

环戊烷并[b]吡啶的绿色合成

魏福祥, 刘宝友, 韩 菊

(河北科技大学环境科学与工程学院, 河北 石家庄 050018)

摘要: 用离子液体作为溶剂和催化剂, 对环戊烷并[b]吡啶——第四代头孢类抗生素新药头孢匹罗 (Cefpirome) 的重要中间体的合成进行了研究。结果表明在 $\text{BMImBF}_4/\text{BMImCuCl}_3$ (10%) 催化下, 环戊酮和丙炔胺在 60℃ 下反应 3h, 产品收率达 67.3%。产物通过萃取分离, 离子液体可以循环使用。并探讨了可能的催化机理。

关键词: 2,3-环戊烷并[b]吡啶; 离子液体; 合成; 催化机理

中图分类号: TQ617.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)04-0042-02

Green synthesis of cyclopenta[b]pyridine

WEI Fu-xiang, LIU Bao-you, HAN Ju

(College of Environmental Science and Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China)

Abstract: The synthesis of an important intermediate of antimicrobial cefpirome, cyclopenta[b]pyridine, is studied with ionic liquid as solvent and catalyst. The results show that the reaction of cyclopentanone and propargylamine in $\text{BMImBF}_4/\text{BMImCuCl}_3$ proceeds smoothly at 60℃ for 3 hours to afford cyclopenta[b]pyridine in a yield of 67.3%. The product can be separated easily from the reaction mixture by extraction, and the left ionic liquids can be recovered and reused. The possible catalytic mechanism is also speculated.

Key words: 2,3-cyclopentenopyridine; ionic liquid; synthesis; catalytic mechanism

环戊烷并[b]吡啶, 即 6,7-二氢-5H-环戊烷并[b]吡啶, 又称 2,3-环戊烯并吡啶, 是合成第四代头孢类抗生素新药头孢匹罗 (Cefpirome) 的重要中间体。目前其工业化合成路线主要有 3 条: 吡啶衍生物环合反应法^[1], 环戊酮、丙烯醛和氨气催化脱氢法^[2]及环戊酮与丙炔胺加成法^[3-4]。第一条路线以 γ -(3-吡啶基)氯丙烷为起始原料, 通过 Grignard 试剂作用, 最终合成目标产物, 收率为 50%, 生成产物为 3 种近似结构物质的混合物, 产物分离的难度较大; 第二条路线收率为 64%, 需反应温度达到 420℃, 反应的原料和产物极易碳化, 对合成过程和合成设备要求较高; 第三条路线以价廉易得的丙炔胺和环戊酮为起始原料, 以廉价的铜盐作催化剂, 一步直接合成目标产物, 收率为 55%, 虽反应简单, 但使用甲苯、乙醇等有机溶剂, 易对环境和人类健康带来危害, 并且收率较低。离子液体作为一种新型绿色溶剂, 已成功应用于多种精细化学品的合成中^[5-8]。笔者合成了一种新的功能化离子液体, 并将其应用于丙炔胺和环戊酮合成环戊烷并[b]吡啶。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

N-甲基咪唑、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、氯代正丁烷、四氟硼酸钠, 分析纯; 环戊酮、丙炔胺, 化学纯。

日本岛津公司 GC-17A 气相色谱仪, 配有 CLASS-GC10 色谱工作站, FID 检测器, 10 μL 微量进样器; 美国安捷伦公司 6890/5973N 气质联用仪; Bruker DMX-300 核磁共振仪 ($^1\text{H-NMR}$); 日立 260-50 型红外分光光度计 (IR)。

1.2 离子液体载铜催化剂 BMImCuCl_3 的合成

依次向三口烧瓶中加入等摩尔的 *N*-甲基咪唑与氯代正丁烷, 加热至 85℃ 搅拌反应 24 h, 将反应后的溶液转移到烧杯中, 用乙酸乙酯洗涤 3 次, 减压蒸馏, 去除乙酸乙酯, 得白色固体 1-甲基-3-丁基咪唑 BMImCl , 收率为 90%。在另一三口瓶中再依次加入等摩尔 BMImCl 和氯化铜 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 正己烷中回流反应 4 h, 稍冷却, 蒸干溶剂, 得到离子液体载氯化铜催化剂 BMImCuCl_3 。IR, ν/cm^{-1} : 3 148, 3 096, 2 943, 2 875, 2 335, 1 651, 1 572, 1 467, 1 257, 1 159。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 8.98 (1H, s, NCHN), 7.46 (2H,

