

## 电化学介导的直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架

刘珂<sup>1</sup>, 邓明静<sup>1</sup>, 常靖博<sup>1</sup>, 王爱琳<sup>1</sup>, 伍国帅<sup>1</sup>, 典龙阳<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 山东大学微生物技术国家重点实验室, 山东 青岛 266237

<sup>2</sup> 山东大学苏州研究院, 江苏 苏州 215123

**摘要:** 开发了一种新型的电化学合成的本科实验教学方案, 采用廉价易得的苯并三氮唑和四氢呋喃作为原料, 在室温下实现醚类碳氢化合物氧 $\alpha$ 位C(sp<sup>3</sup>)-H键的直接氨基化反应, 构筑半缩胺醛骨架。本实验将科研成果与本科教学改革创新实验相结合, 激发和培养学生的创新意识, 有助于大学生了解现代绿色有机电化学合成的发展新趋势。

**关键词:** 电化学合成; 绿色化学; 创新实验

**中图分类号:** G64; O6

## Electrochemistry Mediated Direct Amination to Construct the Hemiaminal Ether Skeletons (HESs)

Ke Liu<sup>1</sup>, Mingjing Deng<sup>1</sup>, Jingbo Chang<sup>1</sup>, Ailing Wang<sup>1</sup>, Guoshuai Wu<sup>1</sup>, Longyang Dian<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> State Key Laboratory of Microbial Technology, Institute of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237, Shandong Province, China.

<sup>2</sup> Suzhou Institute of Shandong University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China.

**Abstract:** This paper presents a novel electrochemical synthesis experiment designed for undergraduate education, utilizing inexpensive and readily available benzotriazole and tetrahydrofuran as starting materials. The experiment successfully achieves the direct amination of ether-derived carbon-hydrogen (C(sp<sup>3</sup>)-H) bonds at room temperature to construct hemiaminal ether skeletons (HESs). By integrating scientific research outcomes with innovative pedagogical approaches, this experiment aims to stimulate and cultivate students' creative thinking while providing insights into the latest trends in modern green organic electrochemical synthesis.

**Key Words:** Electrochemical synthesis; Green chemistry; Innovative experiments

半缩胺醛骨架广泛存在于药物分子、天然产物和功能材料中<sup>[1]</sup>, 开发高效绿色的合成策略来实现半缩胺醛骨架的构筑一直是有机合成领域的热点和难点<sup>[2]</sup>。传统的合成策略是通过胺类底物对烯醚进行加成或胺类底物在碱性条件下对卤代醚进行亲核取代而实现的<sup>[3,4]</sup>。利用醚类氧 $\alpha$ 位C(sp<sup>3</sup>)-H键的直接氨基化反应实现半缩胺醛类骨架的直接高效构筑<sup>[5,6]</sup>, 具有非常强的原子经济性, 符合现代绿色有机化学的理念。如图1所示, 该策略可以分为四种方式: 1) 过渡金属催化的氮宾插入模式; 2) 非金属自由氮宾插入方式; 3) 过渡金属催化的交叉偶联反应过程; 4) 非金属条件下自由基介导的交叉偶联反应模式。这四种策略都可以直接利用四氢呋喃等简单醚类化合物完成半缩胺醛骨架的高效构筑<sup>[2,7,8]</sup>。

收稿: 2024-05-07; 录用: 2024-07-25; 网络发表: 2024-08-19

\*通讯作者, Email: longyang\_dian@sdu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金青年基金(22101153); 山东省泰山学者青年专家项目(tsqn202103019); 山东省青年基金(2021QB004); 山东省海外优秀青年基金(2022HWYQ003); 江苏省自然科学基金(BK20210106); 山东大学教育教学改革研究项目(2023Y366)

