锌-脯氨酸复合物催化的水相 Knoevenagel 缩合

颜世强^{a,b} 郭伟^b 王文笙^b 张伟^{*,a}

(^a 复旦大学药学院 上海 201203)

(^b 山东达因海洋生物制药股份有限公司 威海 264300)

摘要 报道了锌-脯氨酸复合物催化下的水相 Knoevenagel 缩合反应. 17 种芳香醛以及 2 种脂肪环酮与丙二腈在 80 °C 下反应 5~10 min, 能够以 84%~99% 的收率得到相应的 Knoevenagel 缩合产物. 催化剂回收重复使用 10 次, 其催化活性不受影响.

关键词 Knoevenagel 缩合; 水相反应; 锌-脯氨酸复合物; 环境友好

Zinc-Proline Complex Catalyzed Knoevenagel Condensation in Water

Yan, Shiqiang^{a,b} Guo, Wei^b Wang, Wensheng^b Zhang, Wei^{*,a}

(^a School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

(^b Shandong Dyne Marine Biopharmaceutical Co., Ltd., Weihai 264300)

Abstract Zinc-proline complex catalyzed Knoevenagel condensation in water was reported. Seventeen aldehydes and two ketones were investigated, which coupled with malononitrile smoothly affording desired Knoevenagel condensation products in 5~10 min at 80 °C in the yields of 84%~99%. The catalyst can be recovered and reused for ten cycles without loss of activity.

Keywords Knoevenagel condensation; aqueous media; zinc-proline complex; environmentally benign

Knoevenagel 缩合反应是一种实用而有效的构建碳碳双键的重要反应类型, 已被广泛应用于农用化学品、先进材料以及药物关键中间体的制备^[1]. 通常情况下, Knoevenagel 缩合反应是在有机溶剂中, 以路易斯酸或弱碱(如胺)为催化剂发生的均相反应. 在过去的几十年里, 伴随着绿色健康可持续发展理念在化学领域的日趋深入, Knoevenagel 缩合反应在这一方面也有了较大改进^[2]. 例如, 超声或微波促进的 Knoevenagel 缩合反应已有文献报道^[3]; 采用离子液体或水等绿色溶剂作为反应介质, 甚至无溶剂 Knoevenagel 缩合也已出现^[4]; 同时, 新型催化剂如超级碱、金属有机骨架以及酶等^[5]也被应用于该反应(图 1). 虽然文献报道的 Knoevenagel 缩合反应方法很多, 但是, 在这些方法中仍会不同程度地受到反应条件苛刻、反应时间较长、工艺繁琐、催化剂不可回收再利用等诸多因素的制约.

锌-*L*-脯氨酸复合物(Zn[*L*-Pro]₂)最初由 Darbre 及其合作者^[6]制备并应用于 aldol 反应, 由于该催化剂易于制备、可生物降解、无毒性, 同时易溶于水但不溶于大多数有机溶剂, 便于产物提取分离, 催化剂回收效率高等特性, 近年来在有机合成方面得到广泛应用^[7]. 最近, Kidwai 等^[8]报道了 Zn[*L*-Pro]₂ 催化芳香醛或脂肪醛与 5,5,-二甲基-1,3-环己二酮反应制备氧杂蒽二酮类化合物; Siddiqui 及其合作者^[9]报道了 Zn[*L*-Pro]₂ 催化 1-苯基-3-甲基-4-醛基-5-氯吡唑与不同环状活性亚甲基化合物反应合成具有抗菌活性的化合物.

随着社会的不断发展, 绿色环保以及可持续发展理念逐渐得到人们的认可, 发展对环境友好的“绿色”化学是化学研究的一个重要方向. 与传统溶剂相比, 水作为一种安全廉价、无毒无害、蕴藏丰富的反应介质用来替代毒性大、易挥发的有机反应溶剂, 符合当前所倡导

* Corresponding author. E-mail: zhangw416@fudan.edu.cn

Received December 26, 2018; revised January 16, 2019; published online January 31, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81573340) and the Special Projects for Independent Innovation and Achievement Transformation of Shandong Province (No. 2015ZDXX0302A02).

国家自然科学基金(No. 81573340)及山东省自主创新及成果转化专项(No. 2015ZDXX0302A02)资助项目.

