

芳烃三氟乙基醚衍生物的制备

陈海英 陆 明*

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 在催化剂碘化亚铜作用下, 用卤代芳烃衍生物与 2,2,2-三氟乙醇钠进行反应, 制得芳烃三氟乙基醚。在强碱作用下, 用 4-硝基-N-氧化吡啶衍生物与 2,2,2-三氟乙醇进行反应, 制得了 N-氧化吡啶三氟乙基醚衍生物; 其中化合物 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚收率可达 83.6%。化合物均通过 ^1H NMR、MS、IR 和元素分析测试技术确认。讨论了催化剂用量、溶剂和温度对 4-溴苯酚三氟乙基化反应的影响。结果表明, 对溴苯酚与碘化亚铜的摩尔比为 1:4, DMAC 为溶剂, 反应温度为 130 $^{\circ}\text{C}$ 时的收率为 85.93%; 讨论了碱用量和对 2,3-二甲基-4-硝基吡啶-N-氧化物三氟乙基化反应影响, 当三氟乙醇与氢氧化钾质量比为 10:1, 反应温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 时, 收率为 89.5%。

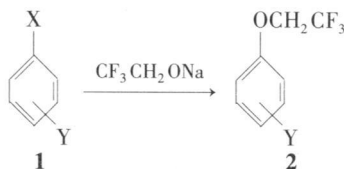
关键词 芳烃三氟乙基醚, 制备, 亲核取代, 三氟乙醇

中图分类号: O622.2

文献标识码: A

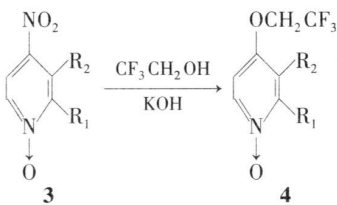
文章编号: 1000-0518(2008)01-0111-05

将三氟乙氧基引入芳环后氟原子可显著改善有机化合物的生理活性^[1], 具有用量少, 毒性小, 药性高, 代谢能力强等特点^[2]。三氟乙氧基化合物的合成方法主要有以下几种: 以卤代芳烃及各种三氟乙氧基酯 (如: 三氟乙氧基磺酸酯, 三氟乙氧基苯磺酸酯等) 为原料, 六甲基磷酰三胺 (HMPA) 为溶剂与氢化钠反应合成^[3-5]; 以苯酚类和三氟碘乙烷为起始原料, DMSO 为溶剂, 在催化剂氟化钾作用下反应^[5]; 用卤代苯与氢化钠、三氟乙醇反应, 以 DMF 为溶剂^[6]; 以硝基吡啶与三氟乙醇, 碳酸钾为原料, 乙腈为溶剂, 在溴化四丁基铵催化作用下进行反应^[7]。以上方法中, 有些原料 (如三氟乙氧基酯) 制备困难, 不易获得; 有些原料比较昂贵, 不适宜大规模生产。本文以易得的卤代芳烃衍生物及 2,2,2-三氟乙醇钠为原料, 在催化剂碘化亚铜作用下, 制得了 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚 (2a)、4-(2,2,2-三氟乙氧基)硝基苯 (2b)、2-(2,2,2-三氟乙氧基)硝基苯 (2c)、4-(2,2,2-三氟乙氧基)乙腈苯 (2d)。以 4-硝基-N-氧化吡啶衍生物及 2,2,2-三氟乙醇为原料, 在强碱作用下, 制得了 4-(2,2,2-三氟乙氧基)氧化吡啶 (4a)、2,3-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)氧化吡啶 (4b) 和 2-甲基-3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)氧化吡啶 (4c)。反应条件温和, 操作简单。其反应式如下:



Scheme 1 Synthesis of trifluoroethyl aryl derivative

- 1 a: X=4-Cl, Y=OH; 1 b: X=4-Br, Y=OH; 1 c: X=4-I, Y=OH
 1 b: X=4-Cl, Y=NO₂; 1 c: X=2-Cl, Y=NO₂; 1 d: X=4-Cl, Y=CH₂CN
 2 a: Y=4-OH; 2 b: Y=4-NO₂; 2 c: Y=2-NO₂; 2 d: Y=4-CH₂CN



