



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104470882 B

(45)授权公告日 2017.03.29

(21)申请号 201380036738.7

U·J·福格尔巴赫 R·格策

(22)申请日 2013.07.08

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104470882 A

代理人 张双双 刘金辉

(43)申请公布日 2015.03.25

(51)Int.Cl.

C07C 37/62(2006.01)

C07C 39/27(2006.01)

(30)优先权数据

12176859.2 2012.07.18 EP

61/672,787 2012.07.18 US

(56)对比文件

CN 1832906 A,2006.09.13,

Norihiko Yoneda,et al.,Facile

Preparation of Aromatic Fluorides by

Deaminative Fluorination of Aminoarenes

Using Hydrogen Fluoride Combined with

Bases.《Tetrahedron》.1996,第52卷(第1期),第23-36页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/064361 2013.07.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/012811 EN 2014.01.23

(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

姜小明.芳香族氟化化合物的合成研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑》.2004,(第3期),第28页.

(72)发明人 M·拉克 M·多奇纳赫勒

V·迈瓦尔德 B·沃尔夫

J·格布哈特 T·弗拉塞托

审查员 李士坤

权利要求书2页 说明书12页

(54)发明名称

生产氟代芳族化合物的方法

(57)摘要

本发明涉及生产式(I)A-F的氟代芳族化合物的方法,所述方法包括:步骤a):将式(II)氨基芳族化合物在无水HF中用重氮化剂水溶液重氮化;其后步骤b):将由步骤a)产生的式(III)重氮盐热分解;其中变量根据说明书定义。

1. 生产式 (I) 的氟代芳族化合物的方法:

A-F (I)

其中:

A为被1-3个选自如下的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基;

所述方法包括:

步骤a): 将式 (II) 的氨基芳族化合物在无水HF中用选自亚硝酸盐的重氮化剂的水溶液重氮化:

A-NH₂ (II)

其中A如式 (I) 中所定义; 其后

步骤b): 将由步骤a) 产生的式 (III) 重氮盐热分解:

A-N₂⁺F⁻ (III)。

2. 根据权利要求1的方法, 其中重氮化剂选自碱金属亚硝酸盐。

3. 根据权利要求1的方法, 其中重氮化剂选自NaNO₂和KNO₂。

4. 根据权利要求1的方法, 其中重氮化剂选自NaNO₂。

5. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中首先将式 (II) 氨基芳族化合物和HF装入反应容器中, 随后加入重氮化剂水溶液。

6. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中步骤b) 在15-55°C的温度下进行。

7. 根据权利要求5的方法, 其中步骤b) 在15-55°C的温度下进行。

8. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中所用HF的量基于式 (II) 氨基芳族化合物的量为10-30摩尔当量。

9. 根据权利要求7的方法, 其中所用HF的量基于式 (II) 氨基芳族化合物的量为10-30摩尔当量。

10. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中所用HF的量基于式 (II) 氨基芳族化合物的量为15-27摩尔当量。

11. 根据权利要求7的方法, 其中所用HF的量基于式 (II) 氨基芳族化合物的量为15-27摩尔当量。

12. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中在步骤b) 完成或部分完成以后, 将反应混合物通过蒸汽蒸馏后处理。

13. 根据权利要求11的方法, 其中在步骤b) 完成或部分完成以后, 将反应混合物通过蒸汽蒸馏后处理。

14. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中在步骤b) 完成或部分完成以后, 将反应混合物通过蒸汽蒸馏后处理并将由蒸汽蒸馏产生的蒸馏物的pH调整至pH=2-7。

15. 根据权利要求11的方法, 其中在步骤b) 完成或部分完成以后, 将反应混合物通过蒸汽蒸馏后处理并将由蒸汽蒸馏产生的蒸馏物的pH调整至pH=2-7。

16. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中A为被1或2个选自羟基的取代基取代的苯基。

17. 根据权利要求15的方法, 其中A为被1或2个选自羟基的取代基取代的苯基。

18. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中A为3-羟基-苯基。

19. 根据权利要求15的方法, 其中A为3-羟基-苯基。

生产氟代芳族化合物的方法

[0001] 本发明涉及生产式 (I) 氟代芳族化合物的方法, 所述氟代芳族化合物是各种化学生产方法中的有价值中间体。

[0002] Ferm等 (J. of Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4809) 公开了由3-氨基苯酚与固体无水 NaNO_2 在HF的存在下合成, 其后热分解而以46%的收率合成3-氟苯酚。因此, 仍存在改进的空间。

