

低共熔溶剂中 Knoevenagel 缩合反应合成 罗丹宁类化合物*

刘笑迎¹, 李小港^{1**}, 何小兵², 蓝松¹

(1. 宜春学院 药学院, 江西 宜春 336000; 2. 江西司太立制药有限公司, 江西 宜春 331200)

[摘要] 在低共熔溶剂 (DESs) 中, 通过 Knoevenagel 反应合成了罗丹宁类化合物。在有机胺如哌啶或 *L*-脯氨酸催化下, 在温和条件 (40 °C) 下, 即可高收率得到产物, 反应收率高、选择性好, 是一条简单且对环境友好的路线。该体系对 F、Cl、CH₃ 和 CH₃CONH 等基团的普适性很高, 收率 72% ~ 99%, 共合成 17 个化合物, 结构均经核磁、红外光谱及质谱确证。DES 和脯氨酸组成的催化体系可以循环利用, 9 次循环收率无明显降低。

[关键词] DES; 哌啶; 罗丹宁; Knoevenagel 反应; 循环利用

[中图分类号] R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5639 (2025) 06-0121-08

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2025.06.016

罗丹宁及其衍生物是药物化学中公认的优势杂环化合物, 在抗菌^[1]、抗炎^[2]、抗癌^[3]、抗病毒^[4]等药物研发上发挥重要作用。罗丹宁具有较好的反应活性, 与其他结构反应时所得产物稳定性高, 如罗丹宁 5 位活性亚甲基与醛的缩合形成 C=C 键而构筑的 α, β -不饱和酮衍生物。罗丹宁衍生物的合成 (如图 1 所示) 通常需要在无机碱、有机碱或离子液体的催化下, 在甲苯、乙酸^[5-8]、乙醇^[9, 10] 等有机溶剂中进行, 据多篇文献^[11, 12] 报道, 芳香醛与罗丹宁在醋酸和醋酸钠或醋酸铵在苯中加热回流生成 5-芳亚叉基罗丹宁。虽然此方法反应时间短但产率低, 经济成本高。还有文献^[13] 报道用离子液体 1-正丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 [bmim] BF₄ (3 mL) 和去离子水 (1 mL) 组成的混合溶液作为溶剂, 加入碳酸钾 (6 mmol)、芳香醛 (3 mmol) 和罗丹宁 (3 mmol), 室温反应, 用乙醇重结晶可得最终产物, 离子液体可用二氯甲烷萃取母液回收, 回收率为 92%, 但该方法存在溶剂回收不方便, 催化剂用量大等问题。上述方法存在反应时间较长、产率低、使用过量有毒有腐蚀性催化剂、以及溶剂难以回收等缺点。

绿色环保, 成本低廉、高收率的合成方法已成为有机合成中的追求目标, 而罗丹宁衍生物的合成方法还存在催化剂的用量大、后处理困难、合成过程复杂、成本较高等问题, 需要进一步优化。近年来, 随着绿色化学理念的发展, 低共熔溶剂 (DESs) 由于其独特的物理化学特性, 被越来越多地应用在有机合成领域。低共熔溶剂是一种由氢键受体 (hydrogen bond acceptor, HBA) 和氢键供体 (hydrogen bond donor, HBD) 络合形成的新型共熔混合溶剂, 与传统有机溶剂、离子液体相比, DESs 具有低毒、易于合成、生物可降解等特点, 因此在众多领域广受关注^[14-17]。作为新型反应介质或催化剂, DESs 已被用于很多有机合成反应, 如 Fredel-Craft 烷基化反应^[18]、Diels-Alder 反应^[19]、Knoevenagel 缩合^[20] 和 Clauson-Kaas 反应^[21]。本研究拟以反应溶剂为突破点, 对罗丹宁衍生物的合成方法进行改进, 考察不同溶剂和催化剂对反应收率的影响, 并通过更换不同底物考察该方法的普适性, 以期实现溶剂和催化剂的循环利用。研究成果突出体现了低共熔溶剂在反应体系中的优势, 为合成高活性的新化合物提供更便捷的合成方法, 也为相关产业提供了颇具工业化潜力的合成路线。

