

含硒氮杂中环的光化学合成、分析及表征综合实验设计

刘菲, 赵冬阳, 孙凯*, 于婷婷, 王薪*

烟台大学化学化工学院, 山东 烟台 264005

摘要: 化学综合实验在大学化学教学中处于基础核心地位。作者结合团队最新研究成果, 设计了一个可见光诱导合成含硒七元氮杂中环的综合实验。通过底物设计制备→可见光催化合成→结构表征分析等环节, 对学生连续多步合成操作、过程分析和结构解析等技能进行系统训练, 培养学生学习的系统性、全面性。在此基础上, 学生可以充分了解光化学反应的前沿和优势, 培养学生绿色化学意识。

关键词: 光化学; 氮杂环; 有机硒

中图分类号: G64; O6

Comprehensive Experimental Design for Photochemical Synthesis, Analysis, and Characterization of Seleno-Containing Medium-Sized *N*-Heterocycles

Fei Liu, Dong-Yang Zhao, Kai Sun*, Ting-Ting Yu, Xin Wang*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005, Shandong Province, China.

Abstract: Chemistry comprehensive experiment is in the basic core position in university chemistry teaching. Combined with the our latest research results, we designed a visible light-induced synthesis of selenium-containing seven-membered medium-sized *N*-heterocycles comprehensive experiment. Through substrate design and preparation→visible light catalysis synthesis→structure characterisation and analysis, students are systematically trained in skills such as continuous multi-step synthetic operation, process analysis and structure analysis, so as to cultivate the systematic and comprehensive nature of students' learning. On this basis, students can fully understand the frontiers and advantages of photochemical reactions and cultivate their awareness of green chemistry.

Key Words: Photochemistry; Nitrogen heterocycles; Selenium

可见光催化的有机反应是近年来合成化学中的热点方向之一, 具有反应条件温和、设备简单、绿色经济等优点^[1,2]。光化学反应原理是通过外界输入能量来活化底物, 主要有单电子转移和能量转移两种类型^[3,4]。可见光催化利用绿色清洁的光能可以产生具有高反应活性的自由基中间体, 通过该中间体的进一步反应可以完成很多传统热化学条件下难以完成的反应, 为许多化合物的合成提供了新的机遇^[5,6]。然而, 光化学合成方法并未在本科实验教学中普及, 将有机光化学合成技术引入到本科教学实验中, 可使学生直观感受到有机光化学合成的魅力, 对学生综合能力的培养、开阔学生视野、提升学生绿色化学意识等方面起着重要的作用^[7]。

氮杂环结构是新药设计和分子药理活性研究中的优势骨架, 在医药、农药等领域广泛应用^[8]。

收稿: 2023-09-13; 录用: 2023-11-28; 网络发表: 2023-12-18

*通讯作者, Emails: sunk468@nenu.edu.cn (孙凯); wangx933@nenu.edu.cn (王薪)

基金资助: 国家自然科学基金(21801007); 山东省青创团队(2021KJ066)

有机硒化合物作为合成化学中重要的中间体，代表性的二硒醚由于Se—Se键的存在赋予了其独特的性质，可作为亲电试剂、亲核试剂或自由基试剂参与反应^[9]。因此，在氮杂环中引入硒原子具有重要意义。与五、六元氮杂环结构相比，七元氮杂环骨架由于热力学、动力学不稳定性以及自身特有的跨环作用力，其合成更具挑战性^[10]。利用光化学方法构筑一系列含硒七元氮杂环在合成策略上具有新颖性，也符合当前绿色化学的发展趋势。将这个具有创新性的实验引入到本科实验教学中，有助于本科生了解更多科学发展现状，培养学生兴趣。

高校是培养高质量人才的“主战场”^[11]，高等教育要不断地深化改革，将“教”与“学”相互融合^[12]。由于本科教育的特殊性，化学实验教学很难将创新性与传统实验同时兼顾^[13]。笔者将团队最新光化学科研进展与本科化学实验相结合，融合多学科知识，将有机合成化学、光化学、分析化学相结合，促进学生全面发展。同时，本实验还注重学生实验操作系统能力的培养，在底物制备、光反应装置的使用、化合物的鉴定手段等方面让学生初步了解创新性实验的基本过程，培养学生对科研的兴趣，磨砺意志，锻炼综合能力，使学生成为全方位、高层次人才。

