



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109761764 A

(43)申请公布日 2019.05.17

(21)申请号 201910118493.1 *C07C 67/08*(2006.01)
(22)申请日 2019.02.16 *C07C 67/307*(2006.01)
C07C 69/734(2006.01)

(71)申请人 安徽华胜医药科技有限公司
地址 246000 安徽省安庆市高新区皇冠路8号,凤凰科技产业园6号楼南座4层

(72)发明人 胡志刚 许良志 何大荣 杜小鹏
钱祝进 何勇

(74)专利代理机构 合肥市浩智运专利代理事务所(普通合伙) 34124

代理人 苏园园

(51)Int.Cl.
C07C 41/26(2006.01)
C07C 43/23(2006.01)
C07C 51/285(2006.01)
C07C 57/58(2006.01)

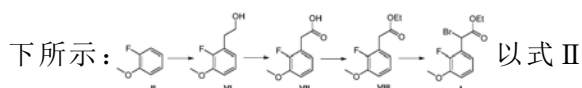
权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法

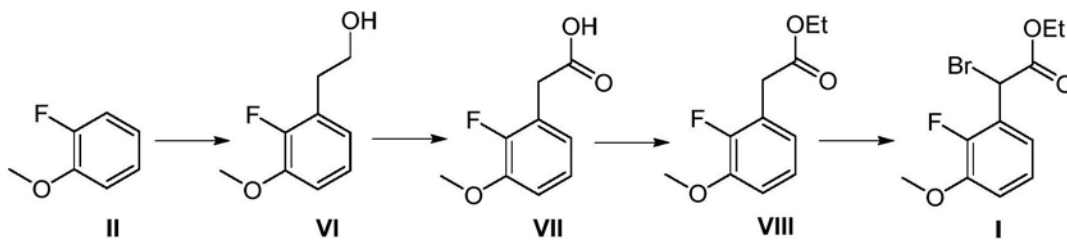
(57)摘要

本发明公开了一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,合成路线如下所示:



化合物为起始原料,历经式VI化合物、式VII化合物、式VIII化合物的合成,最终由式VIII化合物制备得到式I化合物2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯,本发明公开的合成路线工艺,相较于现有技术报道的合成路线,不仅反应步骤少,制备周期短,且反应收率高、废弃物少,具有作为工业化生产工艺路线应用前景。

1. 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,合成路线如下所示:



2. 根据权利要求1所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

S1、式VI化合物的制备:将0.5-1.5g,1.0equiv.的式II化合物以2-8mL的THF溶液溶解备用,以式II化合物计,将1.2-1.4equiv.的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后,并冷却、降温至-85~-75℃,将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中,滴毕,反应液升温至-55~-45℃后,保温反应0.5-1.5h,保温反应过程中,往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全;

反应完全后,将反应液在乙酸乙酯和0.5-1.5N的盐酸水溶液中分配,分出有机相,有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥,最后浓缩溶剂至干,将残余物柱层析分离得到式VI化合物;

S2、式VII化合物的制备:

所述式VII化合物的制备方法包括方法A1,所述方法A1为:将0.5-1.5g,1.0equiv.的式VI化合物加入至反应器中,以5-15mL的乙腈溶液溶解,于常温下,以式VI化合物计,依次将1.5-2.5equiv.的高碘酸、0.025-0.075equiv.的氯铬酸吡啶盐溶液加入至反应器中,加入完毕,室温搅拌2.5-3.5h后,反应结束,反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相,依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,洗涤完毕,溶剂浓缩后得到残余物,残余物经柱层析分离后得到式VII化合物;

S3、式VIII化合物的制备:称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VII化合物于反应器中,5-15mL的乙醇溶解后,以式VII化合物计,向反应液中加入1.2-1.5equiv.的无机酸,升温至回流,回流反应15-20h后,反应结束后,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相并浓缩溶剂至干,浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物;

S4、式I化合物的制备:

