



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101648890 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 25

(21) 申请号 200910034970. 2

(22) 申请日 2009. 09. 16

(73) 专利权人 常州工程职业技术学院

地址 213164 江苏省常州市湖塘镇滆湖路 3
号

(72) 发明人 赵昊昱 蒋涛 吴朝华

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司
32206

代理人 何军

(51) Int. Cl.

C07C 255/50 (2006. 01)

C07C 253/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6344459 B, 2002. 02. 05, 全文.

US 6602871 B, 2003. 08. 05, 全文.

审查员 宋蕾

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈的合成方法, 其以 2- 氟 -4- 硝基苯胺为原料, 利用重氮化溴代反应把 2- 氟 -4- 硝基苯胺中的 -NH₂ 转化成 -Br, 然后使用 NMP 为溶剂氰化得到 2- 氟 -4- 硝基苯腈。本发明具有原料价廉易购、原料毒性相对较低和利于工业化生产的优点。

1. 一种 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法,其步骤如下:

(1)、将 2-氟-4-硝基苯胺溶于浓度为 15~25 重量%的硫酸中,2-氟-4-硝基苯胺和硫酸的摩尔比为 1 : 4.0~6.0,升温到 80~95℃保温 1~2 小时后降温至 0~5℃;向此溶液中缓慢滴加 2-氟-4-硝基苯胺摩尔量 1.0~1.03 倍浓度为 28.0~37.0 重量%的 NaNO₂ 溶液,并且保持反应温度为 0~5℃;滴完后在 0~5℃保温 0.5~1 小时,滤去不溶物得澄清透明的重氮液于 0~5℃低温保存;

(2)、将 Cu 粉浓度为 5.0~7.0 重量%的 HBr 溶液升温至 100℃保温 1~2 小时后降温至 60~70℃,将上述制得的澄清透明的重氮液滴加到该 Cu 粉的 HBr 溶液中,滴完后在 60~70℃保温 0.5~1 小时,GC 跟踪检测至 2-氟-4-硝基苯胺无,2-氟-4-硝基苯胺粗品和 Cu 粉的摩尔比为 1 : 0.45~0.55;降至室温,抽滤出橘黄色固体粗品 2-氟-4-硝基溴苯;用刺形分馏柱分馏 2-氟-4-硝基溴苯粗品得到含量>99.0% (GC) 的 2-氟-4-硝基溴苯;

(3)、将氰化亚铜溶解到甲苯和 NMP 混合的溶液中,氰化亚铜、甲苯和 NMP 的摩尔比为 1 : 1.3~3.0 : 3.0~4.5,搅拌全溶后升温到 155~165℃后用水分器脱去水份和甲苯,然后降温到 140~150℃投入步骤(2)中制得的 2-氟-4-硝基溴苯,氰化亚铜与 2-氟-4-硝基溴苯的摩尔比为 1 : 0.75~0.85;加完后在 150~160℃保温反应 3~7 小时,GC 检测至 2-氟-4-硝基溴苯无;降至室温,在搅拌下把溶液倒入 2-氟-4-硝基苯腈的粗品摩尔量 5.0~7.5 倍浓度为 40~50 重量%的醋酸乙酯水溶液中,过滤去除铜盐,滤饼用 2-氟-4-硝基苯腈的摩尔量 2.3~3.3 倍的醋酸乙酯洗涤萃取,合并油层,再用水洗涤油层,最后用无水硫酸镁干燥后负压脱溶,得到棕黄色的 2-氟-4-硝基苯腈粗品,再用 2-氟-4-硝基苯腈的粗品摩尔量 1.5~3.5 倍的甲苯进行重结晶,最后得到黄色晶体状产品 2-氟-4-硝基苯腈。

2. 根据权利要求 1 所述的 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法,其还包括 2-氟-4-硝基苯胺的制备,即将 3,4-二氟硝基苯、氧化亚铜、工业酒精和浓度为 25~29 重量%的氨水溶液投入反应釜中,其中 3,4-二氟硝基苯、氧化亚铜、工业酒精和氨水的摩尔比为 1 : 0.10~0.12 : 6~10 : 10~15,混合以上物料,升温到 120~130℃,控制反应釜的压力在 1.2~1.8MPa,保温反应 18~20 小时,GC 跟踪反应基本结束;降温后把物料压入水中,析出黄色固体 2-氟-4-硝基苯胺,滤出水洗,干燥制得的 2-氟-4-硝基苯胺产品。

