

有机高价碘化物制备硝基芳腈化合物的反应研究

蔡博文^{1*}, 黄利鹏^{1,2}

¹中国科学技术大学苏州高等研究院, 江苏 苏州

²苏州迈为科技股份有限公司, 江苏 苏州

收稿日期: 2024年1月3日; 录用日期: 2024年3月4日; 发布日期: 2024年3月11日

摘要

有机高价碘化物是一种新型温和、环保类的氧化试剂, 其主要分为III价碘化物和V价碘化物: III价碘化物主要有二乙酸碘苯(PIDA)、亚碘酰苯(PhIO)、羟基(甲苯磺酰氧代)碘苯(HTIB)、[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PIFA)等; V价碘化物主要有2-碘酰基苯甲酸(IBX)、戴斯马丁氧化剂(DMP)、碘酰苯(PhIO₂)等。这些碘化物可以将苯环上的醛基氧化成羧基, 相比于传统制备方法, 该类氧化剂具有转化率高、底物廉价、产物可回收的优势。其中硝基苯腈类化合物在药物合成领域有广泛应用, 本文基于有机高价碘化物, 开展了6种芳基醛化合物转化成腈基的合成研究, 均展现良好的收率, 并深入研究了其合成工艺, 筛选出以PIDA作氧化剂制备对硝基苯腈工艺: 以对硝基苯甲醛为原料, PIDA 3.5 eq, H₂O作溶剂, NH₄OAc为30 eq, 催化量的TBAB, 60°C下反应4 h, 转化率达到95.7%, 最终形成一条可应用于工业化生产的路线。

关键词

有机高价碘化物, 温和氧化, 硝基芳腈

Study on the Reaction of Preparing of Nitroaromatic Nitrile Compounds by Organic Hypervalent Iodide

BowenCai^{1*}, Lipeng Huang^{1,2}

¹Suzhou Institute for Advanced Study, University of Science and Technology of China, Suzhou Jiangsu

²Suzhou Maxwell Technol Co. Ltd., Suzhou Jiangsu

Received: Jan. 3rd, 2024; accepted: Mar. 4th, 2024; published: Mar. 11th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Organic hypervalent iodide is a new kind of mild and environmentally friendly oxidation reagent, which is mainly divided into III iodide and V iodide: III iodide mainly includes iodobenzene diacetate (PIDA), iodobenzene (PhIO), hydroxyl (toluene sulfonyl oxide) iodobenzene (HTIB), [bis (trifluoroacetoxy) iodobenzene (PIFA) and so on; The main V iodides are 2-iodoacylbenzoic acid (IBX), Desmartine oxidant (DMP), iodoacylbenzene (PhIO₂) and so on. These iodides can oxidize the aldehyde group on the benzene ring to the cyanide group. Compared with the traditional preparation methods, this kind of oxidizer has the advantages of a high conversion rate, cheap substrate and recyclable product. Nitrobenzotrile compounds are widely used in the field of drug synthesis. Based on organic high value iodide, this paper carried out synthesis research on the conversion of six aryl aldehyde compounds into nitrile, all of which showed good yield. Besides, the synthesis process was further studied, and the process of preparing p-nitrobenzotrile using PIDA as oxidant was selected: Using p-nitrobenzaldehyde as raw material, PIDA 3.5 eq, H₂O as solvent, NH₄OAc as 30 eq, catalytic amount of TBAB, reaction at 60°C for 4 h, the conversion rate reached 95.7%, and finally formed a route that can be applied to industrial production.

