

文章编号: 1006-9941(2010)01-0015-04

Williamson 反应合成取代二苯醚的清洁工艺

方东^{1,2}, 焦昌梅¹, 张华彬¹, 刘祖亮²

(1. 江苏省滩涂生物资源与环境保护重点实验室, 盐城师范学院, 江苏 盐城 224002;

2. 南京理工大学化工学院, 江苏 南京 210094)

摘要: 取代二苯醚(SDE)化合物是重要的精细化工中间体,它们可由 Williamson 反应合成。采用室温等离子液体(RIL)作为溶剂,可使 Williamson 反应的工艺清洁化。合成了一种 RIL-1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐(BMIMPF₆),并以它为溶剂、K₂CO₃ 为催化剂,以取代硝基苯和苯酚为原料,通过 Williamson 反应合成了一系列 SDE。研究了影响醚化反应的一些因素,如温度、时间、催化剂等,并在此研究基础上得出了较佳的醚反应条件为:物料/催化剂的摩尔比为 1/1,温度为 100 °C,时间为 1 h。在此条件下所得 SDE 的收率为 70%~93%,产品结构由¹H NMR、¹³C NMR 及 MS 所证实。另外,RIL 至少可循环使用 5 次,而对 SDE 的收率及质量无明显影响,有利环保。

关键词: 有机化学; 室温离子液体; 二苯醚; Williamson 反应**中图分类号:** TJ55; O643**文献标识码:** A**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-9941.2010.01.005

1 引言

取代二苯醚类化合物是重要的精细化工中间体,可广泛用于耐热硝基芳烃类含能材料、农药、医药、橡胶助剂、光聚合反应等领域^[1-3]。该类化合物的合成路线为典型的亲核取代反应,芳氧基的亲核性以及卤代芳烃的活性是决定反应条件的主要因素。反应物的反应活性取决于苯环上取代基的电负性、体积、取代基的位置以及反应介质。Williamson 反应是合成取代二苯醚的重要反应之一,采用卤代硝基苯和取代酚盐直接作用生成二芳基醚。1903 年, Cook^[4] 开始二芳基醚类化合物的合成研究,成功地以 Williamson 法为基础合成出了一系列硝基二苯醚类化合物。但经典的 Williamson 合成法存在反应条件比较苛刻,不易控制,反应时间较长等缺点。改进措施主要是采用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)等非质子极性溶剂作为反应介质,可使反应条件有所缓和,产率得到提高^[4-5]。此外,以后发展了液-液相转移催化,液-固相转移催化,超声波促进相转移催化,微波促进相转

移催化等方法来制备硝基取代二苯醚类化合物^[6-16]。

近年来,离子液体由于诸如蒸汽压极低、热稳定性高、液态范围宽、对无机盐溶解性好等独特的性质,使新型离子液体的设计与制备,以及它们的应用研究成为有机合成与有机化学化工领域研究的热点之一^[17-18]。考虑到离子液体完全由离子组成、室温下呈液态,而且其极性较强,有利于亲核取代反应进行,我们将其作为绿色溶剂,替代 DMF、DMSO 等极性溶剂用于 Williamson 反应的取代二苯醚的合成,同时考察了离子液体的循环使用性能。

2 实验部分

2.1 试剂和仪器

所用药品均为未经处理的化学纯商品试剂,室温离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 BMIMPF₆ 按文献^[17]方法制备。X₆-数字显微熔点仪(北京泰克公司)(程序升温),温度计未校正; NICOLET 红外光谱仪(美国尼高力公司)(KBr 压片); Bruker DRX 300 (300 MHz)核磁共振仪(美国 Bruker 公司); Bruker DRX 300(75.5 MHz)核磁共振仪(美国 Bruker 公司)。FINNIGAN TSQ QUANTUM ULTRA AM 液-质联用仪(德国菲尼克公司); 产物定性分析用 FINNIGAN Trace Ultra-DSQ GC/MS 气-质联用仪(德国菲尼克公司),定量分析用 Agilent 6280 气相色谱仪(美国安杰伦公

收稿日期: 2009-05-31; 修回日期: 2009-07-18

基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金(批准号: 07KJD530238)资助项目; 江苏省滩涂生物资源综合利用及环境保护重点实验室科研基金(批准号: JCLBE09023)资助项目; 盐城师范学院高层次人才启动项目
作者简介: 方东(1968-),男,研究员,博士,研究方向:绿色化学工艺,含能材料设计与制备。e-mail: fangdong106@163.com

