

碱性离子液体催化 Friedlander 反应合成 2,3-二苯基-1,8-萘啉的研究

孙 健, 伞 影, 谢 宁, 金朝辉, 高华晶*
(吉林化工学院石油化工学院, 吉林 吉林 132022)

摘要:合成了 1-丁基-2,3-二甲咪唑咪唑盐([Bmmim][Im])等 6 种咪唑类离子液体,并测定了其 pH 和热分解温度,通过红外光谱(FT-IR)确定了离子液体的结构。将上述离子液体作为溶剂和催化剂分别应用于二苯基乙酮和 2-氨基-3-吡啶甲醛的 Friedlander 反应,考察了底物的摩尔比、反应温度、反应时间等条件对 2,3-二苯基-1,8-萘啉收率的影响。结果表明,在以 [Bmmim][Im] 为催化剂、反应温度为 80℃、反应时间为 24 h、离子液体用量为 5 mL、二苯基乙酮和 2-氨基-3-吡啶甲醛摩尔比为 1:0.6 的条件下,产品收率可达 89.71%, [Bmmim][Im] 循环使用 4 次催化活性没有明显降低。

关键词:离子液体;催化;2,3-二苯基-1,8-萘啉;Friedlander 反应

中图分类号:TQ016.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)02-0167-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.02.034

Synthesis of 2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine by Friedlander reaction catalyzed by basic ionic liquids

SUN Jian, SAN Ying, XIE Ning, JIN Zhao-hui, GAO Hua-jing*

(Institute of Petrochemical Technology, Jilin Institute of Chemical Technology, Jilin 132022, China)

Abstract: Six types of imidazole ionic liquid, such as 1-butyl-2,3-dimethyl-1H-imidazol-3-ium imidazol-1-ide ([Bmmim][Im]), are synthesized, their pH values and thermal decomposition temperature are measured, and their structures are confirmed by FT-IR. These ionic liquids are respectively used as solvent and catalyst in the Friedlander reaction between 1,2-diphenylethan-1-one and 2-aminonicotinaldehyde. The effects of the molar ratio of the substrates, reaction temperature and reaction time on the yield of 2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine are investigated. The results show that the product yield can reach 89.71% when [Bmmim][Im] is taken as the catalyst, the reaction temperature is at 80℃, the reaction lasts for 24 h, the dosage of ionic liquid is 5 mL, and the molar ratio of 1,2-diphenylethan-1-one to 2-aminonicotinaldehyde is 1:0.6. The catalytic activity of [Bmmim][Im] is not significantly reduced after 4 cycles of uses.

Key words: ionic liquid; catalysis; 2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine; Friedlander reaction

1,8-萘啉具有稳定的平面刚性结构^[1]、优异的光学性能^[2]、生物活性^[3]及配位能力^[4],广泛应用于多个领域。作为荧光探针识别 DNA 特异性^[5],在抗癌领域具有极大潜力^[6];以 1,8-萘啉为配体合成金属配合物,具有良好的催化活性和热稳定性^[7]。因此,1,8-萘啉的合成受到越来越多的关注。

1,8-萘啉传统的合成方法有 Skraup 法和 Friedlander 法。Skraup 法合成 1,8-萘啉的工艺产率较低,而且使用了强酸及有机溶剂,对环境有污染,不符合绿色化学理念^[8-9]。Friedlander 法反应条件温和、产物收率高,得到研究者的广泛应用^[10]。但传

统的 Friedlander 反应体系中的碱和有机溶剂依然得不到回收使用,成本较高,难以实现工业化。因此,环保、可循环、收率高的 Friedlander 反应体系亟待被开发。

近年来,离子液体(IL)因具有催化活性高、可设计性强、电导率高、饱和蒸气压低等独特的理化性质,在催化、萃取、电化学、医学等领域有着重要的应用^[11-12]。因此,笔者以离子液体为溶剂和催化剂,使用 Friedlander 法合成了 2,3-二苯基-1,8-萘啉。利用 ¹HNMR 和 FT-IR 对产物和离子液体的结构进行表征,通过热重分析(TGA)测得离子液体的热分

