

文章编号: 1006-9941(2008)02-0121-04

碱性功能化离子液体催化 Mannich 反应研究

巩 凯¹, 方 东^{1,2}, 施群荣¹, 刘祖亮¹

(1. 南京理工大学化工学院, 江苏 南京 210094;

2. 江苏省滩涂生物资源及环境保护重点实验室, 江苏 盐城 224002)

摘要: 研究了碱性功能化离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑 ([bmim]OH) 催化环己酮、芳香醛、芳香胺的三组分 Mannich 反应。原料比例为 $n(\text{环己酮}) : n(\text{芳香醛}) : n(\text{芳香胺}) : n([\text{bmim}]\text{OH}) = 1 : 1 : 1 : 0.1$, 以乙醇为溶剂, 室温条件下反应 10 h, 生成相应的 β -氨基酮, 产率达 75% ~ 91%。探讨了溶剂种类和醛、胺的结构对 Mannich 反应的影响。离子液体可以重复使用 5 次, 其催化活性并未明显降低。

关键词: 有机化学; 功能化离子液体; Mannich 反应; 催化; β -氨基酮

中图分类号: O621.2; TJ55

文献标识码: A

1 引 言

Mannich 反应是有机合成中形成 C—N 键的非常重要的反应之一。该反应产物通常称为 Mannich 盐或 Mannich 碱, 不仅在药物、农药、炸药、染料、涂料等方面有着广泛的用途, 而且是有机化学中合成天然生物活性分子的重要中间体^[1-2]。利用 Mannich 反应可以合成奥克托今 (HMX)、二硝基五甲基撑四胺 (DPT)、四硝基甘脲等炸药或炸药中间体^[3]。醛、酮、胺三组份合成 β -氨基酮的反应是最为典型的 Mannich 反应之一。该反应通常是在 Lewis 酸^[4] 或者 Brønsted 酸^[5] 的催化下进行的。但是, 这些传统的催化剂往往有毒、腐蚀性较强, 在反应完成以后很难回收利用, 这就会导致酸性废物的排放造成对环境的污染, 加大了后处理的难度, 增加了工艺成本。近年来文献报道了 $\text{CuI}/\text{Al}_2\text{Cl}_3$ ^[6]、三苯基磷/TiCl₄^[7]、三氟甲基磺酸盐 (如 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$)^[8]、I₂^[9]、脯氨酸^[10]、相转移催化剂^[11] 等催化 Mannich 反应。此外, 还利用超声波^[12]、微波^[6] 等技术来促进该反应的进行。

离子液体有较好的热稳定性、几乎无蒸汽压, 可以溶解许多有机及无机物, 易于与其它物质分离, 可以循环使用, 作为一种新型的绿色溶剂和催化剂被广泛应用于各类重要的有机合成反应中。在离子液体中进行的有机合成反应, 可以有效地减少传统的挥发性有机溶剂对环境的污染和对操作者的伤害, 而且, 离子液体

提供了一种新颖的反应环境, 有可能改变传统的反应机理, 提高反应的速度和选择性。刘宝友等^[13] 使用 3-丁基-1-甲基咪唑四氟硼酸盐 (BMImBF₄)、3-丁基-1-甲基咪唑磷酸二氢盐 (BMImPO₄) 和 1-乙基咪唑三氟乙酸盐 (HEImTA) 三种 Brønsted 酸离子液体催化芳香醛、芳香酮和芳香胺三组分 Mannich 反应。文献报道碱性功能化离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑 ([bmim]OH), 能很好地催化 Michael 加成反应^[14]、Markovnikov 加成反应^[15]。本研究小组^[16] 已使用该离子液体成功地催化 Knoevenagel 缩合反应^[16]。本研究尝试以碱性功能化离子液体 [bmim]OH 为催化剂催化环己酮、芳香醛和芳香胺三组分“一锅法”的 Mannich 反应, 发现该离子液体也是此类反应良好的催化剂, 且反应条件温和, 操作简单, 离子液体易于回收重复使用, 是一种简便的绿色合成方法。

2 实验部分

2.1 试剂和仪器

环己酮、苯甲醛、对氯苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、苯胺、对甲基苯胺、对氯苯胺、对溴苯胺、对硝基苯胺均为分析纯, 未经特殊处理直接使用。X-6 显微熔点仪 (北京泰克公司), 温度计未校正。IR 用 NICOLET 红外光谱仪测定 (KBr)。¹H NMR 用 Bruker DRX 300 (300MHz) 核磁共振光谱仪测定。MS 用 FINNIGAN TSQ QUANTUM ULTRA AM (Thermal, USA) 液-质联用测定。

