

综合有机化学实验：天然产物异靛蓝的合成与表征

张永飞, 惠永海*, 王 赟, 夏加亮, 高利军, 韩 冰

岭南师范学院化学化工学院, 广东 湛江

收稿日期: 2023年7月12日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月9日

摘 要

文章设计了酸催化和碱催化两种不同的方法, 以2-吲哚酮和靛红为原料经羟醛缩合反应合成异靛蓝, 将羟醛缩合反应引入本科综合有机化学实验。酸催化方法以冰乙酸为溶剂, 浓盐酸作催化剂, 在回流条件下合成异靛蓝。碱催化方法以甲醇为溶剂, 氢氧化钠为催化剂合成 β -羟基酮, 然后在稀盐酸作用下脱水制备异靛蓝, 最终产物经核磁共振和红外光谱确认结构。通过该实验, 让学生掌握了典型的有机化合物合成、分离和结构鉴定技术, 加深了学生对有机化学反应机理等理论知识的理解和运用, 激发了学生科研兴趣。

关键词

综合实验, 异靛蓝, 羟醛缩合

Comprehensive Organic Chemistry Experiment: Synthesis and Characterization of Natural Product Isoindigo

Yongfei Zhang, Yonghai Hui*, Yun Wang, Jialiang Xia, Lijun Gao, Bing Han

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lingnan Normal University, Zhanjiang Guangdong

Received: Jul. 12th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

The aldol condensation reaction was introduced into the undergraduate comprehensive organic chemistry experiment. Two different methods of acid catalysis and alkali catalysis to synthesize

*通讯作者。

isoidindigo via aldol condensation with 2-indolone and isatin as raw materials were designed. Isoindigo was synthesized under reflux with glacial acetic acid as solvent and concentrated hydrochloric acid as catalyst in the acid catalytic system. While the alkali catalytic method uses methanol as a solvent and sodium hydroxide as a catalyst to synthesize β -hydroxyketone. The isoidindigo was prepared by dehydration of β -hydroxyketone under the action of dilute hydrochloric acid. The structure of the final product was confirmed by ^1H NMR and IR. The experiment enabled students to master the synthesis, separation, and structural identification techniques of typical organic compounds, deepened their understanding and application of theoretical knowledge of organic reaction mechanisms, and stimulated their interest in scientific research.

Keywords

Comprehensive Experiment, Isoindigo, Aldol Condensation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异靛蓝是一种双吲哚类杂环化合物，广泛存在于青黛、菘蓝等植物中，是最古老的天然染料之一[1]，让学生了解我国古代对天然产物的发掘和使用。同时也让学生了解异靛蓝在现代科学中的发展和应用，比如异靛蓝在医药领域有广泛研究和应用[2]，如异靛蓝衍生物甲异靛已用于临床治疗慢性粒细胞白血病[3]，而 NaturaTM 是一种高效的周期蛋白依赖性激酶抑制剂[4]，对癌症、糖尿病、阿尔茨海默病、心血管疾病、中风、帕金森病、炎症、肾小球肾炎和获得性免疫缺陷综合症等有很好的疗效，异靛蓝及其衍生物结构如图 1 所示。近年来，由于异靛蓝独特的平面共轭结构和强吸电子作用使它成为合成低能带隙共轭聚合物的理想电子受体，是合成未来有机太阳能电池的起始材料，可用于有机半导体存储器[5]。

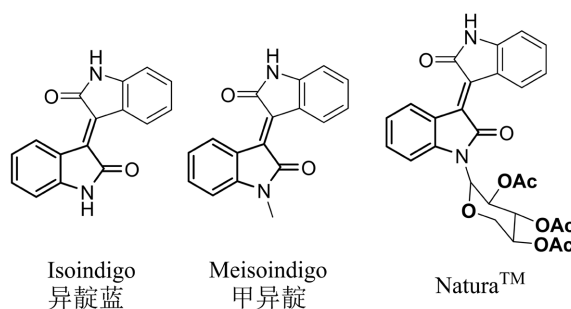


Figure 1. Structure of isoindigo and its derivatives

图 1. 异靛蓝及其衍生物的结构

异靛蓝可以由 2-吲哚酮和靛红通过羟醛缩合反应制备。羟醛缩合反应是指具有 α -H 的醛或酮，在酸或者碱催化下与另一分子的醛或酮进行亲核加成，生成 β -羟基醛或者 β -羟基酮， β -羟基醛或者 β -羟基酮可以受热脱水生成 α, β -不饱和醛或酮。异靛蓝的合成在本科高年级学生的综合创新实验项目中还未见报道，本文以 2-吲哚酮和靛红为原料设计了酸催化和碱催化两种方法合成异靛蓝，两种合成方法的原料和产物均相同，但是反应条件和机理不一样。在教学设计中，学生需要先后采用酸和碱两种催化方法，理解两种方法实验条件和反应机理的差异，既锻炼了学生的基本实验操作技能，又加深了学生对羟醛缩合机理的理解。

