

文章编号: 2095—0411 (2012) 01—0018—03

对氟苯甲酰氯的合成^{*}

方永勤, 席化远

(常州大学 设计研究院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以对氟甲苯为原料, 经光氯化、水解、减压精馏合成对氟苯甲酰氯。对氟甲苯在光照及副反应抑制剂作用下, 125—145℃与氯气反应合成对氟三氯甲苯, 收率 94.8%; 水解反应的较优工艺为: 120℃, $n(\text{水}) : n(\text{对氟三氯甲苯}) = 0.98 : 1.00$, 对氟苯甲酰氯收率 91.5%, 总收率 86.7%。产品结构经红外光谱、质谱及核磁共振氢谱确认。

关键词: 对氟甲苯; 光氯化; 水解; 对氟苯甲酰氯

中图分类号: TQ 245.2

文献标识码: A

Synthesis of *p*-Fluorobenzoyl Chloride

FANG Yong-qin, XI Hua-yuan

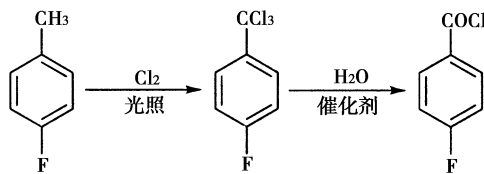
(Institute of Design and Research, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: *p*-Fluorobenzoylchloride was synthesized with *p*-fluorotoluene by photochlorination, hydrolysis and vacuum distillation. In the presence of visible light and side-reaction inhibitor, *p*-fluorotoluene reacted with chlorine at 125—145℃, the yield of *p*-fluorobenzotrile was 94.8%; *p*-fluorotoluene reacted with water at 120℃, the mole ratio of water to *p*-fluorobenzotrile was 0.98 : 1, the yield of *p*-fluorobenzoyl chloride was 91.5%, the total yield of *p*-fluorobenzoyl chloride was 86.7%. The structure of target product was identified by IR, MS and ¹H NMR.

Key words: *p*-fluorotoluene; photochlorination; hydrolysis; *p*-fluorobenzoyl chloride

对氟苯甲酰氯是合成医药、农药等精细化工产品的重要中间体, 可用于合成新型高效农用杀菌剂氟吗啉^[1] (商品名称: 灭克)、降血脂药罗苏伐他汀^[2]、治疗脑神经病药物伐诺司林^[3]等。已报道的合成方法主要有: ①对氟苯甲酸经 SOCl₂ 氯化^[4], 尾气难以分离利用; ②经 (COCl)₂ 氯化^[5], 氯化试剂成本高; ③对氟苯甲酰 Cl₂ 氯化^[6], 原料比产品价格高; ④ AlCl₃ 催化, 氟苯经 (COCl)₂ 酰氯化^[7], 成本高, 且产生酸性铝盐废液。

现以对氟甲苯为原料, 经光氯化、催化水解合成对氟苯甲酰氯, 并对条件进行优化, 总收率 86.7%, 产品纯度 98.0%, 其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 主要仪器及试剂

仪器: SP—6890 型气相色谱仪 (山东鲁南瑞虹化工仪器有限公司), Nicolet—460 型红外光谱

* 收稿日期: 2011—11—15

作者简介: 方永勤 (1966—), 女, 江苏姜堰人, 研究员级高级工程师。

仪（美国 Nicolet 公司），AligentTechnologies－1200 型气相色谱－质谱联用仪（美国 Agilent 公司），Avance III 500 MHz 核磁共振仪（瑞士 Bruker 公司）。

