

可见光催化合成异喹啉酮生物碱的创新实验及课程转化实践思考

唐雨榕*, 时允仁, 徐溢, 秦波, 徐彦芹, 蔡云飞*

重庆大学化学化工学院, 重庆 400044

摘要: 为有效拓展现阶段本科有机化学教学实验开设的范围, 让学生了解学科前沿研究热点与新合成技术, 本实验以异喹啉酮生物碱的光化学合成为导向, 将有机光化学和连续流动化学融合运用于本科实验教学。本实验选择氮化碳半导体材料作为非均相光催化剂, 氧气作为绿色、经济的氧化剂, 在可见光介导下实现异喹啉酮生物碱的合成。实验主要由间歇光反应和连续流光反应合成异喹啉酮生物碱以及合成高附加值天然产物corydaldine三部分组成, 涉及搭建简易连续流光化学反应装置、反应监测、分离纯化、产物表征等多个重要环节, 指导学生认识光化学反应知识, 也让学生熟悉微量有机反应中薄层分析法、柱层析及相关仪器的操作, 并将所学的红外、核磁共振波谱法等理论知识运用到产物的结构分析中, 提升学生的主观能动性、综合实践能力和环保意识。本创新实验竞赛项目符合实验绿色化、微型化的新理念, 适合于在化学化工专业本科生的有机化学实验和综合化学实验中开展, 将其转化本科实验教学项目, 可充分体现“以赛促建”“以赛促教”“以赛促学”的重要意义。

关键词: 可见光催化; 连续流反应; 绿色合成; 异喹啉酮

中图分类号: G64; O6

Innovative Experiment and Course Transformation Practice of Visible-Light-Mediated Photocatalytic Synthesis of Isoquinolinone

Yurong Tang*, Yunren Shi, Yi Xu, Bo Qin, Yanqin Xu, Yunfei Cai*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China.

Abstract: This experiment introduces undergraduate students to the forefront of organic chemistry and new synthetic methodologies through the synthesis of isoquinolinone guided by photochemistry. By integrating organic photochemistry and continuous flow chemistry, the experiment aims to broaden the scope of undergraduate organic chemistry laboratory teaching. Carbon nitride (g-C₃N₄) is employed as a heterogeneous photocatalyst, while oxygen serves as a safe and atom-economic oxidant, enabling the synthesis of isoquinolinone under visible-light irradiation in a continuous flow setup. The experiment encompasses both batch and continuous flow photochemical synthesis of isoquinolinone, as well as the preparation of the natural product corydaldine. Students are involved in various aspects of the experiment, including the installation of a simple flow photochemical reactor, reaction monitoring, product purification, and characterization. Through this project, students not only gain insights into photochemical reactions but also cultivate their creativity and research skills in the realm of green and sustainable chemistry. They acquire hands-on experience in thin-layer chromatography, column chromatography, and spectroscopic analysis techniques like IR and NMR, enhancing their practical skills and environmental awareness. This innovative experiment aligns with the principles of green chemistry and miniaturization and is suitable for incorporation into undergraduate laboratory courses such as Organic Chemistry Laboratory and Comprehensive Chemistry Laboratory. Its introduction into laboratory teaching can enrich teaching practices,

收稿: 2023-11-29; 录用: 2024-02-04; 网络发表: 2024-04-16

*通讯作者, Emails: tangyurong@cqu.edu.cn (唐雨榕); yf.cai@cqu.edu.cn (蔡云飞)

基金资助: 重庆市教学改革重点项目(232010); 重庆大学本科实验教学改革项目(2021S37)

promote active learning, and elevate the quality of practical education.

Key Words: Visible-light photocatalysis; Continuous flow photochemistry; Green synthesis; Corydaldine

1 引言

鉴于有机化学新反应、新技术和新合成方法的不断涌现, 有机化学实验教学也不仅仅满足于传统的知识传授、能力培养, 更需要给本科生提供接触有机合成新方法的机会, 拓宽他们的视野, 并且逐步提高本科生环保意识和可持续发展观念。

太阳光是廉价易得的再生资源, 将其作为化学反应的能量来源能有效减少化学反应中能量消耗并促进绿色化学发展。可见光催化促进的有机合成具有清洁、高效、反应条件温和、化学选择性优异等优点, 已经成为有机化学家们关注的焦点研究领域之一, 并取得了一系列突出的研究成果^[1,2]。有机半导体材料的异相光催化有机转化具有催化剂易于分离和回收利用的特点, 因此是有机合成中实现绿色化学的一个重要方向。其中, 石墨相氮化碳(g-C₃N₄)作为一类有机聚合物半导体光催化剂, 具有离域大共轭和类石墨烯二维层状结构, 因其可调的电子能带结构(约2.7 eV)、可见光吸收效率高、低成本、易制备以及优异的化学稳定性, 在可见光催化绿色有机合成中得到了广泛的应用^[3-6]。因此, 将相关的最新研究进展及时转化为人才培养的内容具有重要意义。

