



# 采用逆合成分析与纯有机催化室温合成 4-溴查尔酮的实验设计

廖声强, 杨小祺, 曾 几, 蓝舒玲, 陈连清\*

(中南民族大学 催化转化与能源材料化学教育部重点实验室, 武汉 430074)

**摘要:** 以 4-溴查尔酮为目标分子, 通过逆合成分析法, 从 6 条路线中分析出含有 5 项诺贝尔奖成果的合成途径, 通过对比, 最后选择出 2021 年诺奖成果“纯有机催化”室温合成 4-溴查尔酮。以新试剂 L-脯氨酸为催化剂, 室温下通过对溴苯甲醛和苯乙酮的羟醛缩合反应合成 4-溴查尔酮, 并进行一系列正交实验, 优化反应条件。该反应具有原料价格低廉、反应条件温和等优点。通过简单的反应, 将多项诺奖成果与纯有机催化引入实验教学中, 避免“照方抓药”式教学, 紧贴科学前沿, 深化有机合成学习, 有利于培养学生创新意识。

**关键词:** 逆合成分析法; 纯有机催化; 4-溴查尔酮; 室温合成; 诺奖成果

中图分类号: O62

文献标志码: A

DOI: 10.12179/1672-4550.20220575

## Experimental Design for the Room-temperature Synthesis of 4-bromochalcone Using Retro-synthetic Analysis and Pure Organic Catalysis

LIAO Shengqiang, YANG Xiaoqi, ZENG Ji, LAN Shuling, CHEN Lianqing\*

(Catalytic conversion of Energy and Materials Chemistry Key Laboratory of the Ministry of Education, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Taking 4-bromochalcone as the target molecule, through the retrosynthetic analysis, the synthesis routes containing 5 Nobel Prize achievements were analyzed from 6 routes. Through comparison, the 2021 Nobel Prize achievement “Pure Organic Catalysis” was finally selected to synthesize 4-bromochalcone at room temperature. A new reagent L-proline was used as a catalyst to synthesize 4-bromochalcone by the aldol condensation of p-bromobenzaldehyde and acetophenone at room temperature. A series of orthogonal experiments were carried out to optimize the reaction conditions. The reaction has the advantages of low cost of raw materials and mild reaction conditions. Through simple reaction, a number of Nobel Prize achievements and pure organic catalysis are introduced into experimental teaching, avoiding “prescribed medicine” teaching, keeping close to the frontier of science, and deepening the study of organic synthesis, which is conducive to cultivating students’ innovative consciousness.

**Key words:** retrosynthetic analysis; pure organic catalysis; 4-bromochalcone; room temperature synthesis; Nobel Prize achievements

逆合成分析法, 也称为反合成分析法和合成子法, 科里(E. J. Corey)在 1990 年因创立逆合成分析法获得了诺贝尔化学奖。该方法从目标化合物开始分析, 通过逆向分析设计出合理的合成路

线, 对化学键进行切断, 得到结构简单的前体, 对前体按相同方法简化, 直到得到与市售原料相同的化合物。逆合成分析法可以推出精确的合成路线和具体的反应试剂及反应条件。这种合成方

收稿日期: 2022-09-27; 修回日期: 2024-01-14

基金项目: 湖北省高等学校教学教研项目(2021190); 湖北省杰出青年基金(2013CFA034); 湖北省青年英才开发计划(RCJH15001); 高校基本科研业务费专项资金(CXY22006); 中南民族大学重点教研项目(JYZD21029); 教育部民族院校应用化学专业虚拟教研究(XNJYS2202)。

作者简介: 廖声强(1999-), 男, 硕士生, 主要从事有机合成方面的研究。

\*通信作者: 陈连清(1979-), 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成方面的研究。E-mail: lqchen@mail.scuec.edu.cn

法可以分为以下3步:

1) 对目标化合物进行结构分析与理化性质预测、信息收集;

2) 以化学反应为基础, 遵循逆合成的原则用“切断”化学键的方法推出需要的原料、中间体、反应, 设计出合成路线;

3) 对合成路线考察, 从可行性、反应难易程度、成本方面分析, 筛选出最优的合成方案<sup>[1]</sup>。

切断化学键遵循的原则主要有以下4条:

1) 在官能团处进行切断;

2) 在杂原子处切断<sup>[2]</sup>;

