

9-芴甲酸的合成工艺研究

薛 飞, 黄 鹏, 李忠铭*

(江汉大学 化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430056)

摘要:以二苯乙醇酸为原料合成9-芴甲酸,探讨了反应时间、反应温度、催化剂的种类和用量、溶剂的种类和用量等因素对产物收率的影响,并对产物进行了红外吸收、HPLC和核磁共振表征。最佳合成条件为:反应时间2.5 h,原料与溶剂的质量比为1:13,原料和催化剂的物质的量的比为1:3,反应温度控制在回流状态下。

关键词:9-芴甲酸;二苯乙醇酸;合成条件

中图分类号:TQ225.121 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2016)-0353-07

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2016.04.011

Synthesis of 9-fluorenicarboxylic Acid

XUE Fei, HUANG Peng, LI Zhongming*

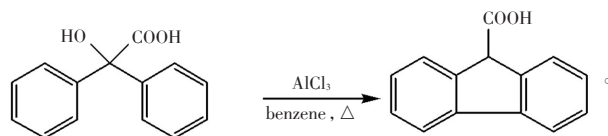
(School of Chemistry and Environmental Engineering, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China)

Abstract: In this paper, with benzoic acid as raw materials, 9-fluorenicarboxylic acid was synthesized. The effects of reaction time, reaction temperature, the type and amount of catalyst, solvent type were studied. The product was characterized by IR, HPLC and NMR. The suitable economical and energy efficient synthesis conditions were as follows: the reaction time 2.5 h, the quality ratio of raw material and solvent with 1:13, the molar ratio of raw material and catalyst with 1:3, the reaction temperature was controlled at reflux.

Keywords: 9-fluorenicarboxylic acid; benzoic acid; synthesis conditions

9-芴甲酸是一种白色至类白色结晶,熔点为228~231℃,闪点为230℃,不溶于水。作为一种重要的化工原料,9-芴甲酸广泛应用于有机合成和染料、油漆、医药、树脂、杀虫剂及分子生物学领域,因此工业化生产9-芴甲酸的意义重大^[1-2]。

根据原料分类,9-芴甲酸的合成方法主要有3种:以二苯乙醇酸为原料^[3-5]、以芴为原料^[6-9]和以9-溴芴为原料^[10]。以芴为原料制备9-芴甲酸,反应条件苛刻,不适合大规模生产;以9-溴芴为原料制备9-芴甲酸,原料9-溴芴价格昂贵,成本太高,不适合工业化生产。本研究探讨以二苯乙醇酸为原料制备9-芴甲酸,其合成线路如下:



首先做单因素实验探讨了反应时间、反应温度、催化剂种类和用量、溶剂的种类和用量等因素对产

收稿日期:2015-12-10

作者简介:薛 飞(1990—),男,硕士生,研究方向:医药中间体的研制与开发。

*通讯作者:李忠铭(1959—),女,教授,硕士生导师,研究方向:医药中间体的合成与开发。E-mail:lizhongm@jhu.edu.cn

物收率的影响,然后在单因素实验的基础上做正交实验探讨了最佳合成条件,并对产物进行了红外吸收、HPLC和核磁共振表征。

1 实验

1.1 试剂与仪器

浓盐酸,分析纯,信阳市化学试剂厂;二苯乙醇酸、 AlCl_3 ,合作企业;苯、碳酸钠、乙腈,分析纯,国药集团化学试剂有限公司。

TEMSOR27型傅里叶变换红外光谱仪,Bruker公司;Avance 400型(400 MHz)核磁共振仪,Bruker公司;DF-101T型集热式恒温加热磁力搅拌器,上海东玺制冷仪器设备有限公司;VD170U/P680型高效液相色谱仪(HPLC Pump/TCC100),UDionex公司;RV10型旋转蒸发仪,IKA公司。