* [收稿日期] 2025-04-02

[作者简介] 刘笑迎, 女, 吉林长春人, 宜春学院在读硕士研究生, 研究方向为罗丹宁衍生物合成。

** [通信作者] 李小港, 男, 山东安丘人, 宜春学院副教授, 研究方向为药物研发, 杂环化合物分子的设计合成及其药效探究, E-mail: lxg0518@jxycu.edu.cn.

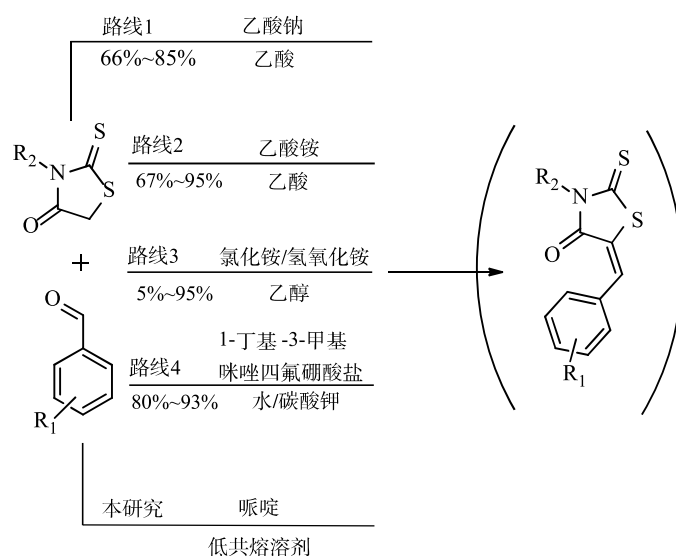


图 1 合成罗丹宁衍生物不同催化类型

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Bruker Avance III (400 MHz) 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); Agilent 6545 LC/Q-TOF 型高分辨质谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); Thermo Scientific Nicolet iS 50 FT-IR 型红外光谱仪 (KBr 压片) (美国赛默飞世尔科技公司); X-4 型熔点仪 (北京泰克仪器有限公司); PRCTUM224CN 型电子天平 (德国赛多利斯科学仪器有限公司)。

二甲基亚砜 (DMSO)、氯化胆碱、无水乙醇、乙酸乙酯、石油醚、二氯甲烷、苯甲醛、3-羟基苯甲醛、罗丹宁、3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮 (分析纯, 上海泰坦科技股份有限公司); 乙二醇 (分析纯, 江苏强盛功能化学股份有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 DES 的合成方法

在圆底烧瓶中加入一定量的氯化胆碱和乙二醇, 摩尔比为 1:2。两种原料在油浴中 80 °C 下, 磁力搅拌 2 h, 所制备的 DES 均为均相液体。

1.2.2 合成罗丹宁衍生物的一般方法

以化合物 (1) 为例, 于 25 mL 反应瓶中加入 3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮 0.16 g (1.0 mmol), DES (2.25 g), 反应在 40 °C 油浴中加热搅拌至原料溶解, 加入苯甲醛 0.11 g (1.0 mmol), 哌啶 10.2 μ L (0.1 mmol), 反应 8 h。薄层层析监测反应程度, 待反应结束后, 冷却至室温, 得到的粗品加水洗涤抽滤直至滤液无色, 滤饼经真空干燥后用柱色谱纯化 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 20:1, V/V)。所有化合物均由此法合成, 表征结果如下:

5-苯亚甲基-3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮 (1) $C_{12}H_{11}NOS_2$: 橙色固体, 收率为 99%, 熔点 154 ~ 156 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.82 (s, 1H); 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 7.61 ~ 7.48 (m, 3H); 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.7, 167.2, 133.5, 133.3, 131.4, 131.1, 130.0, 123.0, 12.4. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 013, 2 982, 2 934, 2 867, 1 707, 1 601, 1 575, 1 445. ESI-MS, m/z : 250.0359 [$M + H$] $^+$.

5-(4-氯苯亚甲基)-3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮 (2) $C_{12}H_{10}ClNOS_2$: 黄色固体, 收率为 73%, 熔点 157 ~ 159 °C. 1H NMR (Chloroform- d , 400 MHz), δ : 7.59 (s, 1H), 7.40 ~ 7.33 (m, 4H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (Chloroform- d , 101 MHz), δ : 192.6, 167.5, 136.9, 132.7, 131.8, 131.7, 131.3, 129.7, 128.7, 123.9, 39.89, 12.2. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 394, 2 968,

2 929, 1 703, 1 603, 1 581, 1 487, 1 380. ESI-MS, m/z : 306.279 3 $[M + Na]^+$.