称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VIII化合物于反应器中,5-15mL的四氯化碳溶解后,以式VIII化合物计,依次往反应体系中加入1.2-1.4equiv.的溴化剂和0.1-0.15equiv.引发剂,升温回流4.5-5.5h后,反应液浓缩至干,浓缩得到的残余物,经柱层析分离后得到式I化合物。

3. 根据权利要求2所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述步骤S1中将1.0g,1.0equiv.的式II化合物以5mL的THF溶液溶解备用,将1.2equiv.的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后,并冷却、降温至-78℃后,将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中,滴毕,反应液升温至-50℃后,保温反应1h,保温反应过程中,往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全,反应完全后,将反应液在

乙酸乙酯和1N的盐酸水溶液中分配,分出有机相。

4. 根据权利要求3所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述方法A1中将1.0g,1.0equiv.的式VI化合物加入至反应器中,以10mL的乙腈溶液溶解,于常温下,依次将2equiv.的高碘酸、0.05equiv.的氯铬酸吡啶盐溶液加入至反应器中,加入完毕,室温搅拌3h反应结束。

5. 根据权利要求4所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述氯铬酸吡啶盐溶液的制备方法如下:将按照配比将氯铬酸吡啶盐采用1-4mL的乙腈溶解分散后即得氯铬酸吡啶盐溶液。

6. 根据权利要求5所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述氯铬酸吡啶盐溶液的制备方法如下:将按照配比将氯铬酸吡啶盐采用2mL的乙腈溶解分散后即得氯铬酸吡啶盐溶液。

7. 根据权利要求2所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述式VII化合物的制备方法还包括方法A2,所述方法A2为:称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VI化合物于反应器中,以5-15mL的叔丁醇溶解后,依次往反应液中加入0.025-0.075equiv.的钨酸钠二水合物以及0.025-0.075equiv.的四丁基硫酸氢铵,升温至回流后,将1.0-2.0equiv.,质量分数为30%的过氧化氢加入至反应体系中,继续回流反应0.5-1.5h后,反应结束,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相,依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,有机相浓缩至干后,将残余物柱层析分离得到式VII化合物。

8. 根据权利要求7所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述方法A2中称取1.0g,1.0equiv.的式VI化合物于反应器中,以10mL的叔丁醇溶解后,依次往反应液中加入0.05equiv.的钨酸钠二水合物以及0.05equiv.的四丁基硫酸氢铵,升温至回流后,将1.5equiv.,质量分数为30%的过氧化氢加入至反应体系中,继续回流反应1h后,反应结束。

9. 根据权利要求2所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述步骤S3中称取1.0g,1.0equiv.的式VII化合物于反应器中,10mL的乙醇溶解后,向反应液中加入1.0equiv.的无机酸,升温至回流,回流反应18h后,反应结束后,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相并浓缩溶剂至干,浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物。

10. 根据权利要求2所述的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,其特征在于,所述步骤S4中称取1.0g,1.0equiv.的式VIII化合物于反应器中,5-15mL的四氯化碳溶解后,依次往反应体系中加入1.2equiv.的溴化剂和0.1equiv.引发剂,升温回流5h;所述溴化剂为NBS,所述引发剂为过氧化苯甲酰。

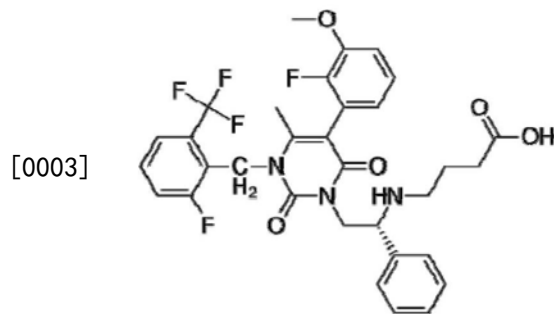
一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成和医药中间体技术领域,具体的是一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法的合成方法。

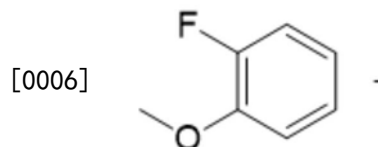
背景技术

[0002] Elagolix临床上用于子宫疼痛的治疗,其结构如下所示:



