



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106977457 A

(43)申请公布日 2017. 07. 25

(21)申请号 201611197338.6

(22)申请日 2016.12.22

(71)申请人 浙江海正化工股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路
97号

(72)发明人 包如胜 王丽敏 闫广林 蒋富国

(74)专利代理机构 宁波市鄞州盛飞专利代理事
务所(普通合伙) 33243

代理人 洪珊珊

(51) Int. Cl.

C07D 231/14(2006.01)

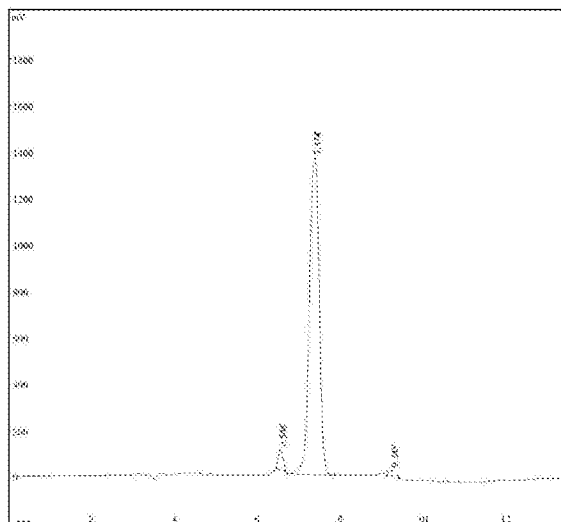
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

一种3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸及其
合成方法

(57)摘要

本发明涉及化工领域,更具体的说,涉及一
种3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸及其合成方
法,合成方法包括步骤:DFKE的合成;DFVKE的合
成;DFPE的合成;DFPA的合成。本发明的合成方
法中使用的原料价廉易得,绿色环保,本发明反应
条件简单,杂质少,收率高,制得的3-二氟甲基-
1-甲基-吡唑-4-甲酸的质量高,纯度高,收率在
90%以上。



1. 3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸, 其特征在于, 其核磁共振氢谱的化学位移为: 12.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.20 (t, J=53.8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

2. 一种如权利要求1所述的3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 该方法包括以下步骤:

a、DFKE的合成: 在0~5℃温度下, 向乙酸乙酯中加入有机碱, 搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯并在温度0~10℃下搅拌反应15~20min, 然后升温至20~25℃并保温3.5~4h; 保温后降温至0~5℃通入氯化氢直至PH值到2~3, 并向溶液中加入二氯甲烷, 减压浓缩得到浓缩液1和滤饼; 滤饼加入二氯甲烷打浆后, 减压浓缩得到浓缩液2, 混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

b、DFVKE的合成: 在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐, 在95~100℃滴加原甲酸三乙酯并保温0.5~1h; 然后降温至40~60℃, 减压浓缩后得到DFVKE;

c、DFPE的合成: 将二甲苯和甲基胍先混合再降温至0~2℃, 然后滴加步骤b中得到的DFVKE, 反应30~40min后, 分液保留有机层;

d、DFPA的合成: 将碱溶液升温至55~65℃, 滴入步骤c中得到的有机层, 反应1~1.5h; 然后回收有机溶剂, 保留水层, 将所述水层在温度80~85℃酸化20~30min, 自然降温至30~35℃, 然后水冷至10~15℃, 保温30~40min后抽滤烘干得到成品DFPA。

3. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤a中所述碱为有机碱中的一种, 所述有机碱为乙醇钠、乙醇钾、三乙胺、吡啶或二异丙基乙基己胺中的一种或多种。

4. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤a中乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为(2~3):(1~1.1):1。

5. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤a中打浆过程为: 使用二氯甲烷打浆2~3次, 合并2~3次打浆滤液。

6. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤b中在100℃滴加原甲酸三乙酯。

7. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤b的减压浓缩过程为: 减压浓缩至温度100~110℃, 真空度-0.098~-1。

8. 根据权利要求2所述的一种3-二氟甲基-1-甲基-吡啶-4-甲酸的合成方法, 其特征在于: 步骤c中甲基胍的浓度为35~40%, 甲基胍与DFVKE的摩尔比为1:1。

