

3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈的合成研究

郑土才, 吾国强

(浙江工业大学浙西分校化学与制药工程系, 浙江 衢州 324000)

摘要:以3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛和盐酸羟胺为原料,分别在甲酸、乙酸和*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中一步反应合成了3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈。以DMF为溶剂的反应效果最好,最佳条件下收率达90%以上,粗品含量98%以上。

关键词:3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛;3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈;盐酸羟胺;*N,N*-二甲基甲酰胺;合成

中图分类号:TQ226.61

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2010)03-0044-02

A study on synthesis of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitrile

ZHENG Tu-cai, WU Guo-qiang

(Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Zhejiang West Branch, Zhejiang University of Technology, Quzhou 324000, China)

Abstract: A one-pot synthesis of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitrile from 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyde and hydroxyamine hydrochloride in solvents such as formic acid, acetic acid, and *N,N*-dimethylformamide (DMF) is studied. The yields are optimal if in DMF, and the optimization of reaction conditions is carried out. Under such optimum conditions the yield of the nitrile can be 93%, with purity of above 98%, which are determined by HPLC.

Key words: 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyde; 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitrile; hydroxyamine hydrochloride; *N,N*-dimethylformamide; synthesis

3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈,又称2,6-二甲基-4-氰基苯酚,是合成新型抗艾滋病药物依曲维林(etravirine, TMC-125)^[1-3]和抗鼻病毒抗肠病毒药物普来可那利(pleconaril)^[4-6]的重要中间体。文献报道3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈的合成方法主要有2种:一是2,6-二甲基苯酚经对位溴化和氰化亚铜氰化的两步法^[5-6],该路线溴化收率85%,氰化收率经改进后仍仅有63%,存在收率低、腐蚀严重、氰化亚铜剧毒等缺点;二是2,6-二甲基苯酚经对位甲酰化制得醛、醛的肟化和脱水的三步法^[4,7]。醛的制备一般采用2,6-二甲基苯酚与三氟醋酸和六次甲基四胺反应的Duff法^[8],或无水氢氟酸和三氟化硼催化的羰基化法^[9],也有在CuCl₂·2,9-二甲基邻菲罗啉和甲醇钠的共催化下,2,4,6-三甲基苯酚的对位甲基选择性氧化为醛的报道^[10]。目前3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈国内已有生产。芳香醛转化为芳香腈有多种合成方法^[11-19],其中醛与盐酸羟胺在适当溶剂中回流的方法具有操作简单、物耗能耗少、收率高的优点。笔者研究了3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛与盐酸羟胺在甲酸、冰乙酸和二甲基甲酰胺

(DMF)3种溶剂中一步回流合成3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈的工艺。

1 实验部分

1.1 主要原料与仪器

甲酸、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、氢氧化钠,分析纯;3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛(纯度>99%)、盐酸羟胺(纯度>98.5%)、冰乙酸(纯度>99%)、无水乙醇(纯度>99.5%)等,工业品。层析硅胶GF₂₅₄薄板(涤纶片基,台州市路桥四甲生化塑料厂),在254 nm下观察或碘熏显色。上海市安亭电子仪器厂ZF-2型三用紫外仪;北京泰克仪器有限公司XT-4双目显微熔点测定仪,温度计未经校正;大连依利特p230+uv230高效液相色谱仪(HPLC);Bruker公司ARX-500核磁共振(NMR)仪。

1.2 实验步骤

1.2.1 3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈的合成

在干燥洁净的500 mL三口烧瓶中加入24.0 g (0.16 mol)3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛、13.5 g (0.194 mol)盐酸羟胺,装上电动搅拌器、温度计和

收稿日期:2009-11-30

基金项目:浙江工业大学浙西分校科研启动经费资助项目

作者简介:郑土才(1965-),男,博士,讲师,主要研究方向为绿色有机合成与催化,有机精细氟化工,tczheng2004@yahoo.com.cn;吾国强(1963-),男,硕士,教授,主要研究方向为有机合成和功能材料。

