碱性离子液体催化“一锅法”合成 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡唑

李晓君 郭红云*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 在碱性离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmim]OH)催化作用下,由芳香醛、丙二腈、苯甲酰乙酸乙酯和肼或苯肼“一锅法”合成了一系列 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡唑化合物. 实验中考察了催化剂、反应温度、催化剂用量、溶剂对反应的影响,确定了最优反应条件,给出了可能的反应机理. 此外催化剂可以方便地回收,且循环使用四次其催化活性并没有显著降低. 目标产物经过了 ^1H NMR, IR, MS 和元素分析确证. 合成方法条件温和、反应时间短、产率高且对环境友好.

关键词 碱性离子液体; 一锅法; 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡唑化合物

One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles Catalyzed by Basic Ionic Liquids

Li, Xiaojun Guo, Hongyun*

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

Abstract A series of 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles were synthesized via four-component one-pot reaction of aromatic aldehyde, malononitrile, ethyl benzoylacetate and hydrazine or hydrazinobenzene. 1-Butyl-3-methyl imidazolium hydroxide ([bmim]OH) was used as basic ionic liquid catalyst. The effect of catalyst, reaction temperature, catalyst amount and solvent on the yield were investigated. The optimum reaction condition was determined and the possible mechanism was proposed. Besides, the catalyst could be recovered conveniently and reused for at least four times without evident loss of activity. The products were identified by ^1H NMR, IR, MS techniques and elemental analysis. The present methodology offers several advantages such as milder reaction condition, shorter reaction time, excellent yield and environmental friendliness.

Keywords basic ionic liquid; one-pot reaction; 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles

吡喃并吡唑类化合物,是含氮杂环化合物的一个重要组成部分,具有重要的生物活性. 例如抗菌^[1]、杀虫^[2]、抗炎^[3]作用,此外吡喃并吡唑类杂环化合物还具有杀钉螺活性^[4],也是潜在的人体 Chk1 酶抑制剂^[5]. 因此该类化合物的合成一直受到化学科研工作者的关注. 近年来报道了一些新的催化剂合成吡喃并吡唑化合物例如吡啶^[6]、*N*-甲基吗啉^[7]、氧化镁^[8]、十二烷基苯磺酸^[9]、三乙基苄基氯化铵^[10]、*D,L*-脯氨酸^[11],另外史达清等^[12]报道了采用超声波法,屠树江等^[13]报道了采用微波法合成吡喃并吡唑化合物. 但这些反应存在着反应时间长、催化剂量大、价格昂贵、不易回收、操作复杂等缺点.

离子液体作为溶剂或催化剂进行有机合成反应是近些年的新兴研究领域之一^[14]. 离子液体与目前广泛应用的有机溶剂相比,具有蒸汽压低、毒性小、热稳定性好、溶解性好、反应物和产物易分离、可循环使用

等优点^[15],同时可以改变反应的机理,提高产率和选择性^[16]. 许多有机反应,如 Friedel-Crafts 烷基化^[17]、氢化反应^[18]、Heck 反应^[19]、Suzuki 偶联反应^[20]、Biginelli 反应^[21]、Beckmann 重排^[22]和 Pechmann 反应^[23]等均可在室温离子液体中进行. 因此我们采用氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmim]OH)为催化剂,以芳香醛、丙二腈、苯甲酰乙酸乙酯和肼或苯肼为原料,“一锅法”合成了一系列 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡唑化合物,合成路线见 Scheme 1. 1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮 **3a**, **3b** 及目标产物 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡唑 **6a**~**6o** 的合成结果见表 1 和表 2.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点测定使用 X-4 型数字熔点仪,温度计未校正;

* E-mail: guohy63@163.com

Received April 18, 2011; revised August 4, 2011; accepted September 6, 2011.