一种3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸及其合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化工领域,更具体的说,涉及一种3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸及其合成方法。

背景技术

[0002] 3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸缩写为DFPA,目前国内外见报道合成DFPA的主要起始原料分别为1,1,2,2-四氟乙基二甲胺、二氟乙酰氯、4,4-二氟乙酰乙酰乙酸乙酯和3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-甲酸酯,其中以4,4-二氟乙酰乙酰乙酸乙酯为主要起始原料存在原料相对易得,收率高的优势,具有一定工业化前景,但是几种起始原料存在原料难得,且价格昂贵,收率不高的缺陷,而且在合成中一般会用到氢氧化钠,存在安全的隐患。

发明内容

[0003] 针对以上问题,本发明提供一种原料简单易得,安全性好,收率高的制备方法。

[0004] 本发明的方案为:3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸,其核磁共振氢谱的化学位移为:12.82(s,1H),8.33(s,1H),7.20(t,J=53.8Hz,1H),3.91(s,3H)。

[0005] 一种3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸的合成方法,该方法包括以下步骤:

[0006] a、DFKE的合成:在0~5℃温度下,向乙酸乙酯中加入有机碱,搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯并在温度0~10℃下搅拌反应15~20min,然后升温至20~25℃并保温3.5~4h;保温后降温至0~5℃通入15%氯化氢乙醇直至PH值到2~3,便于精确控制加入氯化氢的量,避免酸化不充分或过头,酸化不充分及过头都会导致收率偏低,并向溶液中加入二氯甲烷,减压浓缩得到浓缩液1和滤饼;滤饼加入二氯甲烷打浆后,减压浓缩得到浓缩液2,混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

[0007] b、DFVKE的合成:在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐,在95~100℃滴加原甲酸三乙酯并保温0.5~1h;然后降温至40~60℃,减压浓缩后得到DFVKE;

[0008] c、DFPE的合成:将二甲苯和甲基胍先混合再降温至0~2℃,然后滴加步骤b中得到的DFVKE,滴加温控20~25℃,温度偏低反应不完全,温度偏高,产品杂质高、颜色差,优选22℃,反应30~40min后,分液保留有机层;

[0009] d、DFPA的合成:将碱溶液升温至55~65℃,滴入步骤c中得到的有机层,反应1~1.5h;然后回收有机溶剂,保留水层,将所述水层在温度80~85℃酸化20~30min,自然降温至30~35℃,然后水冷至10~15℃,保温30~40min后抽滤烘干得到成品DFPA。

[0010] 进一步地,步骤a中所述碱为有机碱中的一种,所述有机碱为乙醇钠、乙醇钾、三乙胺、吡啶或二异丙基乙基己胺中的一种。

[0011] 进一步地,步骤a中乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为(2~3):(1~1.1):1。

