

# 邻芳氧甲基苯甲腈类化合物的合成与表征

郑土才, 杜华丽, 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:**以邻氰基氯苄和苯酚和其他取代苯酚为原料, 在无水碳酸钾和 *N,N*-二甲基甲酰胺中进行 Williamson 醚化反应合成了 6 个邻芳氧甲基苯甲腈类化合物, 收率都在 98% 以上, 其中 5 个为未见报道的新化合物。所有产品均得到表征证实。

**关键词:**邻芳氧甲基苯甲腈; 取代苯酚; 邻氰基氯苄; 醚化反应; 合成

中图分类号: O623.76

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2010)07-0035-03

## Syntheses and characterization of *o*-aryloxymethylbenzotriles

ZHENG Tu-cai, DU Hua-li, WU Guo-qiang

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

**Abstract:** Six *o*-aryloxymethylbenzotriles are synthesized from *o*-cyanobenzyl chloride, phenol and substituted phenols and anhydrous potassium carbonate in *N,N*-dimethylformamide solvent via Williamson reactions. The yields of all six compounds are over 98%, and among them five compounds have not been previously reported. The products are characterized.

**Key words:** *o*-aryloxymethylbenzotriles; substituted phenols; *o*-cyanobenzyl chloride; Williamson reaction; synthesis

邻芳氧甲基苯甲腈是重要的医药、农药等中间体。氰基具有多种反应活性, 可以制备酰胺、羧酸、胺等<sup>[1-4]</sup>, 尤其是水解所得的邻芳氧甲基苯甲酸类化合物更是重要的医药、农药中间体<sup>[3,5-11]</sup>。某些咪唑衍生物具有显著的抗菌尤其是抗真菌活性<sup>[4]</sup>, 邻芳氧甲基苯甲酸类化合物本身也具有生物活性<sup>[12]</sup>。国内外对邻芳氧甲基苯甲腈类化合物报道很少, 而对邻芳氧甲基苯甲酸的合成报道较多。文献报道 2-芳氧甲基苯甲酸类化合物的合成方法主要有 3 类: ①苯酚或取代苯酚在强碱作用下与苯酐缩合<sup>[2-3,5-8,12]</sup>; ②苯酚或取代苯酚与邻溴甲基苯甲酸酯在碱作用下缩合、水解<sup>[1-3]</sup>; ③苯酚或取代苯酚与邻溴甲基苯腈(或邻氰基溴苄)在碱作用下缩合、水解<sup>[9]</sup>。其中方法①报道较多, 仅一步反应, 但苯酐反应活性较低, 一般需要 180℃ 甚至 200℃ 以上的高温, 且收率仅 60% ~ 70%。此外苯酐价格较高。方法②为缩合、水解两步反应, 条件均较温和, 收率高, 但溴苄的反应活性高, 刺激性大, 不易得, 价格高。方法③也为两步反应, 存在与方法②相似的优缺点。笔者设计了一条新的合成路线, 以价廉易得的邻氰基氯苄代替方法③中的邻溴甲基苯腈(邻氰基溴苄), 制得了 6 个 2-芳氧甲基苯腈类化合物, 收率均几乎定量, 其中 5 个为未见文献报道的新化合物。

## 1 合成路线

笔者设计的合成路线见图 1, 其中 **1b**、**1c**、**1d**、**1e**、**1f** 为之前未见报道的新化合物。

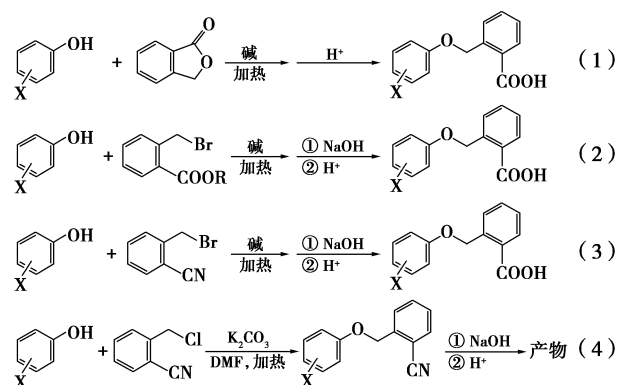


图 1 邻芳氧甲基苯甲酸类化合物的合成方法

## 2 实验部分

### 2.1 原料与仪器

无水碳酸钾、苯酚、对叔丁基苯酚、邻甲酚、间甲酚、对氯苯酚、对硝基苯酚、石油醚(沸程 60 ~ 90℃)、乙酸乙酯, 均为分析纯试剂。邻氰基氯苄(纯度 99% 以上)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 纯度

