

对氯苯甲醛卤素交换氟化新工艺研究

梁政勇, 徐 珍, 李斌栋, 吕春绪
(南京理工大学化工学院, 江苏南京 210094)

摘要:研究了以对氯苯甲醛(PCAD)和无水 KF 为原料合成对氟苯甲醛(PFAD)的氟化反应。在溶剂选择、催化机理、工艺优化、动力学以及副反应研究等方面进行了相关探讨。在以硝基苯为溶剂, $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{催化剂 A})=3:1:0.1:0.05$ 、反应温度 210℃、反应时间 8 h 的最佳工艺条件下, 产品对氟苯甲醛的收率可达 80.9%, 纯度 99.5% 以上。

关键词:对氯苯甲醛; 对氟苯甲醛; 卤素交换氟化; 相转移催化; 防脱卤剂

中图分类号: TQ244.4

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2006)S1-0209-04

Study of halogen-exchange fluorination of 4-chlorobenzaldehyde

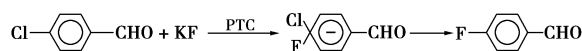
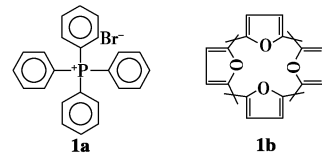
LIANG Zheng-yong, XU Zhen, LI Bin-dong, LU Chun-xu

(College of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract: The fluorination of 4-chlorobenzaldehyde was studied in solvents using spray-dried KF as fluorinating agent. In addition, the factors influencing the yield were discussed on solvents selecting, catalytic mechanism, process optimizing, dynamical equation and by-reaction control. Under the optimum reaction conditions as $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{Cat. A})=3:1:0.1:0.05$, reacting at 210℃ for 8 h with nitrobenzene as a solvent, the yield of 4-fluorobenzaldehyde can reach 80.9% with purity of higher than 99.5%.

Key words: 4-chlorobenzaldehyde; 4-fluorobenzaldehyde; halogen-exchange fluorination; phase transfer catalysis; anti-dehalogenating agent

对氟苯甲醛是一种重要的有机化工原料及中间体, 广泛用于染料、医药、农药的合成, 但其供需缺口较大。对氟苯甲醛的合成目前使用的方法有对氟苯空气氧化法^[1], 此方法简单便宜, 但是在催化剂的筛选和制备上难度较大且价格较贵, 离工业化生产尚需时日。对氟苯氯化水解法虽然有原料来源广、成本低的优点, 但由于氯化深度难于控制, 氯化产物成分复杂且分离困难, 因此对氟苯甲醛纯度不高^[2]; 电解氧化合成法虽然三废少、能耗小, 但其对设备要求较高且工艺也不够成熟^[3]。卤素交换氟化制取对氟苯甲醛则是一种原料廉价易得、合成步骤少、工艺简单、易于工业化的方法^[4]。传统的强极性非质子溶剂与季铵盐组成的反应体系在氟化活性较弱的氯代芳香醛时, 在较高的反应温度和强碱性的 F⁻ 作用下, 溶剂和催化剂分解严重, 效果较差。笔者采用廉价易得、性能稳定的硝基芳烃类溶剂, 高活性、高稳定性催化剂体系(1a, 1b)合成对氟苯甲醛, 具有产率高、易分离, 溶剂、催化剂回收简便、成本低等优点。并在工艺条件的优化、催化机理、动力学以及副反应等方面作了相关探讨。所采用合成路线如下:



1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

对氯苯甲醛(PCAD), 工业品, $w(\text{PCAD}) > 99\%$; 工业 SD-KF, $w(\text{KF}) > 98\%$, $w(\text{H}_2\text{O}) < 0.2\%$, 使用前 150℃ 真空干燥 10 h; 其余试剂均为 AR、CP 试剂; 所用溶剂都经重新蒸馏后再用 4A 分子筛干燥一周以上备用。Yansco 显微熔点仪; Agilent 4890 型气相色谱仪(SE 30 m × 0.32 mm, FID); Bomen MB154S FT-IR 红外光谱仪(KBr); Finnigan Trace Ultra-Trace DSQ GC-MS 联用仪, 美国 Thermo Electron 公司。

