

· 研究简报 ·

N-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸苯酯的合成

丁成荣, 季方良, 吕井辉, 周富强, 张国富*

(浙江工业大学 化学工程学院, 浙江 杭州 310014)

摘要: 以三氟甲氧基苯为起始原料, 经硝化、加氢还原和酰化反应合成了 *N*-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸苯酯, 总收率 84.6%, 纯度 98.9%, 其结构经 ^1H NMR 和 MS(ESI) 确证。

关键词: 三氟甲氧基苯; 对三氟甲氧基苯胺; *N*-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸苯酯; 合成

中图分类号: O625.63

文献标志码: A

DOI: 11.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2018.11.17253

Synthesis of *N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl] Carbamate

DING Cheng-rong, JI Fang-liang, LÜ Jing-hui,

ZHOU Fu-qiang, ZHANG Guo-fu*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: *N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl] carbamate was synthesized by nitration, reduction and acylation using (trifluoromethoxy)benzene as starting material. The total yield was 84.6%, and the purity was 98.9%. The structure was confirmed by ^1H NMR and MS(ESI).

Keywords: trifluoromethoxy benzene; 4-(trifluoromethoxy)aniline; phenyl *N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]carbamate; synthesis

N-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸苯酯(**1**)是一种重要的有机物合成中间体, 在医药、农药等精细化学品合成领域有着广泛应用, 如用于合成氰氟虫腓^[1-4]、茚虫威^[5]等农药, 同时也是合成抗肿瘤药物^[6-7]的重要中间体。但目前对其合成研究报道较少, 因此, 对合成化合物**1**的研究具有重要意义。

目前, 化合物**1**的合成路线主要有以下两种^[8-10]: (1) 以四氟硝基苯和三氟甲醇为原料, 在氮气保护下经铁粉催化还原及酰化反应得目标化合物**1**。该方法中反应需氮气保护, 操作繁复, 且反应中加入了铁粉, 对环境不友好, 不适合工业化。(2) 以 4-三氟甲氧基氯苯为原料, 经氯化亚

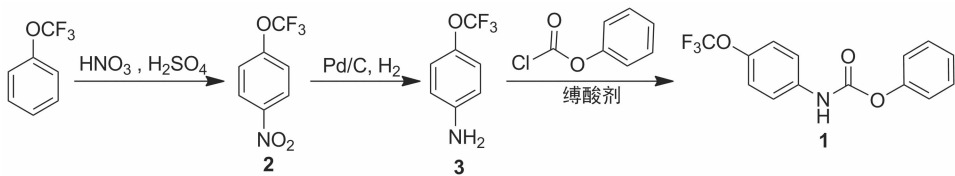
铜催化胺化得 4-三氟甲氧基苯胺, 最后经酰化反应得化合物**1**^[8-10]。该方法反应条件苛刻, 须高温高压, 且反应收率较低, 仅为 78.8%^[8]。

为了研究一种高收率且适用于大规模工业化生产的合成方法, 本文在以上方法的基础上对**1**的合成路线进行设计, 以三氟甲氧基苯为起始原料, 经高选择性硝化反应合成对三氟甲氧基硝基苯(**2**); **2**经钨碳催化还原合成 4-三氟甲氧基苯胺(**3**)^[11-16]; 在缚酸剂的作用下, **3**与氯甲酸苯酯经酰化反应^[17-20]合成目标化合物**1** (Scheme 1), 其结构经 ^1H NMR 和 MS(ESI) 确证。该方法具有原料易得、反应条件温和、选择性好、反应总收率较高等优点, 适用于大规模工业化生产。

收稿日期: 2017-10-23; 修订日期: 2018-10-08

作者简介: 丁成荣(1966-), 男, 汉族, 浙江东阳人, 教授级高工, 主要从事有机化学与农药化学领域的研究。E-mail: dingcr@zjut.edu.cn

通信联系人: 张国富, 副研究员, E-mail: gzfzhang@zjut.edu.cn



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500 MHz 型核磁共振仪 (TMS 为内标); Agilent 1260 型高效液相色谱仪; Therm LCQ TM Deca XP plus 型离子阱质谱仪。

