卤代硝基苯酚中间体的应用与关键合成技术

张晓雨[1]，梁　栋[1*]，周钰淼[1]，李彦乐[1]，朱　娜[2]
（1. 中北大学化学工程与技术学院，山西太原 030051；2. 山西大学环境与资源学院，山西太原 030006）

摘要：卤代硝基苯酚中间体（含氟、氯或溴等）普遍表现出较强的药理和毒理活性，其应用已从过去的染料、农药逐渐过渡到高附加值医药产品。该文对国内外卤代硝基苯酚中间体的应用及合成工艺进行了总结和分析，其关键的合成工艺主要分为水解、卤化和硝化 3 种。水解工艺多用强碱和高温，条件相对较为苛刻，卤化工艺的局限性在于卤化试剂的安全性风险不可忽视，而传统的硝化工艺多在强酸环境下进行，但近年来提出的非酸体系和光催化硝化较符合绿色化学标准。同时结合已有文献的环境毒理数据，发现水解工艺前驱体的毒性显著高于卤化和硝化工艺的前驱体。综合评价得出，采用硝化工艺可能使企业在成本、能耗、环保和安全等方面承受的压力较小。

关键词：卤代硝基苯酚；合成工艺；应用
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0726-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.011

Application and Crucial Synthetic Progress of Halogenated Nitrophenol Intermediates

ZHANG Xiaoyu[1], LIANG Dong[1*], ZHOU Yumiao[1], LI Yanle[1], ZHU Na[2]
(*1. School of Chemical Engineering and Technology, North University of China, Taiyuan 030051;*
2. College of Environmental and Resource Sciences, Shanxi University, Taiyuan 030006)

ABSTRACT: Halogenated nitrophenol intermediates (containing fluorine, chlorine or bromine, etc.) generally show strong pharmacological and toxicological activities. They are previously applied in the synthesis of dyes and pesticides and now frequently use as the high valued pharmaceuticals. This article reviews the application and synthetic process of halogenated nitrophenol intermediates in recent years. The crucial processes are mainly divided into three ones, namely hydrolysis, halogenation and nitration. Among them, the hydrolysis process mostly utilizes strong alkalis and high temperature that might be relatively harsh conditions. The limitation of halogenation process is that the safety risk of halogenated reagents is unignorable. The traditional nitration process is mostly carried out in a strong acidic environment and yet recently the non-acid system and photocatalytic nitration are proposed in line with the green chemistry standards. In view of the toxicological data in the existing literature, it is found that the toxicities of the precursors in hydrolysis process are significantly higher than those in the halogenation and nitration processes. Through all-round comprehensive evaluation, it can be concluded that adopting a nitrification process may minimize the pressure of chemical enterprises in terms of cost, energy consumption, environmental protection and safety.

Key Words: halogenated nitrophenol; synthetic process; application

苯环乃至多环芳烃是自然界中的主要碳氢化合物之一，其无取代基的裸环本身并无显著生物学活性，经卤代（X）或引入硝基（NO_2）、羟基（OH）和氨基（NH_2）后，才能被赋予丰富的化学与生理学活性，且取代基与化合物的生理、毒理活性指标显著关联。兼有这几种官能团的卤代硝基苯酚，其 C-X

收稿日期：2022-10-14
基金项目：国家自然科学基金项目(21406211、21407101、22176117)、山西省自然科学基金项目(201901D111171)
作者简介：张晓雨(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：光催化有机合成。
通信作者：梁　栋(1979—)，男，副教授，硕士生导师，从事绿色有机合成研究。
E-mail：liangdong@nuc.edu.cn

键可发生取代和偶联反应，C-OH 键可发生醚化和酰化反应，C-NO_2 键可经还原胺化进一步转化，故此类化合物可广泛用作多功能药物中间体，也可用于感光材料、液晶材料等新领域。围绕这 3 种取代基的引入方法，其关键合成技术也可分为卤化、水解和硝化反应。值得注意的是，第 3 个官能团受另 2 个基团的影响，引入的难度增加。基于此，本研究总结了近 20 年来此类化合物的应用与关键合成技术进展，除传统的工艺性评价外，还从能耗与环保角度梳理了各工艺的优劣，并对该类中间体及其合成技术的未来趋势作出展望。

