

深蓝色荧光苯并呋喃并吲哚的绿色合成

虞喜翔, 叶栩彤, 邓睿, 龚跃法, 钟芳锐*

华中科技大学化学与化工学院, 生物无机化学与药物湖北省重点实验室, 生物医用与防护材料湖北省工程研究中心, 武汉 430074

摘要: 将酚与吲哚的催化有氧氧化[3+2]环化反应绿色构建深蓝色荧光苯并呋喃并吲哚的科研成果转化为本科教学实验, 涉及路易斯酸催化、亲电取代反应、共轭加成等有机化学基础理论, 包含薄层色谱、柱层析纯化、紫外-可见吸收/荧光光谱测定、核磁共振波谱分析等实验技能, 融入安全、可持续化学理念等课程思政元素, 综合训练学生的科学思维、探究思维和解决复杂合成问题的综合能力。

关键词: 苯并呋喃并吲哚; 有氧氧化; [3+2]环加成; 荧光材料

中图分类号: G64; O6

Green Synthesis of Deep Blue Fluorescent Benzofuroindole

Xixiang Yu, Xutong Ye, Rui Deng, Yuefa Gong, Fangrui Zhong *

Hubei Key Laboratory of Bioinorganic Chemistry & Materia Medica, Hubei Engineering Research Center for Biomaterials and Medical Protective Materials, School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

Abstract: We present a new undergraduate teaching experiment inspired by recent scientific advances toward the sustainable synthesis of deep blue fluorescent benzofuroindoles via the catalytic aerobic oxidation [3+2] cyclization of phenol and indole. The experiment teaches basic theoretical knowledge of organic chemistry, such as Lewis acid catalysis, electrophilic substitution, conjugate addition, and practical skills, including thin layer chromatography, column chromatography purification, UV-Vis absorption/fluorescence spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectroscopy. It integrates the ideological elements of green chemistry, environmental protection, safety, and sustainable chemistry, among others, and provides comprehensive training in scientific thinking, scientific inquiry, and complex problem solving in synthetic chemistry.

Key Words: Benzofuroindole; Aerobic oxidation; [3+2] cyclization; Fluorescence material

1 引言

氧化反应是有机化学的基本反应之一, 在有机合成中具有十分重要的意义^[1]。其中, 醌的制备及其共轭加成反应是有机化学的重要教学内容。苯并呋喃并吲哚因其独特的富电子延展共轭芳香结构和优秀的深蓝色荧光发光性质被用于设计新型有机发光二极管(OLED)材料, 已经有诸多文献和专利报道(图1a)^[2,3], 具有广阔的应用前景。然而, 目前这类分子的合成十分复杂, 制备成本高昂, 存在步骤长、试剂昂贵、反应条件苛刻等局限^[4,5]。发展绿色简洁的合成方法快速制备苯并呋喃并吲哚

收稿: 2022-07-30; 录用: 2022-09-22; 网络发表: 2022-10-10

*通讯作者, Email: chemzfr@hust.edu.cn

基金资助: 华中科技大学2022年教学研究项目(2022097, 2022021)

具有重要的意义。2021年,本课题组从易得廉价的吲哚与二酚类原料出发,发展了一种高效制备苯并呋喃并吲哚类的绿色合成新方法,研究成果发表在*Green Chemistry* (图1b)^[6],有助于推动苯并呋喃并吲哚在光电材料等领域的应用研究。本文以上述科研成果为基础,通过改进实验方案,缩短反应时间,将其转化为适用于本科教学的有机合成综合实验,加深学生对酸催化、亲电取代、共轭加成等有机化学基础理论知识的理解,提高其薄层色谱、柱层析纯化、紫外-可见吸收/荧光光谱测定等实验操作技能,拓展核磁共振波谱解析等科研能力,提升本科实验教学的前沿性和学术性,综合训练学生的科学思维和探究思维,此外还融入安全、可持续化学理念等思政元素,提升学生的综合化学素养。