一种 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法

一、技术领域

[0001] 本发明涉及一种 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法,尤其涉及一种可作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的药物中间体。

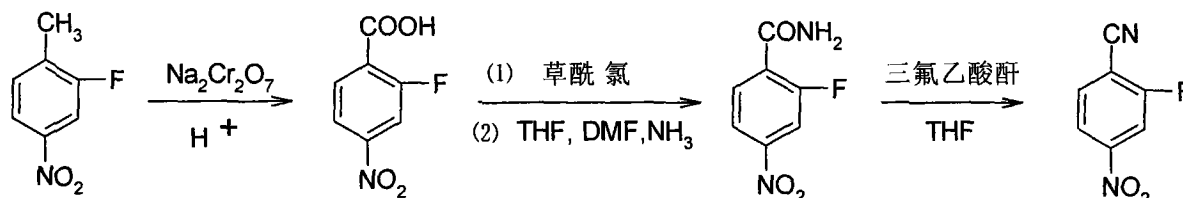
二、背景技术

[0002] 2-氟-4-硝基苯甲腈的英文名称为 2-Fluoro-4-nitrobenzotrile, 分子式为 $C_7H_3FN_2O_2$, 是一种医药中间体, 是一种可作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的药物中间体, 该抑制剂可用于治疗癌症、动脉粥样硬化、再狭窄、子宫内膜异位或牛皮癣等疾病。

[0003] 目前合成 2-氟-4-硝基苯甲腈的方法主要有以下四种:

[0004] 1、由 2-氟-4-硝基甲苯先氧化生成由 2-氟-4-硝基苯甲酸, 再生成 2-氟-4-硝基苯甲酰胺, 最后生成 2-氟-4-硝基苯甲腈;

[0005]

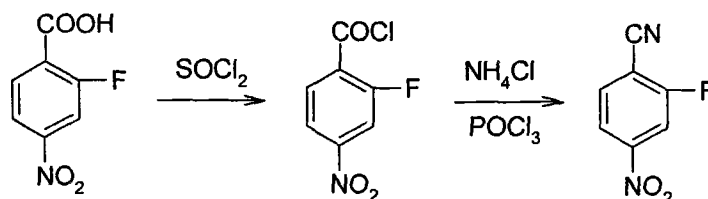


[0006] 其中, Richard L. Mackman, Bradley A. Katz 和 J. Guy Breitenbucher 等人在 Journal of Medicinal Chemistry, 2001, vol 44, 3856-3871. 上发表的论文《Exploiting Subsite S1 of Trypsin-Like Serine Proteases for Selectivity: Potent and Selective Inhibitors of Urokinase-Type Plasminogen Activator》中介绍了采用 2-氟-4-硝基甲苯为原料, 用 CrO_3 、 H_2SO_4 和醋酸在 $100^\circ C$ 氧化生成 2-氟-4-硝基苯甲酸, 然后和草酰氯、THF、DMF、和溶于 THF 中的氨气在 $0^\circ C$ 下反应生成酰胺, 再用三氟乙酸酐在 THF 溶剂中转化将酰胺为 2-氟-4-硝基苯甲腈, 摩尔收率为 29% (以 2-氟-4-硝基甲苯计); Bridges Alexander James, Denny William Alexander 和 Dobrusin Ellen Myra 等人在于 2002 年 2 月 5 日公开的专利号为 US 6344459B1 中介绍了采用 2-氟-4-硝基甲苯为原料, 用 $Na_2Cr_2O_7$ 的酸性溶液为氧化剂, 氧化生成 2-氟-4-硝基苯甲酸后再和草酰氯等反应转化成酰胺, 然后用 P_2O_5 、六甲基二甲硅烷等试剂反应生成 2-氟-4-硝基苯甲腈, 摩尔收率为 43% (以 2-氟-4-硝基甲苯计); A. J. 布里格斯, W. A. 德尼和 E. M. 多布鲁辛等人在于 2007 年 3 月 7 日公开的专利号为 CN 1923818A 中介绍了采用 2-氟-4-硝基苯甲酰胺和 P_2O_5 /六甲基二甲硅烷的 1,2-二氯乙烷溶液反应生成 2-氟-4-硝基苯甲腈, 摩尔收率为 95% (以 2-氟-4-硝基苯甲酰胺计); Bridges Alexander J. 和 Zhou Hairong 在 Journal of Heterocyclic Chemistry; vol, 34; nb. 4; (1997); p. 1163-1172. 上发表的论文《Synthesis of [1]benzothieno[3,2-d]pyrimidines substituted with electron donating substituents on the benzene ring》中也有类似的描述; 但该方法使用了毒性较强价格较贵的草酰氯、正己烷、三氟乙酸酐等原料。

