

Microwave-Assisted Ultrasound Catalytic Synthesis of m-Met-Hylbenzamidoxime

Ning Qin^{1,2}, Qing Min^{1*}, Menglei Fu^{2,3}, Youle Qu³, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{2,4*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³College of Food and Medicine, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang

⁴Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: ^{*}huwx66@163.com

Received: Jun. 3rd, 2018; accepted: Jun. 23rd, 2018; published: Jul. 2nd, 2018

Abstract

In this paper, m-methylbenzamidoxime was synthesized from m-methyl-phenylnitrile and hydroxylamine hydrochloride by microwave and ultrasonic with catalyst. Based on the yield of m-methylbenzamidoxime as an evaluation index, an orthogonal test of L₉ (3³) was carried out to examine the three factors of the type of catalyst, microwave power, and reaction time. It is shown that influence of the catalyst on the reaction is the most, and the second is reaction time, and microwave power has minimal influence. The optimum reaction conditions were that three factors: the catalyst of the benzyltriethylammonium chloride, the microwave power of 400 W, and reaction time of 20 minutes, without considering the reactant mix ratio and the ultrasonic intensity.

Keywords

Microwave, Ultrasonic Wave, m-Methylbenzonitrile, m-Methylbenzamidoxime, Orthogonal Test

间甲基苯腈的微波超声波催化合成

秦宁^{1,2}, 闵清^{1*}, 付梦蕾^{2,3}, 曲有乐³, 邵开元², 胡文祥^{2,4*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³浙江海洋大学食品与医药学院, 浙江 舟山

⁴中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: ^{*}huwx66@163.com

*通讯作者。

收稿日期：2018年6月3日；录用日期：2018年6月23日；发布日期：2018年7月2日

摘要

本文以间甲基苯腈和盐酸羟胺为原料，在催化剂作用下，通过微波和超声波的共同作用，合成间甲基苯肼脒。基于间甲基苯肼脒的产率为评价指标，进行了 $L_9(3^3)$ 的正交试验，考察了催化剂的种类、微波功率、反应时间三个因素。结果表明：催化剂种类对反应影响最大，反应时间次之，而微波功率则影响最小。在不考虑反应物配比和超声波强度的情况下，采用苄基三乙基氯化铵作催化剂，微波功率400 W以及反应时间20分钟为最优的反应条件。

关键词

微波，超声波，间甲基苯腈，间甲基苯肼脒，正交试验

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

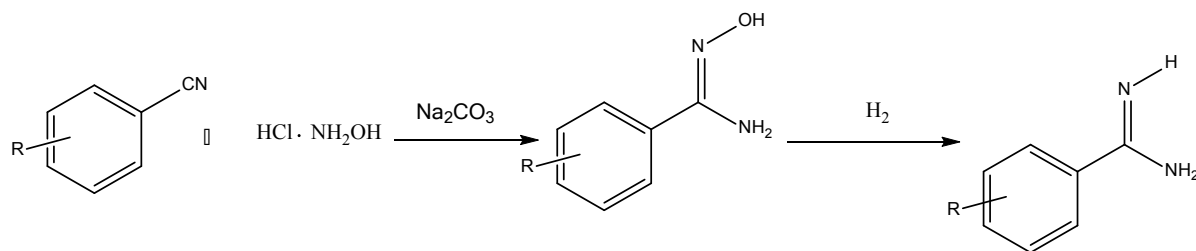
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

苯肼脒又称苄胺脒、苄甲酰胺脒，是制备脒类化合物的必要中间体，而脒类化合物在农药、医药以及化工行业上都具有很广泛的用途。目前，脒类化合物通常采用 pinner 法[1]制备，而郑玉安等人[2]则采用取代苯甲脒类化合物在甲醇的酸性介质中发生醇解反应，再通过中和、氨化得到取代苯甲脒盐酸盐类化合物，但本法需要用到较大量的氯化氢气体和氨气，对实验室的要求较高，操作较为复杂难行。



