

3,5-双三氟甲基苯甲酰氯的合成

王耀翔,李菊清,周孝瑞

(浙江科技学院 生物与化学工程学院,杭州 310023)

摘 要: 介绍了以间双三氟甲基苯为起始原料合成 3,5-双三氟甲基苯甲酰氯的方法。该合成路线经溴代、羧基化和酰化等三步反应,以 61.7% 的总收率得到目的物。讨论了浓硫酸用量、反应温度对溴代反应的影响,酰化温度、二甲亚砜用量对 3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯收率的影响;得到了合成 3,5-双三氟甲基苯甲酰氯的适宜条件。结果表明,该法工艺路线简单,是经济价值较高的合成路线。

关键词: 3,5-双三氟甲基苯甲酰氯;间双三氟基苯;二溴海因(DBDMH);格氏反应

中图分类号: TQ242.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8798(2006)03-0189-03

Synthesis of 3,5-Bis(Trifluoromethyl)Benzoyl Chloride

WANG Yao-xiang, LI Ju-qing, ZHOU Xiao-rui

(School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, China)

Abstract: 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride, as an important drug intermediate, was synthesized by 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene with the total yield of 61.7% in three steps including bromination, carboxylation and chlorination. The effects of the amount of sulfuric acid used and the reaction temperature on bromination were discussed. The effects of the amount of dimethyl sulfoxide used and the reaction temperature on chlorination were also investigated. The suitable condition for synthesizing 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride was obtained. The results show that this simple technique had many advantages such as higher economic value.

Key words: 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride; 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene; 1,3-dibromo-5,5-dimethyl hydantoin(DBDMH); Grignard reaction

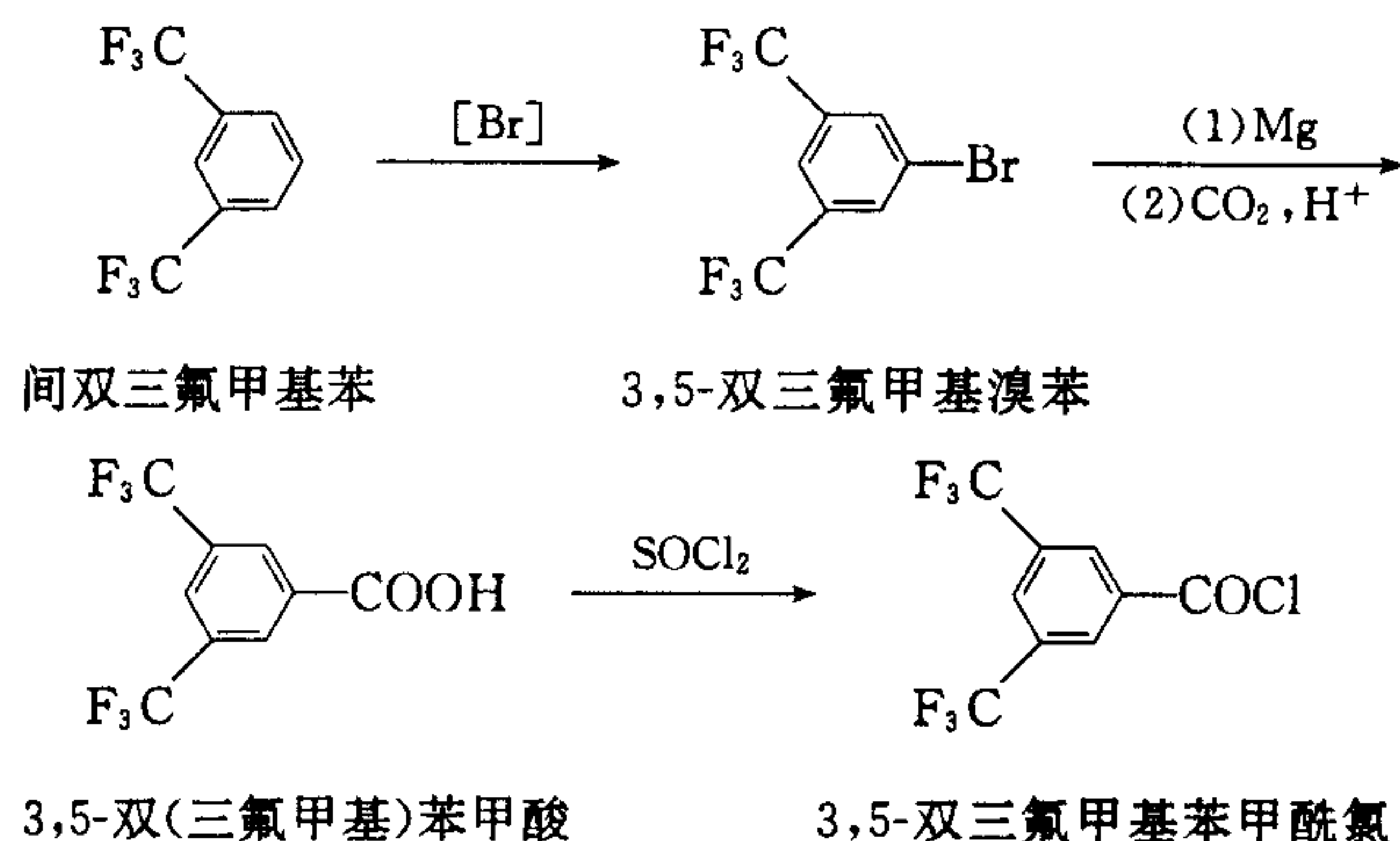
3,5-双三氟甲基苯甲酰氯作为一个含氟有机中间体可用于制备医药、农药和光刻胶等^[1]。尤其是用于合成一类具有特定药物活性的 P 物质受体的抗体(neurokinin-1 receptor antagonists),作为治疗炎症和精神性疾病方面的药物显示出良好的前景^[2-4]。3,5-双三氟甲基苯甲酰氯可通过相应的

