



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112939782 B

(45) 授权公告日 2022.09.30

(21) 申请号 201911268253.6	C07C 253/30 (2006.01)
(22) 申请日 2019.12.11	C07C 255/50 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07C 51/58 (2006.01)
申请公布号 CN 112939782 A	C07C 63/70 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.06.11	C07C 63/68 (2006.01)
(73) 专利权人 兰州康鹏威耳化工有限公司	(56) 对比文件
地址 730300 甘肃省兰州市兰州新区榆林	WO 2019158285 A1, 2019.08.22
河街336号	CN 1174546 A, 1998.02.25
(72) 发明人 曾原 赵子强 李桂云 华立新	CN 101503372 A, 2009.08.12
何立 袁云龙	JP S57197226 A, 1982.12.03
(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所(普通	JP S57197226 A, 1982.12.03
合伙) 31219	CN 107488098 A, 2017.12.19
专利代理师 严晨 许亦琳	张喜军 等. 相转移催化剂在芳香氟化反应
(51) Int. Cl.	中的应用.《化工管理》.2013,
C07C 201/12 (2006.01)	张喜军 等. 相转移催化剂在芳香氟化反应
C07C 205/12 (2006.01)	中的应用.《化工管理》.2013,
C07C 205/58 (2006.01)	审查员 皮静静

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

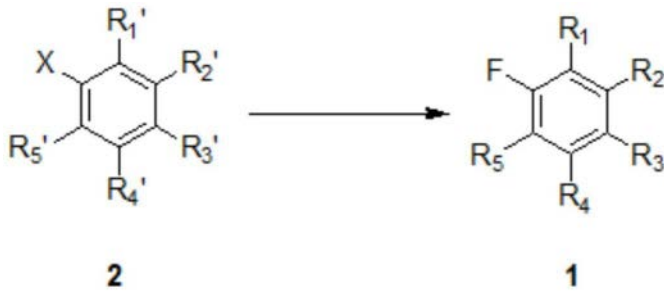
一种含氟芳基化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及有机合成领域,特别是涉及一种含氟芳基化合物的制备方法。本发明提供一种式1化合物的制备方法,包括:氟化反应:将式2化合物在相转移催化剂存在的条件下与碱金属氟化物反应制备获得式1化合物。本发明所提供的含氟芳基化合物的制备方法,反应体系中不包括溶剂,且相转移催化剂沸点较高,反应结束后精馏或短蒸时无溶剂干扰,蒸馏收率高,产品纯度好。

1. 一种式1化合物的制备方法,包括:

氟化反应:将式2化合物在相转移催化剂存在的条件下与碱金属氟化物反应制备获得式1化合物,反应方程式如下:



式1中, R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

R_2 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

R_4 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

R_5 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟;

式2中,X选自Cl、Br;

R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

R_2' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

R_4' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

R_5' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

且 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯、酰氟;

当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl或Br时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F;

当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自酰氯时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自酰氟;

当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自硝基、氰基、酰氟、H、F时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 保持不变;

所述相转移催化剂与式2化合物的重量比为0.1~3:1;

所述相转移催化剂选自18-冠醚-6、15-冠醚-5中的一种或多种的组合;

反应在无溶剂存在的条件下进行,反应温度为70~180℃,反应时间为3~10小时;

所述碱金属氟化物选自氟化钾和/或氟化钠;

反应的后处理包括:打浆、固液分离,所得液相物纯化即可制备获得式1化合物;

至少部分的液相物纯化所得残留物作为氟化反应中的相转移催化剂,残留物作为氟化反应中相转移催化剂的套用次数为5~12次。

2. 如权利要求1所述的式1化合物的制备方法,其特征在于,式1中, R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

R_2 选自H、F;

R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F；

R_4 选自H、F；

R_5 选自H、F；

且 R_1 、 R_3 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟；

式2中，X选自Cl；

R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F；

R_2' 选自H、Cl、F；

R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F；

R_4' 选自H、Cl、F；

R_5' 选自H、Cl、F；

且 R_1' 、 R_3' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯；

当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F；

当 R_1' 、 R_3' 各自独立地选自酰氯时，与其对应的 R_1 、 R_3 各自独立地选自酰氟；

当 R_1' 、 R_3' 各自独立地选自硝基、氰基、H、F时，与其对应的 R_1 、 R_3 保持不变；

当 R_2' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自H、F时，与其对应的 R_2 、 R_4 、 R_5 保持不变。

3. 如权利要求1所述的式1化合物的制备方法，其特征在于，所述碱金属氟化物与式2化合物的摩尔比为1~8:1。

4. 如权利要求1所述的式1化合物的制备方法，其特征在于，反应在无水条件下进行。

5. 如权利要求4所述的式1化合物的制备方法，其特征在于，所述纯化的方法具体包括重结晶和/或精馏。

6. 如权利要求5所述的式1化合物的制备方法，其特征在于，所述固液分离所得固相物包括碱金属卤化物。

一种含氟芳基化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,特别是涉及一种含氟芳基化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 含氟芳基化合物是一些农药、医药以及材料类等化合物的重要中间体。在芳香族化合物中引入氟原子后,可以显著改变化合物的理化性质,甚至可以使芳香族化合物产生许多新的、特殊的功能,如一些农药、医药等活性中间体引入氟原子后,可以显著增强其药效,作用时间也更持久。

