

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201707014

www.dxhx.pku.edu.cn

5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃的制备 ——介绍一个大学综合化学实验

王云侠*, 赵宇, 王兰英, 李剑利

西北大学化学与材料科学学院, 合成与天然功能分子化学教育部重点实验室, 西安 710127

摘要: 介绍了一个大学综合化学实验。该实验以对甲氧基苯酚和苯乙烯为原料, 六氟异丙醇为溶剂, 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌为氧化剂, 室温合成5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃, 并用IR、¹H NMR、¹³C NMR和HRMS对产物结构进行表征。本实验有益于激发学生的科研兴趣和探索精神, 训练学生的综合实验操作技能和分析能力, 培养学生的创新思维和科研能力。

关键词: 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃; 对甲氧基苯酚; 苯乙烯

中图分类号: G64; O6-3; O626

Preparation of 5-Methoxy-2-Phenyl-2,3-Dihydrobenzofuran: A Comprehensive College Chemistry Experiment

WANG Yunxia*, ZHAO Yu, WANG Lanying, LI Jianli

Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule Chemistry of Ministry of Education, College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, P. R. China.

Abstract: A new comprehensive college chemistry experiment was introduced. 5-Methoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran was prepared from 4-methoxyphenol and styrene by using 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol as the solvent and 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone as the oxidant at room temperature. The structure was identified by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. In the experiment, students' research interest and exploring spirit will be stimulated, the skill of comprehensive experiment operation and analysis will be improved, and furthermore, the innovative thinking and scientific research ability will be cultivated.

Key Words: 5-Methoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran; 4-Methoxy-phenol; Styrene

化学是一门实验学科, 实验教学在化学教学中占有举足轻重的作用。西北大学化学与材料科学学院的实验课程分为基础化学实验、综合化学实验和创新研究实验三个层次, 其中大三开设的综合化学实验是在基础化学实验的基础上开设的第二层次的实验课程, 重在对学生连接单元操作、设计实验和分析未知物等能力进行训练, 从而提高他们科学研究和创新能力。本文介绍的实验属于综合化学实验中由科研成果转化形成的大型实验项目, 课时在 16 学时左右, 供学生选做。该实验在文献查阅的基础上, 用对甲氧基苯酚和苯乙烯为原料合成 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃, 并对该产物进行分离提纯和结构表征。通过文献查阅, 激发了学生学习综合实验的兴趣和探索精神, 实验过

收稿: 2017-07-12; 录用: 2017-09-18; 网络发表: 2017-09-25

*通讯作者, Email: wyx27210@nwnu.edu.cn

基金资助: 西北大学质量与教学改革工程项目(JX14046); 陕西省科技计划项目(2017KW-066); 西安市科技计划项目; 西北大学合成与天然功能分子化学教育部重点实验室开放基金

程中引入了平行的溶剂实验、平行的氧化剂实验、平行的反应物实验、展开剂选择、洗脱剂选择、大型仪器的使用和结构表征等环节,将综合技能训练与实际科研相结合,提高了学生综合实验素质,培养了学生的创新思维和科研能力,达到了该综合化学实验的教学目标,为下一个环节的创新研究实验奠定了扎实的基础。

2,3-二氢苯并呋喃是许多重要生物活性化合物的核心骨架。例如含有该核心骨架的(+)-lithospermic acid 是潜在的抗 HIV 试剂, ϵ -viniferin 是抗氧化剂(图 1), 因此这类核心骨架的简洁高效构建具有非常重要的研究意义。