1.2 实验方法

1.2.1 预处理 向装有温度计和冷凝器的三口烧瓶中加入适量的二苯乙醇酸、溶剂和催化剂,随后加入磁力搅拌子,开启搅拌,常温下搅拌10 min。

1.2.2 反应 加热上述预处理的混合物直到开始回流,保持回流2~3 h,在这期间,溶液颜色由最初的黄色变成深红色。

1.2.3 后处理 停止加热,向三口烧瓶中加入一定量的蒸馏水,然后冷却,直至烧瓶中有大量白色固体产生。随后加热蒸馏回收苯,将溶液趁热过滤,得到9-芴甲酸粗产品。将9-芴甲酸粗产品加入到已经配制好的浓度为10 wt%的热碳酸钠溶液中,搅拌,冷却后进行抽滤。把滤液倒入到烧杯中,滴加浓盐酸调pH至2~3后抽滤、干燥,得到符合产品要求的9-芴甲酸白色产品。

1.3 仪器分析

1.3.1 红外吸收光谱 将合成的样品与KBr按照1:200的比例进行研磨后压片,然后检测其红外吸收光谱,波谱范围 $4\ 000\sim 600\text{cm}^{-1}$ 。

1.3.2 HPLC纯度检测 采用Nucleosil5 C₁₈(4 mm×200 mm)色谱柱,在柱温25℃、波长266 nm条件下进行检测,进样量20 μL,测定时间20 min。流动相为乙腈:过氯酸盐液体为2:1;流速1.0 mL/min。

过氯酸盐液体:取过氯酸钠-水合物14.0 g溶于1 000 mL水中,用过氯酸调pH值到3。

配制二苯乙醇酸、9-芴甲酸的标准溶液,浓度均为0.05 mg/mL,进行HPLC检测^[11]。

1.3.3 核磁共振 为了确定实验合成的目标产物,称取12~15 mg合成产物,加入40 μL DMSO溶解,用Bruker Avance 400型(400 MHz)核磁共振仪测定,化学位移为δ ppm,以TMS为内标,进行了¹HNMR、¹³CNMR检测。

1.4 产品收率

产品收率按下式计算:

$$\text{产品收率} = \frac{W_2 \times M_1}{W_1 \times M_2} \times 100\%$$

式中, W_1 、 W_2 分别为原料、产物的质量,g; M_1 、 M_2 分别为原料、产物的相对分子质量,g/mol。

2 结果与讨论

2.1 单因素实验

2.1.1 工艺条件的选择 1)催化剂种类和用量。经分析,本实验遵循Friedel-Crafts反应机制,该反应是原料在强路易斯酸做催化剂的条件下进行的。常见的Lewis催化剂有 AlCl_3 、 FeCl_3 、浓硫酸、 H_3PO_4 、 BF_3 、HF等,在以苯为溶剂,反应温度为80℃(回流),反应时间为3 h的条件下,分别用浓硫酸、 FeCl_3 和 AlCl_3 作催化剂进行了实验,实验结果见表1。随后,以苯为溶剂,反应温度为80℃,反应时间为3 h,分别用不同量的 AlCl_3 作为催化剂进行了实验,实验结果见表2。

浓硫酸和 FeCl_3 作为催化剂的实验未得到相应的产物, AlCl_3 作催化剂成功得到了产品,因此后继实验研究选择了最常用的傅-克反应催化剂 AlCl_3 作催化剂。催化剂的用量多少明显影响产率,故将催化

剂的用量作为后续正交实验的因素。

表1 催化剂种类不同的影响

Tab. 1 Effects of different types of catalysts

实验序号	时间/h	溶剂苯/mL	催化剂种类	温度/℃	产品/g
1	3	90	浓硫酸	80	无
2	3	90	FeCl ₃	80	无
3	3	90	AlCl ₃	80	4.722 4

表2 催化剂用量不同的影响

Tab. 2 Effects of different amount of catalyst

实验序号	时间/h	溶剂苯/mL	催化剂 AlCl ₃ /g	温度/℃	产品/g
4	3	90	10	80	4.827 1
5	3	90	11.15	80	4.180 1
6	3	90	9	80	4.016 2

2)溶剂种类和用量。在 AlCl₃作催化剂,反应时间为3 h,回流温度反应的条件下,分别用傅-克反应溶剂二氯甲烷、二氯乙烷和苯做了实验,实验结果见表3。随后,在 AlCl₃作催化剂,反应时间为3 h,回流温度反应的条件下,分别用不同量的苯作溶剂进行了实验,实验结果见表4。

