功能化离子液体在 Knoevenagel 缩合中的研究进展

侯海亮^a 李志峰^a 应安国^{*,b} 许松林^{*,a}^(a) 天津大学化工学院 天津 300072)^(b) 台州学院医药化工学院 台州 318000)

摘要 离子液体具备熔点低、不可燃性、热稳定性好、溶解性好、可设计性及可重复利用性等一系列优点,因此常以催化剂、溶剂的形式应用于有机合成领域中.从离子液体阳离子电荷中心所在位置的不同出发,分别介绍了近年来非环类、环类及负载型功能化离子液体在 Knoevenagel 缩合反应中的应用进展,并对功能化离子液体的结构特点、催化活性及某些催化剂可能的催化机理等方面展开了论述.

关键词 功能化离子液体;非环类;环类;负载;Knoevenagel 缩合

Application of Task-Specific Ionic liquids to Knoevenagel Condensation

Hou, Hailiang^a Li, Zhifeng^a Ying, Anguo^{*,b} Xu, Songlin^{*,a}^(a) School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)^(b) School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000)

Abstract Ionic liquids (ILs) have been widely used as catalysts and/or reaction solutions in organic synthesis due to their low melting point, non-flammability, nice thermo stability, good solubility, strong design ability and good recyclability. Herein, according to the location of the cationic sites, the recent advances in the application of noncyclic, cyclic and supported ILs in Knoevenagel condensation are reviewed. Moreover, the structure, catalytic activity and probable reaction mechanism of ILs are also fully discussed.

Keywords task-specific ionic liquids; noncyclic; cyclic; supported; Knoevenagel condensation

离子液体(ionic liquid, ILs)是全部由阴阳离子对组成的液态盐.有机合成中常用的离子液体一般为室温或者室温附近下的液态盐,又称室温离子液体(room temperature ionic liquid, RTILs),一般由有机阳离子与有机或无机阴离子构成,代表性阳离子有咪唑鎓、季铵基、吡啶鎓、哌啶鎓,阴离子包括卤素离子、氢氧根、 HSO_4^- 、 NTf_2^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- ^[1].由于其为液态离子状态,与传统有机溶剂相比,它具有熔点低、几乎无蒸汽压、热稳定性好、液程宽、电化学窗口较宽及溶解性强等优点^[2],现已广泛应用于有机催化^[3]、染料分子合成^[4]、有机反应介质^[5]、电化学^[6]、萃取分离^[7]、气体吸附^[8]、材料学^[9]等领域.随着科学技术的不断发展与对离子液体研究的不断深入,人们通过改变其阴阳离子的结构得到了性质

不同的功能化离子液体^[10].

Knoevenagel 缩合是醛羰基、酮羰基与活性亚甲基化合物之间进行的缩合反应,它是有机合成反应中形成碳碳双键的重要方法.此反应可合成医学、药学中极为重要的生物活性分子,例如抗菌抗癆活性分子^[11]、抗癌衍生物^[12]、抗疟疾药物^[13]等.同时它还可以用于制备极为重要的化学中间体,例如二茂铁炔基的电荷转移络合物衍生物^[14].

Knoevenagel 缩合最早采用弱碱作催化剂,例如胺^[15]、吡啶^[16],之后出现了 Al_2O_3 、硬硅钙石、 AlPO_4 - Al_2O_3 ^[17]、二维分子空间材料^[18]、三维石墨碳氮材料^[19]、氨基酸及改性氨基酸^[20]、金合欢天然提取物^[21]、煅烧蛋壳^[22]、镍纳米粒^[23]、聚乙二醇^[24]等催化剂,但这些催化

* E-mail: agying@tzc.edu.cn; slxu@tju.edu.cn

Received February 19, 2014; revised March 17, 2014; published online April 10, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21106090) and the Foundation of Low Carbon Fatty Amine Engineering Research Center of Zhejiang Province (No. 2012E10033).

国家自然科学基金(No. 21106090)和浙江省低碳脂肪胺工程研究中心(No. 2012E10033)资助项目.

剂在均相或者非均相催化体系中均存在缺点,如难以循环利用或后处理方法复杂.近年来,文献报道了应用离子液体作催化剂催化 Knoevenagel 缩合反应,它不仅克服了以上催化剂的缺点,且拥有绿色环保、反应活性高、产率较高等优点^[25].这使得离子液体催化剂成为催化 Knoevenagel 缩合反应研究的热门领域.经研究,亚甲基中心碳被催化剂碱性中心夺去质子的过程为离子液体催化 Knoevenagel 缩合反应时的限速步骤^[26];两性离子液体催化 Knoevenagel 缩合反应时,催化性能与其碱性位点和酸性位点的特征有关,控制催化 Knoevenagel 缩合反应的唯一因素是碱性位点和酸性位点之间的距离^[27].本文从阳离子中心存在的空间结构特点着手,就近年来无负载非环类、无负载环类及负载功能离子液体在 Knoevenagel 缩合反应中的应用展开评述.

1 非环类功能化离子液体

离子液体非环类阳离子的结构包括链烷醇铵类、季铵脂肪族类、胍类等.链烷醇胺类可吸收 CO_2 ^[28],该类催化剂可用于吸收 Knoevenagel 缩合反应中由于脱羧产生的 CO_2 ,以确保体系压力的平衡.而胍类离子液体除具有环保、可回收等特点之外^[29],独特的一个亚氨基和两个氨基三氮共面结构使其拥有良好的官能团兼容性和较宽的底物适用范围,并且还具有令人满意的化学选择性、区域选择性、立体选择性^[30].

