

分类号: _____

密级: _____

学校代码: 10414

学号: 2013160001



江西师范大学

专业学位硕士研究生学位论文

碱性离子液体的定向设计合成及
催化串联反应研究

**Rational Synthesis of Basic Ionic Liquids and Their
Applications for Cascade Reactions**

黄伟

院所: 化学化工学院

导师姓名: 陶端健

专业学位类别: 化学工程

专业领域: 绿色化工过程

二〇一六年六月

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：

签字日期：2016年5月15日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解江西师范大学研究生院有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权江西师范大学研究生院可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：

导师签名：

签字日期： 年 月 日

签字日期： 年 月 日

摘要

碱性离子液体是通过阴离子或阳离子功能化,使得分子中具有碱性中心的一类离子液体。作为新一代的绿色高效环境友好催化材料,它可以有效克服目前工业上许多碱性催化剂的不足。串联反应是一类将多步反应合并到一个反应操作过程的特殊反应,不仅可以简化反应操作步骤,而且能显著提高产率和降低生产能耗,同样符合绿色有机合成的发展要求。因此,利用离子液体的结构可设计性,并结合特定串联反应的特点,“量身定制”出具有高催化活性的离子液体,并实现绿色高效催化串联反应,是本论文的主要研究思路和工作重点,具体包括以下 3 个方面:

首先,研究了碳酸二甲酯和四氢糠醇酯交换串联反应制备新型燃料添加剂碳酸四氢糠二酯。由于羧酸根阴离子具有路易斯碱性,可作为碱催化的活性位点;据此,设计合成出含有不同羧酸根数量的三种碱性离子液体。实验研究结果表明,离子液体阴离子的羧酸根数量越多,其催化活性越好,三种离子液体的催化性能顺序依次为: $[N_{2222}]_3[NTA] > [N_{2222}]_2[IDA] > [N_{2222}][Pipe]$,核磁共振氢谱和量子理论计算结果进一步证实了该实验结果。

其次,设计合成了三种四甲基胍苯酚离子液体,并研究了苯甲醛与邻羟基苯乙酮串联反应一步合成黄烷酮。实验结果表明,苯酚阴离子对此反应具有很好的催化活性, $[TMG][4-MeO-PhO]$ 一步催化合成黄烷酮产率高达 77%,反应机理表明,苯酚阴离子可有效破坏反应中间产物查尔酮的分子内氢键,有利于产物黄烷酮的进一步生成,最终黄烷酮的产率和选择性大大提高。

最后,设计合成了具有碱性和氧化性双功能离子液体,并研究苯甲醛与邻羟基苯乙酮串联反应制备黄酮,实验成功实现了离子液体 $[BMIm]_2[MoO_4]$ 一步催化合成黄酮,黄酮产率高达 98%。此外, $[BMIm]_2[MoO_4]$ 在苯甲醇合成苯甲酸苄酯和苯胺合成 N-苄叉苯胺的氧化串联反应中,同样表现出良好的催化活性。

关键字: 离子液体; 串联反应; 碱性; 一步合成

Abstract

Basic ionic liquids (BILs) has basic sites with the functionalization of anion or/and cation structures. As a new generation of highly efficient and environmentally benign catalyst, BILs can overcome several drawbacks of current industrial catalysts. The cascade reaction, also known as domino reaction or tandem reaction, combines at least two consecutive reactions in to one-pot reaction process. The cascade reaction can not only simplify the operation and improve the yield of product, but also reduce energy consumption, which meets the requirements of green organic synthesis. Therefore, the aim of this thesis is for the rational synthesis of BILs which show good catalytic activity in several typical cascade reactions. The content of this thesis include three parts as follows:

Firstly, three aminopolycarboxylate ionic liquids composed of different carboxylate groups were designed, prepared and applied to one-pot synthesis of fuel additive ditetrahydrofurfuryl carbonate (DTC) through the transesterification of dimethyl carbonate (DMC) with tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA). It was very interesting that the more carboxylate groups the BILs possess, the higher the catalytic activity. The sequence of catalytic performance was $[N_{2222}]_3[NTA] > [N_{2222}]_2[IDA] > [N_{2222}][Pipe]$. The results of 1H NMR spectra investigations and density functional theory (DFT) calculations verified the obtained experimental phenomenon.

Secondly, three tetramethylguanidinium phenolate-based ionic liquids were designed, prepared and used for one-pot synthesis of flavanone via benzaldehyde with 2'-hydroxyacetophenone. The results indicated that $[TMG][4-MeO-PhO]$ displayed excellent catalytic activities and selectivities in flavanones up to 77%. The anion phenolate can efficiently destroy the intramolecular hydrogen bond of

2'-hydroxychalcone and facilitate the formation of flavanones, resulting in good yields and selectivities of flavanones .

Finally, the dual functionalized ionic liquids offering basicity and oxidability were designed, prepared and used for one-pot synthesis of flavones via benzaldehyde with 2'-hydroxyacetophenone. The results showed that [BMIm]₂[MoO₄] catalyzed the cascade reaction to obtain flavone with a yield of 98%. Moreover, [BMIm]₂[MoO₄] showed the excellent catalytic activity for the other two cascade reactions—the oxidation esterification of benzyl alcohol to benzyl benzoate and the oxidation condensation of phenylamine to benzalaniline.

Keywords: Ionic liquids; Cascade reaction; Basicity; One-pot

目 录

摘要	I
Abstract.....	II
目 录	IV
第 1 章 绪论	1
1.1 碱性离子液体.....	1
1.1.1 碱性离子液体的合成.....	2
1.1.2 碱性离子液体的表征.....	3
1.1.3 碱性离子液体的催化应用.....	3
1.1.3.1 Knoevenagel 缩合反应	3
1.1.3.2 Michael 加成反应	4
1.1.3.3 (anti-)Markovnikov 加成反应.....	5
1.1.3.4 Henry 反应.....	6
1.1.3.5 Mannich 反应	7
1.1.3.6 酯交换反应.....	7
1.1.3.7 其他催化应用.....	8
1.2 串联反应.....	9
1.2.1 串联反应的定义.....	10
1.2.2 串联反应的特点.....	10
1.2.2 串联反应研究进展.....	11
1.3 本论文的研究内容及意义.....	12
参考文献	14
第 2 章 多羧酸离子液体催化一步合成碳酸四氢糠二酯	19
2.1 引言.....	19
2.2 实验部分.....	20
2.2.1 试剂与仪器.....	20
2.2.2 离子液体合成与表征.....	20
2.2.2 离子液体催化一步合成碳酸四氢糠二酯.....	21
2.3 结果与讨论.....	22
2.3.1 催化剂筛选.....	22
2.3.2 核磁研究.....	23
2.3.3 DFT 计算.....	23

2.3.4 反应条件优化.....	25
2.3.5 其他醇的酯交换反应.....	27
2.3.6 催化剂重复利用.....	28
2.3.7 催化机理研究.....	28
2.4 本章小节.....	29
参考文献	30
第 3 章 四甲基胍苯酚离子液体催化一步合成黄烷酮	33
3.1 引言.....	33
3.2 实验部分.....	34
3.2.1 试剂与仪器.....	34
3.2.2 离子液体合成与表征.....	34
3.2.3 离子液体催化一步合成黄烷酮.....	35
3.3 结果与讨论.....	36
3.3.1 催化剂筛选.....	36
3.3.2 反应条件优化.....	37
3.3.3 芳香醛底物拓展.....	39
3.3.4 催化机理.....	40
3.4 本章小节.....	41
参考文献	42
第 4 章 咪唑金属氧酸盐离子液体催化一步合成天然产物黄酮	45
4.1 引言.....	45
4.2 实验部分.....	46
4.2.1 试剂与仪器.....	46
4.2.2 离子液体合成与表征.....	47
4.2.3 离子液体催化一步合成黄酮.....	49
4.3 结果与讨论.....	50
4.3.1 催化剂性能测试.....	50
4.3.2 各反应条件影响.....	51
4.3.3 底物拓展.....	52
4.3.4 重复使用性能研究.....	53
4.3.5 在苯甲醇的氧化串联反应中的应用.....	54
4.4 本章小节.....	54
参考文献	55
结论与展望	58
在学期间公开发表论文及著作情况	60
致 谢	61

第 1 章 绪论

1.1 碱性离子液体

离子液体(Ionic Liquids, ILs)是完全由阴阳离子组成,且在室温或近室温下成液态的物质^[1]。自从第一个离子液体硝酸乙基胺在 1914 年被报道以来^[2],离子液体因其具有许多独特的物化性质而备受关注。

离子液体是属于绿色化学的一部分发展起来的一种极具潜力的新型物质。被认为是相继超临界二氧化碳(scCO₂),双水相之后的第三大绿色溶剂。同传统的有机试剂与催化剂相比,它具有以下优点^[1,3-5]:宽液程、低挥发性、优良的导电导热性、强静电场、高热稳定性与化学稳定性、良好的溶解分离性能及其构造的阴阳离子的可设计性与高催化活性等。基于以上一系列独特的优越性能,离子液体被广泛应用于催化,分离以及电化学等诸多领域^[6],应用前景十分广阔。其中,作为可设计性催化剂是被研究最为热门的领域。

因其自身的可设计性,组成离子液体阴阳离子的多样性,这意味着可以通过对阳离子修饰或改变阴离子来调节离子液体的性质。目前,通过在离子液体的阴阳离子上设计一个或者多个特定性质的基团,使之成为具有特定性质的离子液体,这样的离子液体被称之为功能化离子液体(Task-specific Ionic Liquids or Functionalized Ionic Liquids)。功能化离子液体作为一类新型的催化材料,具备了优异的催化性能与独特的物化性质,使得具有高收率的同时,并且很容易就能实现产物与催化剂的分离。近年来,利用功能化离子液体催化特定的化学反应研究已经成为离子液体发展的一个重要方向。

功能化离子液体主要分为酸性、中性以及碱性功能化离子液体。至目前,人们对酸性和中性功能化离子液体具有较为系统的认识,并在很多催化反应中得到应用。然而,关于碱性功能化离子液体的报道却较为少见^[7]。由于碱性功能化离子液体具备无机碱性特点,同时利于分离和循环使用,以及结构的可设计性,使得它成为一种环境友好型的新型碱性催化剂,应用前景非常广阔。

1974年, Edward^[8]报道了 $[AlX_4]$ 类复合离子液体。这类离子液体的酸碱性可以通过加入 $AlCl_3$ 的量来调节, 当体系中 $AlCl_3$ 摩尔分数 $\chi < 0.5$ 时, 就会出现 $[Cl]^-$ 与 $[AlCl_4]^-$, 使得体系呈现出碱性。这是发现的第一个碱性离子液体。根据广泛使用的Brønsted的质子理论和Lewis的电子理论划分, 可以将碱性离子液体分为Brønsted碱性离子液体和Lewis碱性离子液体两大类。即能接受质子的离子液体为Brønsted碱性离子液体, 常见的主要包括以 OH^- 、 CO_3^{2-} 、 HSO_4^- 与 $H_2PO_4^-$ 等为阴离子的离子液体; 能给出电子对的离子液体为Lewis碱性离子液体, 主要包括羧酸根、二氰胺根、咪唑根以及卤素根等为阴离子的离子液体(如图1.1)。

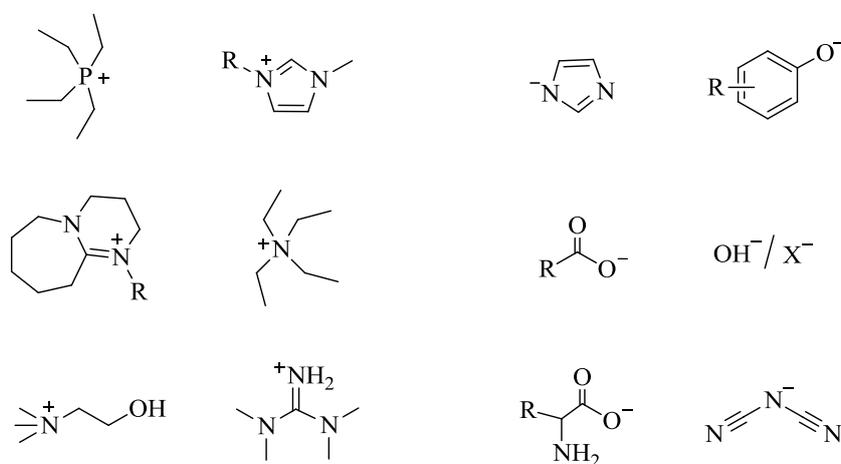


图1.1 常见碱性离子液体的阴阳离子结构式(每个结构式中R可以表示不同取代基, X表示卤素)

1.1.1 碱性离子液体的合成

碱性离子液体主要有直接合成法与两步合成法。直接合成法就是通过简单的季氨化反应或者酸碱中和反应一步得到目标离子液体, 操作简单, 离子液体纯度高。但该法有一定局限性, 通常限于三氟甲基磺酸根(OTf^-)为阴离子的离子液体的合成。大部分离子液体采用两步法合成, 首先叔胺/磷与卤代烃反应得到季氨/磷的卤盐, 然后通过阴离子交换反应将卤素阴离子置换成目标阴离子, 最终得到目标离子液体(直接合成法类似于第三章, 两步合成法类似于第四章的咪唑离子液体合成步骤)。

1.1.2 碱性离子液体的表征

离子液体作为一种新型材料，便于其工业化等操作，对其结构，具体纯度以及物理化学性质等物性参数的认识非常必要。

核磁共振 ($^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$)、傅立叶红外 (FI-IR)、元素分析 (EA) 以及质谱 (MS) 通常被用来作为表征离子液体结构及纯度的方法。此外，拉曼光谱 (Raman)、X射线衍射 (XRD) 及分子模拟等也是常需要借助的有效方法。

目前，关于离子液体碱性的表征方法的文献报道较少，主要有量化计算^[9,10]与实验测定 (Hammett函数法^[11,12]、溶剂显色法^[13]、 $^1\text{H-NMR}$ 法^[14]、光谱法^[15]、荧光探针染料法及电位滴定法^[16]等)。其中溶剂显色法是较常用的方法，可以测得氢键的碱性强弱。这些方法的原理基本类似，都是通过探针分子与碱性位点作用，产生相互作用力，导致相应化学键发生位移。可以通过位移大小等，来判断离子液体的碱性强弱。

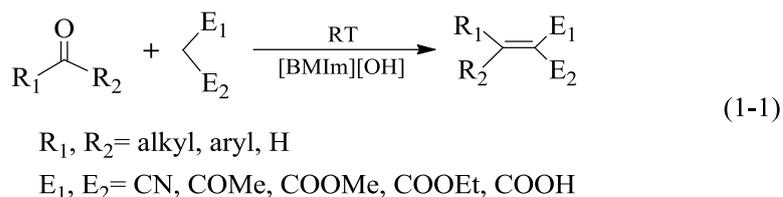
1.1.3 碱性离子液体的催化应用

碱性离子液体具有传统碱与离子液体的特性，使得它在许多碱性催化反应中表现出传统碱性催化剂所达不到的效果，开辟了一条新型的环境友好型路线，弥补了化学工业中许多传统碱性催化剂如： Na_2CO_3 , NaOH , DBU , TMG 等有着回收困难，腐蚀设备，产物浪费严重等缺陷的空缺，有望替代传统碱性催化剂。现对碱性离子液体在催化领域中的应用简单介绍如下：

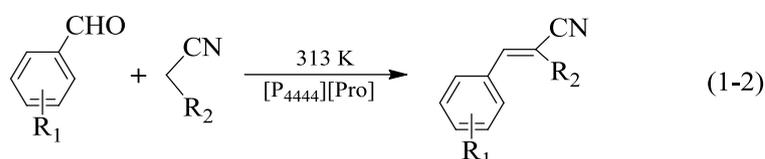
1.1.3.1 Knoevenagel 缩合反应

Knoevenagel缩合反应被广泛地用来合成重要的化工中间体的反应，它是含有活泼亚甲基的化合物与羰基化合物在酸碱催化条件下，发生脱水缩合生成 α, β -不饱和二羰基化合物。 $[\text{BMIm}][\text{OH}]$ 是被研究较早的Brønsted碱性离子液体。

2006年，Ranu等^[17]报道了以 $[\text{BMIm}][\text{OH}]$ 作为催化剂，在常温、无溶剂条件下，对Knoevenagel缩合反应进行了较为全面的研究 (Eq. 1-1)。通过大量的脂肪族、芳香族的醛/酮与丙二酸二乙酯、丙二腈、丙二酸和乙酰乙酸乙酯的缩合反应的实验研究发现，反应10-30 min，催化产率达到80-93%，远远高于工业常用的无机碱或者有机碱催化剂。这是一条简单高效快速环境友好型的反应路线。



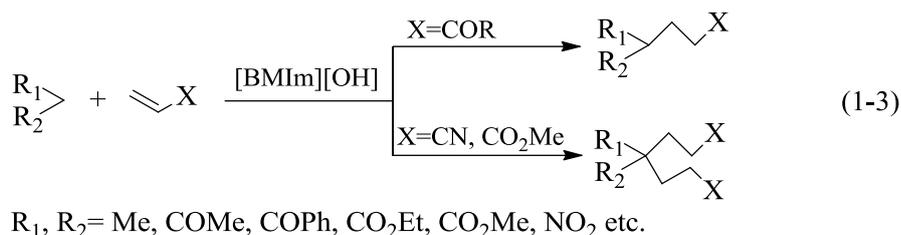
我们实验组^[18]对 Knoevenagel 缩合反应也进行了研究 (Eq. 1-2)。在苯甲醛和氰基乙酸乙酯的缩合反应中, 对合成的五种以氨基酸为阴离子四丁基磷为阳离子的离子液体催化性能进行研究, 发现脯氨酸为阴离子的离子液体 ([P₄₄₄₄][Pro]) 在设定的实验条件下, 产率高达 93%。同时对催化剂的循环性与普适性进行研究, 证明了 [P₄₄₄₄][Pro] 对此类 Knoevenagel 缩合反应具有普遍较好的催化效果以及重复使用性能。



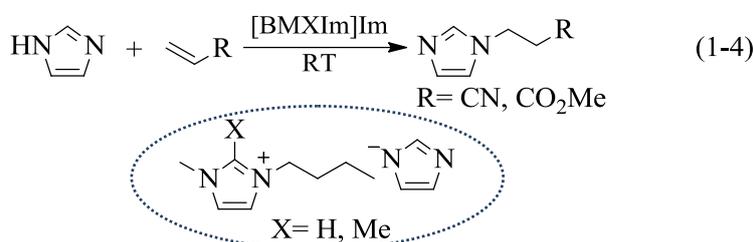
1.1.3.2 Michael 加成反应

Michael 加成反应在有机领域是常被用来构建 C-C 键和 C-杂原子键的经典反应。传统的 Michael 加成反应通常是以强碱或者 Lewis 酸为催化剂, 但会产生大量的副产物, 导致严重的环境污染。经过许多年的研究, 碱性粘土、KF/Al₂O₃、胍、生物酶等催化剂被研究者们使用。但这些催化剂普遍存在较为严重的缺点, 比如耗时长, 苛刻的反应条件, 需要化学危险品参与等。因此, 开发出高效和绿色的催化剂意义深奥^[7,19]。

