

长链脂肪醇氯甲酸酯的合成

方成涛, 肖孝辉*

浙江师范大学, 化学与生命科学学院, 浙江 金华
Email: *xxh@zjnu.cn

收稿日期: 2021年6月29日; 录用日期: 2021年7月13日; 发布日期: 2021年7月30日

摘要

在5°C~10°C下, 以石油醚为溶剂、吡啶为缚酸剂, 通过长链脂肪醇与三光气反应, 制备得到长链脂肪醇氯甲酸酯, 收率达到80%以上, 含量超过95%。以氯甲酸十二醇酯为例, 正十二醇投料放大到41.1 g, 氯甲酸十二醇酯收率和含量分别达到89.5%和98.5%, 吡啶回收率达到88.1%, 该工艺操作简单、安全, 具有良好的应用前景。

关键词

氯甲酸酯, 长链脂肪醇, 三光气, 合成

The Synthesis of Long Chain Alkyl Chloroformate

Chengtao Fang, Xiaohui Xiao*

College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang
Email: *xxh@zjnu.cn

Received: Jun. 29th, 2021; accepted: Jul. 13th, 2021; published: Jul. 30th, 2021

Abstract

With petroleum ether as solvent and pyridine as acid binding agent, a series of chloroformic esters of long-chain fatty alcohols were synthesized by the reaction of long chain fatty alcohol with triphosgene at 5°C~10°C. The yields of chloroformates were over 80% and the content was over 95%. Taking dodecanol chloroformate as an example, the yield and content of dodecanol chloroformate were up to 89.5% and 98.5% respectively when the dosage of n-dodecanol is 41.1g, and the recovery of pyridine reaches 88.1%. The process is simple, safe and has a good application prospect.

*通讯作者。

Keywords

Chloroformate, Long-Chain Fatty Alcohols, Triphosgene, Synthesis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氯甲酸酯(Chloroformate)是合成氨基甲酸酯类化合物的主要原料, 广泛应用于农药、医药、染料等的制备[1] [2] [3]。醇与光气、双光气或三光气等反应是制备氯甲酸酯的最主要方法[4]-[10], 但由于光气是剧毒、强刺激性气体, 使用、运输和存储过程中都存在极大的危险性。虽然双光气常温常压下是液体, 但在温度高于 50℃时也会分解出光气, 同样存在较大的危险性。相对而言, 三光气(又称固体光气)在室温下是白色固体, 熔点 78℃~82℃, 沸点 203℃~206℃, 常温下比较稳定, 即使沸腾时, 也仅有少量的分解, 使用、储存和运输都更加方便、更加安全。通过三光气法制备氯甲酸酯, 通常需要加入等当量或过量的无机碱或有机碱[11] [12] [13] [14]中和反应所产生的氯化氢(见图 1), 无机碱使用成本低, 但其在有机溶剂中溶解度差, 反应难以均相进行; 常用有机碱包括三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺等, 这些化合物易溶于有机溶剂, 反应可以均相进行, 但其使用成本高, 且在水中有较大的溶解度, 如何高效地回收和再利用, 是工业生产氯甲酸酯必须解决的一个重要问题。本文以三光气和长链脂肪醇为原料、石油醚为溶剂、吡啶为缚酸剂, 优化长链脂肪醇氯甲酸酯的制备工艺和分离方法, 提高长链脂肪醇氯甲酸酯的制备效率, 实现吡啶的回收再利用。

