超声波辐射下离子液体催化合成 4-羟基-6-甲基-[1-(苯基亚氨基)乙基]-2H-吡喃-2-酮衍生物

李大庆 臧洪俊* 吴长春 卢波 程博闻

(天津工业大学环境与化学工程学院 天津改性功能纤维重点实验室 天津 300387)

摘要 以离子液体[BMIM- HSO_3]HSO₄ 为催化剂, 在超声波辐射下, 脱氢乙酸与芳香胺反应合成了一系列 4-羟基-6-甲基-[1-(苯基亚氨基)乙基]-2H-吡喃-2-酮衍生物. 实验中考察了催化剂、催化剂用量、反应温度、溶剂对反应的影响, 确定了最佳反应条件, 给出了可能的反应机理. 该合成方法具有反应时间短、产率高、环境友好、后处理方便、催化剂可重复使用等优点.

关键词 离子液体; 超声波; 脱氢乙酸; 胺

Synthesis of 4-Hydroxy-6-methyl-[(1-phenylimino)ethyl]-2H-pyran-2-one Derivatives Catalyzed by Ionic Liquid [BMIM- HSO_3]HSO₄ under Ultrasound

Li, Daqing Zang, Hongjun* Wu, Changchun Lu, Bo Cheng, Bowen

(State Key Laboratory of Hollow Fiber Membrane Material and Processes, Department of Environmental and Chemistry Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387)

Abstract 4-Hydroxy-6-methyl-[(1-phenylimino)ethyl]-2H-pyran-2-one derivatives have been synthesized via the reaction of dehydroacetic acid and amine in the presence of the ionic liquid [BMIM- HSO_3]HSO₄ under ultrasonic irradiation. The effect of catalyst, catalyst amount, reaction temperature and solvent on the yield was investigated. The optimum reaction condition was determined and the possible mechanism was proposed. This method has some distinct advantages such as short reaction time, high yields, environmental friendliness and mild reaction conditions. Moreover, the ionic liquid could be recovered conveniently and reused.

Keywords ionic liquid; ultrasound; dehydroacetic acid; amine

Schiff 碱类衍生物被广泛地应用于催化、非线性材料、液晶材料和场致发光材料等领域^[1]. 近年来, 随着其在药理学和生物活性方面的广泛应用, 其合成成为一个重要的课题^[2,3]. 近年来关于脱氢乙酸与胺类及其衍生物发生偶合反应的研究还相对较少. 2009 年 Dias 等^[4]报道以三乙胺为催化剂, 1,4-二氧环己烷作为溶剂, 脱氢乙酸与芳香胺在加热回流 16 h 的条件下, 合成了一系列 Schiff 碱类衍生物, 但该方法反应时间较长, 且催化剂不能回收再利用, 不符合环保的要求. 另一种实现脱氢乙酸与胺类偶合反应的方法是, 在超声辐射下, 以对甲苯磺酸作催化剂, 可以在较短的反应时间内得到中等

以上产率的席夫碱^[5], 但该催化剂无法回收再利用. Chetan 等^[6]报道在微波作用下脱氢乙酸与胺类发生偶合反应可得到 67%~80% 的 Schiff 碱类衍生物, 该方法反应速率快, 但产率较低, 且微波作用的反应受到实验条件的限制. 尽管以上几种方法具有潜在的应用价值, 但存在反应时间长、产率低、催化剂不能回收等缺点.

近年来, 超声波在有机合成中的应用已得到越来越多的关注. 与传统方法相比, 超声辐射不仅可以显著提高反应速率、提高反应收率或选择性^[7~9], 而且超声波法方便易于控制. 酸性离子液体具有离子液体的普遍优点, 兼具无机液体酸和固体超强酸的优点, 近年来在

* E-mail: chemhong@126.com

Received April 18, 2012; revised June 19, 2012; published online July 2, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 11JCZDJC21300).

天津市自然科学基金(No. 11JCZDJC21300)资助项目.

