

文章编号: 2095-0411 (2012) 02-0031-04

药物中间体 4-氯苯基苄基酮的合成^{*}

王昕宇, 徐崇福, 陈 颖, 张杜娟, 李艺林

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以氯化苄和对氯苯甲醛为原料, 通过格氏法合成 4-氯苯基苄基醇, 进一步经硅胶负载氯铬酸吡啶 (PCC) 氧化为成 4-氯苯基苄基酮。总产率为 75.0%。探讨多种因素对收率的影响, 获得控制反应过程的最佳参数。通过 IR、¹H NMR、¹³C NMR 对产物的结构进行了分析表征。

关键词: 4-氯苯基苄基醇; 4-氯苯基苄基酮; 格氏反应; 氧化

中图分类号: O 625.42

文献标识码: A

Study of the Synthesis of Pharmaceutical Intermediate

4-Chlorophenylbenzylketone

WANG Xin-yu, XU Chong-fu, CHEN Ying, ZHANG Du-juan, LI Yi-lin

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: 4-chlorophenylbenzylmethanol was synthesized via Grignard method using benzyl chloride and p-chlorobenzaldehyde as starting materials, subsequent oxidation by silica gel loaded pyridinium chlorodichromate afforded 4-chlorophenylbenzylketone with 75% overall yield. Various factors on the yield of products were explored, and the optimal parameters for controlling reaction processes were obtained. The molecular structures of the products were characterized using infrared, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy.

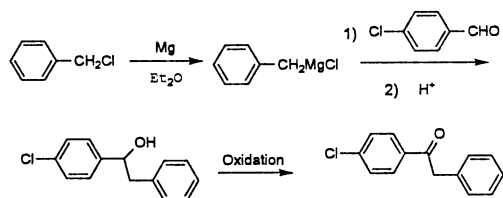
Key words: 4-chlorophenylbenzylmethanol; 4-chlorophenylbenzylketone; Grignard reaction; oxidation

4-氯苯基苄基酮, 又名 4-氯-2'-苄基苯乙酮, 是重要的医药中间体。文献报道有如下几种合成方法: 采用苯乙酰氯和氯苯作原料经过 Friedel-Crafts 酰基化反应合成, 收率为 54%^[1]。采用对氯苯甲醛、氯化苄为原料, Zn/CdCl₂/InCl₃ 为催化剂, 生成的仲醇进一步氧化得到 4-氯苯基苄基酮, 收率为 64%^[2]。采用对氯苯甲醛、氯化苄为原料, K₂HPO₄/CH₃OH 为溶剂, AgNO₃ 为

催化剂, 生成的仲醇进一步氧化得到 4-氯苯基苄基酮, 收率为 60%^[3]。采用氯化铍、苯乙酰氯为原料, Pd 作催化剂一步合成对氯苯基苄基酮, 收率为 71%^[4]。本文报道以氯化苄生成苄基氯化镁后与对氯苯甲醛加成合成 4-氯苯基苄基醇, 进一步使用负载氯重铬酸吡啶氧化生成 4-氯苯基苄基酮, 其合成工艺路线如下:

* 收稿日期: 2012-01-10

作者简介: 王昕宇 (1985-), 男, 江苏淮安人, 硕士生。



本方法具有反应时间较短、原料易得、操作简便、污染较少、收率较高的优点,总收率可达到 75.0 %。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

