

## 光铜协同催化合成 $\alpha$ -甲基4-联苯腈

张斌<sup>1</sup>, 李甜甜<sup>1</sup>, 宋易恬<sup>1</sup>, 程莹<sup>1</sup>, 陈加荣<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 华中师范大学化学学院, 武汉 430079

<sup>2</sup> 化学国家级实验教学示范中心(华中师范大学), 武汉 430079

**摘要:** 光-铜协同催化的自由基反应已经在有机合成领域中得到了广泛应用, 具有产率高、条件温和、官能团兼容性好以及环境友好等特点。基于绿色可持续发展理念, 我们以工业原料烯烃和商业三甲基氰硅烷以及水为原料, 在温和条件下高效合成了高附加值的腈类化合物。本实验综合性高, 操作性强, 涵盖无水无氧操作、薄层色谱法和快速柱层析操作、气相色谱-质谱联用以及核磁共振等多项实验操作。此外该反应原料易得, 条件温和, 无需复杂仪器, 重现性高, 保证学生实验技能得到锻炼, 同时也培养了学生的创新能力, 让学生了解有机化学的发展前沿, 具有重要的应用价值和教学价值。

**关键词:** 可见光催化; 铜催化; 烯烃转化; 腈类化合物; 有机化学实验

中图分类号: G64; O6

## Photoredox and Copper Co-Catalyzed Synthesis of $\alpha$ -Methyl-4-Biphenylacetonitrile

Bin Zhang<sup>1</sup>, Tiantian Li<sup>1</sup>, Yitian Song<sup>1</sup>, Ying Cheng<sup>1</sup>, Jiarong Chen<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China.

<sup>2</sup> National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (Central China Normal University), Wuhan 430079, China.

**Abstract:** The synergistic use of photoredox and copper catalysis in free radical reactions has gained extensive application in organic synthesis due to its high yield, mild reaction conditions, excellent functional group compatibility, and environmental friendliness. In alignment with the principles of green and sustainable development, we have efficiently synthesized high-value nitrile compounds from industrial raw materials, such as olefins, commercially available trimethylcyanosilane, and water under mild conditions using visible light irradiation. This comprehensive experiment encompasses a variety of techniques, including anhydrous and anaerobic operations, thin-layer chromatography (TLC), flash column chromatography, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and nuclear magnetic resonance (NMR) analysis. Additionally, the experiment is characterized by easily accessible starting materials, mild reaction conditions, and high reproducibility, eliminating the need for complex instrumentation. This ensures that students can enhance their experimental skills, foster their innovative capabilities, and gain exposure to the forefront of organic chemistry. Hence, this experiment holds significant practical and educational value.

**Key Words:** Visible-light photocatalysis; Copper catalysis; Olefin conversion; Nitrile compounds; Organic chemistry experiment

收稿: 2024-04-07; 录用: 2024-04-23; 网络发表: 2024-05-23

\*通讯作者, Email: chenjiarong@mail.ccnu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(22171099)

太阳能“取之不尽，用之不竭”，是自然界中储量最丰富的能源之一。实现光能的高效利用也是解决能源问题的重要途径之一。利用光能将简单易得的原料转化为高附加值的化学品，符合推进生态文明建设的要求，也是践行可持续绿色发展理念的深刻体现。可见光催化是近些年来快速发展的有机合成工具，很少在基础有机化学实验教学中体现。将光化学反应引入教学，具有实验原理和实验操作上的创新性。同时，考虑到其反应条件温和、反应平缓、原料廉价易得等特点，适合作为基础有机化学实验，帮助学生了解有机化学的发展前沿，提高学生学习的积极性和主动性，培养学生的探究精神与科学素养<sup>[1]</sup>。

