Advances in Education 教育进展, 2024, 14(12), 428-435
Published Online December 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/ae
https://doi.org/10.12677/ae.2024.14122286

Hans汉斯

# 有机化学综合实验设计：吉非替尼药物合成路线中醛基转变成氰基的方法探讨

惠永海，王国进，曾华斌，李　冰，张永飞*，余　彪，晋海洋

岭南师范学院化学化工学院，广东 湛江

收稿日期：2024年11月5日；录用日期：2024年12月4日；发布日期：2024年12月12日

## 摘　要

**将吉非替尼药物合成路线中醛基转变为氰基的方法探讨作为综合实验，以5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛为原料，经亲核加成、质子迁移脱水反应、乙酰化反应和顺式消除乙酸等反应，成功制备了5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈。本实验综合运用了基础实验操作、有机合成和结构鉴定等操作单元，加强了学生对有机化学理论知识的理解，培养和激发了学生们对科学研究的兴趣和探索精神。**

## 关键词

**综合实验，吉非替尼，官能团转化**

# A Comprehensive Chemical Experiment: Exploration of the Method for Converting Aldehyde Groups to Cyanide Groups in the Synthesis Route of Gefitinib Drugs

**Yonghai Hui, Guojin Wang, Huabin Zeng, Bing Li, Yongfei Zhang*, Biao Yu, Haiyang Jin**

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lingnan Normal University, Zhanjiang Guangdong

Received: Nov. 5th, 2024; accepted: Dec. 4th, 2024; published: Dec. 12th, 2024

## Abstract

**The method of converting aldehyde groups to cyanide groups in the synthesis route of gefitinib was**

*通讯作者。

文章引用: 惠永海, 王国进, 曾华斌, 李冰, 张永飞, 余彪, 晋海洋. 有机化学综合实验设计: 吉非替尼药物合成路线中醛基转变成氰基的方法探讨[J]. 教育进展, 2024, 14(12): 428-435. DOI: 10.12677/ae.2024.14122286

**explored as a comprehensive experiment. Using 5-(3-chloropropoxy)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde as the raw material, 5-(3-chloropropoxy)-4-methoxy-2-nitronitrile was successfully prepared through nucleophilic addition, proton transfer dehydration reaction, acetylation reaction, and cis elimination of acetic acid reaction. This experiment comprehensively utilized basic experimental operations, organic synthesis, and structural identification units to enhance students' understanding of organic chemistry theory, cultivate and stimulate their interest and exploratory spirit in scientific research.**

## Keywords

**Comprehensive Experiment, Gefitinib, Functional Group Conversion**

Copyright © 2024 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

实验教学是化学类本科教学过程中提高教学质量的基本环节，而综合化学实验[1]是基础实验教学的延伸，是提高本科生创新能力的课程。我校针对应用化学专业的培养目标开设了综合化学实验，其目的是培养学生在掌握化学基础理论知识和实验基本操作技能的同时，能够很好地综合运用已学的专业知识和技能去完成毕业课题设计，并能够参与到科学研究和项目研发中，从而系统地培养学生的思维创新能力和科研综合能力。所开设的综合化学实验课程涉及到天然产物、能源化工、功能材料、药物分析和有机合成等研究方向。为了适应新时代背景下的教育需求，我院应用化学系采取“导师科研团队”科研实验室开展实验教学研究，鼓励教师以自己的研究课题结合领域前沿发布实验题目供学生选择，积极推进“基础–综合–研究”的三层次实验教学体系。该课程不仅深化化学相关专业学生的专业知识，也是提升实践能力的有效途径，更是培养创新精神、科研素养及社会责任感的重要平台。

官能团转化是合成化学中最重要最基础的手段，其中涉及到不同的反应类型和机理。在以往的教学中，会将一个或多个官能团通过串联转化融入一个综合性的有机合成中，便于学生更直观地理解和学习。肺癌是世界上死亡率排名第一的癌症，吉非替尼的研发和上市，在肺癌的治疗过程中起到了十分重要的作用。吉非替尼能够与细胞膜内的络氨酸激酶区域结合，阻断肿瘤细胞中表皮生长因子受体(EGFR)的传导信号，从而阻止 EGFR 细胞的增长来达到抗肿瘤作用[2]。由此，已被批准用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者[3]，并在日本、澳大利亚和美国作为抗癌药物上市。笔者在查阅文献资料[4]-[6]的基础上，确定路线[7]中的一个关键中间体——5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈为合成目标，选择 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛为原料，通过“两步法”和“一锅法”两种手段进行官能团转化。在整个实验训练过程中，综合运用了低温反应、回流、萃取、重结晶、减压浓缩和真空干燥等基本单元操作，同时也利用熔点测定和核磁共振手段对化合物进行了结构验证。此实验能够促进学生加深理解有机官能团之间的转变和衍生应用，培养了学生的发散性思维。

