



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108191667 B

(45) 授权公告日 2021.03.26

(21) 申请号 201810007603.2

(22) 申请日 2018.01.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108191667 A

(43) 申请公布日 2018.06.22

(73) 专利权人 利尔化学股份有限公司
地址 621000 四川省绵阳市绵阳经济技术
开发区利尔化学股份有限公司
专利权人 广安利尔化学有限公司

(72) 发明人 梁维平 徐勇 曾伟 姚中伟
左翔 程柯

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通
合伙) 51124
代理人 梁鑫

(51) Int.Cl.

C07C 201/12 (2006.01)

C07C 205/58 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1720237 A, 2006.01.11

CN 1826111 A, 2006.08.30

CN 101273027 A, 2008.09.24

CN 103304480 A, 2013.09.18

Shinichi Imamura等. Discovery of a
Piperidine-4-carboxamide CCR5 Antagonist
(TAK-220) with Highly Potent Anti-HIV-1
Activity.《J. Med. Chem.》.2006,第49卷(第9
期),第2784-2793页.

审查员 杨莹

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,属于有机合成技术领域。本发明所要解决的技术问题是提供一种制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的新方法。该方法包括:碱催化或酸催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺;将2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺与硫酸-甲醇溶液混合,进行醇解反应,得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。本发明方法反应条件温和、后处理简单,能以高收率获得高纯度2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,有利于实现工业化生产。

1. 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

a、将无机碱、2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈和水混合进行水解反应,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺;

b、将步骤a所得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺与硫酸-甲醇溶液混合,进行醇解反应,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯;

步骤a中,所述无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾;

步骤a中,当无机碱为氢氧化钠时,所述水解反应的温度为45℃~55℃;当无机碱为氢氧化钾时,所述水解反应的温度为55℃~65℃。

2. 根据权利要求1所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,其特征在于:所述无机碱和2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的摩尔比为0.1~4:1。

3. 根据权利要求2所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,其特征在于:步骤a中,所述水的用量为5~50L/kg 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈。

4. 根据权利要求1所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,其特征在于:步骤b中,所述硫酸-甲醇溶液中的硫酸与2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺的摩尔比为3~9:1;所述硫酸-甲醇溶液中的硫酸的质量浓度为15~40%。

5. 根据权利要求1~4任一项所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,其特征在于:步骤b中,所述醇解反应的温度为60~80℃。

2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法

技术领域

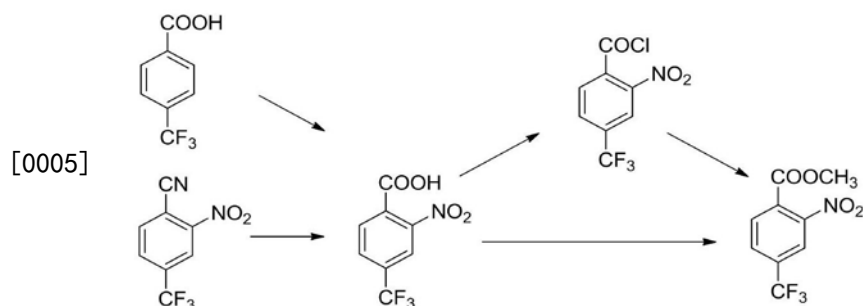
[0001] 本发明属于有机合成技术领域,涉及一种2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法。

背景技术

[0002] 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯是重要的医药和农药中间体,如尼替西农、异噁唑草酮、TRPV1受体拮抗剂(CN101228131A)、CRF受体拮抗剂(CN101166729A)、Raf激酶抑制剂(CN1283180A)等等。

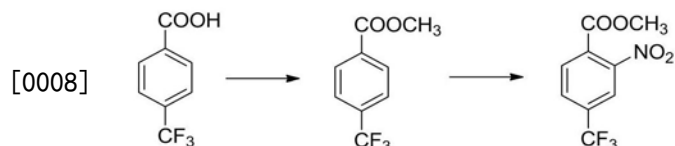
[0003] 目前公开的文献中,制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯主要有以下几条路线:

[0004] 一、2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸路线:



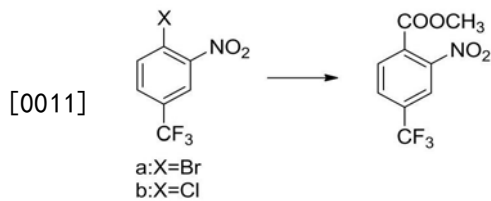
[0006] 该路线通过制备中间体2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸,将其直接酯化或者先酰氯化后再酯化得到2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。该路线有以下缺陷:(1)当以4-三氟甲基苯甲酸为原料制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸时,反应收率仅为48%(CN1886374A);(2)当以4-三氟甲基苯甲腈为原料制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸时,可以采用酸催化或碱催化。然而,腈类化合物在酸性或碱性条件下水解时,存在反应选择性问题,即在一般情况下得到酰胺和羧酸的混合物,而想要提高生成羧酸的选择性,则需较高的水解条件,如高浓度强碱、强酸或高温,提高了生产成本;并且,采用碱催化(如NaOH),通常反应在水溶液中进行,得到的产物为2-硝基-4-三氟甲基苯甲金属盐,金属盐溶于水中,需要酸化后才能生成2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸,从而从水中析出。碱不能循环使用,并且需要额外的酸,提高了环保压力,增加了生产成本。

[0007] 二、4-三氟甲基苯甲酸甲酯路线:



[0009] 该路线通过先制备中间体4-三氟甲基苯甲酸甲酯,再将其硝化得到2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。然而,由于硝化位点存在较强的竞争,即便经过多个参数的优化,其收率最高仅有69%(2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的合成研究,山东化工,2015,44(19):18-19)。

[0010] 三、羰基化路线:



[0012] 该路线以2-硝基-4-三氟甲基卤代苯为原料,在钯催化剂的作用下,与甲醇和一氧化碳反应制备得到2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯(US6337418)。然而,钯催化剂价格昂贵,且需要高压才能取得高收率,工艺门槛较高。

发明内容

[0013] 本发明所要解决的技术问题是提供一种制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的新方法,该方法成本低廉、条件温和、操作简单,收率高。

[0014] 本发明解决上述技术问题所采用的技术方案是提供了一种2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0015] a、采用碱催化或酸催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺;

[0016] b、将步骤a所得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺与硫酸-甲醇溶液混合,进行醇解反应,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。

[0017] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,所述碱催化的碱选自无机碱。

[0018] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,所述无机碱和2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的摩尔比为0.1~4:1。

[0019] 优选的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,所述无机碱和2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的摩尔比为1~4:1。

[0020] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,将无机碱、2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈和水混合进行水解反应;所述水的用量为5~50L/kg2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈。

[0021] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,所述无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾中的至少一种。

[0022] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用碱催化时,所述水解反应的温度为0℃~65℃。

[0023] 优选的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,采用碱催化时,当无机碱的碱性弱于氢氧化钾时,所述水解反应的温度为15℃~60℃。

[0024] 更优选的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,采用碱催化时,当无机碱的碱性弱于氢氧化钾时,所述水解反应的温度为45℃~55℃。

[0025] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,采用碱催化时,当无机碱为氢氧化钾时,所述水解反应的温度为55℃~65℃。

[0026] 更具体的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,所述碱催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的操作为:将2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈、无机碱和水混合进行水解反应,反应完全后,过滤。

[0027] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用酸催化时,所述酸催化的酸为硫酸。

[0028] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用酸催化时,所述硫酸的浓度为80~98%。

[0029] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用酸催化时,所述硫酸和2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的摩尔比为10~30:1。

[0030] 进一步的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,当采用酸催化时,所述水解反应的温度为90℃~100℃。

[0031] 更具体的,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤a中,所述酸催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的操作为:将2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈和硫酸混合进行水解反应,反应完毕后,进行萃取、洗涤、浓缩。

[0032] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤b中,所述硫酸-甲醇溶液中的硫酸与2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺的摩尔比为3~9:1。

[0033] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤b中,所述硫酸-甲醇溶液中的硫酸的质量浓度为15~40%。

[0034] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤b中,所述醇解反应的温度为60℃~80℃。

[0035] 其中,上述所述的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法中,步骤b中,所述醇解反应的时间为13~24h。

[0036] 本发明的有益效果是:

[0037] 本发明方法通过控制碱催化或酸催化条件,使2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈在适宜的温度下高选择性的水解生成2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺,几乎无杂质生成,从而能够高收率获得高纯度的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺;然后加入硫酸-甲醇溶液,调节反应条件,提高2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺转化率,尽量减少副反应发生,使2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺在适宜的温度下高选择性的生成2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲;本发明方法反应条件温和、后处理简单,有利于实现工业化生产。

具体实施方式

[0038] 具体的,一种2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0039] a、采用碱催化或酸催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺;