试剂：对氟甲苯，氯气，无水三氯化铁，三乙胺均为工业级；三乙醇胺，吡啶为分析级；水。

1.2 实验步骤

向装有搅拌器、导气管、温度计、冷凝管及与尾气吸收装置相连的 500L 四口烧瓶中加入 175.0g (1.58mol) 新蒸对氟甲苯，1kW 碘钨灯光照，加热至回流，通入干燥氯气，调节氯气流量至尾气中无过量氯气逸出，GC 跟踪，反应后期，加副反应抑制剂三乙醇胺 0.14g，反应至对氟三氯甲苯含量不再增加，停止反应，用氮气鼓泡除去氯气及氯化氢，得氯化液 328.0g，对氟三氯甲苯质量分数大于 97.5%，收率 94.8%。

向装有搅拌器、恒压滴液漏斗、温度计、冷凝管及与尾气吸收装置相连的 500mL 四口烧瓶中加入氯化液 328.0g（含对氟三氯苄 1.5mol），120℃，滴加 1.0%三氯化铁水溶液 26.7g，滴毕，反应 2.5h，减压精馏，收集 122－124℃（2kPa）馏分 222.4g，纯度 98%（GC），收率 91.5%。IR（KBr 压片） ν/cm^{-1} ：3 480.9（C=O 吸收倍频峰），3 079.2（Ar－H），1 781.1（C=O），1 748.0（C－Cl 费米共振倍频峰），1 600.2、1 504.6（C=C）、1 242.6（C－F），886.2（C－Cl）；MS m/z ：158 [M]⁺，123 [M－Cl]⁺，95 [M－COCl]⁺，75 [M－COCl－HF]⁺；¹H NMR（CDCl₃） δ ：7.147－7.220（t，2H），8.143－8.182（q，2H）。

2 结果与讨论

2.1 对氟甲苯侧链氯化进程

对氟甲苯的侧链氯化进程见图 1，由图可知对氟甲苯在自由基的作用下，同时生成对氟一氯甲苯、对氟二氯甲苯、对氟三氯甲苯，其产物分布规律符合一级动力学方程^[8]。当氯化液中对氟三氯甲苯大于 97.4%，继续通氯，对氟三氯甲苯含量开始下降，故反应后期应严格控制通氯量。

2.2 对氟甲苯侧链氯化影响因素

2.2.1 机械杂质

对氟甲苯中少量的铁、铝等机械杂质会导致芳环氯代，降低光催化效果和光氯化反应速率^[9]，因此，原料均须蒸馏处理。

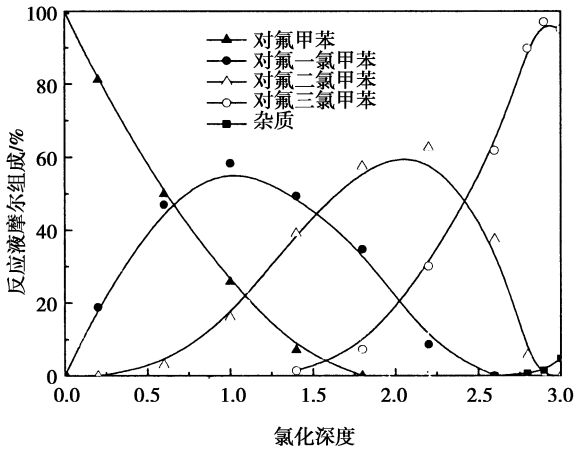


图 1 对氟甲苯侧链氯化进程

Fig. 1 The progress of side chain chlorination of *p*-fluorotoluene

2.2.2 抑制剂种类

吡啶、有机胺及醇等含孤对电子的化合物能抑制侧链氯化中副反应的发生^[10]。按 1.2 节，改变抑制剂种类，考察其对侧链氯化反应的影响，结果见表 1。

表 1 抑制剂种类对收率的影响

Table 1 Effect of different side-reaction inhibitors on yield

抑制剂种类	无抑制剂	三乙醇胺	三乙胺	吡啶
收率/%	90.0	94.8	94.7	93.8

由表 1 可知，上述 3 种抑制剂都能提高对氟三氯甲苯的收率。三乙胺沸点较低，吡啶具有恶臭，故选三乙醇胺做副反应抑制剂。

2.3 三乙醇胺用量对侧链氯化的影响

按 1.2 节，改变抑制剂用量，考察其对侧链氯化反应的影响，结果见表 2。

表 2 三乙醇胺用量对收率的影响

Table 2 Effect of side-reaction inhibitor dosage on yield

m （三乙醇胺）： m （对氟甲苯）	收率/%
0.4：1 000	91.1
0.6：1 000	92.4
0.8：1 000	94.8
1.0：1 000	94.9