Scheme 2 Synthesis of trifluoroethoxypyridine derivatives

4 a: $R_1 = H$, $R_2 = H$; 4 b: $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$; 4 c: $R_1 = Cl$, $R_2 = CH_3$

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

YRT3型熔点仪, 温度计未校正; DRX 300MH^z超导核磁共振仪 (瑞士, Bruker公司); CDCl₃为溶剂, TMS为内标; Nexus870 FT-IR型红外光谱仪 (美国, Nicolet公司); TSQ Quantum Ultra AM型质谱仪 (美国, Finnigan公司); Vario ELIII型元素分析仪 (德国, Elementar公司); Waters 600型液相色谱仪 (美国 Waters公司)。三氟乙醇>99.7%, N₂气>99.9%均为工业品, 金属钠和对氯硝基苯为化学纯试剂, 其它试剂均为分析纯。

1.2 2,2,2-三氟乙氧基芳烃衍生物 (2a~2d)的合成

将 100 mL无水 DMAC加入到干净无水的四口烧瓶中。一次性加入 10 g(0.1 mol)三氟乙醇, 搅拌, 并用 N₂气保护整个反应体系, N₂气流大小由尾部冒气泡速度控制 (以 1~2个 / 秒为佳)。搅拌下分批加入已经切割好的 2,3-二钠。直至钠完全反应后, 继续搅拌 30 min得澄清透明液体即 2,2,2-三氟乙醇钠溶液。于该溶液中一次性加入 0.02 mol Cu和 0.01 mol卤代芳烃。缓慢升温至 130℃, 搅拌 15 h反应完成后降温至 100℃, 用水吸真空泵减压脱去 2/3体积的溶剂。继续降温至室温, 加入少量硅藻土和 100 酌水, 搅拌 10 min过滤除去催化剂, 滤液用 100 mL乙酸乙酯萃取 3次后, 再用水洗萃取液, 用无水 MgSO₄干燥过夜, 常压蒸馏脱乙酸乙酯, 减压蒸馏得产物。

1.3 4-三氟乙氧基吡啶-N-氧化物衍生物 (4a~4c)的合成

在三口反应瓶中加入 40 mL(50 g 0.5 mol)三氟乙醇, 搅拌, 加入适量的固体氢氧化钾, 待溶解完后, 加入 0.06 mol 4-硝基吡啶-N氧化物衍生物, 加热回流 8 h减压, 蒸去过量的三氟乙醇, 冷却, 倒入分液漏斗中, 加 20 mL H₂O溶解固体, 用 40 mL×3 CHCl₃萃取, 用无水 MgSO₄干燥, 减压除去 CHCl₃, 冷却, 析出固体, 过滤、洗涤、干燥, 得粗产品, 用乙酸乙酯进行重结晶, 得到 4-三氟乙氧基吡啶-N氧化物衍生物。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

合成的化合物中除 2a, 4b为无色固体, 化合物 4a为液体外, 其余化合物均为白色固体, 化合物 2a~2d, 4a~4c的表征数据见表 1和表 2。

表 1 化合物 2a~2d, 4a~4c的物理常数
Table 1 The Physical data of compounds 2a~2d, 4a~4c

Entry	Yield/% (理论)	mp/℃	m/z (%)	Elemental analysis (calcd) /%		
				C	H	N(O)
2a	83.6	57~59	192.1(M ⁺ , 82), 108.9(100), 81.0(31)	49.79(50.01)	3.56(3.67)	16.97(16.65)(O)
2b	95.8(70.0)(理论)	70~72	220.9(M ⁺ , 100), 191.0(72), 163.0(20)	43.63(43.45)	2.59(2.73)	6.64(6.33)
2c	87.0(76.0)(理论)	oil	220.9(M ⁺ , 100), 122.9(68), 105.9(97)	43.54(43.45)	2.48(2.73)	6.59(6.33)
2d	58.7	54~56	215.0(M ⁺ , 100), 187.1(24), 146(65)	56.13(55.82)	3.68(3.75)	6.83(6.51)
4a	87.6	174~175	194.05(M+1, 100), 178.05(17), 216.03(42)(ESI)	43.75(43.53)	3.08(3.13)	7.03(7.25)
4b	89.2	130~131	222.06(M+1, 100), 207.04(56), 129.05(83)	49.13(48.87)	4.68(4.56)	5.98(6.33)
4c	45.6(21.1)(理论)	141~143	241.0(M ⁺ , 100), 206.1(62), 172.3(16)	38.95(39.77)	2.76(2.92)	6.21(5.80)

