

## 光镍协同催化合成对甲氧基苯丙酮

郭镇宇, 李雨杭, 陈帅, 朱成建, 谢劲\*

南京大学化学化工学院, 南京 210023

**摘要:** 光-镍协同催化反应是一种新兴的合成方法, 具有产率高、条件温和、适用范围广等多种优点。我们以可持续发展理念为出发点, 利用常见的工业原料芳香羧酸化合物和乙烯在温和的反应条件下高效合成了高附加值的芳基酮类化合物。该反应是第一例在空气氛围下光镍协同催化的芳基羧酸和工业气体乙烯的反应。这种方法实现了资源高效利用, 操作简单, 易于学生掌握, 填补了基础有机化学实验教学中光化学反应相关内容的空白, 具有重要的应用价值和教学价值。

**关键词:** 可见光催化; 镍催化; 芳基酮类化合物; 有机化学实验

**中图分类号:** G64; O6

## Photoredox/Nickel-Catalyzed Synthesis of 4'-Methoxypropiophenone

Zhenyu Guo, Yuhang Li, Shuai Chen, Chengjian Zhu, Jin Xie \*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

**Abstract:** The photo-nickel synergistic catalytic reaction emerges as a promising synthetic method, offering advantages such as high yields, mild reaction conditions, and broad scope. Guided by the principles of sustainable development, we have successfully synthesized valued aromatic ketone derivatives utilizing prevalent industrial feedstocks, aromatic carboxylic acids and ethylene under mild reaction conditions. It would be the first example of photo-nickel synergistic catalyzed reaction between aromatic acids and ethylene under air atmosphere. This synthetic method features in a high efficiency utilization of resource, simple operation and easy access for the students to grasp. This approach not only bridges a knowledge gap in teaching photochemical reactions within foundational organic chemistry experiments but also holds substantial practical and pedagogical merit.

**Key Words:** Visible-light photocatalysis; nickel catalysis; Aryl ketones; Organic chemistry experiment

光是自然界中储量极为丰富的能源之一。研究如何将光能应用于生产中, 将低价值产物或工业废料转化为高附加值产物, 实现“变废为宝”, 是践行可持续发展战略、推进生态文明建设的一项重要内容。在基础有机化学实验教学中, 很少涉及到光化学反应。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, 考虑到光化学反应具备条件温和、过程平缓、用料经济等友好特性, 将其作为基础有机化学实验, 不仅安全隐患低、难度适中, 还能培养学生的环保观念, 具有一定的思政教育意义。

2008年MacMillan课题组提出光与有机催化剂协同催化的策略, 可以在普通荧光灯照射下实现醛的直接不对称烷基化<sup>[1]</sup>。这种方法解决了高能紫外光直接照射下产生大量副反应的问题, 开辟了

收稿: 2023-06-23; 录用: 2023-08-10; 网络发表: 2023-08-25

\*通讯作者, Email: xie@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学“千”层次优质课程建设; 江苏省高等教育教学改革研究课题重中之重项目

条件温和、副反应少、产物纯度高的光反应模式。2014年, Molander、Doyle、Macmillan等研究团队首次报道了光-镍协同催化体系。他们通过芳基卤代物与镍催化剂形成的二价镍中间体捕获烷基自由基, 从而生成三价镍中间体。借助该体系, 成功地在温和反应条件下实现了构建C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)键的方法<sup>[2,3]</sup>。光-镍协同催化的催化循环与光合作用相似, 都是光催化循环与另一化学催化循环组成的双循环过程: 在光照条件与光催化剂的作用下, 反应物生成自由基, 进而被镍催化剂捕获, 通过镍催化循环生成产物。2019年, 谢劲课题组首次将酰基自由基引入光-镍协同催化中, 实现了羧酸脱氧官能团化反应<sup>[4]</sup>。

芳香羧酸类化合物是化工领域中廉价易得的产物, 甚至有些可以直接从工业废料中获得, 例如对甲基苯甲酸存在于生产重要聚合单体对苯二甲酸所产生的工业废水中<sup>[5,6]</sup>。2021年, 谢劲等人发展了一例在光镍协同催化条件下的芳香羧酸脱氧烷基化反应<sup>[7]</sup>。该反应的另一原料乙烯是石油化工产业的核心, 作为大宗化学品, 2019年我国乙烯的年产量已超过了2500万吨<sup>[8]</sup>。该反应的产物为芳香丙酮类化合物, 可用作香精以及部分药物合成的中间体, 具有较高的经济附加价值。传统的合成芳香酮类化合物的Friedel-Crafts酰基化反应需要使用强酸, 并且释放出对环境有害的氯化氢气体。而光催化的芳香羧酸脱氧烷基化反应通过室内“光合作用”实现了变废为宝, 且无毒害物质排出, 是一个既经济又绿色的反应。然而, 由于反应使用的镍催化剂在空气中不稳定, 该实验在空气中难以进行操作。

