

文章编号: 2096-3424(2024)02-0185-05

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3424.2022.072

微波与离子液体协同催化高效合成 1,4-二氢吡啶类化合物

康丽琴, 倪宇薇, 丁华敏

(上海应用技术大学 化学与环境工程学院, 上海 201418)

摘要: 在以吡啶为母体的离子液体和微波辐射协同催化下,以醋酸铵、间硝基苯甲醛和 3-氧代-N-苯基丁酰胺为原料,通过 Hantzsch 反应一锅合成 2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基-N³,N⁵-二苯基-3,5-二甲酰胺-1,4-二氢吡啶化合物,产物结构通过¹H-NMR 表征进行了确认。与文献中描述的方法相比,该方法具有反应过程简单、反应时间短、收率高、催化剂易重复使用等优点。

关键词: Hantzsch 反应;离子液体;微波;一锅

中图分类号: 0626 **文献标志码:** A

Efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines catalyzed by microwave and ionic liquids

KANG Liqin, NI Yuwei, DING Huamin

(School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology,
Shanghai 201418, China)

Abstract: 2,6-dimethyl-4-3'-nitrophenyl-N³,N⁵-diphenyl-3,5-diformamide dihydropyridine was synthesized from 3-nitrobenzaldehyde, 3-oxygen-N-phenylbutanamide and ammonium acetate via Hantzsch reaction in the presence of ionic liquid with pyridine as the mother under microwave irradiation. The corresponding structure of the product is characterized by ¹H-NMR. Compared by the methods in the literature, this method has a simple reaction process, short reaction time, high yield, and easy reuse.

Key words: Hantzsch reaction; ionic liquid; microwave irradiation; one pot

微波辐射技术可以加快有机反应的转化速度^[1],利用微波辐射来进行有机反应的研究已成为一个热点。微波环境可以对反应器产生强烈的加热,使微波成为提高反应速率的化学反应替代能

源^[2]。与传统的热处理相比,微波介导的有机合成是更好的绿色方法^[3],也是合成杂环分子的一种经济方法^[4]。

1,4-二氢吡啶(1,4-dihydropyridine, 1,4-DHP)

收稿日期: 2023-08-17

作者简介: 康丽琴(1975-),女,副教授,博士,主要研究方向为绿色化学和有机合成化学。E-mail: klq@sit.edu.cn

引文格式: 康丽琴,倪宇薇,丁华敏.微波与离子液体协同催化高效合成1,4-二氢吡啶类化合物[J].应用技术学报,2024,24(2):185-189.

Citation: KANG Liqin, NI Yuwei, DING Huamin. Efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines catalyzed by microwave and ionic liquids[J]. Journal of Technology, 2024, 24(2): 185-189.



类化合物是具有广泛的生理活性^[5] 和治疗价值的杂环化合物^[6-9], 通常通过经典的 Hantzsch 反应合成。Hantzsch 反应是合成吡啶同系物的最常用方法, 是通过 β -羧基酯、醛和氨进行的缩合反应。这类反应中 β -酮酯、氨和乙酸在甲醇^[10] 或乙醇中长时间回流, 通过醛的环缩合生成 1,4-二氢吡啶类化合物, 通常产率比较低^[11-12]。近年来一些新的方法被用于提高二氢吡啶衍生物的产率, 如使用催化剂 I_2 ^[13]、 $RuCl_3$ ^[14]、PEG^[15]、对甲苯磺酸^[16]、杂多酸催化剂^[17] 和微波催化合成^[18] 等。然而, 这些方法具有水敏性、毒性高和催化剂成本高等缺点。近年来, 有机合成正在向环保型和可重复使用的催化剂方向转变, 离子液体因其对空气和水的稳定性高、无腐蚀性和易操作等特点而成为合成 1,4-二氢吡啶的优选催化剂。用离子液体 1-甲基咪唑三氟乙酸可合成 1,4-二氢吡啶化合物^[19], 但制备离子液体的过程中要用到对环境不友好的易挥发的、有刺激性臭味的三氟乙酸。乙醇胺乙酸可作为一种较好的用于催化合成 1,4-二氢吡啶化合物的离子液体^[20], 但是制备这种离子液体的原料乙醇胺和乙酸都易溶于水, 离子液体提纯繁琐。因此寻找环境友好的、易于制备提纯的离子液体是绿色化学亟待解决的问题。以吡啶为母体的离子液体 N-丁基吡啶溴 ([N-BP][Br]) 制备简单, 易于提纯, 本文采用离子液体 N-丁基吡啶溴作为微波辐射合成 2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基- N^3,N^5 -二苯基-3,5-二甲酰胺-1,4-二氢吡啶化合物的催化剂, 产率高达 85%。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