1 卤代硝基苯酚中间体的应用

1.1 氟代硝基苯酚

卤族中氟原子具有最大的电负性和除氢外最小的原子半径，氟苯的 C-F 键相对稳定，不易极化和氧化，一般表现为强吸电子效应，可继续进行卤化、硝化和水解等反应。药物结构中引入氟原子可调节分子的亲脂性、pK_a、构象以及生物利用度，延长代谢时间。国内氟化中间体的生产多集中于江浙以及西北部分地区，终端产品主要以杀虫剂、除草剂为主，例如 4- 氟 -2- 硝基苯酚及其衍生物对寄生虫有明显效果，由 5- 氟 -2- 硝基苯酚生产的丙炔氟草胺（flumioxazin）、由 2- 氯 -4- 氟 -5- 硝基苯酚生产的氟烯草酸（flumiclorac-pentyl）均为市场主流除草剂 [1—2]。近年来，氟化中间体逐渐被用于制备各种含氟的抗肿瘤药物。2012 年后美国 FDA 批准上市的多种酪氨酸激酶抑制剂，如福瑞替尼（foretinib）和卡博替尼（cabozantinib）等，属于口服的靶向广谱抗肿瘤药，均是以 2- 氟 -4- 硝基苯酚为前驱体进行合成的 [3]。除此之外，3- 氟 -4- 硝基苯酚不仅可用于抗肿瘤药瑞戈非尼（regorafenib）的合成，日本的相模中央化学研究所还于 2021 年将其用作液晶取向剂来制备高性能的液晶取向膜 [4—5]。

1.2 氯代硝基苯酚

苯环上的氯也表现出较强的电负性和吸电子能力，但是比氟苯的沸点低，常用作溶剂，在温和条件下并不容易被水解和取代。药物分子结构中引入氯原子的作用和氟原子类似。为了使用氯源方便，国内氯化中间体的生产厂家多紧邻于食盐电解生产企业附近，终端产品主要为杀虫剂、除草剂和染料等，近年来也用于抗肿瘤药的合成。例如，2- 氯 -4- 硝基苯酚自身就是一种抗真菌药，2,4- 二氯 -3- 乙基 -6- 硝基苯酚能制备感光材料，2- 氨基 -6- 氯 -4- 硝基苯酚、4- 氯 -2- 甲基 -5- 硝基苯酚及其衍生物可用于染发剂的生产，驱虫药五氯柳胺（oxyclozanide）的中间体是 2,4- 二氯 -6- 硝基苯酚 [6]，氟啶脲（chlorfluazuron）、虱螨脲（lufenuron）等苯甲酰脲类杀虫剂的前驱体是 2,6- 二氯 -4- 硝基苯酚，用 2,4- 二氯 -5- 硝基苯酚可以制备除草剂噁草酮（oxadiazon）[7—8]。由 2- 氯 -4- 硝基苯酚衍生物合成的吡咯替尼（pyrotinib）、拉帕替尼（lapatinib）和来那替尼（neratinib）系抗乳腺癌的特效药，分别于 2018 年、2019 年和 2020 年在国内上市 [9]。

1.3 溴代硝基苯酚

溴原子的电负性和吸电子能力明显弱于前两者，有时还会表现出供电子效应，药物结构中引入溴原子的生理活性也较低，因为发生水解和取代反应的活性高于前两者，C-Br 键容易裂解生成自由基、发生偶联反应，但后续氧化、硝化时的副产物较多，所以常用溴代苯作为进一步衍生化的中转。例如，由多溴芳烃发生部分氟代反应制备的 2- 溴 -4- 氟 -6- 硝基苯酚和 2- 溴 -4- 氟 -6- 甲基苯酚及其衍生物，均具有较好的杀菌活性；2- 溴 -6- 硝基苯酚与 3- 羧基苯硼酸进行 Suzuki 偶联、还原得到 3'- 氨基 -2'- 羟基联苯 -3- 羧酸，系血小板生成素受体激动药艾曲波帕（eltrombopag）的关键中间体 [10]；3- 溴 -5- 硝基苯酚以醚键连接苄基得到的 3- 溴 -5- 硝基苯基苄基醚，能用于合成抗肿瘤先导化合物自溶霉素；2- 溴 -4- 硝基苯酚、3- 溴 -4- 硝基苯酚与 5- 溴 -2- 硝基苯酚（硝基可还原成氨基）的分子结构中，溴可与相邻的羟基、氨基连接形成呋喃、吗啉、喹啉等杂环类化合物，继而用于制备抗真菌药、抗心血管疾病用药和抗抑郁药等，也可以用作有机发光的电子元件原料 [11—13]。

2　卤代硝基苯酚中间体的关键合成技术

2.1　卤代硝基苯的水解工艺

卤代硝基苯可在强碱作用下发生水解反应，制得卤代硝基苯酚化合物，在强吸电子基如硝基等作用下，卤代芳烃的水解效率显著提高，但该反应所需条件较为苛刻。例如舒恺等[14]以3,4-二氟硝基苯为原料，在150 ℃与无机强碱反应，再用盐酸中和得到2-氟-4-硝基苯酚（最高产率96%）；卢诚等[15]在142～148 ℃、0.25～0.3 MPa的密封反应罐中，用2,5-二氯硝基苯与氢氧化钠反应，再经浓缩结晶、活性炭精制后，加入浓盐酸中和得到4-氯-2-硝基苯酚（最高产率90.53%），该产品主要用于合成治疗神经痛的药物氯唑沙宗（chlorzoxazone），还可用作染料及激光打印材料的电荷调节物。