异喹啉酮类化合物具有多种生物活性和药用价值, 如抗菌、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、支气管扩张及作用于中枢神经系统等^[7], 还可用于合成抗癌止吐、II型糖尿病、过敏性疾病、肾性贫血等药物(图1)。由于其优异的生物活性, 众多研究小组开展了针对异喹啉酮骨架的合成工作, 但是目前已报道方法普遍具有步骤繁琐、反应条件苛刻及产率低等不足^[8,9]。

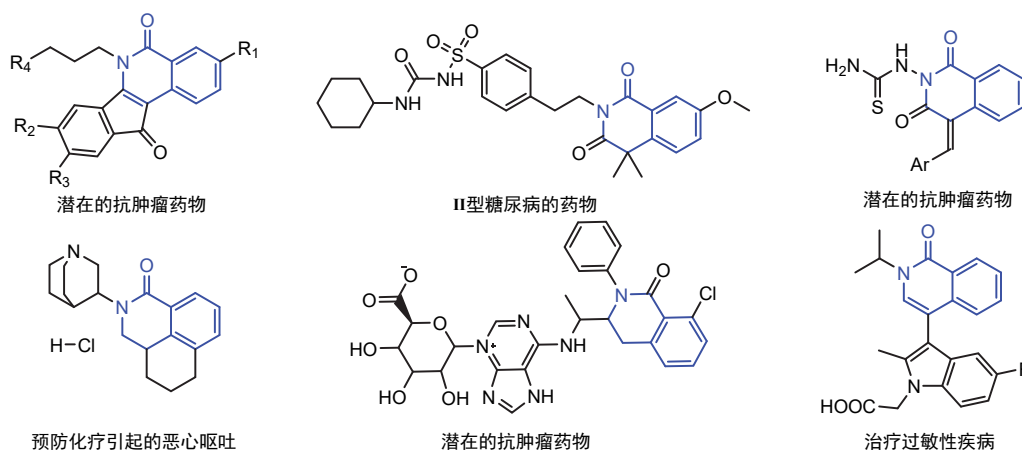


图1 部分具有异喹啉酮结构的活性分子和药物

最近, 我们发展了一种可见光催化苄位氧化合成异喹啉酮的方法。该方法以廉价易得的空气作为氧化剂、g-C₃N₄作为半导体非均相光催化剂, 在室温下进行反应, 条件温和, 催化剂可回收循环利用, 符合绿色化学发展需求; 与此同时, 该方法易于操作, 重复性好。基于此, 我们将该类光催化绿色合成异喹啉酮新方法引入本科实验教学, 并进一步开发和融入连续流光反应合成实验以及合成高附加值天然产物Corydaldine的拓展实验(图2), 目的在于培养学生基本实验动手能力和专业素养的同时, 促使学生开拓知识视野、触摸有机化学学科研究前沿, 激发学生对有机化学的兴趣, 并树立绿色、可持续化学理念。本实验涉及搭建简易光反应装置、连续流光化学、反应监测、分离纯化、产物表征等多个重要环节, 也包含可见光催化这一新的知识点, 并且符合实验教学绿色化、微型化的新理念, 可将其转化为化学化工专业本科生的实验教学项目。

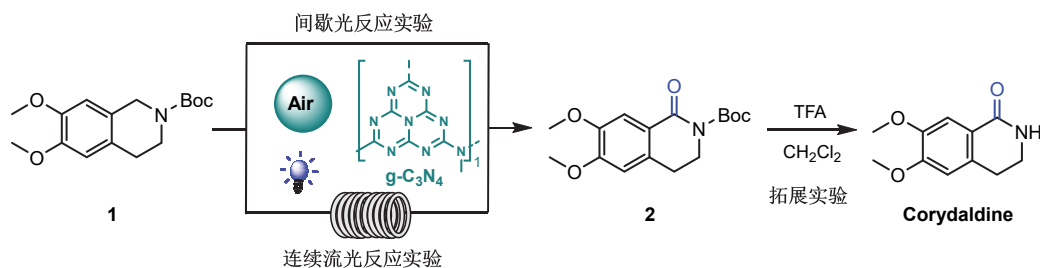


图2 可见光催化合成异喹啉酮的实验设计思路

2 实验部分

2.1 实验目的

- 1) 理解半导体非均相光催化氧化反应机理；
- 2) 了解连续流动化学合成原理与优点；
- 3) 掌握萃取、薄层色谱、柱层析等基本实验操作；
- 4) 应用红外光谱、核磁共振氢谱解析化学结构。