Shaterian 小组^[31]应用乙醇胺的甲酸盐作为催化

Knoevenagel 缩合、Michael 加成、环化反应的催化剂,采用一锅法合成目标产物.该小组应用醛或者酮与丙二腈反应,得出离子液体 **1** 的催化性能要高于 MgO 、 Ni 纳米粒、多孔钙等催化剂的结论.接着他们同样以 **2** 为催化剂催化苯甲醛、丙二腈(过量 20%)与双甲酮或 4-羟基香豆素合成化合物 **2**, **3**,并推测了在弱碱环境下^[32]的催化反应机理(Scheme 1).并基于此机理,该实验组将苯甲醛改为靛红,按反应比例投料,反应中 TLC 检测,水洗,固体产物用乙醇重结晶纯化制得螺环化合物 **4**, **5**.该反应体系避免了昂贵催化剂的使用、收率较高(61%~96%)、底物范围广,并且在常温、无溶剂的条件下进行.值得一提的是,该合成方法绿色环保、简单可行,具有很大的工业化放大生产潜力.

Yue 小组^[33]采用经典合成路线^[34]合成了离子液体 **6**.其可催化一系列的芳醛与氰乙酸酯、丙二腈的 Knoevenagel 缩合反应.在无溶剂、室温的条件下反应 1 h, 5%的乙醇洗涤体系, 95%乙醇重结晶,以较高的收率(83%~97%)获得目标产物,并且离子液体重复使用 5 次未检测到活性损失(86%).该方法溶剂使用量相对较多,但是产物只有 *E* 型异构体,拥有很高的顺反异构选择性且操作简单,具有一定的工业化潜力.

Moriel 小组^[35]应用天然有机物(氢氧化胆碱和天然氨基酸)合成了新型室温离子液体 **7**,其合成路线(Eq. 1)绿色环保.该催化剂能在室温下形成胆碱阳离子与氨基

Scheme 1

酸阴离子, 他们认为氨基提供的电子对是促使反应进行的重要因素. 在室温无溶剂的条件下, 这个催化剂能很好地催化苯甲醛与氰乙酸乙酯间的 Knoevenagel 缩合反应, 生成 α,β -不饱和羰基化合物, 转化率高(57%~74%)、选择性好(100%). 但在催化苯甲醛与溴乙酸乙酯的反应时, 由于 Darzens 反应与 Knoevenagel 缩合反应竞争底物^[36], 使得发生 Knoevenagel 缩合反应的转化率与选择性降低.

Sharma 等^[37]采用三(2-羟乙基)醋酸铵(**8**)作为离子液体催化剂催化氰乙酸与芳香醛的反应, 以高产率(72%~87%)得到药物合成中药物中间体氨基丙烯酸(Scheme 2). 该催化剂具有以下优点, 使用 3 次活性不丢失; 在催化氰乙酸乙酯与芳香醛类的反应时不会产生脱羧反应; 可以作为活性较低的氰乙酸的活化剂, 使其活性显著提高. 不仅如此, 由于链烷醇胺类吸收 CO_2 的机理已相当成熟^[38], 离子液体 **8** 还可以作为 CO_2 的吸收剂, 用来吸收工业上氰乙酸或者丙二酸在参加 Knoevenagel 反应时由于脱羧反应产生的 CO_2 , 所以该生产路线的工业化潜力较大.

Paun 小组^[39]应用下列碱性离子液体 BILs **9**~**11** 进行 Knoevenagel 缩合的催化反应. 这种碱性功能化离

子液体在无溶剂的条件下可产生均相反应系统, 这种系统拥有很高的初始反应活性和总转化率. 但由于反应混合物的固化会导致产物与催化剂难于完全分离, 使得回收再利用受到阻碍.

Xin 等^[40]采用环胍类乳酸盐离子液体催化 Knoevenagel 缩合反应(Eq. 2). 胍 **12** 与乳酸在室温下反应 2 h, 真空蒸发过量反应物, 再用乙醇溶解残渣, 活性炭吸附、过滤, 真空蒸发溶剂后便得到无色功能化离子液体 **13**. 该催化剂简单、高效(90%~99%). 该反应拥有众多优点, 反应条件温和、操作过程简单、产物不需要进一步分离纯化、催化剂可重复使用数次而无活性损失, 但其制备过程较为复杂, 需要开发其他工艺路线以适应工业化环保低能的要求.

之后, 该小组^[41]又合成了一系列的胍类离子液体 (GILs), 并采用离子液体 **14** 进行催化查尔酮类与丙二

Scheme 2

腓、硝基乙烷等活性亚甲基类化合物之间的 Michael 加成、Knoevenagel 缩合、亲核环化的连串反应. 采用简单而有效的一锅法合成多取代间三联苯 **15**, **16**, 并推测了其反应机理(Scheme 3). 首先, 查尔酮与丙二腈发生加成反应; 随后, 查尔酮的羰基与丙二腈进行缩合; 然后离子液体夺取参与加成反应丙二腈或者硝基乙烷的氢, 促使环化、脱氧(或者亚硝酸)、重排反应的进行, 最终生成 **15**, **16**. 该反应拥有过程简单、条件温和($60\text{ }^{\circ}\text{C}$)、收率高($69\%\sim 89\%$)、溶剂可回收再利用的优点. 值得一提的是, 这个反应路线是合成苯骨架的有效途径之一.

