

文章编号: 1673 - 9620 (2007) 01 - 0001 - 04

## 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯的合成<sup>\*</sup>

张启蒙<sup>1,2</sup>, 金长春<sup>1</sup>, 陈 群<sup>2</sup>, 陈智栋<sup>1</sup>

(1. 江苏工业学院 化学工程系, 江苏 常州 213164; 2. 常州工程职业技术学院 化学工程系, 江苏 常州 213164)

**摘要:** 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯是有机中间体, 可以进一步采用 Reissert 法合成吲哚类化合物。以间甲酚为原料, 采用一步硝化法, 先 0℃ 以下亚硝化, 再程序升温至 45℃ 氧化得到 4 - 硝基间甲酚粗品。产品精制后收率为 76.5%, 高于两步硝化法的收率 52%。探索了苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、OP - 10、聚乙二醇 200 和聚乙二醇 600 等几种相转移催化剂对该步反应收率的影响。聚乙二醇 600 的相转移催化作用明显, 精制后产品收率在 89% 以上。4 - 硝基间甲酚与氯化苄在乙醇钠作催化剂的条件下制备 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯, 收率为 86.9%。合成 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯的总收率达 77% 以上。通过熔点、红外和气质联用对产品进行了表征。

**关键词:** 4 - 硝基间甲酚; 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯; 聚乙二醇 600; 硝化; 醚化

**中图分类号:** O 625. 61

**文献标识码:** A

## Study of Phase Transfer Catalytic Synthesis of 5 - Benzyloxy - 2 - Nitrotoluene

ZHANG Qi - meng<sup>1,2</sup>, JIN Chang - chun<sup>1</sup>, CHEN Qun<sup>2</sup>, CHEN Zhi - dong<sup>1</sup>

(1. Department of Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China;

2. Department of Chemical Engineering, Changzhou Institute of Engineering Technology, Changzhou 213164, China)

**Abstract:** The 5 - benzyloxy - 2 - nitrotoluene is an organic intermediate to prepare indoles by Reissert indole synthesis. 4 - Nitro - m - cresol was synthesized from m - cresol by means of one - step nitration, firstly nitrosation at the temperature lower than 0℃, then oxidation at 45℃ by means of programmed temperature. The yield of 4 - nitro - m - cresol after purification was 76.5% higher than two - step nitration which was 52%. Benzyl triethyl ammonium chloride, tetrabutyl ammonium bromide, OP - 10, polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 600, etc., these phase transfer catalysts effect on the yield of this step was researched. Polyethylene glycol 600 showed good phase transfer catalytic effect; the yield after purification was above 89%. 4 - Nitro - m - cresol and benzyl chloride, with sodium ethylate as the catalyst, synthesized 5 - benzyloxy - 2 - nitrotoluene, the yield was 86.9%. The overall yield of the synthesis of 5 - benzyloxy - 2 - nitrotoluene was above 77%. The product was characterized by melting point, IR and GC - MS.

**Key words:** 4 - nitro - m - cresol; 5 - benzyloxy - 2 - nitrotoluene; PEG - 600; nitration; etherification

\* 收稿日期: 2006 - 07 - 10

作者简介: 张启蒙 (1979 - ), 女, 江苏南通人, 硕士研究生。

2-硝基-5-苄氧基甲苯 (5-benzyloxy-2-nitrotoluene) 是有机中间体, 可进一步采用 Reissert 吲哚合成法合成吲哚类化合物, 该类化合物用于合成药物、染料等, 具有很高的研究价值<sup>[1~3]</sup>。中间产物 4-硝基间甲酚 (4-nitro-m-cresol) 也是农药杀螟松的中间体<sup>[4]</sup>。目前还没有生产 2-硝基-5-苄氧基甲苯的厂家, 尚未见相关完整的合成报道。

