



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112608220 B

(45) 授权公告日 2022.06.07

(21) 申请号 202011344837.X

C07C 37/64 (2006.01)

(22) 申请日 2020.11.26

C07C 37/055 (2006.01)

C07C 39/27 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112608220 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2021.04.06

JP H03232833 A, 1991.10.16

JP S61036244 A, 1986.02.20

(73) 专利权人 浙江中欣氟材股份有限公司

CN 107778183 A, 2018.03.09

地址 312369 浙江省绍兴市上虞区杭州湾

JP S63264439 A, 1988.11.01

上虞经济技术开发区经十三路五号

CN 105384603 A, 2016.03.09

(72) 发明人 袁其亮 鹿威威 陈建 王超

CN 110683959 A, 2020.01.14

竺坚飞 陈寅镐

US 2020010397 A1, 2020.01.09

(74) 专利代理机构 绍兴市知衡专利代理事务所

(普通合伙) 33277

CN 106831349 A, 2017.06.13

JP S61030556 A, 1986.02.12

专利代理师 李敏

审查员 万蜜

(51) Int. Cl.

C07C 37/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种3,5-二氟苯酚的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种3,5-二氟苯酚的合成方法,属于化学合成技术领域。2,4,6-三氟苯甲酸在溶剂中,在碱作用下,经一锅反应得到3,5-二氟苯酚盐,调酸游离后得到3,5-二氟苯酚,该法具有原料价廉易得、合成步骤短、操作简单、反应条件温和、合成收率高、产品质量好、适合工业化生产等优点。2,4,6-三氟苯甲酸以价廉易得的五氟苯腈为原料,首先经氟化反应得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,再经水解反应得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸,最后经选择性脱氯反应合成,实现了原料2,4,6-三氟苯甲酸的简单、廉价、高效制备,提升合成工艺的工业化应用价值。

1. 一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:2,4,6-三氟苯甲酸在溶剂中,在碱作用下,经一锅反应得到3,5-二氟苯酚盐,调酸游离后得到3,5-二氟苯酚;

所述的溶剂,选自以下一种或几种:芳烃类溶剂、醚类溶剂和水,溶剂用量为2,4,6-三氟苯甲酸的质量的1~15倍;

所述反应温度为50~200℃。

2. 根据权利要求1所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的碱选自以下一种或几种:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铷、碳酸氢铯、磷酸锂、磷酸钠、磷酸钾、磷酸铷、磷酸铯、磷酸氢锂、磷酸氢钠、磷酸氢钾、磷酸氢铷、磷酸氢铯,碱与2,4,6-三氟苯甲酸的物质的量之比为1~10:1。

3. 根据权利要求1所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的芳烃类溶剂选自以下一种或几种:苯、甲苯、乙苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯。

4. 根据权利要求1所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的醚类溶剂用如下通式表示: $R-O-R'$,其中R,R'各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基,选自以下一种或几种:乙醚、甲基乙基醚、甲基丙基醚、乙基丙基醚、甲基异丙基醚、乙基异丙基醚、正丙醚、异丙醚、甲基正丁基醚、乙基正丁基醚、甲基异丁基醚、乙基异丁基醚、甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、二甲氧基甲烷、二乙氧基甲烷、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、丙二醇二甲醚、丙二醇二乙醚、二丙二醇二甲醚、二丙二醇二乙醚、1,1-二甲氧基丙烷、1,1-二乙氧基丙烷、2,2-二甲氧基丙烷、2,2-二乙氧基丙烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、环戊基甲醚、环己基甲醚。

5. 根据权利要求1所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的2,4,6-三氟苯甲酸,通过如下方法制得:2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸,经选择性脱氯反应,得到2,4,6-三氟苯甲酸。

6. 根据权利要求5所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的选择性脱氯反应为催化加氢脱氯反应。

7. 根据权利要求6所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的催化加氢脱氯反应,催化剂选自以下一种或几种:钨、铂、铑、钇、镍、钴,催化剂用量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸质量的0.00001~0.3倍。

8. 根据权利要求7所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的催化加氢脱氯反应,溶剂选自以下一种或几种:醇类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂和水,溶剂用量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸质量的1~20倍。

9. 根据权利要求8所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的醇类溶剂用如下通式表示: $R(OH)_n$,其中R为C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基, $n=1\sim3$ 。

10. 根据权利要求8所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的酯类溶剂用如下通式表示: $R-CO_2-R'$,其中R为C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基, C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基;R'为C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链或支链烷氧基烷基。

