

# Microwave Synthesis of 2-Fluoropropionic Acid from 2-Chloropropionic Acid and Energy Barrier Calculation of the Transition State

Bowen Yang<sup>1</sup>, Zhigang Zhao<sup>1</sup>, Kaiyuan Shao<sup>2</sup>, Wenxiang Hu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Chemistry and Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: \*huwx66@163.com

Received: Sep. 2<sup>nd</sup>, 2017; accepted: Sep. 21<sup>st</sup>, 2017; published: Sep. 28<sup>th</sup>, 2017

## Abstract

Many fluorine-containing drugs have a strong physiological activity. 2-Fluoropropionic acid is an optically active small molecule organic acid and has important biological significance in the synthesis of some drugs and in the modification of drug structure. Since the yield of the target product is low in the conventional method of synthesizing the fluoro-compound and which is not easily purified. Therefore, this paper reported that through microwave catalytic synthesis means to improve the original synthesis, improve the process and the yield of the target product. At the same time, the mechanism of microwave reaction is discussed.

## Keywords

2-Fluoropropionic Acid, Microwave Radiation, Transition State, Steering Polarization, Orientation Factor

## 2-氯丙酸微波合成2-氟丙酸及过渡态能垒计算

杨博文<sup>1</sup>, 赵志刚<sup>1</sup>, 邵开元<sup>2</sup>, 胡文祥<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西南民族大学化学与环境保护工程学院, 四川 成都

<sup>2</sup>北京神剑天军医学科学院华北祥鹤微波化学联合实验室, 北京

Email: \*huwx66@163.com

收稿日期: 2017年9月2日; 录用日期: 2017年9月21日; 发布日期: 2017年9月28日

## 摘要

许多含氟药物具有较强的生理活性。2-氟丙酸是一种具有光学活性的小分子有机酸, 且在合成一些药物

\*通讯作者。

文章引用: 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 39-44. DOI: 10.12677/mc.2017.11008

以及在药物结构修饰中有着重要的生物学意义。用传统方法合成氟代化合物得到目标产物产率较低，且不易纯化。故本文通过微波催化合成方法，改进原始合成方式，改进工艺，提高目标产物的产率。同时，进行了微波反应机理的探讨。

## 关键词

2-氟丙酸，微波辐射，过渡态，转向极化，取向因子

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

氟是自然界中含量丰富的元素之一，在生命科学中，氟是极为重要的元素，含氟有机药物具有较强的生理活性。由于含有一个手性碳原子，2-氟丙酸是一种具有光学活性的小分子有机酸，所以在合成一些药物的结构修饰中有着重要的生物学意义。然而，含氟有机化合物的制备一直是化学合成中的难点之一。常用的方法有以下三种：1) 直接氟化；2) 重氮化氟化法；3) 卤化物氟取代反应。直接氟化法，即利用氟与有机化合物进行自由基反应，或者用氟化氢电解氟化反应，然而氟取代的位置难以确定，且氟是剧毒物质，对人体伤害大。即使得到氟代化合物也为外消旋体；重氮化氟化法，即有机化合物在相应的位置上含氨基，通过重氮化反应在氟离子存在下分解获得氟化物，本实验方法一般用氟化氢吡啶液，毒性较高，腐蚀性大，需要用特制聚四氟乙烯的反应器，一般产率很低，且必须在较低的温度下进行。得到的氟代化合物也是外消旋体；卤化物氟取代法，即在相应的位置上除氟元素外的其它卤素或其它易离去基团，用氟原子取代这些原子或基团，是一种较为经济的方法，而常规的卤化物氟取代反应较为困难。虽然利用超声波可以获得较高的产率，但反应时间较长，长时间大功率下的超声器所发出的刺耳噪声对实验者的健康有一定影响[1] [2] [3]。

本文利用微波催化反应进行卤化物氟取代法，以期缩短反应时间、获得较高产率，降低合成成本。同时，探讨了本实验的微波反应机理，进行过渡态基态能量和产物、反应物的能量计算，为利用微波反应进行卤化物氟代提供理论参考。