表3 溶剂种类不同的影响

Tab. 3 Effects of different kind of solvents

实验序号	时间/h	溶剂苯种类	催化剂 AlCl ₃ /g	温度/℃	产品/g
7	3	二氯甲烷	10	80	无
8	3	二氯乙烷	10	80	无
9	3	苯	10	80	4.838 5

表4 溶剂用量不同的影响

Tab. 4 Effects of different amounts of solvents

实验序号	时间/h	溶剂苯/mL	催化剂 AlCl ₃ /g	温度/℃	产品/g
10	3	90	10	80	4.724 7
11	3	80	10	80	4.237 3
12	3	70	10	80	2.968 5

二氯甲烷和二氯乙烷作溶剂的相关实验都未能得到9-芴甲酸产品,只有苯作溶剂的实验得到了9-芴甲酸产品,因此,后继实验研究选择以苯作溶剂。溶剂用量的多少明显影响反应产率,故溶剂的用量作为后继正交实验的一个因素。

3)反应温度。以苯作溶剂,AlCl₃作催化剂,反应时间为3 h,在不同的反应温度下进行了相关实验,实验结果见表5。

表5 反应温度不同的影响

Tab. 5 Effects of different reaction temperature

实验序号	时间/h	溶剂苯/mL	催化剂 AlCl ₃ /g	温度/℃	产品/g
13	3	90	10	80	4.792 9
14	3	90	10	70	3.164 8
15	3	90	10	60	2.331 3

实验结果表明,在不同的反应温度下反应,产率有明显的差别,在回流温度下反应产率最高。原因可能是回流条件下原料和催化剂混合接触更充分,反应速度更快,故后继实验均在回流状态下进行。

4)反应时间。以苯作溶剂, AlCl_3 作催化剂,在回流的条件下,完成了不同反应时间的相关实验,结果见表6。

表6 反应时间不同的影响
Tab. 6 Effects of different reaction time

实验序号	时间/h	溶剂/mL	催化剂/g	温度/°C	产品/g
16	2	90	10	80	3.224 7
17	3	90	10	80	4.837 3
18	4	90	10	80	4.868 5

实验结果表明,反应时间为2 h的反应产率最低,3 h和4 h的反应产率相当,反应时间对收率有一定的影响,故将反应时间定为一个工艺条件考察指标,3 h定为适宜优反应时间。

2.2 正交实验

在单因素实验基础上,以反应时间、溶剂用量、催化剂的用量为考察因素,设计了3因素3水平正交实验,正交实验的因素与水平见表7。采用 $L_9(3^3)$ 正交表安排实验,实验结果见表8。

表7 正交试验的因素与水平
Tab. 7 Factors and levels of orthogonal experiment

水平	因素		
	A(反应时间/h)	B(溶剂用量/质量比)	C(催化剂的用量/物质的量的比)
1	2.5	1:11	1:2.5
2	3.0	1:13	1:3.0
3	3.5	1:15	1:3.5

表8 正交实验结果与分析
Tab. 8 Results and analysis of orthogonal experiment

实验序号	A	B	C	收率/%
1	1	1	1	78.4
2	1	2	2	92.8
3	1	3	3	93.1
4	2	1	2	80.5
5	2	2	3	84.2
6	2	3	1	80.4
7	3	1	3	65.6
8	3	2	1	88.1
9	3	3	2	92.4
T_1	88.1	74.8	82.3	
T_2	81.7	88.4	88.6	
T_3	82.0	88.6	81.0	
R	6.4	13.8	7.6	

由表7与表8可知:从收率指标来看,各因素影响效果的顺序为:溶剂的用量>催化剂的用量>反应时间。适宜组合条件是:反应时间2.5 h、原料和溶剂的质量比为1:15、原料和催化剂的摩尔比为1:3。这是由于催化剂微溶于苯,溶剂量太少,催化剂不能发挥最大的催化效果;催化剂量少,反应不能完全进行,影响产率,故适量的溶剂和催化剂配比是最佳的选择。

从经济效益上考虑,溶剂用量质量比1:13的产率比1:15的产率仅低0.2%,产率相当的情况下,减少溶剂的用量既可以减少成本,又能减少后续回收苯过程的时间,故最佳的溶剂用量是1:13。以此条件进行了验证实验,实验结果表明适宜合成条件是:反应时间2.5 h、原料和溶剂的质量比为1:13、原料和催化剂的物质的量的比为1:3。