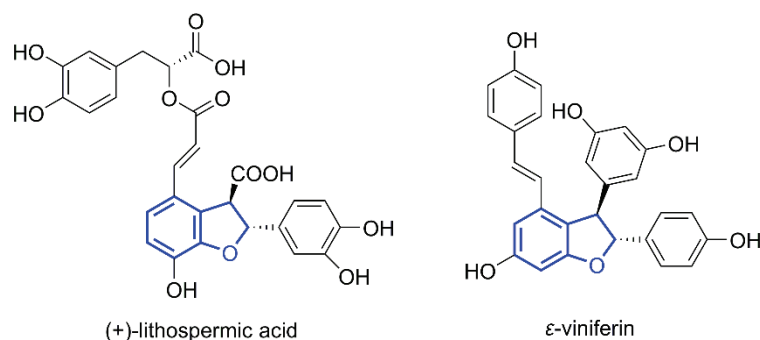


图 1 (+)-lithospermic acid 和 ϵ -viniferin 的结构

文献报道的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)参与、以苯酚与烯烃为原料制备 2,3-二氢苯并呋喃的方法中,有 DDQ 直接参与的该类反应^[1,2], 也有 Fe(III)催化 DDQ 参与的该类反应^[3,4]。本实验介绍一个 DDQ 直接参与室温下高效合成 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃的大型综合化学实验^[5]。

1 实验目的

- (1) 通过查阅文献, 了解二氢苯并呋喃类化合物的重要性以及合成现状。
- (2) 掌握本实验 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃的制备方法。
- (3) 掌握薄层色谱监测反应与柱色谱分离反应的操作以及其中展开剂、洗脱剂的选择。
- (4) 掌握红外光谱仪、核磁共振仪和高分辨质谱仪等仪器的基本操作和相应的谱图分析。

2 实验方案

对甲氧基苯酚和苯乙烯在六氟异丙醇(HFIP)溶液中, DDQ 作为氧化剂, 室温反应制备 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃(图 2)。

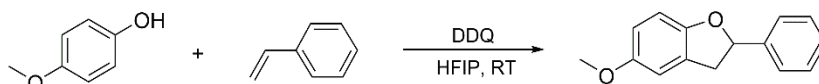


图 2 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃的合成路线

3 仪器和试剂

仪器: 磁力搅拌器, 圆底烧瓶, 色谱柱, 薄层板, 旋转蒸发仪, 紫外灯(254 nm), 阿贝折光仪, 红外(IR)光谱仪(型号: EQUINOX-55, KBr 压片法), 核磁共振(NMR)仪(型号: BRUKER-400 MHz, TMS 内标), 电喷雾四级杆串联飞行时间质谱(HRMS)仪(micrOTOF Q-II)。

试剂: 对甲氧基苯酚(98%, 安耐吉), 苯乙烯(> 99% TCI), DDQ (98%+, Ark pharm, Inc.), HFIP (98%, 安耐吉), GF254 硅胶(10–25 μm , 烟台新诺化工有限公司), 200–300 目柱层析硅胶, 乙酸乙酯, 石油醚。

4 实验步骤

将 0.15 mmol (18.60 mg) 对甲氧基苯酚和 0.30 mmol 苯乙烯(31.24 mg, 35 μL) 溶于 1.5 mL HFIP 中并搅拌均匀, 再将 0.18 mmol DDQ (40.86 mg) 缓慢加入反应体系中, 室温搅拌, 薄层色谱(展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚}) = 1:10$) 监测反应(紫外灯(254 nm)显色), 反应完成后(30 min 左右), 柱色谱分离(洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚}) = 1:50$), 旋转蒸发仪蒸除溶剂得到目标化合物。最后用 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 对产物结构进行表征。

5 结果与讨论

5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃, 黄色油状液体, n_{D}^{25} : 1.5932, 产量: 29.8 mg, 产率: 88%。

IR (cm^{-1}): 3031, 2939, 2832, 1487, 1433, 1364, 1273, 1230, 1202, 1136, 1031, 975, 922, 847, 807, 758, 698。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.30 (m, 5H), 6.83–6.76 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.75 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 15.7, 9.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 153.78, 142.0, 128.7, 128.0, 127.5, 125.8, 113.0, 111.2, 109.2, 84.2, 56.1, 38.9。

HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 即 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaO}_2^+$, 计算值为 249.0886, 实测值为 249.0888。

6 实验组织运行的建议

(1) 该大型综合化学实验为选做实验项目, 我们在实施时要求学生单人独立完成实验。学生先查阅文献了解二氢苯并呋喃类化合物的重要性以及其合成背景, 并在实验前和实验教师讨论确定具体的实验方案和其中可能的难点。