3-乙基-5-(4-氟苯亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (3) $C_{12}H_{10}FNOS_2$: 橙色固体, 收率为 98%, 熔点 144 ~ 146 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.83 (s, 1H), 7.77 ~ 7.66 (m, 2H), 7.46 ~ 7.35 (m, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.5, 167.1, 164.9, 133.7, 133.6, 132.2, 130.2, 130.1, 122.7, 117.3, 117.1, 40.0, 12.4. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz), δ : -107.84. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 061, 2 954, 1 703, 1 596, 1 586, 1 510, 1 429. ESI-MS, m/z : 306.004 8 $[M + K]^+$.

4-[(3-乙基-4-氧代-2-硫代噻唑烷-5-亚基) 甲基] 苯甲腈 (4) $C_{13}H_{10}N_2OS_2$: 橙色固体, 收率为 90%, 熔点 203 ~ 205 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 8.05 ~ 7.96 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.3, 167.0, 137.8, 133.6, 131.4, 130.8, 126.7, 118.8, 112.8, 12.3. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 063, 3 016, 2 971, 2 876, 2 220, 1 703, 1 601, 1 502, 1 434. ESI-MS, m/z : 297.014 2 $[M + Na]^+$.

3-乙基-5-(4-甲基苯亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (5) $C_{13}H_{13}NOS_2$: 橙色固体, 收率为 88%, 熔点 121 ~ 123 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.6, 167.2, 141.9, 133.5, 131.2, 130.7, 130.6, 121.7, 39.9, 21.6, 12.4. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 027, 2 971, 2 932, 2 876, 1 707, 1 595, 1 507, 1 434. ESI-MS, m/z : 264.051 9 $[M + H]^+$.

3-乙基-5-(2-硝基亚苄基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (6) $C_{12}H_{10}N_2O_3S_2$: 棕色固体, 收率为 74%, 熔点 159 ~ 161 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 8.24 ~ 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 ~ 7.89 (m, 1H), 7.72 ~ 7.78 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.8, 166.4, 148.4, 135.2, 131.9, 129.9, 129.7, 129.2, 127.7, 126.1, 12.3. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 072, 3 033, 2 977, 1 709, 1 604, 1 523, 1 437. ESI-MS, m/z : 317.004 9 $[M + Na]^+$.

3-乙基-5-(4-甲氧基苯亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (7) $C_{13}H_{13}NO_2S_2$: 黄色固体, 收率为 83%, 熔点 140 ~ 142 °C. 1H NMR (Chloroform- d , 400 MHz), δ : 7.61 (s, 1H), 7.42 ~ 7.34 (m, 2H), 6.95 ~ 6.90 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (Chloroform- d , 101 MHz), δ : 193.1, 167.7, 161.7, 133.0, 132.7, 126.1, 120.2, 114.9, 55.6, 39.8, 12.3. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 007.2 982, 2 932, 2 836, 1 706, 1 586, 1 509, 1 457. ESI-MS, m/z : 280.047 1 $[M + H]^+$.

3-乙基-5-(3-羟基苯亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (8) $C_{12}H_{11}NO_2S_2$: 橙色固体, 收率为 94%, 熔点 186 ~ 189 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 9.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.95 ~ 6.88 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.7, 167.1, 158.6, 134.6, 133.6, 131.0, 122.7, 122.4, 118.9, 116.8, 39.9, 12.4. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 247, 2 979, 1 671, 1 600, 1 433, 1 450, 1 370. ESI-MS, m/z : 288.013 0 $[M + Na]^+$.

N-[4-(3-乙基-4-氧代-2-硫代噻唑烷-5-亚基) 甲基] 苯基] 乙酰胺 (9) $C_{14}H_{14}N_2O_2S_2$: 橙色固体, 收率为 82%, 熔点 237 ~ 240 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 10.31 (s, 1H), 7.80 ~ 7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.62 ~ 7.54 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.5, 169.4, 167.2, 142.3, 133.3, 132.4, 127.8, 120.4, 119.7, 39.9, 24.7, 12.4. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 319, 3 019, 2 977, 2 932, 1 704, 1 667, 1 594, 1 574, 1 523, 1 410. ESI-MS, m/z : 329.041 7 $[M + Na]^+$.

