

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 69/62

C07C 67/14



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510070271.5

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1680268A

[22] 申请日 2000.3.17

[21] 申请号 200510070271.5

分案原申请号 00805726.5

[30] 优先权

[32] 1999. 4. 2 [33] FR [31] 99/04125

[71] 申请人 伊索凯姆公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 P·德拉布卢勒 D·格莱努拉特

J-P·赛内特 G·森尼埃

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 孙 爱

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 制备脂族氟甲酸酯的方法

[57] 摘要

一种制备脂族氟甲酸酯的方法，其中在氟化钠存在下在醚中在 -20℃至 50℃下让碳酰氟与脂族醇反应。使用通过光气与过量粉状氟化钠在 25℃到 120℃下反应制得的碳酰氟来进行该法，氟化钠的比表面为 0.1 米²/克或更大和/或平均直径为 20 微米或更小。该法能以很高产率制得不稳定的氟甲酸酯，例如氟甲酸叔丁基酯。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种由脂族醇制备脂族氟甲酸酯的方法，其特征在于，在氟化钠存在下，在醚溶剂中，在-20℃至 50℃的温度下，让碳酰氟与脂族醇反应，氟化钠为粉末形式，其颗粒比表面大于或等于 0.1 米²/克。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，氟化钠颗粒的平均直径小于或等于 20 微米。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，将碳酰氟逐渐送入含有所述醇的反应介质中。

4. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，所用的碳酰氟的数量为 1.1-2 摩尔/摩尔醇。

5. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，通过光气、双光气或三光气或其混合物在选自极性的非质子溶剂的溶剂中在 25℃至 120℃下与比表面大于或等于 0.1 米²/克和/或平均直径小于或等于 20 微米的过量氟化钠粉末反应，然后将存在的气体通入温度为 0℃至-50℃的冷凝器中来制得碳酰氟。

6. 根据权利要求 5 的方法，其特征在于，氟化钠颗粒的比表面大于或等于 0.1 米²/克。

7. 根据权利要求 5 或 6 的方法，其特征在于，氟化钠颗粒的平均直径小于或等于 20 微米。

8. 根据权利要求 5、6 或 7 的方法，其特征在于光气与氟化钠反应。

9. 根据权利要求 8 的方法，其特征在于，与光气反应的氟化钠的数量为 3-5 摩尔/摩尔光气。

10. 根据权利要求 5-9 中任一项的方法，其特征在于，逐渐将光气和/或其前体送入。

11. 根据权利要求 5-10 中任一项的方法，其特征在于，溶剂为乙腈。

12. 根据权利要求 5-11 中任一项的方法，其特征在于，将冷凝器冷凝的液体循环到反应介质中。

13. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，在醇与碳酰氟

反应过程中使用的氟化钠的数量为 1.1-2 摩尔/摩尔醇。

14. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，对于醇与碳酰氟的反应来说，溶剂选自叔丁基甲基醚、二噁烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二苄基醚、乙二醇二甲基醚和聚乙二醇二甲基醚。

15. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，制得的氟甲酸酯通过用碱性氟化物处理来纯化。

16. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，将 1-3% (重量) 的甲基甲酰胺加到氟甲酸酯溶液中。

17. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，当氟甲酸酯为固体时，通过将选自非极性的非质子溶剂的不溶解氟甲酸酯的化合物加到氟甲酸酯溶液中，此后使氟甲酸酯沉淀，来制得结晶形式的氟甲酸酯。

18. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于，该法用无水化合物和在无水条件下进行。

19. 根据上述权利要求中任一项的方法，其特征在于脂族醇选自叔丁醇、苄醇、金刚烷醇、苄基甲醇、叔戊醇或烯丙基醇。

制备脂族氟甲酸酯的方法

本发明涉及一种通过醇类与碳酰氟反应来制备脂族氟甲酸酯的方法。具体地说，本发明涉及通过由光气制得的碳酰氟来制备氟甲酸酯。

氟甲酸酯是大家熟悉的化合物，它们特别适用在烷基氟制备中用作中间产物。某些化合物特别适用于保护氨基酸的氨基。

氟甲酸酯可由类似物氯甲酸酯出发，通过后者与氟化钾反应进行卤素交换来制备。但是，当化合物不稳定或其分子含有反应性碳或官能团时，这一方法不能使用。

已提出几种制备氟甲酸酯的其他方法，但这些方法仍不能完全令人满意。根据法国专利 1549815 中公开的一种最早期的方法，通过碳酰氟氯或碳酰氟溴与叔丁醇反应来制备甲酸叔丁酯，但是这一方法有一些缺点。碳酰氟氯和碳酰氟溴很难制备，因此难以得到。反应开始时的温度应很低，大约 -70°C ；而且应在 -70°C 至 0°C 的复杂温度周期进行，这就导致很高的操作费用。由于生成的副产物或未转化的原料，制得的氟甲酸酯是不纯的。

根据另外一方法，正如法国专利 2010922 中公开的，醇与光气混合物和氟化光气混合物的反应在异丁烯存在下和高压下进行，但是在这种情况下需要特殊的设备。

根据欧州专利 176412，氟甲酸酯通过 α -氯甲酸酯与碱性氟化物反应来制备，但原料甲酸酯的制备需要另外的原料和几个步骤。而且，甲酸酯与氟化物的反应生成含有醛的氟甲酸酯，而醛需要除去。

已进行了由光气出发来制备氟甲酸酯的实验室试验。在 -78°C 下在主要由环丁砜组成的溶剂中，将光气与氟化钠混合，然后将生成的产物与氟化钾和醇反应，但是所得到的结果不能重复。

因此，需要一种简单的、可重复的制备脂族氟甲酸酯的方法，这种方法有可能制得高产率和高稳定性的氟甲酸酯。现已公开了一种具有这

些特征的方法。

根据本发明的方法，在氯化钠存在下，在选自醚类的溶剂中，在约-20℃至约50℃的温度下，将碳酰氟与脂族醇反应。

术语“脂族”应理解为包含饱和的或不饱和的、取代的或未取代的、脂族的、环脂族的和芳脂族的基团。

该法特别适用于制备叔丁基、苄基、金刚烷基、苄基-甲基、叔戊基或烯丙基氟甲酸酯。

用这一方法制得的氟甲酸酯的产率是很高的。转化率可为约100%。

相对于醇，所用的碳酰氟的数量优选为1.1-2摩尔/摩尔醇，更优选1.1-1.5摩尔/摩尔醇。

碳酰氟与醇的反应优选在化学计量范围的数量存在下进行，更优选在氯化钠过量下进行。具体地说，使用1.1-2摩尔氯化钠/摩尔醇的数量，更优选使用大于1.15摩尔氯化钠/摩尔醇。

而且已发现，优选使用粉末形状的氯化钠，其颗粒的比表面大于或等于0.1米²/克和/或其平均直径小于或等于20微米。优选的是，颗粒的比表面大于或等于0.1米²/克，更优选其平均直径小于或等于20微米。

还发现，碳酰氟逐步与醇反应以及将碳酰氟加到含有醇的反应介质中是优选的。与可能预期的相反，不生成对称的甲酸酯，后者是该反应的副产物。这一点是令人吃惊的，因为在反应开始时碳酰氟相对于醇是不足的。

在碳酰氟与醇的反应中用作溶剂的醚类为环状醚或无环醚，例如为叔丁基甲基醚、二噁烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二苄基醚、乙二醇二甲基醚和聚乙二醇二甲基醚。二甲氧基乙烷和四乙二醇二甲基醚是特别适用的。

用于这一反应的溶剂数量通常每一公斤制得的氟甲酸酯为1-3升。

反应温度优选为约-5℃至40℃。

用无水化合物和在无水条件下进行反应是优选的。

而且还发现，与现有技术的描述相反，为了得到最好的结果，特别是很高的产率，碳酰氟具有很高的纯度特别是实际上不含氯化物，例

如具体地说为光气和碳酰氟氯 (COFCl), 是重要的。

因此本发明的一个目的是制备很高纯度的碳酰氟, 它特别适用于如上所述与脂族醇的反应。

根据这一方法, 通过光气、双光气或三光气或其混合物在所选的极性非质子传递溶剂中在约 25°C 至约 120°C 的温度下与过量的氟化钠粉末反应来制得碳酰氟, 其氟化钠的比表面大于或等于 $0.1 \text{ 米}^2/\text{克}$ 和/或平均直径小于或等于 20 微米, 随后将存在的气体通入其温度为约 0°C 至约 -50°C 的冷凝器。