## 2. 实验内容

### 2.1. 实验目的

通过吉非替尼中间体的制备和表征，达到以下教学目的：

1) 掌握和理解醛基转化成氰基的合成方法和机理，以及氰基的衍生应用；

2) 通过实际操作提高实验技能和解决问题的能力；

3) 熟悉学习论文检索工具，练习使用 ChemDraw 绘图软件，了解并熟悉核磁共振数据处理软件，以及能够解析核磁共振波谱谱图。

## 2.2. 实验原理

通过对目标产物结构的了解，有针对性地进行文献收集和总结，确定实验方案如图 1 所示。实验原理为：以 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(**1**)为原料，通过与羟胺反应亲核加成和消除反应，制备肟基团中间体(**2**)，最后在酸性条件下加热脱水生成氰基产物(**3**) (两步法合成氰基)；或与羟胺直接在酸性条件下高温脱水生成氰基产物(**3**) (一锅法合成氰基)。可能的反应机理见图 2。

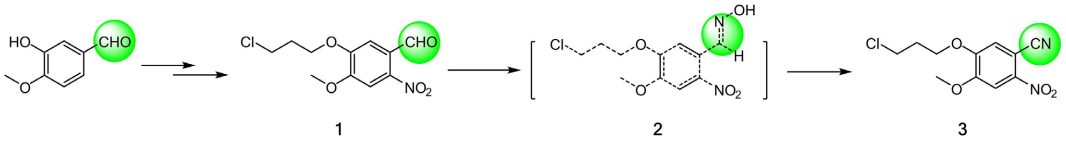


**Figure 1.** Reaction route for aldehyde to cyanide
**图 1.** 醛基转化氰基的反应路线

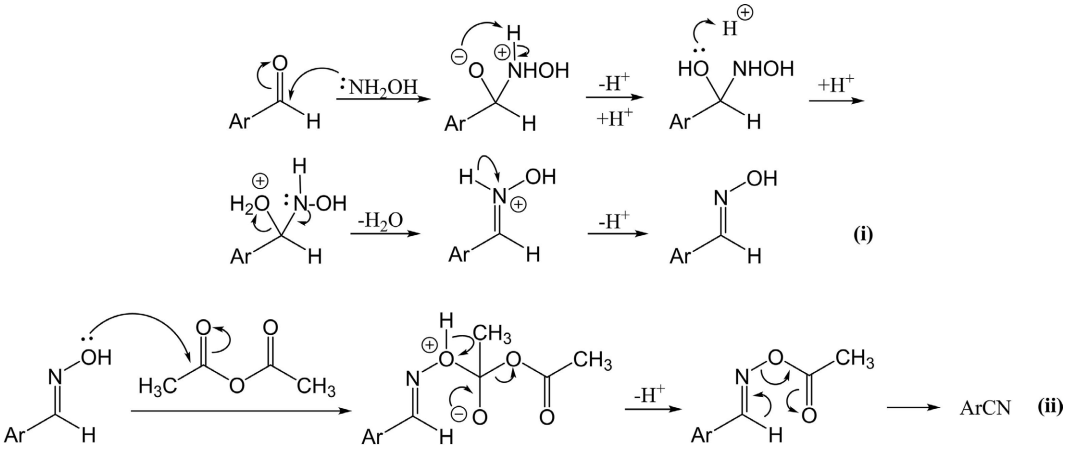


**Figure 2.** Reaction mechanism
**图 2.** 反应机理

本次综合实验以吉非替尼中间体 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈为研究对象，重点研究醛基向氰基的转化过程。实验设计基于现有的合成路线，并进行了适当的优化。吉非替尼中间体的合成路径包括醛羰基与羟胺的缩合、肟的乙酰化和消除等关键步骤。实验过程中，学生需要按照以下步骤进行操作：

