水溶液中一步合成二吡咯甲烷类化合物

吴振豪 胡江磊 王凯凯 高超 王洪宇 张龙*

(长春工业大学吉林省石化资源与生物质综合利用工程实验室 长春 130012)

摘要 在水相中,以磷钨酸为催化剂,吡咯与羰基化合物为底物,室温下一步合成了二吡咯甲烷类化合物,反应产物纯度高,无需进一步纯化.该方法具有明显的环境友好、产率高和操作过程简便的优点.

关键词 二吡咯甲烷;吡咯;羰基化合物;水;绿色化学

One-Step Synthesis of Dipyrromethanes in Water

Wu, Zhenhao Hu, Jianglei Wang, Kaikai Gao, Chao Wang, Hongyu Zhang, Long*

(Jilin Provincial Engineering Laboratory for the Complex Utilization of Petro Resources and Biomass,
Changchun University of Technology, Changchun 130012)

Abstract A novel and non-conventional synthesis of *meso*-substituted dipyrromethanes under the catalysis of $H_3PW_{12}O_{40}$ in water at room temperature is described in this paper. The reactions were performed under mild conditions, affording various dipyrromethanes in good to excellent yields and high purity.

Keywords dipyrromethane; pyrrole; carbonyl compound; water; green chemistry

二吡咯甲烷类化合物是合成卟啉、corroles、卟啉的衍生物,比如邻联吡啶类、杯卟啉类、叶绿素类物质的重要前体^[1~6].1994年,Lindsey等^[7]首次合成了 *meso*-取代的二吡咯甲烷类化合物,并将其成功应用于各种对称与不对称卟啉的合成中,合成了一系列的新型卟啉化合物.随后,又陆续出现了一些合成 *meso*-取代二吡咯甲烷类化合物的新方法^[8~17],但绿色、简便、高效率的合成方法还未见报道.

生物体内发生的大量、复杂、精确的生化反应通常是以水作为介质的,近年来有机化学家们对如何使用水来替代现在被广泛用作有机反应介质的有机溶剂进行了大量的研究工作.水作为反应介质已经成功应用于四烷基 *meso*-取代卟啉的合成^[18]、Michacel 加成反应^[19,20],锌催化的化学选择性还原硝基化合物的反应^[21]、Raney Ni-Al 催化还原芳环化合物的反应^[22],氯联苯的去氯化反应^[23]等反应中,甚至与格氏反应相类似的反应^[24]也可以使用水作为反应介质.

Xu 及其合作者^[25]研究了水为反应介质,铋为催化剂,苯甲醛参与的 Mannich 反应,我们从中得到启发,开发了一种以吡咯和羰基化合物为起始原料,磷钨酸为催化剂,在水相中室温高效合成 *meso*-取代二吡咯甲烷

类化合物的新方法(Scheme 1).

Scheme 1

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为市售分析纯产品,其中磷钨酸为 Aldrich 产品,去离子水为自制.熔点数据由上海鹏顺科学仪器有限公司的 X-6 自动熔点测定仪测定,经标准品校正;¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据由 Bruker AMX-400 MHz 核磁共振仪测定,TMS 为内标;元素分析数据由美国 PE2400 II 型元素分析仪测定.

1.2 实验过程

典型的实验过程如下所示:向三口烧瓶中加入 100 mL 去离子水,通氮气 10 min 以去除水中的氧气;氮气

* E-mail: zhanghongzhl@163.com

Received July 1, 2011; revised August 27, 2011; accepted November 23, 2011.

保护下分别加入 0.15 g (1 mmol) 对硝基苯甲醛, 0.4 mL (6 mmol) 新蒸的吡咯和 0.1 mol 的磷钨酸, 密封, 控制温度在 25 °C 后开始搅拌; TLC 监测到反应完成后加入适量氨水淬灭反应, 过滤, 滤饼用蒸馏水洗涤 5 次, 40 °C 真空干燥后得到相应的二吡咯甲烷类化合物粗产品, 利用 ^1H NMR 分析其纯度. 已知化合物的结构由熔点、 ^1H NMR 数据与文献数据进行比较后确定, 新化合物的结构由熔点, ^1H NMR, ^{13}C NMR 及元素分析数据确定.

1.3 产物的表征

产物的表征数据如下, 其中 **3a**~**3c** 为已知化合物, **3d**~**3h** 为新化合物.

5-(4-硝基苯基)二吡咯甲烷(**3a**): m.p. 144~146 °C (lit.^[17]: 144~147 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (s, 1H, *meso*-H), 5.87 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^3\text{-H}$), 6.17 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^4\text{-H}$), 6.74 (dd, $J=2.8, 1.2$ Hz, 2H, $2\text{C}^5\text{-H}$), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, HAr), 7.98 (br s, 2H, NH), 8.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH).