基于光氧化还原催化和过渡金属催化的协同催化已成为有机合成领域的一类重要催化模式，为发展高效、高选择性化学合成提供了新的途径<sup>[2]</sup>。金属铜具有丰富的氧化还原性质，其常见氧化态包括Cu<sup>0</sup>、Cu<sup>I</sup>、Cu<sup>II</sup>和Cu<sup>III</sup>。因此，铜不仅常见于许多金属酶的催化中心，同时也作为金属催化剂在有机合成中扮演了极其重要的角色，展现出独特的化学性质和良好的催化性能。这种非贵金属的催化技术不仅具有明显经济效益，而且也为开发新的化学转化提供机会。光-铜协同催化充分结合光催化与铜催化的优势，已经在催化合成领域展现出了明显优势<sup>[3]</sup>。2012年，Sanford课题组<sup>[4]</sup>报道了使用金属钌光敏剂与铜协同催化的体系，实现了芳基硼酸的三氟甲基化反应。通过光催化由低活性底物三氟碘甲烷产生三氟甲基自由基，随后再参与铜催化的偶联反应中。这样的策略弥补了传统铜催化中需要高活性前体的缺陷，使得反应能够在温和可控的条件下发生。2024年，肖文精教授与陈加荣教授课题组<sup>[5]</sup>发展了光氧化还原与铜催化的协同催化模式，实现了芳基烯烃经由自由基阴离子过程的自由基氢氰化反应。该反应首先通过光催化的单电子还原过程将惰性的底物烯烃还原为高活性的自由基阴离子中间体。随后，该中间体发生质子化并参与到铜催化循环中，与三甲基氰硅烷发生自由基偶联生成最终产物。光催化与铜催化各司其职，又相互联系，缺一不可，这正是光-铜协同催化的本质。

腈类化合物是一类重要的结构片段，在合成化学以及药物化学中有着广泛的应用，在一定条件下可以转化为羧酸、酰胺、醛、酮和一些杂环化合物等<sup>[6]</sup>。但是，对于腈类化合物的合成，传统方法通常需要使用剧毒的无机氰化物作为氰基源，并且反应后处理比较麻烦，反应废物毒性强，对环境危害大。与传统的氰基化试剂相比较，三甲基氰硅烷(TMSCN)具有选择性高、毒性小、使用条件温和、转化率高等优点，特别适用于医药、精细化学品等产品的合成，用它作为分子建构物料会更加安全、有效<sup>[7]</sup>。烯烃是化工产业中最基础的原材料之一<sup>[8]</sup>，对烯烃的转化是合成腈类化合物便捷、低成本的方法之一。另外，一直以来对烯烃的官能化反应也是化学家们的研究热点。本新创实验使用烯烃作为原料，三甲基氰硅烷作为氰基化试剂，利用光-铜协同催化体系实现了 $\alpha$ -甲基芳基腈类化合物的光化学合成。反应条件、简单温和，仅需在紫色可见光照射下反应2 h即可完成，非常适合作为有机化学实验课程开展。

## 1 实验目的

- (1) 学习光催化与过渡金属催化的基本原理，认识协同催化的概念。
- (2) 练习掌握无水无氧反应操作以及常温、常压下的光反应操作技能。
- (3) 掌握反应的处理、分析等操作：练习薄层色谱技术、柱层析技术以及气质联用、核磁等分析方法。
- (4) 培养学生对有机化学的兴趣，帮助学生了解有机化学的发展前沿，提高学生科学素养。

## 2 实验原理

本实验中利用商业可得的联苯乙烯与三甲基氰硅烷以及水为原料，*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂，噻吩-2-甲酸亚铜(CuTc)为铜催化剂，4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbbpy)为配体，*N*-苯基吩噻嗪(PTH)为光催化剂，在室温下390 nm波长的紫光照射反应2 h生成高附加值产物 $\alpha$ -甲基4-联苯腈，反应式如图1所示。

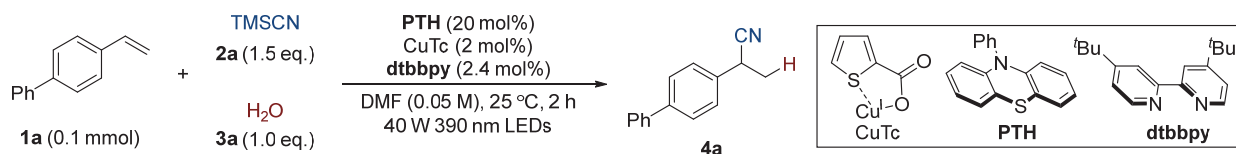


图1 反应式以及催化剂结构

mol%为摩尔百分比, M为 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 

具体的反应机理如图2所示, 光照条件下, 激发态光催化剂通过与底物烯烃发生单电子转移产生烯基自由基阴离子中间体**1a-I**。随后该中间体捕获质子得到苄基自由基**1a-II**, 该自由基被氰基配位的二价铜捕获生成中间体**1a-III**, 并经历还原消除得到最终产物。最后, 通过单电子氧化过程, 氧化态光催化剂将一价铜氧化为二价铜参与下一个催化循环, 自身回到基态光催化剂, 使得两个催化循环闭合, 从而实现光-铜的协同催化。