催化领域引起了广泛的关注^[10~13]。离子液体 3-甲基-1-(3-磺基-丙基)-3*H*-咪唑硫酸氢盐([HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄)是一种 Brønsted 酸性离子液体,近年来已被用于催化合成有机合成反应^[14,15]。在超声波辐射下,以离子液体为催化剂进行有机合成反应,不仅结合了二者的环保、高效等诸多优势,而且扩展了超声辐射和离子液体的应用范围。

目前,文献鲜有离子液体催化制备 4-羟基-6-甲基-1-(苯基亚氨基)乙基-2*H*-吡喃-2-酮衍生物的报道。本论文是在超声辅助下,采用离子液体[HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄为催化剂,在室温条件下合成了一系列 3-[1-(苯基亚氨基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮衍生物,反应见 Eq. 1。实验结果表明,在超声辐射下离子液体对该反应具有显著的催化效果,可以有效地促进该反应进行。与已报道的反应体系相比,离子液体[HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄/超声波体系具有反应迅速,收率较高,清洁无污染,催化剂可回收利用和操作简单等特点。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振波谱仪(¹H NMR, ¹³C NMR): Bruker AVANCE 300 (TMS 为内标); Bruker tensor 37 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; 离子阱质谱仪: Bruker Esquire 3000; 超声波清洗器: Kunshan KQ-250B; X-4 数字显示显微熔点仪, 巩义市仪器有限公司; LA204 型电子天平; RE-52 旋转蒸发器。

离子液体 [HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄, [HMIM]HSO₄, [BMIM]Cl, [BMIM]BF₄ 根据文献制备^[14~17]。所有试剂均为分析纯, 其中液体芳基胺先蒸馏提纯后再使用, 固体芳基胺则直接使用。

1.2 实验方法

向 50 mL 锥形瓶中加入 0.5 mmol 离子液体 [HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄, 5.0 mmol 脱氢乙酸(2)和 8 mL 乙醇, 使脱氢乙酸完全溶于乙醇中, 然后继续向锥形瓶中分别加入 5.0 mmol 胺类 1a~1l, 在 40 °C 水浴下超声辐射, 反应进程由薄层色谱(TLC)检测。反应终止后, 旋蒸除去有机溶剂, 残留物用 10 mL × 3 乙醇洗涤, 必要

时硅胶柱层析提纯产物以获得纯产品。即得 Schiff 碱类衍生物 3a~3l。

将已知化合物的熔点与文献报道的进行比较以对其进行表征, 对未知化合物 3h~3l 进行红外分析, ¹H NMR 表征, ¹³C NMR 表征和质谱分析。

1.3 Schiff 碱类衍生物的数据表征

3-[1-(邻甲基苯基亚氨基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮(3h): 白色固体, m.p. 166~167 °C, 收率 69%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s, 3H, CH₃), 5.91 (s, 1H, CH), 7.02~7.26 (m, 4H, ArH), 15.26 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 17.88, 19.94, 20.22, 97.11, 107.20, 126.25, 126.99, 128.59, 131.31, 133.82, 135.31, 163.53, 163.86, 176.02, 184.65; IR (KBr) ν: 3435, 3019, 2920, 1749, 1636, 1535, 1420, 1310, 1055, 990, 825, 778 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (%): 257 (M⁺, 28), 242 (100), 172 (30), 158 (58), 144 (69), 91 (84), 65 (81), 60 (33). Anal. calcd for C₁₅H₁₅NO₃: C 70.04; H 5.84; N 5.45, found C 70.04, H 5.83, N 5.46。

3-[1-(间甲基苯基亚氨基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮(3i): 白色固体, m.p. 117~119 °C, 收率 82%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 5.95 (s, 1H, CH), 6.93~7.39 (m, 4H, ArH), 15.44 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 19.88, 20.32, 21.28, 97.27, 107.35, 122.60, 126.11, 128.88, 129.35, 136.24, 139.81, 163.20, 163.76, 175.30, 184.67; IR (KBr) ν: 3452, 3029, 2930, 1709, 1651, 1545, 1445, 1309, 1056, 995, 824, 775 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (%): 257 (M⁺, 55), 256 (100), 172 (44), 144 (64), 132 (50), 91 (84), 65 (46), 43 (35). Anal. calcd for C₁₅H₁₅NO₃: C 70.04, H 5.84, N 5.45; found C 70.05, H 5.84, N 5.44。

3-[1-(α -萘基亚氨基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮(3j): 白色固体, m.p. 166~169 °C, 收率 74%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 3H, CH₃), 5.94 (s, 1H, CH), 7.27~8.90 (m, 7H, ArH), 15.93 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 19.95, 20.44, 97.59, 107.36, 122.19, 123.65, 125.20, 127.12, 127.69, 128.52, 128.86, 129.00, 132.74, 134.24, 163.49, 176.83, 184.99; EI-MS *m/z* (%): 293 (M⁺, 95), 208 (27), 180 (65), 127 (100), 85 (37), 43 (58). Anal. calcd for C₁₈H₁₅NO₃: C 73.72, H 5.12, N 4.78; found C 73.71, H 5.14, N 4.78。