1 实验目的

- (1) 学习光反应装置工作的基本原理及其使用方法；
- (2) 掌握核磁共振氢谱、碳谱在有机化合物鉴定中的应用；
- (3) 了解自由基环化反应的基本过程，掌握有机合成的基本步骤；
- (4) 了解光化学方法的优势及应用前景，培养学生兴趣，提升发展绿色化学的意识。

2 实验原理

氮杂环合成备受化学工作者关注。目前已报道的研究多集中在构建五元或六元的含氮杂环结构。本实验采用光化学的方法，首次构建了七元含硒氮杂环结构。具体思路为，在可见光的照射下，以过氧叔丁醇(TBHP)为氧化剂，可见光诱导底物**1a**与二苯基二硒醚**2a**反应生成含硒七元氮杂环**3a**(图1)，该方法避免了过渡金属以及碱添加剂的使用，并具有反应条件温和、操作简单等优点。

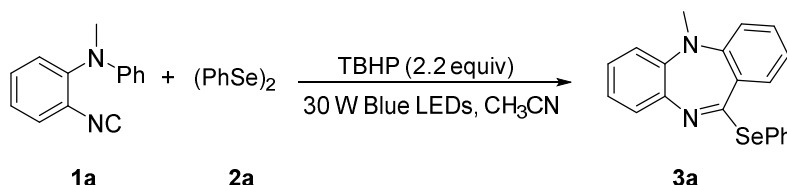


图1 光化学合成含氟七元氮杂环

具体反应机理如下(图2):

首先，可见光诱导二苯基二硒醚**2a**产生苯硒自由基**A**，随后苯硒自由基**A**与底物**1a**反应得到碳中心自由基中间体**B**，中间体**B**又通过原位加成环化生成中间体**C**，随后重排生成螺旋环中间体**D**。螺旋环中间体**D**经过扩环反应生成碳中心中间体**E**。最后中间体**E**经历单电子氧化、脱质子历程，得到最终产物**3a**。

3 仪器试剂

3.1 仪器

5 mL透明玻璃螺口瓶、冷凝管、圆底烧瓶等常用玻璃仪器、GF254薄层色谱硅胶板、电子分析天平、紫外-可见分光光度计(日本日立U-3900型)、荧光分光光度计(日本日立F-2700型)、比色皿、30 W蓝光(455–465 nm)反应器、X-5数显熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司FCE-3000)、磁力

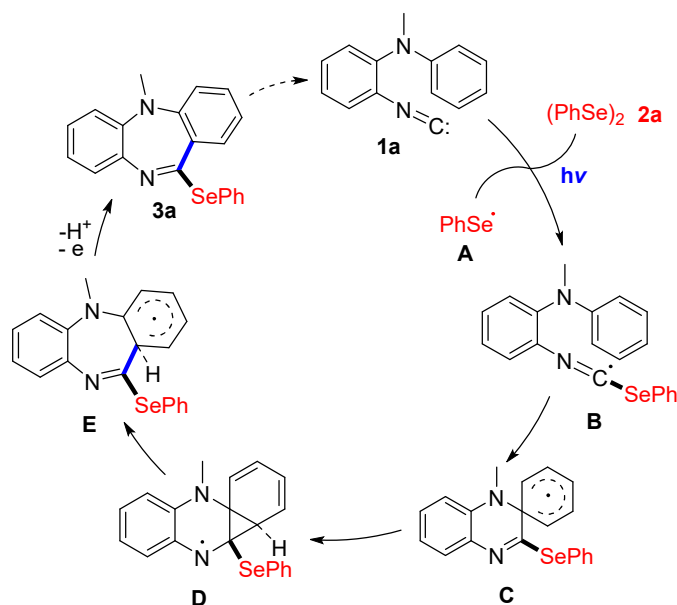


图2 推测的光化学反应机理

搅拌器、旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司N-1300)、SHZ-D (III)循环水式真空泵、紫外灯(巩义市予华仪器有限责任公司ZF-2D)、核磁共振仪(德国Bruker 500Mz)、高分辨质谱仪(美国Waters Xevo G2-XS)、CEL-FZ-A辐射计(北京中教金源科技有限公司CEL-FZ-A)。