2.2 功能化离子液体 [bmim]OH 的制备

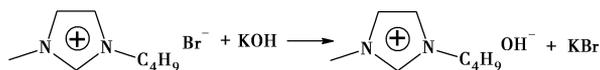
碱性功能化离子液体 [bmim]OH 按参考文献^[14] 方法制备, [bmim]OH 的反应式如 Scheme 1 所示。对离子液体进行 ¹H NMR 检测, 结果与文献^[14] 报道一致。

收稿日期: 2007-04-19; 修回日期: 2007-10-29

基金项目: 江苏省教育厅科研资助项目 (No. 07KJD530238)

作者简介: 巩凯 (1979 -), 男, 博士研究生。

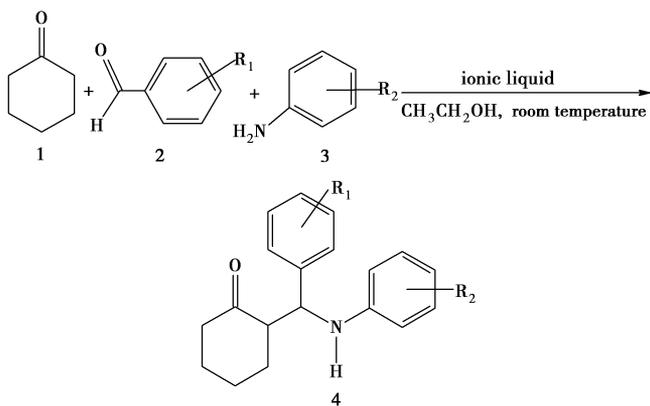
通讯联系人: 刘祖亮 (1951 -), 研究员, 博士生导师, 主要从事化学工艺和含能材料的合成研究。e-mail: liuzl@mail.njust.edu.cn



Scheme 1

2.3 离子液体 [bmim]OH 催化 Mannich 反应 (典型反应操作步骤)

向 25 mL 圆底烧瓶中加入 10 mmol 苯甲醛、10 mmol 苯胺和 10 mmol 环己酮, 溶于 5 mL 的乙醇中, 加入 1 mmol 离子液体, 磁力搅拌, 在室温下反应一定时间(通过 TLC 检测确定终点), 静置、过滤, 得白色固体产物, 用乙醇重结晶得 4a。测定熔点, 经红外、¹H NMR、液-质谱确定结构。含离子液体滤液未经处理可重复使用。



R_1 : H, 4- CH_3O , 4-Cl; R_2 : H, 4- CH_3 , 4-Cl, 4-Br, 4- NO_2

Scheme 2

2-(Phenyl (phenylamino) methyl) cyclohexanone (4a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.54 – 6.51 (m, 2H), 4.80 – 4.78 (d, 1H), 4.61 – 4.61 (d, 1H), 2.75 – 2.73 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 4H), 1.72 – 1.57 (m, 2H); IR (KBr) 3330, 1705, 1600, 1498 cm^{-1} ; Ms (ESI) m/z ($[\text{M} + 1]^+$) 280.

3 结果与讨论

3.1 反应条件对 Mannich 反应的影响

首先, 以环己酮、苯甲醛和苯胺为例, 在 10% (摩尔分数) [bmim]OH (催化计量) 存在下, 于室温下进行反应, 不同溶剂对 Mannich 反应的影响结果表 1。可见, 在甲醇、乙醇中反应的效果较好, 乙腈次之, 其它溶剂则产率较低。这主要是溶剂的极性对反应的影响, 极性大, 反应产率也相对地提高。而水的极性很大, 但产率却很低, 这是由于反应的原料在水中的溶解

度比较小, 降低反应的传质, 从而影响反应的产率。同时, 在实验过程中发现, 不用溶剂时, 由于反应产物为固体, 随着反应的进行体系变成糊状, 不利于反应的进行, 反应结束后还需加溶剂洗涤或萃取, 后处理较繁琐。采用 DMF、DMSO 作为溶剂时, 产物的溶解度比较大, 不利于反应后处理, 而以乙醇为溶剂则能避免上述问题。因此, 采用乙醇为反应的溶剂。

表 1 不同溶剂对 [bmim]OH 催化 Mannich 反应的影响

Table 1 The Mannich reaction catalyzed by [bmim]OH in different solvents¹⁾

No.	solvents	yield/% ²⁾
1	H_2O	52
2	MeOH	86
3	EtOH	85
4	CH_3CN	81
5	CH_2Cl_2	60
6	none	61

Note: 1) Reaction conditions: cyclohexanone (10 mmol), benzaldehyde (10 mmol), aniline (10 mmol), [bmim]OH (1 mmol) as catalyst, solvent (5 mL), room temperature, 10 h; 2) Isolated yield.