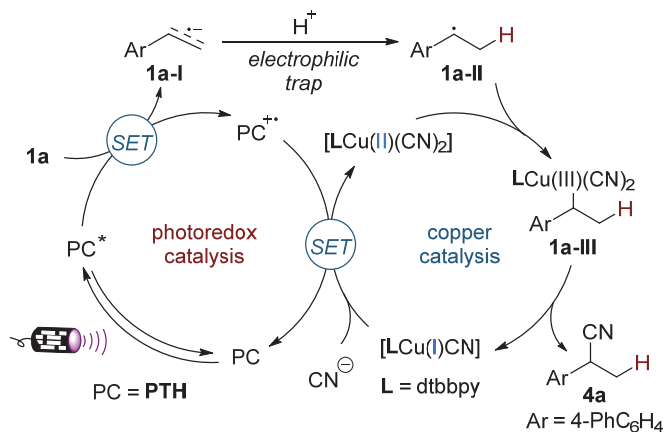


图2 可能的反应机理

### 3 实验部分

#### 3.1 试剂

实验所需试剂及规格如表1所示, 其中所购买的溶剂均为市售溶剂, 未经过额外预处理。

表1 实验试剂

药品名称	Cas号	生产厂家
4-乙烯联苯	2350-89-2	天津希恩思生化
2-萘乙烯	827-54-3	天津希恩思生化
反式-二苯乙烯	103-30-0	北京百灵威科技有限公司
三甲基氰硅烷	7677-24-9	江苏艾康生物医药研发有限公司
N-苯基吩噻嗪	7152-42-3	上海毕得医药科技股份
噻吩-2-甲酸亚铜	68986-76-5	上海毕得医药科技股份有限公司
4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶	72914-19-3	上海毕得医药科技股份
N,N-二甲基甲酰胺	68-12-2	国药集团化学试剂有限公司

#### 3.2 仪器和表征方法

反应及表征所用的仪器及其信息如表2所示。

表2 实验仪器

仪器名称	型号	制造商
气相色谱-质谱联用仪	7890B (GC), 59778 (MSD)	美国安捷伦
核磁共振波谱仪	Bruker Ascend 400	美国布鲁克
光源	PR160-390 nm	美国Kessil

### 3.3 实验步骤

#### 3.3.1 主反应

取干燥的装有磁子的10.0 mL Schlenk反应管，在氮气的氛围下进行三次抽气-充气以除去反应体系中的氧气，向其中加入铜催化剂CuTc与配体dtbbpy，随后加入溶剂DMF，将混合物在氮气条件下搅拌10 min。接着依次向反应体系中加入光催化剂PTH、底物烯烃、TMSCN和水，随后，将反应体系密封，在室温条件用40 W 390 nm的光照下搅拌2 h，产物完全转化(期间利用TLC (薄层分析)来监控反应进程并判断反应终点，展开剂比例 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 30 : 1$ ，产物 $R_f$ 约为0.2，烯烃 $R_f$ 约为0.95)。反应装置如图3所示。

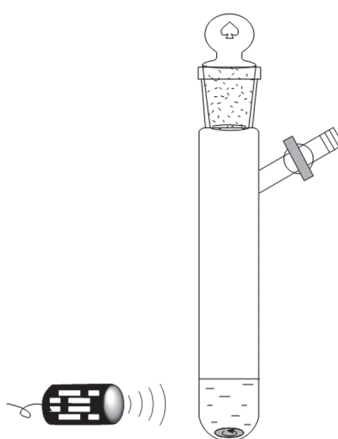


图3 反应装置图

#### 3.3.2 后处理

反应结束后将反应液用10 mL乙酸乙酯稀释，并转移至分液漏斗中，随后加入20 mL水，充分震荡后静置分液，水相再次使用乙酸乙酯萃取两次(10 mL/次)，最后合并有机相，加入无水硫酸钠干燥，浓缩，干法上样，用快速柱层析分离纯化。快速柱层析方法：取5 g左右的200–300目硅胶粉装柱，同时粗产品加入0.5 g硅胶粉，旋蒸去除溶剂，后慢慢平铺至分离柱内硅胶上层，随后铺2–3 cm无水硫酸钠至上层，使用 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 100 : 1$ 到 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 25 : 1$ 递增的洗脱剂淋洗，用20 mL试管收集，过程中使用TLC监测，待产物完全洗脱出后，旋蒸除去溶剂，得到产物，最后用真空泵抽去残余溶剂，称量产物与烧瓶的总质量，减去烧瓶质量，计算产率。

