

双位点碱性离子液体对 Knoevenagel 缩合反应的协同催化作用

刘 伟 , 刘 晔

(华东师范大学化学系上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室, 上海 200062)

摘要 : 分别处于阴阳离子中具有两种碱性位点的离子液体催化剂 1-(2-哌啶基-乙基)-3-甲基咪唑吗啉乙基磺酸盐([Pemim]Mes) 在 Knoevenagel 缩合反应中表现出明显的协同促进催化作用. 该催化剂在非酸性条件下循环使用 10 次以后仍保持良好的活性和稳定性, 并普遍适用于芳香醛类底物的缩合反应. 根据实验结果, 提出了紧密结合的碱性阴阳离子对协同催化 Knoevenagel 缩合的反应机理.

关键词 : 碱性离子液体 ; 协同效应 ; 芳香醛 ; Knoevenagel 缩合反应

中图分类号 : O643 **文献标识码 :** A

Synergistic Effect of an Ionic Liquid Catalyst with Two Kinds of Basic Sites on Knoevenagel Condensation

LIU Wei , LIU Ye *

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes , Department of Chemistry , East China Normal University , Shanghai 200062 , China)

Abstract : 1-(2-piperidyl-ethyl)-3-methylimidazolium 2-morpholinyl-4-ethane sulfonate ([Pemim]Mes) with two basic groups individually located in cation and anion exhibited synergistically catalytic behavior for Knoevenagel condensation. Under non-acidic conditions, [Pemim]Mes proved to be an active, stable, and universal catalyst for Knoevenagel condensation between aromatic aldehydes and active methylene compounds. The catalytic mechanism of Knoevenagel condensation synergistically catalyzed by the basic ion pair existing in [Pemim]Mes was tentatively proposed.

Key words : basic ionic liquid ; synergistic effect ; aromatic aldehyde ; Knoevenagel condensation

Knoevenagel 反应是由羰基化合物(醛或酮)与活泼亚甲基化合物脱水缩合形成 α, β -双羰基化合物, 是合成碳碳双键的重要方法^[1]. 该反应自 1894 年被发现以来广泛用于人工合成香豆素及其衍生物的过程(香豆素及其衍生物是合成药品、化妆品和香料的重要中间体)^[2]. 利用 Knoevenagel 反应合成具有生物活性的化合物和众多药物中间体近年来也引起人们的关注. 例如, 通过 Knoevenagel 反应合成的

一种酪氨酸磷酸激酶抑制剂(tyrophostins)—— α -氰基硫代肉桂酰胺, 具有抑制 EGF 受体(一种糖蛋白, 广泛分布于哺乳动物的上皮、人的成纤维、胶质和角质等细胞中)自身磷酸化的作用和对人角朊细胞的抗增生作用^[3]; 通过 Knoevenagel 反应还可以高收率合成钩吻(断肠草)生物碱的前体 γ -亚烷基吡啶酮^[4].

Knoevenagel 反应一般采用碱性物质如伯、仲、

叔胺或相应的季铵盐、氯化钾和氨基酸(氨基乙酸, β -丙氨酸, L-脯氨酸)等作为催化剂在均相反应条件下进行^[1,5]. 考虑到均相反应体系中催化剂与产物的分离以及催化剂的循环使用等问题,采用多相催化剂(如固体碱、分子筛和 Lewis 酸等)进行 Knoevenagel 反应来制备烯炔类化合物的方法受到普遍关注,但同时也带来了反应速度受传质限制而极大降低的问题^[6~9]. 近年来,离子液体作为反应介质或通过功能修饰作为催化剂的研究工作已有大量报道^[10~12]. 作为由阴阳离子两部分组成的离子型化合物,离子液体从阴阳离子两个方面为化学工作者提供了两个可操纵的修饰平台;离子液体因阴阳离子组合的无限性,可以衍生出种类繁多的功能化合物;而且离子液体无金属成分的特点,可以成为有机催化的关注目标,同时具有优于常规有机催化剂(如有机胺和脯氨酸)^[1,5,13]可循环使用的特点. 以具有碱性的阴离子如 OAc^- 作为离子液体的抗衡离子可以赋予离子液体碱性^[14];但这种方法可选用的阴离子范围有限,未考虑阳离子的可修饰性.