1H -NMR 采用核磁共振仪 Bruker 500 (500 MHz); 熔点采用 WRS-IB 数字熔点仪。N-丁基吡啶溴离子根据文献^[21] 自制。

1.2 实验步骤

2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基- N^3,N^5 -二苯基-3,5-二甲酰胺-1,4-二氢吡啶(D)的制备

把间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺、醋酸铵和离子液体 [N-BP][Br] 分别加到一个 100 mL 的单口圆底烧瓶中, 95% 乙醇, 反应液摇匀, 放在微波反应器中进行反应, 反应后在室温下放置一段时间等产物析出后过滤, 滤饼用 95% 乙醇加热溶解后再次冷却析出, 再过滤, 得到的滤饼就是 2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基- N^3,N^5 -二苯基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。滤液用二氯甲烷萃取后, 水层在真空中脱水, 以回收离子液体。产物为已知化合物, 通过熔点和核磁分析证明产物为目标产物 D。产物为黄色固体, 呈粉末状, 分子式为 $C_{27}H_{24}N_4O_4$, 熔点为 206.1-207.6 $^{\circ}C$ ^[22], 1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ : 2.123 (6H, s), 5.257 (1H, s), 6.968-7.005 (2H, J=9.25 Hz, t), 7.219-7.258 (4H, J=9.75 Hz, t), 7.534-7.553 (5H, d), 7.665-7.685 (1H, d), 7.979-8.003 (1H, d), 8.097 (1H, s), 8.287 (1H, s), 9.488 (2H, s)。在谱图中, 残余的 DMSO 溶剂峰出现在 δ 为 2.565 处, 残余的水峰出现在 δ 为 3.369 处。

反应式如图 1 所示。

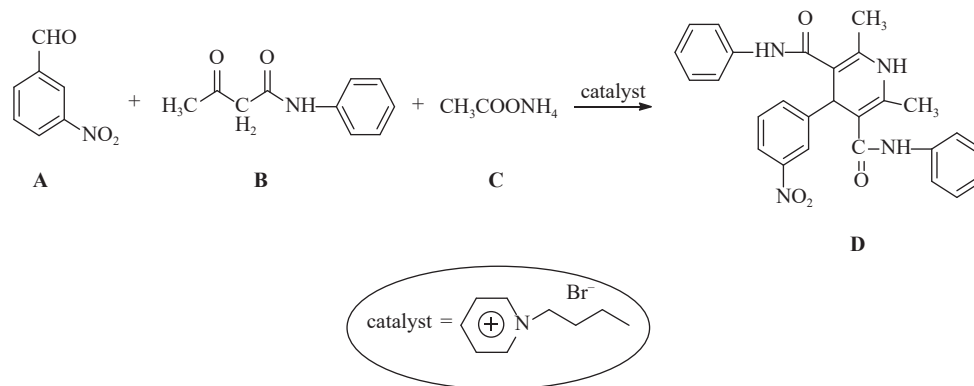


图 1 2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基- N^3,N^5 -二苯基-3,5-二甲酰胺-1,4-二氢吡啶的制备

Fig. 1 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)- N^3,N^5 -diphenyl-3,5-dicarboxamide-1,4-dihydropyridine