3-乙基-2-硫代-5-[4-(三氟甲氧基) 亚苄基] 噻唑烷-4-酮 (10) $C_{13}H_{10}F_3NO_2S_2$: 亮黄色固体, 收率为 76%, 熔点 113 ~ 115 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.85 (s, 1H), 7.82 ~ 7.74 (m, 2H), 7.58 ~ 7.50 (m, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ :

193.4, 167.1, 149.9, 133.1, 132.6, 131.5, 124.2, 122.1, 12.3. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz), δ : -56.7. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 013, 2 954, 1 703, 1 639, 1 598, 1 509, 1 434, 1 377. ESI-MS, m/z : 334.309 0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3-乙基-2-硫代-5-[4-(2, 4-二氟) 亚苄基] 噻唑烷-4-酮 (11) $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_2\text{NOS}_2$: 黄色固体, 收率为 95%, 熔点 116 ~ 118 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.68 (s, 1H), 7.61 (td, $J=8.7, 6.2$ Hz, 1H), 7.55 ~ 7.44 (m, 1H), 7.29 (td, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.3, 166.9, 162.9, 131.8, 131.8, 131.7, 125.3, 123.2, 123.2, 118.3, 113.8, 113.7, 113.6, 113.5, 105.9, 105.7, 105.4, 12.3. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz), δ : -103.6, -108.7. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 066, 2 949, 1 707, 1 605, 1 588, 1 495, 1 432. ESI-MS, m/z : 318.145 6 $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH}_2]^+$.

3-苄基-5-(4-氟亚苄基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (12) $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNOS}_2$: 黄色固体, 收率为 88%, 熔点 132 ~ 135 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.88 (s, 1H), 7.79 ~ 7.69 (m, 2H), 7.41 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 ~ 7.24 (m, 5H), 5.25 (s, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.8, 167.4, 165.0, 135.3, 133.8, 133.7, 132.9, 130.1, 129.0, 128.2, 128.1, 122.4, 117.3, 117.1, 47.6. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz), δ : -107.6. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 066, 3 035, 2 946, 1 702, 1 595, 1 584, 1 508, 1 432. ESI-MS, m/z : 330.042 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3-苄基-2-硫代-5-(4-(三氟甲氧基) 亚苄基) 噻唑烷-4-酮 (13) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$: 黄色固体, 收率为 90%, 熔点 137 ~ 140 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.90 (s, 1H), 7.84 ~ 7.77 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40 ~ 7.24 (m, 5H), 5.25 (s, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.7, 167.4, 150.0, 135.3, 133.2, 132.6, 132.2, 129.0, 128.2, 128.1, 123.9, 122.2, 47.7. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz), δ : -56.6. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 091, 3 072, 3 041, 1 777, 1 708, 1 597, 1 510, 1 426. ESI-MS, m/z : 413.268 6 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

3-苄基-5-(4-氯苄亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (14) $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNOS}_2$: 黄色固体, 收率为 86%, 熔点 155 ~ 158 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 7.87 (s, 1H), 7.72 ~ 7.59 (m, 4H), 7.39 ~ 7.24 (m, 5H), 5.25 (s, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 167.4, 136.2, 135.3, 132.8, 132.5, 132.3, 130.1, 129.0, 128.2, 128.1, 123.5, 47.6. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 069, 3 035 1 702, 1 659, 1 599, 1 583, 1 492, 1 418. ESI-MS, m/z : 367.995 6 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

N-[4-(3-苄基-4-氧代-2-硫代噻唑烷-5-亚基) 甲基] 苯基] 乙酰胺 (15) $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 橙色固体, 收率为 87%, 熔点 224 ~ 226 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 10.34 (s, 1H), 7.81 ~ 7.74 (m, 3H), 7.64 ~ 7.55 (m, 2H), 7.39 ~ 7.24 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.8, 169.4, 167.5, 142.5, 135.4, 133.9, 132.6, 129.0, 128.1, 128.1, 127.8, 120.1, 119.7, 47.5, 24.7. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 286, 3 069, 3 035, 1 702, 1 661, 1 578, 1 525, 1 411. ESI-MS, m/z : 391.057 9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

