



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104961629 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201510255681. 0

(22) 申请日 2015. 05. 19

(71) 申请人 烟台蓓丰医药科技有限公司

地址 265602 山东省烟台市开发区 F-12 小
区甬江三支路 6 号内 1-2 号

(72) 发明人 许凤军 刘剑 王谦 王艳伟
谭新 迟朝辉 王玉华 丁永静
曲海波 邵林 官贵文

(74) 专利代理机构 北京轻创知识产权代理有限
公司 11212

代理人 王澎

(51) Int. Cl.

C07C 39/27(2006. 01)

C07C 37/56(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种五氟苯酚的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种五氟苯酚的合成方法,以五氟苯乙酮为原料,用过硫酸盐作氧化剂,硫酸溶液作催化剂,冰醋酸作为溶剂,于常温、常压下反应得到五氟苯酚产品。本发明使用常温、常压、酸性反应条件,避免了现有技术中的高温、高压或碱性反应条件,有利于提高产品的品质,有利于工业化生产;同时,本发明的原料价格低廉易得,合成反应收率高,使产品的成本大大降低,创造较大的经济效益。

1. 一种五氟苯酚的合成方法,其特征在于,以五氟苯乙酮为原料,用过硫酸盐作氧化剂,硫酸溶液作催化剂,冰醋酸作为溶剂,于常温、常压下反应得到五氟苯酚产品。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,具体步骤如下:

(1) 以五氟苯乙酮为原料,加入溶剂冰醋酸和氧化剂过硫酸盐,搅拌均匀,降温至 $10 \sim 15^{\circ}\text{C}$,在 $1 \sim 2\text{h}$ 内滴加完催化剂硫酸溶液,滴加时保温 $10 \sim 40^{\circ}\text{C}$;

(2) 将步骤(1)得到的混合溶液在 $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 保温反应 $3 \sim 8\text{h}$,跟踪检测,至五氟苯乙酮反应完全为止;

(3) 向步骤(2)中的生成物中加入 $250 \sim 350\text{g}$ 水,搅拌 $15 \sim 30\text{min}$,用 500g 甲基叔丁基醚分两次萃取,合并萃取液,用水或饱和盐水淋洗至 pH 为 $5 \sim 7$,干燥,常压脱除溶剂,即得五氟苯酚产品。

3. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述的氧化剂过硫酸盐为过硫酸钾、过硫酸钠或过硫酸铵中的一种或两种以上。

4. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述的五氟苯乙酮与氧化剂过硫酸盐的用量摩尔比为 $1:(2 \sim 6)$ 。

5. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述的五氟苯乙酮与催化剂硫酸溶液的用量摩尔比为 $1:(1 \sim 4)$ 。

6. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述的五氟苯乙酮与冰醋酸的用量摩尔比为 $1:(8 \sim 20)$ 。

7. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述催化剂硫酸溶液的质量浓度为 $50 \sim 75\%$ 。

一种五氟苯酚的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种五氟苯酚的合成方法,属于医药化工领域。

背景技术

[0002] 五氟苯酚是一种重要的含氟酚类中间体,广泛用于医药、农药、液晶、高分子等化合物的合成领域。它的分子式为 C_6HF_5O ,是一种白色结晶体,易吸水,熔点为 $34 \sim 36^\circ C$,沸点为 $143^\circ C$ 。

[0003] 现有的文献报道中,五氟苯酚主要通过以下几种路线来合成:

[0004]



[0005] 路线 [1]: 取代基为卤原子,如氟原子、氯原子、溴原子等,在专利 CN102887817、FR1408501、GB887691、NL6505906、US3429935 和文献 J. Org. Chem. Vol. 56(26), 1991, 7350-7354 中都有相关的论述,通常是直接用碱在高温 ($\geq 175^\circ C$) 和高压釜内(或封管内)水解得到产品。本路线使用的原料除六氟苯不易得外,其余都能比较方便获取,操作简单。但是该路线具有如下不足:一方面高温高压对设备要求较高,另一方面芳环上其它的氟原子本身的活性也很高,在这么剧烈的条件下,极易发生多取代和脱氟反应,反应产生的杂质较多,为后续纯化增加了难度,不利于工业化生产。