的“绿色”化学和低碳可持续发展的理念. 近年来水作为有机反应溶剂的研究逐渐增多, 有关水相合成的文献报道大量涌现^[10]. 一直以来, 我们致力于环境友好型化学合成方法学的研究^[11], 在此报道一种 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 催化的水相 Knoevenagel 缩合反应. 芳香醛及脂肪环酮与丙二腈在此催化体系下, 反应时间非常短(通常为 5~10 min), 后处理简单, 反应结束后自然冷却, 过滤水洗即可得到相应的 Knoevenagel 缩合产物. 此外, 该催化剂可以回收重复使用, 即使经过 10 次循环使用, 仍然保持较高的催化活性.

图 1 改进的 Knoevenagel 缩合

Figure 1 Modified Knoevenagel condensation

1 结果与讨论

采用对甲氧基苯甲醛(**1a**)与丙二腈(**2**)作为模型反应来进行 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 催化的水相 Knoevenagel 缩合反应条件的优化. 首先, 考察了反应温度对该催化体系的影响: 40 °C 下在 2.0 mol% 催化剂的存在下能够以 56% 的产率得到相应的缩合产物(**3a**) (Table 1, Entry 1); 升高反应温度至 60 °C 及 80 °C, 则反应产率分别提高到 76% 和 98% (Table 1, Entries 2~3). 其次, 考察了催化剂用量对该催化体系的影响: 减少催化剂 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 的用量至 0.2 mol%, 反应产率不受明显影响 (Table 1, Entries 4~6). 最后, 考察了不同催化剂对该催化体系的影响: 在无催化剂存在的条件下, 目标缩合产物的产率仅有 45% (Table 1, Entry 7); 其它催化剂, 如 *L*-脯氨酸以及氯化锌的催化效果较差 (Table 1, Entries 8~9).

在确定了最佳反应条件后, 对该催化体系的底物适用性进行了研究 (Table 2). 无论是苯甲醛(**1f**)还是苯环上含有供电子基团(**1a**~**1e**)或吸电子基团(**1g**~**1m**)的苯甲醛衍生物, 均能以较高的产率得到相应的缩合产物. 苯环上取代基的空间位阻对反应产率以及反应时间没有明显影响, 邻、间、对氟苯甲醛得到了几乎相同的实

表 1 反应条件优化

Table 1 Screening of optimal reaction conditions

Entry	Catalyst	Catalyst amount/mol%	Temp./°C	Yield ^b /%
1	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	2.0	40	56
2	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	2.0	60	76
3	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	2.0	80	98
4	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	1.0	80	97
5	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	0.5	80	99
6	$\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$	0.2	80	98
7	—	—	80	45
8	<i>L</i> -Pro	0.5	80	55
9	ZnCl_2	2.0	80	51

^a Reaction conditions: **1a** (5.0 mmol) and **2** (5.0 mmol), H_2O (5.0 mL). ^b Isolated yields based on **1a**.

验结果(**1k**~**1m**). 稠环芳醛[如 1-萘甲醛(**1n**)、9-蒽甲醛(**1o**)以及杂环芳醛[如呋喃甲醛(**1p**)、噻吩甲醛(**1q**)]同样适用于该催化体系. 除芳香醛外, 我们还对环己酮(**1r**)、环戊酮(**1s**)等脂肪环酮进行了考察, 令人欣喜的是, 在此催化体系下两者分别以 96% 和 94% 的产率得到其相应的缩合产物.

以对甲氧基苯甲醛以及 2-氟苯甲醛为例, 进行了催化剂 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 的重复再利用实验. 反应结束后, 过滤得到目标产物, 包含有催化剂的滤液转入下一个循环反应. 如图 2 所示, 该催化体系循环使用 10 次, 其催化效果未见明显变化.

2 结论

本文报道了一种简便有效的由芳香醛/脂肪环酮与丙二腈在 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 催化下制备 Knoevenagel 缩合产物新方法. 首先, 与多相催化体系相比, 该方法避免了复杂催化剂制备繁琐、反应时间长、反应收率低等常见问题; 其次, 与传统的均相催化体系相比, 该催化剂易于回收, 10 次循环使用后仍保持较高的催化活性; 最后, 采用纯水作为反应溶剂, 安全、经济、环保, 契合当前绿色健康可持续发展的要求. 总之, 我们发展的这种 Knoevenagel 缩合新方法, 操作简便、省时高效、绿色环保, 尤其适合当前巨大环保压力下的大规模工业化生产, 具有较好的应用前景.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用上海精密科学仪器有限公司制造 WRR 型熔点仪测定; 核磁共振波谱采用 Bruker VANCE-500 或