Scheme 1

表 1 1H-吡唑-5(4H)-酮化合物 3 的合成

Table 1 Synthesis of 1H-pyrazol-5(4H)-ones 3

Product	R	Time/h
3a	H	0.5
3b	Ph	1.5

表 2 1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑化合物 6 的合成

Table 2 Synthesis of 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles 6

Product	R	Ar	Time/h	Yield ^a /%	m.p. (lit.)/°C
6a	H	4-FC ₆ H ₄	1.0	92	242~244
6b	H	4-ClC ₆ H ₄	1.0	91	242~244 ^[6]
6c	H	3-BrC ₆ H ₄	1.0	90	250~251
6d	H	C ₆ H ₅	1.5	86	262~263 ^[6]
6e	H	4-HOC ₆ H ₄	2.0	88	236~237
6f	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1.5	89	245~247
6g	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2.0	91	230~231 ^[6]
6h	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2.0	92	249~250
6i	Ph	4-FC ₆ H ₄	3.0	91	214~216 ^[7]
6j	Ph	4-ClC ₆ H ₄	3.0	90	214~215 ^[7]
6k	Ph	C ₆ H ₅	4.0	86	190~192 ^[7]
6l	Ph	4-HOC ₆ H ₄	4.0	89	235~236 ^[7]
6m	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4.5	91	256~257
6n	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.0	88	225~227 ^[7]
6o	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4.5	90	238~239

^a Isolated yield.

红外光谱采用 NEXUS 670 傅里叶红外光谱仪测定(KBr 压片); 核磁共振氢谱采用 Bruker AVANCE-II 500 MHz 全数字化傅立叶超导核磁共振谱仪测定(TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂); Bruker Esquire 3000 离子阱质谱仪; 元素分析采用 Flash EA 1112 型元素分析仪. 苯甲酰乙酸乙酯、丙二腈、肼和苯肼从安耐吉化学有限公司购买, 所用各种芳香醛从阿拉丁或者百灵威购买. 离子液体参照文献[24]方法合成.

1.2 1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 6a~6o 的合成

以 6-氨基-4-(4-氯苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑为例, 在 25 mL 的圆底烧瓶中加入肼 (0.116 g, 2.0 mmol), 苯甲酰乙酸乙酯 (0.384 g, 2.0 mmol), 乙醇 10 mL, 在 80 °C 下反应, TLC 监控, 待原料基本消失后停止加热, 然后加入丙二腈 (0.132 g, 2.0 mmol)、4-氯苯甲醛 (0.224 g, 2.0 mmol) 和 [bmim]OH (0.2

mmol), 在 80 °C 下继续反应, TLC 监控, 反应完成后停止加热, 冷却, 抽滤, 得粗产物, 用 90% 的乙醇洗涤 1~2 次得到目标产物 6-氨基-4-(4-氯苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6b). 将滤液用乙醚洗涤 2 次, 除去未反应的原料和其他有机物, 然后于 80 °C 下旋蒸干燥 40 min 即可回收得到离子液体, 进行重复实验.

6-氨基-4-(4-氟苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6a): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.92 (s, 1H, NH), 7.46~7.00 (m, 9H, ArH), 6.97 (s, 2H, NH₂), 5.05 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν: 3500, 3226, 3105, 2191, 1643, 1602, 1506, 1477, 1415, 761, 746, 692 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 333.1 (M⁺+1, 5.90), 332.0 (26.45), 266.1 (70.19), 265.1 (42.16), 237.1 (100.00). Anal. calcd for C₁₉H₁₃FN₄O: C 68.67, H 3.94, N 16.86; found C 68.33, H 3.96, N 16.83.

6-氨基-4-(4-氯苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6b): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.94 (s, 1H, NH), 7.47~7.12 (m, 9H, ArH), 7.00 (s, 2H, NH₂), 5.06 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν: 3435, 3294, 3143, 2185, 1645, 1600, 1502, 1485, 1415, 767, 744, 692 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 349.0 (M⁺+1, 5.23), 282.0 (78.19), 237.1 (100.0), 171.1 (38.84). Anal. calcd for C₁₉H₁₃ClN₄O: C 65.43, H 3.76, N 16.16; found C 65.40, H 3.79, N 16.10.

6-氨基-4-(3-溴苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6c): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.94 (s, 1H, NH), 7.48~7.10 (m, 9H, ArH), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.08 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν: 3452, 3327, 3195, 2194, 1662, 1623, 1515, 1487, 1456, 1072, 775, 756, 698 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 394.0 (M⁺+2, 10.07), 327.9 (32.07), 326.0 (33.14), 247.1 (17.46), 237.1 (100.00). Anal. calcd for C₁₉H₁₃BrN₄O: C 58.03, H 3.33, N 14.25; found C 58.01, H 3.29, N 14.27.

