



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107141212 B

(45) 授权公告日 2020.12.22

(21) 申请号 201610125763.8

(22) 申请日 2016.03.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107141212 A

(43) 申请公布日 2017.09.08

(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

(72) 发明人 李世洪 程柯 王福雄

(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 49/80 (2006.01)

C07C 45/46 (2006.01)

(56) 对比文件

H.-B. Liu et al.. "Design and

synthesis of novel miconazole-based
ciprofloxacin hybrids as potential
antimicrobial agents", H.-B. Liu et al.,
Monatsh Chem, 第146卷, 第713-720页. 《Monatsh
Chem》. 2015, 第713-720页.

张天旭等. "三氯化铝系列催化剂在
Friedel-Crafts 酰基化反应中的应用进展", 张
天旭等, 第23卷第1期, 第57-62页. 《精细石油化
工》. 2006, 第23卷(第1期), 第57-62页.

Cheng-He Zhou et al.. Design,
synthesis and evaluation of clinafloxacin
triazole hybrids as a new type of
antibacterial and antifungal agents.
《Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters》. 2012, 第22卷第5363-5366页.

蒋云霞. 离子液体[bmim][Cl]/AlCl₃催化5-
氰基吡啶酰化反应. 《化学研究与应用》. 2015, 第
27卷(第5期), 第737-740页.

审查员 李瑶

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法

(57) 摘要

本发明属于有机合成领域,具体涉及2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法。本发明要解决的技术问题是现有方法的能耗较高,会产生大量的含三氯化铝的废水、有机废液,原料具有强烈的刺激性。发明解决上述技术问题的方案是提供一种2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,包括以下步骤:a、在室温条件下,向氟苯和离子液体中滴加氯乙酰氯;b、滴加完成后常温反应20~50分钟,蒸馏得到2-氯代-4'-氟苯乙酮。本发明提供的方法,工艺操作过程简单,易于实现工业化。

1.2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,包括以下步骤:

a、将氟苯和氯乙酰氯在离子液体中反应,得到2-氯代-4'-氟苯乙酮;

b、反应完全后,通过蒸馏的方式,直接从反应液中分离得到2-氯代-4'-氟苯乙酮;

步骤a所述的离子液体为[emim]Cl-0.5AlCl₃、[emim]Cl-0.67AlCl₃、[emim]Cl-0.75AlCl₃、[emim]Cl-0.8AlCl₃、[bmim]Cl-0.5AlCl₃、[bmim]Cl-0.67AlCl₃、[bmim]Cl-0.75AlCl₃、[bmim]Cl-0.8AlCl₃、[mmim]Cl-0.67AlCl₃、[pmim]Cl-0.67AlCl₃、[beim]Cl-0.67AlCl₃、[veim]Cl-0.67AlCl₃、[eim]Cl-0.67AlCl₃、[amim]Cl-0.67AlCl₃、[emmim]Cl-0.67AlCl₃、[mim]Cl-0.67AlCl₃或[eeim]Cl-0.67AlCl₃中的任意一种。

2.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:步骤a所述的反应温度为0~30℃。

3.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:步骤a所述氟苯与氯乙酰氯的摩尔比为1.01~1.03:1。

4.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:步骤a所述离子液体与氯乙酰氯的摩尔比为0.5:1。

5.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:步骤b所述反应完全为氟苯的转化率大于95%。

6.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:步骤b所述蒸馏为减压蒸馏。

7.根据权利要求6所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:所述减压蒸馏的温度为130℃,压力为10mmHg。

8.根据权利要求1所述的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,其特征在于:蒸馏后剩余的离子液体可以循环使用。

2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,具体涉及2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法。