表 2 Zn[L-Pro]₂ 催化芳香醛/脂环酮与丙二腈的水相 Knoevenagel 缩合反应Table 2 Knoevenagel condensation between different aldehydes/ketones and malononitrile catalyzed by Zn[L-Pro]₂ in water

Entry	1	Substrates	Time/min	Yield/%
1	1a	4-Methoxybenzaldehyde	10	98
2	1b	3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyde	10	99
3	1c	3,4-Dimethoxybenzaldehyde	10	97
4	1d	4-(Dimethylamino) benzaldehyde	10	88
5	1e	4-Methylbenzaldehyde	10	98
6	1f	Benzaldehyde	10	90
7	1g	2-Chlorobenzaldehyde	10	97
8	1h	4-Chlorobenzaldehyde	5	96
9	1i	2-Nitrobenzaldehyde	5	92
10	1j	3-Nitrobenzaldehyde	10	94
11	1k	2-Fluorobenzaldehyde	10	99
12	1l	3-Fluorobenzaldehyde	10	98
13	1m	4-Fluorobenzaldehyde	10	97
14	1n	1-Naphthaldehyde	5	89
15	1o	9-Anthraldehyde	5	84
16	1p	Furfural	5	96
17	1q	2-Thienaldehyde	5	96
18	1r	Cyclohexanone	10	96 ^a
19	1s	Cyclopentanone	10	94 ^a

^a Colorless liquid. Purified by column chromatography on silica gel. 图 2 催化剂回收利用研究
Figure 2 Catalyst recycling studies

600 型核磁共振仪测定; 质谱采用 Agilent 1946B ESI-MS 型质谱仪测定; 薄层色谱(TLC)采用 HSGF₂₅₄(烟台化学工业研究所), 柱层析使用硅胶为 200~300 目(烟台化学工业研究所). 所用试剂为市售化学纯或分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 催化剂 Zn[L-Pro]₂ 的制备

按照文献[6]所述方法. 在 250 mL 圆底烧瓶中将 L-脯氨酸(2.50 g, 21.70 mmol)溶于甲醇(50 mL), 室温搅拌下滴加三乙胺(3.0 mL), 10 min 后加入乙酸锌(2.00 g, 10.85 mmol). 室温继续搅拌 45 min 后过滤, 真空干燥后

得 3.05 g 白色固体备用, 产率 94%. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ: 3.98 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.45~2.22 (m, 1H), 1.93 (s, 3H).

3.2.2 化合物 3 的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中将芳香醛/脂环酮(30 mmol)以及丙二腈(30 mmol)悬浮于水中(30 mL), 在 80 °C 剧烈搅拌下加入催化剂 Zn[L-Pro]₂ (0.06 mmol). TLC 检测, 反应结束后停止加热, 继续搅拌自然冷却至室温, 目标产物慢慢析出. 过滤, 滤饼用冷水(30 mL)洗涤以除尽残留的催化剂. 所得固体产物真空干燥后可直接用于核磁共振测试. 目标产物 **3r** 和 **3s** 为无色液体, 以 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=5:1 为洗脱剂采用硅胶柱层析纯化.

2-(4-甲氧基苯亚甲基)丙二腈(**3a**): 5.40 g 淡黄色固体, 产率 98%. m.p. 114~115 °C (文献值^[12] 113~115 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 164.98, 158.97, 133.59, 124.19, 115.29, 114.55, 113.47, 78.81, 55.94; ESI-MS m/z: 185.3 [M+H]⁺.

2-(3-甲氧基-4-羟基苯亚甲基)丙二腈(**3b**): 5.94 g 淡黄色固体, 产率 99%. m.p. 134~136 °C (文献值^[13]

