

邻硝基苯甲醛的制备与谱学分析

江雨柔, 苏丹, 伍林玲, 贾爱铨, 张千峰

安徽工业大学分子工程与应用化学研究所, 安徽 马鞍山

收稿日期: 2021年9月30日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2022年1月24日

摘要

邻硝基苯甲醛是重要的有机中间体, 在有机合成和制药方面有着广泛的应用, 本文首先合成N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA), 采用邻硝基甲苯与DMFDMA经缩合氧化合成邻硝基苯甲醛, 并通过¹H NMR、¹³C NMR、FT-IR等谱学手段对产物进行分析, 总收率为88.03%、纯度高达99.07% (HPLC)。本合成生产工艺方法经济成本低, 收率高, 对环境污染小, 相较于传统工艺有较为明显的优势。

关键词

邻硝基苯甲醛, 合成, N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛, 生产工艺, 环保

Preparation and Spectroscopic Analyses of 2-Nitrobenzaldehyde

Yurou Jiang, Dan Su, Linling Wu, Aiquan Jia, Qianfeng Zhang

Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology, Maanshan Anhui

Received: Sep. 30th, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Jan. 24th, 2022

Abstract

2-Nitrobenzaldehyde is an important organic intermediate, which is widely used in organic synthesis and pharmaceutical fields. 2-Nitrobenzaldehyde was synthesized from N,N'-dimethylformamide dimethyl acetal (DMFDMA) by condensation oxidation. The isolated product was analyzed by ¹H NMR, ¹³C NMR and FT-IR spectroscopic methods. The total yield was 88.03%, and the purity was as high as 99.07% (HPLC). The synthetic production process has the advantages of low economic cost, high yield and low environmental pollution, and has obvious advantages over the traditional process.

Keywords

2-Nitrobenzaldehyde, Synthesis, N,N'-Dimethylformamide Dimethyl Acetal, Production Process, Environmental Protection

Copyright © 2022 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

邻硝基苯甲醛是重要的精细化工与有机中间体, 在农药、医药[1] [2]、有机合成[3]、染料和材料[4]等行业有着广泛的应用, 是合成治疗心脑血管疾病药物硝基吡啶[5]、硝苯地平[6]和拉帕替尼[7]等的关键中间体。虽然邻硝基苯甲醛的合成方法有很多[8] [9] [10], 但都存在一些缺点和明显不足, 如: 转化率低、选择性不高、过程繁琐、污染环境和生产成本高等, 随着邻硝基苯甲醛的市场需求量逐年增加, 现有的合成工艺及生产方法已不能满足工业化生产的需要。

传统的邻硝基苯甲醛的生产方法是以邻硝基甲苯为原料经硝化、氧化而制得。Vetelino [8]等将邻硝基甲苯溶于 DMF 和 DMFDMA 中, 得中间体 N,N'-二甲基-2-(2-硝基苯基)乙烯胺。将 N,N'-二甲基-2-(2-硝基苯基)乙烯胺和 NaIO₄ 在室温下溶于 50% 的四氢呋喃中反应制备邻硝基苯甲醛, 经后处理得到的邻硝基苯甲醛收率为 80%。此方法原料易得, 操作简单, 仅需要两步反应, 但所用氧化剂为高碘酸钠, 其成本较高, 且对反应生成的碘酸钠处理繁琐, 易对环境造成污染, 使用此生产方法要面对很大的生态环保压力。

Tajbakhsh [11]等以邻硝基苯甲醇为原料制备邻硝基苯甲醛, 反应条件温和, 反应速率较快, 但所用到的过氧化物原料的制备比较繁琐, 且产生的三废较多, 严重制约了工业化生产。岳可芬[12]等提出以邻硝基苯甲酸为原料, 合成邻硝基苯甲醛, 该方法用到的金属钠丝较为活泼, 遇水会产生大量热量易导致自燃甚至爆炸, 同时乙二胺具有较强腐蚀性和较强刺激性, 使工业化生产存在较大的安全隐患, 且产品的收率也相对较低, 不具备工业化生产的价值。李彤等[13]报道了以邻硝基甲苯为起始原料, 制备邻硝基苯甲醛, 所采用的原料邻硝基甲苯价格低廉, 在工业化生产上有利于节约成本, 但该方法用到的甲基磺酸铈的制备较为复杂, 难以满足工业化生产的规模, 并且反应处理时会用到大量刺激性、易燃易爆的甲苯, 在实际生产上存在不确定或不可预测的安全问题。