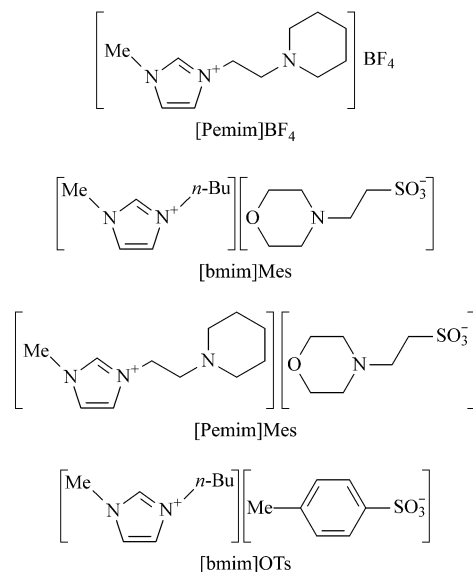
本文从阴阳离子两方面入手,将两种碱性功能团同时引入离子液体中,合成了双碱性位点的离子液体,并考察了其对 Knoevenagel 的催化性能. 图式 1 示出了本文制备的具有一个碱性位点的离子液体 1-(2-哌啶基-乙基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ($[\text{Pemim}]\text{BF}_4$) 和 1-丁基-3-甲基咪唑吗啉乙基磺酸盐 ($[\text{bmim}]\text{Mes}$) 具有两个碱性位点的离子液体 1-(2-哌啶基-乙基)-3-甲基咪唑吗啉乙基磺酸盐 ($[\text{Pemim}]\text{Mes}$) 以及不含任何碱性位点的 1-丁基-3-甲基咪唑对甲苯基磺酸盐 ($[\text{bmim}]\text{OTs}$) 的结构.

1 实验部分

1.1 碱性离子液体的合成及表征

1.1.1 $[\text{Pemim}]\text{BF}_4$

在 N_2 保护下,将 *N*-甲基咪唑(22.6 g, 0.275 mol)和氯乙基哌啶盐酸盐(46.0 g, 0.250 mol)加入到 250 ml 三颈瓶中,再加入 100 ml 乙醇,加热至乙醇回流(75 $^\circ\text{C}$),反应至 TLC 检测氯乙基哌啶盐酸盐反应完全,同时反应溶液由白变浅黄色(约 72 h). 反应结束后,冷却至室温,旋蒸除去乙醇,所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤三次,除去过量的 *N*-甲基咪唑,真空干燥得到淡黄色固体 1-(2-哌啶基-乙基·盐酸盐)-3-甲基咪唑氯盐 ($[\text{Pemim}\cdot\text{HCl}]\text{Cl}$),该产物具有较强的吸湿性.



图式 1 制备的碱性离子液体结构式

Scheme 1 Structures of the synthesized basic ionic liquids

将 0.020 mol $[\text{Pemim}\cdot\text{HCl}]\text{Cl}$ 溶于 50 ml 去离子水中配成溶液,然后加入 0.024 mol 的 NaBF_4 水溶液和 0.024 mol 的 NaOH 水溶液. 反应液室温下搅拌 24 h 后,除去溶剂,所得粘稠物用 CH_2Cl_2 萃取,萃取液经溶剂去除、真空泵干燥,得到黄色油状液体 $[\text{Pemim}]\text{BF}_4$. $^1\text{H NMR}$ (Bruker Avance 500, 500 MHz + CDCl_3): δ = 8.4 (s, 1H, NCHN), 7.4 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{NCHCHN}^+$), 7.2 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{NCHCHN}^+$), 4.1 (t, 2H, $J = 5$ Hz, N^+CH_2), 3.8 (s, 3H, NCH_3), 2.6 (t, 2H, $J = 5$ Hz, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.4 (m, 4H, 哌啶基, CH_2NCH_2), 1.5 (m, 4H, 哌啶基, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 1.4 (m, 2H, 哌啶基, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). IR (Nicolet NEXUS 670, 液膜, cm^{-1}): ν_{max} = 3 078 (m), 2 935 (m), 2 852 (m), 1 571 (m), 1 455 (m), 1 354 (m), 1 302 (m), 1 037 (s). ESI-MS (Agilent 1 100 LC/MSDVL): $m^+/\approx 194$ ($[\text{Pemim}]^+$), $m^-/\approx 87$ (BF_4^-).