1) 醛基两步转变氰基：将起始原料与盐酸羟胺在适当的溶剂中混合，加入催化剂，控制反应温度和时间，进行氰化反应。反应结束后，通过过滤、洗涤、干燥等步骤得到氰基化产物。

2) 醛基一步转变氰基：将起始原料与盐酸羟胺在适当的有机酸中混合加热消除，得到氰化反应。反应结束后，通过酸碱中和、过滤、重结晶、干燥等步骤得到氰基化产物。

3) 产物鉴定：通过核磁共振氢谱和熔点测定手段对产物进行结构鉴定，确认其化学结构。

## 2.3. 试剂和仪器

实验药品：5(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(由异香草醛合成，结构经核磁共振确认)、盐酸羟

胺、氢氧化钠(20%和 50%)、甲醇、醋酸酐、甲酸(30%)、乙酸乙酯、无水硫酸钠等，所有试剂均为分析纯，购自上海泰坦科技股份有限公司。

实验仪器：FA2104 型分析天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司)、DF-101D 型集热式恒温加热磁力搅拌器(河南巩义市予华仪器有限公司)、RE-52AA 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器有限公司)、SZCL-3B 型磁力搅拌器(巩义市科华仪器设备有限公司)、DZF-6020 型电热真空干燥箱(巩义市予华仪器有限责任公司)、ZF-1 型紫外灯(上海精科实业有限公司)、Bruker 400 MHz 型核磁共振仪(布鲁克股份有限公司)、WRS-2A 微机熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司)。

## 2.4. 实验步骤

### 2.4.1. 两步合成法

**5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛肟 2 的制备**

在装有磁力搅拌子的 100 mL 的圆底烧瓶中加入盐酸羟胺(2.78 g, 0.04 mol)和 50% NaOH 溶液(5 mL)，室温混合均匀后，置于 0℃~5℃的冰水中继续搅拌 5 min。另将反应原料 **1** (5.5 g, 0.02 mmol)溶解在甲醇(15 mL)中，并通过恒压滴液漏斗将其缓慢滴入上述溶液中。滴加完毕后，在此温度下继续搅拌 20 min，然后室温下搅拌 1 h。反应完毕后，将反应液倒入装有 30 mL 水的烧杯中，剧烈搅拌后有固体生成，减压抽滤，用水洗涤固体产物 **2**。最后，产物 **2** 在 40℃~45℃下真空干燥。产率 37%，熔点 131℃~132℃。未提纯，直接进行下一步产物 **3** 的合成。

**5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈 3 的制备**

在装有磁力搅拌子的 50 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 **2** (2 g, 0.06 mol)和醋酸酐(10 mL)，装上冷凝管，加热回流 30 min。然后冷到室温，搅拌下向体系中加入 15 mL 冰水，有大量固体产物 **3** 析出，减压抽滤，用乙醇重结晶，水洗涤。固体在 60℃下真空干燥。产率 85%，熔点 109℃~111℃。

### 2.4.2. 一锅法合成

**5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈 3 的制备**

在装有磁力搅拌子的 100 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 **1** (5.5 g, 0.02 mmol)、盐酸羟胺(2.78 g, 0.04 mol)和甲酸(20 mL)，搅拌下加热回流 2 h，然后在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入等体积的 20%氢氧化钠溶液，充分搅拌后，用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)，有机层用无水硫酸钠干燥。减压抽滤，浓缩滤液，得灰色固体。用乙醇重结晶，水洗涤，得目标产物。产率 96%，熔点 109℃~111℃。

本阶段，两步合成法内容涉及到的理论知识点包括羟胺与醛羰基的亲核加成反应、质子迁移消去水形成肟的反应、肟的乙酰化反应和顺式消除乙酸生成腈产物等。所涉及到的实验操作包括低温反应、加热回流、抽滤、萃取、减压浓缩、重结晶等。整个实践过程中，学生不仅对相应的基础知识点进行复习，并掌握了有机化合物中官能团的化学性质；而且综合运用了有机化学基本实验操作。