三氟甲氧基苯, 上海海曲化工有限公司; 浓硫酸 (98%)、浓硝酸 (64%)、二氯甲烷、甲醇、氯甲酸苯酯、三乙胺、5% Pd/C, 均为分析纯或化学纯。

1.2 合成

(1) 2 的合成

在四口瓶中依次加入三氟甲氧基苯 40.5 g (0.25 mol) 和二氯甲烷 75.5 mL, 搅拌下缓慢滴加 64% 硝酸 19.0 mL (1.05 eq.) 和 98% 硫酸 34.2 mL (2.5 eq.) 混酸溶液 (维持料温为 2 ~ 5 ℃), 滴毕, 于 30 ℃ 反应 4 h。加入冰水 100 g 淬灭反应, 分液, 有机相用 5% 饱和碳酸氢钠溶液 (40.0 mL) 洗涤, 减压蒸馏得明黄色油状液体 **2** 50.8 g [**2** 与异构体邻-(三氟甲氧基)硝基苯混合物, **2** 含量为 92.3%], 粗品收率 90.6% (以三氟甲氧基苯计), 不经分离直接用于下步反应。

(2) 3 的合成

将 **2** 粗品 50.8 g (0.23 mol) 置于高压釜内, 加入甲醇 200 mL 和 5% Pd/C 催化剂 1.0 g, 关闭高压釜, 通 N₂ 置换 3 遍, 检漏 30 min 后压力不变, 将氮气置换成氢气, 此时釜内压力为 1 MPa, 于 60 ℃ 反应 6 h (HPLC 监测)。过滤, 滤液减压蒸馏得淡黄色固体 **3** 39.4 g, 收率 97.2%, 纯度 98.7% (GC), 釜底残液为异构体邻-(三氟甲氧基)苯胺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.66 ~ 6.60 (m, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*: 176.0 [*M* - H]⁻。

(3) 1 的合成

将带有机机械搅拌的四口圆底烧瓶放置于冰水浴中, 冷却至 0 ℃ 后加入 19.7 g (0.11 mol) 化合物 **3** (98.7%), 11.1 g (0.11 mol) 三乙胺和 100.0 g 水。将 16.4 g 氯甲酸苯酯通过恒压滴液漏斗缓

慢滴入, 滴加过程中出现白色固体, 滴加完毕后反应体系置于室温下反应 3 h。抽滤, 滤饼用水洗涤, 干燥得白色固体 **1** 31.8 g, 收率 96.1% (以 **3** 计), 纯度 98.9% (HPLC); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.46 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.46 ~ 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 ~ 7.26 (m, 1H), 7.25 ~ 7.22 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 298.1 [*M* + H]⁺

2 结果与讨论

2.1 2 的合成条件优化

硝化反应中混酸的用量与反应温度对硝化反应选择性和收率有较大影响, 故主要考察了硫酸的用量以及反应温度对反应收率的影响。

(1) 硫酸用量

在硝化反应中, 硝酸的用量接近理论用量, 硫酸的用量影响硝化反应的选择性, 进而影响中间体 **2** 收率。三氟甲氧基苯与硝酸的摩尔比为 1 : 1.05, 其余反应条件同 1.2 (1), 考察硫酸用量对反应收率的影响。结果见表 1。

由表 1 可知, **2** 收率随硫酸用量的增加先提高后降低。当物料配比 [*r* = *n* (三氟甲氧基苯) : *n* (硫酸)] 为 1 : 2.5 时, **2** 收率最高 (90.6%)。硫酸用量减少时, 由于反应过程中有水生成, 降低了反应体系酸度, 导致体系硝化能力下降, 反应速率降低, 反应物未反应完全。随着硫酸用量增加, 反应的对位选择性降低, 邻位硝化物增多, **2** 收率下降。综合考虑, *r* 为 1 : 2.5 反应效果最佳。

表 1 硫酸用量对 2 收率的影响

Table 1 Effect of amount of sulfuric acid on the yield of 2		
No.	<i>n</i> (三氟甲氧基苯) : <i>n</i> (硫酸)	收率/%
1	1 : 2.0	86.3
2	1 : 2.5	90.6
3	1 : 3.0	85.2
4	1 : 3.5	78.2