[0004] 2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯作为合成elagolix的关键中间体,工业化生产已经得到广泛应用。

[0005] 现有技术中,关于该化合物的合成,大都以如下所示的化合物为起始原料,经过多步反应制备得到2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯,反应步骤不仅冗长,且操作流程繁杂,总体收率不高,工艺成本过高。



[0007] 同时,采用现有技术公开的工艺路线,制备上述2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯,工业化生产的“三废”较高,

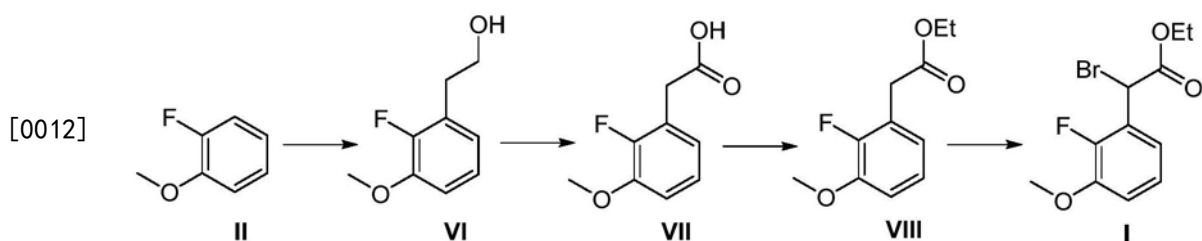
[0008] 因此,设计一种全新的合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的工艺路线,解决现有技术中的上述缺陷,能够显著提高elagolix原料药的产业化生产应用。

发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题在于:提供一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法。

[0010] 本发明是通过以下技术方案解决上述技术问题的:

[0011] 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,合成路线如下所示:



[0013] 上述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

[0014] S1、式VI化合物的制备:将0.5-1.5g,1.0equiv.的式II化合物以2-8mL的THF溶液溶解备用,以式II化合物计,将1.2-1.4equiv.的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后,并冷却、降温至-85~-75℃,将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中,滴毕,反应液升温至-55~-45℃后,保温反应0.5-1.5h,保温反应过程中,往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全;

[0015] 反应完全后,将反应液在乙酸乙酯和0.5-1.5N的盐酸水溶液中分配,分出有机相,有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥,最后浓缩溶剂至干,将残余物柱层析分离得到式VI化合物;

[0016] S2、式VII化合物的制备:

[0017] 所述式VII化合物的制备方法包括方法A1,所述方法A1为:将0.5-1.5g,1.0equiv.的式VI化合物加入至反应器中,以5-15mL的乙腈溶液溶解,于常温下,以式VI化合物计,依次将1.5-2.5equiv.的高碘酸、0.025-0.075equiv.的氯铬酸吡啶盐溶液加入至反应器中,加入完毕,室温搅拌2.5-3.5h后,反应结束,反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相,依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,洗涤完毕,溶剂浓缩后得到残余物,残余物经柱层析分离后得到式VII化合物;

[0018] S3、式VIII化合物的制备:称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VII化合物于反应器中,5-15mL的乙醇溶解后,以式VII化合物计,向反应液中加入1.2-1.5equiv.的无机酸,升温至回流,回流反应15-20h后,反应结束后,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相并浓缩溶剂至干,浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物;

[0019] S4、式I化合物的制备:

[0020] 称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VIII化合物于反应器中,5-15mL的四氯化碳溶解后,以式VIII化合物计,依次往反应体系中加入1.2-1.4equiv.的溴化剂和0.1-0.15equiv.引发剂,升温回流4.5-5.5h后,反应液浓缩至干,浓缩得到的残余物,经柱层析分离后得到式I化合物。

