

Three Components One-Pot Synthesis of Multi-Pyrane[2,3-*c*]pyrazoles Catalyzed by [Bmim]BF₄

Jie Liang*, Raziya EbRayim, Aygul BaRat

Key Laboratory of Oil & Gas Fine Chemicals, Ministry of Education & Xinjiang Uyghur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang
Email: *liangjie1023520@yeah.net

Received: May 6th, 2018; accepted: May 22nd, 2018; published: May 30th, 2018

Abstract

This paper reports that on the catalytic condition of ionic liquid [Bmim]BF₄, with pyrazolone, aromatic aldehyde and malononitrile as the starting materials, multi-pyrane[2,3-*c*]pyrazoles are synthesized by three-component one-pot reaction. This method has the advantages of simple operation, good selectivity, high atomic utilization rate and environmental friendliness, and provides an effective synthesis method for the study of these compounds. The structure of the products was characterized by IR, ¹H-NMR and HR-MS.

Keywords

IONIC Liquids, [Bmim]BF₄, Multicomponent Reactions, One-Pot Synthesis, Pyrano[2,3-*c*]pyrazoles

[Bmim]BF₄催化下三组分一锅法合成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡啶类化合物

梁杰*, 热孜亚·伊卜拉伊木, 阿依古丽·巴拉提

新疆大学化学化工学院, 石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室, 新疆 乌鲁木齐
Email: *liangjie1023520@yeah.net

收稿日期: 2018年5月6日; 录用日期: 2018年5月22日; 发布日期: 2018年5月30日

摘要

本文报道了在离子液体[Bmim]BF₄催化条件下, 以吡啶酮, 芳香醛和丙二腈为起始原料经三组分一锅法合*通讯作者。

文章引用: 梁杰, 热孜亚·伊卜拉伊木, 阿依古丽·巴拉提. [Bmim]BF₄催化下三组分一锅法合成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡啶类化合物[J]. 有机化学研究, 2018, 6(2): 39-44. DOI: 10.12677/jocr.2018.62006

成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物。该方法具有操作简便、选择性好、原子利用率高和环境友好等优点,为此类化合物的研究提供了一种有效的合成方法。目标产物的结构均通过IR, ¹H-NMR和HR-MS进行表征。

关键词

离子液体, [Bmim]BF₄, 多组分反应, 一锅法合成, 吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多组分反应(MCRs)作为一种有效的合成方法在有机合成中具有广泛的应用价值,利用多组分反应可以合成一系列化学结构复杂,生理活性显著的有机化合物[1]。此方法与传统意义的有机合成方法相比,其大多数多组分反应具有操作简便、高选择性、原子利用率高、减少分离纯化步骤、提高反应产率和环境友好等特点[2] [3]。因此,多组分反应合成方法现已成为有机合成领域中不可或缺的重要方法而受到越来越多科学家的关注。

离子液体具有非挥发性、热稳定高、低毒性及环境友好等诸多优点,在有机合成中具有广泛的应用。基于以上原因本文发展了一种高效的合成方法:在[Bmim]BF₄催化条件下,以1-(4-羧基苯基)-3-异丙基吡唑-5-酮,芳香醛和丙二腈为起始原料经三组分一锅法反应合成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物。此类化合物具有各种潜在的生理活性,如抗炎[4] [5]、抗菌[6] [7]、酶抑制剂[8],在医药和农药领域具有广泛的应用价值。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

产物的熔点用瑞士 BUCHIB2540 型熔点仪测定(温度计未校正);质谱用 API 2000 质谱仪测定;核磁共振用 VARIAN INOVA 400 型核磁共振仪测定(CDCl₃, DMSO-d₆ 为溶剂, TMS 为内标);红外光谱 BRUKER-EQUINOX5 红外光谱仪测定(KBr 压片);元素分析用 EA-1110 元素分析仪测定。实验所用试剂均为分析纯,除特殊说明外未经处理直接使用。

2.2. 离子液体的合成

离子液体[Bmim]BF₄的合成原理图 1 所示:1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐的合成路线分为 2 步,即中间体[Bmim]Br 的合成和阴离子交换制备[Bmim]BF₄。

