

应用不同催化剂合成邻氨基苯甲腈的研究

操 锋 任 勇 华维一(南京 210009 中国药科大学新药研究中心)

摘要 目的:研究邻氨基苯甲腈的合成方法。方法:采用醇碱、路易斯酸及金属氧化物等为催化剂,以靛红-3-脞为原料合成邻氨基苯甲腈。结果:合成的产率为 71.2%,结构经熔点确证。结论:碱性催化剂优于路易斯酸性催化剂,金属氧化物催化适合于工业化生产。

关键词 催化剂;邻氨基苯甲腈;合成

Study on the synthesis of α amino benzonitrile using different catalysis

Cao Feng(Cao F) , Ren Yong(Ren Y) , Hua weiyi(Hua WY) (Center of Drug Discovery , China Pharmaceutical University , Nanjing 210009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the synthesis of α amino benzonitrile . **METHOD:**Using basic , lewis acid and metal oxide as catalysis , α amino benzonitrile was synthesized from Isatin . **RESULTS:**The total yield of α amino benzonitrile was 71.2% . The final product was identified by melting point . **CONCLUSION:**Basic catalysis is superior to Lewis acid catalysis . Using metal oxide is suitable for industrialization .

KEY WORDS catalysis , α amino benzonitrile , synthesis

邻氨基苯甲腈是一种新型的化工、医药中间体,已应用于染料、农药和医药等领域。目前其合成方法主要有四种:①邻硝基甲苯的催化氢解^[1-2];②邻甲苯胺的催化氧化^[3-5];③靛红的铜-氨氧化^[6];④靛红-3-脞的热分解^[7-8]。其中①②两法由于需要在高温高压下完成,同时需要昂贵的特殊催化剂,所以不适合于工业化生产。第③种方法虽步骤少,但分离难,产率低。第④种方法由靛红通过两步反应制得,产率好,对反应设备要求低,易于工业化生产。

由靛红出发制备邻氨基苯甲腈的步骤如下:

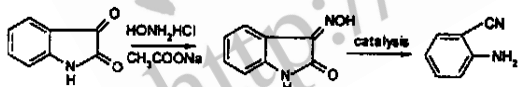


图 1 邻氨基苯甲腈的合成步骤

第一步是由靛红与盐酸羟胺反应生成靛红-3-脞,我们在文献^[8]的基础上,通过加入乙酸钠并优化后处理,使靛红-3-脞的产率达到 91%;第二步为热分解反应,经我们实验发现文献^[8]报道方法存在的主要问题有:(1)反应温度偏高,产物

色泽深;(2)反应产生大量二氧化碳气体使得反应难以控制,反应物料极易溢出。这些问题导致该步反应能耗大,原料得不到充分利用并且产率低,工业化应用受到很大影响。为此,本文试图采用催化剂降低反应温度,从而使反应得以在温和条件下进行,以获得具有工业化应用前景较好的生产方法。通过三类 7 个不同催化剂的系统研究,取得了比较好的小试实验结果。

1 实验部分

1.1 材料和仪器

实验中所用的化学试剂均为化学纯,熔点未校正。提勒管测熔点(温度计未校正)。

1.2 靛红-3-脞的合成

将 5.88g 靛红,3.1g 盐酸羟胺和 4g 乙酸钠加入 100ml 装有 45ml 水的二口烧瓶中,回流反应 1h 后冷却,过滤得黄色固体,直接烘箱干燥得 5.85g 产物,产率 91%。

表 1 不同催化剂催化热分解反应的结果

催化剂	CH ₃ ONa	FeCl ₃ ·XH ₂ O	Fe ₂ (SO ₄) ₃	CuSO ₄	HgSO ₄	ZnCl ₂	ZnO
分解温度	160 - 180 °C	170 - 190 °C	140 - 160 °C	190 - 210 °C	160 - 175 °C	无	160 - 180 °C
产物	b	a	a	a	a		b
产率	85 %	40 %	45 %				80 %
反应特点	d	c	c	c	c	f	e

