

查尔酮及氮杂查尔酮的机械法合成

王春山, 吴浩浩, 谭亚军, 张 泽*

(安徽工程大学 生物与化学工程学院, 安徽 芜湖 241000)

摘要:为了探寻合成查尔酮及氮杂查尔酮的高效环保新方法, 通过固相条件下的机械振荡技术, 以不同取代的苯甲醛与苯乙酮及 2-乙酰吡啶为原料, 以 NaOH 为催化剂, 在 30 Hz 的频率下振荡 40~80 min, 合成出一系列查尔酮及氮杂查尔酮, 产率为 86%~97%。产物通过熔点、红外、核磁共振氢谱等进行了表征。结果表明, 该方法具有较高的选择性和产率, 相比常规液相反应条件, 具有高效、绿色、经济等优点。

关键词:查尔酮; 氮杂查尔酮; 机械振荡; 绿色有机合成

中图分类号: 0626.32

文献标志码: A

文章编号: 1673-2340(2013)01-0040-05

Synthesis of Chalcone and Azachalcone Through Mechanical Vibration

WANG Chun-shan, WU Hao-hao, TAN Ya-jun, ZHANG Ze*

(School of Biological and Chemical Engineering, Anhui Polytechnic University, Wuhu 241000, China)

Abstract: Chalcone and azachalcone are widely applied in the field of pharmaceutical intermediate and organic synthesis. Therefore, it is of great importance to develop a novel, highly efficient and environment-friendly method for the synthesis of these compounds. Through a mechanical vibration method under solid phase condition, a series of chalcones and azachalcones are synthesized from various benzaldehydes with acetophenone and 2-acetyl pyridine, in which NaOH is used as the catalyst and a vibration frequency of 30 Hz is employed during 40–80 min. All the products are characterized by melting point, IR and HNMR analysis. The results indicate that this mechanical vibration process exhibits very high selectivity and yield. Compared with conventional reaction conditions in solution, the present method is highly efficient, green and economical.

Key words: chalcone; azachalcone; mechanical vibration; green organic synthesis

查尔酮学名二苯基丙烯酮, 是合成黄酮类化合物的重要中间体^[1], 其广泛存在于自然界中, 研究

发现查尔酮有抗菌、消炎、抗肿瘤、抗自由基氧化、抗病毒等多种药理活性^[2-6]。近年来, 还有文献报道

收稿日期: 2012-11-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(20902002, 21242013); 安徽省自然科学基金项目(10040606Q04)

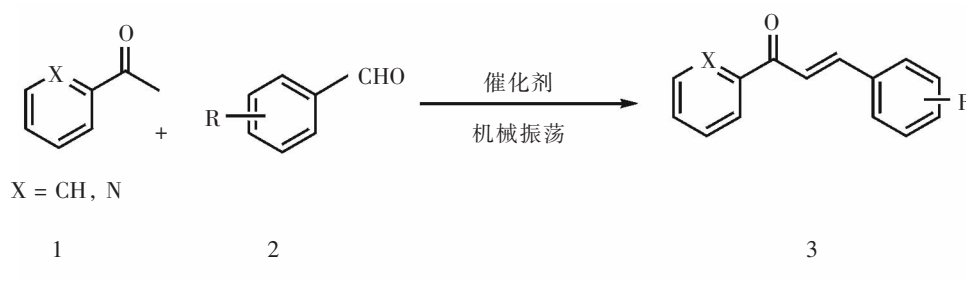
作者简介: 王春山(1987—), 男, 硕士研究生。

* 通信联系人: 张泽(1976—), 男, 副教授, 主要研究方向为有机与功能高分子合成, E-mail: zhangze@ustc.edu.cn

查尔酮的共轭效应使其电子流动性非常好, 且具有不对称的结构, 所以查尔酮是优越的有机非线性光学材料, 可以作为光储存、光计算、激光波长转换材料^[7]. 同时, 查尔酮化合物还可以作为聚合物的支链, 在液晶领域也有广泛的用途^[8]. 除此之外查尔酮还是一种重要的有机合成中间体, 可用于香料和药物等精细化学品的合成^[9].