(2) 文献查阅通过后, 学生集中两天时间(大约 16 课时)完成实验。首先制备并活化薄层色谱板, 合成并分离纯化 5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃。在实验过程中, 溶剂除了 HFIP, 学生可以选用乙腈、甲苯和三氟乙醇(TFE)等溶剂或不同比例的混合溶剂做平行实验, 研究溶剂对反应的影响; 氧化剂除了 DDQ, 也可以选用双氧水、叔丁基过氧化氢(TBHP)和过硫酸钾($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$)等做平行实验, 研究氧化剂对该反应的影响; 反应物除了对甲氧基苯酚和苯乙烯, 也可以选择其他苯酚和苯乙烯衍生物作为反应物做平行实验, 研究不同反应物对该反应的影响。通过以上实验研究该实验的最优反应条件, 并对不同反应物的反应结果进行讨论分析, 探索该反应的特点(约 8 个课时)。合成实验完成后, 让学生自主选择分离纯化方式, 并根据预测产物结构特点自主选择合适的表征方式, 例如测定产物的折光率、IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 等, 接着通过分析谱图数据, 推测化合物的结构, 也可以与文献报道的该化合物的已知图谱进行比较, 确定产物结构, 并完成实验报告(约 8 个课时)。根据实验教学条件和实验课时, 也可以选取本实验部分内容开设一个基础实验。

(3) 本实验用量也可以扩大到 2 倍或者 4 倍, 产率均在 80% 以上。

(4) 实验过程中, 我们给定学生的溶剂为乙酸乙酯和石油醚, 但要求学生自己选择合适比例的混合溶剂作为薄层监测的展开剂(乙酸乙酯和石油醚的体积比 1:10 较为合适), 并在此基础上确定合适的柱色谱洗脱剂(乙酸乙酯和石油醚的体积比 1:50 较为合适)。通过这样一个过程, 培养学生的综合化学实验能力。

(5) 本实验中薄层色谱可以用紫外灯(254 nm)显色, 也可以用磷钼酸显色。也可以拓展要求学生

了解常用显色方法的特点以及应用范围,为以后实际科研工作中显色剂的选择做好铺垫。

(6) 产物结构表征部分建议要求学生了解自己所选用的仪器,例如红外、核磁和高分辨质谱等的测试原理和基本操作,并在教师指导下进行操作,最后独立完成谱图分析和结构确定。

(7) 该实验中没有使用催化剂,反应条件温和地快速实现了目标化合物的制备,实验结束后要求学生将本实验条件与 DDQ 直接参与以及 Fe(III)催化 DDQ 参与的该类反应的实验条件进行比较,并对各自反应的关键因素进行分析。教师也可以拓展性地布置一些思考题,让学生思考实验中关键的地方在哪里(溶剂用的 HFIP),溶剂可能的作用是什么(稳定反应的中间体,降低底物的氧化电位^[6-9])等,从而提高学生的科研思维能力。

7 结语

本大型综合化学实验通过文献查阅、5-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃的合成以及其分离纯化和表征三个环节,激发了学生的科研兴趣,强化了学生的综合实验能力,提高了学生的科研能力,达到了大型综合实验项目对学生的培养目标,也为大三学生后面的学习或工作打下了坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] 崔娜, 赵宇, 王云侠. 有机化学, **2017**, 37, 20.
- [2] Alvey, L.; Prado, S.; Huteau, V.; Saint-Joanis, B.; Michel, S.; Koch, M.; Cole, S. T.; Tillequin, F.; Janin, Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8264.
- [3] Huang, Z.; Jin, L.; Feng, Y.; Peng, P.; Yi, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7151.
- [4] Kshirsagar, U. A.; Regev, C.; Parnes, R.; Pappo, D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3174.
- [5] Wang, Y. X.; Cui, N.; Zhao, Y. *Synlett.* **2017**, 28 (19), 2619.
- [6] Gaster, E.; Vainer, Y.; Regev, A.; Narute, S.; Sudheendran, K.; Werbeloff, A.; Shalit, H.; Pappo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4198.
- [7] Elsler, B.; Wiebe, A.; Schollmeyer, D.; Dybala, K. M.; Franke, R.; Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12321.
- [8] Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5775.
- [9] Libman, A.; Shalit, H.; Vainer, Y.; Narute, S.; Kozuch, S.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11453.