(2) 反应温度

该步反应中有反应滴加温度及反应保温温度,两者对反应皆有影响。滴加温度控制在 5 ℃ 以下,可防止因混酸温度剧烈升高而导致的溶液喷出,同时也可提高对位硝化物的收率。反应温度是影响硝化反应的选择性的重要因素,其对反应的影响结果见表 2。

由表 2 可知,低温硝化可提高对位选择性,但反应速率较低,硝化不完全,收率不高。反应温度升高,可提高反应速率,但硝化物的对三氟甲氧基硝基苯与邻三氟甲氧基硝基苯之比(p/o)明显下降。因此,反应保温温度为 25 ~ 30 ℃ 为宜。

2.2 3 的合成条件优化

将硝基还原为氨基的常用方法有水合肼还原和催化加氢^[12-13],两种方法均有较好反应效果、较高的转化率,但水合肼还原法反应剧烈,需控制水合肼滴加速度,且水合肼(80%)使用量大(4 ~ 5 eq.)。催化加氢反应条件温和,副产物较少,后续操作简便,产物纯度较高,且合成工艺清洁无污染。本文采用催化加氢法,并考察了反应温度与压力对收率的影响。

(1) 反应温度

设定反应压力为 1.0 MPa,其余反应条件同 1.2(2),考察反应温度对反应收率的影响,结果见表 3。由表 3 可知,反应温度高于 60 ℃ 时,原料基本反应完全,收率较高(97.2%)。温度降低,反应速度下降,原料未完全反应。温度越高,则能耗越大。因此 60 ℃ 为最佳反应温度。

(2) 反应压力

反应温度为 60 ℃,其余反应条件同 2.2(1),考察反应压力的影响,结果见表 4。由表 4 可知:当压力大于 1.0 MPa 时,体系中氢气含量能够满足反应要求,收率较高(97.2%);压力过低时,反应速度降低;压力越高,则成本越高,从工业化设备经济性考虑,反应压力为 1.0 MPa 较适宜。

2.3 1 的合成条件优化

为寻找化合物 1 的最优合成条件,分别考察反应温度和时间对收率的影响。

(1) 反应温度

其余反应条件同 1.2(3),反应温度对收率的影响结果见表 5。由表 5 可知,在水作溶剂条件下,该反应在 -5 ℃ 与 0 ℃ 时反应较好,收率较

高。反应温度高于 0 ℃ 时,收率明显下降。在碱性条件下,随着反应温度升高,原料氯甲酸苯酯水解加剧,造成原料损失,导致收率降低。实验显示,反应温度在 0 ℃ 以下可有效抑制氯甲酸苯酯的水解,提高收率。因此,确定 0 ℃ 为反应温度。

(2) 反应时间

反应温度为 0 ℃,水为溶剂,考察反应时间对收率的影响,结果见表 6。

表 2 反应温度对 2 收率的影响

No.	保温温度	p/o^*	收率/%
1	20 ~ 25	11.8	84.5
2	25 ~ 30	11.8	90.6
3	30 ~ 35	8.09	87.2
4	35 ~ 40	6.62	84.3

* p/o : 对三氟甲氧基硝基苯与邻三氟甲氧基硝基苯之比。

表 3 反应温度对 3 收率的影响

No.	反应温度/℃	收率/%
1	30	83.2
2	40	92.3
3	50	94.7
4	60	97.2
5	70	97.3

表 4 反应压力对 3 收率的影响

No.	压力(表压)/MPa	收率/%
1	0	68.3
2	0.5	87.5
3	1.0	97.2
4	1.5	97.6

表 5 反应温度对 1 收率的影响

No.	反应温度/℃	收率/%
1	-5	95.7
2	0	95.6
3	5	92.3
4	10	89.7

由表 6 可知,在反应初期,随着反应进行,收率提高较为明显;反应进行到 3 h 后,进一步延长反应时间,反应到达平衡,收率提高不明显。从经济性考虑,反应时间为 3 h 为宜。

