

文章编号:1008-1542(2012)02-0103-04

2-呋喃硼酸的合成研究

刘国权, 宋金然, 张家瑞, 梁九娣

(河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018)

摘要:以 2-溴呋喃和硼酸三丁酯为原料, 采用正丁基锂法合成了 2-呋喃硼酸。考察了反应温度、反应时间、物料配比以及 pH 值等主要因素对合成反应产率的影响。采用 HPLC, FTIR, ^1H NMR 等方法对产品的纯度和结构进行了分析表征。结果表明:当反应温度为 $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间为 1 h, 物料配比为 $n(2\text{-溴呋喃}) : n(\text{硼酸三丁酯}) : n(\text{正丁基锂}) = 1.00 : 1.20 : 1.20$, pH 值为 6.0 时, 2-呋喃硼酸的产率最高可达 84.0%, 纯度可达 99.702 7%。

关键词:2-呋喃硼酸; 2-溴呋喃; 正丁基锂; 合成

中图分类号: O626.11 文献标志码: A

Synthesis of 2-furanylboronic acid

LIU Guo-quan, SONG Jin-ran, ZHANG Jia-ru, LIANG Jiu-di

(College of Sciences, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: 2-furanylboronic acid was synthesized with 2-bromofuran and tributyl borate as raw materials by using the *n*-butyl lithium reagent method. The effects of reaction temperature, reaction time, reactant molar ratio and pH value on the reaction yield were investigated. The purity and structure of the product were characterized by HPLC, FTIR and ^1H NMR. The optimal reaction condition for the synthesis of 2-furanylboronic acid was obtained as follows: the temperature is $-60\text{ }^\circ\text{C}$, the time is 1 h, the molar ratio is $n(2\text{-bromofuran}) : n(\text{tributyl borate}) : n(n\text{-butyl lithium}) = 1.00 : 1.20 : 1.20$, and the pH is 6.0. Under the above reaction conditions, the yield of 2-furanylboronic acid reaches 84.0% and its purity is up to 99.702 7%.

Key words: 2-furanylboronic acid; 2-bromofuran; *n*-butyl lithium; synthesis

硼原子与碳原子在元素周期表中处于同一周期,二者在结构上非常相似。硼试剂参与的很多有机反应正是利用了这种相似性^[1]。芳基硼酸是中等强度的有机路易斯酸,在空气中比较稳定且反应活性较高,在电子、化学、医药和生物等方面应用广泛^[2-3],同时,芳基硼酸毒性小,反应温和且后处理容易,被称为“绿色”合成试剂。在合成方面,芳基硼酸在 C—O 键、C—N 键、C—S 键的形成反应中具有非常重要的应用^[4];在催化方面,含取代基的芳基硼酸可以作为其他反应的促进剂或催化剂。该类催化剂具有高效、环保以及良好的选择性和适应工业化生产等优点^[5]。在催化酯化、酰胺化、乙酰化、缩合反应、羧酸还原反应、Biginelli 反应、Diels-Alder 反应、Ritter 反应及不对称合成等许多有机反应中都显示出优越性^[6-9];在生物医学领域,有机硼化合物在抗肿瘤药物、抗感染药物、抑制凝血酶、二肽基肽酶等合成方面都有较好的应用^[10-11]。目前,以芳基硼酸为糖敏感基团的糖敏感材料倍受人们关注^[12]。另外,芳基硼酸是 Suzuki 反应的主要原料。Suzuki 交叉偶联反应是构建 sp^2 类型 C—C 单键的重要方法之一^[13]。该反应具有位置选择性和立体选择性好、反应条件温和、官能团容忍性好、产率高等特点,已成为有机合成中不可缺少的一种手段,在天然产物、药物、除草

