

3-吡啶硼酸的合成研究

刘国权¹, 梁九娣¹, 郭晓芝², 王海英², 韩建荣¹

(1. 河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018; 2. 石家庄市环境监测中心, 河北石家庄 050022)

摘要:以 3-溴吡啶作为起始原料, 与正丁基锂和硼酸三丁酯反应, 制备了 3-吡啶硼酸。考察了反应物配比、反应温度、反应时间、水解 pH 值对收率的影响。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。实验结果表明: 当反应温度为 -65 °C、反应时间为 60 min、物料配比为 $n(\text{C}_5\text{H}_4\text{NBr}) : n(n\text{-BuLi}) : n(\text{B}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3) = 1.00 : 1.20 : 1.20$ 、水解 pH 值为 5.0 时, 3-吡啶硼酸的收率为 82.20%, 纯度可达 99.50% 以上。

关键词:3-吡啶硼酸; 正丁基锂; 合成

中图分类号:O626.11 **文献标志码:**A

Study of synthesis of 3-pyridyl boric acid

LIU Guoquan¹, LIANG Jiudi¹, GUO Xiaozhi², WANG Haiying², HAN Jianrong¹

(1. School of Science, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. Shijiazhuang Environmental Monitoring Centre, Shijiazhuang Hebei 050022, China)

Abstract: 3-pyridylboronic acid is prepared by reactants of 3-bromopyridine $\text{C}_5\text{H}_4\text{NBr}$ as a starting material, *n*-butyllithium (*n*-Buli) and tributylborate($\text{B}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$). Effects of the mole ratio of reactants, reaction temperature, reaction time and pH on the yield were investigated. Purity and structure of the product were characterized by HPLC, FTIR and ¹H NMR. The optimal reaction conditions for the synthesis of 3-pyridylboronic acid are obtained as follows: -65 °C, 60 min, the molar ratio of 1.00 : 1.20 : 1.20 ($n(\text{C}_5\text{H}_4\text{NBr}) : n(n\text{-BuLi}) : n(\text{B}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3)$) and pH 5.0. Under the optimal conditions, the product yield and its purity can reach 82.20% and 99.50%, respectively.

Key words: 3-pyridylboric acid; *n*-butyllithium; synthesis

有机硼酸化合物是一类重要的化学中间体, 在有机合成中有广泛的应用^[1-5]。有机硼酸是 Suzuki 交叉偶联反应的重要原料^[6], 可以与含有 α, β 不饱和键的羧基化合物进行共轭加成反应^[7-8]。目前芳基硼酸的制备研究较多, 而吡啶硼酸等杂环类硼酸的合成报道较少^[9-10]。在很多的医药、农药、离子液体等分子中含有吡啶结构^[11-16], 以吡啶硼酸为原料, 通过 Suzuki 偶联反应, 可以将吡啶环引入到分子中, 反应条件温和、收率高且环境友好。吡啶硼酸属于杂环类硼酸, 与芳基硼酸相比, 合成条件较苛刻, 且后处理方法也有所不同。本文以 3-溴吡啶为起始物, 通过与硼酸三丁酯和烷基锂反应, 制备了 3-吡啶硼酸, 并对反应条件进行了优化, 探索出一条易于工业化生产的合成路线, 降低了生产成本, 具有较高的实际应用价值。

1 实验部分

1.1 实验仪器与试剂

主要仪器: 四口瓶(250 mL), JJ-1 增力电动搅拌器, RE-2000 旋转蒸发器, SHZ-III 循环水式多用真空泵,

T-200 型电子天平,FA1604A 电子天平,高效液相色谱仪(兰博公司,Model2000),傅里叶变换红外光谱仪(岛津公司,IRPrestige 21),核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker,Avance500 MHz)。