对于无取代基(R=H)的芳环结构，或者芳环的对位有吸电子取代基时，该合成路线将会得到较高的产率。然而，当芳环的对位或间位有推电子取代基时，产率将会极大降低，甚至反应无法进行。本文合成的目标化合物是间位取代的甲基，属推电子取代基，按照常规的合成方法，产率较低。为此，本文在参考了 Hitendra Kumar Lautre [3]的间甲基苯肼脒合成路线与常州市天华制药有限公司[4]的一项专利苯甲脒合成方法的基础上，采用了微波和超声波同时进行了合成方法优化，获得较高的产率。即通过间甲基苯腈在碱性水溶液中与盐酸羟胺在催化剂的作用下，在微波和超声波的共同作用下发生反应，得到目标化合物间甲基苯肼脒[5] [6] [7]。

为了优化合成反应条件，本文通过 $L_9(3^3)$ 正交试验，优选得到最优的合成方法。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹤科技发展有限公司), XH-2008D 超声波低温合成萃取仪(北京祥鹤科技发展有限公司), 旋转蒸发器 RE-52 (上海亚荣生化仪器厂), 恒温磁力搅拌器, 电子天平, 异形三口烧瓶(250 ml), 薄层色谱板。

2.2. 试剂

间甲基苯腈、盐酸羟胺、无水碳酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、苄基三乙基氯化铵、溴代十六烷基吡啶、蒸馏水、无水乙醇、无水乙醚、甲基叔丁基醚、石油醚、乙酸乙酯, 以上试剂均为分析纯(AR)。

3. 实验内容

3.1. 间甲基苯腈的常规合成方法

称取 15 g (0.14 mol) 无水碳酸钠于 250 ml 的异形三口瓶中, 加入 150 ml 蒸馏水, 室温下搅拌至完全溶解。按顺序加入 12 g 间甲基苯腈(0.10 mol), 5 g 盐酸羟胺(0.07 mol), 0.4 g 的苄基三乙基氯化铵(催化剂), 加热至回流 5 h。取样, 薄层分析, 与原料点对照, 发现仅少量新物质生成, 绝大多数仍为原料。

3.2. 间甲基苯腈的微波合成方法

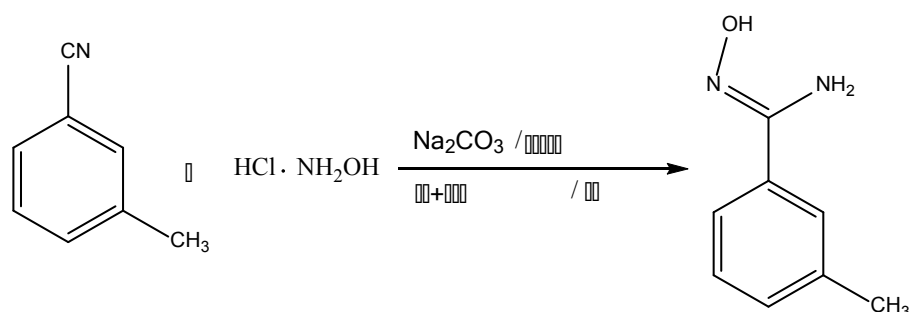
在上述常规合成实验基础上, 采用微波辐射催化法。设置微波功率 600 W, 以功率限定方式, 辐射 15 min。取样, 薄层分析, 与原料点对照, 发现新物质生成大约有 2/3, 原料大约 1/3。

3.3. 间甲基苯腈的超声波合成方法

在上述常规合成实验基础上, 采用超声波法。设置功率 1500 W, 加热至回流 30 min。取样, 薄层分析, 与原料点对照, 发现新物质生成大约有 1/2, 原料大约 1/2。

3.4. 间甲基苯腈的微波超声波组合合成方法

3.4.1. 反应式



3.4.2. 合成实验

在上述常规合成实验基础上, 采用微波超声波联合合成法。设置微波功率 600 W, 超声波功率 1500 W, 微波辐射加热至回流 20 min。取样, 薄层分析, 与原料点对照, 基本上全部生成新物质, 原料已无发现。