收稿日期:2011-10-21;责任编辑:王海云

作者简介:刘国权(1962-),男,河北唐山人,副教授,硕士,主要从事功能材料及现代检测技术方面的研究。

剂、功能高分子、精细化学等领域有着广泛的应用前景^[14]。因此,有机硼酸一直保持着比较旺盛的市场需求。

本文所研究的 2-呋喃硼酸是一种有机合成重要中间体,目前报道的合成方法有 GSCHWEND 等人采用呋喃为起始物,以三价钛试剂为催化剂,与硼酸三丁酯和烷基锂反应,但该方法具有催化剂难以得到,产率低(55%)的缺点^[15]。KNAPP 等人报道了一种在空气中稳定的含硼化合物 MIDA Boronates,该试剂可用于缓慢释放芳基硼酸直接用于交叉耦合反应^[16]。但是这 2 种方法都很难用于工业生产芳基硼酸。因此笔者在通过卤代芳烃与烷基锂以及硼酸酯反应的经典制备芳基硼酸方法的基础上,优化反应条件,降低生产成本,探索出一条易于工业化生产的合成路线,这一研究具有很大的实际意义和市场价值。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

主要试剂:正丁基锂(2.5 mol/L)、2-溴呋喃、硼酸三丁酯、四氢呋喃、盐酸、乙酸乙酯、丙酮、干冰、高纯氮气。

主要仪器:四口瓶、增力电动搅拌器、低温温度计、旋转蒸发仪、循环水式多用真空泵、电子天平。

1.2 实验步骤

向四口瓶中加入一定配比的 2-溴呋喃、硼酸三丁酯和四氢呋喃,用丙酮干冰浴控制反应体系温度稳定在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$,保持通氮、搅拌下将恒压滴液漏斗中的正丁基锂缓慢滴加到四口瓶中。滴毕保温 1 h,静置,待反应体系自然升温到 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$,用 10%(体积分数)的稀盐酸进行水解,开始有白色絮状沉淀产生,且随盐酸的滴加而增加,随后又随盐酸的滴加而逐渐溶解直至变得澄清,此时测定溶液 pH 值为 2.0。静置后溶液分为 2 层,上层为棕黄色有机相,下层为无色水相。用饱和 Na_2CO_3 溶液调节溶液的 pH 值,溶液仍分为 2 层,上层为棕黄色有机相,下层为无色水相。分离有机相,用乙酸乙酯萃取水相中的有机相,合并有机相于旋转蒸发仪上减压旋蒸(温度为 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$;转速为 63 r/min)。旋蒸完毕后,将产物取出,用二氯甲烷提纯脱色后得白色晶体,计算产率为 84.0%。HPLC 测定纯度为 99.702 7%;IR 测定结果: 3250 cm^{-1} 为 O—H 键伸缩振动频率 $\nu_{\text{O-H}}$, $1485, 1415, 1200\text{ cm}^{-1}$ 为环骨架伸缩振动频率 $\nu_{\text{C=C}}$; $^1\text{H NMR}$: 8.153(t, 2H), 7.801(t, 1H), 7.501(t, 1H), 6.468(s, 1H)。合成步骤见图 1。

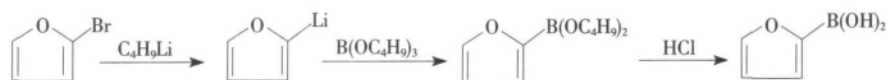


图 1 2-呋喃硼酸的合成步骤

Fig. 1 Synthesis steps of 2-furanylboronic acid

2 结果与讨论

本文主要考察了反应温度、反应时间、物料配比、pH 值对 2-呋喃硼酸产率的影响,确定了 2-呋喃硼酸比较好的合成条件。

2.1 反应温度对产率的影响

固定反应过程的反应时间、物料配比、pH 值不变,只改变反应温度,考察了反应温度对反应产率的影响,实验结果见表 1。

表 1 反应温度对产率的影响

Tab. 1 Influence of reaction temperature on the yield

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	-40	-45	-50	-55	-60	-65
2-呋喃硼酸的产率/%	58.8	67.5	75.5	81.7	84.0	85.1

由表 1 可见,2-呋喃硼酸的产率随反应温度的下降而急剧升高。这是因为生成一取代产物以后,正丁基锂可以继续进攻一取代产物中的硼原子,从而生成二取代甚至三取代产物(见图 2),而低温可以降低反应物的活性,从而可以抑制二取代或三取代副反应的发生,显著提高产率。当反应温度降低到 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,反应基本完全,产率已经达到 84.0%。再降低温度,产率增加趋势平缓而且能耗太大,综合考虑各种因素(能耗、速