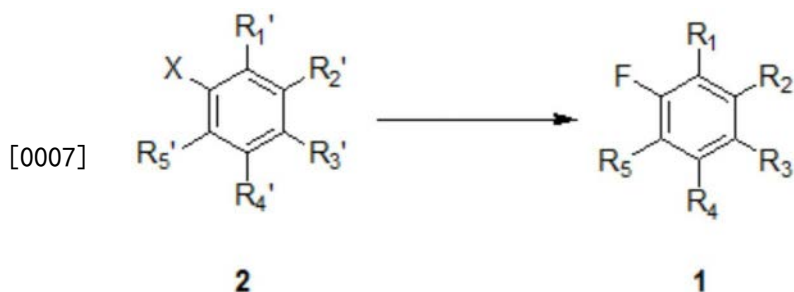
[0003] 含氟芳香族化合物主要有一下几种方法:1) 直接氟取代反应。使用氟气直接对芳烃进行氟化,一般是使用氮气或者氩气稀释氟气,在较低的温度下通入至芳烃的惰性溶剂中进行反应。由于氟气活性很高,直接氟化反应不易控制,副反应较多,且反应条件以及对反应设备的要求比较苛刻,所以使用氟气直接氟代反应制备含氟芳香族化合物的应用不多。2) Balz-Schiemann重氮化法。该方法是以芳香族伯胺为原料,通过亚硝酸重氮化使其生成芳胺重氮盐,重氮盐再与 HBF_2 反应生成不溶的氟硼酸重氮盐,氟硼酸重氮盐经干燥除水,加热分解生成含氟芳香族化合物。该方法加热重氮盐时分解产生大量的有毒气体,且分解时存在剧烈放热的风险,其应用受到很大局限。3) 卤交换氟代。该方法是使用碱金属氟化物(如 KF 、 NaF 、 CsF)与苯环上的其它卤素(氯、溴、碘)进行卤素交换。该方法一般使用高沸点溶剂如DMF、DMSO、NMP以及环丁砜作为反应溶剂,这些溶剂往往沸点与目标产物较为接近,实际生产中精馏分离产品时不易分离产品及溶剂,产品纯度难以提高,收率偏低,溶剂的回收套用存在一定的难度。

发明内容

[0004] 鉴于以上所述现有技术的缺点,本发明的目的在于提供一种含氟芳基化合物的制备方法,用于解决现有技术中的问题。

[0005] 为实现上述目的及其他相关目的,本发明提供一种式1化合物的制备方法,包括:

[0006] 氟化反应:将式2化合物在相转移催化剂存在的条件下与碱金属氟化物反应制备获得式1化合物,反应方程式如下:



[0008] 式1中, R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0009] R_2 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0010] R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

- [0011] R_4 选自硝基、氰基、酰氟、H、F；
- [0012] R_5 选自硝基、氰基、酰氟、H、F；
- [0013] 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟；
- [0014] 式2中，X选自Cl、Br；
- [0015] R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F；
- [0016] R_2' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F；
- [0017] R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F；
- [0018] R_4' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F；
- [0019] R_5' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F；
- [0020] 且 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯、酰氟；
- [0021] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl或Br时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F；
- [0022] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自酰氯时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自酰氟；
- [0023] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自硝基、氰基、酰氟、H、F时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 保持不变。
- [0024] 在本发明一些实施方式中，式1中， R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F；
- [0025] R_2 选自H、F；
- [0026] R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F；
- [0027] R_4 选自H、F；
- [0028] R_5 选自硝基、H、F；
- [0029] 且 R_1 、 R_3 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟；
- [0030] 式2中，X选自Cl；
- [0031] R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F；
- [0032] R_2' 选自H、Cl、F；
- [0033] R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F；
- [0034] R_4' 选自H、Cl、F；
- [0035] R_5' 选自H、Cl、F；
- [0036] 且 R_1' 、 R_3' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯；
- [0037] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F；
- [0038] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自酰氯时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自酰氟；
- [0039] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自硝基、氰基、H、F时，与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 保持不变。
- [0040] 在本发明一些实施方式中，反应在无溶剂存在的条件下进行。
- [0041] 在本发明一些实施方式中，所述碱金属氟化物选自氟化钾和/或氟化钠。
- [0042] 在本发明一些实施方式中，碱金属氟化物与式2化合物的摩尔比为1~8:1。
- [0043] 在本发明一些实施方式中，相转移催化剂选自冠醚，优选选自18-冠醚-6、15-冠