机械化学的概念是 1919 年德国学者 Ostwald 首次提出来的^[10], 其运用机械力在无溶剂或者极少量溶剂参与下实现化学反应. 在机械力包括如剪

切、冲击、压缩、摩擦、拉伸、弯曲等一系列机械作用下, 物质会发生一些物理和化学的一系列变化^[11]. 与传统液相反应相比, 机械化学法促进下的有机反应具有环保、经济、高效、绿色、后处理简单等优点^[12]. 本研究在前人用液相法合成查尔酮的基础上, 尝试用机械振荡的方法, 以苯甲醛和苯乙酮、2-乙酰吡啶为原料合成出一系列查尔酮和氮杂查尔酮系列化合物(式 1); 并且研究了在机械条件下的最优合成条件, 包括最佳摩尔投料比、最佳碱催化剂、最佳振荡频率等.



式 1 机械化学法合成查尔酮与氮杂查尔酮

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

MM400 型机械振荡反应仪(德国莱驰有限公司), EQUINOX55 型傅立叶变换红外光谱仪(德国 Bruker 公司), Advance 300 及 400 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司), 数字显微熔点测定仪(北京福凯仪器有限公司), 手提式紫外分析仪(上海嘉鹏科技有限公司). 所用试剂均为分析纯, 产物的重结晶采用体积分数为 80%的乙醇水溶液.

1.2 实验方法

向机械反应左右两个罐中依次加入 2.0 mmol 芳香醛和 2.1 mmol 苯乙酮 (2.0 mmol 2-乙酰吡啶), 调节振荡频率为 30 Hz, 以 1.5 mmol(60 mg) 氢氧化钠为催化剂, 振荡反应时间具体见表 2. TLC 跟踪反应进程, 直到原料完全转化(TLC 检测). 反应结束后, 静置加水和乙酸乙酯充分溶解, 转移到分液漏斗中静置分液, 累积平行反应收集乙酸乙酯层, 旋转蒸干, 用体积分数为 80%的乙醇水溶液重结晶, 或者通过柱色谱分离提纯, 产品经 mp、IR、HNMR 等测试进行表征.

2 结果和讨论

2.1 碱和振荡频率的选择

以苯甲醛和苯乙酮为原料, 机械振荡反应生成无取代的查尔酮为例. 苯甲醛、苯乙酮、碱的投料摩尔比 1:1.05:1, 振荡时间 50 min. 我们选择 K_2CO_3 、NaOH、KOH、 $(CH_2CH_3)_3N$ 4 种碱, 10, 20, 30 Hz 3 种频率来探究碱和频率对本反应的影响, 结果见表 1.

表 1 不同的碱和频率对本反应的影响

序号	频率/Hz	碱	产率/%
1	10	K_2CO_3	无反应
2	20	K_2CO_3	无反应
3	30	K_2CO_3	极少量
4	10	NaOH	30
5	20	NaOH	78
6	30	NaOH	95
7	10	KOH	40
8	20	KOH	70
9	30	KOH	86
10	10	$(CH_2CH_3)_3N$	40
11	20	$(CH_2CH_3)_3N$	70
12	30	$(CH_2CH_3)_3N$	90

从表 1 可以看出,选择弱碱在机械振荡条件下催化效果很不好(序号 1~3);从实验 6, 9, 12 可以看出,强碱对此反应催化效果比较好.综合对比后不难发现:NaOH 的催化效果最好,不仅转化率最高,而且副产物生成也最少,故选定 NaOH 为本反应的催化剂.另外,从表 1 还可以看出,频率为 30 Hz(机械反应仪最大频率)时,本反应效果最好,故频率设定为 30 Hz.

