

# 对叔丁基苯硼酸合成产率影响因素之灰色关联度分析

蒋欢妹, 张永强, 邓燕, 贺全国

(湖南工业大学绿色包装与生物纳米技术应用重点实验室, 湖南 株洲 412008)

**摘要:** 应用灰色关联度分析法对影响对叔丁基苯硼酸产率的因素进行了关联度分析。分析结果表明, 影响对叔丁基苯硼酸产率的各因素的影响程度大小顺序为: 反应温度 > 反应时间 > 反应物的物质的量比, 从而确定其优化合成条件为: 亲核取代温度为  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 反应物硼酸三甲酯与对溴叔丁基苯的物质的量之比为  $1.4:1$ , 反应时间为  $160\text{ min}$ 。质谱、核磁共振谱和红外光谱表征表明所得产物与目标产物结构一致。

**关键词:** 对叔丁基苯硼酸; 合成; 产率影响因素; 灰色关联度分析

中图分类号: O621.3+91; TQ128+.5

文献标识码: A

文章编号: 1008-2611(2007)01-0089-03

## Grey Correlation Degree Analysis on Influencing Factors of Yield for 4-tert-Butylphenylboronic Acid Preparation

Jiang Huanmei, Zhang Yongqiang, Deng Yan, He Quanguo

(Key Laboratory of Green Packaging and Application Biological Nanotechnology, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412008, China)

**Abstract:** The influencing factors of 4-tert-Butylphenylboronic acid preparation are analyzed with the Grey Correlation Degree method. The analysis showed the order of influencing factors as follows: reaction temperature > reaction time > reactants molar ratio. An optimized process for preparation was thus obtained as follows: the reactants molar ratio of the trimethyl borate to 1-bromo-4-tert-butylbenzene is  $1.4:1$ , the temperature is at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the reaction time  $160\text{ min}$ . The outcome of Mass spectra, nuclear magnetic resonance spectroscopy and infrared spectra superficial characteristics and target outcome structure were consistent.

**Key words:** 4-tert-Butylphenylboronic acid; preparation; influencing factors of yield; Grey Correlation Degree analysis

## 0 前言

对叔丁基苯硼酸(4-tert-Butylphenylboronic acid)已广泛应用于生物、医药、化学等领域<sup>[1-3]</sup>, 如它能促进核糖核苷通过脂双层的运输<sup>[1]</sup>, 还能作为化学发光增强剂<sup>[2]</sup>、催化剂和木制品防腐剂<sup>[3]</sup>。由于有机硼化合物的种类及其转化反应的多样性, 尤其是在转化过程中硼原子上的基团构型能保留地迁移到其它原子上, 所以被用于合成几乎所有官能团类型的有机化合物, 如可通过 Suzuki 交联反应合成吡啶<sup>[4]</sup>、二氢孕酮脱氢酶的潜在选择性抑制剂<sup>[5]</sup>和抗癌试剂吡咯苯(并)二氮<sup>[6]</sup>等。然而, 目前的研究主要集中于它的应用, 有关合成研究的文献很少, 本文利用灰色关联度<sup>[7,8]</sup>(简称灰度)分

析法对影响对叔丁基苯硼酸合成的产率因素进行了分析, 在文献[9]和[10]的基础上进行了改进, 在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  合成了对叔丁基苯硼酸, 优化了反应条件, 产率提高到  $61.5\%$ 。合成路线见图 1。

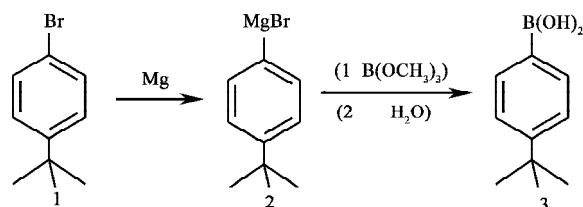


图 1 对叔丁基苯硼酸的合成路线

Fig.1 The preparation route of 4-tert-Butylphenylboronic acid

收稿日期: 2006-10-26

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(20505020), 湖南省教育厅基金资助项目(05C508)