3) 变不对称分子为对称分子, 利用分子对称性切断;

4) 用相应的反应机理反应得到合理的化合物<sup>[3]</sup>。

本研究融入2021年诺贝尔化学奖研究成果, 提出纯有机催化新理念, 贴合前沿, 激发学生兴趣。引入逆合成分析, 6条路线5项诺奖成果, 优中选优, 采用L-脯氨酸催化Aldol反应新方法, 培养学生创新精神。使用L-脯氨酸纯有机催化剂, 不引入金属配合物和生物酶, 符合绿色化学理念。

## 1 实验设计选择

### 1.1 催化剂和目标化合物的选择

有机催化剂已被广泛应用于有机合成中, 有机催化使用有机小分子进行催化。1894年克诺文纳格尔(Knoevenagel)最早利用乙二胺来催化甲醛和丙二酸酯的缩合反应<sup>[4]</sup>。有机催化剂能够连续催化多步化学反应, 这可以大幅度减少合成化合物的步骤, 产率也显著提高。如合成复杂的天然分子番木鳖碱, 通过使用有机催化剂, 步骤从29步缩减为12步, 生产效率提高了7000倍<sup>[5]</sup>。有机催化剂与酶、金属这两种催化剂相比, 具有操作简单、对空气和水不敏感, 并且得到的产物无重金属残留等优点<sup>[6]</sup>。

查尔酮, 化学名二苯基丙烯酮, 外观为淡黄色斜方或棱形结晶, 广泛存在于自然界中, 是类黄酮类物质。类黄酮衍生物具有广泛的药理活性, 如抗肿瘤<sup>[7]</sup>、抗癌<sup>[8]</sup>、抗氧化及抗菌<sup>[9]</sup>等。查尔酮广泛的药理活性使其在医药化学方面有广泛的用途。文献[10]发现查尔酮类化合物对肿瘤细胞具有较强的抑制活性。文献[11]发现查尔酮是

进一步开发抗艾滋病病毒药物的优良先导化合物。查尔酮衍生物还具有超快光学吸收响应, 在非线性光学领域有潜在应用前景<sup>[12-13]</sup>。

### 1.2 合成方法的选择

查尔酮的合成方法已有很多研究, 文献[14]以苯甲醛和苯乙酮衍生物为原料, 在氢氧化钠乙醇溶液中, 室温合成了一系列的查尔酮衍生物, 产率为60%~90%。这种方法简单易操作, 后处理方便。文献[15]以芳醛与乙酰基二茂铁为反应物, 在氢氧化钠乙醇溶液中, 微波辐射合成了9种二茂铁基查尔酮衍生物, 反应时间为54 min, 产率较高, 操作简便。文献[16]研究了以离子液体1, 3-二丁基-2-甲基四氟硼酸咪唑盐([dbmim]BF<sub>4</sub>)为反应溶剂, 以水滑石为催化剂合成查尔酮的新方法, 该方法绿色无污染且产率高达98.5%, 产物易分离提纯。

实验通过逆合成分析, 从6条含5个诺奖成果的合成路线中优中选优, 避免“照方抓药”式教学, 培养学生创新意识。采用2021年诺奖成果所采用的纯有机催化剂脯氨酸烯胺催化对溴苯甲醛与苯乙酮缩合合成4-溴查尔酮, 通过简单的反应, 将多项诺奖成果与纯有机催化引入实验教学中, 既紧贴科学前沿, 又深化有机合成学习。

#### 1.2.1 4-溴查尔酮的逆合成分析

根据逆合成分析的原则以及4-溴查尔酮的结构经过切断得到的路线有以下5种。

##### 1) 切断1

按照图1所示切断C—Br键, 推导出合成子的等价试剂为查尔酮和溴, 这是在苯环上引入溴原子的亲电取代反应。亲电取代反应是指化合物分子中的原子或原子团被亲电试剂取代的反应。这条合成路线发生的是芳香亲电取代反应。以Fe为催化剂, 以查尔酮和溴为原料, 合成4-溴查尔酮, 反应机理如图2所示。