其次, 催化剂 [bmim]OH 的用量也对产率有一定的影响, 当其用量低于 10% (摩尔分数), 随着催化剂的提高, 产率也得到一定提高, 当催化剂高于 10% (摩尔分数) 时, 随着催化剂的产率的增加产率也不再提高, 因此选择催化剂的用量为 10% (摩尔分数)。

3.2 反应底物对 Mannich 反应的影响

表 2 给出一系列底物在 [bmim]OH 催化下的 Mannich 反应, 可以发现醛、胺不同结构对 Mannich 反应有很大的影响。通常认为 Mannich 反应在碱催化下的反应机理是, 首先, 醛与胺反应生成 $\text{R}_1\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{NHC}_6\text{H}_4\text{R}_2$ 中间体 I, 酮在碱的作用下发生烯醇化形成碳负离子进攻中间体 I (见 Scheme 3)。苯甲醛、对氯苯甲醛能较好地反应, 对甲氧基苯甲醛的反应结果稍差, 这可能是由于醛基对位有供电基团, 导致醛基的亲电性降低所致。在芳香胺中, 当苯环上的对位供电基团时, 因供电基团效应, 使胺的碱性增强, 亲核性增强, 利于反应的进行; 相反, 对位连有吸电基团时不利于反应的进行 (No. 1, No. 10)。

3.3 离子液体的循环使用性能

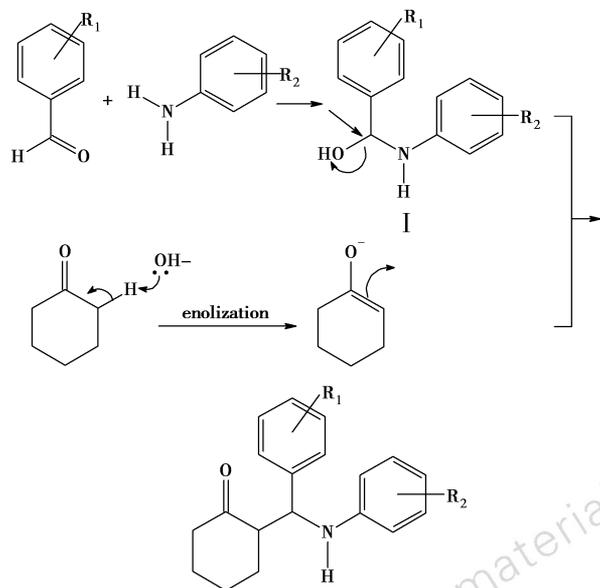
以环己酮、苯甲醛和苯胺为例, 考察离子液体的循环使用性能。反应结束, 静置, 有固体产物析出, 过滤得粗产物。含离子液体的滤液不经过处理即可重复使用 (在重复过程中乙醇有损失, 应补加少量乙醇使反应条件一致), 这样使反应后处理变得非常简单, 在重复使用 5 次时, 离子液体的催化性能未明显降低, 反应产率达 82%。

表2 [bmim]OH 催化环己酮、芳香醛和芳香胺的三组分 Mannich 反应

Table 2 Three-component Mannich-type reaction of cyclohexanone, aromatic aldehydes and aromatic amines catalyzed by [bmim]OH¹⁾

No.	R ₁	R ₂	products	yield/% ²⁾	T _{m.p.} /°C
1	H	H	4a	85	116 - 117 (116 - 116) ^[8]
2	H	4-CH ₃	4b	91	116 - 118 (116 - 118) ^[5]
3	H	4-Cl	4c	83	137 - 138 (136 - 138) ^[5]
4	H	4-Br	4d	86	97 - 98 (98 - 99) ^[8]
5	4-CH ₃ O	4-Cl	4e	78	122 - 123 (122 - 123) ^[8]
6	4-CH ₃ O	4-Br	4f	75	130 - 131 (131 - 132) ^[8]
7	4-Cl	H	4g	88	133 - 134 (135 - 136) ^[8]
8	4-Cl	4-Cl	4h	91	98 - 99(96 - 97) ^[8]
9	4-Cl	4-Br	4i	90	135 - 136(134 - 135) ^[8]
10	H	4-NO ₂	4j	-	-

Note: 1) Reaction conditions: cyclohexanone (10 mmol), aromatic aldehydes (10 mmol), aromatic amines (10 mmol), [bmim]OH (1 mmol), EtOH(5 mL), room temperature, 10 h; 2) Isolated yield.



