

氟代脱硝制备含氟硝基苯

胡玉锋^a 罗 军^a 梁政勇^b 黄成美^a 吕春绪^{a*}

(^a南京理工大学化工学院 南京 210094 ^b郑州大学化工学院 郑州)

摘 要 研究了二硝基苯类化合物的氟代脱硝反应,考察了溶剂和氟化剂的种类与用量、反应时间、催化剂等因素对反应的影响。结果表明,在二硝基苯用量为 2.1 g(12.5 mmol)、喷雾干燥无水氟化钾用量为 2.9 g(50 mmol)、四苯基溴化磷用量为 0.53 g(1.25 mmol)、四乙二醇二甲醚用量为 0.13 mL(0.625 mmol)、NO₂⁻捕捉剂邻苯二甲酰氯用量为 1.8 mL(12.5 mmol)的优化投料条件下,以硝基苯为反应介质,反应温度 210 ℃,反应时间 1~5 h 原料转化率高达 94.1%~98.5%,硝基氟苯收率可达 81.6%~87.4%。

关键词 二硝基苯,硝基氟苯,氟代脱硝,相转移催化

中图分类号: O625

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)11-1356-05

含氟硝基苯是一类重要的化工原料及中间体,在医药、农药、染料合成等方面均有广泛应用^[1,2]。其合成方法很多,其中直接氟化法由于选择性差、产品分离难而很少使用;重氮化法由于原料不易得、路线长、涉及危险操作,也已逐渐失去优势;虽然用卤素交换法也能以较高收率制得产品^[3,4],但原料价格较高。相对来说,氟代脱硝法由于具有原料易得、工艺简单、操作方便、选择性好和收率高等优点,使其比卤素交换法具有更大的优越性:(1)当芳环上有吸电子基团时,由于硝基作为离去基团比氯、溴容易离去,故氟代脱硝较卤素交换更容易进行,因此反应条件更加温和^[5];(2)氟代脱硝可以合成卤素交换法难以得到的间氟芳香物;(3)氟代脱硝以硝基芳烃为原料,硝化工艺成熟,故原料易得。因此,与其它制备含氟硝基苯的方法相比,氟代脱硝是合成该类化合物更为有效的方法。本文以二硝基苯为底物,以工业喷雾干燥无水氟化钾(SD-KF)为氟化剂,以邻苯二甲酰氯(PDC)为 NO₂⁻捕捉剂,采用四苯基溴化磷(Ph₄PBr)四乙二醇二甲醚(TEG-ME)复合型催化剂体系为相转移催化剂(PTC),在硝基苯(PhNO₂)溶剂中以高收率制备了系列含氟硝基苯类化合物。反应路线见 Scheme 1。



Scheme 1 Fluorodenitration of dinitrobenzenes

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

SD-KF($\omega(\text{KF}) > 98\%$, $\omega(\text{H}_2\text{O}) < 0.2\%$,使用前 150 ℃真空干燥 10 h),二硝基苯和 PDC 为化学纯试剂;其余试剂均为分析纯或化学纯;所用溶剂都经蒸馏后用 4A 分子筛充分干燥后备用。6820 型气相色谱仪(美国 Agilent Technologies 公司),记录仪采用 Agilent Technologies Centry QA-QC 气相色谱工作站,色谱柱为 DB-1 型毛细管色谱柱(15 m×0.53 mm×0.5 μm),FID 检测器。

1.2 氟代脱硝反应

典型反应如下:在烧瓶中加入 SD-KF、Ph₄PBr、PhNO₂ 和适量甲苯,搅拌升温进行共沸去水,去水完毕后,蒸除甲苯,降至室温。然后加入二硝基苯、TEG-ME、PDC 在 N₂ 气保护下剧烈搅拌进行回流反应,GC 跟踪。反应完毕,冷却后滤出无机盐,用适量硝基苯洗涤滤饼,滤液用水洗涤数次,分出有机相,水相用乙酸乙酯萃取 2~3 次,合并有机相,经无水 Na₂SO₄ 干燥后,减压精馏,得产物硝基氟苯。