此外,在实验中我们发现强碱对本反应催化效果很好,但有副产物生成.尝试减小碱的用量,探究能否不生成或尽量减少副产物.为此,在上面的条件下单独考察苯甲醛、苯乙酮、碱的投料摩尔比:1)1:1.05:0.5;2)1:1.05:0.75;3)1:1.05:1 三种情况,最后得到三者比例在 1:1.05:0.75 时转化率最高,副产物生成最少.苯甲醛与 2-乙酰吡啶的反应条件与上面相似,唯一不同的是苯甲醛、2-乙酰吡啶、碱的投料摩尔比为 1:1:0.75.

2.2 机械条件下不同取代查尔酮和氮杂查尔酮的合成

在前面最优的条件下,频率 30 Hz,投料摩尔比 1:1.05:0.75(合成查尔酮)、1:1:0.75(合成氮杂查尔酮),以 NaOH 为碱催化剂,以不同取代苯甲醛与苯乙酮、2-乙酰吡啶生成目标产物,结果见表 2.

表 2 不同取代查尔酮和氮杂查尔酮的机械法合成

产物 3	取代基 R	取代基 X	反应时间/min	产率/%
3a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH	45	96
3b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH	55	95
3c	4-NCC ₆ H ₄	CH	60	95
3d	3, 4-ClC ₆ H ₄	CH	60	96
3e	4-ClC ₆ H ₄	CH	65	86
3f	3, 4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	CH	80	88
3g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH	70	86
3h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH	65	92
3i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	N	40	97
3j	3-NO ₂ C ₆ H ₄	N	50	95
3k	4-NCC ₆ H ₄	N	50	95
3l	3, 4-ClC ₆ H ₄	N	55	96
3m	4-ClC ₆ H ₄	N	65	87
3n	3, 4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	N	70	89

结果表明,机械振荡条件下该反应相比于液相反应的时间大大缩短,产率也比较理想.此外还发现,取代基为吸电子基比给电子基的反应时间更短,这是因为吸电子基团使得醛基中的碳更容易受到亲核试剂的进攻,所以反应速率更高一点.总之,整个反应过程绿色,环保,高效,且无任何有毒溶剂参与,反应后只需萃取分液收集有机相并且蒸干,必要时用体积分数为 80% 的乙醇水溶液重结晶即可,所以后处理相对简单.

2.3 化合物表征

3a mp 165–166 °C(164–165 °C^[13]);IR (ν_{\max} /cm⁻¹): 1656vs(C=O), 1608, 1516vs, 1337vs (NO₂), 1446, 1288, 1219, 1105, 1015, 983, 845, 783, 746, 687; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, Me₄Si):8.75(m, 1 H), 8.29(m, 2 H), 8.19(m, 1 H), 7.88(m, 2 H), 7.67(m, 2 H), 7.39–7.50(m, 3 H).

3b mp 147–149 °C (143–145 °C^[14]);IR (ν_{\max} /cm⁻¹): 1664vs(C=O), 1609, 1529vs, 1351vs (NO₂), 1446, 1290, 1219, 1017, 779, 735; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si):7.20–8.20 (m, 11 H).

3c mp 157–158 °C (159–160 °C^[14]);IR (ν_{\max} /cm⁻¹): 2222s(CN), 1665vs (C=O), 1609, 1578, 1446, 1412, 1223, 1017, 988, 832, 779, 727, 697, 689, 650, 548; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si):7.50–8.13 (m, 11 H).

3d mp 115–117 °C (120 °C^[15]);IR (ν_{\max} /cm⁻¹): 1664vs (C=O), 1608, 1578, 1475, 1315, 1216, 1138, 1032, 1018, 998, 811, 772, 706, 686; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, Me₄Si):7.03–8.05 (m, 10 H).

