

4-氨基-1-萘甲腈的合成路线改进与结构表征

沈 萍, 覃 宇

(武汉职业技术学院 生物工程学院, 湖北 武汉 430074)

摘 要: 目的 改进重要的医药化工中间体 4-氨基-1-萘甲腈的合成路线。方法 以萘胺为原料, 通过氨基保护、亲核取代、氨基去保护等步骤合成了该化合物, 最终产率为 81.6%。结果 产物结构经过元素分析、IR 和 ^1H NMR 表征, 证实为目标分子。结论 在分子结构中引入氰基一步中, 采用 L-脯氨酸为催化剂, CuCN 为氰基化试剂, 提高了氰基化效率, 降低了对环境的危害。

关键词: 4-氨基-1-萘甲腈; L-脯氨酸; 氰基化反应; 催化

中图分类号: TQ460.95

文献标识码: A

文章编号: 1671-931X (2012) 03-0095-04

95

4-氨基-1-萘甲腈是典型的双官能团化合物, 萘环 1 位和 4 位上的氨基与氰基是有机合成中非常重要的两个活性反应部位, 可以继续在此基础上演变为其他的基团或连接其它的结构单元, 从而进行后续反应。因此它是一个重要的化学合成中间体, 可以进一步合成多种药物以及精细化工产品。

在芳环上引入氰基, 传统的方法是先溴化, 再用常见的氰基化试剂 NaCN 和 KCN 取代溴原子, 但氰化物属于剧毒物质, 该反应对操作人员本身和对环境都具有相当大的危害, 因此, 探索一种安全、低毒的氰基化反应的方法就显得尤为重要。

本文以价廉的萘胺为起始原料, 经氨基保护、溴化、氰基化、酰胺基水解去保护合成了 4-氨基-1-萘甲腈, 制备路线见图 1。在氰基化过程中, 使用简单的天然有机小分子 L-脯氨酸为催化剂, 极大地提高了合成的收率。与催化芳环上氰基化反应的其它一些催化剂如吡啶^[1]、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ^[2]、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ^[3]相比, L-脯氨酸

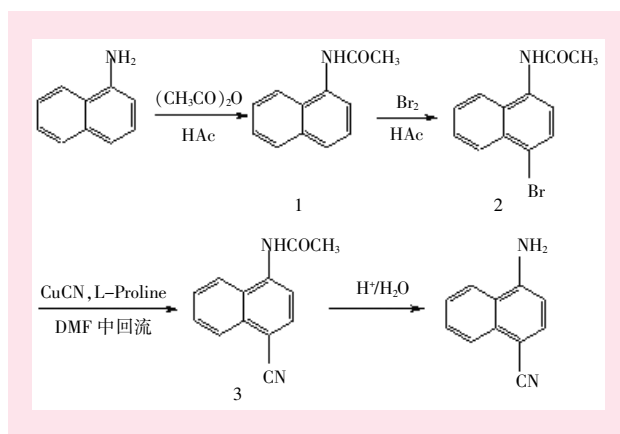


图 1 4-氨基-1-萘甲腈的合成路线

酸具有来源广泛、易于制备、价格便宜、易操作、环境友好等特点^[4]。

一、实验部分

收稿日期: 2011-09-24

基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究计划指导性项目(B类)“4-氨基-1-萘甲腈的合成路线改进与结构表征”(项目编号: B20016001)。

作者简介: 沈萍(1970-), 女, 湖北武汉人, 武汉职业技术学院生物工程学院副教授, 研究方向: 有机化学。

(一)仪器与试剂

熔点测定仪(RY-1); 红外分光光度计(WGH-30/30A); 高效液相色谱仪(岛津 LC-20AT); Bruker Avance 400MHz 核磁共振仪(内标为 TMS, 溶剂为 CDCl_3);

萘胺、乙酸酐、溴、乙酸、氰化亚铜、L-脯氨酸、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)均为分析纯, 来源于市售, 直接使用。

