

文章编号:2095—0411(2015)02-0016-03

邻、对氯苯腈合成新工艺*

王海泼¹, 马江权¹, 殷云武², 薛宝安², 景小涛²

(1. 江苏省精细石油化工重点实验室(常州大学), 江苏 常州 213164; 2. 江苏超跃化学有限公司, 江苏 镇江 212310)

摘要:以邻氯苯甲醛(OCAD)、对氯苯甲醛(PCAD)和盐酸羟胺为原料, 采用环境友好型无水 FeCl_3 为催化剂, 一步反应合成邻氯苯腈、对氯苯腈, 并用 IR 和 ^1H NMR 对产物结构进行了表征。通过单因素和正交试验确定了最佳工艺条件: $n(\text{邻、对氯苯甲醛}) : n(\text{盐酸羟胺}) : n(\text{三氯化铁}) = 1.0 : 1.2 : 0.5$, DMF 为溶剂, 在 150°C 条件下反应 3h, 邻氯苯腈的收率为 91.5%, 纯度为 95.3%, 对氯苯腈的收率为 96.9%, 纯度为 97.2%。此方法工艺路线短, 条件合理, 绿色环保, 反应收率高, 产品纯度好。

关键词:邻、对氯苯甲醛; 邻、对氯苯腈; 合成; 三氯化铁

中图分类号: O 621.3

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.2095—0411.2015.02.004

A New Synthetic Process of 2-Chlorobenzonitrile and 4-Chlorobenzonitrile

WANG Hai-po¹, MA Jiang-quan¹, YIN Yun-wu², XUE Bao-an², JING Xiao-tao²

(1. Jiangsu Key Laboratory of Fine Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. Jiangsu Beyond Chemicals Co., Ltd., Zhenjiang 212310, China)

Abstract: 2-Chlorobenzonitrile(4-Chlorobenzonitrile) was synthesized by using 2-Chlorobenzaldehyde(4-Chlorobenzaldehyde) and hydroxylamine hydrochloride as starting material with anhydrous FeCl_3 as environmental catalyst through one-step reaction. The chemical structures were characterized by means of IR and ^1H NMR. The influence of process conditions on the yield of reaction was studied by single-factor experiment and orthogonal test. The optimal conditions for the reaction were: the molar ratio of $n(2\text{-Chlorobenzaldehyde or } 4\text{-Chlorobenzaldehyde}) : n(\text{hydroxylamine hydrochloride}) : n(\text{FeCl}_3) = 1.0 : 1.2 : 0.5$, reaction temperature 150°C , reaction time 3h, in DMF solvent. The process can get the 2-Chlorobenzonitrile in 91.5% yield and 95.3% purity and the 4-Chlorobenzonitrile in 96.9% yield and 97.2% purity under the above optimized reaction conditions. Excellent yield, cost efficient, environmentally benign and simple work-up process are the added advantages of this protocol.

Key words: 2(4)-Chlorobenzaldehyde; 2(4)-Chlorobenzonitrile; synthesis; Iron(III) Chloride

邻、对氯苯腈是生产农药、医药、高分子聚合物、染料、颜料等的重要中间体^[1-3]。邻氯苯腈用于合成抗疟疾新药硝喹、抗高血压药缬沙坦、脉啉啉类除草剂^[4-5]; 对氯苯腈用于合成吡啶酰胺类杀虫剂、颜料

红 254^[6]。邻、对氯苯腈传统的合成方法主要有: ①氨氧化法, 对催化剂和设备要求高、投资大、操作要求高; ②光卤代法, 反应步骤长、副反应多; ③羧酸与尿素反应, 反应物升华严重, 管道容易堵塞; ④胺的

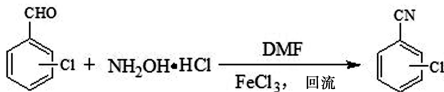
* 收稿日期: 2014-09-06。

基金项目: 江苏省绿色催化材料与技术重点实验室资助项目(BM2012110); 镇江市工业支撑资助项目(SGY2014085)。

作者简介: 王海泼(1989—), 男, 河南开封人, 硕士生。通讯联系人: 马江权(1969—), E-mail: majiangquan@163.com

催化氧化法,后续处理复杂,三废问题严重^[7-8]。与贵金属催化剂以及其它具有毒性的过渡金属催化剂相比,铁催化剂具有价格低,毒性小等优点。

研究表明用羟胺和羰基反应,合成腈类化合物是一个可供选择且有前景的方法^[9]。尽管已有许多研究,但依然存在着反应时间长、催化剂和氧化剂昂贵有毒等缺点。三氯化铁作为一种廉价易得、腐蚀性及污染性小的路易斯酸和温和的氧化剂,能够很容易和路易斯碱形成化合物,从而激活有机底物,其催化的有机反应的研究已经取得了很大的突破^[10-11]。用对环境友好的三氯化铁作为催化剂,由邻、对氯苯甲醛一步合成邻、对氯苯腈,还未见报道。此方法工艺路线短,条件合理,绿色环保,反应收率高,产品纯度好。具体合成路线是:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