5-亚苄基-2-硫代噻唑烷-4-酮 (16) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NOS}_2$: 黄色固体, 收率为 80%, 熔点 207 ~ 209 $^{\circ}\text{C}$ (文献 [22] 204 ~ 206 $^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 13.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 ~ 7.58 (m, 2H), 7.58 ~ 7.48 (m, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 196.2, 169.9, 133.4, 132.1, 131.2, 130.9, 129.9, 126.0. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 153, 3 055, 2 848, 1 699, 1 651, 1 589, 1 493. ESI-MS, m/z : 240.987 9 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

2-(5-亚苄基-4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基) 乙酸 (17) $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2$: 黄色固体, 收率为 72%, 熔点 246 ~ 248 $^{\circ}\text{C}$ (文献 [23] 247 ~ 248 $^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 13.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 ~ 7.65 (m, 2H), 7.62 ~ 7.52 (m, 3H), 4.75 (s, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz), δ : 193.7, 167.7, 166.8, 134.4, 133.3, 131.7, 131.2, 130.0, 122.3, 45.5. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 176,

3 052, 2 993, 1 735, 1 686, 1 591, 1 571, 1 499. ESI-MS, m/z : 301.993 7 $[M + Na]^+$.

1.2.3 DES 和催化剂的循环利用

在反应瓶中加入 3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮 1.61 g (10.0 mmol), 苯甲醛 1.06 g (10.0 mmol), *L*-脯氨酸 0.23 g (2.0 mmol), DES 22.50 g, 在 40 °C 下, 反应 8.0 h, 产物用乙醇洗涤, 抽滤. 最后旋蒸出乙醇, 剩余溶剂和催化剂投入下一轮循环利用.

2 结果与讨论

如图 2 所示, 以苯甲醛和 3-乙基-2-硫代噻唑啉-4-酮为原料, 对反应条件进行了优化, 结果见表 1. 在 40 °C 时, 10 mol % 哌啶催化下反应 8.0 h, 使用不同溶剂反应的收率差异较大. 用水做溶剂, 收率 81%, 乙醇作溶剂收率为 70%, 乙二醇作为溶剂收率 88%, DES 为溶剂时, 几乎可以等量地生成产物, 收率为 99%.

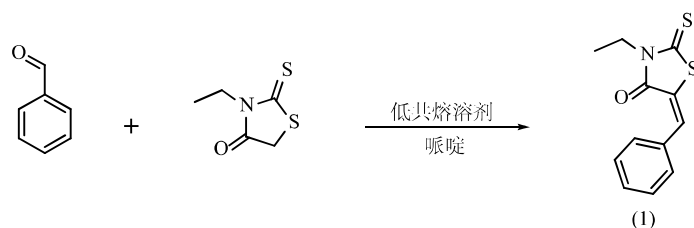


图 2 模型反应

催化剂在反应中起到了关键的作用, 当未加入催化剂时, 无产物生成, 且不同催化剂对该反应表现出不同的催化活性. 当无机碱作为催化剂时, 反应的活性较差, 收率不超过 80%, 若以有机碱为催化剂, 反应的活性较高, 收率 81% ~ 99%, 其中以哌啶的催化活性最高, *L*-脯氨酸次之. 考察催化剂用量对反应的影响. 在 40 °C 时, 催化剂用量为 10 mol % 时, 产品收率最高 (99%), 随着催化剂量的增加, 收率无明显变化 (98%), 而催化剂用量减少时, 收率明显降低 (59%).

