

## 微波辅助氢氧化钾催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇

戴燕<sup>a,b</sup> 吕春旭<sup>c</sup> 李斌栋<sup>c\*</sup> 谭卫红<sup>a,b\*</sup>

(“中国林业科学研究院林产化学工业研究所,生物质化学利用国家工程实验室,

国家林业局林产化学工程重点开放性实验室,江苏省生物质能源与材料重点实验室 南京 210042;

<sup>b</sup>中国林业科学研究院林业新技术研究所 北京 100091; <sup>c</sup>南京理工大学化工学院 南京 210094)

**摘 要** 微波辐射下,在水溶液中以 KOH 催化苯酚与六氟丙酮三水合物(HFA·3H<sub>2</sub>O)的缩合反应,制备了 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的异构体混合物;目标产物结构经 IR、<sup>1</sup>H NMR 和 MS 确认。结果表明,与传统加热法相比,微波辐射法可明显缩短反应时间。在  $n(\text{苯酚}):n(\text{HFA} \cdot 3\text{H}_2\text{O}):n(\text{KOH}) = 3.0:1.0:0.3$  及微波功率为 300 W 条件下,反应时间可由常规加热法的 35 h 缩短至 6 h,总收率由 87% 提高到 90%,目标产物选择性为 94%。

**关键词** (羟基苯基)六氟异丙醇,苯酚,微波,氢氧化钾,六氟丙酮三水合物,正交实验法

中图分类号:O625.3

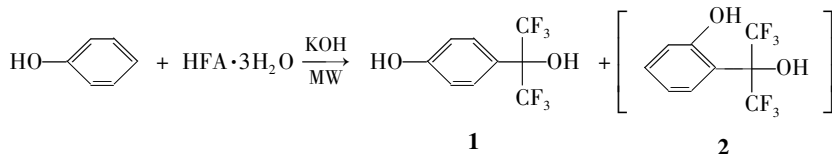
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)12-1438-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20590

2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇是重要的含氟有机中间体,可通过硝化、磺化、氟代、氯代、醚化及酯化等反应,衍生出众多高附加值下游产品<sup>[1-5]</sup>,如,与苯酚缩合可制备含氟双酚(AF)<sup>[6-8]</sup>,生成含六氟异丙叉基团的高聚物<sup>[9-10]</sup>;可改善聚合物的溶解性、玻璃化温度、热稳定性、抗氧化性、阻燃性和耐紫外辐射性等<sup>[11-14]</sup>。2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的传统合成法以 BF<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub> 和 TsOH 为催化剂,由无水六氟丙酮(HFA)和苯酚缩合而成<sup>[15-18]</sup>。所用原料无水六氟丙酮沸点仅 -27.3 °C,具有强毒性,给操作带来不便;所用催化剂具有强腐蚀性和吸湿性,而且存在反应时间长、收率不高和产物对位选择性差等缺点。

针对传统合成法的不足,本文在水溶液中,以 KOH 为催化剂,分别考察了加热法和微波辐射法,以毒性较小的 HFA·3H<sub>2</sub>O (bp 105 °C) 代替无水 HFA 与苯酚为底物直接缩合制备 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的适宜条件,大大缩短了反应时间,提高了收率。合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthesis of 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (1)

## 1 实验部分

### 1.1 试剂和仪器

HFA·3H<sub>2</sub>O 参考文献[19]方法自制,苯酚、氢氧化钾和二氯甲烷等化学试剂均为市售分析纯。

Trace Ultra-trace DSQ 型 GC-MS 联用色谱仪(美国 Thermo Electron Finnigan 公司);WRS-1B 型熔点仪(上海精科公司),温度计未校正;Bruker AVANCE 500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司);Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪(美国 Perkin-Elmer 公司),KBr 压片;Vario EL III 型有机元素分析仪(德国 Elementar 公司)。

2012-12-17 收稿,2013-05-07 修回

通讯联系人:李斌栋,副教授;Tel/Fax:025-84315514;E-mail:henrylbd@sina.com;研究方向:军品和精细化学品及中间体的合成工业