[0007] 2、由 2-氟-4-硝基苯甲酸先转化成酰氯, 然后再和氯化铵、三氯氧磷等反应生成

2- 氟 -4- 硝基苯甲腈；

[0008]

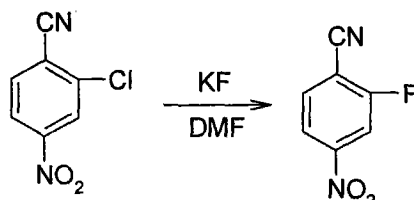


[0009] Patrick Y. S. Lam, Charles G. Clark 和 John M. Fevig 等人在于 2003 年 8 月 5 日公开的专利号为 US 6602871B2 中提出了一种采用 2- 氟 -4- 硝基苯甲酸为原料和氯化亚砷反应先生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲酰氯, 然后再用氯化铵、三氯氧磷等试剂反应生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈的合成方法; Lam Partick Y. S., Clark Charles G. 和 Li Renhau 等人在于 2003 年 1 月 2 日公开的专利号为 US 2003004344A1 中提出了类似的想法。

[0010] 这种方法所选用的原料 2- 氟 -4- 硝基苯甲酸不易得到, 且文献中只提出了合成路线, 缺少相关反应条件和产率等数据。

[0011] 3、由 2- 氯 -4- 硝基苯甲腈和 KF 反应生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈；

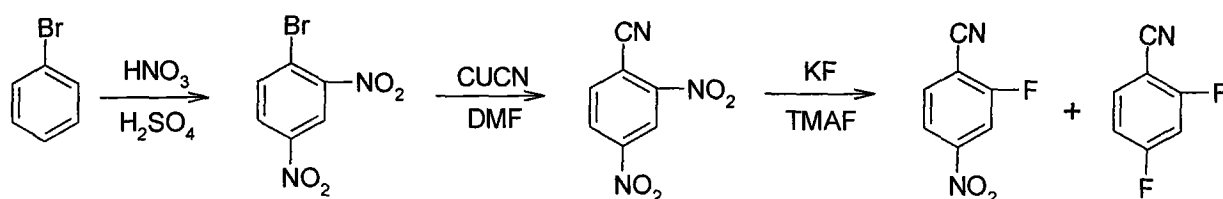
[0012]



[0013] Jerry L. Adams, Michael J. Bower 和 Jeffrey C. Boehm 等人在于 2006 年 1 月 3 日公开的专利号为 US 6982270B1 中提出了一种采用 2- 氯 -4- 硝基苯甲腈为原料经氟化取代生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈的合成方法, 但这种方法同样存在原料 2- 氯 -4- 硝基苯甲酸不易购得的缺陷, 文献中也缺少相关反应条件和产率等数据。

[0014] 4、由溴苯经硝化、氟化和氟化生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈；

[0015]



[0016] M. Sasaki, K. Takeuchi 和 H. Sato 等人在 Molecular Crystals and Liquid Crystals, 1984, vol 109, 169-178. 上发表的论文《Synthesis and Some Properties of 3-Fluoro-4-Cyanophenyl 4'-n-alkylbenzoates》、胡玉锋, 罗军, 吕春绪等人在《精细化工》, 2008, 25(4): 401-404. 上发表的论文《氟代脱硝合成芳香族氟化物》, 以及蔡春和吕春绪在《化学试剂》, 2002, 24(3): 163-164. 上发表的论文《四甲基氟化铵氟代脱硝反应研究》中都提到过利用氟代脱硝法, 把苯环上的间位有吸电子基存在的硝基化合物和 KF 反应, 硝基被氟原子取代生成相应氟化物, 但缺少生成 2- 氟 -4- 硝基苯甲腈的反应条件和产率等数据; Nubia Boechat 和 James H. Clark 在 Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, 921-922. 上发表的文章《Fluorodenitrations using

Tetramethylammonium Fluoride》中介绍了采用 TMAF(四甲基氟化铵)为相转移催化剂,用 2,4-二硝基苯甲腈为原料和 KF 反应, KF 取代苯环 2 号位上的硝基成氟原子后生成 2-氟-4-硝基苯甲腈,但结果是有 40% 的原料尚未转化,还有少量的 2,4-二氟苯甲腈副产物生成。