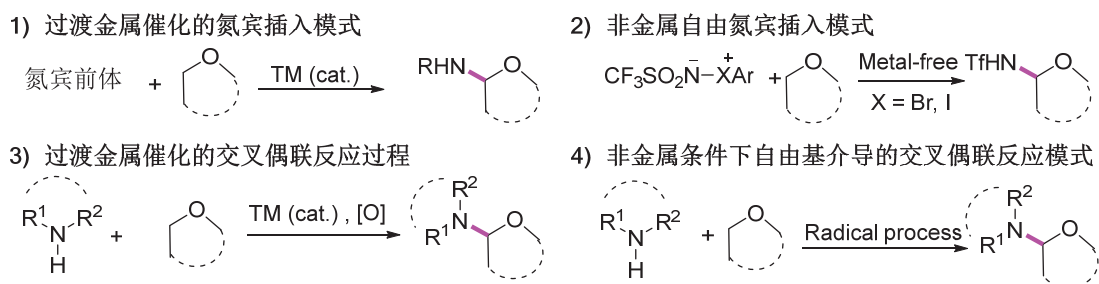


图1 醚类化合物的直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架的几种模式

与此同时，电化学介导的自由基反应引起了合成化学家们的广泛兴趣<sup>[9-11]</sup>。2017年武汉大学雷爱文课题组建立了利用电化学合成介导的醚类化合物的直接氨基化反应的新方法<sup>[12]</sup>。近几年，山东大学的本科生主动加入本课题组进行大学生科研能力训练，承担和完成了多项国家级、校级大学生创新创业训练计划。在“武侠世界里的科学”通识选修课程的讲授中，很多大学生也对化学实验，特别是利用电化学合成技术实现高附加值化学品的开发具有很强的兴趣。因此，我们对以“电化学介导醚类化合物的直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架”为主题设计的有机化学教学科研实验进行了梳理，开发了“电化学介导的四氢呋喃直接氨基化反应”电化学实验，将最新的科研成果转化为大学生兴趣教学实验<sup>[13-19]</sup>。该方案设计合理、操作简便、内容丰富、安全环保，非常适合本科生实验教学。还可以与薄层色谱、萃取分离、柱层析、核磁共振分析等有机化学、分析化学知识点相结合，有助于激发本科生的学习热情，提升其综合科研能力，帮助学生从多个学科角度进行思考，加强学生对实验结果的分析 and 处理能力，激发学生的兴趣和创造性。因此，本实验教学在推动化学教育创新和可持续发展的同时，也促进了大学生科研实践能力的提升。

## 1 实验目的

- (1) 查阅相关文献，了解电化学合成的原理；
- (2) 掌握四氢呋喃直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架的电化学反应机理；
- (3) 掌握电化学合成仪器装置的搭建和基本操作；
- (4) 巩固薄层色谱法(TLC)监测反应过程、萃取、柱层析等常规有机实验操作；
- (5) 学会分析半缩胺醛目标产物的核磁谱图。

## 2 实验原理

如图2所示，本实验以苯并三氮唑**1**和四氢呋喃(THF, **2**)为原料，乙腈(MeCN)作为溶剂，铅笔芯(C)作为阳极，泡沫镍(Ni)为阴极，四丁基六氟磷酸铵(TBAPF<sub>6</sub>)为电解质，四氢呋喃(THF)为偶联试剂，使用一体未分隔电解池，以15 mA恒流模式进行电解约2 h得到目标产物**3**。反应所需原料苯并三氮唑、四丁基六氟磷酸铵、四氢呋喃、乙腈，电极铅笔芯和泡沫镍都可以买到，而且价格便宜。相较传统合成方法，本实验操作简单，无需金属催化剂和额外的氧化剂，无需惰性气氛。

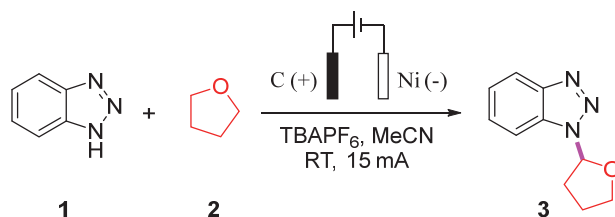


图2 合成半缩胺醛3的反应方程式

推测反应可能的机理如图3所示：首先四氢呋喃在阳极氧化失去一个电子生成自由基阳离子中间体A，之后自由基中间体A再次失去一个电子形成氧鎓离子中间体B，与苯并三氮唑通过亲核加成反应获得半缩胺醛目标产物3；脱掉的质子在负极获得电子，释放出氢气。