[0006] 路线 [2]: 以五氟溴苯制取格氏试剂,然后滴入过氧化物(如叔丁基过氧化氢)进行氧化反应,收率为 $67.5\% \sim 77.1\%$,在专利 CN1847210 中有详细描述。本路线中使用了格氏方法,一方面格氏反应的成本较高,另一方面五氟溴苯格氏试剂的活性非常高,将如此高活性的化合物加到一种过氧化物中,反应几乎呈爆炸式反应,反应控制的难度很大,极易导致大量副产物的生成。在专利 CN1847210 中粗品纯度为 $87.1\% \sim 89.4\%$,不利于工业化生产。

[0007] 路线 [3]: 以五氟苯硼酸或五氟苯硼酸酯为原料,通过双氧水进行氧化,在专利 CN102718635、CN103420801 和文献 Tetrahedron Lett., Vol. 34, 1964, 2991-2993 中都有具体描述。该类反应具有反应纯度高的特点,但同时也存在原料昂贵不易得(五氟苯硼酸或五氟苯硼酸酯均需要以卤代五氟苯经格氏或锂代反应才能制取)的问题,难以工业化。

[0008] 路线 [4]: 以五氟苯基醚为原料,通过路易斯酸(如三氯化铝、三氟化硼等)或钨碳催化进行水解得到五氟苯酚,在专利 CN103787839 和文献 J. Chem. Soc., 1959, 2019-2021、Science, Vol127, 1958, 643-644 等中有论述。该法存在的问题主要是醚类的合成需要的条

件太苛刻,通常都是高温下与强碱反应,与路线 [1] 相似,这通常会引入芳环上其它的氟原子进行醚化和脱氟现象,因此产品的纯度及收率都不高,同时也需要专门的设备来进行纯化处理,不利于生产。

[0009] 此外,理论上五氟苯胺经重氮化反应也可以制备五氟苯酚,如路线 [5] 所示,现有期刊中暂未查到相关记载。与对氟苯胺经重氮化反应生成对氟苯酚类似,这种反应路线都存在着:重氮化会产生大量的含酸、含氮废水,不利于污水处理,路线 [5] 的缺点也与此类似,因此也不利于工业化生产。

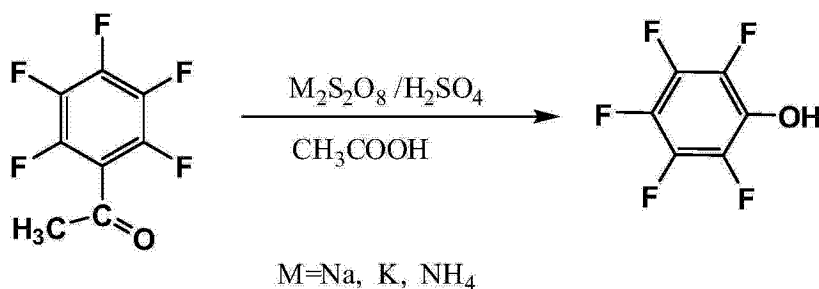
[0010] 总之,现有的几种五氟苯酚合成方法都存在原材料不易得、或反应条件苛刻、抑或副产物多等问题,亟需一种原材料价廉、反应条件温和的工业化合成五氟苯酚的方法。

发明内容

[0011] 本发明针对上述现有技术存在的不足,提供一种五氟苯酚的合成方法。

[0012] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:一种五氟苯酚的合成方法,以五氟苯乙酮为原料,用过硫酸盐作氧化剂,硫酸溶液作催化剂,冰醋酸作为溶剂,于常温、常压下反应得到产品,其反应方程式为:

[0013]



[0014] 上述合成方法的具体步骤如下:

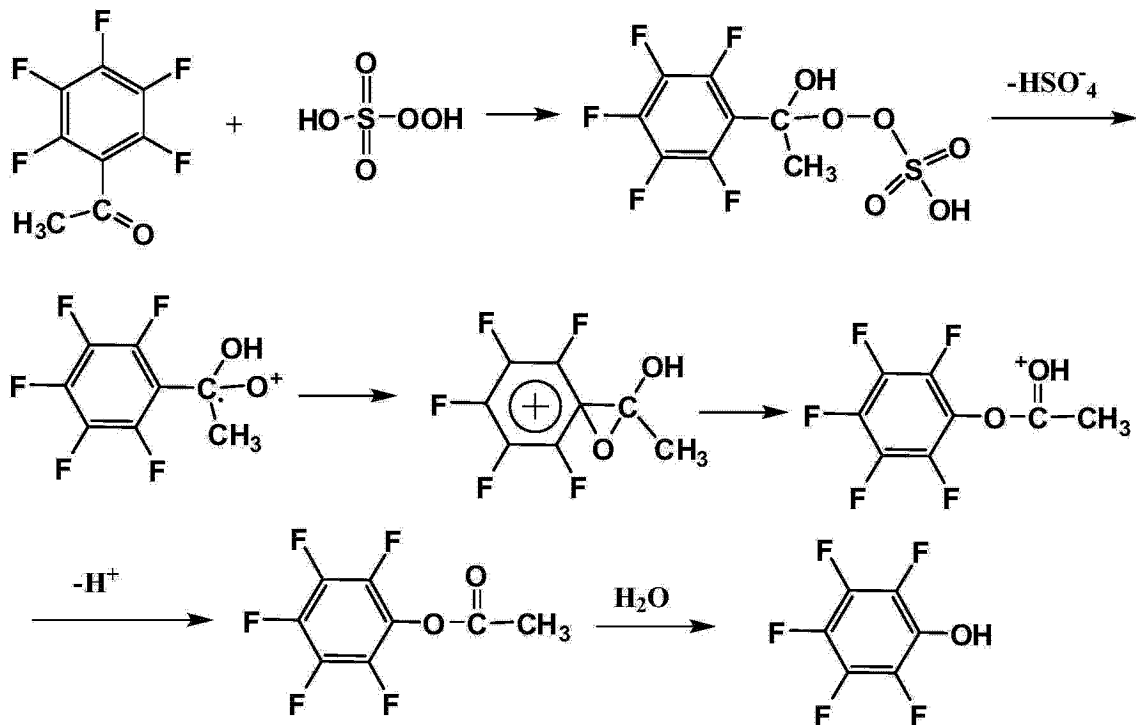
[0015] (1) 以五氟苯乙酮为原料,加入溶剂冰醋酸和氧化剂过硫酸盐,搅拌均匀,降温至 10 ~ 15℃,在 1 ~ 2h 内滴加完催化剂硫酸溶液,滴加时保温 10 ~ 40℃;

[0016] (2) 将步骤 (1) 得到的混合溶液在 10 ~ 60℃ 保温反应 3 ~ 8h,跟踪检测,至五氟苯乙酮反应完全为止;

[0017] (3) 向步骤 (2) 中的生成物中加入 250 ~ 350g 水,搅拌 15 ~ 30min,用 500g 甲基叔丁基醚分两次萃取,合并萃取液,用水或饱和盐水淋洗至中 pH 为 5 ~ 7,干燥,常压脱除溶剂,即得五氟苯酚产品。

[0018] 本发明的反应原理在于:以五氟苯乙酮为原料生产五氟苯酚,其反应历程为五氟苯乙酮与过硫酸反应,经 Bayer-Villiger 重排形成过硫酸酯,再在酸的作用后水解得到五氟苯酚,历程如下:

[0019]



[0020] 本发明的有益效果是：本发明使用常温、常压、酸性反应条件，避免了现有技术中的高温、高压或碱性反应条件，有利于提高产品的品质，有利于工业化生产；同时，本发明的原料价格低廉易得，合成反应收率高，使产品的成本大大降低，创造较大的经济效益。