##### 2) 切断2

按照图1所示切断苯环与双键的C—C键, 推导出合成子的等价试剂为1,4-二溴苯和1-苯基丙烯酮。Heck反应让等价试剂转变为目标产物(Richard F. Heck为2010年诺贝尔化学奖得主)。Heck反应是钯催化有机卤代物, 三氟磺酸酯和烯烃发生的偶联反应<sup>[17]</sup>。在钯催化作用下, 以1,4-二溴苯和1-苯基丙烯酮为原料, 在水溶液中合成4-溴查尔酮, 反应机理如图3所示。

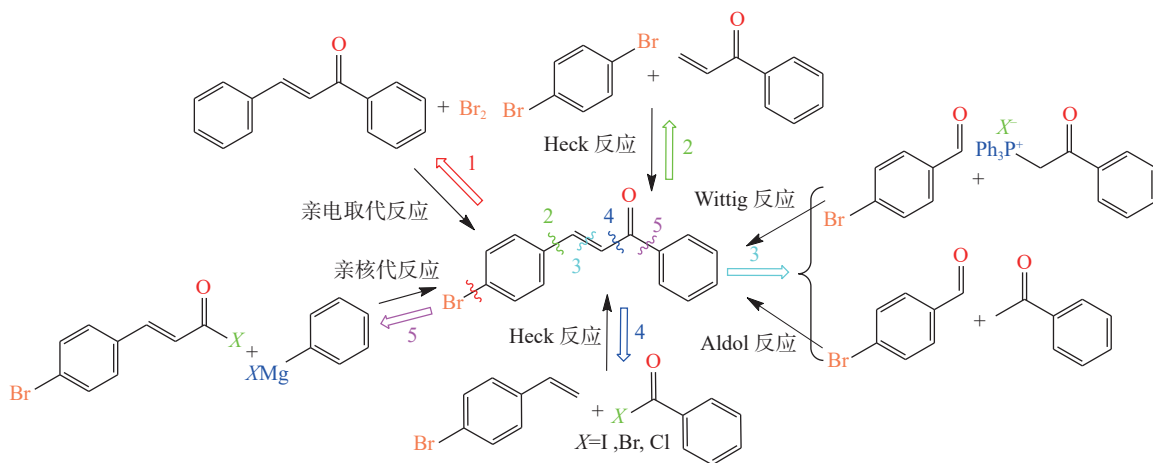


图 1 4-溴查尔酮的逆合成分析

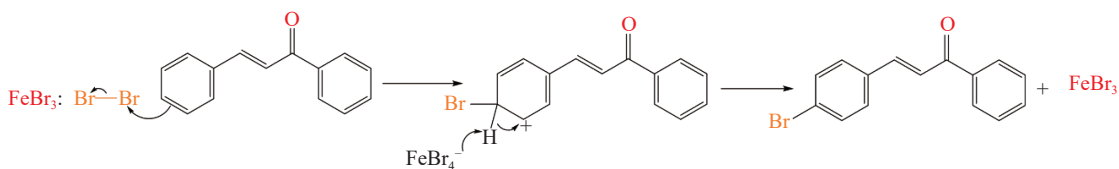


图 2 Fe 催化亲电取代反应机理

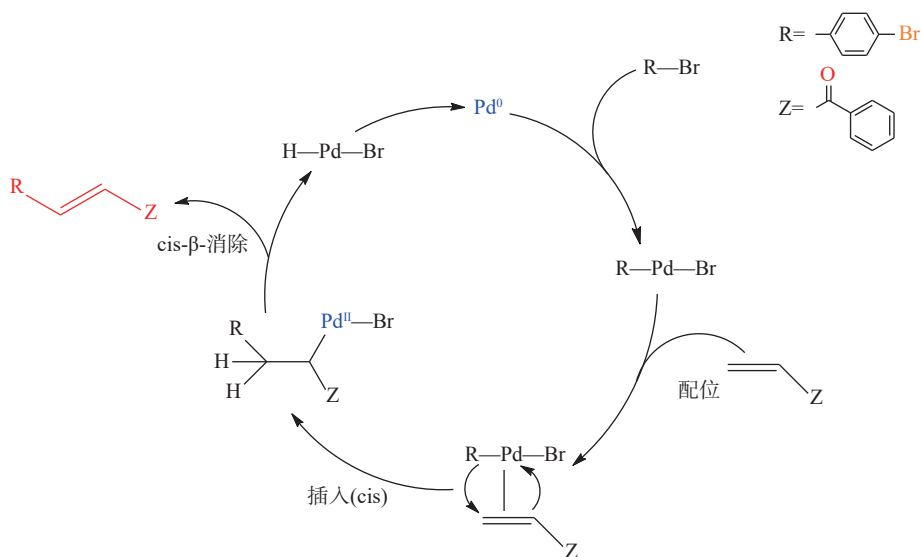


图 3 Heck 反应机理 1

### 3) 切断 3

按照图 1 所示切断双键，推导出合成子的等价试剂。Aldol 反应和 Wittig 反应将相应的等价试剂转变为目标产物。Aldol 反应<sup>[18]</sup>是羰基和一个烯醇负离子或一个烯醇的缩合反应，生成 β-羟基醛酮或 α, β-不饱和醛酮，一般是催化反应，有酸催化体系和碱催化体系，合成 4-溴查尔酮用的是酸

催化体系。2021 年诺奖得主 Benjamin List 的部分工作就是利用 L-脯氨酸这一纯有机催化剂催化进行 Aldol 反应。受此启发，在以 L-脯氨酸为催化剂，乙醇与水(V: V = 2:1)为溶剂的条件下，以 4-溴苯甲醛和苯乙酮为原料，合成 4-溴查尔酮，反应机理如图 4 所示。

G. Wittig 为 1979 年诺贝尔化学奖得主。Wittig

反应就是发生叶立德反应将羰基变为烯烃<sup>[19]</sup>, Wittig 反应可以制备纯净的烯烃, 基本上所有重要的含双键的化合物的合成都用过 Wittig 反应。在

