

## 2-氟-4,5-二氯硝基苯的合成

蒋锐<sup>1</sup>, 董燕敏<sup>1</sup>, 杨金会<sup>2</sup>, 赵天生<sup>2</sup>, 陈兴权<sup>1\*</sup>

(1. 常州大学石油化工学院, 江苏 常州 213164; 2. 宁夏大学能源化工重点实验室, 宁夏 银川 750021)

**摘要:**以 4-氟苯胺为原料, 经乙酰化、氯代、水解、重氮化-桑德迈耳以及硝化合成了 2-氟-4,5-二氯硝基苯。乙酸酐为乙酰化试剂合成 4-氟乙酰苯胺, 收率为 95.9%; 4-氟乙酰苯胺再经  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  氯代反应, 合成 2-氯-4-氟乙酰苯胺, 收率为 79.1%; 2-氯-4-氟乙酰苯胺水解合成 2-氯-4-氟苯胺, 收率为 73.6%; 2-氯-4-氟苯胺经重氮化氯代制得 3,4-二氯氟苯, 收率为 48.0%; 3,4-二氯氟苯经硝化制得目的产物 2-氟-4,5-二氯硝基苯, 收率 74.9%。过程的总收率为 20.1%。

**关键词:** 2-氟-4,5-二氯硝基苯 中间体 合成

**中图分类号:** TQ246.3<sup>+</sup>8 **文献标识码:** A

2-氟-4,5-二氯硝基苯是一种重要的医药、农药中间体。可用于制备具有高抗菌活性的 6,7-二氯-2-氨基苯并咪唑二聚物<sup>[1]</sup>; 合成作为受体激动剂来治疗神经紊乱的 7,8-二氯-11-哌嗪基-2-苯并[1,4]二氮杂卓<sup>[2]</sup>; 此外, 尚能制备苯磺酰胺类化合物, 这是一种高效的 CCR2 类拮抗剂, 可显著地减少临床炎症<sup>[3]</sup>; 近来, 亦有报道合成嘧啶羧酸及其衍生物, 如 2-(4,5-二氯-2-氟

苯基)-6-氨基-5-氯-4-嘧啶甲酸, 它们是一种广谱、高效的除草剂<sup>[4]</sup>。目前未见有 2-氟-4,5-二氯硝基苯合成方法的报道, 因此, 开发一条合成路线十分必要。

收稿日期: 2012-08-22; 修改稿收到日期: 2012-12-07。

作者简介: 蒋锐(1987-), 硕士在读, 主要从事精细化学品合成方面的研究工作。E-mail: jiangrui870814@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金(20962016)。

\* 通信联系人, E-mail: chenxqnxu2163.com。

## CONTINUOUS CATALYTIC SYNTHESIS OF ETHYLENEDIAMINE FROM DICHLOROETHANE AND AMMONIA

Deng Xinzong, Pei Shihong, Cheng Yi, Wang Xiaobing,  
Li Lei, Zhu Hong, Dai Xi, Guo Wali

(Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, Liaoning, China)

**Abstract:** The continuous ethylenediamine preparation was realized by taking dichloroethane as raw material, cuprous chloride and 2,2-bipyridine as catalysts. The reaction regularity and influencing factors were studied by single factor experiments. The optimum reaction conditions were obtained by response surface methodology (RSM). Under the optimum conditions of reaction temperature 120 °C, reaction pressure 4 MPa, the ratio of ammonia to dichloroethane 24.4, the amount of catalyst 0.48 g, ammonia concentration 60%, the quality ratio of dual-catalyst 1 : 1, reaction time 7 min, the yield of ethylenediamine could be up to 64.24%. Compared with batch process, the yield of continuous process was significantly improved, the reaction time was shortened, material consumption was reduced, environmental pollution caused by the escape of ammonia and hydrogen chloride in the air was reduced. The operating condition and security got better. It can be proved that the continuous process is more efficient, energy conservation and environmentally friendly.