135~137 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 159.36, 152.28, 147.20, 129.08, 124.13, 115.37, 114.51, 113.74, 110.63, 78.34, 56.36; ESI-MS m/z : 201.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)丙二腈(**3c**): 6.21 g 淡黄色固体, 产率 97%. m.p. 145~146 °C(文献值^[14] 145~146 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 159.17, 155.00, 149.67, 128.20, 124.38, 114.47, 113.64, 111.24, 111.01, 78.54, 56.38, 56.16; ESI-MS m/z : 215.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-[4-(二甲氨基)苯亚甲基]丙二腈(**3d**): 5.20 g 红色固体, 产率 88%. m.p. 180~181 °C(文献值^[14] 180~181 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 158.23, 154.37, 133.92, 119.51, 116.08, 115.02, 111.78, 72.26, 40.23; ESI-MS m/z : 198.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-甲基苯亚甲基)丙二腈(**3e**): 4.94 g 白色固体, 产率 98%. m.p. 138~139 °C(文献值^[13] 137~139 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 159.85, 146.50, 131.05, 130.52, 128.64, 114.14, 112.98, 81.47, 22.14; ESI-MS m/z : 169.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-苯亚甲基丙二腈(**3f**): 4.18 g 白色固体, 产率 90%. m.p. 80~81 °C(文献值^[12] 79~81 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.91 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65~7.62 (m, 1H), 7.56~7.53 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 160.03, 134.74, 131.09, 130.85, 129.77, 113.81, 112.66, 83.08; ESI-MS m/z : 155.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-氯苯亚甲基)丙二腈(**3g**): 5.50 g 白色固体, 产率 97%. m.p. 92~93 °C(文献值^[12] 92~93 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 156.13, 136.47, 135.14, 130.83, 129.63, 129.21, 127.91, 113.32, 112.02, 85.97; ESI-MS m/z : 189.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-氯苯亚甲基)丙二腈(**3h**): 5.43 g 白色固体, 产率 96%. m.p. 161~163 °C(文献值^[13] 160~162 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125

MHz) δ : 158.37, 141.30, 131.97, 130.23, 129.43, 113.56, 112.46, 83.57; ESI-MS m/z : 189.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-硝基苯亚甲基)丙二腈(**3i**): 5.48 g 红色固体, 产率 92%. m.p. 139~141 °C(文献值^[13] 137~139 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90~7.87 (m, 1H), 7.82~7.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 158.75, 147.00, 135.03, 133.53, 130.60, 126.85, 126.00, 112.32, 111.08, 88.79; ESI-MS m/z : 200.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(3-硝基苯亚甲基)丙二腈(**3j**): 5.62 g 黄色固体, 产率 94%. m.p. 104~105 °C(文献值^[12] 103~104 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81~7.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 157.02, 148.87, 134.88, 132.17, 131.13, 128.37, 125.73, 112.76, 111.75, 87.04; ESI-MS m/z : 200.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-氟苯亚甲基)丙二腈(**3k**): 5.09 g 白色固体, 产率 99%. m.p. 118~119 °C(文献值^[15] 118.4~118.8 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.31 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=9.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.48, 160.42, 151.39 (d, $J=8.0$ Hz), 136.85 (d, $J=9.4$ Hz), 128.69, 125.44 (d, $J=3.6$ Hz), 119.57 (d, $J=10.4$ Hz), 116.76, 116.58, 113.50, 112.34, 84.72; ESI-MS m/z : 173.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(3-氟苯亚甲基)丙二腈(**3l**): 5.04 g 白色固体, 产率 98%. m.p. 93~94 °C(文献值^[15] 93~93.4 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36~7.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.86, 161.87, 158.47 (d, $J=2.8$ Hz), 132.71 (d, $J=7.8$ Hz), 131.50 (d, $J=8.1$ Hz), 126.85 (d, $J=3.0$ Hz), 121.81, 121.64, 117.06, 116.88, 113.34, 112.17, 84.75; ESI-MS m/z : 173.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-氟苯亚甲基)丙二腈(**3m**): 5.00 g 白色固体, 产率 97%. m.p. 123~124 °C(文献值^[16] 122~124 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.98 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.28~7.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.30, 165.23, 158.39, 133.55 (d, $J=9.5$ Hz), 127.51 (d, $J=3.3$ Hz), 117.44, 117.26, 113.68, 112.62, 82.65; ESI-MS m/z : 173.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(1-萘亚甲基)丙二腈(**3n**): 5.46 g 黄色固体, 产率 89%. m.p. 173~175 °C(文献值^[17] 173~174 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97~7.95 (m, 2H),