司)。Shimadzu TGA-50 热重分析仪。

2.2 离子液体 BMIMPF₆ 的制备

在装有回流冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中, 加入 8.2 g (0.1 mol) 1-甲基咪唑、13.7 g (0.1 mol) 溴代正丁烷和 18.4 g (0.1 mol) KPF₆, 于 80 °C 下搅拌反应 3 h。反应结束冷却至室温, 加入 20 mL 水, 充分搅拌后静置分离出水相, 离子液体相反复用水洗涤, 直到洗涤水中用硝酸银检验无卤素离子。在 120 °C 下真空干燥 4 h, 得到几乎无色的油状离子液体 BMIMPF₆ 26.4 g, 收率 92.9%。

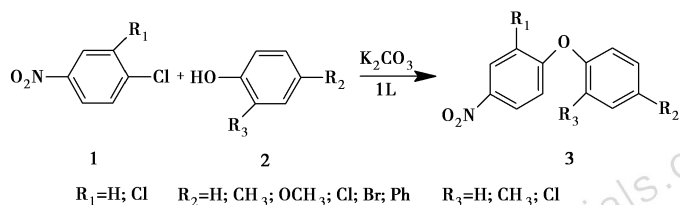
¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ: 8.95 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 7.65 (s, 1H, CH), 4.32 (t, J = 7.2 Mz, 2H, CH₂), 4.02 (s, 3H, CH₃), 1.90 (m, 2H, CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂), 0.94 (t, J = 7.5 Mz, 3H, CH₃)。

¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆) δ: 137.02, 124.38, 123.00, 49.84, 36.20, 32.31, 19.58, 13.29。

IR (cm⁻¹): 3171.46, 3124.90, 2965.68, 2938.72, 2877.92, 1575.14, 1467.21, 1386.54, 1339.39, 1169.63, 844.79, 751.95。

经热重分析 TGA 测试, BMIMPF₆ 的热稳定性可达 360 °C。

2.3 离子液体 BMIMPF₆ 作为绿色溶剂在二芳基醚合成中应用



将 0.01 mol 的对硝基氯苯加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 按一定比例依次加入苯酚、碱催化剂、离子液体。磁力搅拌下, 油浴升温至所需的温度, 反应一定时间后冷却至室温, 用无水乙醚分三次萃取 (10 mL × 3), 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 蒸除乙醚后得到黄色固体, 95% 乙醇重结晶, 得到淡黄色的晶体 3a。离子液体经去离子水洗涤后真空干燥备用。

¹H NMR (丙酮-d₆) δ: 8.28 (d, 2H, J = 1.8 Hz, Ar-H), 7.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.32 (t, 1H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.11-7.21 (m, 4H, Ar-H)。

¹³C NMR (丙酮-d₆) δ: 163.91, 155.41, 143, 130.99, 126.47, 125.97, 121.01, 117.83。MS m/z: 215.0 (M⁺, 100), 216.0 (M⁺ + 1, 16)。

同法可以制得其余二苯醚类化合物。根据气相色谱分析得到选择性和气谱产率, 在本反应中, 由于卤代芳烃与酚是等摩尔反应, 以气相色谱测定其中一原料的转化率 (C), 以及取代二苯醚的气谱产率 (Q), 则选择性 (S) 可以利用下式计算: $S = (Q \div C) \times 100\%$, 选择性高表示副反应 (包括酚的自身脱水缩合成醚的副反应) 很少。

3 结果与讨论

3.1 反应温度对醚化反应的影响

在优化反应工艺条件下, 以对硝基氯苯和苯酚的反应作为探针反应, 在离子液体 BMIMPF₆ 中进行 Williamson 反应。首先考察反应温度对醚化反应的影响, 反应条件: 0.01 mol 硝基氯苯, 0.01 mol 苯酚, 0.01 mol 无水碳酸钾, 5 mL 离子液体, 反应 1 h。结果见表 1。

表 1 反应温度对 Williamson 反应的影响

Table 1 Effect of temperature on Williamson reaction

No.	T/°C	selectivity/%	yield/%
1	60	—	0
2	80	—	0
3	90	>99	23
4	100	98	92
5	110	97	93
6	120	94	92
7	130	90	92

