

文章编号: 1005—8893 (2003) 04—0015—02

2, 3, 4—三氟硝基苯的合成改进

高国生¹, 王 荣², 何 江³, 于广锋³

(1. 江苏工业学院 科技处, 江苏 常州 213016; 2. 中石化江阴分公司, 江苏 江阴 214429; 3. 扬中市实验化工厂 研究所, 江苏 扬中 212219)

摘要: 介绍了用2, 4—二氯—3—氟硝基苯与氟化钾经卤素置换反应合成2, 3, 4—三氟硝基苯的方法, 讨论了2, 4—二氯—3—氟硝基苯的合成条件—水分、催化剂、反应温度等因素对反应收率的影响, 用高沸点的环丁砜代替原来的二甲基亚砜作溶剂, 用苯脱除反应介质中的水分, 确保反应在无水体系中进行, 单步收率达到78.1%, 总收率提高到55.3%。

关键词: 2, 3, 4—三氟硝基苯; 环丁砜; 氟化反应

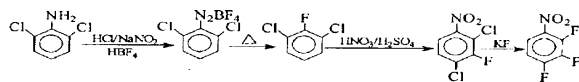
中图分类号: O 625.21

文献标识码: A

2, 3, 4—三氟硝基苯 (2, 3, 4—Trifluoronitrobenzene) 是合成抗菌药物的重要中间体, 国内主要用于合成新一代氟喹诺酮类抗菌药氟嗉酸、洛美沙星、氟罗沙星等, 国外已用它作为原料合成新一代的抗菌药物左氧氟沙星^[1]。2, 3, 4—三氟硝基苯的主要生产方法^[2]是由2, 6—二氯苯胺为原料, 经过重氮化、热分解、硝化、氟化反应合成, 4步反应总收率为42.5%。决定反应总收率最关键步骤为氟化反应, 文献[2]中采用2, 4—二氯—3—氟硝基苯和氟化钾在二甲基亚砜溶剂中反应, 收率为60%, 本文研究了2, 3, 4—三氟硝基苯的合成条件优化, 用高沸点的环丁砜代替原来的二甲基亚砜作溶剂, 用苯脱除反应介质中的水分, 确保反应在无水体系中进行, 使单步收率达到78.1%, 从而使总收率提高到55.3%。

1 实验部分

1.1 合成路线



1.2 操作步骤

将环丁砜 (550 mL)、KF (166 g, 2.78 mol)、苯 (100 mL) 搅拌升温回流, 脱除原料中的所有水分, 减压蒸馏除苯, 于150℃加入2, 4—二氯—3—氟硝基苯 (200 g, 0.94 mol), 升温至190~195℃反应4.5 h, 减压蒸馏出粗品, 再减压蒸馏收集92~94℃/0.00263 MPa的馏份, 得2, 3, 4—三氟硝基苯 (131.6 g, 78.1%), 经气相色谱分析含量为99.06%。

1.3 分析方法

采用气相色谱, 用面积归一法计算产品含量。

SP—6800 气相色谱仪; FID 检测器; 汽化室温度 240℃; 柱温: 160℃; 石英毛细管柱: ϕ 0.54 mm×30 m, 固定液 SE—30; 载气: 高纯 N₂ 30 mL/min。

2 结果与讨论

2.1 水分对反应的影响

卤素置换反应需要在无水条件下进行, 反应过程中如存在水会减少收率及产生不良副反应。实验

* 收稿日期: 2003—07—02

作者简介: 高国生 (1964—), 男, 江苏常州人, 研究生毕业, 主要从事化工、高分子材料研究。

原料经检测环丁砜中含水 0.5%, KF 中含水 0.3%, 如不经过脱水处理, 按照上述实验方法只得到产物 2, 3, 4-三氟硝基苯 104 kg, 本研究根据共沸蒸馏的原理, 利用苯带出反应物中的水分, 收率大大提高, 因而原料中的水分对反应收率的影响很大, 通过苯共沸蒸馏可以脱除原料中的水分。