1.1.2 $[\text{bmim}]\text{Mes}$

在 100 ml 烧瓶中加入 2.130 g (0.010 mol) 一水合吗啉乙基磺酸 ($\text{HMes}\cdot\text{H}_2\text{O}$) 0.480 g (0.012 mol) NaOH 和 1.745 g (0.010 mol) 1-丁基-3-甲基咪唑氯盐 ($[\text{bmim}]\text{Cl}$), 再加入约 20 ml 水, 室温搅拌, 溶解. 反应 1 h 后, 停止反应, 除去溶剂, 有黄绿色粘稠液体产生. 加入约 50 ml 二氯甲烷, 搅拌, 得到黄绿色溶液和白色固体, 过滤, 滤液旋干并真空加热干燥, 得红棕色固体 $[\text{bmim}]\text{Mes}$ 2.1 g, 产率 60%.

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: $\delta = 0.9(\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$, $1.3(\text{m}, 2\text{H}, \text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $1.8(\text{m}, 2\text{H}, \text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $2.5(\text{m}, 4\text{H}, \text{吗啉基}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$, $2.8(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-)$, $3.0(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{SO}_3^-)$, $3.7(\text{m}, 4\text{H}, \text{吗啉基}, \text{CH}_2\text{OCH}_2)$, $3.8(\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3)$, $4.0(\text{m}, 2\text{H}, \text{N}^+\text{CH}_2)$, $7.4(\text{s}, 2\text{H}, \text{NCHCHN}^+)$. IR(KBr 压片, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 3146(\text{m})$, $3086(\text{m})$, $2961(\text{m})$, $2851(\text{m})$, $1657(\text{m})$, $1570(\text{m})$, $1461(\text{m})$, $1307(\text{m})$, $1212(\text{s})$, $1180(\text{s})$, $1116(\text{s})$, $1038(\text{s})$. ESI-MS: $m^+/\approx 139([\text{bmim}]^+)$, $m^-/\approx 194(\text{Mes}^-)$.

1.1.3 [Pemim]Mes

在 100 ml 的烧瓶中加入 2.70 g (0.01 mol) [Pemim·HCl]Cl, 2.10 g (0.01 mol) 一水合吗啉乙基磺酸和 0.96 g (0.02 mol) NaOH, 再加入 30 ml 水, 室温溶解、搅拌 1 h 后, 旋干除去溶剂水, 所得固体沉淀用 30 ml 二氯甲烷溶解(有白色固体不溶), 过滤。滤液除溶剂, 真空干燥, 得到浅橙色固体 [Pemim]Mes. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 10.0(\text{s}, 1\text{H}, \text{NCHN})$, $7.5(\text{s}, 1\text{H}, \text{NCHCHN}^+)$, $7.2(\text{s}, 1\text{H}, \text{NCHCHN}^+)$, $4.4(\text{t}, 2\text{H}, \text{N}^+\text{CH}_2)$, $4.0(\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3)$, $3.7(\text{t}, 4\text{H}, \text{吗啉基}, \text{H}_2\text{COCH}_2)$, $3.0(\text{m}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-)$, $2.9(\text{m}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-)$, $2.7(\text{t}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+)$, $2.5(\text{m}, 4\text{H}, \text{吗啉基}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$, $2.4(\text{m}, 4\text{H}, \text{H}_2\text{CN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)$, $1.5(\text{m}, 4\text{H}, \text{H}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2)$, $1.4(\text{m}, 2\text{H}, \text{H}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2)$. IR(KBr 压片, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 3437(\text{s})$, $2938(\text{m})$, $2850(\text{m})$, $2813(\text{m})$, $1660(\text{m})$, $1572(\text{m})$, $1457(\text{m})$, $1357(\text{m})$, $1305(\text{m})$, $1250(\text{m})$, $1214(\text{s})$, $1198(\text{s})$, $1181(\text{s})$, $1117(\text{s})$, $1038(\text{m})$, $915(\text{m})$, $867(\text{m})$, $768(\text{m})$, $639(\text{m})$. ESI-MS: $m^+/\approx 194([\text{Pemim}]^+)$, $m^-/\approx 194(\text{Mes}^-)$.