2.3 产物表征

2.3.1 红外光谱分析 由图1可知,在 $1\ 698\ \text{cm}^{-1}$ 处为 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动, $1\ 169$ 、 $1\ 189\ \text{cm}^{-1}$ 处吸收峰为饱和 $\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动, $2\ 500\sim 3\ 300\ \text{cm}^{-1}$ 峰形宽为羧酸氢键, $3\ 023\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰为苯环上 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动, $1\ 448$ 、 $1\ 478$ 和 $1\ 606\ \text{cm}^{-1}$ 处吸收峰为苯环 $\text{C}-\text{C}$ 的骨架伸缩振动,其不饱和度大于8,在 $1\ 450\sim 1\ 600\ \text{cm}^{-1}$ 处无多余峰,考虑双苯环对称结构,在 $735\ \text{cm}^{-1}$ 处为强单峰,说明是苯环上的邻二取代,与9-芴甲酸的结构相符。

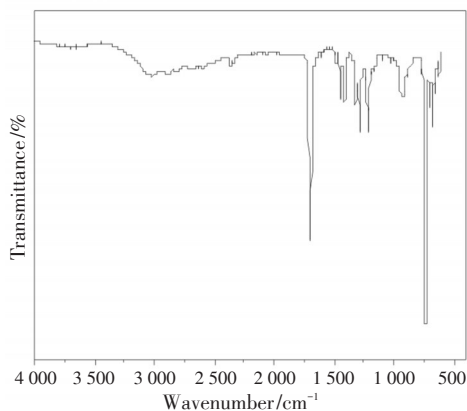


图1 产物的红外吸收光谱图

Fig. 1 IR spectrum of the product

2.3.2 HPLC分析 二苯乙醇酸和9-芴甲酸的HPLC谱图分别见图2和图3。

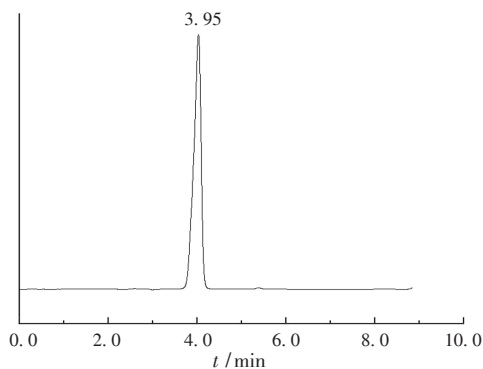


图2 原料二苯乙醇酸的HPLC谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of benzilic acid

