

氟代芳香族化合物四甲基氟化铵氟代脱硝法的合成

胡玉锋 罗 军 吕春绪*
(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘要 以高活性无水四甲基氟化铵(TMAF_{anh.})为氟化试剂,优化反应的条件为: $n(\text{Substrate}):n(\text{TMAF}_{anh.})=1:1.4$,DMF用量为0.4 L/mol Substrate,由硝基芳烃化合物经低温氟代脱硝反应合成了含氟芳香族化合物,反应温度80~100 °C,反应时间1~5 h,氟代产物收率19.4%~99.0%。反应具有原料易得、工艺简单、条件温和、产物收率高和副反应少等优点。

关键词 TMAF_{anh.},硝基芳烃,含氟芳香族化合物,氟代脱硝

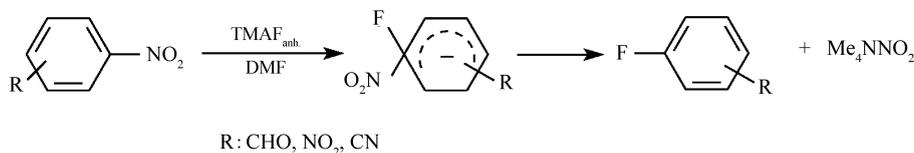
中图分类号:O625

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)06-0669-04

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90530

含氟芳香族化合物是医药、农药及染料等合成的重要中间体^[1]。由于近年发展起来的由芳香族硝基化物的氟代脱硝法能完成卤素交换法不能合成的间氟取代物,已成为卤素交换法的有效补充而受到重视^[2,3]。传统的氟代脱硝反应通常采用SD-KF为氟化试剂,由于其活性较低,反应条件苛刻及脱硝过程中产生的NO₂极易引发副反应,而需加入价格昂贵的NO₂捕捉剂邻苯二甲酰氯(PDC)抑制副反应的缺点^[4],使氟代脱硝反应的应用受到限制。因氟代季铵盐是一类活性较高的氟化试剂,近些年来,已广泛作为氟代脱硝反应的氟化试剂^[5~7]。但该反应多用价格较高的二甲亚砜(DMSO)为溶剂以及它在高温强碱作用下极易发生分解而产生溶剂化副产物^[8],不利于工业化生产。本文选用廉价易得的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,四甲基氟化铵(TMAF_{anh.})为氟化剂,在温和条件下,高收率合成了系列含氟芳香族化合物。合成路线如Scheme 1所示。



Scheme 1 Fluorodenitration reactions of nitroaromatic compounds

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

硝基芳烃为工业品,使用前经精馏纯化;Me₄NF·4H₂O,为化学纯试剂,经真空干燥脱水后备用;所用溶剂均用4A分子筛充分干燥后备用;其余试剂均为分析纯或化学纯。STX-1型真空手套箱(南京科析实验仪器研究所);6820型气相色谱仪(美国Agilent Technologies公司),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

在真空手套箱中将适量TMAF_{anh.}、DMF和25 mmol底物加入50 mL烧瓶中,密封后移至通风橱中,用N₂气置换体系中空气后,在一定温度下剧烈搅拌反应一定时间。气相色谱(GC)跟踪反应进程。以联苯为标定物,GC峰面积外标法测产物及底物的质量分数,计算底物的转化率及产物的收率和选择性。反应完毕,水洗,乙酸乙酯萃取洗液2~3次,萃取液经无水Na₂SO₄干燥后减压精馏,得氟代产物纯品。

2 结果与讨论

氟代脱硝反应的主要优势是合成卤素交换法难以得到的间氟取代物,本文以间二硝基苯(MDNB)为氟化对象,考察了各因素对 MDNB 氟代脱硝反应转化率,MDNB 的选择性及收率的影响。

2.1 原料配比的影响

在加入 25 mmol MDNB, $V(\text{DMF}) = 15 \text{ mL}$, 反应温度 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 及反应时间为 3 h 条件下,考察了 TMAF_{anh} 用量对反应的影响,结果见图 1。从图中可看出, $n(\text{TMAF}_{\text{anh}}):n(\text{MDNB}) > 1.4:1$ 时,转化率和收率的增幅开始变小,同时会因加入过多的 TMAF_{anh} 而引入体系中的水量相对过大而引发副反应(TMAF_{anh} 极易吸水),使选择性下降,因而投料比以 1.4:1 为宜。

2.2 DMF 用量的影响

其余反应条件与本文 2.1 节相同,考察了溶剂 DMF 用量对反应的影响,结果见图 2。从图中可以看出,溶剂用量对收率、选择性和转化率的影响趋势是相同的。溶剂过少时体系过于黏稠,不利于反应的传热与传质;但溶剂量过大,会使反应速率减小。在上述投量下,DMF 的适宜用量为 10 mL。