通过在这一组反应条件下制备碳酰氟的方法, 在冷凝器出口处得到的碳酰氟有很高的纯度, 不含碳酰氟氯以及实际上不含光气。

没有这两种气体是特别有好处的, 因为这样就避免生成作为副产物的氯甲酸酯, 氯甲酸酯的生成首先导致制得的氯甲酸酯的产率下降。此外, 氯甲酸酯是极不稳定的化合物, 因此还避免了强烈分解的危险。

对于满意地实施这一方法来说, 氟化钠粉末的特性是重要的。其原因在于, 已发现当氟化钠颗粒没有上述特性时, 碳酰氟的纯度明显降低, 以及碳酰氟和氯甲酸酯的产率也明显下降。

优选的是, 氟化钠颗粒的比表面大于 $0.1 \text{ 米}^2/\text{克}$, 甚至更优选平均直径小于 20 微米。

相对于光气来说, 氟化钠粉末应过量。优选的是, 使用的数量为 3-5 摩尔氟化钠/摩尔光气。

当然相对于光气来说溶剂是惰性的, 它选自非质子传递的和极性的溶剂, 即介电常数大于 10、优选大于 20 的溶剂。脂族腈类是适用的。乙腈是优选使用的。

反应介质的温度优选为约 35°C 至 80°C 。冷凝器的温度具体地说为约 -20°C 至 -40°C 。

优选逐渐将光气和/或其前体送入反应介质。通常使用气体形式的光气。也可以溶液形式将它送入溶剂中。

通常以液相, 任选以溶剂中的溶液送入双光气或三光气, 其数量应足以得到所需的光气数量。

反应优选用无水化合物和在无水条件下进行。

在冷凝器出口处得到的碳酰氟不含碳酰氟氯。它含有微量光气。用气相色谱法测定的纯度通常大于 99%，其产率通常大于 95%。

这种碳酰氟可直接用于制备氟甲酸酯，优选随着它生成逐渐地进行反应。光气与氯化钠的反应优选在约 35℃ 至 80℃ 下在第一反应器中进行。相对于醇来说，至少使用化学计量的光气，这对于转化来说是希望的；优选使用 1.1-2 摩尔光气/摩尔醇的光气。

在这种情况下，与光气反应的氯化钠的数量优选为 3-6 摩尔/摩尔转化醇的；而对于第一反应来说，溶剂的数量通常为 0.3-0.6 升/摩尔醇。

从反应介质释放的气体通过冷凝器，然后逐渐送入装在第二反应器中的醇溶液中。

冷凝器的温度优选为约 -20℃ 至 -40℃。经冷凝器冷凝的液体通常循环到第一反应器。

在第二反应器中使用的氯化钠优选为与第一反应器中使用的有相同特性的氯化钠。

这种制备氟甲酸酯的优选方法有一些重大的好处。各种操作控制减少。这一方法更加简便和更加节省。产率很高，接近 100%。

使用光气的方法通常持续几小时。当反应完全时，通常用过滤的方法从反应介质中分离出氟甲酸酯溶液。

为了制得甚至更纯的氟甲酸酯，可以用碱性氟化物，优选具有上述相同直径特性的氯化钠处理氟甲酸酯。这一处理通常用氟甲酸酯溶液进行。也可通过蒸馏来进行纯化。

为了制得很纯的氟甲酸酯，还找到一种方法，这种氟甲酸酯在室温下通常在约 20℃ 下为结晶形式的固体。为此，将选自非极性的非质子传递溶剂（特别是介电常数小于 10），优选选自烷烃例如戊烷、己烷和庚烷（特别是 Isopar G 或 Essence G）的化合物（它不溶解氟甲酸酯）加到氟甲酸酯溶液中；然后将溶液冷却，以便制得氟甲酸酯沉淀。用各种分析法测定的纯度通常大于 99%。