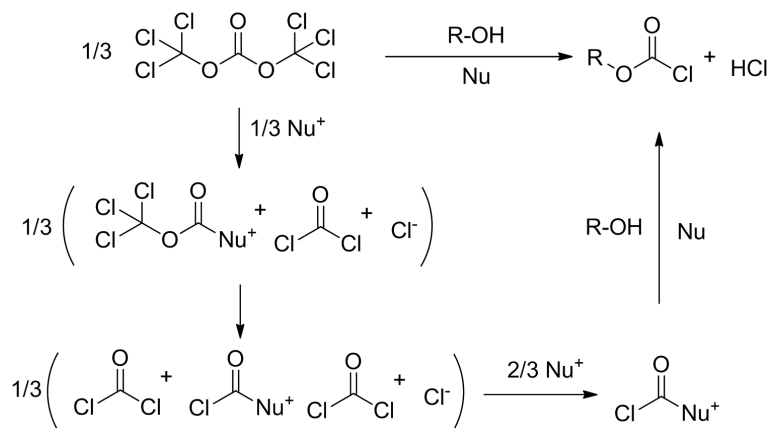


Figure 1. The mechanism of synthesizing chloroformate by triphosgene

图 1. 三光气合成氯甲酸酯的机理

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

产品的纯度用 Agilent 8890 GC System 气相色谱仪测定, 测定条件: 进样口温度 250℃; 柱温使用程序升温: 初始温度 100℃保持 1 min, 20℃/min 升温至 280℃保持 3 min; 检测器温度 300℃。产物的结构通过 Bruker AVANCE-600 核磁共振波谱仪测定, 以氘代三氯甲烷(CDCl₃)为溶剂、四甲基硅烷(TMS)为内标。反应跟踪采用薄层色谱法(TLC), 石油醚为展开剂, 5%磷钼酸乙醇溶液显色。所用原料均为市售分析纯化学试剂。

2.2. 实验步骤

2.2.1. 条件优化实验

室温下, 一定量的三光气和石油醚(10 mL)加入到装有尾气吸收装置的50 mL三颈烧瓶中, 搅拌溶解。冰水浴冷却降温至设定温度, 缓慢滴加正十二醇、吡啶和石油醚(5 mL)的混合液, 1小时滴完, 恒温搅拌反应, 薄层色谱法跟踪。反应完全后过滤, 固体用石油醚(3 × 3 mL)洗涤, 合并滤液, 减压蒸馏回收溶剂后得到产物氯甲酸十二醇酯粗品, 计算收率, 并通过气相色谱峰面积归一化法测定含量。

2.2.2. 放大实验

室温下, (22.7 g, 75.6 mmol)三光气、(246.21 g, 360 mL)石油醚加入到装有尾气吸收装置的1000 mL三颈烧瓶中, 搅拌溶解。冰水浴冷却降温至5°C~10°C, 缓慢滴加(41.1 g, 216 mmol)正十二醇、(22.2 g, 280.8 mmol)吡啶和(123.57 g, 180 mL)石油醚的混合液, 1小时滴完, 恒温搅拌反应, 薄层色谱法跟踪。反应完全后过滤, 固体用石油醚(3 × 100 mL, 共205.44 g)洗涤, 合并滤液, 减压蒸馏回收溶剂后得到产物氯甲酸十二醇酯47.31 g, 收率89.5%, 含量98.5%。回收得到石油醚457.81 g, 回收率79.6%。

过滤所得固体(吡啶盐酸盐)加入到(116.23 g, 150 mL)环己烷中, 搅拌状态下加入(11.34 g, 283.5 mmol)氢氧化钠, 85°C下搅拌反应4小时。冷却至室温, 过滤, 固体用环己烷洗涤3次(3 × 10 mL, 共23.62 g), 合并滤液, 蒸馏回收环己烷130.55 g(收集温度78°C~81°C), 回收率93.4%, 得到吡啶19.56 g(收集温度114°C~115°C), 回收率88.1%。

2.2.3. 底物拓展实验

室温下, 三光气(2.1 mmol)和石油醚(10 mL)加入到装有尾气吸收装置的50 mL三颈烧瓶中, 搅拌溶解。冰水浴冷却降温至5°C~10°C, 缓慢滴加长链脂肪醇(6 mmol)、吡啶(7.8 mmol)和石油醚(5 mL)的混合液, 1小时滴完, 恒温搅拌反应, 薄层色谱法跟踪。反应完全后过滤, 固体用石油醚(3 × 3 mL)洗涤, 合并滤液, 减压蒸馏回收溶剂后得到产物长链脂肪醇氯甲酸酯粗品, 计算收率。产物含量通过气相色谱峰面积归一化法测定, 结构通过核磁共振波谱仪确定。