3-[1-(正丁氨基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮(3k): 黄色油状液体, 收率 80%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.984 (t, *J*=0.5 Hz, 3H, CH₃), 1.42~1.54 (m, 2H, CH₂), 1.66~1.76 (m, 2H, CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃),

2.65 (s, 3H, CH₃), 3.46~3.53 (m, 2H, CH₂), 5.67 (s, 1H, CH), 14.03 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.50, 17.97, 19.66, 19.93, 30.91, 43.82, 96.35, 107.52, 162.31, 164.01, 175.64, 184.30; IR (KBr) ν : 3479, 3055, 2961, 2924, 2869, 1695, 1655, 1581, 1479, 1392, 1361, 1338, 1257, 1163, 1061, 999, 926, 837, 735 cm⁻¹; EI-MS m/z (%): 224 (M+1⁺, 5), 223 (M⁺, 34), 194 (56), 181 (100), 151 (53), 97 (41), 42 (66). Anal. calcd for C₁₂H₁₇NO₃: C 64.57, H 7.62, N 6.28; found C 64.56, H 7.62, N 6.27.

3-[1-(环己基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (31): 白色固体, m.p. 103~105 °C, 收率 70%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.38~1.49 (m, 6H, 3CH₂), 1.52~1.65 (m, 1H, CH), 1.81~2.05 (m, 4H, 2CH₂), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃), 5.73 (s, 1H, CH), 14.05 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 18.18, 19.74, 23.93, 25.03, 32.60, 52.79, 96.23, 107.44, 162.52, 164.19, 174.10, 184.21; EI-MS m/z (%): 249 (M⁺, 79), 168 (73), 152 (50), 97 (100), 84 (89). Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₃: C 67.47, H 7.63, N 5.62; found C 64.48, H 7.64, N 5.62.

2 结果和讨论

2.1 Schiff 碱类化合物的合成

合成 Schiff 碱类衍生物的实验条件主要受以下因素的影响, 催化剂种类、反应温度、反应时间、是否添加催化剂、是否超声辐射、溶剂种类等. 为了尽快地实现对反应条件的优化, 实验以脱氢乙酸和苯胺反应为例, 选取反应物物质的量比为 1:1, 反应时间为 2.5 h, 溶剂为乙醇, 主要考察催化剂种类、催化剂用量、反应温度、是否超声辐射对合成 Schiff 碱类衍生物收率的影响.

首先, 考察催化剂种类对反应收率的影响. 分别以 10 mol% 离子液体 [HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄, [HMIM]-

HSO₄, [BMIM]Cl 和 [BMIM]BF₄ 为催化剂, 在超声波辐射下进行反应, 其实验结果见表 1. 离子液体 [HSO₃-(CH₂)₄MIM]HSO₄ 催化的反应效果最好, 收率最高 (82%). 离子液体 [HMIM]HSO₄ 和 [BMIM]BF₄ 催化的反应收率为 77%, 而离子液体 [BMIM]Cl 催化的效率较低 (74%). 从表 1 中可以看出, 在无催化剂作用下, 反应收率较低 (65% 和 20%). 上述实验结果表明, 离子液体 [HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄ 为最佳催化剂.

接着为了进一步提高产率, 考察了超声波辐射条件下, 反应温度对反应收率的影响. 分别在 30, 40 和 50 °C 下进行反应, 实验结果见表 1. 从表 1 中可以看出, 当反应温度为 30 °C 时, 反应收率显著降低. 随着反应温度的升高, 产率也会相应的升高, 但过高温对产率的升高影响不是很大. 因此选择 40 °C 为最佳反应温度.

最后考察了超声波辐射对反应的影响, 从表 1 中可以看出, 在机械搅拌条件下, 产物的产率为 64%, 而在超声波辐射条件下产物的产率有很大的提高, 这说明超声辐射对该反应具有显著的促进作用. 超声波对该反应的促进作用一般认为是由超声空化现象引起的, 即在液体介质中微泡的形成和破裂及伴随能量的释放.