1.2 合成步骤

1.2.1 四苯基溴化磷(1a)的合成

在 500 mL 四口烧瓶中加入三苯基磷 105.0 g (0.4 mol), 溴苯 75.6 g (0.48 mol)、正辛醇 150 mL、无

收稿日期: 2006-02-19

基金项目: 江苏省科技攻关项目(BE2004045)

作者简介: 梁政勇(1978-), 男, 博士生; 吕春绪(1943-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事有机合成研究工作, 通讯联系人, 025-84315030。

水 NiCl_2 26.0 g (0.2 mol), 搅拌回流, 随着反应进行, 体系温度逐渐升高, 当升至 195°C 时, 维持此温度继续反应 6 ~ 8 h 后停止反应, 冷却至室温后加入适量去离子水, 加热至沸 30 min 后停止加热, 趁热分层, 有机层用去离子水洗涤数次, 合并水相, 浓缩、冷却, 可析出白色晶体, 粗产物用 $V(\text{H}_2\text{O}):V(i\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}) = 1:1$ 的混合溶剂重结晶可得 **1a** 141.0 g (0.335 mol), 产率 83.8%。测其熔点为 $294 \sim 295^\circ\text{C}$, 与文献值相符^[5]。FT-IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 050、1 621、1 481、1 437、1 384、1 106、995、760、722、691、528, 也与标准图谱相符。

1.2.2 丙酮-呋喃冠醚 (**1b**, 即催化剂 A) 的合成

在 250 mL 锥形瓶中加入 60 mL $w(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 95\%$ 的乙醇和 32 mL $w(\text{HCl}) = 36\%$ 的浓盐酸, 冰水浴冷至 5°C 后加入 60 mL (800 mmol) 丙酮和 28 mL (400 mmol) 呋喃。混和均匀, 于室温下密闭放置 5 d, 可析出浅黄色蜡状固体。抽滤, 滤饼用 3×40 mL 冰水洗涤后用甲苯重结晶, 晶体用少许 $w(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 95\%$ 的乙醇洗涤后干燥, 可得 **1b** 约 31.5 g (72.9 mmol), 产率 72.9%, 测其熔点为 $235 \sim 237^\circ\text{C}$ (文献值 $236 \sim 238^\circ\text{C}$ ^[6])。FT-IR (KBr), ν/cm^{-1} : 2 977、2 934、2 874、2 374、1 628、1 559、1 450、1 383、1 262、1 156、1 112、1 027、954、775。

1.2.3 对氟苯甲醛的合成

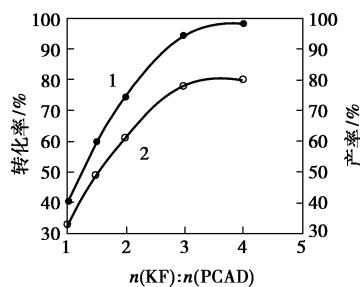
在 100 mL 四口烧瓶中加入 SD-KF 8.7 g (150 mmol)、 Ph_4PBr 2.1 g (5 mmol)、催化剂 A 1.08 g (2.5 mmol), 10 mL 硝基苯和适量甲苯, 搅拌升温进行共沸去水, 去水完毕后, 蒸除甲苯。然后加入 PCAD 7.0 g (50 mmol), 在 N_2 保护下剧烈搅拌进行回流反应, 色谱跟踪。反应完毕, 冷却后滤出无机盐, 用适量硝基苯洗涤滤饼。有机相用适量水洗涤, 并经无水 MgSO_4 干燥后, 用 $\Phi 24 \text{ mm} \times 500 \text{ mm}$ 内置玻璃丝填料的精馏柱精馏, 收集 $76 \sim 80^\circ\text{C}$ (3.3 kPa) 馏分, 得无色液体产物 5.1 g (40.5 mmol)。GC 分析: $w(\text{PFAD}) = 99.5\%$, 收率 80.9%。GC-MS: 123 (100), 124 (M^+ , 86), 95 (73), 75 (15), 96 (10), 125 (7), 74 (5), 50 (5), 70 (4), 70 (3), 与其标准图谱相符可确认为目标产物。