2. 实验目的

- (1) 学习文献查阅方法, 掌握羟醛缩合反应机理, 了解异靛蓝及其衍生物的合成方法;
- (2) 熟练掌握加热回流、抽滤和洗涤等实验操作技能, 掌握薄层色谱监测反应进程的方法和原理, 掌握重结晶提纯有机化合物技术, 掌握核磁和红外样品准备和测试方法;
- (3) 学会 MestReNova 软件处理解析核磁谱图以及 Origin 软件处理红外光谱。

3. 实验原理

本实验以 2-吲哚酮和靛红为原料分别在酸性和碱性条件下合成异靛蓝, 合成路线如图 2 所示。

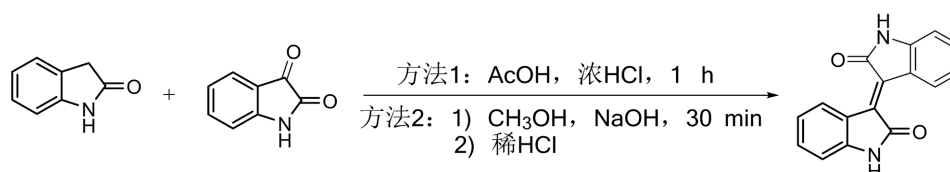


Figure 2. Preparation of isoindigo by aldol condensation of oxindole and isatin
图 2. 2-吲哚酮与靛红经羟醛缩合制备异靛蓝

4. 试剂与仪器

试剂: 2-吲哚酮、靛红、冰乙酸、浓盐酸、无水甲醇、10 mol/L 氢氧化钠溶液、稀盐酸(体积比 2:5)、乙酸乙酯、石油醚和 95%乙醇。

仪器: 电子分析天平、磁力加热搅拌器、核磁共振仪(型号: Varian inova-400 型)、红外光谱仪、TLC 薄层板、烧瓶、布氏漏斗、抽滤瓶和烧杯等。

实验装置(图 3):

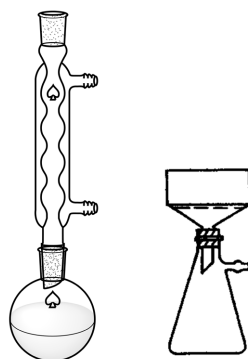


Figure 3. Reflux and filtration device
图 3. 回流及抽滤装置

5. 实验步骤

5.1. 酸催化法合成异靛蓝(方法 1)

酸催化方法采用改进的实验条件[6]: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入靛红(2.65 g, 18 mmol), 2-吲哚酮(2.39 g, 18 mmol), 冰乙酸(25 mL), 浓盐酸(0.4 mL), 加热回流反应 1 h。反应结束后, 迅速将烧瓶内反应液倒入盛有 150 mL 水的 250 mL 烧杯中, 目标产物沉淀析出, 抽滤, 水洗 3 次, 得粗产物。粗产物经 95%乙醇重结晶纯化, 干燥, 称重, 计算产率。产物结构经核磁共振和红外光谱进行确认。

5.2. 碱催化法合成异靛蓝(方法 2)

在加有磁力搅拌子的 100 mL 烧杯中, 加入靛红(2.65 g, 18 mmol), 2-吡啶酮(2.16 g, 19 mmol)和甲醇(4 mL), 在冰盐浴中充分冷却下搅拌均匀, 再缓慢滴加 1.9 mL 冷的 10 mol/L 氢氧化钠溶液, 滴加完毕后, 每隔 10 min 进行一次薄层色谱检测。待靛红完全反应后(约 0.5 h), 搅拌状态下再往反应体系中加入 20~30 mL 冰水, 得到透明溶液。随后, 在剧烈搅拌下加入 10~14 mL 稀盐酸溶液(体积比为 2:5), 有淡黄色沉淀物析出。粗产品经抽滤、洗涤后, 用 95%乙醇重结晶, 得到淡黄色针状晶体。真空干燥, 称重, 计算产率。产物结构经核磁共振和红外光谱进行确认。

