

文章编号:1008-1542(2012)05-0397-03

4-(4-甲基苯氧基)苄胺的合成研究

陈韶蕊¹, 李爱军², 陈明明²

(1. 河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018; 2. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘要:以廉价的对氯苯甲腈和对甲酚为原料, 经过醚化、还原反应合成了目标化合物 4-(4-甲基苯氧基)苄胺, 目标化合物的结构经 IR 和 NMR 确证。考察了不同还原体系、物料比及反应时间对产品收率的影响。确定了最佳反应条件: 以四氢呋喃为溶剂, 在回流状态下, $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}) : n(4-(4\text{-甲基苯氧基})\text{苄甲腈}) = 1.2 : 1.0 : 1.0$ 时, 反应时间为 18 h, 总收率达 69.3%。该法具有原料易得、操作简单、反应条件温和、不需要特殊设备、产率高等优点。

关键词:对氯苯甲腈; 4-(4-甲基苯氧基)苄胺; 还原

中图分类号: O625.6 文献标志码: A

Synthesis of 4-(4-methylphenoxy) benzylamine

CHEN Shao-rui¹, LI Ai-jun², CHEN Ming-ming²

(1. College of Sciences, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: 4-(4-methylphenoxy)benzylamine was synthesized by the reaction of etherification and reduction with the starting materials of *p*-chlorobenzonitrile and *p*-cresol. The target compound was identified by IR and NMR. The total yield of the title compound is 69.3%, which is obtained under optimized conditions; $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}) : n(4-(4\text{-methylphenoxy})\text{benzonitrile}) = 1.2 : 1.0 : 1.0$, reaction temperature of reflux condition and reaction time of 18 h. The present method has the advantages of availability of starting materials, mild reaction condition, convenient manipulation, non-special equipment and good yield.

Key words: *p*-chlorobenzonitrile; 4-(4-methylphenoxy)benzylamine; reduction

日本三菱化学报道 5-吡唑酰胺类化合物具有杀虫、杀螨活性, 如吡螨胺(MK-239)和 OMI-88(*N*-[4-(4-甲基苯氧基)苄基]-1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酰胺)。其中 OMI-88 对半翅目(如稻飞虱, 灰稻虱, 大青叶蝉, 桃蚜等)、鳞翅目(如二化螟等)、鞘翅目(如绿豆象等)和蜘蛛螨等害虫有效^[1]。而 4-(4-甲基苯氧基)苄胺是农药 OMI-88 的重要中间体, 也是重要的化工中间体。近年来, 关于 4-(4-甲基苯氧基)苄胺的报道主要有以下 4 种方法^[2-7]: 1) 以对氯苯甲腈为原料, 与对甲酚成醚, 再催化氢化得到产品, 总收率在 50% 左右; 2) 以对卤代苯甲醛为原料, 与对甲酚成醚, 氨化氢化得到产品; 3) 以氯苯为原料, 与对甲酚成醚, 再甲酰化, 氨化还原, 得到产品, 总收率 43%; 4) 以邻苯二甲酰亚胺为原料, 与对氯苯氯反应, 再与对甲酚成醚, 腈解后得到产品, 总收率为 23% 左右。其中 2), 3), 4) 的合成方法中, 反应操作要求高且后处理繁琐, 不易于工业化生产。

收稿日期: 2012-08-05; 修回日期: 2012-09-08; 责任编辑: 冯 民

基金项目: 河北省科技支撑计划项目(10212160); 河北省自然科学基金资助项目(B2012208036)

作者简介: 陈韶蕊(1971-), 女, 河北赵县人, 讲师, 博士, 主要从事精细化工及中间体合成方面的研究。

通讯作者: 李爱军教授。E-mail: liaj@yeah.net

方法 1) 需在高温、高压下进行催化氢化, 对设备要求高且操作繁琐。

为了克服上述缺点, 笔者报道了一种 4-(4-甲基苯氧基) 苄胺的合成方法, 以对氯苯甲腈为原料, 在碱性条件下与对甲苯酚“一锅法”反应得到 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈(图 1 中的 I), 以硼氢化钠和三氟化硼-乙醚还原体系将腈基还原得到目标化合物(图 1 中的 II)。此方法操作简单、成本低、反应条件温和、收率高, 其合成路线见图 1。