综上所述, 优化的反应条件是: 在超声辐射下采用乙醇为反应溶剂, 10 mol% 的离子液体 [HSO₃(CH₂)₄-MIM]HSO₄ 作为催化剂, 反应原料物质的量比为 1:1, 反应温度为 40 °C.

为了考察反应底物对该反应的普适性, 我们选择了不同取代的芳香胺以及脂肪胺与脱氢醋酸进行反应. 从表 2 可以看出, 在最佳反应条件下, 各种芳香胺类取代基对反应时间和产物的收率都有所影响, 其中反应物为苄胺 (1f)、苯胺 (1a) 和对氯苯胺 (1b) 的反应时间略长而且收率不是很高, 对甲氧基苯胺为反应物对应的产物 (3d) 的收率最高, 对甲基苯胺对应产物 (3e) 的收率次之. 这主要是与苯环上取代基的供电子能力有关, 取代基的供

表 1 不同实验条件下 3-[1-(苯基)乙基]-4-羟基-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (3a) 的合成^a

Table 1 Synthesis of 4-hydroxy-6-methyl-[(1-phenylimino)ethyl]-2H-pyran-2-one under different condition

序号	催化剂	催化剂用量/mol%	实验方法	温度/°C	时间/h	产率 ^b /%
1	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	10	超声辐射	40	2.5	82
2	[HMIM]HSO ₄	10	超声辐射	40	2.5	77
3	[BMIM]Cl	10	超声辐射	40	2.5	74
4	[BMIM]BF ₄	10	超声辐射	40	2.5	77
5	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	10	超声辐射	30	2.5	65
6	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	10	超声辐射	50	2.5	81
7	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	0	机械搅拌	40	2.5	20
8	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	0	超声辐射	40	2.5	65
9	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	10	机械搅拌	40	2.5	64
10	[HSO ₃ (CH ₂) ₄ MIM]HSO ₄	0	微波	—	0.1	70 ^[6]
11	NEt ₃	2800	回流	101	16	79 ^[4]

^a 脱氢乙酸: 苯胺 = 5.0 mmol : 5.0 mmol, 超声辐射功率为 250 W, 辐射频率为 40 kHz. ^b 分离产率.

表 2 Schiff 碱类衍生物 **3a~3l** 的合成^a
Table 2 Synthesis of Schiff base derivatives **3a~3l**

序号	R	产物	反应时间/h	产率 ^b /%	熔点/℃	
					实验值	文献值
1	C ₆ H ₅	3a	2.5	82	126~127	127~128 ^[4]
2	4-ClC ₆ H ₄	3b	4	78	143~145	140 ^[5]
3	2-ClC ₆ H ₄	3c	3	43	160~161	158~160 ^[5]
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3d	2	93	171~174	174~175 ^[5]
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3e	2	86	151~152	154~156 ^[5]
6	C ₆ H ₅ CH ₂	3f	0.75	85	76~79	79~81 ^[5]
7	3-ClC ₆ H ₄	3g	4	74	116~117	118 ^[5]
8	2-CH ₃ C ₆ H ₄	3h	2.5	69	166~167	—
9	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3i	2.5	82	117~119	—
10	1-Naphthyl	3j	4	74	166~169	—
11	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	3k	0.67	80	—	—
12	c-C ₆ H ₁₂	3l	1.5	70	103~105	—

^a 优化条件, 即脱氢乙酸: 胺类 = 5.0 mmol : 5.0 mmol, 超声辐射功率为 250 W, 辐射频率为 40 kHz, 溶剂为乙醇, 催化剂为离子液体 [HSO₃(CH₂)₄MIM]HSO₄, 催化剂用量为 10 mol%, 反应温度为 40 °C. ^b 分离产率.

电子能力越强, 氨基的电子云密度越大, 越容易发生反应, 即反应时间越短, 反应收率越高. 相反苯环上连接的取代基是吸电子基, 越不容易发生反应, 反应时间相应增加, 收率有所降低.

从表 2 数据还可以看出, 对氯苯胺对应产物(**3b**)的收率高于间氯苯胺对应产物(**3g**)的收率, 远高于邻氯苯胺对应产物(**3c**)的收率, 并且对甲苯胺对应产物(**3e**)的收率高于间甲苯胺(**3i**), 远高于邻甲苯胺(**3h**); 这说明反应的难易程度不但与苯环上所连基团的供电能力有关, 而且还与取代基与胺基所形成的空间位阻有一定的关系, 其中邻位取代基的阻碍作用大于间位取代基, 并且远大于对位取代基.

