

## 酰氯制备方法综述

信建峰, 马吉海, 张树芬, 陈韶蕊, 李海于

(河北科技大学理学院, 河北 石家庄 050018)

**[摘要]** 酰氯是重要的有机合成中间体, 在合成化学领域起着非常重要的作用。综述了9种制备酰氯的方法, 并对每种方法的应用范围进行了简单的说明。

**[关键词]** 酰氯; 二氯亚砷; 三氯化磷; 五氯化磷; 三光气; 草酰氯

**[中图分类号]** O 623. 64

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1003-5095(2006)11-0016-04

酰氯是一种重要的羧酸衍生物, 在有机合成、药物合成等方面都有着重要的应用, 主要可以发生水解、醇解、氨(胺)解、与有机金属试剂反应、还原反应、 $\alpha$  氢卤化等多种反应。酰氯是最活泼的酰基化试剂, 极限结构的共振杂化体如下式:



这种共振效应稳定了整个分子, 也加强了羰基碳原子与离去基团的键。共振效应是一种稳定效应, 它依赖于成键原子轨道的交盖, 酰氯受这种共振的影响可能是最小的, 因为这种共振需要碳原子的2p轨道与氯原子的3p轨道交盖, 这两种轨道的大小不同, 它们之间的交盖不大, 对Cl来说, 结构(II)的贡献不大, 酰氯由于共振影响而受到的稳定作用是最小的, 因此, 酰氯是最活泼的酰基化试剂<sup>[1]</sup>。在一些羧酸不能进行或进行非常缓慢的反应中将羧酸制成酰氯使反应活性和产率大大提高。

目前, 制备酰氯的方法最常用的SOCl<sub>2</sub>, 三氯化磷, 五氯化磷, 三光气等, 本文对几种方法进行论述。

### 1 二氯亚砷法

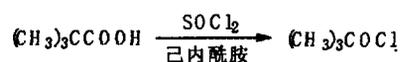
#### 1.1 二氯亚砷在酰氯制备中的应用

脂肪酸(包括饱和脂肪酸)芳香酸, 有机磺酸和取代酸(如氨基酸和卤代酸等)在催化剂存在下均能与氯化亚砷生成酰氯, 催化剂通常使用N,N-二甲苯甲酰胺(DMF)、N,N-二甲苯胺和吡啶等。反应过程中氯化亚砷一般先与催化剂结合, 然后再与羧酸反应生成酰氯。

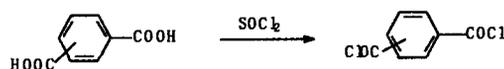
[收稿日期] 2006-09-21

[作者简介] 信建峰(1980-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事有机合成方面的研究。

(1) 三甲基乙酸在己内酰胺催化下与氯化亚砷反应生成三甲基乙酰氯, 产率96%<sup>[2]</sup>。

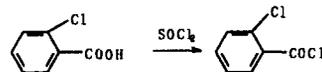


(2) 对(间)苯二甲氯化亚砷和氯化亚砷反应制得对(间)苯二甲酰氯<sup>[3]</sup>。



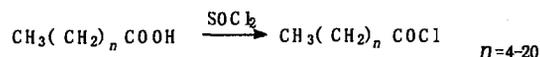
这两种产品主要用于有机合成, 是目前广泛使用的增塑剂对苯二甲酸二异辛酯(DOTP)和邻苯二甲酸二异辛酯的合成原料<sup>[4]</sup>。

(3) 邻氯苯甲酸和氯化亚砷反应生成邻氯苯甲酰氯。



该产品主要用于有机合成以及医药, 染料中间体的合成。

(4) 用丁(庚、辛、癸)酸和氯化亚砷反应制得丁(庚、辛、癸)酰氯, 用十六碳酸和氯化亚砷反应制得十六碳酰氯, 这4种产品常用于医药中间体的合成。



(5) 硬脂酸和氯化亚砷反应制得的硬脂酸酰氯可用于合成护肤品, 双硬脂酸曲酸脂<sup>[5]</sup>和制备造纸工业的中性施胶剂——烷基烯酮二聚体(AKD)<sup>[6]</sup>。

