LED 光诱导下咪唑并吡啶氰甲基化反应用于本科实验教学的探索

汪蕾, 宋楚文, 谷青雨, 张英华, 刘平*, 孙培培*

南京师范大学化学与材料科学学院, 南京 210023

摘要: 可见光催化的有机反应具有高效、条件温和、操作简单、催化剂用量少等优点, 近年来受到广泛关注。以咪唑并[1,2-a]吡啶杂环为骨架的化合物表现出丰富多样的生物活性, 如抗炎、抗病毒活性、抗原生虫药、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂等。3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶是合成具有抗抑郁作用的药物唑吡坦的关键中间体。我们在前期的研究工作中, 以 2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶和溴乙腈为原料, 通过可见光诱导, 在光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ 的作用下, 合成了 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶。本文以此反应为基础, 通过将可见光催化这一新型的方法运用于本科实验教学, 拓宽本科生的视野, 增加其对有机化学实验的兴趣, 并掌握微量化学实验的基本操作和相关仪器的使用方法。本设计实验使用 LED 灯作为光源, 避免了剧毒试剂的使用, 符合绿色化学理念, 具备制备方法简单、生产成本低、产物收率高、重复性良好等优点。

关键词: 绿色化学; LED 光催化; 3-氰甲基化咪唑并吡啶类化合物; 本科实验教学

中图分类号: G64; O6

Study on the LED Light Induced Cyanomethylation of Imidazopyridine Used in the Teaching of Undergraduate Laboratory Course

Lei Wang, Chuwen Song, Qingyu Gu, Yinghua Zhang, Ping Liu*, Peipei Sun*

School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, P. R. China.

Abstract: Visible light-catalyzed organic reactions have the advantages of high efficiency, operational simplicity, low loading of catalysts under mild conditions, and have received much attention in recent years. The compounds based on the skeleton of imidazo[1,2-a]pyridine show an impressively wide range of biological activities, such as anti-inflammatory, antiviral activity, antiprotozoal agents, inhibitors of cyclin-dependent kinases, etc. 3-Cyanomethyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine is a key intermediates for the synthesis of the antidepressant drug zolpidem. In our previous work, 3-cyanomethyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine was synthesized via a visible light-promoted reaction of 2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine with bromoacetonitrile using *fac*-Ir(ppy)₃ as the photocatalyst. Based on the reaction, herein, the new method about visible light-catalysis was applied to laboratory teaching for broadening the horizons of undergraduates and improving their interests on organic chemistry experiments. Meanwhile, it will help the undergraduates master the basic operations of microchemistry experiments and the use of related instruments. Moreover, this experiment meets the requirements of green chemistry, since it is performed under LED lamp radiation in the absence of toxic reagents. This method also features operational simplicity, low cost, high yield, and good repeatability, etc.

Key Words: Green chemistry; LED photocatalysis; 3-Cyanomethylated imidazopyridines; Laboratory teaching

收稿: 2019-12-10; 录用: 2019-12-16; 网络发表: 2020-03-04

*通讯作者, Email: pingliu@njnu.edu.cn; sunpeipei@njnu.edu.cn

1 引言

鉴于有机化学新反应、新技术和新合成方法的不断涌现,有机化学实验教学也不仅仅只满足于传统的知识传授、能力培养,更需要给本科生提供接触有机合成新方法的机会,拓宽他们的视野,并且逐步提高本科生的环保意识和可持续发展的观念。

近年来,可见光催化促进的有机合成发展极为迅速,已经成为广受有机化学家们关注的焦点研究领域之一,国内外很多课题组围绕这一领域开展研究,并取得了一系列突出的研究成果^[1]。与传统的有机反应相比,可见光催化的有机反应具有以下优点:

1) 光源较为易得。太阳光,家用的 LED 灯、荧光灯等均可以作为可见光源,操作简便。

2) 除 Ir、Ru、Cu 等过渡金属的配合物外,廉价的有机染料如曙红 Y、亚甲基蓝、罗丹明 B 等也可以作为光反应催化剂,且催化剂用量很少(摩尔比 2%左右)。有些催化剂在循环使用多次后,其光催化活性依然很稳定,因此实验的成本较低。

3) 与其他普通反应相比,光催化过程反应机理独特、反应条件温和,通常在室温下就可以进行,副反应和副产物少。光催化反应能够选择性地合成目标产物,便于控制,从而能够有效提高目标产物的产率。

