



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103044241 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 17

---

(21) 申请号 201210483992. 9

(22) 申请日 2012. 11. 26

(71) 申请人 盛世泰科生物医药技术(苏州)有限公司

地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖街  
218 号生物纳米园 A3-323 室

(72) 发明人 毛羽 丁炬平 张仁延 余强

(51) Int. Cl.

C07C 59/84 (2006. 01)

C07C 51/08 (2006. 01)

---

权利要求书 1 页 说明书 2 页

(54) 发明名称

一种间苯甲酰基苯乙酸的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种间苯甲酰基苯乙酸的合成方法，属医药、化工技术领域，间苯甲酰基苯乙酸是一种重要的医药中间体，本发明通过探索实践，得到了一种简单易行的卤族被氰基取代的反应，同时也确定了 3-苯甲酰基乙腈中氰基水解时所用硫酸浓度的范围，反应时的适宜温度，从而得到了合成间苯甲酰基苯乙酸，该合成工艺反应条件较温和，后处理简单，易于工业化。

1. 间苯甲酰基苯乙酸的合成方法,是采用 3- 甲基苯甲酰氯为原料,在低温条件下,在无水三氯化铝作用下与苯进行反应,得到 3- 甲基二苯甲酮,3- 甲基二苯甲酮与 N- 溴代琥珀酰亚胺在四氯化碳溶液中反应,得到 3- 溴甲基二苯甲酮,3- 溴甲基二苯甲酮与三甲基氰硅烷反应,得到 3- 苯甲酰苯基乙腈,3- 苯甲酰苯基乙腈与 70% 硫酸反应,得到间苯甲酰基苯乙酸。

2. 如权利要求所述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法,其特征在于 :所述 3- 甲基二苯甲酮与 N- 溴代琥珀酰亚胺在四氯化碳溶液中反应,其中溶剂不单指四氯化碳,二氯甲烷,氯仿等均可反应。

3. 如权利要求所述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法,其特征在于 :所述 3- 苯甲酰苯基乙腈与 70% 硫酸反应,其中硫酸水溶液的浓度范围为 50~80%。

4. 如权利要求所述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法,其特征在于 :是采用 30g3- 甲基苯甲酰氯为原料和 38. 8g 无水三氯化铝,在低温条件下,滴加 80mL 苯,滴加完后,升至室温反应过夜,反应完成后,将反应液用 50mL 冰水处理后,过滤,滤饼用二氯甲烷溶解,分别用碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,得到 34g3- 甲基二苯甲酮,将 3- 甲基二苯甲酮溶解于 800mL 四氯化碳中,然后加入 33gN- 溴代琥珀酰亚胺在 75 度反应过夜,反应完成后,冷却至室温,旋转蒸发仪旋掉反应溶剂,将残留物倒入 150mL 水中,用二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,得到 48. 3g3- 溴甲基二苯甲酮,将 3- 溴甲基二苯甲酮溶解于 300mL 乙腈后,加入 29. 3g 碳酸钾,然后滴加 21. 3g 三甲基氰硅烷,升温至 80 度反应过夜,反应完全后,加入 100mL1mol/LNaOH 溶液,然后用乙酸乙酯萃取,有机层再用 1mol/LNaOH 溶液洗涤,饱和氯化钠溶液洗涤后,层析柱纯化得到 17g3- 苯甲酰苯基乙腈,3- 苯甲酰苯基乙腈与 170mL70% 硫酸在 120 度反应过夜,反应完成后,加入 80mL 冰水,有固体析出,过滤,乙酸乙酯溶解干燥后,旋干得 9. 1g 间苯甲酰基苯乙酸。

## 一种间苯甲酰基苯乙酸的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种间苯甲酰基苯乙酸的合成工艺方法，属医药，化工技术领域。

### 背景技术

[0002] 间苯甲酰基苯乙酸是一种白色固体，是一种重要的医药中间体，本专利提供了合成间苯甲酰基苯乙酸的一种方法。

### 发明内容

[0003] 本发明所述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法，是采用 3- 甲基苯甲酰氯为原料，在低温条件下，在无水三氯化铝作用下与苯进行反应，得到 3- 甲基二苯甲酮，3- 甲基二苯甲酮与 N- 溴代琥珀酰亚胺在四氯化碳溶液中反应，得到 3- 溴甲基二苯甲酮，3- 溴甲基二苯甲酮与三甲基氰硅烷反应，得到 3- 苯甲酰苯基乙腈，3- 苯甲酰苯基乙腈与 70% 硫酸反应，得到间苯甲酰基苯乙酸。

[0004] 上述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法，其特征在于：所述 3- 甲基二苯甲酮与 N- 溴代琥珀酰亚胺在四氯化碳溶液中反应，其中溶剂不单指四氯化碳，二氯甲烷，氯仿等均可反应。

[0005] 上述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法，其特征在于：所述 3- 苯甲酰苯基乙腈与 70% 硫酸反应，其中硫酸水溶液的浓度范围为 50~80%。

