



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105384603 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201510902346. 5

(22) 申请日 2015. 12. 09

(71) 申请人 陕西省石油化工研究设计院  
地址 710054 陕西省西安市西延路 61 号

(72) 发明人 杨俊伟 扈广法 窦杰 王燕  
李程碑 杭磊 李浩 陈国珍  
张玉娟

(74) 专利代理机构 西安西达专利代理有限责任  
公司 61202

代理人 刘华

(51) Int. Cl.

C07C 37/02(2006. 01)

C07C 39/27(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页 附图4页

(54) 发明名称

一种合成苯酚多氟代化合物的方法

(57) 摘要

一种合成苯酚多氟代化合物的方法,使溶剂中式(I)化合物在催化剂作用下,反应温度100~180℃,反应压力0.3~2.0Mpa、反应时间6~12h下发生反应,然后将步骤(a)中得到的反应物料进行后处理得到式(II)化合物,该工艺收率可达到80%以上,远高于以往工艺所得到的收率,产品纯度达到99.5%以上,外观色泽良好,具有反应条件温和、收率高、成本低且环境友好等优点。

1. 一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 使溶剂中式(I)化合物在催化剂作用下,反应温度  $100 \sim 180^{\circ}\text{C}$ ,反应压力  $0.3 \sim$

2.0Mpa、反应时间  $6 \sim 12\text{h}$  下发生取代反应;

(b) 将步骤(a)中得到的反应物料进行后处理得到式(II)化合物;

反应路线如下:



2. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的式(I)可为3,4,5-三氟-1-卤代苯、3,5-二氟-1-卤代苯、2,3,4,5,6-五氟-1-卤代苯中的一种,其中卤素取代基X选自F或Cl或Br或I中的任意一种。

3. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的式(II)对应所添加的式(I)化合物所制得产物为3,4,5-三氟苯酚、3,5-三氟苯酚、2,3,4,5-三氟苯酚。

4. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的催化剂选自Raney Ni或Pd/C或Pt/C或Ru/C中的一种。

5. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的溶剂为碱的水溶液和非质子极性溶剂所组成的混合溶剂,其中碱选自KOH或NaOH或 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 或 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 中的一种或任意几种的混合水溶液;非质子极性溶剂选自环丁砜或二甲亚砜或丙酮或乙腈或二甲基甲酰胺或六甲基磷酰胺中的一种或任意几种的混合物;所述的碱的水溶液浓度以质量分数计为 $15\% \sim 30\%$ ;混合溶剂中碱的水溶液和非质子极性溶剂质量比为 $1:0.10 \sim 0.38$ 。

6. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的式(I)化合物与催化剂的质量比为 $1:0.034 \sim 0.082$ 。

7. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的反应温度为 $120 \sim 160^{\circ}\text{C}$ 。

8. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的反应时间为 $8 \sim 10\text{h}$ 。

9. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的反应压力为为 $0.5 \sim 1.8 \text{ Mpa}$ 。

10. 根据权利要求1所述的一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,所述的后处理工艺为:将反应物料从反应釜中排出,冷却降温,再进行过滤,萃取,干燥,精馏。

## 一种合成苯酚多氟代化合物的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于化合物技术领域,具体涉及一种化工中间体的合成方法,更具体涉及合成 3,4,5-三氟苯酚、3,5-二氟苯酚、2,3,4,5,6-五氟苯酚的方法。

### 背景技术

[0002] 苯酚多氟代化合物作为一种重要的化工中间体广泛应用液晶、医药、农药等领域。含氟液晶单体材料以氟原子或含氟基团作为极性端基,由于氟原子具有电子效应、模拟效应、阻碍效应和渗透效应等特殊性质,从而具有粘度低、电阻率高、响应速度快、介电常数高等优点,是目前主流的 TFT-LCD 液晶材料。其中,二氟代、三氟代、五氟带苯酚等苯酚多氟代化合物是含氟液晶单体材料中最常见的关键中间体。除此之外,2,3,4,5,6-五氟苯酚作为丙肝治疗药物索非布韦的关键中间体,引起了医药领域的广泛关注,其市场需求量大幅增长。

