

一锅多组分反应选择性合成二芳基甲胺和三芳基甲烷 ——推荐一个有机化学综合实验

王一诺, 王思然, 赵奕龙, 徐大振*

南开大学化学学院, 农药国家工程研究中心, 天津 300071

摘要: 本文介绍了一个有机化学综合实验, 实验以水杨醛、苯硼酸和芳胺为反应底物, 通过芳胺上取代基控制亲核性选择性地制备二芳基甲胺和三芳基甲烷, 并利用核磁共振氢谱(^1H NMR)和碳谱(^{13}C NMR)对产物结构进行表征。本实验与理论知识相结合, 启发学生进行机理方面的思考, 帮助他们开拓知识视野, 更好地树立“绿色化学”理念和环保意识。

关键词: 多组分反应; 苯胺; 苯硼酸; 绿色化学

中图分类号: G64; O6

Selective Synthesis of Diarylmethyl Anilines and Triarylmethanes via Multicomponent Reactions: Introduce a Comprehensive Experiment of Organic Chemistry

Yinuo Wang, Siran Wang, Yilong Zhao, Dazhen Xu *

National Engineering Research Center of Pesticide (Tianjin), State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: This article presents a comprehensive organic chemistry experiment in which salicylaldehyde, phenylboronic acid, and aromatic amines are employed as the substrates. The selective synthesis of diarylmethyl aniline and triarylmethane could be achieved through the control of substituents. The structure of the product is characterized by ^1H NMR and ^{13}C NMR. This experiment combines theoretical knowledge to inspire students to think about mechanisms, helps them broaden their knowledge horizons, and establishes the concept of "green chemistry" and environmental awareness.

Key Words: Multicomponent reactions; Aniline; Phenylboronic acid; Green chemistry

地球是人类赖以生存的家园, 随着人们对环境问题重视程度的日益增长, 高效、低能耗、三废排放量低的绿色化学反应过程越来越受到化学研究者的重视。多组分反应(Multicomponent Reaction, MCR)是指三种或三种以上底物在同一反应容器中生成结构较为复杂、且包含所有起始组分主要结构产物的反应^[1]。与传统两底物反应相比, 多组分反应在产生分子结构的复杂性和多样性上具有突出的优势, 是探索合成新型小分子活性化合物的重要研究手段^[2]。学习与操作一锅多组分反应, 有助于高校学生充分了解与认识这种兼具原子经济性和步骤经济性的绿色合成方法。同时, 该方法也与我国提出的“双碳”战略相一致, 在实验教学中融入“双碳”的课程思政元素, 有利于

收稿: 2024-01-22; 录用: 2024-04-25; 网络发表: 2024-05-07

*通讯作者, Email: xudazhen@nankai.edu.cn

基金资助: 国家级大学生创新创业训练计划(202310055078)

学生提升环保意识，树立可持续发展理念。

多芳基化合物与人类的生产、生活密切相关。其中，二芳基胺和三芳基甲烷就是具有代表性的两类化合物。二芳基胺类化合物常常表现出明显的生物活性，如：抗癌、抗微生物、抗菌等特性；而三芳基甲烷由于其独特的结构性质，被广泛应用于光致变色剂^[3]、染料^[4,5]和功能材料^[6]等领域，许多三芳基甲烷的化合物同样具有抗菌^[7,8]和抗癌^[9,10]等生物活性(图1)。因其广泛的用途，目前已有多种合成方法开发出来，分别用于这两类化合物的合成，但是仍然存在棘手的问题需要解决，如产率低、底物范围受限、产物中过渡金属残留等。在本实验中，我们借助一锅多组分的反应方式，通过取代基控制实现选择性合成二芳基胺和三芳基甲烷。