2020年Engle等人报道了一种可以在空气中稳定存在的镍催化剂(1,5-环辛二烯)(杜醌)镍(0), 即Ni(COD)(DQ)。该催化剂适用于各类金属镍催化反应中, 可作新型镍催化剂前体<sup>[9]</sup>。基于以上研究, 我们将该催化剂用于对甲氧基苯甲酸与乙烯的反应, 仅需温和条件和短暂光照, 即在6 h内合成出4'-甲氧基苯丙酮。该反应适合用于基础有机化学实验教学。

## 1 实验目的

- 1) 掌握光与化学协同催化的基本原理, 理解不同试剂在催化循环中的作用。
- 2) 练习气相反应操作, 掌握常温常压下的光反应技术, 培养实验室操作技能。
- 3) 学习快速柱层析方法, 强调柱层析和薄层色谱在纯化过程中的重要性, 提高实验室纯化技能。
- 4) 增强学生对绿色化学概念的理解, 通过本实验的研究和实践, 践行可持续发展理念, 培养环保意识 and 可持续发展的思维方式。

## 2 实验原理

4'-甲氧基苯丙酮可作为有机合成中间体和医药中间体用于研发和生产过程中。本实验以廉价的对甲氧基苯甲酸和乙烯为原料, 在光催化剂 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 和镍催化剂Ni(COD)(DQ)的催化下, 光照生成经济价值高的4'-甲氧基苯丙酮。本实验反应条件温和, 反应时间较短, 反应中无有毒害物质生成, 转化效率高, 反应后处理方便。

本实验芳香羧酸与乙烯的光-镍催化协同反应式如图1所示。

具体反应机理如图2所示, 经过光循环体系中酰基自由基的生成, 镍催化循环体系中镍对酰基自由基的捕获, 通过乙烯插入形成五元环中间体, 进而消除得到芳香酮产物。

## 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无水溶剂, 未经过额外预处理。

### 3.2 仪器

反应使用的光反应器为购买于Kessil公司的45 W蓝色LED灯( $\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$ )。表征所用的仪器及其信息如表2所示。