[0021] 在上述技术方案的基础上，本发明还可以做如下改进。

[0022] 进一步，所述的氧化剂过硫酸盐为过硫酸钾、过硫酸钠或过硫酸铵中的一种或两种以上，优选为过硫酸钠或过硫酸铵。

[0023] 进一步，所述的五氟苯乙酮与氧化剂过硫酸盐的用量摩尔比为1:(2~6)，优选用量摩尔比为1:(3~5)。

[0024] 进一步，所述的五氟苯乙酮与催化剂硫酸溶液的用量摩尔比为1:(1~4)，优选用量摩尔比为1:(2~3)。

[0025] 进一步，所述的五氟苯乙酮与冰醋酸的用量摩尔比为1:(8~20)，优选用量摩尔比为1:(10~15)。

[0026] 进一步，所述催化剂硫酸溶液的质量浓度为50~75%，优选为55~70%。

[0027] 进一步，步骤(2)中所述的保温温度优选为10~40℃，反应时间优选为4~6h。

附图说明

[0028] 图1为本发明实施例1制得产品的质谱图；

[0029] 图2为本发明实施例1制得产品的红外谱图。

具体实施方式

[0030] 以下结合实例对本发明的原理和特征进行描述，所举实例只用于解释本发明，并非用于限定本发明的范围。

[0031] 实施例1

[0032] 在 2L 三口瓶中加入五氟苯乙酮 105 克 (0.5 摩尔)、冰醋酸 360 克 (6 摩尔) 和过硫酸铵 342 克 (1.5 摩尔), 搅拌, 降温至 10℃~15℃, 滴加质量浓度为 60% 的硫酸溶液 170 克 (1 摩尔), 滴加时控温 10℃~40℃, 约 1 小时滴完, 滴加完毕, 于 20℃~50℃ 保温反应 4~5 小时, GC 跟踪检测, 至五氟苯乙酮反应完全为止。保温毕, 加入 250 克水, 搅拌 15 分钟, 再用甲基叔丁基醚 500 克分 2 次萃取, 合并萃取液, 用饱和盐水洗至 pH 为 5~6, 用无水硫酸钠 50 克干燥 5 小时, 常压脱除溶剂, 得产品 85.7 克, 气相色谱纯度: 99.0%, 收率: 93.1%; 再减压蒸馏, 获产品 82.2 克, 气相色谱纯度: 99.7%, 收率: 89.4%, 熔点 34.5℃~35.2℃。

[0033] 图 1、图 2 分别为本实施例最终产品的质谱图和红外谱图。图中数据如下: GC-MS(EI, 70eV): m/z(%) = 184.0, 155.0, 136.0, 117.0, 86.0, 55.0;

[0034] IR(KBr): 3512, 3057, 2461, 2615(w), 1538, 1521, 1486, 1471, 1356, 1316, 1236, 998, 982, 663, 479cm⁻¹。

[0035] 实施例 2

[0036] 在 2L 三口瓶中加入五氟苯乙酮 105 克 (0.5 摩尔), 冰醋酸 300 克 (5.0 摩尔) 与过硫酸钠 595 克 (2.5 摩尔), 搅拌, 降温至 10℃~15℃, 滴加质量浓度为 60% 的硫酸溶液 85 克 (0.5 摩尔), 滴加时控温 10℃~40℃, 约 2 小时滴完, 滴加完毕, 于 20℃~50℃ 保温反应 6~7 小时, 跟踪检测, 至五氟苯乙酮反应完全为止。保温毕, 加入 250 克水, 搅拌 30 分钟, 再用甲基叔丁基醚 500 克分 2 次萃取, 合并萃取液, 用饱和盐水洗至 pH 至 5~6, 用无水硫酸钠 50 克干燥 5 小时, 常压脱除溶剂, 得产品 84.1 克, 气相色谱纯度: 98.6%, 收率: 91.4%; 再减压蒸馏, 获产品 79.6 克, 气相色谱纯度: 99.5%, 收率: 86.5%, 熔点 34.1℃~35.2℃。

[0037] 实施例 3

[0038] 在 2L 三口瓶中加入五氟苯乙酮 105 克 (0.5 摩尔), 冰醋酸 450 克 (7.5 摩尔) 与过硫酸铵 228 克 (1.0 摩尔), 搅拌, 降温至 10℃~15℃, 滴加质量浓度为 60% 的硫酸溶液 255 克 (1.5 摩尔), 滴加时控温 10℃~40℃, 约 2 小时滴完, 滴加完毕, 于 20℃~50℃ 保温反应 3~4 小时, GC 跟踪检测, 至五氟苯乙酮反应完全为止。保温毕, 加入 350 克水, 搅拌 30 分钟, 再用甲基叔丁基醚 500 克分 2 次萃取, 合并萃取液, 用水淋洗至中性, 用无水硫酸钠 50 克干燥 5 小时, 常压脱除溶剂, 得产品 88.0 克, 气相色谱纯度: 99.2%, 收率: 95.7%, 再减压蒸馏, 获产品 84.5 克, 气相色谱纯度: 99.6%, 收率: 91.8%, 熔点 34.6℃~35.3℃。

