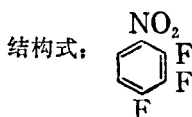


三氟硝基苯的合成

王樟千 (浙江新昌制药股份有限公司, 新昌 312500)

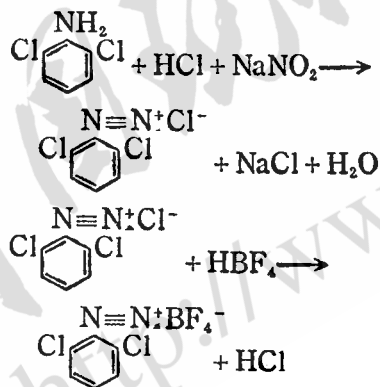
三氟硝基苯由2,6-二氯苯胺经重氮、热介、硝化、氟化而制成。它是高效广谱抗菌药, 氟喹酸, 络美沙星及其它氟代唑酮类衍生物的重要中间原料。

本品分子式: $C_6H_2NO_2F_3$, 分子量: 177.0, 是淡黄色, 透明油状液体, 有刺激性, 比重: d_4^{20} 1.541, 折光率: n_D^{20} 1.4920, bp $92^\circ\text{C}/20\text{ mmHg}$ 。



1 制备

1.1 2,6-二氯苯胺氟硼酸重氮复盐制备,

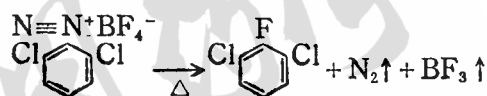


1.1.1 原料: 2,6-二氯苯胺, 盐酸、亚硝酸钠, 氟硼酸(以上均为工业品)

1.1.2 操作: 在装有搅拌、温度计的2000 ml三口烧瓶中加入2,6-二氯苯胺 210.7 g, 400 ml 水, 搅拌下加入工业盐酸650 ml, 加热至 50°C 开动搅拌, 使2,6-二氯苯胺完全溶解, 停止加热, 自然冷却数分钟后, 再用冷水浴冷却, 使其液温低于 35°C 时, 再用冰盐水浴冷至 -8°C , 滴加亚硝酸钠溶液, 50 min内滴加完毕。在 $-5^\circ\text{C} \sim -1^\circ\text{C}$ 继续搅拌30

min, 过滤, 三口瓶用冰水洗, 滤饼弃去, 滤液和洗液移回三口瓶中, 用冰水冷却, 搅拌下加入40%工业氟硼酸472克, 继续搅拌25 min, 过滤, 滤饼用水洗。滤干再用500~600 ml工业甲醇分三次洗涤, 滤干后, 滤饼在 $50 \sim 70^\circ\text{C}$ 下烘干, 收率约85~90%。

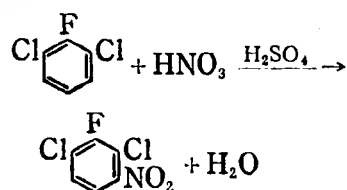
1.2 1,3-二氯-2-氟苯的制备



1) 操作: 在2000 ml单口烧瓶中加入900 g干燥的重氮氟硼酸盐, 外用电热碗缓缓加热, 有烟放出后, 要严格控制烟量, 以免物料随烟跑出。

无烟冒出时即热介结束。待瓶冷却后加入700~800 ml 水, 把接受瓶中的粗品一同加入单口瓶中进行水蒸汽蒸馏。至无油状物为止, 待瓶冷却后进行吸滤, 滤饼为白色的二氯氟苯。mp 36°C 左右, 收率约80%。

1.3 2,4-二氯-3-氟硝基苯的制备

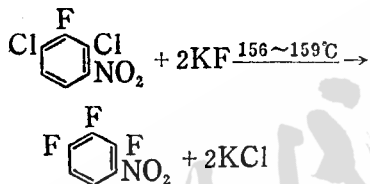


1.3.1 原料: 1,3-二氯-2-氟苯、硝酸、硫酸

1.3.2 操作: 在装有搅拌器、温度计, 滴液漏斗的2000 ml三口烧瓶中加入二氯氟苯 495 g, 再加入800 ml浓硫酸, 加热至 40°C 开动搅拌升温至 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ 时停止加热待其完全溶解。然后冷至 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ 时, 开始滴加混酸, 温度控制在 $55 \sim 60^\circ\text{C}$ 约1 h滴加完毕。保温反应1.5 h。将反应物倒入分液漏斗中静置3~4 h分层, 分去下层混酸。上层油状物用200 ml水洗二次, 用10% NaOH溶液洗至中性, 再用200 ml水洗二次。下层黄色油状物即为粗

硝化物。把粗硝化物进行真空蒸馏, 收集馏份 720 mmHg 时 100~108°C, 收率 90%。

1.4 2.3.4—三氟硝基苯的制备



1.4.1 原料: 2,4—二氯—3—氟硝基苯、氟化钾, 二甲基甲酰胺

1.4.2 操作: 在装有搅拌器, 温度计, 蒸馏装置的 2000 ml 三口烧瓶中加入二甲基甲酰胺 500 ml, 精硝化物 420 克, 无水氟化钾 750 g, 升温至 156~159°C, 回流下搅拌反应 12 h, 稍冷后, 加水进行水蒸汽蒸馏, 约 2 h 后, 略冷再加水继续蒸馏, 至油状物没有为止。将馏出的馏份进行分层, 收集下层油状物即为粗三氟硝基苯, 收率 70~75%。

粗三氟硝基苯精馏控制要点

真空收集馏份 bp 92°C/20 mmHg

严格控制前馏份和后馏份的去除

先回流数小时蒸去前馏份, 到塔顶温度恒定后即收集的精三氟硝基苯。收率 70%。

2 气相色谱法测定三氟硝基苯含量条件

色谱柱:

7%OV-17 硅酮 101 白色担体 (60~80 目)

2 M 不锈钢柱

使用前于 200°C 老化八小时

检测器: 热导检测器 (TCD)

柱温: 180°C (测硝化物时柱温为 150°C 其他条件不变)

气化室温度: 250°C

载气: H_2 流速: 35 ml/分

桥流: 150 mA 进样量: 0.5 μl ~0.8 μl

气相色谱仪型号: 102G

收稿日期: 1995—10—28