



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105130744 B

(45)授权公告日 2017.03.29

(21)申请号 201510512140.1

(22)申请日 2015.08.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105130744 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(73)专利权人 浙江林江化工股份有限公司
地址 312369 浙江省绍兴市杭州湾上虞经
济技术开发区纬三路8号

(72)发明人 易苗 陈刚强 吴然

(74)专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限
公司 33224

代理人 胡红娟

(51)Int.Cl.

C07C 25/13(2006.01)

C07C 17/093(2006.01)

(56)对比文件

CN 101160278 A,2008.04.09,说明书第7页
第4-7段,权利要求10.

CN 1117038 A,1996.02.21,说明书第1页倒
数第2段至第2页第3段.

CN 104370671 A,2015.02.25,说明书第1-
40段.

CN 101177379 A,2008.05.14,说明书第1页
第1段至第8页最后1段.

CN 102249881 A,2011.11.23,说明书第1-
92段.

审查员 吴洪雨

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-
三氯-2,4,6-三氟苯

(57)摘要

本发明公开了一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基
苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,包括
将2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯在氯气氛围下进行
氯化反应得氯化物,氯化反应温度为160-195℃;
将所述氯化物在硫酸和硝酸的混酸溶液下进行
硝化反应得硝基物,所述硝化反应温度为60-110
℃;再将所述硝基物在无水条件下和氟化物进行
氟化反应得1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯,所述氟
化反应温度为80-200℃。本发明公开的合成方法
产物的选择性高,各步反应的产物的收率和纯度
都比较高,操作简单。

1. 一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 氯化物的合成:

2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯在氯气氛围下进行氯化反应得氯化物,氯化反应温度为160-195℃;

(2) 硝基物的合成:

将步骤(1)所制得氯化物在硫酸和硝酸的混酸溶液下进行硝化反应得硝基物,所述硝化反应温度为60-110℃;

(3) 1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的合成:

将步骤(2)所制得硝基物在无水条件下和氟化物进行氟化反应得1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯,所述氟化反应温度为80-200℃。

2. 如权利要求1所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述氯化反应为无溶剂反应。

3. 如权利要求1所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述氯化反应的氯气流量为1000-5000L/h。

4. 如权利要求1所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述混酸溶液中硝酸的投料量为氯化物摩尔量的1-1.3倍。

5. 如权利要求1所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,步骤(3)中,所述氟化反应在无有机溶剂下进行,在该反应体系下,氟化反应温度为170-200℃。

6. 如权利要求1所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,步骤(3)中,所述氟化反应在惰性有机溶剂下进行,在该反应体系下,氟化反应温度为80-180℃。

7. 如权利要求6所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述惰性有机溶剂为DMF、DMA、NMP、环丁砜和甲苯的一种或多种。

8. 如权利要求5或6所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述氟化物的投料量为硝基物重量的1.0-1.3倍。

9. 如权利要求8所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述氟化物为KF。

10. 如权利要求7所述的2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,其特征在于,所述氟化反应温度为130-160℃。

一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯

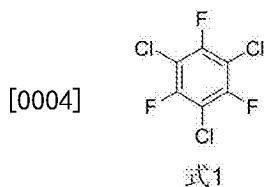
技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,具体涉及一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯。

背景技术

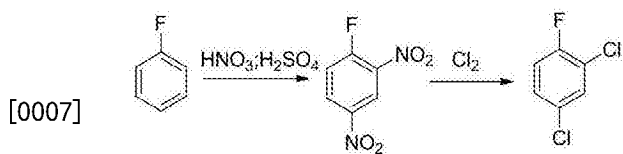
[0002] 1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯是比较常见的医药中间体、材料中间体;CAS:319-88-0;熔点62-64℃;沸点79.5℃(12mmHg)。

[0003] 1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯化学结构式为式1所示:



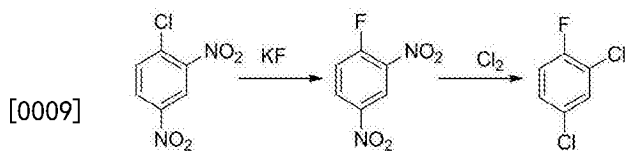
[0005] 氟苯和Cl₂在FeCl₃催化下发生氯化反应可合成4-氯氟苯,当Cl₂过量时,可进一步反应生成2,4-二氯氟苯和3,4-二氯氟苯的异构体混合物(参见J.Indian Chem.Soc.,1944(21):112-114)。

[0006] 朱顺根综述了一种2,4-二氯氟苯的合成方法(朱顺根,2,4-二氯氟苯的合成及进展,上海化工,21(6):20-24),如方程式1所示,先将HNO₃与H₂SO₄配成混酸,然后于50℃~55℃下缓慢滴加氟苯,于80℃~98℃下反应2小时,经脱水、减压蒸馏制得85%收率的2,4-二硝基氟苯;将2,4-二硝基氟苯于90℃下通氯气,经精馏可得83%收率的2,4-二氯氟苯,总收率为70.5%。此法工艺路线较短,但氟苯价格较高,因而成本很高。且在氯化反应阶段由于水分和含铁杂质的带入,可能会导致爆炸。



方程式 1

[0008] 孟祥春和刘庆安报道了从2,4-二硝基氟苯自由基氯化制备2,4-二氯氟苯的研究,采用2,4-二硝基氯苯为原料与KF进行置换氟化,生成2,4-二硝基氟苯,然后再用氯气在180℃液相脱硝基氯化制备2,4-二氯氟苯,收率82.5%,工艺上采用液相氯化反应,对设备要求不高,容易控制,但2,4-二硝基氯苯在高温下氟化反应激烈,操作者稍有不慎,氟化反应温度会急剧上升,容易引起爆炸事故。



方程式 2

[0010] 蔡春等人将四甲基氯化铵与KF反应形成的四甲基氟化铵(TMAF)作为氟代脱硝反应的催化剂,可以有效减少副反应,提高氟化反应产物的收率,且反应条件较为温和(蔡春,吕春旭;四甲基氟化铵氟代脱硝反应研究[J].化学试剂,2002,24(3):163-164.)。

[0011] 公开号为CN101160278A的中国专利文献公开了一种由氟苯衍生物制备1,3,5-三氟-2,4,6-三氯苯的方法,其包括步骤A)和B):A)氟苯氯化氯代苯衍生物;B)将步骤A)制得的氯代苯衍生物氟化并通过蒸馏分离所得1,3,5-三氟-2,4,6-三氯苯。此方法产物的收率比较低,氟化反应的温度比较高,苯环上的基团容易发生重排异构,产物的纯度和收率比较低。

发明内容

[0012] 本发明公开了一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,该方法产物选择性高,目的产物纯度和收率都比较高。

[0013] 一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,包括以下步骤:

[0014] (1)氯化物的合成:

[0015] 2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯在氯气氛围下进行氯化反应得氯化物,氯化反应温度为160-195℃;

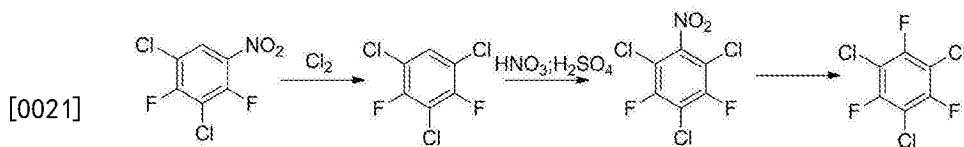
[0016] (2)硝基物的合成:

[0017] 将步骤(1)所制得氯化物在硫酸和硝酸的混酸溶液下进行硝化反应得硝基物,所述硝化反应温度为60-110℃;

[0018] (3)1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的合成:

[0019] 将步骤(2)所制得硝基物在无水条件下和氟化物进行氟化反应得1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯,所述氟化反应温度为80-200℃。

