



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113200815 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 29

(21) 申请号 202110478195.0

C07C 17/32 (2006.01)

(22) 申请日 2021.04.29

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113200815 A

GB 855487 A, 1960.11.30
JP 2008280285 A, 2008.11.20
CN 104478654 A, 2015.04.01
CN 1660789 A, 2005.08.31

(43) 申请公布日 2021.08.03

CN 103980088 A, 2014.08.13
CN 106349006 A, 2017.01.25

(73) 专利权人 爱斯特(成都)生物制药股份有限公司

杨光富.《有机合成》.华东理工大学出版社, 2016, (第二版), 第223页.

地址 610000 四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园科林路西段488号

彭天成 等.间-(三氟甲基)苯甲酸的合成.精细化工.2003, 第20卷(第06期), 第371-373页.
周琴.间三氟甲基苯乙腈的合成.上海化工.2013, 第38卷(第08期), 第13-16页.

(72) 发明人 何紫权 王银 郭鹏

审查员 彭英桂

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) 51222

专利代理师 李高峡 张娟

(51) Int. Cl.

C07C 22/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法,涉及有机合成应用技术领域。该方法包括如下步骤:步骤1:将甲醛或其聚合物溶解于三氟甲基苯配成有机溶液;步骤2:将氯化剂、相转移催化剂加入到无机酸中溶解,配制成酸溶液;步骤3:将步骤1的有机溶液和步骤2的酸溶液通入连续流反应器中反应,即得。该方法操作简便、选择性好、反应速率快、副产物少,制得的间三氟甲基苄氯收率和纯度优异。同时,本发明生产过程中对环境友好、安全性高、成本低,放大生产时稳定,适于工业化放大生产。本发明合成方法因具备安全、高效、高质与低成本的特点,具有巨大的实际价值。



1. 一种连续流合成间三氟甲基苯氯的方法,其特征在于:它包括如下步骤:
步骤1:将甲醛或其聚合物溶解于三氟甲基苯配成有机溶液;
步骤2:将氯化剂、相转移催化剂加入到无机酸中溶解,配制成酸溶液;
步骤3:将步骤1的有机溶液和步骤2的酸溶液通入连续流反应器中反应,即得;
所述三氟甲基苯、甲醛或其聚合物中的甲醛、氯化剂、相转移催化剂和无机酸的摩尔比为1:1.5:1.1:0.003:0.4;
所述甲醛或其聚合物为三聚甲醛;
所述氯化剂为氯磺酸;
所述相转移催化剂为十六烷基三甲基溴化铵;
所述无机酸为硫酸;
步骤3中,所述通入连续流反应器时,有机溶液和酸溶液的温度为50℃。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤3中,所述通入连续流反应器中为将步骤1的有机溶液和步骤2的酸溶液分别通入连续流反应器中;所述有机溶液的流速为1~500ml/min,所述酸溶液的流速为1~500ml/min;所述有机溶液和酸溶液的流速比为1:0.4~5。
3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于:所述有机溶液的流速为5~10ml/min,所述酸溶液的流速为3~6ml/min;所述有机溶液和酸溶液的流速比为1:0.4~1。
4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤3中,所述反应时间为30-600s。
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤3中,所述反应后需要经过后处理,所述后处理为将收集反应液后,以冰水淬灭,再分液,收集有机相,减压精馏后即得。
6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于:所述减压精馏于P=5mmHg, T=60℃减压精馏。

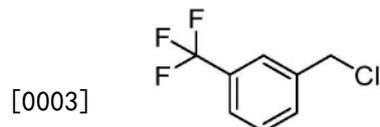
一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

技术领域

[0001] 本发明人涉及有机合成应用技术领域,具体涉及一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法。

背景技术

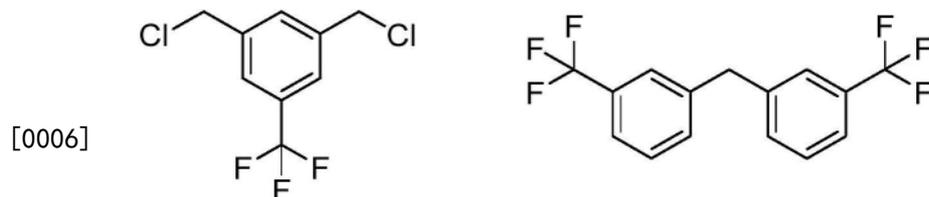
[0002] 间三氟甲基苄氯,化学名为1-氯甲基-3-三氟甲基苯,结构式如下:



间三氟甲基苄氯

[0004] 间三氟甲基苄氯是一种农药、医药中间体,开发其安全高效的生产工艺具有重要意义。在国内外公开的技术中,部分报道以间二甲苯为原料,先氯化合成间三氯甲基甲苯,再氯化得到间三氯甲基苄氯,再进一步氟化得到间三氟甲基苄氯。但此合成工艺存在较大的问题,如反应时间长、转化率低、选择性低、对环境不友好等。

[0005] 现有技术还公开了以三氟甲苯、氯甲基甲醚和氯磺酸为原料合成间三氟甲基苄氯。但是,该合成方法中,原料氯甲基甲醚是强致癌物质,毒性大,同时合成过程中苄氯产物具有一定活性,不可避免地会生成双氯甲基化副产物和双分子取代副产物。该合成方法同样存在反应时间长、转化率低、选择性低、对环境不友好等问题,并且产物的杂质多、纯度低,不适合大生产。



双氯甲基化副产物

双分子取代副产物

[0007] 同时,在制备间三氟甲基苄氯时,常规的釜式反应工艺在反应过程中随着反应规模的放大,反应时间的延长,物料配比的不精确,副产物会急剧增大,从而收率会大幅降低。专利CN104478654A公开了一种间三氟甲基苄氯的制备方法,是以三氟甲苯、多聚甲醛、氯化亚砷为原料,以硫酸为溶剂反应制备得到间三氟甲基苄氯。该方法废酸少、产率高、副反应少,适合工业化生产。但是该制备方法存在有放大效应,放大放热量大,收率低,难以工业化的问题。

[0008] 连续流反应技术是目前工业生产中的常用技术,其具备安全、高效、高质与低成本的特点。但是,上述间三氟甲基苄氯的合成方法存在反应速率慢,反应体系非均相,大量释放氯化氢气体等问题,无法直接用于连续流反应。

[0009] 解决现有技术制备间三氟甲基苄氯存在的合成工艺效率低、反应时间长、副产物多、不适于放大生产等问题具有重要意义。

发明内容

[0010] 为了解决上述问题,本发明提供了一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法,它包括如下步骤:

[0011] 步骤1:将甲醛或其聚合物溶解于三氟甲基苯配成有机溶液;

[0012] 步骤2:将氯化剂、相转移催化剂加入到无机酸中溶解,配制成酸溶液;

[0013] 步骤3:将步骤1的有机溶液和步骤2的酸溶液通入连续流反应器中反应,即得。

[0014] 进一步地,所述三氟甲基苯、甲醛或其聚合物中的甲醛、氯化剂、相转移催化剂和无机酸的摩尔比为1:0.5~2.0:0.1~1.5:0.001~0.1:0.1~10。

[0015] 进一步地,所述三氟甲基苯、甲醛或其聚合物中的甲醛、氯化剂、相转移催化剂和无机酸的摩尔比为1:1~1.5:0.4~1.5:0.003~0.1:0.4~10.0。

[0016] 进一步地,所述三氟甲基苯、甲醛或其聚合物中的甲醛、氯化剂、相转移催化剂和无机酸的摩尔比为1:1.5:0.4~1.1:0.003:0.4。

[0017] 进一步地,所述甲醛或其聚合物为甲醛、多聚甲醛、三聚甲醛中的一种;优选为三聚甲醛;

[0018] 和/或,所述氯化剂为氯化氢、三甲基氯硅烷、氯化亚砷、三氯化磷、氯磺酸中的一种;优选为氯磺酸或三氯化磷;

[0019] 和/或,所述相转移催化剂为季铵盐类相转移催化剂;

[0020] 和/或,所述无机酸为盐酸、硫酸或磷酸;优选为98%硫酸。

[0021] 优选地,所述相转移催化剂为四丁基溴化铵、苄基三乙基氯化铵、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、十八烷基三甲基溴化铵、十二烷基甜菜碱中的一种;更优选为十六烷基三甲基溴化铵。