然后, 将反应液冷却至 5℃, 在冰水浴的条件下向其滴加浓盐酸调节 pH = 6。然后于旋转蒸发器中减压旋蒸, 残留物放冷后加入适量无水乙醇转移至烧杯中, 室温放置 5 h, 减压抽滤, 滤饼用 50 ml 的无

水乙醇洗涤 2 次, 合并滤液, 并减压旋蒸, 用甲基叔丁基醚和无水乙醇进行重结晶。析出白色晶体, 过滤后真空干燥, 获得 13 g 产品, 产率: 87%。mp: 138~140°C, MS: $M + 1 = 151$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO), δ : 10.415(s, -OH); 7.364~7.563 (d, 4H, Ph-H); 2.540, 2.543, 2.547(s, -CH₃); 2.380 (s, 2H, -NH₂)。

3.5. 间甲基苯脒脒合成的正交试验

为了优化合成条件, 本文拟采用正交实验法。考虑到合成反应的多因素影响, 实验条件和各原料配比全部进行正交实验, 会导致庞大的实验表和产生巨大的实验量。为此, 本文先进行实验条件的优化, 为以后进一步进行各原料配比优化奠定基础。因此, 本文按照上述的微波和超声波联合合成实验方法, 在给定的反应物配比和超声波功率条件下(本实验仪器超声波最大功率为 1500 W, 因为理论上这种多相反应体系超声波功率越大反应越好, 故而选择超声波功率固定值), 选择三种不同的催化剂(表面活性剂)、三个不同的微波功率和三个不同的反应时间, 来考察此种原料配比下的最优反应条件。即正交实验表按照催化剂品种(A)、微波功率(B)、反应时间(C)三个因素在三个水平上进行实验研究, 以期获得最优的实验反应条件。因素水平表如表 1, 正交试验结果如表 2, 表中 K_i 表示第 i 个因素试验指标之和, R_j 表示最大值与最小值之差, 简称极差, \bar{k}_i 表示 K_i 的平均值。

上表结果表明: 由正交试验结果中的极差 R 值大小可以知道影响间甲基苯脒脒产率的因素间的关系为: $R_A > R_C > R_B$ 。即催化剂 A 影响最大, 反应时间 C 次之, 微波功率 B 影响最小。根据 \bar{k}_i 值的大小可以得到最优组合是: $A_2B_2C_3$, 即通过正交试验给出的最优条件是: 苄基三乙基氯化铵, 400 W, 20 min。

4. 讨论

1) 本实验在优选合成方法时, 首先对常规的热效应反应与微波反应进行了对比。结果表明, 使用微波进行的间甲基苯脒脒的合成效率比常规热效应苄基三乙基氯化铵反应效率高得多。这是因为微波辐射可极大地增加分子间碰撞几率, 特别是极大地增加了分子间有效碰撞几率。说明微波辐射大大促进了间甲基苯脒脒的合成。

2) 超声波也有助于反应进行。因为超声波产生的机械作用和声空化作用, 声空化使得液体中空腔的形成、震荡、生长、收缩、直至崩溃, 引发的物理、化学变化, 从而增加分子的运动速率和分子碰撞几率, 使其反应速度加快。机械作用将超声波作用于化学反应体系, 促进了两相体系中的物质做剧烈的强迫运动, 可以增加物质之间的扩散、传递, 同时超声波还可以使物质表面剥离, 进而使物质的界面更新。因此, 超声波具有一定的加速反应作用。

