

文章编号: 1003-9015(2011)05-0827-05

含吸电子基团的芳香醛的合成

邹维, 俞杰, 戴立言, 王晓钟, 陈英奇
(浙江大学 化学工程与生物工程系, 浙江 杭州 310027)

摘要: 芳香醛化合物是重要的有机中间体, 广泛应用于医药、农药等领域。研究介绍了一种合成苯环的邻、对位含有吸电子基团的芳香醛的改进工艺。分别以4-氯-2-硝基甲苯, 4-硝基甲苯, 4-氰基甲苯为原料, 以N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 在140℃回流条件下与N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMFDMA)合成相应的苯乙烯胺化合物, 苯乙烯胺化合物再在过氧化氢的作用下氧化得到相应的芳香醛。论文主要是从溶剂、反应温度、H₂O₂的用量对产品收率的影响进行了研究, 并确定了适宜的反应条件, 在该反应条件下, 不同醛的收率(4-氯-2-硝基苯甲醛, 4-硝基苯甲醛, 4-氰基苯甲醛)分别是: 75.6%; 58.3%; 68.2%。该路线具有工艺简单, 原料价廉且环境友好等优点。主要中间体和目标产物经高效液相色谱和¹H-NMR核磁鉴定。

关键词: 芳香醛; 4-氯-2-硝基苯甲醛; 4-硝基苯甲醛; 4-氰基苯甲醛; 合成

中图分类号: O625.41

文献标识码: A

Synthesis of Aromatic Aldehyde Containing Electronwithdrawing Groups

ZOU Wei, YU Jie, DAI Li-yan, WANG Xiao-zhong, CHEN Ying-qi

(Department of Chemical and Biochemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Aromatic aldehydes are very important organic intermediates, which are widely used in pharmaceuticals, pesticides and other areas. In this paper, an improved synthetic method of aromatic aldehydes containing electrowithdrawing groups in ortho or para (or both) position of the aromatic ring was introduced. 4-choloro-2-nitrotoluene, 4-nitrotoluene and 4-cyanotoluene were used as raw materials, respectively, via enamination with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (DMFDMA) in the present of N,N-dimethylformamide (DMF) as solvent and under reflux, the corresponding styrylamine compounds were produced; then the intermediates were further oxidized by H₂O₂ under different reaction conditions. The effects of solvent species, reaction temperature and the used amount of H₂O₂ on the product yield were studied, and the optimal reaction conditions were determined. Under those optimal conditions, the best yields of different aldehydes are 75.6% (4-chloro-2-nitrobenzaldehyde), 58.3% (4-nitrobenzaldehyde) and 68.2% (4-cyanobenzaldehyde), respectively with the advantages of simple process, low cost and being environment-friendly. The main intermediates and objective products were confirmed by HPLC and ¹H-NMR.

Key words: aromatic aldehydes; 4-chloro-2-nitrobenzaldehyde; 4-nitrobenzaldehyde; 4-cyanobenzaldehyde; synthesis

1 前言

含吸电子基团的芳香醛化合物是一类重要的有机中间体, 广泛应用于医药、农药、染料等领域。例如: 2-硝基-4-氯苯甲醛是合成抗艾滋病药物siamenol的重要中间体^[1], 同时它还是合成环氧合酶-2抑制剂(CO X-2)的起始原料^[2]; 4-烷氧羰基取代的邻硝基苯甲醛是合成抑制凝血酶因子fXa的重要原料^[3]; 4-硝基苯甲醛和4-氰基苯甲醛被广泛应用于合成天然产物和活性药物^[4]。

长期以来, 工业上生产含吸电子基团的芳香醛类化合物的方法主要分为三类: 第一类是氯化(或溴化)

