

• 研究简报 •

2,3,5,6-四氟苯甲醇的合成

唐 渝* 屈伟月 杨 骏

(暨南大学化学系 广州 510632)

摘要 经氟代、水解脱羧、酯化、还原等步骤合成了杀虫剂四氟苯菊酯的重要中间体 2,3,5,6-四氟苯甲醇, 改进了氟代反应的无水操作和反应条件, 产物四氟对苯二甲腈纯度高达 98.3%, 通过加入水参与反应改进了水解反应, 使水解和脱羧由两步反应变为一步, 且产物为只脱一个羧基的 2,3,5,6-四氟苯甲酸, 收率可以高达 92.5%, 用相对价廉的 NaBH_4/I_2 体系还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯以 52.3% 的收率得到了目标产物, 总收率 29.6%.

关键词 四氟苯甲醇; 四氟苯甲酸; 合成; 还原

Synthesis of 2,3,5,6-Tetrafluorobenzyl Alcohol

TANG, Yu* QU, Wei-Yue YANG, Jun

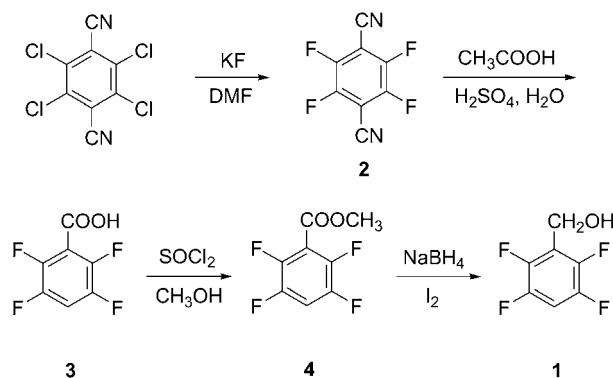
(Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632)

Abstract 2,3,5,6-Tetrafluorobenzyl alcohol, the important intermediate of insecticide transfluthrin, was synthesized through fluorination, hydrolysis, decarboxylation, esterification and reduction. Using anhydrous DMF in fluorination step, the yield of tetrafluoro-terephthalonitrile could be improved to 70.3%, with purity of 98.3%. The hydrolysis and decarboxylation occurred in one step by addition of water, and the yield of product 2,3,5,6-tetrafluorobenzoic acid was 92.5%. 2,3,5,6-Tetrafluorobenzyl alcohol was yielded with 52.3% by reduction of methyl 2,3,5,6-tetrafluorobenzoate with NaBH_4/I_2 . Total yield was 29.6%.

Keywords tetrafluorobenzyl alcohol; tetrafluorobenzoic acid; synthesis; reduction

含氟菊酯是一类高效杀虫剂^[1], 2,3,5,6-四氟苯甲醇是合成新拟除虫菊酯杀虫剂四氟苯菊酯的重要中间体^[2,3], 郑长土等^[4]对其合成方法进行了综述, 但这些方法都或多或少地存在步骤长、反应条件苛刻等缺点, 需要进一步改进. 综合考虑我们选择从易得原料 2,3,5,6-四氯对苯二甲腈出发, 经氟代、水解脱羧、酯化、还原等步骤合成了 2,3,5,6-四氟苯甲醇, 合成路线见 Scheme 1.

参照文献[5]通过氟氯交换反应合成 2,3,5,6-四氟对苯二甲腈, 与其不同的是, 用无水硫酸钠代替有腐蚀性的氢氧化钾干燥溶剂 DMF, 因而不需在氮气下进行溶剂重蒸, 只需要蒸出部分 DMF 就可以达到溶剂的无水要求, 方法更简单, 收率 70.3%, 产物含量高达



Scheme 1

98.3%, 可以直接用于下一步反应. 有报道在冰乙酸和浓硫酸中水解可得 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸^[6], 而在我们

* E-mail: tytang@jnu.edu.cn

Received December 16, 2004; revised February 21, 2005; accepted March 29, 2005.

广东省自然科学基金团队(No. 039213)资助项目.

的实验中观察到产物的收率很低. 通过加入少量的水改进反应, 可以使水解和脱羧同时进行, 并得到只脱一个羧基的产物 2,3,5,6-四氟苯甲酸, 收率高达 92.5%, 这一结果尚未见文献报道. 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸在 DMF 中脱羧, 两个羧基都脱掉得到 1,2,4,5-四氟苯^[6], 而改进后的方法是在二甲基乙酰胺中脱一个羧基, 可以得到 2,3,5,6-四氟苯甲酸^[7], 脱羧反应都是分步进行的, 我们的结果缩短了反应步骤. 在 2,3,5,6-四氟苯甲酸的合成方法综述中^[4]提到 2,3,5,6-四氟苯甲酸经酰氯或酯用 NaBH_4 还原, 但没有给出参考文献. 我们在羧酸及其衍生物的还原方法^[8,9]中选择了用 NaBH_4/I_2 和 $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ 还原体系来还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸, 直接以酸或酰氯的形式即使反应 18 h 也没有获得产物, 而用 NaBH_4/I_2 还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯得到了收率为 52.3% 的 2,3,5,6-四氟苯甲醇, 经四步反应 2,3,5,6-四氟苯甲醇的总收率为 29.6%.