2 结果与讨论

在氟代脱硝反应中, 重要的影响因素有溶剂种类与用量、氟化剂种类与用量、反应时间、催化剂等。在此以对二硝基苯 (PDNB) 为实验对象, 系统考察了各因素对反应的影响。

2.1 溶剂用量对氟代脱硝反应的影响

改变溶剂 PhNO_2 的用量, 其余反应条件不变, 考察了其对反应的影响, 结果见图 1。图中可见, 溶剂用量对氟代脱硝反应有一定的影响。由于该反应系液-固非均相反应, 且氟化剂用量较大, 在无溶剂或溶剂过少时体系过于黏稠, 不利于反应过程中的传热与传质, 因此加入适当、适量的溶剂有利于改善反应状况以及提高 PTC 的相转移能力。但溶剂量过多, 则会使反应物浓度过低, 从而使反应速率大大减小, 因此溶剂用量有一适当范围。由图 1 可知, 当硝基苯用量为 15 mL 时, 产物收率较高, 可达 78.2%。

2.2 KF 用量对氟代脱硝反应的影响

在氟代脱硝反应中, KF 用量对反应具有较大的影响。这是因为反应中生成的 KNO_2 易于覆盖在 KF 的表面, 常会使氟化反应受到抑制甚至停止, 因此, 需使用过量的 KF 以保证有充足的新鲜的 KF 参与反应。KF 用量对该反应的影响如图 2 所示。由图 2 可以看出, 反应转化率随 KF 用量的增加而增加, 但当 KF 量增加到一定程度时, 转化率增加不显著。综合成本因素, 其投料比 $n(\text{KF}):n(\text{PDNB})=4:1$ 较为适宜, 多加则产率无太明显的变化, 同时由于加入过多 KF 而引入体系的水量相对过大而引发副反应^[9], 从而使选择性有所下降。

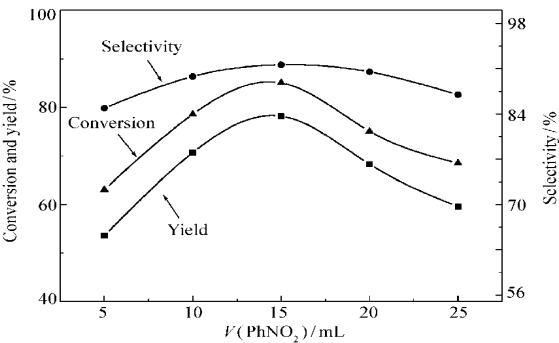


图 1 溶剂用量对氟代脱硝反应的影响

Fig. 1 Effect of amount of solvent on the fluorodenitration reaction

$n(\text{PDNB}):n(\text{SD-KF}):n(\text{Ph}_3\text{PBr}):n(\text{HCl}):n(\text{TEG-Me}_2)=$
 $10:40:1:10:0.5$
 $n(\text{PDNB})=12.5 \text{ mmol}$, $t=210^\circ\text{C}$, $T_{\text{time}}=45 \text{ min}$

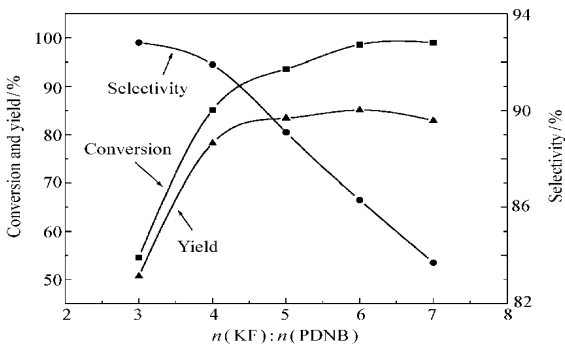


图 2 氟化剂用量对氟代脱硝反应的影响

Fig. 2 Effect of amount of fluorinating agent on the fluorodenitration reaction

$n(\text{PDNB}):n(\text{Ph}_3\text{PBr}):n(\text{HCl}):n(\text{TEG-Me}_2)=$
 $10:1:10:0.5$, $n(\text{PDNB})=12.5 \text{ mmol}$
 $V(\text{PhNO}_2)=15 \text{ mL}$, $t=210^\circ\text{C}$, $T_{\text{time}}=45 \text{ min}$