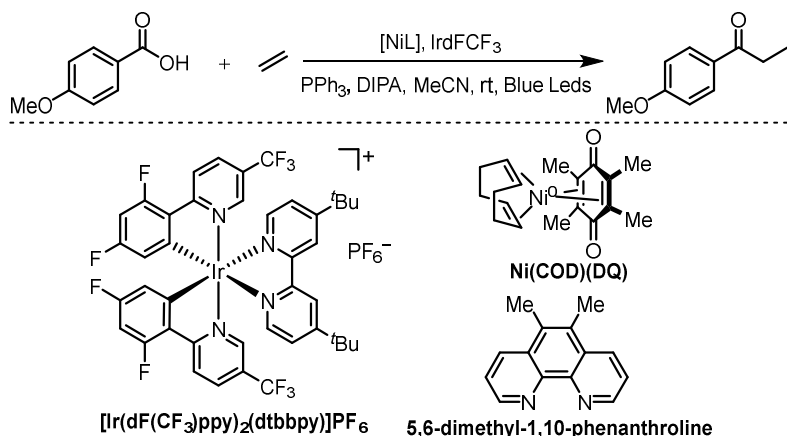


图1 合成芳基乙基酮以及催化剂结构

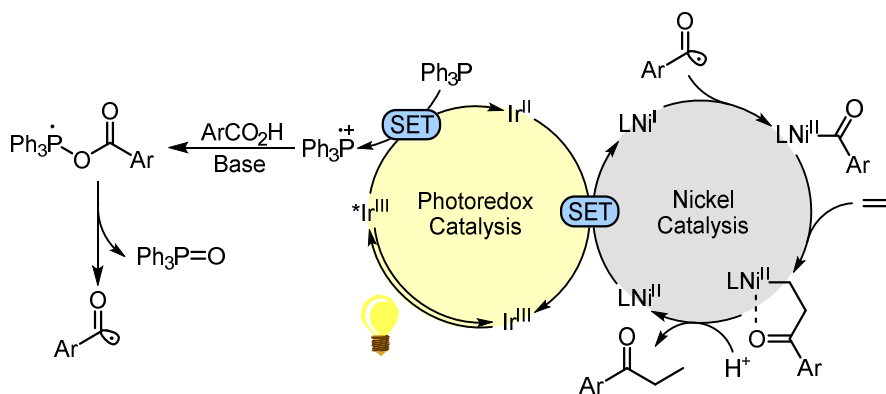


图2 可能的反应机理

表1 实验试剂及规格

试剂	纯度	制造商
对甲氧基苯甲酸	98%	毕得医药
乙烯	高纯	佛山市智程气体有限公司
$[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	98%	毕得医药
$\text{Ni}(\text{COD})(\text{DQ})$	$\geq 95\%$	德国Sigma-Aldrich
5,6-二甲基-1,10-菲咯啉	98%	毕得医药
三苯基膦	$> 99.0\%$ (GC)	安徽泽升科技有限公司
二异丙基胺	$\geq 99.5\%$ (GC)	德国Sigma-Aldrich
乙腈	99.0%	安徽泽升科技有限公司
乙酸乙酯	99%	安徽泽升科技有限公司
石油醚	精馏级(60–90 °C)	安徽泽升科技有限公司

表2 仪器信息

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 AVANCE III 400	瑞士布鲁克

### 3.3 实验步骤

#### 3.3.1 主反应

首先在加入磁子的10 mL Schlenk管中依次加入对甲氧基苯甲酸(30.4 mg, 0.2 mmol), 三苯基膦(63 mg, 0.24 mmol), 光催化剂 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (4.7 mg, 0.004 mmol, 2 mol%, 摩尔百分比),  $\text{Ni}(\text{COD})(\text{DQ})$  (2.0 mg, 0.006 mmol, 3 mol%), 和5,6-二甲基-1,10-菲咯啉(5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline) (2.4 mg, 0.012 mmol, 6 mol%)。然后盖上橡胶塞, 侧口抽真空5 min, 接着关闭真空, 插上乙烯气球, 体系充入乙烯(注意: 乙烯气体易燃, 因此充放气过程应在通风橱中进行, 并远离火源)。随后, 在1 mL离心管中加入二异丙基胺(57  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol), 用注射器吸取2 mL乙腈, 将部分乙腈注入离心管溶解二异丙基胺, 然后将离心管中溶液与剩余乙腈一同注入Schlenk管中。最后将体系置于蓝色LED灯下, 反应2 h。反应装置如图3所示。

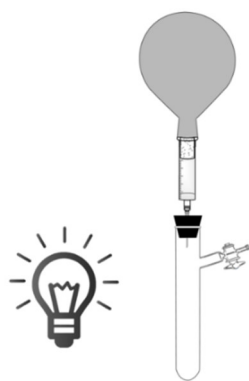


图3 反应装置示意图

#### 3.3.2 后处理

用毛细管取少量反应液进行薄层色谱(TLC)分析, 展开剂为石油醚(60–90 °C)-乙酸乙酯溶液( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 20:1$ ), 计算得到 $R_f$ 值约为0.36。将反应液转移至25 mL圆底烧瓶中, 使用旋转蒸发器浓缩。浓缩物采用快速柱层析进行分离纯化。快速柱层析方法: 称取7 g 200–300目柱层析硅胶, 用70 mL石油醚(60–90 °C)溶胀后湿法装柱( $\phi = 1$  cm)。将浓缩后的粗产品用1 mL左右的二氯甲烷溶解, 缓慢加入装好的层析柱中。用200 mL石油醚(60–90 °C)-乙酸乙酯溶液( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 50:1$ )淋洗, 通过加压球来调整洗脱液面下降的速度为3–4滴/秒。用10 mL试管收集, 并依次编号和分组, TLC分析(展开剂同前)。直至产品完全洗脱出(用毛细管蘸取色谱柱下端滴出液体, 点样于用过的薄层板空白处。若红色斑点消失, 说明产物已被完全洗出)。将所有含有产品的溶液合并至250 mL圆底烧瓶中, 旋转蒸发蒸除溶剂。用20 mL二氯甲烷将产品转移至25 mL已称量的圆底烧瓶中, 再次旋干。最后用水泵抽去残余溶剂, 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 反应过程