本次研究针对以下合成路线进行了探索研究, 如图 1 所示。

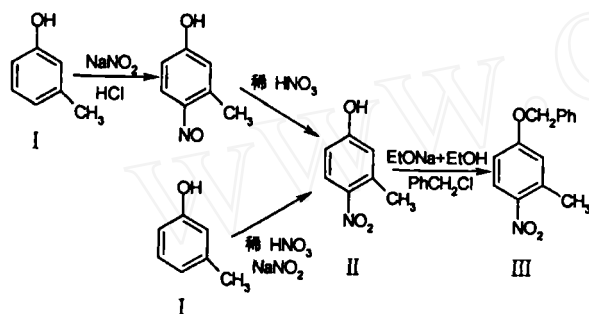


图 1 2-硝基-5-苄氧基甲苯的合成路线

Fig 1 Synthesis route of 5-benzyloxy-2-nitrotoluene

以间甲酚 ( ) 为原料合成 4-硝基间甲酚 ( ), 文献报道有两种方法: 一是两步硝化法, 先用盐酸和亚硝酸钠对间甲酚亚硝化, 然后用稀硝酸进行氧化, 粗品收率为 88.7%; 二是一步硝化法, 用稀硝酸和亚硝酸钠在 0℃ 以下对间甲酚进行亚硝化, 再升温氧化, 精制后收率为 52%<sup>[4,5]</sup>。比较发现两步硝化法操作繁琐, 产品纯度较差, 精制后收率较低; 一步硝化法简化了操作步骤, 产品纯度较好, 精制后收率较两步硝化法高。文献报道硝化反应采用苄基三乙基氯化铵为相转移催化剂, 本文还探讨了其它相转移催化剂如聚乙二醇 200、聚乙二醇 600、四丁基溴化铵、OP-10 等的催化效果<sup>[4]</sup>, 发现聚乙二醇 600 的催化效果最佳, 明显提高了硝化反应的收率。

4-硝基间甲酚 ( ) 转化为 2-硝基-5-苄氧基甲苯 ( ) 是将 溶于金属钠和无水乙醇制成的乙醇钠的无水乙醇溶液中, 氯化苄醚化, 得到为浅黄色晶体, 收率较高<sup>[6]</sup>。含有杂质多时, 得到的纯度低, 晶体呈褐色, 给精制带来困难。也有相关文献报道采用氢氧化钠为溶剂, 虽然反应条件较温和, 但反应时间长, 收率低, 且产品的纯度较差<sup>[7]</sup>。

## 1 实验部分

主要原料: 间甲酚, 浓硝酸, 亚硝酸钠, 聚乙

二醇 600, 氢氧化钠, 无水乙醇等均为化学纯。

主要仪器: WRS-2A 型微机熔点仪; 9790 型气相色谱仪; GLMS-QP2010 色质联用仪; 美国 Perkin Elmer SPX I FT-IR 型红外分析仪, KBr 压片。

### 1.1 4-硝基间甲酚的合成

在 500 mL 四口烧瓶中加入 300 mL 18% 的硝酸溶液, 加入适量相转移催化剂聚乙二醇 600, 冰水浴冷却至 0℃ 以下, 先向反应液中滴加部分 (约 5 mL) 由 20 g 亚硝酸钠和 40 mL 水配成的亚硝酸钠溶液, 再同时液下滴加 27.5 g (0.255 mol) 间甲酚。缓慢滴加, 亚硝酸钠稍先于间甲酚滴完。

采用程序升温的方法, 当温度在 20~30℃ 之间时反应比较剧烈, 保温 2 h 左右, 再逐渐将反应温度升至 45℃, 保温 30 min, 整个升温过程控制在 5 h 左右效果最佳。搅拌情况下自然冷却, 过滤, 得到 4-硝基间甲酚的粗品, 为橙红色固体。粗品用稀的氢氧化钠溶液溶解后, 活性炭脱色, 除去焦油。精制后得到 34.8 g 4-硝基间甲酚 ( ), 为淡黄色粉末状晶体。

### 1.2 2-硝基-5-苄氧基甲苯的合成

在 150 mL 四口烧瓶中加入 50 mL 无水乙醇和 1.6 g (69.6 mmol) 金属钠, 待钠完全溶解后, 再加入 10 g (65.4 mmol) 4-硝基间甲酚, 溶解后, 滴加 8.5 g (67.2 mmol) 氯化苄, 10 min 滴完, 回流 8 h 后, 趁热倒出, 置于烧杯中自然冷却, 有亮黄色针状晶体析出, 抽滤, 用水洗涤滤饼, 得到 16.3 g 2-硝基-5-苄氧基甲苯粗品。无水乙醇重结晶后, 得到 13.8 g 的 2-硝基-5-苄氧基甲苯 ( ), 为淡黄色粉末状晶体。

## 2 结果与讨论

### 2.1 4-硝基间甲酚的合成

实验以间甲酚为原料, 对合成 4-硝基间甲酚的反应温度、反应时间、催化剂等条件进行了研究。硝化这一步的最高反应温度为 45℃, 反应时间为 5 h, 采用聚乙二醇 600 为催化剂, 精制后收率为 89.3%。mp: 127.6~128.0℃, 文献 mp 值为: 127~129℃。对合成的产品用气相色谱分析, 4-硝基间甲酚的含量为 95% 左右。少量的副产物可能是 6-硝基间甲酚。采用聚乙二醇 600 为催化

