

铜/氧气催化合成非对称尿素类化合物实验设计

白朝鲁门, 包永胜*

内蒙古师范大学化学与环境科学学院, 呼和浩特 010022

摘要: 铜/氧气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, 我们结合团队近年的科研成果, 设计了一个室温条件下铜/氧气协同催化酰胺C—C键断裂合成非对称尿素类化合物的综合实验。本实验原料易得, 条件温和, 操作性强, 无需复杂仪器, 同时能够有效激发学生的创新能力, 让学生了解自由基化学的发展前沿, 具有重要的应用价值和教学价值。

关键词: 铜催化; 酰胺C—C键断裂; 尿素类化合物; 有机化学实验

中图分类号: G64; O6

Experimental Design for the Copper/Dioxygen-Catalyzed Synthesis of Asymmetric Urea Derivatives

Chaolumen Bai, Yongsheng Bao *

College of Chemistry and Environmental Science, Inner Mongolia Normal University, Hohhot 010022, China.

Abstract: The copper/dioxygen catalyzed radical reactions that features high reaction efficiency, mild reaction conditions, good functional group compatibility and environmental friendliness, has been widely applied in organic synthesis. Inspired by the principles of green and sustainable development and drawing on our recent research findings, we designed a comprehensive experiment for the copper/dioxygen-catalyzed cleavage of C—C bonds in amides to synthesize asymmetric urea derivatives at room temperature. This experiment features readily accessible starting materials, mild reaction conditions, ease of execution, and does not require complex instrumentation. It effectively fosters students' innovative abilities while providing insights into the forefront of radical chemistry. Consequently, this experiment holds significant practical and educational value.

Key Words: Copper catalysis; C—C bond cleavage of amides; Urea derivatives; Organic chemistry laboratory

有机反应是共价键的断裂和重组过程。自由基反应是通过共价键均裂产生的自由基引发的反应, 是合成化学的一个非常有用的策略, 在反应性和反应路径上往往有别于经典的离子型反应。但是由于自由基的活泼性高、反应活化能低, 自由基反应一度被认为是不可控制的^[1]。近年来, 随着多种高效、温和的自由基引发剂如叔丁基过氧化氢(Tert-butyl Hydroperoxide, TBHP)、偶氮二异丁腈(AIBN)的发现, 自由基反应尤其是过渡金属催化的自由基反应取得了巨大进展, 产生了许多高效、高选择性的合成方法^[2]。但是, 目前报道的大多数自由基反应由于反应时间较长、催化剂昂贵、反应条件苛刻等原因, 不具备开展本科生有机化学实验课程的条件。

收稿: 2024-05-15; 录用: 2024-07-24; 网络发表: 2024-08-27

*通讯作者, Email: sbbys197812@163.com

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(22261044)

金属铜具有丰富的氧化还原性质，其常见氧化态包括 Cu^0 、 Cu^{I} 、 Cu^{II} 和 Cu^{III} ，因此铜不仅可以发生双电子氧化加成，也可以发生单电子自由基加成，展现出独特的化学性质和良好的催化性能^[3]。北京大学焦宁课题组开发了具有独特自由基路径的一系列 Cu/O_2 催化的C—C键氧化断裂反应，实现了1,3-二酮、酮、脲乙酸酯、脲类的碳骨架断裂重组^[4-7]。过渡金属催化的选择性C—C键断裂是一种直接重构碳骨架的策略，可以为许多高价值的生物、药物、农用化合物提供快速、非传统的合成方法。但是相比醇类、胺类、酮类和烷基苯类，酰胺的C—C键断裂方法报道很少。2022年，我们课题组以醋酸铜为催化剂，空气中的氧气为氧化剂，实现了酰胺C—C键的化学专一性断裂，在室温下合成了多种尿素类化合物。该方法适用于各种芳基乙酰胺与伯胺、仲胺、芳香胺和醇类的结合，具有极强的普适性，为尿素类化合物的合成提供了新的路径^[8]。这种廉价金属催化的自由基反应条件温和，反应平缓，反应原料廉价易得，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，提高学生实验积极性和主动性，培养学生的探究精神与科学素养。