收稿日期: 2010-07-24; 修订日期: 2010-12-16。

作者简介: 邹维(1986-), 男, 江西九江人, 浙江大学硕士生。通讯联系人: 戴立言, E-mail: dailiyan@zju.edu.cn

一水解法,即以含吸电子基的甲苯衍生物为原料,经氯化(或溴化)后再水解得到相应的芳香醛。例如,对硝基苯甲醛的合成是以对硝基甲苯为原料,在光照的条件下,首先氯化或溴化生成对硝基二氯苯或对硝基二溴苯,再在溴化铁的作用下水解而得到对硝基苯甲醛,这种工艺往往需要使用大量的液氯或液溴,还会产生高浓度的氯化氢和溴化氢,腐蚀反应设备,同时所得产品中含有一定量的氯或溴,难以满足医药工业的要求。第二类是硝化法,此类方法主要应用于合成含硝基的芳香醛。以间硝基苯甲醛的合成为例,其工业生产方法是以苯甲醛为原料,在硝酸钠和浓硫酸的作用下硝化而制得,该工艺不仅需要消耗大量的浓硫酸,污染环境,同时还会产生异构体对硝基苯甲醛,给产物的分离和提纯带来了困难。第三类是直接氧化法,即利用氧化剂将苯环上的烷基侧链直接氧化,此类方法又可分为气相氧化,液相氧化以及间接电氧化。气相氧化是指在高温及催化剂存在的条件下,氧气直接氧化原料得到相应的芳香醛,液相氧化是指在高压及催化存在的条件下,原料与氧气或过氧化氢作用得到相应的芳香醛。间接电氧化法^[5]是指选用具有氧化还原活性的电子载体,使之与原料发生氧化反应,反应后的低价态电子载体又回到电解槽内电解再生,恢复为具有氧化活性的高价态电子载体,通过活性电子对在高低价态间的不断循环使有机物发生目标反应。直接氧化法具有原子经济性高,污染少等优点,但目前利用该法生产芳香醛时收率较低,难以满足工业化的要求。

因此,寻找一条经济合理且环境友好的含吸电子基团芳香醛合成的新工艺近年来引起了人们的兴趣。Michael 等人^[6]以芳环上含有强吸电子基团的甲苯衍生物为起始原料,经过与 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMFDMA)烯胺化,再经高碘酸钠氧化,制备了一系列芳香醛。该路线具有操作简单,反应条件温和,收率高等优点,对于一些芳香醛的收率可达 94%以上。但该路线中使用的高碘酸钠用量大且价格昂贵,反应后生成的碘酸钠又无法回收,造成环境污染。针对以上问题,本文首次以廉价的双氧水作为氧化剂代替高碘酸钠,分别合成了 4-氯-2-硝基苯甲醛,4-硝基苯甲醛和 4-氰基苯甲醛,实验考查了温度、溶剂、氧化剂与底物的摩尔比等因素对产品收率的影响。改进后的路线操作简单,原料价廉易得,污染少,是合成含吸电子基团的芳香醛化合物最具工业价值的工艺路线。改进后的路线如图 1 所示:

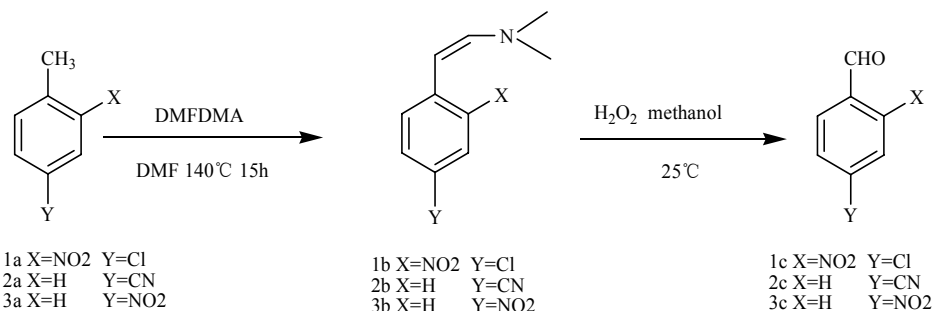


图 1 芳香醛的改进合成路线

Fig.1 Improved synthetic route of aromatic aldehyde

2 实验部分

2.1 分析仪器及试剂

Electrothermal IA9200 型显微熔点仪、SPD-10AVP 液相色谱仪、AVNACE DMX500 型核磁共振仪、27.5%的双氧水(C.P)对硝基甲苯(A.R)、4-氯-2-硝基甲苯(A.R), 对甲基苯甲腈(A.R)、N,N-二甲基甲酰胺(A.R)、N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(A.R)、甲醇(C.P)、二氯甲烷(A.R)、乙腈(A.R)、叔丁醇(A.R)。