由表 1 可知, 在离子液体中, 反应温度对醚化反应的影响很大。Williamson 反应中, 经液相色谱 (TLC) 的检测, 在 60 ~ 80 °C 反应不发生, 温度升到 90 °C 时, 可检测到有新的物质生成, 但反应速度很慢, 产率也不高。当温度达到 100 °C 时, 反应很快发生, 在 1.0 h 即可完成, 产率达 92%。继续升高反应温度, 取代二苯醚的产率不再明显提高, 但反应体系的颜色逐渐变深, 所得粗产品的颜色也较深, 表明有副反应发生, 气相色谱 (GC) 分析表明产物的选择性有下降趋势 (编号 4 ~ 7)。因此, 最佳反应温度为 100 °C。与文献 [3] 所报道的 110 °C 的反应条件相比, 离子液体中醚化反应所需的反应温度可以降低 10 °C 左右。

3.2 反应时间对醚化反应的影响

其次考察反应时间对醚化反应的影响, 反应条件: 0.01 mol 的硝基氯苯, 0.01 mol 苯酚, 0.01 mol 无水碳酸钾, 5 mL 的离子液体, 100 °C。实验中发现, 在离子液体 BMIMPF₆ 中, 随着反应时间的增加, 二苯醚的产率逐渐提高, 在 1h 左右 Williamson 反应可以达到平衡。继续延长反应时间, 取代二苯醚的产率不再明显提高, 结果见表 2。随着反应时间的延长, 反应体系的颜色有变深的现象, 表明有副反应发生。

表 2 反应时间对 Williamson 反应的影响

Table 2 Effect of time on Williamson reaction

No.	reaction time/h	selectivity/%	yield/%
1	0.25	—	<10
2	0.5	>99	37
3	1.0	98	92
4	2.0	96	93
5	3.0	94	93

3.3 催化剂对醚化反应的影响

考虑到 Williamson 反应中碱是与所有原料一锅法反应,因此试验考察了碱催化剂的用量对 Williamson 反应的影响,反应条件: 0.01 mol 的硝基氯苯, 0.01 mol 苯酚, 5 mL 的离子液体, 100 °C, 1 h。反应结果见表 3。由表 3 可以看出,碱催化剂的用量与原料的摩尔数相当及略为过量 10% 为宜(编号 3,4),低于原料的摩尔数产率下降(编号 1,2),但也没有必要过量太多(编号 5,6),过量的碱不仅没有增加产率,而且会促使离子液体在高温下分解。

3.4 离子液体的循环使用性能

离子液体的可循环使用性能是其备受瞩目的特性之一,很多研究人员对离子液体在合成中应用时的重复使用性能进行了研究。实验选择 BMIMPF₆ 为溶剂,经干燥后投料进行循环使用。结果如图 1 所示。

试验发现,在循环使用中,离子液体的颜色有逐渐变深的现象,反应结束后经乙醚萃取、洗涤不能将有色杂质除去,但这并未影响到反应结果,醚化反应产率也未降低。经 5 次循环使用,产率基本保持不变,说明该离子液体的循环性能较好。

3.5 取代二苯醚的合成

根据探针反应所得到的工艺参数,用 Williamson

反应合成了一系列取代二苯醚类化合物,结果见表 4。

表 3 碱催化剂对 Williamson 反应的影响

Table 3 Effect of basic catalyst on Williamson reaction

No.	$n(\text{K}_2\text{CO}_3)/\text{mol}$	yield/%
1	0.008	76
2	0.009	84
3	0.010	92
4	0.011	93
5	0.012	92
6	0.013	93

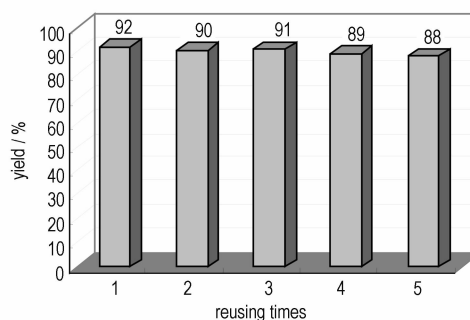


图 1 离子液体的循环使用性能

Fig. 1 Reusing of the ionic liquid

综合来看,与文献[3]报道的结果相比,反应温度降低了 10 °C,反应的产率提高了 2%~6%。但反应介质的回收重复使用符合节能减排的发展方向,有利于环境保护。而一般情况下所用的 DMF 和 DMSO 这两种溶剂不仅具有一定挥发性,而且回收利用较困难。

