



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106748830 B

(45)授权公告日 2018.11.30

(21)申请号 201710111717.7

(22)申请日 2017.02.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106748830 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(73)专利权人 金凯(辽宁)化工有限公司

地址 123100 辽宁省阜新市阜蒙县伊吗图
镇火车站东100米

(72)发明人 李艳凤 王安钢 姜志鹏 胡志山
马莹

(74)专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

代理人 王加贵

(51)Int.Cl.

C07C 215/76(2006.01)

C07C 213/00(2006.01)

C07C 213/10(2006.01)

(56)对比文件

CN 102256493 A,2011.11.23,说明书第
443-444段.

CN 101519357 A,2009.09.02,全文.

CN 101541801 A,2009.09.23,全文.

US 5053557 A,1991.10.01,全文.

US 5191105 A,1993.03.02,全文.

JP H05286912 A,1993.11.02,全文.

徐丹等.4-氨基-2-氟苯酚的合成工艺改进.
《山东化工》.2015,第44卷(第16期),第7-8页.

Kazuhisa Ishimoto等.Development of a
Scalable Synthesis of a Vascular
Endothelial Growth Factor Receptor-2
Kinase Inhibitor: Efficient Construction
of a 6-Etherified [1,2,4]Triazolo[1,5-a]
pyridine-2-amine Core.《Org. Process Res.
Dev.》.2014,第18卷第122-134页.

审查员 吴俊威

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法,包括以下步骤:将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物;在密闭条件下向所述混合物中通入氢气进行加氢反应,得到3-氨基-4-氟苯酚;所述通入氢气前将密闭体系内的空气排出。本发明提供的制备方法合成路线短,步骤少,从2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚仅需一步反应,且反应过程产生的三废少,合成产物简单分离即可得到纯度即达到99%以上的产物,收率高。

1. 一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物;所述碱性物质为无机碱和/或有机胺,所述加氢催化剂为钨碳和/或雷尼镍,所述有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯和甲苯中的一种或几种的混合物;

在密闭条件下向所述混合物中通入氢气进行加氢反应,得到3-氨基-4-氟苯酚;所述通入氢气前将密闭体系内的空气排出;所述加氢反应的温度为30~60℃,所述加氢反应的起始压力为1.0~2.0MPa,压降大于0.5MPa时补加氢气至起始压力,反应至不吸氢为止。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾中的一种或几种的混合物。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述有机胺为乙胺、三乙胺、丙胺、1,3-丙二胺和丁胺中的一种或几种的混合物。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯和碱性物质的摩尔比为1:3~6;所述加氢催化剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比为0.05~0.15:1。

5. 根据权利要求1或4所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比为4~10:1。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述加氢反应后还包括产物分离,所述产物分离包括以下步骤:

将反应液过滤除去加氢催化剂,得到滤液;

将所述滤液蒸馏,得到固态物质;

将所述固态物质水洗、过滤和干燥,得到3-氨基-4-氟苯酚。

一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法

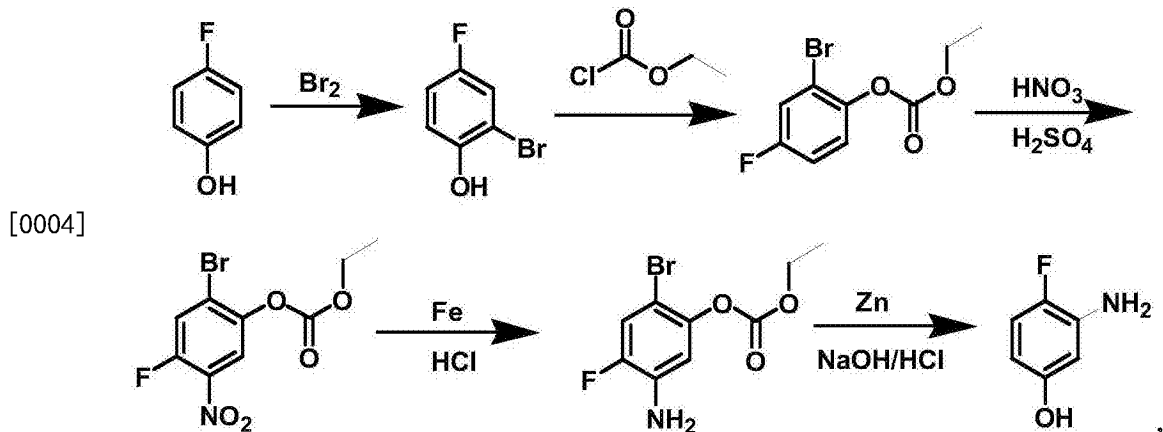
技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成的技术领域,特别涉及一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法。