1 实验

1.1 试剂与仪器

2,3,5,6-四氯-1,4-苯二腈为工业级, 其余所有试剂均为分析或化学纯. 红外吸收光谱(KBr 压片): EQUINOX 55, 德国 BRUKER 公司; ^1H NMR 测定用美国 Varian 500 兆超导核磁共振仪; 质谱仪: 美国 Finnigan TRACE MS 和 TRACE GC 气相色谱-质谱联用仪; 元素分析仪: 德国 Heraeus 公司 CHN-O-RAPID 型分析仪.

1.2 2,3,5,6-四氟苯甲醇的合成

1.2.1 2,3,5,6-四氟对二苯甲腈(2)的合成

在一个装有干燥管、冷凝管、温度计和导气管的 150 mL 三颈瓶中, 加入 70 mL 经无水 Na_2SO_4 干燥且蒸馏出一少部分后(150 mL 蒸馏出约 50 mL)的无水 *N,N*-二甲基甲酰胺, 5 g (0.019 mol) 2,3,5,6-四氯-1,4-苯二甲腈, 0.02 g 十六烷基三甲基溴化铵, 0.02 g 2,4-二硝基甲苯, 再快速加入 8.80 g (0.15 mol) 事先烘干和研磨过的无水氟化钾. 通入氮气, 然后升温至 110 $^\circ\text{C}$, 反应 4 h 后, 停止反应, 减压蒸出大量的 DMF 以回收. 冷却至室温, 把反应液倒入冷水中, 边倒边搅拌, 溶液中析出大量的沉淀, 放置一会儿后, 抽滤, 用蒸馏水洗涤滤饼, 烘干得 2.67 g 白色针状结晶, 收率 70.3%, 气相色谱外标法测得含量为 98.3%. m.p. 188~190 $^\circ\text{C}$ (文献值^[5]: 193~195 $^\circ\text{C}$); IR (KBr) ν : 2249.75, 1501.05, 992.92 cm^{-1} ; MS m/z (%): 199.9 (M^+). Anal. calcd. for $\text{C}_8\text{F}_4\text{N}_2$: C 48.02, N 14.01; found C 48.00, N 13.98.

1.2.2 2,3,5,6-四氟苯甲酸(3)的合成

在 150 mL 的两口瓶中, 放入 3.68 g (0.018 mol)

2,3,5,6-四氟-1,4-苯二甲腈、20 mL 浓硫酸、20 mL 冰醋酸和 4 mL 蒸馏水, 在搅拌下加热到回流, 反应 4 h 后, 冷却到室温, 把反应液缓缓倒入 100 mL 冰水中, 用 150 mL 乙醚分三次萃取, 分出有机层, 加入适量的氯化钙干燥, 过滤, 蒸出乙醚, 减压蒸出多余的醋酸. 用活性炭在乙醚中脱色, 重结晶, 得 3.30 g 白色片状晶体, m.p. 143~145 $^\circ\text{C}$ (文献值^[7] 148 $^\circ\text{C}$), 收率 92.5%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.10 (s, 1H, Ph), 11.65 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3433.52, 2572.06, 2487.77, 1708.23, 1478.23, 1261.24, 1003.67 cm^{-1} ; MS m/z (%): 194.1 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_7\text{H}_2\text{F}_4\text{O}_2$: C 43.30, H 1.04; found C 43.28, H 1.02.

1.2.3 2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯(4)的合成

在一个装有冷凝管和尾气吸收装置的 100 mL 单口瓶中, 加入 2,3,5,6-四氟苯甲酸 3.28 g (0.017 mol), 氯化亚砷 10 mL, 一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 在搅拌下加热回流至无氯化氢和二氧化硫气体产生为止, 大约 1.5 h 左右, 常压蒸出多余的氯化亚砷, 后减压蒸馏, 以除尽氯化亚砷, 停止反应, 冷却到室温, 加入 20 mL 事先用无水硫酸钠干燥过的氯仿待用.

