离子液体介质中一锅法合成 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物

田金金 郭红云*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 考察了各种不同介质中, 芳醛、丙二腈和苯硫酚为原料的一锅反应, 发现在离子液体 1-正丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([bmim]BF₄)介质中, 反应能够在较短时间内高产率地生成 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物, 且没有 1,4-二氢吡啶副产物的生成. 该方法具有反应条件温和、产率高、选择性好和环境友好等优点, 且离子液体容易回收, 可循环使用.

关键词 芳醛; 丙二腈; 苯硫酚; 离子液体; 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物

One-Pot Synthesis of 2-Amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyanopyridines in Ionic Liquids

Tian, Jinjin Guo, Hongyun*

(College of Chemical Engineering and Material Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract The one-pot reaction of aldehydes, malononitrile and thiols was investigated in different medium. It was found that in ionic liquid [bmim]BF₄ this reaction could be finished in short time and gave the product 2-amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyanopyridines in high yields without byproduct. This method has some distinct advantages such as mild reaction conditions, high yields and selectivity, environmental friendliness. Moreover, the ionic liquid could be recovered conveniently and reused.

Keywords aldehyde; malononitrile; thiol; ionic liquid; 2-amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyanopyridine

吡啶类化合物是一类十分重要的杂环化合物, 它是组成很多具有生理活性、药物活性等化合物, 以及多功能材料的重要片段^[1,2]. 多取代吡啶衍生物的合成与研究越来越受到研究工作者的关注^[3,4], 尤其是 2-氨基-4-苯基-6-硫烷基-3,5-二氰基吡啶衍生物(Scheme 1, A)在治疗癌症和抗菌抗病毒方面表现出相当重要的作用^[5,6], 因此, 近年来对于该类物质的研究成为有机合成方面的一个热点项目. 在多组分反应的研究领域, 该类物质可以通过芳香醛、两分子丙二腈和苯硫酚四组分进行合成, 目前已有大量的催化剂被用于催化合成该反应, 其中碱性催化剂有哌啶^[7]、三乙胺^[8]、DBU^[9]以及碱性离子液体[Bmim]OH^[10]等, 路易斯酸 ZnCl₂^[11], 另外还有 Silica NPs^[12], KF/Al₂O₃^[13], TBAF^[14]等不同类型的催化剂. 但所有这些催化剂的使用或多或少存在着不足, 有些催化剂反应时间较长, 产率较低且难以实现回收和重复利

用, 有些催化剂的使用需要在微波和超声等能量协同作用下进行, 这样使操作更加复杂. 此外, 很多反应需要使用有机溶剂, 且在一般有机溶剂中进行的反应往往会得到部分 1,4-二氢吡啶副产物^[7-8] (Scheme 1, B).

Scheme 1

随着人类对生存环境的日益重视, 越来越多的科学家将有机合成的研究重点放在了无污染的绿色化学上, 室温离子液体(room temperature ionic liquids, RTILs)作

* E-mail: gouhy63@163.com

Received May, 13, 2011; revised September 3, 2011; accepted September 8, 2011.

作为一种新型的对环境友好的反应介质在多种有机反应中得到了广泛的应用^[15]。与传统的有机溶剂相比,离子液体具有蒸汽压极低,热稳定性好,可循环再利用等优点。另外许多以离子液体为介质的有机反应,反应完成后所生成的产物与离子液体两相分离,使后处理过程简便易行。并且以离子液体作溶剂可以捕获空气中的氧气,与一般的有机溶剂相比,氧气能够高浓度地存在于离子液体体系中,这样可以有效地使 1,4-二氢吡啶脱氢芳构化生成吡啶衍生物。最近两年,我们课题组利用离子液体的特性合成了一系列 2-取代-1*H*-菲并[9,10-*d*]咪唑化合物^[16], 2-氨基苯并噻唑-芳甲基-2-萘酚衍生物^[17], 螺杂环衍生物^[18], 螺杂环咪唑衍生物^[19], *N*-(2-羟基-1-萘基)(苯基)甲基-吡咯烷-2-酮衍生物^[20]。本文在离子液体[bmim]BF₄ 介质中,芳香醛、丙二腈和苯硫酚三组分反应合成 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物(Eq. 1, 表 1)。

表 1 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物的合成

Table 1 Synthesis of 2-amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyanopyridines

Compd.	R	X	Time/min.	Yield/%	m.p. (lit.)/°C
4a	H	H	25	82	215~216 (220) ^[7]
4b	3-Br	H	25	83	255~257 (257) ^[8]
4c	4-F	H	20	88	252~253 (248) ^[7]
4d	4-Cl	H	25	85	214~215 (223) ^[7]
4e	4-NO ₂	H	20	85	284~286 (288) ^[9]
4f	H	NH ₂	25	86	220~222 (217) ^[8]
4g	4-OH	NH ₂	30	78	185~187 (175) ^[7]
4h	4-CH ₃	NH ₂	30	80	206~207 (210) ^[7]
4i	4-OCH ₃	NH ₂	30	80	229~230 (232) ^[7]
4j	4-Cl	NH ₂	30	89	235~237 (233) ^[7]

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 X-4 型数字熔点仪上测定;红外光谱在

NEXUS670 红外光谱仪上测定(KBr 压片);¹H NMR 在 Bruker AVANCE-II 500 MHz 核磁共振谱仪上测定(TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂);所用试剂均从阿拉丁试剂公司购买;离子液体为自制^[12]。

1.2 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物的合成通法

将 2 mL 离子液体[bmim]BF₄ 加入到 10 mL 圆底烧瓶中,然后加入芳香醛 **1** (1.0 mmol)和丙二腈 **2** (2.0 mmol),在室温下搅拌 2~3 min 之后停止,然后加入苯硫酚 **3** (1.0 mmol),将反应置于 50 °C 油浴锅中继续搅拌 20~30 min, TLC 跟踪,反应完毕后冷却,向反应体系中加入 5 mL 蒸馏水,搅拌,静置,抽滤,滤液放在真空干燥箱内减压干燥,回收。固体产物用 95%乙醇重结晶,即得 **4a~4j**。

本文报道的物质均为已知物,且通过 m.p., ¹H NMR 和 IR 等表征,与文献报道一致,部分产物的数据如下:

2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶(**4a**):黄色粉末。¹H NMR δ: 7.47~7.62 (m, 10H, ArH), 7.81 (brs, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3356, 3219, 2214, 2209, 1623, 1546, 1520 cm⁻¹。

2-氨基-4-(4-氯苯基)-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶(**4d**):黄色粉末。¹H NMR δ: 7.49~7.68 (m, 9H, ArH), 7.85 (brs, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3354, 3214, 2220, 1621, 1572, 1550 cm⁻¹。

2-氨基-4-苯基-6-(2-氨基-苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶(**4f**):黄色粉末。¹H NMR δ: 5.35 (brs, 2H, NH₂), 6.60~7.55 (m, 9H, ArH), 7.62 (brs, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3390, 3222, 2923, 2210, 1638, 1542, 1522 cm⁻¹。

2-氨基-4-(4-氯苯基)-6-(2-氨基苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶(**4j**):黄色粉末。¹H NMR δ: 5.35 (brs, 2H, NH₂), 6.65~7.65 (m, 10H, ArH+NH₂); IR (KBr) ν: 3420, 3333, 3256, 2210, 1640, 1570, 1546, 1510 cm⁻¹。

2 结果与讨论

以苯甲醛、丙二腈和苯硫酚为底物的模型反应,考察了不同溶剂条件下的反应效果,结果(表 2)显示:在七种传统溶剂中无催化剂作用下反应较为缓慢,在较高温度下反应 180 min 没有分离出目标产物。而反应在三种离子液体介质中进行较为顺利,在 50 °C 的离子液体[bmim]Cl 和[bmim]Br 介质中反应 60 min 得到 49%和 57%的产率,而在[bmim]BF₄ 中反应只需 30 min 得到 82%的产率。从反应温度、反应时间和产率等方面综合考虑,离子液体[bmim]BF₄ 为最佳选择。

为了进一步验证反应的可行性,选用不同取代的苯甲醛和苯硫酚进行反应。从表 1 可以看出,无论是吸电

表 2 反应介质的选择^a
Table 2 Selection of medium

Entry	Solvent	Temp./°C	Time/min	Yield ^b /%
1	H ₂ O	90	180	Trace
2	EtOH	80	180	Trace
3	CH ₃ CN	80	180	Trace
4	CH ₃ COCH ₃	60	180	Trace
5	CHCl ₃	60	180	Trace
6	DMF	80	180	Trace
7	DMSO	80	180	Trace
8	[bmim]Cl	50	60	49
9	[bmim]Br	50	60	57
10	[bmim]BF ₄	50	30	82

^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), malononitrile (2 mmol), thiophenol (1 mmol); ^b Isolated yield.

