

## 可见光催化合成二氟甲基化咖啡因

朱丛军\*, 张师杰, 郭涛\*, 袁金伟\*

河南工业大学化学化工学院, 郑州 450001

**摘要:** 可见光催化的反应具有条件温和、反应高效、能耗低、官能团兼容度好等优点, 成为了合成化学的有力工具。氮杂环骨架和含氟官能团广泛存在并应用于活性分子中, 选择性地将二氟甲基(CF<sub>2</sub>H)引入到氮杂骨架中有可能显著改变先导候选药物的药理和药代动力学性质。本文报道了在可见光催化下利用双二氟乙酰氧基碘苯作为二氟甲基化试剂, 完成了咖啡因的自由基二氟甲基官能团化反应。该反应不涉及过渡金属以及氧化剂, 操作简单, 易于学生掌握, 具有重要的教学及应用价值。

**关键词:** 可见光催化; 咖啡因; 自由基反应; 二氟甲基化

**中图分类号:** G64; O6

## Visible Light-Catalyzed Synthesis of Difluoromethylated Caffeine

Congjun Zhu\*, Shijie Zhang, Tao Guo\*, Jinwei Yuan\*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China.

**Abstract:** Visible light catalysis offers several advantages, including mild reaction conditions, high efficiency, low energy consumption, and broad functional group compatibility, making it a powerful tool in synthetic chemistry. Nitrogen-containing heterocyclic frameworks and fluorinated functional groups are widely present in bioactive molecules. Selectively introducing a difluoromethyl group (CF<sub>2</sub>H) into nitrogen heterocycles can significantly influence the pharmacological and pharmacokinetic properties of lead drug candidates. This paper reports a visible light-mediated radical difluoromethylation of caffeine, employing [bis(difluoroacetoxy)iodo]benzene as the difluoromethylating reagent. The reaction proceeds without the need for transition metals or oxidants, is straightforward to perform, and easy for students to learn, offering both educational and practical value.

**Key Words:** Visible light catalysis; Caffeine; Radical reaction; Difluoromethylation

光能作为自然界储量最为丰富的能源之一, 如何将光能转化应用一直是研究的热点。光催化化学具有操作简便、反应条件温和、绿色经济等友好特性, 广泛应用于绿色化学的合成转化反应中。目前, 在基础有机化学实验教学中, 尽管光化学反应应用到基础有机化学实验教学中已经有报道<sup>[1,2]</sup>, 但是相对较少。考虑到光化学反应的优点, 将其引入到本科生的有机化学实验教学中不仅能够降低设备成本、减少安全隐患, 而且能够完成理论教学和实验实践的知识闭环, 提升学生学以致用、主动学习科研前沿的能力, 提高并巩固学生实验操作能力, 为进一步在本领域深造提供基础。此外, 还能让学生深刻领悟并践行绿色化学理念, 具有较好的思政教学意义且符合本校本科生学术型人才培养定位的要求。

收稿: 2024-05-29; 录用: 2024-08-09; 网络发表: 2024-09-20

\*通讯作者, Emails: CongjunZhu@haut.edu.cn (朱丛军); taoguo@haut.edu.cn (郭涛); yuanjinweigs@126.com (袁金伟)

基金资助: 河南工业大学青年骨干教师培育计划; 河南省本科高校“化学专业核心课程思政教学团队”项目; 河南工业大学化学化工学院教育教学改革研究与实践项目

含氮杂环化合物广泛存在于天然产物和药物分子中，可以在生物系统中形成氢键，展现出良好的生物活性<sup>[3]</sup>。由于氟原子具有改善分子代谢稳定性、亲脂性和生物利用度的作用，在杂环中引入氟原子或含氟官能团已经成为提高活性分子性能的常规而且强有力的策略<sup>[4]</sup>。在含氟官能团中，二氟甲基(CF<sub>2</sub>H)作为亲脂氢键供体，被认为是硫醇(-SH)、羟基(-OH)和胺(-NH<sub>2</sub>)的生物电子等排体<sup>[5]</sup>。CF<sub>2</sub>H的引入通常会调节分子的电子效应，增强其对膜的通透能力及亲和力。因此，将CF<sub>2</sub>H引入杂环中具有重要的研究价值。