在一个 150 mL 的三口瓶中, 加入 20 mL 事先用无水硫酸钠干燥过的甲醇和 0.5 mL 的三乙胺, 控温于 5~10 $^\circ\text{C}$ 把上述氯仿溶液缓缓滴加到甲醇和三乙胺的混合溶液中, 滴加完毕后, 在常温下搅拌 30 min, 蒸出氯仿和过量的甲醇, 冷却, 得褐色固体, 用活性炭脱色, 氯仿重结晶, 得 3.07 g 白色针状晶体. m.p. 56~59 $^\circ\text{C}$ (文献值^[10] 60~62 $^\circ\text{C}$), 收率 87.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.15 (s, 1H, Ph), 3.89 (s, OCH_3); IR (KBr) ν : 2964.95, 1727.08, 1485.32, 1266.31, 963.61 cm^{-1} ; MS m/z (%): 208.0 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_4\text{O}_2$: C 46.15, H 2.08; found C 46.11, H 2.02.

1.2.4 2,3,5,6-四氟苯甲醇(1)的合成

在一个 150 mL 的三口瓶中, 加入 0.20 g (0.00526 mol) 的硼氢化钠和 30 mL 的四氢呋喃, 在 0 $^\circ\text{C}$ 以下把 0.50 g (0.0020 mol) 碘的 20 mL 四氢呋喃溶液缓缓滴加到硼氢化钠的四氢呋喃的悬浮液中, 在此温度下反应 3 h. 然后把 0.42 g (0.0020 mol) 2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯的 10 mL 四氢呋喃溶液缓缓滴加到上述混合溶液中, 在 30 min 内滴完, 继续搅拌, 缓缓升温至回流, 反应 1 h 左右. 停止反应, 冷却到室温, 在搅拌下缓慢加入稀盐酸溶液, 用乙酸乙酯萃取, 然后再用稀的氢氧化钠溶液洗涤有机层, 分出有机层并加入氯化钙干燥, 过滤, 蒸出乙酸乙酯, 得褐色液体, 用氯仿作溶剂, 活性炭脱色得 0.19 g 无色液体, GC-MS 测得只有一个组分, 收率为 52.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.03 (s, 1H, Ph), 4.82 (s, CH_2),

2.06 (s, OH); IR (KBr) ν : 3391.41, 2920.87, 1489.74, 1284.04, 1024.78 cm^{-1} ; MS m/z (%): 180.1 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_4\text{O}$: C 46.64, H 1.68; found C 46.60, N 1.65.

2 结果与讨论

2.1 氟代反应

在氟代反应中由于水是质子性溶剂, 对氟离子溶剂化作用很强, 因此它的存在会严重降低氟离子的活性, 如果反应体系中水的含量超过千分之二, 反应就会完全失败^[4]. 故氟化钾的无水处理和溶剂的干燥显得尤为重要, 我们在 DMF 中加入无水硫酸钠, 放置 1~2 d, 使用前先减压蒸出少部分的 DMF, 可满足反应要求, 比文献[4]的方法简单. 而氟化钾的处理也较简单, 方法是先将二水合氟化钾放在马弗炉内于 450 °C 烘干 5 h, 由于其结块, 因此将氟化钾取出于干燥器中冷却后, 研磨成粉状, 再重新放入马弗炉内于 450 °C 烘干 5 h. 快速取出仍为粉末的氟化钾放入干燥器中待用.

温度升高可以增加氟化钾的溶解度和加快反应, 这对氟代反应的进行有利, 但副反应也随之加剧, 按文献[5]和[11]的条件在 130 °C 反应, 2,3,5,6-四氟对苯二甲腈的收率为 44.7%, 含量为 67.8%, 而在 150 °C DMF 回流条件下, 则得不到目标产物. 通过对比实验, 观察到在氮气保护下合成 2,3,5,6-四氟-1,4-苯二甲腈较好的温度为 110 °C, 低于 100 °C 时, 反应很慢, 甚至不反应; 温度过高, 油状副产物增加, 产物收率降低甚至得不到产物. 反应进行前 3 h 收率和产物含量增加大, 以 4 h 为佳, 比文献[5]的反应 5 h 短. 随着时间的继续延长, 反应收率和产物含量逐渐降低. 无水氟化钾在有机溶剂 DMF 中的溶解度较小, 所以为了使反应顺利进行、四氟代产物含量高, 无水氟化钾必须过量, 实验表明氟化钾必须过量至少 1.5 倍以上, 以 2 倍为佳. 最后在 110 °C 下反应 4 h, 氟代收率为 70.3%, 产物含量高达 98.3%, 可以直接用于下一步反应.