醚-5中的一种或多种的组合。

[0044] 在本发明一些实施方式中,相转移催化剂与式2化合物的重量比为0.1~3:1。

[0045] 在本发明一些实施方式中,反应在无水条件下进行。

[0046] 在本发明一些实施方式中,反应温度为70~180℃。

[0047] 在本发明一些实施方式中,反应的后处理包括:打浆、固液分离,所得液相物纯化即可制备获得式1化合物。

[0048] 在本发明一些实施方式中,所述纯化的方法具体包括重结晶和/或精馏。

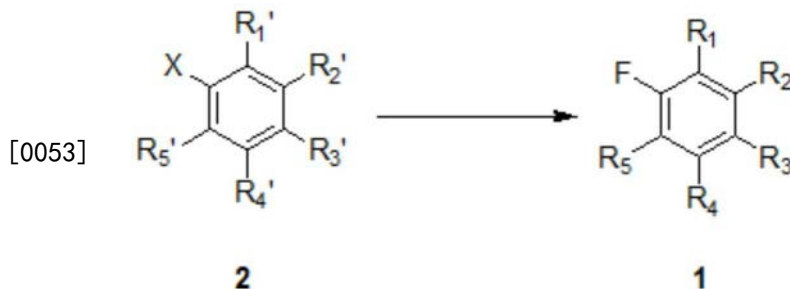
[0049] 在本发明一些实施方式中,至少部分的液相物纯化所得残留物作为氟化反应中的相转移催化剂。

[0050] 在本发明一些实施方式中,所述固液分离所得固相物包括碱金属卤化物。

具体实施方式

[0051] 为了使本发明的发明目的、技术方案和有益技术效果更加清晰,以下结合实施例对本发明进行进一步详细说明,熟悉此技术的人士可由本说明书所揭露的内容容易地了解本申请发明的其他优点及功效。

[0052] 本发明提供一种式1化合物的制备方法,可以包括:将式2化合物在相转移催化剂存在的条件下与碱金属氟化物反应制备获得式1化合物,反应方程式如下:



[0054] 式1中, R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0055] R_2 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0056] R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0057] R_4 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0058] R_5 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0059] 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟;

[0060] 式2中,X选自Cl、Br;

[0061] R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

[0062] R_2' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

[0063] R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

[0064] R_4' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

[0065] R_5' 选自硝基、氰基、酰氯、酰氟、H、Cl、Br、F;

[0066] 且 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯、酰氟。

[0067] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,所述反应通常为氟化反应,式2化合物芳环上的X基团在氟化反应中被转化为F,从而提供式1化合物。在上述氟化反应中,式2化合

物中的 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 基团所在的位点通常分别与反应产物式1化合物中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 基团所在的位点相对应。当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl或Br时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F;当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自酰氯时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自酰氟;当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自硝基、氰基、酰氟、H、F时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 保持不变。

[0068] 在本发明一优选的实施例中,式1中, R_1 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0069] R_2 选自H、F;

[0070] R_3 选自硝基、氰基、酰氟、H、F;

[0071] R_4 选自H、F;

[0072] R_5 选自硝基、H、F;

[0073] 且 R_1 、 R_3 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氟;

[0074] 式2中,X选自Cl;

[0075] R_1' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F;

[0076] R_2' 选自H、Cl、F;

[0077] R_3' 选自硝基、氰基、酰氯、H、Cl、F;

[0078] R_4' 选自H、Cl、F;

[0079] R_5' 选自H、Cl、F;

[0080] 且 R_1' 、 R_3' 中至少有一个基团为硝基、氰基、酰氯;

[0081] 当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自Cl时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自F;当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自酰氯时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自酰氟;当 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 各自独立地选自硝基、氰基、H、F时,与其对应的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 保持不变。

[0082] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,反应通常可以在无溶剂存在的条件下进行,即反应体系中除了所包括的式2化合物、碱金属氟化物、相转移催化剂以外,基本不含有其他用于分散上述物质的溶剂。本发明所提供的式1化合物的制备方法以芳基卤为原料,在相转移催化剂参与下与碱金属氟化物反应制备相应的含氟芳基化合物。反应结束以后,可以通过溶剂打浆、固液分离等后处理方法对反应产物进行处理,所得固相物中可以包括碱金属卤化物(例如,氯化钾、氯化钠等),从而可以回收副产物碱金属卤化物,所得液相物进一步纯化后即可制备获得式1化合物,纯化过程中所得釜残可以直接套用于氟化反应进行催化并且反应速度无明显变化。

[0083] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,所述碱金属氟化物可以选自氟化钾和/或氟化钠,碱金属氟化物的用量通常与底物的卤原子数有关,例如,碱金属氟化物的用量相对于式2化合物通常是基本等量或者过量的,再例如,碱金属氟化物与式2化合物的摩尔比可以为1~8:1、1~2:1、2~3:1、3~4:1、4~5:1、5~6:1、6~7:1、或7~8:1。