背景技术

[0002] 2-氯代-4'-氟苯乙酮是一种重要的精细化工中间体,可以用于合成医药氟伐他汀、农药氟环唑等。

[0003] 传统合成2-氯代-4'-氟苯乙酮的方法,是以氟苯和氯乙酰氯在无水三氯化铝的催化作用下通过傅-克反应制得。该反应一般要在大过量的氟苯或者二氯乙烷等有机溶剂中进行,反应通常还需要在低温下进行,反应时间一般为1~2小时,反应结束后还需加入浓盐酸进行酸解才能得到最终的目标产物。该方法的缺点在于能耗较高,会产生大量的含三氯化铝的废水、有机废液;此外,2-氯代-4'-氟苯乙酮还具有强烈的刺激性,特别是催泪性,传统工艺在得到最终产品的过程中不可避免的要经历多次物料的转移,导致现场劳动条件差以及安全管控难度大。

发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是现有方法的能耗较高,会产生大量的含三氯化铝的废水、有机废液,以及产物具有强烈的刺激性而导致的安全、环保风险高的问题。

[0005] 发明解决上述技术问题的方案是提供一种2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,包括以下步骤:

[0006] a、将氟苯和氯乙酰氯在离子液体中反应,得到2-氯代-4'-氟苯乙酮;

[0007] b、反应完全后,通过蒸馏的方式,直接从反应液中分离得到2-氯代-4'-氟苯乙酮。

[0008] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述的离子液体为氯化铝型离子液体。所述的氯化铝型离子液体为[emim]Cl-0.5AlCl₃、[emim]Cl-0.67AlCl₃、[emim]Cl-0.75AlCl₃、[emim]Cl-0.8AlCl₃、[bmim]Cl-0.5AlCl₃、[bmim]Cl-0.67AlCl₃、[bmim]Cl-0.75AlCl₃、[bmim]Cl-0.8AlCl₃、[mmim]Cl-0.67AlCl₃、[pmim]Cl-0.67AlCl₃、[beim]Cl-0.67AlCl₃、[veim]Cl-0.67AlCl₃、[eim]Cl-0.67AlCl₃、[amim]Cl-0.67AlCl₃、[emmim]Cl-0.67AlCl₃、[mim]Cl-0.67AlCl₃或[eeim]Cl-0.67AlCl₃中的任意一种。

[0009] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述的反应温度为0~30℃。

[0010] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述氟苯与氯乙酰氯的摩尔比为1.01~1.03:1。

[0011] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述离子液体与氯乙酰氯的摩尔比为0.5:1。

[0012] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤b所述的反应完全为氟苯的转化率大于95%。在25℃左右的室温条件下反应时间一般为30分钟,如果温度降低,则适当延长反应时间即可。

[0013] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤b所述蒸馏为减压蒸馏。所述减压蒸

馏的温度为130℃,压力为10mmHg。

[0014] 作为本发明优选的技术方案,蒸馏后剩余的离子液体可以循环使用。

[0015] 本发明提供的2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,提高了反应的选择性和收率,且不需要使用无水三氯化铝,降低了成本和固废产生,反应条件更温和。同时,反应后处理采用直接减压蒸馏出产品的方式,避免了有机溶剂的使用以及刺激性产物的转料,且离子液体可重复使用,节约了成本,反应更加绿色环保。本发明提供的工艺操作过程简单,易于实现工业化。

具体实施方式

[0016] 2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法,包括以下步骤:

[0017] a、在0~30℃,向氟苯和离子液体中滴加氯乙酰氯,滴加完成后继续在0~30℃反应;

[0018] b、反应完全后,蒸馏得到2-氯代-4'-氟苯乙酮。

[0019] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述的离子液体为氯化铝型离子液体。所述的氯化铝型离子液体为[emim]Cl-0.5AlCl₃、[emim]Cl-0.67AlCl₃、[emim]Cl-0.75AlCl₃、[emim]Cl-0.8AlCl₃、[bmim]Cl-0.5AlCl₃、[bmim]Cl-0.67AlCl₃、[bmim]Cl-0.75AlCl₃、[bmim]Cl-0.8AlCl₃、[mmim]Cl-0.67AlCl₃、[pmim]Cl-0.67AlCl₃、[beim]Cl-0.67AlCl₃、[veim]Cl-0.67AlCl₃、[eim]Cl-0.67AlCl₃、[amim]Cl-0.67AlCl₃、[emmim]Cl-0.67AlCl₃、[mim]Cl-0.67AlCl₃或[eeim]Cl-0.67AlCl₃中的任意一种。