3e mp 115–116 °C(114–117 °C^[14]);IR(ν_{\max} /cm⁻¹): 1658vs (C=O), 1603, 1591, 1488, 1446, 1403, 1334, 1313, 1217, 1092, 1013, 984, 823, 775, 688; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si):7.00–8.00 (m, 11 H).

3f mp 116–117 °C(118 °C^[16]);IR (ν_{\max} /cm⁻¹): 1659vs (C=O), 1606, 1590, 1575, 1503, 1490, 1450, 1370, 1310, 1254, 1217, 1019, 985, 920, 844, 778, 700; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 6.80–8.10(m, 10 H), 6.01 (s, 2 H).

3g mp 98–99 °C(97–98 °C^[13]); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657vs(C=O), 1598, 1568, 1512, 1446, 1333, 1306, 1288, 1220, 1208, 1178, 1033, 1016, 988, 817, 774, 687; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.00–8.00(m, 11 H), 4.12 (s, 3 H).

3h mp 73–74 °C(74–76 °C^[13]); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1665vs(C=O), 1600, 1571, 1520, 1451, 1382, 1333, 1304, 1294, 1218, 1182, 1174, 1035, 989, 820, 774, 672, 598; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, Me₄Si):6.80–8.10 (m, 10 H), 6.01 (s, 2 H).

3i mp 157–159 °C; IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1671vs(C=O), 1609, 1512vs, 1342vs (NO₂), 1320, 1218, 1107, 1021, 993, 849, 796, 751, 616; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, Me₄Si):8.79(d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 8.29(d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.23 (d, *J* = 8.0Hz, 1 H), 7.96(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.94(d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 7.89(d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.57(ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si):188.85, 153.54, 148.90, 148.59, 141.32, 141.01, 137.30, 129.26(2 C), 127.35, 124.84, 124.13(2 C), 123.14.

3j mp 182–183 °C; IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1674vs(C=O), 1616, 1584, 1535vs, 1342vs (NO₂), 1220, 1086, 1046, 1031, 997, 791, 746, 734, 657; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 8.78(ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1 H), 8.59(td, *J* = 1.8, 0.4 Hz, 1 H), 8.44(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 8.26(ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1 H), 8.21(dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H), 8.01(dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.94(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.91(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.54(ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1 H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 189.10, 153.80, 149.09, 148.87, 141.50, 137.24, 137.09, 134.50, 129.99, 127.36, 124.72, 123.89, 123.13, 122.95.

3k mp 129–132 °C; IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2223s(CN), 1674vs(C=O), 1608, 1582, 1412, 1334, 1318, 1217, 1026, 993, 835, 792, 745, 666; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 8.75(ddd, *J* = 4.7,

1.7, 0.9 Hz, 1 H), 8.39(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 8.20(dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.90(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.88(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2 H), 7.71(dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2 H), 7.52 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 189.04, 153.72, 148.98, 141.84, 139.52, 137.18, 132.61 (2 C), 129.02(2 C), 127.28, 124.20, 123.07, 118.48, 113.46.

3l mp 154–155 °C; IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1675vs(C=O), 1613, 1581, 1567, 1477, 1387, 1329, 1218, 1139, 1031, 996, 788, 744, 683; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 8.76(ddd, *J* = 4.8, 1.5, 0.9 Hz, 1 H), 8.29(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 8.19(d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.89(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.81(d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.80(d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.48–7.56(m, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 189.12, 153.94, 149.01, 141.80, 137.19, 135.35, 134.45, 133.33, 130.95, 130.19, 127.89, 127.22, 123.09, 122.62.

3m mp 102–103 °C; IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):3061, 1673vs (C=O), 1608, 1580, 1567, 1493, 1333, 1217, 1090, 1027, 827, 791; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si):8.75(ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 8.19(dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.89(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.88(d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 7.65(d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.49 (ddd, *J* = 7, 7, 4.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.39(d, *J* = 8.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃, Me₄Si):189.38, 154.19, 148.97, 143.27, 137.15, 136.53, 133.79, 130.04, 129.28, 127.08, 123.5, 121.49.