剂后的产品收率明显高于文献 [4, 5] 的收率。

2. 1. 1 氧化反应温度对收率的影响

间甲酚亚硝化的反应温度控制在 0 以下，若温度偏高会增加副反应，收率降低，产品的含量较低。升温氧化时采用程序升温的方法，升温至 20 ~ 30 时，反应剧烈，温度升高过快容易引起冲料，且产品的收率较低，要适当延长在这段温度时的反应时间，控制在 2 h 左右最佳，然后再逐渐升温至氧化反应的最高温度，保温一段时间。固定总的氧化反应时间为 5 h，聚乙二醇 600 为相转移催化剂，分别取氧化反应的最高温度为 35、40、45、50，其结果见表 1。

表 1 氧化反应温度对收率的影响

Table 1 Influence of oxidation temperature on yield				
Temperature/	35	40	45	50
Yield/ %	79. 2	86. 1	89. 3	82. 1

从表 1 可以看出，当氧化反应温度为 45 时收率最高，再升高反应温度，产品中焦油含量明显增加，收率下降。当氧化反应温度为 35 时，氧化反应不能充分进行，产品收率较低。即使再延长反应的时间，焦油的含量增加了，产品收率还是较低。

2. 1. 2 反应时间对收率的影响

固定氧化反应的最高温度为 45，聚乙二醇 600 为相转移催化剂，考察不同的反应时间对收率的影响，结果见表 2。

表 2 氧化反应时间对收率的影响

Table 2 Influence of oxidation time on yield				
Time/ h	3	4	5	6
Yield/ %	72. 6	87. 9	89. 3	77. 1

从表 2 可以看出，当氧化反应时间为 5 h 时为最佳，随着反应时间的增长焦油量增加，收率下降。

2. 1. 3 相转移催化剂对收率的影响

该反应属两相反应，分别考察了苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、OP-10、聚乙二醇 200 和

聚乙二醇 600 等作为相转移催化剂对收率的影响。固定反应时间为 5 h，反应温度为 45，采用不同的催化剂，结果见表 3。

表 3 相转移催化剂对收率的影响

Table 3 Influence of phase transfer catalyst on yield			
Cat.	No cat.	BTEAC	TBAB
Yield/ %	76. 5	75. 8	77. 0
Cat.	OP- 10	PEG- 200	PEG- 600
Yield/ %	82. 1	87. 4	89. 3

从表 3 可看出，采用苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、OP-10 作相转移催化剂时产品收率没有明显提高。聚乙二醇一方面具有一定的亲油-亲水的表面活性，另一方面其链结构与冠醚类似，有相转移催化的作用<sup>[8]</sup>。采用聚乙二醇 200、聚乙二醇 600 作催化剂时，产品的收率明显提高。可能是聚乙二醇的分子量大小对催化效能有一定影响，不同分子质量的聚乙二醇的相转移催化活性不同，反应体系的不同，聚乙二醇的催化活性也不同<sup>[8,9]</sup>。对这个反应，聚乙二醇 600 的催化效果优于聚乙二醇 200。

2. 2 2-硝基-5-苄氧基甲苯的合成

实验对 4-硝基间甲酚醚化合成 2-硝基-5-苄氧基甲苯采用的溶剂、反应时间、物料配比等条件进行了研究。反应以乙醇钠为催化剂，无水乙醇为溶剂，*n* (4-硝基间甲酚) : *n* (氯化苄) 为 1

1. 03，回流 8 h 时收率最高，为 86. 9%，*mp*: 70. 1 ~ 70. 9。用气相色谱-质谱联用分析仪对合成产品进行了分析，其结果如图 2 所示。与标准谱图一致。同时对该产品进行了红外分析，在 1 602  $\text{cm}^{-1}$  和 1 586  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰说明苯环的存在，1 506  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰为芳香烃上硝基的特征峰，1 602  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰为苯环上的甲基振动峰，1 172  $\text{cm}^{-1}$  和 758  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰为苯环上醚取代的特征峰，与标准谱图一致。

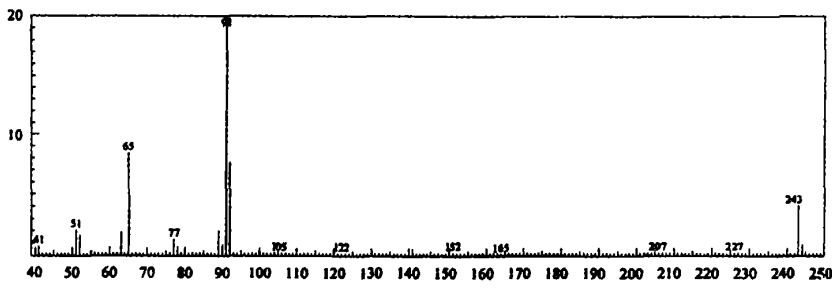


图 2 2-硝基-5-苄氧基甲苯质谱联用谱图

Fig 2 GC-MS spectrum of 5-benzyloxy-2-nitrotoluene

### 2.2.1 溶剂对收率的影响

固定反应时间为 8 h,  $n$  (4 - 硝基间甲酚)  $n$  (氯化苄) = 1 1.03, 考察了以甲醇钠/无水甲醇、氢氧化钠溶液、乙醇钠/无水乙醇为溶剂对收率的影响, 结果见表 4。