DF-II 集热式磁力加热搅拌器;KQ250DB 型数控超声波清洗器;PROTEGE 460 型红外光谱仪;GC-950 型气相色谱仪;AVANCE-400MHz 型核磁共振波谱仪。

邻、对氯苯甲醛,AR,江苏超跃化学有限公司;盐酸羟胺,AR,上海试四赫维化工有限公司;无水三氯化铁,CP,国药集团化学试剂有限公司;N,N-二甲基甲酰胺(DMF),AR,江苏强盛功能化学股份有限公司。

1.2 邻、对氯苯腈的合成

在带有回流冷凝管的 100mL 三口烧瓶中,加入邻氯苯甲醛或对氯苯甲醛 7.03g(0.05mol),盐酸羟胺 4.17g (0.06mol),无水三氯化铁 4.06g (0.025mol),50mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺,慢慢升高温度,在 140~150℃回流 3h,冷却,减压蒸馏除去溶剂并回收,加水,静置 5h,抽滤,洗涤,干燥,即得目标产物。

邻氯苯腈:IR(KBr), ν /cm⁻¹:2 231,1 591,1 473,1 436,1 057。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.64(d, J =8.0Hz,1H),7.53(t, J =6.1Hz,1H),7.50(d, J =3.2Hz,1H),7.38(t, J =12.8Hz,1H)。对氯苯腈:IR(KBr), ν /cm⁻¹:2 226,1 593,1 485,

1 398,1 090。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.61(d, J =7.1Hz,2H),7.47(d, J =6.8Hz,2H)。

2 结果与讨论

2.1 溶剂的选择

由于 NH₂OH 易与质子形成 NH₃OH⁺ 离子,该离子不能进攻羰基,不利于反应的进行,因此选择非质子性溶剂作为反应介质。分别以 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、四氢呋喃(THF)、吡啶、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈等非质子性溶剂作为反应介质,考察对产物收率的影响,结果见表 1。

表 1 溶剂对产物收率的影响

Table 1 Effect of solvents on the yield			
实验号	溶剂	邻氯苯腈收率/%	对氯苯腈收率/%
1	DMF	91.7	97.5
2	DMAc	57.8	61.3
3	NMP	50.2	52.1
4	吡啶	10.2	15.8
5	乙腈	痕量	痕量
6	THF	痕量	痕量

实验结果表明:沸点较低的吡啶、乙腈、THF 作为反应溶剂时,得到少量或几乎得不到目标产物;而沸点较高的 DMF、DMAc、NMP 作为溶剂时,反应能够顺利进行。用 DMF 为溶剂时,产物收率最高,同时其价格较低,因此优先选用 DMF 为反应溶剂。

2.2 催化剂的选择

经初步实验发现,无催化剂的条件下,反应后检测不到目标产物。以 DMF 为溶剂,考察不同铁盐为催化剂对反应的影响,结果见表 2。由表 2 可知,无水 FeCl₃ 催化效果最好,收率最高,因此,选无水 FeCl₃ 为催化剂。

表 2 催化剂对产物收率的影响

Table 2 Effect of catalysts on the yield		
催化剂	邻氯苯腈收率/%	对氯苯腈收率/%
FeSO ₄ ·7H ₂ O	15.2	20.4
FeCl ₂ ·4H ₂ O	42.4	51.3
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	26.8	35.7
FeCl ₃	91.8	97.5

2.3 正交实验

在选择了溶剂和催化剂的基础上,采用正交设计对反应条件进行优化。实验选取了反应温度,反应时间,物料配比,催化剂用量 4 个影响因素,以邻、

对氯苯腈的收率为目的指标,设计了 4 因素 3 水平正交实验,考查工艺合成条件。正交实验因素水平见表 3,正交实验结果见表 4。

表 3 正交实验因素水平表
Table 3 Factors and levels selected

水平	A 温度/℃	B 时间/h	C $n(\text{OCAD 或 PCAD}) : n(\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl})$	D $n(\text{FeCl}_3) : n(\text{OCAD 或 PCAD})$
1	130	2.0	1 : 1.1	0.4 : 1
2	140	2.5	1 : 1.2	0.5 : 1
3	150	3.0	1 : 1.3	0.6 : 1