6. 结果与讨论

酸催化方法中反应时间对产率有一定的影响, 反应 1 h 时可以达到中等产率 87%, 延长反应时间可以进一步提高产率, 反应 6 h 提高至最高产率 97%。冰乙酸用量对产率也有一定的影响, 但影响不大。固定反应时间 6 h, 溶剂由 25 mL 增加至 50 mL 时产率仅提升了 1.5%。考虑到教学时长有限, 教学中反应时间定为 1 h。碱催化方法采取 10 mol/L NaOH 为催化剂, 在碱性条件下发生亲核加成反应形成 β -羟基化合物, 然后在酸性条件下脱水生成异靛蓝, 产率达到 81%。碱催化反应过程可以用薄层色谱检测反应, 需要学生调配合适的展开剂, 锻炼了学生利用薄层色谱监测反应的能力。两种方法得到的粗产物经 95%乙醇重结晶即可得到异靛蓝。

产物异靛蓝结构经核磁共振图谱(^1H NMR)和红外光谱(IR)进行确认。异靛蓝, 红色固体。核磁共振氢谱(图 4): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MPa): δ 10.89 (s, 2 H, N-H), 9.06 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.34 (td, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 2 H), 6.95-6.99 (m, 2 H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H)。

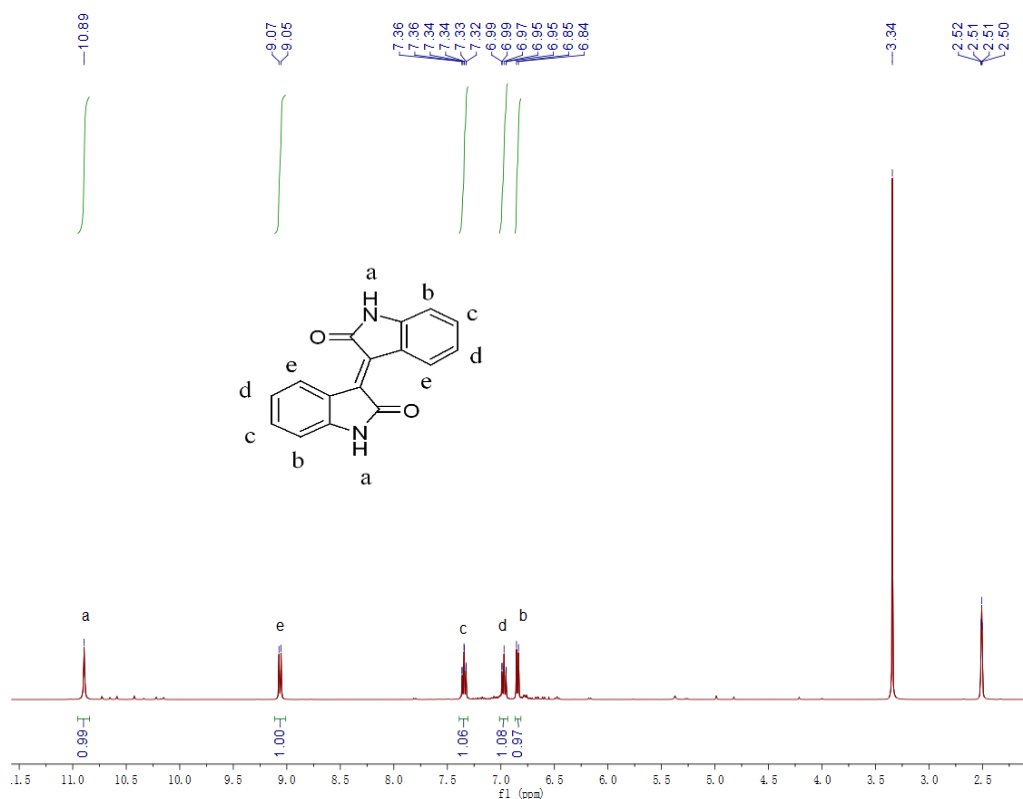


Figure 4. ^1H NMR spectrum of isoindigo

图 4. 异靛蓝 ^1H NMR 谱图

红外光谱(图 5): IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3449、3365 (N-H 伸缩振动峰); 3183、3149、3071、2923 (苯环 C-H 伸缩振动峰); 1745 (C=O 伸缩振动峰); 1687 (C=C 伸缩振动峰); 1621、1523、1461 (苯环骨架伸缩振动峰); 1260 (C-N 伸缩振动峰); 1195、1166、1105、1083 (苯环 C-H 弯曲振动峰)。