球形回流冷凝管,量取 80 mL DMF 加入反应瓶中,搅拌并加热升温至 105℃,保温 6 h 后薄层色谱[展开剂为石油醚(90~120℃)/乙酸乙酯体积比 9:1]显示原料(3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛)斑点基本消失后停止加热。冷却至 80℃ 以下,良好搅拌下将反应液慢慢倾入 800 mL 冷水中,析出小颗粒固体产物,次日抽滤,水洗数次,于 80℃ 烘至恒重,得粗品 21.5 g,产率 91.4%,熔点 122.0~125.5℃^[4],HPLC 含量 98.3%。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 2.32(s,6H,2个CH₃); 5.47(s,1H,Ph-OH,D₂O 交换消失); 7.30(s,2H,苯环氢)。

1.2.2 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛肟的合成

在干燥洁净的 500 mL 三口烧瓶中加入 22.0 g (0.147 mol) 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛、15.5 g (0.223 mol) 盐酸羟胺、无水乙醇 80 mL,适当升温溶解,搅拌下加入氢氧化钠 9.0 g (0.225 mol) 溶于 20 mL 水的溶液。升温至回流,保温 5 h 后停止加热,稍冷后慢慢倾入 800 mL 冷水中,析出颗粒状产物,次日抽滤,水洗数次,于 80℃ 烘至恒重,得粗品 23.0 g,产率 95.0%,熔点 170.0~172.5℃。以无水乙醇和水重结晶得精品 21.2 g,收率 92%,熔点 171.5~173.0℃,HPLC 含量 97.7%。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 2.30(s,6H,2个CH₃); 5.58(s,1H,Ph-OH,D₂O 交换消失); 7.33(s,2H,苯环氢); 8.10(s,1H,醛肟氢); 10.02(bs,1H,=N-OH)。将经干燥的 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛肟用醋酐脱水得到的产物与上述一步法所得产物一致。

2 结果与讨论

先考察了在甲酸、乙酸和 DMF 3 种溶剂中 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛与盐酸羟胺一步腈化合成 3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈的反应,所得收率、熔点等数据见表 1(3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛用量为 24.0 g)。采用 DMF 作溶剂一步法合成 3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈所得产率明显高于采用甲酸或冰乙酸作溶剂用所得产率。此外,无论采用何种溶剂,醛与羟胺的配比高于 1:1.2 没有明显提高收率。

通过以上分析,对 DMF 作溶剂的反应条件进行优化,以醛与羟胺的配比、溶剂用量、反应温度为 3 因素,进行 3 因素 3 水平的正交实验,结果见表 2。表明采用 DMF 为溶剂时,在原料配比为 1:1.2,溶剂用量为 80 mL,温度 105℃ 的最佳条件下产率为 93.5%,是相对最高的。而在原料配比为 1:1.1 时,产物收率明显下降。一般反应温度为 120℃ 的条件

表 1 甲酸、乙酸和 DMF 中 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛一步腈化的结果

序号	溶剂	醛/羟胺 摩尔比	溶剂用 量/mL	产率/ %	熔点/℃
1	甲酸	1:1.3	80	63.8	122.0~126.0
2	甲酸	1:1.5	100	64.7	122.0~125.5
3	甲酸	1:1.2	70	63.5	122.5~126.0
4	冰乙酸	1:1.2	100	70.2	122.5~126.0
5	冰乙酸	1:1.3	80	75.0	122.0~126.5
6	冰乙酸	1:1.5	100	75.4	123.0~126.5
7	DMF	1:1.3	100	91.4	122.0~125.5
8	DMF	1:1.2	80	92.4	123.0~126.5
9	DMF	1:1.5	100	91.0	122.5~126.5

