

文章编号: 1673 - 9620 (2007) 01 - 0014 - 05

MnCl₂ 催化偶联合成 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯中 杂质成因分析*

严 琳, 张益峰, 何明阳, 陈 群

(江苏工业学院 江苏省精细石油化工重点实验室, 江苏 常州 213164)

摘要: 以 4 - 氯甲苯、镁粉为原料经微量 I₂ 引发反应制得格氏试剂对甲苯基氯化镁, 在无水氯化锰催化下与 2 - 氯苯腈进行偶联反应合成 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯。讨论了合成过程中主要副产物 4 - 甲基苯酚、4, 4 - 二甲基联苯以及苯腈等的形成原因, 提出了减少或消除这些杂质的有效途径。

关键词: 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯; 副产物; 合成

中图分类号: TQ 241.3

文献标识码: A

Study of the By - Products During Synthesis of 2 - Cyano - 4 - Methylbiphenyl

YAN Lin, ZHANG Yi - feng, HE Ming - yang, CHEN Qun

(Key Laboratory of Fine Petrochemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China)

Abstract: 2 - cyano - 4 - methylbiphenyl was synthesized by condensation of 2 - chlorobenzonitrile with the Grignard reagent of 4 - chlorotoluene using anhydrous manganous chloride as catalyst. The possible origins of 4 - methylphenol, 4, 4 - dimethylbiphenyl, benzonitrile were discussed.

Key words: 2 - cyano - 4 - methylbiphenyl; sartanbiphenyl; by - products; synthesis

2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯 (商品名: 沙坦联苯, Sartanbiphenyl) 是沙坦类抗高血压药物的关键中间体^[1]。沙坦类药物具有作用广泛、降压作用显著、服用方便、副作用小等特点^[2], 随着近年来一大批药物进入市场, 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯中间体的市场用量日益增长, 研究 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯的制造技术显得尤为重要。

目前, 合成 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯的方法概括为图 1 所示。

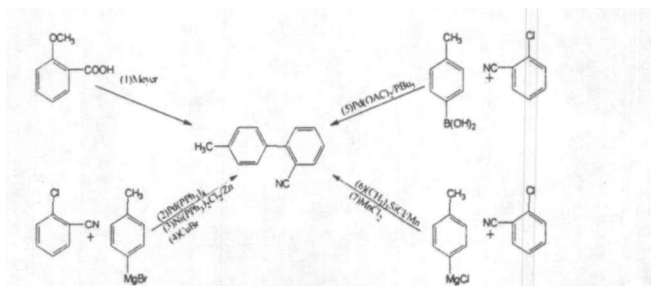


图 1 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯的主要合成方法

Fig 1 Main synthesis method of 2 - cyano - 4 - methylbiphenyl

路线 (1) 以邻甲氧基苯甲酸为原料, 利用 Meyer 反应, 经恶唑啉合成 2 - 氰基 - 4 - 甲基联

* 收稿日期: 2006 - 11 - 27

作者简介: 严琳 (1981 -), 女, 江苏无锡人, 硕士研究生; 联系人: 陈群。

苯^[3]，合成路线太长，总收率低，工业化成本高。路线 (2)、(4) 分别以钯的芳基膦配合物和溴化亚铜为催化剂，进行格氏反应合成 2- 氰基 - 4 - 甲基联苯^[4,5]，原料及催化剂昂贵。路线 (3) 以镍、锌的配合物为催化剂^[6]，反应选择性低，分离提纯困难。路线 (5) 中用到的 4- 甲基苯硼酸需在 - 70 ° 下合成^[7]，条件苛刻，限制了工业化。路线 (6) 原料价格便宜，但催化剂中用到大量的锰^[6]，后处理比较麻烦。路线 (7) 是国内外已有工业化生产报道的合成 2- 氰基 - 4 - 甲基联苯的主要方法^[8]，此法原料便宜，催化剂结构简单，操作条件温和，收率较高，但仍存在着副产物多，主产物分离困难，收率不稳定等问题。

本文以 4- 氯甲苯为原料，经格氏反应和催化偶联反应合成 2- 氰基 - 4 - 甲基联苯，通过气相色谱质谱联用仪，确定了反应体系中杂质的化学结构，研究了杂质的产生原因，为进一步减少杂质的产生，提高产品收率奠定了基础。