## 2. 实验部分

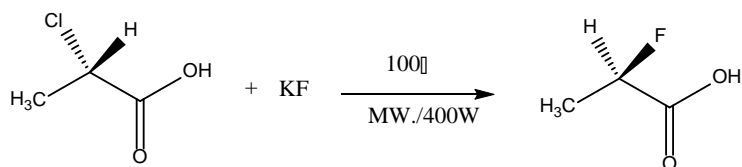
### 2.1. 仪器与材料

微波反应器：XH-300UL 型微波超声紫外合成仪(北京祥鹤科技发展有限公司)。

台式计算机：3.30 GHz, windows7/64 位操作系统。

S-(-)-2-氯丙酸(97%)和无水 KF 均为分析纯(上海晶纯生化科技股份有限公司)。

### 2.2. 反应式



### 2.3. 过渡态量子化学计算

过渡态结构优化:

计算软件: gaussian 09w/GaussView 5.0 软件

计算方法: 基态/密度泛函(DFT)/Opt + Freq(结构优化+频率)

基组: B3LYP/6311g\*\*(2d,2p)

电荷: -1

介质 PCM: 水

经频率分析, 有 1 个虚频。

过渡态能垒量子化学计算:

B3LYP/6311g\*\*(2d,2p)

电荷: -1

介质模型: PCM = 水

内禀反应坐标法 IRC: Both directions 双向

MaxPoints = 10

关键词: IRC = CalcFC, TS

### 2.4. 合成实验

#### 2.4.1. 常规热反应实验

在外接温度计、回流冷凝管的 500 ml 的三口瓶中, 将 232 g (4 mol) 的氟化钾溶于 180 ml (10 mol) 水中, 磁力搅拌下至氟化钾完全溶解。待反应体系不再放热后, 缓缓加入 21.6 g (0.2 mol) 的 S(-)-2-氯丙酸。加热至内温升至  $t = 70, 80, 90, 100^{\circ}\text{C}$ , 4 h 后趁热取出反应液, 倾倒入烧杯中, 梯度冷却至  $5^{\circ}\text{C}$  左右。过滤, 滤液用浓盐酸酸化至体系为酸性。酸化过程中若有固体析出。则二次过滤。滤液用乙酸乙酯萃取 5~6 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥过夜。过滤后, 滤液蒸馏, 乙酸乙酯蒸干后, 残余液减压蒸馏, 收集  $110^{\circ}\text{C}$  以下的粗产物。将粗产物常压重蒸, 收集  $140^{\circ}\text{C}\sim 155^{\circ}\text{C}$  的微黄色刺激性液体。

反应温度  $70^{\circ}\text{C}$ , 产率接近 0; 反应温度  $80^{\circ}\text{C}$ , 得到痕量产物; 反应温度  $90^{\circ}\text{C}$ , 得产物 4.2g, 产率 23%; 反应温度  $100^{\circ}\text{C}$ , 得产物 13.6g, 产率 74%。

$\delta_{\text{H}}$ : OH: 11.10 ppm, 单峰; CH: 4.97~5.20 ppm, 8 重峰;  $\text{CH}_3$ : 1.60~1.70 ppm, 4 重峰。

比旋光度:  $[\alpha]_{25\text{D}} = +1.75$  (C=5, EA)