本文在现有工艺的基础上, 采用邻硝基甲苯与 N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛经两步反应合成邻硝基苯甲醛, 此工艺转化率高、成本低、操作简单、反应条件温和、对环境污染小, 是符合工业生产需要且有益于生态环境保护的新工艺。

2. 实验部分

2.1. 主要仪器和试剂

仪器: Bruker AVANCE 400MHz 核磁共振波谱仪, 尼高力 Nicolet6700 傅立叶红外光谱仪, 岛津 UV3600 紫外/可见/近红外分光光谱仪, 岛津 UFLC-2010 PLUS 高效液相色谱仪。

试剂: 乙酸乙酯、石油醚均为分析纯, 购于南京化学试剂公司, 过氧化氢(30%)、N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)购于国药集团化学试剂有限公司, 液体甲醇钠(30%)、邻硝基甲苯(99%)购于上海麦克林生化科

技术有限公司, 硫酸二甲酯(99%)购于萨恩化学技术(上海)有限公司。

2.2. 实验方法

2.2.1. N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的合成

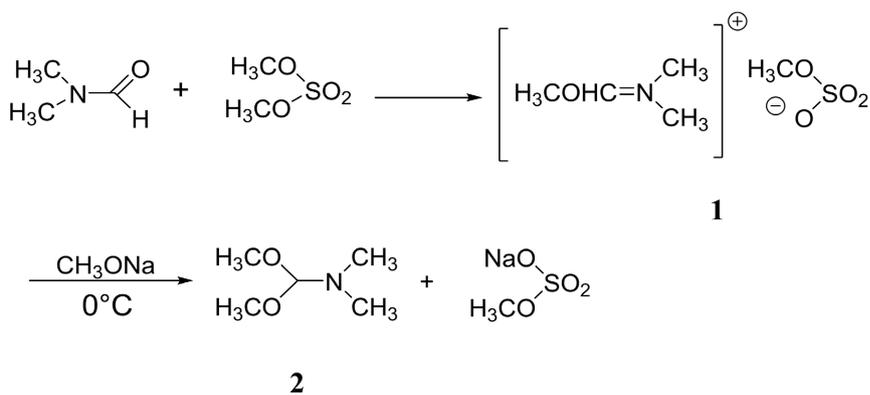


Figure 1. Synthesis reaction diagram of DMFDMA

图 1. N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的合成反应示意图

N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)的合成路线如图 1 所示。首先称取 10.96 g N,N'-二甲基甲酰胺(0.15 mol)加入到 50 mL 的圆底烧瓶中, 加热搅拌, 控制温度在 65℃左右, 在 1 小时内将 18.9 g 硫酸二甲酯(0.15 mol)逐滴加入到上述溶液中, 滴加完毕后控制温度在 75℃左右反应 3~4 小时, 得到亚胺络合物, 待反应装置冷却后置于冰盐水浴中, 使温度控制在 0℃以下, 待用。

将 32.41 g 甲醇钠(0.18 mol)的甲醇溶液加入圆底烧瓶中, 常压蒸馏除去甲醇溶液, 再加入约 30 mL 石油醚, 剧烈搅拌使甲醇钠分散在其中, 通过冰盐水浴使反应温度控制在 0℃以下, 逐滴滴加上述亚胺络合物, 控制滴加速度使得在 2 小时内滴加完成, 滴加完毕后继续搅拌反应 2~3 小时, 过滤并用 10 mL 石油醚洗涤 3 次, 洗涤完成后合并石油醚洗液, 除去滤液中的石油醚, 并收集产物, 获得 N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛粗产品 16.62 g, 收率为 93%。

