

吲哚-3-甲醇的合成

沈新安

(江苏省徐州医药高等职业学校, 江苏 徐州 221116)

摘要:以吲哚、氧氯化磷和 *N,N*-二甲基甲酰胺为原料,通过 Vilsmeier-Haack 反应合成吲哚-3-甲醛,产率为 87.1%;再选择甲苯-水反应体系,用硼氢化钾作还原剂,在 50~60℃ 下还原得吲哚-3-甲醇,反应条件温和,将反应、萃取、重结晶一次性完成,产率为 69.0%。

关键词:吲哚-3-甲醇;吲哚-3-甲醛;Vilsmeier-Haack 反应;硼氢化钾

中图分类号:O629

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2008)06-0043-03

Synthesis of Indole-3-carbinol

SHEN Xin-an

(Jiangsu Xuzhou Vocational College of Pharmaceutics, Xuzhou 221116, China)

Abstract: In an industrial scale, indole-3-carboxaldehyde is obtained in a yield of 87.1% from indole by Vilsmeier-Haack reaction with phosphorus oxychloride and *N,N*-dimethylformamide. Under the temperature between 50 - 60℃ indole-3-carboxaldehyde is reduced with potassium borohydride to give indole-3-carbinol in the presence of methylbenzene and water. The yield of indole-3-carbinol can reach 69.0%.

Key words: indole-3-carbinol; indole-3-carboxaldehyde; Vilsmeier-Haack reaction; potassium borohydride

吲哚-3-甲醇(I3C)作为十字科蔬菜的自然食物成分,对机体许多器官的肿瘤发生具有抑制作用,对癌具有一定的化学预防作用,并可使肿瘤多药耐药性逆转^[1-5]。文献报道的吲哚-3-甲醇合成方法大多以吲哚-3-甲醛为原料,在不同的反应体系中(甲醇、乙醇、热水)以不同的还原剂(氢化锂铝^[6]、硼氢化钠^[6]、氢气^[7]等),还原吲哚-3-甲醛得到吲哚-3-甲醇,上述合成方法中,以甲醇为溶剂工艺过程烦琐,产品色泽不好;以乙醇为溶剂^[8],大量无机盐存在于粗品中,需进行重结晶;以热水为溶剂,硼氢化钾分解过快,产品产率较低。笔者以吲哚、氧氯化磷和 *N,N*-二甲基甲酰胺为原料,通过 Vilsmeier-Haack 反应首先合成吲哚-3-甲醛,再选择甲苯-水反应体系,将反应、萃取、重结晶一次性完成,用硼氢化钾还原得吲哚-3-甲醇。该法反应条件温和,操作简便,大大降低生产成本,产率较高,成功地实现了工业化生产。

1 实验部分

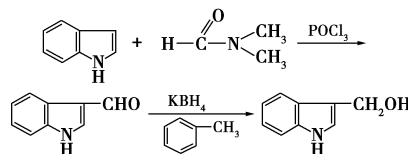
1.1 试剂与仪器

吲哚、氧氯化磷、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、氢氧化钠、甲苯、硼氢化钾等,均为化学纯。

50、200、300 L 搪瓷反应釜;低温真空干燥箱; Φ 200 mm × 4 000 mm 填料塔。XCR-显微熔点测定仪;Vario EL III 元素自动分析仪;FIR-360 红外光谱仪;AV-500 核磁共振仪;Varian5060 高效液相色谱仪。

1.2 实验步骤

合成步骤见下式。



1.2.1 吲哚-3-甲醛的合成

在 50 L 搪瓷反应釜中加入 8 kg *N,N*-二甲基甲酰胺、11.7 kg 吲哚,搅拌溶解,备用。

在 200 L 搪瓷反应釜中加入 32 kg *N,N*-二甲基甲酰胺,搅拌冷却至 5~8℃,开始滴加氧氯化磷,控制滴加速度,保证反应釜内温度在 15~20℃;氧氯化磷滴加完毕后,开始滴加溶有吲哚的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液,反应釜内温度控制在 20~30℃,滴加完毕后在该温度下不断搅拌约 45 min,加入碎冰 20 kg,缓慢加入约 90 kg 16% 质量分数的氢氧化钠水溶液,反应釜内温度控制在 20~30℃;一次性加

入约 30 kg 16% 质量分数的氢氧化钠水溶液;加热至沸腾 1 min,冷却、结晶、离心过滤、蒸馏水洗涤、烘干得 12.63 kg 浅黄色结晶体,产率 87.1%,熔点 197 ~ 198℃(文献[9]数据为 196 ~ 197℃)。吡啶-3-甲醛的结构经由元素分析、红外(IR)和核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)证实。元素分析,实验值(理论值)/%:C 74.71(74.47),H 4.80(4.86),N 9.56(9.65)。IR(KBr), γ/cm^{-1} : 3 171, 3 043, 2 932, 2 821, 2 712, 1 635, 1 573, 1 520, 1 444, 1 390。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7.19 ~ 8.26(m, 5H, ArH), 9.93(s, 1H, CHO), 12.10(s, 1H, NH)。