#### 4.1.1 反应现象

反应液由无色变为墨绿色(在光照过程中, 若将反应管取出可观察到), 最后变为棕黄色。最终的得到的产物为黄色油状液体。

#### 4.1.2 反应液的薄层色谱

通过图4可以计算得出, 产物的 $R_f$ 值为0.36, 主要杂质三苯基氧膦的 $R_f$ 值为0.75。

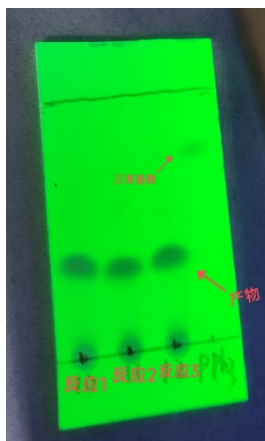


图4 反应液的TLC分析

## 4.2 产率统计

我们在实验条件下进行多次反应，结果具有良好的重现性，均可得到70%左右的产率，产率的具体数据如表3所示。

表3 反应产率统计

序号	$m_{\text{对甲氧基苯甲酸}}/\text{mg}$	$m_{\text{光催化剂}}/\text{mg}$	$m_{\text{Ni(COD)(DQ)}}/\text{mg}$	$m_{\text{产物}}/\text{mg}$	产率/%
1	30.2	4.5	2.1	23.3	71.5
2	30.5	4.8	2.4	23.1	70.2
3	30.8	4.9	2.2	22.0	66.2
4	30.1	4.6	2.3	23.5	72.3