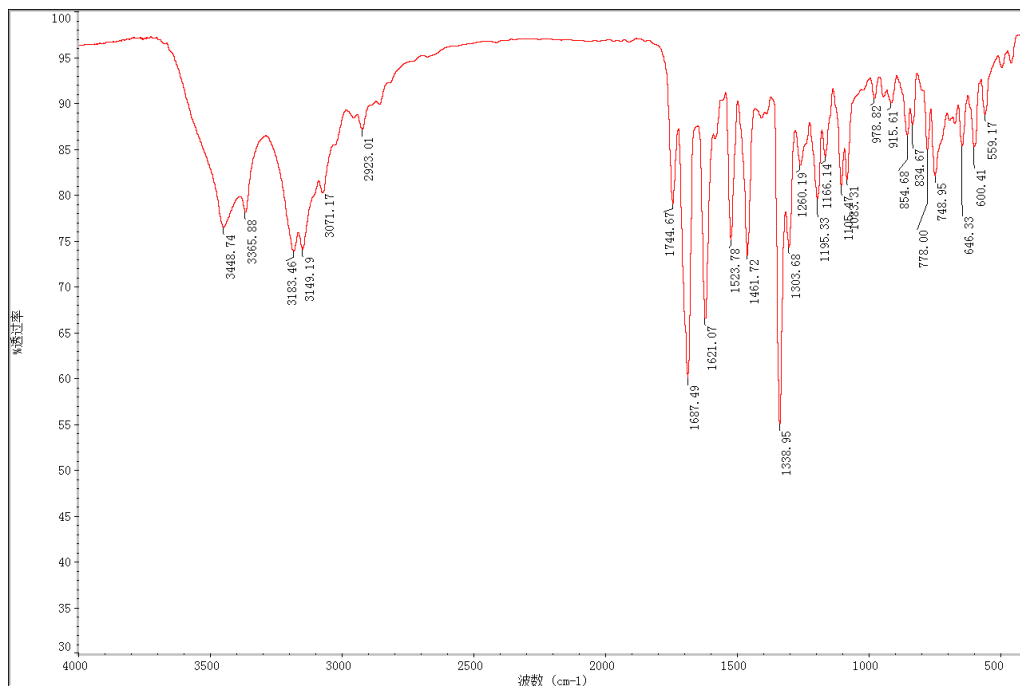


Figure 5. Infrared spectrum of isoindigo

图 5. 异靛蓝红外光谱

尽管酸、碱催化的两种方法都能制备异靛蓝，但是反应机理不同。酸、碱催化机理分别如图 6(a)和图 6(b)所示。

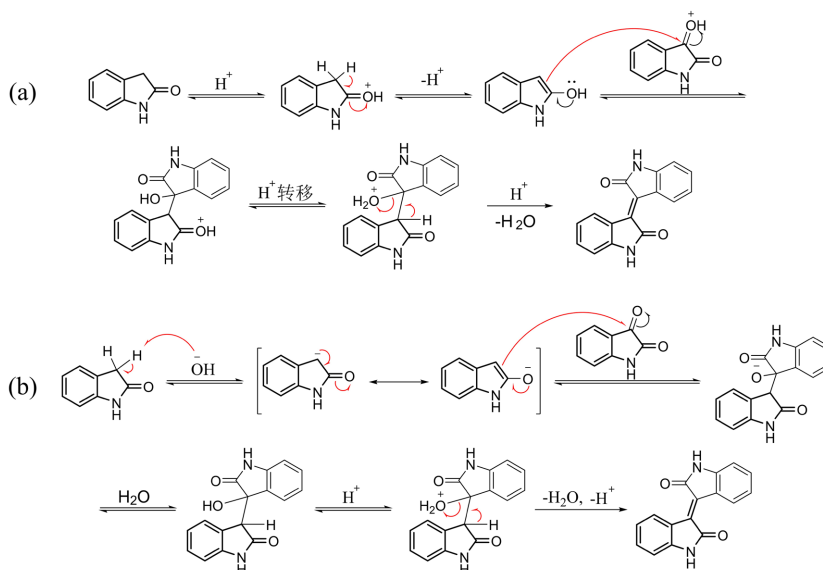


Figure 6. Mechanism of aldol condensation reaction (a) with acid catalysis and (b) with base catalysis

