

不同 4- 位取代基的 2- 苯基吡咯的合成与表征

Synthesis and characterization of the

2-phenyl pyrrole with different 4-position substituents

刘 涛 杨儒彬 (河北石油职业技术大学 化学工程系, 河北 承德 067000)

Liu Tao Yang Rubin (Department of Chemical Engineering, Hebei Vocational and Technical University of Petroleum, Chengde, Hebei Chengde 067000)

摘 要: 吡咯及其衍生物是一类具有重要用途的五元杂环化合物, 引起人们广泛的兴趣与研究。但目前此类化合物的合成仍存在着诸多不足之处, 如需要昂贵的催化剂、反应条件苛刻。因此, 本文基于前期的研究工作, 以 2-苯基氮丙啶和含有乙酰基团的化合物为原料, 在较温和条件下合成 4- 位具有不同取代基的 2- 苯基吡咯化合物。共得到 4 个吡咯类化合物, 并通过 $^1\text{H-NMR}$ 、HRMS 进行了结构表征。

关键词: 吡咯; 氟硼二吡咯; 合成; 染料中间体

Abstract: Pyrrole and its derivatives are a class of pentagon heterocyclic compounds with important use, which have attracted wide interest and research. However, there are still many deficiencies in the synthesis of such compounds, such as the need for expensive catalysts and harsh reaction conditions. Therefore, based on previous research work, we synthesize 2-phenyl pyrrole compounds with different substituents under milder conditions, using 2-phenyl nitrogen promidine and compounds containing acetyl groups. In total, four pyrroles were obtained and structural characterized by $^1\text{H-NMR}$, HRMS.

Key words: pyrrole; fluoroboron diopyrrole; synthesis; dye intermediates

0 引言

吡咯及其衍生物是一类重要的含氮五元杂环化合物, 在医药、香精香料、材料等领域具有广泛的用途。近些年来, 随着荧光检测与成像技术的迅速发展, 荧光染料的合成成为科研人员研究的热点。这其中氟硼二吡咯类染料由于其良好的光稳定性、高的荧光量子产率和摩尔消光系数等优点而得到极大的关注。此类染料通常以吡咯类化合物作为原料制备得到, 吡咯环的修饰直接影响了氟硼二吡咯类染料的光物理化学性能。上述问题解决的关键之处就是如何有效的进行吡咯环的合成。

目前, 吡咯衍生物的合成方法主要有 Paal-Knorr 合成法、Van Leusen 合成法等, 这些方法存在着操作复杂、反应条件苛刻等不足之处。在前期的研究工作中, 我们采用了一种新方法合成吡咯类衍生物, 即以 2- 苯基氮丙啶和 2- 乙酰基噻吩为原料, 在氢氧化钠存在下于常温即可得到 2- 苯基 -4- 噻吩吡咯化合物。如图 1 所示的合成机理, 推断在氢氧化钠强碱作用下, 乙酰基端位甲基失去 H 而形成烯醇式负离子, 进攻 2- 苯基氮丙啶上三元环使其开环, 所得中间物经过烯炔异构化形成更稳定结构, 最后经过分子内加成以及脱水过程生成吡咯环。因此, 本文将基于此方法, 通过采用不同的含有乙酰基团的化合物与 2- 苯基氮丙啶反应制备得到不同的吡

咯类衍生物。

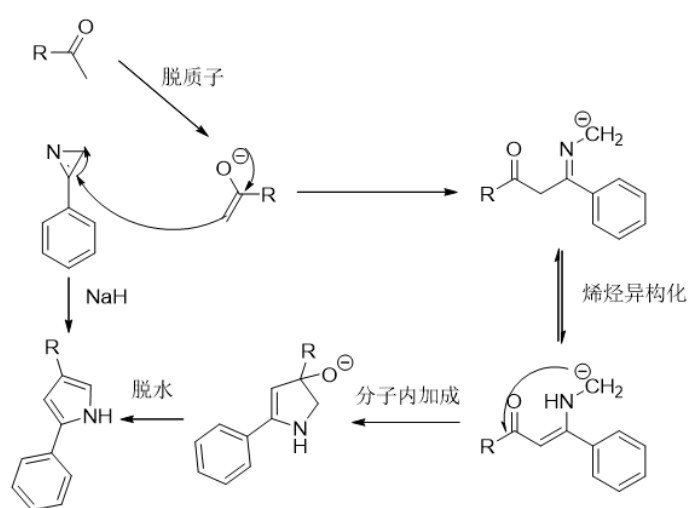


图 1 目标产物的合成机理

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

苯乙烯、苯乙酮、2- 乙酰基咪唑、4- 乙酰基吡啶、4- 甲氧基苯乙酮、叠氮化钠、氢氧化钠 (分析纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 甲苯、二甲基亚砜 (DMSO)、二氯甲烷、四氯化碳等溶剂均为分析纯。