#### 2.4.2. 微波辐射反应实验

微波参数设置功率: 400 W, 温度:  $t = 70, 80, 90, 100^{\circ}\text{C}$ , 反应时间: 1 h。

反应物和溶剂比率 S(-)-2-氯丙酸: 氟化钾: 水 = 1:20:50。

在 500 ml 的三口瓶中, 将 232 g (4 mol) 的氟化钾溶于 180 ml (10 mol) 水中, 磁力搅拌下至氟化钾完全溶解。待反应体系不再放热后, 缓缓加入 21.6 g (0.2 mol) 的 S(-)-2-氯丙酸。之后, 将三口瓶置于微波反应器中, 连接回流冷凝管、带有聚四氟乙烯套管的热电偶温度计, 启动磁力搅拌器, 按设定的微波参数开启“开始”按钮, 此时显示屏显示功率、反应温度及时间等数据。1 h 后趁热取出反应液, 倾倒入烧杯中, 置于室内缓慢放热后, 再置于冰箱至  $5^{\circ}\text{C}$  左右。过滤, 滤液用浓盐酸酸化至体系为酸性。酸化过程中若有固体析出。则二次过滤, 合并滤液。滤液用乙酸乙酯萃取 5~6 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥过夜。过滤后, 滤液常压蒸馏, 乙酸乙酯蒸干后; 残余液减压蒸馏, 获得浅黄色液体产物。将粗产物常压重蒸, 收集  $140^{\circ}\text{C}\sim 155^{\circ}\text{C}$  的微黄色刺激性液体。

反应温度 70℃, 产率接近 0; 反应温度 80℃, 得产物 3.3g, 产率 18%; 反应温度 90℃, 得产物 10g, 54%; 反应温度 100℃, 得产物 17g, 产率 92% (反应温度和产率情况见表 1)。

$\delta_{\text{H}}$ : OH: 11.10 ppm, 单峰; CH: 4.97~5.20 ppm, 8 重峰; CH<sub>3</sub>: 1.60~1.70 ppm, 4 重峰。

比旋光度:  $[\alpha]_{25\text{D}} = +1.75$  (C=5,EA)

### 3. 结果与讨论

本文研究的化学反应, 是一种卤素之间取代反应, 属于经典的 S<sub>N</sub>2 取代反应。从过渡态计算获得: 当氟离子靠近 2-氯丙酸时, 反应物起始能量为 -519595 KCal/Mol, 过渡态能量为 -519589 KCal/Mol, 产物的能量为 -519606 KCal/Mol (见图 1)。反应物与过渡态的能垒  $\Delta E = 6$  KCal/Mol, 即 25.116 KJ/Mol, 而过渡态与产物的能垒则为  $\Delta E = 16$  KCal/Mol, 即 66.976 KJ/Mol (见图 2)。2-氟丙酸中 C-Cl 键长为 1.836704 Å, 而 2-氯丙酸中 C-F 键长为 1.350000 Å, 过渡态中, C-F 键的键长为 1.506490 Å, C-Cl 键的键长为 2.756271 Å, 显然, C-Cl 键易于断裂。

化学合成实验结果如表 1。

从上述实验结果表明, 氟化钾与 2-氯丙酸反应, 微波辐射下反应速率增加了 5 倍。反应温度需在 80℃ 以上, 这大约是活化分子越过能垒所需最低温度。

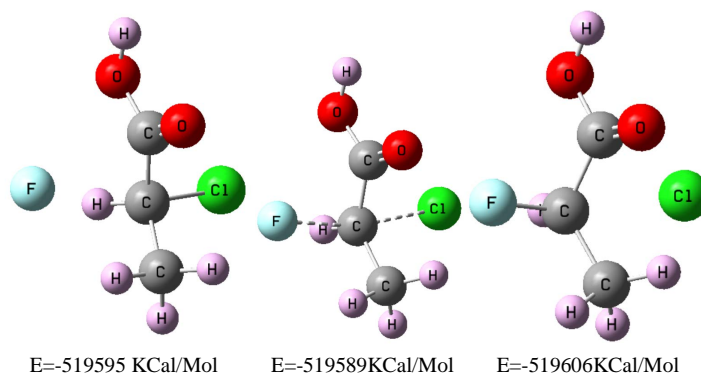
本实验采用水作为溶剂, 并且是以 50 倍于 2-氯乙酸的比率, 这是考虑到 KF 的溶解性和反应需要提供足够量的氟离子浓度。通常情况下, 活化能小于 40 KJ/Mol, 其反应速率很快; 活化能大于 120 KJ/Mol, 其反应速率很慢。但是, 水作为溶剂不利于 S<sub>N</sub>2 反应, 且 KF 在水相中与水产生结合能(KF·2H<sub>2</sub>O), 更加

