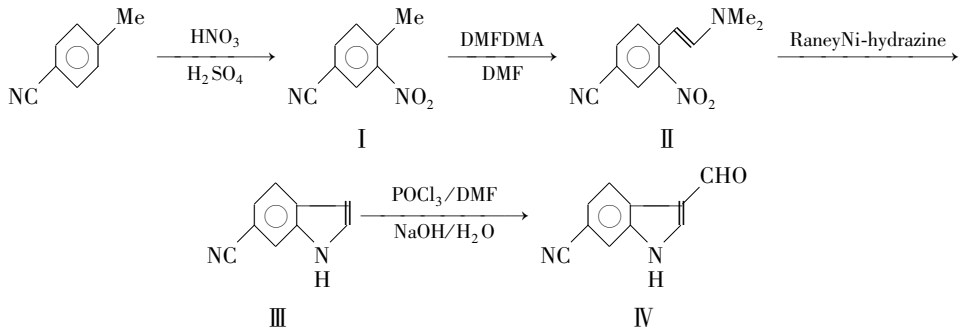
6-氰基吲哚-3-甲醛的合成

葛裕华*　吴亚明　薛忠俊
（东南大学化学化工系　南京 210096）

关键词　氰基吲哚，氰基吲哚甲醛，合成
中图分类号：O625　　文献标识码：A　　文章编号：1000-0518(2005)04-0454-03

6-氰基吲哚-3-甲醛是一种重要的医药和有机化工中间体，能合成一些具有生理活性和药理活性的化合物。关于 6-氰基吲哚-3-甲醛的合成，已有的方法如下：(1) 以 4-甲基-3-硝基苯腈为原料，先合成 6-氰基吲哚-2-甲酸，然后在高温脱羧得 6-氰基吲哚[1]，6-氰基吲哚经 Vilsmeier 反应制得 6-氰基吲哚-3-甲醛[2]；(2) 以 6-氰基吲哚啉为原料，在钯-碳催化剂存在下脱氢得 6-氰基吲哚[3] 或以 4-甲基-3-硝基苯腈为原料先合成 6-氰基吲哚[4]，6-氰基吲哚同样经 Vilsmeier 反应制得 6-氰基吲哚-3-甲醛[2]。上述 2 种方法都存在一些缺点和不足，方法(1) 在脱羧这一步需要 200 ℃以上的高温，操作上非常困难；方法(2) 虽然克服了方法(1) 需要高温的缺点，但是它们在合成 6-氰基吲哚时使用昂贵的钯-碳催化剂，增加了合成的成本。本文根据 6-氰基吲哚-3-甲醛的化学结构特点，参考有关文献[5~8] 方法，设计了以对甲苯腈为起始原料，经混酸硝化、*N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA) 缩合、RaneyNi-水合肼还原环化先合成 6-氰基吲哚，再与三氯氧磷和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺经 Vilsmeier 反应，合成了 6-氰基吲哚-3-甲醛的工艺路线。该路线对合成条件无特殊要求，操作简便，成本低，产品总收率达 57%。合成工艺路线如下：



X4 型显微熔点测定仪(北京第三光学仪器厂，温度计未校正)；TOEFL-90Q 型核磁共振仪(日本电气公司)，内标 TMS；IR-435 型红外光谱仪(日本岛津公司)。

对甲苯腈、浓硝酸、浓硫酸、*N*,*N*-二甲基甲酰胺、80% 水合肼、甲醇、氢氧化钠均为工业品；DMFDMA 参照文献[9] 方法制备；其它试剂均为市售化学纯。

在 50 mL 三口烧瓶中，加入 20 mL 95% 浓硫酸，冷却下加入 4.7 g(0.04 mol) 对甲苯腈，加毕，搅拌 20 min，1 h 内滴加 4.0 g 发烟硝酸，继续搅拌 30 min，将混合物缓慢倒入 80 mL 冰水中，有固体析出，过滤，滤饼水洗至中性，经乙醇水溶液重结晶，得 4-甲基-3-硝基苯腈(Ⅰ) 白色结晶 6.2 g，收率为 95.7%，mp 101 ~ 102 ℃(文献值[10] mp 102 ~ 103 ℃)。