99%以上)、无水乙醇(纯度99.5%以上)等,工业品。层析硅胶 GF<sub>254</sub>薄板(涤纶片基,台州市路桥四甲生化材料厂),在254 nm下观察或碘熏显色。薄层色谱展开剂为V(石油醚):V(乙酸乙酯)=4:1。

杭州仪表电机厂 JHS-1 型电子恒速搅拌机、上海市安亭电子仪器厂 ZF-2 型三用紫外仪、核磁共振谱仪(Bruker ARX-500NMR)(<sup>1</sup>H-NMR)。大连依利特 p230 + uv230 高效液相色谱仪(HPLC):色谱柱 Shimadzu VP-ODS 250 × 4.6 × 10,流动相为乙腈/水/三氟乙酸体积比 700:300:1,波长 210 nm。熔点采用北京泰克仪器有限公司 XT-4 双目显微熔点测定仪测定,温度计未校正。

## 2.2 实验步骤

以邻苯氧甲基苯酚(**1a**)的合成为例:在干燥洁净的500 mL三口烧瓶中加入38.0 g(0.2508 mol)邻氰基氯苄、35.2 g(0.2536 mol)无水碳酸钾、21.4 g(0.2277 mol)熔化的苯酚和100 mL DMF,装上电动搅拌、温度计和回流冷凝管,搅拌加热至130℃,在130~140℃保温6 h,薄层色谱显示原料苯酚已消失,停止加热。冷却至60℃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60℃烘至恒重,得浅褐色固体粗品47.2 g,产率99.2%,熔点61.5~63.5℃,HPLC质量分数99.6%,薄层色谱(TLC)显示1个斑点。乙醇/水重结晶得白色晶体,熔点62.0~63.5℃(文献值62~64℃<sup>[3]</sup>)。<sup>1</sup>H-NMR

(CDCl<sub>3</sub>), δ:5.27(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.00(m, 3H); 7.32(m, 2H); 7.42(m, 1H); 7.62(m, 1H); 7.69(m, 2H)。

相似条件下合成了**1b**、**1c**、**1d**、**1e**、**1f**,数据如下:

**1b**,浅褐色固体,产率99.3%,熔点66.5~67.5℃,HPLC质量分数99.3%。乙醇/水重结晶得白色晶体,熔点62.0~63.5℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ:2.31(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.26(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.91(m, 2H); 7.15(m, 2H); 7.44(m, 1H); 7.63(m, 1H); 7.70(m, 2H)。

**1c**,浅褐色固体,产率99.3%,熔点45.5~47.5℃,HPLC质量分数99.3%。乙醇/水重结晶得白色晶体,熔点47.0~48.5℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ:2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.25(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.81(m, 3H); 7.19(m, 1H); 7.42(m, 1H); 7.61(m, 1H); 7.69(s, 1H); 7.70(m, 1H)。

**1d**,浅褐色固体,产率99.8%,熔点74.5~76.5℃,HPLC质量分数99.2%。乙醇/水重结晶得白色针状晶体,熔点75.5~77.0℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ:1.30(s, 9H, =C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5.25(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.94(m, 2H); 7.32(m, 2H); 7.42(m, 1H); 7.62(m, 1H); 7.69(m, 2H)。

**1e**,浅褐色固体,产率99.0%,熔点67.0~69.0℃,HPLC质量分数99.3%。乙醇/水重结晶得白色细小晶体,熔点68.0~69.5℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>),

(上接第34页)

