

银催化的开环Minisci反应——开发适合本科生的教学实验

鲁缘怡, 赵俊, 李洪爽*

山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院(药物研究所)先进药物递释系统全国重点实验室, 济南 250117

摘要: Minisci反应是利用亲核性的碳自由基中间体对芳杂环进行的取代反应。本研究以1-甲基环丙醇和苯并[d]噻唑为原料在银催化、水相反应条件下发生自由基烷基化, 高效合成了4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮, 具有操作步骤简单、反应条件温和及原子经济性的优势。本反应已经本科生进行验证, 将有效补充自由基化学相关知识, 适合开发成为教学实验。

关键词: Minisci反应; 1-甲基环丙醇; 苯并[d]噻唑; 自由基烷基化反应; 教学实验

中图分类号: G64; O6

Silver-Catalyzed Ring-Opening Minisci Reaction: Developing a Teaching Experiment Suitable for Undergraduates

Yuanyi Lu, Jun Zhao, Hongshuang Li*

State Key Laboratory of Advanced Drug Delivery and Release Systems, School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China.

Abstract: The substitution of heteroaromatics by nucleophilic carbon-centered radicals is known as the Minisci reaction. In this study, efficient synthesis of 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)butan-2-one was achieved through radical alkylation between 1-methylcyclopropan-1-ol and benzo[d]thiazole under silver-catalyzed and aqueous conditions. This method offers advantages such as simple operation procedures, mild reaction conditions, and excellent atom-economy. Undergraduates have successfully validated this reaction, making it a suitable candidate for a teaching experiment that effectively supplements knowledge in radical chemistry.

Key Words: Minisci reaction; 1-Methylcyclopropan-1-ol; Benzo[d]thiazole; Radical alkylation; Teaching experiment

Minisci反应是通过亲核性的碳自由基中间体对芳杂环(主要是含氮杂环)进行的C(sp^2)-H键官能团化反应^[1]。早在1968年, 化学家F. Minisci发现亲核性的碳自由基可与多种缺电性的底物(如与吸电基团共轭的烯烃、芳杂环及奎宁等)发生选择性的取代反应^[2]。该转化虽然与傅克反应(Friedel-Crafts reaction)较为相似, 但反应活性与选择性恰恰相反, 因此可作为傅克反应的重要补充被广泛应用于药物合成中^[3]。例如, Minisci反应可在缺电性的芳杂环上引入酰基基团, 而采用傅克反应则不可能发生。进一步研究发现, 亲核性的碳自由基可与多种含氮芳杂环(如吡啶、喹啉、吡嗪、二嗪、咪唑、苯并噻唑和嘌呤等)进行区域选择性的反应, 且主要发生在氮原子的 α -位和 γ -位。同时, 该反应的活

收稿: 2024-01-30; 录用: 2024-04-03; 网络发表: 2024-04-19

*通讯作者, Email: hslis@sdmdu.edu.cn

基金资助: 山东第一医科大学教育教学改革研究项目(2021XY092); 山东省自然科学基金(ZR2023MB136)

性和选择性可随芳环或稠合杂环中杂原子的数量增多而逐渐提高。此外，自由基中间体可在多类化合物中产生，如烷烃、烯烃、醇、醚、醛、羧酸、酰胺、卤代烷、过氧化物等^[4,5]。特别要说明的是，大多数Minisci反应可在室温、酸性、水相或含水的两相溶剂等温和反应条件下进行转化^[6,7]。鉴于反应操作简便、绿色环保、原子经济性高等诸多优势，Minisci反应在过去的几十年里受到越来越多的关注。

2017年，李洪爽课题组报道了首例银催化环丙醇与芳杂环(包含苯并噻唑、噻唑、苯并噁唑和喹啉)的分子间串联式自由基开环/交叉偶联反应。该反应可在室温条件、1,2-二氯乙烷(DCE)/H₂O两相溶剂中对芳杂环的C2位进行区域选择性的自由基烷基化反应，以较高收率得到一系列含酮羰基的烷基取代芳杂环^[8]。向反应液中加入自由基捕获剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)可完全抑制反应进行，表明反应机理可能涉及自由基历程。该反应条件较为温和、操作步骤简单，但反应时间较长(需过夜)。基于以上研究，我们通过改进反应条件，将银盐应用于催化1-甲基环丙醇和苯并[d]噻唑的开环Minisci反应中，在7 h内合成目标产物4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮。鉴于大多数高校药物化学教学实验中较少涉及自由基化学，我们希望将此反应开发成适合本科生的教学实验，以提高本科生对自由基反应的认识。