1.2 Knoevenagel 缩合反应

在 2 ml 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ([bmim]BF₄) 离子液体中加入一定量 [Pemim]Mes, 再加入苯甲醛(或其它底物, 10 mmol)和氰乙酸乙酯(或丙二腈, 10 mmol), 所得均相反应液在平行反应器(Argonaut Advantage SeriesTM 2410)中于指定条件下进行反应。反应结束后冷却至室温, 用环己烷萃取有机底物和产物(5 ml × 3), 合并萃取液后用 GC(Shimadzu GC-14B, 石英毛细管色谱柱

HP-1)分析确定底物转化率(正十二烷为内标)和产物选择性(归一化法), 计算得到产物的收率。用 GC-MS(Agilent 6890 Series, MS/Agilent 5973 Network)分析确定产物结构。

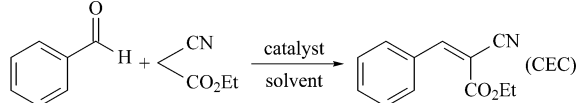
萃取完全后, 剩余的离子液体相于室温真空干燥, 直接加入苯甲醛和氰乙酸乙酯各 10 mmol 进行下一次循环使用。

2 结果与讨论

表 1 为合成的碱性离子液体在苯甲醛和氰乙酸乙酯的 Knoevenagel 缩合反应中的催化性能。其中, [bmim]Mes 离子液体的碱性位点是阴离子的吗啉基团, [Pemim]BF₄ 离子液体的碱性位点是阳离子的哌啶基团, 它们是一个位点的碱性离子液体。[Pemim]Mes 是在阴阳离子中同时引入碱性基团的双位点碱性离子液体。为了明确具有较强亲核性的 SO₃⁻ 对该缩合反应的作用, 我们还制备了不含任何碱性位点的 1-丁基-3-甲基咪唑对甲苯基磺酸盐 ([bmim]OTs)^[15] 作为对照。从表中结果可以看出, [bmim]OTs 对 Knoevenagel 缩合反应没有任何贡

表 1 不同碱性离子液体催化苯甲醛和氰基乙酸乙酯 Knoevenagel 缩合制 α -氰基肉桂酸乙酯(CEC)的结果

Table 1 The yield of α -cyano ethyl cinnamate (CEC) by Knoevenagel condensation of benzaldehyde and ethyl cyanoacetate catalyzed by different basic ionic liquids



No.	Catalyst	Catalyst amount (mmol)	Solvent	Yield [*] (%)
1	blank	—	[bmim]BF ₄	36
2	[bmim]OTs	0.10	[bmim]BF ₄	35
3	[bmim]Mes	0.10	[bmim]BF ₄	57
4	[Pemim]BF ₄	0.10	[bmim]BF ₄	50
5	[Pemim]Mes	0.10	[bmim]BF ₄	78
6	[Pemim]Mes	0.05	[bmim]BF ₄	71
7	DMAP	0.10	[bmim]BF ₄	65
8	DMAP	0.05	[bmim]BF ₄	47
9	blank	—	H ₂ O	20
10	[Pemim]Mes	0.10	H ₂ O	39
11	[Pemim]Mes	0.10	dioxane	37
12	[Pemim]Mes	0.10	CH ₃ CN	42
13	[Pemim]Mes	0.10	[Bdmim]BF ₄	75

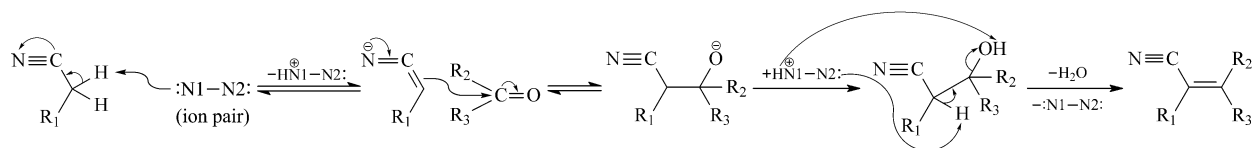
Reaction conditions: benzaldehyde 10 mmol, cyanoacetic acid ethyl ester 10 mmol, solvent 2 ml, temperature 70 °C, reaction time 10 min.

* GC yield (1-dodecane as the internal standard).

[Bdmim]BF₄ — 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate prepared according to Ref.[16].

