

微波辐射下以聚乙二醇相转移催化醛法制备腈

姜玉¹ 祝辉¹ 罗自力¹ 杜建红¹ 杨日芳²

(1. 成都军区联勤部药品仪器检验所, 四川 成都 610017; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 目的 探索一条以醛类化合物为原料, 快速、高效合成腈衍生物的方法。方法 在脱水剂氢氧化钾和相转移催化剂聚乙二醇复合催化和微波促进作用下, 将底物醛与盐酸羟胺采用“一步合成法”制备相应的腈。结果 在微波功率 250 W, 反应温度 250 °C 条件下, 以聚乙二醇-400 为相转移催化剂, 分别考察了以脂肪醛、芳香醛、杂环醛为原料制备相应的腈, 所有反应均在 15 min 内完成, 且收率 ≥ 80%。结论 所用方法高效、价廉、绿色环保。

关键词: 微波辐射; 相转移催化; 一步合成法; 腈; 聚乙二醇

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1006-0103(2011)05-0479-02

Synthesis of nitriles from aldehydes using PEG as phase transfer catalyst under microwave irradiation

JIANG Yu¹ ZHU Hui¹ LUO Zi-li¹ DU Jian-hong¹ YANG Ri-fang²

(1. Chengdu Military Institute for Drug Control, Chengdu, Sichuan, 610017 P. R. China; 2. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Department of Medicinal Chemistry, Beijing, 100850 P. R. China)

Abstract: **OBJECTIVE** To explore an efficient and rapid synthesis of nitriles from corresponding aldehydes. **METHODS** A one-pot synthesis of nitriles has been carried out from the corresponding aldehydes and hydroxylamine hydrochloride in the presence of environmentally benign KOH and polyethylene glycol (PEG) composite catalysts under microwave irradiation. **RESULTS** Aliphatic, aromatic and heterocyclic aldehydes gave corresponding nitriles in high yields (≥80%) and less reaction time (≤15 min) under microwave irradiation (250 °C/250 W) using PEG-400 as a phase transfer catalyst. **CONCLUSION** The described protocol is efficient, inexpensive and green.

Key words: Microwave irradiation; phase transfer catalyst; One-pot synthesis; Aldehyde; polyethylene glycol

CLC number: R914

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2011)05-0479-02

含氰基的化合物表现出良好的生物活性, 如 HIV 蛋白酶抑制剂、5-脂质加氧酶抑制剂等^[1]。腈是一类重要的医药中间体, 可作为合成羧酸、酮、胺、酰胺以及杂环噁唑、噻唑、咪唑的重要前体化合物^[2]。腈的制备方法有金属氰盐对底物卤代(芳)烃的氰化取代反应、伯胺的氧化、酰胺的脱水及醛肟脱水等^[3-5]。其中, 研究最多的是醛与羟胺盐反应生成醛肟, 中间体不经分离, 一步法制备腈。研究主要集中在高效脱水剂和催化体系的优化方面^[6]。尽管单独或联合使用脱水剂和催化体系能在一定程度上促进反应, 但存在反应时间长、收率低、副产物多等缺点。微波辐射促进醛肟脱水制备腈能加快反应速率、提高反应选择性和收率^[7]。也曾利用微波辐射对 Pfitzinger 进行缩合反应, 高效地合成了一系列喹啉-4-甲酸类化合物^[8]。在微波辐射下, 氢氧化钾/聚乙二醇(KOH/PEG)复合体系能高效催化芳香醛和脂肪醛, 经一步法制备腈。通过微波辐射和 KOH/PEG 催化脱水体系的联合应用, 缩短了反应时间, 提高了收率, 且减少了副产物的生成, 后处

理方便。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

JNM-ECA-400 型超导核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); Magna IRTM550 型红外光谱仪(美国 Nicolet); RY-1 型熔点仪(天津市分析仪器厂); 微波化学合成仪(瑞典 Bio Init)。所用试剂为化学纯。