2.2 实验原理

可见光氧化还原催化反应通常依赖光催化剂在可见光激发下与有机底物之间进行单电子转移 (SET) 的能力。在可见光照射下, 半导体材料 $g\text{-C}_3\text{N}_4$ 吸收足够能量的光子, 价带 (VB) 中的电子被激发跃迁到导带 (CB), 留下空穴在价带, 产生光生电子-空穴对。光生电子 (e^-) 具有较强的还原能力, 光生空穴 (h^+) 具有较强的氧化能力, 它们可进一步与在催化剂表面吸附的物种或溶液中的物种发生氧化还原反应。本实验所涉及 $g\text{-C}_3\text{N}_4$ 光催化合成 *N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮的反应机理如图 3 所示: 可见光激发下, $g\text{-C}_3\text{N}_4$ 导带上的光生电子 (e^-) 转移给空气中的 O_2 , 形成超氧自由基阴离子 ($\cdot\text{O}_2^-$); 同时, 异喹啉 **1** 苄位 C-H 键被光生空穴 (h^+) 氧化, 形成苄位自由基 **B** 和质子 (H^+)。超氧自由基阴离子 $\cdot\text{O}_2^-$ 捕获反应体系中的 H^+ 形成过氧自由基 $\cdot\text{OOH}$, 苄位自由基 **B** 与过氧自由基 $\cdot\text{OOH}$ 反应生成中间体 **C**。中间体 **C** 脱去一分子 H_2O 得到苄位氧化的目标产物 **2**。

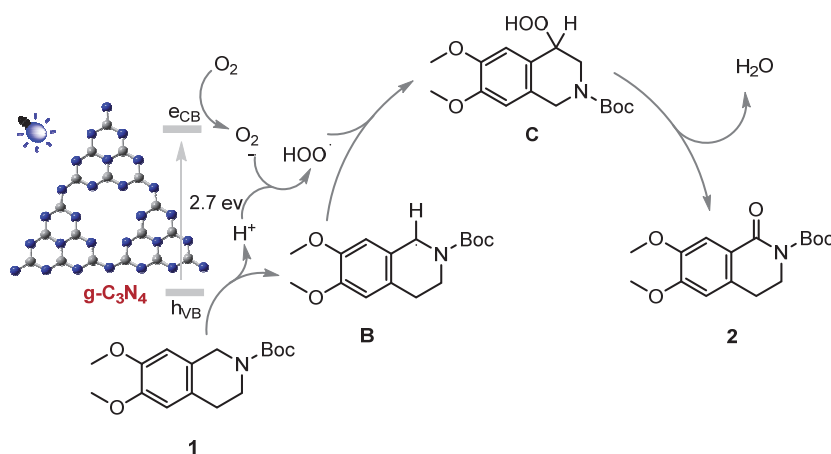


图3 氮化碳光催化合成异喹啉酮的可能反应机理

2.3 试剂与仪器

实验中所用主要试剂见表 1。

主要仪器和耗材: 磁力搅拌器、旋转蒸发器、电子天平、红外光谱仪、核磁共振波谱仪、紫外灯、白色 LED 灯、自组装的简易连续流光反应器 (配件: 蠕动泵、注射泵和流动软管均为网上购买)

表1 主要试剂价格及纯度

试剂	规格	价格
<i>N</i> -Boc-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉	1 g	25元
g-C ₃ N ₄	1 g	50元
二甲亚砜(DMSO)	500 mL	80元
氘代氯仿	6 mL	30元

2.4 实验步骤

2.4.1 间歇光反应合成*N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮

称取*N*-Boc-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.3 mmol, 88.2 mg)、g-C₃N₄催化剂(20 mg)于25 mL反应试管中, 加入10 mL溶剂DMSO, 开启磁力搅拌, 24 W白色LED灯照射, 室温空气氛围下反应(图4), 光反应装置如图5所示。用TLC监测反应进程(*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=5:1), 3 h后反应完全。停止搅拌, 悬浮液采用布式漏斗抽滤, 5 mL乙酸乙酯洗涤2次, 回收固体催化剂, 干燥后循环使用。下层滤液转移至分液漏斗, 用10 mL的蒸馏水洗涤三次以去除DMSO, 收集有机相, 加入无水Na₂SO₄干燥。过滤除去干燥剂, 旋转蒸发浓缩, 所得粗产品用硅胶柱层析纯化(*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=5:1), 得到白色固体粉末产物, 称重并计算产率。产物通过KBr压片法进行红外光谱分析, 以氘代氯仿为溶剂进行核磁分析。

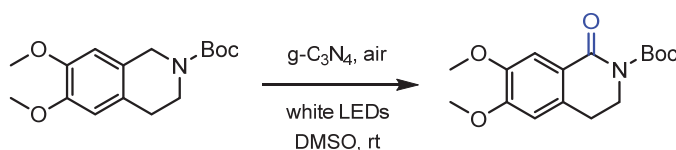


图4 间歇光反应合成异喹啉酮

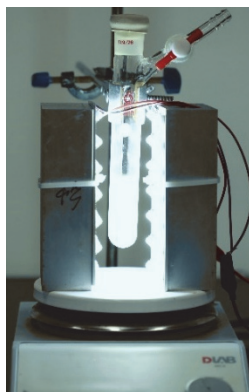


图5 间歇光合成装置

2.4.2 连续流光反应合成*N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮

(1) 连续流光反应装置的搭建。

本方案融入易于工业化应用的连续流技术, 结合本反应需要光照以及空气参与等特点, 设计和开发了简易实用的连续流光反应装置(图6): 直径为1.6 mm、长度为20 m的透明teflon反应软管螺旋缠绕在2 L的大烧杯周围; 反应物料用蠕动泵泵入管路, 空气由注射泵推入另一条管路, 在三通处混合, 调节流速, 使空气与反应物料间隔流入管中, 反应物料和空气在反应管内停留时间也由输液泵流速精准调控; 软管外围用白色LED灯光照, 生成的产物从系统的另一端流出。

