

一锅法绿色合成苯偶酰

谢康元 陈 强 王佳耀 林青青 郑 辉*

(杭州师范大学 材料与化学化工学院 杭州 310036)

摘 要 以绿色廉价的乙醇-水为溶剂,一锅法合成了金属萨伦(Salen)配体催化剂 $[M(\text{Salen})]$ ($M = \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Fe}, \text{Mn}$),完成了安息香氧化制备苯偶酰。产物结构通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、HRMS及XRD等技术手段进行了表征。通过正交设计实验考察了催化剂质量浓度、反应时间、溶剂、反应温度、KOH质量浓度等因素对反应的影响,获得了最优条件。实验结果表明,以 $[\text{Co}(\text{Salen})]$ 作为催化剂($1.7 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$),80% (体积分数)乙醇作为溶剂,70 $^{\circ}\text{C}$,反应50 min,苯偶酰产率达到76.5%。催化剂循环使用5次,苯偶酰收率仍可达74.2%。为绿色制备苯偶酰提供了一种新途径。

关键词 Salen 催化剂;苯偶姻;苯偶姻;苯偶酰;催化氧化

中图分类号:O625

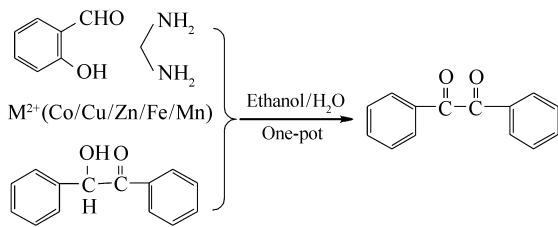
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2016)11-1284-05

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2016.11.160008

苯偶酰作为一种重要的有机原料,在药物合成、杀虫剂、光敏剂以及功能性材料的合成中被广泛使用。其合成途径通常都是通过安息香的氧化反应制备,反应关键是催化剂的选择,如三价铁离子氧化法^[1-2]、负载型催化剂氧化法^[3-4]、高锰酸钾氧化法^[5]、NaH-氧气氧化法^[6-7]、双核铜酶模型催化氧化法^[8]、金属Salen催化剂氧化法^[9-10]、微波-超声波辐射法^[11-12]及采用聚乙二醇为溶剂等^[13]。这些方法基本都是通过配体合成、催化剂合成、安息香氧化反应等步骤实现,存在反应时间长、后处理复杂、溶剂毒性较大等问题,因此,寻找绿色高效的合成苯偶酰的合成方法十分必要。

本文从绿色化学的角度出发,探索在乙醇-水体系中,以金属配合物 $[M(\text{Salen})]$ ($M = \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Fe}, \text{Mn}$)为催化剂,一锅法制备苯偶酰的方法。通过对催化剂质量浓度、溶剂、反应温度、反应时间、KOH质量浓度、催化剂回收套用等进行研究,发现了一种绿色高效的制备苯偶酰的新途径,如Scheme 1所示。



Scheme 1 One-pot synthetic route of preparing benzil

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

水杨醛、乙二胺、80% (体积分数) 乙醇、 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、苯偶姻,均购自百灵威科技有限公司,分析纯试剂。薄层层析硅胶,GF-254,青岛海洋化工有限公司。

AVANCEIII-500MHZ型核磁共振仪(德国Bruker公司),以氘代氯仿 CDCl_3 为溶剂,TMS为内标;Equinox-55型红外光谱仪(德国Bruker公司);1290-6530uplc-Q-TOF型质谱仪(美国Agilent公司);Perkin Elmek Series-II 2400型元素分析仪(美国PE公司);安捷伦1100 Series型液相色谱仪(美国安捷

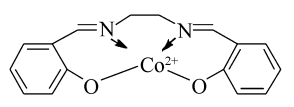
伦科技有限公司),操作条件为:C18 柱,柱温 30 ℃,洗脱剂 70% (体积分数) 乙腈/水,流速 2 mL/min,苯偶酰 $t_R = 1.83$ min,面积归一法测定纯度为:100%。