图 6. 羟醛缩合反应机理 (a) 酸催化和 (b) 碱催化

7. 实验教学组织建议

由于本实验项目对一种反应采用两种不同的催化方法和机理,而且有完整的有机化合物合成、分离、鉴定等实验过程。该综合实验训练能够:① 巩固和复习有机化学相关理论和实验操作技能;② 加深反应机理的理解;③ 锻炼学生解析核磁和红外谱图的能力;④ 训练和提升实验探究能力,形成高年级学生的综合创新实验项目。实验项目的运行按照课前预期、教学组织和实验报告三个阶段进行。

7.1. 课前预习

课前预习内容包括查阅文献了解羟醛缩合反应机理和反应条件,通过阅读实验指导书去理解本实验原理,熟悉操作步骤,了解注意事项。

7.2. 教学组织

在学时安排上,可拆分为酸催化合成、碱催化合成和检测分析三部分,如表 1 所示。整个实验过程中坚持教师为主导,引导学生完成实验全过程,学生为主体,自主完成实验。

7.3. 实验报告

实验报告要求完整记录实验过程和现象,计算产物产率,解析核磁和红外谱图。

Table 1. Experimental teaching arrangement

表 1. 实验教学安排

实验内容	知识点	学时
酸催化合成异靛蓝	回流、洗涤、重结晶	3
碱催化合成异靛蓝	TLC 薄层色谱、重结晶	2
产物结构鉴定	核磁和红外样品测试及图谱解析	2

7.4. 思考题

- (1) 对比分析酸催化法和碱催化法的优缺点。
- (2) 为什么酸和碱都可以催化羟醛缩合反应? 酸和碱都可以催化的反应还有哪些?

8. 结语

以 2-吡啶酮和靛红为原料,采用酸催化和碱催化两种方法,经羟醛缩合反应合成异靛蓝。本实验以羟醛缩合反应理论为基础,合成重要的天然化合物异靛蓝,能够很好地体现本科学以致用的教学特点。实验包含酸催化方法合成异靛蓝、碱催化方法合成异靛蓝和产物结构鉴定三部分,涉及加热回流、薄层色谱监测反应、重结晶、核磁和红外样品测试与图谱分析等多个实验操作技能以及反应机理和实验条件设计等理论思考部分。本实验综合性强,既提高了学生对理论知识的理解和运用,提高了学生有机合成综合实验能力,加深了学生对有机化学科学研究的认识,又激发了学生对有机合成科研领域的浓厚兴趣。

基金项目

岭南师范学院 2022 年度教育教学改革项目,岭师教务[2022] 154 号。

参考文献

- [1] Li, J.L., Cao, J.J., Duan, L.L., *et al.* (2018) Evolution of Isoindigo-Based Electron-Deficient Units for Organic Elec-

tronics: From Natural Dyes to Organic Semiconductors. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **7**, 2147-2160. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800198>

- [2] 张磊, 陈凡, 张泽国, 等. 异靛蓝衍生物生物活性的研究进展[J]. 化学试剂, 2017, 39(3), 251-256.
- [3] Wee, X.K., Yeo, W.K., Zhang, B., *et al.* (2009) Synthesis and Evaluation of Functionalized Isoindigos as Antiproliferative Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 7562-7571. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.008>
- [4] Wee, X.K., Yang, T.M. and Go, M.L. (2012) Exploring the Anticancer Activity of Functionalized Isoindigos: Synthesis, Drug-Like Potential, Mode of Action and Effect on Tumor-Induced Xenografts. *ChemMedChem*, **7**, 777-791. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200018>
- [5] Mei, J.G., Graham, K.R., Stalder, R., *et al.* (2010) Synthesis of Isoindigo-Based Oligothiophenes for Molecular Bulk Heterojunction Solar Cells. *Organic Letter*, **12**, 660-663. <https://doi.org/10.1021/ol902512x>
- [6] Sassatelli, M., Saab, E., Anizon, F., *et al.* (2004) Synthesis of Glycosyl-Isoindigo Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **45**, 4827-4830. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.167>