

氯磺酸催化合成 α -氯代脂肪酸的 工艺研究

王泽云^{1,3}, 张淑芬¹, 王义友², 齐丽云², 方 云²

- (1. 大连理工大学精细化工系精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116022;
2. 江南大学化学与材料工程学院, 江苏 无锡 214122;
3. 南风化工集团股份有限公司, 山西 运城 044000)

摘要:以长链脂肪酸十二酸为原料, 氧气为自由基捕集剂, 进行氯磺酸催化合成 α -氯代十二酸的千克量级反应工艺优化研究。实验结果表明, 氯磺酸添加量为十二酸质量的 2%、搅拌速度 1 000 r/min、氯气流量 40 L/h、反应温度为 120℃ 时, 反应 3 h 后千克量级反应 α -氯代十二酸产率可达到 96.4%。该工艺有望用于工业生产。

关键词: α -氯代十二酸; 氯磺酸; 氯代反应

中图分类号: TQ225.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)07-0035-03

Synthesis of alpha-chlorination of dodecanoic acid catalyzed by chlorosulfuric acid

WANG Ze-yun^{1,3}, ZHANG Shu-fen¹, WANG Yi-you², QI Li-yun², FANG Yun²

- (1. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012, China;
2. School of Chemical and Material Engineering, Southern Yangtze University, Wuxi 214122, China;
3. Nafine Chemical Industry Group Co., Ltd., Yuncheng 044000, China)

Abstract: The kilogram-scale technique for preparation of alpha-chlorododecanoic acid was studied with dodecanoic acid as the material and oxygen as the radical scavenger, catalyzed by chlorosulfuric acid. A yield of 96.4% of alpha-chloro-fatty acid can be obtained in 3 hours under the following optimized conditions: m (chlorosulphonic acid) : m (dodecanoic acid) = 2%, 1 000 rpm of stirring rate, and 40 L/g of chlorine flux rate at 120℃.

Key words: alpha-chlorododecanoic acid; dodecanoic acid; chlorination

α -卤代脂肪酸是精细化学品合成的重要中间体, 其中溴代脂肪酸由于易于制备而应用较多, 氯代脂肪酸的合成和应用则由于氯代反应活性低而受到限制。单氯代乙酸的合成研究已较为深入且已工业生产, 但长链脂肪酸由于氯代反应活性相对较低, 研究报道相对较少。脂肪酸卤代有自由基取代和酸催化取代 2 种反应机制^[1-7]。脂肪酸发生单氯取代后氯原子与羧基强烈的诱导效应使 α 位碳原子的电子云密度大大降低而赋予 α -氯代脂肪酸极高的化学活性。研究由天然油脂衍生的脂肪酸合成 α -单氯代脂肪酸, 可为合成诸如氨基酸型及甜菜碱型两性表面活性剂等化工产品提供全新的合成思路, 对加快天然油脂资源的利用和开展油脂基绿色化工产品的开发均具有重要的意义。以酸催化长链脂肪酸 α -单氯代反应的反应机理尚有争议^[6-7], 但笔者前

期工作表明, 分子中同时具有酰氯基团和强质子酸供体的氯磺酸具有较高的催化活性和选择性, 但由于这一多相反应的复杂性, 其可行性还有待检验。在千克量级反应规模上, 笔者以氯磺酸为催化剂, 对长链脂肪酸与氯气反应生成 α -单氯代脂肪酸的影响因素进行研究, 优化反应参数。

1 材料与amp;方法

1.1 实验材料及装置

十二酸、氯磺酸, 均为化学纯, 中国医药集团上海化学试剂公司; 氯气 (99%)、氧气 (99%), 常州电化厂。氧气双层玻璃反应釜 RAT-5D, 上海申顺生物科技有限公司; WOV 加热-恒温装置, 上海申顺生物科技有限公司。