三、发明内容

[0017] 针对上述缺点,本发明的目的在于提供一种 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法,使得合成反应的条件温和、所使用的大多数原料毒性较低、生产成本低和利于工业化生产。

[0018] 本发明的技术内容为,一种 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法,其步骤如下:

[0019] (1)、将 2-氟-4-硝基苯胺溶于浓度为 15~25 重量%的硫酸中,2-氟-4-硝基苯胺和硫酸的摩尔比为 1 : 4.0~6.0,升温到 80~95℃保温 1~2 小时后降温至 0~5℃;向此溶液中缓慢滴加 2-氟-4-硝基苯胺摩尔量 1.0~1.03 倍浓度为 28.0~37.0 重量%的 NaNO₂ 溶液,并且保持反应温度为 0~5℃;滴完后在 0~5℃保温 0.5~1 小时,滤去不溶物得澄清透明的重氮液于 0~5℃低温保存;

[0020] (2)、将 Cu 粉浓度为 5.0~7.0 重量%的 HBr 溶液升温至 100℃保温 1~2 小时后降温至 60~70℃,将上述制得的澄清透明的重氮液滴加到该 Cu 粉的 HBr 溶液中,滴完后在 60~70℃保温 0.5~1 小时,GC 跟踪检测至 2-氟-4-硝基苯胺无,2-氟-4-硝基苯胺粗品和 Cu 粉的摩尔比为 1 : 0.45~0.55;降至室温,抽滤出橘黄色固体粗品 2-氟-4-硝基溴苯;用刺形分馏柱分馏 2-氟-4-硝基溴苯粗品得到含量 > 99.0% (GC) 的 2-氟-4-硝基溴苯;

[0021] (3)、将氰化亚铜溶解到甲苯和 NMP 混合的溶液中,氰化亚铜、甲苯和 NMP 的摩尔比为 1 : 1.3~3.0 : 3.0~4.5,搅拌全溶后升温到 155~165℃后用水分离器脱去水份和甲苯,然后降温到 140~150℃投入步骤 (2) 中制得的 2-氟-4-硝基溴苯,氰化亚铜与 2-氟-4-硝基溴苯的摩尔比为 1 : 0.75~0.85;加完后在 150~160℃保温反应 3~7 小时,GC 检测至 2-氟-4-硝基溴苯无;降至室温,在搅拌下把溶液倒入 2-氟-4-硝基苯腈的粗品摩尔量 5.0~7.5 倍浓度为 40~50 重量%的醋酸乙酯水溶液中,过滤去除铜盐,滤饼用 2-氟-4-硝基苯腈的摩尔量 2.3~3.3 倍的醋酸乙酯洗涤萃取,合并油层,再用水洗涤油层,最后用无水硫酸镁干燥后负压脱溶,得到棕黄色的 2-氟-4-硝基苯腈粗品,再用 2-氟-4-硝基苯腈的粗品摩尔量 1.5~3.5 倍的甲苯进行重结晶,最后得到黄色晶体状产品 2-氟-4-硝基苯腈。

[0022] 在上述 2-氟-4-硝基苯甲腈的合成方法中 2-氟-4-硝基苯胺的制备是参考 Theodoridis George 在于 1994 年 5 月 10 日公开的专利号为 US 5310723 中合成 2-氟-4-硝基苯胺的相关内容,其为:把 3,4-二氟硝基苯和浓度为 25~29 重量%的氨水溶液混合在一起,放入压力容器并密闭,搅拌混匀并加热至 120~135℃并保持 15~20 小时;降温后打开容器,有固体析出并用水洗涤,然后再用石油醚洗涤,烘干固体,得到 2-氟-4-硝基苯胺。

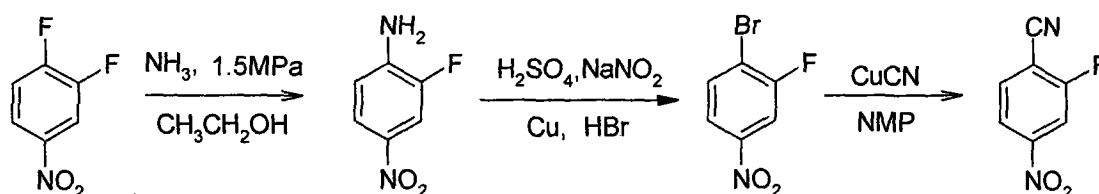
[0023] 在本发明中 2-氟-4-硝基苯胺的制备方法为将 3,4-二氟硝基苯、氧化亚铜、工业酒精和浓度为 25~29 重量%的氨水溶液投入反应釜中,其中 3,4-二氟硝基苯、氧化亚铜、工业酒精和氨水的摩尔比为 1 : 0.10~0.12 : 6~10 : 10~15,混合以上物料,升温