[0084] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,所述相转移催化剂通常具有合适的熔点,从而可以在反应中融化为液体,一方面可以相转移催化,另一方面也可以成为体系的溶剂起到良好的助溶效果,例如,所述相转移催化剂的熔点通常小于反应体系的反应温度,再例如,所述相转移催化剂的熔点通常可以 $\leq 50^\circ\text{C}$ 。当然在该温度下,相转移催化剂仍然具有相对较好的稳定性。所述相转移催化剂通常具有合适的沸点,从而可以在反应结束后精馏

或短蒸时避免干扰,提高产品收率和产品纯度,例如,所述相转移催化剂的沸点通常高于目标产物的沸点,再例如,所述相转移催化剂的沸点可以为110℃以上、或115℃以上。在本发明一具体实施例中,所述相转移催化剂可以选自冠醚等,具体可以是18-冠醚-6、15-冠醚-5。冠醚相对来说具有更好的热稳定性好,整个反应过程中无需补加,且还具有合适的熔点可以助溶。此外,冠醚沸点适中,一方面可以与产品有良好的区分度可以通过精馏分离产品,另一方面可以通过减压蒸馏回收冠醚。相转移催化剂的使用量对于本领域技术人员来说是可以被调整的,例如,所述相转移催化剂与式2化合物的重量比可以为0.1~3:1、0.1~0.3:1、0.3~0.5:1、0.5~1:1、1~1.5:1、1.5~2:1、2~2.5:1、或2.5~3:1,优选可以为0.5~1:1。

[0085] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,所述氟化反应通常可以在无水条件下进行,所述无水条件通常指反应体系中基本不含有水。本领域技术人员可选择合适的方法以提供无水的反应体系,例如,可以溶剂回流带水的方法,使反应体系中的水分含量合格,再例如,回流带水中所使用的溶剂可以是苯类溶剂、烷烃类溶剂等中的一种或多种的组合,具体可以是苯、甲苯、二甲苯、环己烷、己烷、庚烷、石油醚等中的一种或多种的组合。

[0086] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,氟化反应通常可以在加热条件下进行,具体可以是70~180℃、70~90℃、90~110℃、110~130℃、130~150℃、或150~180℃的温度条件,优选可以为130~150℃。本领域技术人员可根据反应进程适当调整反应时间,监测反应进程的方法对于本领域技术人员来说应该是已知的,例如可以是色谱法、核磁共振法等分析方法,通常来说,也可以以原料底物基本消失作为反应的终点,具体的反应时间可以是3~10小时。

[0087] 本发明所提供的式1化合物的制备方法中,反应的后处理包括:反应结束后打浆,固液分离,所得液相物纯化即可制备获得式1化合物。本领域技术人员可选择合适的溶剂对反应所得产物进行打浆处理,例如,打浆过程中所使用的溶剂通常可以是苯类溶剂、烷烃类溶剂、卤代烷烃类溶剂等中的一种或多种的组合,具体可以是苯、甲苯、二甲苯、环己烷、己烷、庚烷、石油醚、二氯甲烷、二氯乙烷等中的一种或多种的组合。

[0088] 所述后处理过程中,固液分离所得固相物中通常可以包括碱金属卤化物,所述碱金属卤化物通常与反应原料碱金属氟化物相对应,由于X选自Cl、Br,所述碱金属卤化物通常为碱金属氯化物和碱金属溴化物,进一步的,当碱金属氟化物选自氟化钾、氟化钠时,所生成的碱金属卤化物通常对应为钾的卤化物和钠的卤化物,例如,碱金属卤化物具体可以是氯化钾、溴化钾、氯化钠、溴化钠等中的一种或多种的组合。

[0089] 所述后处理过程中,对固液分离所得液相物进行纯化的方法具体可以包括重结晶和/或精馏等。纯化前,可以脱除溶剂,溶剂的脱除量通常可以是适量或者完全脱除,以便于后续纯化处理。精馏过程中,可以在合适的馏分温度收集获得目标产物,剩余的残留物中通常包括相转移催化剂,至少部分的残留物可以作为氟化反应中的相转移催化剂,从而实现相转移催化剂的回收套用。重结晶过程中,可以使用合适的溶剂对固液分离所得液相物进行重结晶,例如,可以是烷烃类溶剂、醇类溶剂、芳香烃类溶剂、酮类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂、水等,更具体可以是己烷、乙醇、甲醇、异丙醇、庚烷、甲苯、丙酮、水、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃等溶剂,重结晶将固相物分离后,剩余的残留物中通常包括相转移催化剂,至少部分的残留物可以作为氟化反应中的相转移催化剂,从而实现相转移

催化剂的回收套用。至少部分的液相物纯化所得残留物作为氟化反应中的相转移催化剂的套用次数通常可以为多次,具体可以为5~12次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、11次、或12次。

[0090] 所述后处理过程中,还可以包括,将至少部分的液相物纯化所得残留物进行纯化,以回收相转移催化剂。本领域技术人员可选择合适的方法对多次套用后的液相物纯化所得残留物(例如,精馏剩余的残留物、重结晶剩余的残留物等)中的相转移催化剂进行回收,例如,可以通过蒸馏回收相转移催化剂,实现了相转移催化剂的循环套用,单耗较低。