Keywords

Organic Hypervalent Iodide, Mild Oxidation, Nitroaryl Nitrile

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硝基芳腈化合物在药物合成领域有着广泛应用, 如邻硝基苯腈可以制备苯并三唑取代的 2-苯基喹啉[1], 它是一种抗癌的微管蛋白聚合抑制剂; 间硝基苯腈可以制备抗阿兹海默症席夫碱的中间体[2]; 对硝基苯腈可以制备抗棘球蚴病药物的中间体 3-(4-硝基苯基)-1,2,4-恶二唑[3]。

目前市售的硝基苯腈类化合物价格较高, 一般都在 4000 元/kg 以上, 究其原因是因为制备原料、反应过程存在风险, 安全性不可控。以对硝基苯腈为例, 目前主要有以下三种制备方法:

1. 高温一锅法: 将对硝基苯甲酸和对甲苯磺酰胺搅拌混合, 在 225~230°C 下进行反应, 收率可以达到 72%。但是此反应在高温下易发生副反应, 过程不可控, 产品纯度较低。

2. 4-硝基苯醇转化法[4]: 该方法需要两步反应, 首先使用 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基自由基做氧化剂, 在 DCM 溶剂里使其氧化为中间产物醛, 再加入碘单质和氨水反应生成对硝基苯腈, 收率为 72%。该反应过程复杂, 原料价格较贵。

3. 对硝基苯乙烯转化法[5]: 对硝基苯乙烯在含 MeCN 的 CH₃COOH 条件下使用亚硝酸盐进行反应, 以 84.5% 的收率的得到对硝基苯腈。但反应底物对硝基苯乙烯价格昂贵。

基于以上制备方法存在的缺陷, 有机高价碘化物近年来深受有机化学研究者的青睐。相比于传统的无机金属氧化剂, 有机高碘化物参与的氧化反应更为安全温和, 转化效率高, 选择性好, 以及下游生产工艺绿色环保等优势。

常见的有机高价碘化物为 III 价和 V 价, III 价碘化物主要有: 二乙酸碘苯(PIDA)、[双(三氟乙酰氧基)

碘]苯(PIFA)、亚碘酰苯(PhIO)等, V价碘化物主要有: 2-碘酰基苯甲酸(IBX)、戴斯马丁氧化剂(DMP)、碘酰苯(PhIO₂)等。

我们探究了有机高价碘化物在氧化醛基上的性能差异, 用表现最佳的氧化剂制备出对硝基苯腈, 探索出最佳工艺参数, 分析其反应原理, 并应用于其他硝基芳腈类化合物的开发中, 使其具备了现实生产的意义。

2. 实验部分

2.1. 试剂

该实验研究所使用的药品规格和供应厂商如表 1 所示。

Table 1. Reagent specification and supplier

表 1. 试剂规格及供应厂商

试剂名称	规格	供应厂商
二氯甲烷	AR	国药集团化学试剂
乙酸乙酯	AR	国药集团化学试剂
石油醚	bp60~90°C	国药集团化学试剂
二甲基亚砷	AR	上海麦克林生化科技股份有限公司
邻硝基苯甲醛	AR	上海麦克林生化科技股份有限公司
间硝基苯甲醛	AR	上海麦克林生化科技股份有限公司
对硝基苯甲醛	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
邻苯二甲醛	98%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
对羟基苯甲醛	98%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
对氰基苯甲醛	98%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
草酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
过硫酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
氟化铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
磷酸二氢铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
重铬酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
偏钒酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
碳酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
碳酸氢铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
醋酸铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
氯化铵	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司

2.2. 芳腈化合物的制备

首先在 100 mL 四口烧瓶中依次加入溶剂 18 mL、芳香醛底物 1 mmol、碘化物 2 eq、铵盐 30 eq, 混合均匀后加热反应体系至 60°C, 5 h 后关闭加热搅拌。其中 IBX 与 DMP 在有机反应中溶解性较差, 常选用 DMSO 作溶剂。反应结束通过 HPLC 测试各类有机高价碘化物在不同底物条件下转化率的差异, 结合

成本因素, 筛选出氧化性能最优的碘化物来制备芳香腈化合物。

其次以对硝基苯甲醛为反应底物设计不同组实验, 探究表面活性剂种类、铵盐种类、碘化物当量、铵盐当量、反应温度、反应时间对转化率的影响, 确定最优合成对硝基苯腈的工艺路线。