11. 根据权利要求8所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的醚类溶剂用如下通式表示: $R-O-R'$,其中R,R'各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基。

12. 根据权利要求6所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的催化加氢脱氯反应,氢化压力为0.001~3.0MPa。

13. 根据权利要求6所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的催化加氢脱氯反应,反应温度为0~100℃。

14. 根据权利要求5所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸,通过如下方法制得:2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈经水解反应,得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸。

15. 根据权利要求14所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的水解反应在20%~90%质量浓度的硫酸水溶液中进行,硫酸水溶液用量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈质量的1~15倍。

16. 根据权利要求14所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:水解反应温度为100~200℃。

17. 根据权利要求14所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,通过如下方法制得:五氯苯腈在极性非质子性溶剂中,与氟化剂发生反应,得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈。

18. 根据权利要求17所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的极性非质子性溶剂选自以下一种或几种:N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基亚砷、二甲基砷、环丁砷、硝基苯、苯腈、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,溶剂用量为五氯苯腈质量的1~15倍。

19. 根据权利要求17所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:所述的氟化剂,选自以下一种或几种:氟化锂、氟化钠、氟化钾、氟化铷、氟化铯,氟化剂与五氯苯腈的物质的量之比为3~6:1。

20. 根据权利要求17所述的一种3,5-二氟苯酚的合成方法,其特征在于:氟化反应温度为100~250℃。

一种3,5-二氟苯酚的合成方法

技术领域：

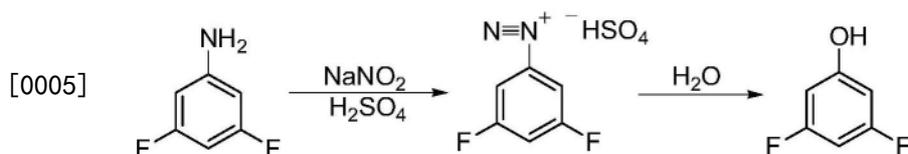
[0001] 本发明属于化学合成技术领域，具体地说，涉及一种3,5-二氟苯酚的合成方法。

背景技术：

[0002] 3,5-二氟苯酚是一种非常重要的含氟精细化学品，在医药、农药、新材料等领域有着广泛用途，是合成胃食管反流病及糜烂性食管炎治疗药物Tegoprazan的关键中间体。

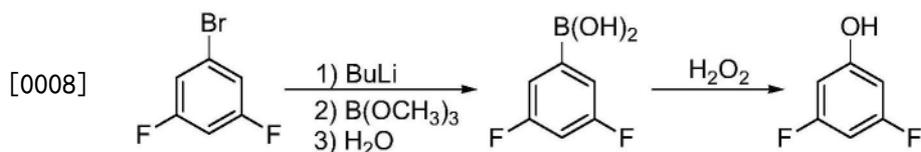
[0003] 3,5-二氟苯酚公开报道的合成方法主要有三种。

[0004] (1) 以3,5-二氟苯胺为原料，经重氮、水解反应合成3,5-二氟苯酚：



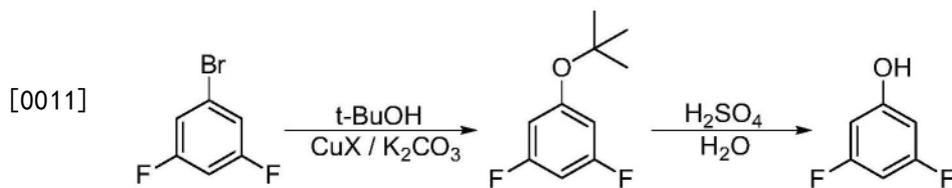
[0006] 该法是合成酚类化合物的传统方法。不足之处在于，原料3,5-二氟苯胺价格昂贵不易得，重氮/水解反应具有一定安全风险，合成过程废水量大，对环境不友好，收率亦不理想。

[0007] (2) 以3,5-二氟溴苯为原料，经锂化/硼化、氧化反应合成3,5-二氟苯酚：



[0009] 该法不仅原料、试剂价格昂贵不易得，而且锂化/硼化反应需在低温下进行，反应条件苛刻，丁基锂、双氧水等试剂的使用存在一定安全隐患，因此工业化应用价值较低。