[0021] 优选地,所述步骤S1中将1.0g,1.0equiv.的式II化合物以5mL的THF溶液溶解备用,将1.2equiv.的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后,并冷却、降温至-78℃后,将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中,滴毕,反应液升温至-50℃后,保温反应1h,保温反应过程中,往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全,反应完全后,将反应液在乙酸乙酯和1N的盐酸水溶液中分配,分出有机相。

[0022] 优选地,所述方法A1中将1.0g,1.0equiv.的式VI化合物加入至反应器中,以10mL的乙腈溶液溶解,于常温下,依次将2equiv.的高碘酸、0.05equiv.的氯铬酸吡啶盐溶液加入至反应器中,加入完毕,室温搅拌3h反应结束。

[0023] 优选地,所述氯铬酸吡啶盐溶液的制备方法如下:将按照配比将氯铬酸吡啶盐采

用1-4mL的乙腈溶解分散后即得氯铬酸吡啶盐溶液。

[0024] 优选地,所述氯铬酸吡啶盐溶液的制备方法如下:将按照配比将氯铬酸吡啶盐采用2mL的乙腈溶解分散后即得氯铬酸吡啶盐溶液。

[0025] 优选地,所述式VII化合物的制备方法还包括方法A2,所述方法A2为:称取0.5-1.5g,1.0equiv.的式VI化合物于反应器中,以5-15mL的叔丁醇溶解后,依次往反应液中加入0.025-0.075equiv.的钨酸钠二水合物以及0.025-0.075equiv.的四丁基硫酸氢铵,升温至回流后,将1.0-2.0equiv.,质量分数为30%的过氧化氢加入至反应体系中,继续回流反应0.5-1.5h后,反应结束,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相,依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,有机相浓缩至干后,将残余物柱层析分离得到式VII化合物。

[0026] 优选地,所述方法A2中称取1.0g,1.0equiv.的式VI化合物于反应器中,以10mL的叔丁醇溶解后,依次往反应液中加入0.05equiv.的钨酸钠二水合物以及0.05equiv.的四丁基硫酸氢铵,升温至回流后,将1.5equiv.,质量分数为30%的过氧化氢加入至反应体系中,继续回流反应1h后,反应结束。

[0027] 优选地,所述步骤S3中称取1.0g,1.0equiv.的式VII化合物于反应器中,10mL的乙醇溶解后,向反应液中加入1.0equiv.的无机酸,升温至回流,回流反应18h后,反应结束后,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相并浓缩溶剂至干,浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物。

[0028] 优选地,所述无机酸选用浓盐酸或浓硫酸。

[0029] 优选地,所述步骤S4中称取1.0g,1.0equiv.的式VIII化合物于反应器中,5-15mL的四氯化碳溶解后,依次往反应体系中加入1.2equiv.的溴化剂和0.1equiv.引发剂,升温回流5h;

[0030] 所述溴化剂为NBS,所述引发剂为过氧化苯甲酰。

[0031] 本发明相比现有技术具有以下优点:

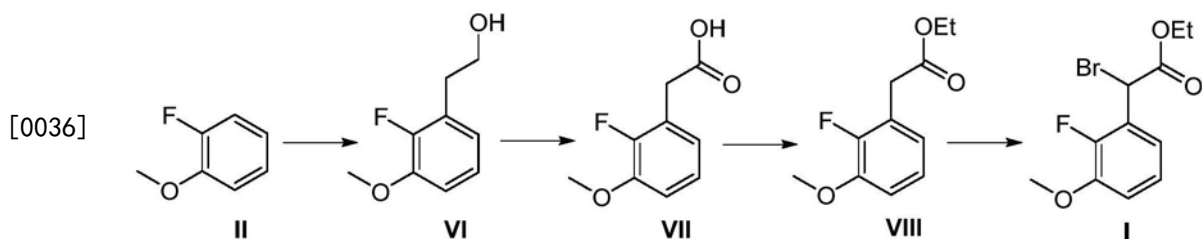
[0032] 本发明公开一种如式I所示的四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,相较于传统的合成路线,本发明公开的工艺路线,不仅在合成原料上廉价易得,且合成路线绿色环保,如避免使用甲磺酰氯,操作简便,具有工业化生产应用前景。