**Key words:** dichloroethane; continuous; amine and catalytic; ethylenediamine

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂与仪器

4-氟苯胺,质量分数 $\geq 99\%$ ,上海凌峰化学试剂有限公司;乙酸酐,AR,国药集团化学试剂有限公司; $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,CP,江苏省常州市旭东化工有限公司; $N$ -氯代丁二酰亚胺(NCS),AR,江苏强盛化工有限公司;二氯海因,AR,无锡美华化工有限公司; $\text{CuCl}$ ,AR,上海新宝精细化工厂; $\text{NaNO}_2$ ,AR,江苏强盛化工有限公司; $\text{KNO}_3$ ,AR,江苏徐州永嘉化工有限公司。

AVANCE III 核磁共振分析仪,瑞士 Bruker 公司;SP-6890 气相色谱仪,鲁南瑞虹化工仪器有限公司。

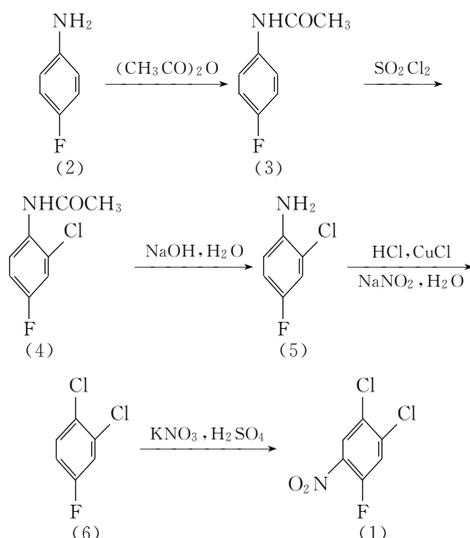
### 1.2 分析方法

定性分析:核磁共振分析以  $\text{CDCl}_3$  或  $\text{DMSO}-d_6$  为溶剂,四甲基硅烷(TMS)为内标。NMR 样品管直径 5 mm,长 20 cm,扫描频率范围为 3~1100 MHz,扫描速度为 2 Hz/s。

定量分析:氢火焰离子化检测器(FID),色谱柱为 OV-17 毛细管柱,柱径 0.25 mm,柱长 30 m,检测器温度 300 °C,汽化室温度 300 °C,采用程序升温控制:初始温度 150 °C,保留 1 min,以 10 °C/min 的速率升温至 280 °C,保留 5 min。产物的定量计算统一采用内标因子校正的面积归一化方法。

### 1.3 合成实验

2-氟-4,5-二氯硝基苯(1)的合成路线如下所示:



#### 1.3.1 4-氟乙酰苯胺(3)的合成

向反应容器中依次加入化合物(2)(11.1 g,

0.10 mol)、1,2-二氯乙烷(40 mL),升温至 40 °C,滴加乙酸酐(12.3 g,0.12 mol)。滴加完毕后,缓慢加热至回流,回流反应 1 h,然后水蒸气蒸馏。1,2-二氯乙烷蒸完后,趁热将反应液倒入碎冰中,静置,抽滤,得白色固体(3)(14.7 g,95.9%),m. p. 152~154 °C(文献值<sup>[5]</sup>:152~154 °C),纯度 99.8%(GC 法)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 9.97 (s, 1H, —NHCO—), 7.60~7.57 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 4.2$  Hz, 2H, ArH), 7.14~7.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, ArH), 2.03 (s, 3H, —COCH<sub>3</sub>)。

#### 1.3.2 2-氯-4-氟乙酰苯胺(4)的合成

向反应容器中加入(3)(15.3 g,0.10 mol)、 $\text{CHCl}_3$ (40 mL),室温下滴加  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ (15.2 g,0.11 mol),滴加完毕后,缓慢加热至回流,TLC 跟踪至原料反应完。反应结束后,冷至室温,旋蒸除溶剂。将所得的粗品溶于热的  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (30 mL)中,在搅拌下加入活性炭(1.5 g),抽滤,将滤液在搅拌下倒入  $\text{H}_2\text{O}$ (200 mL)中,静置,抽滤,75%乙醇溶液重结晶得白色针状晶体(4)(14.9 g,79.1%),m. p. 114~116 °C(文献值<sup>[6]</sup>:115~116 °C),纯度 99.6%(GC 法)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 7.67~7.63 (m,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.49~7.47 (dd,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.23~7.19 (dt,  $J_1 = 11.6$  Hz,  $J_2 = 4.6$  Hz, 1H, ArH), 2.08 (s, 3H, —COCH<sub>3</sub>)。