2.2 典型实验

1) N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺的制备

在 100 mL 三口烧瓶中,加入 10 g(58 mmol) 4-氯-2-硝基甲苯 (1a), 再加入 20 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中和 24.5 mL (184 mmol)N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMFDMA),磁力搅拌,油浴加热至 140°C 回流反应 15 h, 反应完毕后降至室温, 得到深红色 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺溶液, 常压蒸馏回收 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛, 再减压蒸馏回收 N,N-二甲基甲酰胺, 残液降至室温, 缓慢加入蒸馏

水, 搅拌, 固体析出, 抽滤即得到 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺(1b)固体 12.9 g。HPLC 检测含量为 99.2%, 收率 97.9%。

2) 4-氯-2-硝基苯甲醛的制备

将上步制得的 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺(1b)(1 g, 4.4 mmol)溶于有机溶剂(1~15 mL)中, 冰水冷却, 边搅拌边滴加 27.5%的过氧化氢(1.2~1.85 g), 约 0.5 h 滴加完, 继续搅拌 1 h, 移去冰浴, 继续反应至红色褪去, TLC 跟踪反应。反应完毕后, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取反应液, 合并乙酸乙酯层并用无水硫酸镁干燥, 过滤, 用旋转蒸发仪将滤液在 40℃ 水浴中蒸发浓缩, 回收乙酸乙酯, 得到的固体再用正己烷(粗品与正己烷质量比为 1:10)重结晶, 得到产品 4-氯-2-硝基苯甲醛(1c), 收率为 75.6%(以 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺计)。HPLC 纯度为 99.6%。mp: 64~65℃, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 10.39(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.77(m, 1H)。

参照以上实验步骤, 分别以 4-硝基甲苯(3a)和 4-氰基甲苯(2a)为起始原料制得 4-硝基苯甲醛(3c), mp: 101~102℃, ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 10.17(s, 1H), 8.41(m, 2H), 8.08(m, 2H)和 4-氰基苯甲醛(2c), mp: 96~97℃, ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 10.10(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.86(m, 2H)。

3 结果与讨论

3.1 溶剂对反应收率的影响

第一步反应收率可达 97%, 纯度可达 99%, 无需优化。实验主要对第二步反应条件进行研究并优化。根据相关文献报道^[7], 反应溶剂对芳香烯炔氧化成芳香醛有重要的影响。作者选择了几种不同的溶剂, 研究了 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺在不同溶剂中的氧化效果, 结果如表 1 所示。根据反应机理图 2, 烯炔氧化成相应的醛需要水的参与, 因此所选溶剂必须在水中有一定的溶解度。不同溶剂对反应最终收率影响很大。由表 1 可知, 使用 DMF 时收率极低, 使用甲醇为溶剂时, 反应效果较为理想。

3.2 反应温度对收率的影响

反应温度对产品收率影响结果如表 2 所示。具体实验操作时, 为避免反应剧烈进行和减少副反应的发生, 滴加双氧水期间, 反应体系温度控制在 0℃ 左右, 在双氧水滴加完后再升温到表 2 中不同反应温度下继续反应直至反应完成。由表 1 可以看出, 温度对反应收率有重要的影响。根据图 2 所示的反应机理, 可知烯炔的氧化是分步进行的, 在烯炔 1 氧化至环氧化物 2 时, 反应活化能较低, 反应速率较快, 反应只需在较低温度下进行; 在由 3 生成 4 时, 连接邻二醇的碳-碳单键发生断裂, 需要更高的反应活化能, 反应速率较慢, 是反应速率的决定步骤。当反应温度达到 35℃ 时, 反应时间缩短至 1.5 h, 但过高的反应温度会使醛发生深度氧化生成酸导致产品收率下降。由表 2 可知, 在 25℃ 时, 2-硝基-4 氯苯甲醛的收率最佳。