[0010] (3) 以3,5-二氟溴苯为原料，经醚化、水解反应合成3,5-二氟苯酚：



[0012] 该法所用原料价格昂贵不易得，醚化反应使用卤化亚铜作催化剂以及氮、磷等双啮类配体，合成成本较高，水解反应产生大量的酸性废水，对环境不友好。

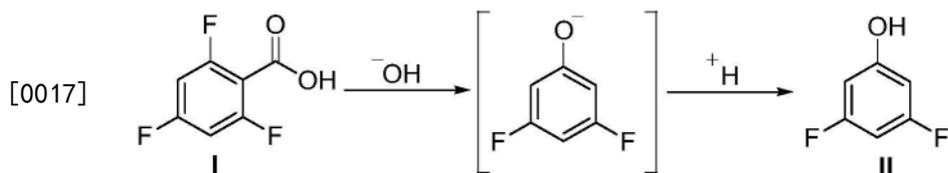
发明内容：

[0013] 本发明的目的在于提供一种原料价廉易得、合成步骤短、操作简单、反应条件温和、合成收率高、产品质量好、适合工业化生产的3,5-二氟苯酚的合成方法。

[0014] 本发明采用的技术方案如下：

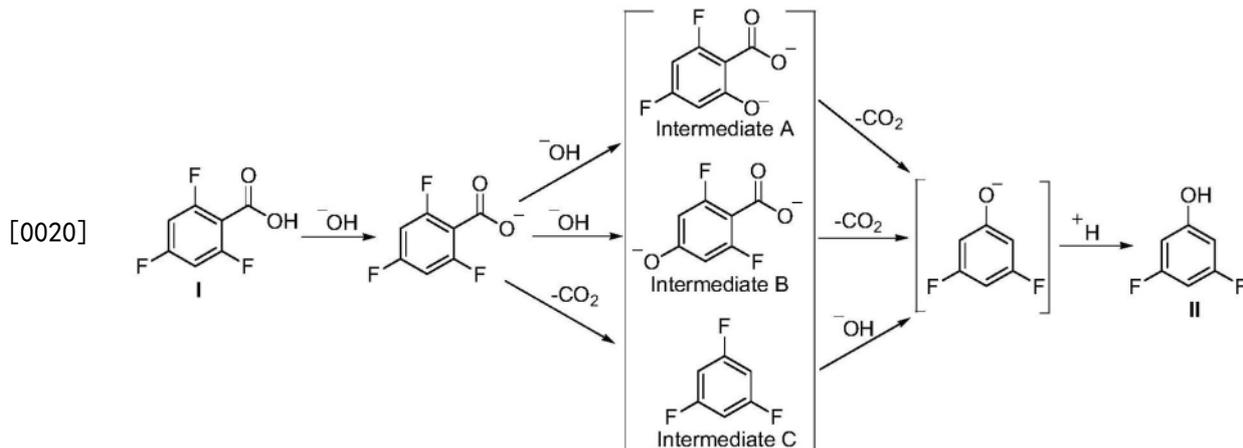
[0015] 一种3,5-二氟苯酚的合成方法，其特征在于：2,4,6-三氟苯甲酸(I)在溶剂中，在碱作用下，经一锅反应得到3,5-二氟苯酚盐，调酸游离后得到3,5-二氟苯酚(II)。

[0016] 本发明采用的合成路线可用如下反应式表示：



[0018] 本发明的进一步设置如下：

[0019] 2,4,6-三氟苯甲酸在碱性条件下合成3,5-二氟苯酚的反应过程,实际存在两个反应阶段,其一为羟基化反应阶段,其二为脱羧反应阶段,可用如下反应式表示：



[0021] 羟基化反应阶段与脱羧反应阶段,不存在先后顺序的要求,既可以先发生脱羧反应,再进行羟基化反应,也可以先发生羟基化反应,再进行脱羧反应,或者两者同时进行。当先发生羟基化反应,再进行脱羧反应时,反应过程中先生成中间体A,或者中间体B,或者中间体A与B的混合物,然后经脱羧反应,得到3,5-二氟苯酚盐;当先发生脱羧反应,再进行羟基化反应时,反应过程中先生成中间体C,然后经羟基化反应,得到3,5-二氟苯酚盐;当羟基化反应与脱羧反应同时进行时,在反应过程中同时存在中间体A、中间体B、中间体C以及3,5-二氟苯酚盐,四者的比例因反应条件、反应进程等的不同而不同;当反应条件较剧烈时,反应亦可不经过中间体阶段,由2,4,6-三氟苯甲酸盐直接生成3,5-二氟苯酚盐;生成的3,5-二氟苯酚盐经调酸游离后得到3,5-二氟苯酚。在反应过程中,采用适当的分离方法对反应液中的中间体A、中间体B和中间体C进行分离纯化,分离得到的中间体A、中间体B、中间体C或者三者任意比例组成的混合物,在碱性条件下进行第二阶段反应,同样可以得到3,5-二氟苯酚盐,但是采用分步反应方式,不仅增加分离纯化操作,使操作过程变得繁琐,而且额外的纯化费用与操作损失,又会增加合成成本,因此并非优先方式,优选的反应方式为:采用一锅反应法,过程中不进行分离纯化操作,得到3,5-二氟苯酚盐。