[0022] 进一步地,步骤3中,所述通入连续流反应器中为将步骤1的有机溶液和步骤2的酸溶液分别通入连续流反应器中;所述有机溶液的流速为1~500ml/min,所述酸溶液的流速为1~500ml/min;所述有机溶液和酸溶液的流速比为1:0.4~5。

[0023] 进一步地,所述有机溶液的流速为5~10ml/min,所述酸溶液的流速为3~6ml/min;所述有机溶液和酸溶液的流速比为1:0.4~1。

[0024] 进一步地,步骤3中,所述通入连续流反应器时,有机溶液和酸溶液的温度为30~100℃;优选地,有机溶液和酸溶液的温度为50~70℃;

[0025] 和/或,步骤3中,所述反应时间为30-600s;优选地,所述反应时间为180s。

[0026] 进一步地,步骤3中,所述反应后需要经过后处理,所述后处理为将收集反应液后,以冰水淬灭,再分液,收集有机相,减压精馏后即得。

[0027] 进一步地,所述减压精馏于P=5mmHg,T=60℃减压精馏。

[0028] 本发明提供了一种在连续流反应器中制备间三氟甲基苄氯的工艺,利用连续流工艺具有反应条件精确控制,在极短的时间内实现三氟甲基苯转化率高,而且单氯甲基取代选择性高,避免生成双氯甲基化物和双分子取代物,而且能够以连续安全的方式生产,为该产品的放大生产提供了可能。

[0029] 本发明和现有技术相比,具有以下有益效果:

[0030] (1) 本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法采用连续流反应器,反应时间在几十到几百秒内完成,显著提高了反应效率;

[0031] (2) 本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法采用连续流反应器,由于连续流反应器使得物料以精确固定比率迅速有效混合在一起进行反应,极大提高了反应的选择性,降低了副反应的发生;

[0032] (3) 本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法采用连续流反应器,与釜式反应器比具有更大的比表面积,热交换效率极大的提高;

[0033] (4) 本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法采用连续流反应器,从进料、预热、混合以及反应过程全程为连续流反应,避免了常规间歇反应中需要额外配置和转移中出现的累积和泄露,环保安全,生产效率高。

[0034] 综上,本发明将三氟甲基苯、氯化剂以及特定的季铵盐相转移催化剂通过计量泵预热,按照特定参数进入连续流反应器混合反应后,再经过纯化制得产物间三氟甲基苄氯。该方法操作简便、选择性好、反应速率快、副产物少,制得的间三氟甲基苄氯收率和纯度优异,其中收率达98%以上,纯度达60%以上,显著提高了间三氟甲基苄氯的质量和产量。同时,本发明通过控制工艺参数,解决了反应过程中大量释放氯化氢气体,安全性差的问题。本发明生产过程中对环境友好、安全性高、成本低,放大生产时稳定,适于工业化放大生产。本发明合成方法因具备安全、高效、高质与低成本的特点,具有巨大的实际价值。

[0035] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0036] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

[0037] 图1为本发明反应路线图。

[0038] 图2为本发明连续流反应的流程图。

具体实施方式

[0039] 本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0040] 如图1和图2所示,本发明一种连续流合成间三氟甲基苄氯的方法,包括以下步骤:

[0041] S1、将甲醛溶解于三氟甲基苯配成有机溶液。

[0042] S2、将氯化剂、相转移催化剂(季铵盐类)加入到硫酸中溶解,配制成酸溶液。

[0043] S3、将S1中所述有机溶液通过计量泵1加入连续流预热器1中,将S2中所述酸溶液通过计量泵2加入连续流预热器2中,有机溶液与酸溶液升温至30-100℃后进入连续流反应器1中生成含间三氟甲基苄氯的混合反应液,经后处理得到间三氟甲基苄氯纯品。

[0044] 实施例1、本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0045] 步骤1:将三聚甲醛15.4g(甲醛计514mmol)溶解于三氟甲基苯50g(342mmol)中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0046] 步骤2:将氯磺酸43.8g(376mmol)和十六烷基三甲基溴化铵376mg(1.0mmol)溶解于98%硫酸13.7g(136.8mol)中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0047] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,