## 2.5. 结果与讨论

在学生们讨论结果的基础上，老师建议学生通过两种方法所得产物的核磁氢谱进行比对，同时查阅资料或文献的产物 **3** 核磁氢谱进行比对验证[7]。

**化合物 1 的谱图解析**

根据 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛的氢谱谱图所示(图 3)，-CHO 处的 1 个氢原子(图 3(g))在羰基平面上，受到强的去屏蔽效应，其化学位移值增大，在 $\delta$10.44 处出现单峰。苯环结构中的 2 位碳由于硝基的强吸电子作用，使得邻近碳上质子的电子云偏向硝基程度较大，导致 3 位碳上质子(e)的化学位移向低场方向移动至 $\delta$ 7.62；苯环骨架的 6 位的 CH(f)受到邻位-CHO 吸电子基团的影响，电子云密度

降低，屏蔽作用降低共轭，其化学位移向低场移动，但-CHO 的吸电性弱于硝基，其化学位移为 $\delta$ 7.42。氯丙基的 a 位、b 位和 c 位的 CH 化学位移分别为 3.79 (m)、2.35 (m)和 4.32 (t, $J$ = 8.0 Hz)，这三个位置的 CH 分别受到邻位 CH 的影响发生耦合出现了多重峰。甲氧基上的氢原子(图 3(d))化学位移为 4.02 (s)。