2.2 催化剂对反应的影响

根据文献 [3, 4] 报道, 在氟化反应中加入了催化剂, 该催化剂为季铵卤化物。本文用 4% 四丁基溴化铵、8% 四丁基溴化铵、4% 十二烷基苄基溴化铵、8% 十二烷基苄基溴化铵和未加催化剂做了五组平行实验, 反应的结果基本相同, 主要是因为季铵卤化物催化剂在高温时易分解, 因而催化剂对反应影响不大, 所以本反应未加入催化剂。

2.3 反应温度对反应的影响

改变反应温度, 重复上述实验, 在 I (180 ~ 185 °C)、II (190 ~ 195 °C)、III (200 ~ 205 °C) 的反应温度下, 通过气相色谱跟踪反应进程, 实验控制 2, 4-二氯-3-氟硝基苯 < 0.2% 时为反应终点。若到达反应终点, 不立即停止反应, 会产生脱卤、脱硝基等其他副反应, 极易发生爆炸。因而当 2, 4-二氯-3-氟硝基苯 < 0.2% 时, 应立即停止反应。但不同温度下到达反应终点的时间不同, 分别为 9 h、4.5 h 和 80 min, 条件 I 的反应时间过长, 条件 III 反应速度过快, 收率稍低, 工业生产上也较难准确及时跟踪分析, 所以本反应选择

190 ~ 195 °C 的反应温度。

2.4 优化条件在工业生产中的应用

工厂原来采用文献 [2] 生产 2, 3, 4-三氟硝基苯, 反应收率低, 产品质量受原料和水分影响很大, 后来采用上述优化条件, 已连续稳定的生产了半年, 产品质量稳定, 中控简单, 收率高, 产生了很好的经济效益和社会效益。

3 结 论

- ① 反应体系中的水份对卤置换反应影响较大;
- ② 本研究采用高沸点、非质子化、极性溶剂环丁砜代替原来的二甲基亚砜, 在较高的反应温度 190 ~ 195 °C 下, 未采用催化剂, 氟化收率达到 78.1%, 比原来的 60% 有了很大的提高。

参考文献:

- [1] 苗华, 郭惠元. 左氟沙星合成路线图解 [J]. 中国医学工业杂志, 1994, 25 (4): 185-188.
- [2] 徐克勋. 精细有机化工原料及中间体手册 [M]. 北京, 化学工业出版社, 1999. 3-343.
- [3] KUNZ. Preparation of 2-fluoronitrobenzene [P]. USP: 4069262, 1978-01-17.
- [4] TULL. Solid-liquid Phase Transfer Catalysis Improved Method of Preparing 2, 4-difluoroaniline [P]. USP: 4140719, 1979-02-20.
- [5] 朱红星, 陈海群. 硼酸酯化法合成水杨醇制备水杨醛的工艺研究 [J]. 2000, 12 (4): 15-17.

Improvement of Synthesis of 2, 3, 4-Trifluoronitrobenzene

GAO Guo-sheng¹, WANG Rong², HE Jiang³, YU Guang-feng³

(1. Office of Science and Technology, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213016, China; 2. Jiangyin Branch of Sino Petrochemical Corporation, Jiangyin 214429, China; 3. Institute of Yangzhong City Experiment Chemical Factory, Yangzhong 212219, China)

Abstract: 2, 3, 4-trifluoronitrobenzene was synthesized from 2, 4-dichloro-3-fluoronitrobenzene and potassium fluoride via halogen replacement reaction. The optimization of synthetic conditions of 2, 3, 4-trifluoronitrobenzene was studied, such as the effect of water content, catalyst and reaction temperature on yield. The customary solvent of dimethylsulfoxide was replaced by the high boiling point solvent of sulfolane. The water content in the reaction medium was removed with benzene and the reaction was completed in the anhydrous system. The single step yield of 78.1% and the overall yield of 55.3% were obtained.

Key words: 2, 3, 4-trifluoronitrobenzene; sulfolane; fluorination