剧烈的反应环境会增加能耗和副产物，生产的安全性风险也会增加。考虑到有机物在水中的溶解度问题，采用水和有机溶剂的混合物体系，或者直接添加相转移催化剂，都可显著降低卤代硝基苯的水解难度。例如，5-氟-2-硝基苯酚作为合成丙炔氟草胺的中间体，应用二甲基亚砜或四氢呋喃为共溶剂进行2,4-二氟硝基苯的水解，工艺温度可下降为55～58 ℃（最高产率为96%）[16]；VOLCHKOV等[17]应用二甲基亚砜与氢氧化钾混合溶液，常温下即可使2,3,4-三氟硝基苯水解得到2,3-二氟-6-硝基苯酚（产率达到82%～83%）；刘尚莲[18]以四丁基溴化铵为相转移催化剂，使1,4-二氯-2-硝基苯与氢氧化钾溶液共热回流可得到4-氯-2-硝基苯酚（产率为89%）。添加可溶性金属盐作为均相催化剂，也有利于加速卤代硝基苯的水解。例如，胡海威[19]以乙酸钴为催化剂，使2,4-二溴硝基苯与氨水在50～60 ℃反应得到3-溴-4-硝基苯酚，随后加至混有聚乙二醇400和氟化钾的二甲基亚砜溶液中，在40～50 ℃反应得到了3-氟-4-硝基苯酚（最高产率为66%）。

烷氧基取代的卤代硝基苯，通过水解反应可得到卤代硝基苯酚产品。例如唐天声等[20]在120 ℃条件下，在氢氧化钠溶液中对2-氯-4-硝基苯甲醚进行水解反应，经盐酸酸化后得到2-氯-4-硝基苯酚（产率为80%）。羟基被酯化保护的卤代硝基苯，亦可以水解得到卤代硝基苯酚。例如潘忠稳等[21]以磷酸三（2,4-二氯-5-硝基）苯酯为原料，与盐酸在60 ℃回流5 h得到2,4-二氯-5-硝基苯酚（产率为98.5%）。羟基与相邻氨基环合而成的噁唑在强碱作用下能水解开环，重新得到氨基酚。例如吴振刚等[22]以5-氯-2-甲基-6-硝基苯并噁唑为原料，与氢氧化钠溶液在60～70 ℃回流反应、酸化之后得到2-氨基-4-氯-5-硝基苯酚（产率为92%）。

2.2　硝基苯酚的卤化工艺

硝基苯酚可经过亲电的卤化反应引入卤原子，获得卤代硝基苯酚。鉴于硝基的钝化作用，该卤化反应并不能像苯酚卤化那样容易进行。在已知的文献当中，用到卤化反应的多是氯代硝基苯酚产品。传统的氯化反应是在浓盐酸中通入氯气或滴加次氯酸钠，因此反应环境有毒、有害，而且必须在常温甚至低温条件下进行以减少挥发性刺激物。例如赵明华[23]以2-甲基-5-硝基苯酚为原料，在10～15 ℃与浓盐酸中的次氯酸钠发生反应，得到2-氯-6-甲基-3-硝基苯酚（产率为61%）；王根林等[24]在常温下应用氯气和盐酸体系氯化对硝基苯酚得到2,6-二氯-4-硝基苯酚（最高产率达93%）。为了减少卤化试剂的危害性，不断有新的、更安全的卤化试剂被开发、应用。例如MOSTAFA等[25]以三氟甲磺酰亚胺铁盐为路易斯酸催化剂，激活*N*-氯代琥珀酰亚胺作为有效的氯化试剂，在70 ℃条件下对4-硝基苯酚进行氯化得到了2-氯-4-硝基苯酚（产率为74%）。

2.3　卤代苯酚的硝化工艺

传统的硝化工艺一般采用发烟硝酸或硝硫混酸作为硝化剂，由强质子酸作用于硝酸产生硝酰正离子（NO_2^+），与芳烃发生亲电反应得到硝化产物，该工艺应用最早，成本低且收率较高。例如韩充[26]以对氯苯酚为原料，用硝硫混酸为硝化试剂进行常温硝化反应，制得4-氯-2,6-二硝基苯酚（产率达97.7%）。但反应过程中不论是采用发烟硝酸还是硝硫混酸为硝化剂，均会剧烈放热，释出氮氧化物

气体，对操作人员与环境不友好，安全性风险高。为此，不少研究人员改用硝酸和乙酸或乙酐的混合物作为较温和的硝化试剂，例如张天永等[27]以冰乙酸和硝酸混合试剂与间氟苯酚在 0 ℃进行反应，产物经水蒸气蒸馏分离异构体后得到 3- 氟 -4- 硝基苯酚（产率为 23%）。