**Table 1.** Fluorine substitution reaction with conventional thermal reaction and microwave irradiation under different temperature conditions

**表 1.** 不同温度条件下常规热反应和微波辐射下的氟取代反应情况

实验号	温度	常规热反应		微波辐射	
		反应时间	产率	反应时间	产率
1	70 °C	5 h	0	1 h	0
2	80 °C	5 h	痕量*	1 h	18%
3	90 °C	5 h	23%	1 h	54%
4	100 °C	5 h	74%	1 h	92%

\*注: 痕量表示, 仅以产物与 2-氯丙酸标样、2-氯丙酸同时进行 TLC 分析中看到产物的样点, 未能获得蒸馏产品。



**Figure 1.** Molecular structures of reactants, transition states, product and energy

**图 1.** 反应物、过渡态、产物分子结构图及能量

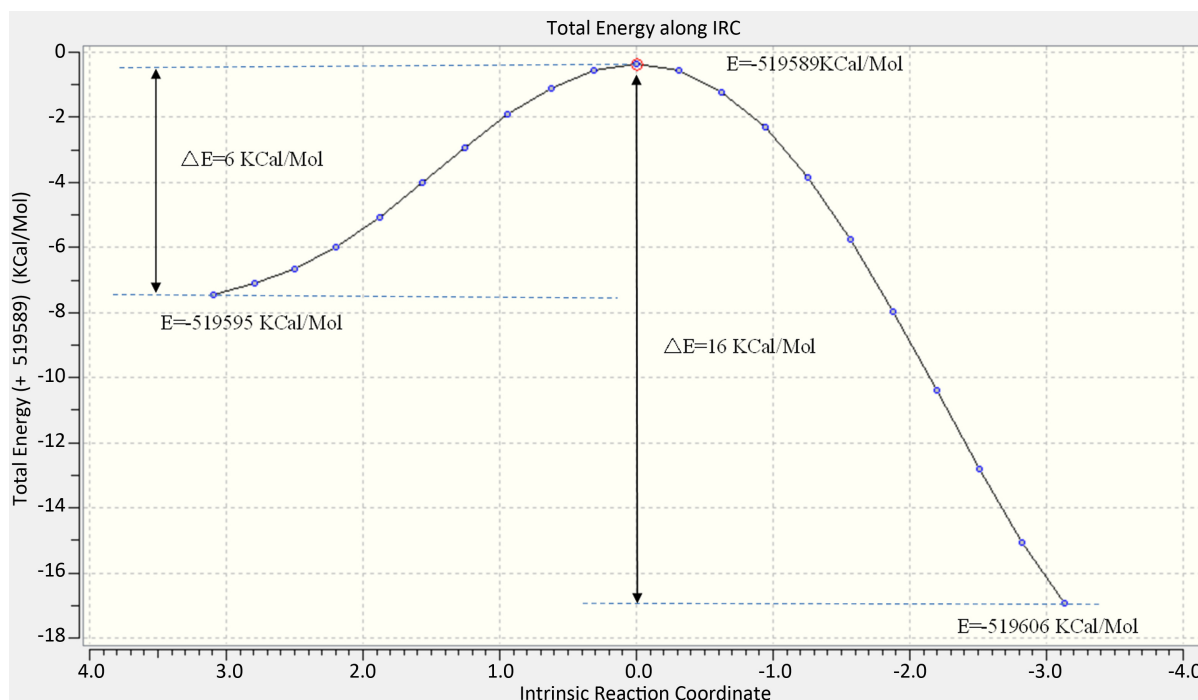


Figure 2. Energy changes with fluorine reaction process

图 2. 氟代反应过程能量变化情况

对 F 作为亲核试剂不利，所以对于活化能仅 25.116 KJ/Mol，常规热反应需要较长的时间，而微波辐射可以快速地破坏 KF 水的结合能。

SN2 反应动力学认为， $v = k[\text{RX}][\text{Nu}^-]$ ，取代反应的反应速率取决于反应物的浓度和速率常数 K。按照阿伦尼乌斯公式， $k = A \exp(-E_a/RT)$ ，A 为指前因子(频率因子)， $E_a$  为表观活化能，R 摩尔气体常量，T 为热力学温度。在常规热效应化学反应中，若没有催化剂，当反应物浓度一定时，反应速率仅反应温度 T 和频率因子 A 有关。微波化学反应确实能将反应速率提高数倍甚至于几千倍，如果微波反应仅是热效应而没有改变活化能，当反应温度一定时，那么微波反应就取决于频率因子 A，而频率因子  $A = p z$ ，即取向因子和碰撞频率因子的乘积。

一般认为，微波发生器产生交变电场，可以使极性分子(偶极矩不为零的分子)随外电场变化而摆动并产生热效应，又因为分子本身的热运动和相邻分子之间的相互作用，使分子随电场变化而摆动的规则受到了阻碍，这样就产生了类似于摩擦的效应，一部分能量转化为分子热能，造成分子运动的加剧，增加了分子间的碰撞频率，即加大了碰撞频率因子 z 值，分子的高速旋转和振动使分子处于亚稳态，这有利于分子进一步电离或处于反应的准备状态，因此被加热物质的温度在很短的时间内得以迅速升高，造成了过渡态中易离去基团化学键的断裂。