由表 2 可知，随着三乙醇胺用量增加，收率逐渐提高， m （三乙醇胺）： m （对氟甲苯）=0.8：1 000 时，收率达 94.8%，继续增加其用量，收率无明显提高。故 m （三乙醇胺）： m （对氟甲苯）=0.8：1 000。

2.4 反应温度对水解反应的影响

按 1.2 节, 改变水解反应温度, 考察其对反应的影响, 结果见表 3。

表 3 反应温度对收率的影响
Table 3 Effect of temperature on yield

温度/℃	100	110	120	130	140
收率/%	60.0	83.0	91.5	91.3	90.0

由表 3 可知, 随着水解温度的升高, 收率逐渐提高, 当水解温度为 120℃, 收率最高为 91.5%。温度过低, 对氟三氯甲苯水解慢, 生成的酰氯易进一步水解; 温度过高, 副反应增加, 故水解温度为 120℃。

3 结 论

以对氟甲苯为原料, 经光氯化、水解、减压精馏得对氟苯甲酰氯, 产品结构经红外光谱、质谱及核磁共振氢谱确认。光氯化反应条件: 125—145℃, m (三乙醇胺) : m (对氟甲苯) = 0.8 : 1 000, 对氟三氯甲苯收率大于 94.8%; 水解反应条件: 120℃, 三氯化铁催化, n (对氟三氯甲苯) : n (水) = 0.98 : 1.00, 对氟苯甲酰氯的收率 91.5%, 纯度 98.0%, 总收率 86.7%。该方法原料易得, 工艺简单, 具有较高的工业应用价值。

参考文献:

[1] 刘长令, 刘武成. 新型高效杀菌剂氟吗啉 [J]. 精细与专用化学品, 2002 (5): 17—19.

[2] Andrushko N, Andrushko V, Koenig G, et al. A new approach to the total synthesis of rosuvastatin [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2008 (5): 847—853.

[3] Haka M S, Kilbourn M R. Synthesis of [18F] GBR 12909, a dopamine reuptake inhibitor [J]. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1990, 28 (7): 793—799.

[4] Franek W. New dithio-bis (diaroyl-methanes) and acetyl di-aroylechloromethyl disulfides: Attractive synthons and precursors for the liberation of highly reactive dithiiranes or thiosulfines [J]. Monatshefte fuer Chemie, 1996, 127 (8/9): 895—907.

[5] Betebenner D A, Degoe D A, Maring C J, et al. Preparation of Naphthyridines and Pyridopyrimidines as Antiviral Compounds for Treatment of HCV Infections; WO, 2007076034 [P]. 2007—07—05.

[6] Bierer L, Ritzer J, Schiemenz B, et al. Process for the Preparation of Substituted Benzoyl Chlorides; US, 20030130537 [P]. 2003—07—10.

[7] Neubert M E, Fishel D L. Syntheses of liquid crystal intermediates: 4-alkylbenzoylchlorides [J]. Molecular Crystals and Liquid Crystals, 1979, 53 (1—2): 101—110.

[8] 董成国, 左识之. 对氟甲苯的侧链氯化反应 [J]. 华东理工大学学报, 2000, 25 (4): 412—416.

[9] Noah S, Leonard L M. Photochlorination of Alkyl Aromatic Compounds; US, 3338811 [P]. 1967—08—29.

[10] 尹静梅, 王锐, 周广运. 三氯甲苯合成方法改进 [J]. 化学工业与工程技术, 2000, 21 (2): 9—10.