献,从而排除了[bmim]Mes 中 SO_3^- 对该缩合反应的影响. 对比三种碱性离子液体的活性发现,在温和的反应条件(70 °C, 10 min)下,相同催化剂浓度(1 mol%, 实验 3~5)时,双位点碱性离子液体[Pemim]Mes 表现出最佳的催化活性(收率 78%). 如果以相同当量的碱性催化位点为考察标准,0.05 mmol 用量的[Pemim]Mes 也表现出明显优于一个位点碱性离子液体 0.10 mmol 用量时的活性(实验 3, 4 和 6). 与同样具有两种碱性催化位点的常规碱 *N,N*-二甲胺基吡啶(DMAP)(实验 7 和 8)相比,[Pemim]Mes 同样具有活性优势. 可见,两种碱性中心在同一离子液体中的引入,体现的不仅仅是两

者的累加效应,更表现出两者的协同促进效应. 这种协同效应显然与离子液体本身的特点相关:分别位于阴阳离子中的两种催化位点,由于静电引力和离子液体中的普遍氢键作用^[17],使[Pemim]Mes 可能以一种离子对的形式存在,而并非自由游离在溶剂[bmim]BF₄ 中. 这种含有两种碱性催化位点的离子对(N1-N2)同时作用于反应底物,协同转移质子 H^[1]. 如图式 2 所示,首先通过一个碱中心剥离活泼亚甲基化合物上的质子 H,形成的碳负离子进攻羰基碳,形成 β -羟基中间体;同时,另一个碱中心剥离 β -羟基中间体上的另一个质子,脱水得到缩合产物.



图式 2 碱性离子对协同催化的 Knoevenagel 缩合反应机理

Scheme 2 A proposed mechanism for Knoevenagel condensation catalyzed by the basic ion pair existing in [Pemim]Mes

另外,[Pemim]Mes 碱性离子液体的溶剂效应非常明显. 无论采用弱极性溶剂(二氧六环)还是强极性溶剂(乙腈、水),[Pemim]Mes 的活性均大幅度下降. 即使是在无碱性离子液体催化剂参与的情况下,分别以[bmim]BF₄ 和水为溶剂做空白实验(实验 1 和 9),普通离子液体[bmim]BF₄ 本身对缩合反应也有促进作用. 我们推测,这种溶剂促进作用可能源于[bmim]BF₄ 中咪唑 2C 上氢原子的弱酸性,它和碱性离子液体共同起到酸碱催化的协同效应. 为了证明这一观点,采用咪唑 2C 被甲基饱和的离子液体 1-丁基-2,3-二甲基咪唑四氟硼酸盐([Bdmim]BF₄)作为溶剂进行实验(实验 13),结果表明,咪唑上的弱酸性对缩合反应没有任何影响,从而否定了酸碱协同效应. 而离子液体作为溶剂对有机反应的促进作用是普遍观察到的现象,具体原因尚无法明确^[10,11,18],可能与催化剂[Pemim]Mes 和溶剂[bmim]BF₄ 之间极性的匹配性、互溶性和强烈氢键作用有关.

离子液体催化体系的最大优势在于其可循环使用性. 在实验中,只需在反应混合液中加入环己烷(5 ml×3)就可萃取出有机底物和产物,剩余的离子液体相直接进行下一轮使用. 表 2 给出了[bmim]BF₄ 中新鲜和中毒碱性离子液体在 Knoevenagel 缩

合反应中的循环使用情况. 在循环使用[Pemim]Mes[bmim]BF₄ 时发现,新鲜催化剂在第二次使用时,缩合产物的收率从 71% 下降到 51%,但在以后的循环中(循环 2~10),产物收率则始终保持在 50% 左右. 经分析发现,在没有氮气保护的情况下,底物苯甲醛被空气氧化生成了少量苯甲酸,导致碱性[Pemim]Mes 催化剂中毒. 该催化剂中毒后,在以后的循环过程中活性始终保持在中等程度,说明催化剂的中毒效应不是累积性的. 如果在氮气保护下,采用分析纯的苯甲醛进行反应,[Pemim]Mes 循环使用 10 次,缩合产物的收率始终保持在 74% 以上. [Pemim]Mes 催化剂的中毒实验表明,当 0.05 mmol 离子液体[Pemim]Mes 被 0.10 mmol 苯甲酸毒化后,两个碱性位点都被毒化的[Pemim]Mes 的催化活性仅比一个碱性位点中毒的[Pemim]Mes 低 3%. 我们认为,这可能是由于苯甲酸中和了离子液体[Pemim]Mes 的碱性位点后,形成的镨盐本身也是一种可以催化 Knoevenagel 缩合反应的有效催化剂^[19,20],所以部分或全部毒化的[Pemim]Mes 仍具有中等程度的催化活性. 只是镨盐催化 Knoevenagel 缩合反应的机理不再与图式 2 中的“碱性离子对”协同催化机理一致,所以中毒体系含有镨盐-碱性点”或“镨盐-镨盐”催化中心时,无法体现协同促