[0022] 所述的碱,可以为无机碱,也可以为有机碱,优选的碱为无机碱,选自碱金属与碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐中的一种或几种,更优选的碱为碱金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐,选自以下一种或几种:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铷、碳酸氢铯、磷酸锂、磷酸钠、磷酸钾、磷酸铷、磷酸铯、磷酸氢锂、磷酸氢钠、磷酸氢钾、磷酸氢铷、磷酸氢铯。碱与2,4,6-三氟苯甲酸的物质的量之比为(1~10):1。

[0023] 所述的溶剂,可以为烷烃类溶剂、氯代烷烃类溶剂、芳烃类溶剂、醇类溶剂、酯类溶

剂、酮类溶剂、醚类溶剂、极性非质子性溶剂、水等,可以为单一溶剂,也可以为两种及以上溶剂组成的均相或非均相混合溶剂。优选的溶剂为氯代烷烃类溶剂、芳烃类溶剂、醚类溶剂、极性非质子性溶剂和水。代表性氯代烷烃类溶剂有:二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷等。代表性芳烃类溶剂有:苯、甲苯、乙苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯等。醚类溶剂用如下通式表示: $R-O-R'$,其中R,R'各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基,代表性醚类溶剂有:乙醚、甲基乙基醚、甲基丙基醚、乙基丙基醚、甲基异丙基醚、乙基异丙基醚、正丙醚、异丙醚、甲基正丁基醚、乙基正丁基醚、甲基异丁基醚、乙基异丁基醚、甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、二甲氧基甲烷、二乙氧基甲烷、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、丙二醇二甲醚、丙二醇二乙醚、二丙二醇二甲醚、二丙二醇二乙醚、1,1-二甲氧基丙烷、1,1-二乙氧基丙烷、2,2-二甲氧基丙烷、2,2-二乙氧基丙烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、环戊基甲醚、环己基甲醚等。代表性极性非质子性溶剂有:N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、二甲基亚砜、二甲基砜、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、环丁砜等。更优选的溶剂,选自以下一种或几种:芳烃类溶剂、醚类溶剂和水。溶剂用量为2,4,6-三氟苯甲酸的质量的1~15倍。

[0024] 反应需在一定的温度条件下才能顺利进行,过低的反应温度,将导致反应速度偏慢,不利于提升合成效率,过高的反应温度,则会加剧副反应的发生,导致反应收率和产品质量下降,优选的反应温度为50~200℃。当所用溶剂的沸点低于反应温度时,可通过密闭反应体系的方式将反应温度提升至所需温度,以获得更优的反应结果。

[0025] 所述的调酸游离,是指3,5-二氟苯酚盐与质子酸反应,得到3,5-二氟苯酚的过程。质子酸,可以是有机质子酸,如甲酸、乙酸、丙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯甲酸、苯磺酸、苯乙酸等,也可以为无机质子酸,如盐酸、硫酸、磷酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸等。当质子酸为多元酸时,其呈酸性的酸式盐也可作为调酸游离试剂使用,如硫酸氢盐、磷酸二氢盐等。质子酸的用量,以能完全中和3,5-二氟苯酚盐,使3,5-二氟苯酚充分游离为准。

[0026] 所述的2,4,6-三氟苯甲酸,通过如下方法制得:2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸,经选择性脱氯反应,得到2,4,6-三氟苯甲酸。可供选择的脱氯反应有:催化加氢脱氯反应、金属还原脱氯反应、金属氢化物或硼氢化物脱氯反应、有机金属化反应脱氯反应等。优选的脱氯反应为催化加氢脱氯反应,进一步设置如下:

[0027] 所用催化剂选自以下一种或几种:钯、铂、铑、钌、镍、钴,形式可以是单质金属,也可以是相应的化合物,如氧化物、氢氧化物、卤化物、有机酸盐等。为了提高催化剂比表面积,增加催化活性,可将催化剂分散到载体上,如钯炭、铂炭等,也可以制成微孔状催化剂,如海绵状镍和海绵状钴等。催化剂用量,其中有效含量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸质量的0.00001~0.3倍。

[0028] 可供选择的溶剂包括烷烃类溶剂、芳烃类溶剂、醇类溶剂、酯类溶剂、酮类溶剂、醚类溶剂、水等,优选溶剂为醇类溶剂、酯类溶剂、酮类溶剂、醚类溶剂和水。醇类溶剂,可以是一元醇类溶剂,也可以是多元醇类溶剂,用如下通式表示: $R(OH)_n$,其中R为C1~C10的直链、支链或环状烷基,C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基, $n=1\sim 3$,代表性醇类溶剂有:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、正己醇、环戊醇、环己醇、乙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-环己二醇、丙三醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚等。酯类

溶剂用如下通式表示： $R-CO_2-R'$ ，其中R为C1~C10的直链、支链或环状烷基，C1~C10的直链、支链或环状烷氧基，C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基；R'为C1~C10的直链、支链或环状烷基，C1~C10的直链或支链烷氧基烷基；代表性酯类溶剂有：甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸正丙酯、甲酸异丙酯、甲酸正丁酯、甲酸环己酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸环己酯、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸甲乙酯、甲氧基乙酸甲酯、甲氧基乙酸乙酯等。酮类溶剂用如下通式表示： $R-CO-R'$ ，其中R,R'各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基，C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基，代表性酮类溶剂有：丙酮、丁酮、2-戊酮、3-戊酮、甲基异丙基酮、2-己酮、3-己酮、甲基异丁酮等。醚类溶剂用如下通式表示： $R-O-R'$ ，其中R,R'各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基，C1~C10的直链、支链或环状烷氧基烷基，代表性醚类溶剂有：乙醚、甲基乙基醚、甲基丙基醚、乙基丙基醚、甲基异丙基醚、乙基异丙基醚、正丙醚、异丙醚、甲基正丁基醚、乙基正丁基醚、甲基异丁基醚、乙基异丁基醚、甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、二甲氧基甲烷、二乙氧基甲烷、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、丙二醇二甲醚、丙二醇二乙醚、二丙二醇二甲醚、二丙二醇二乙醚、1,1-二甲氧基丙烷、1,1-二乙氧基丙烷、2,2-二甲氧基丙烷、2,2-二乙氧基丙烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、环戊基甲醚、环己基甲醚等。所用溶剂可以是单一溶剂，也可以是两种或两种以上溶剂组成的均相或非均相混合溶剂，溶剂用量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸质量的1~20倍。

[0029] 反应过程中有氯化氢生成，为了避免生成的氯化氢对反应设备和催化剂造成不利影响，反应过程中可加入适量缚酸剂，以中和反应生成的氯化氢。当然，如果选用具有防腐能力的反应设备，并且选用耐酸型催化剂，亦可不使用缚酸剂进行反应。缚酸剂可以是烷基叔胺、吡啶及其衍生物等有机胺类化合物，也可以是碱金属、碱土金属的氧化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐等。烷基叔胺类缚酸剂可用如下通式表示： $RR'R''N$ ，其中R、R'、R''各自独立选择C1~C10的直链、支链或环状烷基。优选的缚酸剂选自以下一种或几种：氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化镁、氢氧化钙、氧化镁、氧化钙、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸铯、碳酸镁、碳酸钙、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铷、碳酸氢铯、碳酸氢镁、碳酸氢钙、磷酸锂、磷酸钠、磷酸钾、磷酸铷、磷酸铯、磷酸镁、磷酸钙、磷酸氢二锂、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸氢二铷、磷酸氢二铯、磷酸氢二镁、磷酸氢二钙、三甲胺、三乙胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、二甲基乙胺、二甲基正丙胺、二甲基异丙胺、二甲基正丁胺、二乙基甲胺、二乙基正丙胺、二乙基异丙胺、二乙基正丁胺、二正丙基甲胺、二正丙基乙胺、二正丙基异丙胺、二正丙基正丁胺、二异丙基甲胺、二异丙基乙基胺、二异丙基正丙基胺、二异丙基正丁胺、二正丁基甲胺、二正丁基乙胺、二正丁基正丙胺、二正丁基异丙胺、三乙烯二胺、N-甲基吗啉、N,N-二甲基哌嗪、吡啶、4-二甲氨基吡啶。缚酸剂用量，需根据缚酸剂分子结构与缚酸能力确定，以能中和反应生成的氯化氢为标准。

