

直接碘化反应高效合成碘代芳烃

谢光勇 罗德荣 张莉 陈雄 曾艺 黄业迎

(中南民族大学 化学与材料科学学院 催化材料科学国家民委-教育部重点实验室 武汉 430074)

摘要 以 3-叔丁基水杨醛为原料,通过 3 种不同的碘化方法分别合成了 3-叔丁基-5-碘水杨醛。在温和条件下,以水-乙醇为溶剂、KI 为碘化试剂、 H_2O_2 为氧化剂有效合成了 3-叔丁基-5-碘水杨醛。结果表明:在水/乙醇体积比为 3 : 1, H_2SO_4 的质量浓度为 $62.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 反应物/KI/氧化剂摩尔比为 1 : 1 : 2, 反应温度为 $70 \text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间为 6 h 时,碘取代反应条件最佳。此时 3-叔丁基-5-碘水杨醛摩尔收率高达 88.1%, 2,6-二氟苯胺和 2,6-二异丙基苯胺在该条件下成功进行了碘化反应,产物摩尔收率分别可达 87.3% 和 85.6%。

关键词 碘代芳烃; 3-叔丁基水杨醛; 3-叔丁基-5-碘水杨醛; 碘化反应; 合成

中图分类号 O625.21 文献标识码 A 文章编号 1672-4321(2018)02-0001-05

Efficient Synthesis of Iodine-substituted Aromatics by Direct Iodination

Xie Guangyong, Luo Derong, Zhang Li, Chen Xiong, Zeng Yi, Huang Yeying

(Key Laboratory of Catalysis and Materials Science of the State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, College of Chemistry and Materials Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract 3-tert-butyl-5-iodosalicylaldehyde was synthesized through three different iodination methods using 3-tert-butylsalicylaldehyde as starting material. Efficient synthesis of 3-tert-butyl-5-iodosalicylaldehyde under mild conditions was achieved by using water-ethanol as solvent, potassium iodide as iodination reagent and hydrogen peroxide as oxidant. The optimum reaction conditions were found as follows: 3 : 1, volume ratio of water to ethanol; $62.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, mass concentration of sulfuric acid; 1 : 1 : 2, molar ratio of reactant/potassium iodide/oxidant; $70 \text{ }^\circ\text{C}$, reaction temperature; 6 h, reaction time. Under these conditions, the yield of 3-tert-butyl-5-iodosalicylaldehyde could reach 88.1%. Furthermore, iodination of 2,6-difluoroaniline and 2,6-diisopropylaniline could also be realized through this method, with 87.3% and 85.6% of yields respectively.

Keywords iodine-substituted aromatics; 3-tert-butylsalicylaldehyde; 3-tert-butyl-5-iodosalicylaldehyde; iodination; synthesis

卤代芳香烃作为一种重要的化学原料及医药中间体被广泛应用^[1-3]。卤素原子可有效改变化合物的物化性质和生理活性,卤代芳烃的卤素官能团能有效地转化为其他官能团,如还原、亲核取代、亲核加成等;以碘代芳香烃为代表的卤代芳香烃经反应形成含碘席夫碱,这类席夫碱可与过渡金属形成稳定的螯合物,在杀菌、抗病毒等生命科学领域有重要应用;碘代芳香烃在催化条件下能与烯烃、炔烃等发生偶联反应,在有机合成中占据重要地位。这使卤代芳香烃成为重要的化学中间体,也使芳香卤化反

应成为重要的化学反应^[4]。

芳香卤化反应的机理主要包括亲电取代和亲核取代,反应条件的选择由芳环的活性及反应条件对原有官能团的影响决定。芳香碘化反应作为芳香卤化反应的重要部分,其合成方法分为间接碘化和直接碘化两大类。间接碘化法如经典的 Sandmeyer 反应^[5-7]和 Finkelstein 反应^[8,9]: Sandmeyer 反应需经过硝化、还原、重氮化和置换等步骤,合成路线长、过程繁琐、副产物多,产率在 70% 以下; Finkelstein 反应需通过 SN_2 机理在有机卤化物与无机卤化物之