作者简介: 蒋欢妹(1980-), 女, 湖南祁东人, 湖南工业大学硕士研究生, 主要研究方向为医药中间体。

## 1 实验

### 1.1 仪器和原料

仪器：低温冷却液循环泵 DLSB 5/40 和 DLSB 5/80 (郑州长城科工贸有限公司)；Electrothermal 熔点仪 9100 (英国 BI 公司)；Mercury-400 型核磁共振仪 (美国瓦里安 (Varian) 公司)；Agilent 1100 系列 LC/MSD 液质联用仪 (美国安捷伦公司)；Nicolet 型傅立叶变换红外光谱仪 (美国热电-尼高力仪器公司)。

原料：1-溴-4-叔丁苯、硼酸三甲酯、四氢呋喃、镁条等试剂均为分析纯试剂。

### 1.2 实验步骤和数据

在氮气保护下，在 250 mL 四口圆底烧瓶里加入 3.12 g (0.13 mol) 镁条、50 mL 无水四氢呋喃和少量碘，缓慢升温至四氢呋喃沸腾，开始出现回流后停止升温，缓慢滴加 26.64 g (0.125 mol) 1-溴-4-叔丁苯和 80 mL 四氢呋喃的混合液，回流反应约 2 h 后即得格氏试剂。在 -20 °C 和氮气保护条件下，将制得的格氏试剂缓慢滴加到 50 mL 无水四氢呋喃和 18.184 g 硼酸三甲酯的混和溶液中。格氏试剂滴加完后，继续搅拌使之反应至沉淀物全部溶解，然后缓慢升温至 0 °C。反应液经酸性水解得产品即对叔丁基苯硼酸 13.843 g (61.5%)，熔点：194~195 °C (文献参考值为：191~196 °C<sup>[13]</sup>)。同时采用红外光谱将对叔丁基溴苯和对叔丁基苯硼酸的红外吸收进行了比较，结果见图 2。

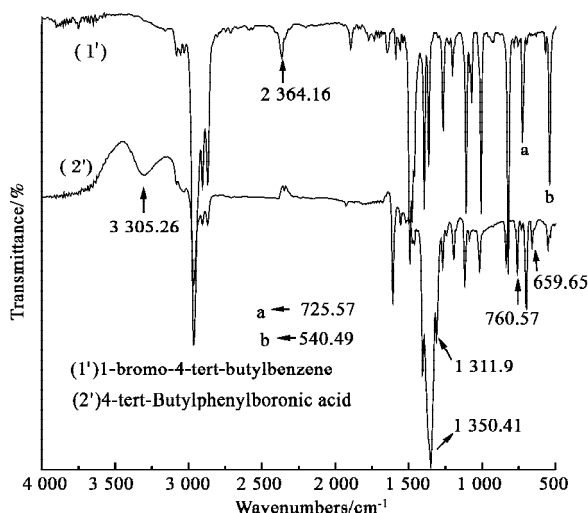


图 2 对叔丁基溴苯和对叔丁基苯硼酸的红外谱图  
Fig.2 The Infrared-spectra of 1-bromo-4-tert-butylbenzene and 4-tert-Butylphenylboronic acid

图 2 中的 (1') 为原料对叔丁基溴苯的红外光谱图，(2') 为产物对叔丁基苯硼酸的红外光谱图。由两者的红外光谱图可知，在波数为 2 866.31~2 964.46  $\text{cm}^{-1}$  时出现 3 个吸收带，这归结为甲基中 C-H 的伸缩振动；在波数 1 463.05~1 609.19  $\text{cm}^{-1}$  出现 4 个吸收带，这归结为 Ar-H 的

伸缩振动，这是两者的相同之处：即产物与原料的叔丁基与苯环骨架的相同吸收。同样其红外差异在于：对叔丁基溴苯的红外光谱图在波数为 540.49  $\text{cm}^{-1}$  和 725.57  $\text{cm}^{-1}$  处出现吸收带，这归结为原料 Ar-Br 的振动；而对叔丁基苯硼酸的红外光谱图在该处消失，说明产物的该位置处形成了其它新基团；对叔丁基苯硼酸的红外光谱图在波数 3 305.26  $\text{cm}^{-1}$  出现吸收峰，这归结为 O-H 键的伸缩振动；在波数为 1 311.9  $\text{cm}^{-1}$  和 1 350.41  $\text{cm}^{-1}$  处出现吸收峰，这归结于 B-O 键的振动；在波数为 659.65~760.57  $\text{cm}^{-1}$  间出现吸收峰，这归结为 B-C 键的振动。由以上分析可知，对叔丁基溴苯的对位溴取代基 (Ar-Br) 被硼酸二取代基 (Ar-B-(OH)<sub>2</sub>) 取代而得到对叔丁基苯硼酸。产物核磁共振谱数据 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35(s, 9H, -CH<sub>3</sub>), 7.52~7.55(m, 4H, -ArH), 8.17(s, -OH) 与结构一致；质谱 MS m/z 178.2(M<sup>+</sup>, 10), 177.2[(M-1)<sup>+</sup>, 100], 176.2[(M-2)<sup>+</sup>, 30]，也与对叔丁基苯硼酸 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>) 分子量理论值 178.04 一致。综上分析，质谱、核磁共振谱和红外光谱表征表明所得产物与目标产物结构一致。

