

醋酸铜催化需氧芳构化汉斯酯 1,4-二氢吡啶^①

穆瑞珠, 杨科玉, 蒋军泽

西南大学 化学化工学院, 重庆 400715

摘要: 利用醋酸铜在醋酸中对汉斯酯 1,4-二氢吡啶(1,4-DHPs)进行需氧芳构化, 反应条件温和, 操作简单, 选择性好. 所得产物经熔点、¹H NMR 及 MS 验证.

关键词: 汉斯酯 1,4-二氢吡啶; 醋酸铜; 芳构化; 催化氧化; 需氧氧化

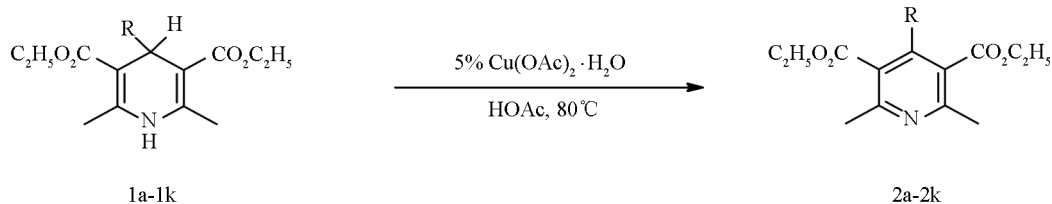
中图分类号: O613 44; O626 32

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2016)11-0124-05

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原酶(NADH)是生物体内起关键作用的一种辅酶^[1]. 汉斯酯 1,4-二氢吡啶(1,4-DHPs)是其最重要、也是最常见的模型化合物, 国内外对该类化合物的研究十分活跃. 目前研究的重点主要集中在^[2]: ① 1,4-DHPs 的合成方法; ② 芳构化合成吡啶衍生物; ③ 通过芳构化过程释放负氢作为有机氢源参与到有机反应中.

有关 1,4-DHPs 的芳构化已有很多文献报道^[3-4]. 但是通常存在需要使用化学当量氧化剂、后处理麻烦、不能实现循环利用且严重污染环境等问题. 近年来, 金属^[5]、非金属^[6-7]及光催化^[8]氧化 1,4-DHPs 因反应条件温和、高效、选择性高和“绿色”等特点而备受关注. 固载的硝酸铜^[9]和最近报道的溴化铜^[10]已被用来实现汉斯酯 1,4-DHPs 的氧化转化, 但仍需要化学剂量的氧化剂. 本文以 Cu(OAc)₂ 为氧化催化剂, 以空气中分子氧为最终氧化剂, 在 80 °C 温和的反应温度下, 以 AcOH 为溶剂实现快速、高效地合成取代吡啶及其衍生物的方法, 其反应见图 1.



R 为取代基.

图 1 醋酸铜催化氧气氧化汉斯酯 1,4-二氢吡啶

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

熔点在北光 X4 型显微熔点仪上测定(温度计未经校正); ¹H NMR 用 Bruker AV-300 型核磁共振仪(氘

① 收稿日期: 2015-10-13

基金项目: 西南大学中央高校基本业务费(XDJK2012C060); 国家自然科学基金(21175110).

作者简介: 穆瑞珠(1972-), 男, 甘肃环县人, 讲师, 主要从事高等有机化学、有机化学教学以及有机合成、分子器件与分子机器设计与合成等方面的研究.

代氯仿作溶剂, TMS 作内标)测定; 质谱用 HP5988A 质谱仪测定, 离子化能为 70 eV.

硅胶 SGB-07(200~400 目), 青岛海洋化工厂; 展开剂为石油醚(60~90 ℃)和乙酸乙酯, 成都市科龙化工试剂厂; 其他醛均为市售分析纯试剂.

1.2 实验步骤

汉斯酯的制备: 在 100 mL 圆底烧瓶中加入 100 mmol 乙酰乙酸乙酯、100 mmol 甲醛水溶液(37%~40%), 冷却后加入 100 mmol 氨水(26%~28%), 回流搅拌 12 h 后, 冷却, 有大量的黄色针状物质出现, 抽滤, 用乙醇重结晶得到汉斯酯, 产率为 89%, 熔点为 183~184 ℃. 用类似的方法可以合成其他汉斯酯化合物.