1.2 苯偶酰的分步合成

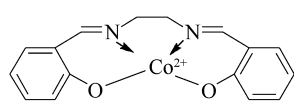
1.2.1 双水杨醛缩乙二胺的制备 在配有回流冷凝管、恒压滴液漏斗的 100 mL 三颈烧瓶中加入 5.25 mL (0.05 mol) 水杨醛和 60 mL 的乙醇,在 Ar 气的保护下搅拌,缓慢滴加 1.75 mL (0.025 mol) 乙二胺,滴加完毕,升温至 75 ℃,搅拌 1 h,反应过程用 TLC 跟踪(展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷}) = 9:4$)。反应结束后,静置,抽滤得亮黄色片状晶体,将粗产品用甲醇重结晶,干燥后得产品双水杨醛缩乙二胺,产率 75.6%。

1.2.2 双水杨醛缩乙二胺金属配合物的制备 以 $[\text{Co}(\text{Salen})]$ 的制备为例:在配有回流冷凝管、恒压滴液漏斗的 100 mL 三颈烧瓶中加入 1.34 g, (5 mmol) 双水杨醛缩乙二胺和 50 mL 乙醇,并加入磁力搅拌子,Ar 气保护下 65 ℃ 回流搅拌 10 min,然后将 1.25 g (5 mmol) 醋酸钴的 20 mL 乙醇溶液缓慢滴加到配体溶液中 Ar 气保护下搅拌回流 30 min,反应过程中用 TLC 法跟踪(展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷}) = 9:4$)。反应结束后将所得反应液冰浴,抽滤得到暗红色固体,用水洗涤 3 次,再用乙醇洗涤,干燥,得到产品 $[\text{Co}(\text{Salen})]$ 。其它 4 种 Salen 催化的制备过程与此类似。

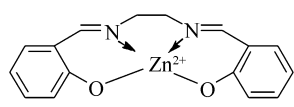
5 种 Salen 催化剂的结构与表征数据如下(XRD 图详见辅件材料 Fig. S1 ~ Fig. S5)。



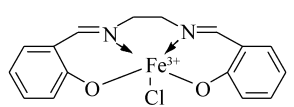
$[\text{Co}(\text{Salen})]$: HRMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{CoN}_2\text{O}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 326.0460, 实测值: 326.0412; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{CoN}_2\text{O}_2$ 元素分析值(计算值)/%: C 59.57 (59.09), H 4.630 (4.34), N 8.713 (8.61)。



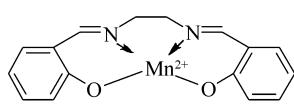
$[\text{Cu}(\text{Salen})]$: HRMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{CuN}_2\text{O}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 330.0430, 实测值: 330.2373; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{CuN}_2\text{O}_2$ 元素分析值(计算值)/%: C 59.57 (59.09), H 4.630 (4.34), N 8.713 (8.61)。



$[\text{Zn}(\text{Salen})]$: HRMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ZnN}_2\text{O}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 331.0425, 实测值: 331.2508; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ZnN}_2\text{O}_2$ 元素分析值(计算值)/%: C 59.87 (57.94), H 4.684 (4.25), N 8.718 (8.45)。



$[\text{Fe}(\text{Salen})]$: HRMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{Cl} [\text{M} + \text{H}]^+$ 358.5934, 实测值: 358.2475; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{Cl}$ 元素分析值(计算值)/%: C 48.66 (53.74), H 4.678 (3.95), N 9.770 (7.83)。



$[\text{Mn}(\text{Salen})]$: HRMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{MnN}_2\text{O}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 322.0509, 实测值: 322.0456; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{MnN}_2\text{O}_2$ 元素分析值(计算值)/%: C 59.57 (59.09), H 4.630 (4.34), N 8.713 (8.61)。