[0003] Yoneda等 (Tetrahedron 1996, 52, 23-36) 公开了在吡啶/HF配合物的存在下由3-氨基苯酚与固体无水 NaNO_2 合成3-氟苯酚。

[0004] 该方法要求使用大量吡啶/HF配合物, 这倾向于在技术规模化中的困难。因此, 仍存在改进空间, 尤其是在技术和经济方面。

[0005] 本发明的目的是提供生产式 (I) 氟代芳族化合物的有效方法。

[0006] 令人惊讶地, 发现式 (I) 氟代芳族化合物可通过将式 (II) 氨基芳族化合物在无水HF中用重氮化剂水溶液重氮化, 其后将由步骤a) 产生的重氮盐热分解而制备。

[0007] 因此, 本发明涉及生产式 (I) 氟代芳族化合物的方法:

[0008] A-F (I)

[0009] 其中:

[0010] A为芳基或者5或6元杂芳基, 其相互独立地未被取代或者被1-5个选自如下的取代基取代: 卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 卤代烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 卤代炔基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基和二 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基;

[0011] 所述方法包括:

[0012] 步骤a) 将式 (II) 氨基芳族化合物在无水HF中用重氮化剂水溶液重氮化:

[0013] A-NH_2 (II)

[0014] 其中A如式 (I) 中所定义, 其后

[0015] 步骤b) 将由步骤a) 产生的式 (III) 重氮盐热分解:

[0016] $\text{A-N}_2^+\text{F}^-$ (III)。

[0017] 在本发明化合物和取代基, 尤其是变量A的定义中提到的有机结构部分一如术语卤素—为用于单独基团成员的单独列举的集合性术语。术语卤素每种情况下表示氟、氯、溴或碘。所有烃链, 即所有烷基, 可以为直链或支化的, 前缀 $\text{C}_n\text{-C}_m$ 每种情况下表示基团中可能的碳原子数。

[0018] 这类含义的实例为:

[0019] -芳基: 具有6-14个环成员的单核至三核芳族碳环, 例如苯基、萘基、蒽基和菲基;

[0020] -5或6元杂芳基: 除碳原子外, 包含1-3个氮原子、1或2个氮原子和一个硫原子、1个氮和1个氧原子、1个氧原子或1个硫原子作为环成员的芳族5或6元单环杂环, 例如5元芳环, 例如呋喃基 (例如2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基 (例如2-噻吩基、3-噻吩基)、吡咯基 (例如吡咯-2-基、吡咯-3-基)、吡唑基 (例如吡唑-3-基、吡唑-4-基)、异噁唑基 (例如异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基)、异噻唑基 (例如异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-

基)、咪唑基(例如咪唑-2-基、咪唑-4-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基)、噻唑基(例如噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基)、噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基)、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑基-2-基)、三唑基(例如1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基);以及例如6元芳环,例如吡啶基(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、哒嗪基(例如哒嗪-3-基、哒嗪-4-基)、嘧啶基(例如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基)、吡嗪-2-基、三嗪基(例如1,3,5-三嗪-2-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,2,4-三嗪-5-基、1,2,4-三嗪-6-基)。

[0021] $-C_1-C_4$ 烷基:例如 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基和 $CH(CH_3)_2$ 、正丁基、 $CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $CH_2-CH(CH_3)_2$ 和 $C(CH_3)_3$;

[0022] $-C_1-C_6$ 烷基:如上所述 C_1-C_4 烷基,以及例如正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基或1-乙基-2-甲基丙基,优选甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1,1-二甲基乙基、正戊基或正己基;

[0023] $-C_3-C_6$ 烯基:例如1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基;

[0024] $-C_2-C_6$ 烯基:如上所述 C_3-C_6 烯基,以及乙烯基;

[0025] $-C_3-C_6$ 炔基:例如1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-

1-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基;

[0026] -C₂-C₆炔基:如上所述C₃-C₆炔基以及乙炔基;

[0027] -C₁-C₄卤代烷基:被氟、氯、溴和/或碘部分或完全取代的如上所述C₁-C₄烷基,例如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯一氟甲基、一氯二氟甲基、溴甲基、碘甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基,如上所述C₁-C₃卤代烷基以及例如1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、九氟丁基、1,1,2,2,2-四氟乙基和1-三氟甲基-1,2,2,2-四氟乙基;