背景技术

[0002] 3-氨基-4-氟苯酚是合成农药杀虫剂氟虫脒的重要中间体,还可以用于合成医药化合物和液晶化合物,也可以用于生产染发剂和抗菌活性剂,在有机合成领域具有重要的应用价值。

[0003] 在本领域中,3-氨基-4-氟苯酚的常用合成方法可由下述反应方程式表示:



该方法以对氟苯酚为原料,经过溴化、酯化和硝化反应合成2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯,然后在酸性介质中还原生成2-溴-4-氟-5-氨基苯氧甲酸乙酯,分离后在锌粉和氢氧化钠溶液中脱卤、水解和酸化,之后重结晶得到3-氨基-4-氟苯酚。

[0005] 上述制备方法从2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚需要两步反应,首先在酸性介质中将2-溴-4-氟-5-氨基苯氧甲酸乙酯还原生成2-溴-4-氟-5-氨基苯氧甲酸乙酯,该步骤废水量大,且产物需要分离,造成收率较低;2-溴-4-氟-5-氨基苯氧甲酸乙酯在氢氧化钠溶液中需要大量锌粉进行脱卤、水解和酸化,该步骤同样产生大量的废固和废液,不利于环保。而且该方法后处理繁琐,产品需要重结晶才能得到纯度较高的3-氨基-4-氟苯酚,造成收率偏低,从2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚的两步反应的总收率仅为76%左右。

发明内容

[0006] 有鉴于此,本发明目的在于提供一种步骤少、能耗低、三废少、目标产物纯度高、反应收率高的3-氨基-4-氟苯酚的制备方法。

[0007] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0008] 本发明提供了一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法,包括以下步骤:

[0009] 将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物;

[0010] 在密闭条件下向所述混合物中通入氢气进行加氢反应,得到3-氨基-4-氟苯酚;所

述通入氢气前将密闭体系内的空气排出。

[0011] 优选的,所述碱性物质为无机碱和/或有机胺。

[0012] 优选的,所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾中的一种或几种的混合物。

[0013] 优选的,所述有机胺为乙胺、三乙胺、丙胺、1,3-丙二胺和丁胺中的一种或几种的混合物。

[0014] 优选的,所述加氢催化剂为钨碳和/或雷尼镍。

[0015] 优选的,所述有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯和甲苯中的一种或几种的混合物。

[0016] 优选的,所述加氢反应的温度为30~60℃;所述加氢反应的起始压力为1.0~2.0MPa,压降大于0.5MPa时补加氢气至起始压力,反应至不吸氢为止。

[0017] 优选的,所述2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯和碱性物质的摩尔比为1:3~6;所述加氢催化剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比为0.05~0.15:1。

[0018] 优选的,所述有机溶剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比为4~10:1。

[0019] 优选的,所述加氢反应后还包括产物分离,所述产物分离包括以下步骤:

[0020] 将反应液过滤除去加氢催化剂,得到滤液;

[0021] 将所述滤液蒸馏,得到固态物质;

[0022] 将所述固态物质水洗、过滤和干燥,得到3-氨基-4-氟苯酚。

[0023] 本发明提供了一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法,包括以下步骤:将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物;向混合物中通入氢气进行反应,得到3-氨基-4-氟苯酚。本发明提供的制备方法合成路线短,步骤少,从2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚仅需一步反应,且生产过程中仅需要有机溶剂作为反应介质,省去了酸性介质还原和锌粉脱卤的步骤,整个生产过程仅产生少量的废液,对环境友好,得到的产物纯度高,收率高。

[0024] 进一步的,本发明提供的制备方法的合成产物无需进一步提纯,仅需简单固液分离即可得到高纯度的产物。实验表明,本发明提供的制备方法得到的3-氨基-4-氟苯酚无需纯化纯度即可达到99%以上,收率为90%左右。

具体实施方式

[0025] 本发明提供了一种3-氨基-4-氟苯酚的制备方法,包括以下步骤:

[0026] 将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物;