2.2.2. 邻硝基苯甲醛的制备

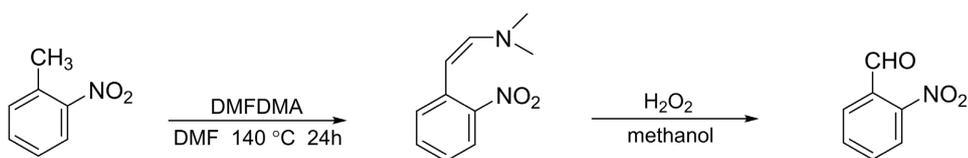


Figure 2. Synthesis reaction diagram of 2-Nitrobenzaldehyde

图 2. 邻硝基苯甲醛的合成反应示意图

邻硝基苯甲醛的合成反应如图 2 所示, 在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 2.74 g 邻硝基甲苯(20 mmol)、7.14 g N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(60 mol)和 8 mL DMF, 搅拌均匀, 加热回流 12 小时后, 再加入 4.76 g N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(40 mmol), 继续加热回流 10 小时, 期间用 TLC 点板中控(展开剂为石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 4/1), 直到化合物邻硝基甲苯最大限度转化为化合物 N,N'-二甲基-2-(2-硝基苯基)乙酰胺, 反应完毕后, 常压蒸馏回收 N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛、减压蒸馏回收 DMF, 将剩余液体冷却至室温, 得到中间体 N,N'-二甲基-2-(2-硝基苯基)乙酰胺 2.8 g, 收率为 93%。

将 1 g 中间体 N,N'-二甲基-2-(2-硝基苯基)乙烯胺(5.2 mmol)溶于甲醇中,冰浴冷却至 0℃以下,边搅拌边滴加 2.18 g 27.5%的过氧化氢(17.68 mmol),控制滴加速率在 1 小时内滴加完成,滴加完毕后再继续搅拌 1 小时,移去冰浴,在 25℃~30℃下反应至红色褪去,TLC 跟踪反应(展开剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 4/1),反应完毕后,在体系中加入 10 mL 蒸馏水,用 10 mL 乙酸乙酯萃取反应液 3 次,并使用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液通过旋转蒸发除去,得到淡黄色油状液体,在 5℃下放置 3~4 小时,析出淡黄色针状结晶邻硝基苯甲醛 0.69 g,收率为 88.03%。

3. 结果与讨论

3.1. N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛分析

3.1.1. N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的反应机理

在 N 上孤对电子的作用下,DMF 的甲酰基氧亲核进攻硫酸二甲酯中的甲基,发生甲基化反应形成亚胺络合物[14],加入甲醇钠后,甲醇钠中的甲氧基负离子亲核进攻亚胺离子,从而最终得到 N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛。

3.1.2. ^1H NMR 分析

N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 ^1H NMR 如图 3 所示,从图中可以看到在 $\delta = 4.29$ ppm 处的峰为连接两个缩醛的碳上的氢,在 $\delta = 3.26$ ppm 处的峰为两个缩醛上的六个氢,在 $\delta = 2.21$ ppm 处的峰为与两个甲基上的六个氢。

