

文章编号:1674-2869(2012)08-0024-02

## 2,2-二异丙基丙腈的合成

王凯<sup>1,2</sup>, 刘玉华<sup>1</sup>, 万幸<sup>1</sup>, 张秀兰<sup>1</sup>, 张珩<sup>1</sup>, 万春杰<sup>1</sup>

(1. 武汉工程大学湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074;

2. 武汉工程大学国际学院, 湖北 武汉 430074)

**摘要:**针对原有工艺条件的操作条件苛刻和反应原料贵的缺点,设计并实施了一种制备2,2-二异丙基丙腈的方法.首先,在吡啶的存在下,甲磺酰氯与异丙醇缩合制备异丙基甲磺酸酯.不经分离,直接与丙腈反应,在氨基钠的作用下发生缩合反应,合成得到2,2-二异丙基丙腈,总收率81.3%,含量98%.结果表明:能有效通过改变起始原料和工艺过程,使得原料易得,操作条件温和,更好地满足工业化生产要求,具有潜在的工业化价值.

**关键词:**工艺改进;凉味剂;异丙基甲磺酸酯

中图分类号:TQ463.2;O623.2

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2012.08.006

### 0 引言

2,2-二异丙基丙腈(I)是新型凉味剂N,2,3-三甲基-2-(1-甲基乙基)丁酰胺或N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺(WS-23)的关键中间体<sup>[1]</sup>,广泛用于食品、饮料、糖果、化妆品、烟制品、医药等.

2,2-二异丙基丙腈的制备主要有两种方法.方法一:Arseniyadis等<sup>[2]</sup>采用二异丙基胺基锂/THF的体系,将溴甲烷和2,2-二异丙基乙腈缩合,合成2,2-二异丙基丙腈;此外,在氨基钠/液氨的条件下,碘甲烷与2,2-二异丙基乙腈缩合,制备2,2-二异丙基丙腈(如图1).针对两条路线以及工艺条件而言,2,2-二异丙基乙腈既无来源供给,且制备方法复杂.而溴甲烷为气体,工业化操作相对麻烦,反应需要使用压力设备,无疑增加设备成本投入.同时,碘甲烷价格较贵,使得反应成本增加.此外,采用的二异丙基胺基锂价格昂贵,且要求反应体系无水,导致工业化操作难度增加.而氨基钠/液氨的反应体系,操作温度低,从而对于冷却装置要求相对较高.

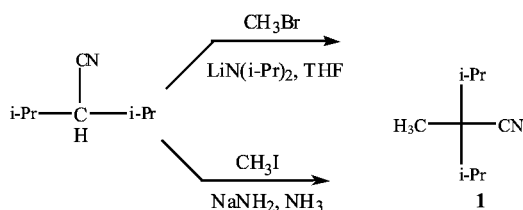


图1 2,2-二异丙基丙腈的制备方法(一)

Fig.1 Synthetic route of 2,2-diisopropylpropionitrile (I)

方法二:李家玉等<sup>[3]</sup>采用丙腈为原料,在氨基钠/液氨的体系中与2-溴丙烷直接缩合得到2,2-二异丙基丙腈,反应时间为30 h.该路线优点在于原料易得,反应过程简单.但是氨基钠/液氨的反应体系属于超低温条件,且由于时间长而导致生产周期过长,劳动生产率较低,不利于工业操作过程.

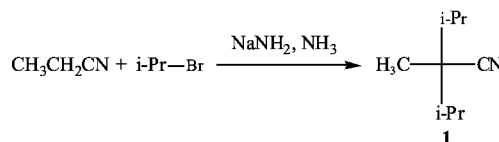


图2 2,2-二异丙基丙腈的制备方法(二)

Fig.2 Synthetic route of 2,2-diisopropylpropionitrile (II)

针对前人路线的优缺点,结合反应机理和文献方法<sup>[3]</sup>,利用磺酸酯替代溴代物作为亲电试剂参与反应,设计并实施了一条2,2-二异丙基丙腈的合成新路线,如图3所示.

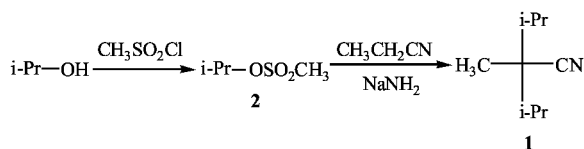


图3 2,2-二异丙基丙腈的合成新路线

Fig.3 Synthetic route of 2,2-diisopropylpropionitrile (III)

收稿日期:2012-05-15

基金项目:国家自然科学基金(20902071)

作者简介:王凯(1976-),男,湖北武汉人,副教授,博士.研究方向:医药产品研发、中试放大、技术革新和药品申报.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

美国 Agilent 公司 7890A/5975C 气-质联用仪 (GC-MS); 四氢呋喃 (THF) 采用 Na 干燥, 二苯甲酮作为指示剂; 其它试剂为分析纯。

### 1.2 合成

在  $\text{NaNH}_2/\text{THF}$  体系下, 以丙腈为起始原料, 与异丙基甲磺酸酯发生缩合反应, 合成得到 2, 2-二异丙基丙腈, 总收率 81.3%。