共同通讯联系人:谭卫红,副研究员;Tel/Fax:025-85482448;E-mail:weihongtan@hotmail.com;研究方向:林产化学加工

1.2 常规加热法 KOH 催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇

将准确称量的 KOH 加到苯酚和去离子水的混合物中,用 N<sub>2</sub>气排除反应瓶中空气。室温搅拌 5 min 后,升温至 104 ℃维持回流状态缓慢滴加HFA·3H<sub>2</sub>O。滴毕反应体系为无色清液,继续回流一定时间后冷却至室温,用 HCl 调至弱酸性(pH 值为 6~7)后用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,水洗 3 次,加无水硫酸钠干燥后,蒸除二氯甲烷及部分未反应完的苯酚得粗产品,进行 GC/MS 分析。用甲苯重结晶得淡粉红色晶体纯品。

1.3 微波辐射 KOH 催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇

将准确称量的 KOH 加到苯酚和去离子水的混合物中,用 N<sub>2</sub>气排除空气,室温搅拌溶解。加入 HFA·3H<sub>2</sub>O,在一定功率微波辐射一段时间后冷却至室温,用盐酸调至弱酸性(pH 值为 6~7),用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,水洗 3 次。加无水硫酸钠干燥后,蒸除二氯甲烷及部分未反应的苯酚,得粗产品,用 GC/MS 分析。用甲苯重结晶得到淡粉红色晶体纯品。

2 结果与讨论

2.1 产物的结构表征

2 种方法合成的重结晶产物经熔点、IR、<sup>1</sup>H NMR 和 MS 等手段进行了结构表征,结果列于表 1,表中数据与文献数据吻合<sup>[17]</sup>。

表 1 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的结构表征数据  
Table 1 The structural properties of 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Items	Results
bp/℃	122.0~124.0
IR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$	3 396(O—H), 1 219(Ar—O), 1 609, 1 572, 1 502(C=C), 1 178(C—F), 827(C—H)
<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS), $\delta$	3.44(s, 1H, OH), 5.09(s, 1H, PhOH), 6.93(d, $J$ = 8.79 Hz, 2H, PhH), 7.61(d, $J$ = 8.44 Hz, 2H, PhH)
MS ( $m/z$ )	260(M <sup>+</sup> , 63), 191(M—CF <sub>3</sub> <sup>+</sup> , 100), 121(HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C≡O <sup>+</sup> , 91), 93(HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

2.2 催化剂的筛选

由于 HFA·3H<sub>2</sub>O 和苯酚的缩合反应体系为有水体系,所以常规 Friedel-Crafts 催化剂,如 HF、AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>和 BF<sub>3</sub>等,均不能使用。为此,在回流条件下考察了表 2 所列的酸碱作为催化剂,其用量为苯酚物质的量的 5%,结果如表 2 所示。

表 2 催化剂对 HFA·3H<sub>2</sub>O 与苯酚反应的影响  
Table 2 Effect of catalysts on the reaction between HFA·3H<sub>2</sub>O and phenol

Catalyst	Time/h	Temperature/℃	$n(\text{Phenol}):n(\text{HFA}\cdot 3\text{H}_2\text{O})$	Total yield <sup>a</sup> /%	Selectivity <sup>b</sup> /%	
					Compd. 1	Compd. 2
—	50	104	2:1	42	39	61
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	45	104	2:1	51	43	57
TsOH	45	104	2:1	54	38	62
HCl	30	104	2:1	68	31	69
Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	40	104	3:1	88	42	58
InCl <sub>3</sub>	45	104	3:1	80	29	71
H <sub>3</sub> O <sub>40</sub> PW <sub>12</sub>	42	110	3:1	81	40	60
KOH <sup>c</sup>	32	104	3:1	78	93	7

a. Selectivity and yield were based on HFA·3H<sub>2</sub>O, GC; b. compd. 1 was 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, compd. 2 was 2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol; c. w(KOH) = 20%.