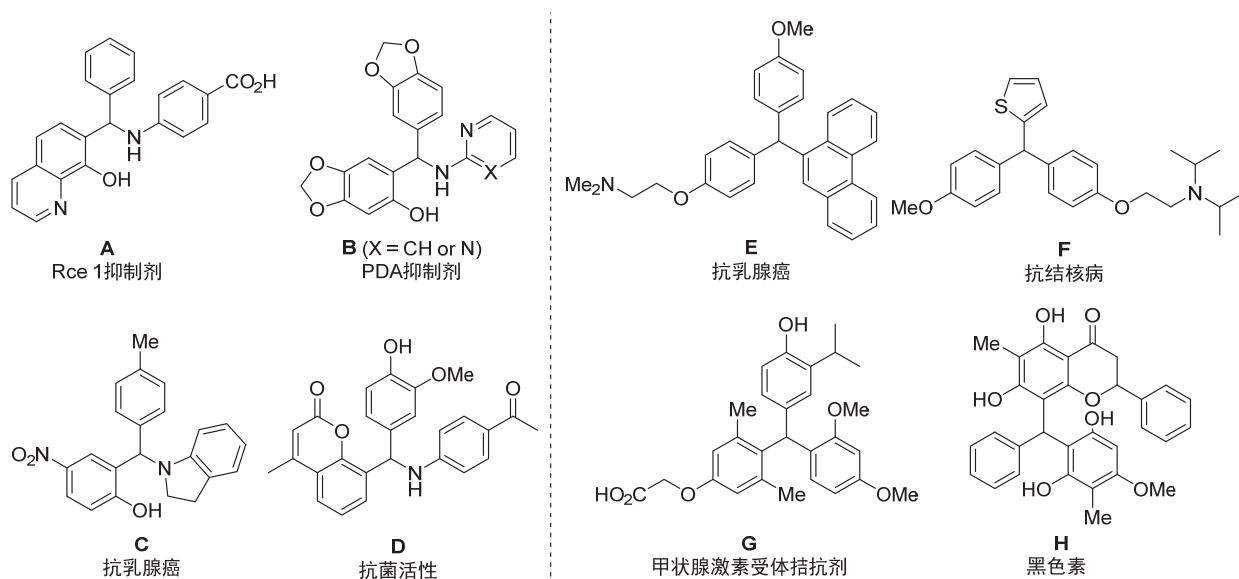


图1 代表性二芳基胺(A-D)和三芳基甲烷(E-H)活性化合物

该创新实验基于本课题组指导学生开展的“国家级大学生创新创业训练计划”(简称“国创”)项目研究成果。此项目由本科同学完成，并且以本科生作为第一作者发表了相关SCI研究论文^[11-13]，在此基础上我们进一步改进，将其发展成为一个可用于本科生教学的有机综合实验，是本科科研创新到本科实验教学的一个转化与进步。不但可以用于本科实验教学，还可以鼓励广大师生积极参与本科科研创新工作，具有一定的理论与实践意义。

本实验采用高效的一锅法合成方式，用水杨醛、苯硼酸和芳胺作为反应底物，对甲苯磺酸作为催化剂，不但避免了过渡金属催化剂与配体的使用，还扩展了底物范围。同时，通过取代基控制原料芳胺中氮原子的亲核性，实现了选择性生成二芳基胺和三芳基甲烷。本实验产率高、重复性强、反应条件相对简单，同时还涉及到薄层色谱检测、柱色谱和旋转蒸发仪等分离操作，是一个适合面向本科生开展的有机化学综合实验。该实验在培养学生实验能力的同时，也能够启发学生将理论与实验相结合，进行反应机理方面的思考。该综合实验从理论出发，紧密结合学科前沿与生产实际，不仅能够丰富学生的理论知识，锻炼实验能力，还将绿色化学的概念引入实验课堂中，落实课程立德树人的根本任务。

1 实验目的

- (1) 了解一锅多组分反应合成方法，掌握一锅反应实验操作步骤。
- (2) 了解不同取代基对底物亲核性的影响。

(3) 学习利用色谱法监测有机反应进程和有机化合物的分离提纯方法。

(4) 学习核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)、碳谱($^{13}\text{C NMR}$)在有机化合物结构鉴定中的应用技术,掌握相应谱图的解析方法。