收稿日期:2021-03-10;修回日期:2021-12-06

基金项目:吉林省科技发展计划项目(20180201019SF);吉林化工学院博士启动基金(2016013)

作者简介:孙健(1984-),男,博士,讲师,主要研究方向为绿色化工与技术,sunjian6225@126.com;高华晶(1971-),女,博士,副教授,主要研究方向为化工过程控制与优化,通讯联系人,huajing_gao@126.com。

解温度。考察了离子液体种类、反应时间和反应温度等条件对 Friedlander 反应的影响,并确定了离子液体可循环使用次数。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:SHZ-D(Ⅲ)型循环水式真空泵,巩义市予华仪器有限责任公司生产;RE-2000A 型旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂生产;DZF-6090 型真空干燥箱,上海一恒科技有限公司生产;FA1104N 电子天平,上海菁海仪器有限公司生产;NICOLET 6700 傅里叶红外光谱仪(FT-IR),赛默飞世尔科技公司生产;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器,巩义市予华仪器有限责任公司生产;Bruker 400 M 液体核磁共振波谱仪(¹HNMR),瑞士布鲁克拜厄斯宾有限公司生产;PHS-3CW 型 pH 计,上海般特仪器制造有限公司生产;IKA 反应器,德国生产;Q50 TA Instruments,美国 TA 公司生产;WRS-1B 数字熔点仪,上海申光仪器表有限公司生产。

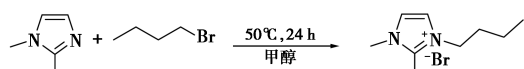
试剂:*N*-甲基咪唑、1,2-二甲基咪唑、溴丁烷、咪唑、甲醇钠、乙醇钠、二苯基乙酮、2-氨基-3-吡啶甲醛,萨恩化学技术(上海)有限公司生产;氢氧化钠,天津市风船化学试剂科技有限公司生产;氢氧化钾,天津市永大化学试剂有限公司生产;乙酸乙酯、石油醚,均为 AR 级,北京化工厂生产。

1.2 合成方法

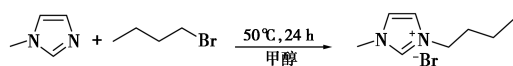
1.2.1 碱性离子液体的合成

(1)初始离子液体的合成^[13]

1-丁基-2,3-二甲基咪唑溴盐([Bmmim][Br]):在 N₂ 保护下,将 19.23 g 的 1,2-二甲基咪唑、30.14 g 的溴丁烷和足量的甲醇溶剂加入到三口烧瓶中,50℃ 下搅拌 24 h。反应结束后,先除甲醇溶剂,再用乙酸乙酯洗涤 3 次,得到白色固体颗粒 [Bmmim][Br],收率为 82.32%。合成路线如下:



1-丁基-3-甲基咪唑溴盐([Bmim][Br]):按照上述操作方法,将 1,2-二甲基咪唑换成 *N*-丁基咪唑,即可得到黄色粘稠液体 [Bmim][Br],收率为 84.39%。合成路线如下:



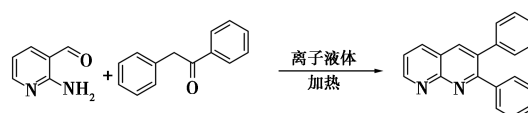
(2)碱性离子液体的合成^[14]