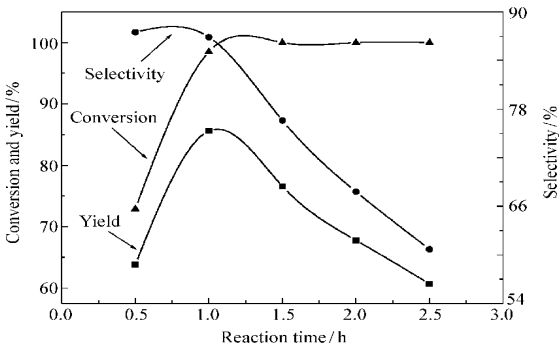


图 3 反应时间对氟代脱硝反应的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on the fluorodenitration reaction

$n(\text{PDNB}):n(\text{SD-KF}):n(\text{Ph}_3\text{PBr}):n(\text{HCl}):n(\text{TEG-Me}_2)=$
 $10:40:1:10:0.5$
 $n(\text{PDNB})=12.5 \text{ mmol}$, $V(\text{PhNO}_2)=15 \text{ mL}$, $t=210^\circ\text{C}$

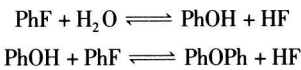
2.3 反应时间对氟代脱硝反应的影响

改变反应时间, 其余反应条件不变, 考察了其对反应的影响, 见图 3。由图 3 可以看出, 在反应初始阶段, 转化率和收率都随反应时间的增加而迅速增加。但当反应时间达 1 h 后, 转化率达 100%, 继续延长反应时间, 收率则由 1 h 时的 85.6% 下降至 2.5 h 时的 60.7%。这是因为氟原子也是一个容易离去的基团,

当产物在体系中停留时间过长时会发生水解等副反应。副产物的生成是一连续反应,即先生成产物,然后再由产物生成副产物,因此,反应取 1 h 为宜。

2.4 溶剂种类对氟代脱硝反应的影响

对氟代脱硝反应来说,溶剂的选择很重要。一方面由于 F⁻ 碱性很强,能与含活泼 H 的物质形成稳定的氢键,会降低 F⁻ 的活性,因此,要求溶剂必须是非质子性的,且稳定性要高;另一方面为使氟化剂在体系中有较大的溶解度,又要求溶剂具有一定的极性^[7]。不同种类的溶剂在氟代脱硝反应中的使用情况见表 1。由表 1 可以看出,以二甲亚砜(DMSO)为溶剂,收率较低,这是由于 DMSO 在高温强碱的作用下会发生分解及歧化反应而导致副反应的缘故^[8],致使选择性也较低;环丁砜(TMSO₂)与 PhNO₂ 均是该反应的良好溶剂,但 TMSO₂ 在高温下易结焦,且后处理与回收困难,而 PhNO₂ 为溶剂则结焦不明显,且其具有廉价、易回收等优点,是该反应的理想溶剂;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)与 N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)由于沸点较低,致使收率不高。对体系进行共沸除水能达到一定的效果^[9],对 TMSO₂ 和 DMSO 共沸除水后,收率分别提高了 2.8% 和 5.7%。这主要是由于水的存在会导致氟原子水解生成酚类物质,而 PhOH 是较活泼的亲核试剂,可继续对氟代产物进行亲核进攻生成芳醚类副产物(如 Scheme 2)。