随着“绿色化学”概念的提出，绿色硝化反应的课题也获得重视，逐渐划分出 2 个方向：一种是采用固体超强酸来替代无机酸、引入金属氧化物作为催化剂，另一种是采用硝酸盐为硝化试剂、减少甚至不用硝酸。例如，YIN 等[28]以 Yb-Mo 改性蒙脱石为催化剂，60%硝酸为硝化剂，室温反应即可硝化对氯苯酚得到 4- 氯 -2- 硝基苯酚（产率为 88%）；VENKATESHAM 等[29]以 V_2O_5 为催化剂，硝酸作为硝化剂，在超声辅助下仅需 30 min 就可得到 2- 氯 -4- 硝基苯酚（产率为 80%）；AMANI 等[30]以 $H_3PW_{12}O_{40}$ 为催化剂，硝酸铁为硝化剂，使 2- 溴苯酚在二氯甲烷中常温反应，得到 60%的 2- 溴 -4- 硝基苯酚和 30%的 2- 溴 -6- 硝基苯酚；MALEKI 等[31]以硫酸化的磁性催化剂加速无溶剂室温条件下 4- 氯苯酚和 4- 溴苯酚的硝化，以硝酸钠为硝化剂时仅需 22 min 即得到 4- 氯 -2- 硝基苯酚（产率为 90%），反应 34 min 产率提高到 95%。

应用硝酸盐的反应本质上仍然是亲电取代反应。2022 年，LI 等[32]通过硝酸胍与三甲基氯硅烷反应原位制备硝酸三甲基甲硅烷和硝酰氯，证实强酸环境下硝酸盐可转化为硝酰正离子，在乙腈溶剂中室温反应，即可实现对富电子芳烃的硝化，氯代硝基苯酚的产率为 46%～ 74%。其余如硫酸、磺酸等与硝酸盐的组合原理也与此类似。施敏等[33]以硝酸铁混合 65%硝酸为硝化剂，对溴苯酚在四氢呋喃中常温反应即可转化为 4- 溴 -2- 硝基苯酚（产率为 66%），另有 2,4- 二溴 -6- 硝基苯酚、2- 溴 -4- 硝基苯酚及 4- 硝基苯酚等副产物；ANURADHA 等[34]以硝酸镍混合对甲苯磺酸为硝化剂，使对溴苯酚在丙酮中常温反应得到 4- 溴 -2- 硝基苯酚（产率为 78%）；ALBADI 等[35]以三聚氰胺三磺酸为催化剂，硝酸钠为硝化剂，室温无溶剂条件下对氯代苯酚进行硝化，仅需 1 h 即可以 86%～ 88%的产率得到氯代硝基苯酚。

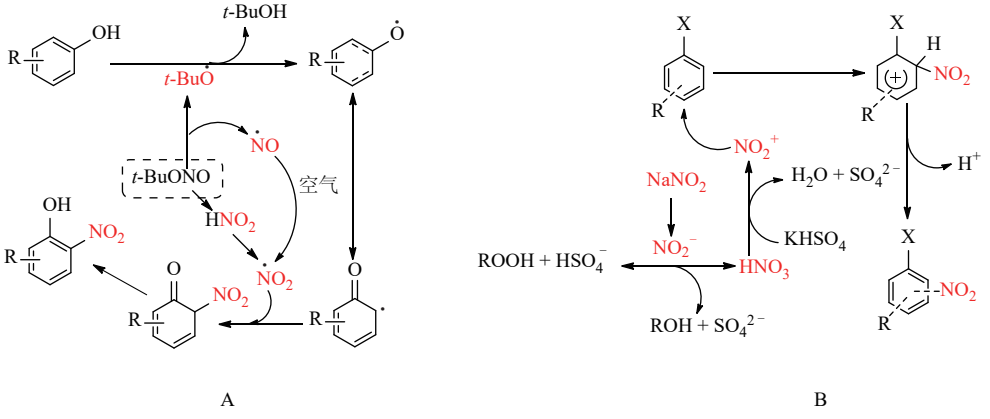
然而上述工艺报道中仍然应用了较多的强酸，增加了工艺在后处理上的困难以及环保方面的负担。近年来有较多的非酸硝化工艺被提出，常见的硝化剂是氧化剂与（亚）硝酸盐或（亚）硝酸有机酯的组合，其原理大致为氮氧自由基的硝化反应。MOHAMMAD 等[36]以硝酸盐离子液体（3- 甲基 -1- 磺酸咪唑硝酸盐）为硝化剂，可原位产生二氧化氮自由基，室温条件下实现了 4- 溴苯酚的硝化，4- 溴 -2- 硝基苯酚的产率为 90%。WEI 等[37]以叔丁基亚硝酸酯为硝化剂，室温下与卤代苯酚反应得到卤代硝基苯酚（原料包括氟、氯、溴、碘代苯酚），产率达 60%～ 71%。

