

文章编号:1001-5132(2007)01-0083-03

## 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸合成

任元龙

(宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 研究了重要的药物中间体 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸的合成方法, 并提出了适用于工业化生产的高产率、高纯度的合成途径. 产物结构均经IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR谱得以证实.

关键词: 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸; 合成; 硼酸三甲酯

中图分类号: O625.22

文献标识码: A

2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸是 1 种重要的具有生物活性的药物中间体<sup>[1-5]</sup>, 又是化学中用来构建各种sp<sup>2</sup>类型的C—C单键的重要方法之一—Suzuki反应的主要原料<sup>[6-9]</sup>, 该反应之一的有机硼酸一直保持着比较旺盛的市场需求. 但是现有的合成报道反应条件比较苛刻, 目前尚未见报道实验室和工业化生产 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸的最可行的合成方法. 本研究以文献[9]为基础进行了工艺改进, 从金属锂、正溴丁烷和二异丙胺制得二异丙胺锂, 再以对三氟甲基氯苯为原料, 硼酸三甲酯反应后, 经水解, 一锅法合成了 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸. 开发出一条经济、实用且又便于操作的制备苯硼酸及其衍生物的方法, 产率达 86%.

### 1 实验部分

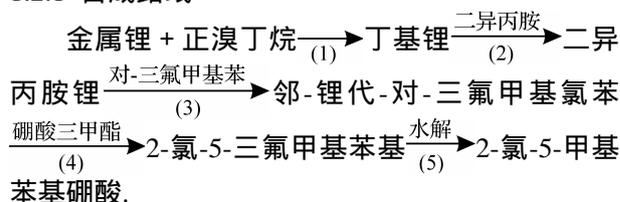
#### 1.1 试剂与仪器

金属锂, 正溴丁烷, 二异丙胺, 对三氟甲基氯苯, 硼酸三甲酯, 无水乙醚和无水四氢呋喃(重蒸), 试剂均为分析纯.

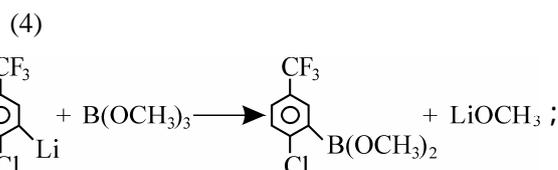
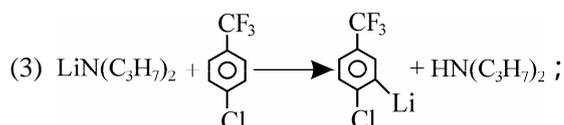
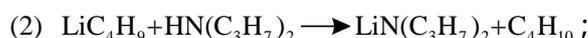
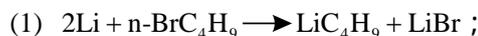
WQF-510 型付立叶变换红外光谱仪(KBr压片); Bruker 400 MHz Ultra Shield型核磁共振仪(溶剂CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 内标TMS); 岛津LC10A-VP高效液相色谱仪.

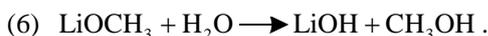
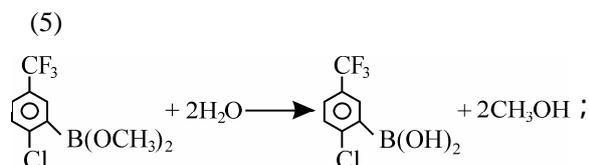
#### 1.2 合成

##### 1.2.1 合成路线



##### 1.2.2 合成方程





### 1.3 实验步骤

#### 1.3.1 丁基锂的制备

在装有搅拌、氮气导入管、低温温度计和滴液漏斗的干燥四口瓶中,用纯氮置换空气,保持通氮,加入无水乙醚 45 mL 和金属锂丝 1.92 g,搅拌下,先滴入 7.91 g 正溴丁烷和 12 mL 无水乙醚的溶液。反应启发后,将四口瓶用丙酮干冰浴冷却至瓶内温度为  $-10^\circ\text{C}$ ,再缓慢滴加剩余的正溴丁烷的乙醚溶液,使反应温度保持在  $-10^\circ\text{C}$  至  $-5^\circ\text{C}$  之间,滴加完毕,撤去丙酮干冰浴,使反应自然升温到  $0\sim 10^\circ\text{C}$ ,继续搅拌反应 1~2 h。

#### 1.3.2 二异丙胺锂(LDA)的制备

将上述反应四口瓶用干冰浴降温至  $-40^\circ\text{C}$ ,缓慢滴加 12.5 g 二异丙胺的无水四氢呋喃的溶液 123 mL,控制滴加速度,使反应在  $-40\sim -45^\circ\text{C}$  进行,约 30 min 滴加完毕,继续在此温度下搅拌 1 h。

#### 1.3.3 苯基锂的制备

将上述反应瓶用干冰浴降温到  $-60^\circ\text{C}$ ,缓慢滴加 18.05 g 对三氟甲基氯苯的无水四氢呋喃 63 mL 溶液,控制滴加速度,使反应在  $-60^\circ\text{C}$  左右进行,随后继续在此温度搅拌反应 2 h。

#### 1.3.4 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸二甲酯的制备

将上述反应产物继续冷却至  $-70^\circ\text{C}$ ,缓慢滴加 10.4 g 硼酸三甲酯的无水四氢呋喃 63 mL 溶液,使反应在  $-60\sim -70^\circ\text{C}$  进行,然后在此温度下继续搅拌反应 1 h。