Scheme 2 Formation of phenol and ether by-products via hydrolysis

表 1 溶剂种类对氟代脱硝反应的影响

Table 1 Effects of solvent on the fluorodenitration reaction

Entry	Solvent	°C	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1	TMSO ₂ ^a	210	97.6	85.5	83.4
2	DMSO ^a	189	94.9	66.1	62.7
3	PhNO ₂	210	98.5	86.9	85.6
4	DMF	153	82.3	63.0	51.8
5	DMAc	165	83.7	64.5	54.0
6	TMSO ₂	210	99.4	86.7	86.2
7	DMSO	189	99.1	69.0	68.4

n(PhNB):n(SD-KF):n(Ph₃PBr):n(HDC):n(TEG-Me₂)=10:40:1:10:10.5, n(PhNB)=12.5 mmol, V(Solvent)=15 mL, Time=1 h

* Solvents were dried by azeotropic dehydration before use

2.5 催化剂种类以及 NO₂ 捕捉剂 PDC 对氟代脱硝反应的影响

在氟代脱硝反应中,反应体系为非均相,为增强相间传质,需加入 PITC 使反应顺利进行。不同种类的 PITC 催化效果以及 NO₂ 捕捉剂 HDC 对反应的影响见表 2。由表 2 看出,不加 PITC 反应时间长,收率低,加入 PITC 后收率提高,反应时间也明显缩短,其中 Ph₃PBr 的催化效果较好。这是由于 Ph₃PBr 除了

表 2 催化剂种类以及 NO₂ 捕捉剂 PDC 对氟代脱硝反应的影响^a

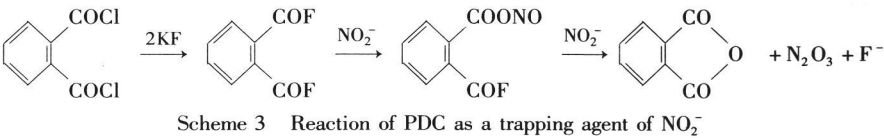
Table 2 Effects of catalyst and PDC on the fluorodenitration reaction^a

Entry	Catalyst	KF(equiv)	HDC(equiv)	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1	—	2	—	8	68.7	60.1	41.3
2 ^b	Me ₄ NCI	2	—	4	72.2	75.2	54.3
3 ^b	Me ₄ NBr	2	—	4	79.1	77.4	61.2
4 ^b	BuMe ₃ NCI	2	—	4	65.3	71.8	46.9
5 ^b	PEG-400	2	—	4	62.4	71.6	44.7
6 ^b	Ph ₃ PBr	2	—	4	87.2	79.7	69.5
7 ^c	Ph ₃ PBr+TEG-Me ₂	2	—	4	91.6	79.9	73.2
8 ^c	Ph ₃ PBr+TEG-Me ₂	4	1	1	98.5	86.9	85.6
9 ^b	Me ₄ NCI	4	1	1	73.5	84.1	61.8
10 ^b	PEG-400	4	1	1	57.1	81.5	46.5

a n(PhNB)=12.5 mmol, V(PhNO₂)=15 mL, t=210 °C; b n(PhNB):n(Catalyst)=10:1; c n(PhNB):n(Ph₃PBr):n(TEG-Me₂)=

做 PTC外, 还用于稳定反应过程中生成的 Meisenheimer 中间体, 从而有利于反应的进行; 其次是四甲基铵盐, 如四甲基氯化铵 (Me_4NCl) 和四甲基溴化铵 (Me_4NBri), 而苄基三甲基氯化铵 (BriMe_3NCl) 效果不太好, 这是由于苄基氢较活泼, 高温下导致了 BriMe_3NCl 的分解所致; 聚乙二醇 (PEG-400) 中的水很难除尽, 导致副产物增加, 选择性降低; 同时, 两端 2 个羟基可与 F 形成非常稳定的氢键, 从而降低 F 活性, 因此, 转化率也较低; 采用 $\text{Ph}_3\text{PBri}^+\text{TEG-Me}_3$ 复合型催化剂, 由于协同效应使催化效果明显增强, 致使转化率和收率均有所提高。