1 实验部分

1.1 试剂及仪器

4- 氯甲苯、2- 氯苯腈为工业品，其余试剂为分析纯。

日本岛津 GCMS - QP2010 气相色谱质谱联用仪、梅特勒 - 托利多 DL53 自动电位滴定仪。

1.2 实验方法

1.2.1 试剂的预处理

THF，加入金属钠粒回流 24 h 后，梅特勒 - 托利多 DL53 自动电位滴定仪作卡尔费休水分测定，当水分含量小于 60 mg/L 时蒸出备用。4- 氯甲苯蒸馏后使用。镁屑用稀盐酸除去表面氧化膜，真空干燥后备用。

1.2.2 格氏试剂对甲苯基氯化镁的制备

氮气保护下，在装有回流冷凝器，恒压滴液漏斗和搅拌装置的 100 mL 四颈瓶中，加入镁粉 (1.1 g, 45.8 mmol)、4- 氯甲苯 (1 g, 7.9 mmol) 和少量四氢呋喃，开动搅拌，升温到 75 °，加入适量晶体碘，引发反应。同温滴加 4- 氯甲苯 (4 g, 31.6 mmol) 与适量四氢呋喃的混合溶液，1 h 滴毕，70 ~ 75 ° 保温回流反应 2 h。冷却至室温，待用。

1.2.3 2- 氰基 - 4 - 甲基联苯的制备

氮气保护下，在装有回流冷凝器，恒压滴液漏斗和搅拌装置的 100 mL 四颈瓶中，加入经过干燥处理的无水氯化锰 (0.5 g, 4.0 mmol)，2- 氯苯腈 (5 g, 36.4 mmol) 和四氢呋喃，搅拌，冰盐浴冷却至 - 5 °，滴加 1.2.2 如上格氏反应液，1 h 滴毕，- 5 ~ 0 ° 保温反应 2 h。

反应液常压回收四氢呋喃，剩余物加入甲苯，0 ° 用 6 mol/L 盐酸调至 pH = 2，分液，有机相用饱和食盐水 (25 mL × 4) 洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液常压回收甲苯，减压蒸馏收集 170 ~ 175 ° / 0.1 MPa 馏分，用石油醚 (1 : 1.5) 精制，得到白色晶体。mp 50 ~ 52 °，纯度 99.5 %。

1.3 分析方法

取适量的反应液甲醇醇解，用 GC - MS 测定反应液的组成和各组分含量，计算转化率和收率。色谱柱：DB - 5SH (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) 毛细管柱，载气：高纯氦气，汽化温度 250 °，柱温程序升温：70 ° 2 min；20 ° / min 至 280 °；280 ° 6 min，质谱检测器离子源 EI。

2 结果与讨论

2.1 合成 2- 氰基 - 4 - 甲基联苯定性分析

采用日本岛津 GCMS - QP2010 气相色谱质谱联用仪，程序升温条件 1.3.1，将格氏反应、偶联反应的主要产物全部分离，并且分离效果良好，其总离子流色谱图见图 2、图 3。

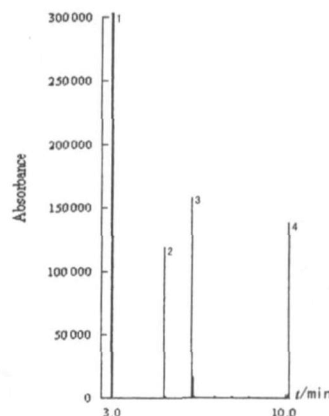


图 2 无氮气保护制备格氏试剂的 GC - MS 总离子流色谱图

Fig.2 Total ion current chromatogram of preparing Grignard reagent without nitrogen