收稿日期 2017-11-07

作者简介 谢光勇(1972-)男,教授,博士后,研究方向:材料化学,E-mail: xiegy@scuec.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(21172269)

间进行卤原子交换反应,常用于制备其他直接卤化方法难以合成的碘代烃或氟代烃。直接碘化是将单质碘或含碘的化合物在一定条件下与芳香化合物反应直接碘化,其特点是步骤少、条件温和、选择性好、产率高。高文涛等^[10,11]还改进碘取代方法,利用含碘化合物为碘试剂有效地进行芳烃的碘取代反应。本文在前人基础上探讨了三种合成 3-叔丁基-5-碘水杨醛的方法,发现了一种无需对原有官能团保护、操作简单、原料价格低廉、条件温和、选择性好、产率高的碘代芳烃的高效合成方法。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

国产试剂: 30% H_2O_2 溶液、KI、浓 H_2SO_4 、冰醋酸、浓 HCl、甲醇、乙醇、二氯甲烷、 NaClO_3 、 CaCO_3 、 NaHSO_3 、乙酸乙酯、石油醚,分析纯。Aladdin 试剂: 2-叔丁基苯酚、苄基三甲基二氯碘酸铵($\text{BzNMe}_3^+\text{ICl}_2^-$) 分析纯。3-叔丁基水杨醛参考文献[12]合成,柱层析硅胶(300~400目)。

高效薄层层析硅胶板(青岛海洋化工厂),核磁共振波谱仪(AM-400型,德国 Bruker),熔点测定仪(X-5型,北京泰克仪器),元素分析仪(Vario EL 111型,德国 Elementar),液相色谱质谱联用仪(G6520 Q-TOF型,美国 Agilent)。

1.2 3-叔丁基水杨醛碘化反应

1.2.1 一氯化碘的乙酸溶液为碘试剂

棕色瓶中加入 100 mL 冰醋酸,依次加入氯酸钠(0.60 g, 5.6 mmol)、碘(5.07 g, 20.0 mmol)、浓盐酸(13 mL),振荡溶解、摇匀,即得一氯化碘的乙酸溶液。圆底烧瓶中加入 3-叔丁基水杨醛(5.34 g, 30.0 mmol)和新制备的一氯化碘乙酸溶液,升温 $75\text{ }^\circ\text{C}$ 避光回流 12 h,冷却,加入 NaHSO_3 溶液脱色,用 NaHCO_3 溶液调节至中性。乙酸乙酯萃取(20 mL \times 3),有机相用无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩,残留物柱层析(纯石油醚),真空干燥得浅黄色固体 4.11 g,产率 45.7%, m.p. $54.7\sim 55.4\text{ }^\circ\text{C}$ (文献[13]值: $55\text{ }^\circ\text{C}$) (见图 1)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.76 (s, 1H, ArOH), 9.81 (s, 1H, CHO), 7.76~7.68 (m, 2H, ArH), 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃]; GC-MS (m/z) = 304.03 (M^+)。Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IO}_2$: C 43.44, H 43.10; found: C 43.06, H 41.40。

1.2.2 苄基三甲基二氯碘酸铵为碘试剂

250 mL 三口瓶中加入 3-叔丁基水杨醛(1.61 g,

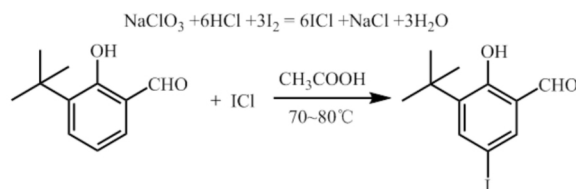


图 1 一氯化碘的乙酸溶液为碘试剂的碘化反应

Fig.1 Iodination using acetic acid solution of iodine chloride as iodine reagent

9.0 mmol)、 $\text{BzNMe}_3^+\text{ICl}_2^-$ (3.32 g, 9.5 mmol)、无水 CaCO_3 (1.20 g, 12 mmol)、100 mL 混合溶剂 [$V(\text{MeOH}) : V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 3 : 7$], $30\text{ }^\circ\text{C}$ 磁搅拌避光反应 20 h,溶液深红色,TLC 跟踪反应。过滤,滤液浓缩除去 80% 溶剂,加入 5% NaHSO_3 溶液脱色至颜色不再变化。乙醚萃取(15 mL \times 3),合并有机相,无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩,残留物柱层析(纯石油醚),真空干燥得浅黄色固体 2.20 g,产率 80.4% (见图 2)。

