

间三氟甲基苯胺的合成

许丹倩 徐振元 李淑玲¹(杭州 310014 浙江工业大学;¹ 济宁 272113 济宁医学院)

摘要 以三氟甲苯为起始原料,经混酸硝化和加氢还原反应合成间三氟甲基苯胺,总收率达 83%,产品纯度 98% 以上。

关键词 间三氟甲基苯胺;医药中间体;合成

Preparation of *m*-(trifluoromethyl) aniline

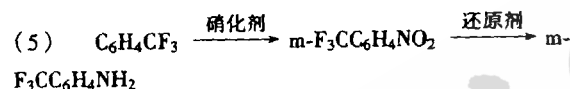
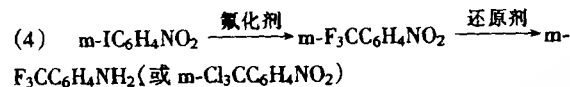
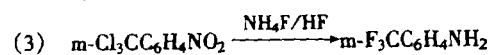
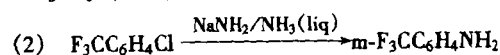
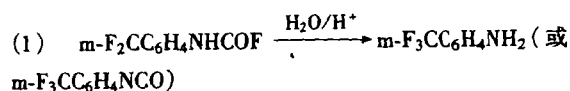
Xu Dangan(Cu DQ), Xu Zhenyuan(Xu ZY), Li Shuling(Li SL)(*Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT *m*-(trifluoromethyl) aniline was prepared, starting from trifluoromethylbenzene, through nitration with mixed acid and raney ni-catalyzed hydrogenation. The total yield achieved 83%, and the purity is over 98%.

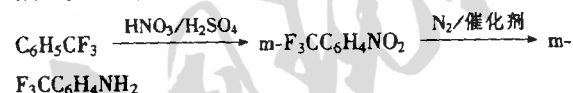
KEY WORDS *m*-(trifluoromethyl) aniline, intermediate for pharmaceuticals, synthesis

间三氟甲基苯胺是近几年应用日益广泛的医药中间体,以其为原料可合成一系列含氟药物^[1]。

综合国外文献报道,间三氟甲基苯胺的合成主要有以下五条路线^[2-7]:



其中,路线(5)原料易得,反应条件较适中,被国外普遍采用。我们通过实验对比也选择该路线,即以三氟甲苯为起始原料,经混酸硝化和加氢还原制备间三氟甲基苯胺,反应式如下:



1 实验部分

1.1 间三氟甲基硝基苯的制备

在有搅拌器、滴液漏斗、温度计和导气管的四口瓶中,依次投入 65.0g 98% 浓硫酸和 34.8g 95% 硝酸,开动搅拌,滴加 73.0g 三氟甲苯,控制反应温度在 50℃ 以下,滴加完毕继续在 50℃ 左右温度下搅拌反应 2h 后,将反应液转入分液漏斗中,静置分离,分出废酸,有机相依次用水、3% 氢氧化钠溶液和水洗涤至溶液 pH7~8,常压脱水后得硝基物 94.0g,经气相色谱分析,其三氟甲基硝基苯各异构体的相对含量分别为 0%~6.88%,*m*-91.09% 和 *p*-2.03%。

1.2 间三氟甲基苯胺的制备

在高压釜内依次投入 94.0g 三氟甲基硝基苯、1.8g 催化剂和 100ml 乙醇,用氮气置换出釜内空气后,开动搅拌,通入氢气使釜内压力保持在 0.1MPa 左右,温度控制在 100±5℃,反应至不吸氢为止,反应时间为 55min,通冷却水至釜内温度降至 40℃ 以下,利用釜内余压出料,反应液过滤除去催化剂,常压蒸馏除去溶剂和水后进行减压精馏,真空度 460Pa,收集 60±2℃ 的馏

分,得无色透明的间三氟甲基苯胺 68.2g,含量 98.54%,邻和对位异构体分别含 0.49% 和 0.97%。

沸点:187℃。UV:λ_{max} 234nm。IR(液膜法)cm⁻¹: 3450,3370(ν_{N-H});3320,3030,865,780(ν_{C-H});1590,1460(ν_{C=C});1315,1250(ν_{C-N});1100(ν_{C-F})。¹HNMR(CDCl₃):δ:3.75(s,2H,N-H);δ:6.90(m,3H,benzene-H);δ:7.28(t,1H,benzene-H)。

2 讨论

2.1 间三氟甲基硝基苯^[5]

就三氟甲苯硝化合成间三氟甲基硝基苯反应而言,多数报道未提及硝化产物中邻、间和对位异构体并存的问题,而试验研究表明:F₃C-基为较强的间位定位基,生成的硝基物中间位异构体含量较高,但同时仍含有 9%~15% 的邻和对位异构体,我们对该硝化反应进行了优化正交设计试验,得出优化反应条件,即 PhCF₃-HNO₃-H₂SO₄(1:1.05:1.3)(摩尔比),时间 2h,温度 50℃,在此有限的反应时间内得到较高的硝化转化率前提下,其间位异构体的含量仍保持在 90% 以上。

2.2 间三氟甲基苯胺^[6-7]

间三氟甲基硝基苯还原即制得间三氟甲基苯胺。常用的还原方法有铁粉还原、硫化碱还原和催化加氢还原,前二种还原方法存在的主要问题是:“三废”量大,污染环境,而且产品质量较差,所以国外大多采用催化加氢还原法,加氢催化剂有 Ir-B/C、Pt/C、Pd/C 和镍系催化剂,在小于 40MPa 氢压下进行反应,收率 74%~98%。我们经过深入研究,采用自制的 ZRC 型高活性有架镍催化剂,在 0.1MPa 压力下进行加氢还原反应,仅有少量废水,还原收率达到 98%,产品经精馏分离纯度达 98% 以上,产品质量能满足合成医药等精细化工产品的要求。

上述合成工艺简便,反应条件温和,已用于工业生产。

参考文献

- 程隆新,黄建华.从间三氟甲基苯胺合成系列含氟药物.现代应用药学,1990,2(7):22.
- Lin, Henry C. Cotter, Byron R. Benzenamines. US 4481370, 06Nov 1984, CA 102:95830.
- John D Roberts, C. Wheaton Vaughan, LA Carlsmitk, et al. Orientation in aminations of substituted halobenzenes. J Am

中国现代应用药学杂志 1998 年 4 月第 15 卷第 2 期

Chem Soc, 1956, 78: 611.

4 Boudakian, Max M. A novel route to m-aminobenzotrifluoride. J Fluorine Chem, 1987, 36(3): 283.

5 Coon, Clifford L., Blucher, William G. Hill, Marion E. Aromatic nitration with nitric acid and trifluoromethanesulfonic acid. J

Org Chem, 1973, 38(25): 4243.

6 ap rorai 75-84537. CA 85: 123554.

7 Ger off. 2, 105, 682(1972). CA 77: 151651.

收稿日期: 1997 - 09 - 10