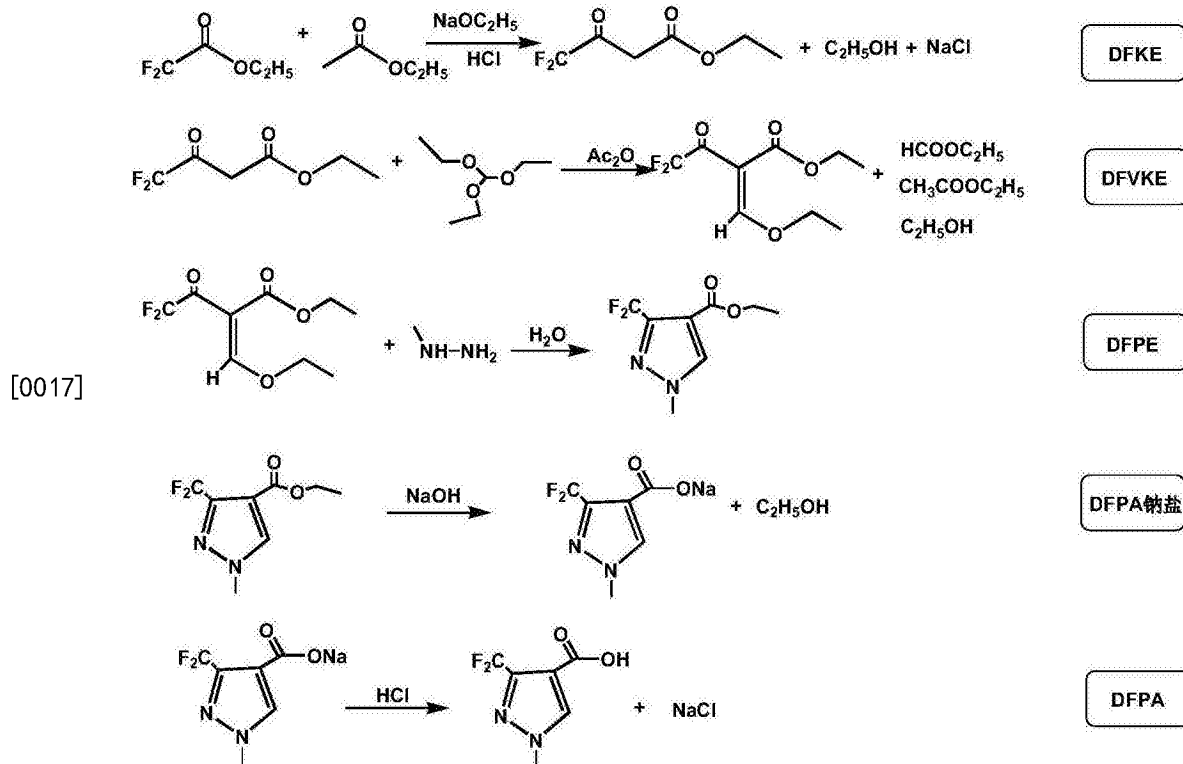
[0012] 进一步地,步骤a中打浆过程为:使用二氯甲烷打浆2~3次,合并2~3次打浆滤液,打浆2次使包夹在滤饼(盐)中的料(DFKE)充分溶解在三氯甲烷中,避免DFKE物料损失。

[0013] 进一步地,步骤b中在100℃滴加原甲酸三乙酯。

[0014] 进一步地,步骤b的减压浓缩过称为:减压浓缩至温度100~110℃,真空度-0.098~-1,可以去掉过量的原料和副反应生成的溶剂。

[0015] 进一步地,步骤c中甲基肼的浓度为35~40%,甲基肼与DFVKE的摩尔比为1:1,一方面是为了节省原料,提高收率,另一方面有利于废水处理。

[0016] 本发明的合成方法的化学反应式如下:



[0018] 本发明的有益效果为:本发明的合成方法中使用的原料价廉易得,绿色环保,本发明反应条件简单,杂质少,收率高,制得的3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸的质量高,纯度高,收率在90%以上。

附图说明

[0019] 图1为本发明3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸的液相色谱图;

[0020] 图2为本发明3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸的核磁共振氢谱图。

具体实施方式

[0021] 以下是本发明的具体实施例并结合附图,对本发明的技术方案作进一步的描述,但本发明并不限于这些实施例。

[0022] 实施例1

[0023] a、DFKE的合成:在0℃温度下,向乙酸乙酯中加入乙醇钠搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯,乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为2:1:1,在温度3℃下搅拌反应15min,然后升温至20℃并保温3.5h;保温后降温至1℃通入氯化氢直至PH值到2,并向溶液中加入二氯甲烷,减压浓缩得到浓缩液1和滤饼;滤饼加入二氯甲烷打浆2次,合并2次打浆滤液,减压浓缩得到浓缩液2,混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

[0024] b、DFVKE的合成:在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐,在95℃滴加原甲酸三乙酯并保温1h;然后降温至60℃,减压浓缩至温度100℃,真空度-1后得到DFVKE;

[0025] c、DFPE的合成:将二甲苯和甲基胍先混合再降温至0℃,甲基胍的浓度为36%,甲基胍与DFVKE的摩尔比为1:1,然后滴加步骤b中得到的DFVKE,滴加温控22℃,反应30min后,分液保留有机层;