[0091] 本发明所提供的含氟芳基化合物的制备方法,反应体系中不包括溶剂,且相转移催化剂沸点较高,反应结束后精馏或短蒸时无溶剂干扰,蒸馏收率高,产品纯度好。另外,相转移催化剂除了起到催化作用以外,还可以对反应体系中的原料进行分散,从而可以有效提升氟化反应的反应速度,与常规四苯基溴化磷、四甲基氯化铵等相转移催化剂相比反应速度提升5倍以上,单位产能大幅提升;同时相转移催化剂(例如,冠醚等)热稳定性好,高温下不会发生降解等副反应,无需经常开釜补加相转移催化剂以推进反应。除此以外,所述制备方法反应速度快,体系焦油量少,反应结束后通过打浆、过滤操作即可得到较纯的副产物氯化钾或氯化钠,可以由专业回收公司回收,而传统工艺所得副产所含焦油较多,较难回收利用,大大减少了固废的产出,蒸馏、重结晶后处理的釜残中主要为冠醚,可以多次直接套用于氟化反应之中,大大降低了反应的原料成本及三废产出,多次套用后的蒸馏釜残可以通过短蒸回收冠醚,实现了冠醚的循环套用,单耗较低。与此同时冠醚沸点较高,较常规氟化溶剂相比(NMP,环丁砜等)与目标产物有良好的区分度,在精馏操作中可以方便地与产品分离,大幅提高了产品的纯度及分离收率。

[0092] 下面通过实施例对本申请的发明予以进一步说明,但并不因此而限制本申请的范围。

[0093] 实施例1

[0094] 2,4,5-三氟硝基苯的制备:

[0095] 加入350.0g 2,4-二氯-5-氟硝基苯、175.0g 18-冠-6和242.0g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至140~150℃反应5~10小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度-0.095Mpa,收集顶温90~110℃馏分,得到250.7g产品,HPLC纯度为99.0%,收率85.0%。

[0096] 釜残的套用:短蒸后得到釜残208g,向其加入350.0g 2,4-二氯-5-氟-硝基苯和242.0g无水氟化钾,加热至140~150℃反应5~10小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度-0.095Mpa,收集顶温90~110℃馏分,得到295.5g产品,HPLC纯度为纯度99.1%,收率88.0%。

[0097] 釜残重复套用于氟化反应,共可套用七次,相关套用的产品收率和产品纯度如表1所示。

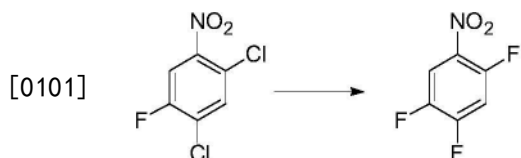
[0098] 表1

[0099]

套用次数	收率	纯度
1	92.2%	99.0%
2	90.1%	98.9%
3	91.2%	99.3%

4	88.8%	99.0%
5	88.3%	98.6%
6	87.8%	99.0%
7	86.9%	98.7%

[0100] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,得到151.6g 18-冠-6,纯度97.2%,回收率为86.3%。



[0102] 实施例2

[0103] 2,4,5-三氟苯腈的制备:

[0104] 加入380.0g 2,4-二氯-5-氟苯腈、95.0g 18-冠-6和290.5g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至120~130℃反应5~10小时,中控反应完全后降温,过滤,使用二甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收二甲苯3,真空度-0.095Mpa,收集顶温80~95℃馏分,得到289.0g产品,HPLC纯度99.2%,收率92.0%。釜残206g。 $H^1NMR(400MHz, CDCl_3)$: δ 6.75-6.82(m, 1H), δ 7.18-7.28(m, 1H)。

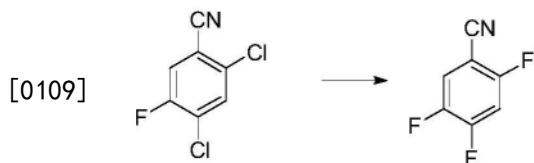
[0105] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用十次,相关套用的产品收率和产品纯度如表2所示。

[0106] 表2

[0107]

套用次数	收率	纯度
1	94.2%	98.7%
2	90.1%	99.4%
3	90.2%	98.8%
4	88.5%	99.0%
5	88.9%	98.6%
6	88.8%	99.2%
7	87.9%	98.7%
8	88.0%	98.5%
9	87.7%	98.8%
10	85.4%	98.9%

[0108] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 85.0g,纯度96.1%,回收率为90.0%。



[0110] 实施例3

[0111] 2,4,6-三氟苯甲酰氟的制备:

[0112] 加入965.0g 2,4,6-三氯苯甲酰氯、2895.0g 18-冠-6和1380.4g无水氟化钾至10L反应瓶中,加热至110~120℃反应10~15小时,中控反应完全后降温,过滤,使用二氯甲烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收二氯甲烷,真空度45~50mmHg精馏,收集顶温85~90℃馏分得到634.1g产品,HPLC纯度98.5%,收率90.0%。釜残2936.5g。 H^1 NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.48-6.62 (m, 2H)。