## 4.3 产物的表征

### 4.3.1 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，4'-甲氧基苯丙酮的保留时间为7.983 min，可以看出产物的纯度很高，基本不含杂质。

产物的质谱如图6示，可以看出其相对分子质量为164.1，与理论值相符。

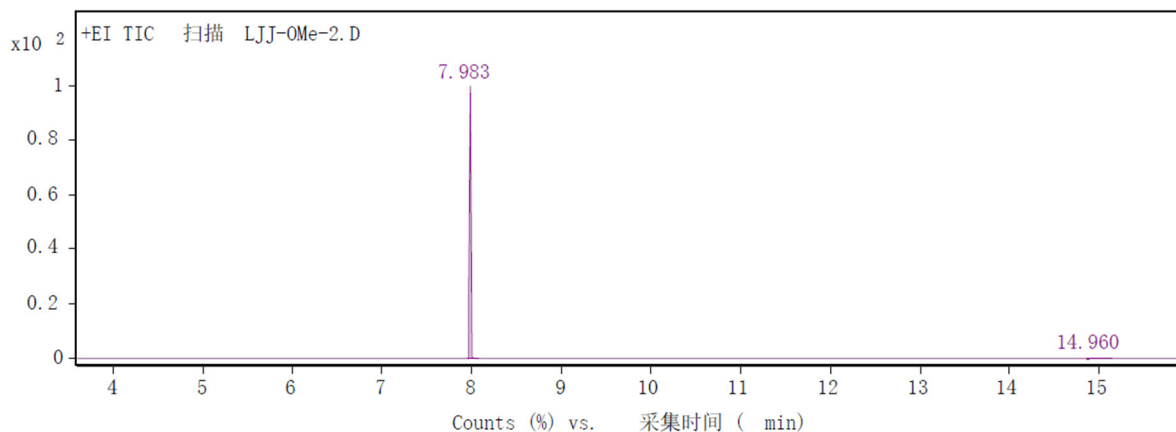


图5 产物气相色谱流出曲线

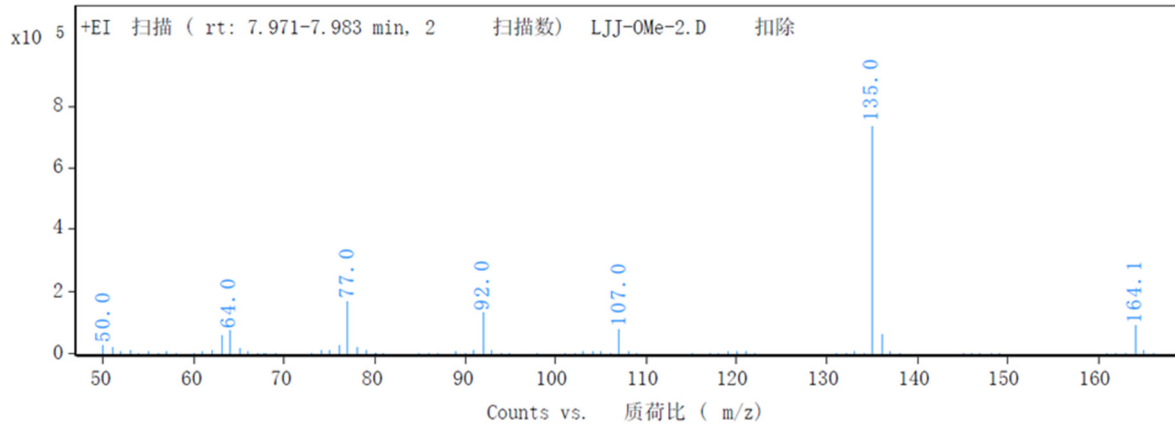


图6 产物的质谱

#### 4.3.2 产物的核磁共振分析

产物的核磁共振氢谱如图7所示，碳谱如图8所示，均与文献数据一致<sup>[7]</sup>，证明所得产物确实是4'-甲氧基苯丙酮。

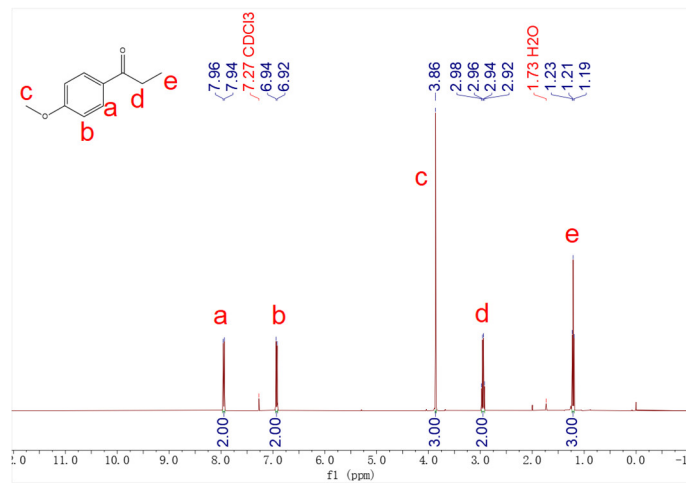


图7 产物的<sup>1</sup>H NMR谱图

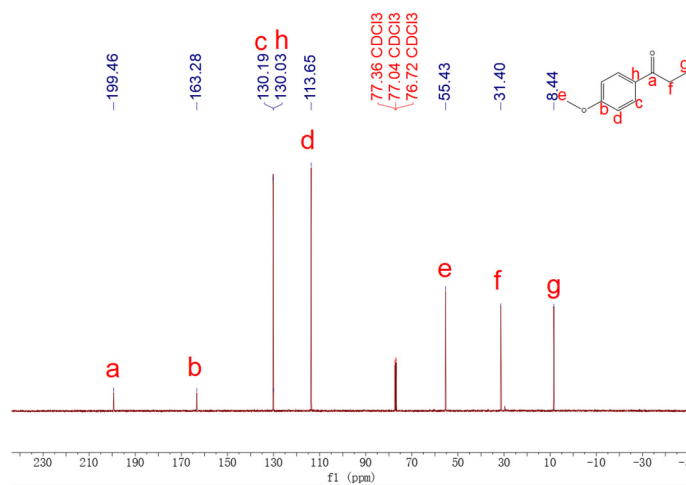


图8 产物的<sup>13</sup>C NMR谱图

#### 4.4 光照时间对产率的影响

我们测定了不同光照时间下4'-甲氧基苯丙酮的气相产率，结果如表4所示。对表中数据作产率-光照时间图，得到图9。

表4 光照时间对产率的影响

光照时间(h)	产率(%)
0.5	39.7
1.0	51.5
1.5	59.3
2.0	67.4
3.0	73.7

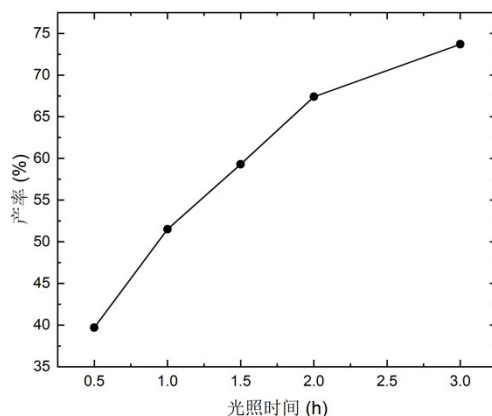


图9 产率与光照时间的关系

从图9中可以看出，在前半小时内，产率上升速度较快，之后上升速度放缓，2 h后产率增加有限。考虑到基础教学实验的时间限制，采用光照2 h作为反应条件较为合理。

#### 4.5 反应原料的筛选

我们在该反应条件下尝试了多种芳香羧酸作为反应物，得到的产率如表5所示。最终，我们选择了产率最高的对甲氧基苯甲酸作为反应物。

表5 分离条件探究

反应物	产率/%
对甲基苯甲酸	63.4
对甲氧基苯甲酸	71.5
胡椒酸(3,4-亚甲二氧基苯甲酸)	67.9

## 5 实验教学安排

本实验共分为四个阶段，总共需要6学时。第一阶段为教师讲解实验原理，搭建反应装置及实验注意事项，需1.5学时；第二阶段为学生搭建反应装置并进行光反应，需1学时；第三阶段为在等待光反应过程中，教师讲解后处理步骤，包括快速柱层析操作方法、旋转蒸发器使用等方法，需1学时；第四阶段为学生进行后处理步骤，包括柱层析、溶剂蒸发和产物收集等，需2.5学时。通过以上四个

阶段的实验操作, 学生将进一步掌握基础化学知识及实验操作技能, 培养实验操作的规范性和综合分析问题的能力。

## 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) 能否在投料的同时加入二异丙基胺和乙腈?
- (2) 结合反应机理, 讨论苯环上的取代基对反应难易程度(或产率)的影响。
- (3) 光-镍协同催化相比于传统偶联反应具有哪些优势? 试结合本实验加以说明。