离子液体的绿色无毒等性质, 满足了上述需求。研究者们进行了大量的探索, 已经有了许多成功的报道。Ranu 等^[20]再一次报道了以 [BMIm][OH] 作为催化剂和反应介质 (Eq. 1-3)。当 1, 3-二羰基化合物和甲基乙烯酮反应时, 只能得到单加成产物; 有趣的是, 和丙烯酸酯或者丙烯腈反应时, 一步反应就能得到双加成产物。常温下反应 1.5-2.5 h, 就有 85-95% 的收率, 跟常用的钨化合物催化剂在 50-70 °C 反应 48-96 h, 产率为 60-89% 相比, 有了显著的改进。



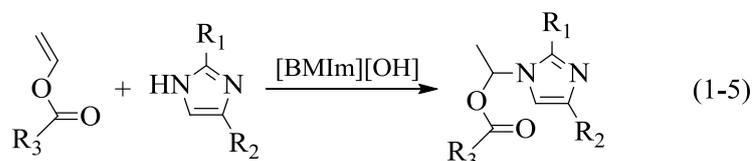
李雪辉等^[21]利用[BMIm][Im]或者[BMMIm][Im]离子液体催化咪唑和丙烯酸酯的Michael加成反应 (Eq. 1-4)，在常温无溶剂环境下反应一个小时，产率能达到89-93%。相比之前研究者们对[BMIm][OH]离子液体探索的催化效果有了较大提升。



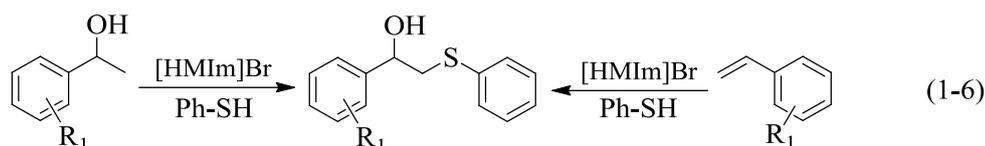
1.1.3.3 (anti-)Markovnikov 加成反应

Markovnikov 加成反应是有机中重要的反应之一，在合成天然产物、手性药物及复杂有机分子，尤其是在杂氮环化合物等合成中发挥着重要作用。此反应通常需要在强碱、强酸或是强热条件下才有相对较好的反应效果。但这些条件却往往会伴有严重的副反应，导致选择性低，资源浪费，环境污染等问题。

人们对碱性离子液体进行较多研究，其中 Lin 等^[22]利用[BMIm][OH]为催化剂和反应介质，考察了乙烯酯与 N-杂环化合物的 Markovnikov 加成反应 (Eq. 1-5)。乙烯酯与咪唑杂环化合物在 50 °C 下产率高达 93%，再将咪唑杂环化合物换成吡唑、吡咯、三唑等 N-杂环化合物，产率也没有较明显变化，得到[BMIm][OH]碱性离子液体能高效且绿色的催化乙烯酯与 N-杂环化合物的 Markovnikov 加成反应，并且提出了一个合理的反应机理。Liu 等^[23]通过密度函数理论计算 (Density Functional Theory Calculations) 证明[BMIm][OH]的阴阳离子都参与了此 Markovnikov 加成反应，同时提出了两种机理路线。



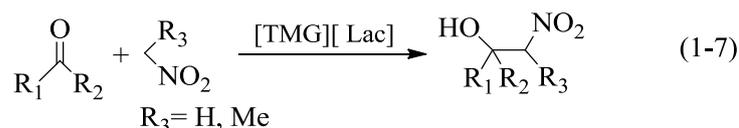
Sinha 等^[24]在无金属化合物无自由基引发剂的条件下,利用简单的[HMIIm]Br 离子液体催化硫酚与苯乙烯,通过发生 anti-Markovnikov 加成反应成功构建了 C-S 键化合物 (Eq. 1-6)。在 40 °C 的温度下就能得到高产率的碳硫化合物,并且借助 ¹H NMR 与 Q-TOF ESI-MS 证明了[HMIIm]Br 促进了硫醇对苯乙烯的亲核加成。



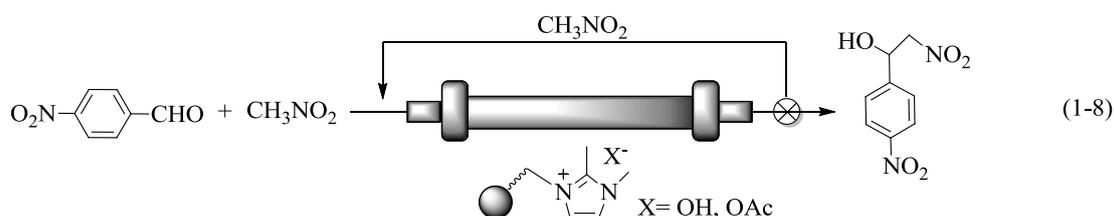
1.1.3.4 Henry 反应

Henry 反应又称硝基 Aldol 反应 (Nitro Aldol Reaction),即在碱催化下含有 α -活泼氢的硝基烷烃与羰基化合物生成一类含 β -硝基醇的双官能团化合物。它是重要的有机合成中间体,在有机合成中有着广泛应用。

Jiang 等^[25]利用四甲基胍(TMG)分别与三氟乙酸(F₃Ac)和 2-羟基丙酸(Lac)发生中和反应,即得两种碱性离子液体[TMG][F₃Ac], [TMG][Lac]。后将其应用于醛与硝基烷烃的 Henry 反应 (Eq. 1-7),其中对[TMG][Lac]离子液体进行了更为广泛研究,不同的醛化合物与硝基甲烷(或者硝基乙烷)发现具有普遍较好的催化效果,并且重复使用 15 次,催化效果都没有明显的变化。



负载型催化剂一直是备受研究们喜爱。Burguete 等^[26]利用咪唑型离子液体负载到载体上,形成新的固体催化剂,并将制备的催化剂至于连续反应器中,利用对硝基苯甲醛与硝基甲烷的反应检测催化剂的催化性能 (Eq. 1-8)。发现这种固体催化剂具有很高的稳定性及催化活性。

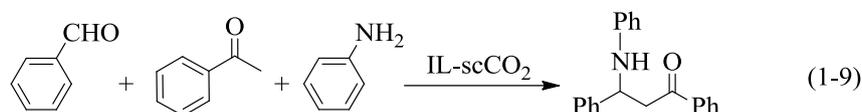


最近, Viswanathamurthi 等^[27]合成了一种平面正方形镍的化合物, 并利用苯甲醛跟硝基甲烷的 Henry 反应作为检测它的催化性能。研究发现, 在加入离子液体[EMIm]Br 与[EMIm][BF₄]后, 产率由原来的没有添加离子液体的 52% 到 72% 和 77%, 并且加入离子液体可以有利于镍化合物催化剂的分离。

1.1.3.5 Mannich 反应

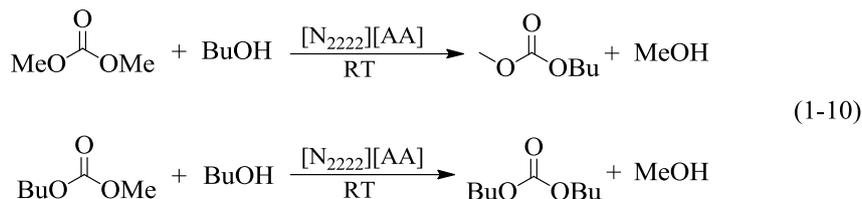
Mannich 反应是有机中构建 C-N 键的重要反应之一, 常用来合成 β-氨基羰基化合物。这种化合物是一种重要的药物和农用化学品分子手性构建的化合物。该反应的催化剂据文献报道的基本上是 Lewis 碱、Lewis 酸、Brønsted 酸、稀土盐和有机金属化合物等。通常, 此类催化剂催化的反应受到苛刻的反应条件, 较长的反应时间, 反应过程操作繁琐等困扰, 因此急需开发出新的催化剂。

Giray 等^[28]在苯甲醛、苯乙酮与苯胺的 Mannich 反应中 (Eq. 1-9), 尝试了不同离子液体与 scCO₂ 组合成的反应介质。研究了不同的酸碱及中性离子液体与超临界二氧化碳组合成的反应介质, 发现碱性离子液体[C₈DABCO][N(CN)₂]-scCO₂ 体系效果很好。此体系不仅加速了反应, 而且大大提高了反应产率。这将是一种全新的, 有用的且绿色的反应体系。



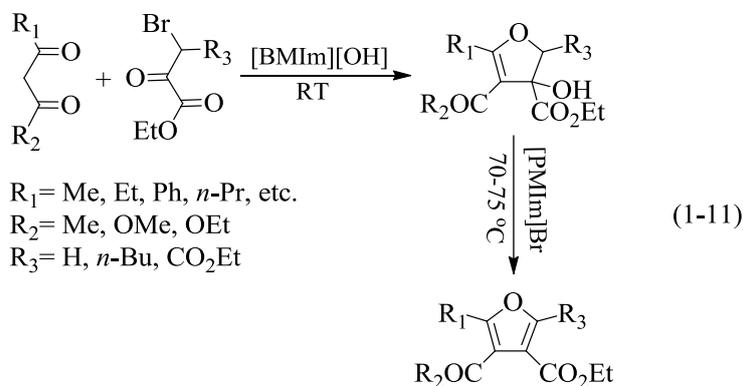
1.1.3.6 酯交换反应

碳酸二甲酯 (DMC) 作为一种绿色无毒无害试剂, 广泛被应用于工业中。在许多研究领域也备受关注, 如在酯交换反应中替代有毒的光气。我们实验组^[29]合成了五种季氨氨基酸离子液体 ([N₂₂₂₂][AA]), 并应用于碳酸二甲酯与正丁醇的酯交换反应中 (Eq. 1-10)。在最佳反应条件下 (110 °C, 4 h, BuOH/DMC=4, 0.5 wt%), 相比其他四种离子液体, 脯氨酸离子液体[N₂₂₂₂][Pro]具有最好的催化性能, 碳酸二丁酯的产率达到 72%。并且借助量子力学计算证明[N₂₂₂₂][Pro]具有协同催化性能, 同时能活化正丁醇与碳酸二甲酯, 从而表现出更好的催化活性。结合计算, 提出了一个合理的反应机理, 同时对重复利用性能进行实验研究, 重复使用五次发现无明显失活。



1.1.3.7 其他催化应用

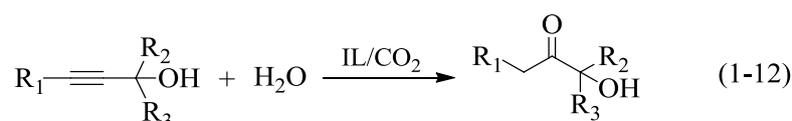
Feist-Benary 反应是 α -卤代酮化合物与 β -二羰基化合物在碱催化下脱去一分子水缩合而得到的多取代呋喃化合物。如果控制反应条件可使反应停留在二氢呋喃衍生物的阶段,此反应就称为中断性 Feist-Benary 反应(Interrupted Feist-Benary reaction)。二氢呋喃化合物是许多天然产品中的生物活性成分,研究反应的各个条件及催化剂等,应用于中断性 Feist-Benary 反应很重要。Ranu 等^[30]在常温且无有机溶剂的条件下,利用碱性离子液体[BMIIm][OH]催化中断性 Feist-Benary 反应(Eq. 1-11),成功得到一系列二氢呋喃衍生物,产率高且部分还具有高度立体选择性。后再利用碱性离子液体[PMIm]Br 在 70-75 °C 下,将二氢呋喃衍生物催化合成呋喃衍生物。



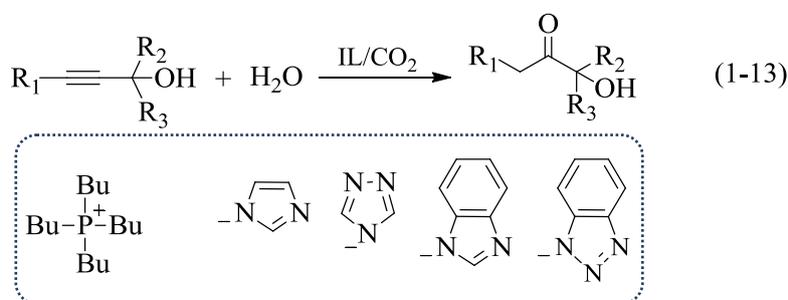
随着能源的不断消耗及生存环境不断恶化,寻找到可再生的清洁能源显得尤其重要。来源于生物质原料的生物柴油作为可再生能源,吸引着众多研究者的目光。Zhang 等^[31]在碱性离子液体为催化剂下,使用大豆油与低级醇发生酯交换反应,制备生物柴油。实验表明,氢氧化胆碱(ChOH)表现出最好的催化活性,生物柴油的产率达 95%且无皂化现象产生,及甲醇作为最优的选择对于此反应。在所研究的三种胆碱类离子液体中,氢氧化胆碱具有最强的碱性。同时,使用原位红外对反应机理进行研究,并提出合理的反应机理。

二氧化碳(CO₂)是作为碳资源最理想的来源。一直以来,许多研究者都尝

试着通过各种方式来利用二氧化碳。其中，有很多文献^[32-35]报道利用碱性离子液体催化环氧衍生物与二氧化碳反应制得环状碳酸酯。值得一提的是，Han 等^[36]在 0.1 MPa 二氧化碳等温和条件下与炔丙胺衍生物反应 (Eq. 1-12)，只需简单廉价的碱性离子液体在无金属参与的催化条件下，高产率制得 2-恶唑烷酮类化合物。并对碱性离子液体[DBUH][MIm]重复使用五次，催化活性都没降低。通过 DFT 计算发现，[DBUH][MIm]的阴阳离子对此反应具有协同效应，促使此反应具有很高的转化率与选择性。



水作为绿色廉价的反应溶剂，深受喜爱。水合反应中，水即可以充当溶剂，更是作为反应试剂。Liu 等^[37]首次报道在无金属条件下，利用绿色化路线炔丙醇衍生物的水合反应合成 α -羟基酮衍生物 (Eq. 1-13)。碱性离子液体作为主催化剂，二氧化碳作为助催化剂。在研究的催化剂中，[P₄₄₄₄][Im]表现出最好的催化活性；在炔丙醇水合反应中， α -羟基酮的产率高达 92%。在探索出最佳反应条件后，合成了一系列的 α -羟基酮衍生物。



1.2 串联反应

在基础有机合成中，许多化合物的合成往往需经过多步反应操作，而且每步反应操作中大多涉及到中间产物分离和纯化，以作为下步反应原料。反应操作步骤多，过程繁琐，并且造成能源消耗大，原料浪费，环境污染，工程设备代价高等一系列问题。所以，从经济及环保等角度考虑，减少中间步骤，避免中间体的分离纯化等操作，是一种非常好的策略。近年来迅速发展起来的串联反应就很好的解决了这一难题。

1.2.1 串联反应的定义

多组分反应是三个或更多的混合物以一锅煮的方式形成一个包含所有组分主要结构片段的新化合物的过程。而串联反应^[38] (tandem reactions, sequential reactions, domino reactions, or cascade reactions) 是多步反应合成到一个反应操作中, 中间不经过任何操作直接得到最终目标产物的一连串反应 (Eq. 1-14)。它并



非在一个反应器中的多个独立反应, 而是第一步反应的产物作为下步反应的原料。第一步反应未发生, 下步反应是不会存在的。可见, 串联反应是符合绿色化学发展要求的有机合成策略, 不仅能很好的解决操作过程繁琐的同时, 而且能大大降低反应能耗及提高反应产率。

1.2.2 串联反应的特点

串联反应在基础有机合成中的优越性归纳如下^[39]:

- (1) 简化操作: 不涉及中间体的分离, 而直接用于原位反应。特别是对光、氧气等敏感的、不稳定的中间体而言, 这一优点尤为突出;
- (2) 绿色环保: 减少了废物的排放, 同时减少了由于多步操作带来的试剂损失, 也降低了溶剂、洗脱剂的用量;
- (3) 选择性高: 后一步反应会拉动前一步反应, 使平衡向右移动, 对于不容易发生的反应却能达到高产率制备出目标产物。通常可以高选择性的制备一些具有独特的化学结构的目标产物。制备的目标产物立体中心越多, 对应的选择性越高, 反应效率也越好。

总之, 串联反应是一个具有简化操作步骤、高效率、原子经济性且绿色环保特性的反应, 表现出巨大的应用潜能^[40]。也正是因为串联反应的一系列优点, 近年来越发被关注。本人于通过 WEB OF SCIENCE 使用检索式: Topic= "tandem reaction" OR "sequential reaction" OR "domino reaction" OR "cascade reaction", and Field = science technology, 将近二十年出版的文献统计于图 1.2 中。从图中可以看出, 被出版的文献数是成指数性增长, 也足以说明串联反应的前景之广阔。

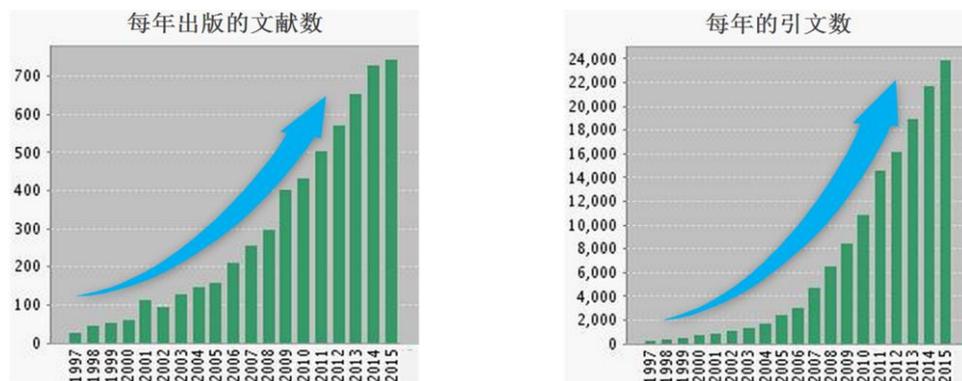


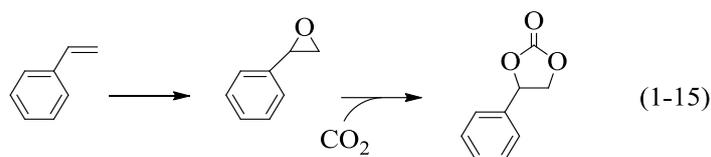
图 1.2 有关串联反应报道文献数及引文数的统计

1.2.2 串联反应研究进展

Robinson^[41]在 1917 年巧妙的利用串联反应来合成托品酮。原料经历了亲核取代，分子间与分子内 Manich 反应，去羧基化反应最终得到托品酮。当时，由于串联反应带来的操作简单及高效，被认为是有机合成中的一大进步。

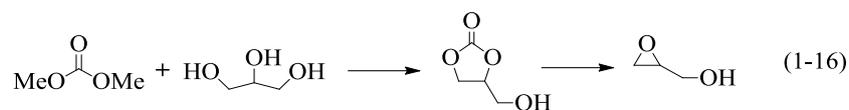
伴随着酶催化剂、有机小分子催化剂、金属催化剂及新型催化剂如离子液体等的深入研究，推动整个串联反应领域的进步。特别是各种天然产物和药物等有机化合物的合成，串联反应会发挥出极其重要的作用。