以乙醇为溶剂, 乙醇钠为碱的条件下, 4-溴苯甲醛与 2-溴苯乙酮发生叶立德反应, 合成 4-溴查尔酮, 反应机理如图 5 所示。

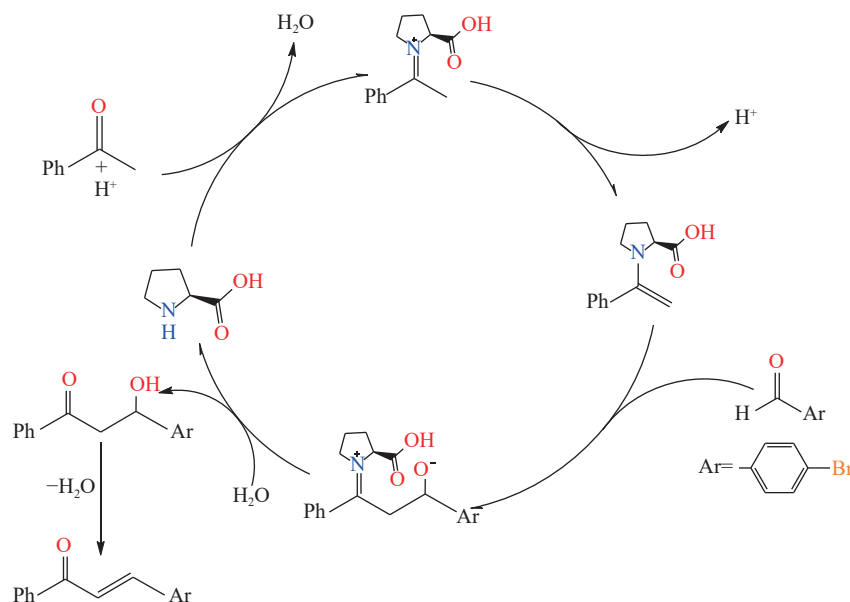


图 4 L-脯氨酸催化 Aldol 反应机理

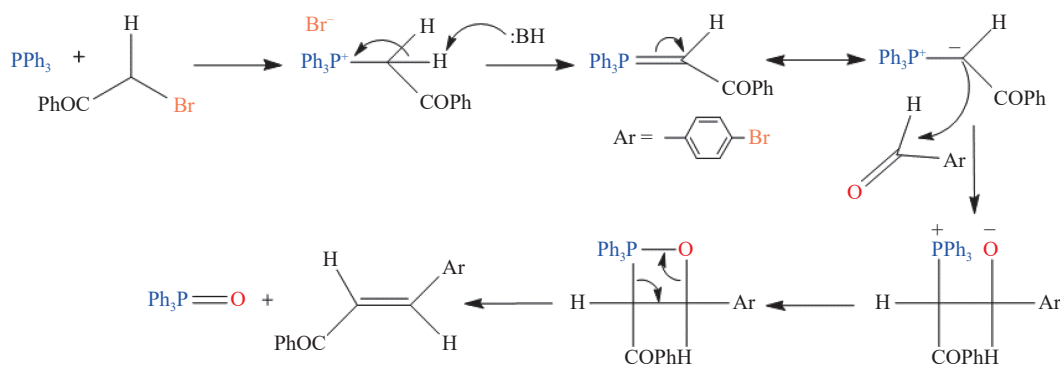


图 5 Wittig 反应机理

#### 4) 切断 4

按照图 1 所示切断双键与羰基的 C—C 键, 推导出合成子的等价试剂 4-溴苯乙烯与酰卤。Heck 反应让相应的等价试剂转变为目标产物。在钯催化作用下, 以 4-溴苯乙烯和苯甲酰溴为原料, 在水溶液中合成 4-溴查尔酮, 反应机理如图 6 所示。

#### 5) 切断 5

按照图 1 所示切断苯环与羰基的 C—C 键, 推导出合成子的等价试剂 3-(4-溴苯基)丙烯酰卤与苯基格氏试剂。格氏试剂与酰卤发生亲核取代反应。在有机合成中 Grignard 试剂<sup>[20]</sup>是一种十分重要的亲核试剂, Grignard 试剂由卤代烃与镁在无水

乙醚或四氢呋喃作为溶剂条件下反应制备。以四氢呋喃为溶剂, 溴苯与镁反应制备 Grignard 试剂, Grignard 试剂再与 3-(4-溴苯基)丙烯酰溴反应, 水解得到 4-溴查尔酮, 反应机理如图 7 所示。

#### 1.2.2 路线比较

根据切断 1 得到的合成方法可以在苯环上引入溴原子, 但查尔酮有两个苯环, 有多个取代位点, 容易得到 4-溴查尔酮、4'-溴查尔酮等一系列混合物, 选择性差, 故排除。使用 Heck 反应能使双键与卤代烃偶合, 很容易在双键上直接引入取代基, 钯盐的价格十分昂贵, 1-苯基丙烯酮和 4-溴苯乙烯价格也十分昂贵, 这限制了在本科实验

教学中开展 Heck 反应。Wittig 反应需要在无氧条件下进行, 原料 2-溴苯乙酮有腐蚀性与极性毒性, 且切断 5 得到的亲核取代反应的原料 3-(4-溴苯基)丙烯酰溴价格昂贵, Wittig 反应不适合作为

本科生的教学实验。切断 3 得到的脯氨酸催化 Aldol 反应, 原料安全, 反应简便, 产率较高, 符合本科生教学实验标准, 所以选择使用 L-脯氨酸催化 Aldol 反应来合成 4-溴查尔酮。