在 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 329 mg(1b, 1.0 mmol)汉斯酯, 10 mg(0.05 mmol)Cu(OAc)₂ 和 10 mL 乙酸, 电磁搅拌, 加热至 80 ℃, 然后通入空气鼓泡反应 5 h. 通过 TLC 检测反应进度, 反应完毕后将反应液移至 50 mL 的圆底烧瓶中, 再用丙酮将三口瓶洗涤 3 次, 合并至反应液中, 反应液在旋转蒸发仪上浓缩, 水洗 3 遍后抽滤, 乙醇重结晶后得白色晶体. 测定产物的熔点, 并经¹H NMR 和 MS 鉴定.

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

分别选用不带取代基的汉斯酯(1a)、4-甲基取代汉斯酯(1b)和 4-苯基取代汉斯酯(1d)作为样本进行反应研究(表 1). 不带取代基的汉斯酯在以 HOAc 为溶剂、常压的空气氛围中不加任何催化剂加热至 80 ℃搅拌 2 h 后反应结束, 几乎定量地得到芳构化产物(编号 1, 7). 而对于 4 位有取代基的汉斯酯, 即使是最简单的甲基取代(1b), 鼓入空气, 在同样的反应条件下也不能发生自发的氧化反应, 表明 4 位取代基对汉斯酯的反应活性有很大的影响(编号 3). 在相同的反应条件下, 加入剂量的 Cu(OAc)₂, 从平行实验可以看出, 催化剂对反应起到决定性作用(编号 2, 4-6, 8-10), 此外, 催化剂的用量也对反应速率有很大影响, 用量越大, 反应时间越少(编号 4-6, 8-10). 在相同的反应条件下, 如果除去氧气, 在氮气氛围保护下, 即使加入 Cu(OAc)₂, 也只得到痕量的氧化产物, 原料几乎被完全回收, 由此说明, Cu(OAc)₂ 起到的是催化剂的作用, 而空气中的分子氧才是最终的氧化剂(编号 11).

表 1 汉斯酯在不同量 Cu(OAc)₂ 的催化下的需氧氧化反应

编号	汉斯酯	Cu(OAc) ₂ 的摩尔分数/%	产物	时间/h	产率/%
1	1a	0	2a	2	99
2	1a	5	2a	0.5	99
3	1b	0	2b	24	痕量
4	1b	20	2b	1	95
5	1b	10	2b	2	97
6	1b	5	2b	5	96
7	1d	0	2d	24	痕量
8	1d	20	2d	1.5	95
9	1d	10	2d	3	96
10	1d	5	2d	6	98
11	1d	5	2d	24	痕量*

注: * 表示氮气氛围保护.

对于催化剂的用量, 本研究也进行了优化, 以 4-苯基取代汉斯酯(1d)为底物(表 2), CuO 和 Cu₂O 不能发生催化反应, 可能是由于其在醋酸中的溶解性差(编号 1-2)的缘故. 一价铜几乎不能催化反应(编号 2, 7-9), 说明一价铜盐不能发生电子转移反应. 二价铜 CuBr₂, CuSO₄, CuCl₂ 和 Cu(OAc)₂ 均能催化该反应(编号 3-6), 其中 CuCl₂ 和 Cu(OAc)₂ 的催化效果较好. 考虑到催化剂配体和溶剂的一致性, 确定了反应的最佳条件: 空气为最终氧化剂, 以 Cu(OAc)₂ 为催化剂(5%), 以 HOAc 为溶剂, 反应温度为 80 ℃.

表 2 不同溶剂及添加剂的对反应的影响

编号	催化剂	溶剂	温度/℃	时间/h	产率/%
1	CuO	HOAc	80	12	0
2	Cu ₂ O	HOAc	80	12	0
3	CuCl ₂	HOAc	80	12	80
4	CuBr ₂	HOAc	80	12	55
5	CuSO ₄	HOAc	80	12	65
6	Cu(OAc) ₂	HOAc	80	12	98
7	CuCl	HOAc	80	12	0
8	CuBr	HOAc	80	12	0
9	CuI	HOAc	80	12	0

2.2 实验结果及波谱数据

基于优化的反应条件, 对反应的底物范围进行了考察. 结果表明, 取代基 R 不论是氢、烷基还是芳基, 除了 1i, 都能取得较好的反应收率(1a-1k). 4 位苯基 1,4-DHPs 苯基上的取代基团对反应的速度有较大的影响, 当苯基的取代基的给电子效应越强时, 反应速度越快, 如甲基或甲氧基取代(1e, 1f); 当苯基的取代基的拉电子效应越强时, 反应速度越慢(1g, 1h); 当苯基的取代基为强拉电子基团硝基(1i)时, 在这种条件下即使延长反应时间, 底物也不能够转化完全, 这与韩丙等人^[7]的报道相似.