收稿日期: 2007-12-18

基金项目: 河北省科技厅计划项目 (07215601D); 石家庄市科技局招标项目 (05907371A-7)

作者简介: 魏福祥 (1955-), 男, 大学, 教授, 主要从事绿色化学应用技术的研究, 0311-88632209, wfxss@sohu.com。

m, CH₃NCHCHN), 7.41 (2H, t, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.93 (3H, s, NCH₃), 1.86 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (3H, t, N(CH₂)₃CH₃).

1.3 环戊烷并[b]吡啶的合成

在两口烧瓶中,依次加入环戊酮、丙炔胺、溶剂和催化剂,在一定温度下反应一定的时间,用甲苯萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂,得环戊烷并[b]吡啶(图1)。反应过程采用气相色谱法跟踪监测,定性分析采用气相色谱/质谱法。

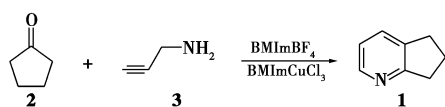


图1 离子液体载氯化铜催化剂催化合成环戊烷并[b]吡啶

2 结果与讨论

2.1 产物的结构表征

对所合成的产物通过 IR 和 GC/MS 进行了结构表征,杂芳环化合物 IR(KBr)主要的特征吸收峰位于 3 400、2 950、2 850、1 590、1 580、1 440、1 100、800 cm⁻¹。从质谱显示,分子离子峰 *m/z* 为 119,同时出现弱的 *M*+1 峰 120 和最强峰 *M*-1 峰 118。此外还有丢失 H₂CN⁺(28)和丢失 H₃CCNH⁺(42)碎片形成的 91 峰和 65 峰。与该物质的文献报道谱图数据对比具有一致性,可以确认合成的目标化合物是环戊烷并[b]吡啶。

2.2 反应条件的优化

固定离子液体催化体系 BMImBF₄/BMImCuCl₃ (10%)的体积为 1 mL,反应物环戊酮与丙炔胺的量为 1 mmol 和 1.5 mmol,考察反应时间和温度对收率的影响,结果见表1。反应随着温度的增加,产品收率增加,但温度过高,由于丙炔胺容易挥发,收率会下降。温度在 60℃,反应 3 h,产品收率最高。

表1 反应时间和温度对产品收率的影响

温度/℃	时间/h	产品收率/%
40	2	18.0
60	2	35.0
60	3	67.3
80	3	65.3
60	5	67.4
60	8	67.6

2.3 离子液体法与传统方法的对比

文献[4]的传统方法使用甲苯作溶剂,80℃下反应 7 h,收率为 59.6%,而本文离子液体法在 60℃下仅反应 3 h,收率可达 67.3%,反应时间缩短,反应条件温和,产物收率高、无污染,产品纯度也较高。另外,萃取后的离子液体不需要进行任何处理,可循环使用。

2.4 催化机理分析

BMImCuCl₃ 在这一系列氨基化反应过程中既作为 Lewis 酸,又起到了过渡金属的作用。可能的反应机理推测如下:首先 BMImCuCl₃ 和环戊酮的碳氧双键(C=O)形成络合物 4,它能够促进丙炔胺的氨基基团的亲核进攻,形成亚胺基中间体 5,亚胺基中间体通过亚胺-烯胺的异构化作用得到 6,形成的烯胺的碳发生分子内亲核攻击,同碳-碳三键形成中间体 7,Csp²-M 键质子分解形成脱氢吡啶 8,最后脱氢生成吡啶衍生物 2,3-环戊烯并吡啶 1(图2)。