氯甲酸十二醇酯(**2a**): 无色液体, 收率83.5%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.32 (m, 16H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.7, 72.4, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.3, 25.5, 22.7, 14.1。

氯甲酸正辛酯(**2b**): 无色液体, 收率87.8%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.78~1.71 (m, 2H), 1.43~1.36 (m, 2H), 1.36~1.24 (m, 8H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.66, 72.40, 31.71, 29.07, 29.03, 28.28, 25.51, 22.61, 14.06。

氯甲酸正癸酯(**2c**): 无色液体, 收率89.3%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.79~1.71 (m, 2H), 1.43~1.36 (m, 2H), 1.36~1.23 (m, 12H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.66, 72.40, 31.87, 29.47, 29.41, 29.27, 29.06, 28.28, 25.51, 22.67, 14.10。

氯甲酸十四醇酯(**2d**): 无色液体, 收率87.9%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.78~1.71 (m, 2H), 1.43~1.36 (m, 2H), 1.36~1.23 (m, 20H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.68, 72.41, 31.93, 29.68, 29.65, 29.61, 29.51, 29.41, 29.37, 29.07, 28.29, 28.28, 25.51, 22.70, 14.12。

氯甲酸十六醇酯(**2e**): 无色液体, 收率85.4%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.79~1.72 (m, 2H), 1.43~1.36 (m, 2H), 1.35~1.23 (m, 26H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.67, 72.40, 31.94, 29.70, 29.69, 29.68, 29.67, 29.66, 29.61, 29.52, 29.41, 29.37, 29.07, 28.29, 25.51, 22.70, 14.13。

氯甲酸2-乙基己酯(**2f**): 无色液体, 收率90.3%; $^1\text{H NMR } \delta$: 4.30~4.23 (m, 2H), 1.72~1.65 (m, 1H), 1.45~1.39 (m, 2H), 1.38~1.26 (m, 6H), 0.96~0.89 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 150.78, 74.67, 38.70, 29.99, 28.77,

23.42, 22.86, 13.98, 10.84。

3. 结果与讨论

3.1. 反应条件优化

为了提高氯甲酸酯的产率, 以氯甲酸十二醇酯(**2a**)的合成例, 对酯化反应条件进行了优化。从表 1 可知, 反应温度在 0°C~10°C, **2a** 的收率和纯度都较高(表 1, Entry 1~2), 反应温度升高, **2a** 的收率和含量均有所降低(表 1, Entry 3~4)。研究过程中发现, 反应温度升高, 反应速率明显加快, 回收溶剂后所得粗品中碳酸酯的含量也略有增加, 其原因可能为三光气的分解速率加快, 反应选择性降低, 少量 **2a** 进一步发生了醇解, 形成了碳酸酯。吡啶用量对反应的影响非常显著, 用量过少, 不能完全中和反应所形成的氯化氢, 反应速率减慢, 正十二醇(**1a**)的转化不完全, **2a** 的收率和纯度明显下降(表 1, Entry 5~6), 但过量的吡啶, 也会导致三光气的分解加速, 三光气的利用率下降, 同样会降低 **2a** 的收率和纯度(表 1, Entry 9~10); 而三光气用量进一步增加, **2a** 收率和纯度并没有显著提升, 反而会导致光气剩余, 增加安全隐患(表 1, Entry 11~13)。反应物浓度过高, **2a** 收率和纯度均下降, 其原因可能是反应物浓度过高, 单位体积溶剂中吡啶盐酸盐沉淀过多, 反应不均匀, 导致反应效率降低, 选择性下降(表 1, Entry 16~17)。