6-氨基-3,4-二苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6d): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.90 (s, 1H, NH), 7.45~7.10 (m, 10H, ArH), 6.95 (s, 2H, NH₂), 4.98 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν: 3469, 3327, 3074, 2194, 1662, 1595, 1515, 1487, 779, 756, 696 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 315.1 (M⁺+1, 4.42), 314.0 (19.52), 248.0 (25.91), 247.1 (28.26), 237.1 (100.00). Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₄O: C 72.60, H 4.49, N 17.82; found C 72.64, H 4.47, N 17.81.

6-氨基-4-(4-羟基苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-c]吡唑 (6e): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.85 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H,

OH), 7.45~6.89 (m, 7H, ArH), 6.85 (s, 2H, NH₂), 6.58~6.56 (m, 2H, ArH), 4.84 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3471, 3332, 3209, 2194, 1664, 1596, 1512, 1487, 1452, 779, 756, 698 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 331.1 (M⁺+1, 2.32), 264.0 (100.00), 263.0 (68.07), 237.1 (40.45), 207.1 (20.66). Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₄O₂: C 69.08, H 4.27, N 16.96; found C 69.09, H 4.25, N 16.93.

6-氨基-4-(4-甲基苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6f**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.89 (s, 1H, NH), 7.47~6.98 (m, 9H, ArH), 6.90 (s, 2H, NH₂), 4.94 (s, 1H, 4-H), 2.19 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3465, 3327, 3213, 2920, 2196, 1662, 1614, 1515, 1467, 1401, 119, 752, 692 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 330.1 (M⁺+2, 1.92), 262.0 (72.43), 261.0 (52.21), 247.1 (53.13), 237.1 (100.00). Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O: C 73.15, H 4.91, N 17.06; found C 73.11, H 4.93, N 17.0.

6-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6g**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.89 (s, 1H, NH), 7.48~7.02 (m, 7H, ArH), 6.90 (s, 2H, NH₂), 6.77~6.76 (m, 2H, ArH), 4.94 (s, 1H, 4-H), 3.66 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3475, 3332, 3074, 2194, 1662, 1615, 1515, 1504, 1456, 1394, 779, 757, 696 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 346.1 (M⁺+2, 1.87), 344.0 (40.24), 278.0 (100.00), 277.2 (63.66), 237.1 (73.24). Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O₂: C 69.76, H 4.68, N 16.28; found C 69.73, H 4.69, N 16.24.

6-氨基-4-(4-硝基苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6h**): 黄色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 13.00 (s, 1H), 8.09~8.07 (d, *J*=10.00 Hz, 2H), 7.48~7.46 (t, *J*=6.50 Hz, 2H), 7.41~7.39 (d, *J*=10.00 Hz, 2H), 7.33~7.27 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 5.28 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3469, 3332, 3219, 2192, 1662, 1595, 1515, 1487, 1456, 779, 757, 698 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 360.1 (M⁺+1, 4.64), 293.0 (69.33), 292.0 (20.30), 246.0 (19.33), 237.0 (100.00). Anal. calcd for C₁₉H₁₃N₅O₃: C 63.51, H 3.65, N 19.49; found C 63.50, H 3.61, N 19.51.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-氟苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6i**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 7.94~7.05 (m, 14H, ArH), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.17 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3535, 3242, 3122, 2191, 1637, 1606, 1502, 1481, 1409, 771, 750, 696 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 409.1 (M⁺+1, 3.62), 343.0 (24.22), 342.1 (100.00), 313.1 (43.92), 247.0 (68.84). Anal.

calcd for C₂₅H₁₇N₄O: C 73.52, H 4.20, N 13.72; found C 73.55, H 4.15, N 13.74.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-氯苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6j**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 7.94~7.25 (m, 16H, ArH and NH₂), 5.18 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3471, 3330, 3082, 2194, 1662, 1623, 1515, 1456, 1427, 781, 757, 696 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 424.0 (M⁺, 4.26), 360.0 (29.34), 358.0 (85.01), 247.1 (100.00). Anal. calcd for C₂₅H₁₇ClN₄O: C 70.67, H 4.03, N 13.19; found C 70.70, H 4.01, N 13.15.