1) 将 12 ml N-甲基咪唑加入圆底烧瓶中,再加入 19.2 ml 溴代正丁烷在 70℃搅拌 48 h。冷却,用乙酸乙酯洗涤 3 次得到固体,抽滤,放入真空干燥箱干燥 8 h,制得中间体[Bmim]Br。

2) 称取中间体 0.2 mol 加入 250 ml 圆底烧瓶,按摩尔比 1:1.2 加入氟硼酸钠及 100 ml 二氯甲烷,45℃下搅拌 48 h。冷却,抽滤,减压蒸馏,真空干燥 8 h 得到目标产物 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐[Bmim]BF₄。

2.3. 吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物 4a-4f 的合成及结构表征

化合物 4a-4f 的反应如图 2 所示。将 1.0 mol 1-(4-羧基苯基)-3-异丙基吡唑-5-酮,1.0 mol 芳香醛和 1.0 mol

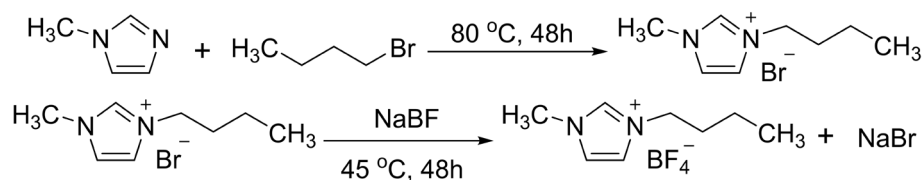


Figure 1. The synthesis of ionic liquid [Bmim]BF₄

图 1. 离子液体[Bmim]BF₄的合成

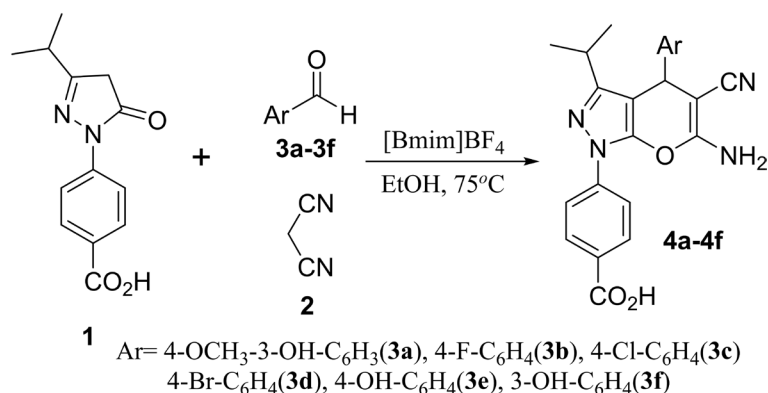


Figure 2. Synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **4a-4f**

图 2. 合成吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物 **4a-4f**

丙二腈溶于 5 mL EtOH 中，加入[Bmim]BF₄ (20 mol%)，混合均匀后在 75 °C 反应 2 h。通过薄层色谱(TLC)追踪直至反应完全结束，放置过夜析出晶体，减压蒸馏旋出溶剂，得到粗产品，然后用 DMF/EtOH 重结晶得到目标化合物 **4a-4f**。

4a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.97 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.96 (d, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 2.51 (s, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.87 (d, 3H) ppm; IR (thin film): 3545, 3445, 3232, 3205, 2194, 1692, 1664, 1603, 1511, 1484, 1385, 1262, 1082, 861, 802, 755 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* [M + H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₂N₄O₅ 447.1677, found 447.1673.

4b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.97 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 1.04 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H) ppm; IR (thin film): 3433, 3445, 3325, 2184, 1719, 1661, 1607, 1526, 1395, 1236, 1091, 856, 815, 776 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* [M + H]⁺ calcd. for C₂₃H₁₉FN₄O₃ 419.1577, found 419.1573.

4c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.98 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 1.04 (d, 3 H), 0.87 (d, 3 H) ppm; IR (thin film): 3447, 3344, 3177, 2185, 1715, 1644, 1614, 1536, 1384, 1265, 1118, 815, 788 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* [M + H]⁺ calcd. for C₂₃H₁₉ClN₄O₃ 435.1167, found 435.1165.