#### 1.3.3 2-氯-4-氟苯胺(5)的合成

向反应容器中加入(4)(18.8 g,0.10 mol),搅拌下缓慢加入 NaOH 水溶液(8.8 g NaOH 溶于 79.2 g  $\text{H}_2\text{O}$  中),缓慢升温至回流,保温反应 3.5 h,反应结束。将产品倒入  $\text{H}_2\text{O}$ (200 mL)中,静置,抽滤,滤液分层,水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,用 2%的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液洗至 pH 为 8.0,再水洗(30 mL $\times$ 3),最后用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,抽滤,旋蒸除溶剂。减压蒸馏,得无色透明液体(5)(10.8 g,73.6%),纯度 99.1%(GC 法)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.03~7.00 (dd,  $J_1 = 6.6$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, 1H, ArH), 6.83~6.79 (dt,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz, 1H, ArH), 6.72~6.68 (dd,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 3.89 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>)。

### 1.3.4 3,4-二氯氟苯(6)的合成

向反应容器中加入浓 HCl (30 mL)、 $\text{CH}_3\text{COOH}$  (20 g, 0.33 mol), 搅拌下缓慢加入 (5) (14.5 g, 0.10 mol)。于 60~65 °C 下保温反应 0.5 h。降温至 50 °C, 加入  $\text{CuCl}$  (5.94 g, 0.060 mol), 搅拌 0.5 h, 在此温度下滴加由  $\text{NaNO}_2$  水溶液 (8.28 g  $\text{NaNO}_2$  溶于 24.8 g  $\text{H}_2\text{O}$  中)。滴加完毕后, 保温反应至结束。反应结束后, 降至室温, 搅拌下将产品倒入  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) 中, 静置, 分出有机相, 水相用 1,2-二氯乙烷 (30 mL  $\times$  3) 萃取, 合并有机相。水 (30 mL  $\times$  3) 洗有机相, 再用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗至中性, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 旋蒸除溶剂。减压蒸馏, 得无色透明液体 (6) (7.95 g, 48.0%), 纯度 99.6% (GC 法)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.42~7.40 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 4.2$  Hz, 1H, ArH), 7.22~7.20 (dd,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.97~6.93 (ddd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 5.4$  Hz,  $J_3 = 1.6$  Hz, 1H, ArH)。

### 1.3.5 2-氟-4,5-二氯硝基苯(1)的合成

向反应容器中加入浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (40 mL) 和 (6) (16.5 g, 0.10 mol), 在 20~25 °C 分批加入  $\text{KNO}_3$  (10.1 g, 0.10 mol), 加完后, 保温反应至结束后。将产品倒入冰水 (500 mL) 中, 静置分出有机相, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL  $\times$  3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL  $\times$  3) 洗有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 旋蒸除溶剂。减压蒸馏, 得淡黄色透明液体 (1) (16.0 g, 74.9%), 纯度 98.4% (GC 法)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.23~8.22 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 7.49~7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成 4-氟乙酰苯胺(3)的最佳工艺

在合成 (3) 时, 考察了乙酰化试剂、原料配比等对目的产物收率的影响。结果表明: 在化合物 (2) 为 0.10 mol、40 mL 1,2-二氯乙烷为溶剂、 $\text{CH}_3\text{COCl}$  为乙酰化试剂时, 目的产物的收率为 90%。而乙酸酐作为乙酰化试剂时目的产物的收率可达 95.9%。所以, 后续研究选择乙酸酐作为乙酰化试剂。

图 1 是原料配比对化合物 3 收率的影响。由图 1 可知: 在加入乙酸酐后从 20 min 到 80 min, 收率快速增加, 此阶段乙酸酐的浓度高, 反应速度