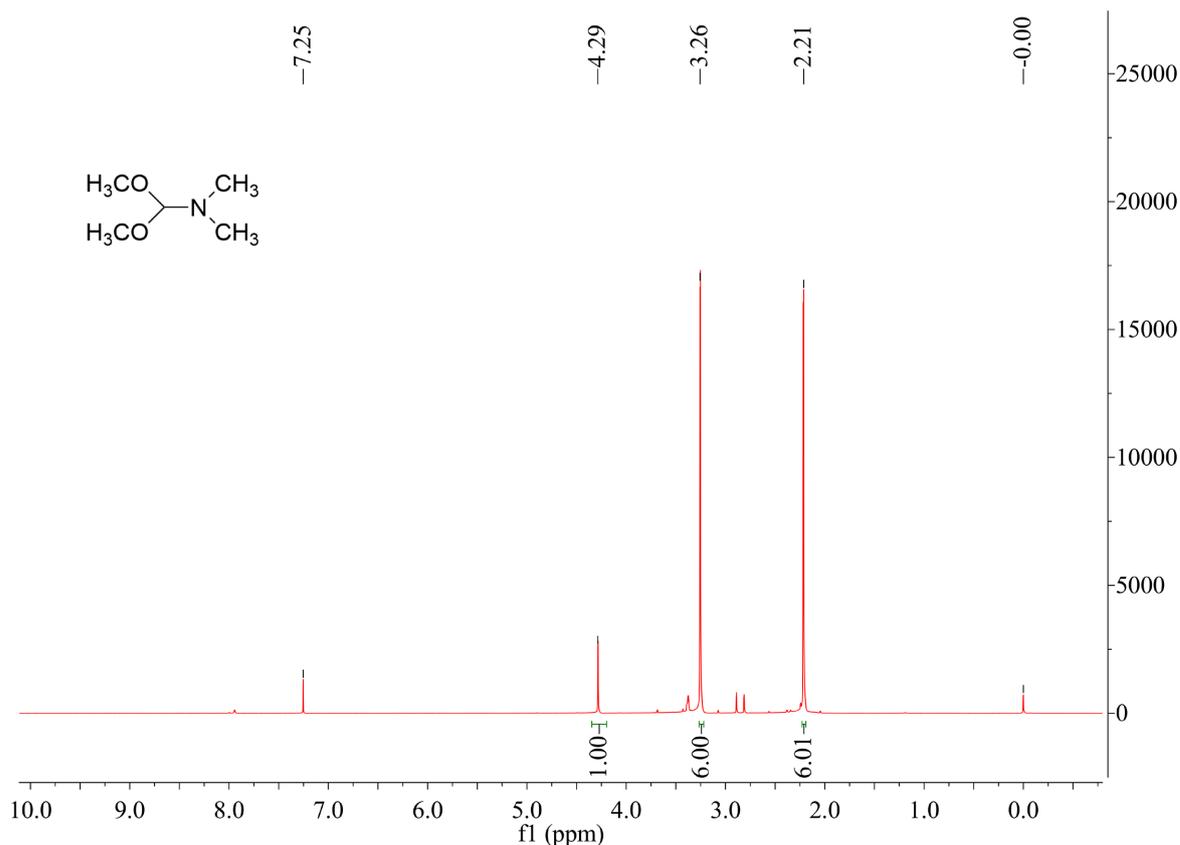


Figure 3. The ^1H NMR spectra of DMFDMA

图 3. N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的 ^1H NMR 谱图

3.1.3. 红外分析[15]

N,N' -二甲基甲酰胺二甲基缩醛的 FT-IR 谱图如图 4 所示, 从图中可以看到 2928 cm^{-1} 处的吸收峰为甲基的 C-H 伸缩振动峰, 1666 cm^{-1} 处的强吸收峰为叔胺的伸缩振动峰, 1390 cm^{-1} 处的吸收峰为甲基的 C-H 弯曲振动峰, 1095 cm^{-1} 处的吸收峰为 C-O-C 的不对称伸缩振动峰。

