0111] 其中所述  选自苯基、环己基或其组合,其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>选自F、Br、Cl或

H以及烷氧基或酯基;烷氧基选自OR,其中所述R为C1-C8烷基,酯基选自COOR' 或CH<sub>2</sub>COOR' 酯基,其中所述R' 为C1-C8烷基。

[0112] 所述式IV硼酸与III结构的化合物的用量为:0.6:1~2.5:1当量;

[0113] 反应温度在20℃~150℃温度范围内进行。

[0114] 反应所用溶剂选自:乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、正己烷、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇二甲醚、水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、DMF、DMSO等或其组合。

[0115] 本发明的主要优点如下:

[0116] (1)本发明方法的工艺流程易于控制,原料较便宜,大大降低了生产成本,反应完全,反应转化率高,原子经济性高,收率高,制备得到的目标产品纯度高,质量稳定,完全符合作为医药、电子化学品或农药中间体的使用要求。

[0117] (2)本发明的制备方法能有效地避免了高沸点副产物的产生,为后续提纯和制作

混晶提供了便利,提高了最终单晶的收率和纯度,并且对混晶后的电气性能不会产生不利影响。

[0118] 如无具体说明,本发明的各种原料均可以通过市售得到;或根据本领域的常规方法制备得到。除非另有定义或说明,本文中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。此外任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

[0119] 上述合成方法只是本发明部分化合物的合成路线,根据上述例子,本领域技术人员可以通过调整不同的方法来合成本发明的其他化合物,或者,本领域技术人员根据现有公知技术可以合成本发明的化合物。合成的化合物可以进一步通过柱色谱法、高效液相色谱法或结晶等方式进一步纯化。

[0120] 合成化学改造、保护官能团方法学(保护或去保护)对合成应用化合物是很有帮助的,并且是现有技术中公知的技术,如R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers(1989); T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley and Sons(1999); L.Fieser 和M.Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); 和L.Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995)中都有公开。

[0121] 本发明的其他方面由于本文的公开内容,对本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0122] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照国家标准测定。若没有相应的国家标准,则按照通用的国际标准、常规条件、或按照制造厂商所建议的条件进行。除非另外说明,否则所有的份数为重量份,所有的百分比为重量百分比,所述的聚合物分子量为数均分子量。

[0123] 除非另有定义或说明,本文中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。此外任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

[0124] 实施例1

[0125] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-4-溴苯硫代甲酸酯

[0126] 氮气保护下,1L四口瓶中加入3,5-二氟溴苯61.8g及100mL THF,体系冷却至-50℃滴加10% LDA(二异丙基胺基锂)359.8g,滴完-50℃保温搅拌1h,将34.9g氯化锌溶于200mL THF加入体系搅拌30min;将21.6g氯化铜与0-3,4,5-三氟苯-氯硫代甲酸酯86.8g加入1L四口瓶并加入200mL THF,20℃下将制备好的锌试剂加入反应体系,有明显放热,滴完后反应4h,向体系中加入10%盐酸250mL,体系充分酸化至pH<1,静置分层,水相以100mL甲叔醚萃取2次合并有机相脱溶,得黄色粗品130.5g,甲醇重结晶得目标产物109.0g,气相色谱法检测含量为98.9%,收率为89.3%。

[0127]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ 6.82-6.92(m, 2H), 7.22-7.28(m, 2H).

[0128] 熔点:53.5-53.6℃.

[0129] 实施例2:

[0130] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0131] 氮气保护下,1L四口瓶中加入2,3-二氟-4-氯碘苯110.9g及锌粉52.5g及440mL THF,回流反应制备锌试剂;将21.6g氰化亚铜与0-3,4,5-三氟苯-氯硫代甲酸酯109.6g加入1L四口瓶并加入200mL THF,20℃下将制备好的锌试剂加入反应体系,有明显放热,滴完后反应4h。向体系中加入250mL水,静置分层,水相以100mL甲叔醚萃取2次合并有机相脱溶,得黄色粗品139.8g,甲醇重结晶得目标产物115.8g,气相色谱法检测含量为98.3%,收率为84.7%。

[0132]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): $\delta$ 6.81-6.91(m, 2H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.82-7.89(m, 1H).

[0133] 熔点:65.7-65.9℃.