快。该反应的最佳配比为  $n(\text{化合物 } 2) : n(\text{乙酸酐}) = 1 : 1.2$ 。

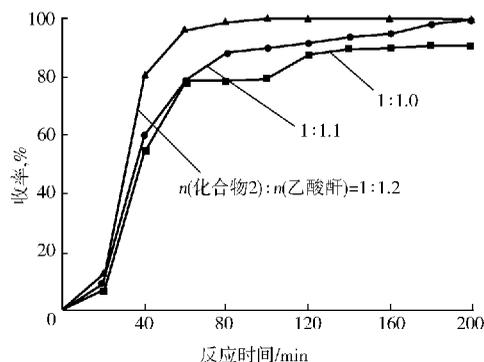


图 1 原料配比对产物收率的影响

### 2.2 合成 2-氯-4-氟乙酰苯胺(4)的最佳工艺

在合成化合物 (4) 时, 考察了氯代试剂、溶剂以及反应温度等对其收率的影响, 结果如表 1 所示。

表 1 氯代试剂、溶剂对产物收率的影响

氯代试剂	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
浓 HCl/ $\text{H}_2\text{O}_2$	$\text{CHCl}_3$	60~62	13	45.0
$\text{SO}_2\text{Cl}_2$	$\text{CHCl}_3$	60~62	13	78.9
NCS	$\text{CHCl}_3$	60~62	13	20.0
二氯海因	$\text{CHCl}_3$	60~62	13	27.1
浓 HCl/ $\text{H}_2\text{O}_2$	$\text{CH}_3\text{COOH}$	40~50	19	80.3
$\text{SO}_2\text{Cl}_2$	$\text{CH}_3\text{COOH}$	40~50	19	54.0
NCS	$\text{CH}_3\text{COOH}$	40~50	35	68.0
二氯海因	$\text{CH}_3\text{COOH}$	40~50	40	48.6

注:  $n(\text{二氯海因}) : n(\text{化合物 } 3) = 0.525 : 1$ , 浓 HCl/ $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  以及 NCS 化合物 3 的摩尔比均为 1.05 : 1。

由表 1 可见: 在  $\text{CHCl}_3$  为溶剂, 温度 60~62 °C (回流温度) 反应 13 h, 化合物 (3) 与  $\text{SOCl}_2$  进行氯代时, 化合物 4 的收率为 78.9%, 明显高于同情况下的另外三者。在  $\text{CH}_3\text{COOH}$  为溶剂, 温度 40~50 °C 条件下, 化合物 3 与浓 HCl/ $\text{H}_2\text{O}_2$  进行氯代时, 反应 19 h, 化合物 (4) 的收率高达 80.3%, 也明显高于同情况下的另外三者。但考虑到  $\text{Cl}_2$  的毒性, 在工业化生产中, 势必存在巨大的安全隐患, 此外副产的 HCl 对设备具有腐蚀性。所以, 选择收率相对稍低的合成工艺, 即以  $\text{CHCl}_3$  为溶剂,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  为氯代试剂, 回流条件作为最佳方案。

### 2.3 合成 2-氯-4-氟苯胺(5)的最佳工艺

#### 2.3.1 NaOH 用量的影响

图 2 是 NaOH 的用量对化合物 5 收率的影响。由图 2 可知: NaOH 的用量对化合物 5 的最终收率没有显著的影响。考虑到成本与能耗, 选

择化合物 4 与 NaOH 的摩尔比为 1 : 2.2 为最佳方案。

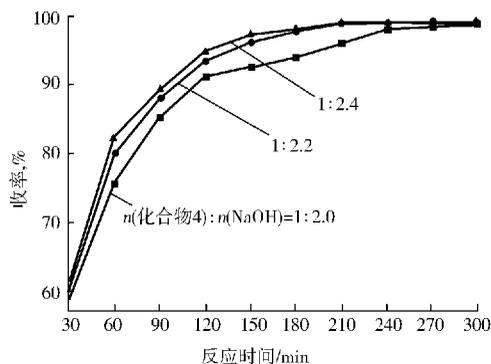


图 2 NaOH 的用量对产物收率的影响

### 2.3.2 催化剂的影响

图 3 是催化剂对反应的影响。

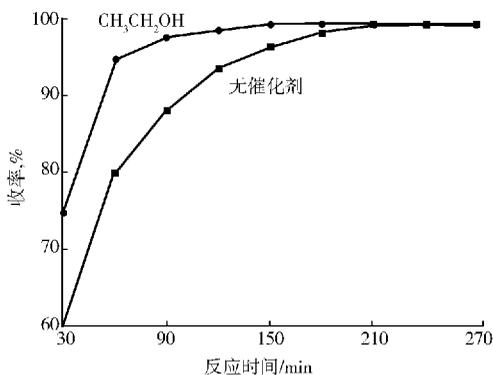


图 3 催化剂对反应的影响

由图 3 可知:催化剂的加入对化合物(5)的最终收率没有显著的影响。但加入化合物(4)质量 5% 的  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  作为催化剂,与未加入催化剂相双,反应时间缩短了 60 min,大大缩短了反应时间,提高了水解反应的效率。