1.2.3 苯偶姻的催化氧化 在装有回流冷凝管和空气导管的三颈烧瓶中加入 60 mL 80% 的乙醇和苯偶姻 1.08 g (5 mmol), 搅拌加入 $[\text{Co}(\text{Salen})]$ 催化剂 0.1 g (0.3 mmol)、KOH 0.1 g (1.8 mmol), 通入空气, 在 70 ℃ 下反应 50 min, 反应过程中用 TLC 法跟踪(展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷}) = 1:1$)。反应结束后, 冷却到室温, 调节反应液 pH 值为 3~4, 将其倾倒入 150 mL 水中, 固体析出后抽滤、水洗, 粗产品用 80% 乙醇重结晶, 得黄色针状晶体苯偶酰, 干燥, 称重, 产率 77.2%。

1.3 苯偶酰的一锅法合成

在装有回流冷凝管、恒压滴液漏斗的 250 mL 三颈烧瓶中加入 0.65 mL (6.2 mmol) 水杨醛和 20 mL 乙醇, 并加入磁力搅拌子, 在 Ar 气的保护下搅拌, 并缓慢滴加 0.22 mL (3.1 mmol) 乙二胺, 滴加完毕, 升温至 75 ℃, 搅拌 1 h。然后将醋酸钴 0.77 g (3.1 mmol) 的 20 mL 乙醇溶液滴加到三颈烧瓶中, 65 ℃, 搅拌回流 30 min, 补加 36 mL 水、104 mL 乙醇, 并投入 10.8 g (50 mmol) 苯偶姻, 1.0 g (18 mmol) KOH, 70 ℃, 反应 90 min, 反应过程中用 TLC 跟踪(展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷}) = 1:1$)。反应结束后, 冷却到室温, 用稀盐酸调节反应液 pH 值为 3~4。将反应液倾倒入 300 mL 水中, 固体析出后, 抽滤、水洗, 粗产品用 80% (体积分数) 乙醇重结晶, 得黄色针状晶体苯偶酰, 干燥, 称重, 产率 75.8%。产品经熔点、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、FTIR 及 HRMS 等进行结构确证。

苯偶酰(Benzil):黄色固体, mp 125 ~ 127 ℃。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7. 98 (m, 4H), 7. 70 ~ 7. 62 (m, 2H), 7. 51 (t, *J* = 7. 8 Hz, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 194. 60, 134. 92, 133. 01, 129. 92, 129. 05; IR, σ/cm⁻¹: 3062, 1660, 1580; HRMS 计算值C₁₄H₁₀O₂ [*M* + *H*]⁺ 211. 0754, 实测值: 211. 0748。

1.4 催化剂回收

将苯偶姻氧化反应后的滤液用旋转蒸发仪浓缩至 10 mL, 补加 48 mL 乙醇、2 mL 水配成 80% 乙醇溶液, 用 KOH 调节 pH 值至中性, 配成 80% 的乙醇溶液, 投入 1. 08 g (5 mmol) 苯偶姻、0. 1 g (1. 8 mmol) KOH 进行下一次苯偶姻的催化氧化反应并计算产物苯偶酰的产率。

2 结果与讨论

2.1 Salen 配合物优化

以 80% 乙醇为溶剂, 选择了金属 Co、Cu、Zn、Fe、Mn 的盐来合成 Salen 催化剂。采用了分步法和一锅法研究了 5 种金属 Salen 配合物对苯偶姻氧化的催化效率的影响, 实验结果见表 1。

表 1 5 种 Salen 金属配合物催化苯偶姻氧化的产率^a

Table 1 The yields of the benzoin oxidation reaction using five different salen catalysts^a

Catalyst	Co(Salen)	Cu(Salen)	Zn(Salen)	Fe(Salen)	Mn(Salen)
Yield/%	76. 0	65. 8	41. 0	69. 6	59. 5
Yield/% ^b	77. 2	67. 3	44. 5	72. 2	62. 3

a. 1. 08 g (5 mmol) benzoin, 60 mL 80% ethanol as solvent, 0. 1 g (1. 8 mmol) potassium hydroxide, 70 ℃ reflux, 50 min; *b.* the benzil yields of using step by step synthetic route.