1 实验目的

- 1) 掌握银催化开环Minisci反应的基本原理，理解两相溶剂体系在反应中的作用。
- 2) 掌握氮气保护的基本操作，提高药物化学的基本操作技能。
- 3) 熟悉硅胶柱层析的操作步骤和原理，提高有机化合物纯化技能。
- 4) 了解绿色化学的基本概念，培养学生绿色环保和可持续发展的意识。

2 实验原理

本实验以廉价易得的苯并[d]噻唑和1-甲基环丙醇为原料，于50–60 °C、氮气氛围中，利用四氟硼酸银(AgBF₄)催化和过硫酸钾(K₂S₂O₈)氧化在DCE/H₂O两相溶剂中反应4 h，生成目标产物4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮。本反应无其他副产物生成，原子利用率为100%，同时反应条件相对温和，反应后处理简单。

本实验中苯并[d]噻唑和1-甲基环丙醇的开环Minisci反应的反应式和可能的反应机理如图1所示。具体反应机理如下：过硫酸根负离子被Ag(I)还原为硫酸根负离子自由基，随后夺取1-甲基环丙醇上的氢自由基生成氧自由基I和硫酸氢根负离子。氧自由基I因环张力不稳定，易发生分子内重排生成碳自由基II，随后与苯并[d]噻唑反应生成自由基III。最后，中间体III在Ag(II)氧化下得到目标产物并再生出Ag(I)催化剂进行下一次循环，同时氢自由基与硫酸根负离子自由基结合得到硫酸氢根负离子。

3 实验部分

3.1 试剂

开环Minisci反应所需的试剂和规格如表1所示，均为分析纯，未经进一步处理。其中水为纯化水，自制。

3.2 仪器

反应所用的仪器及型号如表2所示。

3.3 实验步骤

于含有磁转子的10 mL Schlenk管中、室温条件下加入原料苯并[d]噻唑(135.2 mg, 1 mmol)和1-甲基环丙醇(144.2 mg, 2 mmol)，随后加入2.5 mL 1,2-二氯乙烷(DCE)和2.5 mL水，最后加入K₂S₂O₈(1081.2 mg, 4 mmol)和AgBF₄(38.9 mg, 0.2 mmol)。请注意反应的加料顺序。盖上橡胶塞后，搅拌