循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为6.67ml/min,设定计量泵2流速为5.33ml/min;

[0048] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0049] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到57.0g产物。

[0050] 所得到的产物为无色液体,GC纯度98.5%,收率85.6%。

[0051] 产物结构表征:¹H NMR (401MHz,Chloroform-d) δ7.67 (s,1H),7.59 (d,J=7.9Hz,2H),7.49 (t,J=7.7Hz,1H),4.63 (s,2H)。

[0052] 实施例2、本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0053] 步骤1:将三聚甲醛10.2g (甲醛计342mmol)溶解于三氟甲基苯50g (342mmol)中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0054] 步骤2:将氯磺酸43.8g (376mmol)和十六烷基三甲基溴化铵376mg (1.0mmol)溶解于98%硫酸13.7g (136.8mol)中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0055] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为6.65ml/min,设定计量泵2流速为5.35ml/min;

[0056] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0057] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到43.7g产物。

[0058] 所得到的产物为无色液体,GC纯度98.3%,收率65.7%。

[0059] 该产物结构表征同实施例1。

[0060] 实施例3、本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0061] 步骤1:将三聚甲醛15.4g (甲醛计514mmol)溶解于三氟甲基苯50g (342mmol)中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0062] 步骤2:将氯磺酸59.7g (514mmol)和十六烷基三甲基溴化铵376mg (1.0mmol)溶解于98%硫酸13.7g (136.8mol)中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0063] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为5.98ml/min,设定计量泵2流速为6.02ml/min;

[0064] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0065] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到46.6g产物。

[0066] 所得到的产物为无色液体,GC纯度98.6%,收率70.1%。

[0067] 该产物结构表征同实施例1。

[0068] 实施例4、本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0069] 步骤1:将三聚甲醛15.4g (甲醛计514mmol)溶解于三氟甲基苯50g (342mmol)中,配

制成混合溶液,连接计量泵1;

[0070] 步骤2:将氯磺酸43.8g (376mmol) 和十六烷基三甲基溴化铵376mg (1.0mmol) 溶解于98%硫酸13.7g (136.8mol) 中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0071] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为70℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为70℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为70℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为6.67ml/min,设定计量泵2流速为5.33ml/min;

[0072] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0073] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到50.0g产物。

[0074] 所得到的产物为无色液体,GC纯度98.9%,收率75.1%。

[0075] 该产物结构表征同实施例1。

[0076] 实施例5、本发明连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0077] 步骤1:将三聚甲醛15.4g (甲醛计514mmol) 溶解于三氟甲基苯50g (342mmol) 中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0078] 步骤2:将三氯化磷20.3g (148mmol) 和十六烷基三甲基溴化铵376mg (1.0mmol) 溶解于98%硫酸13.7g (136.8mol) 中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0079] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为8.57ml/min,设定计量泵2流速为3.43ml/min;

[0080] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0081] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到53.6g产物。

[0082] 所得到的产物为无色液体,GC纯度98.7%,收率80.5%。

[0083] 该产物结构表征同实施例1。

[0084] 结合实施例1-5可知:实施例1-5所得到的产品纯度均在98%以上,而且收率均高于现有技术放大50%的收率,其中实施例1和实施例5的工艺条件最佳,收率在80%以上。

[0085] 实施例6、本发明连续流放大生产间三氟甲基苄氯的方法

[0086] 步骤1:将三聚甲醛15.4kg (甲醛计514mol) 溶解于三氟甲基苯50kg (342mol) 中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0087] 步骤2:将三氯化磷20.3kg (148mol) 和十六烷基三甲基溴化铵376g (1.0mol) 溶解于98%硫酸13.7kg (136.8mol) 中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0088] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为8.57ml/min,设定计量泵2流速为3.43ml/min;

[0089] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0090] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到

55.6kg产物。

[0091] 所得到的产物为无色液体,GC纯度99.0%,收率83.5%。

[0092] 可见,本申请连续流放大生产间三氟甲基苄氯的方法放大生产后仍然可以快速反应,得到纯度和收率均很高的产品。

[0093] 对比例1、其他连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0094] 步骤1:将三聚甲醛15.4g(甲醛计514mmol)溶解于三氟甲基苯50g(342mmol)中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0095] 步骤2:将三氯化磷20.3g(148mmol)和十六烷基三甲基溴化铵376g(1.0mol)溶解于98%硫酸13.7g(136.8mol)中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0096] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为8.57ml/min,设定计量泵2流速为3.43ml/min;