咖啡因作为药物广泛地应用于中枢系统疾病的治疗。对于咖啡因的二氟甲基官能团化策略研究已有报道<sup>[6-8]</sup>，但是多涉及过渡金属催化或者反应体系较为复杂，因此本实验设计通过可见光介导的自由基过程，发展简单便捷的构建二氟甲基官能团化的咖啡因的合成策略，结合本专业基础有机实验中“茶叶中提取咖啡因”实验，延续性地开展8-二氟甲基咖啡因的合成方法实验教学。本综合实验设计将有机化学前沿融入基础有机化学实验中，操作简单、内容新颖、考察全面，且总设计时长为12学时，3-4名学生为一组，符合综合实验设计要求。希望开发成适合化学专业本科生的综合训练实验，以提升本科生对光化学及自由基化学知识的认知理解。

## 1 实验目的

- 1) 掌握可见光催化的基本原理，理解光氧化还原催化循环。
- 2) 掌握无水无氧的反应操作，培养实验操作技能。
- 3) 掌握薄层色谱及柱色谱的使用方法，理解薄层色谱和柱层析在反应监测及纯化过程中的重要性，提高实验操作技能。
- 4) 培养学生科研思维方式，践行学术型人才培养定位的要求。

## 2 实验原理

本实验以咖啡因为原料，在光催化剂Mes-Acr<sup>+</sup>-Me ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>的催化下，在可见光照射下生成可能具有更加优异生物活性的8-二氟甲基咖啡因。该反应具有反应条件温和、操作简单、后处理方便以及转化效率高等优点。咖啡因与双二氟乙酰氧基碘苯发生二氟甲基化的反应式如图1所示。具体反应机理如图2所示，可见光照射下，双二氟乙酰氧基碘苯(2)裂解产生二氟甲基自由基(6)，然后被咖啡因(1)捕获形成氮自由基中间体(7)，该中间体被激发态光催化剂氧化成氮正离子中间体(8)，随后发生1,2-氢迁移、脱质子过程得到终产物(3)。此外，双二氟乙酰氧基碘苯也可以被光催化剂还原产生二氟甲基自由基并完成光催化剂循环。