2 环类功能化离子液体

催化 Knoevenagel 缩合反应的离子液体中常用阳离子中心为环类的结构包括咪唑类、DABCO (1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)、DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、*L*-脯氨酸等. 咪唑拥有氨基和亚氨基两种氮原子结构, 使其更容易连接不同的基团以显示出不同的活性, 例如若链接的乙二醇数目不同, 离子液体表现的表面特性不同^[42]. 双环 DABCO 不但可形成多种离子液体, 还可与金属离子形成高效催化交叉偶联反应的配位化合物^[43]. 据文献^[44]描述, 强碱性的 DBU 自身可夺取活性亚甲基的氢离子, 形成阴阳离子对, 促使反应高效进行, 且 DBU 形成的离子液体可作为质子转移试剂^[45]应用到有机合成领域中. 独特双官能团结构的 *L*-脯氨酸通过氢键作用能同时作为 Knoevenagel 反应中的质子供体和质子受体^[46], 除此之外它还能用于不对称催化合成^[47].

Eligeti 等^[48]采用 Knoevenagel 缩合/Michael 加成/

Knoevenagel 缩合/还原环化的合成路线合成了分子 **21** (Scheme 4). 该小组采用功能化离子液体 **17** 作为溶剂和催化剂, 以 **19** 为起始原料经过缩合-加成-缩合连串反应后形成 **20**, 再在 5 equiv. 的 SnCl_2 -**18** ($\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, $n(\text{18})=1\text{ mmol}$, 1 mL)催化下环化形成 **21**, 乙酸乙酯萃取、柱层析分离纯化得到目标产物. 值得一提的是, 两次 Knoevenagel 缩合反应的产率分别为 $85\%\sim 92\%$ 和 $80\%\sim 90\%$, 转化率均相当高. 这条合成路线还拥有反应条件温和、反应时间短、不需要其他添加物、催化剂可循环套用等许多优点. 另外, Brindaban 实验室^[49]也采用碱性离子液体 **17**, 在无其他溶剂、室温的情况下, 高效($78\%\sim 96\%$)催化 Knoevenagel 缩合反应, 进一步验证了该强碱性催化剂的产率高、催化时间短等众多优点.

Ye 课题组^[50]合成了包含 **22** 在内的一系列离子液体 (**22**~**28**), 该离子液体在室温下粘度比较低, 适用于作 Knoevenagel 缩合等反应的溶剂. 其活性强于 **23** 和 $[\text{bmim}]\text{BF}_4$, 可在 10 min 之内完成缩合反应, 且回收效果高于离子液体 $[\text{bmim}]\text{OH}$. 这种离子液体特别之处在于, 它不仅可应用于 Knoevenagel 缩合、Heck 反应和 Sonogashira 偶联反应, 还可作为稳定剂和还原剂与钯纳米粒形成 **22**/ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 体系, 该体系在溶于少量的吡啶或甲醇后可高效催化偶联反应, 从而避免了有毒铜试剂的使用^[51].

Verdia 等^[52]合成了离子液体 1,3-二甲基硫酸甲酯咪唑盐[MMIm][MSO₄] (**29**)。该离子液体在空气中暴露可吸收质量分数约为 2% 的水分。在无其他溶剂及催化剂的条件下,吸水后的离子液体在室温下可催化对位取代的苯甲醛与活性亚甲基的反应,并且反应 2~7 min 便可以较高收率获得 Knoevenagel 缩合产物。在环化邻羟基苯甲醛与活性亚甲基时,加入 *L*-脯氨酸作为辅助催化剂,在 90 °C 下反应能够获得很高产率(98%)的香豆素衍生物。Santamarta 小组^[53]也采用离子液体 **29**,以甘氨酸作为额外的催化剂催化 Knoevenagel 缩合反应。这个反应体系的反应温度低、操作简单、反应时间短。值得一提的是,这个催化剂溶剂的组合循环使用 15 次后,反应物的转化率仍在 93% 以上。循环次数较高将会使得这个催化剂在 Knoevenagel 缩合反应中拥有更加广泛的应用前景。

Dabiri 小组^[54]在报道了酸性催化剂 1-甲基咪唑三氟乙酸盐[Hmim]TFA (**30**)催化合成 1,8-二氧代十氢吡啶衍生物与 1,8-二氧代八氢杂蒽衍生物之后,又应用该催化剂催化 Friedlander 环化缩合反应与 Knoevenagel 缩合反应的连串反应^[55],一锅法制备 2-苯乙基喹啉的衍生物(**31**) (Eq. 3)。应用邻氨基甲酮类与甲基酮类合成苯乙基喹啉衍生物成本较低且催化效果较好(78%~87%),适合大规模生产。

聚乙二醇两相催化剂^[56]与有机液液两相催化剂^[57]已经应用到对水敏感的有机合成反应当中,但是这些催

化剂在反应系统都有相当大的损失。为避免这个缺点, Luo 等^[58]合成了聚乙二醇桥接的叔胺功能化离子液体 **32** (Scheme 5)。这种离子液体在 250 °C 以下不会分解变质,易溶于水或者极性大的有机溶剂(甲醇、乙醇、异丙醇等),不溶于极性小或者非极性的有机溶剂。因此,它可与环己烷/异丙醇混合溶剂组成温控可逆两相系统,即 **32**/CYH/IPA 系统,以实现多相催化的功能。在 **32**/CYH/IPA 系统中, Knoevenagel 缩合反应的产率可达 99%,并且其中的催化剂可重复使用 6 次而无明显活性损失。

