



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114790133 A

(43) 申请公布日 2022.07.26

(21) 申请号 202110102330.1

(22) 申请日 2021.01.26

(71) 申请人 江苏中旗科技股份有限公司

地址 210048 江苏省南京市化学工业园区
长丰河路309号江苏中旗科技股份有
限公司

(72) 发明人 卜龙 张璞 骆文 朱伟

(74) 专利代理机构 常州市权航专利代理有限公
司 32280

专利代理师 黄晶晶

(51) Int. Cl.

C07C 51/08 (2006.01)

C07C 63/70 (2006.01)

C07C 51/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法

(57) 摘要

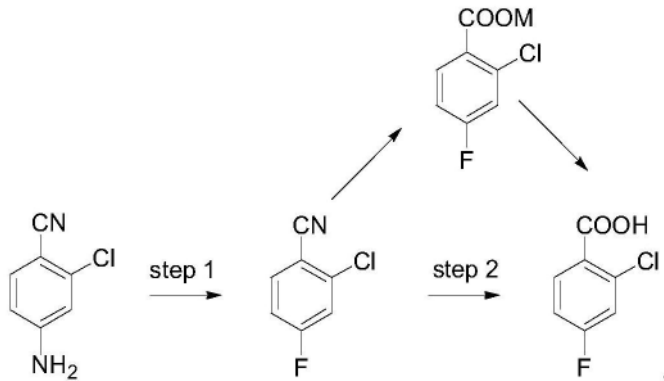
本发明涉及有机合成领域,特别涉及一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,包括如下步骤:2-氯-4-氨基苯腈经重氮化反应生成2-氯-4-氟苯腈;2-氯-4-氟苯腈在酸性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸,或在碱性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸盐;2-氯-4-氟苯甲酸盐经酸化得到2-氯-4-氟苯甲酸。本发明提供的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法避免了昂贵的贵金属催化剂和剧毒试剂的使用,所用试剂对环境友好,降低了成本,简化了工艺,收率较高,克服了现有技术的不足,适宜大规模工业化生产。

1. 一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 2-氯-4-氨基苯腈经重氮化反应生成2-氯-4-氟苯腈;

(2) 2-氯-4-氟苯腈在酸性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸,或在碱性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸盐;

(3) 2-氯-4-氟苯甲酸盐经酸化得到2-氯-4-氟苯甲酸;具体反应式如下:



2. 如权利要求1所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(1)中重氮化反应的原料包括2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠。

3. 如权利要求2所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:1.0~5.0:0.5~5.0:0.5~5.0。

4. 如权利要求3所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:1.0~5.0:1.0~3.0:1.0~5.0。

5. 如权利要求4所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:3.0~5.0:1.0~1.2:2.0~3.0。

6. 如权利要求1~5任一项所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(2)中所述2-氯-4-氟苯甲酸盐选自锂盐、钠盐、钾盐或铯盐。

7. 如权利要求1所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(2)中形成酸性条件所用的酸包括盐酸、硫酸、磷酸或醋酸;所述2-氯-4-氟苯腈与酸的摩尔比为1:0.5~20.0。

8. 如权利要求1所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(2)中形成碱性条件所用的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂或碳酸铯;所述2-氯-4-氟苯腈与碱的摩尔比为1:0.5~20.0。

9. 如权利要求1所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(3)中酸化所用的酸包括盐酸、硫酸、磷酸或醋酸。

10. 如权利要求1~5任一项所述的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,其特征在于,所述步骤(3)中酸化至反应液pH为1~3。

一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,特别涉及一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法。

背景技术

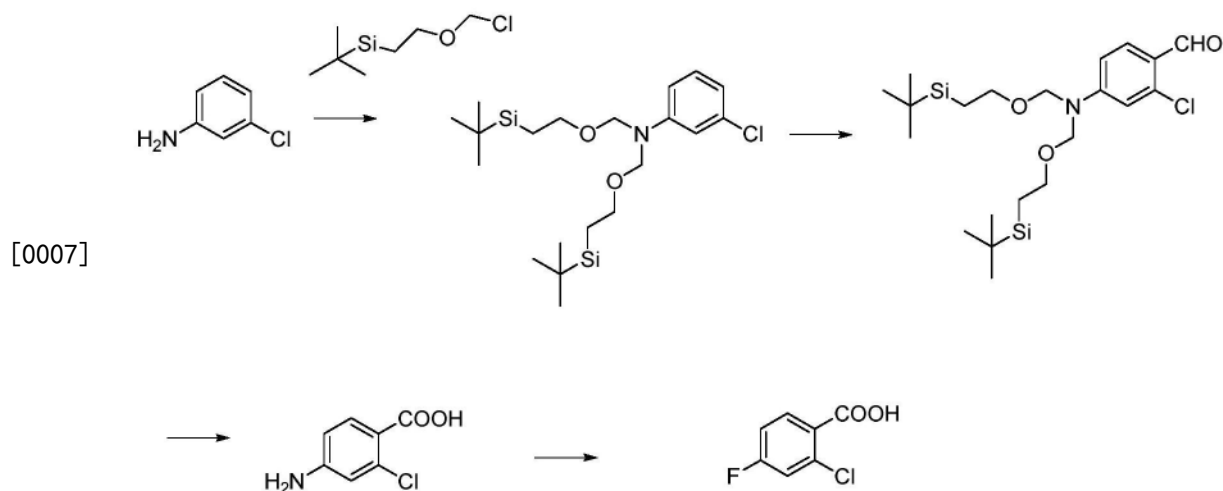
[0002] 2-氯-4-氟苯甲酸是一种重要的精细化工中间体,它广泛应用在医药和农药领域,特别地,它是除草剂苯嘧磺草胺的关键中间体,该除草剂具有巨大的市场潜力。