注:(1)靛红-3-脞与催化剂的摩尔比为 1:0.05

(2)a 代表难分离;b 代表易分离;c 代表难控制,杂质较多;d 代表难控制,杂质少;e 易控制,杂质较少;f 代表未按预期进行。

1.3 邻氨基苯甲腈的合成

向 10ml 二口烧瓶中加入 0.02mol 环丁砜,加热溶解,再

加入 1.2g 靛红-3-肟,并加入 0.275 mol 的催化剂,加热至 160℃附近,热分解剧烈时停止加热,随后将温度控制在 180℃左右回流反应 1-2h,冷却,水洗油状液,调节 pH 至微碱性,过滤真空干燥,得棕褐色固体。mp:48-50℃(文献^[7] mp:49-50℃)。不同催化剂催化该反应的结果:2 结果与讨论

2.1 靛红-3-肟的合成

靛红-3-肟的合成由靛红与盐酸羟胺反应制得。加入乙酸钠可降低体系的酸性,增强羟胺亲核反应活性,于是提高了靛红-3-肟的产率。

2.2 靛红-3-肟热分解中不同催化剂的使用比较

靛红-3-肟热分解脱二氧化碳的反应能以不同的机理进行。本文选用三类 7 个不同的催化剂,通过改变反应条件而优化反应。

2.2.1 碱性催化剂 CH_3ONa 可能是由 CH_3O^- 根进攻羰基随后有利于脱掉二氧化碳。实验结果表明,加入 CH_3ONa 的催化效果十分明显,肟的分解温度由无催化剂时的 224℃降低到 160-180℃。但是,反应过程中放出大量气体且难以控制。这也许是 CH_3ONa 催化能力过强的原因,表明 CH_3ONa 并不是一个理想的催化剂。

2.2.2 鉴于路易斯酸能与肟羟基作用,选用不同的路易斯酸可能催化此反应。实验结果表明 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 降低温度的效应比碱的效果还好。其原因可能与 Fe^{3+} 强的络合性能有关。但是加入 Fe^{3+} ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{FeCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$) 又暴露出其他问题,即反应极易进行且难控制,杂质增多,产物难分离纯化。为此,根据金属离子络合能力的排序^[9],我们选用了形成络合性相对较小的 $\text{CuSO}_4 \cdot \text{HgSO}_4$ 作为催化剂,试图使得反应更平稳,后处理更方便,但结果未能如愿。后选用了络合性能更小的 ZnCl_2 , TLC 时发现反应出现异常,未按预期进行。由此可见,催化剂中金属离子的络合能力对此反应有直接影响。

2.2.3 使用 ZnO 做催化剂,实验结果表明 ZnO 是一个温和

的催化剂。其特点是催化温度适中、反应快而平稳,产物易分离,产率较高,效果明显好于 CH_3ONa ,是一个适合于进一步开发成具有工业化应用前景的催化剂。

2.3 靛红-3-肟热分解中水的影响

选用 $\text{FeCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ 和 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$,实验结果表明,即使是结晶水的存在也会影响热分解反应的质量。其原因可能是水会影响金属离子的络合能力,另外还可使金属离子水解。因此,原料的干燥和第二步要求无水是较关键的。

3 结论

研究三类 7 个不同的催化剂合成邻氨基苯甲腈,发现碱性催化剂,如 CH_3ONa ,优于路易斯酸催化剂,如 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 。金属氧化物 ZnO 的催化效果与碱相当,反应易控制,产率好,易于工业化生产。

参考文献

- 1 Bakke JM, Heikmann HE. α -Amino benzonitrile. Ger. offen: 2, 125,132.1971-12-30.
- 2 Bakke JM, Heikmann HE. α -Amino benzonitrile. Fr: 2,095, 684.1972-03-17.
- 3 Litvishkov YN, Efendiev MO, Ramiz GK, et al. α -Amino benzonitrile. U.S.:4,178,304.1979-11-04.
- 4 Litvishkov YN, Efendiev MR, Rizaev RG, et al. ortho-Amino benzonitrile. Fr. De mande :2,421,166.1979-10-26.
- 5 Litvishkov YN, Efendiev MR, Rizaev RG, et al. α -Amino benzonitrile. U.S.S.R.:787,406.1980-11.
- 6 Pramod KA, Larence MS. Copper ammonia mediated oxidation of carboxyl compounds. Tetrahedron Letters, 1991,32(8):1008.
- 7 Bedford GR, Partridge MW. A Convenient Preparation of α -Aminoaryl Cyanides Chem. Soc, 1959,1663.
- 8 李加荣,周馨我,陈鹏.邻氨基苯甲腈的一锅合成.化学世界. 1998,39(12):635.
- 9 杨昆山.配位化学.成都:四川大学出版社,1990:286.

收稿日期:2001-09-12