

三氟丙酸的合成与应用研究进展

曾纪珺 杜咏梅 张 伟 亢建平 郝志军 王博 马洋博 吕剑*

(西安近代化学研究所, 西安 710065)

摘 要 介绍了三氟丙酸的物理和化学性质, 详细叙述了三氟丙酸的主要合成方法及其在含氟化合物的合成、催化剂、特殊溶剂等领域的应用研究进展。

关键词 三氟丙酸, 性质, 合成方法, 应用

Progress in synthesis and applications of trifluoropropanoic acid

Zeng Jijun Du Yongmei Zhang Wei Kang Jianpin

Hao Zhijun Wang Bo Ma Yangbo Lv Jian

(Xi'an Modern Chemistry Research Institute, Xi'an 710065)

Abstract Physical and chemical properties of trifluoropropanoic acid were introduced. Different preparation methods and application progress in some fields such as synthesis of fluorinated compounds, catalysts and specific solvent were summarized.

Key words trifluoropropanoic acid, property, preparation, application

三氟丙酸及其衍生物, 包括三氟丙醛、三氟丙酸酯和三氟丙醇等是一类新型的含氟精细化学品, 应用相当广泛。它是含氟医药、农药和聚合物合成的重要中间体, 也是一种优良的催化剂, 还是具有特殊用途的高级溶剂。

1 三氟丙酸的性质

三氟丙酸为无色、有毒、有腐蚀的液体, 三氟丙酸能与水和各种有机溶剂互溶, 此外氨基酸、多肽化合物和聚酯类高分子等在三氟丙酸中有很好的溶解性。由于三氟丙酸的 CF_3 基团强吸电子性, 使三氟丙酸呈现较强的酸性, 其酸性与氢氟酸相当^[1]。

三氟丙酸可经氢化锂铝或硼氢化钠还原成三氟丙醛或三氟丙醇, 也可在 Rh/C 催化剂存在下加氢还原为三氟丙醇^[2]。在强碱条件下三氟丙酸的 CF_3 基团不稳定, 易发生水解反应, 因此三氟丙酸无法由三氟丙酸酯在碱性条件下水解而得, 但在酸性条件下水解制备^[3]。三氟丙酸的锂盐在格式试剂存在下可降解成单氟烯酸, 单氟烯酸是一种重要的单氟中间体^[4]。

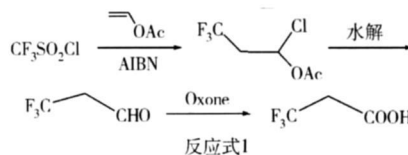
2 三氟丙酸的合成

相关文献报道的合成三氟丙酸的方法较多, 早期报道的有以 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 CF_3CdBr 、四氟化硫或三氟碘甲烷等为起始原料合成, 近些年国外的氟化公司则以 3, 3, 3-三氟-1-氯丙烷 (HCFC-1233zd)、六氟丙烷等为起始原料合成三氟丙酸。

2.1 以 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 为起始原料

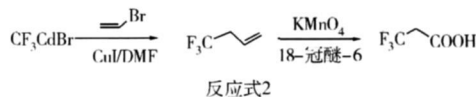
在安息香 (AIBN) 作用下, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 与醋酸乙烯酯反应生成 3, 3, 3-三氟-1-氯乙酸酯, 然后在酸性条件下水解得到三

氟丙醛, 最后三氟丙醛经 Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$) 氧化制得三氟丙酸^[5] (见式 1)。



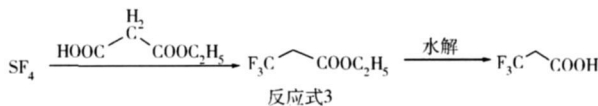
2.2 以 CF_3CdBr 为起始原料

以碘化亚铜为催化剂, 在 DMF 溶剂中, 3-溴-1-丙烯与 CF_3CdBr 反应得到 4, 4, 4-三氟-1-丁烯; 随后 4, 4, 4-三氟-1-丁烯在 18-冠醚-6 存在下经高锰酸钾氧化制得三氟丙酸^[6] (见式 2)。