[0030] 反应需有氢气存在下进行，由于反应过程中无法直接测得反应体系中氢气分压，通常以氢化压力来代替氢气分压，表示反应体系中氢气的含量。氢化压力是指在一定的氢化条件下，如一定的投料配比和反应温度，反应釜内各种气体分压的总合，包括在此条件下的氢气分压、原料蒸气分压、溶剂蒸气分压等的总合。在固定条件下，氢化压力可以间接表示反应釜内氢气的分压。氢化压力对氢化还原速率以及氢化设备的选型有重要影响。氢化压力低，氢化速度慢，但对氢化设备的要求较低；氢化压力高，氢化速度快，但对氢化设备和

安全操作的要求增加。优选的氢化压力为0.001~3.0MPa。

[0031] 氢化反应温度与反应溶剂、催化剂种类与用量、氢化压力等相关,优选的反应温度为0~100℃。

[0032] 所述的2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸,通过如下方法制得:2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈经水解反应,得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸。水解反应优选在硫酸水溶液中进行,所用硫酸水溶液中硫酸的质量百分比为20%~90%,硫酸水溶液用量为2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈质量的1~15倍,水解反应温度为100~200℃。

[0033] 所述的2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,可通过如下方法制得:五氯苯腈在极性非质子性溶剂中,与氟化剂发生反应,得到2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,进一步设置如下:

[0034] 所述的极性非质子性溶剂选自以下一种或几种:N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基亚砷、二甲基砷、环丁砷、硝基苯、苯腈、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈。反应产物2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈,常温下为液体,沸点约230℃,沸点范围内化学性质稳定,也可作为反应溶剂使用。溶剂用量为五氯苯腈质量的1~15倍。

[0035] 所述的氟化剂,是指碱金属氟化盐,选自以下一种或几种:氟化锂、氟化钠、氟化钾、氟化铷、氟化铯,综合氟化剂活性、成本等因素,优选的氟化剂为以下一种或两种:氟化钠、氟化钾。氟化剂与五氯苯腈的物质的量之比为(3~6):1。

[0036] 氟化反应过程中,添加适量的单一或者复合催化剂,可提高氟化反应速率,降低氟化反应温度。可供选择的催化剂类型主要有:季铵盐类催化剂,如四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氟化铵、苄基三乙基氯化铵、十六烷基三甲基氯化铵等;季磷盐类催化剂,如三苯基甲基溴化磷、三苯基乙基溴化磷、四苯基溴化磷等;冠醚类催化剂,如18-冠醚-6、15-冠醚-5等,催化剂用量为五氯苯腈质量的0~0.3倍。

[0037] 不同的氟化剂种类和用量、不同的溶剂种类和用量,以及不同的催化剂种类和用量组成的氟化反应体系的反应活性各不相同,因此氟化反应温度亦有所区别。反应温度过低,将导致氟化反应速度偏慢,不利于提高合成效率,反应温度过高则会增加副反应,优选的氟化反应温度为100~250℃。

[0038] 本发明与现有技术相比,其有益的效果体现在:

[0039] (1) 开发以2,4,6-三氟苯甲酸为原料,在碱作用下,经一锅反应合成3,5-二氟苯酚的新路线,具有原料价廉易得、合成步骤短、操作简单、反应条件温和、合成收率高、产品质量好、适合工业化生产等优点;

[0040] (2) 2,4,6-三氟苯甲酸以价廉易得的五氯苯腈为原料,经氟化、脱氯、水解三步反应合成,实现了原料2,4,6-三氟苯甲酸的简单、廉价、高效制备,提升合成工艺的工业化应用价值。

[0041] 以下结合具体实施方式对本发明作进一步说明。在此需要说明的是,下列实施方式,仅用于帮助理解本发明,并不构成对本发明的限定。具体实施方式不可能权尽本发明所有技术特征,只要说明书中所涉及的技术特征,彼此不构成冲突,相互间均可组合,组成新的实施方式。