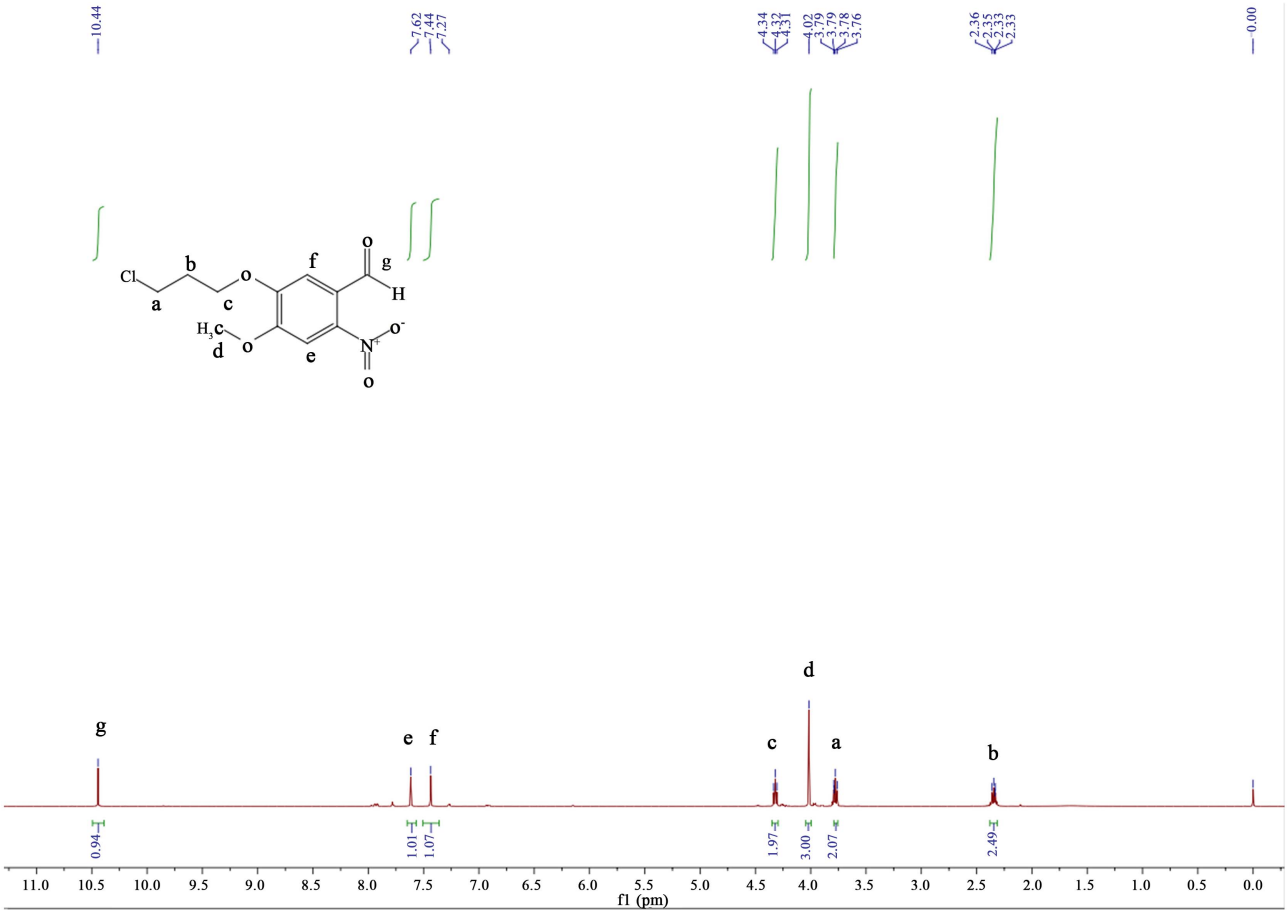


**Figure 3.** $^1$H NMR of 5-(3-chloropropoxy)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde
**图 3.** 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛的 $^1$H NMR 谱图

**化合物 3 的谱图解析**

对比 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛与盐酸羟胺加成－消除后，生成的 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈的 $^1$H NMR 谱图(**3**，见图 4)，醛基处的氢消失，而苯环骨架、氯丙基链结构和甲氧基上的 CH 均在相应的位置出峰，其化学位移、峰型和耦合裂分数均与化合物 **1** 的核磁氢谱对应统一。由此确认，醛基已经完成转化为氰基。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.80 (s, 1H, Ar-H)，7.62 (s, 1H, Ar-H)，7.44 (s, 1H, Ar-H)，4.32 (t, $J$ = 8 Hz, 2H, -$CH_2$-O)，4.02 (s, 3H, O-$CH_3$)，3.79 (m, 2H, Cl-$CH_2$)，2.36 (s, 2H, -$CH_2$-)。