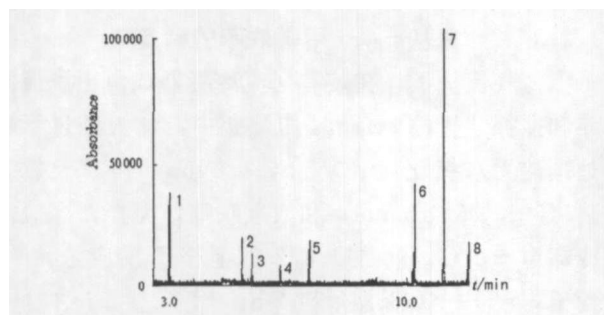


图3 格氏试剂与邻氯苯腈偶联反应制备 2-氰基-4-甲基联苯的 GC-MS 总离子流色谱图

Fig 3 Total ion current chromatogram during Synthesis of 2-cyano-4-methylbiphenyl

GC-MS 定性分析结果如表 1、表 2 所示。

2.2 杂质成因分析

2.2.1 4-甲基苯酚的形成

由图 2 可知, 没有氮气保护时, 反应中产生了 4-甲基苯酚。这是由于在制备格氏试剂时, 格氏试剂很容易与空气中的 O_2 作用生成对甲基苯氧基氯化镁。分析时与溶剂甲醇发生醇解反应, 即生成 4-甲基苯酚。反应体系通入氮气保护后, 气相色谱质谱联用仪跟踪没有发现 4-甲基苯酚。

表 1 无氮气保护制备格氏试剂后的化合物定性结果

Table 1 Analytical result of the compounds produced by preparing grignard reagent without hydronitrogen

序号	保留时间/min	组分名称	含量/%	特征碎片离子峰
1	2.989	甲苯	77.36	39, 51, 65, 77, 91
2	5.131	4-氯甲苯	6.95	39, 63, 91, 126
3	6.260	4-甲基苯酚	10.68	28, 77, 107
4	10.226	4, 4'-二甲基联苯	5.01	28, 76, 90, 115, 152, 167, 182

表 2 无氮气保护制备的格氏试剂与邻氯苯腈偶联反应的化合物定性结果

Table 2 Analytical result of the compounds produced during Synthesis of 2-cyano-4-methylbiphenyl

序号	保留时间/min	组分名称	含量/%	特征碎片离子峰
1	2.989	甲苯	11.23	39, 51, 65, 77, 91
2	5.131	4-氯甲苯	3.60	39, 63, 91, 126
3	5.422	苯腈	3.07	28, 50, 76, 103
4	6.260	4-甲基苯酚	3.60	28, 77, 107
5	7.123	2-氯苯腈	4.82	37, 50, 75, 102, 137
6	10.226	4, 4'-二甲基联苯	16.41	28, 76, 90, 115, 152, 167, 182
7	11.089	2-氰基-4-甲基联苯	73.75	39, 63, 82, 96, 165, 177, 193
8	11.825	(2-氯苯基)-4-甲基苯基甲酮	3.52	28, 65, 91, 119, 139, 230

2.2.2 苯腈的形成

由图 2、图 3 可知, 苯腈是在偶联反应时产生的, 实验发现镁粉过量后苯腈的含量增大, 这是由于过量的镁粉能与 2-氯苯腈发生格氏反应生成邻氰基苯基氯化镁, 而后与分析用的溶剂甲醇发生醇解反应得到苯腈, 格氏反应结束后滤除格氏试剂中剩余的镁粉可消除杂质苯腈。

2.2.3 4, 4'-二甲基联苯的形成

实验发现, 格氏反应和催化偶联反应两个阶段都会产生 4, 4'-二甲基联苯。

(1) 格氏反应阶段 4, 4'-二甲基联苯的形成

由图 2 可知, 格氏反应产生少量 4, 4'-二甲基联苯。实验发现其形成与格氏反应保温时间、溶剂 THF 的量、4-氯甲苯的量有关。

保温时间的影响

按 1.2.2 所述方法进行格氏反应, 每隔 1 h 取样测定格氏反应液中对甲苯基氯化镁和 4, 4'-二甲基联苯的含量, 计算其收率。

如图 4 所示: 格氏反应时随着时间增加, 格氏试剂对甲苯基氯化镁的收率增加, 同时杂质 4, 4'-二甲基联苯也在增加。到反应 3 h 后, 对甲苯基氯化镁的收率增加很小, 而 4, 4'-二甲基联苯的收率仍在增加, 一般以反应时间 3 h 最佳。

