

The Preparation of 2-Fluorine Propionic Acid by Ultrasound Method

Lang Shu¹, Qifeng Tian¹, Kaiyuan Shao², Ming Liu³, Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan

²Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³School of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

Received: Jan. 13th, 2015; accepted: Jan. 27th, 2015; published: Feb. 4th, 2015

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

In many drugs, fluorochemicals have a strong physiological activity. α -fluorine propionic acid is a small chiral organic molecule; since it has an asymmetric carbon, it has an important significance in application of organic synthesis and some drugs' structural modification. In this paper, the synthesis of 2-fluorine propionic acid was studied, using fluorinated diazotization method and halogen fluorination method. It is a classic method of diazotization for fluorination. However, the reaction transformation rate is low when the method is applied to the synthesis of 2-fluorine propionic acid, which is only 14% in literatures. And the reaction transformation rate may be greatly improved by using fluoride (such as potassium fluoride) under ultrasonic condition compared with fluorinated diazotization method.

Keywords

2-Fluoro Propionic Acid, Ultrasonic, Fluoridation, Diazotization

超声波法制备2-氟丙酸

舒浪¹, 田崎峰¹, 邵开元², 刘明³, 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化工与制药学院, 武汉

²北京神剑天军医学科学院, 北京

³首都师范大学生命科学学院, 北京

*通讯作者。

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

收稿日期: 2015年1月13日; 录用日期: 2015年1月27日; 发布日期: 2015年2月4日

摘要

在许多药物中, 含氟类化合物, 具有极强的生理活性。 α -氟代丙酸是一种手性小分子有机脂肪酸, 由于它有一个手性碳, 所以在合成应用和某些药物结构修饰中有着重要的意义。本文主要采用了重氮化氟化法和卤化物氟取代法, 对 α -氟代丙酸的合成进行了研究。重氮化氟化法是一种经典的氟化反应法。然而, 应用该方法合成2-氟丙酸转化率较低, 文献报道仅有14%。而使用氟化物(如氟化钾)在超声波的条件下直接氟化, 其转化率相比重氮化氟化方法大为提高。

关键词

2-氟丙酸, 超声波, 氟化反应, 重氮化

1. 引言

氟是自然界中含量最丰富的元素之一, 在生命科学中, 氟是一个极为重要的元素。在许多药物中, 含氟化合物具有极强的生理活性。在特种应用化学中, 含氟化合物更具有特殊的地位。

α -氟代丙酸是一种手性的小分子有机脂肪酸, 由于它有一个手性碳, 所以在合成应用和一些药物的结构修饰中有着重要的意义。有机化合物的氟化方法很多, 有直接氟气氟化、电解氟化氢氟化、重氮化氟化、卤化物氟取代氟化等方法。一般全氟化或多氟氟化主要是前两种, 而定位氟化为后两种, 依据具体化学结构和合成目标而定。 α -氟代丙酸, 在合成上较为困难, 特别是对于小分子酸氟化后的纯化更加困难, 导致其商业价格昂贵。本文就 α -氟代丙酸的合成反应及其纯化方法进行了探索。

超声波在化学反应中应用, 已有广泛报道。其基本原理主要利用超声空化作用。在反应介质中存在着许多的微小气泡核, 在超声波的作用下, 这些微小气泡核产生振动、生长并不断聚集声场能量, 当能量达到某个阈值时, 气泡将迅速膨胀, 然后瞬间崩溃而闭合, 产生冲击波, 从而导致局部的高温、高压和强烈的冲击波及射流, 这样, 在一般条件下难以进行或不可能实现的化学反应提供了一种新的非常特殊的物理化学环境。

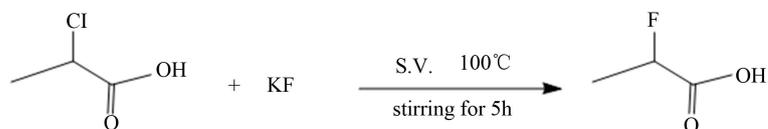
本文采用在超声波条件下的卤化合物氟代的合成方法, 同时与重氮化方法进行比较。

2. 实验材料

2-氯丙酸(97%)和无水 KF 均为分析纯(阿拉丁, 上海晶纯生化科技股份有限公司)。氢氟酸吡啶液(70%) (北京偶合科技有限公司)。超声合成萃取仪 XH-2008D (北京祥鹤科技发展有限公司)。