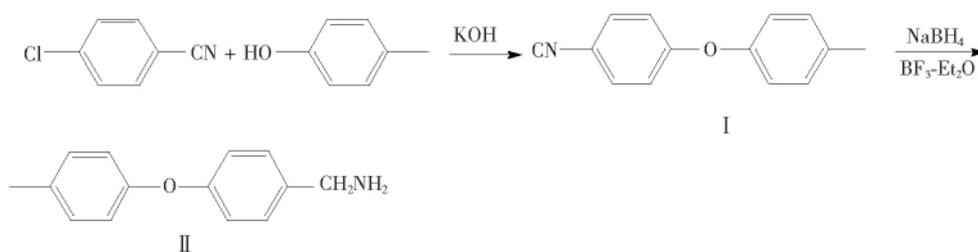


图 1 4-(4-甲基苯氧基) 苄胺合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 4-(4-methylphenoxy) benzylamine

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

对氯苯甲腈(工业级), 对甲苯酚(工业级), 4-氯-3-乙基-1-甲基吡唑-5-羧酸酐(自制), 其他试剂均为分析纯。

X4 型数字显微熔点测定仪, 温度计未校正; BIO-RAD_FTS-135 型傅里叶红外光谱仪; AV500 型核磁共振仪(美国 Bruker 公司提供)。

1.2 合成

1.2.1 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈(I)的合成^[8]

将 13.75 g (0.10 mol) 对氯苯甲腈、11.88 g (0.11 mol) 对甲苯酚、6.16 g (0.11 mol) 氢氧化钾、DMSO 100 mL 混合, 加热升温至 130 °C 反应 5 h, 倒入 200 mL 冰水中, 搅拌 0.5 h。将滤饼水洗 1 次 (30 mL), 石油醚洗 1 次 (30 mL), 干燥得粗品 I, 用乙醇和水重结晶得白色固体 18.07 g, 收率为 86.46%, 熔点为 68~70 °C (与文献[6]一致)。IR(KBr), $\sigma_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1 078 (—C—O), 2 097 (—CN)。

1.2.2 4-(4-甲基苯氧基) 苄胺(II)的合成^[9]

将 27 mL (0.10 mol) $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 和 30 mL THF 的溶液室温下缓慢滴入 20.90 g (0.10 mol) I, 4.56 g (0.12 mol) NaBH_4 和 150 mL THF 的悬浊液中, 加热回流 18 h。将反应液冷至室温, 冰浴下, 缓慢加入 30 mL 水。蒸除 THF, 加入 50 mL CH_2Cl_2 搅拌 1 h, 分离出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋蒸。残余液中加入 100 mL H_2O , 50 mL NaOH (质量分数为 30%), 50 mL H_2O_2 (体积分数为 30%), 室温下搅拌 2 h, 用 CH_2Cl_2 萃取 (80 mL \times 3), 旋蒸得淡黄色黏稠液 17.05 g, 收率为 80.07%。IR(KBr), $\sigma_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1 078 (C—O), 3 386 (N—H); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500 \text{ MHz})$ 。 δ : 2.325(s, 3H, —Ar— CH_3), 3.873(s, 2H, — CH_2NH_2), 6.832~7.348(m, 8H, —Ar—H)。

为了进一步验证化合物 II 的结构, 将其与 4-氯-3-乙基-1-甲基吡唑-5-羧酸酐反应合成唑虫酰胺, 经熔点测定及 $^1\text{H NMR}$ 鉴定, 与文献[6]一致, 进一步验证了其结构的正确。

2 结果与讨论

2.1 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈(I)的合成

文献[6]中合成 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈, 采用先将对甲苯酚制备成对甲酚钾盐, 再在催化剂溴化亚铜的作用下, 与对氯苯甲腈反应来制备 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈, 但此方法笔者重复了多次收率只有 30%~40%。本文采用“一锅法”合成 4-(4-甲基苯氧基) 苄甲腈, 与文献[2]方法相比操作简单且不需要催化剂, 收率可达 86.46%。

2.2 不同的还原体系对 II 合成的影响

将腈基还原为氨基的方法主要是采用催化氢化和利用 LiAlH_4 作还原剂 2 种合成方法,但 LiAlH_4 价格昂贵且需无水操作,不易工业化;催化氢化法需高压设备且操作繁琐。笔者考虑利用硼氢化钠或硼氢化钾与路易氏酸来进行腈基的还原,分别尝试了几种还原体系来合成目标化合物 II,结果见表 1。

表 1 不同的还原体系对 II 合成的影响

Tab. 1 Effect of different reduct systems on the synthesis of compound II

项目	$\text{NaBH}_4\text{-BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$	$\text{KBH}_4\text{-BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$	$\text{NaBH}_4\text{-I}_2$	$\text{NaBH}_4\text{-ZnCl}_2$
反应时间/h	18	32	18	24
收率/%	80.07	34.52	46.56	32.24