文献<sup>[18]</sup>指出,无水 HFA 具有很强的亲电性,在无催化剂存在下亦能与苯酚直接缩合,生成烷基化产物。HFA·3H<sub>2</sub>O 反应活性较无水 HFA 低,在无催化剂的回流状态下总收率仅为 42%,且对位选择性低,产物以邻取代物为主。以对甲苯磺酸(TsOH)、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>和磷钨杂多酸等为催化剂,其总收率有不同程度提高,但目标产物选择性较差,反应时间长。以 KOH 溶液为催化剂时可得到比较单一的对位取代产物,选择性好,总收率高达 78%。

苯酚具有弱酸性,与 KOH 水溶液能生成酚钾,并电离出稳定的酚氧负离子。由于酚氧负离子是比酚羟基更强的释电子基,酚氧负离子更容易被 C-烷基化。是反应条件温和、操作简单的制备 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的新路线。下面将分别在常规加热条件和微波辅助作用下对 KOH 催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的条件进行优化。

2.3 常规加热条件下 KOH 催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇条件的优化

由初步探索实验证明影响合成反应收率的主要因素是底物配比、催化剂 KOH 用量和反应时间。为此,设计了以总收率为指标的,以 KOH 用量(A,%,对苯酚的摩尔分数计)、苯酚与 HFA·3H<sub>2</sub>O 的摩尔比(B)和反应时间(C,h)的 3 因素 3 水平(表 3)的 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)正交实验,实验结果及极差分析列于表 4。

表 3 水平因素表 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)  
Table 3 Factors and levels of the orthogonal experiments L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)

Levels	Factors		
	A	B	C
1	3.0	2.0	20
2	10.0	3.0	35
3	15.0	5.0	50

表 4 正交试验结果与极差分析  
Table 4 Results of the orthogonal experiments and rang analysis

No.	A	B	C	Total yield/%
1	1	1	1	54
2	1	2	2	73
3	1	3	3	71
4	2	1	2	85
5	2	2	3	87
6	2	3	1	67
7	3	1	3	80
8	3	2	1	65
9	3	3	2	83
k <sub>1</sub>	66	73	62	
k <sub>2</sub>	80	75	80	
k <sub>3</sub>	76	74	80	
R	14	2	18	

由表 4 结果确定影响因素的作用强度顺序是:C>A>B。最佳合成工艺参数组合为 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即氢氧化钾用量为苯酚用量的 10% (以苯酚物质的量计)、苯酚与 HFA·3H<sub>2</sub>O 的摩尔比为 3.0、回流 35 h,2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇收率最好。按照确定的最佳工艺条件进行 3 次平行实验,其平均总收率达 87%,对位选择性为 92%(表 5)。

表 5 优化条件下的平行验证实验结果<sup>a</sup>  
Table 5 Parallel experimental data under optimized conditions<sup>a</sup>

No.	Total yield <sup>b</sup> /%	Selectivity <sup>c</sup> /%	
		Compd. 1	Compd. 2
1	88	91	8
2	86	93	7
3	86	91	9
Average value	87	92	8

a. Conditions:11.0 g HFA·3H<sub>2</sub>O, 14.1 g PhOH, 0.84 g KOH, 3.36 g H<sub>2</sub>O; b. selectivity and yield are based on HFA·3H<sub>2</sub>O, GC; c. compd. 1 is 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, compd. 2 is 2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol.

2.4 微波辅助 KOH 催化合成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇

由于微波辐射常可强化有机反应,提高反应速率和产率,为了进一步缩短反应时间,特以常规加热

的最佳反应条件为基础,考察了微波加热条件对 KOH 催化 HFA·3H<sub>2</sub>O 与苯酚缩合生成 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇收率的影响,考察了微波功率和反应时间对收率和选择性的影响,结果见表 6。

表 6 微波辅助催化 HFA·3H<sub>2</sub>O 与苯酚的反应<sup>a</sup>  
Table 6 The reaction between HFA·3H<sub>2</sub>O and phenol with the assistance of microwave

No.	Microwave power/W	Time/h	Total yield <sup>b</sup> /%	Selectivity <sup>c</sup> /%	
				compd. 1	compd. 2
1	50	2	5	91	9
2	100	2	18	90	10
3	300	2	72	93	7
4	400	2	69	92	8
5	300	3	77	93	7
6	300	4	83	94	6
7	300	4.5	89	92	8
8	300	6	90	94	6
9	300	7	88	93	7

a. Conditions:11.0 g HFA·3H<sub>2</sub>O, 14.1 g PhOH, 0.84 g KOH, 3.36 g H<sub>2</sub>O; b. selectivity and yield are based on HFA·3H<sub>2</sub>O, GC; c. compd. 1 is 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, compd. 2 is 2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol.