度、产率等),故选用 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 作为反应温度。

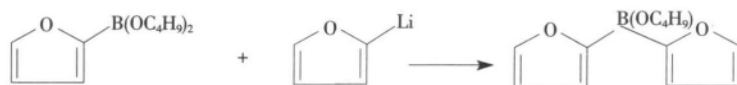


图 2 2-呋喃硼酸的二次取代

Fig. 2 The second substitute of 2-furanylboronic acid

2.2 反应时间对产率的影响

固定反应过程的反应温度、物料配比、pH 值不变,只改变反应时间,考察了反应时间对反应产率的影响,实验结果见表 2。

表 2 反应时间对产率的影响

Tab. 2 Influence of reaction time on the yield

反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
2-呋喃硼酸的产率/%	68.2	84.0	85.0	85.4	85.2

由表 2 可见随着反应时间的增加,产率也增加,且当反应进行到 1 h 后,反应已经基本充分,产物产率达到 84.0%,继续延长反应时间,由于反应基本完全,产物产率的增加很小。另外随着时间的延长,不仅会增加能耗,还会产生副产物,虽然样品产量高,但目标产物的产率会降低。所以选择 1 h 左右为反应时间。

2.3 物料比对产率的影响

固定反应过程的反应温度、反应时间、pH 值不变,只改变物料配比,考察了物料比对反应产率的影响,实验结果见表 3。

表 3 物料比对产率的影响

Tab. 3 Influence of reagent proportion on the yield

$n(2\text{-溴呋喃}) : n(\text{硼酸三丁酯}) : n(\text{正丁基锂})$	1.00 : 1.10 : 1.20	1.00 : 1.15 : 1.20	1.00 : 1.20 : 1.20	1.00 : 1.25 : 1.20
2-呋喃硼酸的产率/%	60.3	75.6	84.0	83.6

由表 3 可知 2-呋喃硼酸的产率随着硼酸三丁酯的增加而增加。这是由于硼酸三丁酯的存在,使得锂试剂与一取代 2-呋喃硼酸丁酯碰撞的几率减少,即发生二次取代的几率减小,产率增加;但当硼酸三丁酯增加到一定程度时,产率将无明显变化。这是因为随着硼酸三丁酯的增加,反应体系 $\text{B}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ 的浓度增大,锂试剂中的锂与 2-溴呋喃中的溴已经全部发生交换,硼基化反应完全。由表 3 可知当 $n(2\text{-溴呋喃}) : n(\text{硼酸三丁酯}) : n(\text{正丁基锂}) = 1.00 : 1.20 : 1.20$ 时产率最高,达到 84.0%。因此选择 $n(2\text{-溴呋喃}) : n(\text{硼酸三丁酯}) : n(\text{正丁基锂})$ 为 1.00 : 1.20 : 1.20 为该反应的物料配比。

2.4 pH 值对产率的影响

固定反应过程的反应温度、反应时间、物料配比不变,只改变加入饱和 Na_2CO_3 溶液后的 pH 值,考察了 pH 值对反应产率的影响,实验结果见表 4。

表 4 pH 值对产率的影响

Tab. 4 Influence of pH value on the yield

pH 值	4	5	6	7
2-呋喃硼酸的产率/%	68.1	77.2	84.1	80.2

由表 4 的数据可知,pH 值对产率的影响非常显著。当用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 pH 值为 6.0 时,2-呋喃硼酸的产率最高,为 84.1%。

3 结 语

以 2-溴呋喃为起始物,利用锂试剂和硼酸酯合成了 2-呋喃硼酸。结果表明,该合成工艺具有产率高、反

应起始物结构简单的优点。考察了反应温度、反应时间、物料配比、pH 值对产率的影响,确定了合成 2-咪喃硼酸的合成条件:反应温度为 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应时间为 1 h,物料配比为 $n(2\text{-溴咪喃}) : n(\text{硼酸三丁酯}) : n(\text{正丁基锂}) = 1.00 : 1.20 : 1.20$,pH 值为 6.0,得到 2-咪喃硼酸的产率为 84.0%。