由于在传统有机溶剂中，由苯乙烯与二氧化碳反应制取环状碳酸酯产率低。Sun 等^[42]尝试在离子液体四丁基溴化铵 (TBAB) 中先经苯乙烯环氧化，再跟二氧化碳环加成，一步合成环状碳酸酯 (Eq. 1-15)。实验避免了中间体氧化苯乙烯的分离，操作简便，同时提高了环状碳酸酯产率。

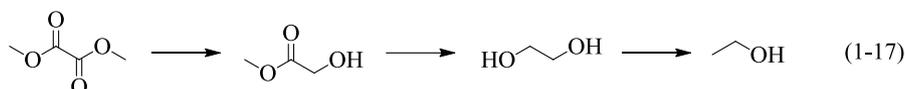


随着能源的不断消耗，生物质转化的生物柴油被普遍重视。在生物柴油的制备中，产生了大量副产物甘油。甘油作为原料，制备各种精细化学品，其中包括以甘油和碳酸二甲酯反应得到环状碳酸酯，再经脱水制得缩水甘油 (Eq. 1-16)。我们实验组^[43]合成了四种以四乙基铵为阳离子的含氮五元环氨基酸类离子液体，以甘油与碳酸二甲酯经一步制备缩水甘油串联反应作为模版，检测四种离子液体的催化活性。经实验研究发现，在最佳反应条件下，高脯氨酸离子液体 ([N₂₂₂₂][Pipe]) 具有最高催化活性，甘油转化率高达 96%，缩水甘油的产率达

到 79%。相比工业中制备缩水甘油的操作，要简便得多。



Zhu 等^[44]合成了一种复合催化剂 $\text{Cu}/\text{ZrO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化草酸二甲酯一步合成乙醇 (Eq. 1-17)。草酸二甲酯中逐级发生 $\text{C}=\text{O}$ 加氢与 $\text{C}-\text{O}$ 氢解反应，最终得到目标产物乙醇。数据表明，煅烧温度对复合催化剂的催化性能影响较大，经 $750\text{ }^\circ\text{C}$ 煅烧制备的催化剂表现出最好的催化活性及稳定性，乙醇的产率达到 97.4%，并且能连续使用大于 200 h。更进一步阐述了，在草酸二甲酯一步合成乙醇的串联反应中金属 Cu 与金属氧化物的协同作用。



烯烃的氢氨甲基化反应是合成各种胺及其衍生化合物的有效途径。此类反应是烯烃经羰基化，然后经氨基化还原的串联反应。因为水作为唯一的副产物，此反应具有原子高效，路线简洁等特点，是合成胺的理想路径。Wasserscheid 等^[45]利用该路线，一步合成了二乙基丙胺 (Eq. 1-18)。首先，乙烯发生羰基化形成丙醛，再与乙二胺反应生成烯胺，再通过加氢还原得到二乙基丙胺。作者将离子液体 $[\text{MMMI}m][\text{NTf}_2]$ 掺杂在铑化合物上，再负载到活化了的球型碳 PBSAC 上，得到催化剂 $\text{PBSAC-RhH}(\text{CO})_2(\text{Xantphos})_2-[\text{MMMI}m][\text{NTf}_2]$ 。在最佳的实验条件下，二乙基丙胺的产率达到 70%。若无离子液体，发现主要产物是 aldol 缩合产物。催化剂与产物的分离只要通过简单的减压蒸馏即可完成，并且具有高稳定性。



1.3 本论文的研究内容及意义

串联反应具有简化操作、绿色环保和选择性高等优点，但局限于目前催化剂研究不足，应用受到很大限制，使得其优势得不到充分体现。然而，利用离子液体阴阳离子结构的可设计性优点，构建出适应某些特定串联反应的高效离子液体催化剂，甚至是阴阳离子具有协同催化效果的离子液体催化剂。则可很好地避免

反应中间体的分离,高活性或不稳定中间体的集聚,提高能源利用效率等的同时,更能高产出率地合成目标产物,尽显串联反应优势。

基于对离子液体地不断深入研究,特别是近年来在串联反应中的广泛应用,本论文探索了多种新型碱性离子液体的合成,并应用于串联反应中,内容主要包括以下三部分:

(1) 新型燃料添加剂碳酸四氢糠二酯的合成

本工作通过对离子液体阴离子上羧基数量的调控,设计合成了一系列羧基功能化离子液体,并催化碳酸二甲酯与四氢糠醇合成碳酸四氢糠二酯。并结合量化计算,很好的解释了 $-COO^-$ 作为反应活性位点,可以有效活化四氢糠醇,从而最终实现碳酸四氢糠二酯的高效合成。

(2) 黄烷酮的绿色合成

合成了五种四甲基胍苯酚离子液体,并应用于黄烷酮的一步合成。经研究发现以苯酚衍生物为阴离子的离子液体具有很好的催化效果,并考察了各反应条件、催化剂普适性、以及催化剂循环性能。

(3) 高效合成天然产物黄铜

研究发现几种金属氧酸盐离子液体对黄铜的一步合成具备很好的催化效果。并通过设计不同阴阳结构的离子液体对反应催化效果影响,并结合多种表征手段来研究催化反应机理。同时对各反应条件、催化剂普适性、以及催化剂循环性进行了考察。

参考文献

- [1] Welton T. Room-temperature ionic liquids, Solvents for synthesis and catalysis. *Chemical Review*, 1999, 99(8): 2071-2083.
- [2] Wilkes J S, Zaworotko M J. Air and Water Stable 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Based Ionic Liquids. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 1992, (13): 965-967.
- [3] Huddleston J G, Rogers R D. Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction. *Chemical Communications*, 1998, (16): 1765-1766.
- [4] Blanchard L A, Hancu D, Beckman E J, et al. Green processing using ionic liquids and CO₂. *Nature*, 1999, 399(6731): 28-29.
- [5] Dyson P J, Ellis D J, Parker D G. Arene hydrogenation in a room-temperature ionic liquid using a ruthenium cluster catalyst. *Chemical Communications*, 1999, (1): 25-26.
- [6] 邓有全. 离子液体—性质、制备与应用[M]. 北京: 中国石油出版社, 2006. 182-413.
- [7] Hajipour A R, Rafiee F. Basic ionic liquids. A short review. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2009, 6(4): 647-678.
- [8] Edward M A, James F W. Electrochemical scrutiny of organometallic iron complexes and hexamethylbenzene in a room temperature molten salt. *Journal of the American Chemical Society*, 1975, 97(11): 3264-3265.
- [9] Niedermeyer H, Ashworth C, Brandt A, et al. A step towards the a priori design of ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2013, 15(27): 11566-11578.
- [10] Guo Z, Lue B M, Thomasen K, et al. Predictions of flavonoid solubility in ionic liquids by COSMO-RS: experimental verification, structural elucidation, and

- solvation characterization. *Green Chemistry*, 2007, 9(12): 1362-1373.
- [11]Chen X, Li X, Song H, et al. Solvent-free aza-Markovnikov and aza-Michael additions promoted by a catalytic amount of imidazolide basic ionic liquids[J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(28): 3588-3591.
- [12]Li W J, Zhang Z F, Han B X, et al. Switching the basicity of ionic liquids by CO₂. *Green Chemistry*, 2008, 10(11): 1142-1145.
- [13]Kamlet M J, Taft R W. The solvatochromic comparison method. I. The beta.-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, 98(2): 377-383.
- [14]Lungwitz R, Spange S. A hydrogen bond accepting (HBA) scale for anions, including room temperature ionic liquids. *New Journal of Chemistry*, 2008, 32(3): 392-394.
- [15]MacFarlane D R, Pringle J M, Johansson K M, et al. Lewis base ionic liquids. *Chemical Communications*, 2006, (18): 1905-1917.
- [16]陈学伟, 宋红兵等. 电位滴定法研究离子液体的碱性[J]. *化学学报*, 2012, 70(6): 770-774.
- [17]Ranu B C, Jana R. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium—A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task - Specific Basic Ionic Liquid. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, (16): 3767-3770.
- [18]Ouyang F, Zhou Y, et al. Tetrabutylphosphonium amino acid ionic liquids as efficient catalysts for solvent-free Knoevenagel condensation reactions. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 2014, 31(8): 1377-1383.
- [19]李志峰, 许松林等. 环境友好型Michael加成的研究进展[J]. *有机化学*, 2014, 34: 1074-1091.
- [20]Ranu B C, Banerjee S. 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. *Organic letters*, 2005, 7(14): 3049-3052.
- [21]Chen X W, Li X H, Song H B, et al. Solvent-free aza-Markovnikov and

- aza-Michael additions promoted by a catalytic amount of imidazolide basic ionic liquids. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(28): 3588-3591.
- [22] Xu J M, Liu B K, Wu W B, et al. Basic ionic liquid as catalysis and reaction medium: a novel and green protocol for the Markovnikov addition of N-heterocycles to vinyl esters, using a task-specific ionic liquid, [bmIm]OH. *The Journal of organic chemistry*, 2006, 71(10): 3991-3993.
- [23] Sun H, Zhang D J, Wang F, et al. Theoretical study of the mechanism for the Markovnikov addition of imidazole to vinyl acetate catalyzed by the ionic liquid [bmIm]OH. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2007, 111(20):4535-4541.
- [24] Kumar R, Shard A, Andhare N H, et al. Thiol–Ene “Click” Reaction Triggered by Neutral Ionic Liquid: The “Ambiphilic” Character of [hmim] Br in the Regioselective Nucleophilic Hydrothiolation. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(3): 828-832.
- [25] Jiang T, Gao H, Han B, et al. Ionic liquid catalyzed Henry reactions. *Tetrahedron letters*, 2004, 45(12): 2699-2701.
- [26] Burguete M I, Erythropel H, Garcia-Verdugo E, et al. Base supported ionic liquid-like phases as catalysts for the batch and continuous-flow Henry reaction. *Green Chemistry*, 2008, 10(4): 401-407.
- [27] Manikandan R, Anitha P, Prakash G, et al. Synthesis, spectral characterization and crystal structure of Ni (II) pyridoxal thiosemicarbazone complexes and their recyclable catalytic application in the nitroaldol (Henry) reaction in ionic liquid media. *Polyhedron*, 2014, 81: 619-627.
- [28] Giray E S, Chiappe C, Tunalı Z, et al. Effect of several ionic liquids on the synthesis of 1, 3-diphenyl-3-(phenylamino) propan-1-one in supercritical carbondioxide. *RSC Advances*, 2011, 1(5): 761-764.
- [29] Ouyang F, Wang Z Z, Zhou Y, et al. Highly efficient and selective synthesis of dibutyl carbonate via the synergistic dual activation catalysis of tetraethylammonium prolinatate ionic liquids. *Applied Catalysis A: General*, 2015, 492: 177-183.
- [30] Karimi B, Jafari E, Enders D. Asymmetric Mannich Reaction of Malonates with

- Aldimines Using YbIII - Pybox Complexes Supported on Self - Assembled Organic-Inorganic Hybrid Silica with an Imidazolium Framework. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, (32): 7253-7258.
- [31] Fan M M, Huang J L, Yang J, et al. Biodiesel production by transesterification catalyzed by an efficient choline ionic liquid catalyst. *Applied Energy*, 2013, 108: 333-339.
- [32] Hu J Y, Ma J, Zhu Q G, et al. Transformation of Atmospheric CO₂ Catalyzed by Protic Ionic Liquids: Efficient Synthesis of 2 - Oxazolidinones. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015.
- [33] Luo R C, Zhou X T, Zhang W Y, et al. New bi-functional zinc catalysts based on robust and easy-to-handle N-chelating ligands for the synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO₂ under mild conditions. *Green Chemistry*, 2014, 16(9): 4179-4189.
- [34] Anthofer M H, Wilhelm M E, Cokoja M, et al. Hydroxy - Functionalized Imidazolium Bromides as Catalysts for the Cycloaddition of CO₂ and Epoxides to Cyclic Carbonates. *ChemCatChem*, 2015, 7(1): 94-98.
- [35] Song Y Y, Cheng C, Jing H W. Aza - Crown Ether Complex Cation Ionic Liquids: Preparation and Applications in Organic Reactions. *Chemistry-A European Journal*, 2014, 20(40): 12894-12900.
- [36] Hu J Y, Ma J, Zhu Q G, et al. Transformation of Atmospheric CO₂ Catalyzed by Protic Ionic Liquids: Efficient Synthesis of 2 - Oxazolidinones. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, (127): 1-6.
- [37] Liu Z M, Zhao Y F, Yang Z Z, et al. Task-specific ionic liquid and CO₂ cocatalysed efficient hydration of propargylic alcohols to α -hydroxy ketones. *Chemical Science*, 2015, (6): 2297-2301.
- [38] Ho T L. *Tandem organic reactions*. John Wiley & Sons, 1992.
- [39] 万红敬, 黄红军等. 串联反应在合成环状化合物中的应用[J]. *大学化学*, 2008, 23(3): 28-35.
- [40] Filice M, Palomo J M. Cascade reactions catalyzed by bionanostructures. *ACS Catalysis*, 2014, 4(5): 1588-1598.

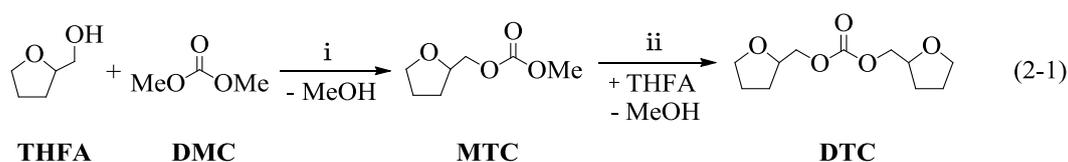
- [41]Robinson R. LXIII.—A synthesis of tropinone. *J. Chem. Soc., Trans.*, 1917, 111: 762-768.
- [42]Sun J M, Fujita S, Bhanage B M, et al. Direct oxidative carboxylation of styrene to styrene carbonate in the presence of ionic liquids. *Catalysis communications*, 2004, 5(2): 83-87.
- [43]Zhou Y, Ouyang F, Song Z B, et al. Facile one-pot synthesis of glycidol from glycerol and dimethyl carbonate catalyzed by tetraethylammonium amino acid ionic liquids. *Catalysis Communications*, 2015.
- [44]Zhu Y F, Kong X, Zhu S H, et al. Construction of Cu/ZrO₂/Al₂O₃ composites for ethanol synthesis: Synergies of ternary sites for cascade reaction. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2015, 166: 551-559.
- [45]Schneider M J, Lijewski M, Woelfel R, et al. Continuous Gas - Phase Hydroaminomethylation using Supported Ionic Liquid Phase Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(27): 6996-6999.

第 2 章 多羧酸离子液体催化一步合成碳酸四氢糠二酯

2.1 引言

有机碳酸酯 (Organic carbonates, OCs) 因其具有可作为合成聚合材料原料、有机溶剂、润滑油等应用而广泛被研究^[1-5]。特别是对于如碳酸二甲酯 (DMC)、碳酸二乙酯 (DEC) 等高含氧量的有机碳酸酯, 而可以被作于一类优良的燃料添加剂, 能很好地降低燃料颗粒排放及提高燃料的利用效率^[6-9]。在环境、资源问题日益突出, 特别是 PM 2.5 肆意横行的今天, 它们的作用显得尤为重要。碳酸四氢糠二酯 (DTC) 因其独特的结构优势, 具备高含氧量 (35 wt.%)、高沸点以及高净热值, 而可以作为一种比 DMC 与 DEC 更好的燃料添加剂^[10,11]。

对于有机碳酸酯的合成, 在过去几十年中, 一直被广泛采用的是以光气为原料高效生产有机碳酸酯, 但由于光气的剧毒性质以及危害环境而被逐渐淘汰。取而代之的是通过一种更加绿色、环境友好型的 DMC 同相应的醇发生酯交换反应来合成对应的有机碳酸酯^[12]。近年来, 关于酯交换反应, 有很多优秀的催化剂被报道, 包括 $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ 和 CaO/SiO_2 等一系列的金属氧化物^[13-15], 但这类催化剂存在着制备过程复杂, 使用中容易失活等缺点^[16-18]。其中, Zhu 等人报道了一种高效催化剂—— $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ZrO}_2$, 催化 DMC 与多种醇发生一步酯交换反应, 生成相应的不对称酯, 包括 DMC 与四氢糠醇 (THFA) 反应生成碳酸甲四氢糠酯 (MTC)^[11]。而对于 DTC 的合成, 目前尚未有文献报道 (如式 2-1)。近年来, 随着人们对离子液体的研究不断深入, 多反应活性位点的离子液体陆续被报道, 包括许多多核离子液体^[19-21]。



本章设计合成了三种以四乙基铵为阳离子, 在阴离子中含有不同羧酸数目的多羧酸离子液体, 并用于催化以 DMC 与 THFA 为反应原料一步合成新型燃料添加剂 DTC。通过实验探究了离子液体催化剂的阴离子中羧酸数目与其催化效果的对应关系, 并通过核磁氢谱及量子力学计算证明及解释了实验结果。同时对反应条件, 催化剂循环使用性能进行了较为系统考察。

2.2 实验部分

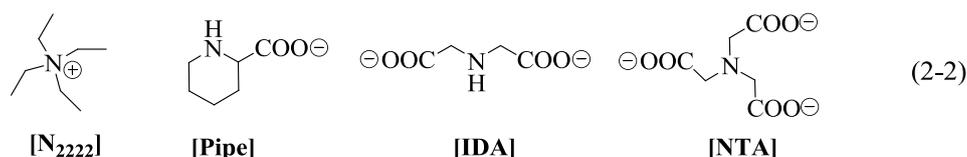
2.2.1 试剂与仪器

主要试剂: L-高脯氨酸 (Pipe), 亚氨基二乙酸 (IDA), 氮川三乙酸 (NTA), 碳酸二甲酯, 四氢糠醇均购于上海阿拉丁试剂有限公司, 纯度 $\geq 99\%$ 。四乙基氢氧化铵水溶液, 纯度 25%。其他使用到的试剂, 如乙醇, 戊醇, 苯甲醇, L-脯氨酸, 氢氧化钠等都为分析纯, 均未提纯, 直接使用。

主要仪器: 核磁共振波谱仪 (Bruker, Avance 400), 傅立叶红外光谱仪 (Thermo Fisher, Nicolet 870), 热重分析仪 (Perkin-Elmer, TGA 7), 气相色谱仪 (Agilent, 7890B, HP-5), 气质联用仪 (Thermo Fisher, Trace1300/ISQ), 电子天平 (Shimadzu, TX2202L), 恒温油浴锅 (巩义市英峪予华, DF-101S), 真空干燥箱 (Eyela, VOS-301SD) 等。

2.2.2 离子液体合成与表征

三种四乙基铵离子液体的合成步骤如下: 称取一定质量的 25% 四乙基氢氧化铵水溶液于反应瓶中, 加入相应摩尔比的量的酸 (L-高脯氨酸, 亚氨基二乙酸, 氮川三乙酸) 后, 在室温下搅拌 2 h。反应结束后, 得到均相液体, 用旋转蒸发仪除水, 得到粗品, 再经真空干燥箱 80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 24 h, 即可得到高纯度的四乙基铵离子液体催化剂 (结构式如式 2-2)。



所合成的三种四乙基铵离子液体, 其结构及热稳定性通过 ^1H , ^{13}C NMR,

FI-IR, TG 进行表征, 结果如下:

[N₂₂₂₂][Pipe]: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.15 (dd, *J* = 29.3, 22.3 Hz, 8H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 14.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 89.0 Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 180.19 (s), 60.42 (s), 51.92 (s), 44.66 (s), 29.27 (s), 24.89 (s), 23.82 (s), 6.74 (s). **[N₂₂₂₂]₂[IDA]:** ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.31 (s, 4H), 3.27 (dd, *J* = 12.5, 4.7 Hz, 18H), 1.33 – 1.00 (m, 24H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 177.27 (s), 52.01 (s), 51.43 (s), 6.73 (s). **[N₂₂₂₂]₃[NTA]:** ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.28 (s, 6H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 1.20 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 36H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 169.86 (s), 58.99 (s), 58.20 (s), 52.02 (s), 6.71 (s).