反应中加入 HDC 效果较好, 因为在反应中会产生 NO_2^- , NO_2^- 较活泼, 具有 N O 两性亲核性, 会产生 PhKNQ PhO^- 、 PhOPi 等副产物^[10], 而加入 HDC 对 NO_2^- 可起捕捉的作用^[11] (如 Scheme 3), 从而减少因 NO_2^- 进攻产物而引起的副反应, 收率和选择性均有很大提高。此外, 前人报道^[12] 了从邻苯二甲酰氟中脱下来的氟离子不再具有氟代脱硝作用, 所以致使 KF 用量要大得多, 在本文研究中也得到相同结论。



2 6 氟化剂种类对氟代脱硝反应的影响

不同种类氟化剂具有不同的反应活性, 其对反应的影响情况见表 3。由表 3 可以看出, 氟化剂种类对氟代脱硝反应的影响非常大。在碱金属氟化剂中, KF 活性较弱, 反应需在 210 ℃ 下进行才可以得到比较好的结果, 而 CsF 活性较强, 反应可在较低温度下平稳进行。氟代季铵盐类氟化剂的反应活性都很强, 其阳离子基团越大, 活性就越强。这可由软硬酸碱理论来解释: F 是很硬的碱, 因此与硬酸有很强的结合能力, 当氟化剂阳离子较硬时, 就会束缚 F 使其反应活性降低, 而当阳离子为软酸时, 则对硬碱 F 束缚较弱, 从而使 F 活性较高, 酸越软, 则 F 活性越高。对于以上氟化剂来说, 其阳离子的硬度顺序为 $\text{Bu}_4\text{N}^+ < \text{Me}_4\text{N}^+ < \text{Cs}^+ < \text{K}^+$, 所以氟化剂活性顺序为: $\text{Bu}_4\text{NF} > \text{Me}_4\text{NF} > \text{CsF} > \text{KF}$ 。

表 3 氟化剂种类对氟代脱硝反应的影响^a

Table 3 Effects of different fluorinating agents on the fluorodenitration reaction^a

Entry	Fluoride	t/℃	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1 ^b	KF	210	1	98.5	86.9	85.6
2 ^b	CsF	120	2	100	92.3	92.3
3 ^c	Me_4NF	80	2	100	94.6	94.6
4 ^c	Bu_4NF	80	1.5	100	95.2	95.2

^a $n(\text{HNB}) = 12.5 \text{ mmol}$, $V(\text{PhNO}_2) = 15 \text{ mL}$; ^b $n(\text{HNB}) : n(\text{Fluoride}) : n(\text{Ph}_3\text{PBri}) : n(\text{HDC}) : n(\text{TEG-Me}_3) = 10 : 40 : 1 : 10 : 0.5$; ^c $n(\text{HNB}) : n(\text{Fluoride}) = 1 : 2$

2 7 不同反应底物的反应性

不同反应底物氟代脱硝反应的难易程度取决于与硝基相连的 C 原子上的电子云密度, 当其电子云密度较低时, 反应较易进行, 反之, 则较难^[13]。不同反应底物的反应情况见表 4。由表 4 可以看出, 当被取代基团的邻位和对位存在强吸电子基团时, 反应的转化率和收率均较高, 这是由于吸电子基的诱导效应使其电子云密度降低的缘故, 因此更易发生碳亲核取代反应; 而当吸电子基位于被取代基团的间位时, 吸电子效应大大减弱, 故亲核取代较困难, 反应需要时间较长; 对于 2,4-二硝基甲苯来说, 其邻位还有一供电子基团, 从而使其反应活性更低, 更加不利于亲核取代反应的发生。