3.2 试剂

N^1 -甲基- N^1 -苯基苯-1,2-二胺、叔丁醇过氧化氢(TBHP)、三乙胺(Et_3N)、无水硫酸钠(无水 Na_2SO_4)、三氯氧磷(POCl_3)、甲酸(HCOOH)、乙酸酐(Ac_2O)、乙腈(CH_3CN)、四氢呋喃(THF)、石油醚(PE)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM)。上述试剂均购自上海毕得医药科技有限公司,分析纯。200–300目柱层析硅胶购自烟台新诺新材料技术有限公司。

4 实验步骤

4.1 底物的制备

步骤1: 将 HCOOH (1.5 mL, 2.7 equiv)与 Ac_2O (1.08 mL, 2.3 equiv)置于耐压管中,在 $55\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热2.5 h备用。在配有磁子的Schlenk瓶中将底物 S1 (5 mmol, 1.0 equiv)溶于DCM中,将耐压管中的溶液逐滴滴加到混合物中,室温条件下搅拌,利用薄层色谱法(TLC)技术监测反应进程,直至底物 S1 反应完全。反应结束后用水(20 mL)淬灭反应,然后用 EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$)萃取,分离出的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥后,过滤除去干燥剂,真空浓缩得到粗产物。粗产物经重结晶得到中间产物 S2 (图3,产率90%)。

步骤2: 向配有磁子的圆底烧瓶中依次装入 S2 (4.5 mmol, 1.0 equiv)以及THF (2 mL),然后逐滴滴加 Et_3N (4.19 mL, 6.7 equiv), POCl_3 (0.71 mL, 1.7 equiv),在室温下搅拌,直至通过TLC监测到中间产物 S2 被消耗完全。按照步骤1后处理方式重结晶得到粗产物 1 (图3,产率87%)。

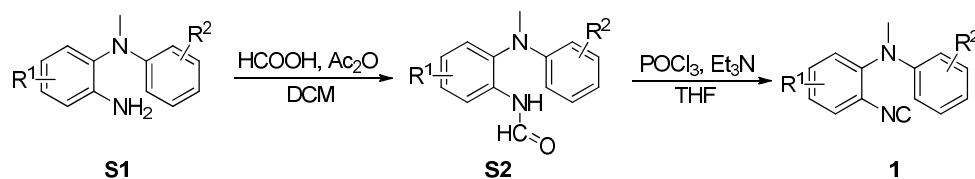


图3 底物的合成路线

4.2 光源的选用

光源选用主要考虑以下几个因素：1) 光源的波长、强度要保证反应介质受光均匀；2) 所研究的光化学反应不会因为距离光源的远近受到影响；3) 光反应装置能够实现对温度的控制，装置内温度不能由于磁力搅拌器的搅拌造成搅拌器自身温度升高影响反应温度。本实验选用30W Blue LEDs (455–465 nm)灯罩作为反应装置，反应距离光源2 cm，外接小风扇散热保证实验装置内温度波动不会太大。

4.3 光化学合成七元含硒氮杂环

反应方程式如图4所示，以乙腈作为溶剂，将底物1 (0.5 mmol, 1.0 equiv)、二芳基二硒醚2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)与叔丁醇过氧化氢(1.1 mmol, 2.2 equiv)加入5 mL透明玻璃瓶中，置于455–465 nm, 30 W Blue LEDs的光照条件下进行反应，如图5所示，反应3–5 h。通过TLC跟踪反应进程(图6)，待反应完全后，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，分离出的有机层经无水Na₂SO₄干燥后，过滤除去干燥剂，真空浓缩得到粗产物，将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱液为石油醚)，得到最终产物3。