## 3 实验部分

### 3.1 试剂及仪器

实验所用试剂信息如表1所示，所有溶剂均为市售无水溶剂，所用仪器规格型号如表2所示。

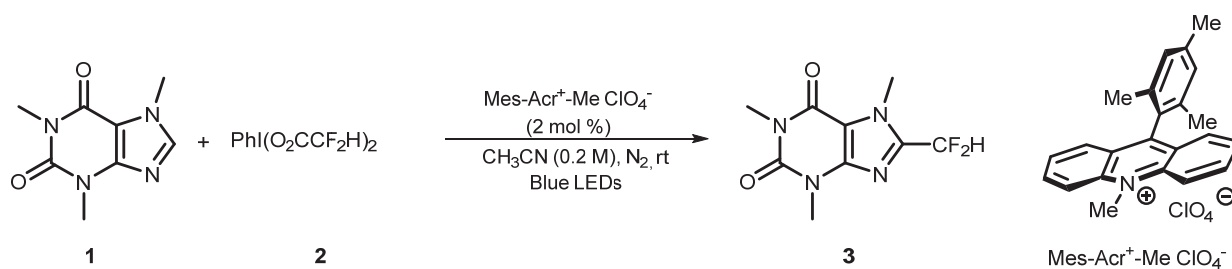


图1 产物8-二氟甲基咖啡因以及催化剂结构

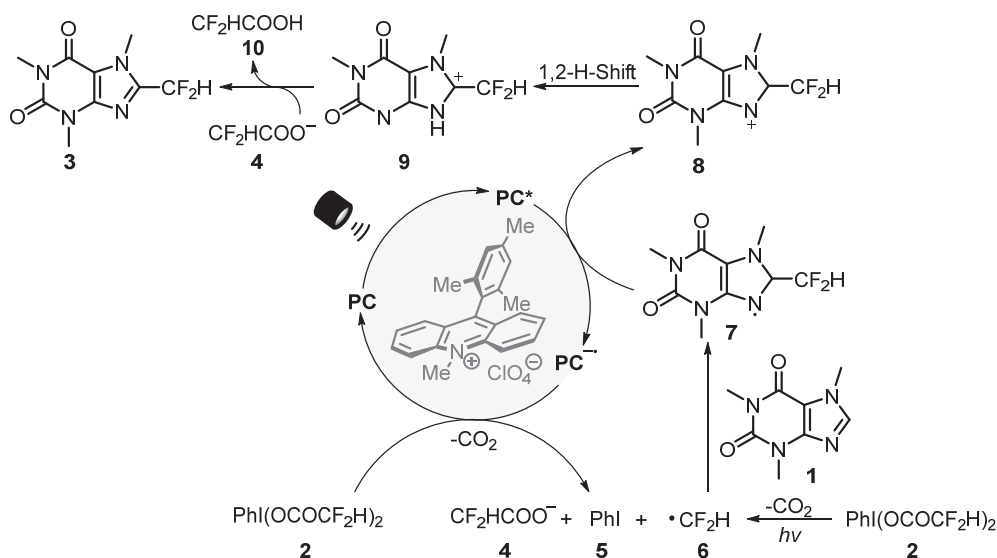


图2 可能的反应机理

表1 实验试剂及规格

试剂	纯度	制造商
Mes-Acr <sup>+</sup> -Me ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	98%	Adamas
双二氟乙酰氧基碘苯	95%	Sigma Aldrich, Inc. (美国)
乙腈	99%	Adamas
石油醚	精馏级(60–90 °C)	Adamas
乙酸乙酯	精馏级	Adamas

表2 仪器信息

名称	型号	制造商
核磁共振波谱仪	BRUKER AVANCE III 400	布鲁克(德国)
旋转蒸发器	N-1300D-WB	东京理化株式会社(日本)
磁力搅拌器	MS-H280-Pro	大龙兴创实验仪器
蓝光灯	OHSP-450	新光源光电

### 3.2 反应步骤

取高温烘干的Schlenk管(10 mL), 依次向其中加入磁子、咖啡因(38.8 mg, 0.2 mmol)、双二氟乙酰氧基碘苯(118.2 mg, 0.3 mmol)、光催化剂Mes-Acr<sup>+</sup>-Me ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> (1.7 mg, 0.004 mmol, 2 mol% (摩尔百分比))。然后盖上聚四氟塞子, 侧口连接双排管上进行抽真空并用氮气置换3次, 接着在通氮气情况下用注射器将1 mL乙腈注入Schlenk管中, 拧紧旋塞。最后将体系置于蓝色LED灯下, 反应8 h。反应装置如图3所示。

### 3.3 后处理步骤

用毛细管取少量反应液进行薄层色谱(TLC)分析, 以石油醚(60–90 °C)和乙酸乙酯( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 5:1$ )混合液作为展开剂, 计算得到的 $R_f$ 值约为0.3。柱层析方法: 留取少许混合液(做对比用), 将剩余反应液转移至25 mL的圆底烧瓶中并加入少许硅胶(200–300目), 使用旋转蒸发器旋干制样, 备用。取层析柱( $\Phi = 1.5$  cm)用硅胶(200–300目)将层析柱填充至20 cm的高度, 将制备的混合样转移至层析