下侧口抽真空1 min, 随后关闭阀门, 插上氮气气球。将Schlenk管置于Heidolph恒温磁力搅拌器上50–60 °C反应4 h。反应装置如图2所示。

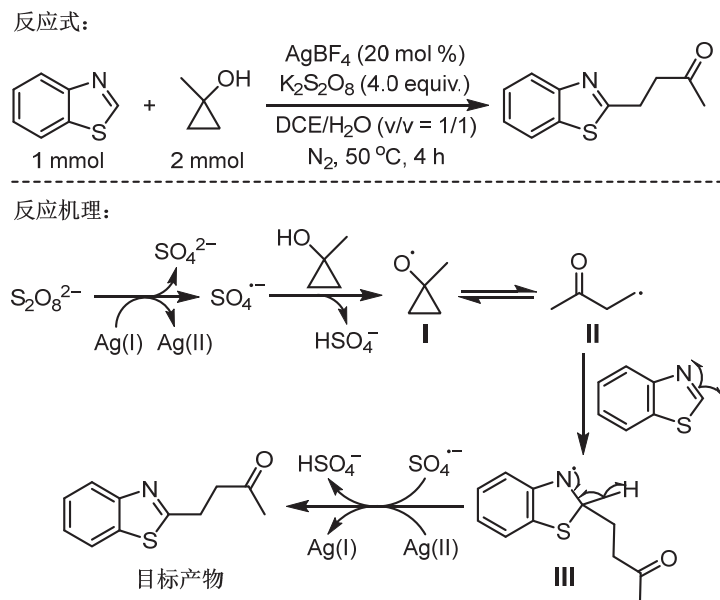


图1 反应式和可能的反应机理

表1 试剂及规格

试剂	规格	供应商
苯并[d]噻唑	99%	伊诺凯试剂
1-甲基环丙醇	95%	玉函医药
AgBF ₄	99%	阿拉丁试剂
K ₂ S ₂ O ₈	99%	伊诺凯试剂
DCE	99%, AR	伊诺凯试剂
无水硫酸钠	99%	伊诺凯试剂
氮气	99.5%	泰安迎春气体有限公司
正己烷	97%	济南瑞山化工有限公司
乙酸乙酯	99%	济南瑞山化工有限公司
硅胶	200–300目	烟台江友硅胶开发有限公司

表2 仪器及型号

仪器	型号	供应商
旋转蒸发仪	DZFY-2L	德国IKA公司
恒温磁力搅拌器	GL-3250D	德国Heidolph公司
电子分析天平	ES-E210A	天津市德安特传感技术有限公司
暗箱三用紫外分析仪	ZF-7	嘉鹏科技有限公司
循环水式多用真空泵	SHK-IV	郑州科泰实验设备有限公司
核磁共振仪	Bruker Avance 400	德国Bruker公司



图2 反应装置示意图

反应完毕，观察到反应液为红棕色，较刚投料后颜色略加深。待反应液分层后，用毛细管取微量上层反应液(DCE相)进行薄层色谱(TLC)分析，展开剂为正己烷/乙酸乙酯($V/V = 2/1$)，计算得产物的 R_f 值约为0.43。将反应液转移至15 mL分液漏斗中，加入5 mL乙酸乙酯萃取，将上层有机相转移至烧杯中。下层水相再次用5 mL乙酸乙酯萃取两次。有机相合并，无水硫酸钠干燥，随后使用旋转蒸发仪浓缩，待有机相全部浓缩至烧瓶约1/2体积后，加入干硅胶粉拌样，直至样品成粉末状，准备柱层析纯化。称取50 g 200–300目柱层析硅胶，加入正己烷搅拌至无气泡后湿法装柱，压实后，正己烷超出硅胶液面1–2 cm。将粉末状的样品平铺加入至硅胶柱中，上层加入无水硫酸钠作为缓冲。随后用400 mL正己烷/乙酸乙酯($V/V = 40/1$)进行洗脱，同时采用TLC分析(展开剂同上)，直至产物完全洗脱。将全部洗脱液旋干，真空泵抽除残余溶剂，得目标产物4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮为浅黄色油状物145.8 mg，产率71%。

4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮的NMR数据： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.5, 170.3, 153.1, 135.2, 126.0, 124.9, 122.6, 121.6, 42.0, 30.1, 27.9。

3.4 注意事项

- (1) 请注意反应的加料顺序，应最后加入催化剂 AgBF_4 。
- (2) 反应需在氮气氛围中进行，应保证反应体系的密闭性。
- (3) 在进行柱层析纯化时，务必用橡皮筋将层析柱和储液球固定，以防洗脱液溅入眼睛。

4 结果与讨论

4.1 反应影响因素考察

通过控制单一变量法对影响4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮产率的因素进行考察，结果如表3所示。

表3 反应因素对产率的影响

序号	1-甲基环丙醇(mmol)	反应温度($^{\circ}\text{C}$)	产率(%)
1	2	50	71
2	1	50	42
3	2	60	69
4	2	40	57

首先，在标准反应条件下产物产率为71%。降低1-甲基环丙醇的投料量至1 mmol，产率剧烈降低至42%。提高反应温度至60 °C，产率基本维持不变；但降低反应温度至40 °C，产率随之降低至57%。考虑到本科基础教学实验的实际需要，采用反应温度50–60 °C作为反应条件较为合理。