[0028] -C₁-C₆卤代烷基:如上所述C₁-C₄卤代烷基,以及例如5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、5-碘戊基、十一氟戊基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、6-碘己基和十二氟己基;

[0029] -C₃-C₆卤代烯基:被氟、氯、溴和/或碘部分或完全取代的如上所述C₃-C₆烯基,例如2-氯丙-2-烯-1-基、3-氯丙-2-烯-1-基、2,3-二氯丙-2-烯-1-基、3,3-二氯丙-2-烯-1-基、2,3,3-三氯-2-烯-1-基、2,3-二氯丁-2-烯-1-基、2-溴丙-2-烯-1-基、3-溴丙-2-烯-1-基、2,3-二溴丙-2-烯-1-基、3,3-二溴丙-2-烯-1-基、2,3,3-三溴-2-烯-1-基或2,3-二溴丁-2-烯-1-基;

[0030] -C₃-C₆卤代炔基:被氟、氯、溴和/或碘部分或完全取代的如上所述C₃-C₆炔基,例如1,1-二氟丙-2-炔-1-基、3-氯丙-2-炔-1-基、3-溴丙-2-炔-1-基、3-碘丙-2-炔-1-基、4-氟丁-2-炔-1-基、4-氯丁-2-炔-1-基、1,1-二氟丁-2-炔-1-基、4-碘丁-3-炔-1-基、5-氟戊-3-炔-1-基、5-碘戊-4-炔-1-基、6-氟己-4-炔-1-基或6-碘己-5-炔-1-基;

[0031] -C₁-C₄烷氧基:例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基和1,1-二甲基乙氧基;

[0032] -C₁-C₆烷氧基:如上所述C₁-C₄烷氧基,以及例如戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲氧基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基和1-乙基-2-甲基丙氧基;

[0033] -(C₁-C₄烷基)氨基:例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、1-甲基乙基氨基、丁基氨基、1-甲基丙基氨基、2-甲基丙基氨基或1,1-二甲基乙基氨基;

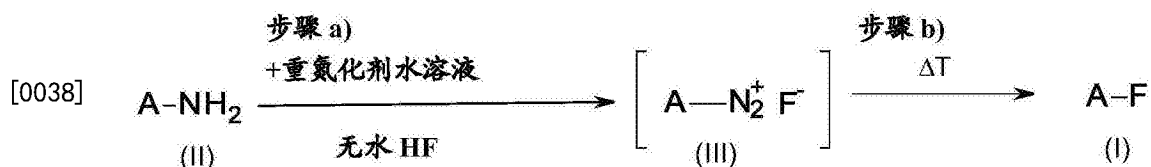
[0034] -(C₁-C₆烷基)氨基:如上所述(C₁-C₄烷基)氨基,以及例如戊基氨基、1-甲基丁基氨基、2-甲基丁基氨基、3-甲基丁基氨基、2,2-二甲基丙基氨基、1-乙基丙基氨基、己基氨基、1,1-二甲基丙基氨基、1,2-二甲基丙基氨基、1-甲基戊基氨基、2-甲基戊基氨基、3-甲基戊基氨基、4-甲基戊基氨基、1,1-二甲基丁基氨基、1,2-二甲基丁基氨基、1,3-二甲基丁基氨基、2,2-二甲基丁基氨基、2,3-二甲基丁基氨基、3,3-二甲基丁基氨基、1-乙基丁基氨基、

2-乙基丁基氨基、1,1,2-三甲基丙基氨基、1,2,2-三甲基-丙基氨基、1-乙基-1-甲基丙基氨基或1-乙基-2-甲基丙基氨基;

[0035] 二(C₁-C₄烷基)氨基:例如N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N,N-二(1-甲基乙基)氨基、N,N-二丙基氨基、N,N-二丁基氨基、N,N-二(1-甲基丙基)氨基、N,N-二(2-甲基丙基)氨基、N,N-二(1,1-二甲基乙基)氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-甲基氨基、N-甲基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-甲基氨基、N-乙基-N-丙基氨基、N-乙基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-乙基氨基、N-乙基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基乙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-丙基氨基、N-丁基-N-丙基氨基、N-(1-甲基丙基)-N-丙基氨基、N-(2-甲基丙基)-N-丙基氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-丙基氨基、N-丁基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-(1-甲基丙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-丁基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-丁基-N-(1,1-二甲基乙基)氨基、N-(1-甲基丙基)-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-(1-甲基丙基)氨基或N-(1,1-二甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基;