K<sub>0.6</sub>/Mn<sub>0.6</sub>/Ce<sub>0.5</sub>Cu<sub>1.0</sub>/Y 催化剂上甲苯的转化率可以达到93.44%。对反应前后催化剂的表征结果表明,反应过程中K元素形成的过渡态物种促进了氧化过程的电子转移,有利于甲苯深度氧化燃烧;Y分子筛载体具有较好的热稳定性;在使用后的催化剂上,除了物理吸附的水分以外,还存在微量的反应中生成的积炭。

## 参考文献

- [1] 陈献,乔旭,汤吉海,等. 稀土-Cu-K/Y分子筛催化剂的制备与性能研究[J]. 高校化学工程学报,2008,22(1):118-121.
- [2] 杜娟,成文,范庆伟. 催化燃烧技术研究进展及其应用[J]. 节能,2006(2):37-39.
- [3] Bedia J, Rosas J M, Rodriguez-Mirasol J, et al. Pd supported on mesoporous activated carbons with high oxidation resistance as catalyst for toluene oxidation [J]. Applied Catalysis B: Environmental, 2010,94(1/2):8-18.

- [4] Kim K J, Boo S L, Ahn H G. Preparation and characterization of the bimetallic Pt-Au/ZnO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst: Influence of Pt-Au molar ratio on the catalytic activity for toluene oxidation [J]. Journal Industrial and Engineering Chemistry, 2009,15(1):92-97.
- [5] Zimowska M, Michalik Z A, Janik R, et al. Catalytic combustion of toluene over mixed Cu-Mn oxides [J]. Catalysis Today, 2007,119:321-326.
- [6] 黄海凤,唐伟. CuMn 复合氧化物及稀土助剂对 VOCs 催化燃烧性能的研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2004,32(4):408-410.
- [7] 唐伟,胡晓东,宣逸安. 掺铈的铜锰钴复合氧化物催化剂对甲苯催化燃烧的性能研究 [J]. 能源环境保护, 2005,19(1):35-37.
- [8] Popova M, Szegedi A, Cherkezova-Zheleva Z, et al. Toluene oxidation on titanium- and iron-modified MCM-41 materials [J]. Journal of Hazardous Materials, 2009,168(1):226-232.
- [9] Chen M, Zheng X M. The effect of K and Al over NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub> catalyst on its character and catalytic oxidation of VOCs [J]. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2004,221(1):77-80.
- [10] 王继武,李东升,王文亮,等. 纳米 KMn<sub>8</sub>O<sub>16</sub> 粉体的室温固相合成表征 [J]. 化学研究与应用, 2004,16(5):682-684. ■

$\delta$ :5.23(s,2H,CH<sub>2</sub>);6.93(m,2H);7.26(m,2H);7.44(m,1H);7.64(m,2H);7.71(m,1H)。

**1f**,浅褐色固体,产率99.2%,熔点117.5~120.0℃,HPLC质量分数98.9%。乙醇/水重结晶得白色细小晶体,熔点119.5~121.0℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), $\delta$ :5.35(s,2H,CH<sub>2</sub>);7.09(m,2H);7.50(m,1H);7.66(m,2H);7.73(m,1H);8.25(m,2H)。

### 3 结果与讨论

反应结果分别列于表1和表2中。邻氰基氯苄与酚类的反应为典型的亲核取代,酚先与碳酸钾反应形成酚氧负离子,酚氧负离子作为亲核试剂进攻氯苄的苄位碳原子,氯离子离去。苄位碳正离子特别稳定,氯苄的亲核取代一般以SN<sub>1</sub>机理为主,但邻位强吸电子氰基大大降低了邻氰基苄基碳正离子的稳定性,使得本文中的反应主要按SN<sub>2</sub>机理进行,反应速率不仅与溶剂性质有关,还与氯苄和酚的浓度成正比,故选用与水混溶的DMF为反应溶剂,并采用较高的反应浓度。

表1 邻芳氧甲基苯甲腈的合成实验结果

化合物	邻氰基氯苄/酚/碳酸钾摩尔比	DMF用量/mL	反应温度/℃	反应时间/h	平均产率/%	熔点/℃
<b>1a</b>	1.1:1.0:1.12	100	130~140	6	98.6	61.5~63.5
<b>1b</b>	1.1:1.0:1.12	100	120~130	5	98.7	65.0~67.0
<b>1c</b>	1.1:1.0:1.12	100	120~130	5	99.2	45.5~47.5
<b>1d</b>	1.1:1.0:1.12	100	120~130	5	99.5	74.5~76.5
<b>1e</b>	1.1:1.0:1.12	90	110~120	6	99.3	67.0~69.0
<b>1f</b>	1.1:1.0:1.12	90	110~120	6	99.0	117.5~120.0