在室温下,将合成的 [Bmmim][Br] 分别和咪

唑、氢氧化钠、乙醇钠、甲醇钠在甲醇中反应 12 h,反应结束后过滤除去固体盐,得到 [Bmmim][Im] (收率 91.36%)、氢氧化 1-丁基-2,3-二甲基咪唑盐 [Bmmim][OH] (收率 89.41%)、乙氧化 1-丁基-2,3-二甲基咪唑盐 [Bmmim][OC₂H₅] (收率为 90.73%)、甲氧化 1-丁基-2,3-二甲基咪唑盐 [Bmmim][OCH₃] (收率 91.09%)。将合成的 [Bmim][Br] 和咪唑在甲醇中反应 12 h,得到 1-丁基-3-甲基咪唑咪唑盐 [Bmim][Im] (收率 91.38%)。

1.2.2 2,3-二苯基-1,8-萘啉的合成

将二苯基乙酮和 2-氨基-3-吡啶甲醛按照一定摩尔比加入 Schlenk 反应瓶中,加入离子液体混合均匀后开始反应。反应结束后,加入乙酸乙酯和去离子水对反应液进行萃取。乙酸乙酯相水洗 3 次后,用 V(石油醚):V(乙酸乙酯)为 1:1 的展开剂并经硅胶柱层析分离出 2,3-二苯基-1,8-萘啉。合成路线如下:



2,3-二苯基-1,8-萘啉,熔点为 150.2 ~ 158.9℃, ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃), δ: 9.16(dd, J=4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.58~7.56(m, 2H), 7.52(dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.34~7.32(m, 4H), 7.30~7.28(m, 4H)。

1.2.3 离子液体的循环使用

Friedlander 反应结束后,经处理得到的离子液体可以重新作为催化剂和溶剂使用,重复上述操作,直至产品收率有明显的下降趋势时为止。

1.3 表征方法

通过 pH 计确定离子液体的碱性,在 25℃ 时,测量不同浓度离子液体的 pH;结构通过 FT-IR 确定,采用 KBr 压片法,扫描范围为 500~4 000 cm⁻¹。通过 TGA 测定离子液体的热稳定性,在 N₂ 保护下,加热速率为 10℃/min,测试温度为 0~500℃。通过 ¹HNMR 测定 2,3-二苯基-1,8-萘啉的结构。

2 结果与讨论

2.1 离子液体的表征

2.1.1 pH 测定

在 25℃ 时,测得不同浓度离子液体的 pH,结果如表 1 所示。

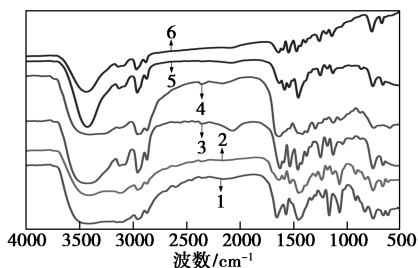
表1 离子液体在不同浓度下的 pH

| 序号 | 离子液体 | 浓度/(mol·L ⁻¹) | | |
|----|--|---------------------------|-------|-------|
| | | 0.1 | 0.01 | 0.001 |
| 1 | [Bmmim][Im] | 13.34 | 12.26 | 11.38 |
| 2 | [Bmmim][OH] | 12.42 | 11.58 | 10.83 |
| 3 | [Bmmim][OC ₂ H ₅] | 12.51 | 11.44 | 10.86 |
| 4 | [Bmmim][OCH ₃] | 11.55 | 10.81 | 10.20 |
| 5 | [Bmmim][Br] | 7.58 | 7.53 | 7.45 |
| 6 | [Bmim][Im] | 13.04 | 12.07 | 11.20 |

在浓度相同时,根据 pH 的大小可知,离子液体的碱性大小为:[Bmmim][Im] > [Bmim][Im] > [Bmmim][OC₂H₅] > [Bmmim][OH] > [Bmmim][OCH₃] > [Bmmim][Br]。当阴离子相同时,咪唑阳离子 2 号位 C 上的 H(C2-H) 被甲基取代后,离子液体的碱性略有增强。