到 120 ~ 130℃, 控制反应釜的压力在 1.2 ~ 1.8MPa, 保温反应 18 ~ 20 小时, GC 跟踪反应基本结束; 降温后把物料压入水中, 析出黄色固体 2- 氟 -4- 硝基苯胺, 滤出水洗, 干燥制得的 2- 氟 -4- 硝基苯胺产品, 其含量 > 99.0% (GC); 在该制备方法中使用氧化亚铜作为催化剂; 不用石油醚作为洗涤的溶剂, 而是用水洗涤滤饼以后就直接进行烘干处理。

[0024] 本发明以 2- 氟 -4- 硝基苯胺为原料, 利用重氮化溴代反应把 2- 氟 -4- 硝基苯胺中的 -NH₂ 转化成 -Br, 然后使用 NMP 为溶剂氰化得到 2- 氟 -4- 硝基苯腈; 2- 氟 -4- 硝基苯胺可以用 3,4- 二氟硝基苯为原料通过氨解得到; 由此使得生产成本较低, 反应条件温和, 使用的原料中大多数毒性较低, 所得成品为黄色晶体, 含量 ≥ 99.0% (by HPLC)。

[0025] 本发明的反应方程式如下:

[0026]



[0027] 本发明与现有技术相比所具有的优点是:

[0028] 1、本发明采用了价廉易购得的 3,4- 二氟硝基苯来制得原料 2- 氟 -4- 硝基苯胺, 降低了生产成本, 由此利于工业化生产。

[0029] 2、本发明中所使用的原材料除了 CuCN 具有较大的毒性以外, 其它的原料毒性相对较低, 有利于生产操作者的身体健康;

[0030] 3、本发明制得的成品为黄色晶体, 含量 ≥ 99.0% (by HPLC)。

四、具体实施方式

[0031] 下面结合实施例进一步描述本发明, 但不限于所举的实施例。在下面的实例中, 3,4- 二氟硝基苯、氨水、酒精、CuCN、氢溴酸、甲苯、NMP 和醋酸乙酯为工业级合格品, 其它涉及的试剂为化学纯。

[0032] 例 1、2- 氟 -4- 硝基苯胺的制备

[0033] 在高压反应釜中投入 1200mL 的工业酒精、750mL 28% 的氨水、27g 氧化亚铜和 480g 的 3,4- 二氟硝基苯, 混合以上物料, 升温到 120℃ 控制反应釜的压力在 1.7MPa, 保温反应 18 小时, GC 跟踪反应基本结束; 降温后把物料压入水中, 析出黄色固体 2- 氟 -4- 硝基苯胺粗品 451.5g, 滤饼水洗、干燥后备用, 检测其含量为 98.61% (GC), 摩尔收率为 96.4% (以 3,4- 二氟硝基苯计)。

[0034] 例 2、

[0035] (1)、在 5000mL 的四口烧瓶中倒入 2000g 的浓度为 20 重量% 的硫酸和 156g 例 1 中制得的 2- 氟 -4- 硝基苯胺, 升温到 90℃ 保温 1 小时后降温到 0 ~ 5℃; 向此溶液中缓慢滴加 235g 的浓度为 30 重量% 的 NaNO₂ 水溶液, 加完后 0 ~ 5℃ 保温 0.5 小时, 过滤去除少量固体杂质后得约 2110mL 澄清透明的重氮液于 0 ~ 5℃ 保温保存;

[0036] (2)、在另一个 5000mL 的四口烧瓶中加入 530g 浓度为 6.5 重量% 的铜粉的氢溴酸溶液, 搅拌升温, 在 100℃ 保温 1 小时后降温至 65℃ 滴加上述已准备好的冷的重氮液; 滴完后保温 0.5 小时, 降至室温, 抽滤出橘黄色固体粗品 2- 氟 -4- 硝基溴苯, 水洗, 粗品

2-氟-4-硝基溴苯含量为 92.8% (GC) ;用刺形分馏柱分馏 2-氟-4-硝基溴苯粗品得到含量 > 98.5% (GC) 的 2-氟-4-硝基溴苯 150.0g,摩尔产率为 68.2% (以 2-氟-4-硝基苯胺计) ;