2 结果与讨论

2.1 KF 用量对反应的影响

反应中生成的 KCl 易于覆盖在 KF 的表面, 常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 KF 参与反应。在 $V(\text{Ph-}$

$\text{NO}_2) = 10 \text{ mL}$ 、 $t = 6 \text{ h}$ 、 $n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{催化剂 A}) = 1:0.1:0.05$ 、 210°C 的条件下, 研究了 KF 用量对反应的影响, 其结果见图 1。投料比 $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}) = 3$ 即可, 多加则效果增加不明显, 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, 从而使选择性有所下降。另外 KF 的粒度和表面状态对投料比也有一定的影响^[7]。

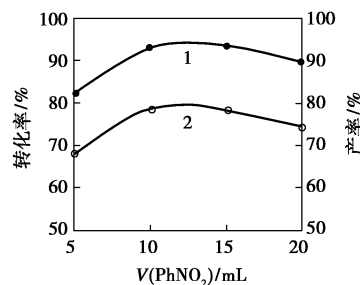


1—转化率; 2—产率

图 1 KF 用量对反应的影响

2.2 溶剂硝基苯用量对反应的影响

由于反应体系-固非均相反应, 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, 则会使体系中反应物的浓度下降, 从而降低反应速率(一级反应)。在 $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{催化剂 A}) = 3:1:0.1:0.05$ 、 210°C 、反应 6 h 的工艺条件下考察了硝基苯用量对反应的影响, 结果如图 2 所示。当硝基苯用量为 10 mL 时, 产物收率最高。

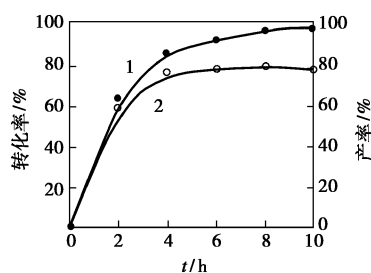


1—转化率; 2—产率

图 2 硝基苯用量对反应的影响

2.3 反应时间对反应的影响

固定其他反应条件为最佳条件, 考察了反应时间对反应的影响, 其结果如图 3 所示, 当反应时间过长时(大于 8 h), 副反应进行趋势较大, 选择性和产率下降。



1—转化率;2—产率

图3 反应时间对反应的影响

2.4 溶剂种类对产物收率的影响

由于—CHO的吸电子能力较弱(苯环上取代基的吸电子能力大小可由 Hammett 方程预测),对处于其邻、对位上的 Cl 原子活化作用不强,因此反应难度较硝基化合物为大,反应常需较高的活化能;另外,为增加 KF 的离子化程度,又要求溶剂具有相当的极性。传统的非质子强极性溶剂如 DMF、DMSO 等,在较高的反应温度和强碱 F⁻ 共同作用下,常常会发生较为严重的分解。因此极性适中、稳定性高的氯代芳烃和硝基芳烃类溶剂成为理想溶剂。此外硝基芳烃溶剂本身还是一种防脱卤剂^[8],所用溶剂的反应结果如表 1 所示。