6-氨基-1,3,4-三苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6k**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 7.95~7.14 (m, 17H, ArH and NH₂), 5.10 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3469, 3332, 3198, 2194, 1664, 1632, 1515, 1467, 1437, 779, 757, 692 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 391.1 (M⁺+1, 4.45), 325.1 (25.23), 324.1 (100.00), 313.1 (71.97), 247.1 (98.87). Anal. calcd for C₂₅H₁₈N₄O: C 76.91, H 4.65, N 14.35; found C 76.93, H 4.67, N 14.32.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-羟基苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6l**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 9.26 (s, 1H, OH), 7.94~6.60 (m, 16H, ArH and NH₂), 4.97 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3527, 3489, 3134, 3112, 2191, 1639, 1606, 1502, 1481, 1409, 771, 767, 698, cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 407.1 (M⁺+H, 2.12), 340.1 (100.00), 339.2 (32.59), 337.2 (33.99), 247.1 (40.66). Anal. calcd for C₂₅H₁₈N₄O₂: C 73.88, H 4.46, N 13.78; found C 73.89, H 4.43, N 13.76.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-甲基苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6m**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 7.94~7.02 (m, 16H, ArH and NH₂), 5.05 (s, 1H, 4-H), 2.19 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3469, 3332, 3211, 2192, 1662, 1600, 1515, 1489, 1456, 781, 756, 698 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 404.1 (M⁺, 2.70), 339.1 (24.60), 338.1 (100.00), 337.2 (33.99), 247.1 (52.14). Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₄O: C 77.21, H 4.98, N 13.85; found C 77.22, H 4.95, N 13.8.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-甲氧基苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6n**): 白色粉末状固体. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 7.95~6.78 (m, 16H, ArH and NH₂), 5.06 (s, 1H, 4-H), 3.67 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3469, 3328, 3188, 2192, 1662, 1623, 1515, 1487, 1456, 779, 756, 698 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 421.1 (M⁺+H, 2.70), 339.1 (24.60), 338.1 (100.00), 337.2 (33.99), 247.1 (52.14). Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₄O₂: C 74.27, H 4.79, N 13.33; found C 74.29, H 4.75, N 13.31.

6-氨基-1,3-二苯基-(4-硝基苯基)-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶 (**6b**): 黄色粉末状固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.11~7.25 (m, 16H, ArH and NH₂), 5.40 (s, 1H, 4-H); IR (KBr) ν : 3471, 3332, 3074, 2194, 1662, 1600, 1515, 1487, 1456, 781, 757, 696 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 435.0 (M^+ , 5.13), 370.0 (17.92), 369.0 (71.85), 247.1 (100.00). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: C 73.88, H 4.46, N 13.78; found C 73.85, H 4.45, N 13.80.

2 结果与讨论

2.1 产物表征

以目标产物 **6b** 为例, 红外光谱中 3435, 3294, 3143 cm^{-1} 处的吸收峰为氨基的特征吸收峰; 2185 cm^{-1} 处的吸收峰为氰基的特征吸收峰; 在 1645, 1415 cm^{-1} 处的吸收峰是吡啶环骨架振动吸收峰; 1600, 1502, 1485 cm^{-1} 为苯环骨架振动吸收峰; 767 cm^{-1} 为五取代苯的特征吸收峰, 746 cm^{-1} 为四取代苯的特征吸收峰, 692 cm^{-1} 为 C—Cl 键的特征吸收峰. 在 ^1H NMR 中, δ 12.94 处吸收峰为单峰, 氢的数目为 1, 表明为仲氨基(NH); 在 δ 7.47~8.94 出现四组双重峰, 两组三重峰, 三组多重峰; δ 7.00 处吸收峰为单峰, 氢的数目为 2, 表明为氨基(NH₂); δ 5.06 处吸收峰为单峰, 氢的数目为 1, 表明为四号位的氢, 且氢的总数目为 13, 符合 6-氨基-4-(4-氯苯基)-3-苯基-5-氰基-1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶氢的分布. ESI 源 MS 测试的结果表明, 该化合物的分子量为 349.0, 为 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 峰, 与理论计算值 348 符合. 综合以上, 可以确证得到了目标化合物 **6b**.

2.2 反应条件的优化

以对氯苯甲醛、丙二腈、3-苯基-5-吡啶啉酮的缩合产物 **6b** 为例, 考察了催化剂、温度、催化剂用量、溶剂对反应的影响以得出优化条件, 并在此条件下通过改变底物结构合成了一系列缩合产物.