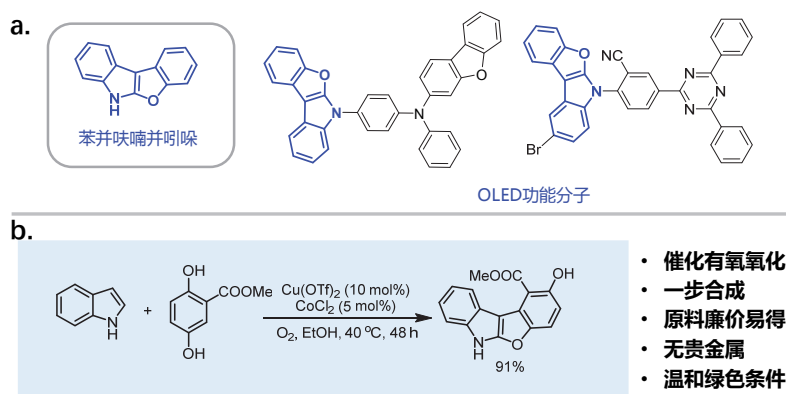


图1 苯并呋喃并吲哚功能分子骨架及双金属催化有氧化[3+2]环化反应合成方法^[6]

mol%为摩尔百分比

2 实验部分

2.1 反应原理

本实验以对苯二酚酸**A**和吲哚为原料,在 $\text{CoCl}_2/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 的双金属催化下通过有氧化[3+2]环化反应构建苯并呋喃并吲哚芳香体系。机理如图2所示,对苯二酚在 Co^{2+} 和 Cu^{2+} 的双金属催化下生成高亲电性对苯醌**B**,后在 Cu^{2+} 的Lewis酸催化下与吲哚**C**发生共轭加成得到二酚中间体**D**,后再次催化有氧化生成对苯醌**E**,经Lewis催化分子内1,6-共轭加成反应和乙醇促进的分子内质子转移,最终得到芳构化的苯并呋喃并吲哚**G**。

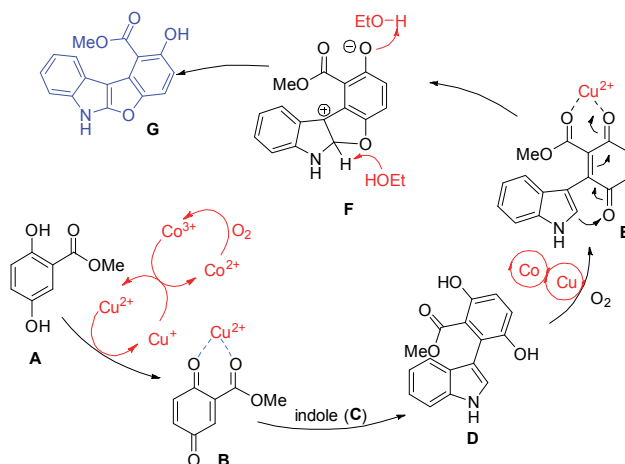


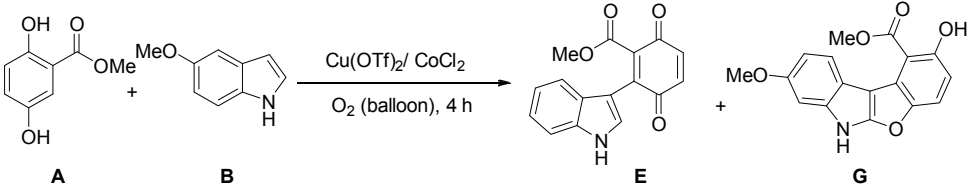
图2 双金属催化吲哚与对苯酚的氧化[3+2]反应机理

2.2 实验方案优化

原实验方案中,反应时间需要48 h,难以满足本科教学需求。本文对反应条件进行了改进,以期缩短反应时长至合理范围。根据论文中的标准实验条件,当以未取代的吲哚为原料时,我们在反应24 h后观察到两个原料都已经消失,但中间体E仍有剩余。我们推测从E至F的1,6加成可能是制约反应速率的关键步骤。因此,我们提出了实验方案优化的三个具体思路:(1) 通过在吲哚的5位引入供电子甲氧基,提高吲哚的亲核性,加快从E到F的分子内1,6-共轭加成步骤;(2) 提高反应温度;(3) 由于反应所用的CoCl₂和Cu(OTf)₂都是十分廉价易得的催化剂,提高催化剂用量有望显著缩短反应时间。