2.1.2 FT-IR 表征

[Bmmim][Im] 等 6 种离子液体的红外光谱如图 1 所示。



1—[Bmim][Im]; 2—[Bmmim][Im]; 3—[Bmmim][OCH₃];
4—[Bmmim][OH]; 5—[Bmmim][OC₂H₅]; 6—[Bmmim][Br]

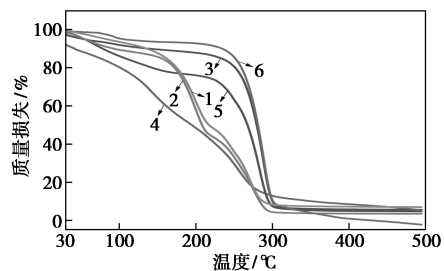
图1 离子液体的 FT-IR

由图 1 可知,在 2 800~3 000 cm⁻¹ 处的特征峰是由—CH₃、—CH₂ 及—CH 的伸缩振动引起^[15]; 在 1 470~1 670 cm⁻¹ 处为咪唑环上的 C=C 和 C=N 双键的吸收峰;咪唑环上的 C—N 骨架伸缩振动使得在 1 060~1 170 cm⁻¹ 处出现吸收峰;850 cm⁻¹ 和 770 cm⁻¹ 分别为咪唑环上的 C—H 面内摇摆和面外摇摆弯曲振动峰^[16]。由于氢键作用,在 3 100~3 200 cm⁻¹ 区域出现宽而强的吸收峰,为离子液体中阴离子 O—H 的吸收峰;此外,在 1 182 cm⁻¹ 处有 C—O 伸缩振动吸收峰,这是离子液体中含有 O—H 的 1 个特征吸收峰^[17]。因此,红外光谱证明合成了上述几种离子液体。

2.1.3 热重分析

采用热重分析法测量了离子液体的热分解温度,探究离子液体的稳定性对催化性能的影响。结

果如图 2 所示。



1—[Bmim][Im]; 2—[Bmmim][Im]; 3—[Bmmim][OCH₃];
4—[Bmmim][OH]; 5—[Bmmim][OC₂H₅]; 6—[Bmmim][Br]

图2 离子液体 TGA 曲线

由图 2 可知,[Bmmim][Im] 和 [Bmim][Im] 热分解温度相似且均较低,这是由于阴离子都为体积较大的咪唑优先分解,导致分解温度降低。这 6 种离子液体的热分解温度都在 200~300℃,在催化阶段均表现出良好的热稳定性。

2.2 2,3-二苯基-1,8-萘啉合成条件优化

2.2.1 离子液体种类对 2,3-二苯基-1,8-萘啉收率的影响

首先考察了离子液体种类对 Friedlander 反应的影响,在反应温度为 80℃、反应时间为 24 h、离子液体用量为 5 mL、反应物摩尔比为 1:1 时,产品收率如表 2 所示。

表2 离子液体种类对 2,3-二苯基-1,8-萘啉收率的影响

| 序号 | 离子液体 | 分子式 | 收率/% |
|----|--|--|-------|
| 1 | [Bmmim][Im] | C ₂ H ₂₀ N ₄ | 79.37 |
| 2 | [Bmmim][OH] | C ₉ H ₁₈ N ₂ O | 52.88 |
| 3 | [Bmmim][OC ₂ H ₅] | C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O | 54.01 |
| 4 | [Bmmim][OCH ₃] | C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O | 46.19 |
| 5 | [Bmmim][Br] | C ₉ H ₁₇ N ₂ Br | 15.69 |
| 6 | [Bmim][Im] | C ₁₁ H ₁₈ N ₄ | 23.46 |

从表 2 中可以看出,以 [Bmmim][Im] 作为催化剂时,产品的收率较高;而 [Bmmim][Br] 为催化剂时,产品收率很低。原因是 [Bmmim][Im] 的碱性最强,所以其催化效果较好,而 [Bmmim][Br] 趋于中性,所以其催化效果较弱。但是, [Bmim][Im] 碱性很强,催化效果较差,这是由于碱性较强的咪唑阴离子与咪唑阳离子 C2-H 原位生成氮杂环卡宾,与 2-氨基-3-吡啶甲醛反应,降低了产品的收率。