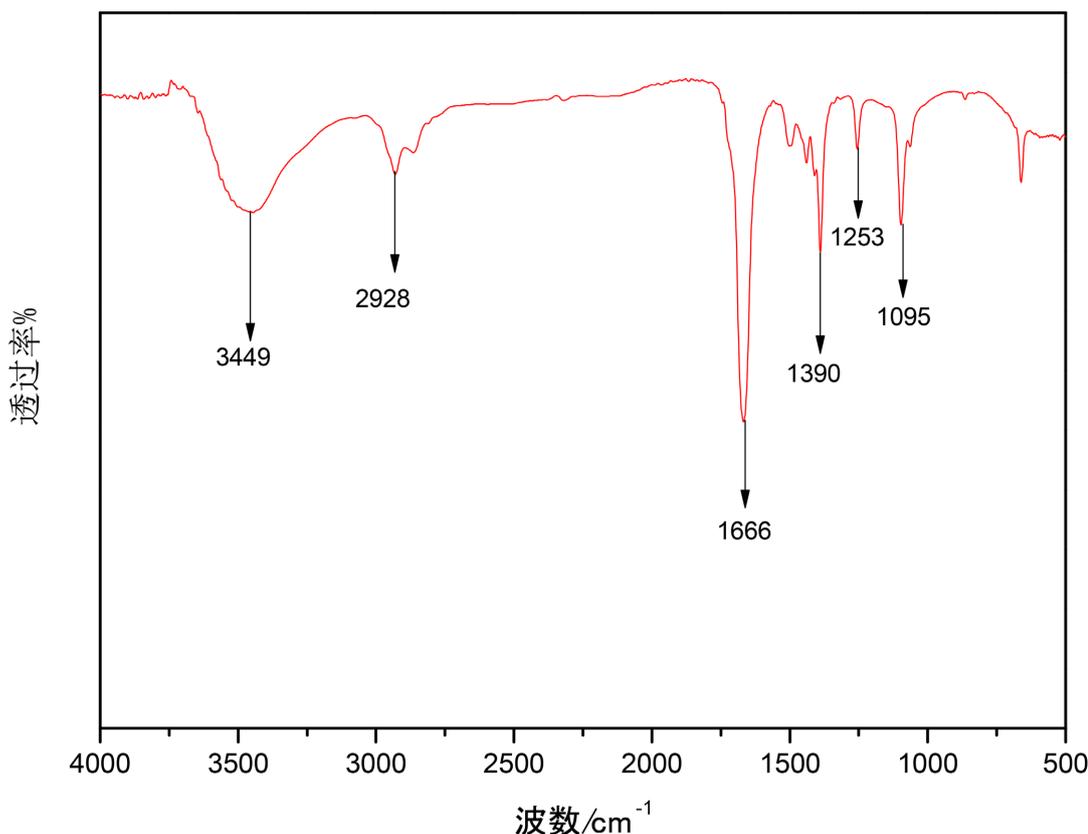


Figure 4. FT-IR spectra of DMFDMA
图 4. N,N' -二甲基甲酰胺二甲基缩醛 FT-IR 谱图

3.2. 邻硝基苯甲醛分析

3.2.1. 邻硝基苯甲醛的反应机理

首先 DMFDMA 的甲氧基负离子离去, 产生了一个活性更强的中间体; 然后, 甲氧基负离子进攻邻硝基甲苯的甲基氢, 使邻硝基甲苯甲基氢去质子化形成碳负离子, 从而进一步进攻上述中强活性的中间体, 失去一分子甲醇, 得到 N,N' -二甲基-2-(2-硝基苯基)乙烯胺。 N,N' -二甲基-2-(2-硝基苯基)乙烯胺在过氧化氢的作用下先被氧化形成环氧化物, 然后在弱酸性的条件下水解生成邻二醇化合物, 邻二醇化合物在过氧化氢的作用下, 连接羟基的两个碳原子间的键断裂, 从而生成了邻硝基苯甲醛和 DMF。

3.2.2. ^1H NMR 谱图

邻硝基苯甲醛的 ^1H NMR 如图 5 所示, 从图中可以看到与醛基相连苯环上的碳原子为第 1 位, 与硝基相连的碳原子为第 2 位, $\delta = 8.12\sim 7.95\text{ ppm}$ 处的峰为苯环上第 3 位和第 6 位碳原子上的氢, 由于羰基和硝基吸电子基团对其影响, 使得化学位移向低场移动, $\delta = 7.83\sim 7.75\text{ ppm}$ 处的峰为苯环上第 4 位和第 5 位碳原子上的氢, $\delta = 10.44\text{ ppm}$ 处的峰为醛基上的氢。