3,5-双三氟甲基苯甲酸酰化制得^[5],而 3,5-双三氟甲基苯甲酸可由 3,5-双三氟甲基溴苯经格氏试剂或锂试剂与二氧化碳反应制得^[6],也有报道用 3,5-双三氟甲基溴苯在钨络合物均相催化剂的催化下与一氧化碳羰基化反应来获得^[7]。尽管通过催化羰基化方法制备 3,5-双三氟甲基苯甲酸的方法有许多优

收稿日期: 2006-05-08

作者简介: 王耀翔(1960—),男,浙江杭州人,高级讲师,主要从事有机化学基础教学和有机合成工作。

点,如反应收率较高、反应条件比较温和等,但以现有催化剂的催化效率水平,因其价格昂贵且用量较大,所以在实际生产中应用,成本上还有一定的问题。经比较分析,确定本项研究的合成路线如下:



1 实验

1.1 试剂及仪器

1,3-双(三氟甲基)苯,二溴海因及二氧化碳(钢瓶)均为国产工业品;98%硫酸,镁屑,无水乙醚,盐酸、氢氧化钠、1,2-二氯乙烷等均为国产分析纯试剂。

岛津 GC-8A 气相色谱仪,三用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂),Heidolph W60 型旋转蒸发仪,JB90-D 型强力电动搅拌机,IKAMG RH 型磁力搅拌器,WS70-1 型红外线快速干燥器。¹HNMR: Varian-400, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。MS: Finnigan Voyager GC/MS。

1.2 3,5-双三氟甲基溴苯的合成

将 80 g(0.80 mol)质量分数为 98%的硫酸,置于 500 mL 装有滴液漏斗的搅拌器、回流冷凝管和温度计的三口烧瓶中,在搅拌并在冰水冷却下加入 58.4 g(0.20 mol)质量分数为 98%的二溴海因固体,并搅拌均匀。然后滴加 21.6 g(0.10 mol)质量分数为 99%的间双三氟甲基苯,控制反应温度 30~35 °C,在约 1 h 内加完,并在此温度下继续保温反应 4~5 h 后结束反应。静置分层,分出有机层,下层硫酸层再用 20 mL 的 1,2-二氯乙烷萃取 2 次,并入有机层分别用质量分数 10%的 NaOH、水和饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥过滤后减压蒸馏,得 90 °C、16 kPa 下无色液体 3,5-双三氟甲基溴苯 27.4 g,经气相色谱分析其纯度为 99%,产率 93.4%。