目前常用的分步法制备 Salen 催化剂以及催化氧化苯偶酰的实验中, 需要单独分离提纯各步反应产物, 实验过程操作繁琐, 造成化学试剂的浪费。实验结果发现, 分步法和一锅法在获得产物收率上没有明显差异, 但一锅法制备 Salen 催化剂氧化合成苯偶酰, 简化了实验操作, 减少了化学试剂的使用, 优势明显。5 种 Salen 催化剂中, [Co(Salen)] 催化剂具有最好的催化效果, 其次 [Fe(Salen)] 和 [Cu(Salen)] 催化剂, 因此, 后续实验中选用 Co(Salen) 催化剂。

2.2 反应条件优化

采用五因素四水平“正交设计”方法, 考察了催化剂质量浓度、反应时间、溶剂种类、反应温度及

表 2 苯偶姻氧化反应的正交试验条件和产率

Table 2 The orthogonal experiment condition and yields of the benzoin oxidation

Entry	10 ³ Mass concentration of catalyst/(g · mL ⁻¹)	Time/min	Solvent	Temperature/℃	10 ³ Mass concentration of KOH/(g · mL ⁻¹)	Yield/%
1	0. 83	30	Methanol	50	1. 7	58. 7
2	0. 83	50	80% Ethanol	60	3. 3	74. 4
3	0. 83	70	50% Methanol	70	5. 0	51. 9
4	0. 83	90	50% Ethanol	80	6. 7	34. 7
5	1. 7	30	80% Ethanol	70	6. 7	70. 2
6	1. 7	50	80% Ethanol	70	1. 7	76. 5
7	1. 7	50	Methanol	80	5. 0	55. 1
8	1. 7	70	50% Methanol	50	3. 3	32. 4
9	1. 7	90	50% Ethanol	60	1. 7	73. 9
10	2. 5	30	50% Methanol	80	3. 3	37. 0
11	2. 5	50	50% Ethanol	70	1. 7	64. 8
12	2. 5	70	Methanol	60	6. 7	70. 0
13	2. 5	90	80% Ethanol	50	5. 0	57. 2
14	3. 3	30	50% Ethanol	60	5. 0	34. 1
15	3. 3	50	50% Methanol	50	6. 7	50. 7
16	3. 3	70	80% Ethanol	80	1. 7	53. 5
17	3. 3	90	Methanol	70	3. 3	74. 8

KOH 质量浓度这 5 个因素对反应的影响,反应条件列于表 2,结果分析见表 3。

表 3 正交试验数据分析
Table 3 The data analysis of orthogonal experiment condition

Yield/%	Mass concentration of catalyst/(g·mL ⁻¹)	Time/min	Solvent	Temperature/℃	Mass concentration of KOH/(g·mL ⁻¹)
Average value of level I	54.9	50.0	64.7	49.8	62.7
Average value of level II	57.9	61.3	63.9	63.1	54.7
Average value of level III	57.3	51.9	53.4	65.4	49.6
Average value of level IV	53.3	60.2	41.5	45.1	56.4
Maximum R	4.7	11.3	23.2	20.4	13.2