2 结果与讨论

2.1 微波辐射功率和辐射时间的影响

把间硝基苯甲醛 A (2 mmol)、3-氧代-N-苯基

丁酰胺 B (4 mmol)、醋酸铵 C (3 mmol)、离子液体 [N-BP][Br] (0.2 mmol) 和 95% 乙醇 (10 mL) 加入一个 100 mL 的单口圆底烧瓶中, 先固定微波辐射时间为 10 min, 探索不同辐射功率对反应的影

响。微波辐射 10 min 后让反应瓶自然冷却到室温发现,当功率为 350 W 时反应瓶没有固体析出;随着功率的增大,析出的白色固体量逐渐增多;当功率到 500 W 时析出大量的白色固体,产率达到 80%;当功率达到 600 W 时可能是发生了其他副反应,反应液呈黏稠状,从而导致目标产物的产率有所下降。实验结果见表 1。

表 1 微波辐射功率对反应的影响

Tab.1 The influence of microwave radiation power on the reaction

辐射功率/W	350	400	450	500	550	600
产率/%	0	20	50	80	75	68

然后将微波辐射功率固定在 500 W,研究辐射时间对反应的影响。结果表明,当反应时间为 15 min 时,产率为 85%,延长反应时间后产率没有明显提高。因此,制备目标产物 D 的最佳辐射功率为 500 W,辐射时间为 15 min。

2.2 离子液体用量对产物产率的影响

在制备 1,4-二氢吡啶化合物 D 的过程中,接着探索离子液体投料量对目标产物产率的影响(见图 2)。固定原料间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺和醋酸铵的物质的量的比例为 1 : 2 : 1.5,使用 95% 乙醇作为溶剂,微波辐射功率为 500 W,辐射时间为 15 min。在实验的过程中发现,当离子液体用量为间硝基苯甲醛用量的 5% 时,产物的产率为 65%,当离子液体用量为间硝基苯甲醛用量的 10% 时,产率最高为 85%,再增加离子液体的用量,反应的产率并没有增加,而是开始逐渐降低。这可能是由于离子液体黏稠的特性导致产物无法全部析出或者引发了其他副反应,因此最佳的离子液体的用量是间硝基苯甲醛物质的量投料量的 10% 左右。

2.3 醋酸铵用量对产物产率的影响

以间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺和醋酸铵的反应为模型反应,固定离子液体物质的量进料量为间硝基苯甲醛进料量的 10%,微波辐射功率为 500 W,辐射时间为 15 min,通过调整醋酸铵的用量来研究最佳实验条件(见表 2)。实验发现,当间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺和醋酸铵的进料比为 1 : 1 : 1.5 时产率最高。

2.4 催化剂的循环使用次数

以间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺、醋酸铵的反应为研究对象,反应结束后冷却至室温,

表 2 醋酸铵用量对产率的影响

Tab.2 Effect of ammonium acetate on yield

Entry	A : B : C	Yield/%
1	1 : 2 : 1	70
2	1 : 2 : 1.2	75
3	1 : 1 : 1.5	85
4	1 : 2 : 2	80
5	1 : 2 : 2.5	78