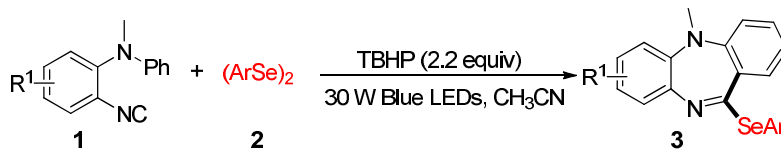


图4 光化学合成条件和方程式

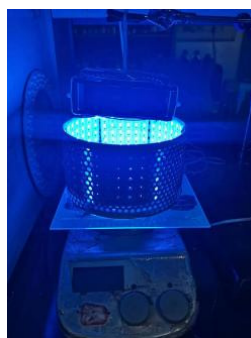
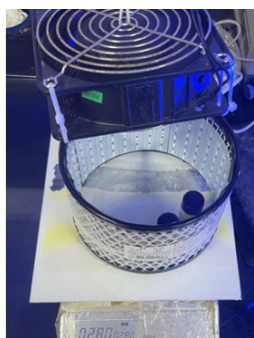


图5 光化学反应装置内部(左)与外部结构图(右)

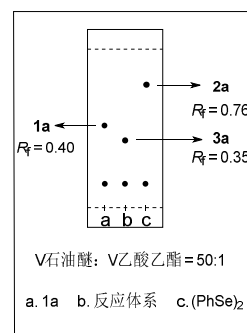


图6 TLC检测反应进程

5 结果与讨论

5.1 含氮七元氮杂环产物的结构表征

5.1.1 熔点测定

学生将自己小组分离的产物进行熔点测定，对测定值进行记录和分析。测量仪器如图7所示，测定产物3a熔点，三次平均值为116 °C。

5.1.2 核磁表征

制备的含硒七元环化合物将分别进行¹H NMR、¹³C NMR，数据分析如下：

¹H NMR数据分析：如图8所示，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.75–7.70 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 4H), 7.08–6.94 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H)。其中3.22 (s, 3H)为与氮相连甲基的特征位移，其余为苯环氢的化学位移。

¹³C NMR数据分析：如图9所示，¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.99, 155.44, 144.93, 143.93, 136.04, 132.52, 129.54, 129.26, 129.09, 129.03, 128.65, 128.44, 123.40, 119.46, 117.52, 116.55, 77.35, 77.04, 76.72, 37.15。其中37.15为与氮原子相连甲基碳的特征位移，170.99为与硒原子相连碳氮双键的特征位移，155.44–116.55为苯环碳的化学位移，然而由于原子叠加效应导致芳香区出峰较少，学生可以结合波谱知识和具体结构分析。