**1.2.1 异丙基磺酸酯(2)的制备<sup>[4-5]</sup>** 将甲磺酰氯 11.5 g (0.1 mol) 溶解于 50 mL 吡啶溶剂中, 室温下缓缓滴加异丙醇 6.0 g (0.1 mol), 加毕, 维持搅拌 2 h, 减压至干, 残余物溶于 40 mL 乙酸乙酯, 依次用质量分数为 1% 碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤酯层, 分液, 无水硫酸钠干燥酯层, 减压除去乙酸乙酯, 得到无色液体, 即甲磺酸异丙酯粗品 13.0 g, 收率 94.2%。未经纯化, 直接进行下一步反应。

**1.2.2 2, 2-二异丙基丙腈(1)的合成** 冰浴下, 丙腈 5.5 g (0.1 mol) 溶于 30 mL THF 中, 加入氨基钠 8.6 g (0.22 mol) 混合 2 h。搅拌下, 滴入 13.0 g 甲磺酸异丙酯粗品的 10 mL THF 溶液, 滴加 30 min 后, 反应温度维持在 20 °C。反应 8 h 后, 过滤, 滤饼用 THF 洗涤, 合并有机层。浓缩至干, 残余物减压蒸馏, 收集 74 ~ 76 °C (0.266 kPa) 的馏分, 得到无色液体, 即 2, 2-二异丙基丙腈 12.0 g, 收率 86.3%。GC-MS ( $m/z$ ): 140  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 97, 82, 质量分数 98%。

## 2 结果与讨论

在异丙基磺酸酯的制备中, 除了甲磺酰氯以外, 采用了苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯和三氟甲磺酰氯作为磺酸酯的反应原料, 收率分别为 86.5%、91.2% 和 95.8%。但是由于来源有限、价格相对较贵或由于中间体的改变, 而导致最终产物制备收率较低的原因, 而未采用。

在 2, 2-二异丙基丙腈的制备中, 考察了不同碱体系对于反应收率的影响。结果显示: 氢化钙/甲苯、乙醇钠/乙醇、氨基钠/THF 也都能较好满足反应本身的需求, 但是对于最终产品的质量而言, 氨基钠/THF 体系能更好符合产品质量的要求。

同时, 结合前人的反应条件以及机理,  $\text{NaNH}_2$  的目的是脱丙腈  $\alpha\text{-H}$ , 形成  $[\text{C}=\text{C}=\text{N}]^-$  碳负离子<sup>[6]</sup>, 再进攻溴丙烷的仲碳, 从而得到目标产物。因此, 反应中会产生大量  $\text{NH}_3$ , 而溴丙烷的沸点只有 71 °C。如果不采用液氮的超低温体系, 溴

丙烷会随着  $\text{NH}_3$  一起带出, 使得反应收率大大降低。同时, 也是由于超低温体系, 反应活性较低, 从而使得反应时间达到 30 h, 延长了反应周期。

与溴代物一样, 磺酸酯是亲电试剂, 也是较好的解离基团。而异丙基甲磺酸酯的沸点也较高, 它的使用能有效提高反应温度, 增强反应活性, 从而缩短反应周期, 因此, 本路线中的采用的工艺条件为反应温度 20 °C, 反应时间 8 h, 有效地克服溴代丙烷的沸点偏低而给反应带来的诸多不利因素。

此外, 对于反应过程也进行了相应的工艺控制。在  $\text{NaNH}_2/\text{THF}$  体系中, 呈现固-液非均相。因此, 将  $\text{NaNH}_2$  碾磨成粉末, 同时, 采用高速搅拌的措施, 来提高反应转化率。

## 3 结 语

本研究设计并实施了一条 2, 2-二异丙基丙腈的新路线。针对原有制备过程中存在的不利因素, 本发明的目的选用廉价易得、安全低毒的原料, 改进反应条件, 降低了生产成本, 简化操作过程, 提高产品质量, 更有利于工业化生产, 具有潜在的工业化价值<sup>[7]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Lebedev M Y, Erman M B. Lower primary alkanols and their esters in a Ritter-type reaction with nitriles. An efficient method for obtaining N-primary-alkyl amides [J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43: 1397-1399.
- [2] Arseniyadis S, Kyler K S, Watt D S. Addition and substitution reactions of nitrile-stabilized carbanions [J]. Organic Reactions, 1984, 31: 1-92.
- [3] 李家玉, 张弛. 新型凉味剂 N, 2, 3-三甲基-2-异丙基丁酰胺 (WS-23) 的合成 [J]. 香料香精化妆品, 2007(6): 17-18.
- [4] Granander J, Scott R, Hilmersson G. Asymmetric addition of n-butyllithium to aldehydes: new insights into the reactivity and enantioselectivity of the chiral amino ether accelerated reaction [J]. Tetrahedron, 2002, 58: 4717-4725.
- [5] Kazemi F, Massah A R, Javaherian M. Chemoselective and scalable preparation of alkyl tosylates under solvent-free conditions [J]. Tetrahedron, 2007, 63: 5083-5087.
- [6] Newmant M S, Fjlkuna T, Miwa T. Alkylation of nitriles: ketenimine formation [J]. J Am Chem Soc, 1960, 82: 873-875.
- [7] 王凯, 黄婷, 张天畅, 等. 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐的合成 [J]. 武汉工程大学学报, 2011, 33(5): 22-24.

(下转第 30 页)