[0039] 实施例 4

[0040] 在 2L 三口瓶中加入五氟苯乙酮 105 克 (0.5 摩尔), 冰醋酸 600 克 (10 摩尔) 与过硫酸铵 684 克 (3.0 摩尔), 搅拌, 降温至 10℃~15℃, 滴加质量浓度为 60% 的硫酸溶液 340 克 (2.0 摩尔), 滴加时控温 10℃~40℃, 约 1.5 小时滴完, 滴加完毕, 于 20℃~50℃ 保温反应 3~4 小时, GC 跟踪检测, 至五氟苯乙酮反应完全为止。保温毕, 加入 250 克水, 搅拌 30 分钟, 再用甲基叔丁基醚 250 克 × 2 萃取, 合并萃取液, 用水淋洗至中性, 用无水硫酸钠 50 克干燥 5 小时, 常压脱除溶剂, 得产品 88.0 克, 气相色谱纯度: 99.2%, 收率: 95.7%; 再减压蒸馏, 获产品 84.5 克, 气相色谱纯度: 99.6%, 收率: 91.8%, 熔点 33.9℃~34.8℃。

[0041] 对比例

[0042] 在 1L 烧杯中依次加入水 210 克、氢氧化钠 17 克 (0.43 摩尔) 和碳酸钠 35 克 (0.33

摩尔), 搅拌至全溶后转移至高压釜里面, 再加入五氟溴苯 74.1 克 (0.3 摩尔) 和氧化亚铜 3.58 克 (0.025 摩尔), 密闭高压釜, 氮气置换 2 次, 缓慢升温至 140℃, 并在 140℃~150℃ 下反应 3 小时后冷却至室温, 将五氟苯酚钠物料倒出, 过滤, 将滤液用 63 克浓度为 30% 的盐酸在 15~20℃ 下酸化, pH 为 4~6, 酸化后, 用 250 克的甲基叔丁基醚分两次进行萃取, 合并有机相, 浓缩至干, 得到五氟苯酚粗品, GC 分析, 五氟苯酚的含量占 10%, 经过过柱分离, 五氟苯酚的收率为 5.8%。