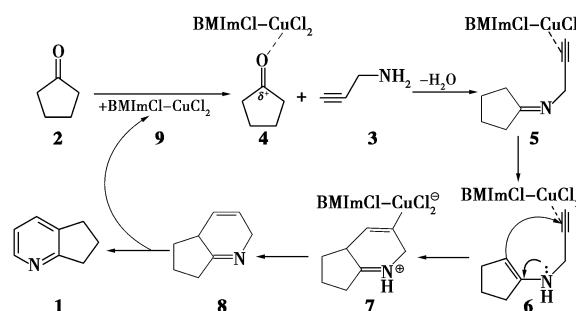


图2 在离子液体中合成 2,3-环戊烯并吡啶可能的反应机理

3 结语

用离子液体作为溶剂和催化剂,对医药中间体环戊烷并[b]吡啶合成进行了研究。结果表明在 BMImBF₄/BMImCuCl₃ (10%)催化下,环戊酮与丙炔胺的反应摩尔比为 1:1.5,环戊酮和丙炔胺在 60℃下反应 3 h,收率达 67.3%。产物通过萃取,可方便地分离,离子液体催化体系可以循环使用。

参考文献

- [1] Eiesh J J, Russo D A. Preliminary communication[J]. J Organometal Chem, 1968, 14(1): 13-16.
- [2] Degussa. Process for the production of 2,3-cyclo-alkenopyridines: US, 4332940[P]. 1982-06-01.
- [3] Giorgio A, Antonio A, Gabrielle B. Sequential amination/annulation/aromatization reaction of carbonyl compounds and propargylamine: A new one-pot approach to functionalized pyridines[J]. J Org Chem, 2003, 68: 6959-6966.

子水、10%碳酸钠稀溶液洗涤、10%稀盐酸溶液、去离子水各洗3次,无水硫酸镁干燥过夜。旋蒸出大部分溶剂,在冷乙醚中沉淀,得油状黏稠液体4.2 g,产率63%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.0 (s, 2H, HCCl_2), 4.4 (t, 4H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 3.73.6 (m, 232H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)。GPC: $M_n = 2900$, $M_w/M_n = 1.03$ 。

1.3 H型嵌段共聚物的合成

聚合物的分子结构如图1所示,其结构通式为 $(\text{PSt}_n)_2\text{-PEG}_{45}\text{-}(\text{PSt}_n)_2$, 当 $n = 13, 27, 40$ 时,分别对应于聚合物 P1、P2 和 P3。

以聚合物 P1 的合成为例。10 mL 干燥聚合管内加入 PMDETA (16 μL , 0.08 mmol)、CuBr (5.8 mg, 0.04 mmol)、大分子引发剂 (22.0 mg, 0.01 mmol)、苯乙烯 (0.5 mL, 5.0 mmol) 和甲苯 (2.5 mL)。迅速混合均匀并在液氮中冷却,经冷冻—抽真空—融化三次循环,真空封管,在预热 110 $^\circ\text{C}$ 的油浴中反应 4 h。产物用二氯甲烷稀释,通过活性氧化铝柱过滤除去催化剂,在冷正己烷中沉淀,重复 3 次除去单体,室温下真空干燥 24h,得浅黄色油状黏稠物 0.08 g,产率 15%。GPC: $M_n = 7800$, $M_w/M_n = 1.14$ 。

保持其他条件不变,改变苯乙烯单体与甲苯用量,分别加入 1.0 mL 苯乙烯、2.0 mL 甲苯与 1.5 mL 苯乙烯、1.5 mL 甲苯,依次得到聚合物 P2、P3。

2 结果与讨论

大分子引发剂的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图上 $\delta = 6.0, 4.4$ 处分别为含 2 个氯原子的甲基、与酯基相连的亚甲基的质子特征吸收峰,二者积分比为 1:2,与预期分子结构相吻合。从嵌段共聚物 P3 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图,由相应特征峰面积积分计算得出嵌段共聚物的分子结构组成为 $(\text{PSt}_{40})_2\text{-PEG}_{45}\text{-}(\text{PSt}_{40})_2$ 。

大分子引发剂与嵌段共聚物的 GPC 曲线均为单峰,对称性好,分子量分布窄,说明其结构规整。从大分子引发剂与共聚物分子量表征数据(表 1)可以看出,由 GPC 得到的嵌段共聚物相对分子质量 ($M_{n,\text{GPC}}$) 与 $^1\text{H-NMR}$ 得到的分子质量 ($M_{n,\text{NMR}}$) 存在一定差异,主要原因在于:一是由于 GPC 采用线性