(5) 学习通过实验设计探索反应机理的方法。

2 实验原理

本实验以水杨醛、苯硼酸和芳胺作为反应底物,以氯苯为溶剂,在哌啶和对甲苯磺酸(*p*-TSA)的催化下加热到 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 进行反应。反应机理如图2所示,首先水杨醛**1**与哌啶反应生成胺离子**M-1**;然后中间体与苯硼酸**2**通过经典的Petasis反应生成**M-3**;最后在*p*-TSA的作用下,中间体**M-4**受到苯胺**3**的亲核进攻,并消除哌啶,从而得到二芳基甲胺**4**^[11]。如果实验中使用*N*-甲基苯胺**5**,那么此时由于氮原子的亲核性降低,芳胺的对位将会对中间体**M-4**发起亲核进攻,进而得到三芳基甲烷**6**^[12,13]

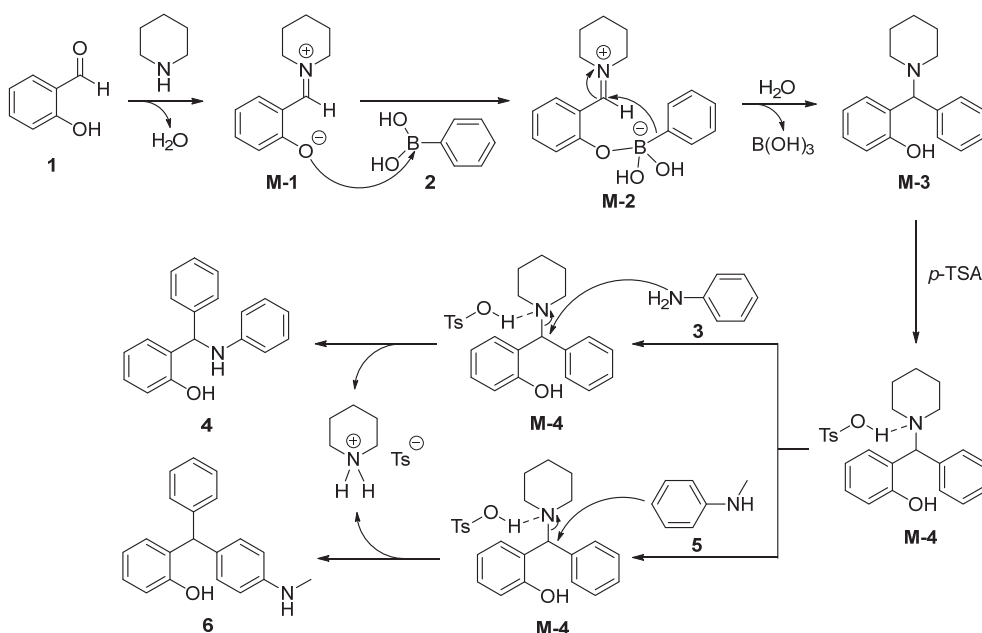


图2 一锅法合成二芳基甲胺和三芳基甲烷的反应机理

3 实验试剂与仪器

3.1 实验试剂

水杨醛(天津希恩思生化科技有限公司),苯硼酸(安徽泽升科技有限公司),苯胺(北京伊诺凯科技有限公司),*N*-甲基苯胺(天津希恩思生化科技有限公司),对甲基苯磺酸(天津市光复精细化工研究所),哌啶(天津市大茂化学试剂厂),氯苯(天津渤化化学试剂有限公司),乙酸乙酯(天津市化学试剂六厂),60–90石油醚(天津市化学试剂六厂),无水硫酸钠(天津市化学试剂六厂)。所用试剂均为市售分析纯。

3.2 实验仪器

电子分析天平,恒温加热磁力搅拌器,循环水式多用真空泵,旋转蒸发仪,核磁共振仪(德国 Bruker AV 400 (400 MHz) spectrometer, CDCl_3 为溶剂, TMS为内标)。

4 实验步骤

4.1 二芳基甲胺的合成

在一个100 mL装有磁子的三颈烧瓶中依次加入水杨醛**1** (1.22 g, 10 mmol)、苯硼酸**2** (1.34 g,

11 mmol)和溶剂氯苯(20 mL), 然后加入哌啶(1.02 g, 12.0 mmol), 安装冷凝管后在100 °C油浴下加热回流45 min。待反应体系稍冷却, 加入苯胺3 (1.12 g, 12.0 mmol)和催化剂对甲苯磺酸(1.72 g, 10.0 mmol), 继续加热到100 °C回流。利用薄层色谱(TLC)监测反应完成后(展开剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=6:1$), 将混合物冷却至室温, 加入20 mL乙酸乙酯稀释, 用50 mL水和20 mL饱和氯化钠溶液洗涤分液, 再用乙酸乙酯(20 mL \times 2)萃取水相, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩后经柱层析纯化(固定相为柱层析硅胶, 200–300目, 洗脱剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=7:1$), 分离得到二芳基甲胺4 (图3)。