[0027] 在密闭条件下向所述混合物中通入氢气进行加氢反应,得到3-氨基-4-氟苯酚;所述通入氢气前将密闭体系内的空气排出。

[0028] 本发明将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂混合,得到混合物。在本发明中,所述碱性物质优选为无机碱和/或有机胺;所述无机碱优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾中的一种或几种的混合物,更优选为碳酸钠或碳酸钾;所述有机胺优选为乙胺、三乙胺、丙胺、1,3-丙二胺和丁胺中的一种或几种的混合物;更优选为乙胺和/或三乙胺。

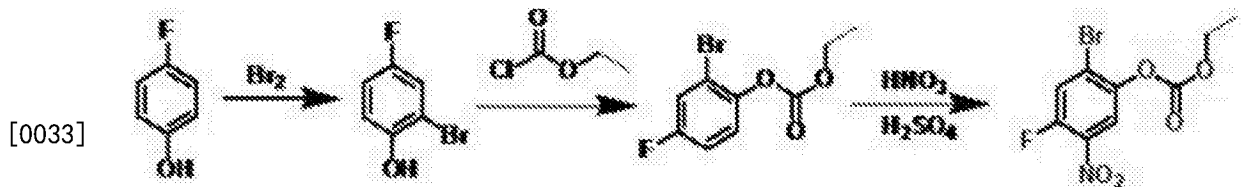
[0029] 在本发明中,所述加氢催化剂优选为钨碳和/或雷尼镍,更优选为钨碳;本发明对

加氢催化剂的来源没有特殊要求,使用从市场上购买的商品即可。

[0030] 在本发明中,所述有机溶剂优选为甲醇、乙醇、乙酸乙酯和甲苯中的一种或几种的混合物,更优选为甲醇或乙醇;所述有机溶剂的混合物优选为2~3种有机溶剂的混合物,更优选为甲醇和乙醇的混合物或甲醇和甲苯的混合物;所述甲醇和乙醇的混合物中甲醇和乙醇的体积比优选为1~1.2:1,更优选为1.05~1.1:1;所述甲醇和甲苯的混合物中甲醇和甲苯的体积比优选为1~1.2:1,更优选为1.05~1.1:1。

[0031] 在本发明中,所述2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯和碱性物质的摩尔比优选为1:3~6,更优选为1:4~5;所述加氢催化剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比优选为0.05~0.15:1,更优选为0.08~0.12:1,最优选为0.1:1;所述有机溶剂和2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的质量比优选为4~10:1,更优选为5~8:1,最优选为6~7:1。

[0032] 本发明对2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯的来源没有特殊要求,使用本领域的常规方法进行合成即可。在本领域中,通常以对氟苯酚为起始物,通过溴化、酯化和硝化三步反应,合成2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯,反应式如式1所示:



式 1。

[0034] 得到混合物后,本发明在密闭条件下向所述混合物中通入氢气进行加氢反应,得到3-氨基-4-氟苯酚;所述通入氢气前将密闭体系内的空气排出。本发明优选通过惰性气体置换的方法将密闭体系内的空气排出,所述惰性气体优选为氮气、氩气和氦气,更优选为氮气;本发明对具体的置换空气的方法没有特殊要求,使用本领域常规的置换方法即可。

[0035] 在本发明中,所述加氢反应的温度优选为30~60℃,更优选为40~50℃;所述加氢反应的起始压力优选为1.0~2.0MPa,更优选为1.3~1.8MPa;本发明优选在压降大于0.5MPa时补加氢气至起始压力。在本发明中,所述加氢反应优选反应至不吸氢为止,总反应时间优选为5~8h,更优选为6~7h。

[0036] 本发明对通入氢气的速率没有特殊要求,在具体的实施例中,可以根据反应釜的大小以及混合物的体积来调整氢气的通入速率,本发明优选通过控制氢气通入速率使釜内压力上升速率控制在0.3~0.8MPa/min,更优选为0.5MPa/min;本发明优选通氢气至反应起始压力后停止氢气的通入,在反应过程中观测釜内压力,在压降大于0.5MPa时补加氢气至起始压力。

[0037] 本发明优选在搅拌条件下进行吸氢反应,所述搅拌的速率优选为300~500转/min,更优选为350~450转/min。本发明对所述加氢反应用设备没有特殊的限制,采用本领域技术人员熟知的高压反应釜即可。

[0038] 在本发明的部分具体实施例中,可以在常温下将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯、碱性物质、加氢催化剂和有机溶剂加入到反应釜中,然后将反应釜密封,用氮气置换3~5次,使反应釜中的空气排净,之后向反应釜中通入氢气至釜内压力为1.0~2.0MPa,并升温至反应温度,在搅拌条件下进行吸氢反应,在压降大于0.5MPa时补加氢气至起始压力,反复