[0020] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述氟苯与氯乙酰氯的摩尔比为1.01~1.03:1。

[0021] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述离子液体与氯乙酰氯的摩尔比为0.5:1。

[0022] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤a所述的整个反应过程对温度不敏感,在0~30℃的温度下即可取得理想结果,不需要特别用于升温/降温的恒温装置,能耗和设备投资低。

[0023] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤b所述的反应完全为氟苯的转化率大于95%。

[0024] 上述2-氯代-4'-氟苯乙酮的制备方法中,步骤b所述蒸馏为减压蒸馏。所述减压蒸馏的温度为130℃,压力为10mmHg。

[0025] 作为本发明优选的技术方案,蒸馏后剩余的离子液体可以循环使用。

[0026] 本发明通过对比实验数据发现,氯化铝型的离子液体在反应的选择性和产品的收率上明显高于其他类型的离子液体,且氯化铝价格便宜,成本低廉,易于回收。

[0027] 实施例1

[0028] 在500mL的反应瓶中加入97g (1.01mol, 1.01eq) 的氟苯和206.6g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[emim]Cl-0.67AlCl₃,在室温条件下滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq),滴加完成后继续搅拌反应30分钟。中控氟苯基本消失,然后将反应液在10mmHg的压力下进行减压蒸馏,收集128℃~132℃的馏分,得到2-氯代-4'-氟苯乙酮169.3g,反应的选择性99.5%,含量99.5%,收率98.1%。

[0029] 实施例2

[0030] 在500mL的反应瓶中加入98g (1.02mol, 1.02eq) 的氟苯和220.7g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[bmim]Cl-0.67AlCl₃, 在0℃滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应1.5小时。中控氟苯基本消失, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮167.2g, 含量99.2%, 收率96.87%。

[0031] 实施例3

[0032] 在500mL的反应瓶中加入98g (1.02mol, 1.02eq) 的氟苯和199.6g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[mmim]Cl-0.67AlCl₃, 在30℃滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟。中控氟苯基本消失, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮166.8g, 含量99.3%, 收率96.65%。

[0033] 实施例4

[0034] 在500mL的反应瓶中加入98g (1.02mol, 1.02eq) 的氟苯和273.3g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[emim]Cl-0.75AlCl₃, 在室温条件下 (~25℃) 滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟。中控氟苯基本消失, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮168.8g, 含量99.3%, 收率97.8%。

[0035] 实施例5

[0036] 在500mL的反应瓶中加入98g (1.02mol, 1.02eq) 的氟苯和140g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[emim]Cl-0.5AlCl₃, 在室温条件下 (~25℃) 滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟。中控氟苯转化率超过95%, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮160.8g, 含量98.8%, 收率93.2%。

[0037] 实施例6

[0038] 在500mL的反应瓶中加入99g (1.03mol, 1.03eq) 的氟苯和235.5g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[emim]Cl-0.67FeCl₃, 在室温条件下 (~25℃) 滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮145.3g, 含量96.6%, 收率84.2%。

[0039] 实施例7

[0040] 在500mL的反应瓶中加入99g (1.03mol, 1.03eq) 的氟苯和209.6g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[emim]Cl-0.67ZnCl₂, 在室温条件下 (~25℃) 滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮129.1g, 含量92.3%, 收率74.8%。