有沉淀析出,过滤,滤液中加入二氯甲烷萃取,分出水层,水层在真空中脱水,回收离子液体。回收的离子液体可以再利用 6 次而活性基本不变(见图 3)。

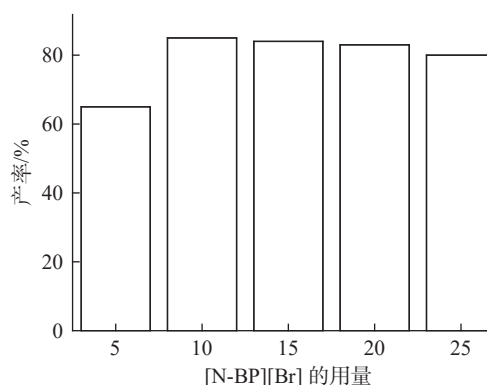


图 2 离子液体 [N-BP][Br] 用量和产率的关系

Fig.2 Relationship between dosage of ionic liquid [N-BP][Br] and yield

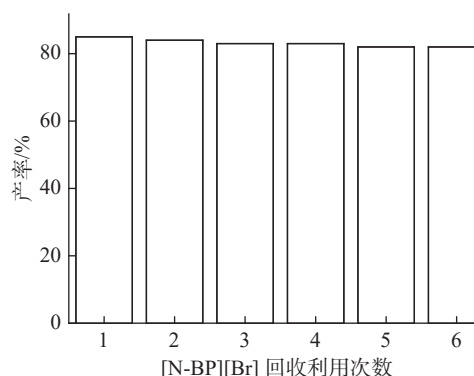


图 3 [N-BP][Br] 的回收利用

Fig.3 The reuse of [N-NP][Br]

2.5 微波和离子液体的协同作用研究

用 N-丁基吡啶溴作为催化剂,以间硝基苯甲醛、3-氧代-N-苯基丁酰胺、醋酸铵的反应为研究对象,不用微波辐射,在 95% 乙醇中回流 5 h 产率约 70%;如果在反应体系中不加离子液体,反应原料和溶剂不变,微波辐射功率为 500 W,辐射 15 min 后通过薄层色谱分析没有看到产物生成,再延长辐射时间为 30 min 反应液冷却后也没有看

到有固体析出,通过薄层色谱分析也没有看到产物点出现,说明微波和离子液体协同催化才能生成 1,4-二氢吡啶化合物 D。

3 反应机理的推测

根据 1881 年 Hantzsch 报道的 1,4-二氢吡啶类化合物的反应机理^[23],本文推测出 N-丁基吡啶溴离子液体催化合成 1,4-二氢吡啶化合物 D 的

反应机理(见图 4)。该反应本质是 Hantzsch 反应,它经历了两个阶段:缩合反应和 Michael 加成反应。在微波辐射下,醋酸铵分解并释放氨,氨和一分子 3-氧代-N-苯基丁酰胺发生缩合反应生成 β -氨基烯酸酯中间体(I),醛和另一分子 3-氧代-N-苯基丁酰胺反应生成 α,β -不饱和酮中间体(II),然后生成的中间体 I 和 II 通过发生 Michael 加成反应,然后脱水并闭环,生成 1,4-二氢吡啶化合物 D。