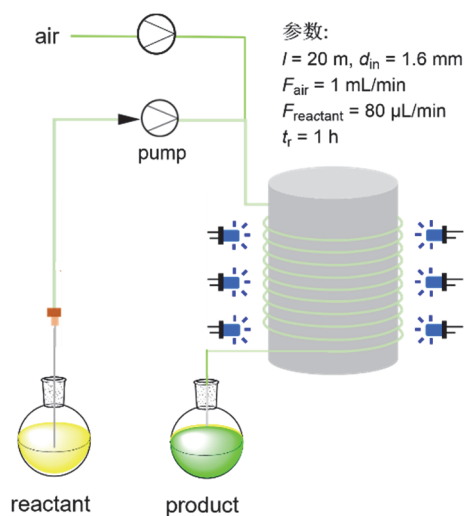


图6 连续流光反应装置示意图

(2) 连续流光反应合成*N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮。

在圆底烧瓶中加入*N*-Boc-6,7-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.3 mmol, 88 mg)、*g*-C₃N₄催化剂(10 mg)、溶剂DMSO(10 mL), 搅拌均匀, 开启蠕动泵, 反应悬浮液泵入, 调节流速为80 μL·min⁻¹; 空气通过注射泵推入, 调节流速为1 mL·min⁻¹(反应液和气体流速通过预实验系列优化获得)。空气与反应液在三通处混合后, 开启光照, 从另一端收集产品, 反应悬浮液从三通混合器到出液口的保留时间为1 h, 如图7和图8所示。收集粗产品, 后处理同方法2.4.1小节, 通过硅柱层析分离纯化(*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 5 : 1), 得到白色固体粉末产物, 称重并计算产率。

2.4.3 机理探究实验

为进一步探究反应机理, 我们设计了4组对照实验: (a) 体系去除空气在氮气氛围下反应; (b) 不加入光催化剂*g*-C₃N₄但保持光照; (c) 加入光催化剂*g*-C₃N₄但避光反应; (d) 加入各类自由基捕获剂并保持光照; 将以上对照实验组同时置于光照中反应3 h后, 抽滤、洗涤, 粗产品加入1,3,5-三甲氧基苯作为内标, 通过核磁测定收率。

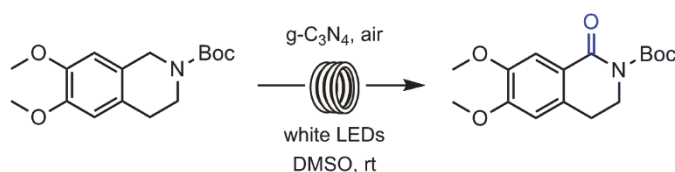


图7 连续流光反应合成异喹啉酮



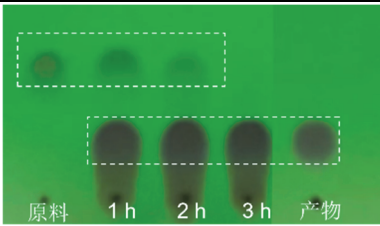
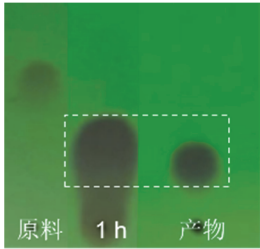
图8 连续流光反应装置实物图

3 结果与讨论

3.1 实验结果

实验结果如表2所示,对于异喹啉酮的间歇光反应合成实验,每隔1 h通过TLC点板监测反应,结果显示反应3 h后原料消失,反应完全,经后处理和柱层析分离纯化得异喹啉酮产物(白色固体),收率:82%。对于连续流光反应,反应1 h后流出的组分通过TLC点板监测,原料已反应完全,收集2 h所得馏分,经后处理和柱层析分离纯化得异喹啉酮,收率:85%。

表2 间歇和连续流光反应结果

组别	TLC板监测	反应时长	产率
间歇光反应		3 h	82%
连续流光反应		2 h	85%

两组数据对比表明,相较于间歇光反应,连续流光反应效率明显更高,这是由于反应物料用泵输入管路并与空气混合,增加反应物与空气的接触,反应物料在反应器内停留时间由输液泵流速精准调控,增大了光照面积、提高了光吸收效率。

值得注意的是,利用连续流光反应装置可将反应规模放大到5.0 mmol,使用160 mg的g-C₃N₄催化剂,加入160 mL的DMSO配成悬浮液,连续流光反应16 h,以85%的分离收率得到目标产物。连续流光反应技术在提高反应效率的同时,让学生对反应的合成应用价值和工业生产有了进一步的认识。反应装置的搭建也让学生从多角度思考影响反应效率的因素,提高学生多方面动手和思维能力,体验化学实验的趣味性。

3.2 产物N-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮的表征

3.2.1 核磁表征

核磁氢谱(图9)解析如下:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 9H);