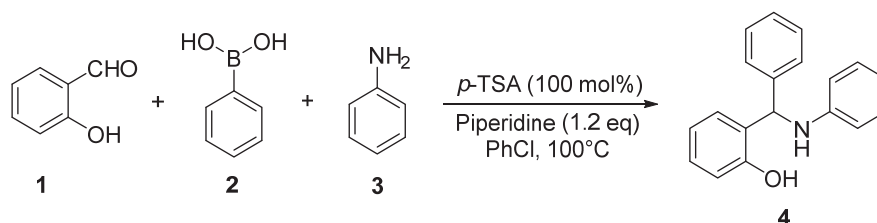


图3 二芳基甲胺的合成

4.2 三芳基甲烷的合成

在一个100 mL装有磁子的三颈烧瓶中依次加入水杨醛1 (1.22 g, 10.0 mmol)、苯硼酸2 (1.34 g, 11.0 mmol)和溶剂氯苯(20 mL), 然后加入哌啶(1.02 g, 12.0 mmol), 安装冷凝管后在100 °C油浴下加热回流45 min。待反应体系稍冷却, 加入*N*-甲基苯胺5 (1.29 g, 12.0 mmol)和催化剂对甲苯磺酸(1.72 g, 10.0 mmol), 继续加热到100 °C回流。利用薄层色谱(TLC)监测反应完成后(展开剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$), 将混合物冷却至室温, 加入20 mL乙酸乙酯稀释, 用50 mL水和20 mL饱和氯化钠溶液洗涤分液, 再用乙酸乙酯(20 mL \times 2)萃取水相, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩后经柱层析纯化(固定相为柱层析硅胶, 200–300目, 洗脱剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=6:1$), 分离得到三芳基甲烷6 (图4)。