1 实验目的

- (1) 学习氧气促进的铜催化自由基反应的基本原理。
- (2) 掌握薄层色谱(TLC)技术反应终点判断，柱层析技术以及核磁等分析方法。
- (3) 掌握自由基捕获、氮气保护等机理验证实验方法。
- (4) 培养学生对自由基化学的兴趣，帮助学生了解有机化学的学科前沿，提高学生科学素养。

2 实验原理

本实验中利用商业可得的 N -(3-甲基吡啶-2-基)-2,2-二苯基乙酰胺、苯胺为原料，1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂， $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂，在室温下搅拌反应90 min生成高附加值不对称尿素类产物，反应式如图1所示。同时通过氮气保护实验、自由基捕获实验验证空气中氧气诱导的自由基机理。

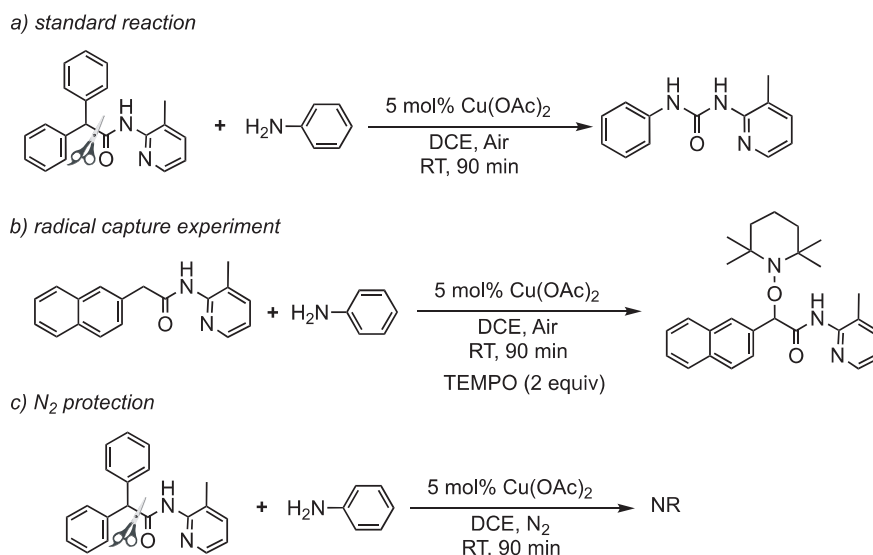


图1 反应式

mol%为摩尔百分比

具体的反应机理如图2所示，酰胺与 $\text{Cu}(\text{II})$ 催化剂配合，形成共振的六元 N,O -螯合铜环中间体A。在空气中，中间体A受到分子氧的攻击，产生过氧化铜(III)自由基B。随后，分子内自由基接力产生苄基自由基物种C，可被TEMPO捕获。然后，O—Cu配位键的均裂和超氧自由基对苄基的攻击生成

中间体D。在胺的存在下，酰胺的酰基遭受亲核攻击生成中间体E，活性铜(II)催化剂和中间体F在乙酸的帮助下由E生成。最后，通过C—C键断裂发生分子内重排，生成相应的脲素和副产物酮。