5-(4-羟基苯基)二吡咯甲烷(**3b**): m.p. 108~110 °C (lit.^[17]: 108~110 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.25 (s, 1H, OH), 5.34 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.13 (q, $J=3.0$ Hz, 2H), 6.63~6.69 (m, 4H), 7.01 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.93 (s, 2H, NH).

5-苯基二吡咯甲烷(**3c**): m.p. 109~110 °C (lit.^[17]: 109~111 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.47 (s, 1H), 6.15 (q, $J=2.9$ Hz, 2H), 6.69 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.20~7.33 (m, 5H, ArH), 7.92 (s, 2H, NH).

5,5-二甲基二吡咯甲烷(**3d**): m.p. 56~57 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65 (s, 6H), 6.10 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.36 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H), 7.78 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 29.3, 35.3, 103.7, 107.7, 117.1, 139.1. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$: C 75.82, H 8.10, N 16.08; found C 75.63, H 8.23, N 16.14.

5-甲基-5-苯基二吡咯甲烷(**3e**): m.p. 110~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (s, 3H, CH_3), 5.97 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^3\text{-H}$), 6.17 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^4\text{-H}$), 6.67 (dd, $J=2.8, 1.2$ Hz, 2H, $2\text{C}^5\text{-H}$), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.27 (br s, 4H, ArH), 7.77 (s, 2H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.9, 44.8, 106.3, 108.2, 116.9, 126.7, 127.4, 128.1, 137.5, 147.3. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C 81.32, H 6.82, N 11.85; found C 81.15, H 6.93, N 11.91.

5-甲基-5-(4-硝基苯基)二吡咯甲烷(**3f**): m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (s, 3H, CH_3), 5.94 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^3\text{-H}$), 6.20 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^4\text{-H}$), 6.72 (dd, $J=2.8, 1.2$ Hz, 2H, $2\text{C}^5\text{-H}$), 7.28 (d,

$J=8.6$ Hz, 4H, ArH), 7.84 (br s, 2H, NH), 8.12 (s, 2H, ArH); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 28.5, 45.1, 107.0, 108.6, 117.8, 123.2, 128.4, 135.8, 146.7, 155.1. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C 68.31, H 5.37, N 14.94; found C 68.41, H 5.34, N 14.87.

5-甲基-5-(4-甲氧基苯基)二吡咯甲烷(**3g**): m.p. 128~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, CH_3), 5.97 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^3\text{-H}$), 6.17 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^4\text{-H}$), 6.66 (dd, $J=2.8, 1.2$ Hz, 2H, $2\text{C}^5\text{-H}$), 6.81 (d, $J=8.6$ Hz, 4H, ArH), 7.03 (br s, 2H, ArH), 7.77 (s, 2H, NH); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 29.0, 44.1, 55.2, 106.1, 108.2, 113.4, 116.8, 128.5, 137.8, 139.4, 158.2. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_1$: C 76.66, H 6.81, N 10.52; found C 76.41, H 6.87, N 10.61.

5-甲基-5-(4-氨基苯基)二吡咯甲烷(**3h**): m.p. 168~169 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 2H, NH_2), 5.97 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^3\text{-H}$), 6.16 (dd, $J=2.8, 5.7$ Hz, 2H, $2\text{C}^4\text{-H}$), 6.57 (dd, $J=2.8, 1.2$ Hz, 2H, $2\text{C}^5\text{-H}$), 6.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.89 (br s, 2H, ArH), 7.77 (s, 2H, NH); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 29.0, 44.1, 106.0, 108.2, 114.8, 116.6, 128.4, 137.3, 138.1, 145.0. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C 76.46, H 6.82, N 16.72; found C 76.34, H 6.87, N 16.79.

2 结果与讨论

醛与吡咯发生缩合, 首先可以生成二吡咯甲烷类化合物, 进一步反应能生成三吡咯甲烷类化合物及聚合程度更高的齐聚物^[13]. Lindsey 等^[7]认为, 如果控制反应进行的程度可以使反应停留在生成二吡咯甲烷类化合物的阶段. 他为了控制反应进行的程度, 在反应中采用大过量(醛与吡咯的物质的量比为 1:20~60)的吡咯代替其他有机溶剂作为反应溶剂, 同时及时淬灭催化剂, 使反应停留在生成二吡咯甲烷类化合物的阶段^[15]. 过量的吡咯极大地降低了先生成的二吡咯甲烷类化合物的浓度, 延缓了更高聚合反应进行的速度, 及时淬灭催化剂, 使反应产物不能继续反应生成其它更高的低聚物.