表 1 溶剂种类对反应的影响

| 编号 | 溶剂 | T/°C | t/h | 转化率/% | 产率/% |
|----|----------|------|-----|-------|------|
| 1 | 硝基苯 | 210 | 2 | 64.8 | 60.3 |
| | | | 4 | 87.6 | 77.1 |
| | | | 6 | 93.2 | 78.8 |
| 2 | 3,4-二氯甲苯 | 208 | 2 | 45.7 | 43.3 |
| | | | 4 | 68.4 | 61.3 |
| | | | 6 | 84.4 | 69.2 |
| 3 | 四氢噻吩砜 | 210 | 2 | 38.4 | 30.7 |
| | | | 4 | 64.5 | 48.5 |
| | | | 6 | 85.5 | 61.5 |
| 4 | 二甲亚砜 | 190 | 2 | 7.1 | 5.3 |
| | | | 4 | 15.4 | 10.8 |
| | | | 6 | 20.8 | 12.5 |

注: $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{催化剂 A})=3:1:0.1:0.05$,
 $V(\text{溶剂})=10\text{ mL}$ 。

2.5 催化体系对反应的影响

由于该反应系非均相反应,为增强相间传质而加入 PTC 以改善反应,其催化机理如图 4 所示。

在此催化体系中,四苯基溴化鎓(1a)的用量较大,因为其除作为相转移催化剂外,还用来稳定反

应过程中的 Meisenheimer 中间体。丙酮-咪喃冠醚(1b)则是用来产生活化的 F⁻ 以提高其反应活性,从而利于反应的进行。对于丙酮-咪喃冠醚(1b)来说,由于其孔径约为 0.260 nm,与 K⁺ 半径 0.266 nm 相近,故其对 K⁺ 具有很强的配位作用而使 F⁻ 呈现很高的活性,从而有利于氟化试剂 Ph₄PF 的生成。另外,体系中适量水的存在对于固态 KF 部分溶解进入有机相并与 1b 络合产生活性 F⁻ 也是非常必要的。

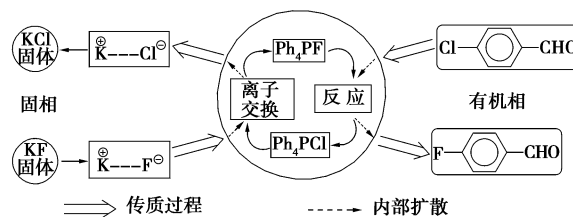


图 4 相转移催化机理

2.6 反应动力学研究

对于卤素交换氟化反应来说,在常规反应条件下为一级反应,反应速率只与反应原料 PCAD 的浓度成正比,该反应较严格地服从一级反应规律,其反应的表观活化能 E_a 和指前因子 A 分别为: $E_a = 159\ 560.984\ \text{J/mol}$, $A = 2.682 \times 10^{17}$ 。

2.7 副反应研究

由于对氯苯甲醛的制备反应条件苛刻以及—CHO 的低稳定性,故在高温下易于发生氧化、缩合等副反应。另外由于 KF 的极强的碱性,在高温下常会导致溶剂发生分解;尽管 C—F 键在热力学上强度很大,氟却是较易离去的基团,这主要是其强的电负性所决定,氟极强的电负性使其过渡态较稳定,在动力学上易被—OH 等亲核试剂所取代而发生副反应^[9]。如在溶剂 DMSO 中反应时采用副反应放大的研究方法可发现如图 5 所示的副反应。

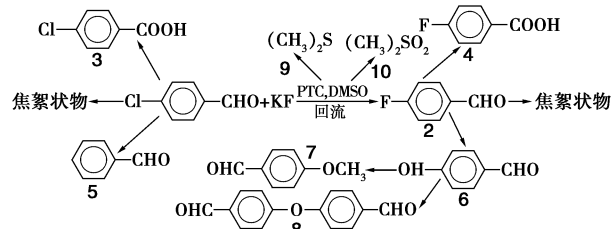


图 5 副产物生成机理研究

如图 5 所示,由于—CHO 的弱稳定性,可被氧化为对氯苯甲酸(3)和对氟苯甲酸(4),同时高温下也可发生缩合等反应而生成焦絮状物(结构未知);当体系中水含量过高时,可使产物对氟苯甲