在 N_2 气保护下，在三口烧瓶中加入 4.9 g(0.03 mol) 4-甲基-3-硝基苯腈、5.46 g(0.045 mol) DMFDMA 和 30 mL DMF，在 135 ℃反应 4 h(TLC 跟踪)，减压蒸出 DMF 及过量的 DMFDMA，得 β-(*N*,*N*-二甲胺基)-4-氰基-2-硝基苯乙烯(Ⅱ)(Ⅱ)6.2 g，无需精制，可直接用于下一步反应，收率为 95.4%。

在三口烧瓶中，加入 6.1 g(0.028 mol) 上述缩合物(Ⅱ)、50 mL 甲醇和 15 g 水合肼以及 0.5 g Raney-Ni，在 45 ℃反应 4 h 后过滤，滤饼用 10 mL 甲醇洗涤 2 次，合并滤液，倒入 250 mL 冰水中，用 50 mL 甲苯

2004-06-28 收稿，2004-10-28 修回
通讯联系人：葛裕华，男，1966 年生，副教授；E-mail：geyuhua@263.net；研究方向：新药开发和合成吲哚类化合物

萃取 3 次,将甲苯层水洗至中性,无水硫酸钠干燥后,减压蒸除部分甲苯,冷却,得 2.9 g6-氰基吲哚(Ⅲ)白色结晶,收率为 72.5%,mp 128 ~ 129 ℃(文献值[4] mp 128 ~ 129 ℃)。

在 50 mL 三口烧瓶中,加入 7.2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺,冷却至 0 ~ 5 ℃,滴加 1.1 mL 三氯氧磷,滴加完毕后,继续在此温度下搅拌 20 min,滴加 2.9 g(0.02 mol) 6-氰基吲哚和 3.0 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺的溶液,控制温度不超过 10 ℃,滴加完毕后,室温搅拌 1 h,将混合物倒入 60 mL 冰水中,用氢氧化钠调节 pH 为 7 ~ 8,然后加热回流 20 min,冷却得 6-氰基吲哚-3-甲醛(Ⅳ)浅黄色针状结晶物 3.0 g,收率为 87.0%,mp 242 ~ 244 ℃。^{1}H NMR(DMSO-d_6),δ:12.29(br s,1H,NH),9.98(s,1H,CHO),7.41 ~ 8.24(m,4H,indole-H)。IR(KBr)测定结果表明,在 3 464 cm^{-1} 处属吲哚环上 N—H 的伸缩振动峰,2 224 cm^{-1} 处属吲哚环上氰基(C≡N)伸缩振动峰,1 749 cm^{-1} 处属吲哚环上醛基(C═O)的伸缩振动峰,815、759 和 703 cm^{-1} 处是由吲哚环上的六元和五元环所产生的取代模式的振动峰。元素分析结果(计算值)/%:C 70.57(70.59),H 3.54(3.53),N 16.45(16.47)。

结果与讨论

本文在 6-氰基吲哚-3-甲醛的合成过程中,关键是 6-氰基吲哚和 6-氰基吲哚-3-甲醛的合成,因此我们在讨论时,只涉及这部分的讨论。

在吲哚环的环合过程中,文献报道主要有 3 种方法:(1)铁粉-冰醋酸还原环合[11],(2)钯-碳催化加氢还原环合[4],(3)RaneyNi-水合肼还原环合[5]。本文对 3 种还原剂进行对比研究,发现用 RaneyNi-水合肼作为还原剂时,效果最好。该还原剂在合成 6-氰基吲哚时未见文献报道。采用 Fe-HOAc、Pd/C-H_2、RaneyNi-hydrazine 为还原剂,合成 6-氰基吲哚的收率分别为 67%、65% 和 72.5%。

由于合成 6-氰基吲哚是放热反应,因此,反应温度对反应结果有着很大的影响。本文考察了反应温度对反应结果的影响,发现温度在 45 ~ 50 ℃时比较适宜。其结果见表 1。

表 1　温度对反应结果的影响

Table 1　Effect of the temperature on the reaction yield

Temperature/℃	30	35	40	45	50	55
Yield/%	62	67	69	73	73	71

在合成 6-氰基吲哚时,反应时间对反应结果也有着一定的影响。本文对反应时间进行了研究考察,反应时间控制在 4 ~ 5 h 时最佳。其结果见表 2。

表 2　反应时间对反应结果的影响

Table 2　Effect of the reaction time on the yield

Reaction time/min	1	2	3	4	5	6
Yield/%	58	62	71	73	72	73

在 Vilsmeier 反应中,DMF 既作为反应物,又作为溶剂,所以它的用量对整个反应有着一定的影响。本文通过实验发现,按文献[8]的 DMF 用量在反应过程中会发生固化,使得反应不完全,而当 DMF 和 6-氰基吲哚的摩尔比为 8:1 ~ 10:1 时,反应混合物不会发生固化现象,反应也比较充分,收率可达 87%,当 DMF 的用量再增加时,对反应结果基本没有影响。其结果见表 3。