#### 1.3.5 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸二甲酯的水解

将上述反应液倒入 1 000 mL 的烧杯内,使其自然升温到  $0^\circ\text{C}$ ,搅拌下滴加 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  至反应液 pH 值在 2~3 之间,添加特殊试剂后静置分层,水层用四氢呋喃(50 mL  $\times$  3)提取,合并有机层,无水

硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,冷却残液,析出产品,抽滤,用少量乙醚、乙酸乙酯、水各洗 1 次,抽干,晾干即得产品,产品重量为 15.0~16.0 g。

## 2 讨论

### 2.1 产物的核磁共振谱

核磁共振谱数据为  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 400 MHz) :9.16~9.12(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.37~7.29(m, 1 H), 7.61(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 3.25(s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 100 MHz) :142.3, 132.2, 130.5, 128.3, 128.2, 126.6, 123.9。

### 2.2 产物的红外光谱图

图 1 为产物的红外光谱,其中 IR(KBr 压片) :3 392  $\text{cm}^{-1}$ (—OH), 1 608  $\text{cm}^{-1}$  和 1 496  $\text{cm}^{-1}$ (苯环), 1 321  $\text{cm}^{-1}$ (B—O), 1 171  $\text{cm}^{-1}$ (C—C), 1 120  $\text{cm}^{-1}$ (C—F), 833  $\text{cm}^{-1}$ (C—H), 729  $\text{cm}^{-1}$ (C—Cl), 说明产物中必须的基团都存在。

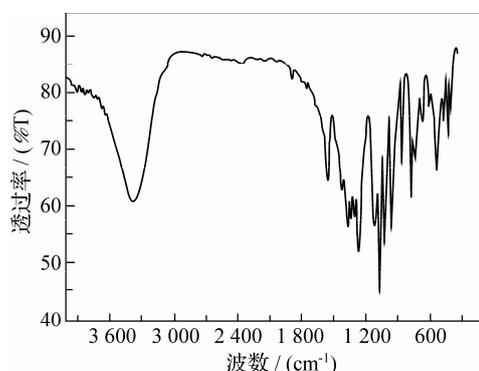


图 1 2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸红外光谱

### 2.3 产物的高效液相色谱图

HPLC测定  $w[\text{ClCF}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{B}(\text{OH})_2]$  为 98.7%, 说明产物的纯度较高, 6 批次平均产量 15.5g, 收率为 69%, 产品与主投料(对三氟甲基氯苯)重量比为 86%。

## 3 结论

2-氯-5-三氟甲基苯基硼酸的一锅法合成, 产物

经红外、核磁得以证实其结构, 最终产物纯度经 HPLC 检测达 98% 以上, 而且三步产率为 86%。反应条件相对温和, 适用于工业化生产, 是一条经济、实用且又便于操作的制备苯硼酸及其衍生物的方法。

#### 参考文献:

- [1] Sammelson R E, Casida J E. Synthesis of a tritium-labeled, fipronil-based, highly potent, photoaffinity probe for the GABA Receptor[J]. *J Org Chem*, 2003, 68(21): 8 075-8 079.
- [2] Cary T C, Chandler G T, Volz D C, et al. Phenylpyrazole insecticide fipronil induces male infertility in the estuarine meiobenthic crustacean amphiascus tenuiremis[J]. *Environ Sci Technol*, 2004, 38(2):522-528.
- [3] Caboni P, Sammelson R E, Casida J E. Phenylpyrazole insecticide photochemistry, metabolism, and GABAergic action: ethiprole compared with fipronil[J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(24):7 055-7 061.
- [4] Walse S S, Pennington P L, Scoutt G I, et al. The fate of fipronil in modular estuarine mesocosms[J]. *J Environ Monit*, 2004, 12:58-64.
- [5] 杨芝萍, 钟平, 汤日元, 等. 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-5-氨基吡啶及其酰胺、二酰亚胺的合成及其晶体结构[J]. *有机化学*, 2005, 25(7):810-814.
- [6] Miyaura N, Suzuki A. Palladium-catalyzed crosscoupling reactions of organoboron compounds[J]. *Chem Rev*, 1995, 95:2 457-2 483.
- [7] Xiong J R, Xiang Q X, Zhang Y Q. Synthesis and liquid crystal behavior of 3-Alkoxy-6-(4-methoxycarbonylphenyl)pyridazines[J]. *Chin Org Chem*, 2003, 23(8):832-835.
- [8] Cheng G, Tao Q H, Yang Q H, et al. Advances in the Suzuki aryl-coupling reaction[J]. *Ch in Org Chem*, 2000, 20(6):874-881.
- [9] Yonezawa S, Komurasaki A, Kawada K, et al. Total synthesis of terprenin, a novel immunosuppressive p-terphenyl derivative[J]. *J Org Chem*, 1998, 63(17): 5 831-5 837.

## Synthesis of 2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenylboronic Acid

REN Yuan-long

(The Faculty of Materials Science & Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract:** In this paper, the method of synthesis of important pharmaceutical intermediate 2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenylboronic acid is studied, and a high-production-and-purity synthetic artifice for industry is introduced. The structure of the products has been verified by IR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR.

**Key words:** 2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenylboronic acid; trimethyl borate; synthesis

**CLC number:** O625.22

**Document code:** A

(责任编辑 章践立)