[0040] b、将步骤a所得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺与硫酸-甲醇溶液混合,进行醇解反应,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。

[0041] 本发明方法步骤a中,可采用碱催化或酸催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,发明人通过对反应条件的大量筛选,解决了步骤a水解中的反应选择性问题的,几乎无杂质生成,从而能够高收率获得高纯度的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺。

[0042] 步骤a中,当采用碱催化时,将2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈、无机碱和水混合进行水解反应,反应完全后,过滤,制得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺。发明人对碱催化的条件进行大量筛选,当无机碱的当量为0.1~4eq时,水解反应效果较好。

[0043] 此外,发明人试验发现:步骤a中,碱催化的温度为主要影响因素;在0℃~65℃下时,无机碱可选择氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾等多种无机碱,只要保持碱性环境,水解反应即可进行;试验发现:当无机碱的碱性弱于氢氧化钾时(例如无机碱为氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾等),若温度升至60℃以上,虽然2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈能够反应完全,但2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺产量较少,副产物偏多,为了加快水解反应效率,避免长时间反应导致副产物增多,优选的,当碱催化采用的无机碱的碱性弱于氢氧化钾时,所述水解反应的温度为15℃~65℃,更优选的,所述水解反应的温度为45℃~55℃;发明人还发现:当无机碱为氢氧化钾时,将温度控制在55℃~65℃,则可以使原料硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,并且获得高收率的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺产物。

[0044] 本发明方法步骤a中,采用碱催化时,水解反应的终点可采用HPLC、TLC等方法监测,通常可在3~10h内反应完全。

[0045] 步骤a中,当采用碱催化时,所述水的用量为5~50L/kg 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,从而将反应体系pH控制在合适的范围内,有利于水解反应进行。

[0046] 步骤a中,当采用酸催化时,将2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈和硫酸混合进行水解反应,反应完毕后,进行萃取、洗涤、浓缩。发明人对酸催化的条件进行大量筛选,试验发现:浓盐酸几乎不发生水解反应;低浓度的硫酸,反应效果很差;当硫酸的浓度为80~98%时,控制硫酸和2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的摩尔比为10~30:1,反应效果较佳。

[0047] 为加快酸催化水解反应进行,酸催化水解的温度为90℃~100℃;反应的终点可采用HPLC、TLC等方法监测,反应通常在3~10h内反应完全。

[0048] 本发明方法步骤a中,将碱催化和酸催化进行比较:碱催化反应条件更为温和,耗能低,碱催化的碱可以回收利用(酰胺析出,过滤后的液相即为一定浓度的碱溶液,可继续用于碱催化),相比酸催化更为绿色环保;酸催化可使2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度达到99%,原料反应更为完全,几乎未生成副产物,因此两者各有优劣,可根据实际生产情况灵活选择。

[0049] 本发明方法步骤b中,通过发明人对硫酸-甲醇溶液的筛选,试验发现:采用硫酸的质量浓度为15~40%的硫酸-甲醇溶液,并控制硫酸-甲醇溶液中的硫酸与2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺的摩尔比为3~9:1,可使原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺尽可能反应,获得高收率和高纯度的2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。

[0050] 为加快醇解反应进行,同时减少副产物生成,从而能够通过简单的后处理就能获得产物,步骤b中,所述醇解反应的温度为60℃~80℃;反应的终点可采用HPLC、TLC等方法监测,反应通常在13~24h内反应完全。

[0051] 本发明方法步骤b中,醇解反应完全后,需进行萃取、洗涤、浓缩,萃取一般采用二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯等有机溶剂萃取不少于3次,合并有机相后,有机相再用饱和碳酸氢钠洗涤不少于3次,然后对有机相进行浓缩,除去有机溶剂,即得2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯。

[0052] 本发明方法中,无论是步骤a中的碱催化水解、酸催化水解的反应终点,还是步骤b中醇解反应终点,均可采用HPLC(无特别指出均为液相254nm)进行检测,当原料反应完全时,即停止反应。

[0053] 下面通过试验例和实施例对本发明作进一步详细说明,但并不因此将本发明保护

范围限制在所述的实施例范围之内。

[0054] 本发明中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度通过面积归一化法测定得到。

[0055] 试验例1:碱催化催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的条件筛选

[0056] 1、碱种类的筛选

[0057] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.74gNaOH(0.0184mol,4eq)和25mL水,60℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为39%。

[0058] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),1.03g KOH(0.0184mol,4eq)和25mL水,60℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为91%。