Bruker AVANCE NEO 500M 型核磁共振波谱仪 (TMS

为内标, 德国 Bruker 公司); Thermo QE 高分辨质谱仪 (美国 Thermo Fisher 公司)。

1.2 目标化合物的合成与表征

1.2.1 原料 2-苯基氮丙啶的合成

2-苯基氮丙啶的合成路线如图 2 所示, 参照文献 [3] 中方法进行。

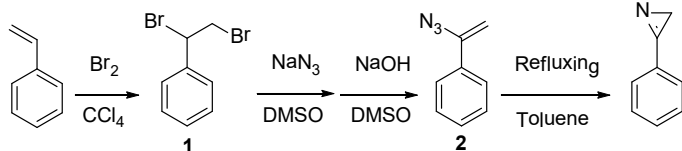


图 2 原料 2-苯基氮丙啶的合成路线

将 20.8g (200mmol) 苯乙烯溶于 100mL 四氯化碳溶液中, 在冰水浴及剧烈搅拌条件下慢慢滴加溶有 32g (400mmol) 液溴的 100mL 四氯化碳溶液。滴加完毕后于常温下继续搅拌 3h, 采用亚硫酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥后减压旋蒸得白色固体 1。

在氮气保护下, 将白色固体 1 和 19.6g (300mmol) 叠氮化钠加入到 300mL 二甲基亚砜溶剂中, 于常温下搅拌 12h。配制 15mL 溶有 8g 氢氧化钠的水溶液, 待冷却至室温后慢慢滴加到上述混合液中, 继续搅拌 24h。将反应物倒入至 1000mL 的 2% 碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 所得有机层水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥后减压旋蒸得深红色的油状产物。经硅胶层析柱 (石油醚作为洗脱剂) 分离后得浅黄色的油状产物 2。

将上述油状产物 2 溶于 200mL 甲苯中, 加热至沸腾回流, 将产生大量气体及时排出。待气体不再产生后 (4h 左右) 停止反应冷却至室温, 减压旋蒸得红褐色液体 2-苯基氮丙啶 18.4g, 总收率为 78.5%, 未经提纯直接用于下一步反应。

1.2.2 目标化合物的合成与表征

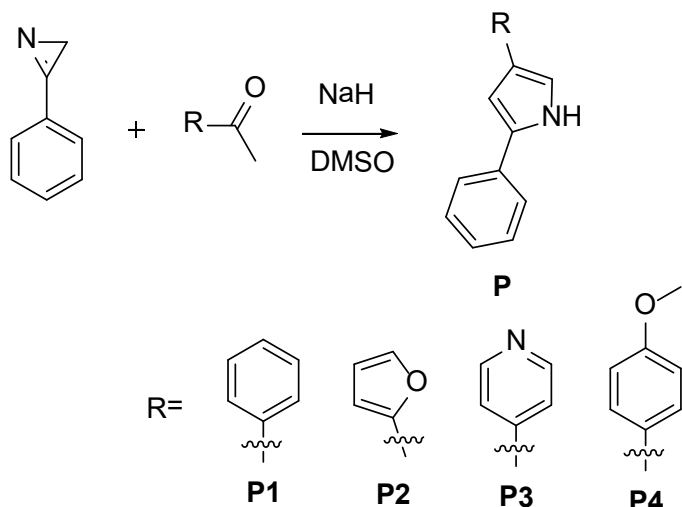


图 3 目标化合物的合成路线

目标化合物的合成路线如图 3 所示, 参照文献 [3] 中方法进行, 就是在二甲基亚砜溶剂中, 于冰浴条件下

先后加入含有乙酰基基团的化合物、氢化钠、2-甲基氮丙啶, 反应 6h 后倒入冰水中, 所得固液混合物经过静置、抽滤、水洗、干燥得粗产品, 后经硅胶柱层析分离后得纯净的目标化合物。所得化合物均通过核磁共振氢谱、高分辨质谱进行了结构正确性的鉴定。

各个化合物具体合成步骤及鉴定数据如下所示:

1.2.2.1 2,4-二苯基吡咯 (P1) 的合成

将 2.4g (20mmol) 苯乙酮溶于 20mL 二甲基亚砜中, 在冰浴条件下慢慢加入 0.8g (30mmol) 质量分数为 60% 的氢化钠。在不断搅拌下, 滴加 2.3g (20mmol) 制备的中间体 2-苯基氮丙啶, 反应液颜色迅速变为紫红色。常温下搅拌 6h 后, 将混合溶液倒入 400mL 冰水中。静置一夜后进行抽滤, 所得固体清水洗涤三次后真空干燥。所得粗产品用硅胶层析柱分离 (洗脱剂为二氯甲烷/石油醚=1:1), 最终得白色固体 2,4-二苯基吡咯 (P1) 2.77g, 产率 63.1%。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.32Hz, 2H), 7.38 (dt, J=7.70, 4.62Hz, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.46Hz, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H)。HRMS[C₁₆H₁₄N]⁺: 计算值 220.1121, 实测值 220.1111。P1 的核磁共振氢谱图和高分辨质谱图如图 4 所示。