2.2.2 反应温度对 2,3-二苯基-1,8-萘啉收率的影响

温度对化学反应具有至关重要的作用,因此以 [Bmmim][Im] 为催化剂,在反应时间为 24 h、离子

液体用量为 5 mL、反应物摩尔比为 1:1 时,考察了温度对 Friedlander 反应的影响,结果如图 3 所示。

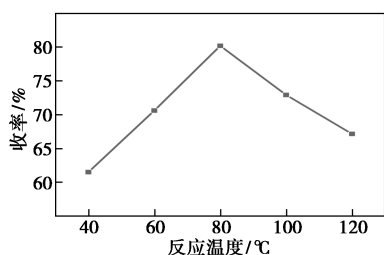


图 3 反应温度对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

从图 3 中可以看出,随着反应温度的升高,产品收率明显增加;当温度为 80 °C 时,收率达到最大值;随着温度的进一步增加,收率略有降低。这是因为温度过高使离子液体发生了变化,使得收率下降。所以,最佳的反应温度为 80 °C。

2.2.3 反应时间对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

依据上面的优化结果,探究了反应时间对 Friedlander 反应的影响,结果如图 4 所示。

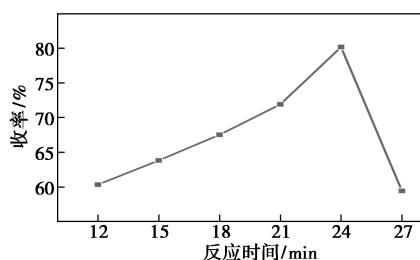


图 4 反应时间对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

从图 4 中可以看出,随着反应时间的增加,产品的收率先增加后减小,反应时间为 24 h 时,收率达到最大值。随着反应时间的进一步增加,收率有减少的趋势,反应时间过长,导致 2,3-二苯基-1,8-萘啶和 2-氨基-3-吡啶甲醛发生烷基化反应^[18],也可能是因为 2-氨基-3-吡啶甲醛自身发生缩合反应影响了产品的收率^[19]。因此,最佳的反应时间为 24 h。

2.2.4 离子液体用量对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

通过上面不同种类离子液体催化 Friedlander 反应的结果可知, [Bmmim][Im] 的催化效果最好,为了进一步提高产品收率,在上述最佳条件下对离子液体的用量进行了优化,结果如图 5 所示。

从图 5 中可以看出,随着离子液体用量的增加,产品收率先增加后减小,离子液体用量为 5 mL 时产

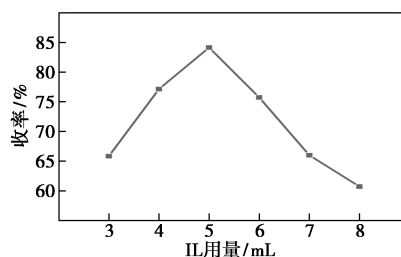


图 5 IL 用量对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

品收率最大。结果表明,在不含任何其他溶剂和催化剂的情况下,碱性离子液体对 Friedlander 反应具有很好的促进作用。当离子液体的用量过多时,由于离子液体的黏度大,使得原料接触的不充分,导致产率下降。因此,离子液体的用量为 5 mL 时,对 Friedlander 反应的催化效果最好。