通过产率 I ~ IV 平均值可见,催化剂质量浓度在 1.7×10^{-3} g/mL 时,产率达到最大值 57.9%;反应时间在 50 min,产率达到最大值 61.3%;时间延长后产率会稍有下降。选用甲醇或 80% 乙醇当溶剂时产率均较高,在 64% 左右;随着反应温度的增加产率先增大后减小,可能由于温度过高导致副产物的增加;KOH 的质量浓度在 I 水平(1.7×10^{-3} g/mL)时产率达最大值 62.7%,用量增大时体系碱性加强,导致产物部分分解而使产率减小。从各因素下产率均值的极差 R 值大小可以看出溶剂种类的影响因素最大,其次是反应温度的影响。通过以上讨论,该反应的最优条件为:催化剂质量浓度为 1.7×10^{-3} g/mL,反应时间 50 min,溶剂 80% 乙醇,温度 70 ℃,KOH 质量浓度为 1.7×10^{-3} g/mL。在此条件下反应的产物的产率最高,可达到 76.5% (表 2, entry 6)。

2.3 催化剂回收

考察了催化剂重复利用效果,共进行了 5 次回收利用,每次回收后循环反应的苯偶酰的产率列于表 4。在最佳反应条件下催化剂循环使用时,苯偶酰的产率下降很小。第 5 次,苯偶酰的产率为 74.2%,与第 1 次相比,下降了 1.3%。可见,该催化剂至少可以回收利用 5 次。

表 4 最佳反应条件下催化剂循环使用时苯偶酰的产率^a

Table 4 The benzil yields by recycling catalyst under the optimum reaction conditions^a

Reused times	1	2	3	4	5
Yield/%	76.5	75.2	75.8	74.4	74.2

a. 1.08 g(5 mmol) benzoin, 60 mL 80% ethanol as solvent, 0.1 g(1.8 mmol) potassium hydroxide, 70 ℃ reflux, 50 min.

3 结 论

以绿色的乙醇-水为溶剂,一锅法合成了 Salen 配体催化剂及安息香氧化制备苯偶酰的反应。把通常的三步反应并成一锅进行,减少了中间的后处理操作和废液排放。正交设计优化出了最佳的反应条件。以[Co(Salen)]作为催化剂(1.7×10^{-3} g/mL),80% 乙醇作为溶剂,在 70 ℃下,反应 50 min 可获得最高 76.5% 的产率。催化剂回收套用 5 次,收率仍可达 74.2%。该方法是一种绿色的制备苯偶酰的新途径。

辅助材料(Surpoting Information)[5 种 Salen 催化剂 XRD 数据]可以免费从本刊网站(<http://yyhx.ciac.jl.cn/>)下载。

参 考 文 献

[1] YU Shanxin,LIU Haiping. The Benzoin Oxidation Using Ferric Compounds[J]. *J Shanxi Univ*(Nat Sci Ed),2000,**23**(4):331-332(in Chinese).
俞善信,刘海平. 三价铁化合物对安息香的氧化[J]. *山西大学学报*,2000,**23**(4):331-332.
[2] ZENG Hongyao,XU Ting,LEI Fengying,*et al.* Ferric Nitrate Catalyzed Oxidation of 2-Hydroxyl-1,2-diaryl-ethanone to 1,2-Diaryl-1,2-ethanedione[J]. *Chem Res Appl*,2012,**24**(6):964-968(in Chinese).
曾鸿耀,徐婷,雷凤英,等. 硝酸铁催化氧化二芳基乙醇酮制备二芳基乙二酮[J]. *化学研究与应用*,2012,**24**(6):964-968.
[3] CAI Zhebin,SHI Zhengui. Study on Catalytic Oxidation of Benzoins by Molecular Oxygen in Presence of Ferric Oxide