以上反应均在物料比为 $n(\text{还原剂}) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$ 且以四氢呋喃为溶剂回流状态下进行。当以 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 进行还原时,反应进行 18 h,收率可达 80% 以上;以 $\text{KBH}_4\text{-BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 体系还原时,反应 32 h 收率仅为 34.52%;以 $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ 还原时收率也只有 46.56%;当以 $\text{NaBH}_4\text{-ZnCl}_2$ 还原时收率只有 32.24%。综合比较,最后确定采用 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 体系,还原操作简单,收率高。

2.3 物料比对 II 收率的影响

在以四氢呋喃为溶剂的条件下回流,固定反应时间为 18 h,考察了不同的物料比 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$ 对 II 的收率的影响,其结果见表 2。

表 2 不同的物料比对 II 收率的影响

Tab. 2 Effect of different molar ratio on the yield of compound II

$n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$	1.0 : 1.0 : 1.0	1.2 : 1.0 : 1.0	1.4 : 1.0 : 1.0	1.2 : 0.8 : 1.0	1.2 : 1.2 : 1.0
收率/%	71.67	80.07	80.06	75.36	80.05

当物料比 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$ 为 1.2 : 1.0 : 1.0 时,目标化合物的收率可达 80.07%,增加 NaBH_4 或 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 的量,化合物 II 的收率没有明显改变,相反减少两者之一的量,收率降低。选定最佳的物料比为 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$ 为 1.2 : 1.0 : 1.0。

2.4 反应时间对 II 收率的影响

固定物料比 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(\text{I})$ 为 1.2 : 1.0 : 1.0,在以四氢呋喃为溶剂的条件下回流,考察了不同的反应时间对 II 收率的影响,其结果见表 3。

表 3 反应时间对 II 收率的影响

Tab. 3 Effect of reaction time on the yield of compound II

反应时间/h	16	18	20	22
收率/%	72.65	80.07	80.03	79.98

反应时间为 18 h 时,收率较好,延长反应时间,收率没有明显变化。选定反应时间为 18 h。

2.5 还原反应优化条件的验证

确定 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(4\text{-}(4\text{-甲基苯氧基})\text{苯甲腈}) = 1.2 : 1.0 : 1.0$,以四氢呋喃为溶剂的条件下回流反应 18 h,进行了 3 次平行实验,目标化合物的收率分别为 80.09%,79.98%,80.14%,平均收率为 80.07%,重现性良好。

3 结 语

利用廉价易得的对氯苯甲腈为原料,经醚化和还原反应合成了 4-(4-甲基苯氧基)苯胺,其结构经 IR 和 NMR 确证,并进一步利用合成唑虫酰胺验证了其结构。4-(4-甲基苯氧基)苯胺合成的最佳反应条件如下:
 $n(\text{NaBH}_4) : n(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}) : n(4\text{-}(4\text{-甲基苯氧基})\text{苯甲腈}) = 1.2 : 1.0 : 1.0$ 时,以四氢呋喃为溶剂的条件下

(下转第 405 页)