表 2 化合物 2 a~2 d 的 IR ¹H NMR数据

Table 2 IR ¹H NMR data for compounds 2 a~2 d

Entry	R(KBr), σ / cm ⁻¹	¹ H NMR δ
2 a	3 278(s), 1 512(s), 1 287(s), 1 232(s), 1 166(s)	6.80(s, 4H, ArH), 5.80(s, 1H, OH), 4.30(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =7.8 Hz)
2 b	1 595(m), 1 521(s), 1 498(m), 1 347(s), 1 114(m)	8.18(d, 2H, ArH, J=7.2 Hz), 6.97(d, 2H, ArH, J=9.2 Hz), 4.40(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =7.8 Hz)
2 c	1 608(s), 1 536(s), 1 357(s), 1 172(s), 860(m)	7.85(dd, 1H, ArH, J=8.0 Hz), 7.57(dt, 1H, ArH, J=2.2 Hz), 7.14(m, 2H, ArH), 4.47(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =8.0 Hz)
2 d	2 243(m), 1 505(s), 1 238(s), 1 157(s), 1 060(s)	6.95(d, 2H, ArH, J=9.0 Hz), 6.65(d, 2H, ArH, J=9.0 Hz), 4.46 (q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =8.0 Hz), 3.67(s, 2H, CH ₂ CN)
4 a	1 628(m), 1 499(s), 1 268(s), 1 162(s), 852(s)	8.04(d, 2H, Py-H), J=5.8 Hz), 7.09(d, 1H, Py-H), 4.47(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =8.0 Hz)
4 b	2 900(w), 1 700(m), 1 250(s), 1 101(s), 750(s)	8.10(d, 1H, Py-H), 6.84(d, 1H, Py-H), 4.43(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =7.8 Hz), 2.58(s, 3H, Me), 2.34(s, 3H, Me)
4 c	2 590(w), 1 600(s), 1 460(s), 1 250(s), 1 200(s), 880(s)	8.24(d, 1H, Py-H), 6.79(d, 1H, Py-H), 4.42(q, 2H, OCH ₂ CF ₃ , J _{HF} =7.8 Hz), 2.35(s, 3H, Me)

2.2 不同取代基团对卤代芳烃亲核反应的影响

不同卤代芳烃反应条件如表 3所示。

表 3 不同卤代芳烃的反应条件

Table 3 The reaction conditions of different aryl halides

Process	Catalyst	Solvent	Time/h	t/°C	Yield/%
1 a~2 a	CuI	DMAC	15	130	60.0
1 a~2 a	CuI	DMAC	15	130	82.3
1 a~2 a	—	DMAC	15	130	83.6
1 b~2 b	—	DMF	4	100	95.8
1 c~2 c	CuI	DMAC	5	140	87.0
1 d~2 d	CuI	DMAC	15	130	58.7

化合物 1 a、1 b、1 c、1 d和 1 e这 5种卤代芳烃, 只有对位取代基, 可以忽略其空间位阻而只考虑电子效应。其亲核取代反应的难易主要取决于对位基团的供电子或吸电子效应的大小。化合物 1 a、1 b和 1 c这 3种卤代芳烃对位都是供电子基团 OH, 化合物 1 d对位是吸电子基团 NO₂, 化合物 1 e对位是供电子基 CH₂CN, 吸电子基团的存在可以降低苯环上电子云的密度有利于亲核反应地进行, 供电子基团的存在则相反, 不利于亲核反应的进行。由于 OH供电子效应大于 CH₂CN, 卤素离去难易的顺序为 I⁻>Br⁻>Cl⁻。可以推测, 上面 5种化合物的反应难易顺序为 1 b>1 c>1 a>1 d>1 e这由表 3中这些化合物的收率得到证实。化合物 1 c存在邻位取代基, 空间位阻较大, 不仅反应温度比对位的高, 而且反应时间也比对位的长, 收率仅为 87.0%。