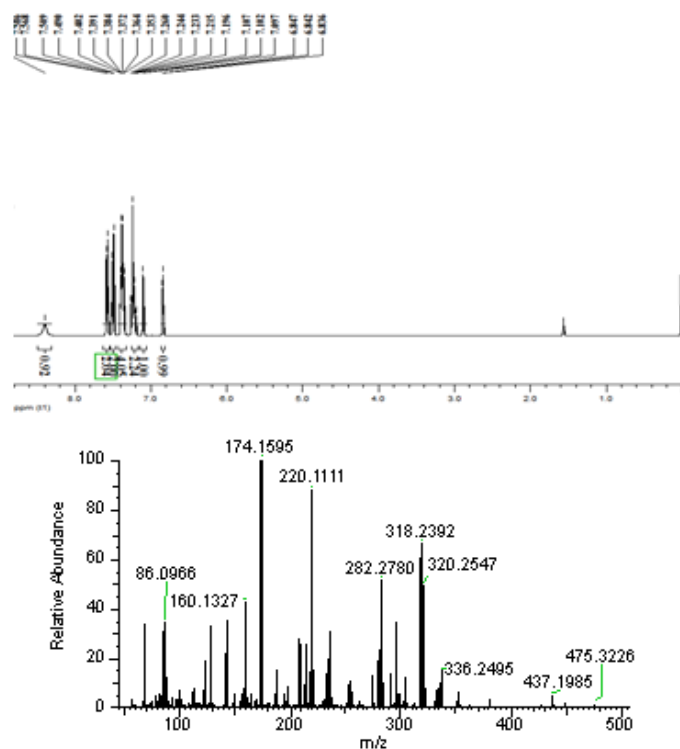


图 4 化合物 P1 的核磁共振氢谱图和高分辨质谱图

1.2.2.2 2-苯基-4-咪喃吡咯 (P2) 的合成

参照 P1 合成方法, 将 2.2g (20mmol) 2-乙酰基咪喃溶于 20mL 二甲基亚砜中, 在冰浴条件下慢慢加入 0.8g (30mmol) 质量分数为 60% 的氢化钠。在不断搅拌下, 滴加 2.3g (20mmol) 制备的中间体 2-苯基氮丙啶, 反应液颜色迅速变为紫红色。常温下搅拌 6h 后, 将混合溶液倒入 400mL 冰水中。静置一夜后进行抽滤, 所得

固体清水洗涤三次后真空干燥。所得粗产品用硅胶层析柱分离(洗脱剂为二氯甲烷/石油醚=1:1),最终得白色 2-苯基-4-咪唑吡咯(P2)固体产品 2.52g,产率 60.3%。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 8.53(s, 1H), 7.57(d, J=7.47Hz, 2H), 7.40-7.36(m, 3H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.08(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.42(d, J=3.21Hz, 1H)。HRMS[C₁₄H₁₂NO]⁺: 计算值 210.0913, 实测值 210.0907。

1.2.2.3 2-苯基-4-咪唑吡咯(P3)的合成

参照 P1 的合成方法,将 2.42g(20mmol)4-乙酰基吡啶溶于 20mL 二甲基亚砜中,在冰浴条件下慢慢加入 0.8g(30mmol)质量分数为 60% 的氢氧化钠。在不断搅拌下,滴加 2.3g(20mmol)制备的中间体 2-苯基氮丙啶,反应液颜色迅速变为紫红色。常温下搅拌 6h 后,将混合溶液倒入 400mL 冰水中。静置一夜后进行抽滤,所得固体清水洗涤三次后真空干燥。所得粗产品用硅胶层析柱分离(洗脱剂为二氯甲烷/甲醇=8:1),得浅黄色 2-苯基-4-咪唑吡咯(P3)的固体产品 3.87g,产率 87.8%。¹H-NMR(500MHz, d⁶-DMSO): 11.81(s, 1H), 8.49(d, J=4.03Hz, 2H), 7.64(d, J=5.50Hz, 4H), 7.51(s, 1H), 7.34(t, J=7.53Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.15(t, J=7.26Hz, 1H)。HRMS[C₁₅H₁₃N₂]⁺: 计算值 221.1073, 实测值 221.1066。