表 2 在 [bmim]BF₄ 中新鲜和中毒的碱性离子液体催化剂在 Knoevenagel 缩合反应中的循环使用

Table 2 The yields of CEC by Knoevenagel condensation catalyzed by the fresh and the deactivated basic ionic liquids in [bmim]BF₄

Catalyst	Yield(%)	
	Cycle 1	Cycles 2-10
Fresh [Pemim]Mes ^b	71	51-46
Fresh [Pemim]Mes ^c	80	80-74
Deactivated [Pemim]Mes ^d	54	55-48
Deactivated [Pemim]Mes ^e	51	51-48
Deactivated [bmim]Mes ^f	42	not tested
Deactivated [Pemim]BF ₄ ^g	39	not tested

Reaction conditions : [Pemim]Mes 0.05 mmol , benzaldehyde 10 mmol , cyanoacetic acid ethyl ester 10 mmol , [bmim]BF₄ 2 ml , temperature 70 °C , reaction time 10 min.

^a GC yield (1-dodecane as the internal standard).

^b The condensation was carried out in air.

^c The analytic grade of benzaldehyde was used and the condensation was carried out in N₂ atmosphere.

^d [Pemim]Mes (0.05 mmol) was mixed with benzoic acid (0.05 mmol) before use , and the reaction was carried out in N₂.

^e [Pemim]Mes (0.05 mmol) was mixed with benzoic acid (0.1 mmol) before use.

^f [Pemim]Mes (0.1 mmol) was mixed with benzoic acid (0.1 mmol) before use.


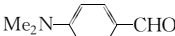

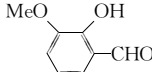

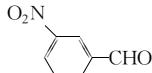
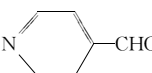
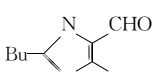





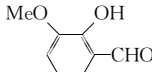

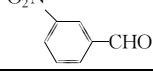
^g [bmim]BF₄ (0.1 mmol) was mixed with benzoic acid (0.1 mmol) before use.

进的催化作用.

以 [bmim]BF₄ 为溶剂, 在 [Pemim]Mes 催化的醛/酮与活泼亚甲基的 Knoevenagel 缩合反应中考察了底物普适性, 结果见表 3. 可见, 电子效应的影响非常显著: 给电子基团(-NMe₂, -OH, -OMe)抑制缩合反应的进行(实验 2~4); 吸电子基团(-Cl, -NO₂)则促进缩合反应的进行(实验 5 和 6); 杂环芳香醛取代基的电子效应对缩合反应的影响(实验 7 和 8)与前述一致; 而底物酮的缩合反应速度显著下降(实验 9 和 10). 这与叔胺催化的 Knoevenagel 缩合反应机理是一致的: 吸电子基团的存在可以降低羰基的电子云密度, 有利于碳负离子的进攻, 形成 β-羟基中间体(其进一步脱水, 给出产物)^[1]. 对比苯甲醛和吡啶甲醛的实验结果可以发现, 吡啶甲醛中羰基电子云密度的增加不利于缩合产物的生成. 在相同反应温度(70 °C)下, 活泼性高的亚甲基化合物丙二腈与实验 1~8 中的各类芳香醛缩合, 均得到 100% 的产物收率. 为了考察电子效应的影响规律, 在丙二腈参与的反应中采用了室温的反应条件, 考察结果的规律性与氰乙酸乙酯一致.

表 3 [bmim]BF₄ 中 [Pemim]Mes 催化醛/酮与活泼亚甲基的 Knoevenagel 缩合反应结果

Table 3 Knoevenagel condensation of aldehydes/ketones with active methylene compounds catalyzed by [Pemim]Mes in [bmim]BF₄

No.	Aldehyde/Ketone	Active methylene compound	Yield(%)
1		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	78
2		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	47
3		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	58
4		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	36
5		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	87
6		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	100
7		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	66
8		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	100
9		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	< 10
10		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{cases}$	< 10
11		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	100
12		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	97
13		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	94
14		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	90
15		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	100
16		$\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$	100

Reaction conditions : [Pemim]Mes 0.1 mmol , aldehyde/ketone 10 mmol , active methylene compound 10 mmol , [bmim]BF₄ 2 ml , temperature 70 °C (experiments 11-16 at 25 °C), reaction time 10 min.

