

文章编号: 1673- 0062(2010) 02- 0081- 03

1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茛的合成研究

王榆元¹, 冀 东², 王晓晴³, 王志峥⁴, 贺楚华¹

(1. 南华大学 化学化工学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 中核第四研究设计工程有限公司, 河北 石家庄 050021;
3. 南京农业大学 食品科技学院, 江苏 南京 210095; 4. 祁阳县中医院, 湖南 祁阳 421600)

摘 要: 1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茛可作药物和农药的中间体, 以 1- 茛酮为原料, 经过硝化反应、还原反应、脱水反应、环氧化反应、氨解反应得到 1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茛, 反应总收率为 20. 4%。通过偶极计算, 我们确定了硝化产物主产物 6- 硝基- 1- 茛酮和副产物 4- 硝基- 1- 茛酮, 并通过柱层析对其分离; 在环氧化反应中, 使用 m- CPBA 作为环氧化试剂收率远高于其他过氧酸; 目标产物后处理方法为, 用重结晶代替柱层析。各中间体和目标化合物结构通过核磁共振、红外光谱以确定。

关键词: 1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茛; 1- 茛酮; 合成

中图分类号: O625. 67 **文献标识码:** A

Study on the Synthesis of 1- Amino- 2- Hydroxy- 6- Nitroindane

WANG Yu-yuan¹, JI Dong², WANG Xiao-qing³,
WANG Zhi-zheng⁴, HE Chu-hua¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering University of South China Hengyang Hunan 421001, China
2. The Fourth Institute of Nuclear Engineering of CNNC, Shijiazhuang Hebei 050021, China
3. College of Food Science and Technology Nanjing Agriculture University, Nanjing Jiangsu 210095, China
4. Chinese Traditional Hospital of Qiyang Qiyang Hunan 421600, China)

Abstract 1- Amino- 2- Hydroxy- 6- Nitroindane can be used for drug and pesticide intermediates. 1- Amino- 2- Hydroxy- 6- Nitroindane was synthesized by nitration, reduction, dehydration, epoxidation and amination of Inden- 1- one with the yield of 20. 4%. The main product of nitration 6- Nitroinden- 1- one and byproducts 4- Nitroinden- 1- one has been determined by dipole, and been separated by chromatography. The yield of epoxidation was improved by m- CPBA instead of using other peroxyacid. The post treatment method of the product was improved by recrystallizing instead of the column sep-

收稿日期: 2010- 03- 24

基金项目: 湖南省教育厅基金资助项目 (08C762)

作者简介: 王榆元 (1977-), 男, 湖南祁阳人, 南华大学化学化工学院讲师。主要研究方向: 有机合成及天然产物分离。

aration The structure of target molecule and intermediates has been proved by ¹HNMR and IR

Key words 1- Amino- 2- Hydroxy- 6- Nitroindane; Inden- 1- one; synthesis

茚化合物可作药物和农药的中间体. 最近几年, 国外开发了不少以茚为母体的系列化合物药物和兽药. 如: 以系列抗 HIV 药物 L- 689, 502 L- 685, 927, L- 735, 524等; 系列平滑肌迟缓药及系列抗精神分裂药物. 此外, 作为农药应用, 有日本开发的除草剂——茚草酮^[1]及美国杜邦公司于 1992年开发, 并于 2001年登记上市的氨基甲

酸酯类杀虫剂——茚虫威等^[2-4].

本文以 1- 茚酮为原料, 经过硝化反应、还原反应、脱水反应、环氧化反应、氨解反应得到药物中间体 1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茚. 其合成路线如图 1, 该化合物合成方法目前国内尚无文献报道.