核磁碳谱(图10)解析如下:

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.91, 153.50, 152.98, 148.24, 133.93, 121.73, 111.30, 109.14, 83.07, 56.12, 56.09, 44.71, 28.16, 28.06。

3.2.2 红外表征

红外谱图(图11)解析如下:

IR (KBr, cm⁻¹) 2936, 1749, 1661, 1603, 1513, 1271, 1256, 1244, 1198, 1005, 872, 809, 784, 767, 720, 699, 657。

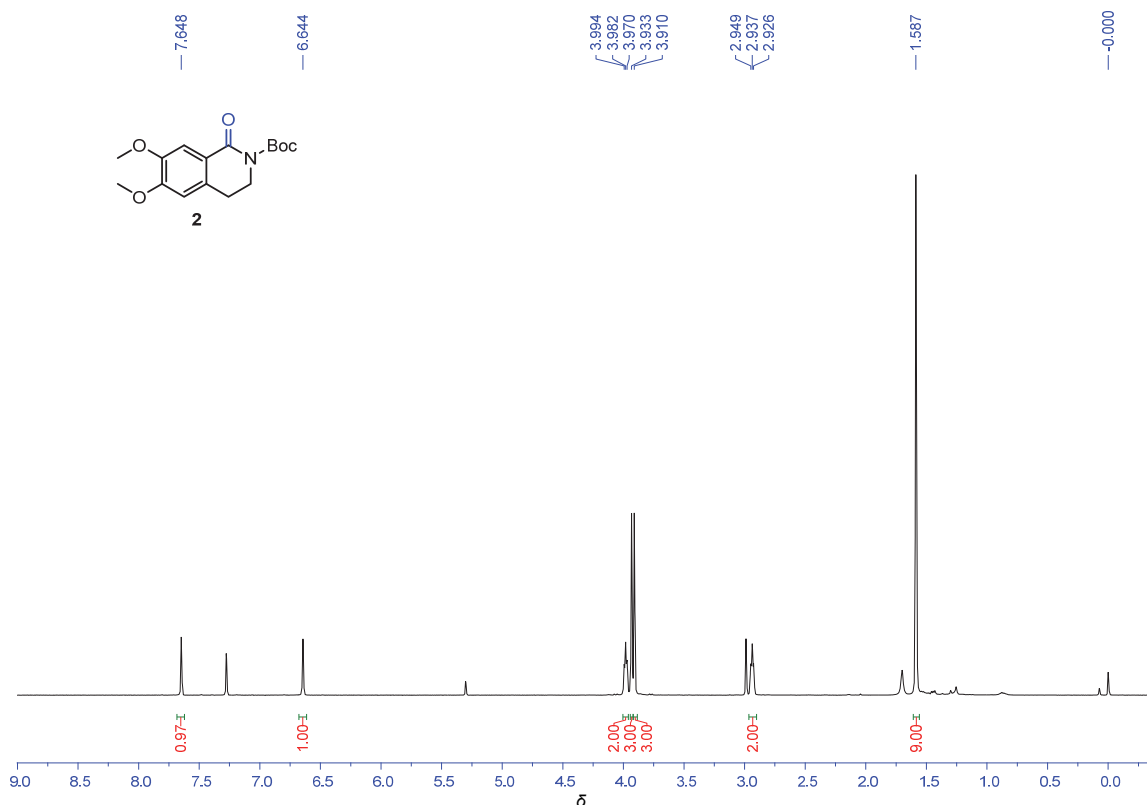


图9 *N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮的¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)谱图