反应器为带有气体分布器和机械搅拌装置的恒

收稿日期: 2007-04-25

作者简介: 王泽云 (1970-), 男, 博士生, 高级工程师, 主要研究方向为表面活性剂合成及应用研究, wangzeyun00@126.com, 0359-8967347; 张淑芬 (1960-), 女, 教授, 博士生导师, 长江学者, 主要研究方向为生物质精细化学品开发应用基础研究、精细化工合成新技术, 通讯联系人, 0411-88993621, zhangshf@chem.dlut.edu.cn。

温柱式玻璃反应釜(容量为 1 500 mL),配有外部热油循环自动控温装置,经干燥的氯气和氧气计量混合后由通往底部的玻璃毛细管导入反应器,氯气尾气由 NaOH 溶液吸收。

1.2 合成方法

将约 800 g 十二酸加入反应釜,恒温油浴加热 40℃使十二酸熔化,同时通入氮气保护。按比例缓慢滴加一定量的催化剂氯磺酸(质量为十二酸的 1%~2%),开动搅拌使其与十二酸混合均匀;将油浴温度缓慢加热到相应的反应温度,停止通入氮气。毛细导气管中通入氯气与氧气的混合气体(体积比 2:1)。通过毛细管装置间隔取样,反应既定时间后停止通入氯气和氧气的混合气体,再次通入氮气保护并将体系温度降到室温。

1.3 分析方法

用乙醚和 NaCl 溶液对 α -氯代十二酸的粗产品进行萃取分离,取上层液体旋转蒸发掉乙醚后真空干燥,得到白色晶体。用 WL-1 型显微熔点仪(测定误差 $\pm 0.5^\circ\text{C}$)测定熔点:36.5~37℃。IR(仪器为 FTLA 2000-104 型,ABB,温岭福利分析仪器有限公司): $\nu_{\text{C=O}}$, 1 726 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (90Q 型核磁共振仪,氘代氯仿为溶剂,TMS 外标): $\delta = 4.15(\alpha\text{-H})$,表明所得产品为 α -氯代十二酸。

反应得到的粗产品用适量的乙醚和 NaCl 水溶液萃取(用水洗涤至水层呈现中性),挥发乙醚经甲酯化衍生处理后取上层醚层,运用 GC 进行 α -CDA 含量分析(面积归一化法)。气相色谱仪型号为 FULI 9790,其数据采集及处理系统为 SrAdv 色谱工作站,配备 SE54 毛细管柱色谱柱,FID 检测器。分析条件:进样量 2 μL ,柱温为 200℃,进样和检测器

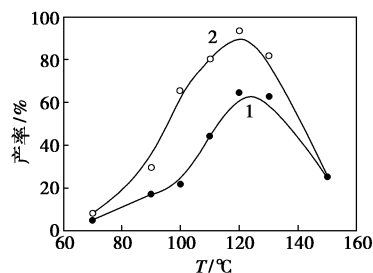
温度均为 280℃,载气(N_2)流量为 35 mL/min。

2 结果与讨论

实验主要考察反应温度、反应时间、氯气流量、氯磺酸加入量和搅拌速度等参数对十二酸 α -氯代反应的影响,筛选能用于放大生产 α -CDA 的工艺参数。考虑 O_2 用量过大会增加氯气逃逸,自由基捕捉剂的用量为:氯气与氧气体积比 2:1。

2.1 反应温度对十二酸 α -氯代反应过程的影响

由图 1 可见,不同反应时间内 α -CDA 产率并不随反应温度升高而单调增加。在 70~160℃ 温度区间内, α -CDA 的产率在 120℃ 时达到峰值,更高的反应温度不利于反应产率的提高。这是由于高温虽然有利于加快反应速度,但对气液相反应体系而言,温度升高也加速了氯气和氧气的逃逸,当后者的影响起主要作用时, α -CDA 的产率下降。