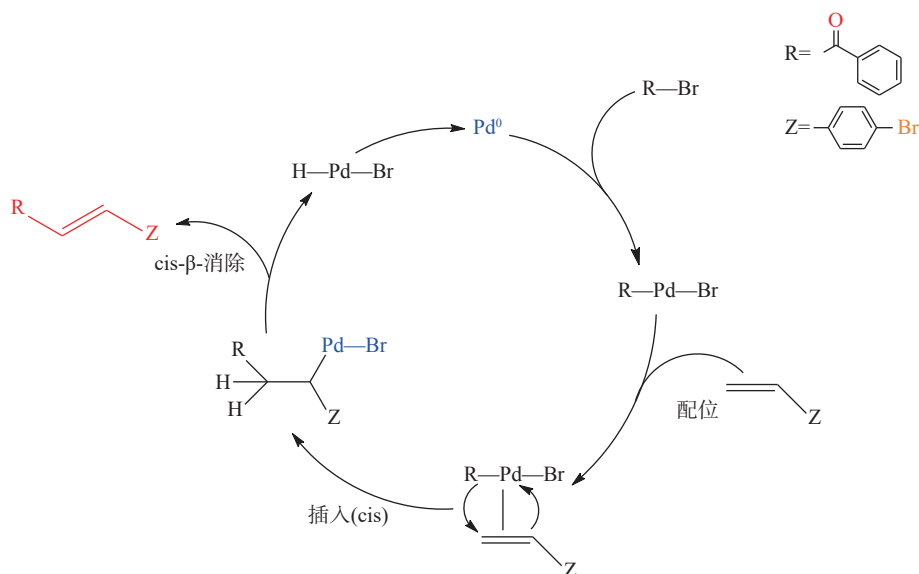


图 6 Heck 反应机理 2

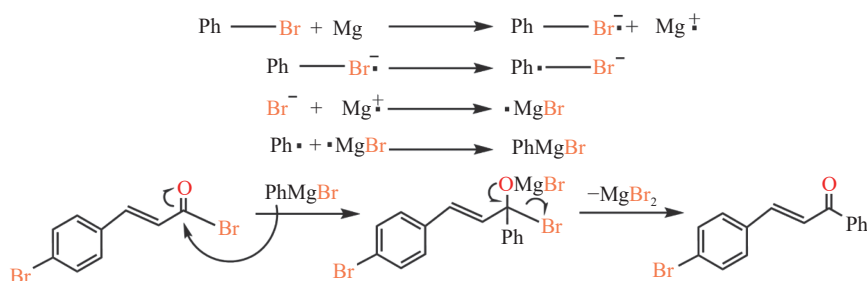


图 7 苯基 Grignard 试剂制备机理及其与 3-(4-溴苯基)丙烯酰溴反应机理

## 2 实验内容

### 2.1 底物选择

向三颈瓶中加入 280 mg 的 L-脯氨酸、1.59 g 的对溴苯甲醛(0.91 g 苯甲醛, 1.03 g 对甲基苯甲醛)、10 mL 的无水乙醇, 在室温下搅拌至固体溶解, 加入 10 mL 去离子水。之后取 1 mL 的苯乙酮, 加入上述反应瓶中, 室温搅拌 2 h。反应完成后进行冰水浴 15 min, 然后抽滤, 将滤饼进行干燥。干燥完成后, 按每克粗产品用 4 mL 95% 的乙醇进行加热溶解, 趁热抽滤, 将滤液迅速转移至烧杯中, 冷却结晶, 等晶体完全析出后, 进行抽滤, 得到的初产品进行烘干, 称重, 计算产率, 并利用核磁氢谱和碳谱进行结构表征。

经过上面实验得出对溴苯甲醛为底物的反应产率最高, 这是因为溴是活化基团, 对溴苯甲醛的活性更高。下面以对溴苯甲醛为底物进行了正交实验。

### 2.2 正交实验

#### 1) 改变醇水比

将 35 mg L-脯氨酸, 1.3514 g 对溴苯甲醛和 20 mL 无水乙醇都加入到 3 个 100 mL 三颈瓶中, 搅拌至溶解平衡后, 再分别加入 1 mL 苯乙酮、1 mL 苯乙酮和 7 mL 去离子水、1 mL 苯乙酮和 10 mL 去离子水(分别编号为 1, 2, 3), 继续室温搅拌 2 h。