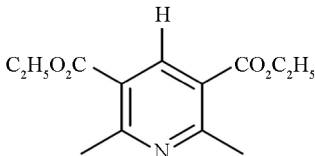
表 3 实验结果及¹H NMR 及 MS 数据

汉斯酯	取代基 R	时间/h	产物	产率/% ^a
1a	H	2	2a	99
1b	Me	5	2b	95
1c	(CH ₃) ₂ CH	2.5	2c	92
1d	Ph	5	2d	98
1e	4-MeC ₆ H ₄	3	2e	96
1f	4-MeOC ₆ H ₄	3.5	2f	94
1g	4-ClC ₆ H ₄	8	2g	91
1h	4-BrC ₆ H ₄	9.5	2h	89
1i	3-NO ₂ C ₆ H ₄	55	2i	40 ^b
1j	4-C ₆ H ₅ CH=CH	12	2j	96
1k	2-Furyl	13	2k	92

注: a 表示分离产率; b 表示 50% 转化率.

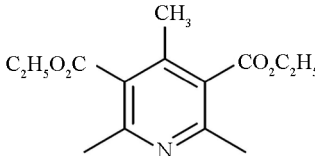
代表性的取代吡啶化合物的波谱数据为:

Diethyl 2, 6-dimethyl-3, 5-pyridinedicarboxylate (1a)



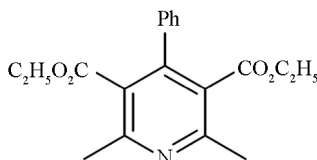
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=1.42 (t, 6H, *J*=7.2 Hz), 2.86 (s, 6H), 4.40 (q, 4H, *J*=7.2 Hz), 8.68 (s, 1H). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 251 (39.8, [M]⁺), 206 (100), 195 (19.6), 178 (53.8), 150 (29.0), 106 (21.6). m. p. : 69~70 °C.

Diethyl 2, 4, 6-trimethyl-3, 5-pyridinedicarboxylate (1b)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =1.27 (t, 6H, J =6.9 Hz), 2.16 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 4.30 (q, 4H, J =6.9 Hz). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (31.4, $[\text{M}]^+$), 236 (45.9), 220 (100), 208 (43.2), 192 (25.9), 77 (34.5). 液体.

Diethyl 4-phenyl-2, 6-dimethyl-3, 5-pyridinedicarboxylate (1d)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =0.85 (t, 6H, J =7.2 Hz), 2.57 (s, 6H), 3.96 (q, 4H, J =7.2 Hz), 7.21(d, 2H), 7.32 (t, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 327 (71.2, $[\text{M}]^+$), 282 (48.1), 254 (42.4), 236 (100), 209 (29.4), 139 (33.8). m. p. : 62~63 °C.

2.3 反应机理探讨

基于以上反应, 提出如图 2 所示的可能反应机理. 第一步, 汉斯酯在 Cu(II) 作用下通过单电子转移在 4 位氮上生成正离子自由基, 同时 Cu(II) 被还原至 Cu(I) ; 第二步, 汉斯酯正离子自由基失去质子形成自由基, 当空气氧存在时, Cu(I) 被重新氧化至 Cu(II) . 由于二氢吡啶自由基的强大的芳环化驱动力, Cu(II) 很容易进一步发生单电子转移反应夺取汉斯酯自由基上的电子, 从而脱氢形成吡啶环.