[0041] 实施例8

[0042] 在500mL的反应瓶中加入98g (1.02mol, 1.02eq) 的氟苯和220.7g (0.5mol, 0.5eq) 的离子液体[i-bmim]Cl-0.67AlCl₃, 在室温条件下 (~25℃) 滴加氯乙酰氯113g (1mol, 1eq), 滴加完成后继续搅拌反应30分钟。中控氟苯转化率超过95%, 升温至130℃, 在10mmHg的条件下减压蒸馏得2-氯代-4'-氟苯乙酮152.8g, 含量97.3%, 收率88.6%。

[0043] 实施例9

[0044] 采用与实施例1相同的反应条件, 其他种类的离子液体的催化效果如表1所示:

[0045] 表1

	离子液体	产品收率	产品含量
[0046]	[emim]Cl-0.5AlCl ₃	93.2%	98.8%
	[bmim]Cl-0.5AlCl ₃	91.7%	98.4%
	[emim]Cl-0.75AlCl ₃	97.8%	99.3%
	[bmim]Cl-0.75AlCl ₃	97.4%	99%
	[emim]Cl-0.8AlCl ₃	96.7%	98.7%
	[bmim]Cl-0.8AlCl ₃	95.8%	98.4%
	[emim]Cl-0.67FeCl ₃	84.2%	96.6%
	[bmim]Cl-0.67FeCl ₃	83.9%	95.8%
	[emim]Cl-0.67ZnCl ₂	74.8%	92.3%
	[bmim]Cl-0.67ZnCl ₂	69.5%	91.1%
	[pmim]Cl-0.67AlCl ₃	94.2%	99.1%
	[beim]Cl-0.67AlCl ₃	93.9%	98.8%
	[veim]Cl-0.67AlCl ₃	91.2%	97.6%
	[i-bmim]Cl-0.67AlCl ₃	88.6%	97.3%
	[eim]Cl-0.67AlCl ₃	90.2%	96.7%
[ehmmim]Cl-0.67AlCl ₃	86.1%	95.5%	

	离子液体	产品收率	产品含量
[0047]	[amim]Cl-0.67AlCl ₃	91.7%	96.6%
	[mim]Cl-0.67AlCl ₃	91.8%	97.7%
	[emmim]Cl-0.67AlCl ₃	92.4%	97.9%
	[eeim]Cl-0.67AlCl ₃	93.5%	98.3%
	[i-pmim]Cl-0.67AlCl ₃	89.8%	97.1%

[0048] 对比例

[0049] 向反应釜中投入氟苯(1.05eq)、溶剂二氯乙烷(3倍氟苯质量)和无水三氯化铝(1.1eq),在-3℃~-1℃的条件下滴加氯乙酰氯(1eq),滴加完成后保温反应1h,加入浓盐酸进行酸解后分相,有机相再水洗至中性(约3~4次),浓缩即可。反应选择性98%,收率95%,产品含量98.5%。

[0050] 对比例与本发明方法的对比如表2所示:

[0051] 表2

	对比内容	对比例	实施例 1	对比结果
	氟苯用量	1.05eq	1.01eq	本发明的氟苯用量减少，成本降低
	二氯乙烷用量	3 倍氟苯质量	不使用	本发明不使用有机溶剂
	无水三氯化铝用量	1.1eq	不使用，离子液体可回收	本发明的三氯化铝用量降低，三废减少
	氯乙酰氯	1eq	1eq	氯乙酰氯用量相当
[0052]	反应温度	-3℃~-1℃	室温	本发明的反应温度为室温，反应更温和
	滴加完成保温时间	1h	0.5h	本发明的保温反应时间减少，为原来的一半
	浓盐酸酸解	使用	不使用	本发明无废水产生
	水洗有机相	3~4 次	不水洗	
	反应选择性	98%	99.5%	本发明的反应选择性提高
[0053]	产品收率	95%	98.1%	本发明的收率提高
	产品含量	98.5%	99.4%	本发明的含量提高

[0054] 本发明提供的工艺操作过程简单，易于实现工业化。