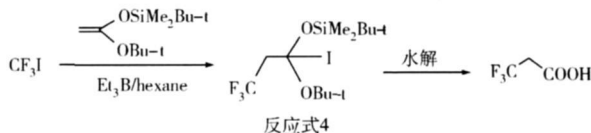
2.3 以四氟化硫为起始原料

四氟化硫和丙二酸单乙酯反应得到三氟丙酸乙酯, 随后三氟丙酸乙酯在酸性条件下水解制得三氟丙酸^[7] (见式 3)。



2.4 以三氟碘甲烷为起始原料

自由基调聚三氟碘甲烷和烯醚得到 1:1 加成物, 随后加成物水解制得三氟丙酸^[8] (见式 4)。



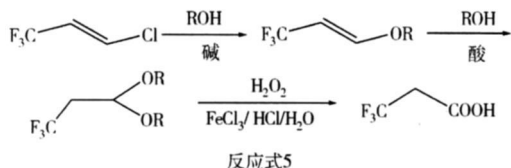
作者简介: 曾纪珺 (1984—), 男, 硕士, 主要研究方向为 ODS 替代品和含氟精细化学品的开发。

联系人: 吕剑。

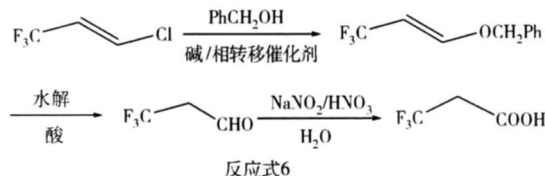
2.5 以 HCFC-1233zd 为起始原料

根据反应工艺的不同,以 HCFC-1233zd 为原料合成三氟丙酸有以下三种合成路线。

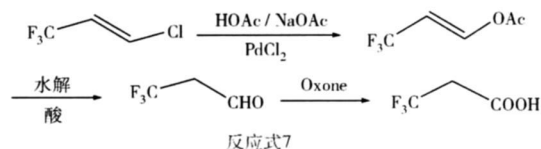
(1)在碱性条件下,HCFC-1233zd 与烷基醇反应生成烯醚,然后在酸性条件下烯醚与烷基醇继续反应生成二缩醛,最后二缩醛在质子酸和路易斯酸存在下,经双氧水氧化制得三氟丙酸^[9](见图 5)。



(2)在碱性条件和相转移催化剂存在下,HCFC-1233zd 与苄醇反应生成烯醚,然后烯醚在酸性条件下水解生成三氟丙醛,最后三氟丙醛经硝酸和亚硝酸钠氧化制得三氟丙酸^[10](见图 6)。

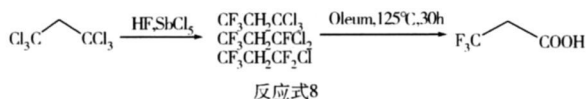


(3)在氯化钯催化下,HCFC-1233zd 与醋酸钠反应生成丙烯基酯,然后丙烯基酯在酸性条件下水解得到三氟丙醛,最后三氟丙醛经 Oxone 氧化制得三氟丙酸^[11](见图 7)。



2.6 以六氟丙烷为起始原料

1,1,1,3,3,3-六氟丙烷经液相氟化得到 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CCl}_2\text{F}$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CClF}_2$ 的混合物,此氟化产物经 Oleum(SO_3 和 H_2SO_4 的混合物)氧化制得三氟丙酸^[12](见图 8)。



3 三氟丙酸的应用

3.1 三氟甲基合成砌块

近年来,由含氟砌块合成含氟化合物有了很大的发展,尤其是含 CF_3 基团的砌块,因其具有强大的亲脂性、重要的生理活性、难以直接氟化获得的特点,因而在含氟砌块中具有特殊的意义。三氟丙酸及其衍生物作为一类新型的二氟甲基合成砌块在含氟化合物的合成研究中成为热点,在含氟医药、农药和聚合物的合成中得到越来越多的应用。

3.1.1 合成蛋白质激酶抑制剂

沃泰克斯药物股份有限公司开发了一类新型的蛋白质激酶抑制剂 2-氨基吡啉衍生物^[13],该类化合物可用于糖尿病、阿尔茨海默氏病、中枢神经系统疾病、癌症等疑难疾病的药物开发。该蛋白质激酶抑制剂在含氮七元环上引入了三氟丙酰

基,增加了药物的理化稳定性、更大的脂溶性以及对靶蛋白激酶的抑制作用。2-氨基吡啉衍生物是一个很有发展前途的蛋白质激酶抑制剂类抗癌药物。

3.1.2 合成血管舒缓激肽 B1 拮抗剂

默克公司开发了新一代的血管舒缓激肽 B1 拮抗剂双苯基环烷烃羧酰胺衍生物^[14],新一代的拮抗剂分子结构中最大特点是在吡啶的 3 号位引入 N-三氟丙酰基,由于三氟甲基基团的引入,使其在生物体内对膜、组织等的穿透能力增强,提高了拮抗剂在生物体中的吸收和传输速度,并对血管舒缓激肽 B1 具有更强的拮抗效果。血管舒缓激肽 B1 拮抗剂可用于治疗由血管舒缓激肽 B1 所介导的一些病理,如:疼痛、炎症、烧伤、水肿、刺痛等。