## 3. 教学总结

### 3.1. 实验过程及思考

针对实验设计，通过提出问题，引导学生进行思考和学习。

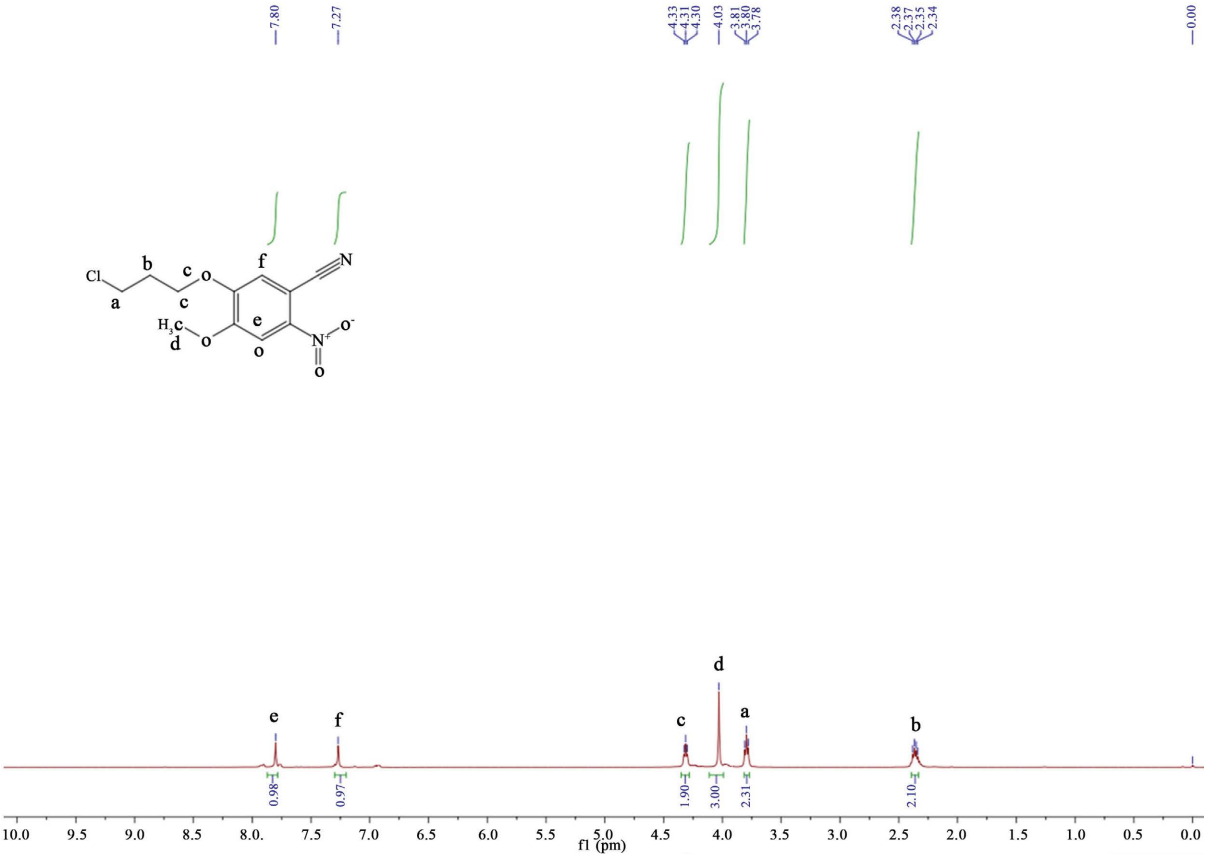


**Figure 4.** 1H NMR of 5-(3-chloropropoxy)-4-methoxy-2-nitrobenzonitrile
**图 4.** 5-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯腈的 1H NMR 谱图

1) 两步合成法：实验方案设计阶段向学生提出问题，化合物 **2** 合成化合物 **3** 的过程中，为什么产率只有 37%？是否可以改变实验操作顺序，将羟胺的氢氧化钠溶液滴入醛的甲醇溶液中？是否可以尝试其他碱来参与反应？引导学生查阅文献，并通过小木虫和百度文库的知识询问解答，听取其他研究者的意见，并通过后续实验结果进行验证。

2) 醛与胺的反应：课本知识掌握醛和胺的反应机理，发现反应是在酸催化下进行醛和胺的消除，而在此反应中，为什么需要在碱性条件下进行？另外，醛酮与羟氨反应是可逆的，肟在酸性条件下容易水解；而在碱性条件下可能使肟变成其互变异构体亚硝基化合物，当前的碱性环境能否使肟发生互变？

3) 肟脱水合成氰基的反应：实验过程中用醋酸酐催化化合物 **2** 发生脱水反应，产率中等偏上。提出问题：肟直接在碱性或酸性条件回流下消除脱水可以直接生成产物吗？为什么还要加醋酸酐呢？加入醋酸酐不是要引入乙酰基吗？针对这些问题，通过反应机理便可以很好地进行解释(反应机理见图 2)。

## 3.2. 教学实施策略及评价

综合实验开设于应用化学专业本科生三年级第二学期第 12~16 教学周(1 学分，10 学时，具体实验时间由指导教师和学生灵活安排)。本实验作为综合实验的选做实验，其具体教学安排如表 1。

综合实验的教学内容要求应化系教师们对课程内容进行深度整合，打破传统学科界限，构建跨学科的知识体系。通过设计涵盖多个学科领域的综合性实验项目，引导学生在解决实际问题的过程中，灵活运用所学知识，实现知识的融会贯通。同时，注重实验内容的时代性和前沿性，确保学生能够接触到

**Table 1.** Experimental teaching plan
**表 1.** 实验教学计划

| 实验规划 | 实验目标 | 时间安排 |
|---|---|---|
| 实验方案设计 | 完成文献收集、查阅及实验方案的设计 | 第 12 周 |
| 实验内容开展 | 完成目标化合物 3 的合成，并进行表征 | 第 13~15 周 |
| 实验总结 | 整理实验数据，实验结果分析，撰写实验报告 | 第 16 周 |

最新的科研成果和技术动态。本实验以抗肿瘤药物吉非替尼为研究背景，将此药物中间体醛基转化成氰基的合成作为综合实验教学研究，为学生提供一种系统、科学的学习和实践路径。选做本实验的学生被分成两组(每组约 3~4 人)，实验规定时长为 5 周 10 学时，在规定的时间内完成实验、产物纯化、结构表征和撰写报告。在实验开始前(第 12 周)，每组学生被分配相应的文献资料进行预习，并与老师分析讨论设计实验方案，书写预习实验报告，包括实验原理、实验方案和注意事项等。我们在学生开始进行实验前对学生们的预习报告进行审核，然后实验开始后，每组独立完成相应的实验操作，包括药品称量、装置搭建、反应条件的筛选、薄层色谱跟踪、反应猝灭、各步产物分离纯化等，以及最终产物的熔点测定和核磁谱图表征分析，此阶段要求在第 13~15 周完成。实验结束后(第 16 周)，每组学生必须独立完成实验报告，而报告中要有实验现象的解释和实验数据分析。教师根据学生的实验报告、实验数据以及实验过程中的表现进行综合评估，以全面评价学生的实验能力和科研素养。在整个实验教学中坚持以学生为中心，教师为辅，以指导者的身份参与到实验中，并且鼓励老师采用启发式、探究式、讨论式等多种教学方法。通过引导学生参与实验设计、实验操作、数据分析等过程，激发学生的学习兴趣和求知欲，有助于学生加深基础知识的了解，以及测试仪器的使用和样品图谱解析等实验技能，从而确保学生能够在实践中成长。同时，注重培养学生的批判性思维、创造性思维和解决问题的能力。