## 7 创新性与特点

1) 利用常见能量来源(光)将低成本的芳香羧酸和乙烯合成高附加值的芳基酮类化合物, 实现了廉价废料的转化和高附加值产品的合成。

2) 反应条件温和, 催化剂对空气不敏感, 光照时间短, 操作简单, 无需使用手套箱。这使得实验操作更加安全可靠, 并且可以在教学实验中进行。

3) 该反应首次利用光催化技术在空气氛围下催化芳香羧酸与乙烯反应, 这是前沿研究领域的一项创新。将这一创新应用于教学实践中, 可以为学生带来新的科学理念和思路, 激发学生突破传统的研究热情, 并提高学生对光化学反应的认识和掌握程度。

## 8 结语

该光镍协同催化的实验不仅具有重要的应用价值, 在教学和实验方面还有很多优点。一方面, 该实验反应条件温和, 实验现象明显, 反应产率高, 操作简单易于学生掌握, 同时又能够展示出光化学反应的基本原理和实际应用。另一方面, 该实验使用的是常见的工业废料和廉价工业原料, 非常符合可持续发展理念。这不仅能够培养学生的环保意识, 还可以帮助学生了解如何将废物转化为有价值的化学物质。

综上, 该实验可重复性良好, 单次实验可控制在6h以内, 适合在有机化学实验课程中进行教学。该实验能够弥补基础有机化学实验教学中光化学反应相关内容的空缺。通过该实验, 学生可以更加深入地了解光催化反应的机理和应用, 提高他们的实验技能和科学素养。

## 参 考 文 献

- [1] Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.
- [2] Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, 345, 437.
- [3] Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science* **2014**, 345, 433.
- [4] Zhang, M.; Yuan, X.-A.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 312.
- [5] Robbert, K.; Kleerebezem, R.; Beckers, J.; Pol, L. W. H.; Lettinga, G. *Biotechnol. Bioeng.* **2005**, 91, 169.
- [6] 孙莉云. *广州化工*, **2014**, 42 (23), 38.
- [7] Zhang, L.; Chen, S.; He, H.; Li, W.; Zhu, C.; Xie, J. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 9064.
- [8] 王红秋, 郑轶丹. *中国石化*, **2019**, No. 1, 27.
- [9] Tran, V. T.; Li, Z. Q.; Apolinar, O.; Derosa, J.; Joannou, M. V.; Wisniewski, S. R.; Eastgate, M. D.; Engle, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7409.