[0134] 实施例3:

[0135] 制备0-3,4,5-三氟苯-2-氟-3,4-二溴苯硫代甲酸酯

[0136] 由2-氟-3,4-二溴碘苯出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为98.7%,收率为85.7%。

[0137] 实施例4:

[0138] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-碘-6-氯苯硫代甲酸酯

[0139] 由2,3-二氟-5-氯碘苯出发,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.3%,收率为83.7%。

[0140] 实施例5:

[0141] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,6-二甲氧基-4-溴苯硫代甲酸酯

[0142] 由3,5-二甲氧基溴苯出发,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.1%,收率为69.1%。

[0143] 实施例6:

[0144] 0-3,4,5-三氟苯-2-甲酸甲酯-4-溴苯硫代甲酸酯

[0145] 由2-碘-5-溴苯甲酸甲酯出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为97.8%,收率为86.7%。

[0146] 实施例7:

[0147] 制备0-3,4,5-三氟苯-2-氟-4-溴苯硫代甲酸酯

[0148] 由2-氟-4-溴碘苯出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为98.8%,收率为81.7%。

[0149] 实施例8:

[0150] 制备0-3,4,5-三氟苯-3-氟-4-溴苯硫代甲酸酯

[0151] 由3-氟-4-溴碘苯出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为98.8%,收率为86.7%。

[0152] 实施例9:

[0153] 制备0-3,4,5-三氟苯-4-溴苯硫代甲酸酯

[0154] 由1,4-二溴苯出发,先与镁屑制备格氏试剂,后与锌盐金属交换,其它方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.7%,收率为85.7%。

[0155] 实施例10:

[0156] 制备0-3,4,5-三氟苯-4-氯苯硫代甲酸酯

[0157] 由4-氯溴苯出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为98.9%,收率为87.7%。

[0158] 实施例11:

[0159] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-3-溴-4-氯苯硫代甲酸酯

[0160] 由2,4-二氟-6-氯溴苯出发,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为99.4%,收率为81.7%。

[0161] 实施例12:

[0162] 制备0-3,4,5-三氟苯-2-甲氧基-4-氯环己基硫代甲酸酯

[0163] 由2-甲氧基-4-氯环己基碘出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为99.1%,收率为81.9%。

[0164] 实施例13:

[0165] 制备0-3,4,5-三氟苯-4-(2,3-二氟-4-氯苯基)环己基硫代甲酸酯

[0166] 由4-(2,3-二氟-4-氯苯基)环己基碘出发,制备方法同实施例2,气相色谱法检测含量为98.1%,收率为77.9%。

[0167] 实施例14:

[0168] 制备0-3,4-二氟-5-氯苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0169] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-3,4-二氟-5-氯苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.1%,收率为83.8%。

[0170] 实施例15:

[0171] 制备0-3,4-二氟-5-溴苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0172] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-3,4-二氟-5-溴苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.7%,收率为81.8%。

[0173] 实施例16:

[0174] 制备0-4-丙基苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0175] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-4-丙基苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.5%,收率为83.9%。

[0176] 实施例17:

[0177] 制备0-4-叔丁氧基苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0178] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-4-叔丁氧基苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为99.5%,收率为85.9%。

[0179] 实施例18:

[0180] 制备0-4-甲酸乙酯基苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0181] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-4-甲酸乙酯基苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为97.5%,收率为75.9%。

[0182] 实施例19:

[0183] 制备0-4-丙基环己烷-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0184] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-4-丙基环己烷-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.3%,收率为77.9%。

[0185] 实施例20:

[0186] 制备0-4-乙氧基环己烷-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0187] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-4-乙氧基环己烷-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.4%,收率为75.9%。

[0188] 实施例21:

[0189] 制备0-2,3-二氟-4-(4-丙基环己基)苯-2,3-二氟-4-氯苯硫代甲酸酯

[0190] 由2,3-二氟氯苯出发,与0-2,3-二氟-4-(4-丙基环己基)苯-硫代甲酰氯反应,制备方法同实施例1,气相色谱法检测含量为98.8%,收率为79.9%。

[0191] 实施例22~28

[0192] 将锌盐的种类或锌试剂用量进行改变,其他同实施例1或实施例2,其结果见表1

[0193] 表1:

[0194]

| 实施例 | 锌盐                   | 锌试剂用量(g) | 含量(%) | 收率(%) |
|-----|----------------------|----------|-------|-------|
| 22  | Zn(OH) <sub>2</sub>  | 25.4     | 96.8  | 77.1  |
| 23  | Zn(OAc) <sub>2</sub> | 47.0     | 98.9  | 88.8  |
| 24  | Zn(OTf) <sub>2</sub> | 93.1     | 97.8  | 80.8  |
| 25  | ZnSO <sub>4</sub>    | 41.3     | 97.2  | 70.0  |
| 26  | ZnI <sub>2</sub>     | 81.8     | 98.6  | 86.2  |
| 27  | ZnBr <sub>2</sub>    | 57.7     | 98.2  | 85.6  |
| 28  | ZnCN <sub>2</sub>    | 30.0     | 98.5  | 84.2  |

[0195] 实施例29~42

[0196] 将铜盐种类或用量进行改变,其它同实施例1或实施例2,其结果见表2

[0197] 表2:

[0198]

| 实<br>施例 | 铜盐                                | 用量(g) | 含量<br>(%) | 收率<br>(%) |
|---------|-----------------------------------|-------|-----------|-----------|
| 29      | CuSO <sub>4</sub>                 | 25.6  | 98.3      | 77.2      |
| 30      | Cu(OAc) <sub>2</sub>              | 29.1  | 97.9      | 82.3      |
| 31      | Cu(OTf) <sub>2</sub>              | 58.0  | 98.1      | 75.2      |
| 32      | Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 30.1  | 97.6      | 72.0      |
| 33      | CuBr <sub>2</sub>                 | 35.9  | 99.1      | 82.2      |
| 34      | CuI <sub>2</sub>                  | 51.0  | 99.0      | 81.5      |
| 35      | CuCN <sub>2</sub>                 | 18.5  | 98.1      | 76.2      |
| 36      | Cu <sub>2</sub> O                 | 23.0  | 98.8      | 80.8      |
| 37      | Cu <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>   | 35.8  | 98.6      | 71.1      |
| 38      | CuOAc                             | 19.7  | 99.3      | 84.7      |
| 39      | CuOTf                             | 34.1  | 98.2      | 81.3      |
| 40      | CuI                               | 30.6  | 99.2      | 80.2      |
| 41      | CuBr                              | 23.0  | 99.1      | 81.3      |
| 42      | CuCl                              | 15.9  | 98.3      | 80.6      |

[0199] 实施例43~46

[0200] 改变反应温度,其它同实施例1或实施例2,其结果见表3

[0201] 表3

[0202]

| 实<br>施例 | 反应温度(°C) | 含量(%) | 收率(%) |
|---------|----------|-------|-------|
| 43      | -70      | 97.6  | 70.1  |
| 44      | -30      | 98.3  | 72.5  |
| 45      | 0        | 99.1  | 77.5  |
| 46      | 30       | 99.2  | 71.6  |

[0203] 实施例47~53

[0204] 改变溶剂的种类,其它同实施例1或实施例2,其结果见表4

[0205] 表4

| [0206] | 实<br>施<br>例 | 溶<br>剂 | 含<br>量<br>(%) | 收<br>率<br>(%) |
|--------|-------------|--------|---------------|---------------|
|        | 47          | 甲苯     | 98.2          | 71.0          |
|        | 48          | 正己烷    | 98.3          | 72.0          |
|        | 49          | 正庚烷    | 98.4          | 75.2          |
|        | 50          | 环己烷    | 99.0          | 70.0          |
|        | 51          | 乙醚     | 99.3          | 82.1          |
|        | 52          | 甲基叔丁基醚 | 98.6          | 77.1          |
|        | 53          | 甲基四氢呋喃 | 99.4          | 81.9          |

[0207] 实施例54:

[0208] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-4-溴- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0209] 氮气保护下,将0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-4-溴苯硫代甲酸酯109.0g加入1L四口瓶中,加入220mL二氯乙烷溶解,体系加热至60℃,将30%氢氟酸四氢呋喃溶液190.0g加入体系,向体系中缓慢滴加溴素250.8g,滴完后保温搅拌4h。向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,静置分层,水相以100mL二氯乙烷萃取2次,合并有机相,水洗后干燥脱溶,得粗品125.3g。