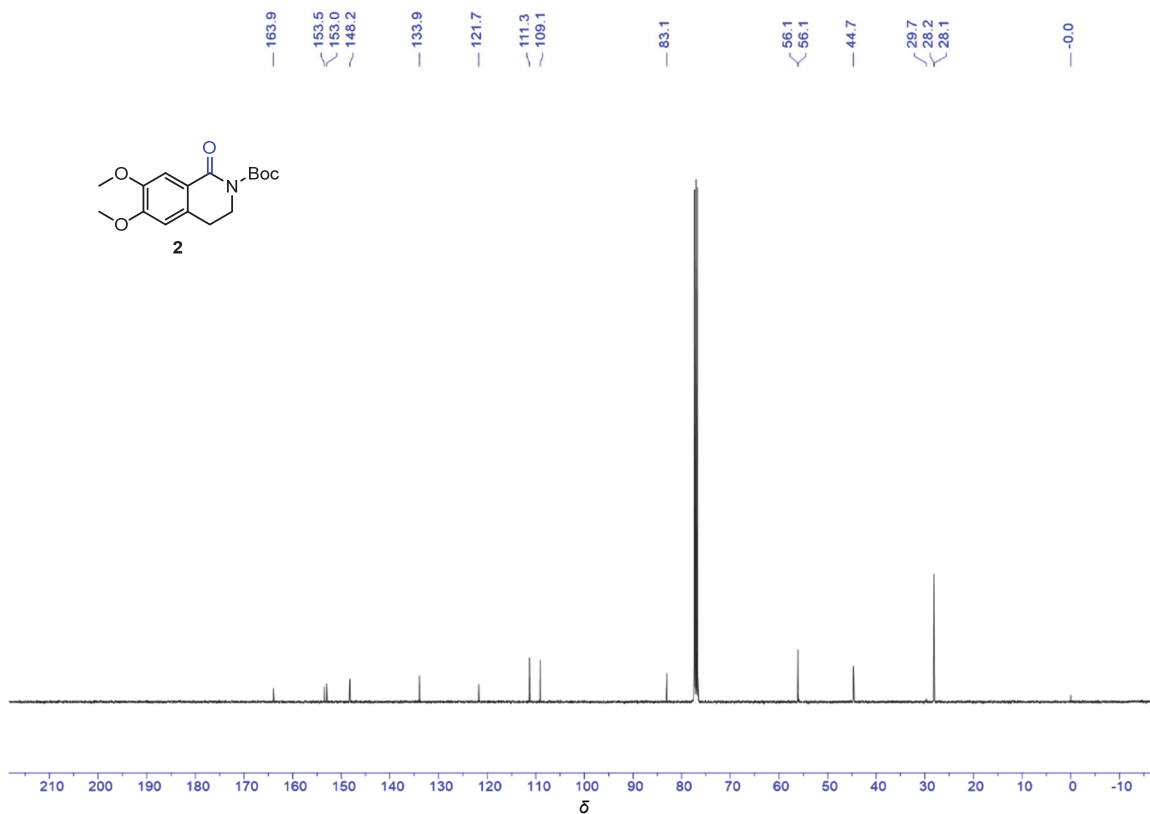
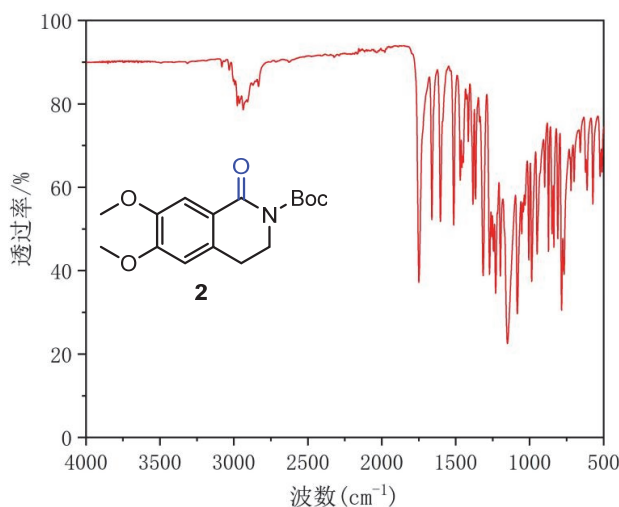


图10 *N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮的¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)谱图

图11 *N*-Boc-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮的IR谱图

3.3 机理探究实验

探究其反应机理的4组实验结果见表3，不加光催化剂与不进行光照均无产物生成。去除空气改用氮气氛围下进行反应时，仅有少量产物生成，表明空气中的氧气作为氧化剂参与该反应。向反应体系中加入自由基抑制剂2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)时，反应被抑制，表明可能涉及自由基途径。此外，向体系中添加了电子(e^-)清除剂 $AgNO_3$ 、空穴(h^+)清除剂三乙醇胺(TEOA)、超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)清除剂对苯醌后，仅监测到了少量的产物。以上结果表明： O_2 、光催化剂、光照是实验必不可少的条件， e^- 、 h^+ 、 $O_2^{\cdot-}$ 均参与了该反应，证实了提出的反应机理。

表3 机理探究实验结果表

序号	控制实验	产率
1	去除空气	3%
2	无催化剂 $g-C_3N_4$	5%
3	无光照	6%
4	加入自由基抑制剂TEMPO	5%
5	加入电子(e^-)清除剂 $AgNO_3$	13%
6	加入空穴(h^+)清除剂TEOA	12%
7	加入超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)清除剂对苯醌	29%

4 拓展实验：合成天然产物Corydaldine

高附加值天然产物Corydaldine (6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉酮)可通过产物2一步衍生化实验制得(图12)：在带有磁力搅拌子的25 mL圆底烧瓶中加入2 (22.2 mg, 0.07 mmol)，二氯甲烷(5 mL)溶解。室温下向反应体系中缓慢滴加三氟乙酸(10.4 μ L, 0.14 mmol, 2.0 equiv)，搅拌反应，TLC检测反应进程。反应结束后(约1 h)用二氯甲烷(3 mL)稀释，转移到60 mL分液漏斗中，依次用水(3 mL)、10%碳酸钠溶液(3 mL)、饱和食盐水(3 mL)洗涤。所得有机相用无水硫酸钠干燥5 min，抽滤并旋干滤液，得到黄色固体产物Corydaldine，称重并计算产率(纯度和收率均大于95%)，可通过柱层析(乙酸乙酯100%)进行进一步纯化；所得产物以氘代氯仿为溶剂进行核磁共振氢谱(图13)分析，并对照已知化合物的谱图。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