反应时间:1—1.5 h;2—2.5 h

$m(\text{氯磺酸}):m(\text{十二酸})=2\%$,搅拌转速 1 000 r/min,

氯气流量 40 L/h,氧气流量 20 L/h

图 1 反应温度对 α -CDA 产率的影响

2.2 氯磺酸加入量对 α -CDA 产率的影响

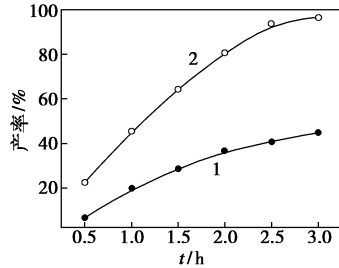
催化剂用量过大会给产品分离提纯带来一系列问题。尽管文献报道 15%^[8]和 6.7%^[7]氯磺酸添加量可得到较高的产率,但不具有工业意义。由图 2

(上接第 34 页)

- [8] Kohn J, Langer R. A new approach to the development of bioerodible polymers for controlled release applications employing naturally occurring amino acids[J]. Polymeric Materials, Science and Engineering, American Chemical Society. 1984, 51: 119-121.
- [9] Kohn J, Langer R. Polymerization reaction involving the side chains of *L*-amino acids[J]. J Am Chem Soc, 1987, 109: 817-820.
- [10] Bourke S L, Kohn J. Polymer derived from the amino acid *L*-tyrosine: Polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol) [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, 55: 447-466.
- [11] Gupta A S, Lopina S T. Synthesis and characterization of *L*-tyrosine based novel polyphosphates for potential biomaterial applications[J]. Polymer, 2004, 45: 4653-4662.

- [12] Gupta A S, Lopina S T. Properties of *L*-tyrosine based polyphosphates pertinent to potential biomaterial application [J]. Polymer, 2005, 46: 2133-2140.
- [13] Cabrele C, Langer M, Beck-Sickinger A G. Amino acids side chain attachment approach and its application to the synthesis of tyrosine-containing cyclic-peptides[J]. J Org Chem, 1999, 64: 4353-4361.
- [14] Cook B, Hill R R, Jeffs G E. Efficient one step synthesis of diastereoisomeric cyclic dipeptides from amino acids: Three diastereoisomers of cyclo-*L*-isoleucyl *L*-*L*-isoleucine[J]. J Chem Soc Perkin Trans, 1992, 10: 1199-1201.
- [15] Pulapura S, Kohn J. Tyrosine-derived polycarbonates: Backbone-modified 'pseudo'-poly(amino acids) designed for biomedical applications [J]. Biopolymers, 1992, 32: 411-417. ■

可见,2%的氯磺酸加入量已经能够满足要求。氯磺酸遇水极易分解,在反应过程中可能会有一定的损耗,导致氯磺酸加入量较小时达不到高产率。



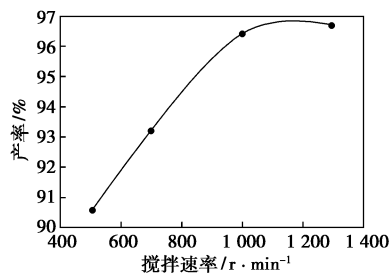
$m(\text{氯磺酸}):m(\text{十二酸}):1-1\%;2-2\%$

搅拌转速 1 000 r/min, 氯气流速 40 L/h, 氧气流量 20 L/h,
反应温度 120℃

图2 氯磺酸加入量对 α -CDA产率的影响

2.3 搅拌转速对 α -CDA产率的影响

氯气是脂肪酸 α -氯代反应中的氯化试剂,增大氯气使用量或通过充分搅拌增加氯气与底物十二酸的接触都有利于反应进行。由图3可以看出,搅拌速度达到1 000 r/min时, α -CDA产率随搅拌速度增大而增加的趋势明显减缓。与1 000 r/min的实验结果相比,1 300 r/min条件下 α -CDA的产率并无大幅提高。所用柱式反应器中搅拌速度达到1 000 r/min时气体已经被分散成极细小的气泡,可以在反应器中维持较长的停留时间。实际生产中考虑能耗因素,可取1 000 r/min的转速。