4 结论

离子液体具有优良的热稳定性和特殊的溶解性能,可以作为溶剂用于 Williamson 反应,制备取代二

表 4 离子液体中 Williamson 反应制备取代二苯醚

Table 4 Substituted diphenyl ethers synthesized from Williamson reaction in ionic liquid

No.	R ₁	R ₂	R ₃	T _{m.p.} / °C	isolated yield / % (Lit)
3 a	H	H	H	58 ~ 59 (57 ~ 60) ^[16]	93.0 (85) ^[16]
3 b	H	CH ₃	H	66 ~ 66.5 (66) ^[16]	91.5 (75) ^[16]
3 c	H	OCH ₃	H	110 ~ 111 (110 ~ 111) ^[11]	92.3 (84) ^[11]
3 d	H	Cl	H	75 ~ 76 (74 ~ 76) ^[16]	90.2 (89) ^[16]
3 e	H	Br	H	60 ~ 61 (60) ^[5]	70.8
3 f	H	Ph	H	118 ~ 119 (117 ~ 118) ^[12]	88.3 (89) ^[12]
3 g	Cl	H	H	28 ~ 28.5 (29) ^[15]	87.8 (81) ^[15]
3 h	Cl	CH ₃	H	121 ~ 122 (123) ^[15]	89.6 (80) ^[15]
3 i	Cl	OCH ₃	H	61 ~ 61.5	88.1
3 j	Cl	Cl	H	108 ~ 109 (107 ~ 109) ^[15]	86.5 (82) ^[15]
3 k	Cl	H	Cl	69 ~ 70 (69 ~ 71) ^[15]	74.6 (78) ^[15]
3 l	Cl	H	CH ₃	106 ~ 107 (107) ^[15]	72.9 (75) ^[15]
3 m	Cl	Cl	Cl	73 ~ 74 (73) ^[15]	71.5 (74) ^[15]

Note: The value in brackets are from references.

苯醚。在最佳工艺条件下,即物料与催化剂的摩尔比为1:1,反应温度100℃,反应时间1h,二苯醚类化合物的产率可以达到70%~93%,离子液体可以循环使用。该工艺比传统的醚化反应所需的反应温度有所降低,反应条件更加温和,实验所用的离子液体可以回收并循环使用,该工艺有利于节能减排保护环境,符合绿色化学的发展方向。

参考文献:

- [1] 吕春绪. 耐热硝基芳烃化学[M]. 北京: 兵器工业出版社,2000.
- [2] Nicolaou K C, Boddy C N C. Atropselective macro cyclization of diaryl ether ring systems: Application to the synthesis of vancomycin model systems [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124 (35): 10451-10455.
- [3] Sawyer J S. Recent advances in diaryl ether synthesis [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(29): 5045-5065.
- [4] Bunnett J F, Zahler R E. Aromatic nucleophilic substitution reactions [J]. *Chem Rev*, 1951, 49(2): 273-412.
- [5] Steller K E, Letsinger R L. Photoinduced substitution. VIII. Effects of distant substituents on photo induced aromatic substitution reactions [J]. *J Org Chem*, 1970, 35(2): 308-313.
- [6] Urgaonkar S, Verkade J G. P(i-BuNCHWCHW)3N: An efficient promoter for the nucleophilic aromatic substitution reaction of aryl fluorides with aryl TBDMS (or TMS) ethers [J]. *Org Lett*, 2005, 7(15): 3319-3322.
- [7] Marcoux J F, Doye S, Buchwald S L. A general copper-catalyzed synthesis of diaryl ethers [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(43): 10539-10540.
- [8] Yadav G D, Subramanian S. Novelities of solid-liquid phase transfer catalyzed synthesis of *o*-nitrodiphenyl ether [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2004, 209(1-2): 75-82.
- [9] Lindley J. Tetrahedron report number 163: Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen [J]. *Tetrahedron*, 1984, 40(9): 1433-1456.
- [10] ZHAO J K, WANG Y G. An efficient synthesis of diaryl ethers by coupling aryl halides with substituted phenoxytrimethylsilane in the presence of TBAF [J]. *Chin Chem Lett*, 2003, 14(10): 1012-1014.
- [11] Sawyer J S, Schmittling E A, Palkowitz J A, et al. Synthesis of diaryl ethers, diaryl thioethers, and diarylamines mediated by potassium fluoride-alumina and 18-crown-6: Expansion of scope and utility [J]. *J Org Chem*, 1998, 63(18): 6338-6343.
- [12] 邵玉昌, 杨锦宗. 新法合成硝基二苯醚化合物 [J]. 化学试剂, 1994, 16(5): 305-306.
SHAO Yu-chang, YANG Jin-zong. Novel method to prepare nitro-diphenyl ethers [J]. *Chemical Reagents*, 1994, 16(5): 305-306.
- [13] 陈其亮, 张淑芬, 杨锦宗. 取代硝基二苯醚的合成 [J]. 化学通报, 2000, 63(7): 37-39.
CHEN Qi-liang, ZHANG Shu-fen, YANG Jin-zong. Synthesis of substituted diphenyl ethers [J]. *Chemistry*, 2000, 63(7): 37-39.
- [14] 吴立城, 谭平, 张秋萍. 超声波辐射下二苯醚类化合物的相转移催化合成 [J]. 化学世界, 1992, 4: 157-159.
WU Li-cheng, TAN Ping, ZHANG Qiu-ping. The synthesis of diphenyl ethers catalyzed by PTC under ultrasonic irradiation [J]. *Chemical World*, 1992, 4: 157-159.
- [15] 刘静姿, 樊磊, 马梦林, 等. 微波辐射条件下3,4-二氯硝基苯和酚盐的反应 [J]. 四川大学学报, 2002, 39(1): 161-163.
LIU Jing-zi, FAN Lei, MA Meng-lin, et al. The reaction of 3,5-dichloro-nitrobenzene and phenolate under microwave irradiation [J]. *Journal of Sichuan University*, 2002, 39(1): 161-163.
- [16] 樊磊, 张亚林, 王玉良, 等. 微波辐射条件下对氯硝基苯和酚盐的反应 [J]. 化学研究与应用, 2001, 13(3): 336-338.
FAN Lei, ZHANG Ya-lin, WANG Yu-liang, et al. The reaction of *p*-chloro-nitrobenzene and phenolate under microwave irradiation [J]. *Chemical Research and Application*, 2001, 13(3): 336-338.
- [17] FANG D, CHENG J, GONG K, et al. A green and novel procedure for the preparation of ionic liquid [J]. *J Fluorine Chem*, 2008, 129: 108-111.
- [18] 方东, 施群荣, 巩凯, 等. 离子液体催化甲苯绿色硝化反应研究 [J]. 含能材料, 2007, 15(2): 122-124.
FANG Dong, SHI Qun-rong, GONG Kai, et al. Green nitration of toluene in ionic liquids [J]. *Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2007, 15(2): 122-124.

Clean Procedure for Synthesis of Substituted Diphenyl Ethers via Williamson Reaction in Ionic Liquid

FANG Dong^{1,2}, JIAO Chang-mei¹, ZHANG Hua-bin¹, LIU Zu-liang²

(1. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Coastwetland Bioresources & Environment Protection, Yancheng 224002, China;

2. School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract: Substituted diphenyl ethers (SDE) belong to an important fine chemical intermediates which can be synthesized via Williamson reactions. Room-temperature ionic liquid (RIL) as solvent could realize clean procedure of SDE's synthesis. The authors prepared a RIL of 1-butyl-3-methyl imidazolium hexafluorophosphate (BMIMPF₆), and synthesized a series of SDEs from substituted nitrobenzene and phenol via Williamson reaction by use of BMIMPF₆ as green solvent and K₂CO₃ as catalyst. Some factors affecting the etherification, such as temperature, time and catalysts etc, were studied, and the relatively optimal reaction conditions were worked out: molar ratio of reaction material/catalyst = 1/1 (molar), T = 100 °C, t = 1 h. Under the above procedures the yield of resulting SDEs could be 70% - 93%, and the structural confirmation was done by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS. One additional point should be emphasized that the RIL could be reused at least 5 times without noticeably deteriorating SDE's yield and purity. This is beneficial to environmental protection.

Key words: organic chemistry; room-temperature ionic liquid; diphenyl ether; Williamson reaction

CLC number: TJ55; O643

Document code: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9941.2010.01.005