2.3 溶剂的影响

如果溶剂具有低的介电常数, 则溶解后的离子化合物可能以离子对或离子聚集体的形式存在。而在具有高介电常数溶剂中则不存在离子缔合作用, 它们良好的离子化溶剂, 所以应选择具有高介电常数的偶极型溶剂。溶剂对反应的影响如表 4所示。

表 4 溶剂对反应的影响

Table 4 Effects of solvents on this reaction

Solvent	DMF	DMAC	NMP	HMPA
bp/°C	153.0	166.1	204.0	233.0
Dielectric constant(25 °C)	36.71	37.78	32.0	29.6
Yield/%	73.2	85.93	77.92	12.5

Take 1 a as example n(C₆H₄OH):n(CF₃CH₂ONa):n(CuI)=1:2:4 reaction was run at 140 °C, reaction time was 10 h

可以看出,以 HMPA 为溶剂时产物收率最低,以 DMAC 为溶剂时收率较高;选择溶剂时还必须考虑到溶剂的沸点与产物的沸点越接近,则与产物的分离就越困难。

2 4 碘化亚铜催化机理以及用量对反应的影响

碘化亚铜的碘阴离子离去后,可与苯环上的氯置换,形成过渡态,其能量大大低于不加催化剂直接反应的能量,从而提高反应速度,缩短反应时间。

用对溴苯酚与三氟乙醇钠反应, $n(\text{BrA}(\text{OH})\text{:})\text{:}n(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa})=1\text{:}2$ 温度为 $140\text{ }^{\circ}\text{C}$, 时间为 10 h 溶剂为 DMAC。当不加碘化亚铜时,收率很低 (25.6%) 当对溴苯酚与碘化亚铜的摩尔比为 $1\text{:}2$ 时,收率较低 (只有 29.2%) 而当其摩尔比为 $1\text{:}4$ 时收率最高 (85.93%)。当二者摩尔比超过 $1\text{:}4$ 时,收率开始下降,如二者摩尔比为 $1\text{:}6$ 时收率为 71.04% , 二者摩尔比为 $1\text{:}8$ 时收率为 78.4% , 二者摩尔比为 $1\text{:}10$ 时收率为 49.5% , 这是由于催化剂催化了副反应的进行。

2 5 碱对 2 3-二甲基-4-三氟乙氧基吡啶-N-氧化物合成的影响

在醇和 2 3-二甲基-4-硝基吡啶-N-氧化物的芳环亲核反应中加入碱是为了与醇生成烷氧负离子 (RO^-) 从而增加亲核试剂的亲核能力,有利于产物的生成。

表 5 碱性催化剂对反应的影响
Table 5 Effects of catalysts on this reaction

Alkalis	V(Trifluoroethanol) / mL	m(Alkalis) / g	Yield/%
K_2CO_3	30	13	—
KOH	30	1.5	50.0
KOH	30	3.0	89.5
KOH	30	4.5	70.4
KOH	30	6.0	43.9

由表 5 可知,以无水碳酸钾作催化剂时,没有得到目标产物,用氢氧化钾为催化剂时,随着用量增加产率相应增加,但是超过一定量时,收率反而下降,这与反应过程中生成的水有关。

2 6 温度对反应的影响

温度对反应的影响如图 1 所示。从图 1 可以看出,硝基吡啶-N-氧化物的最佳反应温度 ($85\text{ }^{\circ}\text{C}$) 大大低于对溴苯酚最佳反应温度 ($130\text{ }^{\circ}\text{C}$) 主要是由于吡啶环氮原子上的未共享电子对被氧化以后整个环分子电子云密度下降, N 氧化吡啶的偶极矩只有 2.02 D 比吡啶分子本身的还要小 (2.26 D); 同时吸电子基团硝基的诱导效应使得吡啶环上电子云密度进一步降低,亲核试剂的进攻较之对溴苯酚要容易得多。