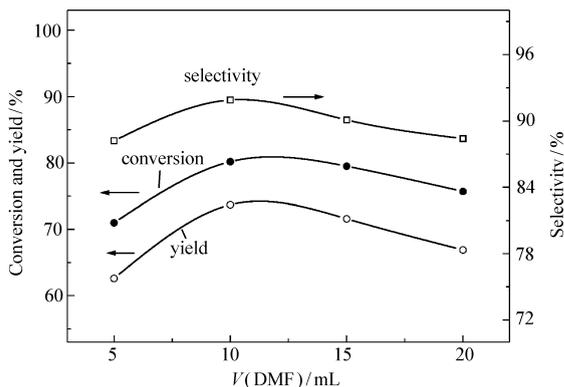


图 2 溶剂用量对氟代脱硝反应的影响

Fig. 2 Effect of amount of solvent on

fluorodenitration reaction

$$n(\text{MDNB}):n(\text{TMAF}_{\text{anh}}) = 1:1.4,$$

$$t = 100 \text{ }^\circ\text{C}, \text{ Time} = 3 \text{ h}$$

2.3 反应时间的影响

其余反应条件同本文 2.1 节,考察了反应时间对转化率、选择性及收率的影响,结果如图 3 所示。从图中可以看出,反应 3.5 h 时,收率达最高 83.5%。继续延长反应时间,虽然 MDNB 的转化率一直呈上升趋势,但主产物的收率和选择性却有所下降。这与产物在体系中停留时间过长时 F^- 与体系中残余水发生水解等副反应有关。因此,最佳反应时间为 3.5 h。

2.4 溶剂种类的影响

氟代脱硝反应要求溶剂必须是非质子性的,且对氟化剂有较大的溶解性而具有一定的极性^[9]。表 1 为不同溶剂对其反应的影响结果。从表中可以看出,溶剂对氟代脱硝产物的收率影响不大,这与 TMAF_{anh} 在这些溶剂中均可良好溶解有关,因此选用价廉易得的 DMF 比较合理。

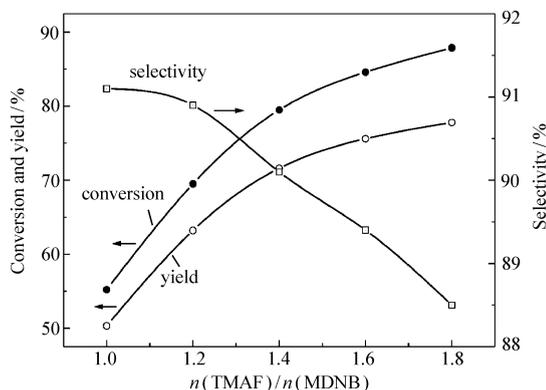


图 1 原料比对氟代脱硝反应的影响

Fig. 1 Effect of materials molar ratio on fluorodenitration reaction

$$V(\text{DMF}) = 15 \text{ mL}, t = 100 \text{ }^\circ\text{C}, \text{ Time} = 3 \text{ h}$$

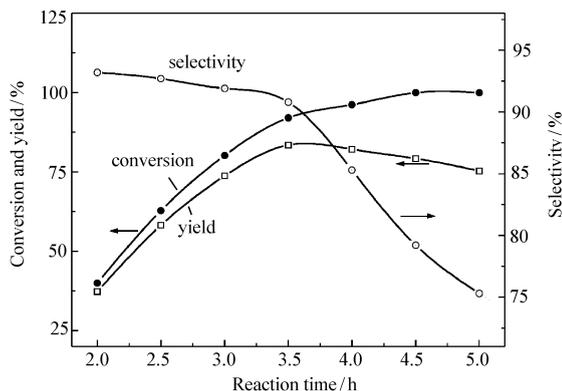


图 3 反应时间对氟代脱硝反应的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on fluorodenitration reaction

$$n(\text{MDNB}):n(\text{TMAF}_{\text{anh}}) = 1:1.4,$$

$$V(\text{DMF}) = 10 \text{ mL}, t = 100 \text{ }^\circ\text{C}$$

表1 溶剂种类对氟代脱硝反应的影响

Table 1 Effects of solvents on fluorodenitration reaction

Entry	Solvent	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1	TMSO ₂	97.2	90.3	87.8
2	DMSO	96.1	93.1	89.5
3	PhNO ₂	90.9	88.5	80.4
4	NMP	95.6	93.8	89.7
5	DMAc	92.3	91.2	84.1
6	DMF	92.0	90.8	83.5

$n(\text{MDNB}):n(\text{TMAF}_{\text{anh.}}) = 1:1.4$, $V(\text{Solvent}) = 10 \text{ mL}$, $t = 100 \text{ }^\circ\text{C}$, $\text{Time} = 3.5 \text{ h}$.