Scheme 5

Xu 等^[59]合成了环保型 DABCO 碱性离子液体,其催化丙二腈与醛类的一系列 Knoevenagel 缩合反应时,在较短的反应时间内可以很高收率(90%~100%)获得目标产物。这个反应有众多优点,催化剂可重复使用 7 次而无活性丢失,循环使用性能强;反应在水中进行,反应操作简单且清洁环保;体系可在几分钟内固化,分离纯化过程简单;反应所得产物只有 *E* 型异构体,立体选择性十分强。但是因为氰乙酸乙酯的亚甲基活性比丙二腈的活性差,在催化其反应时需要在 100 °C 才能表现出很好的活性。

强碱性 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)自身具有夺取质子的能力, 容易与反应物形成离子对, 因此 DBU 能与很多酸形成离子液体^[60]. 我们课题组应用 DBU 与乳酸、醋酸反应分别合成了碱性离子液体催化剂 **33**^[61], **34**^[62], 解决了直接应用 DBU 作催化剂时重复使用效果差、需加入其他促进剂及溶剂等问题. 这两种催化剂均能够使反应条件变得温和、反应时间缩短, 并且 **33** 催化反应时转化率在 65%~95% 之间, **34** 催化反应时转化率在 63%~96% 之间, 转化率均相当高. 除此之外, 这两种离子液体均具有相当好的可重复使用性, **33** 循环使用 6 次后其产率仍不小于 80%, 而 **34** 循环使用 10 次后其产率不小于 90%. 特别指出的是, **33** 催化 Knoevenagel 缩合反应时立体选择性十分强, 产物只有 *E* 型异构体而没有 *Z* 型异构体及 Michael 加成产物, 使得分离过程更加简单.

2-吡喃酮衍生物与噻唑衍生物具有生物活性, 但由于没有合适的合成方法来合成这些物质, 使其对 HIV^[63] 等病毒的抑制性能无法确定. Yadav 等^[64]提出采用手性离子液体 **35** 催化合成 6-巯基吡喃酮并噻吩的衍生物. 这种离子液体在室温下催化 **36**、芳醛与 **37** 的 Knoevenagel 缩合、Michael 加成及成环反应的连串反应(Eq. 4), 生成非对映选择性的产物 6-巯基-2 硫代吡喃酮并[2,3-d]噻唑衍生物 **38**. 这种方法是合成药理学、农业化学重要中间体的一种简单、快速、高效的方法.

3 负载型功能化离子液体

在催化 Knoevenagel 缩合反应的离子液体时, 负载类型包括硅类(多为 SBA-15 与 MCM-41)、磁性纳米材料(γ -Fe₂O₃, Fe₃O₄)、其他非硅类聚合物等. SBA-15 与 MCM-41 均属于介孔分子筛, 不仅可作为有机合成的离子液体催化剂的负载, 还在化学分离、生物及纳米材料等领域^[65]有着广泛的应用前景. γ -Fe₂O₃, Fe₃O₄ 磁性纳米材料为刚刚发展的离子液体载体, 因其可以通过简单的磁倾析分离方法有效地分离催化剂^[66]而使得该类离子液体备受关注. 其他类聚合物负载例如聚乙烯吡啶, 聚 2-乙烯基吡啶离子液体可成为高度有序和稳定的对称和不对称的嵌段共聚物形成的胶束的有效成分^[67]; 聚 4-乙烯基吡啶二嵌段共聚物与离子液体可修饰纳米多孔二氧化钛的表面以改变其导电性等特性^[68]. 由此可见, 负载类离子液体不但具有单独离子液体不具备的易分离、应用广泛等特性, 有的负载与离子液体具有协同催化作用, 使包含 Knoevenagel 缩合反应在内的有机合成反应获得更加有效的催化效果.

Trilla 等^[69]基于模板溶胶-凝胶方法制备了混合二氧化硅材料负载的二氢咪唑鎓盐的离子液体催化剂 **39**. 这种材料在 100 °C、无溶剂的条件下对于某些 Knoevenagel 缩合反应是一种高活性、可回收型的催化剂. 这种固定相离子液体催化剂在连续使用五次之后, 与其他均相双咪唑鎓盐类的催化剂相比, 仍对 Knoevenagel 缩合反应具有很高的催化活性, 而且仍然比无功能化基团的 MCM-41 催化活性高出许多. 以上两点证明了, 在无机基质表面和二氢咪唑鎓盐中的活性位点之间具有一定程度的协同效应^[70]. 通过无溶剂的条件下对比不同有机比例负载离子液体的, 发现催化性能的主要影响因素是有机物的浓度而不是材料的空隙率. 倍半硅氧烷类催化剂是由双乙基硅氧烷的双咪唑鎓盐类溶胶凝胶法缩合而成的, 它的高效催化性能是由于其活性位点较多及同无机表面产生的协同作用所致.