表 1 反应条件优化

序号	温度/°C	溶剂	溶剂体积/mL	催化剂	催化剂用量/mol%	分离收率/%
1	40	水	2.5	哌啶	10	81
2	40	乙醇	2.5	哌啶	10	70
3	40	乙二醇	2.5	哌啶	10	88
4	40	低共熔溶剂	2.5	哌啶	10	99
5	40	低共熔溶剂	2.5	氢氧化钠	10	80
6	40	低共熔溶剂	2.5	氢氧化钾	10	76
7	40	低共熔溶剂	2.5	2-哌啶甲酸	10	88
8	40	低共熔溶剂	2.5	3-哌啶甲酸	10	81
9	40	低共熔溶剂	2.5	<i>L</i> -脯氨酸	10	91
10	40	低共熔溶剂	2.5	碳酸钾	10	68
11	40	低共熔溶剂	2.5		10	0
12	40	低共熔溶剂	2.5	哌啶	5	59
13	40	低共熔溶剂	2.5	哌啶	8	85
14	40	低共熔溶剂	2.5	哌啶	20	98

在最优的条件下, 对该方法的适用范围进行了研究, 模式反应如图 3, 实验结果列于表 2.

结果表明, 该反应体系具有良好的普适性. 无论是带有强吸电子基团 (如 F、CN), 还是供电子基团

(如 OH) 的芳醛, 都能以高于 90% 的收率获得目标产物, 而含有其他各类取代基的芳醛也能以大于 80% 的收率顺利反应. 但含有强吸电子性硝基 (NO_2) 的芳醛是个例外, 其收率降至 74%. 综上所述, 该方法对不同结构的芳醛均表现出良好的兼容性, 且收率与基团的电负性无直接关联.

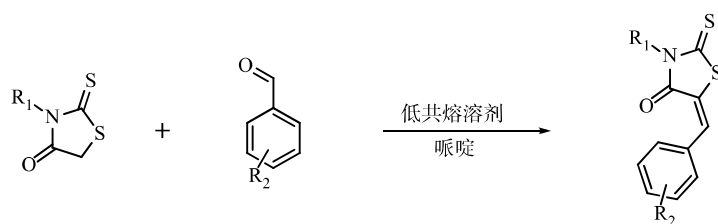


图 3 用于普适性考察的模型反应

表 2 Knoevenagel 反应普适性考察不同产物的分离收率

99%	73%	98%	90%	88%
74%	83%	94%	82%	76%
95%	88%	90%	86%	87%
80%	72%			

注: 条件为 1.0 mmol 罗丹宁, 1.0 mmol 苯甲醛, 10% mol 吡啶, 40 °C, 8.0 h.

为进一步探索反应体系的实用性, 研究了 DES 和催化剂的循环利用性能. 苯甲醛与罗丹宁在 DES 中, 经吡啶催化反应生成沉淀. 得益于其固态形式, 该沉淀可通过简单的过滤实现分离. 然而, 由于 DES 粘度较高, 在小剂量反应中过滤转移反应物后, 通常需要用乙醇冲洗, 再通过减压蒸馏除去乙醇, 回收 DES 和催化剂. 在使用吡啶作为催化剂时, 由于其沸点不高, 在减压蒸馏过程中容易损失, 导致后续循环实验中反应产率降低. 为解决该问题, 选用 *L*-脯氨酸代替吡啶, 由于其为固体, 在减压蒸馏时不容易流失 (模型反应如图 4). 如图 5 所示, DES 和 *L*-脯氨酸重复利用 9 次, 反应一直保持较高收率 (86% ~ 111%), 平均收率为

97%。需要说明的是, 部分循环中出现收率偏高或波动的现象, 主要源于少量产物会残留在 DES 中, 或溶解在用来洗涤产物的无水乙醇中。

3 结论与讨论

综上, 本文探索了一种在 DES (乙二醇和氯化胆碱) 中进行有机亚胺催化的芳醛和罗丹宁 Knoevenagel 缩合反应制备罗丹宁衍生物的方法。该方法反应条件温和、收率高, 且具有很好的普适性。通过简单的过滤可以实现溶剂 DES 和催化剂 *L*-脯氨酸的循环利用, 重复使用 9 次, 催化性能无明显下降, 这一特性不仅显著降低了合成成本, 还减少了废液排放, 高度契合当下绿色化学合成的环保理念。该方法为罗丹宁类化合物的规模化制备提供了便捷、高效的实用路径, 其稳定的反应性能和可循环的体系设计, 为相关化合物的后续结构修饰、性能研究奠定了坚实基础。基于该方法得到的罗丹宁衍生物可作为关键中间体参与其他高活性衍生化合物的合成。