### 2.4 合成 3,4-二氯氟苯(6)的最佳工艺

本过程采用“高温”重氮化方法<sup>[7]</sup>来制备目的产物。为提高产物的收率并考察各因素对收率的影响。根据预实验,从保温温度/ $^{\circ}\text{C}$ (A)、重氮化反应温度/ $^{\circ}\text{C}$ (B)、原料与  $\text{CuCl}$  的摩尔比(C)以及原料与  $\text{NaNO}_2$  的摩尔比(D),四个因素设计正交实验合成目的产物。

表 2 正交实验因素及水平

水平	A	B	C	D
1	40~50	30~40	1 : 0.50	1 : 1.0
2	50~60	40~50	1 : 0.55	1 : 1.1
3	60~70	50~60	1 : 0.60	1 : 1.2
4	70~80	60~70	1 : 0.65	1 : 1.3

表 3 正交实验结果分析

实验编号	A	B	C	D	收率, %
1	1	1	1	1	29.5
2	1	2	2	2	38.6
3	1	3	3	3	39.7
4	1	4	4	4	32.8
5	2	1	2	3	33.3
6	2	2	1	4	42.8
7	2	3	4	1	31.4
8	2	4	3	2	30.2
9	3	1	3	4	42.8
10	3	2	4	3	43.3
11	3	3	1	2	31.4
12	3	4	2	1	29.6
13	4	1	4	2	37.6
14	4	2	3	1	32.6
15	4	3	2	4	36.4
16	4	4	1	3	39.2
$K_1$	140.6	143.2	142.9	139.4	
$K_2$	137.7	157.3	137.9	136.8	
$K_3$	147.1	138.9	145.3	155.5	
$K_4$	145.8	131.8	145.1	154.8	
R	2.35	6.38	1.85	4.68	

由表 3 可以看出, A, B, C, D 这四个因素中,重氮化反应温度对产物收率影响最大,其次是原料与  $\text{NaNO}_2$  的配比以及保温温度,原料与  $\text{CuCl}$  的配比对产物收率影响最小。最优的因素组合为:  $A_3B_2C_3D_3$ 。

在上述最佳条件下,做 3 次平行实验,结果分别为 48.9%, 47.8%, 47.3%。在最佳工艺条件下化合物 6 的平均收率为 48.0%,表明所得实验结果重现性较好,结果可靠。

### 2.5 合成 2-氟-4,5-二氯硝基苯(1)的最佳工艺

#### 2.5.1 温度的影响

图 4 是反应温度对化合物 1 收率的影响。由图 4 可知:该反应的最佳温度为 20~25  $^{\circ}\text{C}$ 。

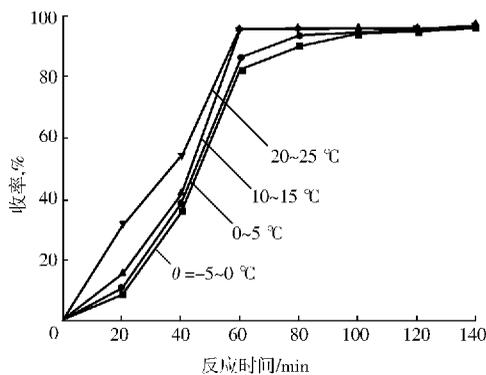


图 4 反应温度对产物收率的影响

### 2.5.2 溶剂量的影响

图5是溶剂浓 $H_2SO_4$ 的用量对化合物(1)收率的影响。

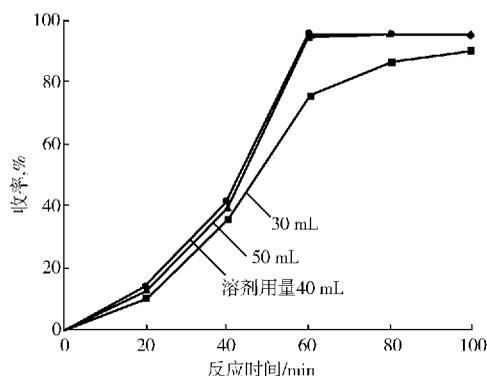


图5 溶剂用量对产物收率的影响

由图5可知,在其他条件都相同的情况下,当溶剂的量是30 mL时,产品的收率都小于后两者。主要原因是溶剂量过少,反应物不能充分溶解,从而减小了反应物之间的相互接触机率,后期反应液中又析出了部分固体,目的产物收率受到很大程度的影响。当溶剂量为40 mL和50 mL时,对反应过程影响不大,两者得到的目的产物的收率几乎相同。为避免不必要的浪费,因此溶剂浓 $H_2SO_4$ 的最佳量为40 mL。