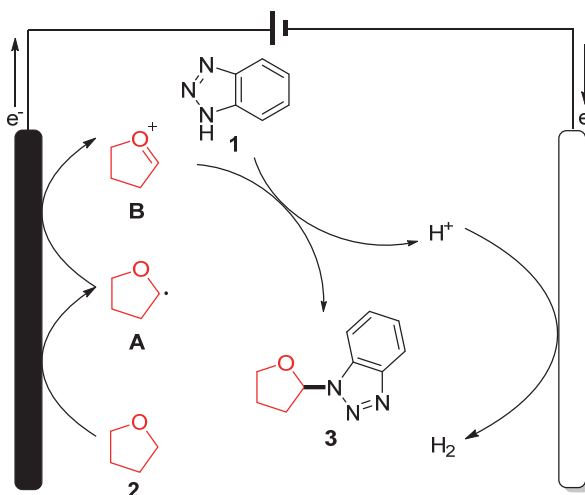


图3 反应机理的推测

### 3 试剂与仪器

#### 3.1 试剂

苯并三氮唑(天津希恩思, 98%), 四丁基六氟磷酸铵(天津希恩思, 98%), 四氢呋喃(天津富宇, 99.5%), 乙腈(天津富宇, 99.5%), 石油醚(天津富宇, 99.5%), 乙酸乙酯(天津富宇, 99.5%), 200–300目硅胶(烟台新诺)。

#### 3.2 仪器

电子天平(上海卓精电子), 直流电源(东苑迈豪电子), 旋转蒸发仪(上海申生), 循环水式真空泵(郑州生化), 磁力搅拌器(德国艾卡), 核磁共振仪(德国布鲁克), 层析柱, 碳电极, 2B铅笔芯(上海晨光 0.9 mm × 1.8 mm × 20 mm), 泡沫镍电极(泉州云纵诚 0.5 mm × 4 mm × 20 mm)。

#### 3.3 电化学装置的组装方法

电化学合成体系一般包括电解装置、阴极、阳极、电解质等组成部分。

(1) 电解装置：本实验采用的是四丁基六氟磷酸铵作为电解质，15 mL试管作为未分隔电解池。

(2) 电极材料：电极应该选择表面均一、光滑、稳定性和导电性能良好的材料，且所选电极不能与电解液或溶剂发生反应。

(3) 电解质：能够自身导电的化合物，往往使用稳定的离子盐。常见的电解质有四丁基四氟硼酸铵(TBAPF<sub>4</sub>)、四丁基氯化铵(TBACl)、四丁基六氟磷酸铵(TBAPF<sub>6</sub>)等。

(4) 电解方式：包括恒电压电解和恒电流电解，本实验采用恒电流电解方式。

本实验所用的自制电化学反应装置如图4所示。阳极碳棒用铁丝缠绕，阴极泡沫镍片用铁丝缠绕。直流电源导线与铁丝相连，红色导线与阳极相连，黑色导线与阴极相连，电源设置为恒电流模式(15 mA)。反应过程中可用毛细管取样，通过薄层色谱TLC板随时监测反应的进行。

### 4 实验步骤

向干净试管中加入搅拌子，在万分之一电子天平上准确称取苯并三氮唑(12.0 mg, 0.1 mmol)，TBAPF<sub>6</sub> (77.4 mg, 0.2 mmol)，加入乙腈(2.0 mL)和四氢呋喃(81 μL, 1.0 mmol)。随后放入电极，盖好橡胶塞。注意将两电极平行错开放置，防止发生短路，将反应体系放在磁力搅拌器上搅拌。



图4 电化学合成装置图

电子版为彩图

反应结束后停止通电，将试管中的反应液转移至圆底烧瓶中，利用旋转蒸发仪进行减压浓缩。反应粗品利用硅胶色谱柱进行分离纯化，利用石油醚(PE)和乙酸乙酯(EtOAc)体系( $V_{PE} : V_{EtOAc} = 95 : 5$ , 体积比)进行过柱纯化，利用TLC板确定产物分布，收集合并产物，利用旋转蒸发仪减压浓缩，得到淡黄色油状液体目标产物。

## 5 实验结果与讨论

### 5.1 产物结构的表征

目标产物的 $^1\text{H NMR}$ 谱图如图5所示，所用氘代试剂为氘代氯仿。核磁共振氢谱下： $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.58–7.44 (m, 1H), 7.44–7.32 (m, 1H), 6.51 (dd,  $J = 6.8, 2.3$  Hz, 1H), 4.16–3.99 (m, 2H), 3.25–3.10 (m, 1H), 2.60–2.47 (m, 1H), 2.47–2.32 (m, 1H), 2.27–2.08 (m, 1H)。谱图与文献一致<sup>[5,6]</sup>，证明获得了相应的目标半缩胺醛产物。