研究表明，叔丁基亚硝酸酯在有氧环境中会裂解为叔丁醇自由基和亚硝酸，亚硝酸迅速转化为 NO_2 自由基和 NO 自由基（有氧环境中可转化为 NO_2 自由基），叔丁醇自由基与卤代苯酚作用生成苯氧自由基，与 NO_2 自由基发生偶联反应得到卤代硝基苯酚，如图 1A 所示。

另有一些研究人员则认为以 $NaNO_2$ 为硝基源，在氧化剂的作用下将其氧化成过氧亚硝酸，然后被 $KHSO_4$ 转化为硝酰正离子，进而可实现卤代苯酚的硝化，如图 1B 所示。SRIRAM 等[38]以 KIO_4 为氧化剂，在 $NaNO_2$ 和 $KHSO_4$ 体系中对芳香族化合物进行硝化，以氯代苯酚（包括邻、对、间位）为原料，在乙腈中室温反应可得到 70%～ 74%的氯代硝基苯酚。SURESH 等[39]以过氧化氢和叔丁基过氧化氢（TBHP）为氧化剂，采用 $NaNO_2$ 与 $KHSO_4$ 的组合，室温下反应即可实现氯代苯酚的硝化（产率为 75%）。也可以过硫酸盐为氧化剂，同样在 $NaNO_2$ 和 $KHSO_4$ 体系中硝化氯代苯酚，45 ～ 50 ℃反应可得氯代硝基苯酚（产率为 78%～ 80%）[40]。无论是亲电取代还是自由基反应，应用（亚）硝酸盐或（亚）硝酸有机酯的硝化工艺可在无酸条件下进行，反应条件温和，原子经济性高且副反应少，近年来被认为是一种绿色、清洁的合成技术。

此外，也有少数尝试改变反应能量供给方式的

例子，如前所述的超声硝化，以及后来的光催化硝化等。例如 DUSEL 等[41]以核黄素四乙酸酯为光催化剂，亚硝酸钠为硝化剂，在乙腈和水中，用波长为 455 nm 的 LED 光源对苯酚进行光照硝化，反应 18 h 后得到 2- 硝基苯酚和 4- 硝基苯酚（产率均为 23%）。王治明等[42]以依红 Y、吖啶盐等光敏剂负载的 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒为光催化剂，邻甲基苯甲酸为原料，亚硝酸盐为硝化剂，在乙腈和水中，用波长 390 ～ 540 nm 的可见光照射，得到 2- 甲基 -3,5- 二硝基苯甲酸（产率最高达 98%）。关于光催化体系中芳烃硝化的过程，ZHANG 等[43]认为更多可能是自由基硝化，如图 2 所示，以氯代苯基硼酸为例，用 *N*- 硝基琥珀酰亚胺作为硝化剂、$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ 为光引发剂，在乙腈中以 350 W 的 LED 光源照射 19 h，硝化产率可达 83%，可见光可激发 $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$，其激发态被 *N*- 硝基琥珀酰亚胺氧化淬灭后形成 NO 自由基和琥珀酰亚胺阴离子（NR_2^-），NO 自由基与苯基硼酸完成硝化，其中卤代苯硼酸的硝化产率普遍高于烷氧基取代的苯硼酸；但是如果以 *N*- 亚硝基糖精为硝化剂，改用六氟异丙醇（HFIP）为溶剂，加热至 60 ℃反应 19 h（而不是光照），从氯代芳基硼酸获取氯代硝基苯的产率可升高到 99%，彼时自由基抑制剂的添加并不产生显著影响，这一过程被认为是亲电硝化机



A—氮氧自由基硝化；B—$NaNO_2$ 和 $KHSO_4$ 的 NO_2^+ 硝化。

图 1　氧化硝化反应机制示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Oxidative Nitration Reaction Mechanism