[0026] d、DFPA的合成:将碱溶液升温至55℃,滴入步骤c中得到的有机层,反应1h;然后回收有机溶剂,保留水层,将所述水层在温度80℃酸化25min,自然降温至30℃,然后水冷至15℃,保温30min后抽滤烘干得到成品DFPA。

[0027] 实施例2

[0028] a、DFKE的合成:在5℃温度下,向乙酸乙酯中加入乙醇钾与吡啶的混合物,搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯,乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为3:1.1:1,在温度10℃下搅拌反应20min,然后升温至20℃并保温4h;保温后降温至0℃通入氯化氢直至PH值到3,并向溶液中加入二氯甲烷,减压浓缩得到浓缩液1和滤饼;滤饼加入二氯甲烷打浆3次,合并3次打浆滤液,减压浓缩得到浓缩液2,混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

[0029] b、DFVKE的合成:在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐,在100℃滴加原甲酸三乙酯并保温0.8h;然后降温至50℃,减压浓缩至温度110℃,真空度-0.098后得到DFVKE;

[0030] c、DFPE的合成:将二甲苯和甲基胍先混合再降温至1℃,甲基胍的浓度为36%,甲基胍与DFVKE的摩尔比为1:1,然后滴加步骤b中得到的DFVKE,滴加温控20℃,反应40min后,分液保留有机层;

[0031] d、DFPA的合成:将碱溶液升温至65℃,滴入步骤c中得到的有机层,反应1.5h;然后回收有机溶剂,保留水层,将所述水层在温度85℃酸化20min,自然降温至35℃,然后水冷至10℃,保温40min后抽滤烘干得到成品DFPA。

[0032] 实施例3

[0033] a、DFKE的合成:在5℃温度下,向乙酸乙酯中加入三乙胺与二异丙基乙基己胺的混合物,搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯,乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为2.3:1:1,在温度6℃下搅拌反应15min,然后升温至23℃并保温4h;保温后降温至0℃通入氯化氢直至PH值到2.7,并向溶液中加入二氯甲烷,减压浓缩得到浓缩液1和滤饼;滤饼加入二氯甲烷打浆2次,合并2次打浆滤液,减压浓缩得到浓缩液2,混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

[0034] b、DFVKE的合成:在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐,在100℃滴加原甲酸三乙酯并保温1h;然后降温至40℃,减压浓缩至温度110℃,真空度-0.099后得到DFVKE;

[0035] c、DFPE的合成:将二甲苯和甲基胍先混合再降温至2℃,甲基胍的浓度为35%,甲基胍与DFVKE的摩尔比为1:1,然后滴加步骤b中得到的DFVKE,滴加温控25℃,反应37min后,分液保留有机层;

[0036] d、DFPA的合成:将碱溶液升温至55℃,滴入步骤c中得到的有机层,反应1h;然后回收有机溶剂,保留水层,将所述水层在温度85℃酸化20min,自然降温至30℃,然后水冷至15℃,保温30min后抽滤烘干得到成品DFPA。

[0037] 实施例4

[0038] a、DFKE的合成:在4℃温度下,向乙酸乙酯中加入乙醇钾,搅拌反应后加入二氟乙酸乙酯,乙酸乙酯、有机碱和二氟乙酸乙酯的摩尔比为2:1:1,在温度10℃下搅拌反应

20min,然后升温至20℃并保温3.5h;保温后降温至0℃通入氯化氢直至PH值到3,并向溶液中加入二氯甲烷,减压浓缩得到浓缩液1和滤饼;滤饼加入二氯甲烷打浆3次,合并3次打浆滤液,减压浓缩得到浓缩液2,混合浓缩液1和浓缩液2得到DFKE;

[0039] b、DFVKE的合成:在步骤a得到的DFKE中加入乙酸酐,在95℃滴加原甲酸三乙酯并保温0.5h;然后降温至40℃,减压浓缩至温度100℃,真空度-0.098后得到DFVKE;