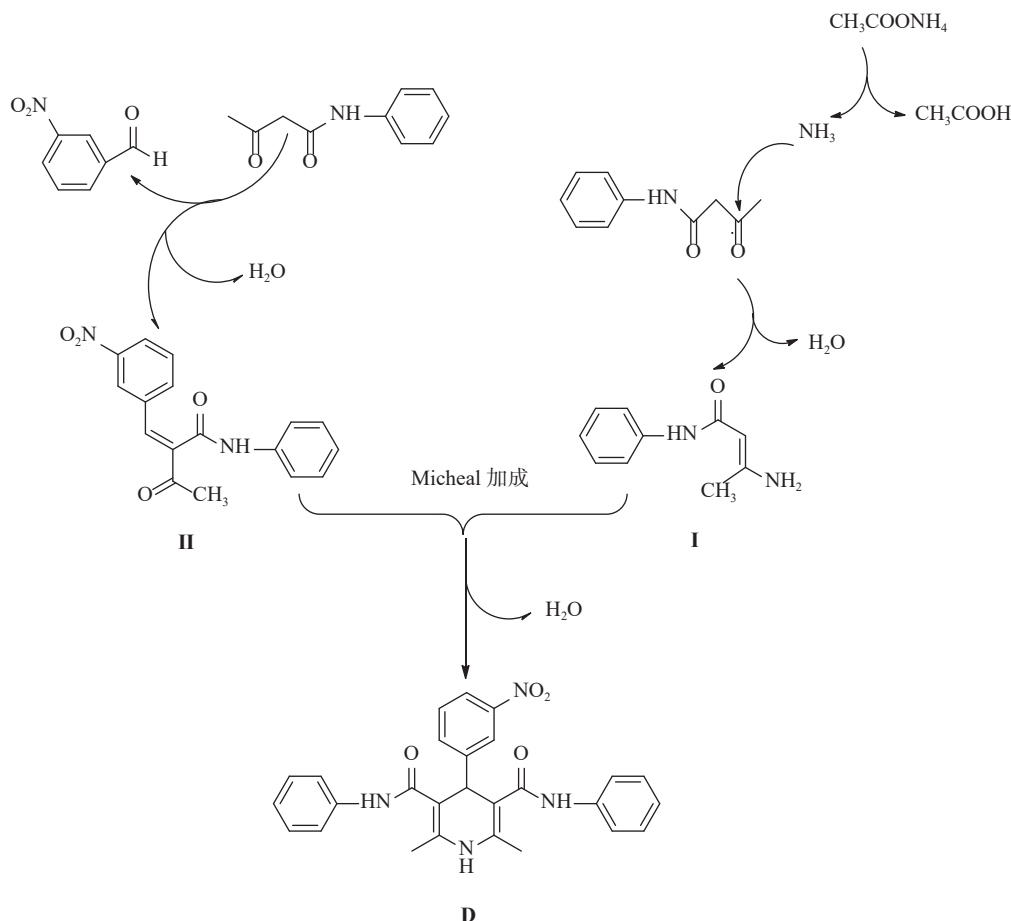


图 4 1,4-二氢吡啶化合物 D 生成的可能机理

Fig. 4 The possible scheme of 1,4-dihydropyridine D

4 结 语

实验表明,离子液体 [N-BP][Br] 和微波辐射可以催化制备 2,6-二甲基-4-3'-硝基苯基- N^3,N^5 -二苯基-3,5-二甲酰胺-1,4-二氢吡啶化合物。该方法通过简单的实验操作,在较短的反应时间内合成目标产物,并且催化剂可以回收再次使用,在反应过程中更加环保。本文提供了一种绿色实验方案,可用于制备类似的 1,4-二氢吡啶衍生物。

参考文献:

[1] KERRU N, MADDILA S, JONNALAGADDA S B.

Design of carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation reactions under green conditions[J]. *Curr Org Chem*, 2019 (23): 3154-3190.

[2] POLSHETTIWAR V, VARMA R S. Aqueous microwave chemistry: a clean and green synthetic tool for rapid drug discovery[J]. *Chem Soc Rev*, 2008 (37): 1546-1557.

[3] KHUMALO, M R, MADDILA S N, MADDILA S, *et al*. A multicomponent, facile and catalyst-free microwave-assisted protocol for the synthesis of pyrazolo-[3,4-b]-quinolines under green conditions[J]. *RSC Adv*, 2019 (9): 30768-30772.