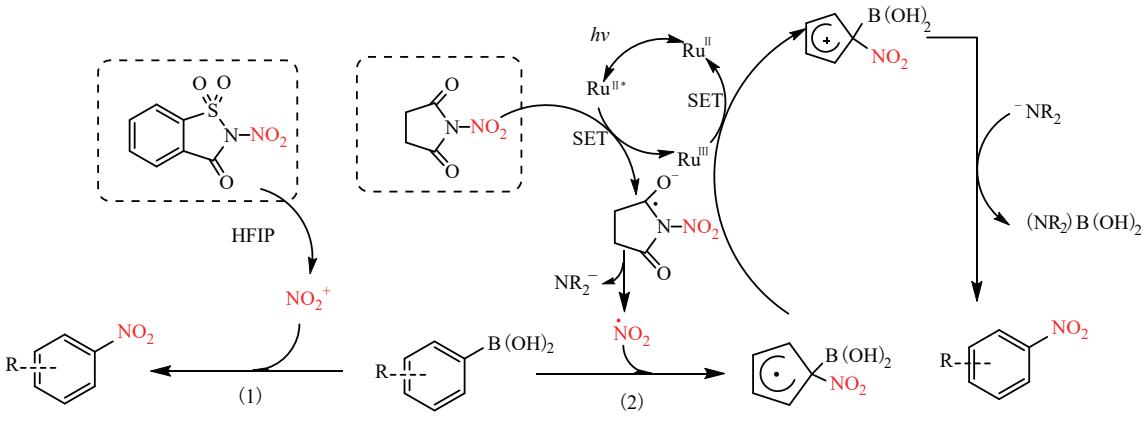


图 2　芳基硼酸的光催化硝化与热催化硝化

Fig.2　Photocatalytic and Thermocatalytic Nitrations of Arylboronic Acids

制，HFIP 与 *N*- 亚硝基糖精作用促进 N-N 键的断裂，利于硝鎓离子形成与苯硼酸的中间体。

3 从安全性与环保角度评价工艺

近年来化工企业不仅面临着生产成本的压力，还承受着安全、环保、节能和降耗的责任。因此，在评价某产品若干合成技术路线时，除了要考察工艺步骤、产率及选择性外，也要衡量反应能耗与环保、健康方面的数据。然而，市场上化合物种类繁多且结构复杂，其基础数据并不一定容易获得，甚至查无实据。此时，企业技术人员可参考量子化学计算的文献进行初步的预测（尽管预测值与实际值有偏差，但是预测值的变化规律可与实际值趋同），用以估测各反应途径的热力学参数以及代表性中间体与产物的毒性。以 2- 氯 -4- 硝基苯酚为例，从原料苯出发，分别转化为 1,2- 二氯 -4- 硝基苯、2- 氯苯酚和 4- 硝基苯酚 3 个代表性中间体，经过水解、卤化和硝化反应，获得氯硝基苯酚产品。针对 3 种不同的模式生物（大型溞、蝌蚪和四膜虫）[44—46]，尽管算法不一，但计算结果（表 1）均表明：苯环上氯、硝基和羟基 3 种取代基中，硝基的贡献略大于氯（硝基苯酚的毒性略大于氯苯酚），而羟基一般会缓和毒性；二取代芳烃的毒性明显大于一取代芳烃的毒性；二氯硝基苯的毒性比其他中间体和产物氯硝基苯酚的毒性都要高。因此可以证明，从苯出发、经 1,2- 二氯 -4- 硝基苯水解制备 2- 氯 -4- 硝基苯酚的反应途径，对于环境和健康的影响要比其他 2 种途径显著，而后 2 种途径相差不大。

表 1 几种取代芳烃的毒性数据 [− log(IC$_{50}$)]

Tab. 1 Toxicity Data for Several Substituted Aromatics [− log(IC$_{50}$)]

模式生物	苯	1,2-二氯-4-硝基苯	2-氯苯酚	4-硝基苯酚	2-氯-4-硝基苯酚	文献
大型溞	—	5.77	4.03	3.97	4.41	[44]
蝌蚪	2.68	4.17	3.01	3.66	3.88	[45]
四膜虫	—	1.08	0.43	0.58	0.87	[46]

4 结语

卤代硝基苯酚属于基础性的药物中间体，其组成结构中各取代基如氟、氯、溴、羟基、硝基（能还原为氨基）等具有丰富的化学性质，可由此设计不同的化学衍生品。但是现有卤代硝基苯酚的合成技术评价，仅从产率和选择性等工艺指标进行分析，这是远远不够的。考虑到当前医药企业普遍面临环保和健康的巨大压力，故本研究提出以上综合评价思路，不仅从生产工艺角度衡量了水解、卤化与硝化等关键合成技术的特点与发展现状，同时基于已有热力学和毒理构效关系的文献数据，合理分析了各合成工艺的安全性、环保与健康风险，据此可对该药物中间体未来的生产研发趋势做出务实、客观的预测。

参考文献：

[1] HUANG M Z, HUANG K L, REN Y G, *et al*. Synthesis and herbicidal activity of 2-(7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)isoindoline-1,3-diones [J]. *J Agr Food Chem*, 2005, **53**(20): 7908-7914.

[2] 屠美玲, 郑 敏, 夏 波, 等. 氟胺草酯合成工艺路线的改进研究[J]. 浙江工业大学学报, 2009, **37**(2): 152-155.