注:**1a**、**1b**和**1c**为4批实验的平均结果,**1d**为3批实验的平均结果,**1e**和**1f**为2批实验的平均结果。

表2 邻氰基氯苄与对硝基苯酚在DMF中不同温度下合成**1f**的实验结果

序号	酚/氯苄摩尔比	DMF用量/mL	反应温度/℃	反应时间/h	产率/%	熔点/℃
1	1:1.1	100	110±5	5	99.1	118.5~121.0
2	1:1.1	80	100±5	5	98.6	118.5~121.0
3	1:1.1	100	90±5	5	98.5	118.5~121.0
4	1:1.1	100	80±5	6	99.3	118.0~120.5
5	1:1.2	80	70±5	8	98.7	115.5~119.5

反应结果比较理想,每个化合物的收率均接近定量,考虑使酚尽可能反应完全,采用邻氰基氯苄比酚过量、碳酸钾又比邻氰基氯苄稍过量的配比。液相色谱和薄层色谱均显示粗品即有很高的纯度。由于酚类易氧化变色,粗品均为褐色或浅褐色,精制后均为白色或近白色晶体。

反应温度一般90~110℃比较合适,低于80℃时反应速度较慢。温度较低所得粗品颜色偏浅,温度较高所得粗品颜色偏深,收率变化很小。

### 4 结语

由酚类与邻氰基氯苄的亲核取代反应制备邻芳氧甲基苯甲腈具有收率高、操作简便、原料成本低等优点,比其他方法优势明显。产物水解为邻芳氧甲基苯甲酸后可制得医药、农药等中间体,有重要的应用价值。但本法的缺点为DMF难回收,消耗较高,以其他溶剂替代DMF及反应后先减压蒸馏回收大部分DMF然后水解的研究正在进行中。

### 参考文献

- [1] Lever O W Jr, Leighton H J. Tricyclic aromatic compounds; US, 4923892[P]. 1990-05-08.
- [2] Rokach J, Cragoe E J Jr, Rooney C S. Dibenz[b, e]oxepin compounds; US, 4282365[P]. 1981-08-04.
- [3] Edgar D M, Hangauer D G, White J F, et al. Doxepin analogs and methods of use thereof; US, 2005/0256165[P]. 2005-11-17.
- [4] Hoehn H. Imidazole derivatives of 6, 11-dihydrodibenz[b, e]oxepines and thiepinines; US, 4169205[P]. 1979-09-25.
- [5] 薛建英, 陈冷, 谭国良, 等. 抗过敏药盐酸奥洛他定的合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志, 2004, 14(6): 363-364.
- [6] 刘雅茹, 冯雪松, 孟繁浩. 奥洛他定的合成[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(23): 2045-2046.
- [7] 汪森, 杨艺虹, 张珩, 等. 6, 11-二氢二苯并[b, e]氧杂-11-酮-2-乙酸的合成[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(2): 39-41.
- [8] 刘卫东, 徐道庄, 杜升华, 吴光群. 苯氧菌酯的合成研究[J]. 精细化工中间体, 2003, 33(4): 10-11.
- [9] Shigeki T, Koji K. Method for producing dibenz[b, e]oxepin derivatives and intermediate thereof; JP, 2007031363[P]. 2007-02-08.
- [10] 李焰, 周叶兵, 刘杰, 等. 新型杀菌剂醚菌酯的合成研究[J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2005, 27(1): 50-52.
- [11] 张荣华, 鲁光英, 朱志良. 2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙酸甲酯的合成[J]. 合成化学, 2007, 15(1): 118-119.
- [12] Fiedler W, Neises B, Hachtel J. Process for the preparation of substituted 2-(phenoxymethyl) benzoic acids; US, 2005/0171205[P]. 2005-08-04. ■