## 4 结果与讨论

### 4.1 反应现象

反应液由无色变为淡黄色(光照过程中将反应管取出即可观察到)，最后变为浅棕色。最终得到的产物为白色固体。反应的薄层色谱如图4所示，通过图4可以计算得出，产物的 $R_f$ 值为0.2，主要杂质以及光催化剂的 $R_f$ 值约为0.8。

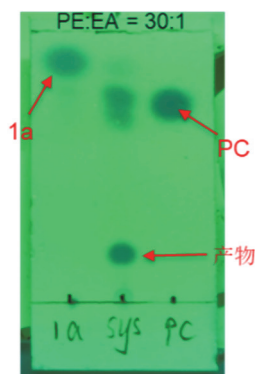


图4 反应的TLC分析

## 4.2 产物的表征

### 4.2.1 产物气相色谱与质谱

对产物进行气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析, 其气相色谱流出曲线如图5所示, 在该测试条件下, 产物4a的保留时间为13.332 min, 体系除配体、光催化剂外, 基本无其他副产物。产物的质谱如图6示, 可以看出其相对分子质量为207.1, 与理论值相符。

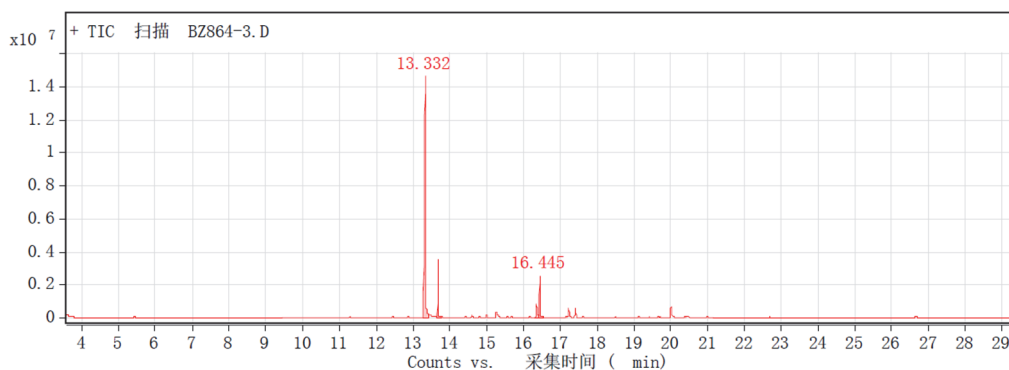


图5 产物气相色谱图

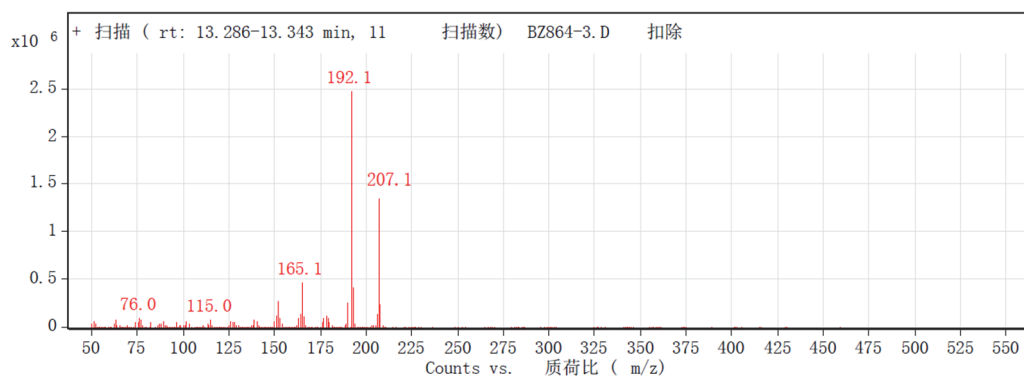


图6 产物的质谱图

### 4.2.2 产物的核磁共振分析

产物4a的核磁共振氢谱如图7所示, 碳谱如图8所示, 对谱图进行归属分析, 可以确定所得产物为 $\alpha$ -甲基-4-联苯腈。



表3 光催化剂当量对反应的影响

光催化剂当量	产率
5 mol%	37%
10 mol%	53%
20 mol%	76%
40 mol%	71%

反应条件: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.15 mmol), H<sub>2</sub>O (0.1 mmol),