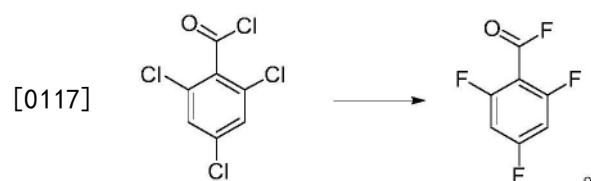
[0113] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用八次,相关套用的产品收率和产品纯度如表3所示。

[0114] 表3

[0115]

套用次数	收率	纯度
1	93.2%	98.7%
2	92.1%	99.4%
3	93.2%	98.8%
4	88.5%	98.5%
5	88.9%	98.6%
6	86.7%	99.2%
7	86.9%	98.7%
8	87.0%	99.2%

[0116] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 2547.6g,回收率为88.0%。



[0118] 实施例4

[0119] 4-氟硝基苯的制备:

[0120] 加入360.0g 4-氯硝基苯、36.0g 18-冠-6和172.6g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至140~150℃反应3~5小时,中控反应完全后降温,过滤,使用二氯乙烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收二氯乙烷,真空度45~50mmHg蒸馏,收集顶温75~80℃馏分得到293.4g产品,收率91.0%,HPLC纯度98.8%,釜残38.6g。

[0121] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用八次,相关套用的产品收率和产品纯度如表4所示,

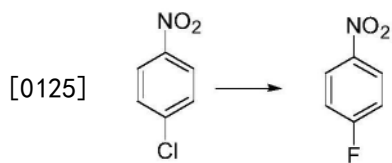
[0122] 表4

[0123]

套用次数	收率	纯度
1	93.8%	98.7%
2	93.1%	99.4%
3	93.2%	98.4%
4	89.5%	99.3%
5	88.9%	99.6%

6	86.6%	99.2%
7	87.5%	98.7%
8	87.0%	99.0%

[0124] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 29.6g,回收率为82.2%。



[0126] 实施例5

[0127] 2,4-二氟硝基苯的制备:

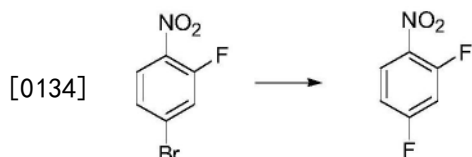
[0128] 加入360.0g 2-氟-4-溴硝基苯、360.0g 15-冠-5和123.6g无水氟化钠至1L反应瓶中,加热至150~160℃反应3~5小时,中控反应完全后降温,过滤,使用环己烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收环己烷,真空度45~50mmHg蒸馏,收集顶温70~75℃馏分得到234.3g产品,收率90.0%,HPLC纯度99.2%。釜残386.1g。

[0129] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用八次,相关套用的产品收率和产品纯度如表5所示。

[0130] 表5

套用次数	收率	纯度
1	93.4%	99.7%
2	93.1%	99.4%
3	93.2%	98.8%
4	89.9%	99.3%
5	88.9%	98.6%
6	88.6%	98.2%
7	88.5%	99.7%
8	85.0%	98.3%

[0133] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温110~120℃馏分,回收15-冠-5 315.0g,回收率为87.5%。



[0135] 实施例6

[0136] 2,4,6-三氟苯甲酰氟的制备:

[0137] 加入500.0g 2,4-二氟-6-氯苯甲酰氟、150.0g 18-冠-6和194.1g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至70-90℃反应3~5小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤

饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度45~50mmHg精馏,收集顶温85~90℃馏分得到422.0g产品,收率92.2%,HPLC纯度98.6%。釜残168.2g。

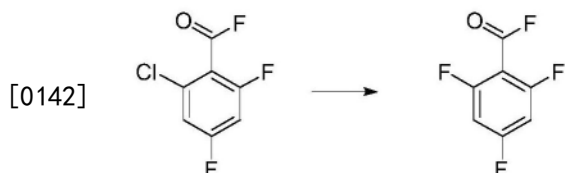
[0138] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用十二次,相关套用的产品收率和产品纯度如表6所示。

[0139] 表6

[0140]

套用次数	收率	纯度
1	93.8%	99.0%
2	93.0%	99.4%
3	91.2%	98.8%
4	88.9%	98.3%
5	88.9%	98.6%
6	88.6%	98.2%
7	88.5%	99.7%
8	85.0%	98.3%
9	87.6%	98.8%
10	88.5%	98.4%
11	85.0%	98.6%
12	85.4%	98.4%

[0141] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 140.0g,回收率为93.3%。



[0143] 实施例7

[0144] 五氟苯腈的制备:

[0145] 加入500.0g五氯苯腈、1500.0g 18-冠-6和633.0g无水氟化钾至3L反应瓶中,加热至160~180℃反应15~20小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度45~50mmHg精馏,收集顶温100~110℃馏分得到298.2g产品,收率85.0%,HPLC纯度99.0%。釜残1560.2g。