[0036] 二(C₁-C₆烷基)氨基:如上所述二(C₁-C₄烷基)氨基,以及例如N-甲基-N-戊基氨基、N-甲基-N-(1-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(3-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,2-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基丙基)氨基、N-甲基-N-己基氨基、N-甲基-N-(1,1-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1,2-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(3-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(4-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(1,1-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,2-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,2-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(3,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基丁基)氨基、N-甲基-N-(2-乙基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,1,2-三甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1,2,2-三甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基-1-甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基-2-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-戊基氨基、N-乙基-N-(1-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(3-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,2-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基丙基)氨基、N-乙基-N-己基氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,2-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(3-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(4-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,2-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,2-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(3,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基丁基)氨基、N-乙基-N-(2-乙基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,1,2-三甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,2,2-三甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基-1-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基-2-甲基丙基)氨基、N-丙基-N-戊基氨基、N-丁基-N-戊基氨基、N,N-二戊基氨基、N-丙基-N-己基氨基、N-丁基-N-己基氨基、N-戊基-N-己基氨基或N,N-二己基氨基。

[0037] 本发明方法包括两个步骤:重氮化步骤(步骤a)和热分解步骤(步骤b):



[0039] 在步骤a)中,使式(II)氨基芳族化合物在无水HF中与重氮化剂水溶液反应以得到未分离的各式(III)的中间体重氮盐。

[0040] 式(II)氨基芳族化合物在无水HF中用重氮化剂水溶液重氮化通常在-20℃至反应混合物的沸点,优选在-15℃至-10℃下,特别优选在-10℃至5℃下进行。

[0041] 合适的重氮化剂包括例如亚硝酸盐,例如亚硝酸钠(NaNO_2)或亚硝酸钾(KNO_2),和亚硝酰卤化物,例如氯化亚硝酰(NOCl)或氟化亚硝酰(NOF)。

[0042] 优选的重氮化剂为亚硝酸盐。

[0043] 还优选的重氮化剂为碱金属亚硝酸盐和亚硝酰卤化物,特别优选碱金属亚硝酸盐;尤其优选 NaNO_2 和 KNO_2 ;更优选 NaNO_2 ;还更优选 KNO_2 。

[0044] 还特别优选的重氮化剂为亚硝酰卤化物;尤其优选 NOCl 和 NOF ;更优选 NOCl ;还更优选 NOF 。

[0045] 在本发明方法的一个实施方案中,重氮化剂相对于式(II)氨基芳族化合物过量使用。

[0046] 在本发明方法的另一实施方案中,重氮化剂和式(II)氨基芳族化合物以等摩尔量使用。

[0047] 优选所用重氮化剂的量基于式(II)氨基芳族化合物的量为1-1.5摩尔当量,非常优选1-1.3摩尔当量,更优选1-1.1摩尔当量。

[0048] 在与式(II)氨基芳族化合物反应以前,将重氮化剂溶于水中。

[0049] 在本发明方法的一个实施方案中,HF相对于式(II)氨基芳族化合物以过量使用。

[0050] 在本发明方法的另一实施方案中,所用HF的量基于式(II)氨基芳族化合物的量为至少2摩尔当量。

[0051] 优选所用HF的量基于式(II)氨基芳族化合物的量为10-30摩尔当量,非常优选15-27摩尔当量,更优选20-24摩尔当量,最优选24摩尔当量。

[0052] 反应原则上可本体进行。

[0053] 然而,也可使式(II)氨基芳族化合物在无水HF中与重氮化剂在有机溶剂中的水溶液反应。

[0054] 原则上合适的是在反应条件下能够至少部分,优选完全溶解式(II)氨基芳族化合物和重氮化剂的所有溶剂。

[0055] 优选本发明反应的步骤a)不用任何其它溶剂而本体地进行。

[0056] 在本发明方法的一个优选实施方案中,首先将式(II)氨基芳族化合物和HF装入反应容器中,随后将重氮化剂水溶液加入,更优选一次少许地加入反应容器中。

[0057] 可有利地经时间期间加入重氮化剂分量。

[0058] 在本发明另一优选实施方案中,首先将大部分,特别是至少80%,更优选完全或基本全部(>95%)的式(II)氨基芳族化合物装入HF中,并将大部分,特别是至少80%,更优选完全或基本全部(>95%)的重氮化剂水溶液在反应过程中在反应条件下,例如经0.5-20小