(6) 有机磺酸在催化剂存在下与氯化亚砷反应一般生成磺酰氯<sup>[7]</sup>也可由有机磺酸钠直接与氯化亚砷反应生成磺酰氯<sup>[8]</sup>。

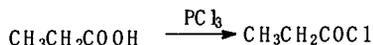
#### 1.2 氯化亚砷在制备酰氯中的优、缺点

利用氯化亚砷制备酰氯反应条件温和, 在室温或稍加热即可反应。产物除酰氯外其他均为气体, 往往不需提纯即可应用, 纯度好, 产率高。如果所生成酰氯

的沸点与氯化亚砷的沸点相近, 与氯化亚砷不宜分离; 另外此方法氯化亚砷用量大, 生产成本高, 且设备腐蚀严重。

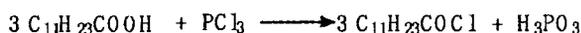
## 2 三氯化磷法<sup>[9]</sup>

(1) 丙酸与三氯化磷反应生成丙酰氯, 反应式如下:



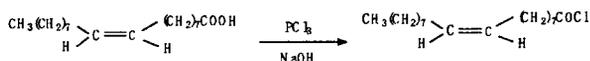
丙酰氯主要用于合成抗癫痫药甲妥因、利胆醇、抗肾上腺素药甲氧胺盐酸盐, 在有机合成中用作丙酰化试剂。

(2) 月桂酸与三氯化磷反应生成月桂酰氯, 反应如下:



本品用于合成过氧化十二酰, 月桂酰基多缩氨基酸钠。

(3) 油酸与三氯化磷反应制得油酰氯, 反应如下:

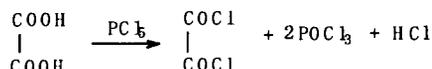


本品主要用于有机合成中间体, 用它可制得净洗剂 LS(C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>NNaO<sub>5</sub>S), 204 洗涤剂。

用三氯化磷制备酰氯时, 适用于制备低沸点酰氯, 因反应中生成的亚磷酸不易挥发, 可方便蒸出酰氯。

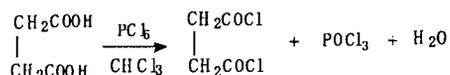
## 3 五氯化磷法<sup>[9]</sup>

(1) 五氯化磷和草酸反应制备草酰氯, 反应如下:



本品在医药方面用作合成抗生素的原料, 还用作甲基丙烯酰异氰酸酯的原料。这种化学品大量用于农药, 医药等方面。

(2) 琥珀酸与五氯化磷作用生成丁二酰氯, 反应如下:



本品用于合成抗癫痫, 抗痉挛类药物氯化琥珀胆碱, 也是合成树脂和塑料的中间体。

五氯化磷适用于制备高沸点酰氯, 以便把 POCl<sub>3</sub> 蒸出而分离。

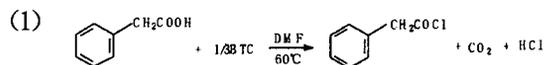
## 4 三光气法

三光气熔点高, 挥发性低, 低毒性, 即使在沸点也仅有少量分解, 在工业上仅把它当一般毒性物质处理<sup>[1]</sup>。它的合成及参加化学反应所需要的条件十分温和, 而且选择性强, 收率高, 使用安全方便, 且易运输储存, 在

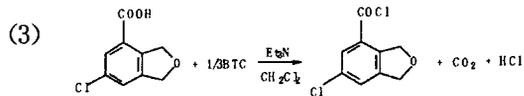
医药、农药、有机化工和高分子材料等方面可完全取代光气或双光气参与相关化学品的合成, 这正在广泛应用。

### 4.1 国际上的应用

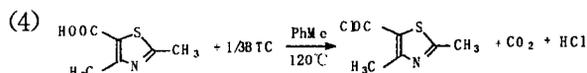
国际上先后共有 5 个羧酸化合物用三光气作氯化剂进行氯化<sup>[12-16]</sup>。