条件优化过程中,反应时间固定为4 h,通过探究不同溶剂、催化剂用量和比例、温度等反应参数。最终得到最优条件如表1序号7所示,即在以乙醇作为溶剂,10 mol%的二氯化钴和20 mol%的三氟甲磺酸铜为催化剂,反应温度50 °C的条件下,4 h后分离纯化得到产物苯并呋喃并吲哚的收率为84%。

表1 实验条件优化及结果



序号 ^a	溶剂	催化剂及用量 (CoCl ₂ + Cu(OTf) ₂)	温度/°C	E ^{产率} / % ^b	产物G收率/ % ^b
1	CH ₂ Cl ₂	10 mol% + 10 mol%	r.t.	15	0
2	CH ₃ CN	10 mol% + 10 mol%	r.t.	10	0
3	EtOH	10 mol% + 10 mol%	r.t.	52	14
4	EtOH	5 mol% + 10 mol%	r.t.	63	19
5	EtOH	10 mol% + 20 mol%	r.t.	54	29
6	EtOH	10 mol% + 20 mol%	40	22	65
7	EtOH	10 mol% + 20 mol%	50	0	84
8	EtOH	10 mol% + 20 mol%	60	0	70

^a对苯二酚A和5-甲氧基吲哚B的投料比为1:1, 溶剂4 mL; ^b分离产率

2.3 试剂及仪器

2.3.1 实验试剂

5-甲氧基吲哚、2,5-二羟基苯甲酸甲酯、三氟甲磺酸铜、六氟磷酸四乙氧铜、氯化钴、2,5-二羟基对苯二甲酸、无水硫酸镁、氘代氯仿(98% D) (以上试剂为分析纯, 购自萨恩化学、安耐吉等试剂公司); 石油醚(60–90 °C)、乙酸乙酯(以上溶剂分析纯, 购自武汉欣申试化工); 氧气(99.9%, 购自武汉华尔文); 柱层析硅胶(300–400目, 购自青岛海洋化工); 硅藻土(购自生工生物)。

2.3.2 实验仪器

核磁共振仪Bruker AV400 (德国布鲁克)、真空油泵(临海谭氏)、79-3型恒温磁力搅拌器(上海司乐)、紫外-分光光度计UV-2600型(日本岛津)、旋转蒸发仪RE-52A (上海亚荣)、荧光光谱仪RF-5301PC (日本岛津)。分析天平(赛多利斯)、电磁搅拌器、旋转蒸发仪、真空系统、圆底烧瓶、分液漏斗、锥形瓶、磁子、注射器、翻口塞、针头等。

2.4 表征方法

(1) 紫外-可见吸收光谱: 以二氯甲烷纯溶剂为空白样品, 进行基线校正。将样品溶解于二氯甲烷中, 配成浓度为 $2 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 振荡混匀, 移入1.0 cm比色皿, 放到比色槽中。波长范围250–450 nm, 扫描间隔1 nm, 以二氯甲烷纯溶剂做参比溶液, 进行扫描, 室温下测定, 得到其紫外吸收光谱曲线。

(2) 荧光光谱测定: 将样品溶解于二氯甲烷中, 配成浓度为 $2 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 振荡混匀, 移入1.0 cm比色皿, 放到比色槽中。以373 nm作为激发波长照射样品, 于350–650 nm波长范围内进行扫描, 得到其荧光发射光谱曲线。

(3) 核磁共振氢谱(^1H NMR): 将10.0 mg样品溶于0.5 mL氘代二甲亚砜(DMSO- d_6)中, 转移到核磁管中充分摇匀, 室温下测定。

2.5 实验步骤

1) 药品的称取: 用分析天平准确称取2-羧酸甲酯对苯酚(0.2 mmol, 33.6 mg)、5-甲氧基吡啶(0.2 mmol, 29.4 mg)、 CoCl_2 (10 mol%, 2.6 mg)和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20 mol%, 14.6 mg), 将样品加入25 mL的带搅拌磁子的圆底烧瓶中, 用橡胶塞封口备用。

2) 反应前处理: 取一个气球, 充入氧气, 接上注射器针头备用。反应圆底烧瓶用抽气泵抽真空后再充入 O_2 , “三抽三放”使瓶内气体被完全交换为氧气。然后使用注射器转移5 mL无水乙醇于反应瓶内, 此时反应瓶中液体迅速由无色变为深紫红色。最后将瓶内气氛与氧气球通过针头连通。