### 3 结论

提出了一种采用4-氟苯胺为原料,经乙酰化、氯代、水解、重氮化-桑德迈耳、硝化反应制得

2-氟-4,5-二氯硝基苯的合成方法,过程的总收率为20.1%,纯度为98.4%,每步产物的结构通过 $^1H$  NMR得到确证。该法具有便于操作、反应条件温和等优点,具备工业化生产的潜力。

### 参考文献

- [1] Seth P P, Jefferson E, Risen L, et al. Identification of 2-Aminobenzimidazole dimers as antibacterial agents [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(10): 1669-1672.
- [2] Ek Fredyik, Olsson Roger, Ohlsson Jorgen. Amino-substituted [a,d]cycloheptene derivatives processes for preparing them, and their use as muscarinic agonists; WO, 2008021463 A2[P]. 2008-02-21.
- [3] Brooks Carl, Goodman Krista B, Cleary Pamela A, et al. Benzenesulfonamide inhibitor of CCR<sub>2</sub> chemokine receptor; WO, 2007014054 A2[P]. 2007-02-01.
- [4] Epp Jeffrey, Lo William, Schmitzer Paul, et al. 2-(2-Fluoro-substitutedphenyl)pyrimidine carboxylates and their use as herbicides; WO, 2009023438 A2[P]. 2009-02-19.
- [5] Sreedhar B, Arundhati R, Amarnath R M, et al. Highly efficient heterogenous catalyst for acylation of alcohols and amines using natural ferrous chamosite [J]. *Applied Clay Science*, 2009, 43(3-4): 425-434.
- [6] Jeffery B P, Corris M H. Synthesis of 2-chloro-4-fluoroaniline [J]. *Organic Preparation and Procedures International*, 1982, 14(3): 204-205.
- [7] 赵昊昱, 薛叙明, 蒋涛. 4-氯-3-氟甲苯和4-溴-3-氟甲苯的合成研究 [J]. *精细石油化工*, 2007, 24(1): 39-43.

## SYNTHESIS OF 4,5-DICHLORO-2-FLUORONITROBENZENE

Jiang Rui<sup>1</sup>, Dong Yanmin<sup>1</sup>, Yang Jinhui<sup>2</sup>, Zhao Tiansheng<sup>2</sup>, Chen Xingquan<sup>1</sup>

(1. *Institute of Petrochemical Technology, Changzhou University,*

*Changzhou 213164, Jiangsu, China; 2. Key Lab of Energy Resource and Chemical Engineering of Ningxia University, Yinchuan 750021, Ningxia, China)*

**Abstract:** 4,5-Dichloro-2-fluoronitrobenzene was prepared from 4-fluoroaniline through a route, namely acetylation, chlorination, hydrolysis, diazotization-Sandmeyer, and then nitration. Firstly, 4-fluoroaniline reacted with acetic anhydride. The yield of the obtained 4-fluoroacetanilide reached 95.9%. 4-Fluoroacetanilide converted to 2-chloro-4-fluoroacetaniline through sulfonyl chloride. The yield of the obtained 2-chloro-4-fluoroacetaniline was 79.1%. 2-Chloro-4-fluoroaniline could be prepared from 2-chloro-4-fluoroacetaniline with the yield of 73.6%. 3,4-Dichlorofluorobenzene was prepared by diazotization-Sandmeyer with the yield of 48.0%. Finally, 4,5-dichloro-2-fluoronitrobenzene was prepared by nitration with the yield of 74.9%. The total yield of 4,5-dichloro-2-fluoronitrobenzene by this route was 20.1%.

**Key words:** 4,5-dichloro-2-fluoronitrobenzene; intermediate; synthesis