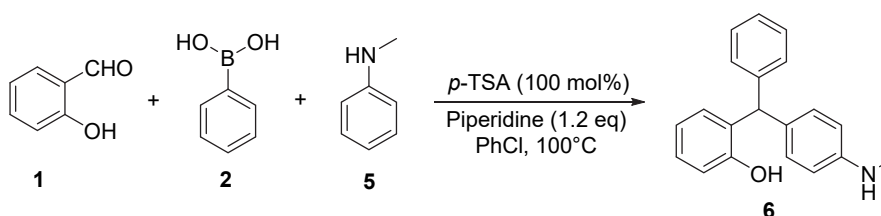


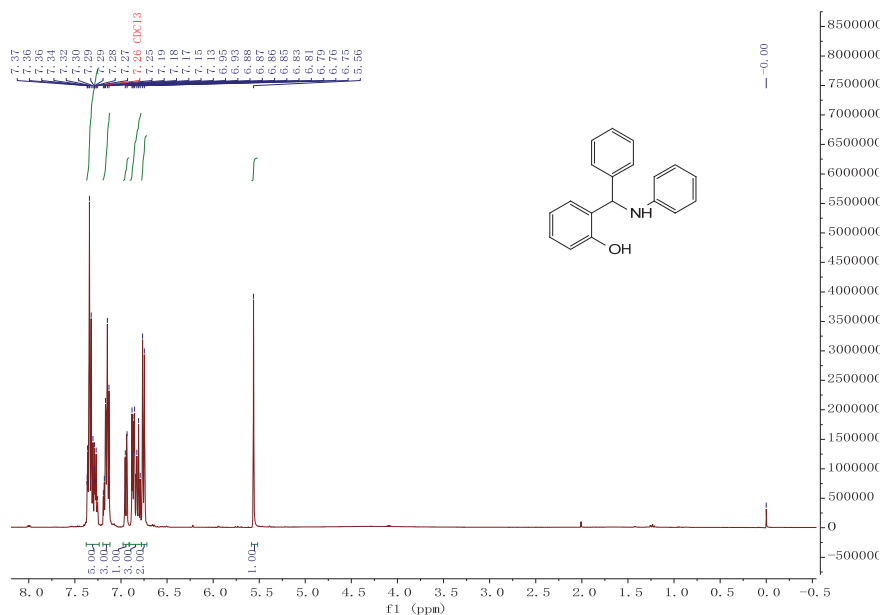
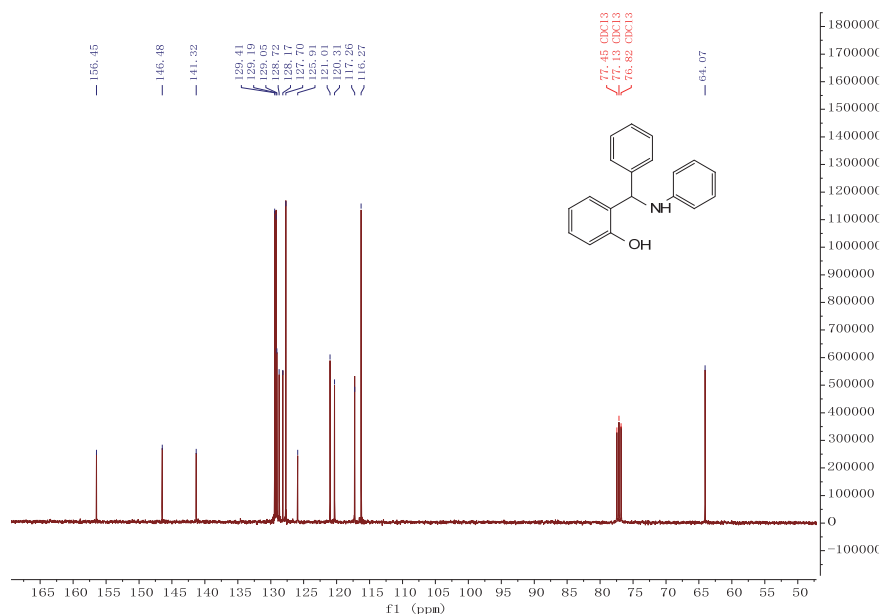
图4 三芳基甲烷的合成

5 结果与讨论

5.1 二芳基甲胺4的分子结构表征

通过 $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ 表征了二芳基甲胺4的分子结构。 $^1\text{H NMR}$ 如图5所示, δ 5.56是叔碳氢, 其余低场的14个氢均为苯环上的氢。当使用氘代氯仿作为溶剂时, 所测试分子中的活泼氢易被氘代而不会有明显的出峰, 因此在该氢谱中没有观察到N—H和O—H所对应的峰信号。二芳基甲胺的 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13–7.19 (m, 3H, ArH), 7.37–7.25 (m, 5H, ArH), 6.94 (d, 1H, ArH, $J = 7.6$ Hz), 6.79–6.88 (m, 3H, ArH), 6.75 (d, 2H, ArH, $J = 8.0$ Hz), 5.56 (s, 1H, CH)。

$^{13}\text{C NMR}$ 图中 δ 64.07对应产物中叔碳, 其余低场14个峰分别对应苯环上的18个碳。由于有两个苯环是轴对称结构, 因此出峰数少于苯环中实际的碳数。如图6所示, 二芳基甲胺的 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 146.5, 141.3, 129.4, 129.2, 129.1, 128.7, 128.2, 127.7, 125.9, 121.0, 120.3, 117.3, 116.3, 64.1。


 图5 二芳基甲胺的¹H NMR谱图

 图6 二芳基甲胺的¹³C NMR谱图

5.2 三芳基甲烷6的分子结构表征

通过¹H NMR和¹³C NMR表征了三芳基甲烷6的分子结构。¹H NMR图中 δ 2.90为与氮原子相连的甲基的三个氢， δ 5.66为叔碳氢，其余低场共14个氢为苯环上的氢。同样采用氘代氯仿作为溶剂，分子中的活泼氢可能不会出峰。如图7所示，三芳基甲烷的¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.40 (m, 4H, ArH), 7.20–7.24 (m, 3H, ArH), 7.05 (d, 2H, ArH, $J = 8.0$ Hz), 6.88–6.95 (m, 3H, ArH), 6.66 (d, 2H, ArH, $J = 8.4$ Hz), 5.66 (s, 1H, CH), 2.90 (s, 3H, CH)。

