

2-(3-苯甲酰基苯基)丙腈的合成研究

郁 敏

(江苏省高新技术创业服务中心, 南京 210006)

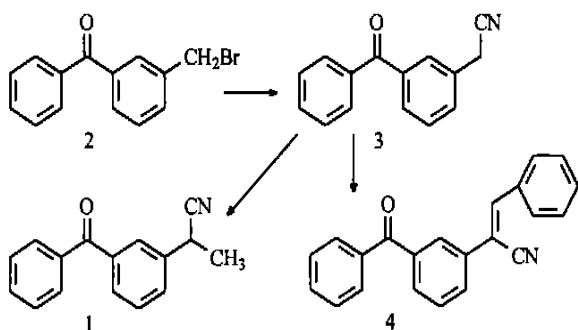
摘 要 目的: 进行 2-(3-苯甲酰基苯基)丙腈的合成研究, 提高收率, 降低二甲基副产物比例。方法: 采用相转移催化法以硫酸二甲酯为甲基化剂进行 α -甲基化反应, 并采用适当的后处理方法。结果: 反应主要控制在单甲基化阶段, 且通过适当的后处理方法, 可得产物含量较高的固体纯品。结论: 相转移催化剂能有效控制反应在单甲基化阶段, 且合适的后处理方法也能一定程度提高产品质量。

关键词 2-(3-苯甲酰基苯基)丙腈; 相转移催化; 单甲基化

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2001)03-0185-02

2-(3-苯甲酰基苯基)丙腈(2-(3-benzoylphenyl)propionitrile, **1**)是合成酮基布洛芬的重要中间体。文献^[1]是以 2-苯甲酰基苯乙腈为原料, 以各种甲基化剂进行反应(例如 CH_3I 和 CH_3Cl 等), 产物中常混有一定量的二甲基产物。文献^[1]是以硫酸二甲酯为甲基化剂, 但需较长时间反应合成 2-(3-苯甲酰基苯基)丙腈, 且产物往往亦为单甲基和二甲基混合物(80:20), 为粘稠油状物, 不易析晶。二甲基产物带入最终产物酮基布洛芬中难以除去, 这直接影响酮基布洛芬的收率和质量。我们采用相转移催化法, 使反应控制在单取代反应, 通过适当的后处理方法, 可得固体纯品。

Scheme 1



我们对 α -甲基化反应中甲基化试剂和后处理方法从理论上进行了探讨。硫酸二甲酯较卤甲烷作为甲基化试剂更为理想, 首先硫酸二甲酯碳烃化反应

比卤代烷活性低; 其次, 硫酸二甲酯在进行烃化反应时较卤甲烷的位阻大, 形成二甲基化产物的机率小; 而且, 卤甲烷沸点低, 反应难以控制。于是我们选择了硫酸二甲酯作甲基化试剂对 α 位甲基化反应进行了摸索。为了使反应易于进行, 我们采用相转移催化剂催化, 并对四丁基氯化铵^[3]和三乙基苄基氯化铵^[3,4]较常用的两种催化剂进行了比较, 其结果显示以四丁基氯化铵的催化效果好。经正交试验对反应时间、反应温度以及原料(**3**)和硫酸二甲酯投料比例进行了优化, 结果发现, 采用四丁基氯化铵作催化剂, 自制(**3**)粗品和硫酸二甲酯摩尔比为 1:1.1, 温度在 $28 \sim 35^\circ\text{C}$, 反应时间在 3 h 内, 反应产物以单甲基化产物为主, 但产物仍为油状物。

然后对后处理方法进行了研究。TLC 表明油状产物以单甲基产物为主, 但含有少量原料(**2**)、原料(**3**)、产物 **1** 以及少量二甲基副产物。我们设想利用溶解度差异原理得到结晶固体产物, 尽管进行了反复摸索, 仍不能得到满意的结果。我们推测可能产物熔点较低, 且与其它物质结构类似难以分离, 故呈油状。于是设法改变杂质成分, 我们利用杂质具有活性亚甲基结构, 易于和醛缩合的原理, 采用苯甲醛与未反应原料(**3**)反应生成副产物(**4**), 然后利用溶解度差异原理, 对结晶溶剂进行了大量探索, 最后找到了合适溶剂, 得到固体纯品, 无需重

结晶, 含量可达 98%。同时从母液中分出一副产物(4), 该产物未见文献报道。根据苯乙腈与苯甲醛反应生成 2-苯基苯丙烯腈推断, 该副产物为 2-(3-苯甲酰基苯基)苯丙烯腈, 结构经 MS 和 ^1H NMR 确证。

实验部分

2-(3-苯甲酰基)苯基丙腈的制备(1)

将硫酸二甲酯 139 g (1.1 mol) 滴加入腈化物(3) 221 g (1 mol)、四丁基氯化铵 3.2 g (0.01 mol) 以及 50% 氢氧化钠 480 g (6 mol) 的混合液中, 控制温度在 28 ~ 35 °C, 100 min 滴完, 再反应 3 h。滴加少量苯甲醛终止反应。冷却, 水层用二氯甲烷提取, 合并二氯甲烷, 稀盐酸洗涤, 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得棕黄色油状物, 溶于氯仿中, 冷却, 少量析晶(4), 弃之。蒸去溶剂, 再溶于氯仿中, 冷却, 析晶, 得白色晶体, 无需重结晶含量达 98%, 收率 90%, mp 50 ~ 52 °C。 ^1H NMR (δ CDCl_3):

1.7 (3H, d, CH_3), 4.1 (1H, q, CH), 7.57 ~ 8.11 (9H, m, ArH)。

副产物(4), mp 93 ~ 95 °C (文献未报道)。

2-(3-苯甲酰基)苯基苯丙烯腈 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}$, MW 309, ^1H NMR (90 MHz, δ CDCl_3): 1.54 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 7.41 ~ 8.10 (14H, m, ArH)。MS (EI, m/z): 309 (M), 232, 204, 177, 105 (base peak), 77, 51。

参考文献

- [1] 日本公开特许. 76-115452 411.
- [2] 黄志新 (Huang ZX), 张 炯 (Zhang J), 王 栓 (Wang S). α -甲基苯乙腈制法改进. 精细化工, 1990, 1(1): 43
- [3] 陈芬儿 (Chen FE), 张文文 (Zhang WW), 董恩莲 (Dong EL). 酮基布洛芬的改进合成法. 中国医药工业杂志 (*Chin J Pharm*), 1992, 23(1): 290-292
- [4] Makosza M, Jonczyk A. Phase-transfer alkylation of nitriles: α -phenylbutyronitrile. *Org. Synth.* 1975, 55: 91-95

Improved Synthesis of 2-(3-benzoylphenyl) propionitrile

YU Min

Jiangsu Provincial High & New Tech Innovation Centre, Nanjing 210006

Abstract 2-(3-benzoylphenyl)propionitrile which is an important intermediate of ketoprofen was synthesized through phase-transfer catalytic by four steps, involving Friedel-Crafts reaction, bromination and cyanation. Pure compound was obtained, and the content of crystal was about 98%. **AIM** The content of 2-(3-benzoylphenyl)propionitrile was improved. **METHODS** Phase-transfer catalytic methylation and suitable method of aftertreatment were used. **RESULTS** The yield and content was both improved. **CONCLUSION** Phase-transfer catalytic methylation was the best method, and suitable method of aftertreatment was essential.

Key words 2-(3-benzoylphenyl) propionitrile; Phase-transfer catalytic; Methylation