[0037] (3)、在干燥的 500mL 的四口烧瓶中投入 80mL 的甲苯和 120g 的浓度为 20 重量%的氰化亚铜的 NMP 溶液,搅拌升温,升温到 160℃用水分器脱去水份和甲苯后,降温到 150℃投入 50.0g 步骤 (2) 中制得的 2-氟-4-硝基溴苯的粗品,加完在 155℃保温反应 5 小时,GC 检测至 2-氟-4-硝基溴苯无,此时产品 2-氟-4-硝基苯腈的含量为 90.7% (GC) ;降至室温,在搅拌下把上述溶液倒入 280g 浓度为 50 重量%的醋酸乙酯水溶液中,过滤去除铜盐,滤饼用 5×10mL 的醋酸乙酯洗涤萃取,合并油层,再用 5×10mL 的水洗涤油层,用无水硫酸镁干燥后负压脱溶,得棕黄色粗品 2-氟-4-硝基苯腈 27.3g ;用 50mL 的甲苯对粗品 2-氟-4-硝基苯腈进行重结晶,得到黄色晶体 2-氟-4-硝基苯腈 16.8g,含量为 99.0% (by HPLC),摩尔产率为 44.5% (以 2-氟-4-硝基溴苯计),熔程为 69.0 ~ 71.5℃ (文献值 :70 ~ 71℃, 98%)。¹HNMR(CDCl₃), δ :7.58 (m, 1H, Ar-H), 8.01 (m, 1H, Ar-H), 8.09 (m, 1H, Ar-H) ;MS, m/Z :166 (分子离子峰), 120, 100, 93, 75。

[0038] 例 3、

[0039] (1)、在 5000mL 的四口烧瓶中倒入 2000g 的浓度为 24 重量%的硫酸和 156g 例 1 中制得的 2-氟-4-硝基苯胺,升温到 85℃保温 1 小时后降温到 0 ~ 5℃ ;向此溶液中缓慢滴加 210g 的浓度为 33 重量%的 NaNO₂ 水溶液,加完后 0 ~ 5℃保温 0.5 小时,过滤去除少量固体杂质后得约 2100mL 澄清透明的重氮液于 0 ~ 5℃保温保存 ;

[0040] (2)、在另一个 5000mL 的四口烧瓶中加入 530g 浓度为 6.0 重量%的铜粉的氢溴酸溶液,搅拌升温,在 100℃保温 1 小时后降温至 65℃滴加上述已准备好的冷的重氮液 ;滴完后保温 0.5 小时,降至室温,抽滤出橘黄色固体粗品 2-氟-4-硝基溴苯水洗,粗品 2-氟-4-硝基溴苯含量为 95.0% (GC) ;用刺形分馏柱分馏 2-氟-4-硝基溴苯粗品得到含量为 98.5% (GC) 的 2-氟-4-硝基溴苯 162.3g,摩尔产率为 73.8% (以 2-氟-4-硝基苯胺计) ;

[0041] (3)、在干燥的 500mL 的四口烧瓶中投入 50mL 的甲苯和 120g 的浓度为 20 重量%的氰化亚铜的 NMP 溶液,搅拌升温,升温到 160℃用水分器脱去水份和甲苯后,降温到 150℃投入 50.0g 步骤 (2) 中制得的 2-氟-4-硝基溴苯的粗品,加完在 155℃保温反应 5 小时,GC 检测至 2-氟-4-硝基溴苯无,此时产品 2-氟-4-硝基苯腈的含量为 94.1% (GC) ;降至室温,在搅拌下把上述溶液倒入 280g 浓度为 45 重量%的醋酸乙酯水溶液中,过滤去除铜盐,滤饼用 5×10mL 的醋酸乙酯洗涤萃取,合并油层,再用 5×10mL 的水洗涤油层,用无水硫酸镁干燥后负压脱溶,得棕黄色粗品 2-氟-4-硝基苯腈 29.4g ;用 50mL 的甲苯对粗品 2-氟-4-硝基苯腈进行重结晶,得到黄色晶体 2-氟-4-硝基苯腈 19.4g,含量为 99.1% (by HPLC),摩尔产率为 54.1% (以 2-氟-4-硝基溴苯计),熔程为 69.3 ~ 71.5℃ (文献值 :70 ~ 71℃, 98%)。¹HNMR(CDCl₃), δ :7.58 (m, 1H, Ar-H), 8.01 (m, 1H, Ar-H), 8.09 (m, 1H, Ar-H) ;MS, m/Z :166 (分子离子峰), 120, 100, 93, 75。