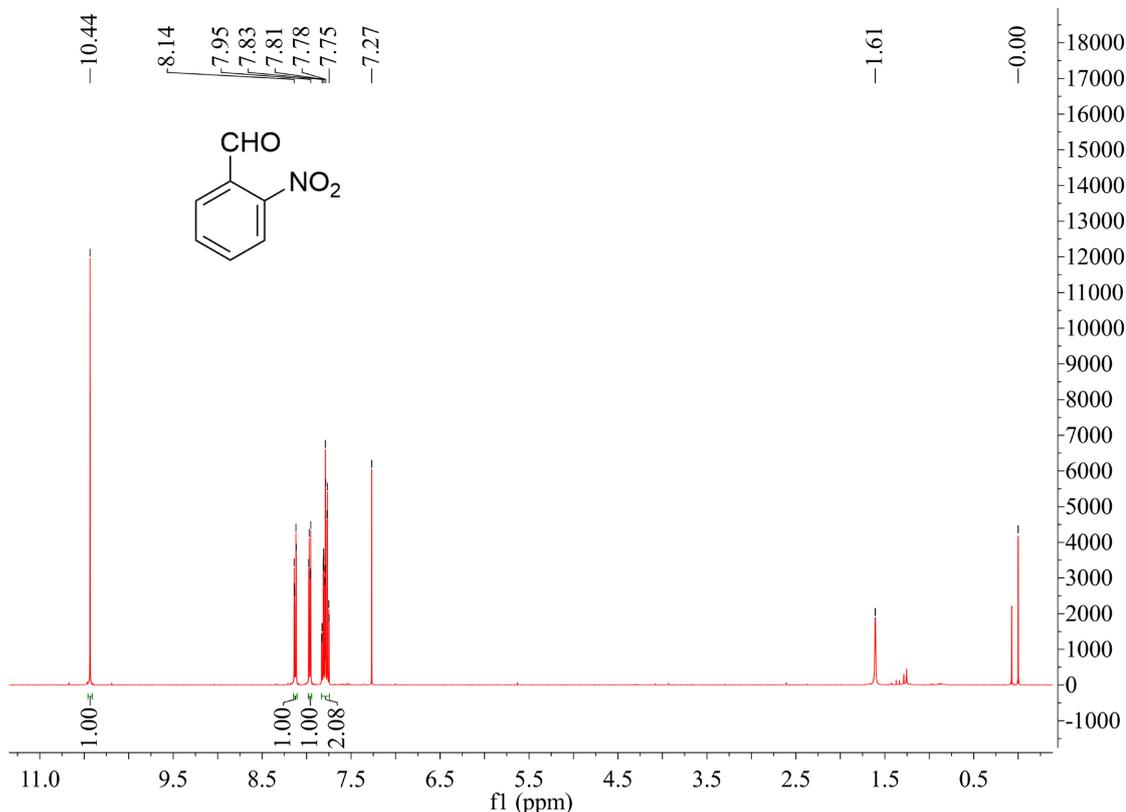


Figure 5. The ^1H NMR spectra of 2-Nitrobenzaldehyde
图 5. 邻硝基苯甲醛 ^1H NMR 谱图

3.2.3. ^{13}C NMR 谱图

邻硝基苯甲醛的 ^{13}C NMR 如图 6 所示, 从图中可以看到苯环上与醛基相连的碳原子为第 1 位, 与硝基相连的碳原子为第 2 位, $\delta = 188.26$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛中醛基中 C 的特征吸收峰, $\delta = 149.66$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛的苯环上与硝基相连的 C 的特征吸收峰, $\delta = 134.19$ ppm 和 $\delta = 133.83$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛苯环上第 4 位和第 5 位 C 的特征吸收峰, $\delta = 131.42$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛苯环上第 1 位 C 的特征吸收峰, $\delta = 129.72$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛苯环上第 6 位 C 的特征吸收峰, $\delta = 124.58$ ppm 出现的峰为邻硝基苯甲醛苯环上第 3 位 C 的特征吸收峰。

3.2.4. 红外谱图分析

邻硝基苯甲醛的 FT-IR 谱图如图 7 所示, 从图中可以看到 3095 cm^{-1} 处出现的吸收峰为芳基 C-H 伸缩振动峰, 2851 cm^{-1} 处出现的吸收峰为醛基的 C-H 伸缩振动峰, 1698 cm^{-1} 处出现的强吸收峰为醛基的 C=O 伸缩振动峰, $1607\sim 1569\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为芳环骨架的 C=C 伸缩振动, 1525 cm^{-1} 处的吸收峰为硝基的伸缩振动峰, 1338 cm^{-1} 处的吸收峰为苯环的 C-H 面内弯曲振动, 1188 cm^{-1} 处的吸收峰为苯环 C 与硝基 N 的 C-N 伸缩振动, 在 738 cm^{-1} 的吸收峰表现了邻二元取代的特征。

4. 结论

首先以 N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)为原料, 合成 N,N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛, 蒸馏除去甲醇钠中的甲醇能够提高产物的收率, 以石油醚作溶剂避免了反应过程中副反应的发生, 易实现产物的纯化与分离, 提高了产物的纯度和产率。在合成邻硝基苯甲醛过程中, 采用的原料邻硝基甲苯价格低廉, 相较于于