Zhao 等^[71]将特定结构的碱性咪唑鎓盐通过嫁接的方式连接到介孔硅结构 SBA-15 或 MCM-41 上, 得到两种催化剂材料 **40**. 这些类型的材料在水中催化

Knoevenagel 缩合反应时, 碱性氨基官能团也参与了催化反应且材料具有很高的回收率. 除此之外, 这些材料负载的催化剂与纯离子液体、氨基功能化的介孔硅催化剂相比, 连续实验的活性较高、可重复使用性较好.

Jiang 小组^[72]应用有机硅与偏硅酸钠的共聚物使 SBA-15 负载上离子液体氯化 1-甲基-3-丙基咪唑盐 (ImCl), 制得空间结构类似于薄片型 SBA-15 负载离子液体的 X%-IS (X% 为有机硅与偏硅酸钠的物质的量之比). 因在 7.5%-IS 的短介观通道中传质速率非常高, 使其对于 Knoevenagel 缩合有着很好的催化活性. Liu 小组^[73]以氯化 1-甲基-3-丙基咪唑盐 (MPlmCl) 与氯化 1-丙基吡啶盐 (PPyCl) 为离子液体, 以 SBA-15 为负载合成了负载型非均相 Knoevenagel 缩合反应的催化剂. 值得一提的是, 这个催化剂不仅可以用于 Knoevenagel 缩合反应、环化加成、Biginelli 反应, 还可以用作过渡金属的载体.

Li 等^[74]合成了二氧化硅材料负载的离子液体 42, 该功能化离子液体由 41 与四乙氧基硅烷 (TEOS) 在酸性乙醇条件下合成 (Eq. 5). 42 为良好的 Knoevenagel 缩合催化剂, 可催化芳醛与一系列的活性亚甲基化合物之间的缩合, 并能以较高产率 (87.8%~97.6%) 获得相应产物. 因该催化剂能够很好地与产品分离, 故循环使用 3 次后催化效率仍在 93.8%. 反应无溶剂使得操作过程更加简化, 为 Knoevenagel 缩合中较为理想的催化剂. 但是这个催化剂在催化对甲氧基苯甲醛与氰乙酸乙酯的缩合反应时产率仅为 60.4%, 需要进一步的优化操作条

件或者结构, 进而使其更好的催化 Knoevenagel 缩合反应.

Parvin 等^[75]采用两性三嵌段共聚物 P123 (EO-20PO70EO20) 作为负载, 连接上 1-甲基-3-[(3-三乙氧硅基)-丙基]氯化咪唑鎓盐 (43) 生成负载型离子液体 44. 该催化剂可催化氰乙酸乙酯和取代芳环或者芳杂环的醛类的反应 (催化机理见 Scheme 6), 且可在不损失其催化活性和选择性的前提下实现催化剂的回收和重复使用. 除此之外, 此合成路线不但避免了昂贵且具有刺激性化学试剂的使用, 且在无溶剂的条件下短时间内就能以很高产率 (96%) 获得目标产物. 值得一提的是, 该负载型离子液体催化剂有 7.5% 表现出了最佳的催化活性, 可见其最佳活性部分相当高.

Zhang 等^[76]采用羟磷灰石密封的 γ -Fe₂O₃ 磁性功能化纳米粒与二乙基胺碱性离子液体反应形成了高效的磁性催化剂 45 (Scheme 7). 之后, 该小组^[77]又合成了脂肪侧链的磁性碱离子液体催化剂 46 (Scheme 8), 并且发

Scheme 6

现随着脂肪侧链的长度的增加催化活性将会降低. 这两种催化剂催化 Knoevenagel 反应时最高转化率可达 99%. 值得一提的是, 他们发现这种碱磁性离子液体的高效催化性能是由于羟基磷灰石(HAP)提供的碱性位点与碱性离子液体载体之间的协同激活作用引起的. 这种负载型离子液体催化剂可以用磁倾析的方法进行回收. 经测定, 此催化剂循环使用四次后其剩余量仍为 95%以上, 损失量极低.

Scheme 7

Scheme 8

Kalbas 等^[78]合成了碱性离子液体催化剂 **47** (Scheme 9), 该离子液体的负载为聚 4-乙烯基吡啶与二氧化硅材料 SBA-15 复合而成的新型高分子复合材料. 该离子液体可在水中催化芳香醛与氰乙酸乙酯的 Knoevenagel 缩合反应, 并以较高产率(84%~99%)转化为 α,β 不饱和羰基化合物. 他们指出, 在复合材料中的有机相、无机相均对催化剂的催化活性有着至关重要的影响. 该催化过程具有过程简单、反应迅速(5~30 min)、高产量、高化学选择性(100%)等优点. 但是, 该催化剂在催化对甲氧基苯甲醛与氰乙酸乙酯的反应时转化率仅为 70%; 催化温度为 95 °C, 耗热量较高. 这使得该催化剂的使用向工业化转变较难.

Scheme 9

2012 年, Boroujeni 与 Jafarinasab^[79]合作合成了 PS-[MeIm]Cl-XAlCl₃ (**48**). **48** 为 Lewis 酸性离子液体, 由改性聚对氯苯乙烯、甲基咪唑及 AlCl₃ 合成(Scheme 10). 该离子液体能在较短的催化时间内(0.7~1.2 h)催化一系列芳香醛、脂肪醛与氰乙酸乙酯之间的反应, 并能以较高收率(90%~97%)生成对应的缩合产物. 由于反应溶剂为乙醇, 用乙醇洗涤回收后的离子液体便可投入下次反应. 经测定, 该催化剂循环使用五次后催化效率仍在 93%. 值得一提的是, 该催化剂在催化对甲氧基苯甲醛与氰乙酸乙酯的反应时收率为 92%; 并且该催化过程在常温下进行, 这两大优点使得该催化剂能够在工业上得到广泛的应用.