**PTH** (*x* mol%), CuTc (2.0 mol%), dtbbpy (2.4 mol%),

DMF (2.0 mL), 20 W 390 nm LEDs ( $\lambda_{\max} = 390$  nm), 25 °C反应2 h;

通过<sup>1</sup>H NMR粗谱计算收率, 1,3,5-三甲氧基苯作为内标

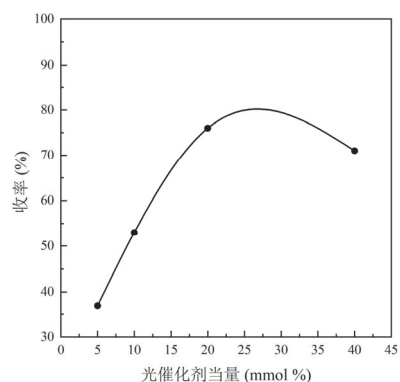


图9 收率与光催化剂当量的关系

#### 4.3.2 光源功率的影响

我们测定了光源的功率对反应的核磁收率的影响, 在20 mol%光催化剂条件下反应2 h, 不同光源瓦数对应的收率如表4所示, 根据表中数据作趋势图, 得到图10。分析可得使用40 W光源可以得到最高收率。

表4 光源功率对反应的影响

光源功率	产率
5 W	40%
10 W	61%
20 W	76%
40 W	85%

反应条件: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.15 mmol), H<sub>2</sub>O (0.1 mmol),

**PTH** (20 mol%), CuTc (2.0 mol%), dtbbpy (2.4 mol%),

DMF (2.0 mL), *x* W 390 nm LEDs ( $\lambda_{\max} = 390$  nm), 25 °C反应2 h;

通过<sup>1</sup>H NMR粗谱计算收率, 1,3,5-三甲氧基苯作为内标

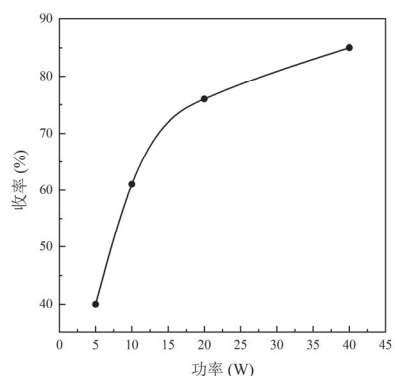


图10 收率与光源功率的关系

#### 4.3.3 反应时间的影响

我们测定了反应时间对反应的核磁收率的影响, 在20 mol%光催化剂, 40 W紫光照射下反应, 不同反应时间对应的收率如表5所示, 根据表中数据作趋势图, 得到图11。分析可得2 h时反应基本完成。

表5 反应时间对反应的影响

反应时间	产率
1 h	55%
1.5 h	74%
2 h	80%
2.5 h	82%

反应条件: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.15 mmol), H<sub>2</sub>O (0.1 mmol),

**PTH** (20 mol%), CuTc (2.0 mol%), dtbbpy (2.4 mol%),

DMF (2.0 mL), 40 W 390 nm LEDs ( $\lambda_{\max} = 390$  nm), 25 °C反应*x* h;