[0043] 由四个实施例和对比例分析可以看出, 本发明使用的合成方法所需温度较低, 所用原料廉价易得, 且产物五氟苯酚的收率和纯度大大超出对比例。

[0044] 以上所述仅为本发明的较佳实施例, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

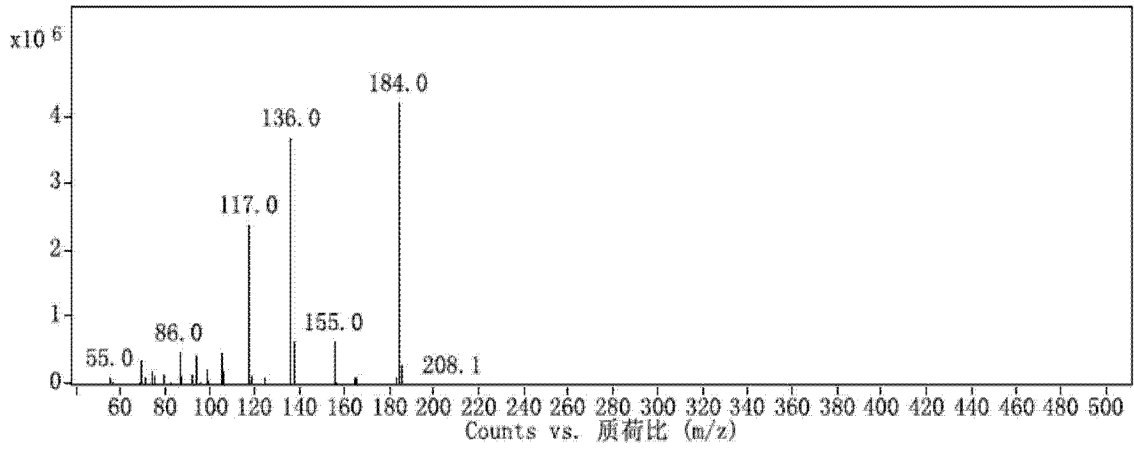


图 1

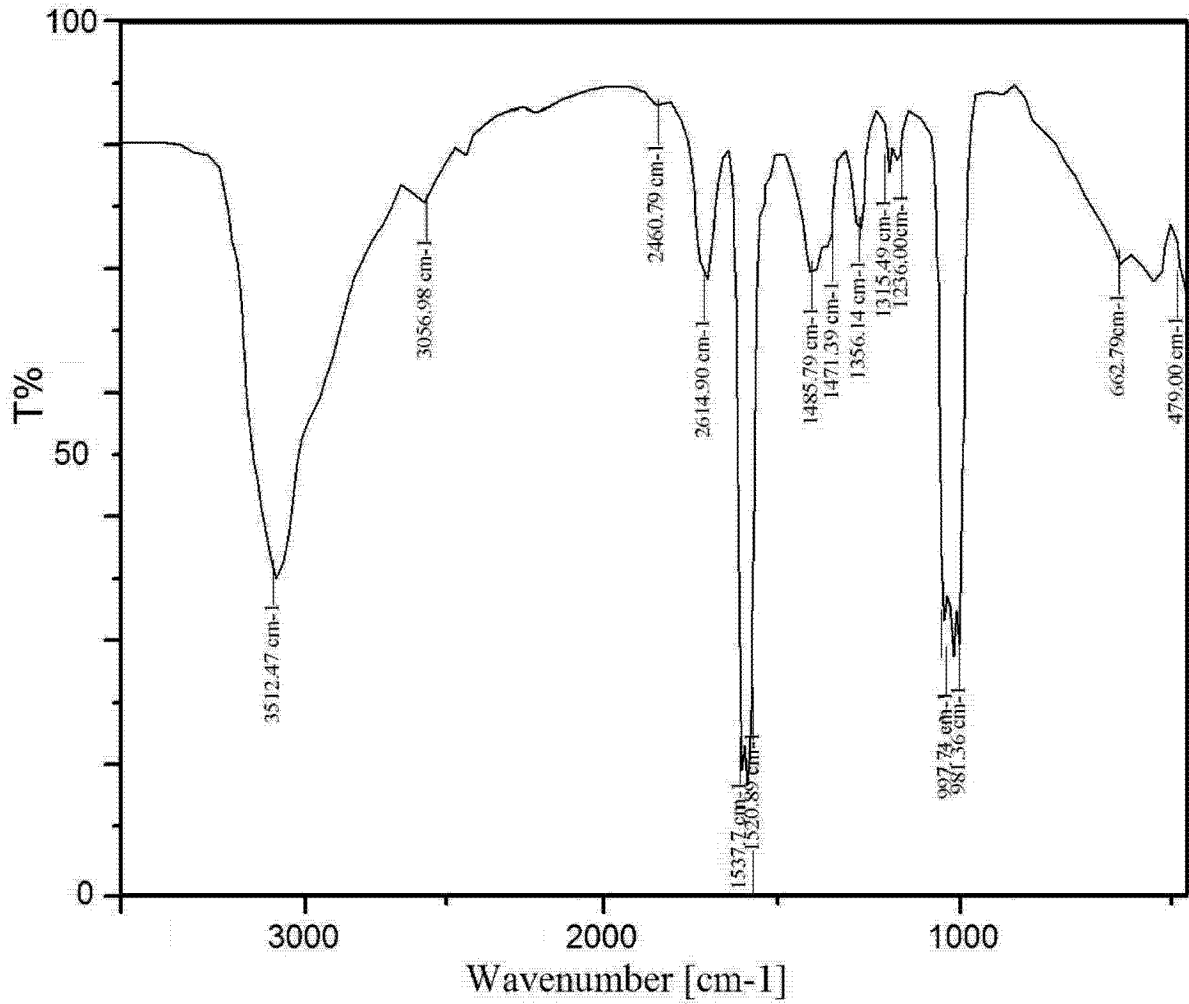


图 2