反应完成后进行冰水浴 15 min, 然后抽滤, 将滤饼进行干燥。干燥完成后, 按每克粗产品用 4 mL 95% 的乙醇进行加热溶解, 趁热抽滤,

将滤液迅速转移至烧杯中,冷却结晶,等晶体完全析出后,进行抽滤,得到的初产品进行烘干、称重、计算产率。

### 2) 改变反应时间

分别向3个100 mL三颈瓶中加入140 mg的L-脯氨酸,1.5946 g的对溴苯甲醛、10 mL的无水乙醇,搅拌至全部溶解后,加入10 mL去离子水和1 mL苯乙酮,分别室温搅拌1 h、2 h、3 h(分别编号为4、5、6)。反应完成后进行冰水浴15 min,然后抽滤,将滤饼进行干燥。干燥完成后,按每克粗产品用4 mL 95%的乙醇进行加热溶解,趁热抽滤,将滤液迅速转移至烧杯中,冷却结晶,等晶体完全析出后,进行抽滤,得到的初产品进行烘干、称重、计算产率。

### 3) 改变催化剂用量

分别向2个100 mL三颈瓶中加入280 mg、420 mg的L-脯氨酸(分别编号7,8),再都加入1.5946 g的对溴苯甲醛和10 mL无水乙醇,搅拌至全部溶解后,加入10 mL去离子水和1 mL苯乙酮,室温搅拌2 h。反应完成后进行冰水浴15 min,然后抽滤,将滤饼进行干燥。干燥完成后,按每克粗产品用4 mL 95%的乙醇进行加热溶解,趁热抽滤,将滤液迅速转移至烧杯中,冷却结晶,等晶体完全析出后,进行抽滤,得到的初产品进行烘干、称重、计算产率。