[0003] 目前传统的苯酚多氟代化合物合成工艺主要有:1. 重氮化水解法。如中国专利 ZL 200510049766.X 所述方法,以氟代溴苯为原料,经过氨化、重氮化、水解三步反应制得氟代苯酚,该工艺的局限性在于反应步骤多,产生大量废水污染严重,副产物难分离,产品纯度低,且产品外观和色泽难达到要求。2. 格氏试剂法。如中国专利 CN 102503779、CN 101445431、CN 100434410 所述方法,以氟代溴苯为原料制得格氏试剂,再与硼酸酯反应生成氟代苯硼酸,然后经氧化制得氟代苯酚。该工艺反应条件苛刻,安全隐患大,环境污染严重,原材料成本高,不适宜工业化生产。3. 水解法。如专利 JP 10025261、CN 1208398、CN 102887817、CN 102718635 中公开的方法,以氟代溴苯为原料,经过锂化、酯化、水解、氧化等反应制得氟代苯酚,该类方法主要存在产品品质差、收率低、成本高的缺点,同样不适宜工业化生产。

[0004] 由于传统苯酚多氟代化合物合成工艺的各种局限性,再加上行业对于产品纯度的要求非常高,导致其生产难度很大,产品价格昂贵,研究进展缓慢,目前尚无适宜于工业化的氟代苯酚生产工艺能够同时达到收率高、纯度高、环境污染小、成本低的生产要求。

### 发明内容

[0005] 为了克服是那个数现有技术不足,本发明的目的是提供一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其在于易于实现工业化,并且可显著解决以往生产过程中收率低、污染大、能耗大、产品品质差等诸多问题,具有反应条件温和、收率高、成本低且环境友好的特点。

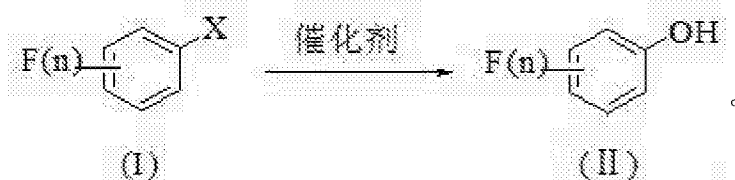
[0006] 为了实现上述目的,本发明采用的技术方案是:

一种合成苯酚多氟代化合物的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 使溶剂中式(I)化合物在催化剂作用下,反应温度 100 ~ 180℃,反应压力 0.3 ~ 2.0Mpa、反应时间 6 ~ 12h 下发生取代反应;

(b) 将步骤(a)中得到的反应物料进行后处理得到式(II)化合物;

反应路线如下:



[0007] 所述的步骤(a)中的催化剂选自 Raney Ni、Pd/C、Pt/C、Ru/C 中的一种。

[0008] 所述的步骤(a)中的式(I)可为 3, 4, 5- 三氟 -1- 卤代苯、3, 5- 二氟 -1- 卤代苯、2, 3, 4, 5, 6- 五氟 -1- 卤代苯中的一种, 其中卤素取代基 X 选自 F 或 Cl 或 Br 或 I 中的任意一种。

[0009] 所述的步骤(a)中的式(II)对应所添加的式(I)化合物所制得产物为 3, 4, 5- 三氟苯酚、3, 5- 三氟苯酚、2, 3, 4, 5- 三氟苯酚。

[0010] 所述的步骤(a)中的溶剂为碱的水溶液和非质子极性溶剂所组成的混合溶剂, 其中碱选自 KOH、NaOH、Ca(OH)<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中的一种或任意几种的混合水溶液, 优选为 KOH 和 NaOH; 非质子极性溶剂选自环丁砜或二甲亚砜或丙酮或乙腈或二甲基甲酰胺或六甲基磷酰胺中的一种或任意几种的混合物, 优选为环丁砜; 所述的碱的水溶液浓度以质量分数计为 15% ~ 30%, 优选为 18% ~ 25%; 混合溶剂中碱的水溶液和非质子极性溶剂质量比为 1 : 0.10 ~ 0.38, 优选为 1 : 0.16 ~ 0.31。

[0011] 所述的步骤(a)中式(I)化合物与催化剂的质量比为 1 : 0.034 ~ 0.082, 优选为 1 : 0.045 ~ 0.064。

[0012] 所述的步骤(a)中反应温度为 120 ~ 160℃。

[0013] 所述的步骤(a)中反应时间为 8 ~ 10h。

[0014] 所述的步骤(a)中反应压力为 0.5 ~ 1.8 Mpa。

[0015] 所述的步骤(b)中的后处理工艺为: 将反应物料从反应釜中排出, 冷却降温, 再进行过滤, 萃取, 干燥, 精馏。

[0016] 与现有技术相比, 本发明的有益效果是:

采用本发明所述技术方案得到的 3, 4, 5- 三氟苯酚、3, 5- 二氟苯酚产品品质可达到工业领域中间体的产品要求, 特别是能够满足作为含氟液晶单体材料中间体, 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品品质能够满足液晶中间体, 医药中间体的生产要求。

[0017] 采用本发明所述技术方案, 原料易得, 成本低, 工艺简洁, 产品公斤级生产收率可达到 80% 以上, 远高于以往工艺所得到的收率, 且适宜工业化生产, 产品外观色泽良好纯度高。

#### 附图说明

[0018] 图 1 为本发明中式(II) 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的 GC 谱图。

[0019] 图 2 为本发明中式(II) 3, 4, 5- 三氟苯酚的 GC 谱图。

[0020] 图 3 为本发明中式(II) 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的 IR 谱图。

[0021] 图 4 为本发明中式(II) 3, 4, 5- 三氟苯酚的 IR 谱图。

[0022] 图 5 为本发明中式(II) 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚的 <sup>1</sup>H-NMR 谱图。

[0023] 图 6 为本发明中式(II) 3, 5- 二氟苯酚 <sup>1</sup>H-NMR 谱图。

[0024] 其中, 以上附图是采用本发明方法得到的 3, 4, 5- 三氟苯酚、3, 5- 二氟苯酚和

2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品的各项检测结果, 不具体属于某实施例。

### 具体实施方式

[0025] 以下结合实施例对本发明进一步叙述, 但本发明不限于以下实施例。

#### [0026] 实施例 1

在 1L 反应釜中加入 2, 3, 4, 5, 6- 五氟 -1- 溴苯 123. 5g (0. 5mol), Raney Ni 催化剂 5. 5g, 25. 2% (质量分数) KOH 水溶液 267. 5g, 环丁砜 60. 0g, 升温至 180℃, 氮气增压至 0. 8Mpa, 反应 8h。反应完毕后物料冷却降温, 过滤, 萃取, 合并有机相, 干燥, 精馏, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 76. 5g, 熔点 34-36℃, 收率 83. 1%, 含量 99. 61%。

#### [0027] 实施例 2

参照实施例 1 所述方法, 催化剂改为 Pd/C 4. 8g, 其余条件不变, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 75. 6g, 熔点 34-36℃, 收率 82. 2%, 含量 99. 52%。

#### [0028] 实施例 3

参照实施例 1 所述方法, 原料改为五氟苯 93. 0g (0. 5mol), 温度 120℃, 其余条件不变, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 80. 3g, 熔点 34-36℃, 收率 87. 3%, 含量 99. 84%。

#### [0029] 实施例 5

参照实施例 1 所述方法, 原料改为 3, 4, 5- 三氟 -1- 溴苯 105. 5g (0. 5mol), Raney Ni 催化剂 5. 2g, 升温至 150℃, 氮气增压至 1. 0Mpa, 反应 10h。其余条件不变, 得到 3, 4, 5- 三氟苯酚产品 60. 2g, 熔点 53-55℃, 收率 81. 3%, 含量 99. 64%。

#### [0030] 实施例 6

参照实施例 1 所述方法, 原料改为 3, 5- 二氟 -1- 溴苯 96. 5g (0. 5mol), Raney Ni 催化剂 5. 0g, 升温至 130℃, 氮气增压至 0. 8Mpa 其余条件不变, 得到 3, 5- 二氟苯酚产品 52. 6g, 熔点 39-41℃, 收率 80. 8%, 含量 99. 65%。

#### [0031] 实施例 7

在 10L 高压反应釜中加入 2, 3, 4, 5, 6- 五氟 -1- 溴苯 1235. 0g (5. 0mol), Raney Ni 催化剂 55g, 21. 2% (质量分数) KOH 水溶液 3172. 0g, 环丁砜 645. 0g, 升温至 160℃, 氮气增压至 1. 0Mpa, 反应 8h。反应完毕后物料冷却降温, 过滤, 萃取, 合并有机相, 干燥, 精馏, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 741. 5g, 收率 81. 1%, 含量 99. 53%。

#### [0032] 实施例 8

参照实施例 5 所述方法, 催化剂改为 Pd/C 48g, 其余条件不变, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 746. 1g, 收率 84. 7%, 含量 99. 71%。