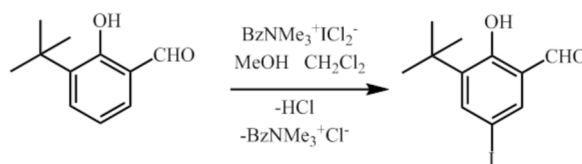


图 2 苄基三甲基二氯碘酸铵为碘试剂的碘化反应

Fig.2 Iodination using benzytrimethyl dichloroiodate as iodine reagent

1.2.3 KI 为碘试剂

搅拌条件下 40 mL 溶剂 [$V(\text{H}_2\text{O}) : V(\text{C}_2\text{H}_6\text{O}) = 3 : 1$] 中缓慢滴加 2.5 g 浓 H_2SO_4 ,再加入 KI (4.2 g, 0.025 mol)、3-叔丁基水杨醛(4.45 g, 0.025 mol),在冰水浴条件下缓慢滴加 30% H_2O_2 溶液(5.2 mL, 0.05 mol);滴加完毕,升温至 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 6 h,TLC 跟踪反应,原料点消失。冷却至室温,加入 0.1mol/L 亚硫酸氢钠溶液脱色,直至颜色不再变化。二氯甲烷萃取(20 mL \times 3),有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤,水层用二氯甲烷萃取,合并有机相以无水 Na_2SO_4 干燥,蒸除溶剂,硅胶柱层析(纯石油醚),真空干燥得浅黄色固体 6.72 g,产率 88.1% (见图 3)。

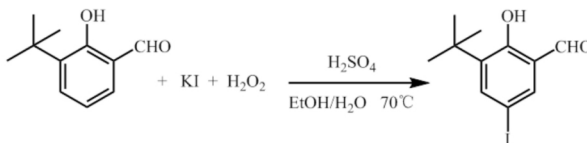


图 3 KI 为碘试剂的碘化反应

Fig.3 Iodination using potassium iodide as iodine reagent

1.3 2,6-二氟苯胺碘化反应

按照上述 1.2.3 中 KI 为碘试剂的方法, 对 2,6-二氟苯胺进行碘化反应, 得到碘代产物 2,6-二氟-4-碘苯胺, 产率 87.3% m.p. 77.8~79.1 °C (文献 [14] 值: 77~79 °C). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (dd, 2H, ArH), 3.78 (s, 2H, NH_2). Anal. calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2\text{IN}$: C 28.26, H 15.80; found: C 27.88, H 16.20.

1.4 2,6-二异丙基苯胺碘化反应

按照上述 1.2.3 中 KI 为碘试剂的方法, 对 2,6-二异丙基苯胺进行碘化反应, 得到碘代产物 4-碘-2,6-二异丙基苯胺, 产率 85.6%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (s, 2H, ArH), 3.76 (s, 2H, NH_2), 2.86 (d, 2H, CH), 1.26 (d, 12H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}$: C 47.54, H 59.50; found: C 47.91, H 61.10.

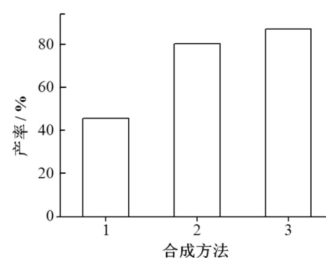
2 结果与讨论

2.1 三种碘化方法比较

以 3-叔丁基水杨醛为原料, 分别通过三种碘化方法成功合成了 3-叔丁基-5-碘水杨醛. 以碘代产物的产率为评价指标, 探讨了三种方法的优缺点. 结果见图 4. 由图 4 可见: 第一种方法以 NaClO_3 、 I_2 和浓盐酸在乙酸中先反应制得 ICl 的乙酸溶液, 再将该溶液作为反应溶剂和碘试剂合成 3-叔丁基-5-碘水杨醛, 产率仅 45.7%; 虽然原料廉价易得、反应条件温和, 但产率低、产品分离困难, 在制备 ICl 的乙酸溶液过程中, 低温时因氯酸钠和碘溶解性差导致反应缓慢, 高温时生成的 ICl 不稳定易挥发甚至分解; 且该方法所用的溶剂乙酸消耗量大、腐蚀性强、蒸汽对眼和鼻有强刺激性, 不符合化学的绿色环保理念.