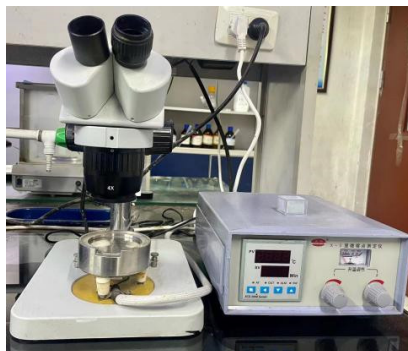


图7 X-5数显熔点测定仪

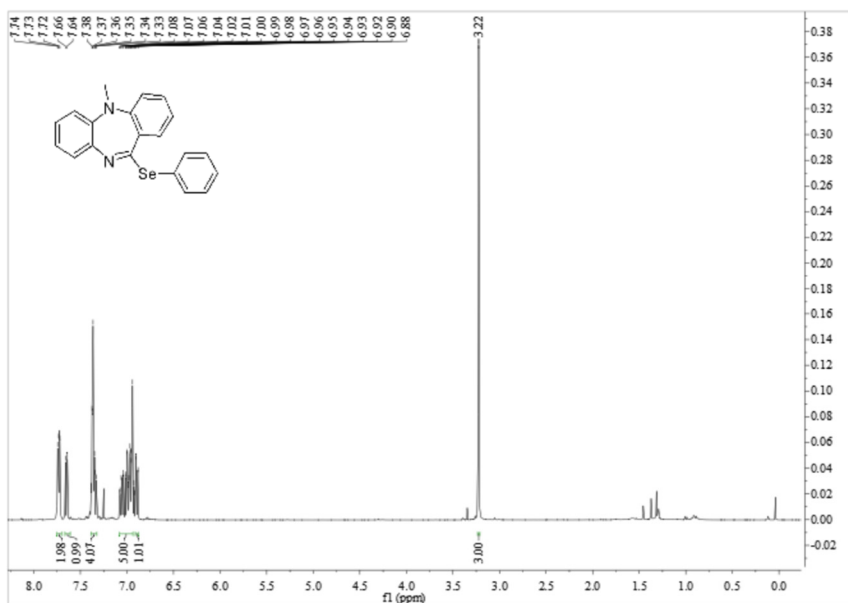


图8 核磁共振氢谱

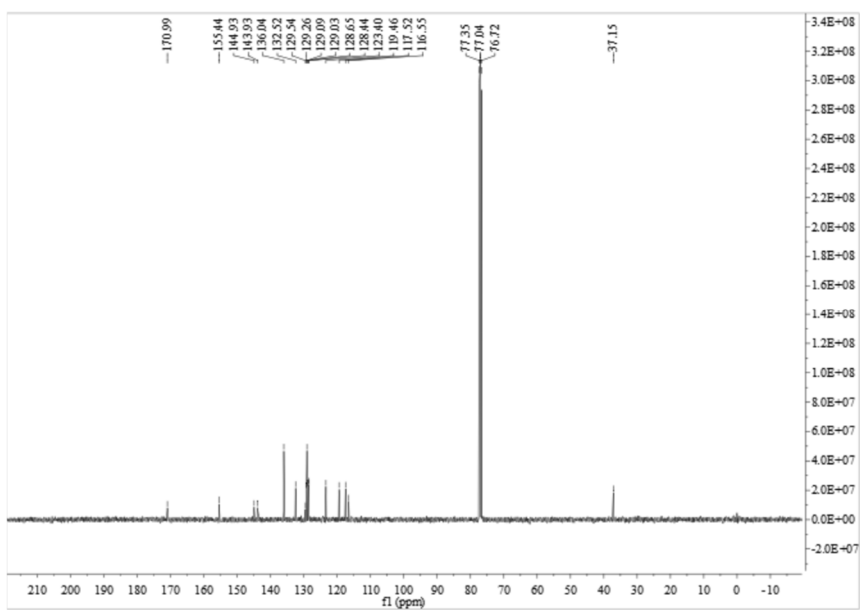


图9 核磁共振碳谱

5.1.3 荧光量子产率

在装有磁子的3 mL透明玻璃螺口瓶中，将**1a** (0.2 mmol)、**2a** (0.4 mmol, 124.85 mg)、TBHP (0.4 mmol, 38.0 μ L)溶于CH₃CN (3.0 mL)中，并在室温下用两个5 W的蓝色LED灯照射。2.0 h后，关闭蓝色LED，从照射装置中取出玻璃瓶，取0.2 mL混合物进行分析。测量仪器如图10所示，光功率计测定光源的光子通量为3.73 mW (三次实验的平均值)，公式如下^[14-16]：

$$E_{\text{photon}} = \frac{hc}{\lambda_{\text{inc}} (455 \text{ nm})} = \frac{6.63 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s} \times 3 \times 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}}{455 \times 10^{-9} \text{ m}} = 4.37 \times 10^{-19} \text{ J}$$

$$E_{\text{total}} = P \cdot S \cdot t = 3.73 \times 10^{-3} \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2} \times 3.55 \text{ cm}^2 \times 2.0 \times 3600 \text{ s} = 0.095 \times 10^3 \text{ J}$$

$$\text{Number of incident photons} = \frac{E_{\text{total}}}{E_{\text{photon}}} = 0.36 \text{ mmol}$$

$$\text{A.Q.E (\%)} = \frac{\text{Number of product}}{\text{Number of incident photons}} = \frac{0.08 \text{ mmol}}{0.36 \text{ mmol}} = 22\% < 1$$

其中， h (J·s)是普朗克常数， c (m·s⁻¹)是光速， λ_{inc} (m)是入射光的波长。 P (W·cm⁻²)是入射光的功率密度， S (cm²)是照射面积， t (s)是光反应时间。A.Q.E (%)结果表明，反应不涉及自由基链途径。