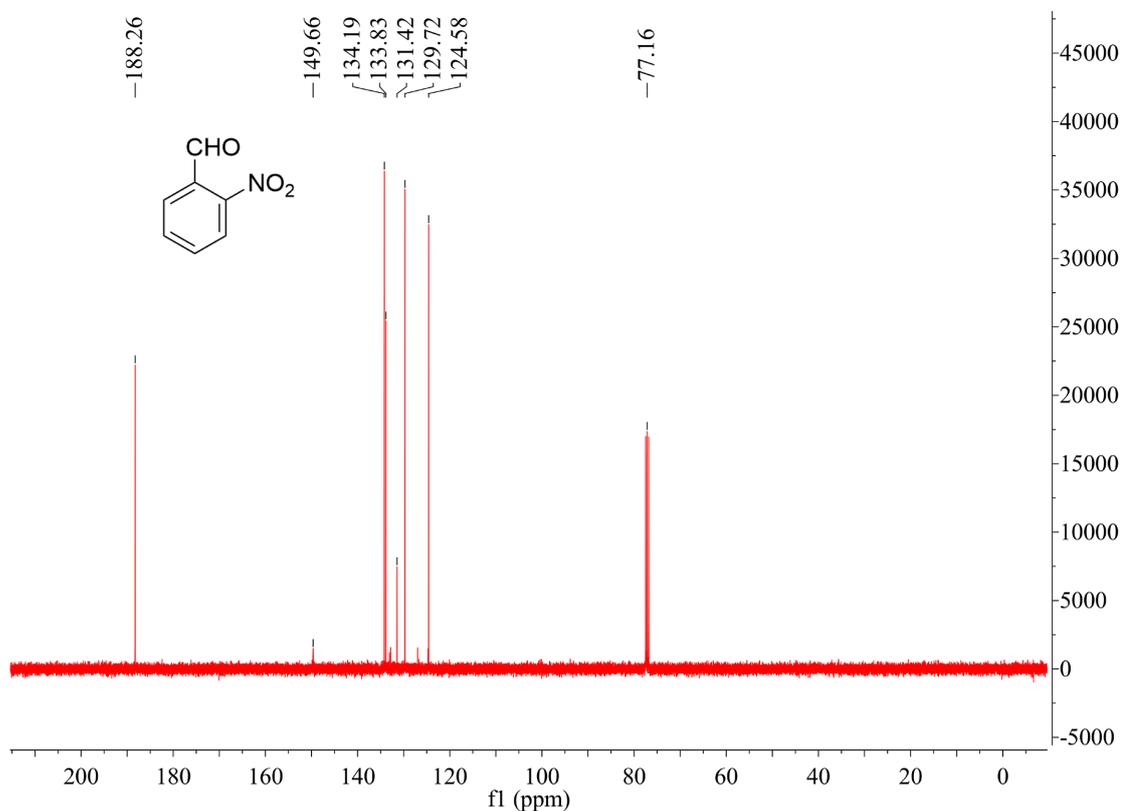


Figure 6. The ^{13}C -NMR spectra of 2-Nnitrobenzaldehyde
图 6. 邻硝基苯甲醛 ^{13}C NMR 谱图