[0210] 粗品以250mL乙醇重结晶得白色固体105.1g,气相色谱法检测含量为98.9%,收率为95.0%。

[0211]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ 7.35–7.52(m, 2H), 7.55–7.65(m, 2H)。

[0212] 熔点:48.6–48.7℃

[0213] 实施例55:

[0214] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0215] 氮气保护下,将0-3,4,5-三氟苯-4-氯-2,3-二氟苯硫代甲酸酯115.8g加入1L四口瓶中,加入230mL二氯乙烷溶解,体系加热至60℃,将5当量氢氟酸三乙胺盐加入体系,向体系中缓慢滴加溴素328.2g,滴完后保温搅拌4h。向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,静置分层,水相以100mL二氯乙烷萃取2次,合并有机相,水洗后干燥脱溶,得粗品135.8g。粗品以270mL乙醇重结晶得无色液体110.2g,气相色谱法检测含量为98.5%,收率为94.5%。

[0216]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ 6.93–7.04(m, 2H), 7.25–7.35(m, 1H), 7.40–7.47(m, 1H)。

[0217] 实施例56~77:

[0218] 将实施例3-21所得产物以实施例54或55条件进行反应,均可顺利以85.9–97.3%收率得到相应目标产物。

[0219] 实施例78:

[0220] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-4-(4'-丙基苯基)- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0221] 将0-3,4,5-三氟苯-2,6-二氟-4-溴- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚(105.1g, 1.0e.q.), 碳酸钠(57.3g, 2.0e.q.), 4-丙基苯硼酸(48.7g, 1.1e.q.), 二三苯基膦二氯化钨(0.189g, 0.001e.q.)及400g水与100g甲苯混合,加热至90℃回流反应4h,气相色谱检测反应终点,反

应完成后,体系冷却至40℃,分出有机相,水相以100g甲苯萃取2次,合并有机相,水洗后干燥脱溶得灰黑色固体,以硅胶柱分离,正己烷为淋洗液,脱溶后可得白色固体,乙醇-正己烷重结晶2次,可得白色晶体106.3g,气相色谱检测含量为99.9%,收率:92.1%。

[0222] 实施例79:

[0223] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-(4'-丙基苯基)- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0224] 将0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚(110.2g,1.0e.q.),碳酸钠(67.8g,2.0e.q.),4-丙基苯硼酸(57.7g,1.1e.q.),三叔丁基膦(0.130g,0.002e.q.),二氯化钡(0.057g,0.001e.q.)及440g水与110g甲苯混合,加热至90℃回流反应4h,气相色谱检测反应终点,反应完成后,体系冷却至40℃,分出有机相,水相以100g甲苯萃取2次,合并有机相,水洗后干燥脱溶得灰黑色固体,以硅胶柱分离,正己烷为淋洗液,脱溶后可得白色固体,乙醇-正己烷重结晶2次,可得白色晶体122.9g,气相色谱检测含量为99.8%,收率:89.4%。

[0225] 实施例80:

[0226] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-(4'-丁氧基苯基)- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0227] 以0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚与4-丁氧基苯硼酸为原料,制备方法参照实施例79,气相色谱检测含量为99.8%,收率:86.4%。

[0228] 实施例81:

[0229] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-(4'-甲酸乙酯苯基)- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0230] 以0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚与4-甲酸乙酯苯硼酸为原料,制备方法参照实施例79,气相色谱检测含量为99.8%,收率:82.4%。

[0231] 实施例82:

[0232] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-(4-丙基环己基)- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0233] 以0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚与4-丙基环己基硼酸为原料,制备方法同实施例79,气相色谱检测含量为99.8%,收率:85.1%。

[0234] 实施例83:

[0235] 制备0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-[4-(4-丙基环己基)苯基]- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚

[0236] 以0-3,4,5-三氟苯-2,3-二氟-4-氯- $\alpha,\alpha$ -二氟苄醚与4-(4-丙基环己基)苯硼酸为原料,制备方法同实施例79,气相色谱检测含量为99.9%,收率:91.1%。

[0237] 实施例84~105:

[0238] 将实施例56~77所得产物以实施例78或79条件进行反应,均可顺利以83.9~92.3%收率得到相应目标产物。

[0239] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之内。

[0240] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。