通过<sup>1</sup>H NMR粗谱计算收率, 1,3,5-三甲氧基苯作为内标

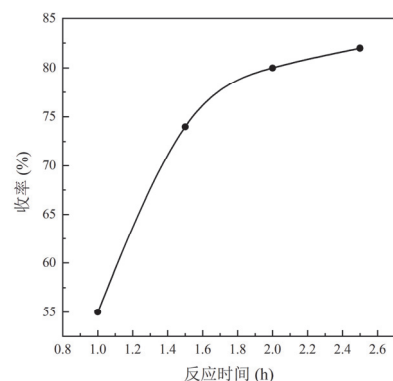


图11 收率与反应时间的关系

#### 4.3.4 控制实验

为了探究各反应组分对反应的影响，通过使用控制变量法来让学生领悟严谨求实的科学精神，我们对反应进行了控制实验，结果如表6所示。

表6 控制实验

光催化剂	铜催化剂	光照	结果
×	√	√	不反应
√	×	√	不反应
√	√	×	不反应
√	√	√	81% yield

反应条件: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.15 mmol), H<sub>2</sub>O (0.1 mmol), **PTH** (*x* mol%), CuTc (*y* mol%), dtbbpy (**1.2y** mol%), DMF (2.0 mL), *z* W 390 nm LEDs ( $\lambda_{\max} = 390$  nm), 25 °C反应2 h;  
通过<sup>1</sup>H NMR粗谱计算收率, 1,3,5-三甲氧基苯作为内标

通过控制实验可见，本实验中光催化剂、光照、铜催化剂都是实验中必不可少的条件。

## 5 实验教学安排

本实验用时16学时，分为两天完成，具体安排如下：第一天前半阶段教师讲解实验原理、搭建反应装置及实验注意事项，随后学生搭建反应装置并进行反应投料，反应过程中教师讲解后处理事项。后半阶段，学生对反应进行后处理与产物的表征操作。第二天前半阶段可选择某一反应条件影响因素进行优化实验，包含反应的设计与投料反应、产率的计算等。后半阶段进行反应的控制实验，设置相应的对照组，通过缺失特定的反应条件(光、铜催化剂、光催化剂)来验证反应条件的必要性。通过以上内容的学习，学生可以在锻炼自身实验技能的同时，培养自身的科学素养，提高综合思维能力，全方位锻炼学生动手能力和解决问题的能力。

## 6 思考题

要求每位同学在完成上述实验后提交实验报告，并在报告的讨论部分回答以下问题：

- (1) 结合反应机理，讨论苯环上具有不同电性取代基对反应的可能影响。
- (2) 结合常见的自由基反应，讨论为何反应需要在无氧条件下进行？
- (3) 通过查阅文献资料，除了本实验中运用到的单电子转移(SET)过程，光催化反应中还有哪种常见的活化底物过程？
- (4) 本实验中如何实现手性产物的制备？

## 7 创新性与特点

(1) 该反应为高原子经济性的反应，具有条件温和、原料廉价易得等特点，所制备的腈类化合物是众多功能分子的合成中间体，具有很高的应用价值。

(2) 该反应时间短，易于操作，成本较低，适合学生将其作为基础有机化学实验，在锻炼实验操作的同时，了解和学习有机化学的前沿。

(3) 光催化作为一种绿色低碳的化学合成手段，仍然在不断的创新之中。将其作为实验课程，不仅可以培养学生的创新探索精神，也可以增强学生对绿色化学概念的理解，培养环保意识和可持续发展的思维方式，为学生树立正确的科学人生观、世界观和价值观。

## 8 结语

自由基化学是本科生有机化学课程的重要组成部分, 而相关的本科生实验较少。该实验成功实现了光-铜协同催化下由烯烃合成腈类化合物, 实现了由廉价原料到高附加值化学品的转化, 对反应条件进行了初步的筛选, 并对各催化组分的作用进行了探究, 完成了从反应设计到产品制备及表征的完整实验流程。综上所述, 本实验具有较高的教学可行性, 实验条件温和, 敏感度低, 收率较高, 易于学生操作。此外, 反应运用了大学有机实验中少见的光催化以及金属催化这两类前沿领域的化学技术, 填补了学生对该领域的知识空白, 对学生的学习积极性以及探索创新能力都是极大的提升。

## 参 考 文 献

- [1] 张树永, 朱亚先. 中国大学教学, **2018**, No. 3, 25.
- [2] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; MacMillan, D. W. C. *et al. Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485.
- [3] Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O. *Science* **2019**, 364, eaav9713.
- [4] Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9034.
- [5] Zhang, B.; Li, T.-T.; Mao, Z.-C.; Jiang, M.; Zhang, Z.; Zhao, K.; Qu, W.-Y.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 1410.
- [6] Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1643.
- [7] Luo, H.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1.
- [8] 王红秋, 郑轶丹. 中国石化, **2019**, No. 1, 27.