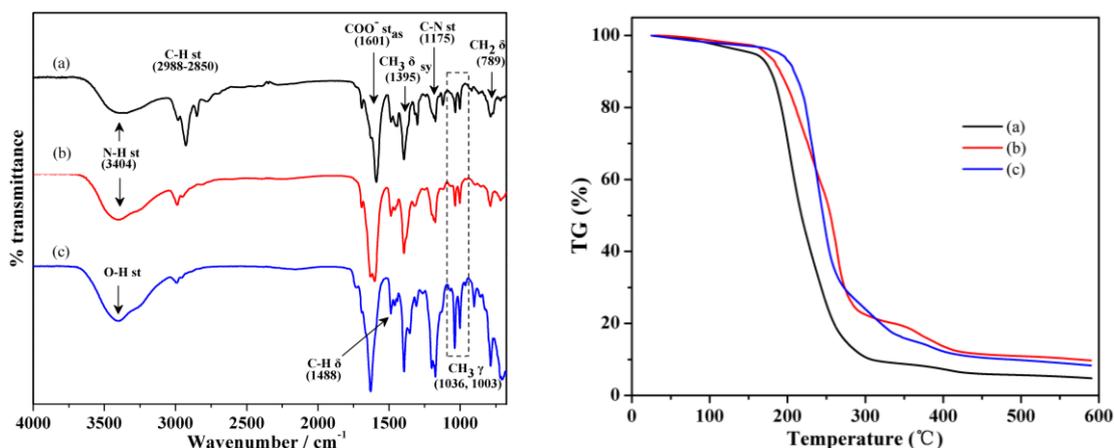


图 2.1 左图为 FT-IR 红外图谱, 右图为 TG 图; (a) [N₂₂₂₂][Pipe], (b) [N₂₂₂₂]₂[IDA], (c) [N₂₂₂₂]₃[NTA]

2.2.2 离子液体催化一步合成碳酸四氢糠二酯

将碳酸二甲酯, 四氢糠醇与催化剂按一定比例加入到装有冷凝管的 50 mL 三口圆底烧瓶中, 混合均匀后, 放入事先设置好温度的恒温油浴锅中, 回流反应 0.25-2.5 h, 结束后迅速取出约 0.2 mL 反应液并冷却至室温。向气相色谱 (GC 分析条件: 气化室与检测器温度都为 270 °C, 初始柱温为 80 °C 保留 2 min, 以 20 °C/min 速度升温至 240 °C 并保留 4 min) 注入 0.4 μL 样品, 以联苯为内标物,

依据面积归一法计算出转化率和产率。产物通过 GC-MS 确定。

2.3 结果与讨论

2.3.1 催化剂筛选

表 2.1 不同催化剂性能对比

编号	催化剂	DMC 转化率 (%)	DTC 选择性 (%)
1	[N ₂₂₂₂] ₃ [NTA]	97.1	81.5
2	[N ₂₂₂₂] ₂ [IDA]	95.8	72.4
3	[N ₂₂₂₂][Pipe]	94.9	67.8
4	none	Trace	Trace
5	NaOH	94.1	61.8
6	Na ₂ CO ₃	92.7	59.5
7	Na ₃ (NTA)	40.7	Trace
8	Et ₃ N	65.2	28.4
9	DBU	74.7	17.1
10	L-Proline	10.5	66.3
11	Amberlite-IRA400	47.4	60.5

^a 反应条件：130 °C, 2 h, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4。

合成了三种分子中含有不同羧基团数目 ([N₂₂₂₂]₃[NTA] > [N₂₂₂₂]₂[IDA] > [N₂₂₂₂][Pipe]) 的离子液体，并应用于催化 DMC 与 THFA 反应合成新型燃料添加剂 DTC，实验结果列于表 2.1 中。非常明显地可以看出，三种离子液体表现出了不同的催化性能，而且是分子内羧基数目越多催化性能越好，其催化性能是 [N₂₂₂₂]₃[NTA] > [N₂₂₂₂]₂[IDA] > [N₂₂₂₂][Pipe]。下面我们继续选取了几种常用的碱性催化剂进行比较，NaOH 类无机碱性催化剂表现出较好的 DMC 转化率，但是 DTC 选择性却不高。这说明这些催化剂能较顺利地催化 MTC 的合成，却很难完成 MTC 向 DTC 转化。脯氨酸类有机碱性催化剂的催化性能很不理想，这可能是受到溶解性或者碱性强度等因素制约。相比之下，三种多羧酸离子液体表现出不错的催化性能。为了进一步研究证明羧基数目同催化活性的关系，我们进行了核磁氢谱表征及量子力学计算。

2.3.2 核磁研究

取四根洁净核磁管，编号 a、b、c、d，分别在其中加入 10 mg THFA，10 mg THFA 与 20 mg $[N_{2222}][\text{Pipe}]$ ，10 mg THFA 与 20 mg $[N_{2222}]_2[\text{IDA}]$ ，10 mg THFA 与 20 mg $[N_{2222}]_3[\text{NTA}]$ 以及氘代试剂 DMSO，在 25 °C 下扫描，结果如图 2.2。从没有加入催化剂的 THFA 图谱中可以看出，其中羟基峰位移是 4.42 ppm。加入了离子液体催化剂的图谱中羟基峰向低场位移不同值。这说明在 THFA 与离子液体催化剂分子间形成了氢键。从 b 至 d 图可以看出 THFA- $[N_{2222}][\text{Pipe}]$ 、THFA- $[N_{2222}]_2[\text{IDA}]$ 、THFA- $[N_{2222}]_3[\text{NTA}]$ 羟基峰位移分别是 4.89 ppm、4.94 ppm、5.21 ppm。这反映出离子液体催化剂对 THFA 中羟基作用力依次增强。说明了离子液体分子中羧基数目的增加会使催化剂对羟基作用力的增加。为得到更有力的证据更清晰的认识，我们借助了量子力学计算进一步证明这一结论。

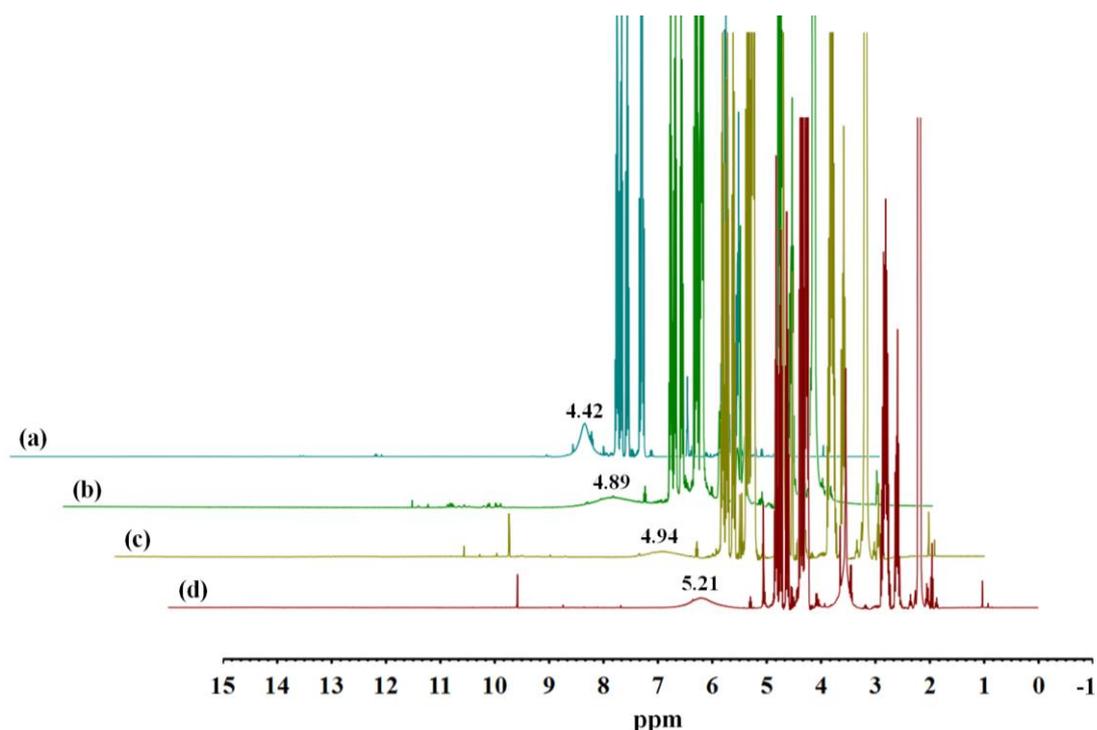


图 2.2 核磁氢谱：(a) THFA, (b) THFA- $[N_{2222}][\text{Pipe}]$, (c) THFA- $[N_{2222}]_2[\text{IDA}]$, (d) THFA- $[N_{2222}]_3[\text{NTA}]$

2.3.3 DFT 计算

我们在 B3LYP/6-31++G(d,p)水平下计算了自由状态 THFA，THFA 与 $[\text{Pipe}]$ 阴离子复合物，THFA 与 $[\text{IDA}]$ 阴离子复合物和 THFA 与 $[\text{NTA}]$ 阴离子复合物的

几何结构。图 2.3 表明在自由状态下 THFA 中羟基键长是 0.969 Å，但随着催化剂的变化，羟基键长也发生了很大变化。复合物中[Pipe]变化至[NTA]时，羟基

表 2.2 复合物结合能对比

复合物	ΔE (A.U.)	ΔE (KJ/mol)
THFA-[Pipe]	-0.0251	-65.88
THFA-[IDA]	-0.0352	-92.30
THFA-[NTA]	-0.0487	-127.96

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - E_{\text{THFA}} - E_{\text{anion of IL}}$$

键长由 1.007 Å 增至 1.060 Å。同时可以看到在催化剂阴离子与 THFA 间形成了明显的分子间氢键，而且氢键键长是逐渐缩短。这说明了离子液体的阴离子对羟基上 H 原子作用力增强，使得羟基键被拉伸，表现出羟基键长不断增加，形成的分子间氢键也相应缩短。从表 2.2 可知，复合物结合能由-65.88 KJ/mol 增至 -127.96 KJ/mol，同样也表现出类似于催化性能递增的规律。也证明了上述结果，分子间作用力随着羧基数目增加而增强，使得 THFA 更容易被活化转化成醇盐离子。

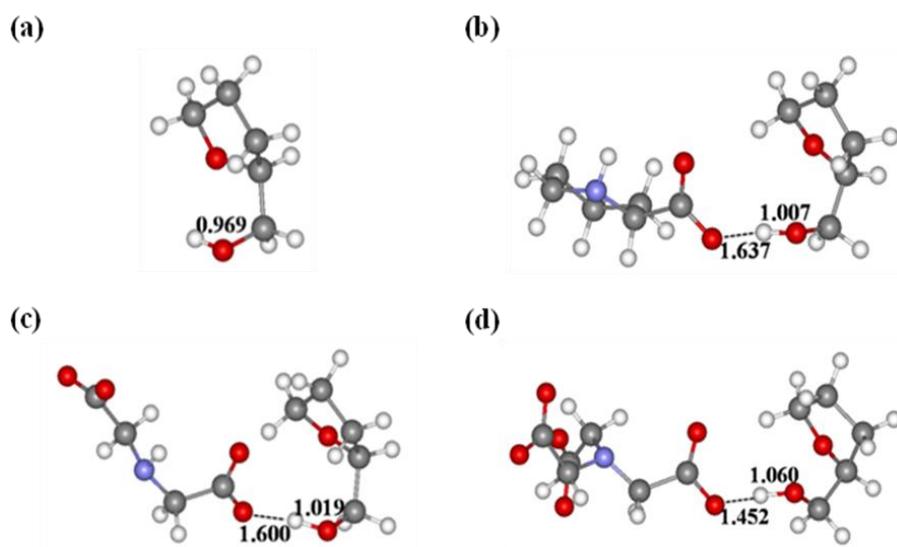


图 2.3 四氢糠醇 O-H 键长及分子间氢键键长：(a) THFA, (b) THFA-[Pipe], (c) THFA-[IDA], (d) THFA-[NTA]

我们进一步计算出自由状态 THFA 及其复合物中羟基上 O、H 原子的自然键轨道 (NBO) 原子电荷，计算结果如图 2.4 所示。羟基上 O 原子的 NBO 电荷由

-0.452 增加到-0.629, 这主要原因是离子液体阴离子中羧基的给电子效应所致。在[NTA]阴离子作用下, THFA 上 O 原子具有更高负电荷, 更容易对 DMC 或 MTC 中羰基碳原子发生亲核进攻, 使得 DTC 更容易形成, 从而表现出更高的选择性。这些实验结果都很好的解释及证实了随着离子液体阴离子中羧基递增数目其催化性能也表现出类似递增规律。因此[N₂₂₂₂]₃[NTA]作为最优催化剂, 进行下一步实验研究。

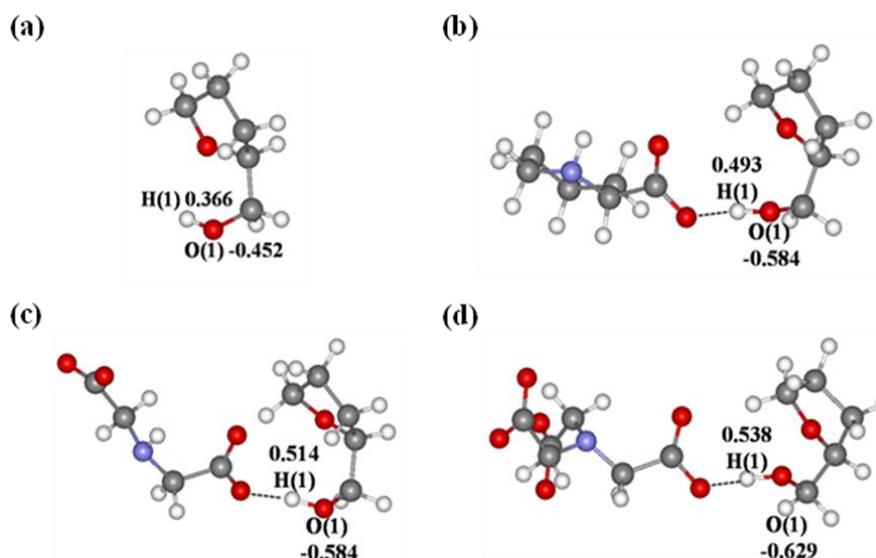
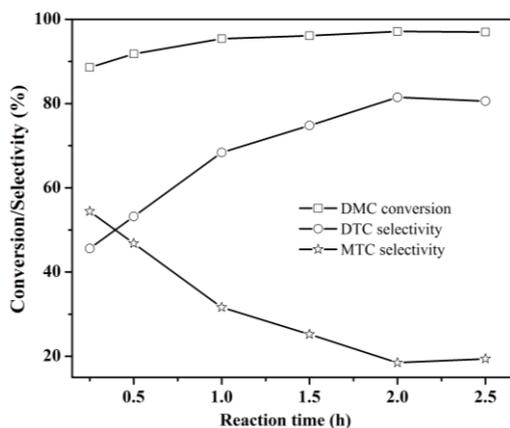


图 2.4 NBO 原子电荷: (a) THFA, (b) THFA-[Pipe], (c) THFA-[IDA], (d) THFA-[NTA]

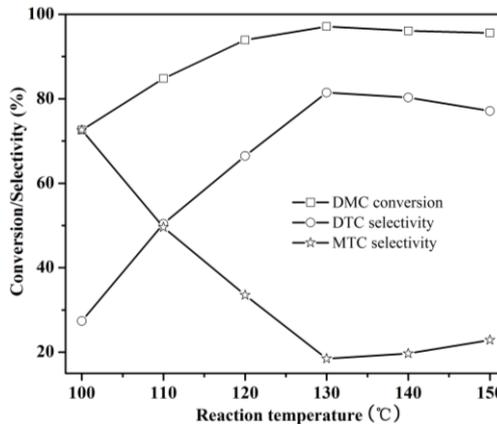
2.3.4 反应条件优化

在筛选出最优催化剂[N₂₂₂₂]₃[NTA]后, 系统考察了时间、温度、催化剂用量及原料摩尔比等反应条件对反应的影响, 以获得最佳的反应条件, 所有数据列于图 2.5 中。首先对反应时间 0.25 h 至 2.5 h 进行了考察, 其他反应条件为: 130 ℃, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4。在反应开始 0.25 h 时, DMC 转化率就达 88.6 %。随着反应进行, DMC 转化率与 DTC 选择性不断增加。2 h 后, DMC 转化率有轻微增加, 但 DTC 选择性却出现下滑。这可能是因为反应中生成甲醇过多, 使得逆反应占据主导。可见反应时间过长对反应是不利的, 因此选取 2 h 作为反应时间。接着选取了 100 ℃ 至 150 ℃ 范围, 对反应温度进行优化, 其他反应条件为: 2 h, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4。结果表明反应温度对反应有着显著影响。当反应温度从 100 ℃ 到 130 ℃ 时, DMC 转化率与 DTC 选择性出现疯狂增长, 但是继续升

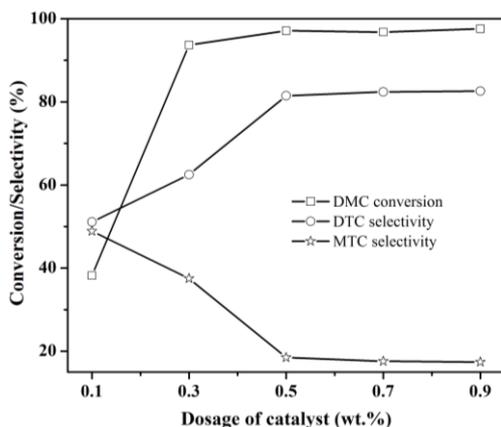
高温却反而下降了不少。这可能是因为此反应是放热反应，随着反应温度升高，平衡常数降低。同时高温能促进逆反应的进行，使得 DTC 选择性出现下降。因此选取 130 °C 作为反应温度。