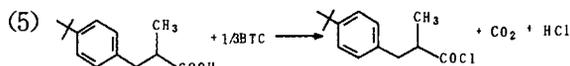
此反应收率为 71%。



此反应收率为 88%。



此反应收率为 88.1%。

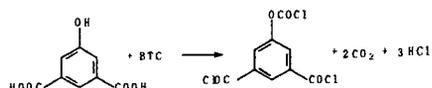


本反应可以用固体光气将其氯化。

### 4.2 国内研究情况

近年来, 在用三光气制备酰氯方面, 国内也有一些报道。

5-羟基异酞酸在复合催化剂作用下与三光气反应, 制备 5-氯甲酰氧基异酞酰氯 (简称 CFIC), 反应如下<sup>[17]</sup>:



此反应收率可达 42.3%, 比 Dupont 和 Hydranantics 公司专利分别提高 9.7% 和 27.7%。

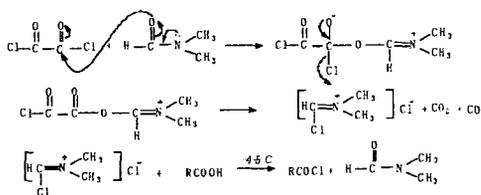
2,3-二羟基-6-羧酸喹啉和三光气反应制备 2,3-二氯喹啉-6-羧酰氯, 产率 80%。反应如下<sup>[18]</sup>:



## 5 草酰氯法<sup>[19]</sup>

草酰氯是一种较为活泼的酰化试剂, 它可以用于酸类, 胺类物质的酰化, 以制备多种农药, 杀菌剂, 医药抗肿瘤剂, X-射线对比剂等。

草酰氯作为酰化试剂, 一般要用 DMF 作催化剂, 其催化机理为<sup>[20]</sup>:



例如反应<sup>[21]</sup>:



此反应收率可达 99%。

## 6 其他制备酰氯的方法

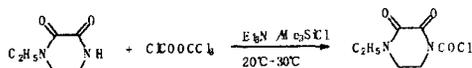
### 6.1 光气法<sup>[22,23]</sup>

光气是一种很好的酰化试剂,用光气制备酰氯产品含量高,收率高。但是光气是剧毒气体,在使用、运输及储存过程中具有很大的危险性。因此,无论是在实验室还是工业生产都避免光气路线。

### 6.2 双光气法

由于光气在生产中的缺点,80 年代开发研制生产双光气(氯甲酸三氯甲酯)可替代光气应用于实验室和工业生产。

如反应<sup>[24]</sup>:

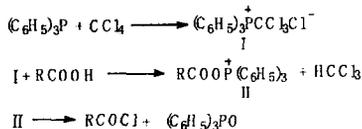


产率可达到 80%。

虽然双光气在运输、储存和使用均较光气方便,安全。其作为一种剧毒,有刺激性气味的液体,其运输、储存仍然具有很大的危险性<sup>[25]</sup>。

### 6.3 四氯化碳法<sup>[26]</sup>

在有关糖类化合物的反应中,往往需要将其制成酰氯,传统的方法往往收率很低。而用四氯化碳和三苯基膦体系制备酰氯却能得到良好的收率,反应历程如下:



从上面的反应可以看出,此反应没有 HCl、SO<sub>2</sub> 等酸性物质生成,所以在一些对酸敏感的化合物中,用此方法效果比较好。

### 6.4 六氯丙酮法<sup>[27]</sup>

近些年来,有关于用六氯丙酮作为酰化剂来制备酰氯的报道。但是只是针对某些特定的反应,用途不是很普遍。

## 7 结束语

酰氯作为一种重要的有机合成中间体,在医药、农药、化工等领域起着非常重要的作用。酰氯的制备方法虽然有些已经得到广泛应用,但是还是不断有新的方法涌现,这将对合成化学的发展起到一定的推动作用。