Scheme 10

2013 年, Boroujeni 等^[80]合成了聚 4-乙烯基吡啶负载的离子液体[P₄VPy-BuSO₃H]Cl-X(AlCl₃) (**49**). 该催化剂拥有 Lewis 酸和质子酸两种位点, 并且可作为一种新型

高效的催化剂催化合成双香豆素(催化机理见 Scheme 11). 离子液体 **49** 上的 Lewis 酸和质子酸位点分别有 2.15, 0.9 g/mmol, 放置一年后 Lewis 酸位点仅降低 0.01 g/mmol. 该催化剂催化反应时反应时间短、产量高、操作简单, 且能以较高的收率(90%~96%)获得 Knoevenagel 缩合产物. 令人惊喜的是, 这种催化剂不但容易制备、收率高(93%), 且重复使用五次之后活性仍为原来活性的 90%. 不易变质、可循环使用且高效催化等特点使得这种催化剂将会在工业上倍受青睐.

4 结论与展望

综上所述, 功能化离子液体作为催化剂不仅具有反应时间短、催化效率高、选择性好、重复使用性好、无需其他有机溶剂及环保特性好等众多优点, 且具备均相催化、非均相催化双重性能, 因此已广泛应用于 Knoevenagel 缩合中. 应用情况表明, 作为催化剂或(和)反应介质, 各类离子液体均能成功促进 Knoevenagel 缩

合反应, 反应快, 收率高, 选择性好且催化剂回收后可多次重复使用. 然而, 大量的离子液体原料或成品的购进均需要很高的成本, 加之其理化性质的基础测试工作相对滞后, 使得离子液体催化剂由实验室阶段向大型化、工业化阶段转变速度较慢, 所以亟需开展离子液体毒性、理化性质研究等一系列工作, 加快对新型廉价离子液体的开发. 另外, 我们通过以上的催化机理可以看出, 提高离子液体碱性中心的电子云密度可提高速率控制步骤的反应速率, 以缩短反应时间; 增强两性离子液体催化剂中碱性位点和酸性位点之间的柔性可调节两者之间的距离, 以加宽底物适应范围. 除此之外, 还要继续探寻更多的无机基质表面与离子液体之间的协同作用机制, 以指导合成新的负载型离子液体催化剂, 使其在保留离子液体的优异特性之上, 进一步提高催化效果、拓展应用范围. 我们坚信, 离子液体在有机合成中的应用前景将会更加美好.

Scheme 11

References

- [1] (a) Tseng, M.-C.; Liang, Y.-M.; Chu, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6131.
(b) Khan, F. A.; Dash, J.; Satapathy, R.; Upadhyay, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3055.
(c) Zang, H.-J.; Zhang, Y.; Cheng, B.-W.; Zhang, W.-W.; Xu, X.-L.; Ren, Y.-L. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 362.
- [2] Twu, P.; Zhao, Q.; Pitner, W. R.; Acree Jr., W. E.; Baker, G. A.; Anderson, J. L. *J. Chromatogr. A* **2011**, 1218, 5311.
- [3] (a) Primerano, P.; Cordaro, M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4061.
(b) Wang, Y.-Y.; Wu, Y.-T.; Wang, Y.; Dai, L.-Y. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 1709.
- [4] (a) Valizadeh, H.; Shomali, A. *Dyes Pigm.* **2012**, 92, 1138.
(b) Wang, J.-W.; Li, Y.; Xu, Y.-L.; Shen, K.-H. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1278 (in Chinese).
(王纪伟, 李莹, 徐艳玲, 李杨, 申凯华, 化学学报, **2012**, 70, 1278.)
- [5] (a) Wang, Y.; Shang, Z.-C.; Wu, T.-X.; Fan, J.-C.; Chen, X. *J. Mol. Catal. A, Chem.* **2006**, 253, 212.
(b) Yi, F.-P.; Zhang, X.; Sun, H.-Y.; Chen, S.-H. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70(6), 741 (in Chinese).
(易封萍, 张旋, 孙海洋, 陈世洪, 化学学报, **2012**, 70(6), 741.)
- [6] Shvartsev, B.; Cohn, G.; Shasha, H.; Eichel, R. A.; Ein-Eli, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 17837.
- [7] Chen, J.; Cao, J.; Gao, W.; Qi, L.-W.; Li, P. *Analyst* **2013**, 138, 5933.