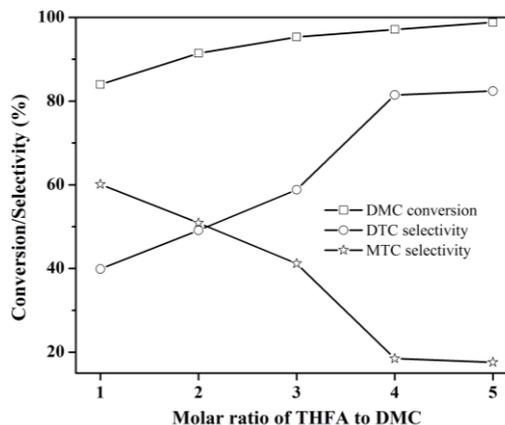
(a) 反应时间对反应影响 (THFA:DMC=4, 130 °C, 0.5 wt.%)



(b) 反应温度对反应影响 (THFA:DMC=4, 2 h, 0.5 wt.%)



(c) 催化剂用量对反应影响 (130 °C, 2 h, THFA:DMC=4)



(d) 摩尔比对反应影响 (130 °C, 2 h, 0.5 wt.%)

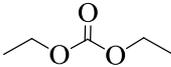
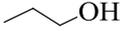
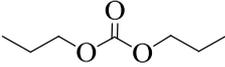
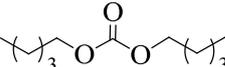
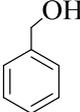
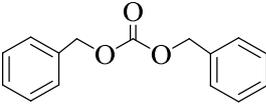
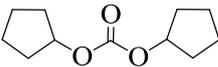
图 2.5 各反应条件对反应影响

然后，以 0.1 wt.% 到 0.9 wt.% 范围催化剂用量作为考察对象，其他反应条件为：2 h, 130 °C, THFA:DMC= 4。从图 2.5 (c)中看到，催化剂用量从 0.1 wt.% 增到 0.3 wt.%，催化性能有明显提升，特别是 DMC 转化率出现巨大变化。再进一步加大催化剂用量至 0.5 wt.%时，DTC 选择性出现很大改变，从 62.5% 到 81.5%。催化性能随着催化剂用量增加而提高，这可能是因为反应体系中催化剂活性位点增加。继续增加催化剂用量却未对反应产生很大影响。因此选取 0.5 wt.% 作为催化剂用量，进行下一步研究。最后是对反应原料摩尔比进行考察，选取了 THFA 比 DMC 为 1 至 5 范围，其他反应条件为：2 h, 130 °C, 0.5 wt.%。当摩尔比为 1

时, DMC 转化率与 DTC 选择性分别为 84% 和 39.9%。增加到 4 时, DTC 选择性增量较大, 变为 81.5%。摩尔比继续增加, 转化率与选择性增加非常有限。因此选取比值 4 作为摩尔比。综上所述, 最优反应条件为: 2 h, 130 °C, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4。

2.3.5 其他醇的酯交换反应

表 2.3 不同醇的酯交换反应

编号	醇	产物	DMC 转化率 (%)	DTC 选择性 (%)
1			95	57
2			96	61
3			99	67
4			97	63
5			86	55

^a 反应条件: 130 °C, 2 h, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4。

在得到最佳的反应条件以后, 我们选取了乙醇、丙醇、戊醇、苄醇及环戊醇五种常见醇与 DMC 反应, 来考察离子液体催化剂[N₂₂₂₂]₃[NTA]的适用性, 表 2.3 给出了具体实验结果。从表中可以看出, [N₂₂₂₂]₃[NTA]对这些醇与 DMC 的酯交换反应具有很好的催化效果。另外, 随着醇上烷基链的增长, [N₂₂₂₂]₃[NTA]催化性能逐步增加(编号 1-3)。这是因为, 醇上烷基链越长, 其酸性越弱, 即酸性: 乙醇 > 丙醇 > 戊醇。这使得具有更强酸性的乙醇更容易转化成相应的醇盐离子, 但同时乙醇盐离子上氧原子带有更少负电荷, 从而对 DMC 及中间产物不对称酯上羰基碳原子的亲核进攻能力更弱了, 最终表现出具有更差的转化率及选择性。

2.3.6 催化剂重复利用

催化剂回收和重复使用是催化剂性能的重要指标之一。因此，在最佳反应条件下，对催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 催化 DMC 与 THFA 酯交换反应的重复使用性能进行了考察。图 2.6 结果表明，催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 循环使用 5 次后，DMC 转化率和 DTC 选择性仅有轻微地下降。这可能是由于催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 在分离回收过程中质量损失导致的。

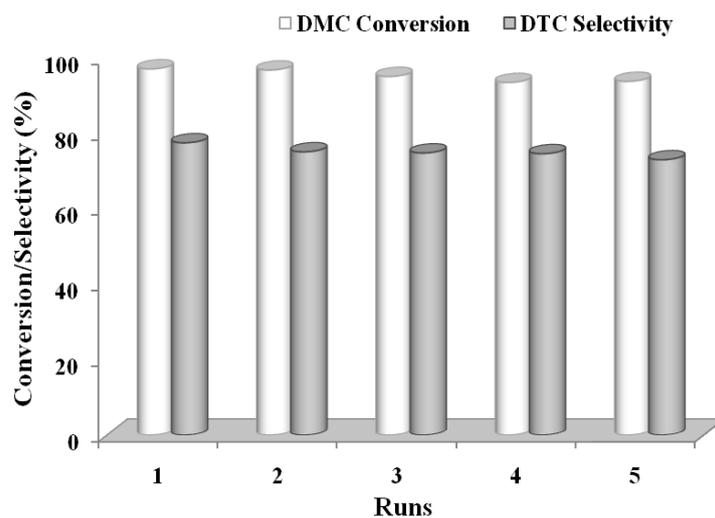
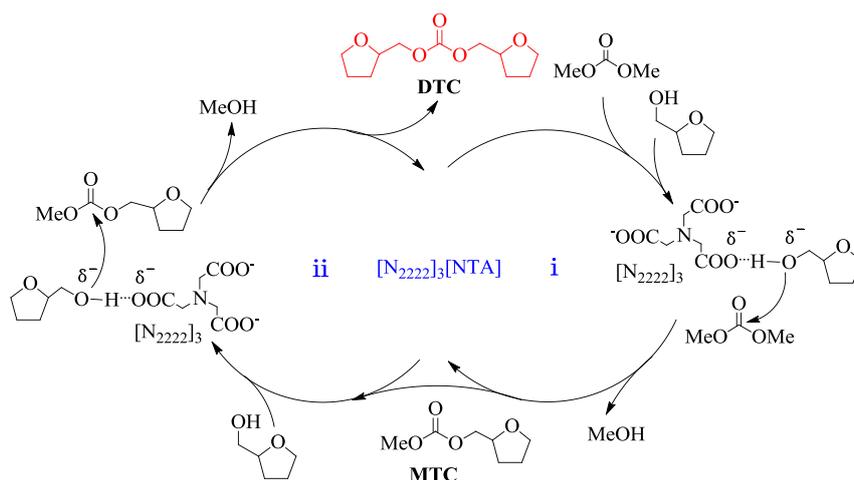


图 2.6 催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 的重复使用性能

2.3.7 催化机理研究

依据实验结果及相关文献，我们提出了一个可能的催化机制，如图 2.7。首先，在 THFA 与催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 间形成了分子间氢键作用力，使得 THFA 上羟基被活化，同时氧原子具有更高负电荷，更容易发生亲核取代。然后被活化的 THFA 对 DMC 上羰基碳原子发生亲核进攻，生成了 MTC 及 MeOH，即完成了第一步反应。类似于前一个过程，MTC 上羰基碳原子继续被处于活化状态的 THFA 亲核进攻，最终生成目标产物 DTC 及 MeOH。

图 2.7 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 催化 THFA 与 DMC 酯交换反应机制

2.4 本章小节

本章合成了三种多羧酸离子液体，并用于催化以 DMC 与 THFA 为反应原料一步合成新型燃料添加剂 DTC。实验结果表明三种催化剂催化性能顺序是 $[N_{2222}]_3[NTA] > [N_{2222}]_2[IDA] > [N_{2222}][Pipe]$ ，同时催化剂 $[N_{2222}]_3[NTA]$ 在最佳反应条件（2 h, 130 °C, 0.5 wt.%, THFA:DMC= 4）下，DMC 转化率达到 97.1% 和 DTC 选择性达到 81.5%。通过核磁共振及量子力学计算从本质上揭示了在离子液体催化剂与 THFA 分子间形成氢键，催化剂分子内羧基数目的增加会使催化剂对醇上羟基作用力增加及其氧原子亲核进攻能力增强，从而表现出更好的催化活性。

参考文献

- [1] Shaikh A A G, Sivaram S. Organic carbonates. *Chemical reviews*, 1996, 96(3): 951-976.
- [2] Ishida N, Hasegawa H, Sasaki U, et al. Halocarbon and synthetic carbonic acid ester lubricant; chlorine-free miscibility, nonhydrolyzing, dielectric: U.S. Patent 5,391,311. 1995-2-21.
- [3] Biggadike K, Angell R M, Burgess C M, et al. Selective plasma hydrolysis of glucocorticoid γ -lactones and cyclic carbonates by the enzyme paraoxonase: an ideal plasma inactivation mechanism. *Journal of medicinal chemistry*, 2000, 43(1): 19-21.
- [4] Murtha T P. Separation of phenol-, cyclohexanone-, and cyclohexylbenzene-containing mixtures employing an organic carbonate: U.S. Patent 4,115,206. 1978-9-19.
- [5] Bayardon J, Holz J, Schöffner B, et al. Propylene carbonate as a solvent for asymmetric hydrogenations. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(31): 5971-5974.
- [6] Pacheco M A, Marshall C L. Review of dimethyl carbonate (DMC) manufacture and its characteristics as a fuel additive. *Energy & Fuels*, 1997, 11(1): 2-29.
- [7] Chen Y, Fu M, Zhang Y, et al. Quaternary liquid-liquid equilibria for fuel additive systems containing diethyl carbonate or 1, 1-dimethylethyl methyl ether at 298.15 K and atmospheric pressure. *Journal of solution chemistry*, 2009, 38(8): 1029-1041.
- [8] Murugan C, Bajaj H C. Synthesis of diethyl carbonate from dimethyl carbonate and ethanol using $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ as an efficient solid base catalyst. *Fuel processing technology*, 2011, 92(1): 77-82.

- [9] Roh N S, Dunn B C, Eyring E M, et al. Production of diethyl carbonate from ethanol and carbon monoxide over a heterogeneous catalytic flow reactor. *Fuel processing technology*, 2003, 83(1): 27-38.
- [10] G. D. Short, M. S. Spencer, In EP Patent, 0098691, 1982.
- [11] Zhang B, Ding G Q, Zheng H Y, et al. Transesterification of dimethyl carbonate with tetrahydrofurfuryl alcohol on the K_2CO_3/ZrO_2 catalyst-Function of the surface carboxylate species. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2014, 152: 226-232.
- [12] Aricò F, Tundo P. Dimethyl carbonate: a modern green reagent and solvent. *Russian Chemical Reviews*, 2010, 79(6): 479-489.
- [13] Feng X, Wang Q, Wang G, et al. Preparation of Nano- TiO_2 by Ethanol-Thermal Method and Its Catalytic Performance for Synthesis of Dibutyl Carbonate by Transesterification. *Chinese Journal of Catalysis*, 2006, 27(3):195-196.
- [14] Fu Z H, Ono Y. Two-step synthesis of diphenyl carbonate from dimethyl carbonate and phenol using MoO_3/SiO_2 catalysts. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 1997, 118(3): 293-299.
- [15] Ochoa-Gómez J R, Gómez-Jiménez-Aberasturi O, Maestro-Madurga B, et al. Synthesis of glycerol carbonate from glycerol and dimethyl carbonate by transesterification: catalyst screening and reaction optimization. *Applied Catalysis A: General*, 2009, 366(2): 315-324.
- [16] Fan M, Zhang P. Activated carbon supported K_2CO_3 catalysts for transesterification of dimethyl carbonate with propyl alcohol. *Energy & fuels*, 2007, 21(2): 633-635.
- [17] Bai R, Wang Y, Wang S, et al. Synthesis of glycerol carbonate from glycerol and dimethyl carbonate catalyzed by $NaOH/\gamma-Al_2O_3$. *Fuel Processing Technology*, 2013, 106: 209-214.
- [18] Li J, Wang T. On the deactivation of alkali solid catalysts for the synthesis of glycerol carbonate from glycerol and dimethyl carbonate. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 2011, 102(1): 113-126.
- [19] Anderson J L, Ding R, Ellern A, et al. Structure and properties of high stability

- geminal dicationic ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(2): 593-604.
- [20]Liang X Z, Yang J G. Synthesis of a novel multi-SO₃H functionalized ionic liquid and its catalytic activities for biodiesel synthesis. *Green Chemistry*, 2010, 12(2): 201-204.
- [21]Fang D, Yang J M, Jiao C M. Dicationic ionic liquids as environmentally benign catalysts for biodiesel synthesis. *ACS Catalysis*, 2010, 1(1): 42-47.

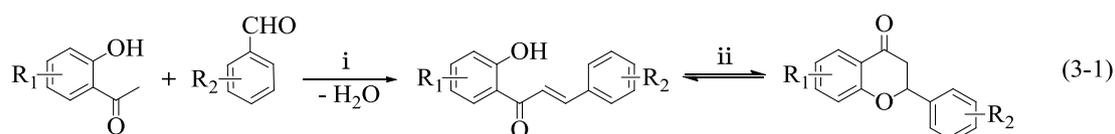
第 3 章 四甲基胍苯酚离子液体催化一步合成黄烷酮

3.1 引言

黄烷酮类化合物作为一种广泛存在于植物界中的次级代谢物。因其具有抗菌、抗炎、抗诱变等诸多显著的生物药理活性，同时也可作为合成黄酮、异黄酮、黄酮醇及二氢黄酮等更具药用价值化合物的原料，而多年来深受研究者们青睐^[1]。但大多数黄烷酮类化合物是来源于对植物有效成分的萃取分离，致使黄烷酮类化合物价格居高不下。

随着研究者们对黄烷酮类化合物人工合成的不断深入研究，近十几年来报道出众多的合成方法，如：苯丙炔酸与苯酚衍生物缩合^[2]，间苯三酚与 β -二酮酯在微波下反应^[3,4]，及苯甲醛与邻羟基苯乙酮缩合环化^[5]。因苯甲醛和邻羟基苯乙酮为原料合成黄烷酮化合物方法（如式 3-1）较为原子经济及对环境友好，而被深入研究。

在此反应中，第一步是苯甲醛和邻羟基苯乙酮发生 Claisen-Schmidt 缩合反应生成查尔酮，再经第二步分子内 Michael 加成得到目标产物黄烷酮。此合成路线，第二步环化较第一步缩合困难^[6]，同时又是可逆反应，最终使得黄烷酮选择性难以提高。因此仅第二步反应就有很多优秀的报道。例如以氨基酸等水溶液作反应介质^[5]，微波合成技术^[7]，调控 PH 值控制转化过程^[8]等。虽然在现有报道中查尔酮能高产率转化成黄烷酮，但是更具价值与挑战的是黄烷酮的一步合成。



近年来，以具备许多特殊化学性质的离子液体作为一种高效催化剂，被用来合成杂环化合物，受到广泛关注。所以，本章合成了五种四甲基胍苯酚离子液体，并对它们一步催化合成黄烷酮的催化性能作了探究。系统的研究了各反应条件

(如溶剂、反应温度、催化剂用量等)对其催化性能的影响,得到一个最佳的反应条件。有意思的是,发现四氢糠醇作为反应溶剂,对催化活性有较大提高。

3.2 实验部分

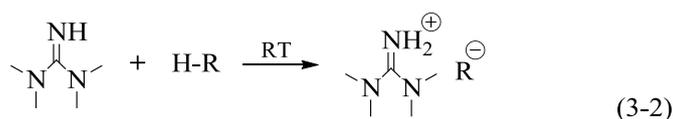
3.2.1 试剂与仪器

主要试剂:四甲基胍(TMG),苯酚(PhOH),对氟苯酚(4-F-PhOH),对甲氧基苯酚(4-MeO-PhOH),四氢糠醇(THFA),邻羟基苯乙酮均购于上海阿拉丁试剂有限公司,纯度 $\geq 99\%$ 。其他使用到的试剂,如苯甲醛,乙酸(HAc),甘氨酸(Gly),氢氧化钠等都为分析纯。均未提纯,直接使用。

主要仪器:傅立叶红外光谱仪(Thermo Fisher, Nicolet 870),核磁共振波谱仪(Bruker, Avance 400),热重分析仪(Perkin-Elmer, TGA 7),气相色谱仪(Agilent, 7890B, HP-5),气质联用仪(Thermo Fisher, Trace1300/ISQ),电子天平(Shimadzu, TX2202L),恒温油浴锅(巩义市英峪予华, DF-101S),真空干燥箱(Eyela, VOS-301SD)等。

3.2.2 离子液体合成与表征

五种四甲基胍苯酚离子液体采用酸碱中和反应合成(如式 3-2)^[9],具体步骤:称取等摩尔量的四甲基胍与酸(乙酸、甘氨酸、苯酚、对氟苯酚、对甲氧基苯酚),先后加入到反应器中,室温下搅拌 2 h。反应结束后,得到均相粘稠液体。其中,乙酸、甘氨酸事先溶于水中再中和,反应完毕用旋转蒸发仪除水,得到粗品,再经真空干燥箱 80 °C 干燥 24 h,即可得到高纯度的五种四甲基胍苯酚离子液体催化剂。



所合成的五种四甲基胍苯酚离子液体,其结构及热稳定性通过 ^1H , ^{13}C NMR, FI-IR, TG 进行表征,结果如下:

[TMG][Ac]: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.75 (s, 3H), 2.79 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 179.01 (s), 161.38 (s), 38.98 (s), 22.39 (s). [TMG][Gly]: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.80 (s, 2H), 2.82 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 179.41 (s), 160.88 (s), 38.49 (s), 22.46 (s). [TMG][PhO]: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.69 (s, 12H), 6.46 (t, 1H), 6.52 (d, 2H), 7.01 (t, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.54(s), 160.17(s), 129.25(s), 117.31(s), 116.58(s), 39.20(s). [TMG][4-F-PhO]: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.45 (s, 12H), 6.26 (t, 2H), 6.49 (t, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.44(s), 156.47(s), 153.99(s), 116.81(s), 115.29(s), 39.10(s). [TMG][4-MeO-PhO]: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.57 (s, 12H), 3.44 (s, 3H), 6.37 (d, 2H), 6.51 (d, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.82(s), 153.37(s), 151.70(s), 116.65(s), 114.62(s), 55.70(s), 39.11(s).