^a GC yield (1-dodecane as the internal standard). The product was further confirmed by GC-MS.

3 结 论

以哌啶基和吗啉基功能化的双位点碱性离子液体 [Pemim]Mes 在温和反应条件下对 Knoevenagel 缩合反应表现出良好的催化活性和一定的底物普适性,且具有离子液体典型的可循环使用特征. 与一个位点的碱性离子液体 [Pemim]BF₄ 和 [bmim]Mes 相比, [Pemim]Mes 对 Knoevenagel 缩合反应具有显著的 1+1>2 的协同促进催化作用. 采用结构类似的非功能离子液体 [bmim]BF₄ 作为碱性离子液体的溶剂,可以进一步促进缩合反应的进行. 酸可以导致碱性 [Pemim]Mes 催化剂中毒,中毒后的催化剂仍能维持中等程度的催化活性.

参 考 文 献

- 1 Tietze L F, Beifuss U. In: Trost B M, Fleming I eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 2. Oxford: Pergamon Press, 1991. 341
- 2 Yu N F, Aramini J M, Germann M W, Huang Z W. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**(36): 6993
- 3 Lyall R M, Zilberstein A, Gazit A, Gilon C, Levitzki A, Schlessinger J. *J Biol Chem*, 1989, **264**(24): 14503
- 4 Fukuyama T, Liu G. *J Am Chem Soc*, 1996, **118**(31): 7426
- 5 Cardillo G, Fabbroni S, Gentilucci L, Gianotti M, Tolomelli A. *Synth Commun*, 2003, **33**(9): 1587
- 6 Sheldon R A, van Bekkum H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2001. 309
- 7 Wada S, Suzuki H. *Tetrahedron Lett*, 2003, **44**(2): 399
- 8 Bennazha J, Zahouily M, Sebti S, Boukhari A, Holt E M. *Catal Commun*, 2001, **2**(3-4): 101
- 9 王利民, 盛佳, 张亮, 韩建伟, 樊兆玉, 田禾. 有机化学 (Wang L M, Sheng J, Zhang L, Han J W, Fan Zh Y, Tian H. *Chin J Org Chem*), 2005, **25**(8): 964
- 10 Smiglak M, Metlen A, Rogers R D. *Acc Chem Res*, 2007, **40**(11): 1182
- 11 MacFarlane D R, Pringle J M, Johansson K M, Forsyth S A, Forsyth M. *Chem Commun*, 2006, (18): 1905
- 12 Forbes D C, Law A M, Morrison D W. *Tetrahedron Lett*, 2006, **47**(11): 1699
- 13 傅滨, 肖玉梅, 覃兆海, 董燕红, 李楠. 有机化学 (Fu B, Xiao Y M, Tan Zh H, Dong Y H, Li N. *Chin J Org Chem*), 2006, **26**(7): 899
- 14 刘晔, 李敏, 路勇, 吴海虹, 高国华, 高等学校化学学报 (Liu Y, Li M, Lu Y, Wu H H, Gao G H. *Chem J Chin Univ*), 2007, **28**(4): 723
- 15 Liu Y, Liu L, Lu Y, Cai Y Q. *Monatsh Chem*, 2008, **139**(6): 633
- 16 Bonhôte P, Dias A P, Papageorgiou N, Kalyanasundaram K, Grätzel M. *Inorg Chem*, 1996, **35**(5): 1168
- 17 Dong K, Zhang S J, Wang D X, Yao X Q. *J Phys Chem A*, 2006, **110**(31): 9775
- 18 Dupont J, De Souza R F, Suarez P A Z. *Chem Rev*, 2002, **102**(10): 3667
- 19 徐欣明, 李毅群, 周美云. 有机化学 (Xu X M, Li Y Q, Zhou M Y. *Chin J Org Chem*), 2004, **24**(10): 1253
- 20 岳彩波, 魏运洋. 精细化工 (Yue C B, Wei Y Y. *Fine Chem*), 2007, **24**(2): 166