7.71~7.60 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 157.80, 135.05, 133.70, 131.23, 129.58, 128.71, 128.65, 127.67, 127.43, 125.52, 122.43, 113.84, 112.62, 85.38; ESI-MS m/z : 205.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(9-蒽亚甲基)丙二腈(**3o**): 6.40 g 红色固体, 产率 84%. m.p. 205~208 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[18] 204~206 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69~7.66 (m, 2H), 7.60~7.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 160.71, 132.63, 131.06, 129.68, 129.25, 128.48, 126.20, 124.02, 123.54, 113.13, 111.51, 92.52; ESI-MS m/z : 255.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-呋喃亚甲基)丙二腈(**3p**): 4.16 g 红色固体, 产率 96%. m.p. 69~70 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[19] 68~69 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.72 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 149.65, 148.21, 143.17, 123.53, 114.55, 113.90, 112.70, 77.76; ESI-MS m/z : 145.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-噻吩亚甲基)丙二腈(**3q**): 4.61 g 红色固体, 产率 96%. m.p. 94~95 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 95~96 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.86 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 151.18, 138.24, 136.99, 135.54, 129.16, 113.90, 113.06, 78.54; ESI-MS m/z : 161.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-环己叉基丙二腈(**3r**): 4.20 g 无色液体, 产率 96%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.65~2.64 (m, 4H), 1.80~1.79 (m, 4H), 1.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 185.04, 111.77, 82.66, 34.84, 28.06, 25.14; ESI-MS m/z : 147.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-环戊叉基丙二腈(**3s**): 3.72 g 无色液体, 产率 94%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.80 (s, 4H), 1.92 (s, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 192.38, 111.85, 81.49, 36.25, 26.09; ESI-MS m/z : 133.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.3 催化剂 $\text{Zn}[\text{L-Pro}]_2$ 的重复再利用实验

反应结束后, 过滤得到目标产物, 包含有催化剂的滤液转入下一个循环反应, 即直接向包含有催化剂的滤液中加入芳香醛/脂环酮与丙二腈, 80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热反应即可。

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 原始谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
(b) Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron*

- Lett.* **2000**, *41*, 6993.
- (c) Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2756.
- (d) Wang, X.; Chen, P.; Zhi, S. J.; Hu, Y. H.; Kn, Y. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3123 (in Chinese).
- (王翔, 陈平, 支三军, 胡华友, 阚玉和, 有机化学, **2018**, *38*, 3123.)
- [2] (a) Bian, Y. J.; Qin, Y.; Xiao, L. W.; Li, J. T. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1165 (in Chinese).
- (边延江, 秦英, 肖立伟, 李记太, 有机化学, **2006**, *26*, 1165.)
- (b) Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 551.
- [3] (a) Li, J. T.; Wang, S. X.; Chen, G. F.; Li, T. S. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 415.
- (b) Yang, K.; Wang, Z.; Fu, J.; Tan, Y. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 2126.
- (c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *41*, 629.
- (d) Kranjc, K.; Kočevar, M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1050.
- [4] (a) Priede, E.; Brica, S.; Bakis, E.; Udriș, N.; Zicmanis, A. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 9132.
- (b) Hajipour, A. R.; Rafiee, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 1.
- (c) Hou, H. L.; Li, Z. F.; Ying, A. G.; Xu, S. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1277 (in Chinese).
- (侯海亮, 李志峰, 应安国, 徐松林, 有机化学, **2014**, *34*, 1277.)
- (d) Bigi, F.; Quarantelli, C. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 31.
- [5] (a) Xie, J.; Chen, L.; Au, C.-T.; Yin, S.-F. *Catal. Commun.* **2015**, *66*, 30.
- (b) Schejn, A.; Mazet, T.; Falk, V.; Balan, L.; Aranda, L.; Medjahdi, G.; Schneider, R. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 10136.
- (c) Jin, R.; Bian, Z.; Li, J.; Ding, M.; Gao, L. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3936.
- (d) Ding, Y.; Huang, H.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 905 (in Chinese).
- (丁雁, 黄和, 胡焱, 有机化学, **2013**, *33*, 905.)
- [6] (a) Darbre, T.; Machuqueiro, M. *Chem. Commun.* **2003**, 1090.
- (b) Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Reymond, J.-L.; Darbre, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1540.
- (c) Fernandez-Lopez, R.; Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Darbre, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5268.
- [7] Poddar, R.; Jain, A.; Kidwai, M. *J. Adv. Res.* **2017**, *8*, 245.
- [8] Kidwai, M.; Jain, A. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *6*, 528.
- [9] Siddiqui, Z. N.; Musthafa, T. N. M.; Praveen, S.; Farooq, F. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1438.
- [10] (a) Yang, J.; Fu, T.; Long, Y.; Zhou, X. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1111 (in Chinese).
- (杨军, 付婷, 龙洋, 周向葛, 有机化学, **2017**, *37*, 1111.)
- (b) Zhou, Z.; Duan, J. F.; Mu, X. J.; Xiao, S. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 585 (in Chinese).
- (周昱, 段建凤, 穆小静, 肖尚友, 有机化学, **2018**, *38*, 585.)
- (c) Zhao, S. Y.; Wang, Z. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 862 (in Chinese).
- (赵苏艳, 王祖利, 有机化学, **2016**, *36*, 862.)
- (d) Xiao, S. Y.; Bi, J. F.; Mu, X. J.; Zhou, Z.; Xu, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2159 (in Chinese).
- (肖尚友, 毕旌富, 穆小静, 周昱, 徐广, 有机化学, **2017**, *37*, 2159.)
- (e) Tan, J. X.; Guo, Y.; Zeng, F.; Chen, G. R.; Xie, L. Y.; He, W. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1740.
- (f) Yang, X. J.; Mao, J. C.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Mao, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2780.
- (g) Li, W.; Yin, G.; Huang, L.; Xiao, Y.; Fu, Z.; Xin, X.; Liu, F.; Li, Z.; He, W. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4879.
- (h) Wu, C.; Xin, X.; Fu, Z. M.; Xie, L. Y.; Liu, K. J.; Wang, Z.; Li, W.; Yuan, Z. H.; He, W. M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1983.
- (i) Xie, L.-Y.; Li, Y.-J.; Qu, J.; Duan, Y.; Hu, J.; Liu, K.-J.; Cao, Z.; He, W.-M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5642.
- (j) Wu, C.; Lu, L. H.; Peng, A. Z.; Jia, G. K.; Peng, C.; Cao, Z.; Tang, L. L.; He, W. M.; Xu, X. H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3683.
- (k) Xie, L. Y.; Duan, Y.; Lu, L. H.; Li, Y. J.; Peng, S.; Wu, C.; Liu, K. J.; Wang, Z.; He, W. M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*,