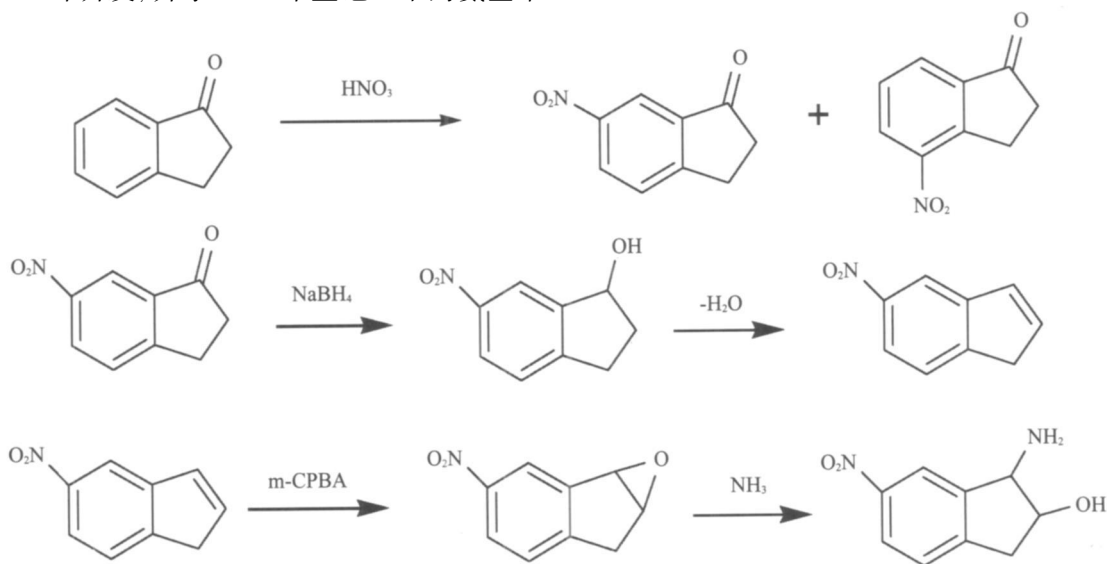


图 1 1- 氨基- 2- 羟基- 6- 硝基- 茚合成路线图

Fig 1 The synthesis route of 1- Amino- 2- Hydroxy- 6- Nitroindane

1 实验

1.1 试剂与仪器

DRX300核磁共振, 德国 BRUKER 公司, TMS 为内标; PE- 1700 红外光谱仪 (KBr 压片), 美国 PE 公司; 熔点仪, 英国 SANYO CALLENKAMP 公司, 未经校正; 1100 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; 1- 茚酮, 百灵威公司; 其余均为国产分析纯试剂.

1.2 合成步骤

1.2.1 1- 茚酮的硝化

在装有强有力的机械搅拌, 滴液漏斗, 温度计 500 mL 四口圆底烧瓶中, 加入 250 mL 浓 H_2SO_4 , 1- 茚酮 25.0 g 搅拌, 用冰浴冷却至 $0^\circ C$. 将 21.0 g KNO_3 研碎, 加入 60 mL 浓 H_2SO_4 中, 置于冰浴中溶解. 向四口圆底烧瓶滴加冷 KNO_3/H_2SO_4 (浓) 溶液 30 mL, 冰浴反应 1.5 h 停止搅

拌, 将反应液倒入碎冰中, 剧烈搅拌 1 h 抽滤, 水洗产物至中性, 得 4- 硝基- 1- 茚酮和 6- 硝基- 1- 茚酮的混合物.

1.2.2 4- 硝基- 1- 茚酮和 6- 硝基- 1- 茚酮的分离

称量 200 g 硅胶 (160- 200 目), 湿法装柱于直径 60 mm 层析柱, 用乙酸乙酯: THF = 8: 2 (v/v) 为洗脱剂, 洗脱硝化反应混合物, 得 6- 硝基- 1- 茚酮 18.9 g 收率 56%. 熔点 $76.7 \sim 77.8^\circ C$. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.86 (H, -CH₂), 3.31 (2H, -CH₂), 7.67-8.59 (3H, -ArH). IR (KBr) ν : 1687 cm^{-1} (C=O).

1.2.3 还原反应——6- 硝基- 1- 茚酮的合成

在装有强有力的机械搅拌, 回流冷凝管, 温度计 500 mL 四口圆底烧瓶中, 加入无水甲醇 200 mL, 6- 硝基- 1- 茚酮 12.4 g 搅拌使之溶解, 冰浴冷却到 $0^\circ C$, 于 1 h 内分批加入 $NaBH_4$

3.2 g 然后升温至 25℃, 反应 2 h 再加入 0℃ 盐酸甲醇 25 mL 停止搅拌, 减压浓缩反应液. 得到的固体用 150 mL 的二氯甲烷溶解, 水洗有机相三次, 水相再用 25 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 减压浓缩, 得棕色固体 11.9 g 收率 94.7%. 熔点 84.3–85.7℃. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.18 (H, $-\text{CH}_2$), 2.58 (H, $-\text{OH}$), 3.16 (2H, $-\text{CH}_2$), 5.35 (H, $-\text{CH}$), 7.28–8.25 (3H, $-\text{ArH}$). $\text{R}(\text{KBr}) \nu$: 3335 cm^{-1} ($-\text{OH}$).

