



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102746193 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201210245116. 2

(22) 申请日 2012. 07. 16

(73) 专利权人 泰宁胜达实业有限公司

地址 354400 福建省三明市泰宁县杉城小均
1 号

(72) 发明人 张小兵 江戈华 王昇鹰 陈胜林
汪家良 梁智宏

(74) 专利代理机构 厦门市首创君合专利事务所
有限公司 35204

代理人 李雁翔

(51) Int. Cl.

C07C 255/50 (2006. 01)

C07C 253/30 (2006. 01)

审查员 李满宇

权利要求书1页 说明书2页

(54) 发明名称

一种 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯的制备方法, 包括以下步骤: ①在反应器中, 加入 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯, 然后再加入催化剂并混合均匀, 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯和催化剂的摩尔比为 1 : 0. 5 ~ 0. 6 : 8 ~ 12 : 0. 008 ~ 0. 012, 所述催化剂为四丁基溴化铵或十六烷基三甲基溴化铵或苄基三乙基溴化铵; ②加热进行反应, 反应温度控制在 60 ~ 120℃之间, 反应时间控制在 4 ~ 8 小时; ③反应结束后, 冷却, 过滤, 浓缩回收四氯乙烯, 然后用甲醇或乙醇或异丙醇重结晶得到 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯。本发明生产过程操作安全、工艺简单、成本低、收率高。

1. 一种 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯的制备方法, 其特征在于包括以下步骤:

①在反应器中, 加入 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯, 然后再加入催化剂并混合均匀, 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯和催化剂的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 0.6 : 8 ~ 12 : 0.008 ~ 0.012, 所述催化剂为四丁基溴化铵或十六烷基三甲基溴化铵或苄基三乙基溴化铵;

②加热进行反应, 反应温度控制在 60 ~ 120°C 之间, 反应时间控制在 4 ~ 8 小时;

③反应结束后, 冷却, 过滤, 浓缩回收四氯乙烯, 然后用甲醇或乙醇或异丙醇重结晶得到 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯的制备方法, 其特征在于包括以下步骤:

①在反应器中, 加入 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯, 然后再加入催化剂并混合均匀, 2- 氰基 -4'- 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯和催化剂的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 0.55 : 10 ~ 11 : 0.01 ~ 0.011, 所述催化剂为四丁基溴化铵或十六烷基三甲基溴化铵或苄基三乙基溴化铵;

②加热进行反应, 反应温度控制在 90 ~ 110°C 之间, 反应时间控制在 5 ~ 6 小时;

③反应结束后, 冷却, 过滤, 浓缩回收四氯乙烯, 然后用甲醇或乙醇或异丙醇重结晶得到 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯。

一种 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备技术领域, 具体涉及一种 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备方法。

背景技术

[0002] 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯是合成沙坦类药物的主要中间体。2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的传统合成方法主要有: 溴素溴化法和 NBS 溴化法。溴素溴化法由于生产中需使用溴素, 生产操作比较危险, 存在安全问题, 而且溴素利用率不高。NBS 溴化法也存在以下不足: (1) 通常需使用四氯化碳、二氯乙烷作为溶剂, 而四氯化碳、二氯乙烷为医药合成中禁止使用的一类溶剂, 不适合生产需要; (2) 通常使用 AIBN 或 BPO 作为引发剂, 反应机理类似于自由基反应, 放大生产过程中工艺稳定性不好, 可控性差; (3) 生产原料成本比较高。

发明内容

[0003] 本发明所解决的技术问题是针对上述存在的不足, 提供一种生产操作安全、工艺简单、原料成本低、收率高的 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备方法。

[0004] 本发明所采用的技术方案是: 一种 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备方法, 包括以下步骤:

[0005] ①在反应器中, 加入 2- 氰基 -4' - 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯, 然后再加入催化剂并混合均匀, 2- 氰基 -4' - 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯和催化剂的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 0.6 : 8 ~ 12 : 0.008 ~ 0.012, 所述催化剂为四丁基溴化铵或十六烷基三甲基溴化铵或苄基三乙基溴化铵;

[0006] ②加热进行反应, 反应温度控制在 60 ~ 120°C 之间, 反应时间控制在 4 ~ 8 小时;

[0007] ③反应结束后, 冷却, 过滤, 浓缩回收四氯乙烯, 然后用甲醇或乙醇或异丙醇重结晶得到 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯。