## 2 影响对叔丁基苯硼酸合成产率因素的灰色关联度分析

采用不同的亲核取代温度、不同的反应物的物质的量比 ( $n_{\text{硼酸三甲酯}} : n_{\text{对叔丁基苯}}$ ) 及不同的反应时间 (格氏试剂和硼酸三甲酯反应的时间) 进行实验，实验数据如表 1 所示。

表 1 产率与各影响因素的原始数据

Table 1 The experimental data of the influencing factors of preparation and yields

编号	产率 $x_0/\%$	反应物比例 $x_1$	温度 $x_2/^\circ\text{C}$	反应时间 $x_3/\text{min}$
1	55.60	1.500	-50	140
2	55.40	1.000	-20	140
3	50.50	1.000	-30	140
4	36.90	1.500	-30	140
5	46.20	1.500	-20	140
6	46.50	0.667	-20	140
7	47.80	0.667	-20	110
8	38.90	0.667	-30	140
9	55.10	0.667	-50	140
10	49.24	0.667	-10	100
11	51.20	0.500	-50	100

灰色关联度分析步骤如下：

1) 对原始数据进行无量纲化处理。采用初值法 (以表 1 中编号 1 的数据为基准)，所得的数据见表 2。

2) 计算各比较数列与参考数列绝对差值  $[\Delta_i(k)]$ ，结果见表 3。其中产率作为参考数列，记作  $x_0(k)$ ；反应物比例、温度、反应时间作为比较数列，记作  $x_i(k)$  ( $i=1, 2, \dots, m; k=1, 2, \dots, n$ )，其中  $m$  为产率构成因素的个数， $n$  为实验的次数。

表2 原始数据无量纲化处理结果

Table 2 The dimensionless data from the data of Table 1

编号	$x_0$	$x_1$	$x_2$	$x_3$
1	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
2	0.9964	0.6667	0.4000	1.0000
3	0.9083	0.6667	0.6000	1.0000
4	0.6637	1.0000	0.6000	1.0000
5	0.8309	1.0000	0.4000	1.0000
6	0.8363	0.4447	0.4000	1.0000
7	0.8597	0.4447	0.4000	0.7857
8	0.6996	0.4447	0.6000	1.0000
9	0.9910	0.4447	1.0000	1.0000
10	0.8856	0.4447	0.2000	0.7143
11	0.9209	0.3333	1.0000	0.7143

表3 各比较数列与参考数列的绝对差值 $[\Delta_i(k)]$ 

Table 3 The absolute difference between each comparison series and reference series

$K$	$\Delta_1(k)$	$\Delta_2(k)$	$\Delta_3(k)$	$K$	$\Delta_1(k)$	$\Delta_2(k)$	$\Delta_3(k)$
1	0.0000	0.0000	0.0000	7	0.4150	0.4597	0.0740
2	0.3297	0.5964	0.0036	8	0.2549	0.0996	0.3004
3	0.2416	0.3083	0.0917	9	0.5463	0.0090	0.0090
4	0.3363	0.0637	0.3363	10	0.4409	0.6856	0.1713
5	0.1691	0.4309	0.1691	11	0.5876	0.0791	0.2066
6	0.3916	0.4363	0.1637				

3) 计算关联系数及关联度(参考文献[11])。

关联系数计算式为:  $\xi_i(k) = \frac{\Delta_{\min} + \Delta_{\max}}{\Delta_i(k) + \Delta_{\max}}$ 。式中,