[0003] 关于2-氯-4-氟苯甲酸的合成技术,参考国内外文献主要有以下几种方法:

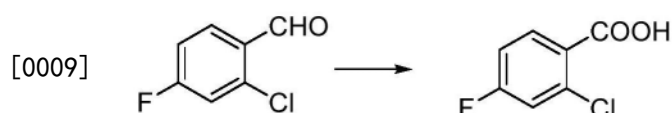
[0004] 1、目前国内的传统合成工艺,通常采用重铬酸盐为氧化剂,将2-氯-4-氟苯甲酸氧化为2-氯-4-氟苯甲酸,但是重铬酸盐毒性大,对环境污染严重,且产品收率较低。



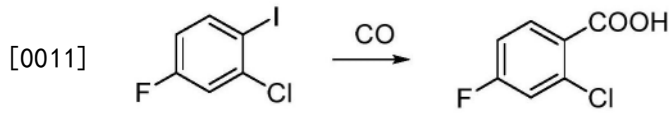
[0006] 2、中国专利CN105732357A以间氯苯胺为原料,先用2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯将氨基保护,其次通过Vilsmeier-Haack反应实现甲酰化,然后加入双氧水和三苯基膦氯化铑反应生成2-氯-4-氨基苯甲酸,最后加入双氧水和氟化钾及磷钨酸杂多酸铵盐反应得到2-氯-4-氟苯甲酸。该方法虽然原料简单易得,但用到保护/脱保护的策略,同时氧化步骤还用到贵金属铑催化剂,增加了成本。



[0008] 3、中国CN107556289A以2-氯-4-氟苯甲醛为原料,加入亚氯酸钠氧化为2-氯-4-氟苯甲酸。该方法原料昂贵,且亚氯酸钠为强氧化剂,具有爆炸风险。



[0010] 4、Mallia等人在Beilstein Journal of Organic Chemistry 2016,12,1503-1511中以2-氯-4-氟碘苯为原料,采用醋酸钯催化,与一氧化碳进行插羰反应得到2-氯-4-氟苯甲酸。该方法用到昂贵的金属催化剂,成本较高,且一氧化碳具有泄露风险,危险性大。



[0012] 综上所述,制备方法分别存在着原料昂贵、反应试剂危险性大、催化剂价格昂贵、合成产物收率低等问题。

发明内容

[0013] 本发明要解决的技术问题是:提供一种对环境友好,成本低廉,工艺简单的2-氯-4-氟苯甲酸合成方法。

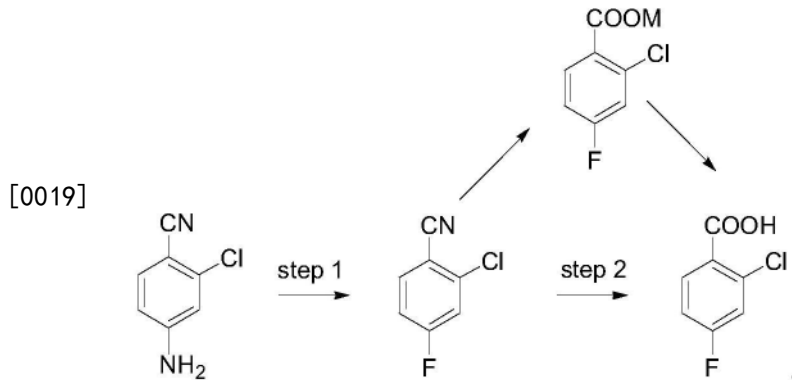
[0014] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:

[0015] 一种以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法,包括如下步骤:

[0016] (1) 2-氯-4-氨基苯腈经重氮化反应生成2-氯-4-氟苯腈;

[0017] (2) 2-氯-4-氟苯腈在酸性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸,或在碱性条件下水解生成2-氯-4-氟苯甲酸盐;

[0018] (3) 2-氯-4-氟苯甲酸盐经酸化得到2-氯-4-氟苯甲酸;具体反应式如下:



[0020] 优选的,所述步骤(1)中重氮化反应的原料包括2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠。

[0021] 优选的,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:1.0~5.0:0.5~5.0:0.5~5.0。

[0022] 进一步的,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:1.0~5.0:1.0~3.0:1.0~5.0。

[0023] 更进一步的,所述步骤(1)中2-氯-4-氨基苯腈、盐酸、亚硝酸钠与四氟硼酸钠的摩尔比为1:3.0~5.0:1.0~1.2:2.0~3.0。

[0024] 优选的,所述步骤(2)中所述2-氯-4-氟苯甲酸盐选自锂盐、钠盐、钾盐或铯盐。

[0025] 优选的,所述步骤(2)中形成酸性条件所用的酸包括盐酸、硫酸、磷酸、醋酸等常用无机酸或有机酸。

[0026] 优选的,所述步骤(2)中2-氯-4-氟苯腈与酸的摩尔比为1:0.5~20.0。

[0027] 进一步的,所述步骤(2)中2-氯-4-氟苯腈与酸的摩尔比为1:5.0~10.0。

[0028] 优选的,所述步骤(2)中形成碱性条件所用的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯等常用无机碱。

[0029] 优选的,所述步骤(2)中2-氯-4-氟苯腈与碱的摩尔比为1:0.5~20.0。

[0030] 进一步的,所述步骤(2)中2-氯-4-氟苯腈与碱的摩尔比为1:5.0~10.0。

[0031] 优选的,所述步骤(3)中酸化所用的酸包括盐酸、硫酸、磷酸、醋酸等常用无机酸或有机酸。

[0032] 优选的,所述步骤(3)中酸化至反应液pH为1~3。

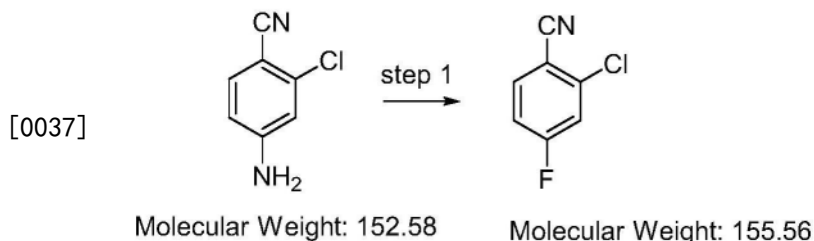
[0033] 本发明中化合物的中文命名与结构式有冲突的,以结构式为准;结构式有明显错误的除外。

[0034] 本发明提供的以2-氯-4-氨基苯腈为原料合成2-氯-4-氟苯甲酸的方法避免了昂贵的贵金属催化剂和剧毒试剂的使用,所用试剂对环境友好,降低了成本,简化了工艺,收率较高,克服了现有技术的不足,适宜大规模工业化生产。

具体实施方式

[0035] 以下结合实例说明本发明,但不限制本发明。在本领域内,技术人员对本发明所做的简单替换或改进均属于本发明所保护的技术方案内。

[0036] 实施例1:

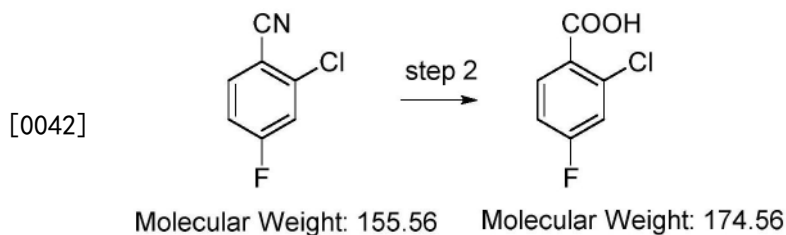


[0038] ①在100mL四口瓶中依次加入47.89g30%浓盐酸(分子量36.46,394.01mmol,3eq)和20.0g 2-氯-4-氨基苯腈(分子量152.58,131.08mmol,1eq),将反应液升温至70℃搅拌0.5小时。降温至0℃,缓慢滴加129.23g亚硝酸钠溶液(69.00,133.70mmol,1.02eq,9.23g亚硝酸钠溶于120g水),约1h滴完,滴完在0℃保温搅拌0.5h,然后加入28.78g四氟硼酸钠(分子量109.79,262.16mmol,2eq)并保温搅拌0.5h。过滤反应液,滤饼放60℃烘箱烘干。在另一100mL四口瓶中加入50mL甲苯和烘干后的滤饼,升温至120℃反应10h。负压旋干甲苯,加入60mL二氯甲烷,有机相用40mL饱和氯化铵溶液洗涤。负压旋干有机相得粗品,粗品用甲基环己烷重结晶得到14.32g白色固体,经液相检测纯度为96.50%,即为2-氯-4-氟苯腈,质量收率70.23%(分子量155.56,理论20.39g)。