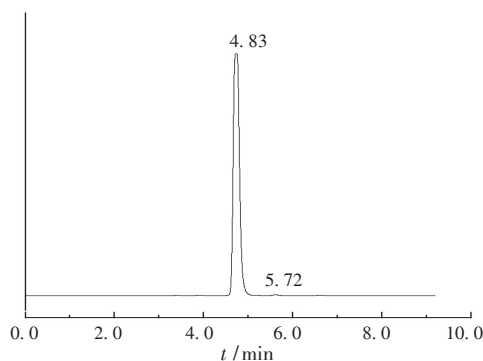
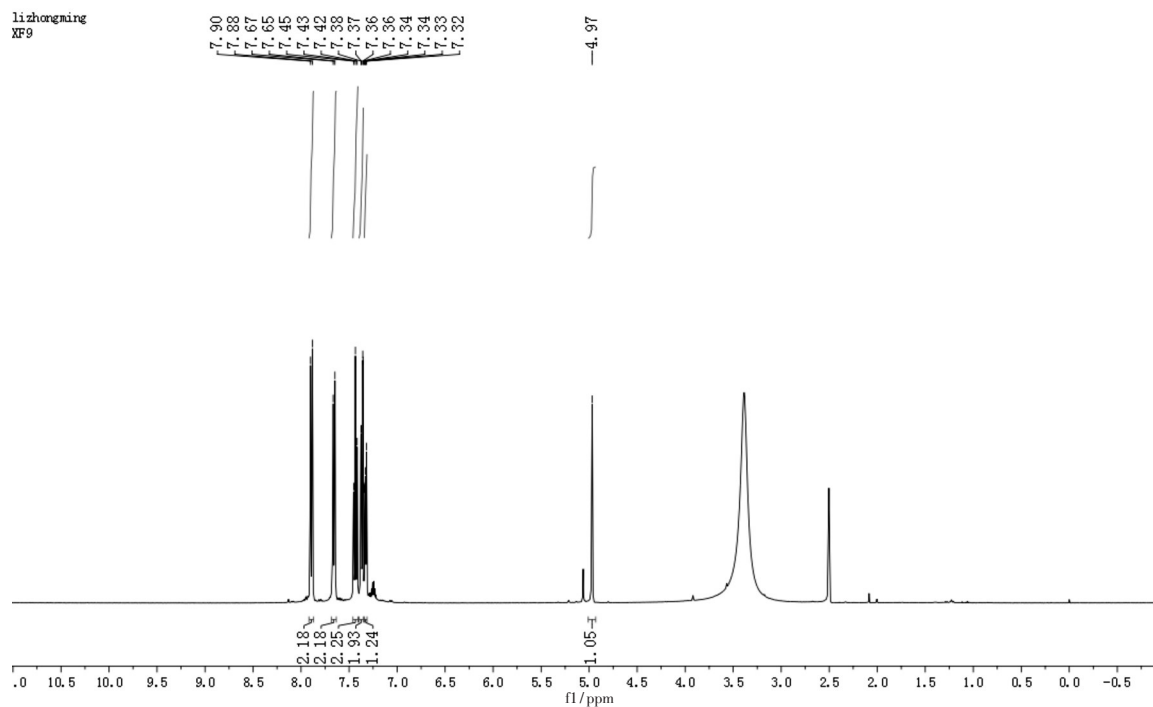


图3 9-芴甲酸产品的HPLC谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of 9-fluorenicarboxylic acid

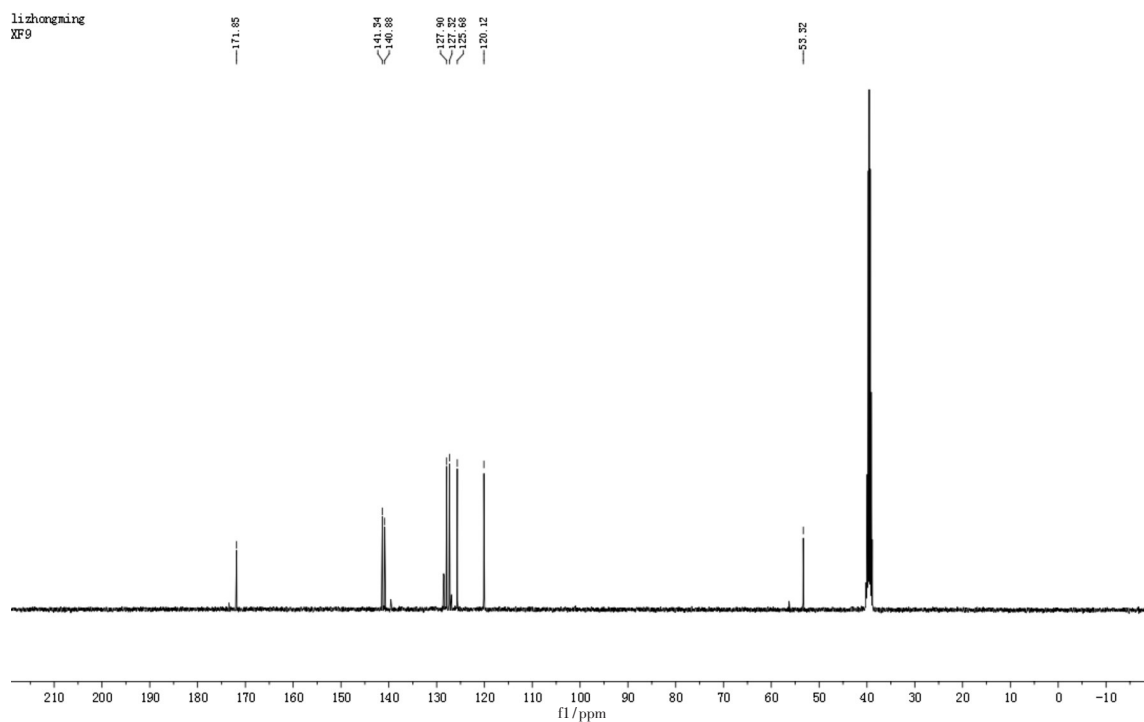
由峰面积归一法得到9-芴甲酸产品的纯度为98.4%,符合9-芴甲酸由峰面积归一法得到产品纯度大于97%的工业产品要求。