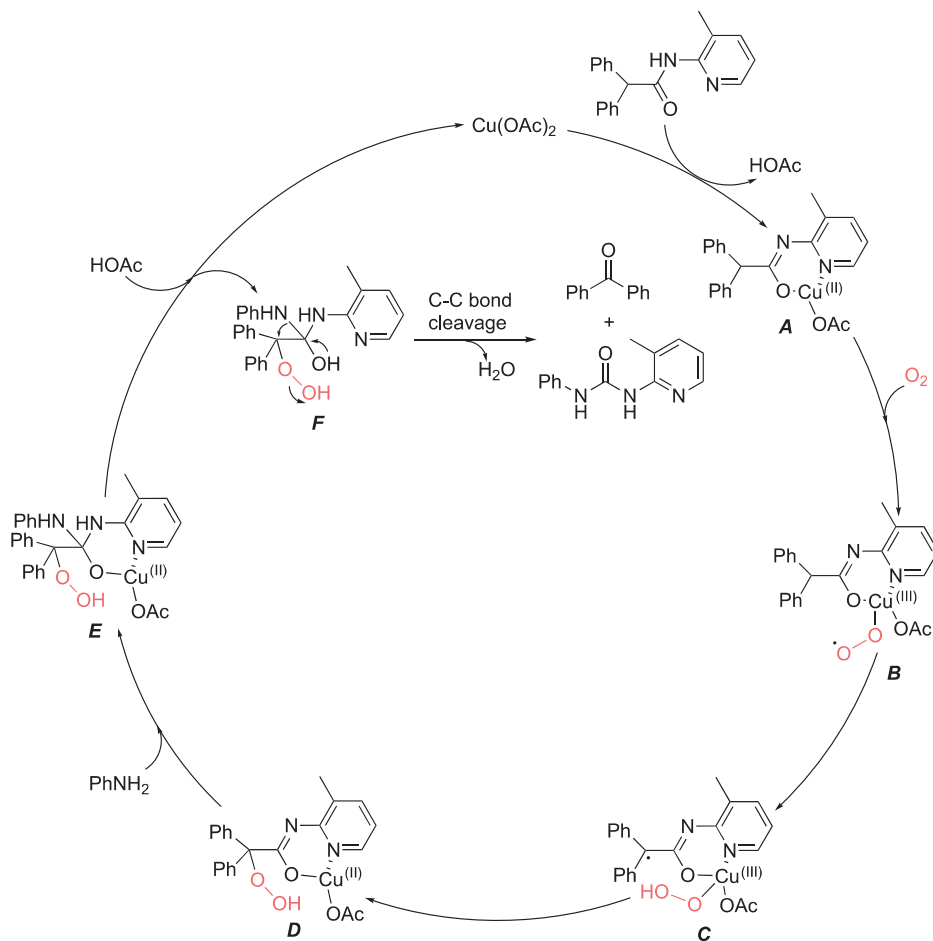


图2 可能的反应机理

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	规格	生产厂家
醋酸铜($\text{Cu}(\text{OAc})_2$)	A.R.	上海国药集团化学试剂有限公司
苯胺	98%	上海Aladdin
1,2-二氯乙烷(DCE)	98%	上海Aladdin
乙酸乙酯	A.R.	天津致远
石油醚	A.R.	天津致远
2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)	98%	Aladdin
N-(3-甲基吡啶-2-基)-2,2-二苯基乙酰胺	99%	由2,2-二苯基乙酸和2-氨基-3-甲基吡啶制备
N-(3-甲基吡啶-2-基)-2-萘乙酰胺	99%	由2-萘乙酸和2-氨基-3-甲基吡啶制备
氘代氯仿	0.03% (体积分数) TMS	北京伊诺凯

3.2 反应仪器和表征仪器

反应使用的玻璃仪器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
圆底烧瓶	50 mL	国产
磨口塞	19#	国产
磁力搅拌器	-	国产
旋转蒸发仪	-	国产
核磁共振波谱仪	瑞士布鲁克公司	Bruker Avance III 600

3.3 实验步骤

3.3.1 主反应

取50 mL干净的圆底烧瓶，放入干净搅拌子，先称取固体药品：*N*-(3-甲基吡啶-2-基)-2,2-二苯基乙酰胺(151.2 mg, 0.5 mmol)、Cu(OAc)₂ (4.5 mg, 5 mol%)，后使用移液枪量取液体药品：苯胺(45.6 μL)，加入溶剂DCE (10 mL)到圆底烧瓶，然后盖紧塞子，将其放在磁力搅拌器上，开启搅拌进行反应。反应90 min后取出，利用TLC法点板确定原料是否反应完全。

3.3.2 机理验证实验

取20 mL干净的反应管，放入干净搅拌子，先称取固体药品：*N*-(3-甲基吡啶-2-基)-2,2-二苯基乙酰胺(30.2 mg, 0.1 mmol)、Cu(OAc)₂ (0.9 mg, 5 mol%)，TEMPO (31.2 mg, 0.2 mmol)，后使用移液枪量取液体药品：苯胺(9 μL)，加入溶剂DCE (1 mL)到反应管，然后盖紧塞子，将其放在磁力搅拌器上，开启搅拌进行反应。反应90 min后取出，利用TLC法点板确定是否有自由基捕获产物产生。