$\Delta_{\max}$ 、 $\Delta_{\min}$  分别为  $\Delta_i(k)$  的最大、最小值,  $\Delta_i(k)$  为  $k$  时刻的  $|x_0(k) - x_i(k)|$  值 ( $\Delta_i(k)$  计算结果见表3)。

关联度即关联系数的平均值:  $\gamma_i = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \xi_i(k)$ , 关联系数和关联度的计算结果见表4。

表4 各比较数列与参考数列的关联系数及关联度

Table 4 The Correlation coefficients and Correlation degrees between each comparison series and reference series

$K$	$x_1(k)$	$x_2(k)$	$x_3(k)$	$K$	$x_1(k)$	$x_2(k)$	$x_3(k)$
1	1.0000	1.0000	1.0000	7	0.5861	0.5986	0.8196
2	0.6406	0.5348	0.9894	8	0.6974	0.8732	0.5282
3	0.7086	0.6898	0.7857	9	0.5182	0.9870	0.9739
4	0.6360	0.9150	0.5000	10	0.5713	0.5000	0.6625
5	0.7765	0.6141	0.6654	11	0.5000	0.8966	0.6195
6	0.6001	0.6111	0.6726	$g_i$	0.6577	0.7473	0.7470

据关联度的大小, 就可以确定比较数列与参考数列的相似程度, 从而判断比较数列(产量构成因素)对参考数列(产率)的影响大小。

### 3 结论

由灰色关联度分析结果可知, 各影响因素对叔

丁基苯硼酸产率的影响程度大小顺序为: 温度 > 反应时间 > 反应物比例; 温度对产率的影响和反应时间对产率的影响差不多。据此得出优化合成条件为: 反应物硼酸三甲酯与对溴叔丁基苯的物质的量比为 1.4 : 1, 亲核取代温度  $-20^\circ\text{C}$ , 反应时间为 160 min, 产率 61.5%。根据灰色关联度分析结果可知, 亲核取代温度较高时, 适当增加反应物比例或延长反应时间, 同样可以获得较高的产率。

#### 参考文献:

- [1] Pamela R Westmark, Bradley D Smith. Boronic acids facilitate the transport of Ribonucleosides through lipid bilayers[J]. J. Pharm. Sci., 1996, 85(3):266-269.
- [2] Osamu Nozak, Ji Xiaoying, Larry J Kricka. New enhancers for the chemiluminescent peroxidase catalyzed chemiluminescent oxidation of pyrogallol and purpurogallin [J]. J. Biolumin. Chemilumin., 1995, 10(3):151-156.
- [3] Jeffrey Douglas Lloyd, Allison Kathleen Deane-Wray. Wood preservatives containing boronic, diboronic, or boronic acids: Brit. UK, 2281210[P]. 1995-03-01.
- [4] Zhou Xiang, Zhou Zhong-yuan, Thomas C W Mak, et al. Synthesis of  $\beta$ -Octasubstituted Sterically Bulky Porphyrins by Suzuki Cross Coupling[J]. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1994, 1:2519-2520.
- [5] Amanda E Sutton, Jon Clardy. The synthesis of potentially selective inhibitors of dihydroorotatedehydrogenase. The utilization of chemoselective Suzuki Cross-Coupling reactions in a parallel synthesis[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42: 547-551.
- [6] Edwin Thurston David, Philip Wilson Howard. Preparation of pyrrolobenzodiazepines as anticancer agents: WO, 43 963[P]. 2004-05-27.
- [7] 周声励, 梁亮, 梁逸曾. 合成计量学与化学化工系统优化[M]. 长沙: 湖南大学出版社, 1996: 117-119.
- [8] 吴启勋, 梁永欣, 卢永昌. 灰色理论在碱金属和碱土金属性质研究中的应用[J]. 计算机与应用化学, 2000, 17(1): 55-56.
- [9] Vikram Paul, Brian P Roberts. Homolytic Reactions of Ligated Boranes. Part 10. Electron Spin Resonance Studies of Radicals derived from Ligated Arylboranes[J]. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1988, 8: 1900.
- [10] Murugesan Natesan, Hunt John T. Phenyl Sulfonamide and their use as endothelin antagonists: EP, 0569193[P]. 1993-11-10.
- [11] 王学萌, 张继忠, 王荣. 灰色系统分析及实用计算程序[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 1996.