主要试剂:3-溴吡啶,正丁基锂(2.5 mol/L),硼酸三丁酯(AR),四氢呋喃(AR),丙酮(AR),盐酸(AR),干冰,高纯氮气。

1.2 实验步骤

在氮气保护下,向四口瓶中加入 0.031 6 mol 的 3-溴吡啶原料、一定配比的硼酸三丁酯和四氢呋喃,降温至 $-68\sim-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。向四口瓶中滴加正丁基锂至溶液呈黄色。滴加完后保温 1 h。然后立即滴加稀 HCl 水解。溶液先产生沉淀,随着沉淀逐渐消失,调体系 pH 值为 1。向溶液中滴加质量分数为 25% 的 NaOH 溶液,至 pH 值为 13,搅拌 1 h。分液,有机相用 15 mL 的质量分数为 10% 的 NaOH 萃取,将水相合并,用 15 mL 的 THF 分别萃取碱液 2 次。将得到的碱液用稀 HCl 调 pH 值,开始有浑浊产生,慢慢出现絮状物,调 pH 值为 5.0。以 70 mL THF 萃取水相,有机相旋干、提纯得到 4.11 g 产品,收率为 82.20%。采用 HPLC 对产品进行测定(流动相为 V(甲醇):V(水):V(三氟乙酸)=50:50:3,波长为 260 nm),纯度为 99.63%;IR 测定结果:3 425 cm^{-1} 为 O—H 键伸缩振动频率 $\nu_{\text{O-H}}$,1 421 cm^{-1} ,1 362 cm^{-1} ,1 313 cm^{-1} 为环骨架伸缩振动频率 $\nu_{\text{C-C}}$; $^1\text{H NMR}$:8.288(t,1H),7.755(t,1H),7.031(t,1H),6.449(t,1H)。合成步骤见图 1。

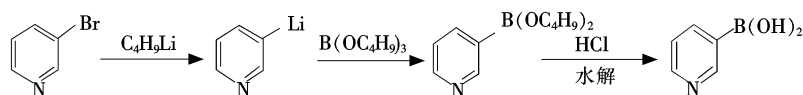


图 1 3-吡啶硼酸的合成反应步骤

Fig. 1 Synthesis steps of 3-pyridyl boric acid

2 结果与讨论

2.1 不同反应时间对合成 3-吡啶硼酸产率的影响

在其他反应条件不变的情况下,考察低温反应时间对收率的影响。反应时间分别设定为 2.5,2.0,1.5,1.0,0.5 h;相应得到 3-吡啶硼酸的不同产率。计算公式:3-吡啶硼酸的产率=旋转蒸干提纯的产物的物质的量/3-吡啶硼酸的理论物质的量,结果如表 1 所示。

表 1 反应时间对产率的影响

Tab. 1 Influence of reaction time on the yield

反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
产率/%	67.62	82.20	82.53	82.31	82.41

由表 1 可以看出,反应时间对 3-吡啶硼酸产率的影响非常显著。当反应时间为 0.5 h 时其产率只有 67.62%,反应时间为 1.0 h 时产率达到了 82.20%,当反应超过 1.0 h 后,生成 3-吡啶硼酸的产率基本保持不变。不同的反应时间有不同的产率的原因在于,当反应时间小于 1.0 h 时由于反应还没有充分,不断会有新的 3-吡啶硼酸的生成,3-吡啶硼酸产率会随反应的进行而增加;当反应大于 1.0 h 时,反应已经基本充分,随反应时间的延长,3-吡啶硼酸的产率基本不变。

2.2 合成反应温度对 3-吡啶硼酸产率的影响

在其他反应条件不变的情况下,考察低温反应温度对收率的影响。分别选取 $-45,-50,-55,-60,-65,-70\text{ }^{\circ}\text{C}$,3-吡啶硼酸的收率如表 2 所示。

表 2 反应温度对产率的影响

Tab. 2 Influence of reaction temperature on the yield

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	-45	-50	-55	-60	-65	-70
产率/%	62.51	70.63	76.42	80.60	82.22	80.45

由表2的数据可知,合成反应的温度对3-吡啶硼酸产率的影响比较显著,3-吡啶硼酸产率随反应温度的变化规律是:随着反应温度的降低,产率逐渐提高,其产率随温度降低到一定高度后基本上保持平稳变化,在平稳变化中会出现一个最高产率,以后就基本保持不变。

2.3 正丁基锂的用量对产率的影响

在调整反应条件并只改变与3-溴吡啶反应的正丁基锂的用量,实验分别采用正丁基锂的用量为0.025,0.030,0.035,0.040,0.045,0.050 mol得到3-吡啶硼酸不同的产率如表3所示。