(二)方法

1. 中间体乙酰萘胺(1)的合成

将萘胺(40g, 0.28mol)溶于 100mL 乙酸中, 于 500mL 装有球形冷凝管和温度计的三口烧瓶中搅拌, 升温至 60℃, 将 40mL 乙酸酐缓慢滴入萘胺的乙酸溶液中, 滴完后于 60℃下继续搅拌回流约 3 小时, 反应液由透明变为微红色浑浊。停止搅拌, 冷却后用热的 K_2CO_3 溶液中和过量的酸, 抽滤, 滤饼用热水洗涤, 重复洗涤 3 次。于 110℃烘干滤饼, 得白色固体 50g, 产率 96.6%, m.p. 154–157℃。

2. 中间体 4-溴乙酰萘胺(2)的合成

将乙酰萘胺(50g, 0.27mol)溶于适量乙酸中, 置于装有球形冷凝管和温度计的 1000mL 三口烧瓶中搅拌, 升温至 40–45℃, 缓慢滴加溴(43.2g, 0.28mol)的乙酸溶液, 反应液由红褐色变为黄色。继续反应 3 小时, TLC 监测原料点消失, 停止反应, 抽滤, 滤饼用 NaHCO_3 溶液洗涤, 抽滤后再用水洗涤 3 次, 90℃烘干滤饼, 得白色粉末 68.5g, 产率 96.1%, m.p. 184–186℃。

3. 中间体 4-氰基乙酰萘胺(3)的合成

于装有球形冷凝管和温度计的 2000mL 三口烧瓶中加入 4-溴乙酰萘胺(68.5g, 0.26mol), CuCN (46.8g, 0.52mol), L-脯氨酸(29.9g, 0.26mol), 再加入 DMF(二甲基甲酰胺)溶解, 搅拌使之混合均匀, 升温至 120℃回流约 24 小时, 反应液由蓝绿色变为黑色。TLC 监测至原料点消失, 停止反应, 冷却, 过滤。滤液中加入水, 充分搅拌, 析出大量固体。过滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解, 再加入稀释的氨水搅拌约 0.5 小时, 静置, 分液, 酯层用氨水多次洗涤至铜氨络离子颜色消失, 旋干酯层, 得白色固体 49.7g, 产率 91.0%, m.p. 160–166℃。

4. 4-氨基-1-萘甲腈的合成

将 4-氰基乙酰萘胺(49.7g, 0.237mol)用适量乙醇在回流下溶解, 加入约 17mL 盐酸, 于 40℃下搅拌约 3 小时, TLC 监测无明显原料点。停止反应, 抽滤, 滤液旋干, 剩余物用少量水溶解, 加 NaHCO_3 溶液调节 PH 至 7 左右, 大量固体析出, 抽滤, 得淡黄色固体约 39g, 经柱层析分离(SiO_2 为固定相, 环己烷-乙酸乙酯为洗脱剂^[9])得白色固体 38.5g, 产率 96.7%, m.p. 172–175℃。

二、结果和讨论

(一)合成方法探讨

1. 氨基的保护与去保护

本方法中使用的原料为较便宜的萘胺, 要合成最终产物 4-氨基-1-萘甲腈只需要在氨基的对位引入一个氰基即可, 但中间需要先上一个 Br 原子, 才能实现氰基的取代。因此该路线中取代芳环的溴化是较为关键的一步。由于氨基是邻对位定位基, 而且在反应中活性较强, 要使溴原子只进入氨基的对位且氨基不被破坏, 必须先将其保护起来。故第一步中加入乙酸酐使其生成乙酰萘胺, 降低了氨基的反应活性, 同时增大了溴代反应的空间位阻, 使溴原子只进入萘环中氨基的对位, 减少了邻位副产物的生成, 该步反应的产率可达到 96.6%。当完成溴原子到氰基的转换后, 再将酰胺基在酸性条件下水解还原为氨基。

2. L-脯氨酸催化的氰基化过程

步骤 3 中氰基取代溴原子的反应是典型的亲核取代反应, 常用的氰基化试剂是剧毒的 NaCN 和 KCN , 实验风险和对环境的危害较大。为此, 我们采用毒性相对较低的 CuCN 作为氰基化试剂。由于 Cu 为过渡金属离子, 在 CuCN 分子中 Cu^+ 与 CN^- 的结合作用为配位键, 在水溶液中的溶解度较小, 大大降低了对环境的危害。而且在此步反应的后处理中, 过量的 CuCN 可以用氨水进行络合, 避免产生游离的 CN^- , 极大地避免了有毒物直接向环境排放, 增加了实验的安全性。