1.2.2.4 2-苯基-4-(4'-甲氧基苯基)吡咯(P4)的合成

参照 P1 的合成方法,将 3g(20mmol)4-甲氧基苯乙酮溶于 20mL 二甲基亚砜中,在冰浴条件下慢慢加入 0.8g(30mmol)质量分数为 60% 的氢氧化钠。在不断搅拌下,滴加 2.3g(20mmol)制备的中间体 2-苯基氮丙啶,反应液颜色迅速变为紫红色。常温下搅拌 6h 后,将混合溶液倒入 400mL 冰水中。静置一夜后进行抽滤,所得固体清水洗涤三次后真空干燥。所得粗产品用硅胶层析柱分离(洗脱剂为二氯甲烷/石油醚=2:1 作为洗脱剂),得白色 2-苯基-4-(4'-甲氧基苯基)吡咯(P4)的固体产品 2.49g,产率 50.1%。¹H-NMR(500MHz, d⁶-DMSO): 11.30(s, 1H), 7.60(t, J=8.75Hz, 4H), 7.31(t, J=7.49Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.11(t, J=7.21Hz, 1H), 6.95(d, J=8.40Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 3.77(s, 3H)。HRMS[C₁₇H₁₆NO]⁺: 计算值 250.1226, 实测值 250.1212。

1.3 合成过程中的注意事项

① 中间体 2 在甲苯中回流制备 2-苯基氮丙啶时会产生大量气体,可在反应装置中装入气球来监测反应的进行,产生的气体要及时排出;② 吡咯衍生物的制备时一定要于冰浴条件充分冷却后分批缓慢加入氢氧化钠,以防剧烈反应造成液体喷溅;③ 最终所得混合液倒入冰水中后会产生大量细小的固体颗粒,造成抽滤速率很慢,因此需要充分静置待固体凝聚分层后再抽滤;④ P3 和

P4 在对应洗脱剂中溶解性较差,柱层析分离时可采用干法上样。

2 结论

本文基于前期研究工作,通过采用含有乙酰基基团的不同化合物与 2-苯基氮丙啶作为原料合成得到了 4 个吡咯类衍生物,均经过 ¹H-NMR、HRMS 验证了其结构正确,再次充分验证了此方法的可行性,推动了吡咯类化合物种类的进一步丰富。

参考文献:

- [1] Lu H., Mack J., Yang Y., etc. Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs [J]. Chem. Soc. Rev., 2014, 43(13): 4778 - 4823.
- [2] 嘉雪晶, 雷丽枝, 邵雪泉, 等. 吡咯衍生物的合成研究进展 [J]. 化学工程与装备, 2015(03): 190-192.
- [3] 刘涛, 程忠玲, 吴效楠, 等. 2-苯基-4-噻吩吡咯的合成与表征 [J]. 承德石油高等专科学校学报, 2013, 15(06): 29-31.
- [4] 郭玲玲. 铜基催化剂在丙烯选择性氧化制备丙烯醛反应中的“构效关系”研究 [D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院上海应用物理研究所), 2020.
- [5] 梁丹. 甘油选择性氧化反应中负载型贵金属催化剂的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [6] 於兵. 二氧化碳为合成子的端炔羧化反应及硫醚选择性氧化反应 [D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [7] 罗金. 碳纳米管及掺氮碳纳米管液相催化氧化苯甲醇和乙苯 [D]. 广州: 华南理工大学, 2013.
- [8] 吕勇. 选择性氧化壳聚糖衍生物制备及在造纸中的应用 [D]. 无锡: 江南大学, 2014.
- [9] Tandem Reactions of Ynones: via Conjugate Addition of Nitrogen-, Carbon-, Oxygen-, Boron-, Silicon-, Phosphorus-, and Sulfur-Containing Nucleophiles [J]. Yang Li, Jian Yu, Yicheng Bi, Guobing Yan, Dayun Huang. Advanced Synthesis & Catalysis. 2019(21).
- [10] Metal-Free Photocatalysts for C-H Bond Oxygenation Reactions with Oxygen as the Oxidant [J]. Zhang Yu, Schilling Waldemar, Das Shoubhik. ChemSusChem. 2019(13).
- [11] Imidazole in Aqueous Solution: Hydrogen Bond Interactions and Structural Reorganization with Concentration [J]. Pagliai Marco, Funghi Giada, Vassetti Dario, Procacci Piero, Chelli Riccardo, Cardini Gianni. The journal of physical chemistry. B. 2019(18).

作者简介:

刘涛(1986-), 男, 汉族, 河北沧州人, 讲师, 硕士研究生, 荧光染料合成与研究。

基金项目:

河北省 2021 年大中学生科技创新能力培育专项项目(大学生项目)。