## 2.3 结果讨论

由表1可得,通过控制变量的方法,1、2、3组对比得到最佳的反应溶剂体系为乙醇:水=1:1;4、5、6组对比得到最佳反应时间为2 h;5、7、8组对比得到最佳催化剂用量为280 mg。综上所述,在乙醇:水为1:1,反应时间为2 h,催化剂用量为280 mg条件下,反应产率最高为68.52%。

表1 正交实验结果

编号	醛酮比	醇水比	催化剂用量/mg	反应时间/h	产率/%
1	1:1.17	1:0	35	2	16.51
2	1:1.17	2:1	35	2	15.20
3	1:1.17	1:1	35	2	32.42
4	1:1	1:1	140	1	30.54
5	1:1	1:1	140	2	46.56
6	1:1	1:1	140	3	42.33
7	1:1	1:1	280	2	68.52
8	1:1	1:1	420	2	62.43

## 3 实验教学设计

本实验的教学过程主要包括“课前、课中和课后”3个环节,注重学生学和教师教相结合,以探究实验为过程,以学生学懂为目标,突出对学生科研思维能力和动手能力的训练,如图8所示。

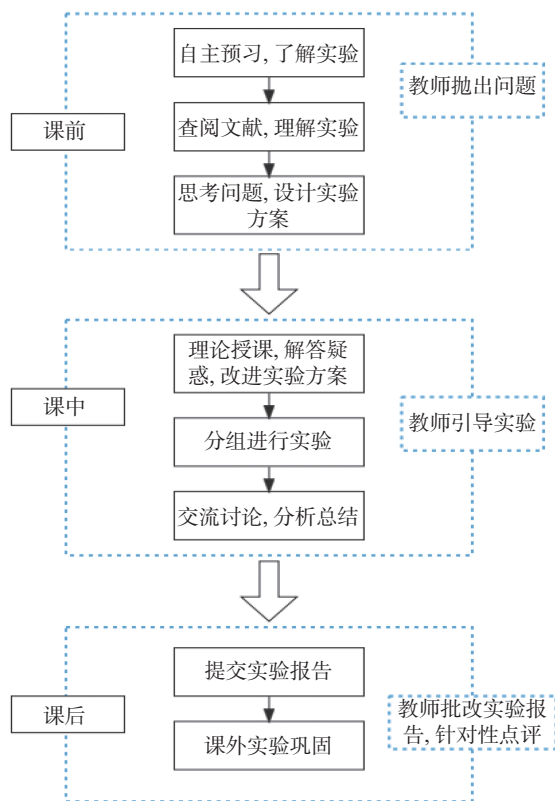


图8 教学过程设计

在实验前教师抛出“影响反应产率的因素,如何提高反应的产率?”问题,学生带着问题阅读实验指导书,了解大致的实验过程,掌握使用L-脯氨酸催化Aldol反应来合成4-溴查尔酮的机理。并让学生通过查阅文献了解影响反应产率的因素有哪些?如何通过控制反应条件提高反应产率?学生自主设计探究实验初方案,做好课前准备。开展实验时,教师先讲述与本实验有关的诺贝尔奖成果,激发学生的实验兴趣,再讲解实验理论知识,解答学生预习过程中产生的问题,对学生自主设计的探究实验初方案进行修改和完善。围绕“如何提高反应产率”这一问题,分组进行“醇水比”“反应时间”和“催化剂用量”对反应产率影响的探究实验,在实验过程中,老师要及时引导学生。学生实验完成后相互交流讨论,再进行师生沟通交流,总结得出反应产率最

高的 3 个实验条件。实验结束后, 学生完成实验报告, 老师批改实验报告并对学生提出针对性建议。让学生阅读“对位取代查尔酮衍生物的合成”等合成类文献, 了解他人合成过程中对反应变量的控制, 增加自己的化学知识储备, 提高自身科研思维能力。学生还可以在教师指导下进行课外开放实验, 巩固化学知识, 提高实验操作能力。