表 6 反应时间对 1 收率的影响

Table 6 Effect of reaction time on the yield of 1

No.	反应时间/h	收率/%
1	2.0	81.6
2	2.5	92.3
3	3.0	96.1
4	3.5	96.1

3 结论

采用三氟甲氧基苯为原料,在浓硝酸和浓硫酸混酸溶液中进行硝化,再经催化加氢还原及 *N*-酰化反应合成 *N*-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸苯酯,最优化反应条件下,总收率 84.6%,纯度 98.9%。该工艺路线原料经济易得,总收率较高,反应条件温和,操作简便,适合工业化生产。

参考文献

[1] SALGADO V L, HAYASHI J H. Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide[J]. Veterinary Parasitology, 2007, **150**(3):182–189.

[2] 綦菲,李洪侠,栾波,等. 一种氰氟虫腙的合成方法:CN 102351740A[P]. 2012.

[3] 王卫霞,诸昌武. 一种清洁高效的氰氟虫腙合成工艺研究[J]. 江苏农业科学, 2013, **41**(12):124–126

[4] 程志明,新型杀虫剂氰氟虫腙(Metaflumizone)的合成[J]. 今日农药, 2010(9):26–27.

[5] TAKAGI K, HAMAGUCHI H, NISHIMATSU T, *et al.* Discovery of metaflumizone, a novel semicarbazone insecticide [J]. Veterinary Parasitology, 2007, **150**(3):177–181.

[6] 张德仪,张锐豪,仲伯禹,等. 抗肿瘤药物:CN 103508961[P]. 2014.

[7] 王昱,秦铭泽,胡钢,等. *N*-甲基-4-苯氧基吡啶-2-甲酰胺衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 中国

药物化学杂志, 2014, (5):345–350.

[8] 臧友,韩永军. 对三氟甲氧基苯胺的合成及应用[J]. 有机氟工业, 2008(2):36–41.

[9] 史作盼. 对三氟甲氧基苯胺及杀虫隆的合成工艺研究[D]. 南京:南京理工大学, 2009.

[10] 宋长友,徐秀军. 对三氟甲氧基苯基异氰酸酯的合成研究[J]. 化工中间体, 2005(3):28–29.

[11] SHEPPARD W A. α -Fluorinated Ethers. I. Aryl Fluoroalkyl Ethers I [J]. Journal of Organic Chemistry, 1964, **29**(1):1–11.

[12] CHEN Y, QIU J, WANG X, *et al.* Preparation and application of highly dispersed gold nanoparticles supported on silica for catalytic hydrogenation of aromatic nitro compounds[J]. Journal of Catalysis, 2006, **242**(1):227–230.

[13] RODRIGUEZ P, SIMESCU-LAZAR F, MEILLE V, *et al.* Carbon-coated structured supports. Preparation and use for nitrobenzene hydrogenation[J]. Applied Catalysis A General, 2012, **427-428**(10):66–72.

[14] 王斐,马宣宣,刘霞,等. Pd/C 催化氢化芳香族硝基化合物合成芳胺[J]. 合成化学, 2015, **23**(7):594–598.

[15] 袁加程,卢卫平,周壮. 含氟芳香族硝基化合物加氢用钌催化剂的研究[J]. 化工进展, 2008, **27**(2):241–244.

[16] 于海龙,刘晶晶,刘国. 4-三氟甲氧基苯胺的合成及应用[J]. 药学研究, 2017, **36**(1):48–52.

[17] ABDELMEGEED A M, ABDELRAHMAN H M, ALKARAMANY G E, *et al.* Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, **40**(21):117–123.

[18] HALAMA A, BOZENA K, CHVOJKA T. A method of preparation of highly pure vildagliptin: WO 2010022690[P]. 2010.

[19] 朱飞,李鑫,陈宇航,等. 2-[5-(3-羟基苯甲酰氨基)-1,3,4-噻二唑]基乙酸乙酯的合成[J]. 合成化学, 2017, **25**(8):695–697.

[20] 王丽红. 维格列汀的合成工艺改进[J]. 合成化学, 2017, **25**(7):620–622.