3.3 溶剂用量对反应时间和收率的影响

以甲醇为反应溶剂研究了溶剂用量对收率的影响, 结果如表 3 所示。溶剂的用量主要是影响到体系中反应物的浓度, 从而影响反应的时间及收率。由表 3 可知, 当反应底物 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯

表 1 不同溶剂对收率的影响

No.	Solvent	Yield / %
1	CH ₃ CN	70.3
2	CH ₃ OH	75.6
3	DMF	1.50
4	(CH ₃) ₂ CHOH	64.5
5	(CH ₃) ₃ COH	58.2

Reaction condition: styrylamine(1b) (1 g, 4.4 mmol); H₂O₂(1.53 g, 12.4 mmol); solvent volume 3 mL; reaction time 5 h; reaction temperature 0~25℃

表 2 反应温度对收率的影响

No.	Reaction temperature / °C	Reaction time / h	Yield / %
1	10	11	63.2
2	15	7	70.3
3	20	4	72.5
4	25	3	75.6
5	30	2.5	71.8
6	35	1.5	66.7

Reaction condition: styrylamine (1b)(1 g, 4.4 mmol); styrylamine:H₂O₂=1:3

表 3 溶剂用量对收率的影响

No.	Amount of methanol / mL	Reaction time / h	Yield / %
1	15	10	61.3
2	10	7	69.5
3	5	5	71.1
4	3	2	75.6
5	1	1.5	63.2

Reaction condition: styrylamine(1 g, 4.4 mmol); styrylamine:H₂O₂(mol ratio)=1:3; reaction temperature: 25℃

基)乙烯胺为(1 g, 4.4 mmol), 甲醇的用量为3 mL时产物的收率较好。

3.4 H₂O₂用量对收率的影响

过氧化氢的用量对产品收率的影响如表 4 所示。由表 4 可看出, 随着氧化剂的量不断增加, 产物的收率先增加, 达到某一最大值后下降。过氧化氢的用量较少时, 产生中间产物邻二醇可能无法继续氧化断裂成醛。当过氧化氢的量过大时, 产品醛又被深度氧化为酸从而造成收率下降。在 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基)乙烯胺与过氧化氢摩尔比为 1:2.8 时, 可使反应的收率达到最高。

3.5 4-硝基苯甲醛和 4-氰基苯甲醛的最佳反应条件的探索

参照 2-硝基-4-氯甲苯氧化的实验方案, 本文还对 4-硝基甲苯和 4-氰基甲苯氧化的反应条件进行了研究, 最优反应条件如表 5 所示。N,N-二甲基-(4-硝基苯基)乙烯胺由于硝基处于对位, 导致其在甲醇中的溶解度很差, 选择在甲醇和二氯甲烷混合溶剂中进行反应能得到较好的效果。由表 5 可知, 4-硝基苯甲醛和 4-氰基苯甲醛的最佳收率都比 4-氯-2-硝基苯甲醛的要低。原因可能是邻位没有取代基的 4-硝基甲苯和 4-氰基甲苯都易发生深度氧化, 生成的醛基由于没有位阻效应而更易继续氧化生成酸导致产品的收率下降。

表 5 4-硝基和 4-氰基苯甲醛的最佳反应条件

Table 5 The best reaction condition given to 4-nitrobenzaldehyde and 4-cyanobenzaldehyde

Reactant	Reaction temperature / °C	Solvent	The volume of solvent/mL	mol ratio (substrate:H ₂ O ₂)	Yield / %
4-nitrostyrylamine	20	CH ₂ Cl ₂ +CH ₃ OH	6 ^a	1:3	58.3%
4-cyanostyrylamine	20	CH ₃ CN	4	1:2.6	68.2%