1.2.4 脱水反应——6-硝基茚的合成

在装有强有力的机械搅拌, 回流冷凝管, 温度计 500 mL 四口圆底烧瓶中, 加入 300 mL 甲苯, 6-硝基-1-茚醇 11.0 g 及少量催化剂. 搅拌, 加热使之回流, 反应 1 h 有机相用饱和 NaHCO_3 溶液 200 mL 洗三次, 分液, 减压除去有机相, 产物用无水甲醇重结晶, 得黄色固体 7.1 g 收率 72%, 熔点 89.5–91.9℃. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.52 (H, $-\text{CH}_2$), 6.7 (H, $-\text{CH}$), 6.9 (H, $-\text{CH}$), 7.55–8.35 (3H, $-\text{ArH}$). $\text{R}(\text{KBr}) \nu$: 3100 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

1.2.5 环氧化反应——1,2-环氧-6-硝基茚的合成

在装有强有力的机械搅拌, 回流冷凝管, 温度计 500 mL 四口圆底烧瓶中, 加入二氯甲烷 350 mL, 6-硝基茚 12.0 g 搅拌使之溶解, 冰浴使之冷却到 0℃. 于 1 h 分批加入 16.1 g 间氯过氧苯甲酸 (m -CPBA), 升温至 25℃, 反应过夜. 反应液用 300 mL 饱和 NaHCO_3 溶液洗三次, 分液, 浓缩有机相, 得淡黄色的固体 12.8 g 收率 97%. 熔点 108.4–110.2℃. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.02 (H, $-\text{CH}_2$), 3.55 (H, $-\text{CH}_2$), 4.20 (H, $-\text{CH}$), 4.52 (H, $-\text{CH}$), 7.62–8.29 (3H, $-\text{ArH}$). $\text{R}(\text{KBr}) \nu$: 1348 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$).

1.2.6 氨解反应——1-氨基-2-羟基-6-硝基茚的合成

在装有强有力的机械搅拌, 回流冷凝管, 温度计 500 mL 四口圆底烧瓶中, 加入 250 mL 浓氨水, 1,2-环氧-6-硝基茚 18.2 g 及少量催化剂, 搅拌, 回流过夜. 反应液用 150 mL 的 THF 萃取 5 次, 合并有机相, 加入 1.0 g 的活性炭至有机相, 回流 1 h 过滤. 浓缩有机相, 得棕灰的固体. 固体用 200 mL 的乙酸乙酯重结晶, 得到目标产物 1-氨基-2-羟基-6-硝基茚 11.0 g 收率 53%, 纯度 99.5%. 熔点 166.7–167.4℃. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.66–2.74 (H, $-\text{CH}_2$),

2.34 (1H, $-\text{NH}_2$), 3.13–3.21 (H, $-\text{CH}_2$), 3.34 (1H, $-\text{NH}_2$), 3.93 (H, $-\text{CH}$), 4.02 (H, $-\text{CH}$), 5.357.41–8.12 (3H, $-\text{ArH}$). $\text{IR}(\text{KBr}) \nu$: 3334 cm^{-1} ($\text{N}-\text{H}$), 3051 cm^{-1} (Ar).

2 结果与讨论

2.1 1-茚酮的硝化及 4-硝基-1-茚酮和 6-硝基-1-茚酮的分离

1-茚酮的硝化反应发生在 4 位和 6 位上, 但是如何确定 4-硝基-1-茚酮和 6-硝基-1-茚酮是得到正确产物的关键 (其 $^1\text{H NMR}$ 及 IR 完全一样). 通过偶极的计算我们得知 6-硝基-1-茚酮的偶极距为 0.1327, 4-硝基-1-茚酮的偶极距为 0.1285 选择合适的展开剂通过 TLC 我们发现 4-硝基-1-茚酮 R_f 值为 0.684, 6-硝基-1-茚酮 R_f 值为 0.607. 通过柱层析可以将其完全分离, 并且通过精确控制反应条件可以尽量减少副产物 4-硝基-1-茚酮的生成.

2.2 6-硝基-1-茚酮的还原条件

将羰基还原为醇羟基有很多种试剂, 其中最为广泛使用的是金属氢化物, 如 NaBH_4 、 KBH_4 、 LiAlH_4 等, 由于 LiAlH_4 可将硝基还原为氨基, 且 NaBH_4 较 KBH_4 使用更为广泛, 因为我们选择 NaBH_4 作为还原剂.

2.3 1,2-环氧-6-硝基茚的合成及其图谱分析

在把烯烃转化成环氧化物的反应中, 大多数使用过氧羧酸作为氧化剂. 常用的过氧羧酸包括间氯过氧苯甲酸 (m -CPBA)、过氧乙酸、过氧苯甲酸、过氧三氟乙酸等. 但实验过程中, 我们发现, 使用间氯过氧苯甲酸 (m -CPBA) 作为环氧化试剂, 其收率远高于过氧乙酸和过氧三氟乙酸.