[3] HU H, JIANG M Y, XIE L J, *et al*. Design synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-phenoxyquinoline derivatives as potential antitumor agents [J]. *Chem Res Chinese U*, 2015, **31**: 746-755.

[4] 汪蓓蕾, 王 倩, 杨德志. 瑞戈非尼合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(6): 604-608.

[5] OSAMU K, HIROKI I, AYA S, *et al*. Diamine compound, polymer, liquid crystal alignment agent, liquid crystal alignment membrane, and liquid crystal display element, as well as, manufacturing method of liquid crystal alignment membrane, manufacturing method of diamine compound, dinitro compound and manufacturing method of dinitro compound, protective dinitro compound: JP, 2021187841A [P]. 2021-12-23.

[6] 苏文杰, 王学成, 朱建民. 一种五氯柳胺中间体2,4-二氯-6-硝基苯酚的制备方法: 中国, 110041201A [P]. 2019-07-23.

[7] 易克炎, 吴文良, 杨江宇, 等. 一种2,6-二氯-4-氨基苯酚的合成方法: 中国, 112939791A [P]. 2021-06-11.

[8] 傅 锦, 廖丽莎, 王 争, 等. 一种噁草酮中间体2,4-二氯-5-硝基苯酚的合成工艺: 中国, 112759519A [P]. 2021-05-07.

[9] 赵孝杰, 苏 曼. 一种吡咯替尼中间体2-[(2-氯-4-硝基苯氧基)甲基]吡啶的合成法: 中国, 110818618A [P]. 2020-

02-21.

[10] 陈云峰, 贾丽慧, 张　元. 一种艾曲波帕关键中间体3'-氨基-2'-羟基联苯-3-羧酸的制备方法: 中国, 110407702A [P]. 2019-11-05.

[11] 赵小林, 崔家乙, 艾杨保, 等. 一种2-异丙氧基-4-吗啉苯胺的合成工艺: 中国, 109651295A [P]. 2019-04-19.

[12] 叶天健, 陈　鑫, 刘永江, 等. 一种西洛他唑的制备方法: 中国, 109776498A [P]. 2019-05-21.

[13] 李福伟, 杨　莉, 夏春谷, 等. 一种阿立哌唑的合成方法: 中国, 109251172A [P]. 2019-01-22.

[14] 舒　恺, 孟　磊, 龚彦春, 等. 2-氟-4-硝基苯酚的新制备方法: 中国, 102285888A [P]. 2011-12-21.

[15] 卢　诚, 张玉卿. 制备4-氯-2-硝基苯酚的方法: 中国, 101481312A [P]. 2009-07-15.

[16] 何　波, 李栋宏, 姚中伟, 等. 5-氟-2-硝基苯酚的制备方法: 中国, 110627646A [P]. 2019-12-31.

[17] VOLCHKOV N V, LIPKIND M B, NEFEDOY O M. Synthesis of fluorinated halonitrobenzenes and halonitrophenols using tetrafluoroethylene and buta-1,3-dienes as starting building blocks [J]. *Russ Chem Bull*, 2022, **70**(11): 2156-2163.

[18] 刘尚莲. 2-硝基-4-氯苯酚合成工艺优化研究[J]. 应用化工, 2011, **40**(6): 1032-1034.

[19] 胡海威. 一种中间体3-氟-4-硝基苯酚的合成方法: 中国, 107954878A [P]. 2018-04-24.

[20] 唐天声, 王　辉, 曾　卓, 等. 2-氯-4-硝基苯酚的合成新方法[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2009, **2**(2): 66-69.

[21] 潘忠稳, 凌　冰, 姚　琼. 2,4-二氯-5-硝基苯酚的合成[J]. 农药, 2003, **42**(11): 21-22.

[22] 吴振刚, 劳风云. 2-氨基-4-氯-5-硝基苯酚的生产工艺[J]. 山东化工, 2009, **38**(8): 1-3.

[23] 赵明华. 6-甲基-3-硝基-2-氯苯酚的合成及其副产物分析[J]. 中国药业, 2009, **18**(12): 37-38.

[24] 王根林, 殷剑虎, 王　刚, 等. 一种氟啶脲关键中间体2,6-二氯-4-硝基苯酚的合成方法: 中国, 111440072A [P]. 2020-07-24.

[25] MOSTAFA M A B, BOWLEY R M, RACYS D T, *et al*. Iron(III)-catalyzed chlorination of activated arenes [J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(14): 7529-7537.

[26] 韩　充. 2-氨基-4-氯-6-硝基苯酚的合成[D]. 青岛: 青岛科技大学硕士学位论文, 2013.

[27] 张天永, 夏文娟, 王　昭, 等. 3-氟-4-硝基苯酚的合成[J]. 精细化工, 2008, **25**(5): 505-507.