对于保存氟甲酸酯来说，这一点可能是有好处的，氟甲酸酯通常在

溶液中是不稳定的。已发现，当相对于氟甲酸酯约 1 至 3%（重量）的二甲基甲酰胺加到希望保存的溶液中时，溶液中的氟甲酸酯的稳定性得到相当大的改善。因此该溶液可保存数月之久。

溶液中的氟甲酸酯可直接用于其他反应，例如与氨基酸的反应。

用实施例说明这一方法。

除非另加说明，在这些实施例中，制备氟甲酸酯和碳酰氟的反应用无水化合物和设备以及在无水条件下进行。

实施例 1: 通过制备碳酰氟来制备氟甲酸叔丁基酯

将 189 克（4.5 摩尔）其平均直径为 8.6 微米和比表面为 $0.27 \text{ 米}^2/\text{克}$ 的氟化钠粉末和 340 毫升乙腈装入第一反应器。在第一反应器上装有保持在 -30°C 的冷凝器，后者与第二反应器相连，第二反应器装有 74 克（1 摩尔）叔丁醇和 49 克（1.17 摩尔）上述相同特性的氟化钠和 150 毫升四乙二醇二甲基醚，两个反应器都装有搅拌系统。将第一反应器加热到 50°C ，而将第二反应器维持在约 $+5^\circ\text{C}$ 。在大约 4 小时内，将 148.5 克（1.5 摩尔）气态光气逐步送入溶剂介质中。用气相色谱和质谱法分析离开冷凝器的气体。未发现微量的碳酰氟，仅发现小于 0.1%（质量）的微量光气。碳酰氟的纯度大于 99%。残留盐分析测得的产率为 98%。

当氟甲酸叔丁基酯的制备完成时，用氮气流除去气体。将第二反应器的物料过滤，并用几毫升四乙二醇二甲基醚清洗滤饼。

用 ^1H NMR 分析发现，生成氟甲酸叔丁基酯的转化率为 100%。

实施例 2: 氟甲酸叔丁基酯的制备

对于这一实施例，使用联合碳化物公司销售的装在钢瓶中处于压力下的最纯的碳酰氟。

将这一钢瓶与上述实施例中第二反应器相同类型的反应器相连，它装有相同特性的有相同数量化合物，以及该法在相同条件下进行。逐渐送入 1 摩尔碳酰氟。

已发现生成氟甲酸叔丁基酯的转化率（通过 ^1H NMR 分析测定的）为 93%。

实施例 3: 氟甲酸叔丁基酯的制备

将 30 克 (0.7 摩尔) 平均直径为 15 微米和比表面为 $0.2 \text{ 米}^2/\text{克}$ 的氯化钠和 76 毫升乙腈装入第一反应器, 并将 11.1 克 (0.15 摩尔) 叔丁醇、11 克 (0.26 摩尔) 与第一反应器中的有相同特性的氯化钠和 25 毫升二甲氧基乙烷装入第二反应器。象上述那样, 通过处于 -30°C 的冷凝器将两个反应器相连。将第一反应器加热到 55°C 至 60°C , 而将第二反应器保持在 20°C 至 25°C 。在 3 小时内, 将 18.5 克 (0.19 摩尔) 光气气体送入反应介质中。当反应完全时, 将氮气流通过反应介质。由第二反应器得到的反应混合物通过有相同特性的氯化钠层过滤。用几毫升二甲氧基乙烷清洗滤饼。从而将氟甲酸叔丁基酯收集在二甲氧基乙烷溶液中。用气相色谱法测定的这一制得的氟甲酸酯的数量为 18 克, 即产率为 100%。将 0.36 克二甲基甲酰胺加到这一溶液中。该溶液可在 0°C 至 5°C 下保存 6 个月。

实施例 4: 氟甲酸叔丁基酯的制备

将 75.6 克 (1.8 摩尔) 平均直径为 12 微米和比表面为 $0.23 \text{ 米}^2/\text{克}$ 的氯化钠和 100 毫升乙腈装入第一反应器。将 22.2 克 (0.3 摩尔) 叔丁醇、14.7 克 (0.35 摩尔) 与第一反应器中相同的氯化钠和 40 毫升四乙二醇二甲基醚装入第二反应器。将第一反应器加热到 80°C , 将冷凝器保持在 -30°C 下以及将第二反应器保持在 5°C 下。在小于 1 小时内, 将 44.6 克 (0.15 摩尔) 在 100 毫升乙腈中的三光气送入第一反应器。让混合物反应 2 小时, 用 ^1H NMR 法分析生成的氟甲酸酯。生成氟甲酸叔丁基酯的转化率为 100%。