柱中。用石油醚(60–90 °C)和乙酸乙酯( $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 10 : 1$ )混合液作为洗脱剂进行淋洗。洗脱过程中可以利用加压球调节层析柱下口液体滴出速度,并用15 mL试管收集,利用TLC监测淋洗过程以及淋洗终点。将所有含有产物的洗脱液合并转移至250 mL圆底烧瓶中,旋转蒸发减压除去溶剂。用10 mL乙酸乙酯将产品转移至25 mL圆底烧瓶(提前称重)中,再次旋干,并用油泵抽除残余溶剂。将盛有产物的圆底烧瓶称重(重复三次),减去原有瓶重,计算收率。

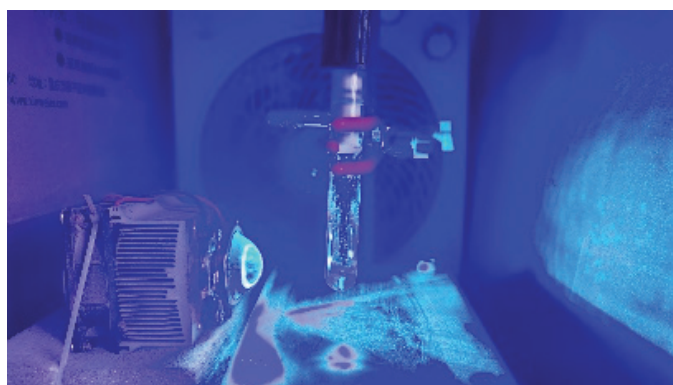


图3 反应装置图

## 4 结果与讨论

### 4.1 反应过程

反应液由无色逐渐变为黄棕色(逐步加深)。最终分离得到的产物为淡黄色固体。通过图4可以计算得出,产物的 $R_f$ 值为0.3。

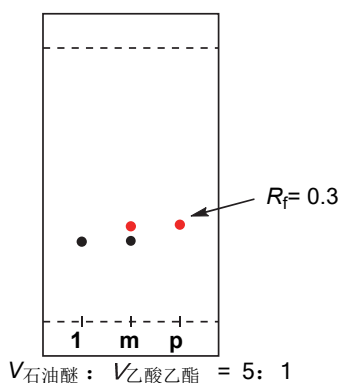


图4 反应进程检测

### 4.2 产率统计

我们在实验条件下进行三次反应,结果具有良好的重现性,结果数据如表3所示。

表3 反应产率统计

序号	$m(\text{咖啡因})/\text{mg}$	$m(\text{双二氟乙酰氧基碘苯})/\text{mg}$	$m(\text{产物})/\text{mg}$	产率/%
1	38.9	118.4	38.0	77.9
2	39.1	118.2	37.5	76.8
3	39.0	118.5	36.3	74.4

### 4.3 产物的核磁共振谱图分析

产物的核磁共振氢谱( $^1\text{H}$ )谱图如图5所示,核磁共振碳谱( $^{13}\text{C}$ )谱图如图6所示,核磁共振氟谱( $^{19}\text{F}$ )谱图如图7所示,通过与文献进行对比<sup>[6]</sup>,数据一致,表明所得产物确实为8-二氟甲基咖啡因。数据分析: $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.74 (t,  $J = 52.2$  Hz, 1H), 4.15 (t,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  154.5, 150.4, 145.9, 141.8 (t,  $J = 27.5$  Hz), 108.7 (t,  $J = 238.0$  Hz), 108.5, 31.9, 28.8, 27.1。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  -115.0。

## 5 实验教学实施及效果

本实验面向化学专业开课,以培养本专业学生科研思维及实验能力为目的,为综合训练实验的其中一个训练项目。本实验设计学时12学时,3-4名学生为一组,分三个阶段完成实验。

第一阶段:1个学时,教师讲解实验原理、实验装置搭建以及实验操作注意事项。

第二阶段:8.5学时,学生自主搭建反应装置,开展可见光催化8-二氟甲基咖啡因的合成。利用反应时间,学生将查阅学习光化学反应合成技术,归纳总结可见光催化化学的优点、现有可见光催