采用 CuCN 为氰基化试剂常见的文献方法是直接氰基化^[6,7,8]或使用一些 Pd 催化剂^[2,6], 但得到的产物往往产率不高, 而且 Pd 催化剂较为昂贵。而 L-脯氨酸为近年来广泛使用的天然有机小分子催化剂, 可以催化多种反应类型, 且价廉易得, 不会污染环境。本实验中采用 L-脯氨酸为催化剂, 在 DMF 中经过 24 小时的回流, 用 TLC 监测基本看不见明显的原料点, 表明氰基化反应较为完全。

(二)产品的分析与表征

1. 4-氨基-1-萘甲腈的元素分析

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$: C 78.55, H 4.79, N 16.66 Found: C 78.55, H 4.75, N 16.7

2. 4-氨基-1-萘甲腈的红外光谱表征

从图 2 中可看出, 2210 cm^{-1} 左右有一明显的尖锐吸收峰, 为典型的 CN 峰位置, 3340 cm^{-1} 处为 N-H 的伸缩振动吸收峰, 3200 cm^{-1} 左右萘环上不饱和 C-H 的伸缩振动吸收峰, 1670 cm^{-1} 处为萘环中 C=C 的特征吸收。

3. 4-氨基-1-萘甲腈的核磁共振氢谱

测定合成产物的核磁共振氢谱, 以 CDCl_3 为溶

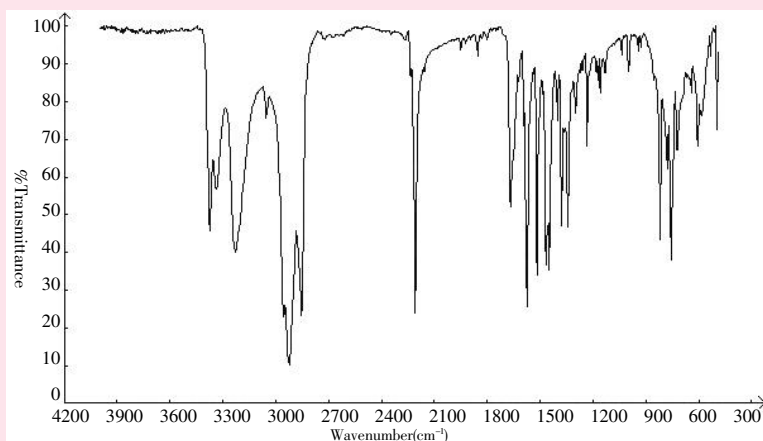


图 2 4-氨基-1-萘甲腈的 IR 图

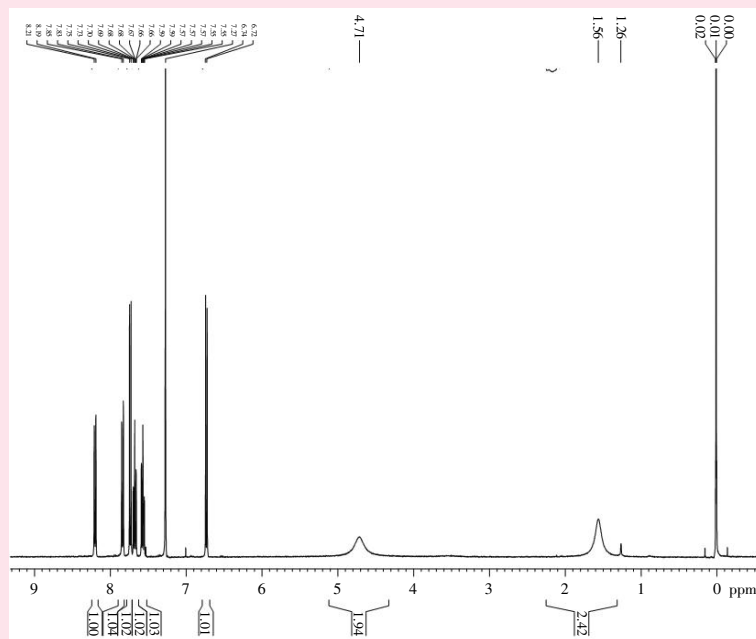


图 3 4-氨基-1-萘甲腈的 ^1H NMR 谱

剂,得到图 3 所示的 ^1H NMR 谱。

由图 3 可看出,各峰所代表的 H 位置解析如下:4.71(2H,NH₂),7.72–6.74(d,J=7.5Hz,1H,H₃),7.55–7.59 (t,J=8Hz,1H),7.67–7.69 (t,J=8Hz,1H)(H_{6,7}),7.70–7.75 (d,J=7.5Hz,1H,H₂),7.83–7.85 (d,J=8Hz,1H,H₈),8.19–8.21(d,J=8Hz,1H,H₅)

三、结论

1. 以萘胺为原料采用四步反应合成了 4-氨基-1-萘甲腈,整个反应操作简便,中间体产物无须额外分离提纯。改进了氰基化反应过程,摒弃了剧毒的氰化物,以低毒的 CuCN 为氰基化试剂,L-脯氨酸为催

化剂降低了反应成本,提高了合成产率,且对环境友好。

2. 元素分析、IR、 ^1H NMR 等表征结果表明合成产物的分子结构与目标产物一致。

参考文献:

- [1] M.S.Newman. α -Naphthonitrile. Organic Syntheses,Coll.Vol. 3,1955,631.
- [2] L.G.Hamann et al. Tandem Optimization of Target Activity and Elimination of Mutagenic Potential in a Potent Series of N-aryl Bicyclic Hydantoin-based Selective Androgen Receptor Modulators. Bioorg.Med.Chem.Lett.17(2007): 1860–1864.

- [3] Eliane Schweizer et.al. Multipolar Interactions in the D Pocket of Thrombin:large Differences Between Tricyclic Lmide and Lactam Inhibitors.Org.Biomol. Chem., 2006;4, 2364–2375.
- [4] 王桥伟,徐小英,等.L-脯氨酸催化不对称有机反应的研究进展[J].合成化学,2009,17(1):1–9.