#### 4 结束语

实验将逆合成分析、多项诺奖成果与有机催化引入实验教学中, 以激发学生的学习兴趣。与一般的有机实验比, 本实验在学生已有的知识上进行了拓展, 进行了正交实验, 增加了实验的深度。以有机化学教学中 Aldol 反应为基础, 融入纯有机催化新理论, 这既立足于实际教学, 又紧贴科学前沿, 深化有机合成学习, 有利于培养学生的创新意识。

#### 参考文献

- [1] SMITH J M, HARWOOD S J, BARAN P S. Radical retrosynthesis[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(8): 1807-1817.
- [2] 杜灿屏, 朱仕正, 李桂英, 等. 金属促进的非活性化学键的选择性切断与应用[J]. *中国科学基金*, 2007, 21(6): 345-347.
- [3] 张霁. 科里教授和逆合成分析法[J]. *化学教育*, 1992, 13(1): 46-47.
- [4] 余金生, 周剑. 阴阳禀自然: 有机催化发展与影响[J]. *世界科学*, 2022, 45(1): 32-34.
- [5] 李媛媛, 冯琦琦, 张筱宜, 等. 不对称有机催化: 化繁为简助力药物研发: 2021 年诺贝尔化学奖[J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(5): 883-887.
- [6] 姜惠婷, 顾盈盈, 孙玉虹, 等. 有机催化酰红亚胺与 1, 2, 4-三氮唑衍生物的不对称 aza-Mannich 反应[J]. *分子催化*, 2023, 37(5): 484-491.
- [7] 张玲, 刘仁波, 彭怡娇, 等. 含水杨酸结构单元的黄酮衍生物设计、合成及其抗肿瘤活性研究[J]. *中南药学*, 2020, 18(12): 1972-1977.
- [8] 黄险峰, 沈梦兰, 张诚, 等. 7-硫代黄酮衍生物的合成及其抗癌活性评价[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2016, 28(6): 7-13.
- [9] 吴玉洁, 陈瑶瑶, 王坚毅. 黄酮衍生物的设计、合成及细胞抑制活性评价[J]. *广西大学学报(自然科学版)*, 2022, 47(3): 772-778.
- [10] 刘滔, 胡永洲. 2'-羟基查尔酮的 Mannich 反应及其产物的生物活性[J]. *有机化学*, 2006, 26(7): 983-987.
- [11] WU J H, WANG X H, YI Y H, et al. Anti-AIDS agents 54: A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(10): 1813-1815.
- [12] 石玉芳, 孙金鱼, 王迎进, 等. 新型 D- $\pi$ -A 苊基查尔酮衍生物的合成与超快光学吸收响应[J]. *合成化学*, 2022, 30(1): 1-7.
- [13] 石玉芳, 王迎进, 孙金鱼, 等. 含多甲氧基芳香基双查尔酮的合成、表征及光热性能[J]. *应用化学*, 2022, 39(2): 235-240.
- [14] 董秋静, 罗春华. 对位取代查尔酮衍生物的合成[J]. *精细化工中间体*, 2007(5): 31-33.
- [15] 朱凤霞, 周建峰, 肖洪卿, 等. 二茂铁基查尔酮衍生物的微波合成[J]. *化学试剂*, 2007(7): 434-436.
- [16] 吴浩, 叶红齐, 陈东初. 绿色合成查尔酮新方法的研究[J]. *工业催化*, 2006, 14(6): 34-37.
- [17] XIE J Q, LIANG R X, JIA Y X. Recent Advances of catalytic enantioselective heck reactions and reductive-heck reactions[J]. *Chinese Journal of Chemistry*. 2021, 39(3): 710-728.
- [18] YAMASHITA Y, YASUKAWA T, YOO W J, et al. Catalytic enantioselective aldol reactions[J]. *Chemical Society Reviews*. 2018, 47(12): 4388-4480.
- [19] MOULAVI M, KANADE K, AMALNERKAR, D, et al. Synergistic surface basicity enhancement effect for doping of transition metals in nanocrystalline MgO as catalysts towards one pot Wittig reaction[J]. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021, 14(5): 103134.
- [20] BORNEMANN-PFEIFFER M, WOLF J, MEYER K, et al. Standardization and control of grignard reactions in a universal chemical synthesis machine using online NMR[J]. *Angewandte Chemie-international Edition*. 2021, 60(43): 23202-23206.

编辑 张俊