由表 6 可见,微波的功率和辐射时间对产物邻、对位异构体选择性影响较小,但对总收率有重要影响。当在微波功率 300 W 下辐射 6 h 时,总收率达到最大值 90%。说明在同样的反应体系中,用微波加热比常规加热反应速度更大,收率更高。

3 结 论

在 300 W 微波辐射下,在水溶液中 KOH 催化 HFA·3H<sub>2</sub>O 与苯酚的缩合反应,成功制备了 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇的异构体混合物。比同样条件下常规加热的反应速率更大。IR、<sup>1</sup>H NMR、MS 等分析手段表征目标产物为 2-(4-羟基苯基)六氟异丙醇。当 n(苯酚):n(HFA·3H<sub>2</sub>O):n(KOH) = 3.0:1.0:0.3,微波辐射功率为 300 W 的条件下,反应时间由常规加热条件下的 35 h 缩短至 6 h,总收率由 87% 提高到 90%,目标产物选择性为 94%。此工艺具有选择性好、收率较高的优点,有一定工业应用价值。

参 考 文 献

[1] Uchiyama Y, Kano N, Kawashima T. Syntheses, Structures, and Thermolyses of Pentacoordinate 1,2-Oxastibetanes: Potential Intermediates in the Reactions of Stibonium Ylides with Carbonyl Compounds[J]. *J Org Chem*,2006,**71**(2): 659-670.

[2] Hanes R E, Lynch V M, Anslyn E V, *et al.* Toward a Stable Hydroxyphosphorane[J]. *Org Lett*,2002,**4**(2):201-203.

[3] Gómez A, Martínez R, Sancenón F, *et al.* Functional Aromatic Polyethers: Polymers with Tunable Chromogenic and Fluorogenic Properties[J]. *Macromolecules*,2010,**43**(17):7111-7121.

[4] Rebeck N T, Knauss M. Sulfonamide as an Activating Group for the Synthesis of Poly(aryl ether sulfonamide)s by Nucleophilic Aromatic Substitution[J]. *Macromolecules*,2011,**44**(17):6717-6723.

[5] Arrhenius T, Chen M, Cheng J F, *et al.* Malonyl-CoA Decarboxylase Inhibitors Useful as Metabolic Modulators: WO, 2002064136. A2[P],2002-08-22.

[6] DAI Yan, LV Chunxu, LI Bindong, *et al.* New Method for Synthesis of Bisphenol AF[J]. *Chinese J Appl Chem*,2009, **26**(11):1292-1296(in Chinese).

戴燕,吕春旭,李斌栋,等. 合成双酚 AF 的新方法[J]. *应用化学*,2009,**26**(11):1292-1296.

[7] Dang T D, Bai Z, Shumaker J, *et al.* Synthesis and Characterization of Fully Disulfonated Poly(arylenethioethersulfone)s Containing Hexafluoroisopropylidene Moiety[J]. *Polymer*,2010,**51**(2):463-468.

[8] Andjerkovic D D, Sheares V V. Isomeric Hexafluoroisopropylidene-Linked Benzophenone Polymers *via* Nickel Catalysis [J]. *Macromolecules*,2007,**40**(20):7148-7156.

[9] Cassidy P E, Aminabhavi T M, Reddy V S, *et al.* Polymers Derived from 2-Phenyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol and Its Drivatives[J]. *Eur Polym J*,1995,**31**(4):353-361.

[10] ZHANG Yunming, LI Hong, ZHANG Heng. Fluorinated Functional Material[M]. Beijing:Chemical Industry Press,2006: 427-436(in Chinese).