[0146] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用十次,相关套用的产品收率和产品纯度如表7所示。

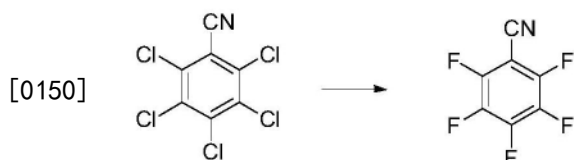
[0147] 表7

[0148]

套用次数	收率	纯度
1	88.8%	99.2%
2	87.0%	99.0%
3	87.2%	98.8%
4	88.0%	98.8%

5	86.9%	98.6%
6	86.6%	98.5%
7	85.5%	98.7%
8	86.0%	98.3%
9	87.6%	98.8%
10	83.5%	97.9%

[0149] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 1350.0g,回收率为90.0%。



[0151] 实施例8

[0152] 2,4-二氟5-硝基苯腈的制备:

[0153] 加入400.0g 2-氟-4-氯-5-硝基苯腈、400.0g 18-冠-6和194.1g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至70~85℃反应5~8小时,中控反应完全后降温,过滤,使用二氯甲烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收二氯甲烷,真空度45~50mmHg精馏,收集顶温125~130℃馏分得到316.5g产品,收率86.2%,HPLC纯度99.0%。釜残268.2g。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.22 (m, 2H), δ 8.45-8.53 (m, 2H)。

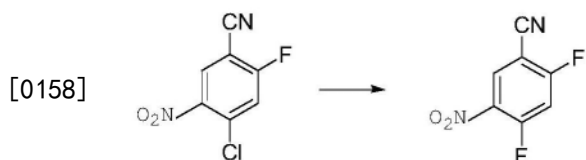
[0154] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用七次,相关套用的产品收率和产品纯度如表8所示。

[0155] 表8

[0156]

套用次数	收率	纯度
1	85.8%	98.9%
2	91.1%	99.4%
3	92.2%	98.4%
4	88.5%	99.0%
5	88.9%	98.6%
6	85.6%	99.2%
7	83.5%	99.1%

[0157] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 350.0g,回收率为87.5%。



[0159] 实施例9

[0160] 4,5-二氟邻苯二甲酰氟的制备:

[0161] 加入360.0g 4,5-二氯邻苯二甲酰氯、100.0g 15-冠-5和384.6g无水氟化钠至1L

反应瓶中,加热至110~130℃反应6~15小时,中控反应完全后降温,过滤,使用己烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收己烷,真空度25~30mmHg蒸馏,收集顶温85~95℃馏分得到221.6g产品,收率81.2%,HPLC纯度99.0%。釜残113.6g。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.98-8.12 (m, 2H)。

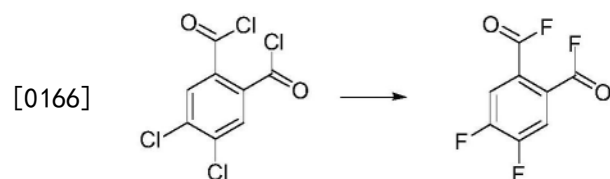
[0162] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用九次,相关套用的产品收率和产品纯度如表9所示。

[0163] 表9

[0164]

套用次数	收率	纯度
1	80.2%	99.3%
2	87.1%	99.2%
3	86.2%	98.8%
4	87.5%	99.0%
5	86.9%	98.6%
6	85.8%	98.2%
7	83.9%	98.7%
8	80.0%	98.8%
9	78.4%	98.0%

[0165] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温110~120℃馏分,回收15-冠-5 87.0g,回收率为87.0%。



[0167] 实施例10

[0168] 2,4-二氟-5-硝基苯甲酰氟的制备:

[0169] 加入400.0g 2-氯-4-溴-5-硝基苯甲酰氯、200.0g 18-冠-6和311.0g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至130~150℃反应6~8小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度25~30mmHg精馏,收集顶温90~95℃馏分得到226.7g产品,收率82.6%,HPLC纯度99.0%。釜残223.1g。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.28 (m, 1H), δ 8.75-8.82 (m, 1H)。

[0170] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用六次,相关套用的产品收率和产品纯度如表10所示。

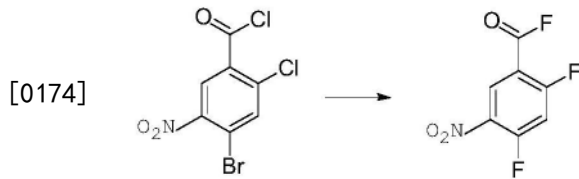
[0171] 表10

[0172]

套用次数	收率	纯度
1	86.2%	99.0%
2	86.1%	98.9%
3	85.2%	98.6%
4	86.8%	99.0%

5	83.3%	98.6%
6	80.8%	98.0%

[0173] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 187.0g,回收率为93.5%。



[0175] 实施例11

[0176] 2,3-二氟-6-硝基苯腈的制备:

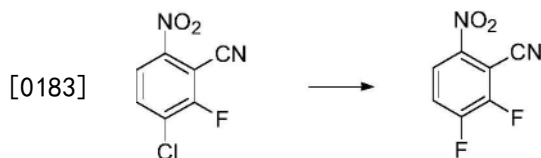
[0177] 加入360.0g 2-氟-3-氯-6-硝基苯腈、400.0g 18-冠-6和125.2g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至100~105℃反应5~8小时,中控反应完全后降温,过滤,使用庚烷打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收庚烷,真空度15~20mmHg蒸馏,收集顶温95~100℃馏分得到268.3g产品,收率81.2%,HPLC纯度99.0%。釜残436.6g。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.88 (m, 1H), δ 8.26-8.38 (m, 1H)。

[0178] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用六次,相关套用的产品收率和产品纯度如表11所示。

[0179] 表11

套用次数	收率	纯度
1	84.2%	99.0%
2	83.1%	98.8%
3	82.2%	98.9%
4	83.1%	99.0%
5	81.3%	98.6%
6	76.8%	98.5%

[0182] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 387.0g,回收率为96.5%。



[0184] 实施例12

[0185] 2,4-二氟-1,3,5-三硝基苯的制备:

[0186] 加入282.0g 2,4-二氯-1,3,5-三硝基苯、282.0g 18-冠-6和133.6g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至70~75℃反应5~8小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,所得釜残以乙醇重结晶即可得186.8g产品,收率75.1%,

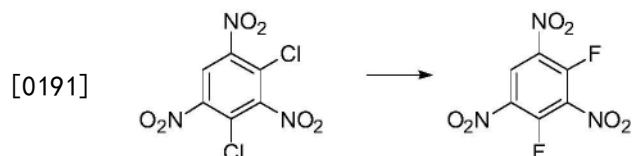
HPLC纯度98.0%。结晶母液浓缩后得釜残302.9g。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.50-9.62 (m, 1H)。

[0187] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用五次,相关套用的产品收率和产品纯度如表12所示。

[0188] 表12

套用次数	收率	纯度
1	76.2%	98.0%
2	86.1%	98.9%
3	85.2%	98.6%
4	86.8%	99.0%
5	83.3%	97.6%

[0190] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 241.0g,回收率为85.5%。



[0192] 实施例13

[0193] 2,4-二氟-1,5-二硝基苯的制备:

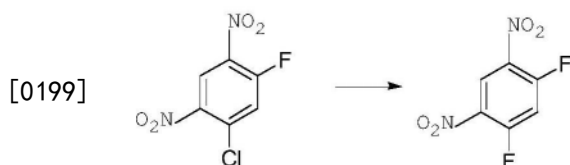
[0194] 加入300.0g 2-氟-4-氯-1,3,5-三硝基苯、300.0g 18-冠-6和102.7g无水氟化钾至1L反应瓶中,加热至100~105℃反应3~6小时,中控反应完全后降温,过滤,使用甲苯打浆滤饼,合并有机相,短蒸回收甲苯,真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温90~100℃馏分得到221.0g产品,收率79.6%,HPLC纯度99.0%。釜残316.4g。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.38 (m, 1H), δ 8.86-8.98 (m, 1H)。

[0195] 釜残的套用以及回收方案可参照实施例1进行,共可套用五次,相关套用的产品收率和产品纯度如表13所示。

[0196] 表13

套用次数	收率	纯度
1	85.2%	99.0%
2	85.1%	98.7%
3	85.2%	99.3%
4	84.8%	99.0%
5	80.3%	98.6%
6	77.8%	98.8%

[0198] 釜残中冠醚的回收:将套用多次后的釜残于真空度2~3mmHg蒸馏,收集顶温130~140℃馏分,回收18-冠-6 261.0g,回收率为87.0%。



[0200] 实施例14

[0201] 2,4,5-三氟硝基苯的制备:

[0202] 加入350.0g 2,4-二氯-5-氟硝基苯、700.0g环丁砜和242.0g无水氟化钾至2L反应瓶中,加热至140~150℃反应,每三小时开瓶塞添加3.5g四甲基氯化铵,气相色谱中控反应,约30h达到反应终点,共使用四甲基氯化铵38.5g。短蒸蒸出产品及环丁砜混合溶剂,釜残为氯化钾、氟化钾及焦油混合固体,颜色为黑灰色,作为固废处理。短蒸馏分再以精馏塔进行纯化,得到200.7g产品,纯度97.4%,收率68.1%。

[0203] 本实施例为实施例1的对照反应,采用常规氟化方法进行,即使用环丁砜为反应溶剂,四甲基氯化铵为相转移催化剂进行氟化反应。反应中需多次开盖补加相转移催化剂,并且由于产品与环丁砜较难分离,产品纯度及收率均显著降低,同时反应产生的大量无机盐与焦油混合固废无法回收利用。

[0204] 综上所述,本发明有效克服了现有技术中的种种缺点而具高度产业利用价值。

[0205] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效,而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下,对上述实施例进行修饰或改变。因此,举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变,仍应由本发明的权利要求所涵盖。