1.2 常规加热法合成茴香腈

称取 6.8 g(50 mmol) 茴香醛、4.2 g(60 mmol) 羟胺盐酸盐, 混溶于装有 30 mL 甲苯的三口反应瓶中, 依次加入 0.56 g(10 mmol) KOH, 2 g(5 mmol) PEG-400, 加热至 115~120 °C 回流反应 10 h, TLC 监测反应进程, 展开剂为二氯甲烷-无水乙醇(1:0.05), 靠近前沿处仍见大量未反应的底物茴香醛, 产物点的茴香腈较原料更靠近原点, 此外, 近原点处有少量杂质点, 疑为腈的部分水解产物。反应液冷至室温, 减压回收溶剂甲苯, 浓缩液用柱层析分离,

作者简介: 姜玉, 男, 副主任药师, 从事药物分析及合成研究工作。Email: jqysjy@foxmail.com

洗脱剂为二氯甲烷 - 无水乙醇 (1 : 0.05), 分段收集洗脱液, 浓缩, 无水乙醇重结晶, 得 2.3 g 产物茴香腈, 收率 35%, mp 60 ~ 62 °C (文献^[6] 59 °C)。

1.3 微波相转移催化法合成茴香腈

称取茴香醛 1.36 g (10 mmol)、羟胺盐酸盐 0.83 g (12 mmol), 混溶于装有 3 mL 甲苯的微波反应管, 依次加入 KOH 0.12 g (2 mmol)、PEG-400 0.4 g (1 mmol), 振摇混合均匀, 加塞密闭后置于微波合成仪, 开启磁力搅拌器, 调节微波功率 250 W (250 °C) 加热 10 min。反应开始后, 管内压力最高升至 5 bar, 待反应完成, 自然冷却至室温, 加入蒸馏水 5 mL, 6 mol · L⁻¹ 盐酸中和至约 pH7, 乙酸乙酯萃取 (5 mL × 2), 合并有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 再用无水乙醇重结晶纯化, 得白色固体产品茴香腈 1.22 g, 收率 92%, mp 61 ~ 62 °C (文献^[6] 59 °C); 氰基红外 (IR) 特征吸收峰 (cm⁻¹, KBr): 2227。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 ~ 7.48 (2H, d, Ar-H), 7.05 ~ 7.00 (2H, d, Ar-H), 3.87 (3H, s, -CH₃)。

1.4 微波相转移催化法合成正戊腈

称取戊醛 0.86 g (10 mmol)、羟胺盐酸盐 0.83 g (12 mmol)、KOH 0.12 g (2 mmol)、PEG-400 0.4 g (1 mmol) 混溶于 10 mL 微波反应管中, 振摇混匀, 加塞密闭后置微波合成仪中, 开启磁力搅拌器, 调节微波功率 250 W (250 °C), 持续加热 15 min。反应开始后, 管内压力最高升至 3 bar, 待反应完成, 自然冷却至室温, 抽滤管内无色反应液, 滤液置梨形微量分馏器中, 减压蒸馏, 收集 65 ~ 68 °C / 40 mmHg 的馏分得无色液体产品正戊腈 0.70 g, 收率 81%, bp 142 ~ 145 °C (文献^[9] bp 139 ~ 141 °C); IR (cm⁻¹, -CN): 2223。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.54 ~ 2.45 (2H, t, -CH₂-), 1.78 ~ 1.66 (2H, m, -CH₂-), 1.42 ~ 1.33 (2H, m, -CH₂-), 1.12 ~ 0.96 (3H, t, -CH₃)。其余芳香醛和脂肪醛分别采用类似“微波相转移催化”反应条件和操作方法, 据薄层监测情况, 仅微调反应时间, 所有反应均在 15 min 内完成, 收率、熔点、沸点及红外数据见表 1。

2 讨论

由表 1 可看出: 微波辐射与 KOH/PEG 催化体系的联合应用能显著促进代表性芳香醛和脂肪醛转化为相应腈, 其中, 芳香醛较脂肪醛底物转化收率更高。当反应条件部分改变, 如表 1 中茴香醛生成茴香腈采用常规加热方法, 其余条件不变, 回流温度下反应 10 h 后收率仅为 35%; 按微波加热法操作, 脱水剂 KOH 加入量不变, 但不加相转移催化剂 PEG -