但是，更重要的方面，微波辐射能够增加取向因子 p 值。在经典的热效应体系内，极性介质的偶极子由于受到热运动的影响，在各方向上的分布几率是相等的，故对整个体系来讲，宏观的偶极矩为零。但是微波作为一种高频震荡的电磁场，极性分子在微波电磁场的作用下发生转向极化，使得极性分子具有沿着电场力方向排列的倾向，从而使得分子的自由转动受到束缚，从而偶极子产生取向作用。但是偶极子的转向极化过程有一弛豫时间，使得其更大范围内被亲核试剂进攻。又因为微波辐射是高频振荡，故这个弛豫过程一直存在，亲核攻击的有效性大大增加。

对于上述反应体系，2-氯丙酸分子的偶极子按照电场力方向取向，当 F 撞上 2-氯丙酸分子的偶极子正极，或者 2-氯丙酸分子的偶极子正极撞上 F 时，亲核试剂与底物分子的活性位点(2-C 原子)碰撞的几率

大为增加,当达到一定能量(大于或等于活化能)时,就形成了有效碰撞。另外,转向极化后的偶极子位能最低,但体系的宏观偶极矩不为零,故而获得额外的内能。这一系列综合效果加速了氟代反应的进程。

故微波反应具有加热速度快,热能利用率高,节省能源,反应灵敏,便于自动化控制,微波加热温度均匀,表里一致,甚至还可以产生一些有利的物理或化学作用。

#### 4. 结论

有机化合物的氟化反应通常较为困难。微波法合成 2-氟丙酸,比常规的热反应法和超声波法更具优势,缩短了反应时间、提高了产率,改善了反应环境,降低了反应成本。

本文通过不同温度下常规热反应和微波辐射反应的比较,2-氯丙酸在微波条件下形成 2-氟丙酸的氟代反应,反应机理没有改变,且为  $SN_2$  反应。

#### 参考文献 (References)

- [1] Banks, J.W. and O'Hagan, D. (2000) The Enzymatic Resolution of An  $\alpha$ -Fluoroamide by An Acylase. *Journal of Fluorine Chemistry*, **102**, 235-238.
- [2] Olivier, B. and Michael, D. (2014) Method for Preparing A Fluorinated Organic Compound. US Patent No. 2014148603 (A1).
- [3] 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 刘明, 胡文祥. 超声波法制备 2-氟丙酸[J]. 有机化学研究, 2014(2): 43-46.

#### 期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [mc@hanspub.org](mailto:mc@hanspub.org)