在另一试验中, 用等当量的双光气代替三光气。得到的结果相同。

实施例 5: 氟甲酸苄基酯的制备

该法象在实施例 1 中那样进行, 在第一反应器中, 有 168 克 (4 摩尔) 象上述实施例 1 中相同特性的氯化钠粉末和 320 毫升乙腈, 而在第二反应器中, 有 108 克 (1 摩尔) 苄醇、50.5 克 (1.2 摩尔) 有上述相同特性的氯化钠和 150 克二甲氧基乙烷。

送入 120 克光气、第二反应器中得到的悬浮液脱气和过滤以后, 在减压下蒸发除去溶剂, 然后进行分馏。因此收集到 137 克氟甲酸苄基酯

无色液体 (产率 89%), 其特性如下:

沸点: 64℃/4 毫米汞柱,

^1H NMR (CCl_4) δ : 7.42 (s, 5H), 5.25 (s, 2H)

实施例 6: 氟甲酸 1-金刚烷基基酯的制备

该法按上述实施例进行, 使用的氟化钠是相同的, 但在第一反应器中有 84 克 (2 摩尔) 氟化钠和 170 克乙腈, 而在第二反应器中有 76 克 (0.5 摩尔) 1-金刚烷醇、25 克 (0.6 摩尔) 氟化钠和 100 克二甲氧基乙烷。

在送入 62 克光气、第二反应器中制得的悬浮液脱气和过滤以后, 在 45℃ 和 0.1 毫米汞柱下蒸发除去溶剂。因此收集到 90 克氟甲酸 1-金刚烷基酯固体产物 (产率 91%), 有以下特性:

熔点: 32-33℃

IR 谱: 1830 厘米^{-1} 。

实施例 7: 氟甲酸 9-芴基甲基酯 (Fmoc-F) 的制备

该法按实施例 1 进行, 但使用平均直径为 9.5 微米和比表面为 0.25 $\text{米}^2/\text{克}$ 的氟化钠。

第一反应器装有 160 克 (3.8 摩尔) 氟化钠和 310 毫升乙腈, 而第二反应器装有 196 克 (1 摩尔) 99.5% (HPLC) 9-芴基甲醇、50 克 (1.19 摩尔) 氟化钠和 340 克二甲氧基乙烷。在 120 克光气送入第一反应器、第二反应器的物料脱气和过滤以后, 收集到约 570 克浅褐色透明溶液。生成 Fmoc-F (用 ^1H NMR 分析测定的) 的转化率为 100%。

将 200 毫升加热到 50℃ 的 Isopar G 加到 200 克也加热到 50℃ 的上述溶液, 然后将生成的混合物浓缩到 220 毫升, 同时在整个过程中将温度保持在 30℃ 以上。然后仍在 30℃ 以上将这一混合物通过硅藻土过滤, 然后在 30℃ 以上用 50 毫升 Essence G 清洗滤饼。然后将滤液缓慢冷却到 0℃, 将得到的晶体过滤出, 并在 0℃ 下用 Essence G 清洗两次 (100 毫升和 50 毫升)。在 20-30℃ 下干燥以后, 得到 58.5 克熔点为 41℃ 和 Fmoc-F 滴定度大于 99% (用 HPLC 分析测定的) 的白色结晶产物。

实施例 8: 氟甲酸叔丁基酯的制备

该法按实施例 1 进行, 但使用比表面为 0.19 $\text{米}^2/\text{克}$ 和平均直径为 32

微米的氟化钠粉末。

生成氟甲酸叔丁基酯的转化率（用 ^1H NMR 分析测定的）为 67%。

对比例：氟甲酸叔丁基酯的制备

该法按实施例 1 进行，但使用比表面为 $0.09 \text{ 米}^2/\text{克}$ 的氟化钠粉末。

生成氟甲酸叔丁基酯的转化率（用 ^1H NMR 分析测定的）仅为 40%。