3) 反应: 安装反应装置, 将水浴锅置于磁力加热搅拌器上, 将烧瓶置于水浴锅中, 50°C 条件下搅拌反应, 并用薄层色谱(TLC)监测反应进度, 反应约4 h后反应完成。在反应过程中观察到反应液由深紫红色逐渐变为深棕黑色。

4) 反应后处理: 用砂芯漏斗装少量硅藻土压实, 将冷却后的反应液倒入砂芯漏斗中, 抽滤并用乙醇洗涤滤饼。收集滤液装于圆底瓶中, 置于旋转蒸发仪上除去有机溶剂得到粗产品, 用少量二氯甲烷溶解粗产品, 使用柱层析法进行分离提纯。在层析柱中装入脱脂棉与少量无水硫酸钠(高度约为0.5 cm), 用洗耳球轻轻敲打层析柱, 使其填充均匀, 接着加入适量柱层析硅胶(高度约为10–12 cm), 用泵抽实, 柱装填好后进行湿法上样, 再加入约1 cm高的无水硫酸钠。用石油醚润湿柱身, 待硅胶润湿后, 用混合溶剂($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 20 : 1 - 5 : 1$)梯度洗脱, 适度加压, 控制流速。用TLC法监测洗脱过程(展开剂 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 3 : 1$), 收集产物纯品溶液, 经旋转蒸发仪浓缩得到52.2 mg产物, 产率为84%, 其为淡黄色固体, TCL在紫外灯下为蓝色荧光点。

5) 产物的纯度测定与结构表征: 取出部分干燥的产物样品(10.0 mg), 溶解于0.5 mL氘代DMSO中, 转移至核磁管内, 利用核磁共振仪测定氢谱、碳谱, 确定产物的纯度和结构。

6) 测定紫外和荧光光谱。

7) 对图谱进行归属分析, 并结合其他实验数据进一步理解产物结构与性质。

3 结果与讨论

3.1 产物表征

3.1.1 产物的氢谱与碳谱

化合物的氢谱谱图如图3所示, 化学位移、耦合裂峰等数据如下: ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

由此可以判断, 所得产物与所发表论文的氢谱数据一致^[6], 表明结构是正确的。

3.1.2 产物的紫外与荧光光谱

图4所示为产物苯并呋喃并吡啶在二氯甲烷中的荧光光谱图, 其浓度为 $2 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。如图可知, 苯并呋喃并吡啶的最大紫外吸收峰为373 nm, 此吸收峰波长意味着这种物质所需的激发能量较