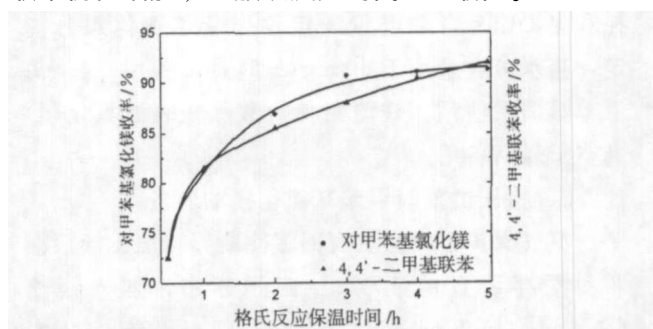


图 4 格氏反应保温时间对对甲苯基氯化镁和 4, 4'-二甲基联苯收率的影响

Fig 4 Effect of time on the yield of Grignard reagent of 4-chlorotoluene and 4, 4'-dimethylbiphenyl

溶剂 THF 量的影响

氮气保护下以镁粉 1.1 g、4-氯甲苯 5 g, 加

入不同量的 THF 制备格氏试剂, 70 ~ 75 反应 3 h 得到图 5。

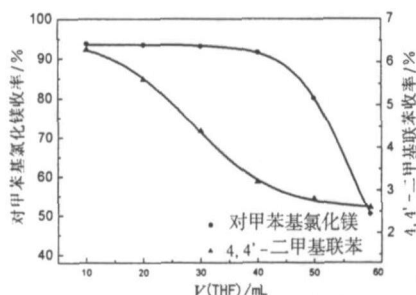


图 5 溶剂 THF 的量对甲苯基氯化镁和 4, 4 - 二甲基联苯收率的影响

Fig 5 Effect of THF on the yield of Grignard reagent of 4 - chlorotoluene and 4, 4 - dimethylbiphenyl

由图 5 可知, 当溶剂 THF 的量增加时, 体系中反应物浓度降低, 4, 4 - 二甲基联苯收率下降, 格氏试剂对甲苯基氯化镁的收率也同样下降。溶剂 THF 的量在 40 mL 以内格氏试剂对甲苯基氯化镁的收率基本稳定, 而 4, 4 - 二甲基联苯收率在 3 % 左右。当溶剂 THF 的量在 40 mL 以上, 虽然 4, 4 - 二甲基联苯收率继续下降, 但格氏试剂对甲苯基氯化镁的收率也大幅下降。综合上述情况, 溶剂 THF 的量为 40 mL 时最佳。

镁粉与 4 - 氯甲苯的物质质量比的影响

氮气保护下以 4 - 氯甲苯 5 g, 镁粉为 4 - 氯甲苯物质的量的 0.9 ~ 1.3, 溶剂 THF 40 mL, 制备格氏试剂, 70 ~ 75 反应 3 h 得到图 6。

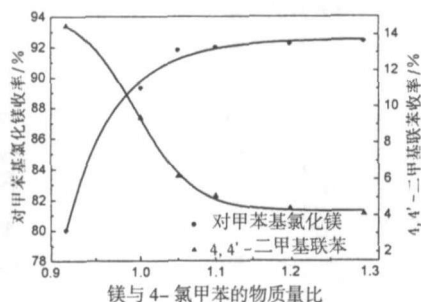


图 6 镁粉与 4 - 氯甲苯的物质质量比对甲苯基氯化镁和 4, 4 - 二甲基联苯收率的影响

Fig 6 Effect of magnesium/4 - chlorotoluene on the yield of Grignard reagent of 4 - chlorotoluene and 4, 4 - dimethylbiphenyl

反应体系中生成的格氏试剂对甲苯基氯化镁与未反应的 4 - 氯甲苯偶联生成 4, 4 - 二甲基联苯。从图 6 可以看出在物质质量比从 0.9 增大到 1.05, 对甲苯基氯化镁的收率也在快速的增加, 从 80 % 升高到 92 %。当物质质量比超过 1.05 后, 对甲苯基氯化镁的收率会保持在 92 % 几乎不变。因此必须保证物质质量比超过 1.05。当物质质量比达到 1.2 后