第二种方法以 $\text{BzNMe}_3^+\text{ICl}_2^-$ 作为碘试剂, 产率可达 80.4%, 反应条件温和, 但反应不彻底, 原料剩余较多; 由于原料和产物极性相近, 比移值 R_f 接近, 纯化困难, $\text{BzNMe}_3^+\text{ICl}_2^-$ 价格昂贵, 限制了规模生产.

相比较而言, 以 KI 为碘试剂、 H_2O_2 为氧化剂、水-乙醇溶液做溶剂合成 3-叔丁基-5-碘水杨醛的第三种方法效果最佳, 不仅产率高达 88.1%, 而且该方法操作简单、条件温和、反应彻底、选择性高; 除少量碳化外无其他副产物, 易于纯化; 原料廉价易得, H_2O_2 氧化后的产物是水, 对环境友好, 符合绿色化学要求.



1) 一氯化碘的乙酸溶液为碘试剂;

2) 苄基三甲基二氯碘铵为碘试剂; 3) KI 为碘试剂

图 4 三种合成 3-叔丁基-5-碘水杨醛方法比较

Fig.4 Three methods for synthesis of 3-tert-butyl-5-iodo salicylaldehyde

2.2 反应条件对碘化反应的影响

以上述第三种方法为 3-叔丁基水杨醛碘化反应制备 3-叔丁基-5-碘水杨醛的方法, 探讨反应条件对碘化反应的影响.

2.2.1 酸度对产率的影响

在硫酸条件下, H_2O_2 将 KI 氧化为具有高活性的碘正离子, 再进攻 3-叔丁基水杨醛苯环上的 5 号位发生亲电取代反应得到 3-叔丁基-5-碘水杨醛. 溶液的酸度控制非常重要^[15], 实验结果表明: 当酸度偏低, H_2O_2 不能充分氧化 KI, 造成产率低; 当酸度适当增加, 产率提高; 当酸度太高时, 反应虽彻底, 但原料和产物碳化严重, 产率降低. 以浓硫酸的质量浓度为 $62.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 进行反应, 产率最佳, 高达 88.1%.

2.2.2 氧化剂用量对产率的影响

固定原料和 KI 用量为 0.025 mol, 浓硫酸 2.5 g, 溶剂 40 mL [$V(\text{H}_2\text{O}) : V(\text{C}_2\text{H}_6\text{O}) = 3 : 1$], 反应温度 70 °C, 时间 6 h, KI 与 H_2O_2 摩尔比对产率的影响如图 5 所示.

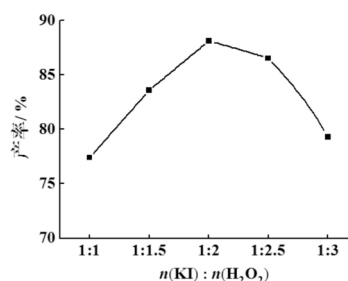


图 5 KI 与 H_2O_2 摩尔比对产率的影响

Fig.5 Effect of mole ratio of potassium iodide and hydrogen peroxide on the yields

由图 5 可见, KI 和 H_2O_2 的摩尔比对反应产率有重大影响. 当 $n(\text{KI}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) = 1 : 2$ 时, 3-叔丁基-5-碘水杨醛产率最高, 达到 88.1%; KI 和 H_2O_2 的摩尔比小于或大于 1 : 2 都会降低产率. 由于直接加

入 KI 发生碘取代反应,加入的 H_2O_2 不断氧化 KI 转变为高活性的亲电碘正离子,碘正离子进攻苯环发生亲电取代反应得到碘代产物,所以氧化剂 H_2O_2 的用量直接影响 3-叔丁基-5-碘水杨醛的产率。 H_2O_2 的用量太少使碘负离子不能充分氧化,减小了反应活性,造成产率下降;相反, H_2O_2 用量过多除氧化碘负离子为一价碘正离子外,还可能氧化为其他价态,同样降低反应产率。综上所述, KI 与 H_2O_2 最佳摩尔比为 1:2。