- 10407.
- (l) Xie, L. Y.; Peng, S.; Tan, J. X.; Sun, R. X.; Yu, X. Y.; Dai, N. N.; Tang, Z. L.; Xu, X. H.; He, W. M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 16976.
- (m) Li, L. X.; Dong, D. Q.; Hao, S. H.; Wang, Z. L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1517.
- (n) Bao, W. H.; Wu, C.; Wang, J. T.; Xia, W.; Chen, P.; Tang, Z. L.; Xu, X. H.; He, W. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9889.
- (o) Luo, F. H.; Long, Y.; Li, Z. K.; Zhou, X. G. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 805 (in Chinese).
- (罗飞华, 龙洋, 李正凯, 周向葛, 化学学报, **2016**, *74*, 805.)
- [11] (a) Xu, S.; Wu, P.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11389.
- (b) Wu, P.; Xu, S.; Xu, H.; Hu, H.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 618.
- (c) Ma, C.; Fan, G.; Wu, P.; Li, Z.; Zhou, Y.; Ding, Q.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9889.
- (d) Yan, S. Q.; Ding, N.; Zhang, W.; Wang, P.; Li, Y. X.; Li, M. *Carbohydr. Res.* **2012**, *354*, 6.
- (e) Chun, Y. X.; Yan, S. Q.; Li, X. P.; Ding, N.; Zhang, W.; Wang, P.; Li, M.; Li, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6196.
- (f) Yan, S. Q.; Ding, N.; Zhang, W.; Wang, P.; Li, Y. X.; Li, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 571.
- [12] Liu, S.; Ni, Y. X.; Yang, J. G.; Hu, H. N.; Ying, A. G.; Xu, S. L. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 343.
- [13] Gilanizadeh, M.; Zeynizadeh, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8553.
- [14] Krishnan, G. R.; Sreekumar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4763.
- [15] Silver, R. F.; Kerr, K. A.; Frandsen, P. D.; Kelley, S. J.; Holmes, H. L. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1001.
- [16] Shirini, F.; Daneshvar, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 110190.
- [17] Lin, Q.; Chen, P.; Fu, Y. P.; Zhang, Y. M.; Shi, B. B.; Zhang, P.; Wei, T. B. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 699.
- [18] Singh, F. V.; Mangaonkar, S. R.; Kole, P. B. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2169.
- [19] Xu, D. Z.; Liu, Y. J.; Shi, S.; Wang, Y. M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 514.

(Zhao, X.)