表 3　DMF 用量对反应结果的影响

Table 3　Effect of the DMF amount on the reaction

n(DMF):*n*(6-cyanoindole)	Yield/%	Appearance *	*n*(DMF):*n*(6-cyanoindole)	Yield/%	Appearance *
6:1	78	Solid	12:1	87	Clear solution
8:1	85	Paste	14:1	86	Clear solution
10:1	87	Clear solution			

* Appearance of the reaction mixture.

对反应结果有影响的另一个因素就是氢氧化钠的用量问题。通过对 6-氰基吲哚-3-甲醛的化学结构特点的分析,由于在吲哚环连接 1 个氰基,而氰基对碱是敏感基团,这就使得在反应中对氢氧化钠的用

量有所要求。本文对氢氧化钠的用量进行了考察,发现当氢氧化钠和 6-氰基吲哚的摩尔比为 1.2∶1 时,反应比较充分,收率也比较高。反应结果见表 4。

表 4 氢氧化钠用量对反应结果的影响

Table 4 Effect of the NaOH amount on the reaction yield

n(NaOH)∶n(6-cyanoindole)	0.9∶1	1.0∶1	1.1∶1	1.2∶1	1.3∶1	1.4∶1
Yield/%	79	81	85	87	83	75

在该反应中,由于水解反应的反应速度比较快,所以回流反应时间的长短对反应的结果也是有一定的影响。本文对回流反应时间进行了考察,发现当回流时间在20 min时收率最高。其结果见表 5。

表 5 回流反应时间对反应结果的影响

Table 5 Effect of the reflux time on the reaction yield

Refluxing time/min	5	10	15	20	25	30
Yield/%	76	81	84	87	87	84

参 考 文 献

1 Acheson R M, Vernon J M. *J Chem Soc* [J], 1962: 1 148

2 Sall D J, Arfsten A E, Bastian J A, *et al*. *J Med Chem* [J], 1997, **40**: 2 843

3 Ikan R, Rapaport E. *Tetrahedron* [J], 1967, **23**: 3 823

4 Batcho A D, Leimgruber W. US 3 976 639 [P], 1976

5 Batcho A D, Leimgruber W. *Org Syn* [J], 1985, **63**: 214

6 Gribble G W, Saulnier M G, Obaza-Nutaitis J A, *et al*. *J Org Chem* [J], 1992, **57**: 5 891

7 WANG Guo-Xi(王国喜), PENG Cong-Hu(彭聪虎). *Chin J Appl Chem*(应用化学) [J], 2002, **19**: 1 014

8 James P N, Snyder H R. *Org Syn* [J], 1961, **39**: 30

9 ZHANG Hai-Feng(张海峰), LI Yuan(李媛), WANG Zhao-Yu(王昭煜). *Chem Reagent*(化学试剂) [J], 1990, **12**(2): 125

10 Adachi K, Aoki Y, Hanano T. US 6 455 528 [P], 2002

11 Kawase M, Sinhababu A K, Borchardt R T. *J Het Chem* [J], 1987, **24**: 1 499

Synthesis of 6-Cyanoindole-3-carboxaldehyde

GE Yu-Hua*, WU Ya-Ming, XUE Zhong-Jun

(*Department of Chemistry & Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing* 210096)

Abstract Intermediate 6-cyanoindole was obtained from 4-methylbenzonitrile as a raw material *via* nitration with the mixed acid, condensation with *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal and cyclic reaction with Raney nickel-hydrazine. 6-Cyanoindole-3-carboxyaldehyde was synthesized *via* the Vilsmeier reaction of 6-cyanoindole with *N*,*N*-diemthylformamide and phosphorus oxychloride. The structure of the target compound was confirmed by ^{1}H NMR, IR and elemental analysis. The total yield was 57% and the purity of the final product reached 99.4%.

Keywords cyanoindole, cyanoindolecarboxaldehyde, synthesis