[0008] 一种 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯的制备方法, 优选为包括以下步骤:

[0009] ①在反应器中, 加入 2- 氰基 -4' - 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯, 然后再加入催化剂并混合均匀, 2- 氰基 -4' - 甲基联苯、二溴海因、四氯乙烯和催化剂的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 0.55 : 10 ~ 11 : 0.01 ~ 0.011, 所述催化剂为四丁基溴化铵或十六烷基三甲基溴化铵或苄基三乙基溴化铵;

[0010] ②加热进行反应, 反应温度控制在 90 ~ 110°C 之间, 反应时间控制在 5 ~ 6 小时;

[0011] ③反应结束后, 冷却, 过滤, 浓缩回收四氯乙烯, 然后用甲醇或乙醇或异丙醇重结晶得到 2- 氰基 -4' - 溴甲基联苯。

[0012] 本发明的有益效果是: 1、本发明选用二溴海因作为溴化剂, 二溴海因是一种易得的工业原料, 与 NBS 等溴化剂相比具有活性溴含量高、贮存稳定性好、使用经济等优点; 2、本发明选用四氯乙烯作为反应溶剂, 使用安全性比较高, 比较适合生产使用和回收, 而且在反应过程中能以溴鎧离子方式稳定溴离子, 是比较理想的溶剂; 3、本发明选用含溴的季铵

盐作为催化剂,可以调控反应速度,无需其它任何引发方式;4、本发明生产过程操作安全、工艺简单、成本低、收率高。

具体实施方式

[0013] 下面结合具体实施例对本发明做进一步说明。

[0014] 实施例 1

[0015] 一种 2-氰基-4'-溴甲基联苯的制备方法,包括以下步骤:

[0016] ①在反应器中,加入 2-氰基-4'-甲基联苯 1 mol、二溴海因 0.6 mol、四氯乙烯 12mol,然后再加入催化剂苄基三乙基溴化铵 0.012 mol 并混合均匀;

[0017] ②加热进行反应,反应温度控制在 60 ~ 110℃之间,反应时间为 8 小时;

[0018] ③反应结束后,冷却,过滤,浓缩回收四氯乙烯,然后用乙醇重结晶得到含量为 99.1% 的 2-氰基-4'-溴甲基联苯,反应收率为 82.3%。

[0019] 实施例 2

[0020] 一种 2-氰基-4'-溴甲基联苯的制备方法,包括以下步骤:

[0021] ①在反应器中,加入 2-氰基-4'-甲基联苯 1 mol、二溴海因 0.5 mol、四氯乙烯 8 mol,然后再加入催化剂十六烷基三甲基溴化铵 0.008 mol 并混合均匀;

[0022] ②加热进行反应,反应温度控制在 60 ~ 120℃之间,反应时间为 4 小时;

[0023] ③反应结束后,冷却,过滤,浓缩回收四氯乙烯,然后用甲醇重结晶得到含量为 99.2% 的 2-氰基-4'-溴甲基联苯,反应收率为 85.5%。

[0024] 实施例 3

[0025] 一种 2-氰基-4'-溴甲基联苯的制备方法,包括以下步骤:

[0026] ①在反应器中,加入 2-氰基-4'-甲基联苯 1 mol、二溴海因 0.525 mol、四氯乙烯 10 mol,然后再加入催化剂四丁基溴化铵 0.01 mol 并混合均匀;

[0027] ②加热进行反应,反应温度控制在 90 ~ 110℃之间,反应时间为 6 小时;

[0028] ③反应结束后,冷却,过滤,浓缩回收四氯乙烯,然后用异丙醇重结晶得到含量为 99.3% 的 2-氰基-4'-溴甲基联苯,收率为 88.6%。

[0029] 实施例 4

[0030] 一种 2-氰基-4'-溴甲基联苯的制备方法,包括以下步骤:

[0031] ①在反应器中,加入 2-氰基-4'-甲基联苯 1 mol、二溴海因 0.55 mol、四氯乙烯 11mol,然后再加入催化剂四丁基溴化铵 0.011 mol 并混合均匀;

[0032] ②加热进行反应,反应温度控制在 90 ~ 110℃之间,反应时间为 5 小时;

[0033] ③反应结束后,冷却,过滤,浓缩回收四氯乙烯,然后用异丙醇重结晶得到含量为 99.1% 的 2-氰基-4'-溴甲基联苯,收率为 87.2%。