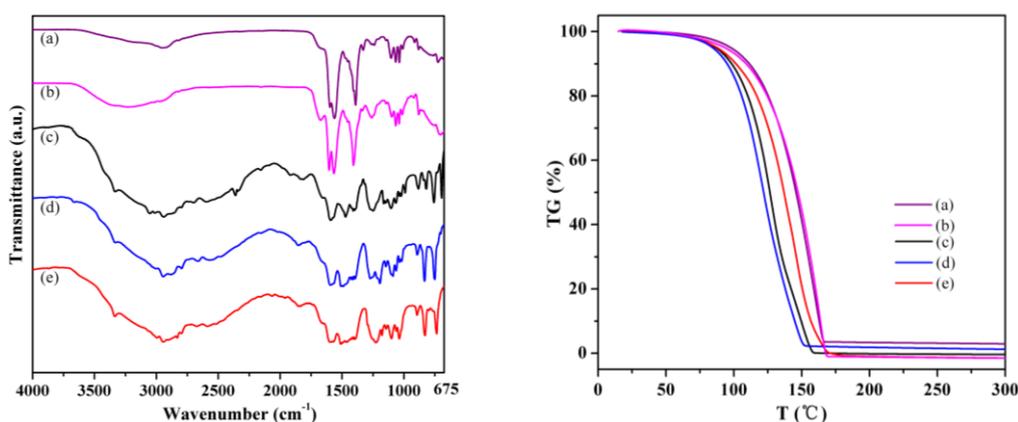


图 3.1 左图为 FT-IR 红外图谱, 右图为 TG 图; (a) [TMG][Ac], (b) [TMG][Gly], (c) [TMG][PhO], (d) [TMG][4-F-PhO], (e) [TMG][4-MeO-PhO]

3.2.3 离子液体催化一步合成黄烷酮

将苯甲醛, 邻羟基苯乙酮与催化剂按一定比例加入到 25 mL 单口圆底烧瓶中, 再用移液枪量取 1 mL 溶剂, 加入烧瓶混合均匀后, 放入事先设置好温度的恒温油浴锅中, 回流反应 2-9 h, 结束后迅速取出约 0.2 mL 反应液并冷却至室温。向气相色谱 (GC 分析条件: 气化室与检测器温度都为 250 $^{\circ}\text{C}$, 初始柱温为 80 $^{\circ}\text{C}$ 保留 3 min, 以 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 速度升温至 220 $^{\circ}\text{C}$ 并保留 5 min) 注入 0.4 μL 样品, 以联苯为内标物, 依据面积归一法计算出转化率和产率。产物通过 GC-MS 确定, 并使用硅胶柱层析分离得到高纯度产物后用 ^1H , ^{13}C NMR 分析产物结构。

3.3 结果与讨论

3.3.1 催化剂筛选

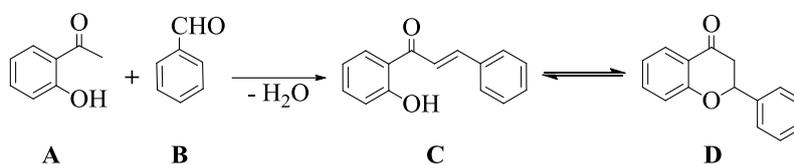


表 3.1 不同催化剂性能对比

编号	催化剂	A 转化率 (%)	产率 (%)	
			C	D
1	[TMG][Ac]	8	4	4
2	[TMG][Gly]	25	11	14
3	[TMG][PhO]	90	35	55
4	[TMG][4-F-PhO]	86	27	59
5	[TMG][4-MeO-PhO]	97	20	77
6	TMG	97	46	51
7	DBU	91	44	47
8	NaOH	94	46	48
9	K ₂ CO ₃	96	42	54

^a 反应条件：70 °C, 8 h, 0.3 equiv, 5 mmol A, 6.5 mmol B, 2 mL THFA; GC 产率。

本实验合成了五种四甲基胍苯酚离子液体，并考察了在此反应中的催化性能，其结果列于表 3.1 中。从表中可以看出，催化效果跟四甲基胍苯酚离子液体催化剂阴离子关系非常密切。例如，[TMG][PhO]，[TMG][4-F-PhO]，[TMG][4-MeO-PhO]离子液体具有相当可观的转化率和选择性，然而[TMG][Ac]与[TMG][Gly]离子液体却表现平平。这意味着，苯酚阴离子在此反应中担当着相当重要的角色。另外，一些常用的碱性催化剂如 TMG，DBU，NaOH 与 K₂CO₃ 也被应用到此反应中。虽然它们表现出较好的转化率，但是选择性却并不理想。这说明，在通常的强碱性催化剂作用下，此反应第一步缩合是较容易进行，而第二步分子内成环却是相当困难，这跟已报道的一些文献^[8]也是极为吻合。这都充分说明了，苯酚阴离子在查尔酮转化成黄烷酮过程中起到了非常重要的作用，从而表现出较好的选择性。其中，MeO 取代基对苯环表现出供电子效应，同时具

有更强的碱性，能更有利的削弱查尔酮分子内的氢键作用，从而得到更好的选择性。

同时，我们用[TMG][4-MeO-PhO]催化性能同已报道的其他催化剂性能做了比较，将结果列于表 3.2 中。可以看出，其他催化剂理想反应条件不是高温就是需要较长反应时间，相比之下，[TMG][4-MeO-PhO]催化剂在温和的反应条件下就表现出非常理想的催化性能。

表 3.2 同[TMG][4-MeO-PhO]催化性能同其他催化剂性能对比

催化剂	反应条件	D产率 (%)	文献
KF/NP	180 °C, 4 h, 1 g, free-solvent	52	[10]
MgO	160 °C, 90 min, 0.1 wt%, DMSO/4-nitrobenzene	62	[11]
SBA-15-NH ₂	150 °C, 8 h, 0.15 g, free-solvent	64	[12]
Mg-ZSM-5	160 °C, 3 h, 0.75 g, DMSO	28	[13]
Aminopropylated Silica	140 °C, 10 h, 0.15 g, free-solvent	61	[14]
L-Proline	80 °C, 18 h, 30 mol%, DMF	70	[15]
MgO/ZnO	140 °C, 3 h, 0.2 g, free-solvent	33	[16]
MFI	150 °C, 8 h, 0.05 g, free-solvent	50	[17]
KMPSOD	150 °C, 5 h, 0.05 g, free-solvent	35	[18]
TESP-[MIm]Cl/Zn-Al	140 °C, 6 h, 35 mol%, free-solvent	68	[19]
Li/MgO	160 °C, 30 min, 0.1 wt%, DMSO	43	[20]
[LiAl ₂ (OH) ₆](CO ₃) _{0.5} nH ₂ O	160 °C, 60 min, 0.1 wt%, DMSO	59	[21]
Cs/MgO	140 °C, 20 min, 5 wt%, DMF	73	[22]
[TMG][4-MeO-PhO]	70 °C, 8 h, 30 mol%, THFA	76	本工作

3.3.2 反应条件优化

选取催化性能最好的[TMG][4-MeO-PhO]离子液体催化剂，进一步详细的考察溶剂，反应温度等反应参数对反应的影响，以获得最优的反应条件。首先，我们考察了不同溶剂对反应的影响，并将实验结果列于表 3.2 中。从表中，很明显

地看出使用醇类溶剂时，相比其他的溶剂，收获了更好的产率。可能归于醇具有更好的溶解性。而使用极性相对更小的溶剂，产率普遍偏低。原因可能是溶解性

表 3.2 溶剂对反应影响

编号	溶剂	A 转化率 (%)	产率 (%) ^c	
			C	D
1	THFA	94	26	68
2	MeOH	94	27	63
3	EtOH	87	32	55
4	CM ^b	85	29	56
5	THF	81	32	49
6	DMSO	80	34	46
7	DMF	82	36	46
8	DMAC	71	27	44
9	DCM ^b	55	19	36
10	EA	66	24	42
11	EL ^b	33	10	23

^a反应条件: 70 °C, 6 h, 0.3 equiv, 5 mmol scale, 2 mL solvent; ^b乳酸乙酯(EL), 环己甲醇(CM), 二氯甲烷 (DCM); ^cGC 产率。

不理想，乙酸乙酯等溶剂在碱性环境下分解使得碱强度降低。四氢糠醇被选择为最优溶剂，对其他实验参数进行讨论。接着考察了温度对反应的影响。从表 3.3 中可以看出，反应温度从 50 °C 升至 70 °C，邻羟基苯乙酮转化率与黄烷酮产率都有非常明显的增加，分别从 88% 增至 94%，59% 增至 68%。但是当继续升高温度至 100 °C，甚至是 130 °C 时，反应的邻羟基苯乙酮转化率有轻微增加及黄烷酮产率并未有明显差别。因此，选择 70 °C 作为反应的最佳温度。接下来，在 2 mL 四氢糠醇溶剂中，70 °C 反应温度，对原料摩尔比及催化剂用量进行了考察。当邻羟基苯乙酮与苯甲醛的摩尔比为 1:1.3 时，反应 8 h 邻羟基苯乙酮转化率与黄烷酮产率都有很明显的改善，黄烷酮产率达到 77%。然而，继续增大两原料的摩尔比时，邻羟基苯乙酮转化率与黄烷酮产率不增反减。可以看出，两原料最佳摩尔比为 1:1.3。在此基础上，进一步探讨了不同催化剂用量对反应的影响，发现在不同催化剂用量情况下，黄烷酮产率变化趋势表现出类似于不同摩尔比对反应

影响。催化剂用量为 0.3 当量（邻羟基苯乙酮质量的 30%）时，黄烷酮产率出现了峰值。综上，我们探索出在 0.3 当量的[TMG][4-MeO-PhO]离子液体催化剂下，2 mL 四氢糠醇溶剂，反应温度 70 °C，邻羟基苯乙酮与苯甲醛摩尔比为 1:1.3，反应 8 h 为最佳反应条件，黄烷酮产率达到 77%。

表 3.3 各反应条件对反应影响

编号	温度 (°C)	摩尔比 (A: B)	催化剂用量 (equiv)	反应时间 (h)	A 转化率 (%)	产率 (%)	
						C	D
1	50	1:1	0.3	9	88	29	59
2	70	1:1	0.3	6	94	26	68
3	100	1:1	0.3	4	97	27	70
4	130	1:1	0.3	2	98	27	70
5	70	1:1.3	0.3	8	97	20	77
6	70	1:1.5	0.3	5	94	19	75
7	70	1:2	0.3	6	90	18	72
8	70	1:1.3	0.1	9	42	13	29
9	70	1:1.3	0.5	5	97	30	67
10	70	1:1.3	0.7	4	97	31	66

^a反应条件：2 mL 四氢糠醇, 5 mmol 苯甲醛.

3.3.3 芳香醛底物拓展

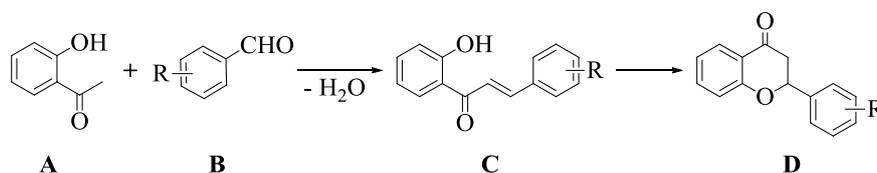


表 3.4 芳香醛底物拓展

编号	R 取代基	反应时间 (h)	A 转化率 (%)	产率 (%)	
				C	D
1 ^b	H	8	97	20	77
2	4-Br	6	99	22	77
3	2-Cl	5	99	21	78
4 ^b	4-Me	8	94	29	65

5 ^c	4-OMe	1.5	95	31	64
6 ^c	3,4-OMe	2.5	94	27	67

^a70 °C, 0.3 equiv [TMG][4-MeO-PhO], A:B= 1:1.3, 3.5 mmol 芳香醛, 2 mL 四氢糠醇; ^bA:B= 1:1.3, 5 mmol 芳香醛; ^c130 °C。

在得到最佳反应条件以后, 为了进一步考察催化剂[TMG][4-MeO-PhO]对不同芳香醛与邻羟基苯乙酮一步合成黄烷酮的普适性, 我们选取了对溴苯甲醛、邻氯苯甲醛、对甲基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛以及 3,4-二甲氧基苯甲醛作为考察对象, 结果列于表 3.4 中。从表中结果可知, 不同取代基对黄烷酮产率影响较大。例如吸电子取代基 2-氯, 4-溴能促进黄烷酮生成, 增加黄烷酮产率, 而供电子取代基则可能会降低芳香醛的活性, 使得反应更困难, 黄烷酮产率有所下降。

3.3.4 催化机理

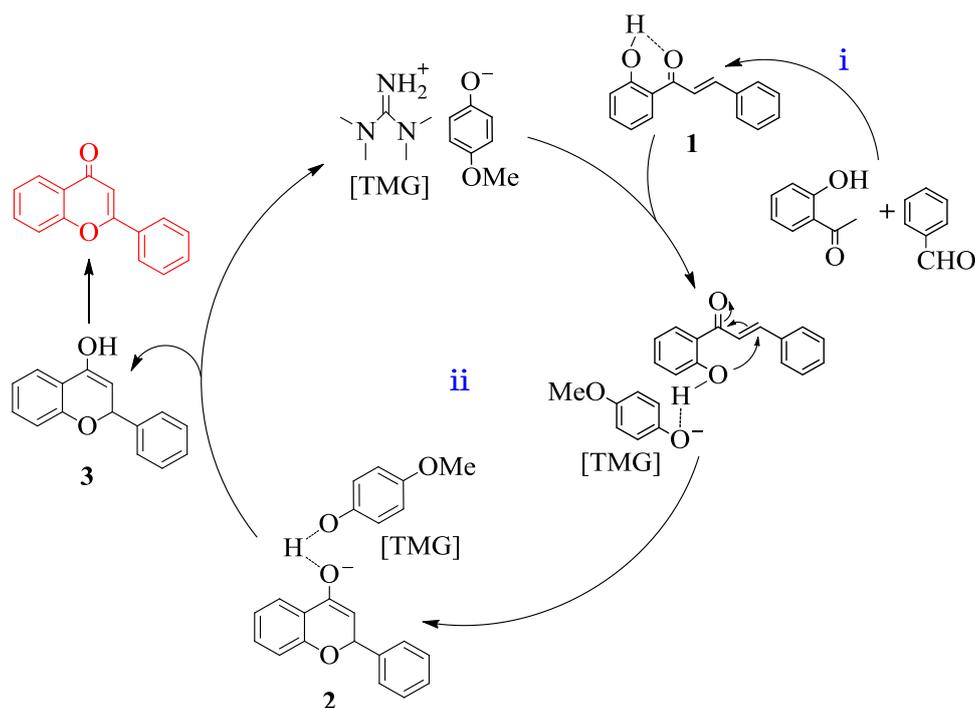


图 3.1 [TMG][4-MeO-PhO]催化机理

基于实验结果及相关文献报道^[8,23], 我们提出了一个可能的催化机制, 结果如图 3.1 所示。首先, 查尔酮从邻羟基苯乙酮与苯甲醛经缩合得到, [TMG][4-MeO-PhO]的阴离子与查尔酮发生相互作用, 形成分子间氢键作用力, 同时查尔酮分子内氢键被打破, 使得查尔酮上的羟基被活化, 进攻 C=C 从而环

化生成中间产物 2。进一步得到烯醇，同时催化剂[TMG][4-MeO-PhO]重新回到自由状态。然后烯醇经过异构化，生成目标产物黄烷酮。

3.4 本章小节

本章合成了五种四甲基胍苯酚离子液体，并用于催化以苯甲醛与邻羟基苯乙酮为反应原料一步合成黄烷酮。研究表明，苯酚阴离子的离子液体表现出优异的催化性能，并且反应条件温和，其中[TMG][4-MeO-PhO]催化性能最佳。系统的研究了各反应条件（如溶剂、反应温度、催化剂用量等）对其催化性能的影响，得到一个最佳的反应条件。在最佳反应条件下，一步合成黄烷酮得到 77% 的产率。

参考文献

- [1] 胡利红, 覃章兰. 黄烷酮化合物的合成研究进展[J]. 化学通报, 2003, 66(1):12-18.
- [2] Lebedev M V, Nenajdenko V G, Balenkova E S. Reactions of β -Ethylsulfanylpropionyl Tetrafluoroborate with Electron-Rich Aromatics: A Novel Synthesis of Aryl Vinyl Ketones. *Synthesis*, 1998, 29(01):89-93.
- [3] Bianco A, Cavarischia C, Farina A, et al. A New Synthesis of Flavonoids via Heck Reaction. *Tetrahedron Letters*, 2004, 35(13):9107-9109.
- [4] Seijas J A, Vázquez-Tato M P, Martínez M M, et al. Microwave enhanced synthesis of acridines. A new aspect in the Berthsen reaction. *Green Chemistry*, 2002, 4(4):390-391.
- [5] Tanaka K, Sugino T. Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium. *Green Chemistry*, 2001, 3(3):133-134.
- [6] Drexler M T, Amiridis M D. Kinetic Investigation of the Heterogeneous Synthesis of Flavanone over MgO. *Catalysis Letters*, 2002, 79(1-4):175-181.
- [7] Mondal R, Gupta A D, Mallik A K. Synthesis of flavanones by use of anhydrous potassium carbonate as an inexpensive, safe, and efficient basic catalyst. *Tetrahedron Letters*, 2011 (52): 5020–5024.
- [8] Muller B M, Mai J, Yocum R A, et al. Impact of mono- and disubstitution on the colorimetric dynamic covalent switching chalcone/flavanone scaffold. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, 12(28):5108-5114.
- [9] Tao D J, Hu W J, Chen F F, et al. Low-Viscosity Tetramethylguanidinium-Based Ionic Liquids with Different Phenolate Anions: Synthesis, Characterization, and Physical Properties. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2014, 59(12):4031-4038.

- [10] Macquarrie D J, Nazih R, Sebti S. KF/natural phosphate as an efficient catalyst for synthesis of 2'-hydroxychalcones and flavanones. *Green Chemistry*, 2002, 4:56-59.
- [11] Drexler M T, Amiridis M D. The effect of solvents on the heterogeneous synthesis of flavanone over MgO. *Journal of Catalysis*, 2003, 214(1):136-145.
- [12] Wang X, Lin K S, Chan J C, et al. Preparation of ordered large pore SBA-15 silica functionalized with aminopropyl groups through one-pot synthesis. *Chemical Communications*, 2005, 23(23):2762-3.
- [13] Saravanamurugan S, Palanichamy M, Arabindoo B, et al. Liquid phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM-5 catalysts. *Journal of Molecular Catalysis A Chemical*, 2004, 218(1):101-106.
- [14] Wang X, Tseng Y H, Chan J C C, et al. Catalytic applications of aminopropylated mesoporous silica prepared by a template-free route in flavanones synthesis. *Journal of Catalysis*, 2005, 233(2):266-275.
- [15] Chandrasekhar S, Vijeender K, Reddy K V. New Synthesis of Flavanones Catalyzed by L-Proline. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46(46):6991-6993.
- [16] Saravanamurugan S, Palanichamy M, Arabindoo B, et al. Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts. *Catalysis Communications*, 2005, 6(6):399-403.
- [17] Shetti V N, Kim J, Srivastava R, et al. Assessment of the mesopore wall catalytic activities of MFI zeolite with mesoporous/microporous hierarchical structures. *Journal of Catalysis*, 2008, 254(2):296-303.
- [18] Shanbhag G V, Choi M, Kim J, et al. Mesoporous sodalite: A novel, stable solid catalyst for base-catalyzed organic transformations. *Journal of Catalysis*, 2009, 264(1):88-92.
- [19] Kunde L B, Gade S M, Kalyani V S, et al. Catalytic synthesis of chalcone and flavanone using Zn-Al hydrotalcite adhere ionic liquid. *Catalysis Communications*, 2009, 10(14):1881-1888.
- [20] Cortes-Concepcion J A, Patcas F, Amiridis M D, et al. Effect of Li on the catalytic activity of MgO for the synthesis of flavanone. *Applied Catalysis A*

General, 2010, 386(1-2):1-8.