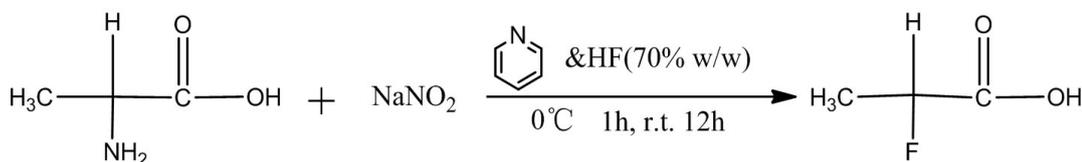
3. 合成方法

方法一: 2-氯丙酸氟代超声波法



取 72 mL (4 mol) 蒸馏水于 200 mL 三口瓶中, 加热至 80°C 后, 在搅拌下缓慢加入 116 g (2 mol) 无水 KF 粉末。待 KF 水溶液搅拌均匀后, 缓慢加入 2-氯丙酸 10.85 g (0.1 mol)。滴加完毕后, 升温至溶液温度达 100°C 后, 开启超声波(1500 KW)使溶液剧烈振荡 5 h。反应完毕后, 自然降至室温, 然后将溶液倒入 500 mL 烧瓶中, 加入 250 mL 甲苯, 加热回流将溶液中的水用甲苯带出, 用分水器将水分出, 直至收集 116 mL 水, 将甲苯全部蒸出后, 停止加热, 自然冷却至室温。瓶内的固体用无水乙醇提取 50 mL ×5, 然后浓缩。浓缩液至于冷柜中冷藏 2 h, 有少量固体析出, 将溶液过滤, 滤饼用无水乙醇 30 mL ×2 洗涤。滤液收集于 250 mL 的锥形瓶中用 MgSO₄ 干燥过夜。过滤后, 滤液蒸馏, 获得 160°C~162°C 的淡黄色透明油状液体 8.09 g, 产率 88%。OH: 11.10 ppm, 单峰; CH: 4.97~5.20 ppm, 8 重峰; CH₃: 1.60~1.70 ppm, 4 重峰。

方法二: 丙氨酸重氮化法



用正丙氨酸与亚硝酸钠在氟化氢吡啶液中低温反应: 先向聚四氟乙烯反应瓶中加入氟化氢吡啶液 100 mL 和丙氨酸 9.2 g (0.1 mol), 冲入氮气进行无氧化处理后, 降温至 -20°C, 然后亚硝酸钠(无水处理后)固体粉末 24 g (0.348 mol) 缓慢加入到聚四氟乙烯反应瓶中, 用低温数字温度计时刻监测瓶内的反应温度, 保持瓶内温度不高于 -10°C。约 1 h 后, 亚硝酸钠加料完毕。然后保持 0°C 以下反应 1 h 后, 缓慢加热至室温, 搅拌反应 12 h。最后用 100 mL 冰水淬灭停止反应。将混合溶液用乙醚 100 mL 提取 3 次, 再用 5% w/v 的 NaCl 溶液洗 3 次, 有机层合并后用无水 Na₂SO₄ 干燥 12 h。最后过滤后有机相浓缩, 然后减压蒸馏。在 50°C, 23 mbar 下, 有无色或淡黄色油状液体馏出, 收率为 14% [1]。

4. 结果与讨论

1) 2-氯丙酸氟代法文献[2]已有粗略介绍, 主要以增加氟离子的浓度来增加产率, 如氟化钾与 2-氯丙酸的摩尔比为 6:1。但我们多次重复并严格按照文献的实验方法, 均未获得文献的产率结果。为此, 我们在文献的基础上, 采用了超声波催化, 产率显著提高。合成化学方面, 特别是超声波催化在有机合成中应用研究发展很快, 主要研究对象是多相反应, 特别是包括金属表面参与的反应(如加速催化反应)、粉末状固体颗粒参与的反应、乳化反应等。本文中化学反应, 是一种卤素间取代反应, 属于典型的 S_N2 取代反应。由于 2-氟丙酸基态能量比 2-氯丙酸低, 或者说离去基团 Cl⁻ 离子比 F⁻ 离子相对稳定。理论上反应可行。因为 S_N2 反应形成过渡态, 其反应速率, 取决于体系中 C-Cl 键的断裂。在超声波的作用下, 由 2-氯丙酸、氟化钾和水组成的反应体系中微小气泡核产生剧烈振动, 并在声场能量下生长、膨胀、崩溃并闭合, 由此产生局部高能效应, 能够促使 C-Cl 键断裂, 使得 Cl⁻ 离去。因此, 超声波在本反应中起到催化作用。

2) 由于 KF 只有在水介质中才能产生高浓度的 F⁻ 离子, 所以反应体系采用水作溶剂。另一方面, 反应产生的产物是小分子氟代有机酸, 与水是完全互溶的, 很难除去水, 从而造成了制备无水氟代有机酸的困难。经过反复实验研究, 我们采用无水乙醇提取和甲苯除水的方法来获得无水的 2-氟代丙酸。即先在反应混合液中加入一定量的甲苯, 加热回流并用分水器除水, 然后蒸去甲苯, 残留物用乙醇提取多次。混合提取液, 用无水硫酸镁干燥, 分离, 然后滤液浓缩蒸馏, 即可获得较纯的 2-氟丙酸。

3) 重氮化法制备 2-氟丙酸, 虽然可行, 但存在如下缺点: a) 反应必须在特制的反应器内进行, 如:

聚四氟乙烯反应瓶；b) 反应产率较低，且无法规模化合成；c) 重氮化法是在低温下进行，而聚四氟乙烯反应器传热系数较小，在滴加亚硝酸钠溶液时，很难控制温度。所以，重氮化法制备 2-氟丙酸，不如卤素氟代反应超声波法实用。

5. 结论

在有机合成中，氟化反应通常较为困难。本研究通过 2-氯丙酸在超声波条件下形成 2-氟丙酸的氟取代反应，获得较高的产率。研究表明，引入超声波催化，可以使得某一类氟化反应速率加快或提高产率。其它结构类型的氟代反应，在超声波催化下，是否也具有类似的效果，需要进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Banks, J.W. and O'Hagan, D. (2000) The enzymatic resolution of an α -fluoroamide by an acylase. *Journal of Fluorine Chemistry*, **102**, 235-238.
- [2] Olivier, B. and Michael, D. (2014) Method for preparing a fluorinated organic compound. US Patent No. 2014148603 (A1).