2.2.3 温度对产率的影响

固定 3-叔丁基水杨醛用量 0.025 mol, n (反应物): n (KI): n (H_2O_2)=1:1:2,其他条件同上,反应温度对产率的影响如图 6 所示。由图 6 可见:随着温度的升高,产率逐渐增大。当反应温度为 70 °C 时,碘代水杨醛产率达到最大值 88.1%;温度继续升高,反应产率开始降低;当反应温度达到 90 °C 时,碳化现象严重,副产物开始增多。反应温度的升高同时加剧了 H_2O_2 的分解,降低反应体系中氧化剂的浓度,导致产率下降。最佳反应温度为 70 °C。

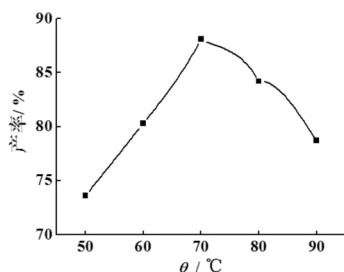


图 6 反应温度对产率的影响

Fig.6 Effect of reaction temperature on the yields

2.2.4 时间对产率的影响

固定反应温度 70 °C,其他条件同上,反应时间对产率的影响如图 7 所示。从图 7 可见:随着反应时间的增加,有利于亲电取代反应充分进行,当反应时间为 6 h 时产率达到最大值 88.1%;反应时间低于或高于 6 h,碘代产物的产率均降低。可能原因是时间太短使取代反应不够充分,反应时间太长造成碳化现象严重,产生较多副反应,都会造成产率下降。反应最佳时间为 6 h。

2.2.5 溶剂比对反应产率的影响

确定浓硫酸用量 2.5 g,3-叔丁基水杨醛用量 0.025 mol, KI 用量 0.025 mol,氧化剂 H_2O_2 0.05 mol,反应温度 70 °C,反应时间 6 h,总的反应溶剂 40 mL,考察溶剂水/乙醇不同体积比对反应产率的影响,结果见图 8。由图 8 可见:溶剂中水与乙醇配比不同,3-叔丁基-5-碘-水杨醛的产率也发生变化。当

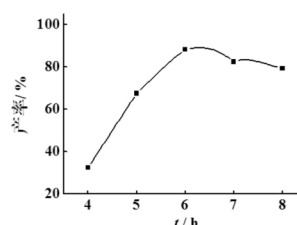


图 7 反应时间对产率的影响

Fig.7 Effect of reaction time on the yields

V (水): V (乙醇)=3:1 时,反应产率最佳为 88.1%;当两者体积比超过 3:1,产率开始降低,因为乙醇比例下降,降低了有机物的溶解效果,不利于反应进行。相反,随着溶剂中水比例的不断降低,反应产率也随之下降,由于 KI 和浓硫酸在水中的溶解效果更好所致。

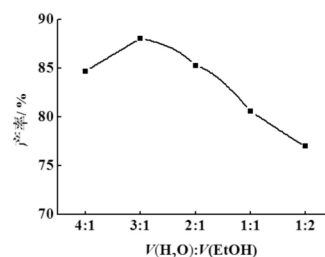


图 8 溶剂比对产率的影响

Fig.8 Effect of solvent ratio on the yields

2.3 其它芳烃的碘代反应

为研究该碘化方法是否适用于其它芳烃,以上述制备 3-叔丁基-5-碘水杨醛的最佳条件对 2,6-二氟苯胺和 2,6-二异丙基苯胺的碘化反应进行研究,结果如表 1 所示。由表 1 可见,将底物换成不同的芳香族化合物依然表现出较高的反应活性,摩尔收率均高达 85% 以上。说明我们所确立的碘化方法对芳烃具有一定普适性,后期可用该法对其他芳烃的碘化反应进行研究。