由于二吡咯甲烷类化合物的水溶性极差, 因此, 我们以水替代过量的吡咯为反应溶剂来达到降低反应产物浓度的目的. 由于吡咯和醛在水中有一定的溶解度, 因此在水中吡咯和醛能进行缩合反应, 随着反应的不断进行, 生成二吡咯甲烷类化合物会不断沉淀使更高的聚合反应不能继续进行, 同时沉淀的生成推动了底物的不断溶解, 使生成二吡咯甲烷类化合物的缩合反应不断进行下去, 所以我们获得了高纯度和高收率的目的产物二吡咯甲烷类化合物.

为了研究该反应的影响因素,我们以对硝基苯甲醛与吡咯的反应为模型反应,通过改变反应条件包括醛或酮与吡咯的比例、催化剂浓度、底物浓度进行了一系列的重复实验.

2.1 醛或酮与吡咯比例

对硝基苯甲醛与吡咯的比例对转化率和产率的影响的实验结果列于表 1.

表 1 对硝基苯甲醛与吡咯的比例对其缩合反应结果的影响^a
Table 1 Effect of ratio of *p*-nitrobenzaldehyde to pyrrole on their condensation

Entry	<i>n</i> (1a) : <i>n</i> (2)	Conversion/%	Yield/%
1	1 : 2	100	43
2	1 : 3	100	70
3	1 : 6	100	95
4	1 : 20	100	40

^a H₂O 100 mL, H₃PW₁₂O₄₀ 0.1 mol, *p*-nitrobenzaldehyde 0.15 g (1 mmol), *T* = 25 °C, *t* = 48 h.

分析表 1 的数据,我们可以发现产物的产率在两者比例过高或过低时均不高.这可能是因为过多的吡咯自身很容易发生齐聚反应生成聚吡咯而影响它与醛的缩合,过少则不能与醛完全反应,而当它们的物质的量比为 1 : 6 时,产物的产率最高,达到 95%.粗产物的 ¹H NMR 分析结果表明,我们得到的 5-(4-硝基苯基)二吡咯甲烷的纯度大于 99%,几乎没有副产物存在,无需纯化步骤.

为了排除反应物加入顺序因素的影响,我们先改变反应物和催化剂的添加顺序进行了一组对比实验 (Scheme 2),反应进程用 TLC 跟踪监测.

TLC 分析结果表明,底物醛在 48 h 内完全转化,得到的产物的 *R*_f[*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 5 : 1] 值均为 0.2,熔点数据和 ¹H NMR 数据证明我们得到的单一产物为 5-(4-硝基苯基)二吡咯甲烷.这说明反应物的加入

顺序并没有对产物的种类和组成产生影响.

2.2 催化剂用量

为了深入研究催化剂用量对转化率和产率的影响,我们在同样的实验条件下,使用不同量的催化剂进行了重复实验 (表 2).

表 2 H₃PW₁₂O₄₀ 的用量对对硝基苯甲醛与吡咯缩合反应结果的影响^a
Table 2 Effects of amount of H₃PW₁₂O₄₀ on the pyrrole-*p*-nitrobenzaldehyde condensation

Amount of H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /mmol	Time/h	Conversion/%	Yield/%
0.1	48	100	74
0.5	48	100	95
2	48	100	95
5	48	100	86
10	48	100	72

^a H₂O 100 mL, *p*-nitrobenzaldehyde 1 mmol, pyrrole 6 mmol, *T* = 25 °C.

分析表 2 的结果可以看出催化剂用量对转化率没有明显影响,但太低和太高的催化剂用量都会降低产物的产率,只有在适当的催化剂用量下才能达到最高的产率.

这可能是因为,在对硝基苯甲醛与吡咯反应的过程中,首先是对硝基苯甲醛在适量 H⁺ 的诱导下形成了稳定的羰基碳正离子,提高了对硝基苯甲醛的亲电性,大大加强了它对吡咯 α 位的进攻能力,生成亲核能力强的亲电取代的中间体,这一步是该反应的控速步骤.但过高的 H⁺ 浓度会加剧吡咯的自身聚合反应生成聚吡咯而降低产率,过低的 H⁺ 浓度会使反应速度降低,导致吡咯自身聚合的几率增大.

2.3 反应物浓度

通常,较高的反应物浓度能增加反应分子间发生碰撞的几率,提高产率;但过高的反应物浓度同时也会促进副反应的发生,阻碍目标产物的生成,降低产率.