低, 在低电压下的电致发光有应用前景。以373 nm的光激发得到荧光光谱如蓝色线所示, 最大荧光峰波长为427 nm。

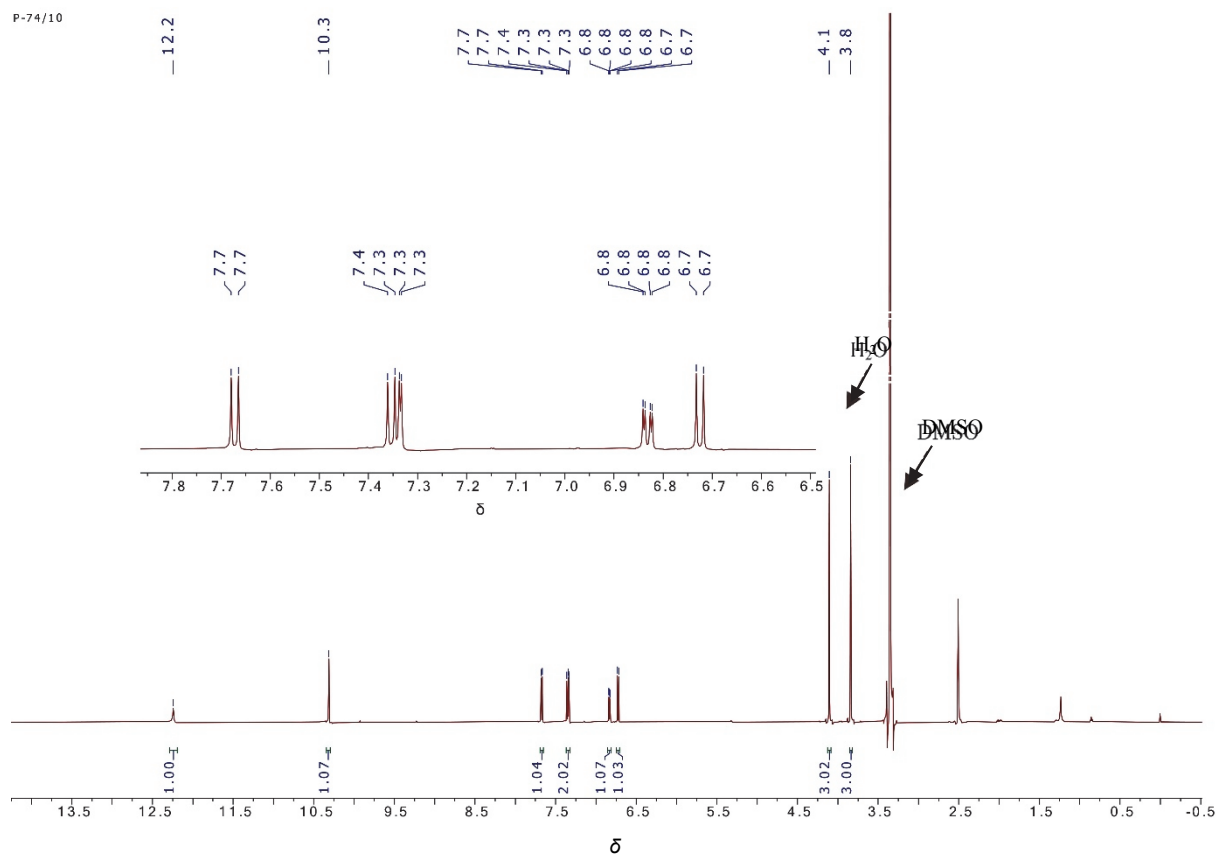


图3 产物G的 ^1H NMR谱图

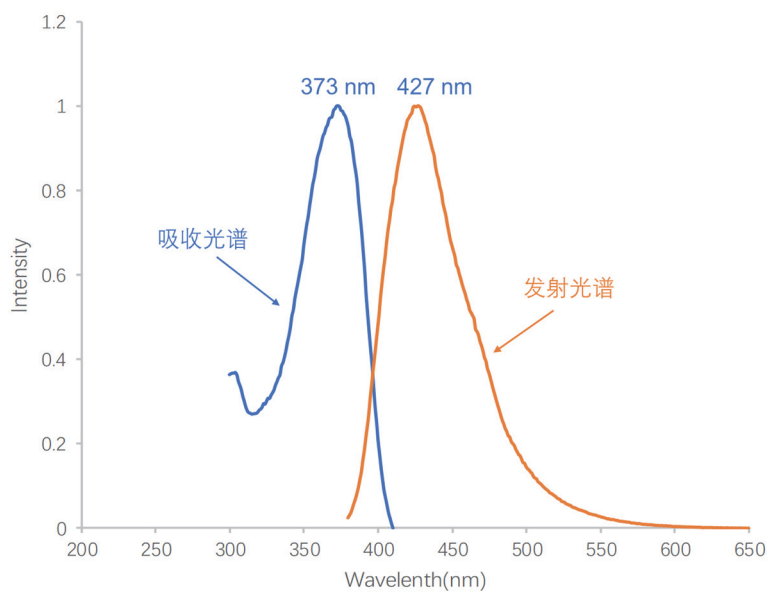


图4 产物G的紫外与荧光光谱

3.1.3 CIE坐标

通过产物苯并呋喃并吡啶在二氯甲烷中的荧光发射光谱数据得到CIE坐标(图5)。根据国际色彩定量CIE表色系统,产物苯并呋喃并吡啶的光致荧光CIE坐标为($x = 0.156, y = 0.059$),其中的 y 值约为0.07,符合美国电视委员会(US National Television Systems Committee, NTSC)规定的深蓝光材料CIE坐标 $y < 0.08$ 的标准,该CIE坐标数据说明产物具备成为深蓝光材料的潜力^[7]。