## 【参 考 文 献】

- [1]许寿昌.有机化学[M].北京:高等教育出版社,1993,334-335.
- [2]刘守信,张红利,李振朝.三甲基乙酰氯制法的研究[J].化学试剂,1995,17(4):209-210.
- [3]程永浩,邹小毛,任雪玲,等.对苯二甲酰氯合成[J].化学试剂,2003,25(2):118.
- [4]韦建国,刘江鹤,刘大壮,等.对苯二甲酸单异辛酯的合成[J].合成化学,2003,(11):455-456.
- [5]蔡宝国,龚钢明,金东元,等.双硬脂酸曲酸酯的制备及应用[J].化学世界,2003,(1):38-39.
- [6]吴才玉,赵夕芳.氯化亚砷合成 AKD 的工业化生产[J].林产化学与工业,2001,(21):17-19.
- [7]王树良,史达清,冯友健.甲基磺酰氯的合成[J].化学世界,1994,(11):588-589.
- [8]Satguru R,McMahon J,Padget J C.On the structure and reaction with pyridine of o-methoxyphenyllead acetates [J].J. Coat. Tech,1994,66(830):47-55.
- [9]徐克勋.精细有机化工原料及中间体手册[M].北京:化学工业出版社,1998.1 292-1 296.
- [10]Heiner Eckert, Barbara. Triphosgene, acry-salliine phosgene substitute[J]. Angew Chem Inr,Engl,1987,26(9):894
- [11]Mayer, A, Magne, H, plantefol, L.Compt.Rend[J],1921,172:136.
- [12]Livus Cotarca, Pietro Delogu, et al. Bis (trichloromethyl) Carbonate in organic stnthesis [J] Synthesis,1996 (5): 553-557.
- [13]Eckert H,Forster, B Angew. Chem[J],1987, (99):922.
- [14]Lefevre. J Chem Educ[J],1990,67:A 278 .
- [15]Gottos M W.WO[P]:9 317 019.
- [16]Kuwazuka J,Kono T,Watanabe S,et al.Y. JP[P]: 05 125 065.
- [17]刘立芳,俞三传,周 勇,等.5- 氯甲酰氧基异肽酰氯的制备[J].精细化工,2005,22(3):227-230.
- [18]吕延文,等.2,3- 二氯喹啉-6- 羧酰氯的制备[J].化学世界,2004,(11):588-589.
- [19]杨凤玲,温金梅,等.羰基二咪唑[J].杭州化工,2003,33(2):7-12.
- [20]钱定权,昔如珍,刘纶祖,等. Wilsmeier 试剂近年来在有机合成中的应用[J].有机化学,2000,20(1):30-43.
- [21]Franlesco. Babuar, vito. Fiandance, Ginsepe. Maribese, AngelaPinni J. Org. Chem[J],2004, (10):326-331.
- [22]徐子成,毛福华,张慧文,等.三氯甲基碳酸酯(三光气)的合成及应用[J].上海化工,1994,19(4):4-6.
- [23]薛 建,莫卫民,孙 楠,等.三光气的性质与制备[J].聊城大学学报(自然科学版),2003.6(4):107-110.
- [24]刘秀兰,等.4- 乙基 -2,3- 双氧哌嗪基 -1- 羧酰氯结晶的制备[J].山西化工,2002,22(1):23-24.
- [25]孙 勇.一种开发价值高的精细化学品—固体三光气[J].氯碱工业,2001,(5):24.
- [26]Lee. J. B . J. Am. Chem. Soc[J],1966, (88): 3 440-3 441.
- [27]G. B. Billenenve, T. H. Chan. Arapid, mild and acid-free procedure for the preparation of acyl chlorides including formyl chloride [J]. Ternahedron Letters, 1997, 38 (37):6 489-6 492.

(下转第 20 页)

mp: 184—186 °C。R<sub>f</sub> = 0.58 (硅胶板, 展开剂乙酸乙酯; DMF 作溶剂) <sup>1</sup>H NMR (300 Mz, DMSO) δ (10<sup>-6</sup>) 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.24 (2 H, q, J=7.2 Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 6.82 (1 H, s, thiazole 5-H), 7.19 (2 H, s, -NH<sub>2</sub>), 11.60 (1 H, s, OH)。

## 2 结果与讨论

文献<sup>[6]</sup>报道, 选用常用的溶剂二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、乙醇等有机溶剂得到产物的收率及纯度均不理想。此次实验, 我们考察了其他溶剂对反应收率的影响。

取 1 mol 乙酰基乙酸乙酯生成的 4-溴代-2-亚硝基乙酰乙酸乙酯(III) 1/2 量反应, 控制温度 25 °C, 考察不同溶剂对反应收率的影响, 实验结果见表 1。