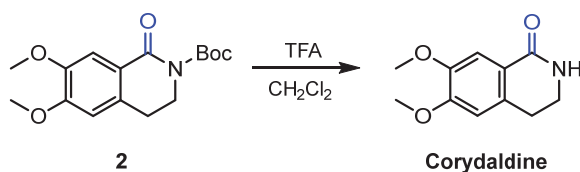


图12 合成天然产物Corydaldine

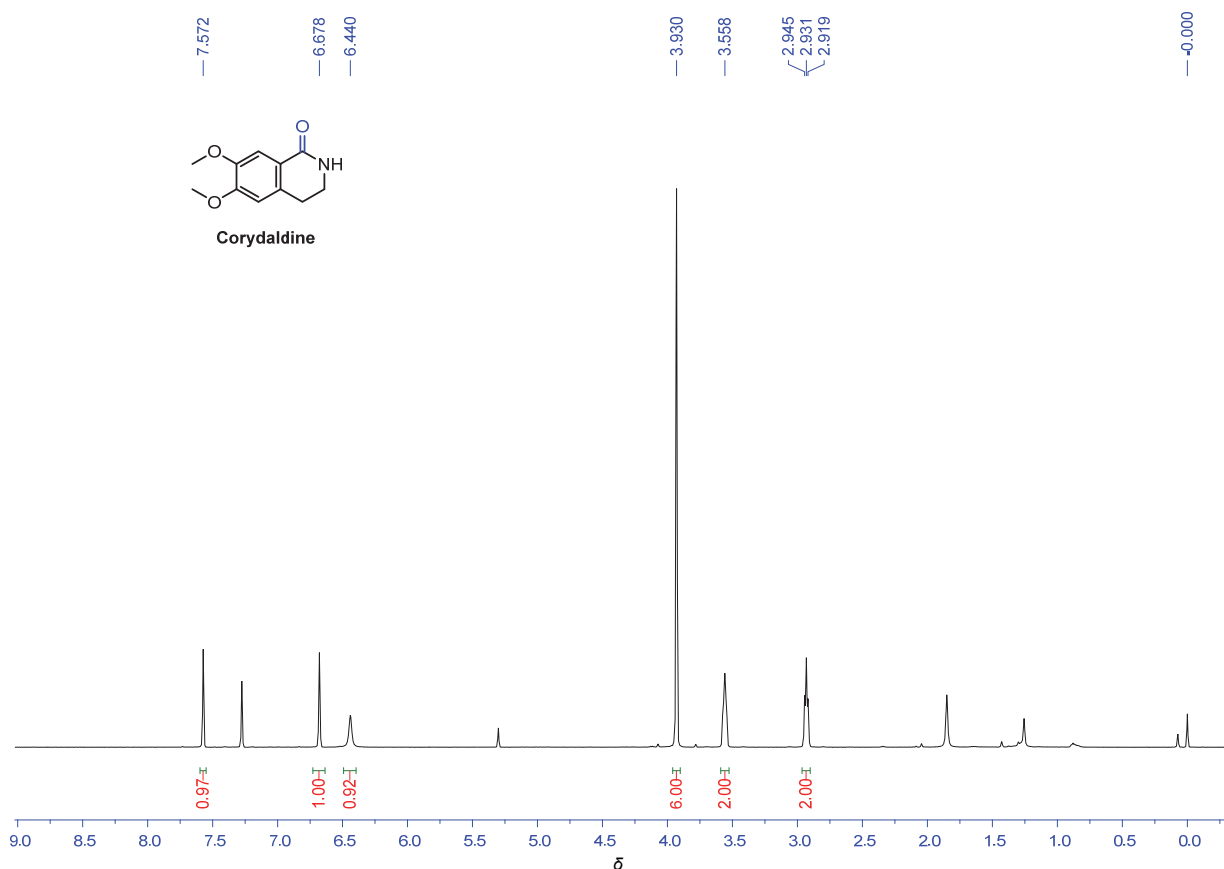


图13 天然产物Corydaldine的¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)谱图

5 实验的组织实施

本创新型综合实验计划在重庆大学化学化工学院2021、2022级化学、应用化学、材料化学、化学工程及制药工程专业的有机化学实验和综合化学实验课程中进行教学实践。课时安排如图14所示，具体组织实施如下：

(1) 学生做好课前预习，查阅相关文献，了解光催化以及流动化学的背景知识。

(2) 教学过程中，教师重点讲解氮化碳光催化合成异喹啉酮的机理，每堂课学生人数建议为20–30人，并对学生进行分组，2–3名学生一组，指导学生完成间歇光反应和连续流光反应实验装置搭建，讲解反应过程中的注意事项等。

(3) 本实验为8学时，在间歇光反应过程中，进行连续流光反应实验，有效利用有机化学实验的等待反应时间。由于一些测试比较费时间，所以可以在同一时间段安排各小组进行不同的测试。