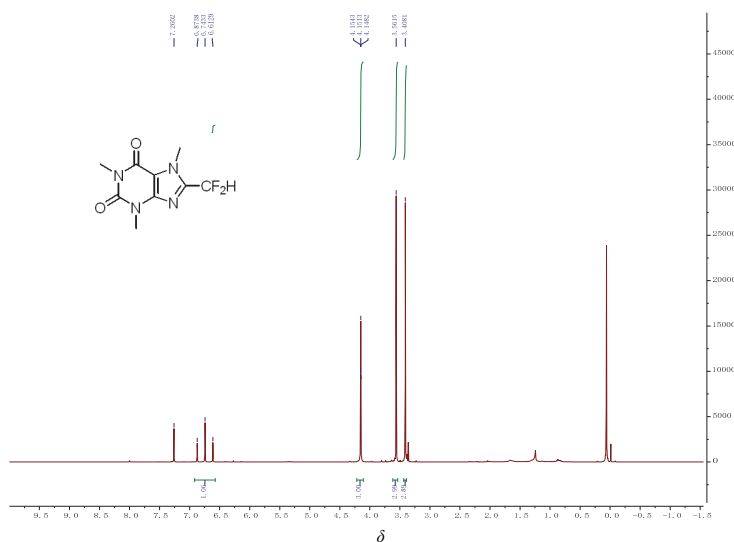


图5 核磁共振氢谱

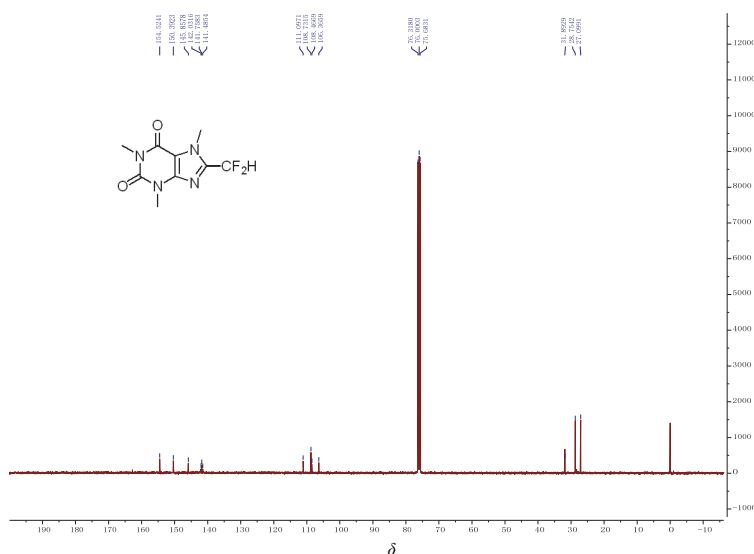


图6 核磁共振碳谱

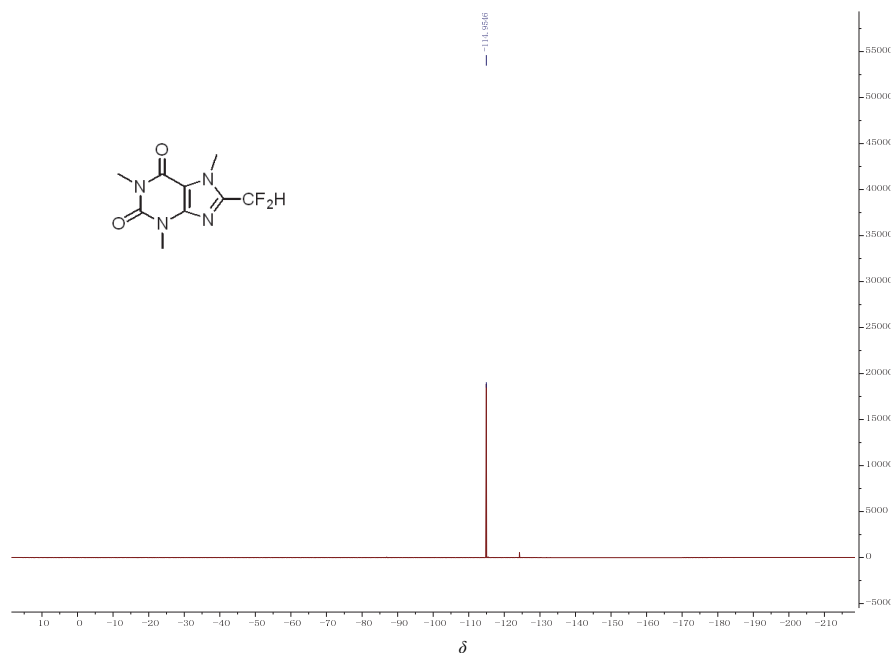


图7 核磁共振氟谱

化化学的反应分类以及光催化剂种类,并分组进行汇报;同时系统学习并掌握反应过程及终点的TLC监测、反应后处理(萃取分液、干燥过滤、柱层析)以及实验数据处理等实验基本操作。

第三阶段:2.5学时,待反应完成(TLC监测),反应液进行柱层析分离并收集产物,对收集得到的产物旋干,进行结构表征、谱图解析。最后进行数据处理,提交实验结果。

通过本实验实施,学生可以学习光催化反应合成原理,了解光催化化学研究前沿及进展,同时完成自由取代及自由基加成反应等基础有机理论和实践操作的知识闭环,加深理论理解。此外,本实验中涉及的反应搭建、后处理等过程巩固了已经学习的有机合成的常规操作并学习了新的无水无氧操作,同时谱图解析过程将理论知识应用到实践中,极大程度调动学生综合运用知识的能力。

## 6 思考题

思考题有助于学生对实验进行全面总结,要求每位学生在完成实验后在实验报告的讨论部分进行作答。题目如下:

- 1) 是否自由基反应必须要无水无氧操作?
- 2) 光催化反应相比于传统过渡金属催化反应具有哪些优点?
- 3) 哪些因素会对产物的产率有影响?
- 4) 本实验用到的为蓝色LED光源,查阅文献回答光源在哪些方面对反应有影响?

## 7 结语

本实验以Mes-Acr<sup>+</sup>-Me ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>的为光敏剂、咖啡因(茶叶中提取咖啡因实验产品)、双二氟乙酰氧基碘苯为原料,在可见光催化、乙腈溶剂中发生二氟甲基官能团化反应,温和高效地制备8-二氟甲基咖啡因。实验内容新颖,巧妙地融合了光催化合成化学研究前沿与有机化学基础理论知识。反应过程中穿插进行文献总结汇报以及反应后处理知识学习,充分锻炼学生理论学习及实验操作的综合能力,激发学生学习的兴趣及锻炼学生的科研思维,符合本校对本科生学术型人才培养定位的要求,适合在本科生有机化学综合训练实验中推广。

参 考 文 献

- [1] Yu, W. L.; Ren, Z. G.; Ma, W.; Zheng, H. X.; Wu, W. S.; Xu, P. F. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6131.
- [2] Zhang, C.; Wang, Y.; Song, Y. G.; Gao, H. Y.; Sun, Y. H.; Sun, X. Y.; Yang, Z.; Zhan, L. P.; Yu, Z. X.; Rao, Y. *CCS Chem.* **2019**, *1* (4), 352.
- [3] Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (14), 5061.
- [4] Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432.
- [5] Cahard, D.; Ma, J. *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2020.
- [6] Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1494.
- [7] Ghosh, I.; Khamrai, J.; Savateev, A.; Shlapakov, N.; Antonietti, M.; König, B. *Science* **2019**, *365*, 360.
- [8] Song, H. H.; Li, J. W.; Zhang, Y. B.; Chen, K.; Liu, L.; Zhang, J. J.; Duan, X. H.; Hu, M. Y. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (16), 12013.