[0020] 2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的反应方程式如方程式3所示。在所述氯化反应温度下氯进攻起始物料(2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯)的硝基,主要生产1,3,5-三氯-2,4-二氟苯(氯化物),生成的氯化物结构中含有较多吸电子基团,进一步氯化的难度比较大,使所制得的氯化物的选择性很高,GC测定纯度大于或等于95%(面积归一法纯度),收率为93-98%。氯化物经碱液中和干燥后再经所述硝化反应得硝基物,所述硝基物主要为2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯,GC测定纯度大于或等于93%(面积归一法纯度),收率为95-98%。所制得的硝基物经过碱中和干燥后,直接和氟化物反应,在所述氟化反应的温度范围下硝基物充分反应制得1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯(目的产物),目的产物收率为94-98%,目的产物GC纯度为95-99%(面积归一法纯度)。本发明各步反应产物的选择性好,氯化物和硝基物无需经过额外的纯化可直接投入各自下一步反应,反应操作简单,从起始原料到目的产物的总收率为83-94%。



方程式 3

[0022] 往2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯通入氯气,可发生自由基型的脱硝基氯化反应,生成所述氯化物。步骤(1)中,氯化反应和氯化物的精馏分离相耦合,即在反应过程中,持续将氯化物蒸出,有利于反应向正方向移动。所述的氯气循环利用。

[0023] 为了增加氯化反应效果,作为优选,所述氯化反应为无溶剂反应。将2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯升温后,直接向体系中通入氯气进行反应。

[0024] 氯化反应也可在有机溶剂中进行,先将2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯溶解再通氯气反应;所述的有机溶剂为低级饱和烷烃及其卤代物和/或强极性的偶极非质子有机溶剂的一种或几种。优选地,所述氯化反应的反应溶剂为NMP。

[0025] 氯化反应温度对氯化反应的产物收率和纯度有较大的影响。在该氯化反应温度下,氯化物能顺利蒸出,反应物不易被大量蒸出,且反应比较快,1-3h就可反应完成。

[0026] 作为优选,所述氯化反应温度为180℃。

[0027] 氯气流量过大,氯气来不及反应,会随尾气带走,造成浪费和环境污染;氯气流量过小则会影响反应速率,降低生产能力。

[0028] 作为优选,所述氯化反应的氯气流量为1000-5000L/h。

[0029] 进一步优选,所述氯化反应的氯气流量为4000L/h。

[0030] 步骤(2)中,所述硫酸为浓硫酸,硝酸为发烟硝酸。硝化反应时,先将氯化物和浓硫酸混合,所述先加的浓硫酸重量为氯化物重量的1-3倍。优选地,先加的浓硫酸的重量为氯化物重量的2倍。为了降低反应过程的危险,先向反应容器中加入所需量的浓硫酸,在搅拌条件下再加入氯化物,加料完成后升温至所述温度,然后再滴加硫酸和硝酸的混酸溶液,滴加完成后,保温反应1.5-3.5h。

[0031] 混酸溶液的投料量通过混酸溶液中硝酸的量折算,作为优选,所述混酸溶液中硝酸的投料量为氯化物摩尔量的1-1.3倍。

[0032] 根据反应所需的硝酸的量再折算混酸溶液的量,可通过混酸溶液中硝酸和硫酸的质量比折算。所述混酸溶液中硫酸和硝酸的质量比为1-4:1。优选地,混酸溶液中硫酸和硝酸的质量比为1:1。

[0033] 硝化反应体系中,氯化物先和浓硫酸混合,能使反应体系为均相体系,再加入硫酸和硝酸的混酸溶液,由于混酸溶液中含有较多硝酰正离子,有助于提高硝化反应速率及硝酸的转化率。硝化反应为亲电取代反应,所述氯化物发生硝化反应的位点不多,硝化反应产物的选择性很高。

[0034] 硝化反应温度对硝基物的收率和纯度也具有一定的影响,在所述硝化反应温度下,硝酰正离子可以克服空间位阻,反应速率较快。反应温度高于该温度时,硝酸易分解成二氧化氮,降低氯化物的转化率。作为优选,所述硝化反应温度为60-80℃。