最后通过此工艺路线制得芳香腈化合物粗品, 柱色谱层析得到目标产物纯品(PE:EtOAc = 2:1), 最终收率为 82.5%。

2.3. HPLC 检测方法

该实验研究所采用的 HPLC 参数设置如表 2 所示。

Table 2. Setting of HPLC detection parameters

表 2. HPLC 检测参数的设置

设置名称	设置参数
进样器	Agilent 1260 标准自动进样器
色谱柱	ZORBAX Eclipse Plus C18 4.6 μm 150 mm
流动相	MeOH:H ₂ O = 7:3
进样量	5 μL
流速	0.5 mL/min
检测时间	15 min

3. 实验结果与分析

3.1. 有机高价碘化物对不同反应底物转化率的影响

将 7 种氧化剂和 6 种底物进行组合实验, 探究有机高价碘化物对不同底物的收率影响。考虑到 IBX 和 DMP 在水中的溶解性, 补充两组实验以 DMSO 为溶剂做对比。底物结构如图 1 所示, 转化率如表 3 所示。

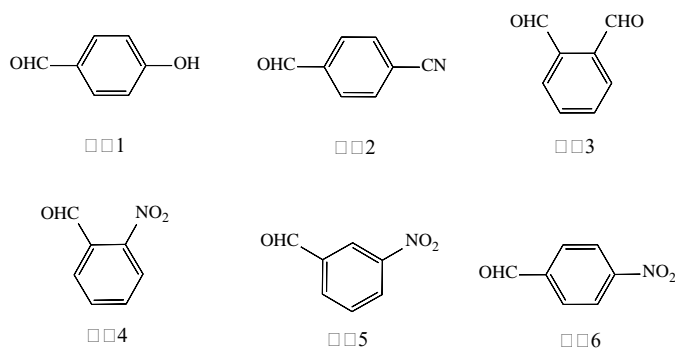


Figure 1. Structural formula of 6 reaction substrates

图 1. 6 种反应底物的结构式

Table 3. Effect of various organic high value iodides on the conversion of different reaction substrates

表 3. 各类有机高价碘化物对不同反应底物转化率的影响¹

	底物 1	底物 2	底物 3	底物 4	底物 5	底物 6
PIDA	11.2%	36.1%	27.3%	52.6%	58.3%	56.6%

¹ 反应条件: 底物 1 mmol, 氧化剂 2 eq, 溶剂 18 mL, NH₄Cl 30 eq, 60°C, 5 h。

续表

PhIO	17.1%	29.4%	32.5%	43.2%	39.7%	44.6%
PIFA	3.7%	39.4%	13.6%	21.2%	26.9%	22.8%
HTIB	8.2%	7.5%	6.2%	8.6%	7.8%	9.3%
IBX	0%	0%	0%	24.8%	18.7%	24.5%
DMP	0%	0%	0%	17.8%	21.2%	18.8%
PhIO ₂	18.6%	33.5%	22.7%	29.7%	31.5%	34.7%
IBX (DMSO)	15.8%	53.3%	62.1%	65.6%	62.8%	66.2%
DMP (DMSO)	47.2%	45.0%	33.8%	63.9%	67.3%	61.5%

有机高价碘化物能够氧化醛基得到羧基。但是不同底物最佳转化率所对应的有机高价碘化物也不尽相同。6种反应底物所对应的最佳氧化剂如表4所示。

Table 4. The optimum iodide corresponding to oxidation of various aldehyde substrates

表 4. 各类醛基底物氧化所对应的最佳碘化物

底物名称	最佳氧化剂
对羟基苯甲醛	DMP (DMSO 体系)
对氰基苯甲醛	IBX (DMSO 体系)
邻苯二甲醛	IBX (DMSO 体系)
邻硝基苯甲醛	IBX (DMSO 体系)
间硝基苯甲醛	DMP (DMSO 体系)
对硝基苯甲醛	IBX (DMSO 体系)

虽然硝基苯甲醛的3种同分异构体在V价碘化物-DMSO体系下有最高的转化率,但考虑到III价碘化物和H₂O溶剂的成本较低,故选择以PIDA为氧化剂来制备硝基苯腈的3种同分异构体。