Scheme 2

为了研究该反应中反应物浓度对反应转化率和产率的影响,我们在其它条件不变的情况下,仅改变反应物的浓度进行了实验,结果如表 3 所示。

表 3 反应物浓度对对硝基苯甲醛与吡咯缩合反应结果的影响

Tabel 3 Effect of reactant concentration on the pyrrole-*p*-nitrobenzaldehyde condensation

Entry	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde/ (mmol·L ⁻¹)	Conversion/%	Yield/%
1	4.95	100	95
2	9.8	100	95
3	19.6	100	95
4	39.2	100	95
5	99	99	80
6	247.5	85	52

^a H₂O 100 mL; H₃PW₁₂O₄₀ 0.1 mmol; T=25 °C; t=48 h.

表 3 的实验结果表明,反应物的浓度有一个上限,在最佳反应物比例不变的情况下,过高的反应物浓度会使吡咯发生自聚,从而导致对硝基苯甲醛转化率和产率急剧下降。

表 4 不同羰基化合物种类与吡咯缩合反应的结果^a

Tabel 4 The results of the reactions of pyrrole **2** with carbonyl compounds

Compd.	Structure	Conversion/%	Yield ^b /%
1a		100	95
1b		100	55
1c		100	53
1d		100	62
1e		100	97
1f		100	59
1g		100	56
1h		100	54

^a H₂O=100 mL; **1** : **2**=1 : 6; H₃PW₁₂O₄₀ 0.1 mmol; T=25 °C; t=48 h; ^b Isolated yield after purification.

References

- [1] Pandey, R. K.; Jagerovic, N.; Ryan, M. J.; Dougherty, T. J.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5349.
- [2] Jasat, A.; Dolphin, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2267.
- [3] Gale, P. A.; Anzenbacher, P., Jr.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222, 57.
- [4] Sessler, J. L.; Camiola, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 17.
- [5] Wu, Y.-D.; Wang, D.-F.; Sessler, J. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3739.

2.4 醛或酮的种类

室温下,苯甲醛与吡咯在水中的溶解度较低,二者在水面上发生异相反应.反应物 **1** 的反应活性为影响产率和转化率的又一重要因素,因此,使用活性不同的 **1** 与吡咯在以上优化的反应条件下进行重复实验,得出的结果如表 4 所示。

我们发现,采用正丙醛等脂肪醛在实验条件下得到的是混合产物而不是单一产物,而当采用一些芳香醛及酮类化合物进行反应时,48 h 后得到了单一纯净的产物.比较苯甲醛、对硝基苯甲醛和对羟基苯甲醛三种芳香醛生成的产物的产率,我们发现活性较低的芳香醛的反应产物产率较高;比较丙酮、苯乙酮及对硝基苯乙酮、对甲氧基苯乙酮、对氨基苯乙酮的生成产物的产率,我们发现苯乙酮生成的产物的产率远大于取代苯乙酮,而取代苯乙酮及丙酮生成产物的产率相近,没有太大变化。

上述分析结果说明,活性较低的芳香醛及酮类化合物在我们的实验条件下倾向于生成单一的二吡咯甲烷类产物,而脂肪醛倾向于得到混合产物。

- [6] Wagner, R. W.; Johnson, T. E.; Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11166.
- [7] Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427.
- [8] Laha, J. K.; Dhanalekshmi, S.; Taniguchi, M.; Ambroise, A.; Lindsey, J. S. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.
- [9] Wijesekera, T. P. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1868.
- [10] Nishino, N.; Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7534.
- [11] Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391.
- [12] Sobra, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; da Silva, M.; Lampreia, S. H.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Gonsalves, A. M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3971.
- [13] Král, V.; Vašek, P.; Dolenský, B. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 1126.
- [14] Singh, K.; Behal, S.; Hundal, M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6614.
- [15] Temelli, B.; Unaleroglu, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10130.
- [16] Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dehaen, W. *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)* **2007**, (10), 307.
- [17] Pierre-Antoine Faugeras; Benjamin Boëns; Pierre-Henri Elchinger; Julien Vergnaud; Karine Teste; Rachida Zerrouki. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 14630.
- [18] Neya, S.; Funasaki, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 689.
- [19] Da Silva, F. M.; Jones, Jr J. *Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 135.
- [20] Da, Silva F. M.; Gomes, A. K.; Jones, Jr. J. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 624.
- [21] Tsukinoki, T.; Tsuzuki, H. *Green Chem.* **2001**, *3*, 37.
- [22] Tsukinoki, T.; Kanda, T.; Liu, G.-B.; Tsuzuki, H.; Tashiro, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5865.
- [23] Liu, G.-B.; Tsukinoki, T.; Kanda, T.; Mitoma, Y.; Tashiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5991.
- [24] Breton, G. W.; Hughey, C. A. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 85.
- [25] Qiu, R. H.; Yin, S. F.; Zhang, X. W.; Xia, J.; Xu, X. H.; Luo, S. L. *Chem. Commun.* **2009**, 4759.

(Lu, Y.; Lu, Z.)