4d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.99 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 7.55 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.25 (s, 2 H) ppm; IR (thin film): 3474, 3294, 3175, 2188, 1707, 1655, 1607, 1527, 1484, 1394, 1205, 1086, 857, 804, 774 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* [M + H]⁺ calcd. for C₂₃H₁₉BrN₄O₃ 479.0679, found 479.0677.

4e: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.96 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.96 (d, 2 H), 7.15 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.70 (d, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 2.51 (s, 1 H), 1.04 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H) ppm; IR (thin film): 3478, 3294, 3168, 2191, 1708, 1654, 1605, 1517, 1492, 1392, 1225, 1087, 857, 813, 792 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* [M + H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₄N₄O₄ 417.1576, found 417.1574.

4f: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.99 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 7.18 (s, 2 H), 7.13 (t, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.65 (t, 2 H), 6.63 (t, 1 H), 2.51 (s, 1 H), 1.06 (d, 3 H), 0.89 (d, 3 H) ppm; IR (thin film): 3463, 3354, 3184, 2197, 1714, 1667, 1604, 1532, 1398, 1274, 1096, 814, 783 cm^{-1} ; HRMS (TOF MS ES^+) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ 417.1577, found 417.1575.

3. 结果与讨论

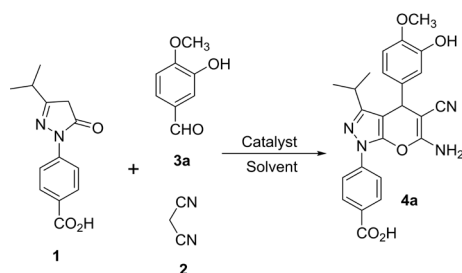
3.1. 反应条件的筛选

以 1-(4-羧基苯基)-3-异丙基吡唑-5-酮 **1** (1.0 mmol), 丙二腈 **2** (1.0 mmol), 4-甲氧基-3-羟基苯甲醛 **3a** (1.0 mmol) 为起始原料经一锅法三组分反应为模型, 我们探讨了溶剂、催化剂类型、催化剂用量、反应时间以及反应温度对模型反应产率的影响(表 1)。

首先筛选了不同的催化剂对模型反应的影响(表 1, entries 1~3)。从表中可以看出, 无催化剂条件下反应不能进行, 离子液体 $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ 的催化活性要比 HBF_4 高。其次, 考察了 EtOH、 H_2O 、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、 CH_2Cl_2 、 CH_3CN 、MeOH、Toluene 七不同溶剂对反应体系的影响(entries 3~9), 结果表明在 H_2O 溶液中此反应不发生, EtOH 溶剂条件下反应产率最高。随后对反应时间和温度进行筛选(entries 10~12), 当反应时间延长到 5 h 时目标产物的产率并没有增加, 说明模型反应在 2 h 时已经完全反应, 将温度调为 80°C

Table 1. Optimization of reaction conditions

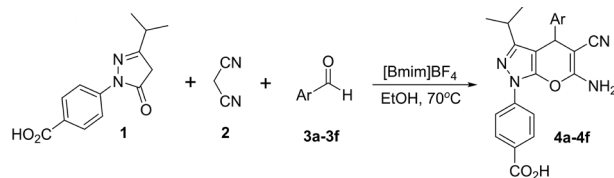
表 1. 反应条件的优化



Entry	Catalyst	Solvent	Temp($^\circ\text{C}$)	Time(h)	Yield ^a (%)
1	No base	EtOH	75	2	NR ^b
2	HBF_4 (20 mol%)	EtOH	75	2	73
3	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	EtOH	75	2	85
4	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	H_2O	75	2	NR ^b
5	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	75	2	45
6	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	CH_2Cl_2	75	2	35
7	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	CH_3CN	75	2	56
8	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	MeOH	75	2	52
9	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	Toluene	75	2	32
10	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	EtOH	75	5	85
11	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	EtOH	80	2	84
12	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (20 mol%)	EtOH	65	2	72
13	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (30 mol%)	EtOH	75	2	85