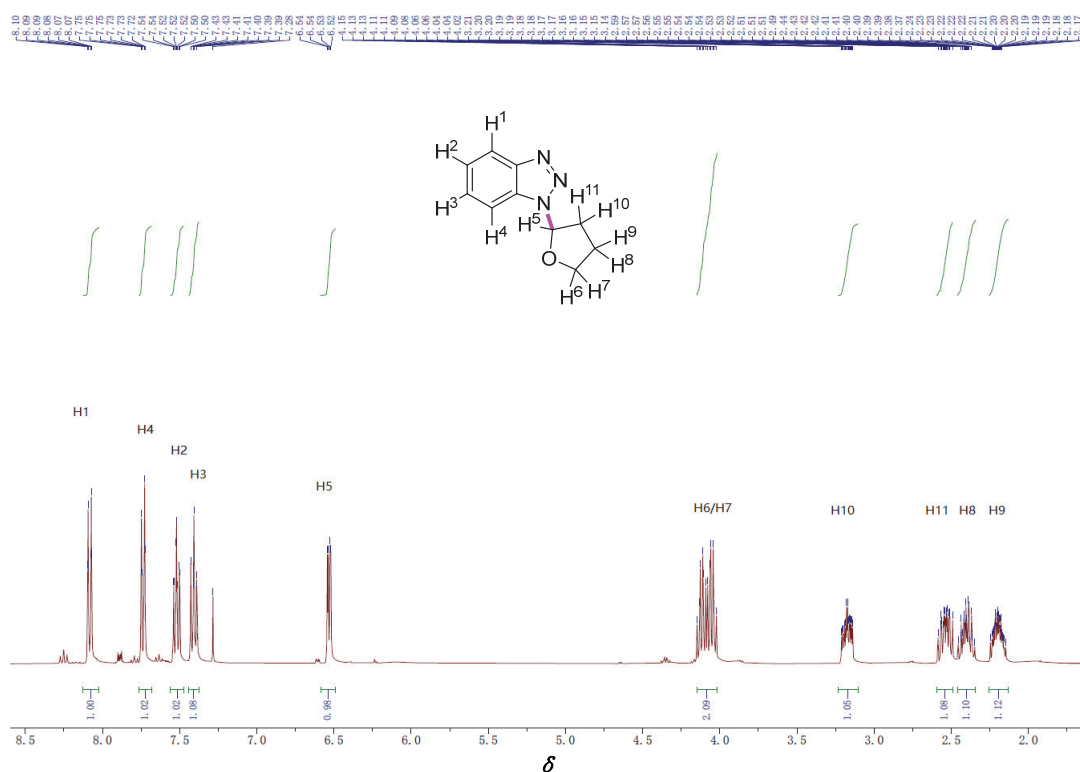


图5 目标产物半缩胺醛的核磁共振氢谱

## 5.2 对照实验

阴极改用铁电极，反应产率明显下降；控制电流为20 mA，反应产率降低为45%。反应体系中不加电解质TBAPF<sub>6</sub>或者不通电，均不能监测到目标产物的生成，表明电解质和电流是该反应发生的必要条件。

## 5.3 注意事项

- (1) 阳极碳棒和阴极泡沫镍片应平行错开放置，且应浸入液面下方；
- (2) 反应过程中应注意时常观察反应体系是否发生电极断裂或电极触碰等情况；
- (3) 反应过程中应关注反应体系电流和电压情况，及时监测反应程度；
- (4) TLC监测和硅胶色谱柱分离纯化时应选择合适比例的展开剂和洗脱剂。

## 6 思考题

- (1) 查阅资料，了解电化学合成的基本原理；
- (2) 查阅文献，了解半缩胺醛骨架的构筑方法，分析和比较传统方法与该方法的优缺点；
- (3) 四丁基六氟磷酸铵在本实验中起到的作用是什么？

## 7 实验的组织实施

电化学介导的直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架的创新性实验，已在山东大学本科生开放实验平台进行了教学实践。本实验课时为6学时，其中合成目标产物及分离纯化4学时。具体实验安排如下：