表 4 正交实验的极差分析数据和计算结果
Table 4 Results of the orthogonal design experiments

实验号	因素				收率/%	
	A	B	C	D	邻氯苯腈	对氯苯腈
1	130	2.0	1:1.1	0.4:1	50.8	57.3
2	130	2.5	1 : 1.2	0.5 : 1	66.3	75.1
3	130	3.0	1 : 1.3	0.6 : 1	70.0	79.3
4	140	2.0	1 : 1.3	0.5 : 1	58.1	75.2
5	140	2.5	1 : 1.1	0.6 : 1	62.4	80.0
6	140	3.0	1 : 1.2	0.4 : 1	77.9	89.4
7	150	2.0	1 : 1.2	0.6 : 1	77.6	85.3
8	150	2.5	1 : 1.3	0.4 : 1	82.7	90.5
9	150	3.0	1 : 1.1	0.5 : 1	91.5	97.5
邻氯苯腈 K_1	62.4	62.2	68.2	70.5		
K_2	66.1	70.5	73.9	72.0		
K_3	83.9	79.8	70.3	70.0		
R	21.5	17.6	5.7	2.0		
对氯苯腈 K_1	70.6	72.6	78.3	79.1		
K_2	81.5	81.9	83.3	82.6		
K_3	91.1	88.7	81.7	81.5		
R	20.5	16.1	5.0	3.5		

由表 4 可以看出,邻、对氯苯腈 4 个因素的极差由大到小的顺序都是 A>B>C>D,故影响邻、对氯苯腈收率的因素的主次关系依次为反应温度,反应时间,物料配比,催化剂用量。确定最佳反应条件为 A₃B₃C₂D₂,即反应温度为 150℃,反应时间 3h, $n(\text{OCAD 或 PCAD}) : n(\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}) = 1 : 1.2$, $n(\text{FeCl}_3) : n(\text{OCAD 或 PCAD}) = 0.5 : 1$ 。

2.4 重复性实验

按正交实验最优条件进行 3 次重复实验,结果见表 5。经计算得邻氯苯腈的平均收率为 91.5%,平均纯度为 95.3%;对氯苯腈的平均收率为 96.9%,平均纯度为 97.2%。由此可见,在重复性实验中,邻、对氯苯腈的收率比较稳定,可重复性好。

表 5 重复性实验
Table 5 Repeatability tests

实验号	邻氯苯腈		对氯苯腈	
	收率/%	纯度/%	收率/%	纯度/%
1	90.5	94.2	97.5	97.1
2	91.7	95.3	95.1	96.5
3	92.4	96.5	96.3	98.0

3 结 论

以邻、对氯苯甲醛和盐酸羟胺为原料,采用环境友好型无水 FeCl₃ 为催化剂,一步反应合成邻、对氯苯腈。最佳工艺条件: $n(\text{邻、对氯苯甲醛}) : n(\text{盐酸羟胺}) : n(\text{三氯化铁}) = 1.0 : 1.2 : 0.5$,DMF 为溶剂,回流反应 3h,邻氯苯腈的收率为 91.5%,纯度为 95.3%,对氯苯腈的收率为 96.9%,纯度为 97.2%。

参考文献:

[1]Mu ñoz J M, Alcázar J, Hoz A. Application of flow chemistry the reduction of nitriles to aldehydes[J]. Tetrahedron Letters, 2011, 52(46): 6058-6060.

[2]Bosch L, Vilarrasa J. Cu₂(OTf)₂-catalyzed and microwave-controlled preparation of tetrazoles from nitriles and organic azides under mild, safe conditions[J]. Angewandte Chemie, 2007, 46 (21): 3926-3930.

[3]Aureggi V, Sedelmeier G. 1,3-Dipolar cycloaddition: click chemistry for the synthesis of 5-substituted tetrazoles from organoaluminum azides and nitriles[J]. Angewandte Chemie, 2007, 46 (44): 8440-8444.

[4]Rafecas J L, Pasto A M, Eciija Q M. Intermediates and processes for the preparation of valsartan: WO, 2007071750[P].2007-06-28.

[5]黄明智,任叶果,黄路,等.引入酰胺结构的尿嘧啶类除草化合物: CN, 101230042[P].2008-07-30.

[6]秦国柳,赵晓彬,孙同春.颜料红 254 的生产方法:CN,1746227 [P]. 2006-03-15.

[7]Beletskaya I P, Sigeev A S, Ovcharenko V I. Catalytic sandmeyer cyanation as a synthetic pathway to aryl nitriles[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 2004, 689(23): 3810-3812.

[8]Bini L, Muller C, Wilting J. Highly selective hydrocyanation of butadiene toward 3-pentenitrile[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(42): 12622-12623.

[9]Barahman M, Salman S. An efficient and convenient KF/Al₂O₃ mediated synthesis of nitriles from aldehydes[J]. Tetrahedron Letters, 2005, 46:6923-6925.

[10]Bolm C, Legros J, Pahi J. Iron-catalyzed reaction in organic synthesis[J]. Chemical Reviews, 2004, 104(12): 6217-6254.

[11]赖宜天,曹长年,金虹,等. 2,6-二氯苯甲醛一步法合成 2,6-二氯苯腈[J].湖北农业科学,2013,52(3):569-571.

(责任编辑:殷丽莉)