[0097] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0098] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到33.3g产物。原料转化不完全。

[0099] 所得到的产物为无色液体,GC纯度97.5%,收率50%。

[0100] 此方法制备间三氟甲基苄氯的纯度和收率远低于本发明实施例制备方法。

[0101] 对比例2、其他连续流合成间三氟甲基苄氯的方法

[0102] 步骤1:将三聚甲醛15.4g(甲醛计514mmol)溶解于三氟甲基苯50g(342mmol)中,配制成混合溶液,连接计量泵1;

[0103] 步骤2:将三氯化磷20.3g(148mmol)和18-冠醚-6 264g(1.0mol)溶解于98%硫酸13.7g(136.8mol)中,配制成硫酸溶液,连接计量泵2;

[0104] 步骤3:设定连续流预热器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流预热器2,循环温度为50℃,并达到稳定;设定连续流反应器1,循环温度为50℃,并达到稳定;设定计量泵1流速为8.57ml/min,设定计量泵2流速为3.43ml/min;

[0105] 步骤4:同时开启计量泵1和计量泵2,运行180s后于储罐中收集、并以冰水淬灭流出的反应液;

[0106] 步骤5:运行完毕后,分液,收集有机相,于P=5mmHg,T=60℃减压精馏,得到33.0g产物。原料转化不完全。

[0107] 所得到的产物为无色液体,GC纯度97.5%,收率49%。

[0108] 此方法制备间三氟甲基苄氯的纯度和收率远低于本发明实施例制备方法。

[0109] 综上,本发明将三氟甲基苯、氯化剂以及特定的季铵盐相转移催化剂通过计量泵预热,按照特定参数进入连续流反应器混合反应后,再经过纯化制得产物间三氟甲基苄氯。该方法操作简便、选择性好、反应速率快、副产物少,制得的间三氟甲基苄氯收率和纯度优异,其中收率达98%以上,纯度达60%以上,显著提高了间三氟甲基苄氯的质量和产量。同时,本发明通过控制工艺参数,解决了反应过程中大量释放氯化氢气体,安全性差的问题。本发明生产过程中对环境友好、安全性高、成本低,放大生产时稳定,适于工业化放大生产。本发明合成方法因具备安全、高效、高质与低成本的特点,具有巨大的实际价值。



图1

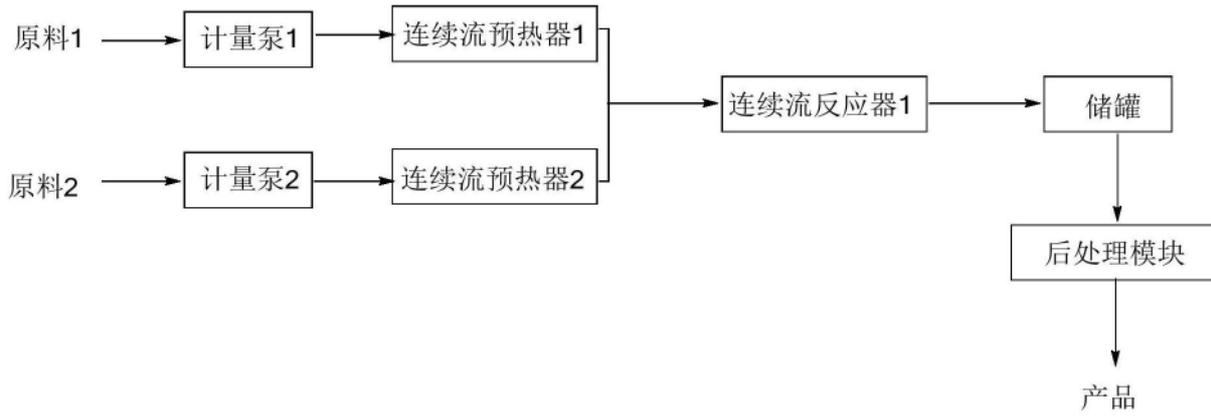


图2