[28] YIN W P, SHI M. Nitration of phenolic compounds by metal-modified montmorillonite KSF [J]. *Tetrahedron*, 2005, **61**(46): 10861-10867.

[29] VENKATESHAM N, REDDY K R, RAJANNA K C, *et al*. Vanadium pentoxide as a catalyst for regioselective nitration of organic compounds under conventional and nonconventional conditions [J]. *Syn React Inorg M*, 2014, **44**(7): 921-926.

[30] AMANI K, MALEKI F. Catalytic effects of some Keggin-type heteropoly acids and polyoxometalates on selective nitration of phenols [J]. *J Iran Chem Soc*, 2007, **4**(2): 238-243.

[31] MALEKI A, AGHAEI M, PAYDAR R. Highly efficient protocol for the aromatic compounds nitration catalyzed by magnetically recyclable core/shell nanocomposite [J]. *J Iran Chem Soc*, 2017, **14**(2): 485-490.

[32] LI W P, CHENG G, LI S Y, *et al*. Acid-free copper-catalyzed electrophilic nitration of electron-rich arenes with guanidine nitrate [J]. *J Org Chem*, 2022, **87**(5): 3834-3840.

[33] 施　敏, 尹万坡. 使用金属盐催化苯酚类及苯醚类化合物的硝化方法: 中国, 1709856A [P]. 2005-12-21.

[34] ANURADHA V, SRINIVAS P V, APARNA P, *et al*. *p*-Toluenesulfonic acid catalyzed regiospecific nitration of phenols with metal nitrates [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, **47**(28): 4933-4935.

[35] ALBADI J, SHIRINI F, GHABEZI B, *et al*. Melamine trisulfonic acid catalyzed regioselective nitration of aromatic compounds with sodium nitrate under solvent-free conditions [J]. *Arab J Chem*, 2017, **10**(Suppl 1): S509-S513.

[36] MOHAMMAD A, KHAZAEI A, MOOSAVI-ZARE A R, *et al*. Design of ionic liquid 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium nitrate as reagent for the nitration of aromatic compounds by *in situ* generation of NO_2 in acidic media [J]. *J Org Chem*, 2012, **77**(7): 3640-3645.

[37] WEI W T, ZHU W M, LIANG W D, *et al*. Room-temperature, water-promoted, radical-coupling reactions of phenols with tert-butyl nitrite [J]. *Synlett*, 2017, **28**(16): 2153-2158.

[38] SRIRAM Y H, FATIMA T, RAJANNA K C, *et al*. Potassium periodate/$NaNO_2$/$KHSO_4$-mediated nitration of aromatic compounds and kinetic study of nitration of phenols

in aqueous acetonitrile [J]. *Inter J Chem Kinet*, 2017, **49**(8): 622-632.

[39] SURESH M, RAJANNA K C, VORUVALA S C, *et al*. Hydro peroxides/$NaNO_2$/$KHSO_4$ mediated synthesis, kinetics and mechanistic study of nitration of aromatic compounds in aqueous acetonitrile [J]. *Chem Data Collect*, 2019, **21**: 100222.

[40] SURESH M, RAJANNA K C, SRIRAM Y H, *et al*. Kinetics and mechanism of peroxysulfate/$NaNO_2$ mediated nitration of phenols in aqueous bisulfate medium [J]. *SN Appl Sci*, 2019, **1**: 485.

[41] DUSEL S J S, KONIG B. Visible-light-mediated nitration of protected anilines [J]. *J Org Chem*, 2018, **83**(5): 2802-2807.

[42] 王治明, 杨健国, 王　磊, 等. 一种3,5-二硝基-2-甲基苯甲酸的制备方法: 中国, 113149845A [P]. 2021-07-23.

[43] ZHANG K, BUDINSKA A, PASSERA A, *et al*. *N*-Nitroheterocycles: bench-stable organic reagents for catalytic *ipso*-nitration of aryl- and heteroarylboronic acids [J]. *Org Lett*, 2020, **22**(7): 2714-2719.

[44] 陈景文, 廖宜勇, 王连生. 取代苯胺和苯酚类化合物对大型溞(*Daphnia magna Straus*)的定量结构活性关系研究 [J]. 环境科学学报, 1997, **17**(3): 365-371.

[45] BOWEN K R, FLANAGAN K B, ACREE W E Jr, *et al*. Correlation of the toxicity of organic compounds to tadpoles using the Abraham model [J]. *Sci Total Environ*, 2006, **371**(1/2/3): 99-109.

[46] LUAN F, WANG T, TANG L L, *et al*. Estimation of the toxicity of different substituted aromatic compounds to the aquatic ciliate *Tetrahymena pyriformis* by QSAR approach [J]. *Molecules*, 2018, **23**(5): 1002.

广告索引

封二：路博润管理（上海）有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

765、796 页：公益广告