表3 正丁基锂的用量对产率的影响
Tab.3 Influence of *n*-butyl lithium on the yield

序号	1	2	3	4	5	6
丁基锂的用量/mol	0.025	0.030	0.035	0.040	0.045	0.050
3-溴吡啶的用量/mol	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
产率/%	70.83	76.50	80.23	82.21	82.12	82.00

由表3可知,当正丁基锂达到0.040 mol以上时其对3-吡啶硼酸的产率基本没有影响。这是因为当加入正丁基锂的用量充分时它就会与3-溴吡啶充分反应,生成的硼酸二酯就越充分,得到的3-吡啶硼酸的产率就越高。当正丁基锂的用量逐渐减少时,在3-溴吡啶的用量不变的前提下,正丁基锂就逐渐不能与3-溴吡啶充分反应生成硼酸二酯,这样就会导致3-吡啶硼酸的产率降低。

2.4 硼酸三丁酯的用量对产率的影响

在其他反应条件不变的情况下,只改变合成3-吡啶硼酸时硼酸三丁酯的用量,实验采用硼酸三丁酯的量为0.030,0.035,0.040,0.043,0.048 mol时,分别得到了3-吡啶硼酸不同的产率如表4所示:

表4 硼酸三丁酯的用量对产率的影响
Tab.4 Influence of tributylborate on the yield

序号	1	2	3	4	5
硼酸三丁酯的用量/mol	0.030	0.035	0.040	0.043	0.048
3-溴吡啶的用量/mol	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
产率/%	77.92	79.80	82.23	82.30	82.21

由表4可知,当硼酸三丁酯的用量达到0.040 mol以上的时候,其对3-吡啶硼酸的产率基本没有影响。当加入足够量的硼酸三丁酯时,它会和3-溴吡啶与正丁基锂生成的3-吡啶锂充分反应,此时的产率基本保持不变且会在某一量达到最高;随着硼酸三丁酯加入量的减少,不能将3-吡啶锂充分反应完全,3-吡啶硼酸的产率也会跟着逐渐降低。

2.5 pH值对3-吡啶硼酸产率的影响

在其他反应条件不变的情况下,改变合成反应完成后的3-吡啶硼酸钠混合液经稀盐酸反应后溶液的pH值,实验采取了在pH值分别为4.0,5.0,6.0,7.0时依次作了4次实验,分别得到了3-吡啶硼酸不同的产率如表5所示。

表5 pH值对产率的影响
Tab.5 Influence of pH value on the yield

pH值	4.0	5.0	6.0	7.0
产率/%	62.12	82.20	75.90	57.22

由表5可知,pH值对产率的影响非常显著。当pH值调的太高时3-吡啶硼酸的产率就会很低,由于稀盐酸的用量过少以致不能提供足够的 H^+ 去与3-吡啶硼酸钠发生反应,这样就会有未反应的3-吡啶硼酸钠,产率就会降低。实验证明3-吡啶硼酸溶于盐酸,所以当加入较多的稀盐酸后,此时溶液的pH值较低,3-吡啶硼酸就会部分溶解到溶液中,得到的3-吡啶硼酸的产率又会明显降低。

3 结 语

以3-溴吡啶为起始物,利用锂试剂和硼酸酯合成了3-吡啶硼酸。结果表明,该合成工艺具有产率较高、易于工业化生产、生产成本较低的优点。通过实验,得到合成3-吡啶硼酸的优化条件:反应温度为 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应时间为1.0 h,物料配比为 $n(\text{C}_5\text{H}_4\text{NBr}) : n(n\text{-BuLi}) : n(\text{B}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3) = 1.00 : 1.20 : 1.20$,水解pH值为5.0,3-吡啶硼酸的产率为82.20%,纯度可达99.50%以上。

参考文献/References:

- [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,2009,40(3):213-218.
LI Lei, FANG Hao, XU Wenfang. Progress of boronic acids as enzyme inhibitors[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals,2009,40(3):231-218.
- [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,2006,25(9):1 045-1 048.
XU Dan, CHU Liangyin. Progress of applications of phenylboronic acid and its derivatives in pharmaceutical and chemical engineering[J]. Chemical Industry and Engineering Progress,2006,25(9):1 045-1 048.
- [3] MA Y, YANG X. 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] DEEN G R, GAN L H, GAN Y Y. A new cationic surfactant *N,N'*-dimethyl-*N*-acryloyloxyundecylpiperazinium bromide and its pH-sensitive gels by microemulsion polymerization [J]. Polymer,2004,45:5 483-5 490.
- [5] YANG H Q, LI G, MA Z C, et al. Three-dimensional cubic mesoporous materials with a built-in *N*-heterocyclic carbene for Suzuki-Miyaura coupling of aryl chlorides and $\text{C}(\text{sp}^3)$ -chlorides[J]. Journal of Catalysis,2010,276:123-133.
- [6] ZHANG Z Q, HU Z Z, WANG S Y, et al. An expeditious aqueous Suzuki-Miyaura method for the substituted aryl hetero-cyclics[J]. Journal of Environmental Sciences,2009,21(sup):65-68.
- [7] SZUMIGALA R H, PAUL J R, DEVINE N, et al. Facile synthesis of 2-bromo-3-fluorobenzonitrile: An application and study of the halodeboronation of aryl boronic acids[J]. J Org Chem,2004,69:566-569.
- [8] BOUILLON A, LANCELOT J, COLLOT V, et al. Synthesis of novel halopyridinyboronic acids and esters(Part 3):2, or 3-halopyridin-4-yl-boronic acids and esters[J]. Tetrahedron,2002(58):4 369-4 373.
- [9] 刘国权,宋金然,张家瑞,等. 2-呋喃硼酸的合成研究[J]. 河北科技大学学报,2012,33(2):104-106.
LIU Guoquan, SONG Jinran, ZHANG Jiarui, et al. Synthesis of 2-furanylboronic acid[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology,2012,33(2):104-106.
- [10] 王清清,梁 颖,祝晓光. 医药中间体吡啶-2-硼酸的制备方法研究[J]. 蚌埠医学院学报,2010,35(10):1 043-1 045.
WANG Qingqing, LIANG Ying, ZHU Xiaoguang. Preparation of 2-pyridylboronic acid[J]. Journal of Bengbu Medical College,2010,35(10):1 043-1 045.
- [11] 王建英,梁丽亚,管昊搏,等. 吡啶硝酸盐与醇二元混体系物化性能研究[J]. 河北科技大学学报,2012,33(5):400-405.
WANG Jianying, LIANG Liya, ZAN Haobo, et al. Physical and chemical properties of binary mixture of *N*-butylpyridinium nitrate and alcohol[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology,2012,33(5):400-405.
- [12] 杨吉春,刁 杰,葛 童,等. 吡啶类农药最新研究进展[J]. 农药,2007,46(1):1-9.
YANG Jichun, DIAO Jie, GE Tong, et al. Recent research advances on pyridine pesticides[J]. Pesticides,2007,46(1):1-9.
- [13] 杨英梅,苏代国. 3-噻吩丙二酸的合成研究[J]. 河北工业科技,2012,29(6):381-384.
YANG Yingmei, SU Daiguo. Synthesis of 3-thiophene malonic acid[J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology,2012,29(6):381-384.
- [14] THOMPSON A, BATSANOV A S, BRYCE M R, et al. 2-ethoxy-3-pyridylboronic acid: A versatile reagent for the synthesis of highly-functionalised 3-aryl/heteroaryl-pyridines via Suzuki cross-coupling reactions[J]. Tetrahedron,2005(61):5 131-5 135.
- [15] CAI D W, LARSEN R D, REIDER P J. Effective lithiation of 3-bromopyridine: Synthesis of 3-pyridine boronic acid and variously 3-substituted pyridines[J]. Tetrahedron Letters,2002,43:4 285-4 287.
- [16] COLLIBEE S, YU J X. A facile and convenient synthesis of functionalized ortho-nitrophenyl boronic acids[J]. Tetrahedron Letters,2005,46:4 453-4 455.