(4) 课后学生完成实验报告，并设置思考题，引导学生对实验结果进行分析，鼓励学生设计不同光催化氧化反应，激发学生探究欲望。

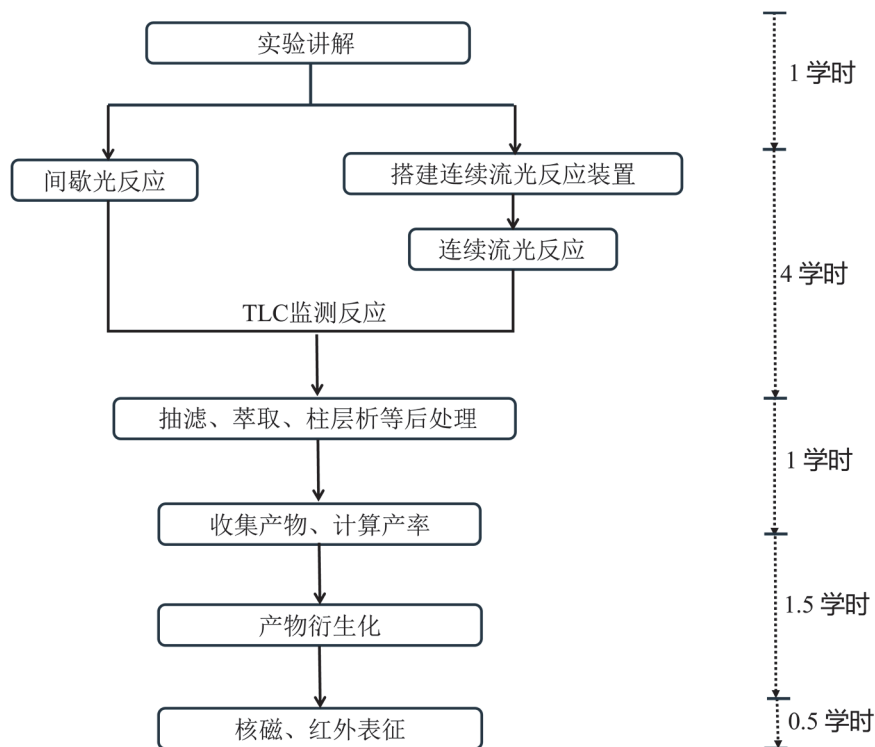


图14 学时安排

6 结语

本实验瞄准国家“双碳”目标，立足有机合成学科前沿，将非均相光催化有机转化引入本科实验教学，将有机光化学与流动化学结合，实现高附加值异喹啉酮生物碱的绿色合成。该实验具有安全高效，条件温和，起始原料与光催化剂廉价易得，无明显副反应，操作简单，环境友好，重复性好等优点。将其作为一项本科教学实验项目，可以很好地起到巩固有机化学基础知识和训练有机实验操作的作用，同时融入连续流光合成实验，进一步丰富教学内容，让学生从多角度思考影响反应效率的因素，促使学生开拓知识视野、触摸有机化学学科研究前沿，激发学生对有机化学的兴趣，并树立绿色、可持续化学理念。本实验历时约6小时(8学时)，内容涵盖广泛、综合性较强，适合于综合化学实验教学。同时，通过本实验，学生可初步体验科研训练全过程，促进了理论知识学习与有机合成实践之间的有效互动，提高了解决实际问题的能力与实践创新能力。将该创新实验竞赛项目转化为本科实验教学项目，通过竞赛团队、教学师资、教改项目等全方位保障竞赛项目落地，可充分体现“以赛促建”“以赛促教”“以赛促学”的重要意义。

7 特色说明

- (1) 前沿性：将光催化研究前沿引入本科生实验教学，传递绿色可持续化学理念；
- (2) 综合性：设计和融入连续流光反应实验，培养科研创新思维及综合实践能力；
- (3) 拓展性：合成高附加值天然产物，深度体验化学学科的研究价值和实用性。

参 考 文 献

- [1] Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* 2014, 343, 985.
- [2] 王燕, 张绮彤, 张彬, 王宇. *大学化学*, 2022, 37 (9), 2203098.

- [3] Zheng, Y.; Lin, L.; Wang, B.; Wang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (44), 12868.
- [4] 马科星, 杨俊杰, 陈柏丞, 沈永雯, 胡秀琴, 许鹏飞. 大学化学, **2023**, *38* (4), 106.
- [5] Cai, Y.; Tang, Y.; Fan, L. L.; Lefebvre, Q.; Hou, H.; Rueping, M. *ACS Catal.* **2018**, *8* (10), 9471.
- [6] Geng, P. X.; Tang, Y. R.; Pan, G. L.; Wang, W. T.; Hu, J. C.; Cai, Y. F. *Green Chem.* **2019**, *21*, 6116.
- [7] Kaila, N.; Follows, B.; Leung, L.; Thomason, J.; Huang, A.; Moretto, A.; Janz, K.; Lowe, M.; Mansour, T.; Hubeau, C.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (4), 1299.
- [8] Sterckx, H.; Morel, B.; Maes, B. U. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (24), 7946.
- [9] 郭举, 高艺, 胡诗敏, 樊可, 龙思会. 大学化学, **2022**, *37* (6), 2201038.