2.2.5 底物摩尔比对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

在最佳的反应条件下,探究了二苯基乙酮和 2-氨基-3-吡啶甲醛的摩尔比对产品收率的影响,结果如图 6 所示。

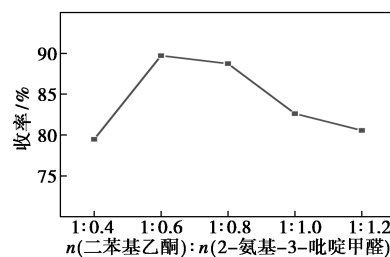


图 6 底物摩尔比对 2,3-二苯基-1,8-萘啶收率的影响

从图 6 中可以看出,随着 2-氨基-3-吡啶甲醛用量的增加,产物收率先增加后降低。当 $n(\text{二苯基乙酮}):n(\text{2-氨基-3-吡啶甲醛})=1:0.6$ 时,产品收率达到最大值 89.71%。当 $n(\text{二苯基乙酮}):n(\text{2-氨基-3-吡啶甲醛})>1:0.6$ 时,过量的 2-氨基-3-吡啶甲醛会与生成的 2,3-二苯基-1,8-萘啶发生副反应,从而导致产品收率下降。所以,该反应原料的最佳摩尔比为 1:0.6。

2.3 离子液体的循环使用性能评价

反应结束后,将水相中的离子液体回收,在最优的条件下,探究其的循环使用性,结果如表 3 所示。

表 3 离子液体的循环使用次数

| 次数 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 收率/% | 89.71 | 88.34 | 87.25 | 86.36 | 70.90 |

结果表明,离子液体 [Bmmim][Im] 可以循环使

用4次,产品收率没有明显降低,当使用到第5次时,收率开始下降。因此,离子液体至少可以循环使用4次。

2.4 反应机理

二苯基乙酮和2-氨基-3-吡啶甲醛的Friedlander反应机理如图7所示。首先,带 α -H的酮(a)在碱性条件下生成碳负离子(c),碳负离子与含有羰基的醛(d)发生缩合反应,生成中间产物(f),N上的孤对电子攻击羰基C,生成中间体(g),最终脱去水生成2,3-二苯基-1,8-萘啉(h)^[20]。

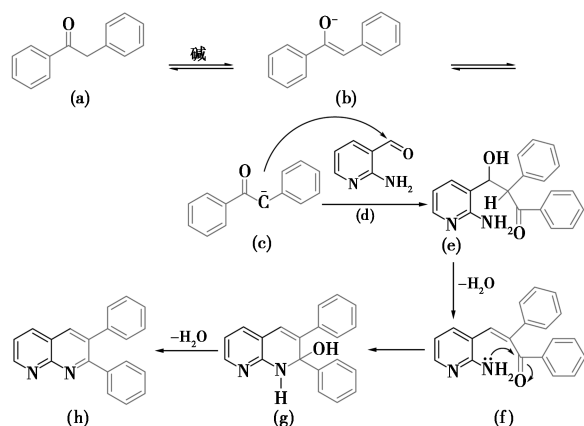


图7 二苯基乙酮和2-氨基-3-吡啶甲醛的Friedlander反应机理

3 结论

选择[Bmmim][Im]等6种离子液体作为催化剂和溶剂应用于Friedlander反应,在[Bmmim][Im]催化下,在反应温度为80℃、反应时间24h、离子液体用量5mL、底物摩尔比为1:0.6的条件下,产品收率最高,为89.71%。此外,[Bmmim][Im]可以循环使用4次,催化活性没有明显的降低。因此,离子液体作为催化剂和溶剂为Friedlander反应提供了更加简单、温和、高效的方法,同时减少了对环境的污染。

参考文献

[1] 杨宏亮,刘艳坤,马晶洁,等.2-溴代1,8-萘啉衍生物的合成[J].分子科学学报,2018,34(4):297-302.
 [2] Indre U, Sigita V, Justin D, et al. A series of new luminescent non-planar 1,8-naphthyridine derivatives giving coloured and close-to-white electroluminescence spectra [J]. Journal of Luminescence, 2017, 181: 299-309.
 [3] Shatsauskas A L, Saibulina E R, Gatilov Y V, et al. Synthesis of benzo[c] [1,7] naphthyridine derivatives [J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2019, 55 (11) : 1080-1086.