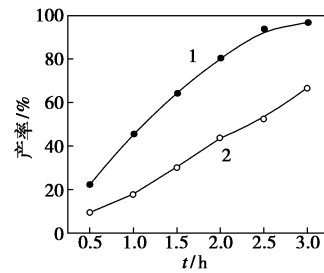


$m(\text{氯磺酸}):m(\text{十二酸})=2\%$, 反应温度 120℃,
氯气流量为 40 L/h, 氧气流量 20 L/h, 反应时间 3 h

图3 搅拌速度对 α -CDA产率的影响

2.4 氯气流量对十二酸 α -氯代反应过程的影响

根据文献报道, α -氯代反应可以在2~3 h达到平衡转化率^[7,8]。笔者设计实验采用30 L/h和40 L/h的氯气流量,结果如图4所示。氯气流量为30 L/h时反应不易得到高产率。氯气流量为40 L/h时,在反应进行2.5 h后 α -CDA产率达到93.5%,3 h最高产率高达96.4%。



氯气流量:1—30 L/h;2—40 L/h, 氧气流量:1—15 L/h;2—20 L/h,
 $m(\text{氯磺酸}):m(\text{十二酸})=2\%$, 搅拌转速 1 000 r/min,
反应温度 120℃

图4 氯气流量对 α -CDA产率的影响

2.5 最优条件下反应产率与转化率实验

在氯磺酸添加量为工业催化剂常规添加量 [$m(\text{氯磺酸}):m(\text{十二酸})=2\%$]、搅拌速度 1 000 r/min, 氯气流量 40 L/h、反应温度 120℃时,反应 3 h 后 α -CDA产率可达到96.4%。在该条件下对反应进行了更长时间的考察,实验结果列于表1。反应 3 h 时,约有2%的十二酸转化为副产物,催化氯代选择性非常高。延长反应时间,副产物逐渐增加而产率略有下降,因此3 h为该反应的适宜反应时间。

表1 最优条件下 α -氯代十二酸的合成

反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0
十二酸转化率/%	22.9	46	65.4	81.7	95.1	98.1	98.2	98.4
α -CDA产率/%	22.4	45.3	64.4	80.5	93.5	96.4	95.8	95.3

参考文献

- [1] Kharasch M S, Brown H C. Chlorinations with sulfuryl chloride: III. (a) The peroxide catalyzed chlorination of aliphatic acid and acid chlorides. (b) The photochemical sulfonation of aliphatic acids[J]. J Am Chem Soc, 1940, 62: 925 - 928.
- [2] Harwood H J. Reactions of the hydrocarbon chain of fatty acids[J]. Chem Rev, 1962, 62: 99 - 154.
- [3] Rodin R L, Gershon H. Photochemical α -chlorination of fatty acid chlorides by thionyl chloride[J]. J Org Chem, 1973, 38: 3919 - 3921.
- [4] Ogata Y, Harada T, Matsuyama K, et al. α -Chlorination of aliphatic acids by molecular chlorine[J]. J Org Chem, 1975, 40: 2960 - 2962.
- [5] Ogata Y, Harada T, Sugimoto T. Formation of ketenes from carboxylic acids in strong acids: Intermediacy of ketenes in the acid-catalyzed α -chlorination of carboxylic acids[J]. Can J Chem, 1977, 55: 1268 - 1271.
- [6] Ogata Y, Adachi K. Monoacyl sulfates as intermediates for α -halogenation of aliphatic acids[J]. J Org Chem, 1982, 47: 1182 - 1184.
- [7] Paatero E, Salmi T, Fageerstor K. Selective synthesis of α -chloroacarbonylic acids[J]. Ind Eng Chem Res, 1992, 31: 2425 - 2437.
- [8] Ogata Y, Sugimoto T, Inaishi M. α -Chlorination of long-chain aliphatic acids[J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1979, 52: 255 - 256. ■