下,特别是溶剂用量少的情况,产品颜色明显偏深。总结以上,笔者认为反应的最佳条件为:醛与羟胺摩尔配比 1:1.2,溶剂用量为 80 mL,温度 105℃ 为最佳条件,如此条件在 DMF 中反应 5 h,粗品收率为 93.5%,所得产物的熔点在 122.0~128.0℃,和文献[4]接近,而且收率稳定。

表 2 DMF 中 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛一步腈化反应的条件优化结果

序号	配比	溶剂用量/mL	温度/℃	产率/%	熔点/℃
1	1:1.1	80	90	78.6	122.5~126.0
2	1:1.1	120	105	81.5	122.5~126.0
3	1:1.1	160	120	80.3	122.5~126.5
4	1:1.2	80	105	93.5	122.5~125.5
5	1:1.2	120	120	92.3	122.5~126.0
6	1:1.2	160	90	90.1	122.0~125.5
7	1:1.3	80	120	92.8	122.5~125.5
8	1:1.3	120	90	91.5	123.0~126.0
9	1:1.3	160	105	91.7	123.0~126.5

参考文献

- [1] 姚鹏,官平. Etravirine [J]. 中国药物化学杂志,2008,18(4):318.
- [2] 朱骏杰,曹江营,展鹏,等. 新一代非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂进展[J]. 中国新药杂志,2009,18(3):206-212.
- [3] De Corte B, et al. HIV replication inhibiting pyrimidines; US, 2003114472[P]. 2003-06-19.
- [4] 张秋材,丁敏,李文忠,等. 制备对氨基苯酚类化合物的方法:中国,1442404[P]. 2003-09-17.
- [5] Sterling Winthrop Inc. (New York). 1,2,4-Oxadiazolyl-phenoxyalkylisoxazoles and their use as antiviral agents; US,5464848[P]. 1995-11-07.

(下转第 47 页)

过氧化苯甲酰、偶氮二异丁腈和 *N,N*-二甲基苯胺时,相应聚合物溶液格氏黏度分别为 9.68、2.75、0.93 s。格氏黏度差别非常大,其分子质量相差很多。这 3 种引发剂得到的产品,固含量分别为 44.31%、42.85%、49.82%,而单体转化率分别为 89%、86%、99%。综合来看 *N,N*-二甲基苯胺引发聚合的丙烯酸酯树脂黏度小,分子质量小,单体转化率高,树脂固含量高,这实现了树脂的高固低黏。

2.2 不同聚合时间对树脂固含量的影响

溶剂采用甲醇、二甲苯,单体为甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸羟丙酯,引发剂为偶氮异丁腈,分子质量调节剂为十二硫醇,聚合条件为 65℃,氮气气氛。实验发现聚合时间不同所得树脂固含量不同,结果见图 1。丙烯酸树脂固含量随着聚合时间延长而增加,但时间延长到一定程度后,树脂固含量停止增加。此时全部单体几乎都转化为聚合物,接近体系的最大固含量。当聚合时间为 5 h 时,树脂固含量已接近最大,之后变化不大。

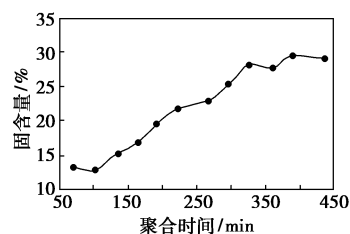


图 1 丙烯酸树脂固含量随聚合时间的变化

2.3 溶剂对分子质量的影响

对于同种聚合物来说,固含量相同时分子质量大的树脂黏度也大。实验中笔者为了探讨不同因素

对所合成树脂分子质量大小的影响,采用对比其格氏黏度的方法。表 2 列出了不同溶剂对所合成的丙烯酸酯树脂分子质量的影响(格氏黏度高说明所得树脂分子质量大)。

表 2 不同溶剂对所合成的丙烯酸酯树脂分子质量的影响

溶剂	二氯 甲烷	二甲苯	醋酸 丁酯	异丙醇	异丙苯	四氯 化碳	三氯 甲烷	丁醇
固含量/%	48.9	38.6	36.5	42.1	45.9	44.3	40.4	39.2
格氏黏度/s	0.98	10.76	9.84	5.68	1.31	1.07	0.81	9.23