[4] Mithun S, Pragati P, Jitendra K, Bera. Chiral 1, 8-naphthyridine based ligands: Syntheses and characterization of Di- and tetranuclear copper (I) and silver (I) complexes [J]. Inorganica Chimica Acta, 2019, 486: 518-528.
 [5] 陈锦春,马绍辉,盛健彰,等.一种制备1,8-萘啉及衍生物的方法[P].CN105949190A,2016-09-21.
 [6] 孔庆宏,阚祥绪,吕健鑫,等.1,8-萘啉衍生物的抗癌作用[J].生命的化学,2019,39(2):367-372.
 [7] Zean E Z, Mercan D, Nevin G, et al. In situ catalytic activities of 1, 3-dialkyltetrahydropyrimidinium salts/[RuCl₂ (p-cymene)]₂ system for transfer hydrogenation reactions [J]. Turkish Journal of Chemistry, 2011, 35 (5) : 699-709.
 [8] Trofimov B A, Belyaeva K V, Nikitina L P, et al. Metal-free stereoselective annulation of quinolines with trifluoroacetylacetylenes and water: An access to fluorinated oxazinoquinolines [J]. Chemical Communications, 2018, 54 (18) : 2268-2271.
 [9] Margiotta N, Savino S, Gandin V, et al. Monofunctional platinum (II) complexes with potent tumor cell growth inhibitory activity: The effect of a hydrogen-bond donor/acceptor N-heterocyclic ligand [J]. Chemmedchem, 2014, 9 (6) : 1161-1168.
 [10] Chen X W, Zhao H, Xiong B, et al. Selective synthesis of nitrogen bi-heteroarenes by a hydrogen transfer-mediated direct α , β -coupling reaction [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2017, 15 (29) : 6093-6097.
 [11] 孙健,李岱霖,倪菲,等.离子液体应用的研究进展[J].应用化工,2019,48(7):1724-1727,1733.
 [12] Qianqian Z, Xianbao C, Tianyang F, et al. Hydrolysis of methyl acetate using ionic liquids as catalyst and solvent [J]. Molecular Catalysis, 2020, 484: 110785.
 [13] 王兰.几种碱性咪唑离子液体在某些有机反应中的应用研究[D].新乡:河南师范大学,2019.
 [14] 刘菊,石磊,陈飞,等.高热稳定强碱性离子液体用于碳酸二甲酯合成[J].精细化工,2020,37(7):1438-1446.
 [15] 刘涛.碱性离子液体催化酯交换反应的研究[D].开封:河南大学,2015.
 [16] 刘为清,黄小侨,李阳,等.碱性离子液体[Bmim]Im催化大豆油制备脂肪酸甘油单酯研究[J].曲阜师范大学学报(自然科学版),2015,41(3):55-60.
 [17] 谢亚丽,李学琴,曹玲,等.微波辅助合成碱性离子液体[Bmim]OH机理探讨[J].山东化工,2017,46(1):1-4.
 [18] Xiong B, Zhang S, Jiang H, et al. Hydrogen-transfer-mediated direct β -alkylation of aryl-1, 8-naphthyridines with alcohols under transition metal catalyst free conditions [J]. Organic Letters, 2016, 47 (27) : 724-727.
 [19] Dai O, Ryosuke A, Tsugiko T. Coordination chemistry of mononuclear ruthenium complexes bearing versatile 1,8-naphthyridine units: Utilization of specific reaction sites constructed by the secondary coordination sphere [J]. Coordination Chemistry Reviews, 2018, 375: 424-433.
 [20] Farhad S, Asieh Y, Kamal M, et al. Solvent-free synthesis of quinoline derivatives via the Friedländer reaction using 1,3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient and recyclable ionic liquid catalyst [J]. Comptes Rendus Chimie, 2014, 17 (4) : 370-376. ■