取20 mL干净的反应管，放入干净搅拌子，先称取固体药品：*N*-(3-甲基吡啶-2-基)-2,2-二苯基乙酰胺(30.2 mg, 0.1 mmol)、Cu(OAc)₂ (0.9 mg, 5 mol%)，后使用移液枪量取液体药品：苯胺(9 μL)，加入溶剂DCE (1 mL)到反应管，然后抽真空、通氮气、密封，将其放在磁力搅拌器上，开启搅拌进行反应。反应90 min后取出，利用TLC法点板确定是否发生反应。

3.3.3 后处理

反应结束后将反应液浓缩，湿法上样，用快速柱层析分离纯化。快速柱层析方法：取15 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，浓缩反应液慢慢滴加至分离柱内硅胶上层，随后铺1–2 cm石英砂至上层，使用 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$ 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。随后通过核磁测氢谱/碳谱进行产物的定性分析，最终确定目标产物。

4 结果与讨论

4.1 反应现象

反应液由蓝色变为棕色。最终得到的产物为白色固体。反应的薄层色谱如图3所示。

4.2 产物的核磁共振分析

产物尿素为米黄色固体，熔点为169.5 °C，产物尿素的核磁共振氢谱如图4所示，碳谱如图5所示，核磁数据如下：

1-(3-methylpyridin-2-yl)-3-phenylurea: Yield: >99%. ¹H NMR (600 MHz,



图3 反应的TLC分析

CDCl_3) δ 12.20 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 151.3, 143.5, 139.4, 138.5, 128.9, 123.4, 120.3, 119.2, 117.2, 17.0.