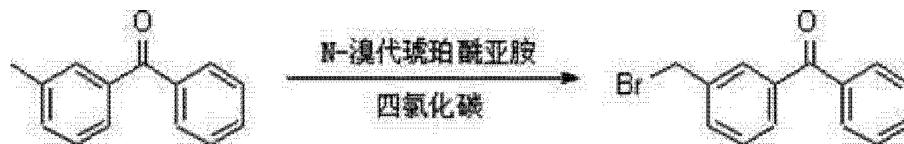
[0006] 上述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法，其特征在于：是采用 30g3- 甲基苯甲酰氯为原料和 38.8g 无水三氯化铝，在低温条件下，滴加 80mL 苯，滴加完后，升至室温反应过夜，反应完成后，将反应液用 50mL 冰水处理后，过滤，滤饼用二氯甲烷溶解，分别用碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，得到 34g3- 甲基二苯甲酮，将 3- 甲基二苯甲酮溶解于 800mL 四氯化碳中，然后加入 33gN- 溴代琥珀酰亚胺在 75 度反应过夜，反应完成后，冷却至室温，旋转蒸发仪旋掉反应溶剂，将残留物倒入 150mL 水中，用二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，得到 48.3g3- 溴甲基二苯甲酮，将 3- 溴甲基二苯甲酮溶解于 300mL 乙腈后，加入 29.3g 碳酸钾，然后滴加 21.3g 三甲基氰硅烷，升温至 80 度反应过夜，反应完全后，加入 100mL1mol/LNaOH 溶液，然后用乙酸乙酯萃取，有机层再用 1mol/LNaOH 溶液洗涤，饱和氯化钠溶液洗涤后，层析柱纯化得到 17g3- 苯甲酰苯基乙腈，3- 苯甲酰苯基乙腈与 170mL70% 硫酸在 120 度反应过夜，反应完成后，加入 80mL 冰水，有固体析出，过滤，乙酸乙酯溶解干燥后，旋干得 9.1g 间苯甲酰基苯乙酸。

[0007] 上述以 3- 甲基苯甲酰氯，苯，N- 溴代琥珀酰亚胺和三甲基氰硅烷等为原料合成间苯甲酰基苯乙酸的化学反应及反应式如下：

(1) 3- 甲基苯甲酰氯与苯和无水氯化铝的反应方程式为：



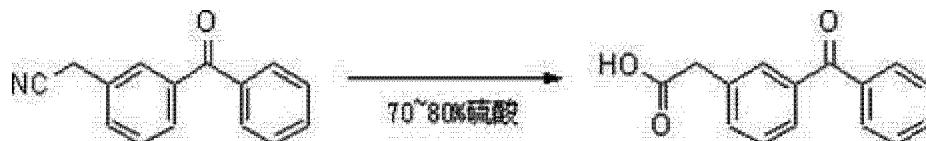
(2) 3- 甲基二苯甲酮与 N- 溴代琥珀酰亚胺的反应方程式为：



(3) 3- 溴甲基二苯甲酮与三甲基氰硅烷的反应方程式为：



(4) 3- 苯甲酰苯基乙腈与 70~80% 硫酸水溶液的反应方程式为：



(5) 析出的固体过滤后,用乙酸乙酯和石油醚可以除掉大部分杂质,最终可得 99% 产物。

## 具体实施方式

### [0008] 实施例：

所述间苯甲酰基苯乙酸的合成方法,是采用 30g3- 甲基苯甲酰氯为原料和 38.8g 无水三氯化铝,在低温条件下,滴加 80mL 荚,滴加完后,升至室温反应过夜,反应完成后,将反应液用 50mL 冰水处理后,过滤,滤饼用二氯甲烷溶解,分别用碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,得到 34g3- 甲基二苯甲酮,将 3- 甲基二苯甲酮溶解于 800mL 四氯化碳中,然后加入 33gN- 溴代琥珀酰亚胺在 75 度反应过夜,反应完成后,冷却至室温,旋转蒸发仪旋掉反应溶剂,将残留物倒入 150mL 水中,用二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,得到 48.3g3- 溴甲基二苯甲酮,将 3- 溴甲基二苯甲酮溶解于 300mL 乙腈后,加入 29.3g 碳酸钾,然后滴加 21.3g 三甲基氰硅烷,升温至 80 度反应过夜,反应完全后,加入 100mL1mol/LNaOH 溶液,然后用乙酸乙酯萃取,有机层再用 1mol/LNaOH 溶液洗涤,饱和氯化钠溶液洗涤后,层析柱纯化得到 17g3- 苯甲酰苯基乙腈,3- 苯甲酰苯基乙腈与 170mL70% 硫酸在 120 度反应过夜,反应完成后,加入 80mL 冰水,有固体析出,过滤,乙酸乙酯溶解干燥后,旋干得 9.1g 间苯甲酰基苯乙酸。