4, 4 - 二甲基联苯的收率变化很小, 因此镁与 4 - 氯甲苯的物质质量比控制在 1.2 比较合适。

如图 2, 图 3 所示随着偶联反应的发生, 4, 4 - 二甲基联苯收率增加很快, 实验发现催化剂二氯化锰的量、反应时间、反应温度才是控制 4, 4 - 二甲基联苯生成的主要因素。

(2) 催化偶联反应阶段 4, 4 - 二甲基联苯的形成
催化剂二氯化锰量的影响

按 1.2.2 所述方法加溶剂 THF 40 mL 进行格氏反应, 得到的格氏试剂与 2 - 氯苯腈 5 g 在催化剂二氯化锰 0.3 ~ 0.8 g 存在下于 - 5 发生偶联反应, 3 h 后得到图 7。

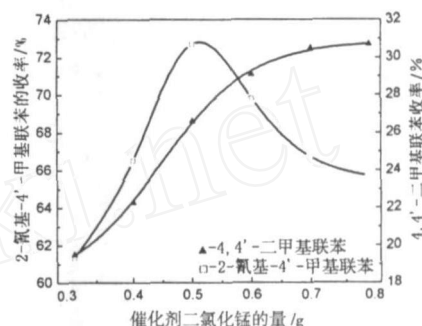
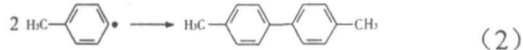
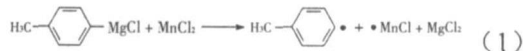


图 7 催化剂二氯化锰的量对 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯和 4, 4 - 二甲基联苯收率的影响

Fig 7 Effect of catalyst on the yield of 2 - cyano - 4 - methylbiphenyl and 4, 4 - dimethylbiphenyl

格氏试剂在催化剂二氯化锰的作用下会发生自身偶联促使 4, 4 - 二甲基联苯的生成, 其反应历程如反应式 (1)、(2) 所示:



如图 7 所示在加入 0.3 ~ 0.5 g 二氯化锰时, 目标产物 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯的收率从 61.3 % 增加到 72.6 %, 继续增大催化剂的量后, 2 - 氰基 - 4 - 甲基联苯的收率反而呈下降趋势, 说明此时反应向有利于合成 4, 4 - 二甲基联苯的方向发展, 进一步证明了催化剂量的增加会促进杂质 4, 4 - 二甲基联苯的生成。

反应温度的影响

按 1.2.2 所述方法加溶剂 THF 40 mL 进行格氏反应, 得到的格氏试剂与 2 - 氯苯腈 5 g 在催化剂二氯化锰 0.5 g 存在下于 - 10 ~ 15 发生偶联反应, 3 h 后得到图 8。

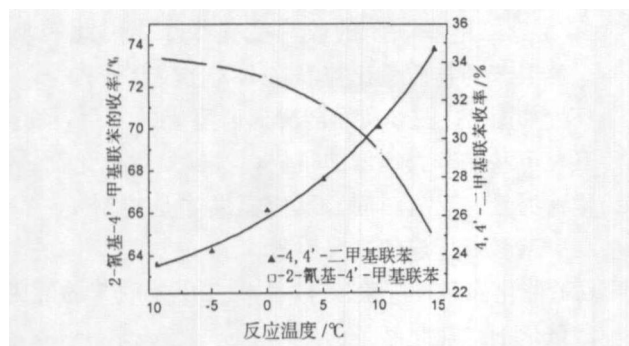


图8 反应温度对2-氰基-4-甲基联苯和4,4-二甲基联苯收率的影响

Fig 8 Effect of temperature on the yield of 2-cyano-4-methylbiphenyl and 4,4-dimethylbiphenyl

由图8可见低温有利于产物2-氰基-4-甲基联苯的生成和杂质4,4-二甲基联苯的控制,反应温度低于0,2-氰基-4-甲基联苯的收率维持在72%以上,反应温度低于-5时4,4-二甲基联苯收率的变化较小,因此反应温度控制在-5较佳。