[0035] 步骤(3)中,硝基物含有较多吸电子作用的氯和氟,氟化物优选亲核进攻硝基。反应条件比较温和,在所述氟化反应温度下就能很好的完成反应。

- [0036] 作为优选,所述氟化物为碱金属氟化物或碱土金属氟化物。
- [0037] 作为优选,所述氟化物为KF。
- [0038] 作为优选,所述氟化物的投料量为硝基物重量的1.0-1.3倍。
- [0039] 作为优选,所述氟化反应时间为2-6h。
- [0040] 采用本方法合成的硝基物的纯度高,硝基物中异构体比较少。硝基物分子结构中含有较多卤素取代基,较多的吸电子基团有助于硝基的离去。氟化反应的反应条件比较温和,氟化反应过程对催化剂的需求不高。反应过程中可以添加催化剂,也可不添加催化剂。添加催化剂能缩短氟化反应平衡时间,但增加产物收率和纯度的效果不明显。
- [0041] 若氟化反应中添加催化剂,作为优选,所述催化剂为相转移催化剂。
- [0042] 进一步优选,所述催化剂为季铵盐、季磷盐、三苯胺、N-取代酰胺、菲咯琳、冠醚。
- [0043] 在催化剂催化下,氟化反应的反应时间为2-4h。
- [0044] 作为优选,步骤(3)中,所述氟化反应在无有机溶剂下进行,在该反应体系下,氟化反应温度为170-200℃。
- [0045] 进一步优选,所述氟化反应温度为160-190℃。
- [0046] 将硝基物升至所需反应温度下,再投加所述量的氟化物进行氟化反应。
- [0047] 氟化反应也可在有机溶剂下进行,作为优选,步骤(3)中,所述氟化反应在惰性有机溶剂下进行,在该反应体系下,氟化反应温度为80-180℃。
- [0048] 所述惰性有机溶剂为不易和氟化物相互反应或在所述反应温度下分解的溶剂,优选为强极性偶极非质子的惰性有机溶剂。进一步优选,所述惰性有机溶剂为DMF、DMA、NMP、环丁砜和甲苯的一种或多种。由于有机溶剂的存在,降低了硝基物的粘性,提高了硝基物和氟化物的碰撞概率,故反应温度比不加有机溶剂时的反应体系更温和。
- [0049] 更进一步优选,所述氟化反应的反应溶剂为DMF。
- [0050] 当DMF为氟化反应的反应溶剂时,作为优选,所述氟化反应温度为130-160℃。
- [0051] 本发明公开了一种2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯合成1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的方法,该合成方法产物的选择性高,各步反应的产物的收率和纯度都比较高,操作简单。

具体实施方式

- [0052] 实施例1
- [0053] 1,3,5-三氯-2,4-二氟苯的合成:
- [0054] 称取228.0g 2,4-二氟-3,5-二氯硝基苯,投至装备有机械搅拌、温度计、通气导管、空气冷凝管、接收瓶及尾气吸收装置的500ml四口烧瓶中,升温至195℃,搅拌下缓慢通氯气,固定氯气流量为4000L/h,精馏,当不再有馏分流出时,停止反应,馏分用10%碳酸氢钠水溶液调节pH至7,分出有机层,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤得产物1,3,5-三氯-2,4-二氟苯210.0g,收率96.5%,GC纯度为99%。
- [0055] 与实施例1操作方式相同,改变氟化物合成过程中氟化反应的温度、氯气流量和反应溶剂,结果如表1:
- [0056] 表1

序号	温度 (°C)	氯气流量 (L/h)	反应溶剂	氯化物收率	氯化物 GC 纯度 (面积归一法)
实施例 2	180	5000	无	98%	96%
实施例 3	180	1000	无	96%	97%
[0057] 实施例 4	180	4000	无	96%	99%
实施例 5	160	4000	无	94%	96%
实施例 6	180	1000	NMP	93%	95%
对比例 1	180	500	无	71%	85%
对比例 2	130	4000	无	63%	91%
对比例 3	220	4000	无	75%	89%