表 1 不同溶剂对反应收率的影响\*

溶剂	溶剂量/mL	化合物(IV)/g	收率/%	产物色泽
DMF/水	300	51.9	48.3	微黄色
甲醇/水	300	60.5	56.2	微黄色
甲醇/DMF	300	43.7	40.6	微黄色
THF/水	300	49.9	46.4	浅黄色
丙酮/水	300	54.1	50.3	黄色

注: 硫脲过量 1.2 倍, 碳酸钠过量 1.2 倍 (以乙酰基乙酸乙酯当量计); 各溶剂体积比均为 1:1; 反应用 TLC 监测。

为了寻找最佳的反应条件, 溶剂选用甲醇与水, 考察实验溶剂的配比对反应收率和质量的影响。取 1 mol 乙酰基乙酸乙酯生成的 4-溴代-2-亚硝基乙酰乙酸乙酯(III) 1/2 量反应, 控制温度 25 °C, 实验结果见表 2。

表 2 溶剂的配比对反应收率的影响

序号	溶剂总体积/mL	甲醇:水 体积比	化合物 (IV)/g	收率 /%	产物 色泽
1	200	1:1	47.3	44	黄色
2	300	1:3	49.5	46	黄色
3	300	1:2	54.4	50.6	浅黄色
4	300	1:1	60.5	56.2	微黄色
5	300	2:1	51.8	48.2	微黄色
6	300	3:1	46.3	43.1	微黄色

注: 硫脲过量 1.2 倍; 碳酸钠过量 1.2 倍 (以乙酰基乙酸乙酯当量计); 反应用 TLC 监测。

## 3 结论

在第三步环合反应中进行了条件优化, 实验结果表明, 选用体积比为 1:1 的甲醇和水混合溶剂来代替二氯甲烷或甲醇等单一溶剂, 反应顺利进行, 收率可达 56.2%, 重现性好, 产品质量高, 结果令人满意。

### [参考文献]

- [1] Fujii, R. Jap. J. Anti[J], 1984: (37): 261.
- [2] Heyles rene (FR), Lutz andre (FR). Novel 3-acetoxymethyl-7-(iminoacetamido)-cephalosporanic acid derivatives[P]. US: 437 620 3, 1983-05-18.
- [3] 傅德才, 周鸿娟. 2-甲氧亚胺基乙酰乙酸乙酯的合成研究[J]. 化学世界, 1997, (2), 88-90.
- [4] 傅德才, 周鸿娟. 氨基脲乙酸生产过程中溴代反应的研究[J]. 化学世界, 1999, (4), 185-186.
- [5] Iwasaki, Fumiaki, Tsucha, Shozo (Tokuyama Corp, Japan). Method for producing 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetic and its derivative[P]. JP: 08 041 041 A2, 1996-07-28.
- [6] 刘志平, 金惠明, 周振国. 去甲氨基脲乙酸乙酯生产新工艺的研究[J]. 上海化工, 22(3), 22-24.

## Research on Synthesis of Thyl(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetate

WANG Yu-huan, BU Xin-li, ZHANG Hui-xin

(Department of Chemical Engineering, Shijiazhuang Vocational and Technology Institute, Shijiazhuang 050081, China)

**Abstract:** Thyl (Z)-2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetate is one of the most important intermediates of the cephalosporins. This paper reports that used a mixture of methyl alcohol and water instead of the single 1,2-dichloromethane and methyl alcohol, the reaction condition was optimized and the total yield is up to 56.2% at about 25 °C. The structure was confirmed by <sup>1</sup>H NMR.

**Key words:** cephalosporin; thyl (Z)-2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetate; cyclic condensation

(上接第 18 页)

## Review of the Methods of Preparing Acyl Chlorides

XIN Jian-feng, MA Ji-hai, ZHANG Shu-fen, CHEN Shao-rui, LI Hai-yu

(Hebei university of science and technology Science of college, Shijiazhuang 050018, China)

**Abstract:** Acyl chlorides are major intermedia in organic synthesis. In organic chemistry field, acyl chlorides play an important role. This article review nine methods of preparing acyl chlorides, and give simple illuminate of the applied area to every method.

**Key words:** acyl chloride; sulfur oxychloride; phosphorus trichloride; phosphorus pentachloride; BTC; oxalyl chloride