Scheme 3

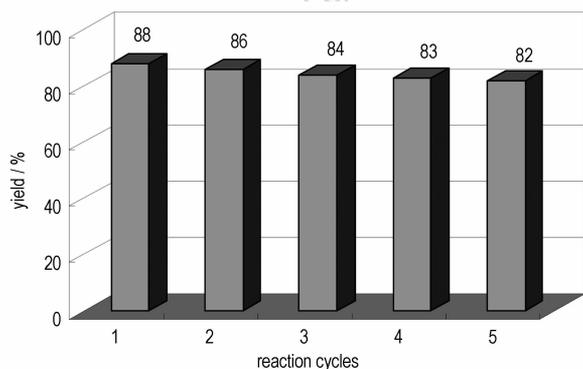


图1 离子液体的循环性

Fig. 1 Reaction ability of recycled ionic liquid

4 结论

功能化离子液体 [bmim]OH 是环己酮、芳香醛和芳香胺的三组分 Mannich 反应的良好催化剂。该方法具有操作简单、反应条件温和、产物易分离、产率较高等优点; 离子液体易回收, 可以重复使用 5 次, 其催化活性并没有明显降低, 是一种绿色的合成工艺。这一新的反应体系不仅有重要的理论研究价值, 而且具有广泛的工业应用前景。

参考文献:

- [1] Gary B E, Richard H F, Peter C T, et al. Synthesis of a transition state analogue inhibitor of purine nucleoside phosphorylase via the Mannich reaction [J]. *Org Lett*, 2003, 5(20): 3639 - 3640.
- [2] 张美惠, 周乐, 徐莉英, 等. 2-(E)-(4-甲磺酰氨基)亚苄基环戊酮 Mannich 碱类化合物的合成及抗炎活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2004, 14(6): 340 - 343.
ZHANG Mei-hui, ZHOU Le, XULi-ying, et al. Synthesis and anti-inflammatory activities of Mannich bases of 2-(E)-(4-methanesulfonylamino) benzylidenecyclopentanone [J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 14(6): 340 - 343.
- [3] 吕春绪. 耐热硝基芳烃化学[M]. 北京: 兵器工业出版社, 2000: 132 - 137.
- [4] Loh T P, Wei L L. Novel one-pot Mannich-type reaction in water: Indium trichloride-catalyzed condensation of aldehydes, amines and silyl enol ether for the synthesis of β -amino ketones and esters [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39(2): 323 - 326.
- [5] 邹君华, 易林. 2-(α -氨基)苄基环己酮的合成新法[J]. *西南师范大学学报*, 1991, 16(2): 199 - 204.
ZOU Jun-hua, YI Lin. A new method for the synthesis of 2-(α -arylamino) benzyl cyclohexanone [J]. *Journal of Southwest Teachers University*, 1991, 16(2): 199 - 204.
- [6] George W K, Zhou L L, Wang L, Richard M P. A microwave-enhanced, solventless Mannich condensation of terminal alkynes and secondary amines with para-formaldehyde on cuprous iodide doped alumina [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62: 857 - 867.
- [7] Satoshi K, Takayuki K, Yukihiko H. Reductive Mannich-type reaction using the composite reagents of phosphine and Lewis acid [J]. *Tetrahedron Letter*, 2006, 47: 1973 - 1975.
- [8] Yang Y Y, Shou W G, Wang Y G. Synthesis of β -amino carbonyl compounds via a Zn(OTf)₂-catalyzed cascade reaction of anilines with aromatic aldehydes and carbonyl compounds [J]. *Tetrahedron*, 2006, 69: 10079 - 10086.
- [9] 蒙团结, 辛丽, 王进贤. 碘催化芳香酮、芳香醛和芳香胺的 Mannich 反应: 三组分“一锅法”[J]. *商丘师范学院学报*, 2005, 22(2): 101 - 103.
MENG Tuan-jie, XIN Li, WANG Jin-xian. Iodine catalyzed Mannich reaction of aromatic ketones with aromatic aldehydes and aromatic amines: three component one-pot synthesis of β -Amino ketone derivatives [J]. *Journal of Shangqiu Teachers College*, 2005, 22(2): 101 - 103.