1.3 3,5-双(三氟甲基)苯甲酸的合成

在装有回流冷凝管、通气管和磁力搅拌器的

250 mL 的三口烧瓶的反应系统中,先通干燥的氮气并加热 5~10 min,随后使系统保持在氮封状态下(系统内保持氮气微正压),依次加入无水乙醚(经压钠丝干燥处理)50 mL、镁屑 3.6 g(0.15 mol)和一小粒碘,再从滴液漏斗中滴加部分 3,5-双(三氟甲基)溴苯并加热至乙醚回流,约 3~5 min 后格氏反应引发,撤去热浴,控制 3,5-双(三氟甲基)溴苯的滴加速度,维持反应体系微沸状态(35~37 °C)至滴加结束,再用热浴加热反应 30 min 使格氏反应完全。

撤去温水浴,将烧瓶用冰盐浴冷却。当反应瓶内温度达到-5 °C 左右,关闭氮气气阀,开始从进气管中通入经过干燥的二氧化碳,调节通气速度使反应温度在-2~2 °C,至反应结束不再吸收二氧化碳。在冰盐浴冷却及搅拌下,向烧瓶中缓慢滴加 18%的盐酸直至过量的镁反应溶解为止。在分液漏斗中分离反应液中的水相,醚层溶液通过蒸馏除去溶剂乙醚。以 1.5 倍酸摩尔量的 5%氢氧化钠溶液溶解结晶物,然后将碱液进行过滤,除去非碱性杂质。向滤得的碱液中加入体积分数 18%的盐酸酸化至强酸性,此时析出白色的粗产品沉淀。冷却静置使产品充分沉淀后进行减压过滤。滤饼需充分洗涤至滤液呈中性且不含氯离子。抽干沉淀后再在红外灯下进一步干燥,彻底除去水分。上述的固体可在体积分数 30%的甲醇-水溶液或正己烷中重结晶提纯,得到固体 20.0 g 的 3,5-双(三氟甲基)苯甲酸,收率 82.9%。

1.4 3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯的合成

在装有机机械搅拌、回流冷凝管、温度计和滴液漏斗的 250 mL 三口烧瓶中加入经干燥的 3,5-双(三氟甲基)苯甲酸 5.2 g(0.02 mol)和 1,2-二氯乙烷 20 mL,用油浴加热并开启搅拌。当反应体系温度上升至 60 °C 左右,成均一的液相,当温度升至 80 °C 左右后开始滴加亚硫酸酐 7.2 g(0.06 mol),在 1 h 左右滴加完成。然后继续保温 3~4 h 直至不再有氯化氢和二氧化硫气体逸出为止。油浴温度应控制在使溶液保持微沸,回流速度也不宜过快。反应完毕后进行蒸馏。

2 结果与讨论

2.1 浓硫酸量和反应温度对溴代反应的影响

固定反应条件:二溴海因用量为 1,3-双(三氟甲基)苯的 1.1 倍,反应时间 6.5 h。考察硫酸用量

及反应温度对反应结果的影响,结果见表1。

表1 硫酸量和反应温度对溴代结果的影响

试验号	反应条件		3,5-双三氟甲基溴苯的收率/%	反应粗产物的杂质含量 GC 分析结果/%		
	98%浓硫酸 mol/mol BTFB	反应温度/℃		原料 BTFB	副产物1	副产物2
T03	12	40	68.5	0	11.32	7.51
T04	12	35	73.7	0	7.51	3.25
T05	12	30	76.0	2.38	3.25	1.44
T06	12	25	70.1	5.85	2.12	0.82
T07	8	35	85.1	0	4.29	1.68
T08	6	35	88.2	0	3.62	1.81
T14	4	30	93.4	0	1.31	0.68
T15	3	35	91.4	0.45	共 2.14	