实验仪器:瑞士 Broker 500MHz 超导核磁仪、德国 Bruker TENSOR27 原位红外仪,EX-1600 型高效液相色谱。

实验药品:所有试剂均为市售 AR。无水乙醚在专门有机溶剂除水装置中用钠除水,二苯甲酮为指示剂,加热回流至溶剂呈天蓝色时,蒸出备用。

1.2 实验步骤

1.2.1 4-氯苯基苄基醇的合成

在 100mL 四口烧瓶(氮气置换 3 次)中加入 0.97g (0.04mol) 金属镁、15mL 乙醚和一粒碘晶体。在恒压漏斗中加入 4.43g (0.035mol) 氯化苄和 15mL 乙醚的混合溶液,向烧瓶中先滴加几滴混合液,热水升温引发反应。反应全面引发后开启搅拌并缓慢滴加剩余的混合液,控制反应温度 30℃,滴加完毕后继续搅拌 1.0h,然后冷却至 0℃左右,滴加 3.51g (0.025mol) 对氯苯甲醛和 20mL 无水乙醚混合液。滴加完毕后,热水浴加热回流 2.0h。再次冷却至 0℃左右,滴加饱和氯化铵水溶液进行水解。过滤,静置,分出有机层,水层用乙醚萃取 2 次。合并有机相,无水硫酸镁干燥 1.0h,甲醇重结晶得到产品。产物采用 EX-1600 型高效液相色谱仪分析,色谱柱:Arcus EP-C18 柱 (4.6mm × 150mm, 5μm),流动相:甲醇-水 (体积比 = 78 : 22),流速:0.8mL/min,柱温:25℃,检测器波长:λ = 237nm。IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 370, 2 923, 2 858, 1 597, 1 494, 1 088, 1 030; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.96 (s, 1H, OH), 2.93—3.03 (m, 2H, CH₂), 4.86—4.90 (m, 1H, CH), 7.16 (d, *J* = 3Hz, 2H, Ph), 7.23—7.32 (m, 7H, Ph); ¹³C NMR

(125MHz, CDCl₃) δ: 46.0, 74.6, 126.8, 127.3, 127.9, 128.5, 128.6, 129.4, 133.2, 137.5。

1.2.2 4-氯苯基苄基酮的合成

氯铬酸吡啶 (PCC) 与氯重铬酸吡啶 (PDC) 的制备参考文献 [5]。PCC/载体制备方法如下,将 210g PCC 加热熔化后,再加入 277g 载体 (300 硅胶,中性氧化铝),搅拌混合均匀,真空干燥 24h,得到 PCC/载体 487g,经计算负载量为 2.0mmol/g。PDC/载体制备方法如下,将 176g PCC 加热熔化后,再加入 304g 载体 (300 硅胶,中性氧化铝),搅拌混合均匀,真空干燥 24h,得到 PDC/载体 480 g,经计算负载量为 1.0mmol/g。

在 100mL 三口瓶中,加入 4.65g (0.02mol) 4-氯苯基苄基醇,20mL 二氯甲烷,缓缓加入 PDC/硅胶 1.5g。30℃水浴反应 2.0h,当反应液颜色由棕红色变为浅绿色时,反应基本完成。分出有机层,水层用乙醚萃取两次,合并有机相,饱和 Na₂CO₃ 溶液水洗至中性,无水 MgSO₄ 干燥 1.0h,甲醇重结晶得产品。产物采用 EX-1600 型高效液相色谱仪分析,色谱柱:Arcus EP-C18 柱 (4.6mm × 150mm, 5μm),流动相:甲醇-水 (体积比 = 90 : 10),流速:0.5mL/min,柱温:25℃,检测器波长:λ = 237nm。内标法。IR (KBr, ν/cm^{-1}): 1 687, 1 588, 1 089, 1 072; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (s, 2H, CH₂), 7.24—7.28 (m, 3H, Ph), 7.32—7.35 (m, 2H, Ph), 7.42—7.43 (m, 2H, Ph), 7.94—7.95 (m, 2H, Ph); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 45.5, 127.0, 128.8, 129.0, 129.4, 130.0, 134.1, 134.8, 139.6, 196.4。

2 结果与讨论

2.1 4-氯苯基苄基醇的工艺条件的探讨

本文主要探讨了镁的状态、引发剂、反应温度、投料比,反应时间等因素对产物收率的影响。

2.1.1 镁的状态对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

其它条件不变,考察镁状态对产物收率的影响,结果见表 1。

表 1 镁的状态对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

Table 1 Effect of physical state of magnesium on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

镁状态	未经活化的镁粉	活化处理的镁粉	从镁条新鲜锉出
-----	---------	---------	---------

收率/%	23.3	52.5	87.8
------	------	------	------

镁粉比表面积较大，容易被氧化，未经活化的镁粉，反应引发较难，收率很低；经活化处理的镁粉，收率有所提高；而新鲜镁带反应极易引发，收率达到 87.78%，这表明纯度高，未氧化的新鲜镁粉有利于提高产物收率。

2.1.2 引发剂对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

如果选用碘作为引发剂，反应引发后，棕色立即褪去表明反应被引发。其它条件不变，考察引发剂的存在与否对产物收率的影响，结果见表 2。

表 2 引发剂对 4-氯苯基苄基醇收率的影响
Table 2 Effect of inducing agent on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

引发剂是否存在	I ₂	无 I ₂
收率/%	87.8	91.1

在实验条件下，引发剂是否存在对反应最终产率影响不大。没有添加引发剂时，反应较难引发，需要原料滴加一段时间而且升高水浴温度之后，反应才引发。这是由于在该反应中碘的加入降低了引发阶段的反应活化能。所以晶体碘的加入，加速了反应的引发。