2.2 水解和脱羧反应

2,3,5,6-四氟对苯二甲腈在碱性和只有浓硫酸的条件下水解都很难进行, 参考文献[6]的方法用浓硫酸和冰乙酸水解的效果也不好, 产物 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸的量很少. 后我们改进反应条件, 加入适量水进行水解, 得到了产物 2,3,5,6-四氟苯甲酸, 使水解和脱羧在一步反应中完成, 收率高达 92.5%. 水的用量的多少, 直接关系着这个反应的成败, 当硫酸和水的体积比小于 5 : 1 时, 得到 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸, 或者 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸与 2,3,5,6-四氟对苯二甲酰胺的混合物.

当硫酸和水的体积比在 5 : 1 左右时, 水解产物是 2,3,5,6-四氟苯甲酸; 当硫酸和水的体积比大于 6 : 1 时, 出现炭化现象, 产率大大降低. 在硫酸和水的体积比在 5 : 1 比例下, 回流时内温为 165 °C 左右, 反应 4 h 后, 产物是 2,3,5,6-四氟苯甲酸. 低于此反应温度时有以下几种情况: 在 140~165 °C, 产物为 2,3,5,6-四氟苯甲酸和 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸的混合物; 在 120~140 °C 时, 产物主要是 2,3,5,6-四氟对苯二甲酸; 120 °C 以下产物主要是 2,3,5,6-四氟对苯二甲酰胺或者不反应.

2.3 还原反应

有报道用 LiAlH_4 还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸^[12], 收率为 46.7%, 虽然反应步骤短, 但 LiAlH_4 价格高且反应收率不高. 在文献[4]中提到 2,3,5,6-四氟苯甲酸经酰氯或酯用 NaBH_4 还原, 但没有给出参考文献. NaBH_4 是一种方便易得且相对价廉的还原剂, 文献[8]对近年来用 NaBH_4 还原羧酸及其衍生物进行了综述, 其中 NaBH_4/I_2 和 $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ 是较方便的两个还原体系, 前者被用于还原脂肪酸、芳香酸、酯等羧酸及其衍生物, 后者可用于还原一般羧酸及氨基酸. 我们参考文中引用参考文献的方法用 NaBH_4/I_2 和 $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ 还原体系来还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸及其酰氯, 遗憾的是即使反应 18 h 也没有获得产物, 后来用 NaBH_4/I_2 还原 2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯得到了收率为 52.3% 的 2,3,5,6-四氟苯甲醇, 反应需要在 0 °C 以下把碘和硼氢化钠加到一起形成硼烷, 由硼烷进行还原^[8].

最后, 经上述 4 步反应 2,3,5,6-四氟苯甲醇的总收率为 29.6%.

References

- 1 Du, J. M.; Chen, Z.; Zou, X. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 9, 1122 (in Chinese). (杜劲梅, 陈震, 邹新琢, 有机化学, **2004**, 9, 1122.)
- 2 He, S. H.; Liang, T. L.; Liang, J. L. *Shanghai J. Prev. Med.* **2000**, 12(11), 518 (in Chinese). (何上虹, 梁铁麟, 梁箴理, 上海预防医学杂志, **2000**, 12(11), 518.)
- 3 Wang, J. *World Pestic.* **1998**, 3, 62 (in Chinese). (王洁, 世界农药, **1998**, 3, 62.)
- 4 Zheng, C. T.; Zhao, H. M.; Zhou, X. S.; Xu, J. *Chin. J. Pharm.* **2003**, 34(6), 310 (in Chinese). (郑长土, 赵红梅, 周晓霜, 徐杰, 中国医药工业杂志, **2003**, 34(6), 310.)
- 5 Fujii, S.; Inukai, K. *JP 7606940*, **1976** [*Chem. Abstr.* **1976**, 85, 20896].
- 6 Milner, D. J.; Czyzewski, J. *GB 2122190*, **1984** [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 209395].
- 7 Korn, S. R.; Howarth, M. S.; Jamieson, G. *WO 9524373*,

- 1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 78].
- 8 Li, Y.; Dong, Y. H.; Zhou, L.; Wang, Y. Y. *Chemistry* **2002**, (7), 452 (in Chinese).
(李媛, 张萍, 董玉环, 周蕾, 王亚英, 化学通报, **2002**, (7), 452.)
- 9 Liu, H.; Ji, X. H.; Huang, K. *Chin. J. Org. Chem.* **1993**, 13, 421 (in Chinese).
(刘华, 嵇学林, 黄昆, 有机化学, **1993**, 13, 421.)
- 10 Belf, L. J. *NL 6613001*, **1967** [*Chem. Abstr.* **1968**, 68, 68762].
- 11 Zhu, S. Z.; Zhao, J. W.; Cai, X. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 451.
- 12 Punja, N. *EP 31199*, **1981** [*Chem. Abstr.* **1981**, 95, 186837].

(Y0412166 QIN, X. Q.; FAN, Y. Y.)