具体实施方式：**[0042] 实施例一**

[0043] 1升耐压反应釜中,加入水300克、二甲苯300克、碳酸钠113克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸75克,密闭反应釜,升温至160~165℃搅拌反应10小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用浓盐酸调pH至1~2,静置分层,分出有机相,水相用二甲苯萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚51.81克,收率93.5%,纯度99.7%。

[0044] 实施例二

[0045] 1升耐压反应釜中,加入水480克、氢氧化钠110克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸160克,密闭反应釜,升温至150~155℃搅拌反应15小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,室温搅拌,用10%盐酸调pH至强酸性,用三氯甲烷萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚111.46克,收率94.3%,纯度99.6%。

[0046] 实施例三

[0047] 1升耐压反应釜中,加入水210克、甲苯280克、氢氧化钾110克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸70克,密闭反应釜,升温至80~85℃搅拌反应30小时,升温至140~145℃继续反应10小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用50%硫酸溶液调pH至1~2,静置分层,分出有机相,水相用甲苯萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚49.38克,收率95.5%,纯度99.8%。

[0048] 实施例四

[0049] 1升耐压反应釜中,加入水470克、碳酸钾165克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸105克,密闭反应釜,升温至140~145℃继续反应15小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用浓硫酸调pH至1~2,用甲苯萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚73.69克,收率95.0%,纯度99.7%。

[0050] 实施例五

[0051] 1升耐压反应釜中,加入水585克、氢氧化锂80克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸65克,密闭反应釜,升温至90~95℃搅拌反应25小时,升温至130~135℃继续反应12小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用30%氢溴酸溶液调pH至1~2,用二氯甲烷萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚45.70克,收率95.2%,纯度99.7%。

[0052] 实施例六

[0053] 1升耐压反应釜中,加入水640克、氢氧化钠127克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸80克,密闭反应釜,升温至170~175℃搅拌反应6小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,室温搅拌,用15%盐酸调pH至1~2,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚55.32克,收率93.6%,纯度99.5%。

[0054] 实施例七

[0055] 1升耐压反应釜中,加入2-甲基四氢呋喃500克、氢氧化钾127.5克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸100克,密闭反应釜,升温至130~135℃搅拌反应20小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,加入水300克,室温搅拌,用15%硫酸调pH至1~2,静置分层,分出有机相,水相用2-甲基四氢呋喃萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚69.89克,收率94.6%,纯度99.7%。

[0056] 实施例八

[0057] 1升耐压反应釜中,加入水450克、甲基叔丁基醚135克、磷酸钾190克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸45克,密闭反应釜,升温至100~105℃搅拌反应20小时,升温至120~125℃继续反应15小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用浓氢溴酸溶液调pH至1~2,静置分层,分出有机相,水相用甲基叔丁基醚萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚31.95克,收率96.1%,纯度99.6%。

[0058] 实施例九

[0059] 1升耐压反应釜中,加入水540克、氢氧化钠112克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸90克,密闭反应釜,升温至120~125℃搅拌反应22小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用浓盐酸调pH至1~2,用二氯乙烷萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚63.36克,收率95.3%,纯度99.8%。

[0060] 实施例十

[0061] 1升耐压反应釜中,加入水275克、四氢呋喃330克、氢氧化钾105克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸55克,密闭反应釜,升温至110~115℃搅拌反应35小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用40%硫酸溶液调pH至1~2,用异丙醚萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚38.27克,收率94.2%,纯度99.9%。

[0062] 实施例十一

[0063] 1升耐压反应釜中,加入水520克、氢氧化钠133克,室温搅拌,加入2,4,6-三氟苯甲酸130克,密闭反应釜,升温至130~135℃搅拌反应18小时,停反应。反应体系降至室温,取出反应液,用30%硫酸溶液调pH至1~2,用甲苯萃取,合并有机相,经干燥、浓缩、精馏,得3,5-二氟苯酚92.01克,收率95.8%,纯度99.6%。

[0064] 实施例十二

[0065] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸150克、水600克,室温搅拌,加入氢氧化钾105克、5%湿钯炭4.5克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压0.2~0.3MPa,升温至60~65℃保温反应15小时,停反应。反应体系降至室温,卸除釜内压力,反应液过滤,滤液用浓盐酸调pH至1~2,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸104.37克,收率96.8%,纯度99.2%。

[0066] 实施例十三

[0067] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸60克、乙醇480克、三乙胺90克、5%湿铂炭3克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压0.5~0.6MPa,开启搅拌,升温至50~55℃保温反应20小时,停反应。反应体系降至室温,卸除釜内压力,加水150克,搅拌均匀,过滤,滤液用50%硫酸溶液调pH至1~2,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸41.62克,收率96.5%,纯度99.1%。