¹³C NMR图中 δ 30.83对应甲基碳， δ 50.46对应叔碳，其余低场共14个峰为苯环的18个碳。同样由于对称结构，苯环碳的出峰数量少于实际数量。如图8所示，三芳基甲烷的¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ

153.6, 148.0, 143.0, 130.8, 130.5, 130.4, 130.1, 129.3, 128.5, 127.8, 126.5, 120.6, 116.2, 112.8, 77.3, 77.0, 76.7, 50.5, 30.8。

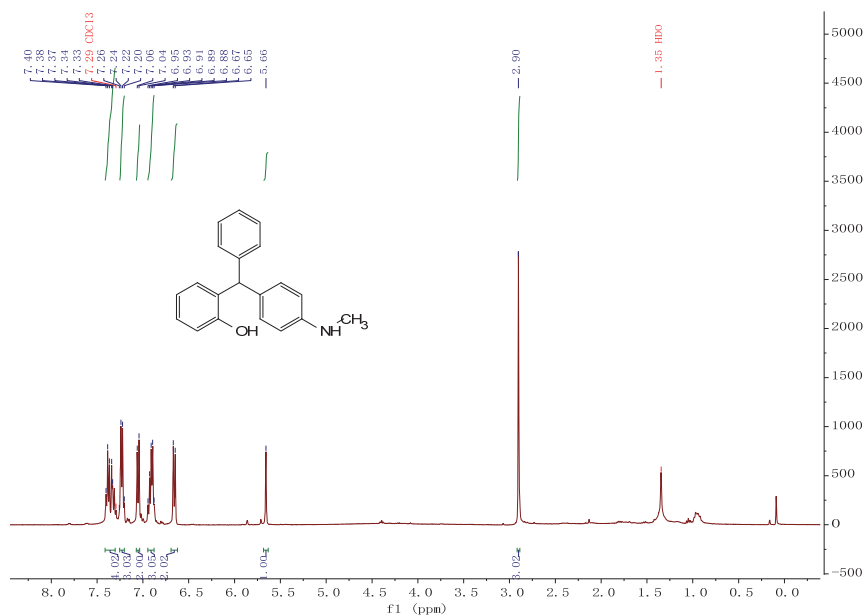


图7 三芳基甲烷的¹H NMR谱图

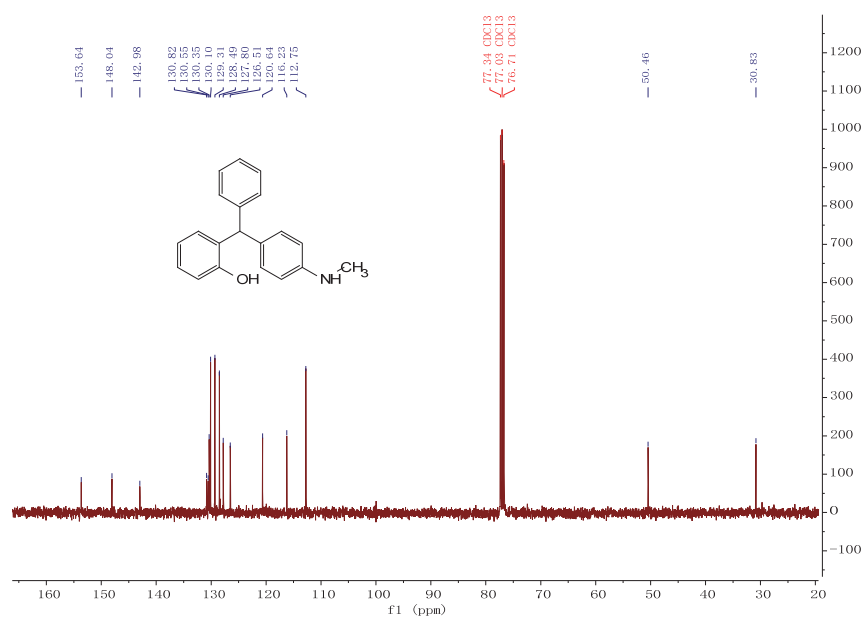


图8 三芳基甲烷的¹³C NMR谱图

6 实验教学实施建议

二芳基甲胺和三芳基甲烷的合成是一个研究性实验，其目的在于让同学们体会一锅多组分反应高效、绿色的特点，同时了解取代基对反应底物的亲核性的影响，实验具体组织运行建议如下：