咪唑并[1,2-*a*]吡啶杂环在天然产物中分布广泛,以这个杂环为骨架的化合物表现出丰富多样的药理活性^[2],如抗炎^[3]、抗病毒活性^[4]、抗原生虫药^[5]、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂^[6]等。目前,已经有多个含咪唑并[1,2-*a*]吡啶杂环的化合物进入了药品市场。如唑吡坦(Zolpidem)由法国赛诺菲公司研制开发,于 1988 年在法国上市,并很快受到了失眠患者的广泛关注,成为最受欢迎的镇静催眠药之一。氰甲基取代的咪唑并[1,2-*a*]吡啶是合成唑吡坦的关键中间体。在传统的合成路线中,咪唑并[1,2-*a*]吡啶的氰甲基化需要三步来完成: 1) 与甲醛、二甲胺通过 Mannich 反应在 C3-位引入 *N,N*-二甲氨基; 2) 与碘甲烷反应形成季铵盐; 3) 与氰化钠在乙醇中回流反应得到氰甲基取代的咪唑并吡啶(图 1)。该路线的实施需要使用剧毒试剂 CH_3I 和 NaCN ,给操作者造成一定的风险,同时容易引起环境的污染。

我们在前期的研究中发现^[7],以咪唑并[1,2-*a*]吡啶和溴乙腈为原料, fac-Ir(ppy)_3 为催化剂,通过光催化诱导反应可将咪唑并吡啶的氰甲基化过程由三步反应缩短至一步,制备路线短,制备方法简单,生产成本低,避免了剧毒试剂 CH_3I 和 NaCN 的使用^[8],减少了溶剂的使用和排污时对环境造成的污染,易于实施(图 1)。

图 1 两种合成唑吡坦关键中间体的方法比较

基于我们前期的研究工作^[7],本创新实验推荐了一种可见光催化合成有机化合物的新技术,同时,在环境友好的反应条件下,将可见光催化制备氰甲基取代的咪唑并吡啶衍生物的方法应用于本科生有机化学实验教学。本实验期望达到以下三个目的: 1) 帮助本科生了解有机化学前沿进展,开拓视

野, 激发学生学习有机化学的热情; 2) 掌握光催化实验技术和光催化下合成 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶的方法; 3) 传播“绿色化学”的理念, 增强本科生的环保意识。

2 实验部分

2.1 实验原理

在可见光诱导、*fac*-Ir(ppy)₃ 催化作用下, 在常温条件下, 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶与溴乙腈反应, 可以合成 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(图 2)^[7]。光催化剂 *fac*-Ir(III)(ppy)₃ 的结构如图 3 所示。

图 2 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶制备反应式

mol%为摩尔百分比

图 3 光催化剂 *fac*-Ir(III)(ppy)₃ 的结构

光催化的有机反应, 主要有三种反应途径: 还原淬灭、氧化淬灭和能量转移途径。参考已知文献^[7,9-10], 我们提出该反应可能的机理: 光催化剂 *fac*-Ir(III)(ppy)₃ 在蓝光照射下转化为激发态, 通过从被激发的 Ir(III)光催化剂与溴乙腈发生单电子转移过程形成[*fac*-Ir(IV)(ppy)₃]⁺和氰甲基自由基^[9]。氰甲基自由基进攻咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1a)的富电子 C3 位得到自由基 B。B 被[*fac*-Ir(IV)(ppy)₃]⁺氧化, 通过另一个单电子转移过程产生碳正离子 C, 并再生 Ir(III)光催化剂。最后, 在碱性条件下碳正离子 C 去质子化生成目标产物 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(3a) (图 4)^[10]。

图 4 反应的可能机理

2.2 实验试剂或材料

实验药品和试剂的名称、纯度及主要的物理常数如表 1 所示。*fac*-Ir(III)(ppy)₃ (CAS: 94928-86-6) 也可以直接购买得到。

表 1 实验药品和试剂

试剂	纯度	熔点	沸点	相对分子质量
2-苯基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	98.0%	135.5 °C	—	194.24
溴乙腈	98.0%	—	60–62 °C	119.95
碳酸氢钠	99.5%	> 300 °C	—	84.01
DMSO	99.0%	—	189 °C	78.13
<i>fac</i> -Ir(III)(ppy) ₃	—	328 °C	—	654.78

2.3 实验仪器和型号

实验仪器和型号如表 2 所示，可用其他品牌，或具有相同功能的实验仪器代替。

表 2 实验仪器和型号

仪器	型号	制造商
施兰克管	25 mL	欣维尔
电子天平	200 g/0.0001 g	奥豪斯
LED 灯	5.76 W/M	爱朗得
旋转蒸发仪	RE-100-Pro	北京大龙
核磁共振仪	400 MHz	布鲁克

2.4 实验装置图

本实验使用的实验装置如图 5 所示。

图 5 实验装置图

2.5 实验步骤

1) 对比实验。将实验人员分为三组，每组分别向施兰克管中加入用电子天平称取的 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(39.0 mg, 0.20 mmol)和 NaHCO₃ (33.6 mg, 0.40 mmol)。第一、三小组分别往施兰克管

中加入光催化剂 *fac*-Ir(III)(ppy)₃ (2.6 mg, 2%, 摩尔比)和溶剂二甲基亚砜(DMSO, 1.00 mL), 第二小组不加光催化剂, 只加入 DMSO (1.00 mL)。