4.2 反应的薄层色谱

在薄层板上点原料苯并[d]噻唑和反应液，经展开后，计算原料的 R_f 值约为0.74，产物的 R_f 值约为0.43 (图3)。

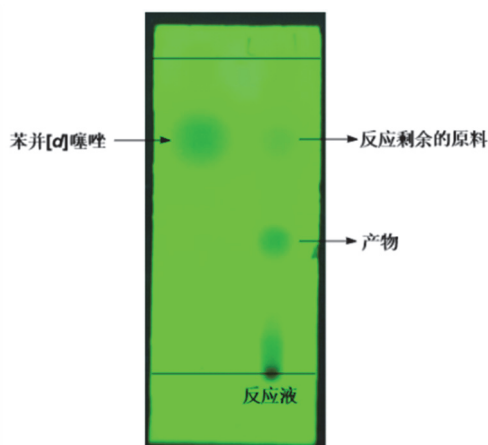


图3 反应的薄层色谱分析

4.3 产物的核磁共振分析

目标产物4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮的 ^1H NMR谱图如图4所示， ^{13}C NMR谱图如图5所示，均与文献数据一致^[9]。

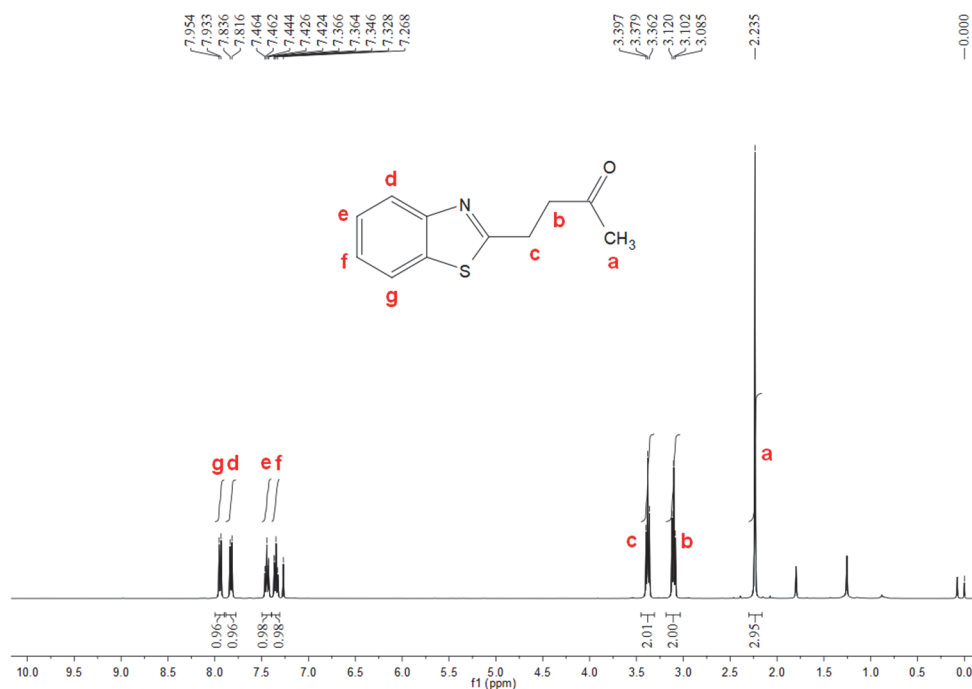
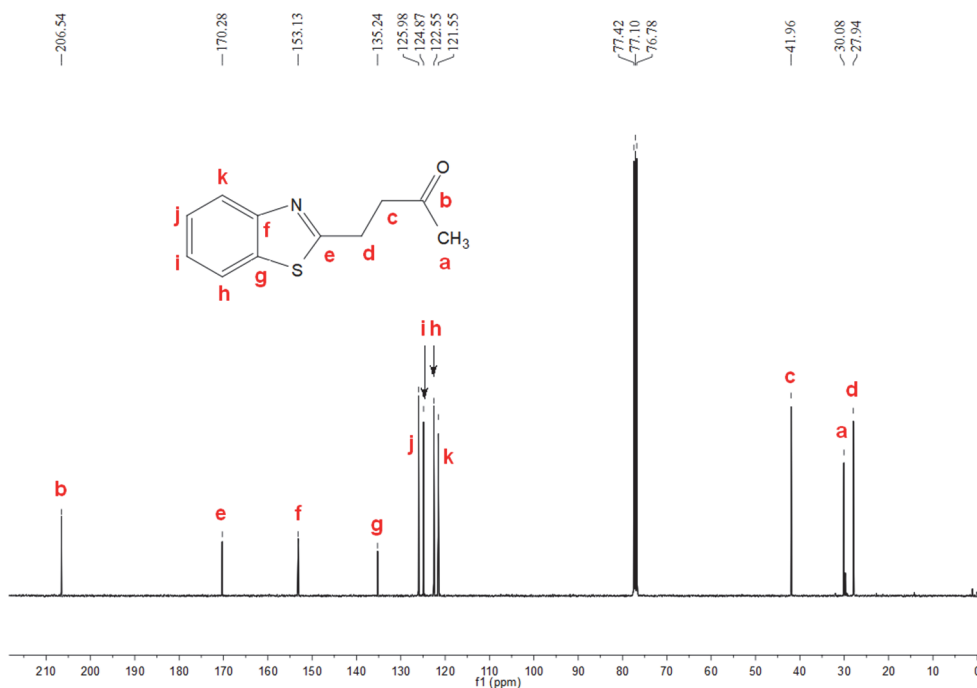