3.2. 表面活性剂对转化率的影响

本文设置了四组对照实验,探究十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基磺酸钠(DSS)、四丁基溴化铵(TBAB)和吐温-80对转化率的影响,转化结果如表5所示。

Table 5. Effect of type of active agent on conversion of p-nitrobenzonnitrile

表 5. 活性剂种类对对硝基苯腈转化率的影响²

活性剂	转化率(%)
SDS	8.3
DSS	5.2
TBAB	60.2
吐温-80	10.1

由上表可知,当加入四种表面活性剂后,只有TBAB组的转化率有提高,其他组的转化率都降低明显,故向溶剂中加入催化剂量的TBAB可以提高收率。表面活性剂能够使目标溶剂的表面张力明显下降。

²反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, PIDA 2 eq, H₂O 18 mL, NH₄Cl 30 eq, 60°C, 5 h。

他们有固定的亲水、亲油基团, 能够在溶剂表面依一定的规则按顺序排列。在水溶剂中如果加入一定剂量的表面活性剂, 不仅能增强部分有机物在水中的溶解度, 还能够形成胶束和微乳现象, 促进反应的正向发生。

3.3. 不同铵盐对转化率的影响

保持原始条件不变, 在不使用表面活性剂的情况下选择不同种类的铵盐进行试验, 经测试转化率如表 6 所示。

Table 6. Effect of different ammonium salts on conversion of p-nitrobenzointrile

表 6. 不同铵盐对对硝基苯腈转化率的影响³

活性剂	转化率(%)
(NH ₄) ₂ C ₂ O ₄ · H ₂ O	49.1
(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	52.6
NH ₄ F	34.6
NH ₄ H ₂ PO ₄	78.3
NH ₄ VO ₃	46.2
(NH ₄) ₂ CO ₃	85.6
NH ₄ HCO ₃	88.2
NH ₄ OAc	94.5

由上表可知, 相比较其他铵盐, (NH₄)₂CO₃、NH₄HCO₃ 和 NH₄OAc 做氮源时, 邻硝基苯甲醛的转化率能够达到 80% 以上, 综合转化率和铵盐成本考虑, 选择 NH₄OAc 作为氮源最为合适。

3.4. 反应温度对转化率的影响

保持原始条件不变, 分别设置了 18℃~70℃ 的实验组进行测试, 结果如表 7 所示。

Table 7. Effect of reaction temperature on conversion of p-nitrobenzointrile

表 7. 反应温度对对硝基苯腈转化率的影响⁴

反应温度(℃)	转化率(%)
18	3.1
30	5.6
40	43.2
50	46.9
60	63.7
70	59.6

由上表可知, 当反应温度低于 30℃ 时, 反应底物邻硝基苯甲醛和 PIDA 的溶解度很低, 不适合做反应。当温度上升到 40℃ 时转化率有明显提升, 当达到 60℃ 时转率能够达到 63% 的峰值, 温度继续升高后转化率不再变化。故 60℃ 为最佳反应温度。

³ 反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, PIDA 2 eq, H₂O 18 mL, TBAB 0.1 mmol, 60℃, 5 h。

⁴ 反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, PIDA 2 eq, H₂O 18 mL, TBAB 0.1 mmol, NH₄OAc 30 eq, 5 h。

3.5. 氧化剂投料量对转化率的影响

在该实验中, 醛基转变为氰基的核心在于 PIDA, 其投入量会直接影响转化率的高低, 我们将 PIDA 从 0.5 eq 至 5 eq 共分成 9 组进行试验, 温度为 60℃, 氮源为 NH₄OAc, 数据如图 2 所示。