表 1 微波辅助相转移催化醛一步法合成腈的实验数据

Table 1 Results of synthesizing nitriles from aldehydes under microwave irradiation

| 反应 | Time / min | Yield / % | mp (bp) / °C | IR (- CN) / cm ⁻¹ |
|-----------------------|-------------------|-----------|-----------------------|-------------------------------|
| 茴香醛 → 茴香腈 | 10 | 92 | 61 - 62 (59) | 2227 |
| 肉桂醛 → 肉桂腈 | 10 | 87 | 252 - 253 (253 - 254) | 2220 |
| 对硝基 → 苯甲醛 对硝基 → 苯腈 | 10 | 88 | 142 - 143 (144 - 147) | 2223 |
| 对羟基苯甲醛 → 对羟基苯腈 | 10 | 93 | 113 - 115 (111 - 113) | 2229 |
| 对氯苯甲醛 → 对氯苯腈 | 10 | 90 | 92 - 94 (91 - 93) | 2225 |
| 糠醛 → 2 - 氰基 呋喃 | 10 | 82 | 142 - 146 (146 - 148) | 2224 |
| 正戊醛 → 正戊腈 | 15 | 81 | 142 - 145 (139 - 141) | 2223 |
| 异戊醛 → 异戊腈 | 15 | 80 | 126 - 128 (128 - 130) | 2224 |
| 茴香醛 → 茴香腈 | 10 h ^a | 35 | 60 - 62 (59) | 2225 |
| 茴香醛 → 茴香腈 | 20 h ^b | 62 | 61 - 63 (59) | 2226 |

a. 常规 115 ~ 120 °C 加热回流法合成茴香腈; b. 不加 PEG-400 相转移催化剂条件下, 微波加热反应。

400 微波持续加热 20 min, 收率仅为 62%。

参考文献:

- [1] Kunal RJ, Thomas L. QSAR modeling of HIV - 1 reverse transcriptase inhibitor 2 - amino - 6 - arylsulfonfylbenzonitriles and congeners using molecular connectivity and E - state parameters [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(4): 745 - 754.
- [2] Iraj MB, Majid M, Shahram T *et al.* Environmental - friendly synthesis of oxazolines, imidazolines and thiazolines catalyzed by tungstophosphoric acid [J]. Catal Comm, 2008, 9(6): 1153 - 1161.
- [3] Mowry DT. The preparation of nitriles [J]. Chem Rev, 1948, 42(2): 189 - 283.
- [4] Zhang Y, Xu KL, Chen XR *et al.* Highly selective aerobic oxidation of primary amines to nitriles by ruthenium hydroxide [J]. Catal Comm 2010, 11(11): 951 - 954.
- [5] Kuo CW, Zhu JL, Wu JD *et al.* A convenient new procedure for converting primary amides into nitriles [J]. Chem Commun, 2007, 21(3): 301 - 303.
- [6] Barahman M, Azadeh F. Direct synthesis of aromatic nitriles from aldehydes using hydroxylamine and oxalyl chloride [J]. Synth Commun 2007, 37(4): 623 - 628.
- [7] Sharwan KD, Ravinder S, Anil K. One - Pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride over silica gel, montmorillonites K - 10, and KSF catalysts in dry media under microwave irradiation [J]. Synth Commun, 2004, 34(11): 2025 - 2029.
- [8] Zhu H, Yang RF, Yun LH *et al.* Facile and efficient synthesis of quinoline - 4 - carboxylic acids under microwave irradiation [J]. Chinese Chem Lett 2010, 21(1): 35 - 38.
- [9] Friedman L, Shechter H. Preparation of nitriles from halides and sodium cyanide. An advantageous nucleophilic displacement in dimethyl sulfoxide [J]. J Org Chem, 1960, 25(6): 877 - 879.

收稿日期: 2010 - 04 - 20