在自由基聚合时,向溶剂的链转移往往导致分子质量降低。具有比较活泼氢原子或卤原子的溶剂,链转移常数一般较大。在本研究中二氯甲烷、三氯甲烷和四氯化碳等含卤原子的溶剂,以及含有活泼氢的异丙苯链转移常数比较大,所得树脂分子质量低,格氏黏度低。

2.4 引发剂用量对丙烯酸酯树脂固含量的影响

表 3 列出了不同引发剂用量对丙烯酸酯树脂固含量的影响(聚合时间 3 h,设计聚合物固含量 50%)。随着引发剂用量的增加,丙烯酸酯树脂固含量逐渐增加。引发剂用量增加,则体系中自由基含量增多,引发链反应的活性中心数量就大,单体转化率就高,因此所得丙烯酸酯树脂的固含量增加。但是过高的引发剂用量会增加成本,提高树脂中引发剂残渣的含量,会降低树脂性能。

表 3 不同引发剂用量对丙烯酸酯树脂固含量的影响

引发剂用量/g	0.101	0.221	0.346	0.574	0.893	1.270
固含量/%	18.7	20.4	26.5	31.1	37.9	46.2

(上接第 45 页)

[6] 朱崇泉,吴艳俊,张弈华,曹庆先. 1,2,4-□二唑-苯氧烷基取代的异□唑衍生物、其制备方法和抗病毒应用:中国,1687060 [P]. 2005-10-26.

[7] Schering Co. Method for controlling plant growth; US, 3326658 [P]. 1967-06-20.

[8] Smith W E. Formylation of aromatic compounds with hexamethylenetetraamine and trifluoroacetic acid [J]. J Org Chem, 1972, 37 (24):3972-3973.

[9] Weisse L, Neunteufel R, Strutz H. Process for selective preparation of hydroxybenzaldehydes [J]; US 5395978 [P]. 1995-03-07.

[10] Boldron C, Gamez P, Tooke D M, et al. Copper-mediated selective oxidation of a C-H bond [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2005, 44: 3585-3587.

[11] 袁淑军,方海林,邱玉珠. 苯甲腈系列化合物的合成及其缓蚀性能的研究 [J]. 精细石油化工, 1997(2): 31-34.

[12] 孟艳秋,聂英龙,仇兴华,等. 对羟基苯甲腈合成的研究 [J]. 精

细石油化工, 1998(5): 40-41.

[13] 张志德,袁西福,陈玉琴,等. 对羟基苯甲腈合成方法的改进 [J]. 化学试剂, 2005, 27(3): 181-182.

[14] Sampath K H M, Subba R B V, Tripathi R P, et al. Efficient one-pot preparation of nitriles from aldehydes using *N*-methylpyrrolidone [J]. Synthesis, 1999(4): 586-587.

[15] Ciba-Geigy Co. (Ardsley, NY). Preparation of aromatic nitriles; US, 5349103 [P]. 1994-09-20.

[16] Sumitomo Chemical Co., Ltd (Osaka, JP). Process for producing nitriles; US, 4456562 [P]. 1984-06-26.

[17] Ciba Specialty Chemicals Co. (Tarrytown, NY). Preparation of aromatic nitriles; US, 5763638 [P]. 1998-06-09.

[18] Ciba-Geigy Co. (Tarrytown, NY). Process for preparing aromatic nitriles; US, 5618965 [P]. 1997-04-08.

[19] 黄祖良,韦柳斌,黄徽,等. 在微波辐射及相转移催化剂聚乙二醇-600 催化条件下无溶剂法制备大茴香腈的研究 [J]. 化学试剂, 2008, 30(9): 699-701. ■