聚苯乙烯为校准,与 H 型嵌段共聚物的体型结构存在明显差别所致;二是 H 型聚合物在溶液中的聚集态比线性聚合物更复杂,特别是分子质量大(P3)的 H 型聚合物,其分子链缠结现象更加突出。

表 1 大分子引发剂与 H 型两亲嵌段共聚物表征数据

样品	结构组成	$M_{n,\text{NMR}}$	$M_{n,\text{NMR,PS}}$	$M_{n,\text{GPC}}$	M_w/M_n
引发剂	$\text{Cl}_2\text{-PEG}_{45}\text{-Cl}_2$	2200	0	2900	1.03
聚合物 P1	$(\text{PSt}_{13})_2\text{-PEG}_{45}\text{-}(\text{PSt}_{13})_2$	7000	4800	7800	1.14
聚合物 P2	$(\text{PSt}_{27})_2\text{-PEG}_{45}\text{-}(\text{PSt}_{27})_2$	12000	9800	10400	1.25
聚合物 P3	$(\text{PSt}_{40})_2\text{-PEG}_{45}\text{-}(\text{PSt}_{40})_2$	16900	14700	11700	1.39

从 H 型嵌段共聚物的分子构型看,其中间嵌段为亲水性的聚乙二醇(PEG),而两侧的 4 个对称嵌段为疏水的聚苯乙烯,为典型的两亲性聚合物,在选择性溶液中可自组装,形成以聚苯乙烯为核、聚乙二醇为壳的胶束。胶束的一个重要性质是它的增溶作用,能增加油溶性药物在水中的溶解能力,因而可成为输送油溶性药物的重要载体。

参考文献

- [1] Discher D E, Eisenberg A. Polymer vesicles [J]. *Science*, 2002, 297 (5583): 967 - 970.
- [2] Pochan D, Chen Z, Cui H, *et al.* Toroidal triblock copolymer assemblies [J]. *Science*, 2004, 306(5693): 94 - 97.
- [3] Matyjaszewski K, Xia J. Atom transfer radical polymerization [J]. *Chem Rev*, 2001, 101(9): 2921 - 2990.
- [4] Kamigaito M, Ando T, Sawamoto M. Metal-catalyzed living radical polymerization [J]. *Chem Rev*, 2001, 101(12): 3689 - 3746.
- [5] Shie S C, Wu C T, Hua C C. Nonlinear stress relaxation of H-shaped polymer melt revisited using a stochastic pom-pom model [J]. *Macromolecules*, 2003, 36(6): 2141 - 2148.
- [6] Li Y G, Shi P J, Pan C Y. Synthesis, characterization, and thermal behavior of H-shaped copolymers prepared by atom transfer radical polymerization [J]. *Macromolecules*, 2004, 37(14): 5190 - 5195.
- [7] Yu X, Shi T, Zhang G, *et al.* Synthesis of asymmetric H-shaped block copolymer by the combination of atom transfer radical polymerization and living anionic polymerization [J]. *Polymer*, 2006, 47(5): 1538 - 1546.
- [8] Tang X, Gao L, Fan X, *et al.* Synthesis and characterization of H-type amphiphilic liquid crystalline block copolymers by ATRP [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(2): 237 - 241. ■

(上接第 43 页)

- [4] 程冬萍, 于方博, 夏成才, 等. 头孢匹罗的合成 [J]. *应用化工*, 2006, 35(3): 2006 - 2007.
- [5] 刘宝友, 韩菊, 董建芳, 等. 离子液体载催化剂和载试剂在有机合成中的应用 [J]. *有机化学*, 2007, 27(10): 1236 - 1243.
- [6] 杨文龙, 许丹倩, 刘宝友, 等. 酰胺功能化咪唑型离子液体的合

成、性能及应用 [J]. *精细化工*, 2007, 24(8): 737 - 742.

- [7] 刘宝友, 刘冉, 赵地顺. 离子液体在多相转移催化有机合成中的应用 [J]. *现代化工*, 2006, 26(S2): 371 - 374.
- [8] Frissen A E, Marcelis A T M, Geurtsen G, *et al.* Intramolecular Diels-Alder reactions of 2-(alkynyl)pyrimidines and 2-(alkynyl)pyridines [J]. *Tetrahedron*, 1989, 45(16): 5151 - 5162. ■