1.2.2 吡啶-3-甲醛的合成

在 300 L 搪瓷反应釜中加入 8.7 kg 吡啶-3-甲醛、145 kg 甲苯、6.48 kg 硼氢化钾,48 kg 蒸馏水,加热,维持反应温度 50 ~ 60℃ 5 h,冷却至 15 ~ 20℃,加 50 kg 蒸馏水处理,离心过滤、蒸馏水洗涤、烘干得 6.09 kg 灰白色片状晶体,产率 69.0%,熔点 98 ~ 100℃(文献 99 ~ 100℃^[10])。元素分析,实验值(理论值)/%:C 73.58(73.45),H 6.20(6.16),N 9.42(9.52)。IR(KBr), γ/cm^{-1} : 3 380, 3 052, 2 927, 2 865, 1 543, 1 455, 1 420, 1 356。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 4.67(d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.71(dd, $J = 6.0, 4.7$ Hz, 1H, OH), 6.96 ~ 7.63(m, 5H, ArH), 10.83(s, 1H, NH)。

(上接第 42 页)

基于 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库,对测序结果进行同源性检索和分析,发现电池中分离出的微生物属于 *Pseudomonas Sp. partial 16S rRNA gene train KY(AG278108.1)*(假单胞菌属)的一种。

3 结语

在微生物驯化过程中,醋酸钠浓度较高,电池性能主要决定于阳极表面吸附的微生物数量,而经过长期驯化,电极表面吸附微生物达到饱和后,微生物活性取决于醋酸钠浓度的大小;溶液中存在 O_2 时,会使电池输出电压明显降低,但随着电池中 O_2 含量降低,电池性能可以逐步恢复;溶液中存在 NO_3^- 时,会发生反硝化作用,并相应降低电池的电量输出。溶液 COD 的降解符合一级反应动力学方程。通过 16S rRNA 的基因分析,电池中的优势微生物为假单胞菌属的一种。

2 结果与讨论

2.1 吡啶-3-甲醛的合成

吡啶具有弱酸性,其亲电取代反应在杂环上进行,取代基主要进入 β -位。因为进入 β -位后形成的中间体正离子保留了苯环结构,电荷可向苯环上离域而趋于稳定。通过 Vilsmeier-Haack 反应在杂芳环上引入甲酰基,在这里甲酰基主要进入吡啶环的 β -位。其反应机理为 N -取代的甲酰胺先与氧氯化磷生成配合物,然后进一步解离为具有正碳离子的活性中间体,再对芳核进行亲电取代反应,生成 α -氯胺后很快水解成醛^[11]。

N,N -二甲基甲酰胺与氧氯化磷反应生成配合物是放热反应,须在冰水浴中进行,并严格控制反应温度,否则会影响产品的色泽; C -甲酰化反应是吸热反应,需要加热。所用的氧氯化磷是催化剂,作用是促进二甲胺的脱落并与其结合,其纯度会影响产品的收率,所以使用前需重新蒸馏。

吡啶环是亲电杂环,在酸性条件下尤其不稳定,可能发生吡啶环的自聚和氧化反应,反应后期氢氧化钠的加入可以中和反应生成的磷酸和盐酸。

2.2 吡啶-3-甲醛的合成

笔者选用硼氢化钾作还原剂,因与硼氢化钠比较,硼氢化钾无吸湿性。还考察了以甲醇、乙醇、

参考文献

- [1] Kim B H, Kim H J, Hyun M S, et al. Direct electrode reaction of Fe(III)-reducing bacterium, *Shewanella putrefaciens* [J]. J Microbiol. Biotechnol, 1999, 9(2): 127 - 131.
- [2] Jang J K, Pham T H, Chang I S, et al. Construction and operation of a novel mediator- and membrane-less microbial fuel cell [J]. Process Biochemistry, 2004, 39: 1007 - 1012.
- [3] Liu H, Logan B E. Electricity generation using an air-cathode single chamber microbial fuel cell in the presence and absence of a proton exchange membrane [J]. Environ Sci Technol, 2004, 38(14): 4040 - 4046.
- [4] 詹亚力, 张佩佩, 闫光绪, 等. 微生物燃料电池及其应用研究进展 [J]. 现代化工, 2007, 27(1): 13 - 17.
- [5] 国家环境保护局. 水和废水监测分析方法 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2002.
- [6] Ghangrekar M M, Asolekar S R, Joshi S G. Characteristics of sludge developed under different loading conditions during UASB reactor start-up and granulation [J]. Water Research, 2005, 39: 1123 - 1133.
- [7] Kim H J, Park H S, Hyun M S, et al. A mediatorless microbial fuel cell using a metal reducing bacterium [J]. Enzyme and Microbial Technology, 2002(30): 145 - 152. ■