具体实施方式

[0033] 下面对本发明的实施例作详细说明,本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0034] 实施例1

[0035] 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法,合成路线如下所示:



[0037] 上述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

[0038] S1、式VI化合物的制备:

[0039] 将1.0g, 1.0equiv. 的式II化合物以5mL的THF溶液溶解备用, 以式II化合物计, 将1.2equiv. 的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后, 并冷却、降温至 -78°C 后, 将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中, 滴毕, 反应液升温至 -50°C 后, 保温反应1h, 保温反应过程中, 往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全, 反应完全后, 将反应液在乙酸乙酯和1N的盐酸水溶液中分配, 分出有机相, 有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥, 最后浓缩溶剂至干, 将残余物柱层析分离得到式VI化合物, 收率88.5%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FO}_2^+$, 171.0823;

[0040] S2、式VII化合物的制备:

[0041] 将1.0g, 1.0equiv. 的式VI化合物加入至反应器中, 以10mL的乙腈溶液溶解, 以式VI化合物计, 于常温下, 依次将2equiv. 的高碘酸、0.05equiv. 的氯铬酸吡啶盐溶液 (氯铬酸吡啶盐溶液采用0.05equiv. 的氯铬酸吡啶盐与2mL的乙腈配置而成) 加入至反应器中, 加入完毕, 室温搅拌3h反应结束, 反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相, 依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 洗涤完毕, 溶剂浓缩后得到残余物, 残余物经柱层析分离后得到式VII化合物, 收率98.3%, 高分辨质谱 (ESI⁻): $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3^-$, 183.0471;

[0042] S3、式VIII化合物的制备:

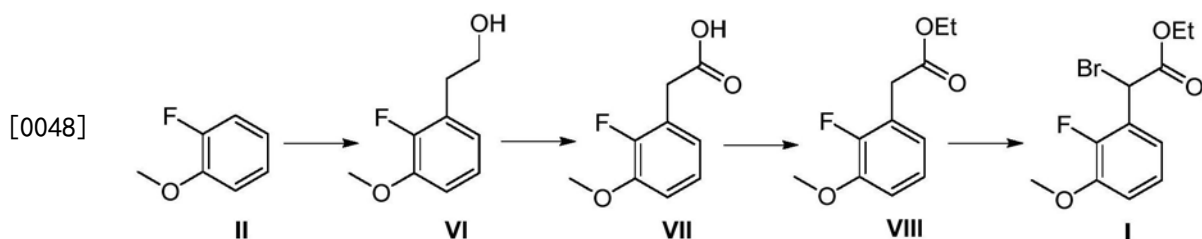
[0043] 称取1.0g, 1.0equiv. 的式VII化合物于反应器中, 10mL的乙醇溶解后, 以式VII化合物计, 向反应液中加入1.0equiv. 的浓硫酸, 升温至回流, 回流反应18h后, 反应结束后, 将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相并浓缩溶剂至干, 浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物, 收率98.5%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FO}_3^+$, 213.0927;

[0044] S4、式I化合物的制备:

[0045] 称取1.0g, 1.0equiv. 的式VIII化合物于反应器中, 10mL的四氯化碳溶解后, 以式VIII化合物计, 依次往反应体系中加入1.2equiv. 的NBS和0.1equiv. 过氧化苯甲酰, 升温回流5h后, 反应液浓缩至干, 浓缩得到的残余物, 经柱层析分离后, 得到式I化合物, 收率62.1%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFO}_3^+$, 291.0031。

[0046] 实施例2

[0047] 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法, 合成路线如下所示:



[0049] 上述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

[0050] S1、式VI化合物的制备:

[0051] 将0.5g, 1.0equiv. 的式II化合物以2mL的THF溶液溶解备用, 以式II化合物计, 将1.2equiv. 的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后, 并冷却、降温至 -75°C 后, 将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中, 滴毕, 反应液升温至 -45°C 后, 保温反应0.5h, 保温反应过程中, 往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全; 反应完全后, 将反应液在乙酸乙酯和1.5N的盐酸水溶液中分配, 分出有机相, 有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥, 最后浓缩溶剂至干, 将残余物柱层析分离得到式VI化合物, 收率88.4%, (ESI⁺): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FO}_2^+$, 171.0823;

[0052] S2、式VII化合物的制备:

[0053] 式VII化合物采用方法A2制备, 具体为: 称取1.0g, 1.0equiv. 的式VI化合物于反应器中, 以10mL的叔丁醇溶解后, 以式VI化合物计, 依次往反应液中加入0.05equiv. 的钨酸钠二水合物以及0.05equiv. 的四丁基硫酸氢铵, 升温至回流后, 将1.5equiv., 质量分数为30%的过氧化氢加入至反应体系中, 继续回流反应1h后, 反应结束, 反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相, 依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 洗涤完毕, 溶剂浓缩后得到残余物, 残余物经柱层析分离后得到式VII化合物, 收率75%, 高分辨质谱(ESI⁻): $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3^-$, 183.0471;

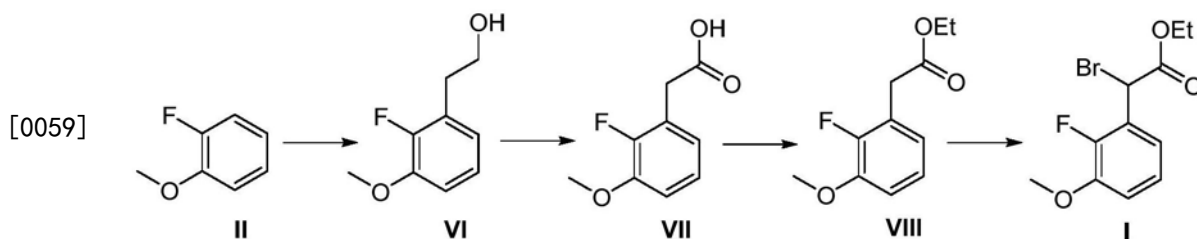
[0054] S3、式VIII化合物的制备: 称取1.5g, 1.0equiv. 的式VII化合物于反应器中, 5-15mL的乙醇溶解后, 以式VII化合物计, 向反应液中加入1.5equiv. 的浓盐酸, 升温至回流, 回流反应18h后, 反应结束后, 将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相并浓缩溶剂至干, 浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物, 收率98.2%, 高分辨质谱(ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FO}_3^+$, 213.0928;

[0055] S4、式I化合物的制备:

[0056] 称取0.5g, 1.0equiv. 的式VIII化合物于反应器中, 5mL的四氯化碳溶解后, 以式VIII化合物计, 依次往反应体系中加入1.2equiv. 的NBS和0.15equiv. 的过氧化苯甲酰, 升温回流4.5h后, 反应液浓缩至干, 浓缩得到的残余物, 经柱层析分离后得到式I化合物, 收率62.4%, 高分辨质谱(ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFO}_3^+$, 291.0030。

[0057] 实施例3

[0058] 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法, 合成路线如下所示:



[0060] 上述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

[0061] S1、式VI化合物的制备:

[0062] 将1.5g, 1.0equiv. 的式II化合物以8mL的THF溶液溶解备用, 以式II化合物计, 将1.4equiv. 的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后, 并冷却、降温至 -85°C 后, 将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中, 滴毕, 反应液升温至 -55°C 后, 保温反应1.5h, 保温反应过程中, 往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全;

[0063] 反应完全后, 将反应液在乙酸乙酯和0.5N的盐酸水溶液中分配, 分出有机相, 有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥, 最后浓缩溶剂至干, 将残余物柱层析分离得到式VI化合物, 收率88.6%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FO}_2^+$, 171.0823;

[0064] S2、式VII化合物的制备:

[0065] 式VII化合物采用方法A1, 具体为: 将0.5g, 1.0equiv. 的式VI化合物加入至反应器中, 以5mL的乙腈溶液溶解, 以式VI化合物计, 于常温下, 依次将1.5equiv. 的高碘酸、0.075equiv. 的氯铬酸吡啶盐溶液 (氯铬酸吡啶盐溶液采用0.05equiv. 的氯铬酸吡啶盐与4mL的乙腈配置而成) 加入至反应器中, 加入完毕, 室温搅拌2.5h反应结束, 反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相, 依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 洗涤完毕, 溶剂浓缩后得到残余物, 残余物经柱层析分离后得到式VII化合物, 收率98.1%, 高分辨质谱 (ESI⁻): $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3^-$, 183.0471;

[0066] S3、式VIII化合物的制备:

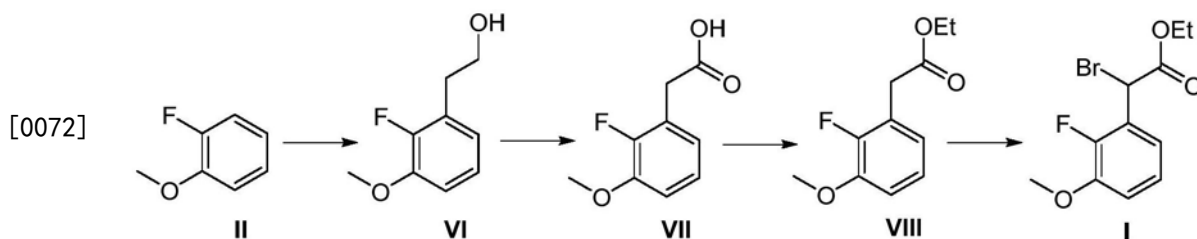
[0067] 称取0.5g, 1.0equiv. 的式VII化合物于反应器中, 5mL的乙醇溶解后, 以式VII化合物计, 向反应液中加入1.2equiv. 的无机酸, 升温至回流, 回流反应15h后, 反应结束后, 将反应液在水和乙酸乙酯中分配, 分离有机相并浓缩溶剂至干, 浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物, 收率97.9%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FO}_3^+$, 213.0929;

[0068] S4、式I化合物的制备:

[0069] 称取1.5g, 1.0equiv. 的式VIII化合物于反应器中, 8mL的四氯化碳溶解后, 以式VIII化合物计, 依次往反应体系中加入1.4equiv. 的NBS和0.15equiv. 过氧化苯甲酰, 升温回流5.5h后, 反应液浓缩至干, 浓缩得到的残余物, 经柱层析分离后得到式I化合物, 收率62.5%, 高分辨质谱 (ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFO}_3^+$, 291.0035。

[0070] 实施例4

[0071] 一种四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法, 合成路线如下所示:



[0073] 上述四步法合成2-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯的方法包括以下步骤:

[0074] S1、式VI化合物的制备:将1.2g,1.0equiv.的式II化合物以4mL的THF溶液溶解备用,以式II化合物计,将1.3equiv.的二异丙基胺基锂的THF溶液加入至反应器后,并冷却、降温至 -78°C 后,将式II化合物的THF溶液逐滴滴加到反应体系中,滴毕,反应液升温至 -50°C 后,保温反应1.2h,保温反应过程中,往反应体系中通入环氧乙烷直至TLC检测反应完全;

[0075] 反应完全后,将反应液在乙酸乙酯和1N的盐酸水溶液中分配,分出有机相,有机相用盐水洗涤后再用硫酸钠干燥,最后浓缩溶剂至干,将残余物柱层析分离得到式VI化合物,收率88.1%,高分辨质谱(ESI⁺): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FO}_2^+$,171.0823;

[0076] S2、式VII化合物的制备:

[0077] 式VII化合物采用方法A1,具体为:将1.5g,1.0equiv.的式VI化合物加入至反应器中,以15mL的乙腈溶液溶解,以式VI化合物计,于常温下,依次将2equiv.的高碘酸、0.05equiv.的氯铬酸吡啶盐溶液(氯铬酸吡啶盐溶液采用0.05equiv.的氯铬酸吡啶盐与1mL的乙腈配置而成)加入至反应器中,加入完毕,室温搅拌2.5h反应结束,反应结束后将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相,依次用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,洗涤完毕,溶剂浓缩后得到残余物,残余物经柱层析分离后得到式VII化合物,收率98.4%,高分辨质谱(ESI⁻): $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3^-$,183.0471;

[0078] S3、式VIII化合物的制备:称取1.2g,1.0equiv.的式VII化合物于反应器中,5-15mL的乙醇溶解后,以式VIII化合物计,向反应液中加入1.2equiv.的无机酸,升温至回流,回流反应16h后,反应结束后,将反应液在水和乙酸乙酯中分配,分离有机相并浓缩溶剂至干,浓缩后的残余物经柱层析分离得到式VIII化合物,收率97.9%,高分辨质谱(ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FO}_3^+$,213.0927;

[0079] S4、式I化合物的制备:

[0080] 称取1.2g,1.0equiv.的式VIII化合物于反应器中,12mL的四氯化碳溶解后,以式VIII化合物计,依次往反应体系中加入1.4equiv.的溴化剂和0.14equiv.引发剂,升温回流5h后,反应液浓缩至干,浓缩得到的残余物,经柱层析分离后得到式I化合物,收率66.4%,高分辨质谱(ESI⁺): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFO}_3^+$,291.0034。

[0081] 实施例5

[0082] 式VII化合物的制备过程中,反应条件尤其是酸,对于反应收率影响较大,因此,本发明对有机合成中,常用的有机酸和无机酸进行筛选。

[0083] 以实施例1步骤S3中公开的式VIII化合物的制备方法(反应条件作为试验变量),试验结果如表1所示:

[0084] 表1

[0085]

酸	酸的当量数	反应温度	反应时间	收率
---	-------	------	------	----

浓硫酸	1.0	回流	18h	98%
浓盐酸	1.0	回流	18h	94%
浓磷酸	1.0	回流	18h	51%
亚硫酸氯	1.0	回流	18h	97%
硫酸氢钠	1.0	回流	18h	32%
对甲苯磺酸	1.0	回流	18h	99%
甲磺酸	1.0	回流	18h	96%
浓硫酸	0.5	回流	18h	90%
浓硫酸	2.0	回流	18h	95%
浓硫酸	1.0	30℃	18h	10%
浓硫酸	1.0	60℃	18h	86%
浓硫酸	1.0	回流	6h	51%
浓硫酸	1.0	回流	32h	97%

[0086] 由表1公开的数据可知:浓硫酸和浓盐酸作为反应酸试剂,对反应效果较佳。

[0087] 实施例6

[0088] 式1化合物的制备过程中,溴化剂、引发剂以及溶剂等反应条件,对反应效果影响较大,为了筛选出较佳的反应条件,按照实施例1公开的技术方案(溴化剂、引发剂、溶剂等为变量),最终筛选如表2所示的较佳实验参数:

[0089] 表2

[0090]

溴化剂	溴化剂当量数	引发剂 0.1 equiv.	溶剂	反应温度	反应时间	收率
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	5 h	62%

[0091]

二溴海因	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	5 h	61%
溴-1,4-二 氧六环复 合物	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	5 h	41%
NBS	0.9	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	5 h	50%
NBS	2.0	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	5 h	59%
NBS	1.2	AIBN	四氯化碳	回流	5 h	60%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	四氢呋喃	回流	5 h	39%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	甲苯	回流	5 h	0
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	氯苯	回流	5 h	55%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	甲基叔丁 基醚	回流	5 h	41%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	30 °C	5 h	11%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	2 h	21%
NBS	1.2	过氧化苯甲酰	四氯化碳	回流	10 h	63%

[0092] 由表2公开的数据可知:NBS作为溴化剂,过氧化苯甲酰作为引发剂,以及四氯化碳作为溶剂,反应效果较佳。

[0093] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。