2.2.3 核磁共振分析 见图4、图5。



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89(d, $J = 7.5$ Hz, 2H)、7.66(d, $J = 7.4$ Hz, 2H)、7.43(t, $J = 7.4$ Hz, 2H)、7.37(dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 2H)、7.33(dd, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 1H)、4.97(s, 1H)。

图4 产物的核磁共振氢谱图

Fig. 4 ^1H NMR spectrum of the product

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 171.85、141.34、140.88、127.90、127.32、125.68、120.12、53.32。

图5 产物的核磁共振碳谱图

Fig. 5 ^{13}C NMR spectrum of the product

通过 ^1H NMR可以看到该化合物中有8个明显的芳氢以及一个羧基氢,从氢原子的个数来看是符

合目标化合物个数的。 ^{13}C NMR又给出了该化合物的碳原子的个数,一共有8个碳原子,其中有7个 sp^2 碳以及一个 sp^3 碳,也是高度符合的目标产物的碳原子个数的。

3 结论

(1)通过单因素实验可知,引入Lewis催化剂浓硫酸、 FeCl_3 和傅-克反应常用溶剂二氯甲烷、二氯乙烷均未成功得到产物,选用Lewis催化剂 AlCl_3 和溶剂苯更适合;反应时间、反应温度、催化剂的用量和溶剂的用量等因素均对反应产率有一定的影响。

(2)通过正交实验得到适宜合成条件为:反应时间2.5 h,原料和溶剂的质量比为1:13,原料和催化剂的物质的量的比为1:3,反应温度控制在回流状态下(80℃左右)。

(3)通过红外光谱图和核磁共振图分析,产物结构与9-芴甲酸结构相符,所得产物是9-芴甲酸产品;通过HPLC纯度分析,产品纯度符合9-芴甲酸的工业产品要求。

参考文献(References)

- [1] 薛飞,代飞,黄鹏,等. 9-芴甲酸的合成研究进展[J]. 山东化工, 2015, 44(1): 78-80.
- [2] 徐景坤, 张革, 文阳平, 等. 一种检测 Fe^{3+} 的聚(9-芴甲酸)荧光分子传感器的制备方法[P]. 中国: CN103196881A, 2013-07-10.
- [3] HENRY J R. 9-fluorenicarboxylic Acid[J]. Organic Syntheses, 1953, 3: 37.
- [4] HENRY J R. 9-fluorenicarboxylic Acid[J]. Organic Syntheses, 1963, 4: 482.
- [5] OHWADA T, SHUDO K. Reaction of diphenylmethyl cations in a strong acid. participation of carbocationic with positive charge substantially delocalized over the aromatic rings[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110: 1862-1870.
- [6] FONSLET J, ITSENKO O, KOZIOROWSKI J. Indirect measurement of specific activity of CO_2 and the effects of target volume fractionation[C]. 14th International Workshop on Targetry and Target Chemistry AIP Conf Proc. 2012, 1509: 190-193.
- [7] 傅志伟, 贺宝元, 崔涛文. 9-芴甲酸的制备方法[P]. 中国: CN102108049, 2011-06-29.
- [8] 刘传玉, 赵强, 于振, 等. 芴空气相催化氧化制备9-芴酮的研究[J]. 化学工程师, 2013(7): 11-14.
- [9] 闫哲, 李效军. 芴的9位羟甲基化反应产物的影响因素[J]. 应用化学, 2014(5): 524-528.
- [10] THIERRY L, ARKAITZ CO, RUBEN M. Ni-catalyzed direct carbonylation of benzyl halides with CO_2 [J]. J Am Chem Soc, 2013, 135: 1221-1224.
- [11] 代飞, 黄鹏, 薛飞, 等. 二苯甲酮合成工艺条件的研究[J]. 化学与生物工程, 2014, 31(1): 67-70.

(责任编辑:叶冰)