[0068] 实施例十四

[0069] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸130克、水500克,室温搅拌,加入30%氢氧化钠溶液225克、海绵状镍13克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压1.0~1.1MPa,升温至40~45℃保温反应18小时,停反应。反应体系卸除压力,反应液过滤,滤液用15%盐酸调pH至强酸性,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸90.74克,收率97.1%,纯度99.3%。

[0070] 实施例十五

[0071] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸65克、水325克、甲醇260克、碳酸镁45克、5%干钯炭0.35克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压1.2~1.3MPa,开启搅拌,控温30~35℃保温反应25小时,停反应。反应体系卸除压力,反应液过滤,滤液用30%硫酸调pH至强酸性,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸44.75克,收率95.8%,纯度99.2%。

[0072] 实施例十六

[0073] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸80克、水560克、磷酸钾125克、海绵状钴16克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压1.5~1.6MPa,开启搅拌,升温至70~75℃保温反应12小时,停反应。反应体系降至室温,卸除釜内压力,反应液过滤,滤液用浓硫酸调pH至1~2,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸55.33克,收率96.2%,纯度99.4%。

[0074] 实施例十七

[0075] 1升耐压反应釜中加入2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸90克、水540克、氧化镁33克、10%湿钯炭0.9克,密闭反应釜,先用氮气置换气体3次,再用氢气置换气体5次,用氢气控制釜内压0.8~0.9MPa,开启搅拌,升温至80~85℃保温反应10小时,停反应。反应体系降至室温,卸除釜内压力,反应液过滤,滤液用20%氢溴酸溶液调pH至1~2,过滤,滤饼经漂洗、烘干,得2,4,6-三氟苯甲酸62.95克,收率97.3%,纯度99.1%。

[0076] 实施例十八

[0077] 500毫升反应瓶中加入65%硫酸溶液350克、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈70克,开启搅拌,升温至150~155℃保温反应15小时,停反应。反应体系降至室温,过滤,滤饼经水洗、干燥,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸71.94克,收率94.8%,纯度99.3%。

[0078] 实施例十九

[0079] 500毫升反应瓶中加入75%硫酸溶液300克、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈100克,开启搅拌,升温至160~165℃保温反应10小时,停反应。反应体系降至室温,过滤,滤饼经水洗、干燥,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸103.85克,收率95.8%,纯度99.1%。

[0080] 实施例二十

[0081] 500毫升反应瓶中加入70%硫酸溶液320克、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈80克,开启搅拌,升温至155~160℃保温反应12小时,停反应。反应体系降至室温,过滤,滤饼经水洗、干燥,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯甲酸82.65克,收率95.3%,纯度99.2%。

[0082] 实施例二十一

[0083] 500毫升干燥的反应瓶中加入五氯苯腈80克、N,N-二甲基甲酰胺240克、氟化钠61克、四丁基溴化铵1.6克、15-冠-5 0.8克,开启搅拌,升温至130~140℃保温反应16小时,停反应。反应体系减压蒸馏,至体系完全蒸干,所得馏分减压精馏,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈60.99克,收率92.9%,纯度99.2%。

[0084] 实施例二十二

[0085] 500毫升干燥的反应瓶中加入五氯苯腈70克、环丁砜280克、氟化钾52克,开启搅拌,升温至170~180℃保温反应15小时,停反应。反应体系减压蒸馏,至体系完全蒸干,所得馏分减压精馏,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈53.83克,收率93.7%,纯度99.4%。

[0086] 实施例二十三

[0087] 500毫升干燥的反应瓶中加入五氯苯腈55克、2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈330克、氟化钾46.4克、四苯基溴化磷1克,开启搅拌,升温至200~210℃保温反应20小时,停反应。反应体系减压蒸馏,至体系完全蒸干,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈374.24克,扣除溶剂后,实得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈44.24克,收率98.0%,纯度98.8%。

[0088] 实施例二十四

[0089] 500毫升干燥的反应瓶中加入五氯苯腈60克、二甲基亚砩300克、氟化钾57克,开启搅拌,升温至150~160℃保温反应12小时,停反应。反应体系减压蒸馏,至体系完全蒸干,所得馏分减压精馏,得2,4,6-三氟-3,5-二氯苯腈46.04克,收率93.5%,纯度99.3%。