时,特别是1-10小时期间加入其中。

[0059] 本发明反应的步骤a)可在大气压力、降低的压力下或在升高的压力下,如果合适的话在惰性气体下连续或分批地进行。

[0060] 在本发明的一个优选实施方案中,步骤a)在大气压力下进行。

[0061] 步骤a)的反应的完成借助控制反应混合物的温度而确定,当反应结束时,温度保持恒定或者降低。

[0062] 在步骤b)中,将步骤a)中所得式(III)中间体重氮~~鎓~~盐热分解。

[0063] 式(III)中间体重氮~~鎓~~盐的分解通常在5℃至反应混合物的沸点,优选10-80℃,特别优选15-55℃的温度下进行。

[0064] 本发明反应的步骤b)可在大气压力、降低的压力下或在升高的压力下,如果合适的话在惰性气体下连续或分批地进行。

[0065] 在本发明的一个优选实施方案中,步骤b)在升高的压力下,例如在压力容器中进行。

[0066] 步骤b)的反应的完成借助N₂释放确定,当反应完成时,N₂释放结束。

[0067] 反应的结束可由技术人员通过例行方法容易地确定。

[0068] 在反应完成或部分完成以后,可将反应混合物通过常用于该方法的目的借助标准技术后处理。其实例包括过滤、含水后处理,以及溶剂和/或其它挥发性化合物的蒸发。这些方法也可相互组合。

[0069] 一般而言,通过常规方法,例如蒸馏地将所用溶剂除去。然后可将粗产物吸收在非水溶性有机溶剂中,用未酸化或酸化水萃取任何杂质,然后可将体系干燥并在降低的压力下除去溶剂。

[0070] 对于进一步提纯,可使用典型方法,例如蒸馏、精馏、结晶、沉淀(例如通过加入非极性溶剂如戊烷、环己烷、庚烷或甲苯,或者所述溶剂的混合物)或层析法。

[0071] 在本发明一个优选实施方案中,在步骤b)完成或部分完成以后,将反应混合物通过蒸汽蒸馏而后处理。

[0072] 在本发明另一优选实施方案中,在步骤b)完成或部分完成以后,将反应混合物通过蒸汽蒸馏,其后用合适的溶剂萃取而后处理。

[0073] 适于萃取的溶剂的实例为:

[0074] 脂族烃,例如戊烷、己烷、环己烷、硝基甲烷以及和C₅-C₈链烷烃的混合物;

[0075] 芳族烃,例如苯、氯苯、甲苯、甲酚、邻-、间-和对二甲苯、均三甲基苯和三氟甲苯;

[0076] 卤代烃,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳和氯苯;

[0077] 醚,例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲基醚(TBME)、二~~噁~~烷、茴香醚和四氢呋喃(THF),和

[0078] 酯,例如乙酸乙酯和乙酸丁酯。

[0079] 用于萃取的优选溶剂为氯苯、甲苯、三氟甲苯、氟苯、二氯甲烷和1,2-二氯乙烷。

[0080] 更优选的溶剂为甲苯、三氟甲苯、氟苯、二氯甲烷和1,2-二氯乙烷。

[0081] 也可使用所述溶剂的混合物。

[0082] 在本发明方法中的反应的一个优选变化方案中,在步骤b)完成或部分完成以后,

将反应混合物通过蒸汽蒸馏后处理并将由蒸汽蒸馏产生的蒸馏物的pH通过加入各自量的合适碱而调整至pH=2-7,特别优选3-6,尤其优选4-5,更优选4-4.5。

[0083] 适于该目的的含水矿物碱为技术人员已知的含水矿物碱,例如:

[0084] 碱金属和碱土金属氢氧化物,和其它金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙和氢氧化铝;

[0085] 碱金属和碱土金属氧化物,和其它金属氧化物,例如氧化锂、氧化钠、氧化钾、氧化镁、氧化钙和氧化镁、氧化铁、氧化银;

[0086] 碱金属和碱土金属氢化物,例如氢化锂、氢化钠、氢化钾和氢化钙,

[0087] 碱金属酰胺,例如酰胺锂、酰胺钠和酰胺钾,

[0088] 碱金属和碱土金属碳酸盐,例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁和碳酸钙,以及