2.5 氟化剂种类的影响

表2为不同氟化剂对MDNB氟代脱硝反应达最大收率、最高转化率及最大选择性时的反应参数。表中可见,传统SD-KF氟化试剂,需较高温度才能顺利进行,而脱硝过程中生成的NO₂⁻会导致生成酚、醚等副产物^[4],因而使反应收率和选择性较差。TMAF_{anh.}反应温度显著降低,反应中不出现N₂O₃棕色气体,且不需加PDC,基本无酚、醚副产物。这可与离去的NO₂⁻以四甲基亚硝酸铵(Me₄NNO₂)形式存在于温度并不高的反应体系中^[10],抑制了NO₂⁻导致的副反应有关。因TMAF是工业上唯一能被完全干燥至无水状态的四烷基氟化铵^[11],虽其活性不如TBAF_{anh.}强,但因其价格较低而具有良好的工业应用价值。

表2 氟化剂种类对氟代脱硝反应的影响

Table 2 Effects of fluorinating agents on fluorodenitration reaction

Entry	Fluoride/mmol	Solvent/mL	$t/^\circ\text{C}$	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1 ^a	SD-KF (100)	PhNO ₂ (15)	210	5	93.0	78.1	72.6
2	TMAF _{anh.} (35)	DMF (10)	100	3.5	92.0	90.8	83.5
3 ^b	TMAF _{anh.} (35)	DMF (10)	100	3.5	87.4	77.9	68.1
4	TBAF _{anh.} (30)	THF (10)	RT	40	91.5	93.2	85.3

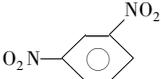
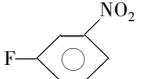
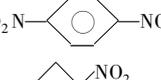
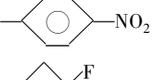
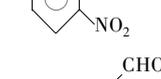
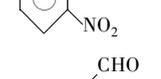
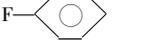
a. $n(\text{MDNB}):n(\text{Me}_4\text{NCl}):n(\text{PDC}):n(\text{TEG-Me}_2) = 10:1:10:0.5$; b. TMAF_{anh.} was dried by azeotropic dehydration.

2.6 不同取代基硝基芳烃的氟化反应活性

不同硝基芳烃底物的氟代脱硝反应结果列入表3。从表中可以看出,当吸电子基位于被取代基的邻位或对位时,由于吸电子基的诱导效应使环上电子云密度降低,有利于反应过程中生成的Meisenheimer共振中间体的稳定^[12],使碳亲核取代较容易,因而反应的转化率和收率均较高;而当吸电子基位于被取代基的间位时,吸电子效应大大减弱,亲核取代较困难,反应温度较高,氟代产物的选择性和收率较低。对于芳醛来说,由于醛基的吸电子能力较弱以及醛基易发生氧化、缩合、歧化及聚合等副反应,因而其氟代产物收率较低。

表3 不同种类硝基芳烃底物的氟代脱硝反应

Table 3 Fluorodenitration reactions of different substrates

Entry	Substrate	Product	$t/^\circ\text{C}$	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
1			100	3.5	92.0	90.8	83.5
2			80	1	100	96.5	96.5
3			80	1	100	93.8	93.8
4			100	5	37.7	51.5	19.4

续表 3

Entry	Substrate	Product	$t/^\circ\text{C}$	Time/h	Conversion/%	Selectivity/%	Yield/%
5			85	1.5	100	76.2	76.2
6			85	1.5	100	76.9	76.9
7			80	1	100	98.6	98.6
8			100	3.5	93.5	89.9	84.1
9			80	1	100	99.0	99.0

$n(\text{Substrate}):n(\text{TMAF}_{\text{anh.}}) = 1:1.4$, $V(\text{DMF}) = 10 \text{ mL}$.

参 考 文 献

- 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
- Sun H R, DiMugno S G. *Angew Chem Int Ed*[J], 2006, **45**:2 720
- Kuduk S D, DiPardo R M, Bock M G. *Org Lett*[J], 2005, **7**(4):577
- Maggini M, Passudetti M, Gonzales T G, Prato M. *J Org Chem*[J], 1991, **56**(22):6 406
- Adams D J, Clark J H, Hansen L B, Sanders V C, Tavener S J. *J Fluorine Chem*[J], 1998, **92**(2):123
- Clark J H, Wails D. *J Fluorine Chem*[J], 1995, **70**(2):201
- Adams D J, Clark J H, McFarland H. *J Fluorine Chem*[J], 1998, **92**(2):127
- 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
- Clark J H. *Chem Rev*[J], 1980, **80**:429
- Boechat N, Clark J H. *J Chem Soc, Chem Commun*[J], 1993, **11**:921
- Adams D J, Clark J H. *Chem Soc Rev*[J], 1999, **28**(4):225
- Fessenden R J, Fessenden J S. *Organic Chemistry*[M]. Willard Grant Press, 1979

Synthesis of Fluoroaromatics *via* Fluorodenitrations with Tetramethylammonium Fluoride

HU Yu-Feng, LUO Jun, LV Chun-Xu*

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

Abstract An efficient method for the synthesis of fluoroaromatics with tetramethylammonium fluoride ($\text{TMAF}_{\text{anh.}}$) as fluorination agent *via* the fluorodenitration reaction was reported. Fluoroaromatics were obtained from $\text{TMAF}_{\text{anh.}}$ and nitroaromatics by simply stirring them together at $80 \sim 100^\circ\text{C}$ for 1 ~ 5 h in an anhydrous solution of DMF in 19.4% ~ 99.0% yields. The nucleophilic fluorinating method has the advantages of mild reaction conditions, high yields, easy work-up and no phenol or other side-products were detected in the reaction.

Keywords tetramethylammonium fluoride, nitroaromatic, fluoroaromatic, fluorodenitration