- [8] (a) Romanos, G. E.; Zubeir, L. F.; Likodimos, V.; Falaras, P.; Kroon, M. C.; Iliev, B.; Adamova, G.; Schubert, T. J. S. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 12234.
(b) Fu, G.-H.; Lv, G.-X.; Ma, J.-T. *J. Mol. Catal. (China)* **2013**, *27*(3), 219 (in Chinese).
(付格红, 吕功煊, 马建泰, 分子催化, **2013**, *27*(3), 219.)
- [9] Ahmed, E.; Breternitz, J.; Groh, M. F.; Ruck, M. *Cryst. Eng. Commun.* **2012**, *14*, 4874.
- [10] Mohapatra, P. K.; Sengupta, A.; Iqbal, M.; Huskens, J.; Verboom, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3230.
- [11] Maragani, R.; Jadhav, T.; Mobin, S. M.; Misra, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7302.
- [12] Patel, R. V.; Kumari, P.; Rajani, D. P.; Chikhalia, K. H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 195.
- [13] Al-Tel, T. H.; Semreena, M. H.; Voelter, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5375.
- [14] Sharma, N.; Mohanakrishnan, D.; Shard, A.; Sharma, A.; Sinha, S. A. K.; Sahal, D. J. *Med. Chem.* **2012**, *55*, 297.
- [15] Voigt, B.; Matviitsuk, A.; Mahrwald, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4302.
- [16] Yi, W.-B.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1291.
- [17] (a) Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4927.
(b) Chalais, S.; Laszlo, P.; Mathy, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4453.
(c) Cabello, J. A.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Luna, D.; Marinas, J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5195.
- [18] Chen, J.-M.; Yao, K.; Shangguan, W.-F.; Yuan, J. *Langmuir* **2009**, *25*(10), 5993.
- [19] (a) Xu, J.; Shen, K.; Xue, B.; Li, Y.-X.; Cao, Y. *Catal. Lett.* **2013**, *143*, 600.
(b) Tan, B.; Xu, J.; Xue, B.; Liu, P.; Li, Y.-X. *Chem. Bull.* **2013**, *76*, 150 (in Chinese).
(檀波, 许杰, 薛冰, 刘平, 李永昕, 化学通报, **2013**, *76*, 150.)
- [20] (a) Stacey, J. M.; Dicks, A. P.; Goodwin, A. A.; Rush, B. M.; Nigam, M. J. *Chem. Educ.* **2013**, *90*, 1067.
(b) Le, W.-J.; Lu, H.-F.; Zhou, J.-T.; Cheng, H.-L.; Gao, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5370.
- [21] Chavan, H. V.; Bandgar, B. P. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 929.
- [22] Sureshpatil; Jadhav, S.; Deshmukh, M. B. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 851.
- [23] Khurana, J. M.; Vij, K. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2294.
- [24] Siddiqui, Z. N.; Khan, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3759.
- [25] Suresh; Sandhu, J. S. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 289.
- [26] Boronat, M.; Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Monton, R.; Sabater, M. J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1221.
- [27] Corma, A.; Boronat, M.; Climent, M. J.; Iborra, S.; Monton, R.; Sabater, M. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 17255.
- [28] Jing, G.-H.; Zhou, L.-J.; Zhou, Z.-M. *Chem. Eng. J.* **2012**, *181*, 85.
- [29] Chavan, S. S.; Degani, M. S. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1693.
- [30] Dandia, A.; Jain, A. K.; Sharma, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5859.
- [31] Shaterian, H. R.; Arman, M.; Rigi, F. *J. Mol. Liq.* **2011**, *158*, 145.
- [32] Bicak, N. *J. Mol. Liq.* **2005**, *116*, 15.
- [33] Yue, C.-B.; Mao, A.-Q.; Wei, Y.-Y.; Lv, M.-J. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1571.
- [34] Hu, S.-Q.; Jiang, T.; Zhang, Z.-F.; Zhu, A.-L.; Han, B.-X.; Song, J.-L.; Xie, Y.; Li, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5613.
- [35] Moriel, P.; Garda-Suarez, E. J.; Martinez, M.; Garda, A. B.; Montes-Moran, M. A.; Calvino-Casilda, V.; Banares, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4877.
- [36] Zhang, S. J.; Yuan, X. L.; Chen, Y. H.; Zhang, Y. Q. *CN 1698929*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *145*, 295435].
- [37] Sharma, Y. O.; Degani, M. S. *Green Chem.* **2009**, *11*, 526.
- [38] Yuan, X.-L.; Zhang, S.-J.; Liu, J.; Lu, X.-M. *Fluid Phase Equilib.* **2007**, *257*, 195.
- [39] Paun, C.; Barklie, J.; Goodrich, P.; Gunaratne, H. Q. N.; McKeown, A.; Pavulescu, V. I.; Hardacre, C. *J. Mol. Catal. A, Chem.* **2007**, *269*, 64.
- [40] Xin, X.; Guo, X.; Duan, H.-F.; Lin, Y.-J.; Sun, H. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 115.
- [41] Xin, X.; Wang, Y.; Xu, W.; Lin, Y.-J.; Duan, H.-F.; Dong, D.-W. *Green Chem.* **2010**, *12*, 893.
- [42] Kolbeck, C.; Killian, M.; Maier, F.; Paape, N.; Wasserscheid, P.; Steinruck, H. P. *Langmuir* **2008**, *24*, 9500.
- [43] Li, J.-H.; Li, J.-L.; Wang, D.-P.; Pi, S.-F.; Xie, Y.-X.; Zhang, M.-B.; Hu, X.-C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053.
- [44] Karabudak, E.; Mojet, B. L.; Schlautmann, S.; Mul, G.; Gardeniers, H. J. G. E. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 3132.
- [45] Soloshonok, V. A.; Hironari, O.; Manab, Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 924.
- [46] Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1946.
- [47] Baumann, T.; Vogt, H.; Brase, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 266.
- [48] Eligeti, R.; Samala, R.; Atthunuri, S. R. R.; Kundur, G. R.; Modugu, N. R. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 833.
- [49] Ranu, B. C.; Jana, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3767.
- [50] Ye, C.-F.; Xiao, J.-C.; Twamley, B.; La Londe, A. D.; Norton, M. G.; Shreeve, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5095.
- [51] Ljungdahl, T. G.; Martensson, J. *Abstracts of Papers, 229th ACS National Meeting*, San Diego, CA, USA, March 13~17, **2005**.
- [52] Verdia, P.; Santamarta, F.; Tojo, E. *Molecules* **2011**, *16*, 4379.
- [53] Santamarta, F.; Verdia, P.; Tojo, E. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1779.
- [54] Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Arzroomchilar, E. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 939.
- [55] Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheh, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5366.
- [56] Vollmer, C.; Redel, E.; Abu-Shandi, K.; Thomann, R.; Manyar, H.; Hardacre, C.; Janiak, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3849.
- [57] Yang, Y.-C.; Jiang, J.-Y.; Wang, Y.-H.; Liu, C.; Jin, Z.-L. *J. Mol. Catal. A, Chem.* **2007**, *261*, 288.
- [58] Luo, J.; Xin, T.-T.; Wang, Y.-L. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 269.
- [59] Xu, D.-Z.; Liu, Y.-J.; Shi, S.; Wang, Y.-M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 514.
- [60] (a) Miran, M. S.; Kinoshita, H.; Yasuda, T.; Susanz, M. A. B. H.; Watanabe, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 5178.
(b) Anugwom, I.; Maki-Arvela, P.; Virtanen, P.; Willfor, S.; Damin, P.; Hedenstrom, M.; Mikkola, J. P. *Holzforchung* **2012**, *66*, 809.
- [61] Ying, A.-G.; Liu, L.; Wu, G.-F.; Chen, X.-Z.; Ye, W.-D.; Chen, J.-H.; Zhang, K.-Y. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2009**, *25*, 876.
- [62] Ying, A.-G.; Wang, L.-M.; Wang, L.-L.; Chen, X.-Z.; Ye, W.-D. *J. Chem. Res.* **2010**, *1*, 30.
- [63] (a) Ibrahim, S.; Sauve, G.; Yelle, J.; Essassi, E. M. C. *R. Chimie* **2005**, *8*, 75.
(b) Chen, H.; Bai, J.; Jiao, L.-L.; Guo, Z.-H.; Yin, Q.-M.; Li, X.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3980.
- [64] Yadav, L. D. S.; Yadav, B. S.; Rai, V. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1315.
- [65] (a) Wang, X.-X.; Ma, X.-L.; Schwartz, V.; Clark, J. C.; Overbury, S. H.; Zhao, S.-Q.; Xu, X.-C.; Song, C.-S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 148.
(b) Cai, Y.-Y.; Li, H.; Du, B.; Yang, M.-H.; Li, Y.; Wu, D.; Zhao, Y.-F.; Dai, Y. X.; Wei, Q. *Biomaterials* **2011**, *32*, 2117.