对谱图进行归属分析可以确定所得产物为1-(3-methylpyridin-2-yl)-3-phenylurea，结构见图4、图5插图。

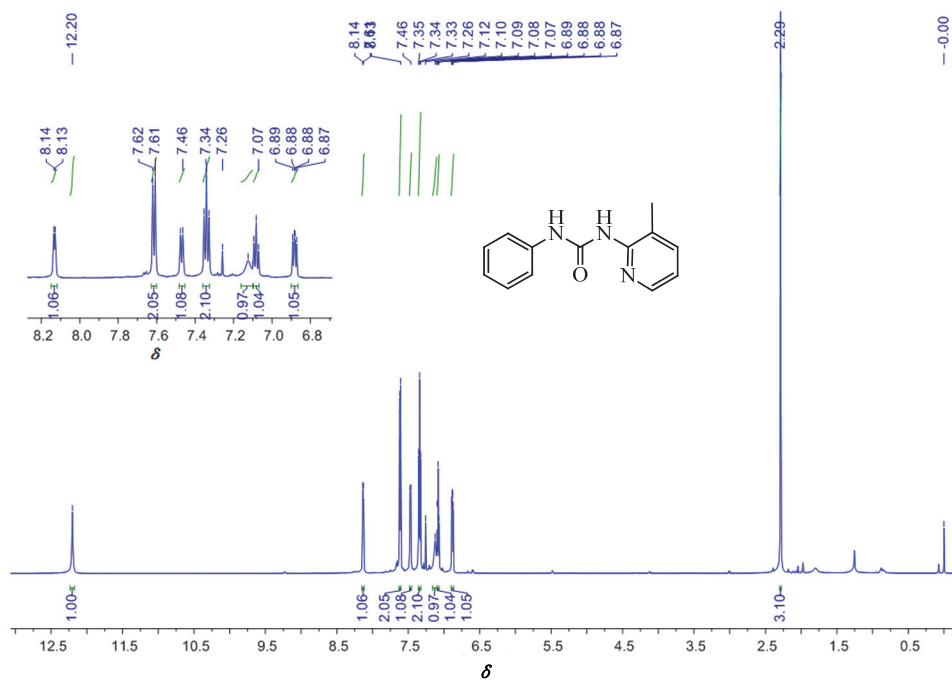


图4 产物的核磁共振氢谱

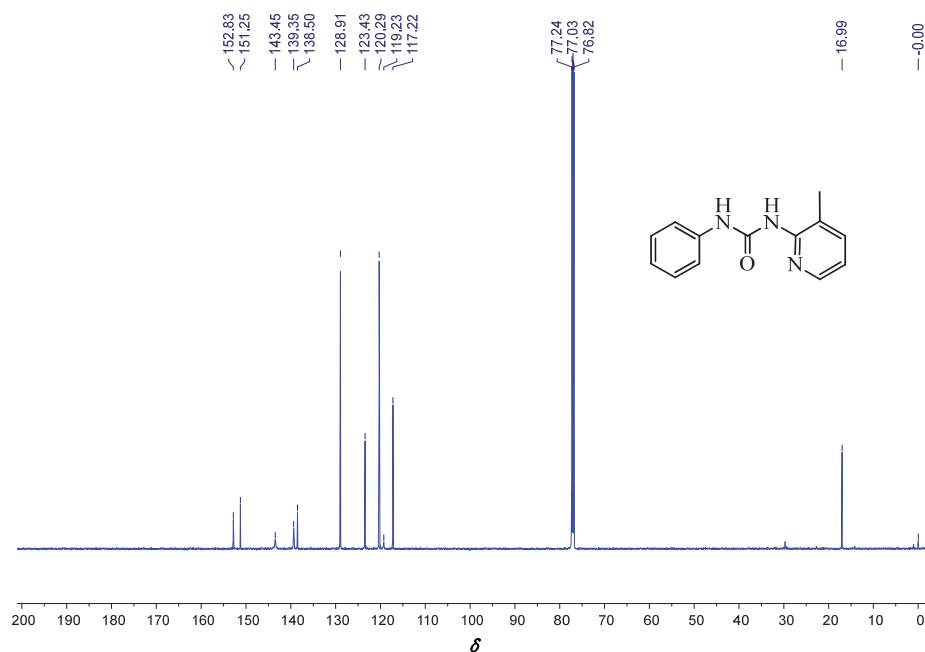


图5 产物的核磁共振碳谱

5 实验教学安排

本实验用时6学时，具体安排如下：教师讲解实验原理及实验注意事项，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。反应结束后学生对反应进行后处理与产物的表征操作。同步进行机理验证实验。

6 创新性与特点

(1) 该反应利用新颖的螯合辅助和氧自由基引发协同策略实现了酰胺分子的C—C键选择性断裂，所制备的尿素类化合物具有很高的应用价值。

(2) 廉价金属铜与空气协同催化符合绿色化学要求，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。

(3) 该反应为分钟级反应，易于操作，成本较低，适合学生将其作为基础有机化学实验。

7 结语

过渡金属催化自由基反应是自由基化学发展的一个重要分支。该实验成功实现了铜/空气协同催化下由酰胺合成尿素类化合物，完成了从反应设计、机理验证到产品制备及表征的有机合成完整实验流程。本实验反应时间短、收率高、后处理简单、易于学生操作，具有较高的教学可行性。此外，实验引入了大学有机化学实验中罕见的过渡金属催化的自由基反应，填补了学生对该领域的知识空白，提升了学生的实验积极性以及探索创新能力，具有显著的推广应用价值。

参 考 文 献

- [1] Price, N.; Tanko, J. M. *Radical Reactions*; American Chemical Society: Washington DC, USA, 2023.
- [2] 周少方, 冯勇, 梁春华, 吴丛瑞, 张仁宝, 化学试剂, **2024**, *46* (4), 1.
- [3] Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.
- [4] Zhang, C.; Feng, P.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15257.
- [5] Huang, X. Q.; Li, X. Y.; Zou, M. C.; Song, S.; Tang, C. H.; Yuan, Y. Z.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14858.
- [6] Zhu, C. L.; Chen, F. L.; Liu, C.; Zeng, H.; Yang, Z. Y.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14713.
- [7] Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; Chow, W. K.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3374.
- [8] Lv, C.; Liu, D.; Muschin, T.; Bai, C.; Bao, A.; Bao, Y.-S. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1354.