- 张永明,李虹,张恒. 含氟功能材料[M]. 北京:化学工业出版社,2008;323-341.
- [11] Cracowski J M, Sharma B, Brown D K, *et al.* Perfluorocyclopentenyl (PFCP) Aryl Ether Polymers *via* Polycondensation of Octafluorocyclopentene with Bisphenols[J]. *Macromolecules*, 2012, **45**(2):766-771.
- [12] Cureton L T, Beyer F L, Turner S R. Synthesis and Characterization of Hexafluoroisopropylidene Bisphenol Poly(arylene ether sulfone) and Polydimethylsiloxane Segmented Block Copolymers[J]. *Polymer*, 2010, **51**(8):1679-1686.
- [13] Liu J, Spraul B K, Topping C, *et al.* Effect of Hexafluoroisopropylidene on Perfluorocyclobutyl Aryl Ether Copolymer Solution Behavior in Supercritical CO<sub>2</sub> and Propane[J]. *Macromolecules*, 2007, **40**(16):5973-5977.
- [14] Lara-estévez J C I, Camacho-zuñiga C, Ruiz-treviño F A, *et al.* Gas Transport Properties of Some Fluorine-Containing Polyethers[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, **49**(23):11948-11953.
- [15] Sterlin S R, Shaposhnikova E N, Postovoi S A, *et al.* Condensation of Fluorinated Carbonyl Compounds with Halobenzenes [J]. *J Fluorine Chem*, 1998, **89**(2):137-139.
- [16] Gilbert E E, Litt M, Otto J A. Derivatives of Fluorinated Ketones and Process for Producing Same;US,3324185[P], 1967-06-06.
- [17] Murray J J. Perhalo Ketones;XIV. 7,7-Bis(trifluoromethyl)quinonemethide[J]. *J Org Chem*, 1968, **33**(8):3306-3308.
- [18] Farah B S, Gilbert E E, Litt M, *et al.* Perhalo Ketones;VII. Phenolic Derivatives of the Perhaloacetones[J]. *J Org Chem*, 1963, **30**(4):1003-1005.
- [19] LIU Hongmei. Research on the Synthesis of Hexafluoroacetone *via* Oxidation[D]. Nanjing:Nanjing University of Science and Technology, 2007( in Chinese).
- 刘红梅. 氧化合成六氟丙酮的工艺研究[D]. 南京:南京理工大学, 2007.

## Microwave-Assisted Synthesis of 2-(4-Hydroxy-phenyl) - 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol *via* Potassium Hydroxide as the Catalyst

DAI Yan<sup>a,b</sup>, LV Chunxu<sup>c</sup>, LI Bindong<sup>c\*</sup>, TAN Weihong<sup>a,b\*</sup>

(<sup>a</sup>*Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF; National Engineering Laboratory for Biomass Chemical Utilization; Key and Open Laboratory on Forest Chemical Engineering, SFA; Jiangsu Province Key Laboratory of Biomass Energy and Material, Nanjing 210042, China;*

<sup>b</sup>*Institute of Forest New Technology, CAF, Beijing 100091, China;*

<sup>c</sup>*College of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)*

**Abstract** With the assistance of microwave, a mixture of 2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol isomers were obtained *via* the condensation between hexafluoroacetone trihydrate (HFA·3H<sub>2</sub>O) and phenol using potassium hydroxide as catalyst. The product was characterized by <sup>1</sup>H NMR, IR and MS spectra. The results show that the microwave-assisted process can reduce the reaction time remarkably compared with conventional processes. Under optimal conditions with the microwave power 300 W at  $n(\text{phenol}):n(\text{HFA} \cdot 3\text{H}_2\text{O}):n(\text{KOH}) = 3.0:1.0:0.3$ , the reaction time are shortened from 35 h in conventional heating to 6 h, the total yield is increased from 87% to 90% with 94% selectivity.

**Keywords** (hydroxy-phenyl)-hexafluoro-propan-ol, phenol, microwave, potassium hydroxide, hexafluoroacetone trihydrate, orthogonal experimental design