2.1.3 反应温度对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

其它条件不变，考察反应温度对产物收率的影响，结果见表 3。

表 3 反应温度对 4-氯苯基苄基醇收率的影响
Table 3 Effect of reaction temperature on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

反应温度/℃	0	10	20	30	35
收率/%	50.6	86.1	86.3	87.8	62.6

当温度为 10—30℃ 之间时，产物收率都较高，在温度达到 30℃ 时，反应收率达到最大，为 87.87%。反应温度在 0℃ 时，反应速率低，容易引起反应物的积累，而且一旦发生反应，则放出大量的热，导致副反应发生，使收率降低。升高温度，速率提高收率反而降低，这是因为氯化苄是较活泼试剂，易与镁反应生成苄基氯化镁，同时，氯化苄也易与苄基氯化镁进行偶联反应，生成 1, 2-二苯乙烷导致收率下降。

2.1.4 投料比对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

由于氯化苄的高活性，生成的格氏试剂很容易发生 Wurtz 偶联而得到 1, 2-二苯乙烷。为了避免这种情况的发生，需要加入过量的镁粉来稳定已生成的格氏试剂，一般过量 10%。其它条件不变，考察投料比对产物收率的影响，结果见表 4。

随着对氯苯甲醛加入量的增加，收率下降。这

是因为生成的格氏试剂苄基氯化镁量一定，加入的对氯苯甲醛不能完全反应，但是对氯苯甲醛的量又不宜过少，这样浪费格氏试剂。综合考虑， n (镁) : n (氯化苄) : n (对氯苯甲醛) = 1.10 : 1.00 : 0.64。

表 4 投料比对 4-氯苯基苄基醇收率的影响
Table 4 Effect of molar ratio of the reactants on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

n (镁) : n (氯化苄) : n (对氯苯甲醛)	收率/%
1.10 : 1.00 : 0.43	99.7
1.10 : 1.00 : 0.50	96.7
1.10 : 1.00 : 0.57	94.9
1.10 : 1.00 : 0.64	94.7
1.10 : 1.00 : 0.71	87.8
1.10 : 1.00 : 0.78	81.4
1.10 : 1.00 : 0.85	68.8

2.1.5 反应时间对 4-氯苯基苄基醇收率的影响

其它条件不变，考察镁与氯化苄反应时间对产物收率的影响见表 5。

表 5 镁与氯化苄反应时间对 4-氯苯基苄基醇收率的影响
Table 5 The effect of reaction time of magnesium with benzyl chloride on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
收率/%	62.8	90.1	88.3	87.8	56.9

由表 5 可以看出，在 1.0h 之前，随着反应时间的延长，收率产率迅速增加。继续增加反应时间，收率产率反而降低，在 2.5h 时下降到 56.9%。这可能是因为 1.0h 之后，已经生成的苄基氯化镁与氯化苄发生武慈偶联，生成 1, 2-二苯乙烷，导致产率的降低。在 2.0h 之后，反应体系温度下降，反应体系失去饱和乙醚蒸气保护，格氏试剂苄基氯化镁与空气中的水分，二氧化碳等发生反应，这导致产率下降到 56.9%，因此比较适宜的反应时间为 1.0h。

其它条件不变，考察苄基氯化镁与对氯苯甲醛反应时间对产物收率的影响见表 6。

表 6 苄基氯化镁与对氯苯甲醛反应时间对 4-氯苯基苄基醇收率的影响
Table 6 The effect of reaction time of benzyl magnesium chloride with p -chlorobenzaldehyde on the yield of 4-chlorophenylbenzylmethanol

反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
收率/%	41.8	78.6	83.8	86.3	87.8	87.5

由表 6 可以看出，随着反应时间增加，产物的收率升高。但考虑到时间成本，反应时间选择在 2.5h。

2.2 4-氯苯基苄基酮的工艺条件的探讨

本文主要探讨反应温度、反应时间、氧化剂类型、氧化剂用量类型对产物收率的影响。

2.2.1 反应温度对收率的影响

其它条件不变，考察反应温度对产物收率的影响，结果见表 7。

表 7 反应温度对 4-氯苯基苄基酮收率的影响

Table 7 Effect of reaction temperature on the yield of 4-chlorophenylbenzylketone