2.2.1 催化剂对反应的影响

首先我们讨论了不同催化剂对反应产率的影响(表 3), 由表 3 可知, 反应在碳酸钾、三乙胺这些碱性催化剂作用下都能进行, 但与本工作所使用的碱性离子液体 [Bmim]OH 相比无论从反应时间还是最终产率来看都不够理想. 另外我们还讨论其他中性咪唑类离子液体对反应的催化效果, 结果显示[Bmim]Cl, [Bmim]Br 对反应都有一定的促进作用, 但反应时间长, 产率较低. 综上所述, 我们选用[Bmim]OH 作为合成 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶的催化剂.

表 3 催化剂对反应产率的影响^a

Table 3 Effects of catalyst on reaction yield

Entry	Cat.	Time/h	Yield ^b /%
1	K ₂ CO ₃	3	66
2	Et ₃ N	3	64
3	[Bmim]OH	1	91
4	[Bmim]Cl	3	45
5	[Bmim]Br	3	51

^a Reaction conditions: 4-chlorobenzaldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), hydrazine (2 mmol), ethyl benzoylacetate (2 mmol) at 80 °C; ^b isolated yield.

2.2.2 温度和催化剂用量对反应的影响

然后我们考察了反应温度和催化剂用量对反应产率的影响(表 4), 由表 4 可知: 温度和催化剂用量对产率的影响非常明显. 随着反应温度的增加, 反应速率随着加快, 产率也随之提高. 由于采用回流乙醇的方式, 因此反应温度确定为 80 °C.

表 4 反应温度和催化剂用量对反应产率的影响^a

Table 4 Effects of reaction temperature and amount of catalyst on reaction yield

Entry	Reaction temperature/°C	[bmim]OH/mol%	Yield ^b /%
1	Rt	20	25
2	60	20	53
3	70	20	71
4	80	20	91
5	80	0	Trace
6	80	5	43
7	80	10	61
8	80	15	72
9	80	25	80

^a Reaction conditions: 4-chlorobenzaldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), hydrazine (2 mmol), ethyl benzoylacetate (2 mmol), 1 h; ^b isolated yield.

最佳催化剂用量为原料对氯苯甲醛的 10%, 催化剂太少达不到较好的催化效果, 催化剂过多不仅会造成浪费, 还会对分离提纯工作造成一定的困难, 致使分离产率反而下降.

2.2.3 溶剂对反应的影响

随后考查溶剂对产率的影响, 备选溶剂均为市售分析纯的甲醇、乙醇、乙腈、氯仿、丙酮, 未经特殊处理精制, 1 h 后由气相色谱测定产物含量, 结果列于表 5.

由表 5 可知, 质子性溶剂的反应效果优于非质子性溶剂, 甲醇作溶剂时反应效果最好. 但考虑到甲醇的毒性相对较大, 且用乙醇作溶剂时的产率与用甲醇作溶剂时极其接近, 而乙醇又明显优于其他溶剂, 故后续反应采用乙醇作为溶剂.

综合表 3~5 结果可知, 合成 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶的最优条件为: 以[Bmim]OH 为催化剂, 反应温度

表5 溶剂比对产率的影响^a
Table 5 Effect of solvent on the yield

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	甲醇	93
2	乙醇	91
3	乙腈	86
4	氯仿	77
5	丙酮	30

^a Reaction conditions: 4-chlorobenzaldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), hydrazine (2 mmol), ethyl benzoylacetate (2 mmol), [bmim]OH (0.2 mmol), 1 h; ^b isolated yield.

为 80 °C, 催化剂用量 10 mol%, 溶剂为乙醇, 常压回流.

2.3 不同底物结构对反应的影响

由表 2 可知, 在碱性离子液体[bmim]OH 催化条件下本工作采用了各种取代基的芳香醛进行缩合而得到相应产物, 反应时间, 产率可达 86%~92%. 从中可以看出, 无论是连有供电子基的芳香醛还是连有吸电子基的芳香醛, 反应都可以顺利进行, 且芳香醛上取代基的电子效应对反应影响不大, 反应都能得到较好的收率.

2.4 催化剂的使用性能

在最优反应条件下, 以对氯苯甲醛为模板反应, 考察了催化剂循环使用性能, 催化剂重复使用结果见表 6.