表 4 不同反应底物的氟代脱硝反应

Table 4 Fluorodenitration reaction of different substrates

Entry	Substrate	Product	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1			5	94.1	86.7	81.6

续表 4

Entry	Substrate	Product	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
2			1	98.5	86.9	85.6
3			1	99.3	88.0	87.4
4			4	24.7	73.7	18.2
				30.2	72.5	21.9

$n(\text{Substrate}) : n(\text{SD-KF}) : n(\text{Ph}_3\text{PBr}) : n(\text{PDC}) : n(\text{TEG-Me}_2) = 10 : 40 : 1 : 10 : 0.5$ $n(\text{Substrate}) = 12.5 \text{ mmol}$ $V(\text{PhNO}_2) = 15 \text{ mL}$ $t = 210$
℃.

参 考 文 献

1 Clark J H, Wails D, Bascock T W. *Aromatic Fluorination* [M]. New York: CRC, 1997: 172
2 Adams D J, Clark J H, Nightingale D J. *Tetrahedron J.*, 1999, **55**(25): 7 725
3 Asahi Glass Co Ltd. JP0 426 648[J], 1992
4 LIANG Zheng-Yong(梁政勇), LI Bin-Dong(李斌栋), XU Zhen(徐珍), LV Chun-Xu(吕春绪). *Chinese J Appl Chem(应用化学)*[J], 2007, **24**(4): 209
5 LUO Jun(罗军). Doctoral Dissertation([博士学位论文]). Nanjing(南京): Nanjing University of Science and Technology(南京理工大学), 2003
6 LIANG Zheng-Yong(梁政勇), XU Zhen(徐珍), LI Bin-Dong(李斌栋), LV Chun-Xu(吕春绪). *Chinese Modern Chem(现代化工)*[J], 2006, **26**: 209
7 Clark J H. *Chem Rev J.*, 1980, **80**: 429
8 Sun H R, D'Magno S G. *Angew Chem Int Ed J.*, 2006, **45**: 2 720
9 Boechat N, Clark J H. *J Chem Soc Chem Commun J.*, 1993, **11**: 921
10 Adams D J, Clark J H. *Chem Soc Rev J.*, 1999, **28**(4): 225
11 Maggini M, Passadetti M, Gonzales T G, Prato M. *J Org Chem J.*, 1991, **56**(22): 6 406
12 Suzuki H, Yazawa N. *Bull Chem Soc Jpn J.*, 1990, **63**(7): 2 010
13 Fessenden R J, Fessenden J S. *Organic Chemistry* [M]. Willard Grant Press, 1979

Synthesis of Fluoronitrobenzenes by Fluorodenitration

HU Yu-Feng^a, LUO Jun^a, LIANG Zheng-Yong^b, HUANG Cheng-Mei^a, LV Chun-Xu^{a*}

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

^b School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou)

Abstract Fluorodenitration is one of the efficient methods for preparation of fluoronitrobenzenes with the advantages of raw material availability, simple process, and high product yields. In this paper, fluorodenitration of dinitrobenzenes was studied. The effects of fluorinating agent, solvent, reaction time, and catalyst, etc. on the fluorodenitration were studied. The results show the optimum reaction conditions were 2.1 g (12.5 mmol) of dinitrobenzene, 2.9 g (50 mmol) of SD-KF, 0.53 g (1.25 mmol) of Ph₃PBr, 0.13 mL (2.5 mmol) of tetraethylene glycol dimethyl ether in the presence of 1.8 mL (12.5 mmol) of PDC as a trapping agent of NO₂⁻, and the mixture was stirred at 210 ℃ for 1 ~ 5 h in nitrobenzene, resulting in 94.1% ~ 98.5% conversions and 81.6% ~ 87.4% yields.

Keywords dinitrobenzenes; fluoronitrobenzenes; fluorodenitration; phase transfer catalysis