[21]French D, Schifano P, Cortés-Concepción J, et al. Li-Al layered double hydroxides as catalysts for the synthesis of flavanone. *Catalysis Communications*, 2010, 12(2):92-94.

[22]Pal P, Pahari S K, Sinhamahapatra A, et al. Porous cesium impregnated MgO (Cs-MgO) nanoflakes with excellent catalytic activity for highly selective rapid synthesis of flavanone. *Rsc Advances*, 2013, 3(8):2802-2811.

[23]Rajput J, Kaur G. Silicotungstic Acid Catalyzed Claisen Schmidt Condensation Reaction: An Efficient Protocol for Synthesis of 1,3-Diaryl-2-propenones. *Tetrahedron Letters*, 2012, 43(21):646-649.

第 4 章 咪唑金属氧酸盐离子液体催化一步 合成天然产物黄酮

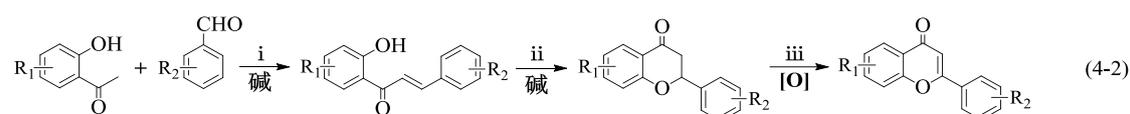
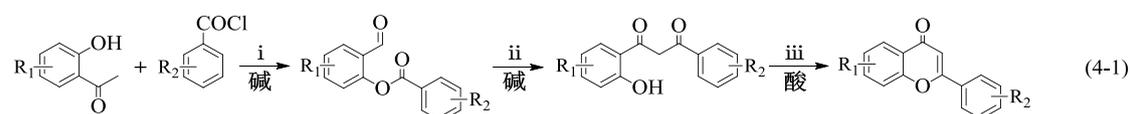
4.1 引言

黄酮类化合物是一种以游离态、苷类或碳糖基的形式广泛存在于水果蔬菜中的天然产物。在 1984 年，第一个黄酮类化合物——杨白素，被发现以来，黄酮类化合物家族不断扩大，至今已达 5000 多种。因其独特的 2-苯基色原酮母核结构，而具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗衰老、护肝、保护心血管系统、降血压、降血脂、镇痛等诸多生理活性，在保健食品、医药、化妆品等众多领域有着巨大需求^[1-3]。

而黄酮作为四种典型黄酮类化合物中最为重要的一种化合物，吸引了众多化学及药物学研究者的关注。然而至目前，黄酮化合物主要是从天然植物中依靠水提法或有机溶剂萃取分离获得。这种传统方法缺点十分明显，不仅提取效率极低（仅为 3%-5%），并且提取产物的化学成分复杂，需进一步分离纯化才能得到单一组分的黄酮类化合物，致使经济成本和时间成本都很高。因此，利用人工化学合成黄酮化合物已成为近年来的研究热点。

目前，黄酮化合物的化学合成方法主要有两种。第一种合成路径俗称双酮法（如式 4-1），是邻羟基苯乙酮与苯甲酰氯在强碱性条件下发生缩合，生成双酮中间体化合物，进一步在酸性催化剂作用下，环化脱水生成黄酮化合物。此方法目前使用较为广泛，是典型的多步合成法，又需使用强酸强碱催化剂，而且需要预先加入前驱体^[4-7]。另一种合成路径为查尔酮法（如式 4-2），此路线以邻羟基苯乙酮和苯甲醛为原料，在碱性催化剂作用下通过 Claisen-Schmidt 缩合反应生成中间体查尔酮，进一步发生分子内成环得到黄烷酮，最后在氧化剂作用下发生氧化脱氢而得到黄酮化合物。此合成方法有两个难点，第一是分子内成环（详细见第三章），第二是氧化脱氢。近来有很多应用到此反应中氧化脱氢的催化剂

被报道, 如 Br_2 、 I_2/DMSO 、 SeO_2 、 Cu/ILs 或者二氯二氰基苯醌等^[8-16], 但多以查尔酮或者黄烷酮为反应始端, 制备黄酮化合物。目前合成黄酮化合物仍然需要通过缩合脱水、分子内成环、氧化脱氢等多个独立的合成步骤才能实现, 并且每一步所需的催化剂也不尽相同, 操作过程繁琐, 导致黄酮化合物的产率始终较低。



然而, 以邻羟基苯乙酮和苯甲醛为反应原料, 一步合成黄酮化合物, 鲜有文献报道。在 2015 年, Noritaka Mizuno 报道了一种 Au 纳米粒子负载在 Mg-Al 的层状双氢氧化物上的非均相催化剂 (Au/LDH), 成功应用于邻羟基苯乙酮和苯甲醛一步合成黄酮化合物。但是此催化剂依然需要在高温下长时间反应才有较好的催化效果, 黄酮产率为 76%^[17]。而且反应还会有苯甲醛被氧化成苯甲酸, 使得反应体系更加复杂, 纯化难度加大。近年来, 随着离子液体的不断深入研究, 发现了许多在某些特定反应中具有独特催化效果的离子液体催化剂, 如金属功能化离子液体^[18]。

本章合成了多种咪唑、季氨及季磷金属氧酸盐离子液体, 应用于黄酮化合物的一步合成, 并对其催化活性作了深入研究, 同时系统的研究了各反应条件 (如溶剂、反应温度、催化剂用量等), 得到一个最佳的反应条件, 同时探讨了催化剂重复使用性能对其催化性能的影响。研究还发现, 离子液体催化剂 $[\text{BMIm}]_2[\text{MoO}_4]$ 对以苯甲醇为原料合成酯 (苯甲酸苄酯) 及亚胺 (N-苄叉苯胺) 也具有相当好的催化效果。

4.2 实验部分

4.2.1 试剂与仪器

主要试剂: 钼酸, 邻羟基苯乙酮, 四氢糠醇, 甲基咪唑均购于上海阿拉丁试剂有限公司, 纯度 $\geq 99\%$ 。其他使用到的试剂, 如苯甲醛, 溴丁烷, 溴己烷, 溴

辛烷，丁二酸等实验所用到的药品均为分析纯。均未提纯，直接使用。

主要仪器：傅立叶红外光谱仪（Thermo Fisher, Nicolet 870），核磁共振波谱仪（Bruker, Avance 400），热重分析仪（Perkin-Elmer, TGA 7），气相色谱仪（Agilent, 7890B, HP-5），气质联用仪（Thermo Fisher, Trace1300/ISQ），电子天平（Shimadzu, TX2202L），恒温油浴锅（巩义市英峪予华, DF-101S），真空干燥箱（Eyela, VOS-301SD）等。

4.2.2 离子液体合成与表征

4.2.2.1 咪唑金属氧酸盐离子液体的合成

离子液体催化剂咪唑金属氧酸盐的制备方法，步骤如下：

步骤 1：用甲基咪唑同稍过量的溴代烷烃在 80 °C 下，乙醇溶液中反应 6 h，旋干乙醇溶液，再经乙醚洗涤纯化，最后经 80 °C 真空干燥 24 h，即得 1,3-二烷基咪唑卤代盐。再将所得到的 1,3-二烷基咪唑卤代盐配成 50~60 wt% 的水溶液，加入到强碱性 Amberlite 717 阴离子交换树脂柱中，检测流出液的 pH 值。当流出液由中性突变为强碱性时，开始收集流出液，同时检测卤素离子含量，当流出液中卤素离子含量超过 100 ppm 时，停止收集流出液，得到 1,3-二烷基咪唑碱水溶液。

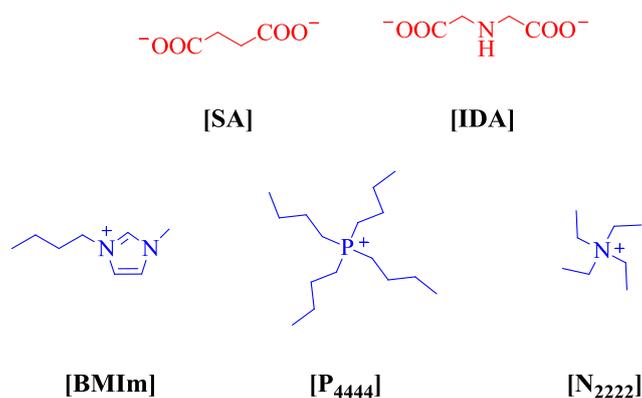


图 4.1 离子液体结构式

步骤 2：按摩尔计量比，将上述得到的 1,3-二烷基咪唑碱水溶液分别与钼酸、钨酸、钒酸、铬酸等金属氧酸在常温下搅拌反应 8 h，反应结束后除水，再经真空干燥 24 h 即得 1,3-二烷基咪唑金属氧酸盐离子液体催化剂。实验所涉及的其他离子液体，合成方法类似于步骤 2 或者步骤 1, 2（相关离子液体结构式如图 4.1）。

4.2.2.2 咪唑金属氧酸盐离子液体的表征

所合成的五种离子液体,其结构及热稳定性通过 ^1H , ^{13}C NMR, FI-IR, Raman, TG 进行表征, 结果如下:

[BMIm]₂[MoO₄]: ^1H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.67 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.84 (s, 6H), 1.79 (p, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.32 – 1.19 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, D₂O): δ 136.38 – 134.57 (m), 123.64 (s), 122.32 (s), 49.29 (s), 35.82 (s), 31.40 (s), 18.86 (s), 12.87 (s).

[N₂₂₂₂]₂[MoO₄]: ^1H NMR (400 MHz, D₂O): δ 3.18 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 16H), 1.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 24H). ^{13}C NMR (101 MHz, D₂O): δ 52.13 (s), 6.78 (s).

[P₄₄₄₄]₂[MoO₄]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 – 2.24 (m, 16H), 1.53 – 1.39 (m, 32H), 0.93 – 0.84 (m, 24H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 22.91 (dd, $J = 14.5, 10.0$ Hz), 17.72 (d, $J = 47.4$ Hz), 12.57 (s).

[BMIm]₂[SA]: ^1H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.75 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 4.21 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 4H), 3.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 2.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 4H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 1.40 – 1.26 (m, 4H), 1.01 – 0.85 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, D₂O): δ 181.94 (s), 135.86 (s), 123.54 (s), 122.25 (s), 49.28 (s), 35.67 (s), 34.42 (s), 31.27 (s), 18.77 (s), 12.68 (s).

[BMIm]₂[IDA]: ^1H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.73 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.89 (t, $J = 16.2$ Hz, 6H), 3.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 4H), 1.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.41 – 1.24 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, D₂O): δ 178.30 (s), 136.71 – 134.38 (m), 123.50 (s), 122.21 (s), 51.66 (d, $J = 17.1$ Hz), 49.25 (s), 35.65 (s), 31.27 (s), 18.77 (s), 12.70 (s).

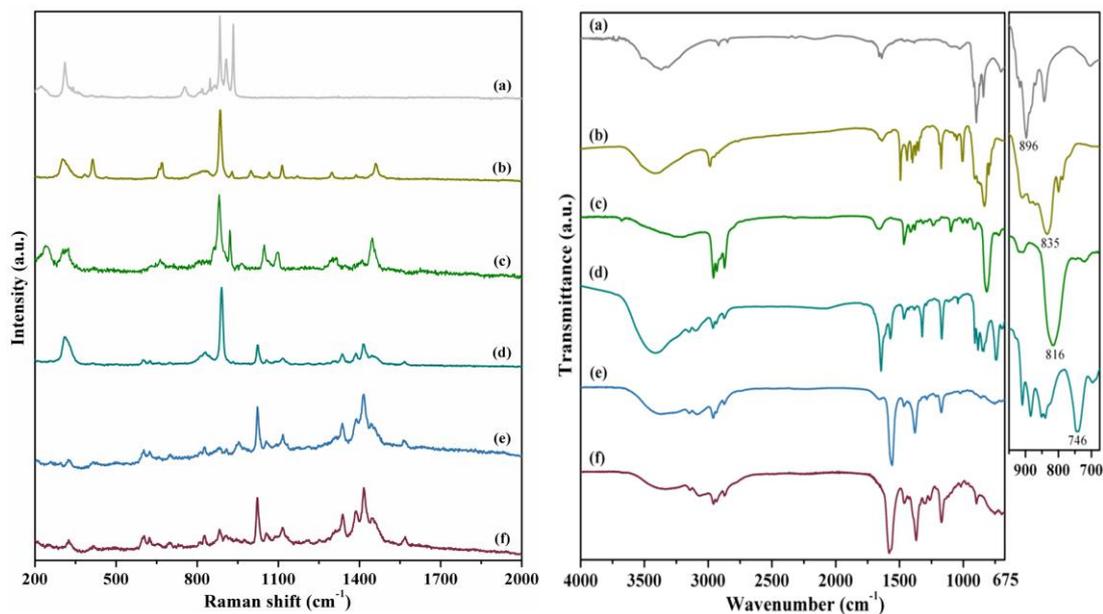


图 4.2 (左) 拉曼表征图, (右) 红外表征图: (a) K_2MoO_4 , (b) $[\text{N}_{2222}]_2[\text{MoO}_4]$, (c) $[\text{P}_{4444}]_2[\text{MoO}_4]$, (d) $[\text{BMIm}]_2[\text{MoO}_4]$, (e) $[\text{BMIm}]_2[\text{SA}]$, (f) $[\text{BMIm}]_2[\text{IDA}]$

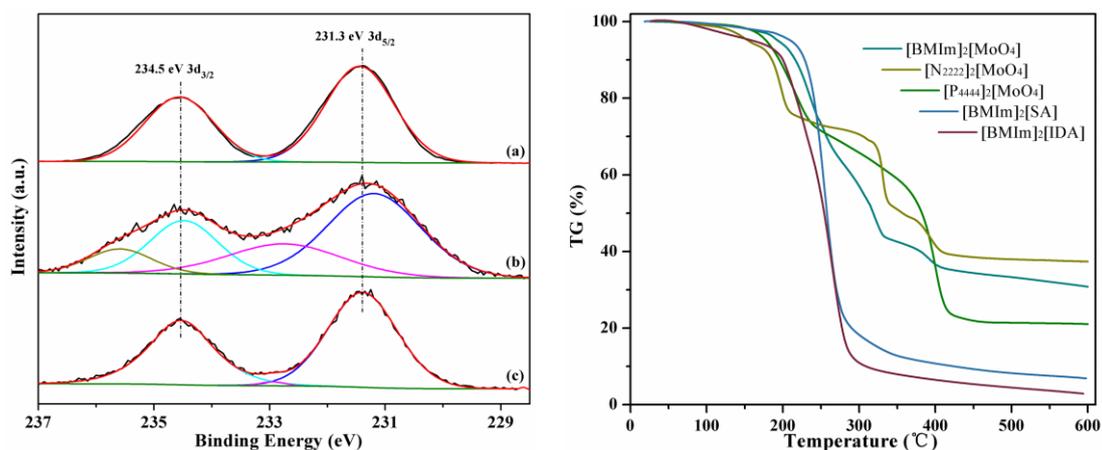


图 4.3 (左) XPS-Mo 表征图: (a) K_2MoO_4 , (b) 回收的 $[\text{BMIm}]_2[\text{MoO}_4]$, (c) 新鲜的 $[\text{BMIm}]_2[\text{MoO}_4]$, (右) 热重分析表征图

4.2.3 离子液体催化一步合成黄酮

按一定比例称好邻羟基苯乙酮, 苯甲醛以及催化剂, 并将其加入到 25 mL 单口圆底烧瓶中, 放入一个的洁净磁力搅拌子, 再用移液枪量取 1 mL 溶剂加入圆底烧瓶中混合均匀后, 放入事先设置好温度的恒温油浴锅中, 回流反应 3-21 h, 结束后迅速取出约 0.2 mL 反应液并冷却至室温。向气相色谱 (GC 分析条件: 气化室与检测器温度均为 260 $^{\circ}\text{C}$, 柱温是 80 $^{\circ}\text{C}$ 保留 3 min, 以 30 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ 速度升温至 240 $^{\circ}\text{C}$ 并保留 5 min) 注入 0.4 μL 样品, 以联苯为内标物, 依据面积归一法

计算出转化率和产率。亚胺和苯甲酸苯甲酯的合成也类似于上述步骤。产物通过 GC-MS 确定, 并使用硅胶柱层析分离得到高纯度产物后用 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 分析产物结构。

4.3 结果与讨论

4.3.1 催化剂性能测试

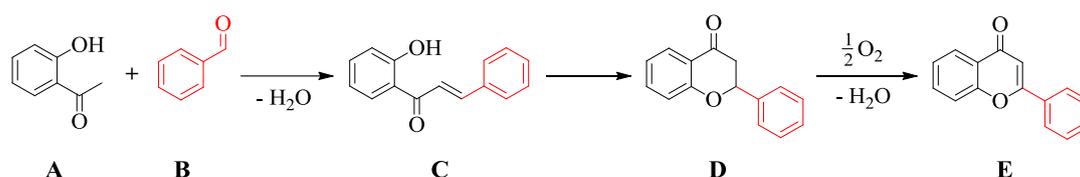


表 4.1 不同催化剂性能对比

编号	催化剂	条件	产率 (%) ^d		
			C	D	E
1	[BMIm] ₂ [MoO ₄]	Air	- ^b	-	98
2	[BMIm] ₂ [SA]	Air	3	6	6
3	[BMIm] ₂ [IDA]	Air	4	11	35
4	[N ₂₂₂₂] ₂ [MoO ₄]	Air	16	28	45
5	[P ₄₄₄₄] ₂ [MoO ₄]	Air	13	23	48
6	[BMIm] ₂ [MoO ₄]	Ar	3	13	76
7	K ₂ MoO ₄	Air	-	-	-
8 ^c	K ₂ MoO ₄	Air	-	-	-
9	none	Air	-	-	-

^a 反应条件: 70 °C, 3 h, 0.3 equiv, n(A) = n(B) = 2 mmol, 1 mL n-HeOH, open air; ^b 未检测出产物; ^c 0.5 mL H₂O and 0.5 mL THFA; ^d GC 产率; 另外, [BMIm]₂[WO₄] 催化产率为 96%。