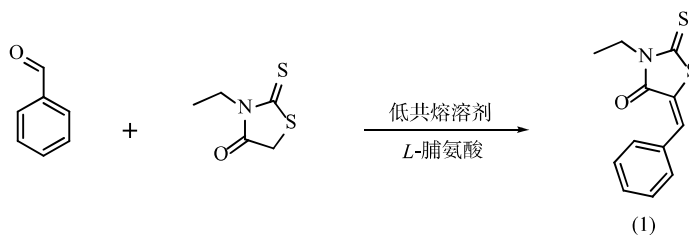
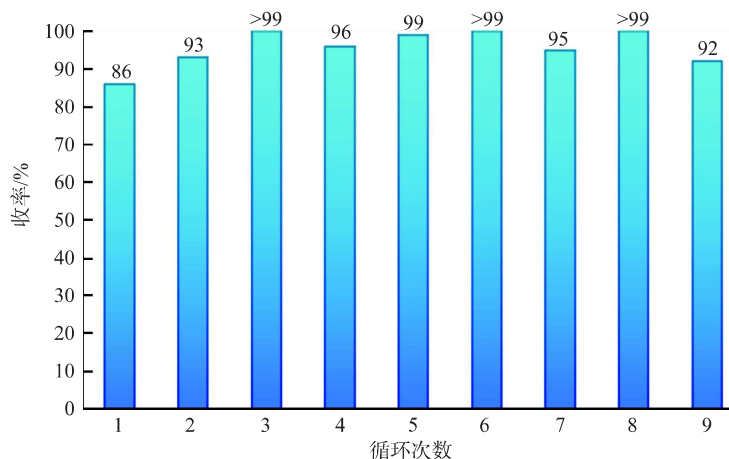


图4 低共熔溶剂中 *L*-脯氨酸催化的循环反应



注: 反应条件为 1.61 g (10.0 mmol) 罗丹宁, 1.06 g (10.0 mmol) 苯甲醛, 10 % mol *L*-脯氨酸, 40 °C, 8.0 h。

图5 循环反应收率

[参考文献]

- [1] ABUSETTA A, ALUMAIRI J, ALKAABI M Y, et al. Design, synthesis, in vitro antibacterial activity, and docking studies of new rhodanine derivatives [J]. Open Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 10 (1): 15-34.
- [2] IRVINE M W, PATRICK G L, KEWNEY J, et al. Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4 [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18 (6): 2032-2037.
- [3] ALI MUHAMMAD S, RAVI S, THANGAMANI A. Synthesis and evaluation of some novel N-substituted rhodanines for their anticancer activity [J]. Medicinal Chemistry Research, 2016, 25 (5): 994-1004.
- [4] DAYAM R, SANCHEZ T, CLEMENT O, et al. β -diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48 (1): 111-120.
- [5] RAMESH V, ANANDA RAO B, SHARMA P, et al. Synthesis and biological evaluation of new rhodanine analogues bearing 2-chloroquinoline and benzo [h] quinoline scaffolds as anticancer agents [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 83: 569-580.
- [6] MACCARI R, DEL CORSO A, GIGLIO M, et al. In vitro evaluation of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones active as aldose reductase inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21 (1): 200-203.
- [7] SUBBAIAH M, SEKAR R, PALANI E, et al. One-pot synthesis of metal free organic dyes containing different acceptor moieties for fabrication of dye-sensitized solar cells [J]. Tetrahedron Letters, 2013, 54 (24): 3132-3136.
- [8] MEYER T, OGERMANN D, PANKRATH A, et al. Phenothiazinyl rhodanylidene merocyanines for dye-sensitized solar cells [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2012, 77 (8): 3704-3715.
- [9] OPLETALOVA V, DOLEZEL J, KRALOVA K, et al. Synthesis and characterization of (Z)-5-arylmethylidene-rhodanines with photosynthesis-inhibiting properties [J]. Molecules, 2011, 16 (6): 5207-5227.
- [10] SING W T, LEE C L, YEO S L, et al. Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV

- NS3 protease inhibitor [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11 (2): 91-94.
- [11] GRANT E B, GUIADEEN D, BAUM E Z, et al. The synthesis and SAR of rhodanines as novel class C β -lactamase inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10 (19): 2179-2182.
- [12] CHAKRABARTI P M, CHAPMAN N B, CLARKE K. An improved synthesis of substituted benzo [b] thiophen-2-carboxylic acids and related acids [J]. *Tetrahedron*, 1969, 25 (14): 2781-2785.
- [13] 练习中, 李毅群, 周美云. 离子液体/水混合溶剂促进芳醛与罗丹宁的缩合反应 [J]. *有机化学*, 2006, 26 (9): 1272-1274.
- [14] JACOBSON B, LI S, DALY P, et al. Observation of cavitation dynamics in viscous deep eutectic solvents during power ultrasound sonication [J]. *Faraday Discussions*, 2024, 253: 458-477.
- [15] KAKALEJČIKOVÁ S, BAZEL' Y, VAN ANH LE T, et al. An innovative vortex-assisted liquid-liquid microextraction approach using deep eutectic solvent: application for the spectrofluorometric determination of rhodamine B in water, food and cosmetic samples [J]. *Molecules*, 2024, 29 (14): 3397.
- [16] ZHANG Q, PENG Y, XU Y, et al. Extraction, characterization, and in vitro biological activity of polyphenols from discarded young fig fruits based on deep eutectic solvents [J]. *Antioxidants*, 2024, 13 (9): 1084.
- [17] D'AMICO F, PAPUCCI C, FRANCHI D, et al. Pd-catalyzed miyaura borylation and telescopic borylation/suzuki-miyaura cross-coupling processes in deep-eutectic solvents [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2024, 89 (10): 6991-7003.
- [18] TEJA C, NAWAZ KHAN F R. Choline chloride-based deep eutectic systems in sequential friedländer reaction and palladium-catalyzed sp³ CH functionalization of methyl ketones [J]. *ACS Omega*, 2019, 4 (5): 8046-8055.
- [19] IMPERATO G, EIBLER E, NIEDERMAIER J, et al. Low-melting sugar-urea-salt mixtures as solvents for Diels-Alder reactions [J]. *Chemical Communications*, 2005 (9): 1170-1172.
- [20] LONČARIĆ M, SUŠJENKA M, MOLNAR M. An extensive study of coumarin synthesis via Knoevenagel condensation in choline chloride based deep eutectic solvents [J]. *Current Organic Synthesis*, 2020, 17 (2): 98-108.
- [21] WANG P, MA F P, ZHANG Z H. L- (+) -Tartaric acid and choline chloride based deep eutectic solvent: an efficient and reusable medium for synthesis of N-substituted pyrroles via Clauson-Kaas reaction [J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2014, 198: 259-262.
- [22] SUBHEDAR D D, SHAIKH M H, NAWALE L, et al. [Et₃NH] [HSO₄] catalyzed efficient synthesis of 5-arylidene-rhodanine conjugates and their antitubercular activity [J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2016, 42 (8): 6607-6626.
- [23] DOLEZEL J, HIRSOVA P, OPLETALOVA V, et al. Rhodanineacetic acid derivatives as potential drugs: preparation, hydrophobic properties and antifungal activity of (5-arylalkylidene-4-oxo-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-3-yl) acetic acids [J]. *Molecules*, 2009, 14 (10): 4197-4212.

Synthesis of Rhodanine Compounds by Knoevenagel in Deep Eutectic Solvents

LIU Xiaoying¹, LI Xiaogang¹, HE Xiaobing², LAN Song¹

(1. College of Pharmacy, Yichun University, Yichun, Jiangxi, China 336000;

2. Jiangxi Starry Pharmaceutical Co., Ltd., Yichun, Jiangxi, China 331200)

Abstract: Rhodanine compounds were synthesized by Knoevenagel condensation in deep eutectic solvents (DESs). This protocol provides a simple and environmentally benign route with excellent product yields of high reaction and good selectivity at 40 °C of mild conditions under the catalysis of organic amines such as piperidine or L-proline. A wide variation of groups such as F, Cl, CH₃, and CH₃CONH were tolerated in this procedure, affording 17 products in high yields (72% –99%), the structure of which were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS spectra. The catalytic system composed of DES and proline can be reused, with no significant decrease of 9 cyclic yields.

Key words: DES; Piperidine; Rhodanine; Knoevenagel reaction; catalytic system

(责任编辑: 陈伟超)