- (1) 课前学生进行文献查阅工作，了解传统方法构筑半缩胺醛骨架的相关文献。(0.5学时)
- (2) 课堂学生进行分组讨论，展示交流，重点集中在如何构筑半缩胺醛骨架。(0.5学时)
- (3) 教师讲解实验原理，并对实验的基本操作和流程进行演示，学生每两人一组，进行配合，完成实验仪器的安装、反应过程的监测、后处理分离纯化等操作，计算反应收率，进行核磁实验鉴定目标产物。(4学时)
- (4) 课后学生以实验报告的形式进行总结回顾。(1学时)

## 8 学生反馈

实验结束之后，我们随机与学生进行交流和了解。有些学生认为该实验的操作过于复杂，电化学装置的搭建不太容易掌握。我们在具体的兴趣实验中，对实验所用的电化学装置进行了多次调整和简化，以方便学生着手操作。部分学生表明，这种电化学绿色有机合成的方法，能够拓宽他们的知识面，在实验中也能让他们的动手能力得到锻炼。另一方面，学生们也认为电化学实验十分新颖有趣，同时也避免了有毒化学试剂的使用，使绿色环保的合成理念更加深入人心。这些反馈也让我们十分欣慰，也间接证明我们将科研成果转化与实验教学相结合的模式具有很强的可行性。

## 9 结语

将科研成果转化为创新性实验项目不仅可以激发学生的学习兴趣，也能在一定程度上锻炼学生的动手操作能力，有利于学生科研兴趣和创新意识的培养。本文以电化学催化实现直接氨基化反应构筑半缩胺醛骨架为背景，实现了唑类化合物和醚类碳氢化合物的交叉偶联反应。本实验选择的原料都是商业化的，廉价易得，反应在室温下进行，无需惰性气体保护，操作相对简单。实验过程中涉及到TLC监测、柱层析分离、核磁测试等多项操作，增添实验趣味性的同时，帮助学生巩固和提升多项化学实验技能。将最新的电化学合成科研成果引入到本科生开放实验，符合当今教学改革的基本要求，有助于绿色化学理念的可持续发展，培养了学生的创新意识，拓宽了学生的科研思维。

参 考 文 献

- [1] Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.
- [2] Dian, L.; Xing, Q.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4384.
- [3] Cheng, X.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5445.
- [4] Eliel, E. L.; Daignault, R. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2450.
- [5] 典龙阳. 自由基介导的C(sp<sup>3</sup>)-H键直接官能团化反应研究[博士学位论文]. 天津: 天津大学, 2015.
- [6] Dian, L.; Wang, S.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11738.
- [7] Hernández-Guerra, D.; Hlavačková, A.; Pramthaisong, C.; Vespoli, I.; Pohl, R.; Slanina, T.; Jahn, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12440.
- [8] Zhang, F.; Liu, L.; Chen, X.; Hou, H.; Han, Y.; Yan, C.; Shi Y.; Zhu, S. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 687.
- [9] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [10] Yan, H.; Hou, Z.-W.; Xu, H.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4592.
- [11] Shen, T.; Li, Y.-L.; Ye, K.-Y.; Lambert, T. H. *Nature* **2023**, *614*, 275.
- [12] Wu, J.; Zhou, Y.; Zhou, Y.; Chiang C.-W.; Lei, A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8320.
- [13] 郭维斯, 王书文, 李明. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 157.
- [14] 胡新伟, 阮志雄. *大学化学*, **2023**, *38* (9), 263.
- [15] 李懿伦, 袁耀锋, 叶克印. *大学化学*, **2023**, *38* (11), 126.
- [16] 胡良桢, 倪黎, 牛子怡, 张晓慧, 秦波, 熊燕. *大学化学*, **2024**, *39* (6), 350.
- [17] 蒋莉, 陈昌正, 苏洋, 宋浩, 董延茂, 袁妍, 李理. *大学化学*, **2024**, *39* (3), 336.
- [18] 于一夫, 周瑾. *大学化学*, **2024**, *39* (1), 273.
- [19] 林彩霞, 施兆江, 余意, 鄢剑锋, 叶克印, 袁耀锋. *大学化学*, **2024**, *39* (2), 61.