操作直至反应至不吸氢为止。

[0039] 所述吸氢反应完成后,本发明优选将产物进行固液分离,得到3-氨基-4-氟苯酚。本发明优选通过以下步骤将产物分离:

[0040] 将反应液过滤除去加氢催化剂,得到滤液;

[0041] 将所述滤液蒸馏,得到固态物质;

[0042] 将所述固态物质水洗、过滤和干燥,得到3-氨基-4-氟苯酚。

[0043] 本发明对所述过滤没有特殊要求,使用本领域常规的过滤方法即可。

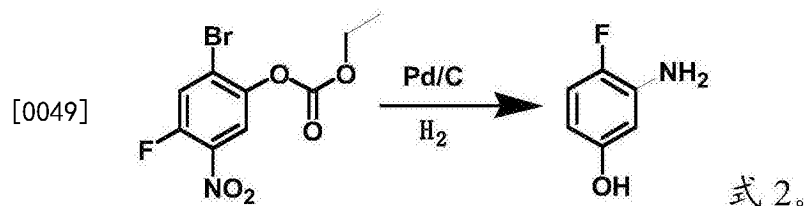
[0044] 在本发明中,所述蒸馏优选为常压蒸馏,通过蒸馏将所述滤液中的有机溶剂蒸出,得到固态物质;本发明对蒸馏的具体温度没有特殊要求,在本发明的具体实施例中,可以根据反应时使用的有机溶剂种类确定蒸馏温度。

[0045] 本发明优选将固态物质水洗至水洗液pH值为6.8~7.2,更优选为6.9~7.1。

[0046] 在本发明中,所述干燥的温度优选为70~80℃,更优选为75~78℃;本发明对干燥的具体时间没有特殊要求,将产物干燥至恒重即可。

[0047] 在本发明的部分具体实施例中,反应完成后,可以将反应液随反应釜降温至室温,然后使用氮气置换其中的剩余氢气,置换3~5次,使釜中的氢气排净,然后开釜将反应液取出进行产物的分离。

[0048] 本发明仅通过一步反应即可将2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚,反应式如式2所示:



[0050] 本发明提供的制备方法合成路线短,步骤少,且反应过程产生的三废少,对环境友好,反应条件温和,且合成产物无需进一步提纯,仅需简单分离即可,且得到的产物纯度高,收率高,适合工业化生产。

[0051] 下面结合实施例对本发明提供的3-氨基-4-氟苯酚的制备方法进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0052] 实施例1

[0053] 向2L高压釜中加入2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯183g (0.59mol),无水乙醇916g,钯碳5g和碳酸钾244.3g (1.77mol),加完后封釜,开动搅拌,氮气置换三次,通氢气至釜内压力为1.0MPa,升温至45℃进行反应,当氢气压力<0.5MPa时,补氢气至压力1.0MPa,反复操作至不掉压为止,反应完成后降温至室温,氮气置换三次后将反应液过滤除去催化剂,滤液常压蒸馏蒸出甲醇后得到固体粗品,经过100g水洗、过滤,然后70℃真空干燥后得到淡黄色固体3-氨基-4-氟苯酚68.3g;

[0054] 使用核磁共振对产物结构进行鉴定,所得鉴定数据如下:¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.857 (s, 1H), 6.509-6.761 (t, 1H), 6.126-6.206 (d, 1H), 5.871-5.901 (s, 1H), 4.948 (s, 2H). 根据鉴定数据可知,所得产物确实为3-氨基-4-氟苯酚;

[0055] 使用GC色谱(色谱柱为SPB-5柱,氢焰检测器,检测器温度为250℃)检测产物纯度

并计算收率,可得产物纯度为99.2%,收率为91%。产物的沸点136℃/20mmHg。

[0056] 实施例2

[0057] 向2L高压釜中加入2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯183g (0.59mol), 甲醇916g, 雷尼镍5g和1,3-丙二胺174.9g (2.36mol), 加完后封釜, 开动搅拌, 氮气置换三次, 通氢气至釜内压力为1.5MPa, 升温至40℃开始反应, 当氢气压力<1.0MPa时, 补氢气至压力1.5MPa, 反复操作至不掉压为止, 反应完成后降温至室温, 氮气置换三次后将反应液过滤除去催化剂, 滤液常压蒸馏蒸出甲醇后得到固体粗品, 固体粗品经过100g水洗、过滤, 然后70℃真空干燥后得到淡黄色固体3-氨基-4-氟苯酚68.3g;