(2)上的氟发生水解副反应而生成对羟基苯甲醛(6),继而再与化合物 2 发生反应脱除一分子 HF 而生成化合物 8,此外也可和来自溶剂的 CH_3^+ 生成化合物 7;溶剂 DMSO 在反应条件下,可发生歧化反应而生成化合物 9 和 10,当反应 1 h 后,体系颜色变深,并有产生恶臭;另外,由于脱氯反应,产物中总有一定量的脱氯产物苯甲醛(5)存在,而在用硝基苯为溶剂时,却鲜有苯甲醛生成,因为硝基苯即是一种好的防脱卤剂。

3 结语

以硝基芳烃类化合物为溶剂,采用卤素交换氟化来制取对氟苯甲醛是一种行之有效的办法。在以 Ph-NO_2 为溶剂、 $n(\text{KF}):n(\text{PCAD}):n(\text{Ph}_4\text{PBr}):n(\text{催化剂 A})=3:1:0.1:0.05$ 、反应温度 210°C 、反应时间 8 h 的最佳工艺条件下,产物对氟苯甲醛的收率可达 80.9%,纯度 99.5% 以上。

参考文献

- [1] Rashid B, Mousa S. 3, 6-Bis(triphenylphosphonio) cyclohexene perox-
odisulfate as an efficient and mild oxidizing agent for conversion of alkyl-
benzenes to corresponding carbonyl compounds[J]. Synthetic Commun,
2002, 32(15): 2385 - 2389.
- [2] Langer O, Halldin C. Synthesis of high specific radioactivity 4-and 6-fluoro-
rometaramino-PET traces for the adrenergic nervous system of the heart
[J]. Bioorg Med Chem, 2001(9): 677 - 694.
- [3] 张宏坤,王瑞之,顾登平.间接电氧化制对氟苯甲醛[J].化工之
友, 2001(6): 35 - 36.
- [4] Asahi Glass Co, Ltd. Preparation of fluorinated benzaldehydes: JP
0426648[P]. 1992 - 06 - 29.
- [5] 张敬畅,曹维良,林彦军,等.溴化四苯基磷合成的研究[J].有机
化学, 2001, 21(8): 614 - 617.
- [6] 方珍发.有机化学实验[M].南京:南京大学出版社, 1992: 214 -
215.
- [7] Symth T P, Carey A, Hodnett B K. Inexpensive, active KF for nucle-
ophilic aromatic displacement reactions[J]. Tetrahedron, 1995, 51(22):
6363 - 6367.
- [8] Morgan S E, Kackham D M. Some unexpected products form attempted
halogen exchange in 2-nitrohaloaromatic systems[J]. Tetrahedron Lett,
1978, 48: 4837 - 4838.
- [9] Dolby G L. Fluoroorganic compounds in industry application and synthe-
sis[J]. Chem Ind, 1986, 15: 518 - 523. ■

上海云光耐腐蚀泵厂

主要产品:各类离心泵,磁力驱动泵,排污泵,浓浆泵,螺杆
泵,隔膜泵
电 话:021-36051165
传 真:021-36050174
<http://www.ygpumps.com>

新乡市弘升振动电机有限公司

主要产品:ZW、YZO、JZO 系列卧式振动电机,ZL、JZOL 系列
立式振动电机
电 话:0373-3082526 5291119
传 真:0373-3082307
<http://www.hszd.cn>

上海希科粉体设备有限公司

主要产品:双犁刀非对称锥型混合机、双螺旋锥型混合机、
胶体磨、粉碎机
电 话:021-64573866 64573858
传 真:021-64573858
<http://www.xike.com.cn>

无锡市万禾环保设备有限公司

主要产品:DF、DFL 系列高效空气过滤集尘器、DFS 系列震
动式单机除尘器
电 话:0510-85310976
传 真:0510-85310709
<http://www.whepf.com>