图10 CEL-FZ-A 辐射计

6 教学实施及效果

本实验课程共14学时，2-3名学生一组。该实验可分为三个阶段进行：第一阶段为2-异氰酸基-*N,N*-二甲基苯胺及其生物物的制备，共4学时；第二阶段为七元含硒氮杂环产物的制备，共6学时；第三阶段为表征测试，共2学时；第四阶段为实验讨论与反思，共2学时。教师在上课时全方位讲解本次实验的原理及具体操作，课程完成之后，学生需向教师汇报实验成果，完成实验报告。通过该实验课程，学生不仅可以提升绿色化学的意识，还可以对自由基反应与元素硒有更加深入的了解。

为了使学生更深入地学习和思考该实验，可以设置以下思考题供学生预习和讨论：

- (1) 光化学合成中怎样确定光源的最佳波长？距离光源距离不同会对反应产生哪些影响？
- (2) 在产物处理的过程中，为什么萃取时二氯甲烷和乙酸乙酯作有机相时效果不同？用什么方法可以改善乳化？
- (3) 硅藻土的主要成分是什么？使用硅藻土过滤的主要作用是什么？
- (4) 进行产物熔点测定时，其数值会比文献报道的数据偏低或偏高，造成该现象的原因有哪些？

7 结语

自由基化学是本科生有机化学课程的重要组成部分，将可见光诱导的化学反应与自由基化学相结合，可以将更多前沿科学的内容融入到有机化学本科教学中。该实验创新性地运用光化学方法，

将有机硒骨架引入到氮杂环中，成功构建了一个具有潜在生物活性的七元含硒氮杂环，使学生对元素硒有了更深刻的认识。学生在了解异氰化合物的基础上，对氰基化合物的化学性质也会有更深刻的认识，有助于培养学生的自主学习能力、搜索相关文献的能力，以及利用薄层层析技术跟踪反应进程，利用核磁共振氢谱、碳谱进行物质结构解析的能力，培养学生对有机化学的兴趣。

参 考 文 献

- [1] 许颖, 李晨, 孟建萍, 黄玉玲, 付纪源, 刘冰, 刘颖杰, 陈宁. *有机化学*, **2021**, *41* (3), 1012.
- [2] 刘颖杰, 王智传, 孟建萍, 李晨, 孙凯. *有机化学*, **2022**, *42* (1), 100.
- [3] Kancherla, R.; Muralirajan, K.; Maity, B.; Karuthedath, S.; Kumar, S.; Laquai, F.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2737.
- [4] Rana, P.; Singh, N.; Majumdar, P.; Singh, P. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *470*, 214698.
- [5] 王薪, 张艳, 孙凯, 孟建萍, 张冰. *有机化学*, **2021**, *41* (12), 4588.
- [6] Paolo, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1483.
- [7] Sun, K.; Zhao, D. Y.; Li, Q. X.; Ni, S. F.; Zheng, G. F.; Zhang, Q. *Sci. China Chem.* **2023**, *66*, 2309.
- [8] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257.
- [9] Wang, X.; Lei, J.; Liu, Y. J.; Ye, Y.; Li, J. Z.; Sun, K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2079.
- [10] 赵晓伟, 夏紫琴, 张曼, 周能能. *有机化学*, **2022**, *42* (12), 3995.
- [11] Marcia, M. *Science* **2022**, *378*, 579.
- [12] 薛斌. *大学化学*, **2018**, *33* (12), 28.
- [13] 张文会, 雷传文, 潘博文, 周英. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 101.
- [14] Muhammad, Q.; Kazuhiro, T. *Chem. Mater.* **2017**, *29* (1), 158.
- [15] Braslavsky, S. E.; Braun, A. M.; Cassano, A. E.; Emeline, A. V.; Litter, M. I.; Palmisano, L.; Parmon, V. N.; Serpone, N. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 931.
- [16] Chen, Z.; Jaramillo, T. F.; Deutsch, T. G.; Kleiman-Shwarstein, A.; Forman, A. *Mater. Res.* **2010**, *25*, 3.