表 2 的数据也表明, 脂肪胺与脱氢醋酸反应时, 在相对较短的时间内, 也能够得到较理想的收率(**3k**, **3l**), 这主要是由于脂肪胺上的氨基电子云密度大, 较容易发生反应.

2.2 催化剂的回收利用

在最优的反应条件下, 以苯胺为模板, 考察了催化剂的循环使用性能, 催化剂重复使用结果见图 1.

由图 1 可知, 回收后的催化剂可以循环使用 4 次, 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.

2.3 可能的反应机理

最后, 本文还对反应可能存在的机理进行了探讨, 首先是酸性离子液体阳离子的磺酸基提供 H⁺活化脱氢醋酸的羰基氧原子, 然后是取代苯胺进攻羰基碳原子, 生成中间体 **I**, 接着酸性离子液体阳离子的磺酸基提供的 H⁺和中间体 **I** 的羟基结合, 脱去一分子的水, 得到最终产物 **II** (Scheme 1).

图 1 催化剂循环使用性能

Figure 1 Reusabilities of the catalysis

Scheme 1

3 结论

总之, 在超声波辐射下, 以离子液体 $[\text{HSO}_3(\text{CH}_2)_4\text{-MIM}]\text{HSO}_4$ 作为催化剂, 乙醇作溶剂, 胺类和脱氢乙酸的二组分缩合反应合成了一系列 4-羟基-6-甲基-[1-(苯基亚氨基)乙基]-2*H*-吡喃-2-酮衍生物. 该合成方法反应时间短、产率高、反应条件温和、操作简单, 且催化剂可回收重复使用、对环境友好, 为 4-羟基-6-甲基-[1-(苯基亚氨基)乙基]-2*H*-吡喃-2-酮衍生物的合成提供了一种简便有效的方法.

References

- [1] Takafumi, U.; Norihiko, Y.; Masaki, U.; Toshitaka, M.; Yuichi, T.; Masako, Y. *Proc. Natl. Sci.* **2006**, *103*, 9416.
- [2] DeSantis, H. G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C.-H.; Wilson, I. A. *Science* **2001**, *294*, 369.
- [3] Raman, N.; Kulandaisamy, A.; Thangaraja, C.; Jeyasubramanian, K. *Transition Met. Chem.* **2003**, *28*, 29.
- [4] Dias, L. C.; Demuner, A. J.; Valente, V. M. M.; Barbosa, L. C. A.; Martins, F. T.; Doriguetto, A. C.; Ellena, J. J. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 1399.
- [5] Wang, H.; Zou, Y.; Zhao, X.; Shi, D. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 1048.
- [6] Chetan, P. P.; Gurubasavrajswamy, P. M.; Rishikesh, V. A.; Divakar, G. *Int. J. Drug Des. Discovery* **2011**, *2*, 483.
- [7] Feng, R.; Zhao, Y. Y.; Bao, C. G. *Ultrason. Sonochem.* **1997**, *4*, 183.
- [8] Mikkol, J. P.; Salmi, T. *Catal. Today* **2001**, *64*, 271.
- [9] Ambulgekar, G. V.; Bhanage, B. M.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2483.
- [10] Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
- [11] Reddy, P. S.; Kanjilal, S.; Sunitha, S.; Prasad, R. B. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8807.
- [12] Burrell, A. K.; Sesto, R. E. D.; Baker, S. N.; McCleskey, T. M.; Baker, G. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 449.
- [13] Xia, M.; Lu, Y.-D. *Mol. Catal. A: Chem* **2007**, *265*, 205.
- [14] Yoshizawa, M.; Hirao, M.; Ito-Akita, K.; Ohno, H. **2001**, *11*, 1057.
- [15] Mo, Y. M.; Zang, H. J.; Cheng, B. W. *International Conference on Mechanic Automation and Control Engineering (MACE)*, IEEE XPLORE, Wuhan, **2010**, p. 1988.
- [16] Zhou, X. P.; Wang, Y. L.; Meng, F. W.; Fan, X. M.; Qin, S. B. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 607.
- [17] Hasan, M.; Kozhevnikov, I. V.; Siddiqui, M. R. H.; Winterton, N. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5637.

(Zhao, X.)