- [5] Mauro Freccero, Mariella Mella et. al. The Photochemical Reactions of 9,10-Anthracene-dicarbonitrile and 4-Naphthalenedi Carbonitrile in Acetonitrile in the Presence of Bases. Tetrahedron 1994, Vol. 50(7):2115–2130.
- [6] Eliane Schweizer, Anja Hoffmann-Röder et.al. Multipolar Interactions in the D pocket of Thrombin:large Differences Between Tricyclic Imide and Lactam Inhibitors. Org.Biomol. Chem.,2006;4,2364–2375.
- [7] Jacob Olsen, Paul Seiler, et. al. A Fluorine Scan of the Phenylamidine Needle of Tricyclic Thrombin Inhibitors: Effects of Fluorine Substitution on pKa and Binding Affinity and Evidence for Intermolecular C–F···CN Interactions. Org. Biomol.Chem.,2004;2,1339–1352.
- [8] Rudrajit Mal. Development of Novel Bimetallic Chiral Complexer & Formation of Cyclic Aminals under Friedländer Conditions. Thesis.2010.5.

[责任编辑：孔康伟]

Research on Improving Synthetic Route and Structural Characterization of 4 – amino –1– naphthalene Carbonitrile

SHEN Ping, QIN Yu

(School of Biological Engineering, Wuhan Polytechnic, Wuhan 430074, China)

Abstract: The research aims to improve the synthetic route of 4-amino-1-naphthalene carbonitrile, which is an important pharmaceutical and chemical intermediate. The naphthylamine was used as raw materials; a compound was prepared by amino protection, nucleophilic substitution, amino unprotection and other steps. The total yield was 81.6%. Results show that the structure of the product was characterized by elemental analysis, IR and ¹H NMR, which confirmed that was the target molecule. Thus, the paper concludes that in the process of introducing cyano into the molecular structure, when L-proline is used as catalyst, CuCN reagent for the cyano, the efficiency can be improved significantly and the harm to the environment can be reduced.

Key words: 4-amino-1-naphthalenecarbonitrile; L-proline; cyano reaction; catalysis