我们在合成 1,2-环氧-6-硝基茚时, 曾对其 $^1\text{H NMR}$ 图谱感到十分不解, 并曾一度认为得到了错误的化合物, 因为其 C_3 上两个 H 化学位移完全分开. 虽然 C_3 为前手性碳, 其两个 H 化学位移并不相同, 但是也不至于差别如此之大. 通过 $^1\text{H NMR}$ 的 H-H 相关, 发现 C_2 和 C_3 的氢之间存在氢氢耦合, 且 C_3 两个氢之间也存在着氢氢耦合, 它们之间的相互作用使 C_3 两个氢发生了分裂.

2.4 1-羟基-2-氨基-6-硝基茚的合成研究

在本文实验中, 我们使用了氨水作为开环试剂, 氨水为碱性, 此反应为碱式开环过程. 碱性开环反应也是一个 $\text{S}_\text{N}2$ 反应, $\text{C}-\text{O}$ 键的断裂与亲核试剂和环碳原子之间键的形成几乎同时进行, 试剂进攻取代基较少的环碳原子. (下转第 93 页)

60

[24] 李 星, 瞿美臻, 于作龙. 锂离子电池负极材料 $\text{Li}_{4-x}\text{KxT}_3\text{O}_{12}$ 结构和电化学性能 [J]. 无机化学学报, 2010, 26(2): 233– 239.

[25] 黄 彦, 张俊英, 张中太, 等. 一种应用前景可观的新能源材料——尖晶石型 $\text{Li}_4\text{T}_3\text{O}_{12}$ [J]. 化学进展, 2009, 21(12): 2744– 2752.

[26] Franger S, Bourbon C, Le Cras F. Optim ized Lith ium I-ron Phosphate for High- Rate Electrochem ical Appli- cations[J]. Journal of the Electrochem ical Society, 2004, 151(7): 1024– 1027.

[27] Patoux S, Sannier L, Lignier H, et al High voltage nick-

el manganese spinel oxides for Li- ion batteries[J]. Electrochim ica Acta, 2008, 53(12): 4137– 4145.

[28] Burke A. Ultracapacitors: why, how, and where is the technology [J]. Journal of Power Sources, 2000, 91(1): 37– 50.

[29] Du Pasquier A, Plitz I, Gual J, et al Power- ion bat- tery bridging the gap between Li- ion and supercapac- itor chem istics[J]. Journal of Power Sources, 2004, 136(1): 160– 170.

[30] Hu X, Huai Y, Lin Z, et al A $(\text{LiFePO}_4 - \text{AC}) / \text{Li}_4\text{T}_3\text{O}_{12}$ Hybrid Battery Capacitor[J]. Journal of the Electrochem ical Society, 2007, 154(11): 1026– 1030.

(上接第 83页)

氨水可以进攻茛的 C_1 位置也可以进攻 C_2 位置, 由于苯环的共轭作用, 使 C_1 比 C_2 带有更多的正电荷, 氨主要进攻的是 C_1 , 得主产物 1- 氨基 - 2- 羟基 - 6- 硝基茛. 相对于文献 [6] 的提纯方法, 我们采用廉价试剂重结晶即可除去副产物 1- 羟基 - 2 氨基 - 6- 硝基茛, 得到纯度为 99. 5% 的主产物.

3 结论

综上所述, 1- 氨基 - 2- 羟基 - 6- 硝基茛合成包括硝化反应、还原反应、脱水反应、环氧化反应、氨解反应. 在硝化反应中, 可通过精确控制反应条件可以尽量减少副产物 4- 硝基茛酮的生成; 选择间氯过氧苯甲酸 (m -CPBA) 为环氧化试剂可得到高收率的环氧化反应产物; 后处理简单方便: 采用廉价试剂, 通过重结晶对目标产物提纯. 通过核磁共振、红外光谱对各中间体和目标化

合物的结构进行表征. 反应总收率 20. 4%.

参考文献:

[1] Gary David Ann is Arthropodical carboxan ilides Amer- ica W 09211249[P]. 1992– 07– 09.

[2] 陈锦露, 张芝平, 张一宾. 新颖氨基甲酸酯类杀虫剂——茛虫威 (indox acarb) 的合成与应用 [J]. 浙江化工, 2005, 36(1): 30– 32.

[3] 胡新根, 朱玉青, 余 生, 等. (S) - 5- 氯 - 2- 甲氧羰基 - 2- 羟基 - 1- 茛酮的合成 [J]. 精细化工, 2009, 26(8): 828– 832.

[4] 戴立言, 贺 电, 王晓钟, 等. 合成 6- 氟 - 2- 甲基茛酮的新方法 [J]. 合成化学, 2008, 16(5): 614– 616.

[5] Accella M R, Mancho O G, Bella M, et al Organocata- lytic asymmetric hydroxylation of β - keto esters Metal- free synthesis of optically active anti- diols[J]. Jour- nal of Organic Chem istry, 2004, 69(23): 8165– 8167.