(1) 本实验课时为8学时，其中二芳基甲胺和三芳基甲烷的合成与分离6学时，核磁共振谱图(¹H NMR、¹³C NMR)表征与处理2学时。

(2) 为对比取代基对反应底物亲核性的影响,若班级学生为30人,可分为6组,分别采用不同的芳胺完成实验内容。

(3) 实验前督促学生充分做好实验预习,熟悉实验操作步骤,查阅二芳基甲胺和三芳基甲烷的相关文献,了解它们的应用价值和常见合成方法。

(4) 实验讲授可采用翻转课堂方式,学生以小组为单位完成文献查阅,并准备PPT,讲解二芳基甲胺和三芳基甲烷的应用价值、合成方法及其优缺点等,每组展讲时间不超过5分钟。教师进行简要点评,强调实验注意事项。

(5) 为对比突出一锅多组分反应高效简便的特点,小组中有2名同学负责一锅多组分直接合成目标产物,及时监测并进行分离;3名同学需要采用分步合成的方法,首先分离出反应中间产物**M-3**,再重新按比例投料进行下一步反应,并进行监测。指导学生做好实验记录,对比两种方法的耗时以及产率差距。

(6) 实验完成后,教师介绍相关绘图以及谱图处理软件的使用方法,并指导学生完成目标产物的核磁共振谱图和高分辨质谱的处理与分析;

(7) 实验报告强调对实验结果的分析与讨论,提高学生的科研思维能力。同时设置开放型的思考题,引导学生对实验结果进行分析,鼓励提出建议与改进。

7 结语

本实验来源于“国创”项目创新研究成果,将当前较为热门的一锅多组分反应引入到本科实验教学中,通过改变芳胺中N上的取代基进而调控其亲核性,导致最终选择性地生成二芳基甲胺或三芳基甲烷这两类化合物。在本实验中,能够锻炼同学们监测反应、分离纯化等基础实验操作;在拿到产物后,同学们还能通过核磁共振表征分析化合物的结构,锻炼同学们处理和分析数据的技能,有效提升学生的综合能力。同时,通过本实验还能让学生切身感受一锅法多组分反应高效、绿色的特点,认识原子经济性和步骤经济性的重要性,培养绿色化学的思维观念,提高综合素养。此外,通过该实验的推广还可以鼓励广大师生积极参与本科科研创新工作,具有一定的理论与实践意义。

参 考 文 献

- [1] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- [2] Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
- [3] Irie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2078.
- [4] Shchepinov, M. S.; Korshun, V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 170.
- [5] Nakagawa, S.; Sakakibara, K.; Gotoh, H. *Dyes Pigm.* **2016**, 124, 130.
- [6] Duxbury, F. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 381.
- [7] Parai, M. K.; Panda, G.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 289.
- [8] Panda, G.; Parai, M. K.; Das, S. K.; Shagufta; Sinha, M.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A. K.; Manju, Y. S.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 410.
- [9] Shagufta; Srivastava, A. K.; Sharma, R.; Mishra, R.; Balapure, A. K.; Murthy, P. S. R.; Panda G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1497.
- [10] Palchadhuri, R.; Nesterenko, V.; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10274.
- [11] Li, G. L.; Chen, Y.; Li, X. S.; Yang, Q.; Gu, Y. C.; Yu, Y. Q.; Xu, D. Z. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300174.
- [12] Yang, Q.; Wu, R. S.; Wu, K. X.; Gu, Y. C.; Yu, Y. Q.; Xu, D. Z. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5716.
- [13] Gu, Y. C.; Huang, J.; Wu, R. S.; Yang, Q.; Yu, Y. Q.; Xu, D. Z. *New J. Chem.* **2020**, 44, 5519.