[0040] c、DFPE的合成:将二甲苯和甲基胍先混合再降温至2℃,甲基胍的浓度为37%,甲基胍与DFVKE的摩尔比为1:1,然后滴加步骤b中得到的DFVKE,滴加温控25℃,反应35min后,分液保留有机层;

[0041] d、DFPA的合成:将碱溶液升温至55℃,滴入步骤c中得到的有机层,反应1.5h;然后回收有机溶剂,保留水层,将所述水层在温度80℃酸化30min,自然降温至30℃,然后水冷至15℃,保温40min后抽滤烘干得到成品DFPA。

[0042] 随机抽取采用本发明合成的3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸通过液相色谱进行检测。

[0043] 表1检测结果

[0044]

序号	保留时间	浓度	峰面积
1	6.548	2.821	635769
2	7.374	95.97	21628488
3	9.245	1.205	271460

[0045] 从图1和表1可以看出:本发明合成的3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸纯度在95%以上,且产品质量较好。

[0046] 将本发明合成的3-二氟甲基-1-甲基-吡唑-4-甲酸样品进行核磁共振氢谱分析,结果见图2,其核磁共振氢谱的化学位移为12.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.20 (t, J=53.8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[0047] 本文中所描述的具体实施例仅仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

[0048] 尽管对本发明已作出了详细的说明并引证了一些具体实施例,但是对本领域熟练技术人员来说,只要不离开本发明的精神和范围可作各种变化或修正显然是显然的。

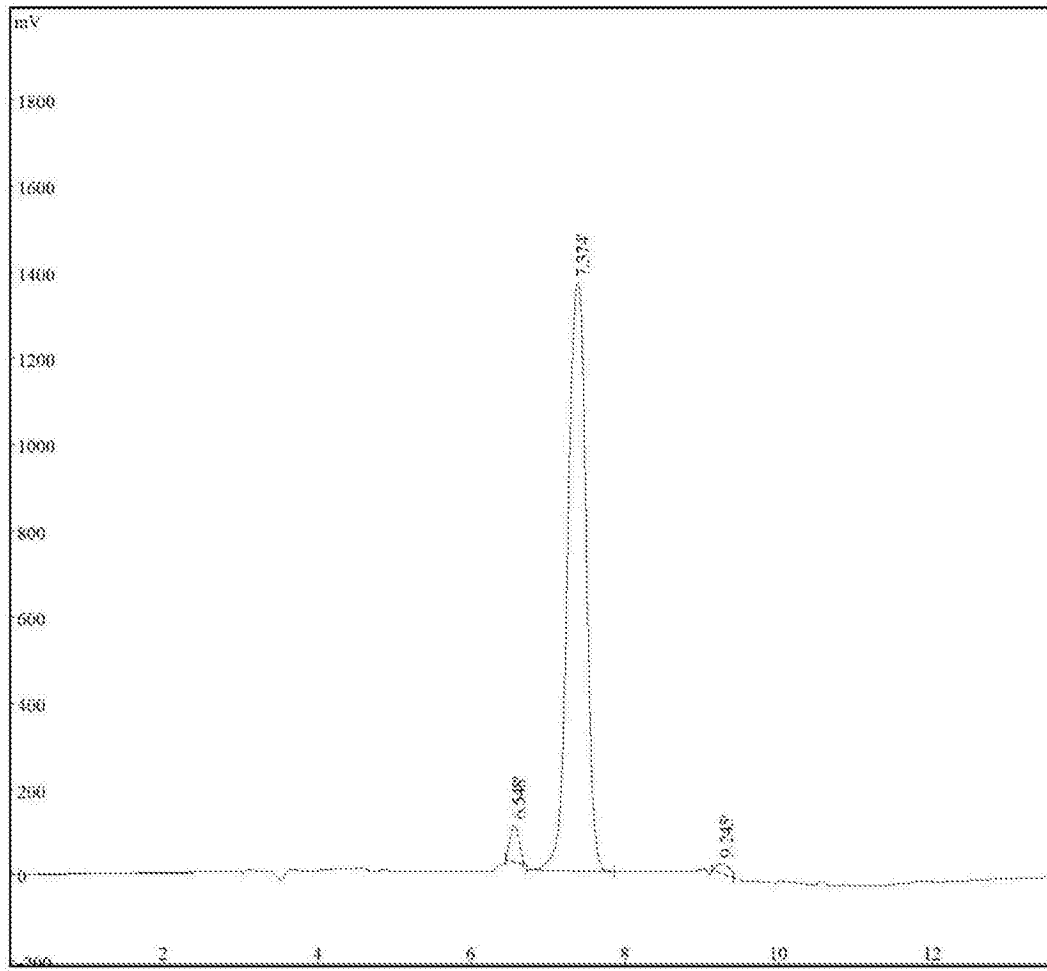


图1

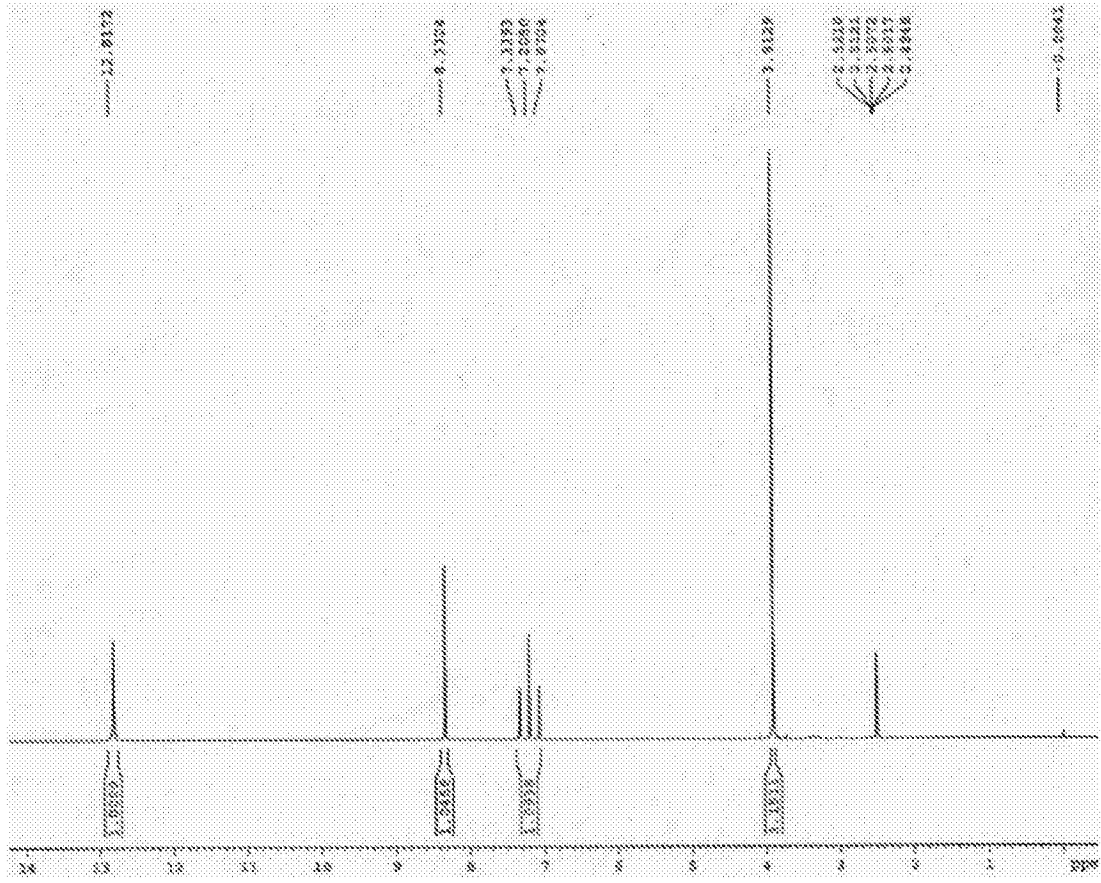


图2