[0059] 2、反应温度及碱用量的筛选

[0060] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.55gNaOH(0.0138mol,3eq)和25mL水,80℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为2%。

[0061] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.28gNaOH(0.0069mol,1.5eq)和25mL水,80℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为9%。

[0062] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.18gNaOH(0.0046mol,1eq)和25mL水,45℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为97%。

[0063] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.37gNaOH(0.0092mol,2eq)和25mL水,45℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为98%。

[0064] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),0.18gNaOH(0.0046mol,1eq)和25mL水,55℃反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为96%。

[0065] 综合上述筛选试验可知:碱催化温度为45~60℃时,当碱的当量大于1eq时,水解反应效果皆较好;当采用NaOH作为催化剂时,45~55℃时反应效果较佳,而在60℃~80℃时,效果显著变劣;60℃时,KOH效果显著优于NaOH。

[0066] 试验例2:酸催化催化水解2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈的条件筛选

[0067] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,5mL 36-38%浓盐酸,回流反应3h,HPLC检测反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC含量为0%,原料几乎未反应。

[0068] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.0046mol,1eq),5mL 98%(9.2g,0.092mol,20eq)浓硫酸,100℃反应3h,HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为99%。

[0069] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈,5mL 80%(16eq)浓硫酸,回流反应3h,HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,此时反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC纯度为99%。

[0070] 综合上述筛选试验可知:酸催化,浓盐酸几乎不反应,优选硫酸,更优选质量浓度

为80~98%的硫酸;碱催化和酸催化相比较,各有优劣:酸催化可使反应液中2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺HPLC含量达到99%,反应更为完全;碱催化反应条件更为温和,耗能低,碱催化的碱可以回收套用,相比酸催化更为绿色环保。

[0071] 试验例3:硫酸甲醇溶液的筛选

[0072] 1、不预配硫酸甲醇溶液

[0073] 将10mL甲醇加入到反应瓶中,冰浴下冷却,慢慢滴加0.75g 98%浓硫酸(9eq),滴加完搅拌5分钟,再加入0.2g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺(1eq),升温至回流反应24h,生成94%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,6%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸。

[0074] 将8mL甲醇加入到反应瓶中,冰浴下冷却,慢慢滴加0.25g 98%浓硫酸(3eq),滴加完搅拌5分钟,再加入0.2g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺(1eq),升温至回流反应24h,生成27%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,其余为2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺和2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸。

[0075] 2、预制硫酸甲醇溶液

[0076] 配制质量分数15%硫酸的甲醇溶液:向500mL单口瓶中加入85g甲醇溶液,冰浴下冷却,搅拌,再慢慢滴加15g浓硫酸(98%);向反应瓶中加入含15%硫酸甲醇溶液2g(3.6eq),0.2g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺,回流13h,HPLC检测生成75%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,剩余23%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺。

[0077] 配制质量分数30%硫酸的甲醇溶液:向500mL单口瓶中加入70g甲醇溶液,冰浴下冷却,搅拌,再慢慢滴加30g浓硫酸(98%);向反应瓶中加入含30%硫酸甲醇溶液1g(3.6eq),0.2g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺,回流13h,HPLC检测生成87%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,剩余10%2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺。

[0078] 由上述筛选试验可知,硫酸甲醇溶液的预制与否对反应无影响,关键在于硫酸-甲醇溶液中的硫酸浓度,硫酸-甲醇溶液中的硫酸浓度较低时,反应效果较差,因此硫酸-甲醇溶液中硫酸浓度不低于15%为宜。

[0079] 实施例1:采用本发明方法制备2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯

[0080] 向反应瓶中加入1g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈(0.023mol,1eq)、0.09g NaOH(0.0023mol,0.1eq)和30mL水,升温至50℃,反应至HPLC检测反应液中原料2-硝基-4-三氟甲基苯甲腈反应完全,结束反应,过滤,得目标产物2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺4.9g,HPLC纯度99%,产率90%;

[0081] 配制质量分数40%硫酸的甲醇溶液:向500mL单口瓶中加入60g甲醇溶液,冰浴下冷却,搅拌,再慢慢滴加40g浓硫酸(98%);

[0082] 向反应瓶中加入含40%硫酸甲醇溶液12.4g(5.8eq)、2g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰胺,回流24h,HPLC检测产物含量大于99%,停止反应,加入3×5mL二氯甲烷洗涤3次,合并有机相,有机相再用饱和碳酸氢钠洗涤3次,取有机相旋蒸,得1.9g 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯,HPLC纯度>99%,产率90%。