图4 产物的 ^1H NMR谱图

图5 产物的¹³C NMR谱图

5 教学实验安排

本实验共需7学时，共分为以下四个部分：第一部分为教师讲解并演示开环Minisci反应的操作步骤、基本原理及注意事项，约需0.5学时；第二部分为学生开始实验操作，包括投料时间及反应时间，约需4.5学时；第三部分为在等待反应结束的过程中(即反应4 h时间内)，教师讲解并演示TLC分析、反应后处理、柱层析纯化及旋转蒸发仪的使用等，之后学生准备TLC分析所需的展开剂及硅胶板、后处理所需的试剂及玻璃仪器、湿法装柱、配制柱层析展开剂等，约需2学时；第四部分为学生做TLC分析、反应后处理、柱层析纯化及减压浓缩，约需2学时。通过以上四部分的学习和实际操作，学生将掌握从投料-反应-后处理-纯化-计算产率-结构确证的基本实验流程，进一步提高实验操作的动手能力及解决问题的能力。

6 思考题

本实验结束后需一周内提交实验报告，并在实验报告的分析与讨论部分回答以下问题：

- (1) 银盐催化相对于其他过渡金属催化有哪些优势？
- (2) 为什么采用两相溶剂体系？请结合本实验加以说明。
- (3) 为什么不在TLC分析中点另一个原料(即1-甲基环丙醇)？

7 结语

本实验以廉价易得的苯并[d]噻唑和1-甲基环丙醇为原料，在四氟硼酸银催化和过硫酸钾氧化、DCE/H₂O两相溶剂中进行开环Minisci反应，区域选择性地制备4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-丁酮，具有操作步骤简单、反应条件温和、完全原子经济性和产率高的优势。整体实验时间控制在7 h内，并且在反应过程中穿插各种后处理及纯化知识，易于被学生掌握和理解。此外，本实验是在含水的两相溶剂中进行，减少了有机溶剂的使用，有助于培养学生绿色环保和可持续发展的意识；该反应为中国学者发现，有利于促进思想政治教育“课程思政”理念的实施。鉴于在高校药物化学教学实验中较少涉及自由基化学的相关知识，本次的开环Minisci反应实验在经本科生进行验证的基础上，能够清

晰展示自由基反应的基本原理及相关操作，有利于补充教学实验中自由基化学的不足，适合开发成为本科生的教学实验。

参 考 文 献

- [1] Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1st ed.; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, USA, 2005; pp. 290–291.
- [2] Minisci, F.; Galli, R.; Cecere, M.; Malatesta, V.; Caronna, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9 (54), 5609.
- [3] Bacoş, P. D.; Lahdenperä, A. S. K.; Phipps, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2023**, 56 (14), 2037.
- [4] Wang, W.; Wang, S. *Curr. Org. Chem.* **2021**, 25 (8), 894.
- [5] 董建洋, 刘玉秀, 汪清民. *有机化学*, **2021**, 41 (10), 3771.
- [6] Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, 28 (1), 489.
- [7] Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (5), 730.
- [8] Lu, S.-C.; Li, H.-S.; Xu, S.; Duan, G.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (2), 324.
- [9] Babu, K. R.; Zhu, N.; Bao, H. *Org. Lett.* **2017**, 19 (1), 46.