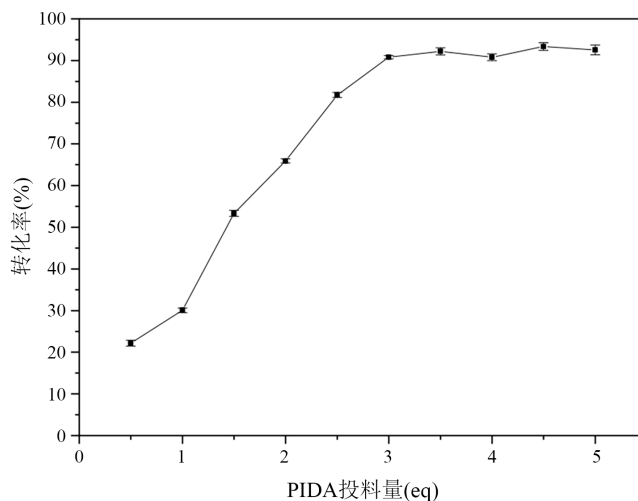


Figure 2. Effect of PIDA dosage on conversion of p-nitrobenzotrile
图 2. PIDA 投料量对对硝基苯腈转化率的影响⁵

由上图可知, 随着 PIDA 的当量增加, 氰基产物的转化率是不断在提高的, 当达到 3.5 eq 时, 转化率达到最高的 98.6%。综上可知, 氧化剂 PIDA 的用量为 3.5 eq 最合适。

3.6. 铵盐投料量对转化率的影响

NH₄OAc 作为反应过程中唯一的氮原子来源, 溶剂中铵盐浓度也会影响反应转化率。我们从 1 eq 起始共设置 15 组试验, 转化率结果如图 3 所示。

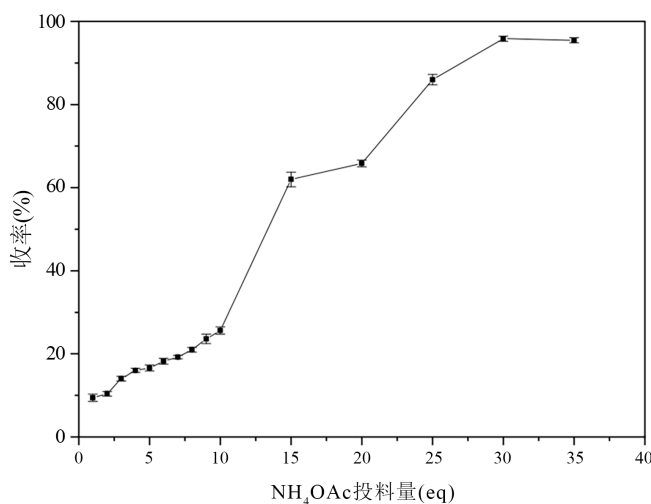


Figure 3. Effect of NH₄OAc dosage on p-nitrobenzotrile yield
图 3. NH₄OAc 投料量对对硝基苯腈收率的影响⁶

⁵ 反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, NH₄OAc 30 eq, H₂O 18 mL, TBAB 0.1 mmol, 60℃, 5 h.

⁶ 反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, PIDA 2 eq, H₂O 18 mL, TBAB 0.1 mol, 60℃, 5 h.

由上图可知, 当 NH_4OAc 的投料量低于 15 eq 时, 其转化率都不足 30%, 当超过 15 eq 后, 转化率有较大提升, 当达到 30 eq 时, 转化率达到峰值 95.2%。故 NH_4OAc 的最佳投料量为 30 eq。

3.7. 反应时间对转化率的影响

在反应过程中: 初始时存在大量白色、黄色悬浮状固体, 随着时间的退役颜色逐渐变成淡黄色, 管壁上悬浮有褐色液珠, 据此我们从 2 h 体系内固体溶解开始, 每隔 1 h 进行一次取样检测, 转化率结果如表 8 所示。