2 7 三氟乙醇钠制备方法

碱法制备三氟乙醇钠是由醇与氢氧化钠作用而得,缺点是不能完全脱除反应中生成物水,加之醇钠碱性比氢氧化钠强,遇水即发生上述反应的逆反应。氢化钠法制备三氟乙醇钠是采用氢化钠和醇反应,缺点是氢化钠的使用不方便,因为氢化钠是分散于 40% 矿物油中,使用前需要以石油醚洗 3 次^[6]。本文利用金属钠和醇为原料,得到三氟乙醇钠的醇溶液。

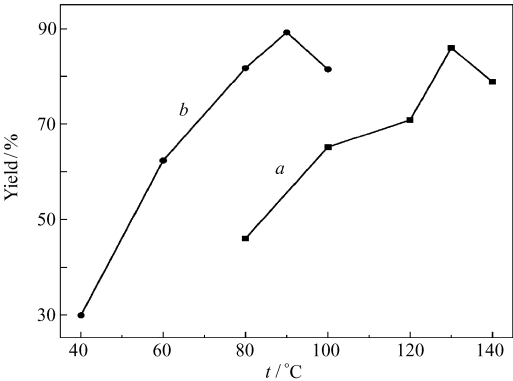


图 1 温度对三氟乙氧基反应的影响
Fig 1 Effect of temperature on this reaction
a 4-bromophenol b 2,3-dimethyl-4-nitropyridine-N-oxide
take 1 a as example Time=10 h DMAC
 $n(\text{BrA}(\text{OH})\text{:})\text{:}n(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa})\text{:}n(\text{CuI})=1\text{:}2\text{:}4$

参 考 文 献

1 K kugawa Yasuo JP51 642[B], 2004

- 2 CHEN DeHua(陈德华), HUANG JianHua(黄建华). *OrganoFluorin Ind*(有机氟工业)[J], 1995 **1**: 12
- 3 Tejero J, Huertas J, González Lafont A, Lúch JM, Marquet J. *J Org Chem* [J], 2005 **70**: 51-718
- 4 Idoux J P, Gupton J T, McCurry C K, Crews A D, Jurss C D, Colon C, Rampi R C. *J Org Chem* [J], 1983 **48**: 213-771
- 5 Kamal A, Pratap T B, Ramana K V, Ramana A V, Babu A H. *Tetrahedron Lett* [J], 2002 **43**: 417-353
- 6 Emsley J W, Wallington I D, Catalano D, Veracini C A, Celebre G, Longeri M. *J Phys Chem* [J], 1993 **97**: 246-518
- 7 LIU YingXiang(刘鹰翔), MA YuZhuo(马玉卓). *ACAD J GCP*(广东药学院学报)[J], 1998 **14**: 3-161

Preparation of Aryl trifluoroethyl Ether Derivatives

CHEN HaiYing LIU Ming

(Chemical Engineering School, Nanjing University of Science and Technology Nanjing 210094)

Abstract A simple and effective method to prepare 2,2,2-trifluoroethyl ethers via direct nucleophilic substitution was introduced. Some trifluoroethyl aryl derivatives were obtained from the aryl derivatives with sodium 2,2,2-trifluoroethylate in the presence of CuI. Some trifluoroethoxypyridine ether derivatives were successfully synthesized by reacting 4-nitropyridine N-oxide derivatives with trifluoroethanol in the presence of an alkali. Especially the yield of 4-(2,2,2-trifluoroethoxy) phenol, which has not been reported in literature up to now, can reach 83.6%. The products were determined by ¹H NMR, IR, MS and elemental analysis. The effects of catalyst amount, solvent and temperature on the trifluoroethylation reaction of 4-bromophenol were discussed. The yield was 85.93% when the molar ratio of 4-bromophenol and CuI was 1:4 in DMAC at 130 °C; the effects of alkali amount and temperature on the trifluoroethylation reaction of 2,3-dimethyl-4-nitropyridine N-oxide were also discussed. The yield was 89.5% when mass ratio of trifluoroethanol and potassium hydroxide was 10:1, and the temperature was 90 °C.

Keywords aryl trifluoroethyl ethers; preparation; nucleophilic substitution; trifluoroethanol