[0039] ②在200mL四口瓶中依次加入79.65g30%浓盐酸(分子量36.46,655.4mmol,5eq)和20.0g 2-氯-4-氨基苯腈(分子量152.58,131.08mmol,1eq),将反应液升温至70℃搅拌0.5小时。降温至0℃,缓慢滴加140g亚硝酸钠溶液(69.00,157.30mmol,1.20eq,10.85g亚硝酸钠溶于129.15g水),约1h滴完,滴完在0℃保温搅拌0.5h,然后加入43.17g四氟硼酸钠(分子量109.79,393.24mmol,3eq)并保温搅拌0.5h。过滤反应液,滤饼放60℃烘箱烘干。在另一100mL四口瓶中加入50mL甲苯和烘干后的滤饼,升温至120℃反应10h。负压旋干甲苯,加入60mL二氯甲烷,有机相用40mL饱和氯化铵溶液洗涤。负压旋干有机相得粗品,粗品用甲基环己烷重结晶得到14.80g白色固体,经液相检测纯度为95.80%,即为2-氯-4-氟苯腈,质量收率72.58%(分子量155.56,理论20.39g)。

[0040] ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10~7.14 (m, 1H), 7.26~7.29 (m, 1H), 7.68~7.72 (m, 1H))。

[0041] 实施例2:



[0043] ①在100mL四口瓶中依次加入64.28g 10%氢氧化钠溶液(分子量40, 160.71mmol, 5eq)和2-氯-4-氟苯腈5.0g(分子量155.56, 32.14mmol, 1eq), 升温到80℃搅拌反应3小时。降至室温, 用25mL乙酸乙酯萃取, 丢弃乙酸乙酯相, 水相用浓盐酸调pH至2~3, 此时有白色固体析出。水相用40mL二氯甲烷萃取三次, 合并二氯甲烷相, 负压旋干得5.46g白色固体, 经液相检测纯度为92.42%, 即为2-氯-4-氟苯甲酸, 质量收率90.02%(分子量174.56, 理论5.61g)。

[0044] ②在100mL四口瓶中依次加入180.3g 10%氢氧化钾溶液(分子量56.1, 321.4mmol, 10eq)和2-氯-4-氟苯腈5.0g(分子量155.56, 32.14mmol, 1eq), 升温到70℃搅拌反应6小时。降至室温, 用25mL乙酸乙酯萃取, 丢弃乙酸乙酯相, 水相用浓盐酸调pH至2~3, 此时有白色固体析出。水相用40mL二氯甲烷萃取三次, 合并二氯甲烷相, 负压旋干得5.62g白色固体, 经液相检测纯度为91.83%, 即为2-氯-4-氟苯甲酸, 质量收率92.51%(分子量174.56, 理论5.61g)。

[0045] 实施例3:

[0046] ①100mL四口瓶中, 依次加入35g 90%硫酸溶液(分子量98, 321.42mmol, 10eq)和2-氯-4-氟苯腈5g(分子量155.56, 32.14mmol, 1eq)。升温至100℃搅拌反应4小时。降至室温, 加40mL水稀释, 用40mL二氯甲烷萃取三次, 合并二氯甲烷相, 负压旋干得5.79g淡黄色固体, 经液相检测纯度为90.19%, 即为2-氯-4-氟苯甲酸, 质量收率93.05%(分子量174.56, 理论5.61g)。

[0047] ②100mL四口瓶中, 依次加入16.58g 95%硫酸溶液(分子量98, 160.71mmol, 5eq)和2-氯-4-氟苯腈5g(分子量155.56, 32.14mmol, 1eq)。升温至90℃搅拌反应12小时。降至室温, 加40mL水稀释, 用40mL二氯甲烷萃取三次, 合并二氯甲烷相, 负压旋干得5.69g淡黄色固体, 经液相检测纯度为91.37%, 即为2-氯-4-氟苯甲酸, 质量收率92.69%(分子量174.56, 理论5.61g)。

[0048] (¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.45 (s, br, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.32 (ddd, 1H))。

[0049] 以上所述的仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明创造构思的前提下, 还可以做出若干变形和改进, 这些都属于本发明的保护范围。