- [10] Belén R, Carsten B. Thermal effects in the organocatalytic asymmetric Mannich reaction [J]. *J Org Chem*, 2006, 71: 2888 – 2891.
- [11] Takashi O, Minoru K, Jun-ichi F Keiji M. Catalytic asymmetric synthesis of a nitrogen analogue of dialkyl tartrate by direct Mannich reaction under phase-transfer condition [J]. *Org Lett*, 2004, 6 (14): 2397 – 2399.
- [12] 胡德禹, 宋宝安, 张国平, 等. 超声辐射下 O, O'-二正丁基- α -(4-三氟甲基苯胺基)-2-氟苯基磷酸酯合成与晶体结构[J]. *有机化学*, 2005, 25(7): 854 – 858.
HU De-yu, SONG Bao-an, ZHANG Guo-ping, et al. Synthesis and crystal structure of O, O'-di-n-butyl- α -(4-trifluoro-methylphenylamino)-2-fluorophenyl phosphonate under ultrasonic Irradiation [J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2005, 25(7): 854 – 858.
- [13] 刘宝友, 许丹倩, 罗书平, 等. Brønsted 酸离子液体催化的醛、酮、胺三组分 Mannich 反应[J]. *化工学报*, 2004, 55(12): 2043 – 2046.
LIU Bao-you, XU Dan-qian, LUO Shu-ping, et al. Mannich reaction of aldehydes, ketones and amines catalyzed by Brønsted acid ionic liquids [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering (China)*, 2004, 55(12): 2043 – 2046.
- [14] Brindaban C R, Subhash B. Ionic liquid as catalyst and reaction medium. The dramatic influence of a task-specific ionic liquid, [bmim]OH, in Michael addition of active methylene compounds to conjugated ketones, carboxylic esters, and nitriles [J]. *Org Lett*, 2005, 7(14): 3049 – 3052.
- [15] Xu J M, Lin X F. Basic ionic liquid as catalyst and reaction medium: a novel and green protocol for the Markovikov addition of *N*-heterocycles to the vinyl esters, using a task-specific ionic liquid, [bmim]OH [J]. *J Org Chem*, 2006, 71: 3991 – 3993.
- [16] 巩凯, 方东, 施群荣, 等. 碱性功能化离子液体催化 Knoevenagel 缩合反应[J]. *应用化学*, 2007, 24(9): 1089 – 1091.
GONG Kai, FANG Dong, SHI Qun-rong, et al. Knoevenagel condensation reaction catalyzed by functionalized ionic liquid [J]. *Chinese Journal of Applied Chemistry*, 2007, 24(9): 1089 – 1091.

Mannich Reaction Catalyzed by Basic Functionalized Ionic Liquid

GONG Kai¹, FANG Dong^{1,2}, SHI Qun-rong¹, LIU Zu-liang¹

(1. School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China;

2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Coastal Wetland & Environmental Protection, Yancheng 224002, China)

Abstract: Three-component Mannich reaction of cyclohexanone, aromatic aldehydes and aromatic amines catalyzed by a basic functionalized ionic liquid, 1-butyl-3-methylimidazolium hydroxide ([bmim]OH), was investigated. Under the optimum reaction conditions as $n(\text{cyclohexanone}) : n(\text{aromatic aldehydes}) : n(\text{aromatic amines}) : n([\text{bmim}]\text{OH}) = 1 : 1 : 1 : 0.1$, and at room temperature for 10 h with $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ as a solvent, the yields of β -amino ketones was obtained with 75% – 91%. The factors influencing the Mannich reaction were discussed including solvents, the structure of aldehydes and amines. The ionic liquid, which is environment friendly, was recycled at least 5 times without significant loss of activity.

Keywords: organic chemistry; functionalized ionic liquid; Mannich reaction; catalyze; β -amino ketone



会议信息(一)

第 14 届全国化学热力学和热分析学术会议

会议主题: 会议将集中展现我国近两年来在化学热力学和热分析领域的主要研究成果。

会议内容: 1. 溶液化学; 2. 化学、化工热力学与热力学教育; 3. POPs 热化学及其应用; 4. 热分析及其应用; 5. 材料热力学; 6. 生物热力学; 7. 表面和胶体热力学; 8. 相平衡和分离技术; 9. 统计热力学和计算机模拟; 10. 仪器和方法。

承办单位: 中国科学院大连化学物理研究所 时间: 5月21日 – 25日 地点: 辽宁省大连市

联系人: 孙立贤(大连市中山路457号中科院大连化学物理研究所, 116023)

电话: 0411 – 84379213 传真: 0411 – 84379215 电子信箱: ctt14@dicp.ac.cn

第 10 届全国量子化学会议

会议主题: 量子化学、理论动力学和统计力学的新方法和应用

会议内容: 1. 近年来理论化学基础理论和计算方法的新进展; 2. 理论与计算化学在化学、材料和生命科学中的应用。

承办单位: 南京大学化学化工学院 时间: 5月30日 – 6月2日 地点: 江苏省南京市

联系人: 黎书华(南京大学化学化工学院, 210093)

电话: 025 – 83686465 传真: 025 – 83686553 电子信箱: shuhua@nju.edu.cn