表 1 不同芳烃的碘化反应

Tab.1 Iodine-substituted reaction of different aromatics

反应物	产物	产率 / %
2,6-二氟苯胺	2,6-二氟-4-碘苯胺	87.3
2,6-二异丙基苯胺	4-碘-2,6-二异丙基苯胺	85.6

3 结语

以 KI 为碘试剂,采用直接碘化法高收率地合成了 3 种碘代芳烃,最佳条件为:浓硫酸的质量浓度为 $62.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,反应物和碘试剂及氧化剂用量摩尔比为 1:1:2,溶剂配比水/乙醇体积为 3:1,

反应温度 70 °C ,反应时间 6 h; 在此条件下 3-叔丁基水杨醛、2,6-二氟苯胺和 2,6-二异丙基苯胺碘化反应制备相应碘代芳烃的产率分别为 88.1% ,87.3% 和 85.6%。可见该碘化反应的方法步骤少、条件温和、选择性好、产率高、原料廉价易得。

参 考 文 献

- [1] 孙广龙. 抗细胞凋亡活性化合物的构效关系研究、FAP α 激活式 BF211 前药研究及钯催化插羰反应方法学研究 [D]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2017.
- [2] Sharber S A , Baral R N , Frausto F , et al. Substituent effects that control conjugated oligomer conformation through non-covalent interactions [J]. *J Am Chem Soc* , 2017 , 139(14) : 5164-5174.
- [3] 徐广庆,赵庆,汤文军. 发展高效的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应及其合成应用 [J]. *有机化学* , 2014 (10) : 1919-1940.
- [4] 杨汉民,沈千艳,刘长玉,等. 9,10-菲醌选择性溴化反应研究 [J]. *中南民族大学学报(自然科学版)* , 2016 , 35(2) : 15-18.
- [5] 李爱军,徐朝洁,张志伟. 2,3-二氯吡啶的合成新工艺 [J]. *河北科技大学学报* , 2016 , 37(4) : 365-368.
- [6] Dai J J , Fang C , Xiao B , et al. Copper-promoted Sandmeyer trifluoromethylation reaction. [J]. *J Am Chem Soc* , 2013 , 135(23) : 8436-8439.
- [7] Hubbard A , Okazaki T , Laali K K. Halo- and azido-dediazotiation of arenediazonium tetrafluoroborates with trimethylsilyl halides and trimethylsilyl azide and sandmeyer-type bromodiazotiation with Cu (I) Br in [BMIM] [PF6] ionic liquid [J]. *J Org Chem* , 2008 , 73 (1) : 316-319.
- [8] Klapars A , Buchwald S L. Copper-catalyzed halogen exchange in aryl halides: an aromatic finkelstein reaction [J]. *J Am Chem Soc* , 2002 , 124(50) : 14844-14845.
- [9] Li L , Liu W , Zeng H , et al. Photo-induced metal-catalyst-free aromatic finkelstein reaction [J]. *J Am Chem Soc* , 2015 , 137(26) : 8328-8331.
- [10] 高文涛,孙连杰. 碘代水杨醛合成方法的改进 [J]. *化学研究与应用* , 2013 , 25(2) : 257-260.
- [11] 董玉环,孙涛,周长山. 5-磺酸基-3-碘水杨酸的合成研究 [J]. *唐山师范学院学报* , 2013 , 35(5) : 10-12.
- [12] Canali L , Cowan E , Deleuze H , et al. Polystyrene and polymethacrylate resin-supported Jacobsen's alkene epoxidation catalyst [J]. *J Chem Soc Perkin 1* , 2000 (13) : 2055-2066.
- [13] Sakhivel S , Punniyamurthy T. Chiral linear polymers bonded alternatively with salen and 1,4-dialkoxybenzene: synthesis and application for Ti-catalyzed asymmetric TMSCN addition to aldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry* , 2010 , 21(23) : 2834-2840.
- [14] Bléger D , Schwarz J , Brouwer A M , et al. o-Fluoroazobenzenes as readily synthesized photoswitches offering nearly quantitative two-way isomerization with visible light [J]. *J Am Chem Soc* , 2012 , 134 (51) : 20597-20600.
- [15] 毕维筋. 合成 5,7-二氯咪唑类化合物的新方法 [D]. 天津: 天津大学, 2007.

(责任编辑 刘 钊)