2) 各个小组分别在氩气氛围下往施兰克管中加入溴乙腈(56.0 μ L, 0.80 mmol), 第一、二小组在 5 W 蓝光 LED 下反应 6.5 h。同时, 第三小组避光反应 6.5 h。实验组别与对比项如表 3 所示。

表 3 组别与对比项

组别/对比项	<i>fac</i> -Ir(III)(ppy) ₃	LED 蓝光照射
组 1	√	√
组 2		√
组 3	√	

3) 反应结束后, 第一小组得到黄黑色透明溶液, 加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3)洗涤三次, 最后加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂为石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1 (*V/V*))得到白色固体。同时, 第二、三小组通过薄层色谱观察有无产物生成, 得到产物的小组称重并计算产率。

3 结果与讨论

由对比实验可知, 只有第一组得到目标产物, 第二、三组对比实验反应混合物没有明显改变。通过分析原因, 我们发现第二组由于缺少光催化剂, 无法实现溴乙腈的单电子转移过程, 从而无法形成氰甲基自由基来进攻 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶; 而第三组由于缺少光源, *fac*-Ir(III)(ppy)₃ 无法转化为激发态, 所以无法启动反应过程。综上所述, 光催化剂和光源是本实验必不可少的条件。

最后, 第一小组得到目标产物 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶 26.2 mg, 产率为 56.0% (图 6, 表 4)。第二、三组的原料 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶和溴乙腈不反应, 没有目标产物生成。

图 6 产物 3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶的结构

表 4 实验记录表

产物	理论产量/mg	实际产量/mg	产率/%	外观
3-氰甲基-2-苯基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	46.7	26.2	56.0	白色固体

将产物进行熔点和核磁测定, mp 100–101 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dt, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75–7.68 (m, 3H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 145.4, 145.1, 133.1, 129.0, 128.6, 128.6, 125.4, 122.9, 118.0, 115.0, 113.4, 107.8, 13.9 [7]。

4 结语

本设计实验通过蓝光 LED 照射, 利用铱催化剂 *fac*-Ir(III)(ppy)₃ 高效催化合成具有抗抑郁药物唑吡坦核心结构单元的药物中间体, 并得到了较好的产率。由对比实验可知, 光催化剂和光源照射是实验的必要条件和良好产率的保障。

实验创新点在于首次将光催化有机合成这一新技术运用于有机化学本科实验教学, 培养学生对有机化学实验的兴趣。咪唑并[1,2-*a*]吡啶的氰甲基化是合成抗抑郁药物唑吡坦的关键步骤。本实验采用溴乙腈代替 CH_3I 和 NaCN 等剧毒试剂, 通过一步光催化反应就可以实现氰甲基化过程, 合成步骤简单。光催化有机合成通常在常温、常压下进行, 易操作, 一般不会产生二次污染。在可见光源的选取上, 为了保证实验的重复性和准确性, 也选取了可控性与可操作性较好的 LED 光源。

参 考 文 献

- [1] (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
(b) 汪家喜, 魏晓骏, 沈佳宇, 吕晓萌, 谢吉民, 陈敏. 化学进展, **2014**, *26* (9), 1460.
(c) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911.
(d) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 24.
- [2] (a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888.
(b) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 887.
(c) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555.
- [3] (a) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; *et al.* *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4053.
(b) Lacerda, R. B.; de Lima, C. K. F.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 74.
- [4] (a) Hamdouchi, C.; de Blas, J.; del Prado, M.; Gruber, J.; Heinz, B. A.; Vance, L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 50.
(b) Gudmundsson, K. S.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1449.
- [5] (a) Lima, P. C.; Avery, M. A.; Tekwani, B. L.; de M Alves, H.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Farmaco* **2002**, *57*, 825.
(b) Ismail, M. A.; Brun, R.; Wenzler, T.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3658.
- [6] Anderson, M.; Beattie, J. F.; Breault, G. A.; Breed, J.; Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Ellston, R. P. A.; Green, S.; Minshull, C. A.; Norman, R. A.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3021.
- [7] (a) Chang, Q.; Liu, Z.; Liu, P.; Yu, L.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5391.
(b) 孙培培, 刘平, 昌青, 刘正易. 一种氰甲基化咪唑并吡啶类化合物的制备方法: 中国, CN106866661B[P]. 2019-02-22.
- [8] 赵建宏, 关禹, 廖凡, 卢晖, 冀亚飞. 中国医药工业杂志, **2017**, *48* (12), 1726.
- [9] (a) Yi, H.; Zhang, X.; Qin, C.; Liao, Z.-X.; Liu, J.; Lei, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2873.
(b) Welin, E. R.; Warkentin, A. A.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9668.
- [10] Zhu, M.; Han, X.; Fu, W.-J.; Wang, Z.-Q.; Ji, B.-M.; Hao, X.-Q.; Song, M.-P.; Xu, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7282.