反应温度/℃	5	15	25	35
收率/%	20.3	57.2	85.5	80.9

当温度为 5—25℃ 之间时，收率产率随着温度的升高而增加，在温度达到 35℃ 时，收率产率达到最高，为 85.5%。升高反应温度，产率开始下降。这可能是因为反应温度过低时，反应物部分分子没能达到反应所能进行的活化能，不能参加反应，4-氯苯基苄基酮的产率较低。在温度高于 25℃ 时，由于反应温度过高，反应生成的 4-氯苯基苄基酮的进一步被氧化，副产物增加，导致 4-氯苯基苄基酮的产率降低。因此较佳的反应温度为 25℃。

2.2.2 反应时间对 4-氯苯基苄基酮收率的影响

其它条件不变，考察反应时间对产物收率的影响，结果见表 8。

表 8 反应时间对 4-氯苯基苄基酮收率的影响

Table 8 Effect of reaction time on the yield of 4-chlorophenylbenzylketone

反应时间/h	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0
收率/%	33.2	52.2	85.5	80.1	75.2

在 2.0h 之前，收率随着反应时间的增加而增加，当时间达到 2.0h 时达到最大值。2.0h 后，可能是因为过度氧化收率的出现，产物收率开始下降。

2.2.3 氧化剂类型对收率的影响

其它条件不变，考察氧化剂类型对产物收率的影响，结果见表 9。

表 9 氧化剂类型对 4-氯苯基苄基酮收率的影响

Table 9 Effect of oxidation types on the yield of 4-chlorophenylbenzylketone

氧化剂类型	负载量/ (mmol/g)	收率/%
PCC	—	73.3
PCC/硅胶	2.0	85.5
PCC/中性氧化铝	2.0	80.4
PDC	—	72.8
PDC/硅胶	1.0	84.8
PDC/中性氧化铝	1.0	81.9

不同的氧化剂对收率有不同的影响，实验结果显示，负载硅胶和中性氧化铝的氧化剂，收率有明显提高，硅胶的效果略好于中性氧化铝。两种氧化剂相比，PCC 略好于 PDC。PCC/硅胶的氧化效果最好，这可能是由于硅胶具有较多的微孔结构，更有利于 PCC 或者 PDC 的吸附。

2.2.4 氧化剂用量对收率的影响

其它条件不变，考察 PCC/硅胶用量对产物收率的影响，结果见表 10。

表 10 氧化剂用量对 4-氯苯基苄基酮收率的影响

Table 10 Effect of the dosage of the catalyst on the yield of 4-chlorophenylbenzylketone

氧化剂用量/g	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
收率/%	25.5	45.7	85.5	81.1	73.6

当 PCC/硅胶用量为 1.5g 时，这时收率最高达到 85.5%，当再增加 PCC/硅胶用量时，收率略有下降，这可能是因为过度氧化引起的。

3 结 论

本实验的目的是合成 4-氯苯基苄基酮。讨论反应条件对产物收率的影响，进而确定最佳工艺条件。

(1) 4-氯苯基苄基醇的合成优化条件： n (镁) : n (氯化苄) : n (对氯苯甲醛) = 1.10 : 1.00 : 0.64。经过处理的镁屑，不需引发剂，反应温度为 30℃，生成苄基氯化镁的反应时间为 1.0h，格氏反应时间为 2.5h。

(2) 4-氯苯基苄基酮的合成优化条件：反应温度为 25℃，反应时间为 2.0h，PCC/硅胶，氧化剂用量为 4-氯苯基苄基醇质量的 0.32 倍。

(3) 在选择氧化剂时，以硅胶和氧化铝等无机吸附剂作为载体，将 PCC 和 PDC 试剂制成载体氧化剂，在一定程度上避免铬污染。

参考文献：

[1] Lila Karimi, Latifeh Navidpour. Syntheses of 4, 5-diaryl-1, 2, 3-thiadiazoles [J]. Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2005, 180 (7): 1593-1600.

[2] Zhou Cunliu, Jiang Jiaoyang, Zhou Yuqing, et al. Chemoselective carbonyl benzylation mediated by Zn/CdCl₂/InCl₃ in tap water [J]. Letters in Organic Chemistry, 2005, 2 (1): 61-64.

[3] Lothar W Bieber, Elisabeth C Storch. Silver catalyzed zinc barbier reaction of benzylic halides in water [J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39 (51): 9393-9396.

[4] Maddali L N Rao, Somnath Giri, Deepak L J. Pd-catalyzed

synthesis of α -aryl ketones through couplings of α -arylacetyl chlorides with triarylbismuths as multi-coupling nucleophiles [J]. Tetrahedron Letters, 2009, 50 (43): 6133–6138.

[5] Corey E J, Suggs J W. Pyridinium chlorochromate, an efficient

reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds [J]. Tetrahedron Letters, 1975, 16 (31): 2647–2650.