3) 因为本文所涉及的实验是在两相中进行反应的, 表面活性剂能够极好地改善反应界面, 有助于反应进行。实验表明, 不同的表面活性剂对反应具有较大的影响。

4) 在微波和超声波联合作用下, 可以快速地促进了反应, 并极大地提高了产率。

Table 1. Table of factor level with synthesis of m-methylbenzamidoxime

表 1. 间甲基苯脒脒的合成因素水平表

水平	因素		
	A	B (W)	C (min)
1	十六烷基三甲基溴化铵	200	10
2	苄基三乙基氯化铵	400	15
3	溴代十六烷基吡啶	600	20

Table 2. Orthogonal experiment of m-methylbenzamidoxime
表 2. 间甲基苯肼肟的正交实验表

实验号	水平			产率(%)
	A	B	C	
1	1	1	1	60
2	1	2	2	78
3	1	3	3	80
4	2	1	2	83
5	2	2	3	87
6	2	3	1	74
7	3	1	3	45
8	3	2	1	35
9	3	3	2	40
K_1	2.18	1.88	1.69	
K_2	2.44	2.00	2.01	$\Sigma = 5.82$
K_3	1.20	1.94	2.12	
\bar{k}_1	0.73	0.63	0.56	
\bar{k}_2	0.81	0.67	0.67	
\bar{k}_3	0.40	0.65	0.71	
R_j	0.41	0.04	0.15	$R_A > R_C > R_B$
最优条件	A ₂ B ₂ C ₃			

5) 由正交试验的极差 R 值可知, 催化剂的种类对反应影响最大: 苄基三乙基氯化铵最佳, 十六烷基三甲基溴化铵次之, 溴代十六烷基吡啶效果最差; 然后是反应时间: 当反应时间小于 15 分钟产率较低, 大于 15 分钟产率提高, 20 分钟最佳。而微波辐射功率对反应影响不大, 大于 200 W 即可, 但 400 W 最佳。

6) 单独用超声波或者微波能催化化学反应[8][9][10][11], 两者联用, 效果更好。

5. 结论

本文通过微波与超声波组合作用于合成间甲基苯肼肟的反应体系, 能够提高反应效率。本文以催化剂种类、微波功率和反应时间作为考察因素, 设计了 $L_9(3^3)$ 正交试验, 结果表明: 在不考虑反应物配比和超声波功率的情况下, 采用苄基三乙基氯化铵作催化剂, 微波功率 400 W 以及 20 分钟反应时间为最优的反应条件。

正交试验设计所得到的间甲基苯肼肟的合成方法, 具有操作简便, 稳定可行, 可为进一步合成间甲基苯甲脒盐酸盐提供参考。

参考文献

- [1] 郑玉安, 王雪梅, 祁巍, 刘红翼, 单体育. 取代苯甲脒盐酸盐类化合物的合成方法研究[J]. 染料与染色, 2016,

53(2): 33-34.

- [2] 冯小琴. 对位含有吸电子基的苯甲脒的脒基化反应的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 中北大学, 2001.
- [3] Lautre, H.K., Singh, R. and Patil, K. (2014) Synthesis and Biological Evaluation of Metalcomplexes Derived from 3-Methylhydroxybenzamidine as Potent Inhibitors of Thymidylate Kinase from Mycobacterium Tuberculosis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**, 1564-1583.
- [4] 常州市天华制药有限公司. 一种苯甲脒盐酸盐的合成方法[P]. 中国专利, CN 201710455032.4, 2017-11-17.
- [5] 湛聪, 程原. 对氟苯甲脒盐酸盐的合成研究[J]. 化工中间体, 2011, 7(1): 41-43.
- [6] 李娜, 王丽颖, 王晓静, 王兵, 孙敬勇, 孙捷. 对氨基苯甲脒亚胺基甲酸正己酯盐酸盐的合成[J]. 化学研究, 2016, 27(5): 636-639.
- [7] 张慧丽. 苯甲脒脒的合成与性能研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [8] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《分析样品制备》 [J]. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14.
<https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002>
- [9] 创刊词. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志, 敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2.
<https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001>
- [10] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21.
<https://doi.org/10.12677/mc.2017.11004>
- [11] 韩谢, 杨萱平, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 1-6.
<https://doi.org/10.12677/MC.2018.21001>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: mc@hanspub.org