子取代基还是给电子取代基的苯甲醛都能较好地进行反应。此外, 用 2-氨基苯硫酚作为第三组分也有比较高的产率。

根据以上得到的实验结果, 我们对本反应的机理进行了推测(Scheme 2): 首先是在离子液体咪唑阳离子的作用下醛 **1** 和丙二腈 **2** 之间发生 Knoevenagel 缩合反应生成中间体 **5**, 然后苯硫酚中硫原子进攻中间体 **5** 氰基上带正电性的碳原子生成 α,β -不饱和亚胺中间体 **6**, 接着另一分子丙二腈在咪唑阳离子作用下与中间体 **6** 发生 Michael 加成反应, 并经过分子内成环生成 1,4-二氢吡啶化合物 **7**, 最后脱氢芳构化生成吡啶衍生物 **4**。

本文使用的离子液体具有多重功效: 首先是作为反

应的溶剂, 反应物芳香醛、丙二腈和苯硫酚都能较有效地溶解于离子液体中, 形成均相体系, 有利于反应的进行。其次离子液体还起到一定的催化作用, 受到咪唑阳离子环上正电荷的影响, 其 2 号位上的氢具有一定的酸性, 能够与醛基氧和氰基氮形成氢键, 这样可以有效地促使 Knoevenagel 缩合反应和 Michael 加成反应的进行, 这两个步骤在一般溶剂无催化剂作用下很难进行。离子液体还有利于产物的芳构化, 在一般的有机溶剂中, 反应体系的溶解氧浓度较低, 往往会停留在 1,4-二氢吡啶 **7** 这个阶段, 而以离子液体作溶剂能够捕获空气中的氧气, 这样相对高浓度的氧有利于中间体 **7** 的脱氢芳构化, 生成最终的吡啶衍生物。最后离子液体还可以进行重复再利用, 以模型反应为例, 离子液体循环使用 4 次, 产率分别为 83%, 81%, 81%, 79%, 无明显失效。

3 结论

本文在离子液体 1-正丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ([bmim]BF₄) 介质中, 完成了芳香醛、丙二腈和苯硫酚为原料的一锅反应, 在较短时间内高产率、高选择性地生成 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物。该方法具有反应条件温和、产率高、选择性好、环境友好和可重复使用等优点, 在实际反应过程中离子液体充当了反应介质, 催化剂等多重功效, 为 2-氨基-4-苯基-6-(苯基硫基)-3,5-二氰基吡啶衍生物提供了一条绿色的合成途径。

Scheme 2

References

- [1] Ma, X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752.
- [2] Tew, G. N.; Aamer, K. A.; Shunmugam, R. *Polymer* **2005**, *46*, 8440.
- [3] Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1365.
- [4] Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1859.
- [5] Beukers, M. W.; Chang, L. C. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3707.
- [6] Fredholm, B. B.; Ijzerman, A. P.; Jacobson, K. A. *J. Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 1.
- [7] Guo, K.; Chen, B. N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6999.
- [8] Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3443.
- [9] Mamgain, R.; Rawat, D. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 69.
- [10] Ranjan, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3152.
- [11] Sridhar, M.; Ramanaiah, B. C.; Rao, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3897.

- [12] Banerjee, S.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6959.
- [13] Das, B.; Ravikanth, B.; Kumar, A. S.; Kanth, B. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *46*, 1208.
- [14] Shinde, P. V.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1049.
- [15] Ma, J. J.; Gao, S. T.; Li, Z.; Tang, R. X.; Liu, H. Y.; Wang, C.; Gao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 339 (in Chinese).
(马晶军, 高书涛, 李芝, 唐然肖, 刘海燕, 王春, 高杨, 有机化学, **2008**, *28*, 339.)
- [16] Guo, H. Y.; Li, J. C.; Shao, H. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 381 (in Chinese).
(郭红云, 李继超, 邵宏斌, 有机化学, **2010**, *30*, 381.)
- [17] Yu, Y.; Guo, H. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 96 (in Chinese).
(郭红云, 余意, 有机化学, **2011**, *31*, 96.)
- [18] Guo, H. Y.; Tian, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1901 (in Chinese).
(郭红云, 田金金, 有机化学, **2011**, *31*, 1901.)
- [19] Guo, H. Y.; Tian, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 752 (in Chinese).
(郭红云, 田金金, 有机化学, **2010**, *31*, 752.)
- [20] Tian, J. J.; Guo, H. Y.; Shao, H. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1909 (in Chinese).
(田金金, 郭红云, 邵宏斌, 有机化学, **2010**, *31*, 1909.)

(Lu, Y.; Lu, Z.)