Reaction condition: the corresponding styrylamine 1 g
a. 6 mL is 3 mL methanol and 3 mL dichloromethane

3.6 苯乙烯胺氧化的可能反应机理

苯乙烯胺的氧化机理^[8]如图 2 所示: 烯胺化合物 1 在过氧化氢的作用下首先氧化生成环氧化物 2, 化合物 2 然后在酸性或碱性条件下进行水解生成邻二醇 3。生成的邻二醇 3 在双氧水的作用下, 连接羟基的两个碳原子间的单键发生断裂, 生成芳香醛 4 和 N,N-二甲基甲酰胺 5, 4 在温度较高的条件下又会继续氧化生成相应的羧酸。烯胺的氧化一般都需要催化剂的作用下才能进行, 而烯胺则可以在不使用催化剂的条件下很快反应完全, 烯胺的氧化比烯烃的氧化更加容易进行。原因可能是烯胺中的双键的 α -位连有供电子基团叔胺, 氮原子上的一对未成键的孤对电子使 π 键电子云密度增加, 从而使得烯胺的亲电性氧化更易进行。在 1,2-二醇断裂的过程中, 也正是由于氮原子的存在使得连接邻二醇的碳原子更不稳定, 导致其在过氧化氢的作用下断裂更加迅速。空间位阻效应对于环氧化有明显的影响, 一般含氧环易于在空间位阻小的一侧生成。在最后一步反应时, 温度的控制很重要, 过高的温度会使产物生成酸, 而温度过低会使 3 中连接羟基的碳键断裂的反应活化能增大, 导致副产物 3。这些中间产物在文献[9~11]中都已得到鉴定。

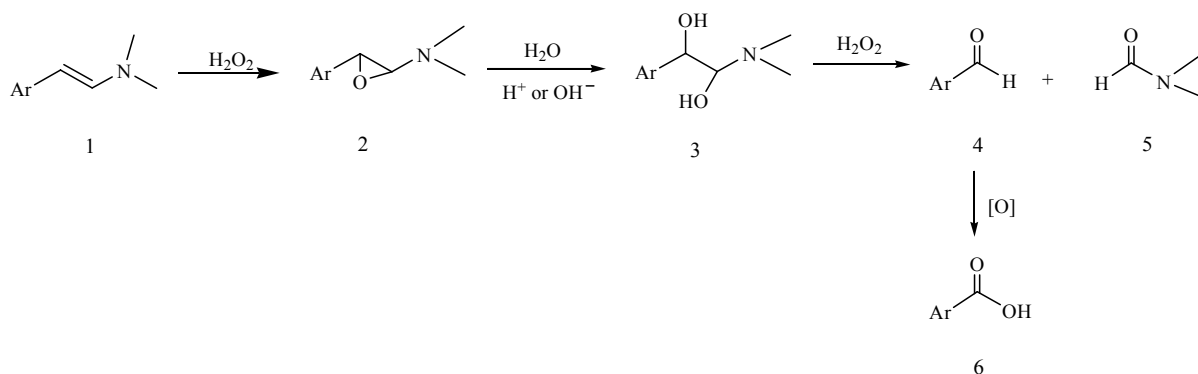


图 2 烯胺氧化的可能机理

Fig.2 The probable mechanism of oxidation of styrylamine

4 结 论

甲苯衍生物经 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛烯胺化, 再经双氧水氧化是合成苯环上含有吸电子基团的芳香醛的有效方法。本文首次使用过氧化氢代替传统的高碘酸钠氧化烯胺制备芳香醛。本路线具有反应条件温和, 原料价廉易得, 环境友好等优点, 是合成含吸电子基团的芳香醛最具工业前景的工艺路线。

实验对 4-氯-2-硝基苯甲醛, 4-硝基苯甲醛, 4-氰基苯甲醛的合成条件进行了研究, 并提出了烯胺的氧化机理。反应第二步的最佳合成条件分别是:

(1) 4-氯-2-硝基苯甲醛最佳合成条件: 25℃条件下, (1 g, 4.4 mmol) N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基) 乙烯胺在 3 mL 甲醇溶剂中反应 3 h, 过氧化氢与 N,N-二甲基-2-(4-氯-2-硝基苯基) 乙烯胺的摩尔比为 2.8:1 时, 最佳收率为 75.6%。

(2) 4-硝基苯甲醛的最佳合成条件: 20℃条件下, (1 g, 5.2 mmol) N,N-二甲基-(4-硝基苯基) 乙烯胺在溶剂(3 mL 甲醇+3 mL 二氯甲烷)反应 5 h, 过氧化氢与 N,N-二甲基-(4-硝基苯基) 乙烯胺的摩尔比为 3.0:1 时, 最佳收率为 58.3%。

(3) 4-氰基苯甲醛的最佳合成条件: 20℃条件下, (1 g, 5.8 mmol) N,N-二甲基-(4-氰基苯基) 乙烯胺在 4 mL 乙腈溶剂中反应 3.5 h, 过氧化氢与 N,N-二甲基-(4-氰基苯基) 乙烯胺的摩尔比为 2.6:1 时, 最佳收率为 68.2%。

参考文献:

- [1] Naffiger M R, Ashbum B O, Perkins J R, *et al.* Diels-Alder approach for the construction of halogenated, *o*-Niro biaryl templates and application to the total synthesis of the anti-HIV agent Siamenol [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2007, 72(26): 9857-9865.
- [2] Caron S, Vazquez E, Stevens R W, *et al.* Efficient synthesis of [6-Chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1*H*-indol-3-yl]-acetic acid, a novel COX-2 inhibitor [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2003, 68(10): 4104-4107.
- [3] Wang L J, Corrie J E T, Wootton J F. Photolabile precursors of cyclic nucleotides with high aqueous solubility and stability [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2002, 67(10): 3474-3478.
- [4] Zheng H M, Zhang Q, Chen J X, *et al.* Copper(II) acetate-catalyzed addition of arylboronic acids to aromatic aldehydes [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2009, 74(2): 943-945.
- [5] ZHANG Zhang(张彰), ZHU Xian(朱宪), ZHANG Bin(张彬). Kinetic of Mn(III)-toluene heterogeneous reaction(非均相Mn(III)—一甲苯氧化反应的动力学) [J]. **J Chem Eng of Chinese Univ(高校化学工程学报)**, 2002, 16(2): 174-179.
- [6] Vetelino M G, Coe J W. A mild method for the conversion of activated aryl methyl groups to carboxaldehydes via uncatalyzed periodate cleavage of enamines [J]. **Tetrahedron Letters**, 1994, 35(2): 219-222.
- [7] Mirkhani V, Morghadam M, Tangestaninejad S, *et al.* Catalytic oxidation of olefins with hydrogen peroxide catalyzed by [Fe(III)(salen)Cl] complex covalently linked to polyoxometalate [J]. **Inorg Chem Commun**, 2007, 10(12), 1537-1540.
- [8] JU yong(巨勇), ZHAO Guo-jun(赵国军), XI Chan-juan(席婵娟). **Organic Synthetic Chemistry and Route Design(有机合成化学与路线设计)** [M]. Beijing(北京): Tsinghua University Press(清华大学出版社), 2002.
- [9] Zsigmond A, Horvath A, Notheisz F. Effect of substituents on the Mn(III)Salen catalyzed oxidation of styrene [J]. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. 2001, 171(1-2): 95-102.
- [10] Joseph T, Srinivas D, Gopinath C S, *et al.* Spectroscopic and catalytic activity studies of VO(Saloph) complexes encapsulated in zeolite-Y and Al-MCM-41 molecular sieves [J]. **Catalysis letters**. 2002, 83(3-4): 209-214.
- [11] Hulea V, Dumitriu E. Styrene oxidation with H₂O₂ over Ti-containing molecular sieves with MFI, BEA and MCM-41 topologies [J]. **Appl Catal A: General**, 2004, 277(1-2): 99-106.