综上所述, 反应温度 5°C~10°C, **1a** 投料量 1.1 g (6 mmol), 溶剂石油醚用量 15 mL, 十二醇(**1a**)、三光气(**T**)、吡啶(**P**)三者的摩尔比为 1:0.35:1.3 时, **2a** 收率和纯度较好, 分别能达到 83.5%和 98.5% (表 1, Entry 15)。为了验证该工艺的稳定性, 以优化后的反应参数(表 1, Entry 15)为例, 进行了 36 倍量的放大实验, **2a** 收率和含量分别达到 89.5%和 98.5%, 吡啶回收率 88.1%, 说明该工艺具有较好的稳定性, 并且经过简单的过滤、中和与蒸馏操作, 就可以实现吡啶的高效回收, 说明本工艺具有较大的应用前景。

Table 1. Optimization of reaction conditions

表 1. 反应条件优化

Entry	温度(°C)	1a 用量(mmol)	投料比例 1a : T : P	溶剂用量(mL)	2a 收率(%)	2a 纯度(%)
1	0~5	2	1:0.35:1.3	15	83.6	98.6
2	5~10	2	1:0.35:1.3	15	83.5	98.6
3	10~15	2	1:0.35:1.3	15	80.2	97.7
4	15~20	2	1:0.35:1.3	15	77.5	96.3
5	5~10	2	1:0.35:1.0	15	70.9	81.5
6	5~10	2	1:0.35:1.1	15	76.8	91.1
7	5~10	2	1:0.35:1.2	15	81.1	94.4
8	5~10	2	1:0.35:1.25	15	81.2	96.3
9	5~10	2	1:0.35:1.35	15	78.8	90.4
10	5~10	2	1:0.35:1.4	15	72.5	87.6
11	5~10	2	1:0.4:1.2	15	81.2	93.8
12	5~10	2	1:0.4:1.25	15	81.8	96.8
13	5~10	2	1:0.4:1.3	15	83.5	98.5

Continued

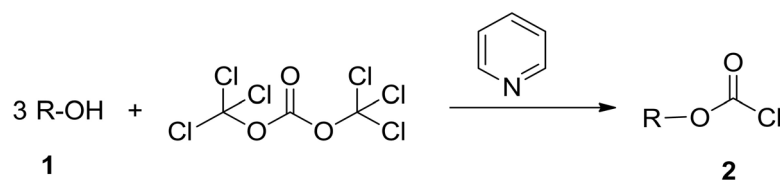
14	5~10	4	1:0.35:1.3	15	84.2	98.5
15	5~10	6	1:0.35:1.3	15	85.5	98.5
16	5~10	8	1:0.35:1.3	15	81.1	95.3
17	5~10	10	1:0.35:1.3	15	80.7	91.2

3.2. 底物拓展

反应条件优化和放大反应结果表明, 该方法可以高效地制备氯甲酸十二醇酯(**2a**)。为了考察该方法的底物适用性, 分别用正辛醇(**1b**)、正癸醇(**1c**)、正十四醇(**1d**)、正十六醇(**1e**)以及带有支链结构的 2-乙基己醇(**1f**)与三光气反应, 结果如表 2 所示, 长链氯甲酸酯(**2b~2f**)的收率均达到 80% 以上, 经简单蒸馏回收溶剂, 无需进一步纯化, 粗产品的含量即可达到 95% 以上, 说明该方法也可以高效地应用于其它长链氯甲酸酯的合成。

Table 2. Synthesis of chloroformates with different carbon chains

表 2. 不同碳链的氯甲酸酯合成



Entry	产物结构	收率/%	纯度/%
1	 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-O-CO-Cl}$ 2a	83.5	98.5
2	 $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-O-CO-Cl}$ 2b	87.8	98.2
3	 $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{-O-CO-Cl}$ 2c	89.3	98.1
4	 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{-O-CO-Cl}$ 2d	87.9	98.3
5	 $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{-O-CO-Cl}$ 2e	85.4	98.0
6	 2f	90.3	96.5