3n mp 155–156 °C; IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1663vs(C=O), 1595, 1580, 1370, 1322, 1262, 1248, 1031, 989, 934, 854, 787, 741; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 8.74(ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H), 8.19(dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 8.14(d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.87(td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.48(ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.28(d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.19

(dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 189.41, 154.49, 150.06, 148.90, 148.47, 144.73, 137.06, 129.85, 126.84, 125.70, 122.94, 119.08, 108.67, 107.19, 101.68

3 结论

通过机械振荡的方法合成出 14 种查尔酮化合物, 反应均在常温常压下进行, 反应过程没有溶剂参与, 反应时间相比液相反应大大缩短, 在 40~80 min 反应就基本结束, 并且产物有很好的产率, 整个反应过程高效、环保、绿色、经济, 符合绿色化学的理念. 因此, 该方法是用来合成这一类化合物的理想选择.

参考文献:

- [1] Liu Wanyi, Xu Qihai, Liang Yongmin, et al. Preparation of 1, 5-diketone derivatives containing ferrocenyl by michaereaction under solvent free condition[J]. *J Org Chem*, 2001, 637/638/639:719-722.
- [2] Zhang Meizhu, Liu Chunming, Pan Fengguang, et al. Protective effects of flavonoid extract from *Apocynum venetum* leaves against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(3):421-428.
- [3] 张昊, 黄可龙, 施树云. 微波辅助提取柃州卷柏中的总黄酮[J]. *中南药学*, 2008, 6(6):698-701.
- [4] Kim J M. Anti-platelet effects of flavonoids and flavonoid-glycosides from *Sophora japonica*[J]. *Arch Pharmres*, 2008, 31(7):886-890.
- [5] 冯卫生, 赵献敏, 王彦志, 等. 正交设计优选卷柏中总黄酮的提取工艺研究[J]. *中草药*, 2009(6):893-896.
- [6] 廖头根, 汪秋安, 方伟琴, 等. 新型查尔酮类化合物的合成及其生物活性研究[J]. *有机化学*, 2006, 26(5):685-689.
- [7] Martin C R. Structure, function and regulation of the chalcone synthesis[J]. *Int Rev Cytol*, 1993, 147:233-284.
- [8] 楼定忠, 朱坡, 刘泽贵. 蔡丁美酮合成路线图解[J]. *中国医药工业杂志*, 1996, 27(5):238-239.
- [9] 艾亨俭, 李文玉. 蔡普酮的又一合成法[J]. *中国医药工业杂志*, 1985, 16(11):509-510.
- [10] 杨华明, 邱冠周, 王淀佐. 超细粉碎机械化学的发展[J]. *金属矿山*, 2000(9):21-24.
- [11] 彭秧锡, 陈启元, 刘士军. 机械化学的研究发展现状与展望[J]. *材料科学与工艺*, 2009, 17(1):113-115.
- [12] 余训民. 固相有机合成及其在精细化工中的应用与前景[J]. *精细化工*, 2000, 17(7):424-427.
- [13] Irie K, Imazawa A, Watanabe K. Aldol condensations with Co(II)-polymer complex catalysts[J]. *Chem Lett*, 1979, 8(11):1401-1404.
- [14] Irie K, Watanabe K. Aldol condensations with metal (II) complex catalysts[J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1980, 53(5):1366-1371.
- [15] Rendy R, Zhang Y, McElrea A, et al. Superacid-catalyzed reactions of cinnamic acids and the role of superelectrophiles[J]. *J Org Chem*, 2004, 69(7):2340-2347.
- [16] Batovska D, Parushev S, Slavova A, et al. Study on the substituents' effects of a series of synthetic chalcones against the yeast *Candida albicans*[J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(1):87-92.

(责任编辑:张燕)