由表 6 可知, 回收后的催化剂可以循环使用 4 次,

表6 循环次数比对产率的影响

Table 6 Effect of cycle number on the yield

Cycle time	1	2	3	4	5
Yield ^b /%	91	90	88	85	80

且其催化活性没有显著降低. 但每次重复使用, 产率稍有下降, 这可能是催化剂回收损失造成的.

2.5 机理探讨

最后, 我们还对反应可能存在的机理进行了探讨: 首先是肼与苯甲酰乙酸乙酯之间发生缩合反应生成缩合产物 **3**, 然后与在碱性离子液体催化作用下与由芳香醛和丙二腈的缩合产物 **7** 反应生成中间体 **8**, 最后经过中间体 **9**, **10** 之间电子以及催化质子转移还原催化剂并生成最终产物 **6** (Scheme 2).

3 结论

总之, 在碱性离子液体[bmim]OH 催化下, 芳香醛、丙二腈、苯甲酰乙酸乙酯和肼或苯肼进行“一锅法”反应, 合成了一系列 1,4-二氢吡喃并[2,3-*c*]吡啶衍生物. 该合成方法的反应条件温和、操作简单、反应时间短和产率高、催化剂廉价易得、可回收重复使用、对环境友好, 为该类化合物的合成提供了一条快捷、有效的绿色合成方法.

Scheme 2

References

- [1] El-Tamany, E. S.; El-Shahed, F. A.; Mohamed, B. H. *J. Serb. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 9.
- [2] Ismail, Z. H.; Aly, G. M.; El-Degwi, M. S.; Heiba, H. I.; Ghorab, M. M. *Egypt. J.* **2003**, *13*, 73.
- [3] Zaki, M. E. A.; Soliman, H. A.; Hiekal, O. A.; Rashad, A. E. Z. *Naturforsch. C* **2006**, *61*, 1.
- [4] Abdelrazek, F. M.; Metz, P.; Metwally, N. H.; El-Mahrouky, S. F. *Arch. Pharm.* **2006**, *339*, 456.
- [5] Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, A. G. S.; Surgenor, A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4792.
- [6] Metwally, N. H.; Abdelrazek, F. M.; Sobhy, N. A. *Afinidad* **2005**, *62*, 616.
- [7] Lehmann, F.; Holm, M.; Laufer, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 364.
- [8] Sheibani, H.; Babaie, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 257.
- [9] Jin, T. S.; Zhao, R. Q.; Li, T. S. *ARKIVOC* **2006**, *xi*, 176.
- [10] Shi, D. Q.; Mou, J.; Zhuang, Q. Y.; Niu, L. H.; Wu, N.; Wang, X. S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4557.
- [11] Guo, S. B.; Wang, S. X.; Li, J. T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2111.
- [12] Zou, Y.; Wu, H.; Hu, Y.; Liu, H.; Zhao, X.; Ji, H. L.; Shi, D. Q. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 708.

- [13] Zhou, J. F.; Tu, S. J.; Zhu, H. Q.; Zhi, S. J. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3363.
- [14] Guo, S. R.; Yuan, Y. Q.; Zhen, Y. F.; Zhang, C. N.; Wang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1259 (in Chinese).
(郭圣荣, 袁艳琴, 郑云法, 张春牛, 王燕, 有机化学, **2006**, 26, 1259.)
- [15] 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.)
- [16] Yu, Y.; Guo, H. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 96 (in Chinese).
(余意, 郭红云, 有机化学, **2011**, 31, 96.)
- [17] He, L.; Tao, G. H.; Liu, W. S.; Xiong, W.; Wang, T.; Kou, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, 17, 321.
- [18] Xu, D. Q.; Hu, Z. Y.; Li, W. W.; Luo, S. P.; Xu, Z. Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 235, 137.
- [19] Hagiwara, H.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Ohkubo, K.; Yokoyama, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4349.
- [20] Revell, J. D.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3071.
- [21] Peng, J. J.; Deng, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917.
- [22] Xu, X. X.; Wei, Z. L.; Bo, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 354 (in Chinese).
(徐显秀, 魏忠林, 柏旭, 有机化学, **2006**, 26, 354.)
- [23] Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9285.
- [24] Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3049.

(Zhao, C.; Zheng, G.)