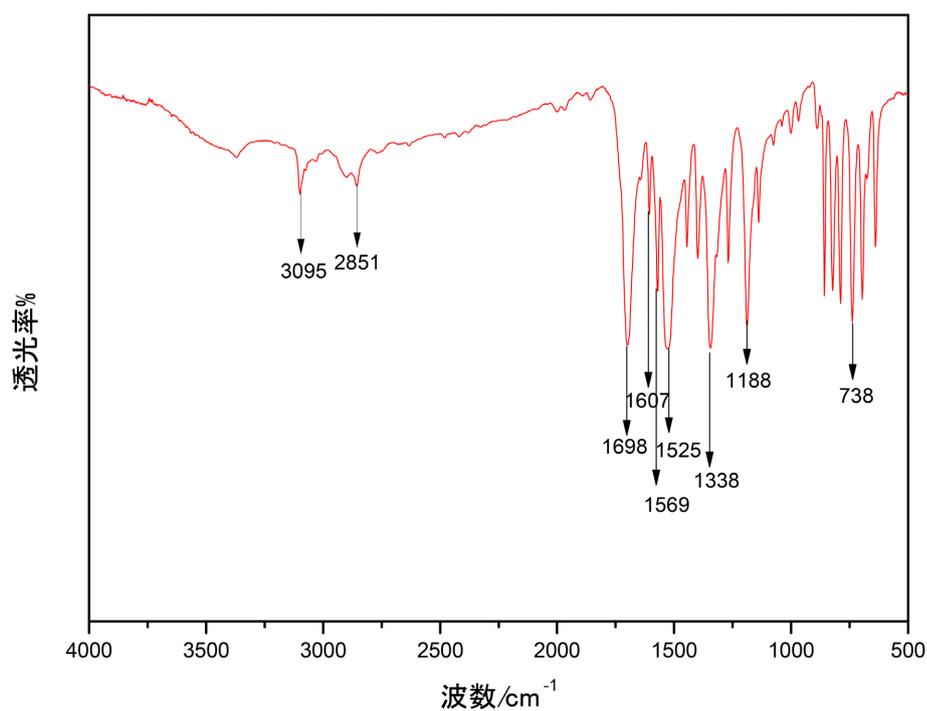


Figure 7. FT-IR spectra of 2-Nnitrobenzaldehyde
图 7. 邻硝基苯甲醛 FT-IR 谱图

其他工艺能更好的节约成本；以过氧化氢为氧化剂，对环境基本无污染，符合目前对生态环境保护的要求。此外，工业上可尝试用臭氧低温选择性氧化工艺，一方面提高反应的收率与纯度，另一方面使后期氢化反应在无水介质下进行，所有溶剂可循环套用，是绿色环境友好的工艺。目前本工艺总收率可达88.03%，纯度可达99.07% (用HPLC检测)，操作简单，原料便宜易得，所用的溶剂均可回收二次利用，提高了生产工艺的经济效益，且不会产生难处理的废水、废气、废固，有利于环境化生产及生态环境的保护，符合目前可持续发展的要求。

参考文献

- [1] 杨日芳, 恽榴红, 丁振凯, 柳用绍, 马秀英. 新型苯胺类苯并咪唑衍生物的合成及其生物活性[J]. 中国药物化学杂志, 2003(1): 7-13.
- [2] 熊庆生, 王剑, 范恩海, 徐婷. 一种合成盐酸氨溴索的新方法[J]. 山东化工, 2013, 42(2): 1-2.
- [3] 徐瑛, 罗金辉, 冯海燕, 王涛, 罗劲. 几种 N-亚胺唑啉叶立德化合物的制备与表征[J]. 精细化工中间体, 2020, 50(4): 54-56+72.
- [4] 彭汝芳, 金波, 舒远杰, 李鸿波, 楚士晋. 新型硝基富勒烯衍生物的合成研究[J]. 现代化工, 2006(2): 41-42.
- [5] Siddaiah, V., Basha, G.M., Rao, G.P., Viplava, U. and Rao, R.S. (2012) PEG-Mediated Catalyst-Free Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and Polyhydroquinoline Derivatives. *Synthetic Communications*, 42, 627-634. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.528289>
- [6] 李公春, 田源, 李存希, 吴长增, 牛亮峰, 鞠志宇, 孙婷. 硝苯地平的合成[J]. 浙江化工, 2015, 46(3): 26-29.
- [7] 季兴, 王武伟, 许贯虹, 李飞, 姚社春. 拉帕替尼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(11): 801-804.
- [8] Vetelino, M.G. and Coe, J.W. (1994) A Mild Method for the Conversion of Activated Aryl Methyl Groups to Carboxaldehydes via the Uncatalyzed Periodate Cleavage of Enamines. *Tetrahedron Letters*, 35, 219-222. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76515-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76515-4)
- [9] Manyar, H.G., Chaure, G.S. and Kumar, A. (2006) Supported Polyperoxometallates: Highly Selective Catalyst for Oxidation of Alcohols to Aldehydes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 243, 244-252. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.036>
- [10] Sainz-Diaz, C.I. (2002) A New Approach to the Synthesis of 2-Nitrobenzaldehyde. Reactivity and Molecular Structure Studies. *Monatshefte Für Chemie*, 133, 9-22. <https://doi.org/10.1007/s007060270002>
- [11] Tajbakhsh, M., Lakouraj, M.M. and Yadoolahzadeh, K. (2005) Synthesis and Application of O-xylenebis(triphenylphosphonium Peroxymonosulfate) for Selective Oxidation of Benzylic Alcohols and Hydroquinones. *Cheminform*, 180, 2431-2437. <https://doi.org/10.1080/104265090921155>
- [12] 岳可芬, 史真, 于立军. 邻硝基苯甲醛的合成[J]. 化学试剂, 2001(23): 75-76.
- [13] 李彤, 郭燕文, 张军良, 叶彦春. 新一代绿色化学电合成——邻硝基苯甲醛[J]. 化学试剂, 2006(24): 225-227.
- [14] 朱茂电, 刘绍英, 贾树勇, 王公应. 碳酸二甲酯甲基化反应催化剂和反应机理研究进展[J]. 化学进展, 2012(34): 615-619.
- [15] Simons, W.W. (1978) *The Sadtler Handbook of Infrared Spectra*. Sadtler Research Laboratories, Inc., London.