[0058] 使用核磁共振对产物结构进行鉴定, 鉴定结果和实施例1一致, 可知产物确实为3-氨基-4-氟苯酚;

[0059] 使用GC色谱(色谱柱为SPB-5柱, 氢焰检测器, 检测器温度为250℃)检测产物纯度并计算收率, 可得产物纯度为99.2%, 收率为89%。产物的沸点136℃/20mmHg。

[0060] 实施例3

[0061] 向2L高压釜中加入2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯183g (0.59mol), 甲醇916g, 钨碳5g和丙胺104.4g (1.77mol), 加完后封釜, 开动搅拌, 氮气置换三次, 通氢气至压力2.0MPa, 升温至40℃开始反应, 当氢气压力<1.5MPa时, 补氢气至压力2.0MPa, 反复操作至不掉压为止, 反应完成后降温至室温, 氮气置换后将反应液过滤除去催化剂, 滤液常压蒸馏蒸出甲醇后得到固体粗品, 将固体粗品经过100g水洗、过滤, 然后70℃真空干燥后得到淡黄色固体3-氨基-4-氟苯酚68.3g;

[0062] 使用核磁共振对产物结构进行鉴定, 鉴定结果和实施例1一致, 可知产物确实为3-氨基-4-氟苯酚;

[0063] 使用GC色谱(色谱柱为SPB-5柱, 氢焰检测器, 检测器温度为250℃)检测产物纯度并计算收率, 可得产物纯度为99.2%, 收率为92%。产物的沸点136℃/20mmHg。

[0064] 实施例4

[0065] 向2L高压釜中加入2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯183g (0.59mol), 乙酸乙酯916g, 雷尼镍18.3g和乙二胺177g (2.95mol), 加完后封釜, 开动搅拌, 氮气置换三次, 通氢气至压力2.0MPa, 升温至50℃开始反应, 当氢气压力<1.5MPa时, 补氢气至压力2.0MPa, 反复操作至不掉压为止, 反应完成后降温至室温, 氮气置换后将反应液过滤除去催化剂, 滤液常压蒸馏蒸出甲醇后得到固体粗品, 将固体粗品经过100g水洗、过滤, 然后75℃真空干燥后得到淡黄色固体3-氨基-4-氟苯酚68.5g;

[0066] 使用核磁共振对产物结构进行鉴定, 鉴定结果和实施例1一致, 可知产物确实为3-氨基-4-氟苯酚;

[0067] 使用GC色谱(色谱柱为SPB-5柱, 氢焰检测器, 检测器温度为250℃)检测产物纯度并计算收率, 可得产物纯度为99.1%, 收率为91.3%。产物的沸点136℃/20mmHg。

[0068] 实施例5

[0069] 向2L高压釜中加入2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯183g (0.59mol), 甲苯1800g, 雷尼镍14.64g和碳酸钠250.16g (2.36mol), 加完后封釜, 开动搅拌, 氮气置换三次, 通氢气至压力1.0MPa, 升温至50℃开始反应, 当氢气压力<0.5MPa时, 补氢气至压力1.0MPa, 反复操作至不掉压为止, 反应完成后降温至室温, 氮气置换后将反应液过滤除去催化剂, 滤液常压

蒸馏蒸出甲醇后得到固体粗品,将固体粗品经过100g水洗、过滤,然后75℃真空干燥后得到淡黄色固体3-氨基-4-氟苯酚68.0g;

[0070] 使用核磁共振对产物结构进行鉴定,鉴定结果和实施例1一致,可知产物确实为3-氨基-4-氟苯酚;

[0071] 使用GC色谱(色谱柱为SPB-5柱,氢焰检测器,检测器温度为250℃)检测产物纯度并计算收率,可得产物纯度为99.3%,收率为90.3%。产物的沸点136℃/20mmHg。

[0072] 由以上实施例可知,本发明提供的制备方法合成路线短,步骤少,从2-溴-4-氟-5-硝基苯氧甲酸乙酯合成3-氨基-4-氟苯酚仅需一步反应,且反应过程产生的三废少,容易进行工业化生产,合成产物无需进一步提纯,仅需简单分离即可得到高纯度的产物,且收率为90%左右。

[0073] 由以上实施例可知,本发明以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。