Table 8. Effect of reaction time on conversion of p-nitrobenzonitrile

表 8. 反应时间对对硝基苯腈转化率的影响⁷

反应时间(h)	转化率(%)
2	80.0
3	84.1
4	95.7
5	92.6
6	93.7

由表可知, 此反应较为迅速, 在 2 h 已经能够达到 80%, 在 4 h 时可以达到转化率的峰值, 故从节约能源的角度来看, 此反应 4 h 即可停止。

3.8. 反应机理分析

在反应结束过程中会产生不溶于水的棕色液体, 用 TLC 点板与 PhI 对比, 发现为同一种物质。即 PIDA 在醛类氧化为氰基化合物的过程中被还原成 PhI。故机理为羟基苯甲醛和 NH_4OAc 生成中间体化合物亚胺, 亚胺会与 PIDA 发生亲核取代反应得到 N-I(OAc)Ph 中间体, 再经过还原反应脱去 PhI 和 AcOH 生成氰基化合物, 机理如图 4 所示。

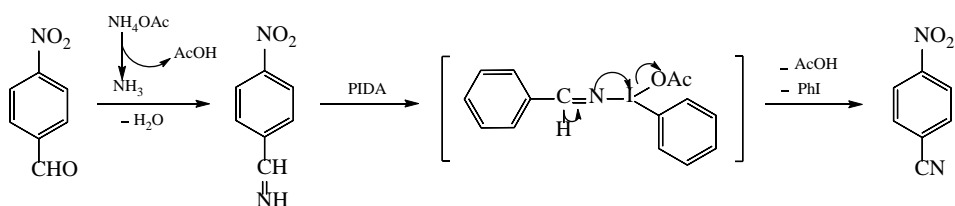


Figure 4. PIDA oxidation mechanism diagram of p-nitrobenzaldehyde

图 4. PIDA 氧化对硝基苯甲醛机理图

4. 结论与展望

我们报道了有机高价碘化物参与的芳香醛基氧化反应, 利用该性质可以制备出芳香腈。该反应条件温和, 底物普适性好, 高价碘化物的还原产物可以回收再利用。近些年来, 研发出具有高反应活性且绿色可回收型氧化剂成为了开拓有机高价碘化物的热门方向。目前来看, 有关于原位反应生成的高价碘化物以及聚合物负载型的高价碘化物报道较为突出, 也希望通过此研究能够为更多有机碘化物研究者提供新的思路。

⁷ 反应条件: 对硝基苯腈 1 mmol, PIDA 2 eq, NH_4OAc 30 eq, H_2O 18 mL, TBAB 0.1 mmol, 60℃。

参考文献

- [1] Dwivedi, A.R., Rawat, S.S., Kumar, V., Kumar, N., Kumar, V., Yadav, R.P., Baranwal, S., Prasad, A. and Kumar, V. (2023) Benzotriazole Substituted 2-Phenylquinazolines as Anticancer Agents: Synthesis, Screening, Antiproliferative and Tubulin Polymerization Inhibition Activity. *Current Cancer Drug Targets*, **23**, 278-292. <https://doi.org/10.2174/1568009623666221028121906>
- [2] Taha, M., Rahim, F., Zaman, K., Anouar, E., Uddin, N., Nawaz, F. and Sajid, M. (2023) Synthesis, *In vitro* Biological Screening and Docking Study of Benzo[d]oxazole Bis Schiff Base Derivatives as a Potent Anti-Alzheimer Agent. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **41**, 1649-1664. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2023640>
- [3] Kaboudin, B., Kazemi, F., Pirouz, M., Khoshkhoo, A.B., Kato, J. and Yokomatsu, T. (2016) Iron(III) Chloride/1-Proline as an Efficient Catalyst for the Synthesis of 3-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Triethyl Orthoformate. *Synthesis*, **48**, 3597-3602. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562431>
- [4] Shimojo, H., Moriyama, K. and Togo, H. (2013) Simple One-Pot Conversion of Alcohols into Nitriles. *Synthesis*, **45**, 2155-2164. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338489>
- [5] Liu, Q., Fang, B., Bai, X.H., Liu, Y., Wu, Y., Xu, G.M. and Guo, C.C. (2016) Direct Synthesis of Nitriles from Cleavage of C=C Double Bond with Nitrite as the Nitrogen Source and Oxidant. *Tetrahedron Letters*, **57**, 2620-2623. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.108>