[4] MADDILA S N, MADDILA S, KERRU N, *et al*. Fa-

- cile one-pot synthesis of arylsulfonyl-4H-pyrans catalysed by Ru loaded fluorapatite[J]. *Chemistry Select*, 2020 (5): 1786-1791.
- [5] BRIEDE J, STIVRINA M, VIGANTE B, *et al.* Acute effect of antidiabetic 1,4-dihydropyridine compound cerebrocrast on cardiac function and glucose metabolism in the isolated, perfused normal rat heart[J]. *Cell Biochem Function*, 2008 (26): 238-245.
- [6] HILGEROTH A. Mini-review dimeric 4-aryl-1,4-dihydropyridines: development of a third class of nonpeptidic HIV-1 protease inhibitors[J]. *Med Chem*, 2002 (2): 235-245.
- [7] HILGEROTH A, LILIE H. Structure-activity relationships of first bishydroxymethyl-substituted cage dimeric 4-aryl-1, 4-dihydropyridines as HIV-1 protease inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2003 (38): 495-499.
- [8] SCHADE D, LANIER M G, WILLEMS E, *et al.* Synthesis and SAR of β -Annulated 1,4-dihydropyridines define cardiomyogenic compounds as novel inhibitors of TGF signaling[J]. *J Med Chem*, 2012 (55): 9946-9957.
- [9] REFAT H M, FADDA A. Synthesis and antimicrobial activity of some novel hydrazide, benzochromenone, dihydropyridine, pyrrole, thiazole and thiophene derivatives[J]. *J Med Chem*, 2013 (70): 419-426.
- [10] DESAI B, SUREJA D, NALIAPARA Y, *et al.* Synthesis and QSAR studies of 4-substituted phenyl-2, 6-dimethyl-3,5-bis-N-(substituted phenyl) carbamoyl-1, 4-dihydropyridines as potential antitubercular agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, 9(8): 1993-1998.
- [11] DONDONI A, MASSI A, MINGHINI E, *et al.* Multicomponent Hantzsch cyclocondensation as a route to highly functionalized 2-and 4-dihydropyridylalanines, 2-and 4-pyridylalanines, and their N-oxides: preparation via a polymer-assisted solution-phase approach[J]. *Tetrahedron*, 2004 (60): 2311-2326.
- [12] LOVE B, SANDER K M. The Hantzsch reaction. I. oxidative dealkylation of certain dihydropyridines[J]. *J Org Chem*, 1965 (30): 1914-1916.
- [13] MOHAMMAD A Z, PEYMAN S A G, MORTEZA S. Iodine-catalyzed Friedlaender quinoline synthesis under solvent-free conditions[J]. *J Chin Chem Soc*, 2007 (54): 267-271.
- [14] SURESH K D, SANDHU J S. New efficient protocol for the production of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines using RuCl_3 [J]. *Synth Commun*, 2009 (39): 1957-1965.
- [15] SIDDAIAH V, BASHA G M, RAO G P, *et al.* PEG-mediated catalyst-free synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines and polyhydroquinoline derivatives[J]. *Synth Commun*, 2012 (42): 627-634.
- [16] JOSHI R R, BARCHHA A, KHEDKAR V M, *et al.* The inability to completely control TB has been due in part to the presence of dormant mycobacteria[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2015, 85(2): 201-207.
- [17] GHARIB A, JAHANGIR M, ROSHANI M, *et al.* Catalytic synthesis of fused 1, 4-dihydropyridines and 1,4-dihydropyridine derivatives using Preyssler heteropolyacids catalyst[J]. *Synth Commun*, 2012 (42): 3311-3320.
- [18] AGARWAL A, CHAUHAN P M S. Solid supported synthesis of structurally diverse dihydropyrido [2,3-d] pyrimidines using microwave irradiation[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005 (46): 1345-1348.
- [19] AVALANI JR, PATEL D S, RAVAL D K. 1-Methylimidazolium trifluoroacetate [Hmim]Tfa: mild and efficient Brønsted acidic ionic liquid for Hantzsch reaction under microwave irradiation [J]. *J. Journal of Chemical Sciences*, 2012, 124(5): 1091-1096.
- [20] KANG L Q, CAO Z J, LEI Z J. 2-Hydroxyethylammonium acetate: an efficient and reusable homogeneous catalyst for the synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines[J]. *Monatsh Chem*, 2016 (147): 1125-1128.
- [21] SIOPA F, ANTONIO J P M, AFONSO C A M. Flow-assisted synthesis of bicyclic aziridines via photochemical transformation of pyridinium salts[J]. *Organic Process Research & Development*, 2018, 22(4): 551-556.
- [22] GEIN V L, KAZANTSEVA M I, KURBATOVA A A. Synthesis of N^3 , N^5 , 4-triaryl-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides[J]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, 47(7): 1123-1124.
- [23] HANTZSCH A. Condensation products from aldehydammonia and ketone derivatives[J]. *J Chem Soc Abstr*, 1881 (40): 1028-1029.

(编辑 张永博)