^a 分离产率, ^b 反应不发生。

Table 2. Investigation of substrate scope
表 2. 底物普适性研究



Entry	Peoduct	Ar	Mp (°C)	Yield ^a (%)
1	4a	4-OCH ₃ -3-OH-C ₆ H ₃	190-192	85
2	4b	4-F-C ₆ H ₄	179-181	85
3	4c	4-Cl-C ₆ H ₄	229-231	86
4	4d	4-Br-C ₆ H ₄	224-226	88
5	4e	4-OH-C ₆ H ₄	223-225	84
6	4f	3-OH-C ₆ H ₄	205-207	83

^a分离产率。

和 65℃时产物产率均有所下降。最后对催化剂的加载量进行考察(entries13), 当催化剂的量为 30 mol%时产物的产率并无增加。因此, 此反应的最优反应条件为: EtOH 溶剂中, 离子液体[Bmim]BF₄ (20 mol%) 为催化剂, 75℃条件下反应 2 h。

3.2. 目标产物的普适性研究

根据上述建立的最优化反应条件(表 1, entry 3), 得到了较高产率的目标化合物 **4a-4f**, 我们对该反应的底物普适性进行了研究, 结果如表 2 所示。从表中可以看出, 芳香醛 **3a-3f** 的苯环上无论带有强吸电子基还是弱吸电子基在[Bmim]BF₄催化作用下都能很好的参与反应, 得到 83%~88%较高产率的目标化合物。因此, 离子液体[Bmim]BF₄催化合成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物具有很好的底物普适性。

4. 结论

本论文报道了一种有效简便的方法合成多取代吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物, 通过离子液体[Bmim]BF₄催化以 1-(4-羧基苯基)-3-异丙基吡唑-5-酮, 芳香醛化合物和丙二腈为起始原料经三组分一锅法反应得到目标化合物。该方法具有操作简便、反应时间短和环境友好等特点。

基金项目

新疆教育部研究生科研创新项目基金(NO.XJGRI2014019)。

参考文献

- [1] 刘丽华. 多组分反应研究现状[J]. 化工中间体, 2012, 9(2): 1-5.
- [2] 陈育兰, 严胜骄, 林军. 多组分反应在杂环合成中的应用[J]. 广东化工, 2010, 37(3): 4-6.
- [3] Boukis, A.C., Llevot, A. and Meier, M.A.R. (2016) High Glass Transition Temperature Renewable Polymers via Biginelli Multicomponent Polymerization. *Macromolecular Rapid Communications*, **7**, 643-649. <https://doi.org/10.1002/marc.201500717>
- [4] Fikry, R.M., Ismail, N.A., El-Garby, M., Kamel, E.M. and Deeb, A.D.H. (2015) Synthesis of Some New Heterocyclic Compounds Containing Coumarin Ring and Evaluation of Theirs Pharmacological Effect. *European Chemical Bulletin*, **4**, 240-245.
- [5] Zaki, M.E.A., Soliman, H.A., Hiekal, O.A. and Rashad, A.E. (2006) Pyrazolopyranopyrimidines as a Class of An-

- ti-Inflammatory Agents. *Zeitschrift für Naturforschung B*, **61**, 1-5. <https://doi.org/10.1515/znc-2006-1-201>
- [6] Hogale, M.B. and Pawar, B.N. (1989) Synthesis and Biological Activity of 1-Aroyl-5-(p-sulfamylphenyl-azo)-3,4-dimethylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(1H)-ones. *Journal of the Indian Chemical Society*, **66**, 206-207.
- [7] Venkatesan, A.M., Agarwal, A., Ushiroguchi, H., Ado, M., Tsuyoshi, T., Li, Z., Francisco, G., Lin, Y.I., Petersen, P.J., Yang, Y., Weiss, W.J., Shlaes, D.M. and Mansour, T.S. (2008) 5,5,6-Fused Tricycles Bearing Imidazole and Pyrazole 6-Methylidene Penems as Broad-Spectrum Inhibitors of β -Lactamases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 1890-1902. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.11.006>
- [8] Wang, J.L., Liu, D., Zhang, Z.J., Shan, S., Han, X., Srinivasula, S.M. and Huang, Z. (2000) Structure-Based Discovery of an Organic Compound That Binds Bcl-2 Protein and Induces Apoptosis of Tumor Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 7124-7129. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.13.7124>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-5231, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: jocr@hanspub.org