[0089] 碱金属碳酸氢盐(碳酸氢盐),例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾;

[0090] 碱金属和碱土金属磷酸盐,例如磷酸钾、磷酸钙;

[0091] 此外还有有机碱,例如叔胺,例如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺和N-甲基哌啶、吡啶、取代吡啶如可力丁(colliding)、卢剔啶、N-甲基吗啉和4-二甲基氨基吡啶,以及二环胺。

[0092] 合适含氮碱的实例为:

[0093] C₁-C₆烷基胺,优选三烷基胺,例如三乙胺、三甲胺、N-乙基二异丙基胺;氨、吡啶、卢剔啶、可力丁、4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、咪唑、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。

[0094] 优选的碱为如上所述碱金属和碱土金属氢氧化物和其它金属氢氧化物。

[0095] 尤其优选的碱为氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙。

[0096] 如本文所用术语碱还包括以上化合物中的两种或更多种,优选两种的混合物。特别优选使用一种碱。

[0097] 然后可将反应混合物通过常用于此的方法进一步后处理。一般而言,将相分离,并将所有溶剂通过常规方法,例如通过蒸馏移除。为进一步提纯,可使用常用方法,例如结晶(例如还通过加入非极性溶剂如戊烷、环己烷、庚烷或甲苯,或所述溶剂的混合物)。

[0098] 本文在下面提到的本发明优选实施方案必须理解相互独立地或者相互组合地为优选的。

[0099] 根据本发明一个优选实施方案,还优选制备那些式(I)氟代芳族化合物,其中变量相互独立或者相互组合地具有以下含义:

[0100] A优选为未被取代或者被1-5个选自如下的取代基取代的芳基:卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆卤代烯基、C₃-C₆卤代炔基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基;

[0101] 特别优选未被取代或者被1-5个选自如下的取代基取代的苯基:卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆卤代烯基、C₃-C₆卤代炔基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基;

[0102] 尤其优选未被取代或者被1-3个选自如下的取代基取代的苯基:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基;

[0103] 更优选未被取代或者被1或2个选自羟基的取代基取代的苯基;

[0104] 还更优选未被取代或者被选自如下的一个取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基；

[0105] 甚至更优选未被取代的苯基；

[0106] 还甚至更优选被选自如下的一个取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基。

[0107] A还优选被1-5个选自如下的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆卤代烯基、C₃-C₆卤代炔基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基；

[0108] 特别优选被1-5个选自如下的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基；

[0109] 尤其优选被1-3个选自如下的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基；

[0110] 更优选被1或2个选自羟基的取代基取代的苯基。

[0111] A优选为未被取代或者被1-4个选自如下的取代基取代的5或6元杂芳基：卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆卤代烯基、C₃-C₆卤代炔基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基；

[0112] 特别优选未被取代或者被1-4个选自如下的取代基取代的6元杂芳基：卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆卤代烯基、C₃-C₆卤代炔基、羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基；

[0113] 尤其优选未被取代或者被1-3个选自如下的取代基取代的吡啶基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基；

[0114] 更优选未被取代或者被一个选自如下的取代基取代的吡啶基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基；

[0115] 甚至更优选未被取代的吡啶基；

[0116] 还甚至更优选被1个选自如下的取代基取代的吡啶基：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基。

[0117] 特别优选制备下表A所列式(I.1)-(I.20)的氟代芳族化合物：

[0118] A-F

[0119] 表A

[0120]

编号	A
I.1	苯基

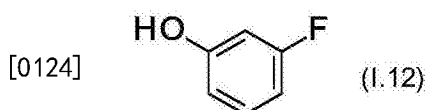
[0121]

I.2	2-氯-苯基
I.3	3-氯-苯基
I.4	2-溴-苯基
I.5	3-溴-苯基
I.6	2-甲基-苯基
I.7	3-甲基-苯基

I.8	4-甲基-苯基
I.9	3,5-(二甲基)-苯基
I.10	3-氯-4-甲基-苯基
I.11	3-氯-2-甲基-苯基
I.12	3-羟基-苯基
I.13	3,5-(二羟基)-苯基
I.14	4-甲氧基-苯基
I.15	3-羟基羰基
I.16	4-羟基羰基
I.17	2-氨基-苯基
I.18	3-氨基-苯基
I.19	4-氨基-苯基
I.20	2-吡啶基