热水、甲苯-水为溶剂对产品产率及纯度的影响,反应时间和产率见表1。

表1 溶剂对产率的影响

溶剂	甲醇	乙醇	热水	甲苯-水
反应时间/h	2	2	3	5
产率/%	44.8	60.3	31.1	70.1

以沸腾甲醇为溶剂,趁热加入硼氢化钾,反应2 h,真空浓缩,加氢氧化钠处理,用乙酸乙酯萃取,甲苯重结晶,工艺过程烦琐,蒸出甲醇、乙酸乙酯时温度较难控制,导致色泽不好。以乙醇为溶剂,可使反应相对充分完全,但大量无机盐存在于粗品中,需进行重结晶。以热水为溶剂时,产品色泽较好,但硼氢化钾分解过快,产品产率较低。以甲苯-水为溶剂,相对于前几种溶剂,该工艺可以使反应、萃取、重结晶一次性完成,产品产率较高,能回收甲苯;但是甲苯稍有毒性,有杂质时产品易呈现红色,因此最后的蒸馏水洗涤须充分多次。

3 结语

通过 Vilsmeier-Haack 反应,由吡啶、氧氯化磷、*N,N*-二甲基甲酰胺可以合成吡啶-3-甲醛,产率可达 87.1%。然后以吡啶-3-甲醛为原料,选择硼氢化钾为还原剂、甲苯-水为反应溶剂,在 50~60℃ 下反应 5 h 合成吡啶-3-甲醇,将反应、萃取、重结晶一

次性完成,产率可达 69.0%。本法反应条件温和,操作方便,生产成本较低,便于实验室合成和工业化生产。

参考文献

- [1] 徐继红,楼亚敏.吡啶-3-甲醇防癌作用研究进展[J].浙江医科大学学报,1998,27(6):284-286.
- [2] Wattenberg L W, William D L, Luke K L, *et al.* Dietary constituents altering the responses to chemical carcinogens[J]. Fed Proc, 1975, 35: 1327.
- [3] Wattenberg L W. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents[J]. Cancer Research, 1983, 43(S): 2448.
- [4] 韩锐.肿瘤化学预防及药物治疗[M].北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社,1991:382.
- [5] Takahashi N, Dashwood R H, Bjeldanes L F, *et al.* Mechanisms of indole-3-carbonol (I3C) anticarcinogenesis: Inhibition of aflatoxin B1-DNA adduction and mutagenesis by I3C acid condensation products[J]. Food Chem Toxicol, 1995, 33(10): 851-857.
- [6] Leete E. 3-Hydroxymethylindoles[J]. J Am Chem Soc, 1959, 81(22): 6023-6026.
- [7] Madinaveitia J. The alkaloids of arundo donax L[J]. J Chem Soc, 1937, 1927-1929.
- [8] 周佳栋,曹飞. *N*-取代吡啶-3-甲醇的合成[J].精细化工, 2007, 24(4): 380-384.
- [9] James P N, Snyder H R. Indole-3-aldehyde[J]. Org Synth, 1959, 39: 30-33.
- [10] Henry D W, Leete E. Amine oxides. I. Gramine oxide[J]. J Am Chem Soc, 1957, 79(19): 5254-5256.
- [11] 闻韧.药物合成反应[M]. 2版.北京:化学工业出版社, 2003: 151. ■

2008 国际橡塑展再度摘得亚洲第一塑料橡胶展的桂冠

第二十二届中国国际塑料橡胶工业展览会于 2008 年 4 月 17—20 日在上海新国际博览中心隆重举行。4 天的展会迎接了来自五大洲 118 个国家及地区的 72 161 名观众,其中海外买家达 11 760,占观众总人数 16.3%。中国轻工业联合会陈士能会长、上海工业经济联合会蒋以任会长、中国塑料加工工业协会廖正品会长、欧洲塑料橡胶工业机械制造商协会 Bernhard Merki 会长、上海塑料行业协会戎光道会长、杜塞尔多夫展览(中国)有限公司冯培喜行政总裁及雅式展览服务有限公司朱裕伦董事长出席了开幕仪式。

本届展会面积达 134 500 m²,较 2006 年增加了 46%,有近 1 800 家著名海内外供应商及来自奥地利、加拿大、法国、德国、意大利、日本、中国、中国台湾省、英国及美国 10 个展团携手参展,现场展示 1 800 多台中外的机械设备及化工原材料,展会规模和展商阵容属历届之冠。

该届展会继 2007 年“总裁论坛”及“中印塑料行业合作

与发展高峰论坛”的成功举办后,主办单位雅式展览服务有限公司联合中国塑料加工工业协会、美国塑料工业协会(SPI)中国塑料机械工业协会及上海塑料行业协会于 4 月 16 日举办了“2008 中美塑料行业合作与发展高峰论坛”,论坛邀请到 200 多家国内外企业,就中美双方塑料行业发展趋势、技术特点及面临的机遇和挑战进行了深入的交流,从而不断发掘两国塑料行业共存之商机与共谋合作的机会。

此外,为迎接即将举行的北京奥运,展会特设的“橡塑与体育馆”吸引了众多国内外媒体及观众前来观摩及参与。

该届展会推陈出新,以集专业化、国际化及活力为一体的全新形象面向展商及观众。展会的整体设计亦由代表塑料原材料、机械、模具、半制成品等不同的图案拼构而成,并体现于现场各项大小设施及装饰,务求给与会者有耳目一新的感觉。(雅式展览服务有限公司)