4. 结论

以正十二醇(**1a**)和三光气为起始原料, 石油醚为溶剂, 吡啶为缚酸剂, 通过对反应条件的优化, 以 83.5% 的产率合成了纯度为 98.5% 的氯甲酸十二醇酯(**2a**)。将该反应投料放大 36 倍, 氯甲酸十二醇酯(**2a**) 的收率达到 89.5%, 含量达到 98.5%, 通过简单的过滤、中和与蒸馏操作, 即可实现吡啶的高效回收, 回收率可达 88.1%。在该条件下, 用其它长链脂肪醇与三光气反应, 也可以高收率地制备长链脂肪醇氯甲酸酯, 收率均达到 80% 以上, 只需经过简单蒸馏回收溶剂, 所得粗品的含量即可达到 95% 以上。该工艺操作简单、安全, 反应选择性好, 产品收率高, 底物适用范围广, 填补了长链脂肪醇氯甲酸酯生产工艺的空白, 可以满足国内生产要求。

参考文献

- [1] 孙逊, 林国强, 陆洪福, 等. 紫杉烷类衍生物及其制备方法和药用用途[P]. 中国专利, 101012210. 2007.
- [2] 赵毓, 周莎, 边强, 等. 一类烯胺酰胺基衍生物的合成及其应用[P]. 中国专利, 111978244. 2020.
- [3] 穆慧敏, 韩志惠, 张铁柱, 等. 高纯氯甲酸苄酯无溶剂生产工艺的研究[J]. 天津化工, 2009, 23(5): 34-36.
- [4] Jeong, Y., Jwa, D.G., You, A., *et al.* (2019) Photochemical Control of Polydopamine Coating in an Aprotic Organic Solvent. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **8**, 1610-1612. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900246>
- [5] Paolo, F., Ivan, M., Elisabetta, R., *et al.* (2003) Polycaprolactone-Poly(Ethylene Glycol) Multiblock Copolymers as Potential Substitutes for Di(Ethylhexyl) Phthalate in Flexible Poly(Vinyl Chloride) Formulations. *Biomacromolecules*, **4**, 181-188. <https://doi.org/10.1021/bm020115q>
- [6] 周祖新, 顾建生. 双光气法合成氯甲酸-9-芴甲酯[J]. 精细石油化工, 2004, 1(1): 37-39.
- [7] Venkatesh, Y., Nandi, S., Shee, M., *et al.* (2017) Bis-Acetyl Carbazole: A Photoremovable Protecting Group for Sequential Release of Two Different Functional Groups and Its Application in Therapeutic Release. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 6121-6130. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701253>
- [8] Gagnard, V., Leydet, A., Morère, A., *et al.* (2004) Synthesis and *in vitro* Evaluation of S-Acyl-3-Thiopropyl Prodrugs of Foscarnet. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 1393-1402. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.01.017>
- [9] Figlus, M., Wellaway, N., Cooper, A.W.J., *et al.* (2011) Synthesis of Arrays Using Low Molecular Weight MPEG-Assisted Mitsunobu Reaction. *ACS Combinatorial Science*, **13**, 280-285. <https://doi.org/10.1021/co100091n>
- [10] Pasquato, L., Modena, G., Cotarca, L., Delogu, P., Mantovani, S. (2000) Conversion of Bis(Trichloromethyl) Carbonate to Phosgene and Reactivity of Triphosgene, Diphosgene, and Phosgene with Methano. *Journal of Organic Chemistry*, **65**, 8224-8228. <https://doi.org/10.1021/jo000820u>
- [11] Mannuthodikayil, J., Singh, S., Biswas, A., *et al.* (2019) Benzimidazolinone-Free Peptide *o*-Aminoanilides for Chemical Protein Synthesis. *Organic Letters*, **21**, 9040-9044. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03440>
- [12] 李兴, 常宏宏, 魏文珑. 以固体光气为原料合成邻苯二甲酰氯的工艺研究[J]. 应用化工, 2010, 39(5): 716-719.
- [13] 童国通, 谢建武, 周小锋. 氯甲酸苄酯的非光气法合成研究[J]. 化学世界, 2007, 48(4): 226-227+231.
- [14] Wang, Q.M. and Huang, R.Q. (2001) Synthesis and Biological Activity of Novel N'-Tert-Butyl-N'-Substituted Benzoyl-N-(Substituted Phenyl) Aminocarbonylhydrazines and Their Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **42**, 8881-8883. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01932-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01932-3)