注:1)3,5-双三氟甲基溴苯的反应收率为分离收率。粗产物经减压精馏提纯,气相色谱分析含量在99%以上;

2)反应副产物1和副产物2,经GC-MS鉴定分别为二溴代和三溴代物;

3)在硫酸用量降至原料间双三氟甲基苯(BTFB)的3倍量时,反应体系较为黏稠,搅拌困难,不便操作。

由表1可看出,硫酸用量对溴代反应收率影响较为显著,较少的硫酸用量可抑制多溴代的副产物产生,从而提高产率。但是当硫酸用量太低时,反应体系为稠状,搅拌困难,不利于反应。溴代反应硫酸用量以4倍为佳。低温有利于产物的形成,多溴代副反应减少。反应温度在30~35℃是合适的。

2.2 酰氯化条件对3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯收率的影响

由于3,5-双(三氟甲基)苯甲酸为一熔点较高的固体,在进行酰化反应时首先要选择适当的溶剂溶解以后,才能与酰化试剂进行反应。酰氯化试验以不同沸点的溶剂及不同的酰化剂量进行试验,结果见表2。

表2 酰化温度、酰化剂量和溶剂用量对3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯收率的影响

试验号	溶剂种类	溶剂量 mol/mol BTFC	二氯亚砷 mol/mol BTFC	反应温度/℃	收率/%
C01	氯仿	10	2	65	0
C02	1,2-二氯乙烷	12	2	84	72
C03	1,2-二氯乙烷	6	3	83	83.6
C04	1,2-二氯乙烷	6	3	75	64.2

由表2结果可知,在选择氯仿(沸点61.7℃)为溶剂时,在回流温度(约65℃)下几乎没有产生酰化产物。选择1,2-二氯乙烷为溶剂时,回流温度可提高到83~84℃,此时酰化反应有比较高的收率。1,2-二氯乙烷溶剂用量越少,产率越高,但过少的溶剂用量不利于3,5-双(三氟甲基)苯甲酸的溶解和搅拌,溶剂用量以6~10倍为佳。酰化剂氯化亚砷用量3倍于3,5-双(三氟甲基)苯甲酸的量较为合适。

3 结 语

以间双三氟甲基苯为起始原料合成重要的医药中间体3,5-双三氟甲基苯甲酰氯的方法,合成路线经溴代、羧基化和酰氯化等三步反应,以61.7%的总收率得到目的物。该法原料易得,反应条件温和,具有较高的实际应用价值。

参考文献:

- [1] STOLTING Jorn, MARHOLD Albrecht. Process for the preparation of 3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl chlorides and novel 3,5-(trihalogenomethyl)-and 3,5-dimethyl-benzoyl halides[P]. US:2001/0014759, 2001-08-16.
- [2] GERSPACHER Marc, MAH Robert, ROGGO Silvio, et al. Acylaminoalkenylene-amide derivatives as NK₁ and NK₂ antagonists [P]. WO: 9807694, 1998-02-26.
- [3] TAKE Kazuhiko, IGARI Norihiro, MANABE Takashi, et al. Perazine derivatives as tachykinin antagonists [P]. WO: 9722597, 1997-06-26.
- [4] SCHILLING Walter, OFNER Silvio, VEENSTRA Siem J. 1-Acylpiperidine compounds [P]. US: 5310743, 1994-05-10.
- [5] HIDEAKI Natsugari, YOSHINORI Ikeura, YUTAKA Kiyota, et al. Novel, Potent, and Orally active substance P Antagonists: Synthesis and Antagonist Activity of N-Benzylcarboxamide Derivatives of Pyrido[3,4-b]Pyridine [J]. J Med Chem, 1995, 38(16):3106-3120.
- [6] JACEK Porwisiak, MANFRED Schlosser. 1-Bromo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene: A Versatile Starting Material for Organometallic Synthesis[J]. Chem Ber, 1996, 129:233-235.
- [7] KOMATA Takeo. Production of bistrifluoromethyl-benzoic acids[P]. JP: 9067297, 1997-03-11.