3.1.3 合成含氟聚合物

三氟丙酸是一种重要的合成含氟聚合物的原料和中间体,氟原子的引入可以改变含氟聚合物的化学、热力学、低表面能等方面的特性,使含氟高聚物在光波导、微电子工业和低能表面活性剂等领域发挥越来越大的作用。例如,US5100751 报道了用三氟丙酸修饰的单体合成一种疏水高电阻树脂,可用于静电摄影的载体溶液^[15]。

3.2 反应催化剂

三氟丙酸是具有较强酸性的有机酸,以三氟丙酸作催化剂可以应用于许多反应,如芳族化合物的烷基化、酰基化、烯烃的聚合和调聚反应等。专利文献报道了在金属锌粉和三氟丙酸的混合催化剂存在下,对主链是苯环的聚合物进行高效的氯甲基化接枝,可进一步合成聚合物阴离子交换膜^[16]。另有专利文献则报道了在三氟丙酸阴离子催化剂存在下,多异氰酸酯的异氰酸酯基团三聚合成聚异氰酸酯,聚异氰酸酯是制备聚氨酯塑料和聚氨酯涂料中非常有用的原材料^[17]。

三氟丙酸也可用于羟基和氨基的官能团保护,由于酰化反应可在温和条件下完成,而生成的酯或酰胺又很容易用水或醇处理而使三氟丙酰基离去,这在碳水化合物和核酸化学研究中有着非常重要的应用。

3.3 特殊溶剂

三氟丙酸具有强大的亲脂性和较强的酸性,能满足某些对亲脂性和酸性都有要求的特殊情况。有专利报道了将三氟丙酸加入到液-质连用色谱的流动相中,提升了色谱对缩氨酸、碱性药物分子分析的兼容性和灵敏性^[18]。还有专利则报道将聚酯聚合物溶解于三氟丙酸中,借助氟的核磁共振可分析聚合物中的乙烯基端的浓度^[19]。

4 结语

目前,我国对含氟羧酸类化合物的开发主要集中于三氟乙酸、三氟乙酸酯和三氟乙醛等^[20],而对于三氟丙酸、三氟丙酸酯和三氟丙醛等新型含三氟甲基羧酸类化合物的研究仍处于空白,制约着我国含氟脂肪族化学品的进一步发展。三氟丙酸及其衍生物主要应用于医药、农药和聚合物领域,作为催化剂和特殊溶剂也已有一定的应用,预计今后其用途将不断扩大。三氟丙酸的合成方法很多,以相对廉价易得的 HCFC-

(下转第 115 页)

间的关系。实验结果表明:温度保持在 -15°C ,溶液质量浓度为6%时,所得高聚物分子量最高。随着分子量的逐渐增大,聚砜酰胺的溶解性变差,玻璃化温度(T_g)、热分解温度(T_d)升高。弹性模量、拉伸强度等力学性能也逐渐增大。

参考文献

- [1] Cassidy P E. Thermally stable polymers[M]. New York: Dekker, 1980.
- [2] Yang H H. Aromatic high-strength fibers [M]. New York: Wiley, 1989.
- [3] Sheng-Huei Hsiao, Yu-Hui Chang. New soluble aromatic polyamides containing ether linkages and laterally attached p-terphenyls[J]. European Polymer Journal, 2004, 40: 1749-1757.
- [4] 王元宏. 阻燃剂化学及应用[M]. 上海: 科学技术文献出版社, 1988.

- [5] Lora J, Soriaro B. Composite membranes of aromatic polyamide; membrane preparation and characterization [J]. Desalination, 1987, 64: 375-386.
- [6] Biware M V, Ghatge N D. Studies in piperazine containing poly(sulphone-amide)s for use in water desalination [J]. Desalination, 1995, 101: 93-100.
- [7] Iborra M L, Lora J. Effect of oxidation agents on reverse osmosis membrane performance to brackish water desalination [J]. Desalination, 1996, (108): 83-89.
- [8] Wing-Hong Chan, Sui Yee. Synthesis and characterization of random poly(amide-sulfonamide)s: 3. Copolymers from two diamino monomers [J]. Polymer, 1995, 33(23): 4503-4508.