- (c) Anunziata, O. A.; Martinez, M. L.; Beltramone, A. R. *Materials* **2009**, *2*, 1508.
- [66] Wu, L. I.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2915.
- [67] Choi, H.; Cho, H.; Song, S.; Suh, H.; Park, S.; Kim, J. Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 15309.
- [68] Lu, H.; Lee, D. H.; Russell, T. P. *Langmuir* **2010**, *26*, 17126.
- [69] Trilla, M.; Pleixats, R.; Man, M. W. C.; Bied, B. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1815.
- [70] Notestein, J. M.; Prof, A. K. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3954.
- [71] Zhao, H.-H.; Yu, N.-Y.; Ding, Y.; Tan, R.; Liu, C.; Yin, D.-H.; Qiu, H.-Y.; Yin, D.-L. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *136*, 10.
- [72] Jiang, N.-Z.; Jin, H.; Mo, Y.-H.; Prasetyanto, E. A.; Park, S. E. *Microporous Mesoporous Mater.* **2011**, *141*, 16.
- [73] Liu, Y.; Peng, J.-J.; Zhai, S.-R.; Li, J.-Y.; Mao, J.-J.; Li, M.-J.; Qiu, H.-Y.; Lai, G.-Q. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *29*, 47.
- [74] Li, J.-Y.; Peng, J.-J.; Qiu, H.-Y.; Jiang, J.-X.; Wu, J.-R.; Ni, Y.; Lai, G.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 483 (in Chinese). (厉嘉云, 彭家建, 邱化玉, 蒋剑雄, 邬继荣, 倪勇, 来国桥, 有机化学, **2007**, *27*, 483.)
- [75] Parvin, M. N.; Jin, H.; Ansar, M. B.; Oh, S. M.; Park, S. E. *Appl. Catal., A* **2012**, *413*, 205.
- [76] Zhang, Y.; Xia, C. G. *Appl. Catal., A* **2009**, *366*, 141.
- [77] Zhang, Y.; Zhao, Y.-W.; Xia, C.-G. *J. Mol. Catal. A, Chem.* **2009**, *306*, 107.
- [78] Kalbasi, R. J.; Kolahdoozan, M.; Massah, A.; Shahabian, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2618.
- [79] Boroujeni, K. P.; Jafarinasab, M. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1067.
- [80] Boroujeni, K. P.; Ghasemi, P. *Catal. Commun.* **2013**, *37*, 50.

(Zhao, C.)