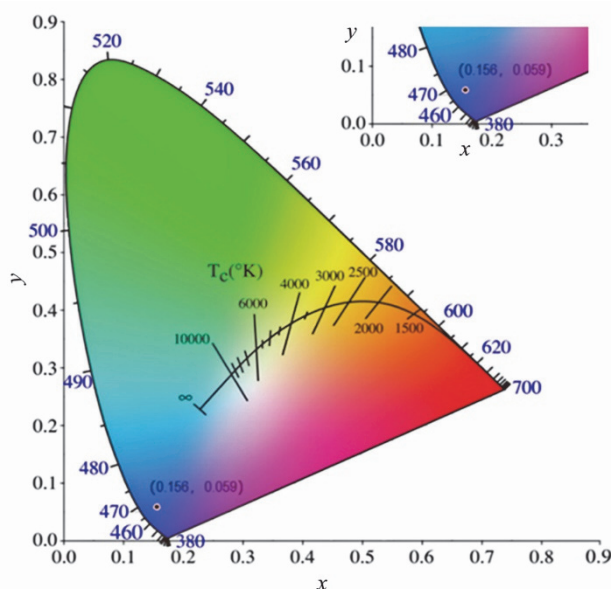


图5 产物G在二氯甲烷中的CIE色坐标

3.1.4 实验探讨

通过对实验反应机理的理解,本实验主要反应步骤包括铜催化的氧化反应和吡啶的亲核反应。(1) 对于铜催化的氧化反应,其终端氧化剂为 O_2 ,而氧气在乙醇中的溶解度一般随温度升高而降低,同时其溶解是依靠扩散溶解实现的,因此可能会降低铜催化的效率。我们考虑也许可以通过氧气鼓泡法来促进气体 O_2 与溶液中催化离子的作用,从而加快铜催化的氧化循环而提高反应速率。此外,该反应使用纯 O_2 进行反应,可能就是为了弥补空气中 O_2 含量不足而导致反应速率过低,因此,采用空气鼓泡法来替代目前纯 O_2 的反应条件也可能达到与标准反应条件类似的结果。(2) 对于吡啶的亲核反应, $Cu(OTf)_2$ 起了Lewis酸的活化作用。对于羰基的活化,除了Lewis酸外,质子酸也可以实现同样的作用,因此,我们考虑也可以添加催化量的对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸等强质子酸来催化反应,进一步提高反应效率,甚至降低 $Cu(OTf)_2$ 的用量。综合上述讨论,我们在教学中可以设置探索性试验,分组进行不同条件的实验,让同学们将反应机理与实验结合起来,加强对基础知识的理解,强化理论与实践的联系。

此外,本实验的讨论部分引导学生主动学习国际通行的绿色化学评价原则。例如,从国际学术界和工业界通行的绿色化学十二原则出发^[8],计算原子经济性、原子效率、生态可放大性等可持续合成化学指标^[9],与文献合成方法相对比,探讨本实验所设计的相关绿色化学原则和需要进一步改进的方面。

4 结语

本文以柔性OLED有机发光材料的研究前沿热点为背景,通过将前沿学术成果转化为本科教学基础实验,开发了“深蓝色荧光苯并呋喃并吡啶的绿色合成”实验,所用试剂廉价易得,环境友好,

药品与实验操作安全性高。在教学安排上,教师可以充分利用反应等待时间拓展介绍实验的前沿学术背景、样品表征样品制备、波谱解析和绿色化学思政教育等内容,也可以引导学生思考和进一步改进实验方案,以进一步缩短反应时长。本实验对于拓宽学生的科学思维与视野,激发学生科研兴趣,培养学生的实验综合能力具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017.
- [2] Cai, X.; Su, S. J. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 28, 1802558.
- [3] Najare, M. S.; Patil, M. K.; Nadaf, A. A.; Mantur, S.; Gaonkar, S.; Inamdar, S. R.; Khazi, I. A. M. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1199, 127032.
- [4] Konidena, R. K.; Lee, K. H.; Lee, J. Y. *J. Mater. Chem. C* **2019**, 7, 13912.
- [5] Sattar, M.; Rathore, V.; Prasad C. D.; Kumar, S. *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 734.
- [6] Bashir, M. A.; Zhang, Y.; Yu, H.; Wang, B.; Zhao, W.; Zhong, F. *Green Chem.* **2021**, 23, 5031.
- [7] Im, Y.; Byun, S. Y.; Kim, J. H.; Lee, D. R.; Oh, C. S.; Yook, K. S.; Lee, J. Y. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1603007.
- [8] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, USA, 1998.
- [9] Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, 19, 18.