收稿日期: 2010-06-12

修稿日期: 2010-07-18

(上接第76页)

1233zd 为原料合成三氟丙酸是其中最具有竞争力的方法。目前国外氟化工巨头如中央硝子公司、苏威公司、霍尼韦尔公司等已将三氟丙酸商品化, 而国内还未见相关报告。因而, 以 HCFC-1233zd 为原料进行三氟丙酸及其衍生物的合成研究具有重要的意义。我国的相关科研机构应充分利用这一有利时机, 深入研究合成三氟丙酸的工艺, 早日实现三氟丙酸的工业化生产。

参考文献

- [1] Henne A L, Fox C J. Ionization constants of fluorinated acids [J]. J Am Chem Soc, 1951, 73: 2323-2325.
- [2] Buyle O, Lorent K, Mathieu V. Process for the manufacture of fluorinated alcohols [P]. EP1820789A1, 2007-8-22.
- [3] Howard M P, Leonard O R, Robert L S, Marion E H. Improved syntheses of ethyl 3,3,3-trifluoropropionate and 3,3,3-trifluoropropionic acid [J]. J Chem Eng Data, 1971, 16 (3): 376-377.
- [4] Ling Xiao, Tomoya Kitazume. Synthesis of some fluorinated acids, ketones and alcohols derived from 3,3,3-trifluoropropionic acid [J]. J Fluorine Chem, 1997, 86: 99-104.
- [5] Wakselman C, Tordeux M. Synthesis of 3,3,3-trifluoropropionic and 4,4,4-trifluoro-2-ketobutyric acids [J]. J Fluorine Chem, 1992, 21: 99-106.
- [6] Bouillon J P, Maliverney C, Merényi R. Trifluoromethylation of aliphatic halogen compounds [J]. J Chem Soc, Perkin Trans, 1991, 9: 2147-2149.
- [7] Munavalli E S, Lewis O, Muller A J. Novel reactions of perfluoro-2-(trifluoromethyl)-propene [J]. J Fluorine Chem, 1993, 63: 253-64.
- [8] Yamanaka H T, Takekawa K, Morita T I. Preparation of novel β -trifluoromethyl vinamidinium salt and its synthetic application to trifluoromethylated heterocycles [J]. Tetrahedron

Lett, 1996, 37: 1829-1832.

- [9] Komata T, Akiba S, Hosoi K, Ogura K. Convenient synthesis of 3,3,3-trifluoropropanoic acid by hydrolytic oxidation of 3,3,3-trifluoropropanal dimethyl acetal [J]. J Fluorine Chem, 2008, 129: 35-39.
- [10] Komata T, Akiba S, Hosoi K, Ogura K. Process for producing 3,3,3-trifluoropropanoic acid [P]. WO 2007052492A1, 2007-05-10.
- [11] Van Der Puy M, Thenappan A. Preparation of fluoroalkyl compounds and their derivatives [P]. US 5777184, 1998-06-07.
- [12] Veronique M, Olivier B, Francine J. Preparation of carboxylic acids [P]. EP 1754697A1, 2007-02-21.
- [13] Jimenze J M, Bemis G, Wang Tiansheng. Kinase Inhibitors [P]. WO 2008094992 A2, 2008-08-07.
- [14] Wood M R, Anthony N J, Bock M G. N-Biphenylmethyl aminocycloalkanecarboxamide derivatives with a substituent on the methyl useful as bradykinin antagonists [P]. WO 2003066577, 2003-08-14.
- [15] Kato E, Ishii K, Ishibashi H. Liquid developing agent for electrostatic photography [P]. US 5100751, 1992-04-31.
- [16] 庄林, 潘婧, 黄爱宾, 等. 一种聚合物阴离子交换膜的制备方法 [P]. CN 101274226, 2008-10-01.
- [17] F. 里齐特. 含亚氨基噁二嗪酮基团的聚异氰酸酯的制备方法 [P]. CN 1757639, 2006-04-12.
- [18] Yamamoto E, Ishihama Y, Asakawa N. LC-MS analytical method and its mobile phase [P]. JP 2004077276, 2004-03-11.
- [19] Spaugh A T. Vinyl ends measuring method [P]. WO 2008097416, 2008-04-16.
- [20] 张在利, 曾子敏, 刘忠文. 三氟乙酸的制备及应用 [J]. 化工新型材料, 2004, 32(9): 44-46.

收稿日期: 2010-04-19

修稿日期: 2010-06-03