反应时间的影响

按1.2.2所述方法加溶剂 THF40 mL 进行格氏反应,得到的格氏试剂与2-氯苯腈5 g在催化剂二氯化锰0.5 g存在下于-5发生偶联反应,每1 h取样得到图9。

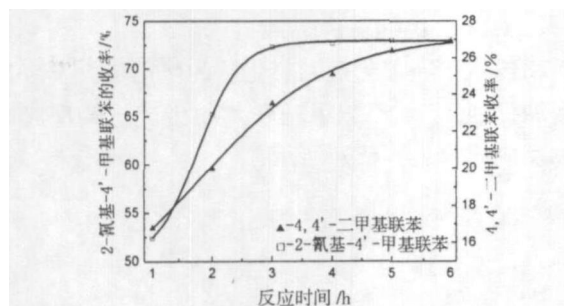


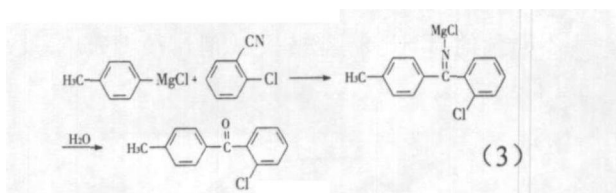
图9 偶联反应时间对2-氰基-4-甲基联苯和4,4-二甲基联苯收率的影响

Fig 9 Effect of temperature on the yield of 2-cyano-4-methylbiphenyl and 4,4-dimethylbiphenyl

从图9上看出,随着偶联反应时间的增长2-氰基-4-甲基联苯和4,4-二甲基联苯收率都在增加,当进行3 h后2-氰基-4-甲基联苯收率变化很小,而4,4-二甲基联苯收率仍在增加,因此偶联反应控制在3 h最佳。

2.2.4 (2-氯苯基)-4-甲基苯基甲酮的形成

在催化偶联反应过程中,有部分格氏试剂与邻氯苯腈发生加成反应生成了少量的(2-氯苯基)-4-甲基苯基甲酮。



实验发现(2-氯苯基)-4-甲基苯基甲酮的形成与偶联反应的温度关系密切,经上述实验后偶联反应温度控制在-5以内时,该杂质含量低于1%。

3 结论

氧气存在条件下,产生杂质4-甲基苯酚,通入干燥氮气作保护气可消除该杂质。苯腈的产生主要是由于投料时过量的镁粉与2-氯苯腈发生格氏反应产生的,可以通过滤除镁粉来控制。4,4-二甲基联苯是影响2-氰基-4-甲基联苯收率的主要杂质,可以通过调节一系列反应条件来控制。以4-氯甲苯5 g为原料计,当格氏反应时间为3 h、THF40 mL、镁粉与4-氯甲苯物质量比1.2、偶联反应温度-5、催化剂二氯化锰0.5 g时,反应3 h后杂质4,4-二甲基联苯含量较低,目标产物2-氰基-4-甲基联苯收率较高。

参考文献:

- [1] Kirch W. Angiotensin - rezept to rantagonisten in vergleich [J]. German Clinical Medicine, 1998, (4): 26-30.
- [2] 蒋伯诚. 血管紧张素受体拮抗剂 [J]. 药学进展, 1993, 17 (1): 4-10.
- [3] Carini. Nonpeptide angiotensin receptor antagonists: The discovery of a series of N-[Biphenylmethyl] imidazoles as Potent, orally active antihypertensives [J]. J Med Chem, 1991, 34: 2525-2543.
- [4] Tadashi Katsura, Hiroshi Shiratani, Kiyoshi Sugi, et al. Process for preparing 4-methyl 2-cyanobiphenyl [P]. US: 5892094, 1999-04-06.
- [5] Mouad Alami, Gerard Cahiez. Method for preparing 4-methyl-biphenyl derivatives [P]. US: 6407253, 2002-06-18.
- [6] Asai J, Kunai S. Preparation of biphenyl compounds [P]. JP: 08109143, 1996-04-30.
- [7] Tolman C A. Steric effects of phosphorous ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis [J]. Chem Rev, 1997, 77: 313-348.
- [8] Katsura, Tadashi. Process for preparing 2-cyanobiphenyl compound [P]. EP: 0854135, 1998-07-22.