- Supported on Activated Aluminum Oxide[J]. *Chinese J Org Chem*, 2002, **22**(6):446-449 (in Chinese).
蔡哲斌, 石振贵. $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化氧化苯偶姻制备苯偶酰[J]. 有机化学, 2002, **22**(6):446-449.
- [4] LI Weihong, DING Yuansheng, XU Xiangjuan. Synthesis of Benzil Catalyzed by Phosphotungstic Acid Piperidine Salt Supported on Active Carbon[J]. *Spec Petrochem*, 2012, **29**(4):1-3 (in Chinese).
李伟宏, 丁元生, 许祥娟. 活性炭负载磷钨酸哌啶盐催化合成苯偶酰[J]. 精细石油化工, 2012, **29**(4):1-3.
- [5] HUANG Ling, TAO Qing, WANG Dongming, *et al.* Study on the Oxidation Reaction of Benzoin by Potassium Permanganate [J]. *Appl Chem Ind*, 2013, **42**(7):1281-1283 (in Chinese).
黄玲, 陶清, 王冬明, 等. 高锰酸钾氧化安息香的实验研究[J]. 应用化工, 2013, **42**(7):1281-1283.
- [6] Kang S, Joo C, Kim S M, *et al.* Oxidation of Benzoin to Benzoic Acids Using Sodium Hydride Under Oxygen Atmosphere [J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(4):502-504.
- [7] Joo C, Kang S, Kim S M, *et al.* Oxidation of Benzoin to Benzil Using Sodium Hydride [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, **51**(46):6006-6007.
- [8] Yuan Y X, Liu Y, Xu M M, *et al.* The Surface Adsorption of 2,2'-Bipyridine and Benzoin on Cu Electrode Interface Probed by Surface-enhanced Raman Spectroscopy[J]. *J Electroanal Chem*, 2014, **726**:44-50.
- [9] Muthupandi P, Sekar G. Zinc-catalyzed Aerobic Oxidation of Benzoin and Its Extension to Enantioselective Oxidation[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(6):692-695.
- [10] Li J T, Liu X R, Wang W F. An Efficient Oxidation of Benzoin to Benzil by ACC/silica Gel Under Ultrasound Irradiation [J]. *Ultrason Sonochem*, 2009, **16**(3):331-333.
- [11] LIU Yaohua. Synthesis of Benzil with Benzoin Under Microwave Radiation [J]. *Chinese J Spectrosc Lab*, 2010, **27**(6):2370-2372 (in Chinese).
刘耀华. 微波辐射下苯偶姻合成苯偶酰的反应[J]. 光谱实验室, 2010, **27**(6):2370-2372.
- [12] SHEN Weihao, QIAN Junmei, WANG Yajun. Ultrasonic Wave-assisted Synthesis of Benzil [J]. *Shandong Chem Ind*, 2014, **43**(7):31-32 (in Chinese).
沈未豪, 钱俊梅, 王亚军. 超声法辅助合成苯偶酰[J]. 山东化工, 2014, **43**(7):31-32.
- [13] ZHOU Jun, REN Juan, LI Li, *et al.* PEG-400 Promoted Oxidation Reaction of Benzoin to 1,2-Diphenyl-1,2-ethanedione Oxidized by Ceric Ammonium Nitrate [J]. *Guangdong Chem Ind*, 2015, **42**(9):53-54 (in Chinese).
周军, 任娟, 李丽, 等. PEG-400 促进的硝酸铈铵氧化安息香合成二苯基乙二酮[J]. 广东化工, 2015, **42**(9):53-54.

One-pot Green Synthesis of Benzil

XIE Kangyuan, CHEN Qiang, WANG Jiayao, LIN Qingqing, ZHENG Hui*
(College of Material, Chemistry & Chemical Engineering,
Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China)

Abstract One-pot green synthesis of benzil catalyzed by Co(Salen) from benzoin in alcohol-water was developed. The products was confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, HRMS and XRD. The orthogonal experimental design gives the optimal reaction conditions about the catalyst loading, reaction time, solvents, reaction temperature, and the amount of potassium hydroxide. The best conditions is Co(Salen) catalyst, 80% alcohol-water, 50 minutes and 70 °C. The highest yield of 76.5% could be obtained under that conditions. The catalyst can be recycled at least five times up to the 74.2% yield. It is a green method and novel protocol to synthesize benzil.

Keywords salen catalyst; benzoin; benzil; catalytic oxidation