#### [0033] 实施例 9

参照实施例 5 所述方法, 原料改为六氟苯 930. 0g(5. 0mol), 温度 120℃, 其余条件不变, 得到 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯酚产品 779. 2g, 收率 85. 2%, 含量 99. 79%。

[0034] 综上所述, 采用本方法合成苯酚多氟化代合物, 原料易得, 成本低, 工艺简洁, 收率可达到 80% 以上, 远高于以往工艺所得到的收率, 产品纯度达到 99. 5% 以上, 外观色泽良好。

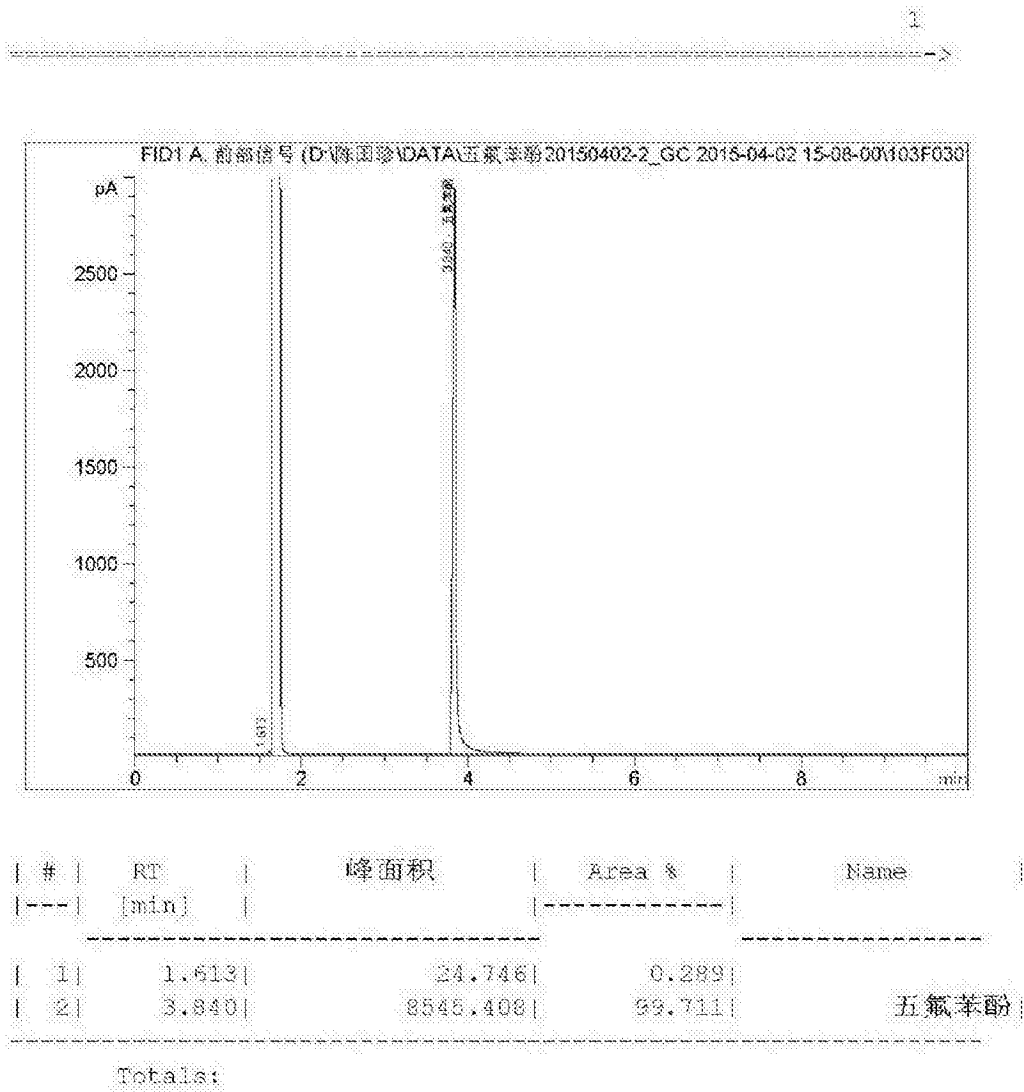
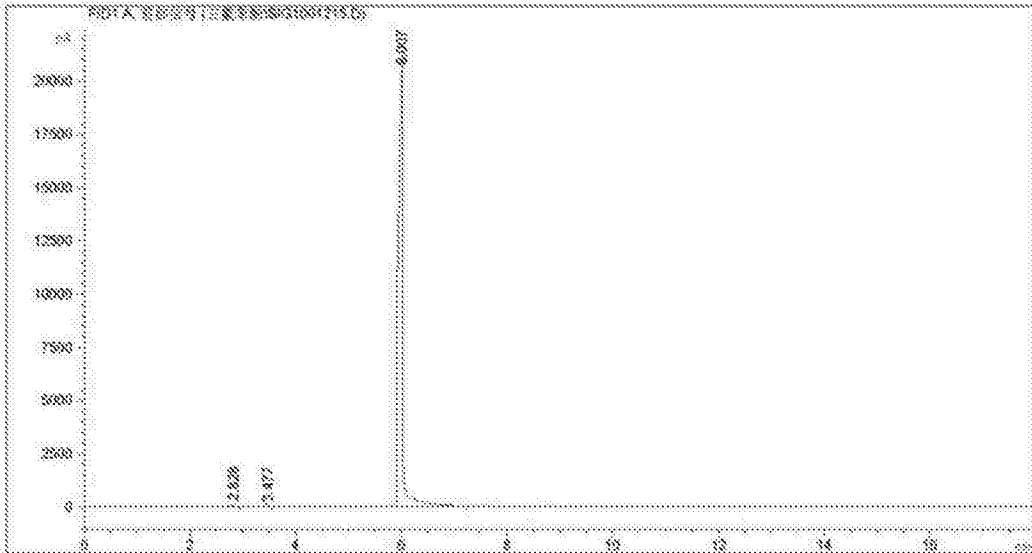