### 3.3. 教学实施效果

经过一系列的教学实施和实验验证，本次吉非替尼药物中间体醛基转化成氰基的合成方法探究综合实验取得了显著的教学效果。具体表现如下：

1) 学生对吉非替尼的合成工艺有了更深入的理解。通过亲手操作实验，学生不仅掌握了醛基转化成氰基的基本原理和操作步骤，还了解了不同反应条件对产率和纯度的影响。

2) 学生的实验操作能力和问题解决能力得到了提高。在实验过程中，学生需要独立完成实验步骤、处理实验数据和解决实验中遇到的问题。这些经历有助于他们培养严谨的科研态度和独立思考的能力。

3) 学生对化学合成领域的兴趣得到了激发。通过参与综合实验，学生亲身体验了化学合成的魅力和挑战，对化学合成领域产生了浓厚的兴趣和热情。

## 4. 结语

将吉非替尼药物合成路线中醛基转变为氰基的方法探讨应用到应用化学专业创新性综合实验教学中，能够使学生更好地熟悉科研实验，为后续的本科毕业论文的开展做好铺垫。在整个综合实验教学中，从反应原理、实验过程和结果分析三个方面开展了醛基转变为氰基的反应，反应历程涉及到亲核加成、质子迁移脱水、肟的乙酰化和顺式消除等知识点，同时实验涉及到了低温反应、加热回流、抽滤、萃取、减压浓缩、重结晶等基础操作。在实施效果上，强化了学生理论知识和实验实践的融合，夯实了实验技能，提高了分析和解决问题的能力，有助于“新工科”专业人才的培养。

## 基金项目

岭南师范学院 2023 年高等教育教学研究和改革项目(No. [2023] 85)；岭南师范学院 2023 年度教学质量与教学改革工程项目(No. [2023] 102)。

## 参考文献

[1] 王琨琦, 纪晓娜, 张培旭, 等. 新工科背景下应用化学专业化学综合设计实验课程的改革与实践[J]. 创新创业理论研究与实践, 2024, 7(5): 50-53, 87.

[2] 张艳华, 宁华, 姜洋. 表皮生长因子受体络氨酸激酶抑制剂吉非替尼[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(10): 947-950.

[3] Lu, S., Kato, T., Dong, X., Ahn, M., Quang, L., Soparattanapaisarn, N., et al. (2024) Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **391**, 585-597. https://doi.org/10.1056/nejmoa2402614

[4] Zhu, Y., Zhang, X., Liu, F., Gu, H. and Zhu, H. (2013) Direct Synthesis of Nitriles from Aldehydes Using Chloramine-T/KI in Aqueous Ammonia. *Synthetic Communications*, **43**, 2943-2948. https://doi.org/10.1080/00397911.2012.752852

[5] An, X. and Yu, S. (2015) Direct Synthesis of Nitriles from Aldehydes Using an *O*-Benzoyl Hydroxylamine (BHA) as the Nitrogen Source. *Organic Letters*, **17**, 5064-5067. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02547

[6] Mudshinge, S.R., Potnis, C.S., Xu, B. and Hammond, G.B. (2020) HCL·DMPU-Assisted One-Pot and Metal-Free Conversion of Aldehydes to Nitriles. *Green Chemistry*, **22**, 4161-4164. https://doi.org/10.1039/d0gc00757a

[7] Chandrasekhar, M., Srinivasulu, D., Seshaiah, K. and Kumar, N. (2014) A Convenient and Easy Purification Approach to High-Yield Synthesis of Gefitinib as an Anticancer Agent from Isovaniline. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **48**, 520-524. https://doi.org/10.1007/s11094-014-1141-4