从表 4 可以看出, 用乙醇钠/无水乙醇为溶剂收率最高。用氢氧化钠溶液做溶剂时, 虽然反应条件较缓和, 但是反应收率明显降低, 可能是氯化苄在反应过程中发生水解。

表 4 溶剂对收率的影响

Table 4 Influence of solvent on yield

Solvent	Yield/ %
Sodium methoxide/ methanol	64.6
Solution of sodium hydroxide	74.7
Sodium ethoxide/ ethanol	86.9

### 2.2.2 反应时间对收率的影响

采用乙醇钠为催化剂, 无水乙醇为溶剂,  $n$  (4 - 硝基间甲酚)  $n$  (氯化苄) = 1 1.03, 考察了反应时间对收率影响, 结果见表 5。

表 5 反应时间对收率的影响

Table 5 Influence of reaction time on yield

Time/ h	6	7	8	9
Yield/ %	62.0	72.8	86.9	86.1

从表 5 可以看出, 醚化的反应时间 8 h 为最佳, 继续延长反应时间对反应收率影响不大。

### 2.2.3 反应物料配比对收率的影响

固定反应时间为 8 h, 乙醇钠为催化剂, 无水乙醇为溶剂。选取不同的物料配比, 对收率的影响见表 6。

表 6 反应物料配比对收率的影响

Table 6 Influence of reactant ratio on yield

$n$ (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> )	$n$ (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> Cl)	1.00	1.03	1.09	1.12
Yield/ %		79.1	86.9	86.8	84.9

从表 6 可以看出, 当  $n$  (4 - 硝基间甲酚)  $n$  (氯化苄) 为 1 1.03 时最佳, 随着反应物料配比

的增加, 收率没有明显的提高。

### 2.3 结 论

将间甲酚和亚硝酸钠同时缓慢滴加到稀硝酸中, 控制亚硝化温度不超过 0℃, 再严格采用程序升温的方法氧化, 5 h 左右温度升至 45℃, 整个升温过程的控制, 是提高产品收率的关键, 采用聚乙二醇 600 为催化剂, 精制后收率在 89% 以上。醚化以乙醇钠为催化剂, 无水乙醇为溶剂,  $n$  (4 - 硝基间甲酚)  $n$  (氯化苄) 为 1 1.03, 回流 8 h, 收率 87% 左右。合成 2 - 硝基 - 5 - 苄氧基甲苯的总收率在 77% 以上, 气相色谱分析其纯度接近 99%。

### 参考文献:

- [1] 花文廷. 杂环化学 [M]. 北京: 北京大学出版社, 1991. 236 - 243.
- [2] 周卫, 胡惟孝, 杨忠愚. 5 - 取代吡啶类化合物的合成 [J]. 合成化学, 2002, 3: 200 - 205.
- [3] Michael E F, Thomas A C, James A C. Synthesis and evaluation of the antioconvulsant activity of a variety of melatonin analogues [J]. J Med Chem, 1979, 22 (1): 63 - 64.
- [4] 蒋培华, 顾寿胜, 徐俊伟. 3 - 甲基 - 4 - 硝基苯甲醚的合成 [J]. 精细石油化工进展, 2004, 5 (1): 39 - 40.
- [5] 王国喜, 彭聪虎. 5 - 甲氧基吡啶的合成 [J]. 应用化学, 2002, 19 (10): 1 014 - 1 015.
- [6] Batcho A D, Leimgruber W. Intermediates for indoles [P]. US: 3976639, 1976 - 08 - 24.
- [7] 赵奇飞, 梁兴俭, 张伟, 等. 药物 P - 氨基苯基苯基醚的合成研究 [J]. 天津理工学院学报, 2000, 16 (1): 83 - 85.
- [8] 陈红艳, 胡伟武. 聚乙二醇催化合成甲基异柳磷 [J]. 应用化工, 2004, 33 (3): 15 - 17.
- [9] 王亚飞, 陈宝玉, 毕红梅, 等. 聚乙二醇催化肉桂醛合成方法 [J]. 佳木斯大学学报, 2004, 22 (4): 505 - 507.