图 1

数据文件: G:\气相\HPLC\精馏所\三聚苯酚\20140501015.D  
样品名称: 样品

操作者: [ ]  
 仪器: 仪器 1 位置: 样品瓶 1  
 进样日期: 2014-5-22 14:49:11 进样量: 手装  
 采集方法: G:\气相\method\三聚苯酚.m  
 最后修改: 2014-5-22 14:00:43  
 分析方法: G:\气相\method\三聚苯酚.m  
 最后修改: 2014-5-22 14:49:05  
 (调用后修改)



面积百分比报告

峰序: [ ] 信号: [ ]  
 乘积因子: [ ] 1.0000  
 稀释因子: [ ] 1.0000  
 内标使用乘积因子和稀释因子

信号 1: HPLC\_A, 前部信号

峰	保留时间 [min]	类型	峰宽 [min]	峰面积 [μA*min]	峰高 [μA]	峰面积 %
1	2.826	BB	0.0534	502.26509	17.14497	0.17368
2	3.877	BB	0.0429	29.89749	11.27603	0.02829
3	6.007	BB	0.0767	1.27921e5	3.19727e4	98.86303

仪器 1 2014-5-22 14:49:11

页 1/2

图 2

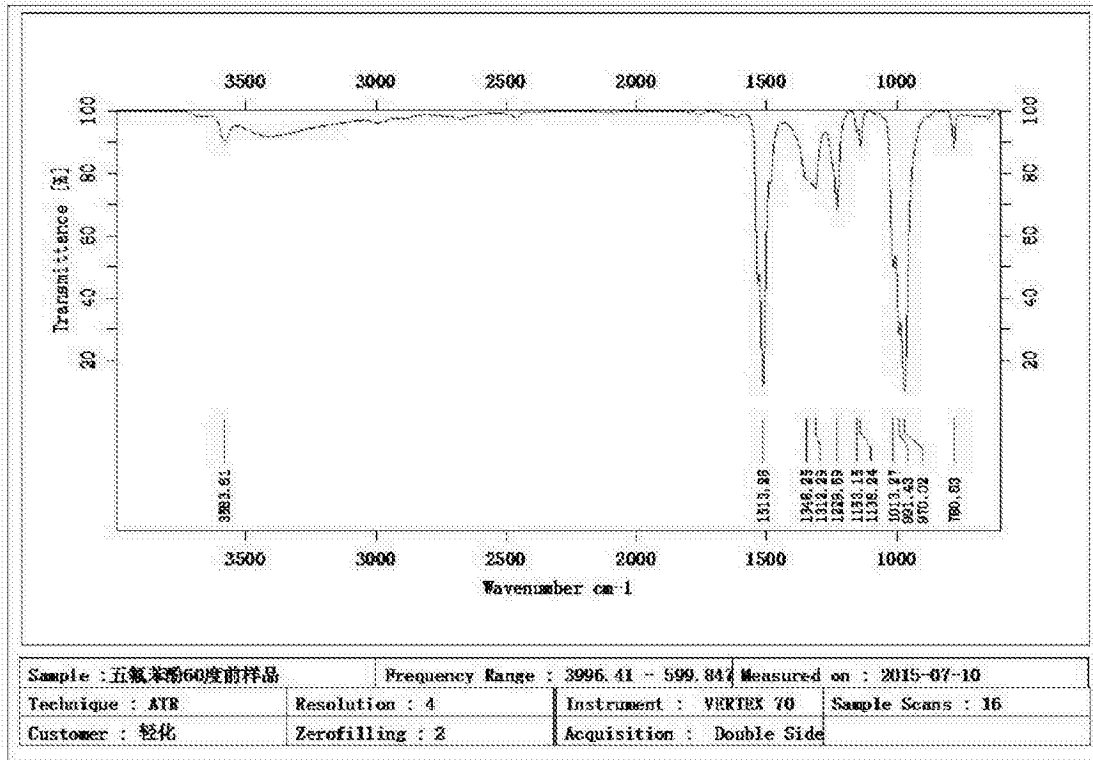


图 3

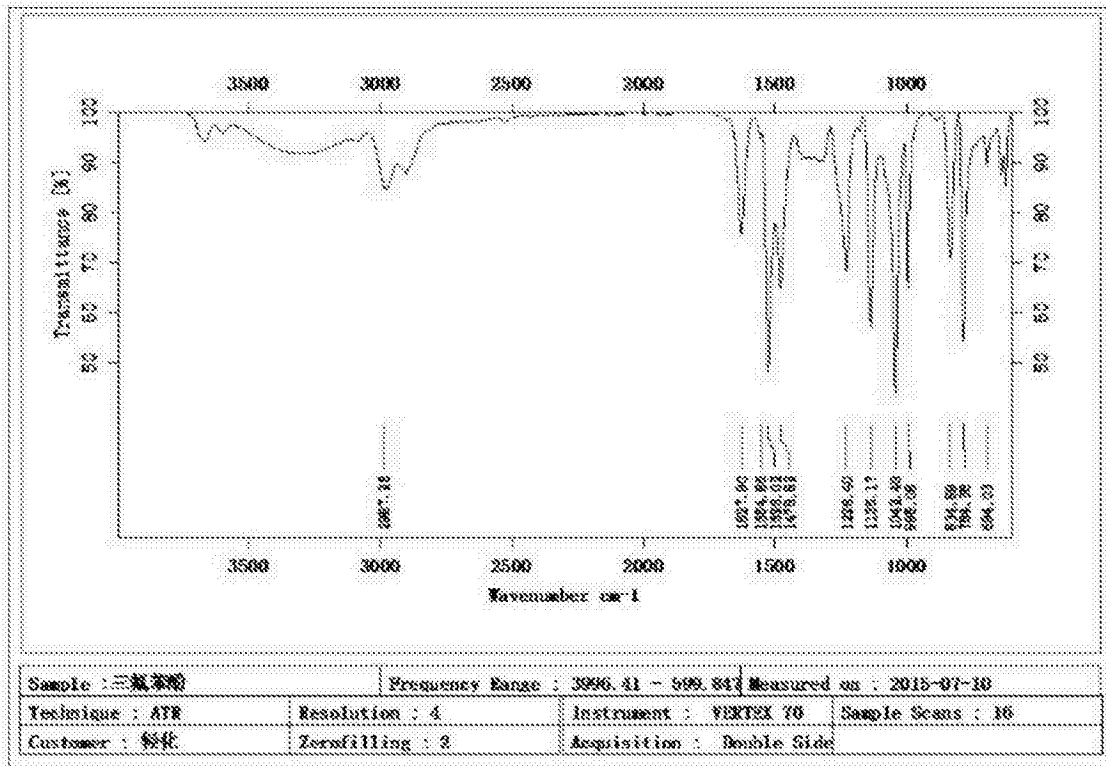


图 4



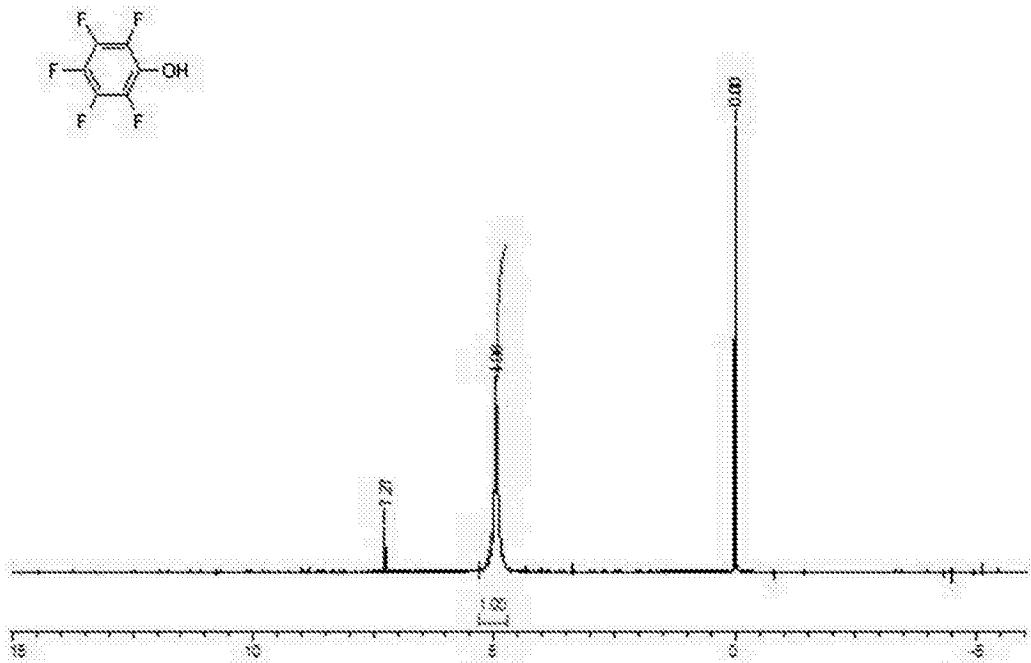


图 5

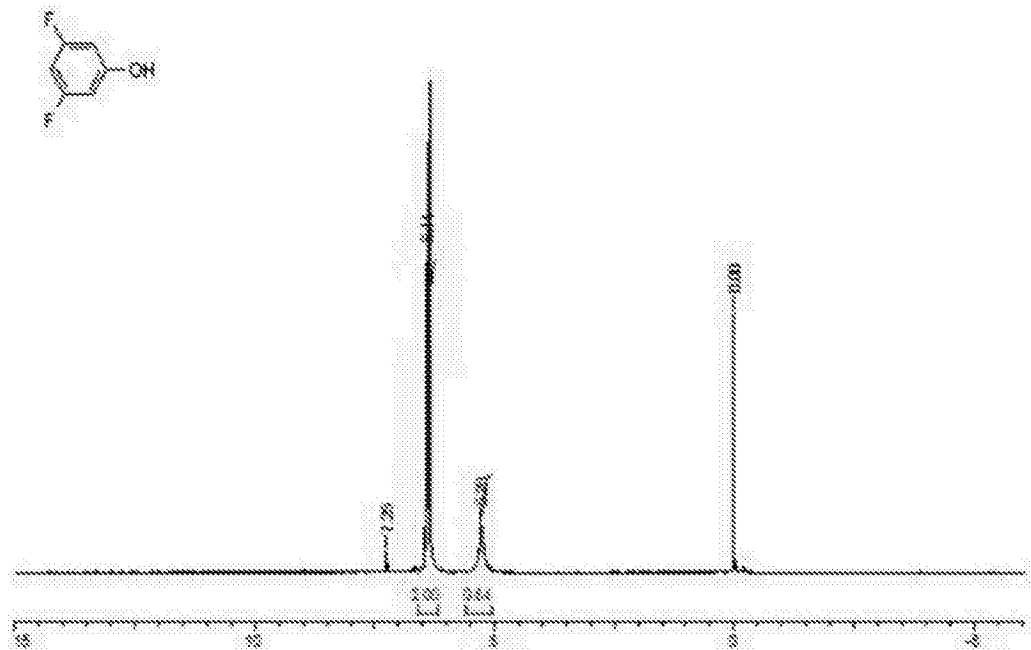


图 6