- [4] BAR G, PARSONS A F, THOMAS C B. Manganese(III) acetate mediated radical reactions in the presence of an ionic liquid[J]. Chem Commun, 2001, 15: 1 350-1 351.
- [5] DOMANSKA U, KROLIKOWSKA M. Effect of temperature and composition on the surface tension and thermodynamic properties of binary mixtures of 1-butyl-3-methylimidazolium thiocyanate with alcohols[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2010, 348(2): 661-667.
- [6] WANG Jian-ying, ZHAO Feng-yun, LIU Yu-min, et al. Thermophysical properties of pure 1-ethyl-3-methylimidazolium methylsulphate and its binary mixtures with alcohols[J]. Fluid Phase Equilibria, 2011, 305(2): 114-120.
- [7] de CASTRO C A N, LANGA E, MORAIS A L, et al. Studies on the density, heat capacity, surface tension and infinite dilution diffusion with the ionic liquids [C₄mim][NTf₂], [C₄mim][dca], [C₂mim][EtOSO₃] and [Aliquat][dca][J]. Fluid Phase Equilibria, 2010, 294(1/2): 157-179.
- [8] DOMANSKA U, POBUDKOWSKA A, ROGALSKI M. Surface tension of binary mixtures of imidazolium and ammonium based ionic liquids with alcohols, or water: Cation, anion effect[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2008, 322(1): 342-350.
- [9] ZHANG Suo-jiang, LI Xian, CHEN Hui-ping, et al. Determination of physical properties for the binary system of 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate+H₂O[J]. J Chem Eng Data, 2004, 49(4): 760-764.
- [10] GOMEZ E, GONZALEZ B, CALVAR N, et al. Physical properties of pure 1-ethyl-3-methylimidazolium ethylsulfate and its binary mixtures with ethanol and water at several temperatures[J]. J Chem Eng Data, 2006, 51(6): 2 096-2 102.
- [11] PEREIRO A B, RODRÍGUEZ A. Thermodynamic properties of ionic liquids in organic solvents from (293.15 to 303.15) K[J]. J Chem Eng Data, 2007, 52(2): 600-608.
- [12] GONZALEZ E J, GONZALEZ B, CALVAR N, et al. Physical properties of binary mixtures of the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium ethyl sulfate with several alcohols at T=(298.15, 313.15, and 328.15) K and atmospheric pressure[J]. J Chem Eng Data, 2007, 52(5): 1 641-1 648.
- [13] ANOUTI M, VIGEANT A, JACQUEMIN J, et al. Volumetric properties, viscosity and refractive index of the protic ionic liquid, pyrrolidinium octanoate, in molecular solvents[J]. Journal of Chemical Thermodynamics, 2010, 42(7): 834-845.
- [14] ZAFARANI-MOATTAR M T, SHEKAARI H. Application of prigogine-flory-patterson theory to excess molar volume and speed of sound of 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate or 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate in methanol and acetonitrile[J]. J Chem Thermodynamics, 2006, 38(11): 1 377-1 384.
- [15] 魏珺芳,王延吉,励娟,等.单分散亚微 HZSM-5 分子筛的制备及其环已烯水合性能[J].河北工业大学学报(Journal of Hebei University of Technology),2011,40(4):20-25.
- [16] 郭斌,高亮,段二红,等.[bmim][BF₄],[bmim][PF₆]离子液体及其与 DMF 二元体系在 293.15~353.15 K 的密度和体积性质[J].河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology),2012,33(2):135-141.
- [17] 刘宝友,王园园,魏福祥.离子液体走向工业化应用的两个重要理论问题研究[J]河北工业科技(Hebei Journal of Industrial Science and Technology),2009,26(2):124-126.

(上接第 399 页)

回流 18 h,总收率达 69.3%。此合成方法原料易得、操作简便,不使用催化氢化的方法,因此不需特殊设备,生产过程更为安全,适宜于工业化生产。

参考文献:

- [1] OKADA I, OKUI S, YAMAURA M, et al. Pyrazole Amides and Insecticide and Miticide Containing them as Active Ingredient[P]. US: 5039693, 1991-08-13.
- [2] 戴健,段湘生,聂萍. 4-(4-甲基苯氧基)苯胺的合成研究[J].精细化工中间体(Fine Chemical Intermediates),2005, 35(6):35-36.
- [3] 张雅文,刘小峰,王建非,等. 4-(4-甲基苯氧基)苯胺的合成[J].应用化学(Chinese Journal of Applied Chemistry),2003,20(1):98-99.
- [4] YOSHIDA K, OKUI S. Production of 4-(4-alkylphenoxy)benzylamines[P]. JP:8291116, 1996-11-05.
- [5] OKADA I, OKUI S. Synthesis and insecticidal activity of *N*-(tolylxybenzyl)-pyrazolecarboxamide derivatives[J]. J Pesticide Sci, 1999, 24(4):362-365.
- [6] 范文政,顾保权,朱伟清,等. 唑虫酰胺的合成[J].现代农药(Modern Agrochemicals),2005, 4(2):9-12.
- [7] 员国良,葛强,崔红梅,等.反-4-(烷氧基环己基)苯氟液晶化合物的合成[J].河北师范大学学报(自然科学版)(Journal of Hebei Normal University (Natural Science Edition)),2010,34(5):572-574.
- [8] WRIGHT J, JORGENSEN E C. Synthesis of 2,6-dialkylphenyl 4-nitrophenyl ethers from highly hindered phenols[J]. J Org Chem, 1968, 33(3):1 245-1 246.
- [9] CHO S D, PARK Y D, KIM J J, et al. Facile reduction of carboxylic acids, esters, acid chlorides, amides and nitriles to alcohols or amines using NaBH₄/BF₃·Et₂O[J]. Bull Korean Chem Soc, 2004, 25(3): 407-409.