[0058] 实施例7

[0059] 2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯的合成:

[0060] 将200g硫酸投至烧瓶中,再向烧瓶中滴加100g实施例1制得的1,3,5-三氯-2,4-二氟苯,开启搅拌,升温至80°C,开始滴加59g的硫酸和硝酸质量比为1:1的混酸溶液;混酸溶液中硝酸的投加量相当于2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯摩尔量的1.0倍,滴加完成后,保温反应2h;反应结束后,自然降温并静置30min后,开始分层,上层物料用碳酸氢钠水溶液调节pH至7,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤得产物2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯118.0g,收率97.8%,2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯的GC纯度为94%。

[0061] 与实施例7不同之处在于调整混酸溶液中硝酸相对氯化物的摩尔比例(混酸溶液中硝酸的投料当量),混酸溶液中硝酸和硫酸的重量比,反应时间,结果如表2:

[0062] 表2

序号	混酸溶液中硝酸的投料当量	混酸溶液中硝酸和硫酸的重量比	反应时间 (h)	硝基物收率	硝基物 GC 纯度 (面积归一法)
实施例 8	1.1	1:1	2	98%	96%
实施例 9	1.2	1:1	2	97%	97%
[0063] 实施例 10	1.3	1:1	2	96%	96%
实施例 11	1.1	1:4	2	96%	96%
实施例 12	1.1	1:1	3.5	95%	95%
对比例 4	1.1	1:1	6	83%	85%
对比例 5	0.8	1:4	2	73%	81%

[0064] 通过表2可知,混酸溶液中折合的硝酸的投加当量对硝基物的收率和纯度具有一定的影响,硝酸的投加当量为1-1.3时,反应效果比较好。混酸溶液中硝酸和硫酸的比例对反应的影响比较小,但混酸溶液中,硫酸的比例比较大造成硫酸的浪费。反应时间不宜超

过3.5h。

[0065] 实施例13

[0066] 1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯的合成：

[0067] 将100g实施例7制得的2,4,6-三氯-3,5-二氟硝基苯投至烧瓶中，升温脱水，当温度达到140℃，停止升温，投入30g氟化钾和2g四正丁基氯化铵，升温至160℃进行二次脱水，在该反应温度下反应4h，反应结束后，加热水水洗，搅拌30min，静置分层，物料进行蒸馏，得产物1,3,5-三氯-2,4,6-三氟苯85.5g，收率95.3%，GC纯度为96%。

[0068] 与实施例13不同之处在于，改变氟化反应过程中反应温度，反应溶剂，反应时间，氟化钾的投加当量，结果如表3：

[0069] 表3

序号	反应溶剂	反应温度(℃)	KF 投料当量	催化剂	反应时间(h)	收率	GC 纯度 (面积归一法)
实施例 14	无	200	1.3	无	4	94%	95%
实施例 15	无	170	1.3	无	4	97%	97%
实施例 16	无	160	1.1	无	4	95%	96%
实施例 17	无	160	1.1	无	6	94%	95%
实施例 18	DMF	160	1.1	无	6	95%	97%
[0070] 实施例 19	DMF	80	1.1	无	4	94%	85%
实施例 20	NMP	130	1.0	无	2	94%	95%
实施例 21	DMF	160	1.1	四正丁基氯化铵	2	94%	98%
实施例 22	无	160	1.1	四正丁基氯化铵	2	95%	96%
对比例 6	无	160	1.6	无	2	85%	86%
对比例 7	无	220	1.6	无	2	75%	71%

[0071] 由表3可知，反应温度和KF的投料量对产物的收率和纯度具有较大的影响。溶剂使反应可在比较温和的条件下反应，对产物的收率和纯度影响不是很大；催化剂能加快反应进程，但提高产物质量的作用不明显。