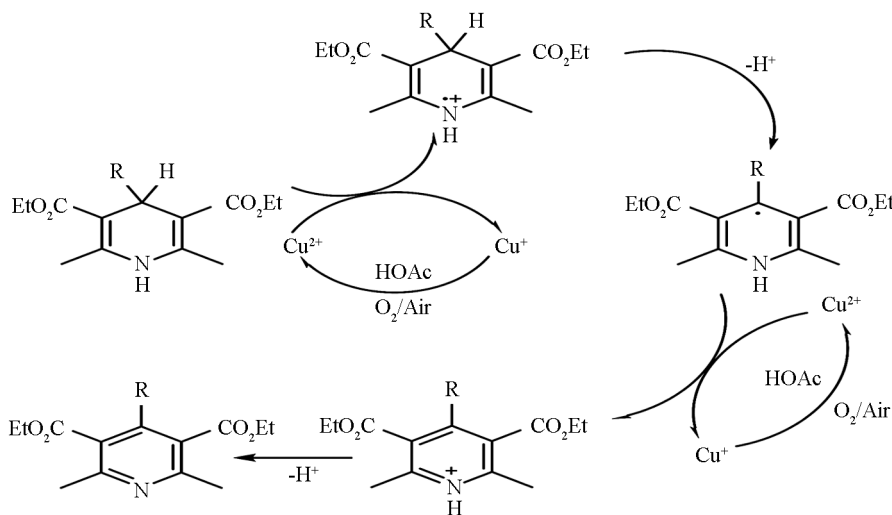


图 2 可能的反应机理

3 结 论

以 Cu(OAc)_2 为氧化催化剂, 以氧气为最终氧化剂成功实现了芳构化汉斯酯 1,4-二氢吡啶. 该反应体系简单、条件温和、底物适用范围较广、目标产物收率较高, 为制备取代吡啶及其衍生物提供了一种新方法.

参考文献:

- [1] SOBCZAKA A, REBISB T, MILCZAREKB G. Electrocatalysis of NADH Oxidation Using Electrochemically Activated Fluphenazine on Carbon Nanotube Electrode [J]. Bioelectrochemistry Part B, 2015, 106: 308–315.
- [2] VIJESH A M, ISLOOR A M, PEETHAMBAR S K, et al. Hantzsch Reaction: Synthesis and Characterization of Some New 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Potent Antimicrobial and Antioxidant Agents [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46(11): 5591–5597.
- [3] D'ALESSANDRO O, SATHICQ Á G, SAMBETH J E, et al. A Study of the Temperature Effect on Hantzsch Reaction Selectivity Using Mn and Ce Oxides under Solvent-Free Conditions [J]. Catalysis Communications, 2015, 60: 65–69.
- [4] JALALIAN M, FARZANEH F, FORUZIN L J. Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Molybdenum Ox-

- ide Nanoparticles by Albumen, Assisting Microwave Process for Dehydrogenation of 1,4-Dihydropyridines [J]. Journal of Cluster Science, 2015, 26(3): 703–711.
- [5] SANCHEZ L M, SATHICQ Á G, BARONETTI G T, et al. Vanadium-Substituted Wells-Dawson Heteropolyacid as Catalyst for Liquid Phase Oxidation of 1,4-Dihydropyridine Derivative [J]. Catalysis Letters, 2014, 144(1): 172–180.
- [6] JIA X, YU L, HUO C, et al. Catalytic Aromatization of 1,4-Dihydropyridines by Radical Cation Salt Prompted Aerobic Oxidation [J]. Tetrahedron Letters, 2014, 55(1): 264–266.
- [7] HAN B, LIU Z, LIU Q, et al. An Efficient Aerobic Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines [J]. Tetrahedron, 2006, 62(11): 2492–2496.
- [8] ZHANG D, WU L, ZHOU L, et al. Photocatalytic Hydrogen Production from Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Platinum(II) Terpyridyl Complexes in Homogeneous Solution [J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, 126(11): 3440–3441.
- [9] MAQUESTIAU A, MAYENCE A, EYNDE J J V. Ultrasound-Promoted Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Clay-Supported Cupric Nitrate [J]. Tetrahedron Letters, 1991, 32(31): 3839–3840.
- [10] SAIKH F, DE R, GHOSH S. Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Cupric Bromide under Mild Heterogeneous Condition [J]. Tetrahedron Letters, 2014, 55(45): 6171–6174.

Aerobic Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines by Cupric Acetate Monohydrate in Acetic Acid

MU Rui-zhu, YANG Ke-yu, JIANG Jun-ze

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: Catalytic aerobic oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines is described using a catalytic amount of cupric acetate monohydrate in acetic acid. The reaction proved to be gentle, highly selective and easy to handle. The structures of the products were identified by melt point test, ^1H NMR and MS.

Key words: Hantzsch 1,4-dihydropyridines; cupric acetate monohydrate; aromatization; catalytic oxidation; aerobic oxidation

责任编辑 潘春燕