参考文献:

- [1] 李 磊,方 浩,徐文方. 有机硼酸类酶抑制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志(Chinese Journal of Pharmaceuticals),2009,40(3):213-218.
- [2] 徐 丹,褚良银. 苯硼酸及其衍生物在医药与化工领域的应用研究进展[J]. 化工进展(Chemical Industry and Engineering Progress),2006,25(9):1 045-1 048.
- [3] MA Ying, YANG Xiu-rong. One saccharide sensor based on the complex of the boronic acid and the monosaccharide using electrochemical impedance spectroscopy[J]. Electroanalytical Chemistry,2005, 580:348-352.
- [4] 李英奇,伍佑华,彭雨春. 芳基硼酸在有机合成中的应用[J]. 精细化工中间体(Fine Chemical Intermediates), 2006, 36 (1): 14-17.
- [5] 吴记勇,方 浩,徐文方. 有机硼酸类催化剂在有机合成中的应用[J]. 有机化学(Chinese Journal of Organic Chemistry),2009,29(8): 1 175-1 181.
- [6] MAKI T, ISHIHARA K, YAMAMOTO H. New boron(III)-catalyzed amide and ester condensation reactions[J]. Tetrahedron, 2007, 63(35):8 645-8 657.
- [7] DEBACHE A, BOUMOU B, AMIMOUR M, et al. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction[J]. Tetrahedron Lett,2006,47:5 697-5 699.
- [8] 姚 军,张 显,王颖明,等. 手性药物富马酸比索洛尔的合成研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010,31(4): 317-320.
- [9] RADHAKRISHNAN S,PARAMASIVAN T. A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid; Synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines[J]. Tetrahedron, 2005, 61: 2 465-2 470.
- [10] MEALY N E. Treatment of head and neck cancer[J]. Drugs Future,2006,31(7):625-639.
- [11] 陈灵娟,周和平,黄文峰,等. 甲磺酸伊马替尼的合成[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2011,32(5):492-495.
- [12] 刘 斌,孙向英,徐金瑞. 含硼酸基的自组装膜对糖的电化学识别[J]. 分析化学(Chinese Journal of Analytical Chemistry),2004,32(5): 601-605.
- [13] ZHANG Zhi-qiang, HU Zhi-zhi, WANG Shao-yan, et al. An expeditious aqueous Suzuki-Miyaura method for the substituted aryl heterocyclics[J]. Journal of Environmental Sciences, 2009,21(S1):S65-S68.
- [14] YANG Heng-quan, LI Guang, MA Zhan-cheng, et al. Three-dimensional cubic mesoporous materials with a built-in N-heterocyclic carbene for Suzuki-Miyaura coupling of aryl chlorides and C(sp³)-chlorides[J]. Journal of Catalysis,2010,276:123-133.
- [15] GSCHWEND H W, RODRIGUEZ H R. Heteroatom-facilitated lithiations[A]. Organic Reactions[C]. Hoboken: Ciba-Geigy Corporation, 1979. 26.
- [16] KNAPP D M, GILLIS E P, BURKE M D. A general solution for unstable boronic acids: Slow-release cross-coupling from air-stable MIDA Boronates[J]. Journal of the American Chemical Society, 2009,131(20):6 961-6 963.

向本期载文的审稿专家致谢

本期《河北科技大学学报》共发表论文 23 篇。这些论文的发表是与有关专家的认真审读、细查资料、推敲分析、中肯评价分不开的。对此,本编辑部特向这些专家表示敬意,对他们的辛勤劳动表示感谢。

本期载文的审稿专家名单如下(按姓名的汉语拼音顺序排列):

白雪峰 巩宪锋 顾永跟 胡昌勤 黄 鹏 刘献礼 刘勇弟 马子川
田洪涛 王定江 王克印 王仁章 魏世泽 徐梓斌 袁晓燕 翟建华
翟学良 张春会 张付祥 张 宁 周海云

(本刊编辑部)