[0122] 更特别优选制备如上文所定义式(I.1)、(I.3)、(I.5)、(I.6)、(I.7)、(I.8)、(I.9)、(I.10)、(I.11)、(I.12)、(I.18)、(I.19)和(I.20)的氟代芳族化合物。

[0123] 非常特别优选制备式I.12的氟代芳族化合物：



[0125] 本发明方法必需的式(II)氨基芳族化合物是市售的或者可通过已知方法制备。

[0126] 本发明通过以下实施例阐述而不限于此或者由此受限。

[0127] 实施例1

[0128] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入310g (15.5摩尔) 无水HF中。将溶于77g H₂O中的48.7g (0.71摩尔) NaNO₂在-10至0℃下经60分钟过程加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至20℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至52℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在40℃下搅拌另外60分钟。将淤浆冷却至5℃并在冷却下加入450g H₂O。将混合物用200g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空中加热而除去。将产物通过在18-23毫巴/68-85℃下蒸馏而提纯。

[0129] 得到46.5g作为浅黄色液体且具有92%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(Agilent®);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:59.6%)。

[0130] 实施例2

[0131] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入340g (17.0摩尔) 无水HF中。将溶于77g H₂O中的48.7g (0.71摩尔) NaNO₂在-8至-2℃下经60分钟过程加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至50℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至65℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在55℃下搅拌另外60分钟。将淤浆冷却至5℃并加入150g H₂O和150ml KOH 40%。将混合物转移至聚合物涂覆反应器中,并将混合物的pH用40%KOH调整至4.4。然后将淤浆用300g MTBE萃取3次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%

KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余MTBE随着在真空下加热而除去。将产物通过在10-15毫巴/60-75℃下蒸馏而提纯。得到47.4g的作为浅黄色液体且具有86%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:57.6%)。

[0132] 实施例3

[0133] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入340g (17.0摩尔) 无水HF中。将溶于77g H₂O中的46.3g (0.67摩尔) NaNO₂在-10至-1℃下经60分钟过程加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至50℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至62℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在63℃下搅拌另外60分钟。将淤浆冷却至5℃并加入500g H₂O。将混合物在106-108℃下用蒸汽蒸馏。总计1159g水/产物混合物通过蒸馏移除。然后将蒸馏物冷却至25℃,并用甲氧基戊烷萃取3次。将H₂O加入合并的有机相中并将pH用30% KOH溶液调整至4.2。在相分离以后,将有机层共沸干燥并将其余甲氧基戊烷随着在真空下加热而除去。将产物通过在18-23毫巴/68-85℃下蒸馏而提纯。

[0134] 得到44.6g的作为浅黄色液体且具有86%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:53.5%)。

[0135] 实施例4

[0136] 将71.3g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚(纯度98%)放入340g (17.0摩尔) 无水HF中。将溶于77g H₂O中的48.6g (0.7摩尔) NaNO₂在-10至-1℃下经60分钟过程加入氨基苯酚/HF混合物中。当添加完成时,然后将悬浮液谨慎地加热至27℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至57℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物搅拌另外75分钟而不冷却或加热。将淤浆冷却至10℃并加入400g H₂O。将混合物在106-108℃下蒸馏。总计321g水/产物混合物通过蒸馏移除。然后将蒸馏物冷却至25℃并用70g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40% KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。

[0137] 得到35.5g的作为浅黄色液体且具有98.2%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:48.6%)。

[0138] 将来自第一次蒸馏的其余淤浆冷却至60℃并再一次加入400g H₂O。将混合物在106-108℃下蒸馏。总计447g水/产物混合物通过蒸馏移除。然后将蒸馏物冷却至25℃并用70g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40% KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。

[0139] 得到7.8g的作为浅黄色液体且具有92.6%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:10.1%)。

[0140] 将来自第二次蒸馏的其余淤浆冷却至60℃并再一次加入400g H₂O。将混合物在

106-108℃下再一次蒸馏。总计567g水/产物混合物通过蒸馏移除。然后将蒸馏物冷却至25℃并用70g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。

[0141] 得到0.9g的作为浅黄色液体且具有63.2%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:0.8%)。

[0142] 三个馏分的总收率为59.5%。

[0143] 实施例5:

[0144] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入340g (17.0摩尔) 无水HF中。将48.7g (0.71摩尔) 固体NaNO₂在-10至-5℃下经60分钟过程按份加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加以后,然后将悬浮液加热至50℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至48℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在54℃下搅拌另外60分钟。将淤浆冷却至5℃并加入550g H₂O。将混合物在106-108℃下用蒸汽蒸馏。总计1114g水/产物混合物通过蒸馏移除。然后将蒸馏物冷却至25℃并用二氯甲烷萃取8次。将H₂O加入合并的有机相中并将pH用30%KOH溶液调整至4.2。在相分离以后,将有机层共沸干燥并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。

[0145] 得到32.8g的具有99%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:45.6%)。

[0146] 实施例6:

[0147] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入340g (17.0摩尔) 无水HF中。将48.7g (0.71摩尔) 固体NaNO₂在-10至-5℃下经60分钟过程按份加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至50℃,并且在开始放热分解时,将反应温度提高至43℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在47℃下搅拌另外60分钟。将淤浆冷却至5℃并加入450g H₂O,同时冷却。将混合物用250g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。将产物通过在20毫巴/72-78℃下蒸馏而提纯。

[0148] 得到32.9g的作为浅黄色液体且具有97%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8μm 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H₃PO₃的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:44.3%)。

[0149] 实施例7(根据Ferm等;J. of Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4809):

[0150] 将13.6g (0.12摩尔) 3-氨基苯酚放入25g (1.25摩尔) 无水HF中,将6.5g (0.14摩尔) 固体NaNO₂在-10至-5℃下经60分钟过程按份加入氨基苯酚/HF混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至28℃,并且在开始放热分解时,将反应温度非常急剧地提高至84℃。在反应完成(N₂释放结束)以后,将混合物在40℃下搅拌另外40分钟。将淤浆冷却至5℃并加入80g H₂O,同时冷却。将混合物用100g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用MgSO₄干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。将产物在15毫巴/66-78℃下蒸馏而提纯。

[0151] 得到4.3g的作为浅黄色液体且具有89.0%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax

Eclipse XDB-C18 1,8 μ m 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H_3PO_3 的水/乙腈;停留时间:2.52分钟)的3-氟苯酚(收率:28.5%)。

[0152] 实施例8:

[0153] 将15g (0.14摩尔) 3-氨基苯酚在冷却下放入247.5g (12.4摩尔) 无水HF和165g (2.1摩尔) 吡啶的混合物中。将10.4g (0.15摩尔) 固体 NaNO_2 在-12至-8 $^{\circ}\text{C}$ 下经20分钟过程按份加入氨基苯酚/HF/吡啶混合物中。当完成添加时,然后将悬浮液加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 并开始放热分解。在反应完成(N_2 释放结束)以后,将混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌另外40分钟。将淤浆冷却至5 $^{\circ}\text{C}$ 并在冷却下加入500g H_2O 。将混合物用250g二氯甲烷萃取三次。将盐水加入合并的有机相中,并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用 MgSO_4 干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。产物作为浅黄色液体得到。

[0154] 得到4.9g的具有87.2%的纯度(通过定量HPLC测量:柱:Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8 μ m 50*4,6mm(**Agilent**[®]);洗脱液:具有0.1体积% H_3PO_3 的水/乙腈;停留时间:2.52分钟;)的3-氟苯酚(收率:25.4%)。

[0155] 实施例9:

[0156] 将70g (0.64摩尔) 3-氨基苯酚放入310g (17.0摩尔) 无水HF中。

[0157] 将溶于22g H_2O 中的60.6g (0.71摩尔) KNO_2 在-10至-3 $^{\circ}\text{C}$ 下经45分钟过程加入氨基苯酚/HF混合物中。

[0158] 当完成添加时,然后将悬浮液加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 并开始放热分解。将反应温度提高至52 $^{\circ}\text{C}$ 。在反应完成(N_2 释放结束)以后,将混合物在55 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌另外45分钟。将淤浆冷却至5 $^{\circ}\text{C}$ 并在冷却下加入450g H_2O 。将混合物用200g二氯甲烷萃取5次。将盐水加入合并的有机相中并将pH用40%KOH溶液调整至4.3。在相分离以后,将有机层用 MgSO_4 干燥,并将其余二氯甲烷随着在真空下加热而除去。产物通过在18-23毫巴/68-85 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸馏而提纯并作为浅黄色液体得到。收率:35.9g;根据定量hplc,85.6%纯度,42.7%。