本实验合成了多种以咪唑、季氨或者季磷为阳离子的双核阳离子离子液体, 在反应温度 70 °C, 反应时间 3 h, 催化剂用量 0.3 当量, 1 mL 正丁醇溶剂, 敞开反应体系 (Open air) 的反应条件下, 测试了它们在一部合成黄酮的催化性能, 结果汇于表 4.1 中。从表中可以看到, 在使用等摩尔量的苯甲醛和邻羟基苯乙酮, 无催化剂条件下, 反应基本上处于未反应状态 (编号 9)。然而, 当在离子液体催化剂 [BMIm]₂[MoO₄] 作用下, 黄酮产率高达 98%, 并且未检测到中间产物查尔

酮及黄烷酮，而相同阳离子离子液体催化剂[BMIIm]₂[SA]、[BMIIm]₂[IDA]和相同阴离子离子液体催化剂[N₂₂₂₂]₂[MoO₄]、[P₄₄₄₄]₂[MoO₄]却表现一般。这表明，离子液体催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]中阳离子[BMIIm]⁺和阴离子[MoO₄]²⁻在此反应过程中都发挥着相当重要作用，最终才能得到如此高的黄酮产率。进一步分别测试了在 1 mL 正丁醇和 0.5 mL 水+0.5 mL 四氢糠醇溶剂中催化剂 K₂MoO₄ 的催化效果，却发现毫无产物生成。这证实了阴离子[MoO₄]²⁻只有在离子液体催化剂中才能很好地发挥出催化效果。当离子液体催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]在氩气环境下反应，黄酮产率降低到 42%，并且在反应结束后向反应器中加入乙酸乙酯发看到有很多蓝色沉淀物析出（编号 6）。这说明了在无氧气条件下，[BMIIm]₂[MoO₄]的催化效果是有限的，并且钼酸根阴离子发生了聚合，生成了某些复杂的聚合离子^[19,20]；同时这也证实了氧气在此反应过程中充当着使催化剂复原的重要氧化角色。综上，选择离子液体[BMIIm]₂[MoO₄]作为最佳的催化剂，进行各反应条件研究。

4.3.2 各反应条件影响

我们选取了表现最出色的离子液体催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]，对溶剂、反应温度、催化剂用量等反应参数进行了详细考察，以获得最优的反应条件。实验结果列于表 4.2 中。首先，我们考察了催化剂用量对反应的影响，从表中可以看出，随着催化剂用量从 0.1 增至 0.2 当量时，目标产物黄酮产率由 43% 陡增到 87%，进一步增加催化剂用量，为 0.3 当量时，产率也出现了较为平缓增长，达到 94%。然而我们以 0.3 当量的催化剂用量，对反应温度进行了优化。温度低于 50 °C，升高反应温度对反应影响非常大，由 40 °C 升至 50 °C 产率由 65% 大幅度增长到 82%，而且反应时间也大大缩短。再进一步提升反应温度到 70 °C，黄酮产率出现阶梯式增加，达到 94%。得到了最优的催化剂用量 0.3 当量，最优的反应温度 70 °C，依据上一章黄烷酮合成的实验经验我们选取了四氢糠醇（THFA）、甘油（Gly）、乙二醇（EG）、二甲基甲酰胺（DMF）等一系列反应溶剂进行了实验研究。研究发现甘油和乙二醇做溶剂时，反应效果很不理想。可能是由于溶剂对催化剂溶解性不好所致。比较发现，正己醇（n-HeOH）做溶剂时反应效果最好，查尔酮及黄烷酮基本上转化完全，黄酮产率高达到 98%。

表 4.2 各反应条件对反应影响

编号	催化剂用量 (equiv)	反应温度 (°C)	溶剂	反应时间 (h)	产率 (%)		
					C	D	E
1	0.3	40	THFA	21	- ^b	17	65
2	0.3	50	THFA	10.5	1	-	82
3	0.3	60	THFA	7.5	-	6	88
4	0.1	70	THFA	6	14	37	43
5	0.2	70	THFA	4	-	7	87
6	0.3	70	THFA	3	-	4	94
7	0.3	70	Gly	3	23	52	8
8	0.3	70	EG	3	8	30	34
9	0.3	70	DMSO	3	5	12	79
10	0.3	70	DMF	3	1	1	85
11	0.3	70	DMAC	3	7	15	70
12	0.3	70	n-BuOH	3	-	3	91
13	0.3	70	n-HeOH	3	-	-	98
14	0.3	70	n-CaOH	3	5	11	82

^a 反应条件: 70 °C, 3 h, 0.3 equiv, n(A)= n(B)= 2 mmol, 1 mL 溶剂, 1 atm O₂; ^b 未检测出产物。

4.3.3 底物拓展

在得到最佳反应条件以后, 为了进一步考察催化剂[BMI_m]₂[MoO₄]对不同芳香醛与邻羟基苯乙酮一步合成黄烷酮的普适性, 我们选取了邻羟基苯乙酮的衍生物为 2'-羟基 5'-甲氧基苯乙酮和 2'-羟基-5'-甲基苯乙酮, 苯甲醛衍生物为对氟苯甲醛、邻氯苯甲醛和对甲基苯甲醛作为考察对象, 结果列于表 4.3 中。从表中结果可以非常明显地看出, 原料取代基不同黄酮产率差别较大。例如在苯甲醛衍生物中取代基吸电子效应加强 (4-F > 2-Cl > 4-Me) 能促进黄酮生成, 使得黄酮产率增加。这可能是吸电子取代基可能会降低芳香醛的活性, 使得反应更困难, 黄酮产率有所下降。同样在邻羟基苯乙酮衍生物中也表现出了类似规律。

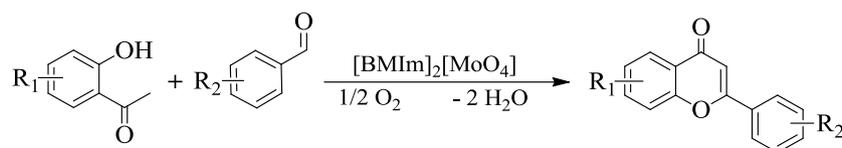


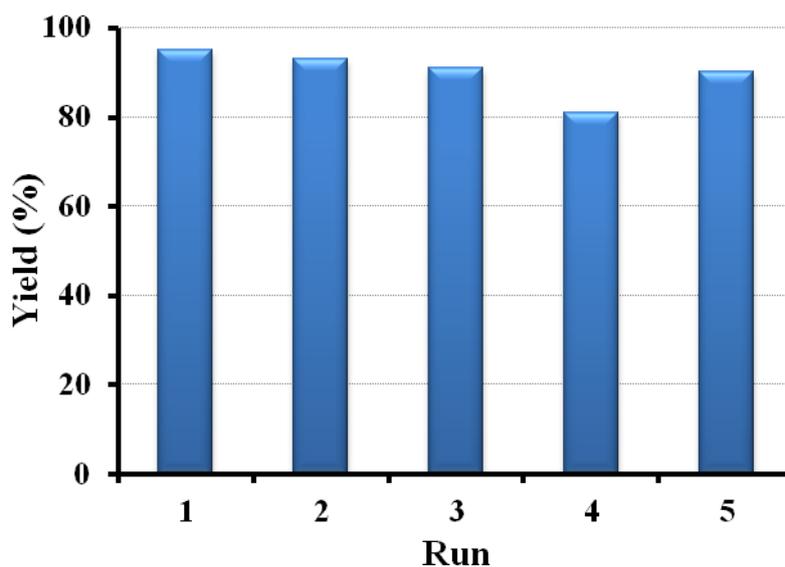
表 4.3 芳香醛及邻羟基苯乙酮底物拓展

编号	R ₁	R ₂	反应时间 (h)	产率 (%) ^b
1	H	4-Me	3	87
2	H	2-Cl	3	75
3	H	4-F	3	50
4	5-MeO	H	5	66
5	5-Me	H	6	76

^a 反应条件: 70 °C, 2 mmol 醛, 3mmol 酮, 0.3 equiv [BMIm]₂[MoO₄], 1 mL n-HeOH, 以及 O₂ 气球; ^bGC-MS 产率。

4.3.4 重复使用性能研究

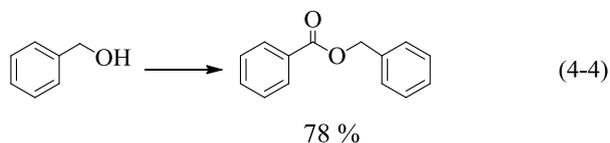
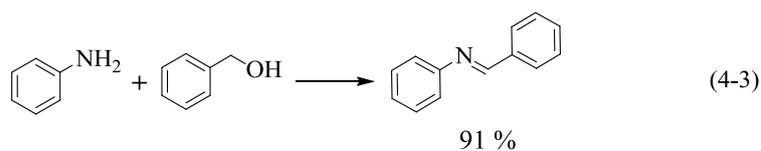
为进一步掌握催化剂[BMIm]₂[MoO₄]催化活性的稳定性, 我们对催化剂[BMIm]₂[MoO₄]在最佳的反应条件下催化邻羟基苯乙酮和苯甲醛反应一步合成黄酮的重复使用性能进行了考察。图 4.4 结果表明, 催化剂[BMIm]₂[MoO₄]循环使用 5 次后, 黄酮产率有所下降, 但产率依然高于 80%。

图 4.4 催化剂[BMIm]₂[MoO₄]回收利用

4.3.5 在苯甲醇的氧化串联反应中的应用

近年来出于节约能源、降低污染物排放以及简化操作过程等角度考虑，串联一步合成目标产物的方法被广泛研究^[21]。因催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]独特的阴阳离子结构，具有弱碱性、氧化等多重催化功能，能很好的替代多组分催化剂而被应用到苯甲醇的氧化串联一步催化反应中。

式 4-3 描述了亚胺的一步合成，即处于敞开的反应体系中，1 mL 苯甲醇在催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]作用下，被氧化成苯甲醛，再同苯胺发生脱水缩合生成 N-苄叉苯胺。在克服了亚胺传统合成方法的不足情况下^[22]，N-苄叉苯胺产率依然高达 91%。式 4-4 描述了从醇到酯的一步合成，即在一个大气压氧气球环境中，苯甲醇在被催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]氧化成苯甲醛后继续同中间产物苯甲醛发生氧化脱氢，得到最终目标产物苯甲酸苄酯。在正丁醇存在情况下，使得苯甲酸苄酯产率大为提高，达到 78%。



^a 反应条件: 1 mL 苯甲醇, 0.6 mmol [BMIIm]₂[MoO₄], (4-3) 100 °C, 2 mmol 苯胺, 12 h, open air; (4-4) 110 °C, 1 mmol 正丁醇, 48 h, O₂ balloon; ^bGC yield.

4.4 本章小节

本章合成了多种咪唑、季氨及季磷金属氧酸盐离子液体，成功应用于黄酮化合物的一步合成。在反应温度 70 °C，反应时间 3 h，离子液体催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]用量 0.3 当量，1 mL 正丁醇溶剂，敞开反应体系（Open air）的反应条件下，黄酮产率高达 98%，同时催化剂循环使用 5 次，产率依然保持在 80% 以上。并将离子液体催化剂[BMIIm]₂[MoO₄]应用于以苯甲醇为原料合成酯（苯甲酸苄酯）及亚胺（N-苄叉苯胺），也表现出相当好的催化效果。

参考文献

- [1] Middleton E J, Kandaswami C H, Theoharides T C. Middleton Jr E, Kandaswami C & Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacological Reviews*, 2001, 52(4):673-751.
- [2] Vitae V A, Vitae P A. Chemistry of biologically important flavones. *Tetrahedron*, 2012, 68(41):8523–8538.
- [3] Singh M, Kaur M, Kukreja H, et al. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 70(12):165–188.
- [4] Allan J. Robinson R. CCXC-An accessible derivative of chromonol. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 1924, 125:2192-2195.
- [5] Wheeler T S. Flavone. *Organic Syntheses*, 1952, 32: 72-76.
- [6] Nagarathnam D, Cushman M. A practical synthesis of flavones from methyl salicylate. *Tetrahedron*, 1991, 47(28): 5071-5076.
- [7] Kucukislamoglu M, Nebioglu M, Zengin M, et al. An environmentally benign synthesis of flavones from 1,3-diketones using silica gel supported NaHSO₄ catalyst. *Journal Chemical Reviews*, 2005, 9: 556-557.
- [8] Ahmed N, Ali H, van Lier J E. Silica gel supported InBr₃ and InCl₃: new catalysts for the facile and rapid oxidation of 2'-hydroxychalcones and flavanones to their corresponding flavones under solvent free conditions. *Tetrahedron letters*, 2005, 46(2): 253-256.
- [9] Huang W H, Chien P Y, Yang C H, et al. Novel synthesis of flavonoids of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 2003, 51(3): 339-340.

- [10] Alam S. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some derivatives of 2-phenyl-chromen-4-one. *Journal of Chemical Sciences*, 2004, 116(6): 325-331.
- [11] Lokhande P D, Sakate S S, Taksande K N, et al. Dimethylsulfoxide-iodine catalysed deprotection of 2'-allyloxychalcones: synthesis of flavones. *Tetrahedron letters*, 2005, 46(9): 1573-1574.
- [12] Yao N, Song A, Wang X, et al. Synthesis of flavonoid analogues as scaffolds for natural product-based combinatorial libraries. *Journal of combinatorial chemistry*, 2007, 9(4): 668-676.
- [13] Naik M M, Tilve S G, Kamat V P. Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(22): 3340-3343.
- [14] Rao Y K, Fang S H, Tzeng Y M. Synthesis, growth inhibition, and cell cycle evaluations of novel flavonoid derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2005, 13(24): 6850-6855.
- [15] Venkataraman K. Flavones. *The Flavonoids*. Springer US, 1975: 267-295.
- [16] Du Z, Ng H, Zhang K, et al. Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade oxa-Michael-oxidation: efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions. *Organic & biomolecular chemistry*, 2011, 9(20): 6930-6933.
- [17] Yatabe T, Jin X, Yamaguchi K, et al. Gold Nanoparticles Supported on a Layered Double Hydroxide as Efficient Catalysts for the One-Pot Synthesis of Flavones. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(45): 13302-13306.
- [18] 尤洪星, 王永勇, 王雪珠等. 过渡金属配合物功能化离子液体的合成及其在均相催化中的应用[J]. *化学进展*, 2013, 25(10): 1656-1666.
- [19] Guo H J, Yin G C. Catalytic aerobic oxidation of renewable furfural with phosphomolybdic acid catalyst: an alternative route to maleic acid. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, 115(35): 17516-17522.
- [20] Varga G M, Jr, Papaconstantinou E, Pope M T. Heteropoly blues. IV. Spectroscopic and magnetic properties of some reduced polytungstates. *Inorganic Chemistry*, 1970, 9(3): 662-667.
- [21] Climent M J, Avelino C, Sara I. Heterogeneous catalysts for the one-pot synthesis

- of chemicals and fine chemicals. *Chemical Reviews*, 2010, 111(111):1072-133.
- [22]Chen B, Wang L Y, Gao S. Recent Advances in Aerobic Oxidation of Alcohols and Amines to Imines. *ACS Catalysis*, 2015, 5(10):5851-5876.

结论与展望

本论文的主要研究思路是利用离子液体的结构可设计性,并结合特定串联反应的特点,“量身定制”出具有高催化活性的离子液体,并实现绿色高效催化串联反应,具体包括以下 3 个方面:

(1) 依据羧基作为 DMC 与 THFA 一步合成新型燃料添加剂 DTC 串联反应的活性位点,而设计合成了三种多羧酸离子液体。实验结果表明三种催化剂催化性能同其自身羧酸数目成正相关,即 $[N_{2222}]_3[NTA] > [N_{2222}]_2[IDA] > [N_{2222}][Pipe]$,并通过核磁共振及量子力学计算的方法揭示了在离子液体催化剂与 THFA 分子间形成氢键,催化剂分子内羧基数目的增加会使催化剂对醇上羟基作用力增加及其氧原子亲核进攻能力增强,从而表现出更好的催化活性。

(2) 依据苯酚阴离子能有效催化苯甲醛与邻羟基苯乙酮一步合成黄烷酮,而定向设计合成了三种苯酚离子液体。研究表明 $[TMG][4-MeO-PhO]$ 催化性能最佳,且系统的研究了各反应条件(如溶剂、反应温度、催化剂用量等)对其催化性能的影响,得到一个最佳的反应条件。在最佳反应条件下,一步合成黄烷酮得到 77% 的产率。

(3) 根据一步合成黄酮串联反应特性,我们设计合成了同时具有碱性和氧化能力等多重催化功能的离子液体 $[BMIm]_2[MoO_4]$ 。实验表明,在反应温度 70 °C,反应时间 3 h,离子液体催化剂 $[BMIm]_2[MoO_4]$ 用量 0.3 当量,1 mL 正丁醇溶剂,敞开反应体系(Open air)的反应条件下,黄酮产率高达 98%,同时催化剂循环使用 5 次,产率依然保持在 80% 以上。并将离子液体催化剂 $[BMIm]_2[MoO_4]$ 应用于以苯甲醇为原料合成酯(苯甲酸苄酯)及亚胺(N-苄叉苯胺)的氧化串联反应中,也表现出相当好的催化效果。

串联反应作为一种非常好的,能减化操作,降低能源消耗以及避免原料浪费等的有机合成策略,备受人们青睐。但局于某些串联反应可能对催化剂要求较高,而受到限制。离子液体作为一种可设计的环境友好型的新型催化剂,可以很好的解决这问题。依据某些串联反应自身特点,“量身定制”出符合这类特定串联反应的专属催化剂。可见,从串联反应自身出发,寻求一种高效的碱性离子液体催

化剂将会是一个重要的研究方向。

在学期间公开发表论文及著作情况

1. Yan Zhou, **Wei Huang**, Xiang-Shu Chen*, Zhi-bin Song*, Duan-jian Tao. Facile One-Pot Synthesis of Flavanones Using Tetramethylguanidinium-Based Ionic Liquids as Catalysts. *Catalysis Letters*, 2015, 145(10):1-7.
2. 陶端健, **黄伟**¹, 宋智彬, 陈凤凤, 周言. 一种离子液体催化一步合成黄酮类化合物的方法, 专利号: CN201510742274.2.
3. **黄伟**, 周言, 陶端健*, 离子液体催化合成新型燃料添加剂碳酸四氢糠二酯. 第十五届全国青年催化学术会议 (合肥)
4. **Wei Huang**, Jia Zhu, Fan Ouyang, Jian-jun Yuan, Zhi-bin Song, Duan-jian Tao*. Aminopolycarboxylate Ionic Liquids and their application for Efficient Synthesis Carbonate-based Fuel Additive. Submitted
5. Duan-jian Tao*, **Wei Huang**, Zhi-bin Song*. Multifunctional Catalysis [BMIm]₂[MoO₄]: Efficient One-pot Synthesis of Flavone, Ester, and Imine. Submitted

¹ 黄伟, 男, 江西九江人, 本科毕业于井冈山大学应用化学专业, 研究生就读于江西师范大学化学工程专业, 从事离子液体绿色化工过程研究, 电子邮箱: huangwei0792@foxmail.com

致 谢

江西师范大学环境优美，三年转眼即逝。感谢导师陶端健副教授三年来悉心指导，感谢陈祥树教授，宋智斌副教授及组里各位老师的指导和帮助，同时也感谢实验室各位兄弟姐妹们的陪伴，因为你们，快乐更多了！

