

可见光介导多组分一锅法合成仲胺化合物及其机理探究

姚震, 林冰, 田又平, 李涛, 张文会, 刘雄伟*, 杨武德*

中药学(民族药学)国家级实验教学示范中心(贵州中医药大学), 贵阳 550025

摘要: 将有机光化学领域的前沿研究引入到本科实验教学中, 以苯甲醛、苯胺和4-异丙基-1,4-二氢吡啶作为起始原料, 在温和条件下进行可见光介导的一锅法串联反应, 实现了仲胺化合物的制备。实验具有原料廉价易得、反应条件温和、安全性高、操作简单等特点, 同时融入绿色化学理念和有机合成方法学的实验探究过程, 适用于本科实验教学, 可帮助学生在熟练实验操作的同时, 增强对光化学反应、一锅法串联反应、自由基反应等知识的理解。本实验将新的科研成果转化为人才培养内容, 有助于提高学生的科研创新与实践能力。

关键词: 光化学; 仲胺; 一锅法串联反应; 自由基反应

中图分类号: G64; O6

Visible-Light-Mediated One-Pot Synthesis of Secondary Amines and Mechanistic Exploration

Zhen Yao, Bing Lin, Youping Tian, Tao Li, Wenhui Zhang, Xiongwei Liu*, Wude Yang*

National Demonstration Center for Experimental Chinese Pharmacy (Ethnic Pharmacy) Education (Guizhou University of Traditional Chinese Medicine), Guiyang 550025, China.

Abstract: This experiment integrates cutting-edge research from the field of organic photochemistry into undergraduate laboratory instruction. Utilizing benzaldehyde, aniline, and 4-isopropyl-1,4-dihydropyridines as starting materials, a visible-light-mediated one-pot multicomponent reaction was conducted under mild conditions to yield secondary amines efficiently. The experiment features cost-effective and readily available reagents, simple operation, and mild reaction conditions, alongside incorporating principles of green chemistry and organic synthesis methodology. Suitable for undergraduate laboratory teaching, it provides students with practical skills while deepening their comprehension of topics such as photochemical reactions, one-pot tandem reactions, and free radical processes. This experiment bridges the gap between cutting-edge research and talent cultivation, enhancing students' abilities in scientific research, innovation, and practical application.

Key Words: Photochemistry; Secondary amines; One-pot tandem reaction; Free radical reaction

党的二十大报告明确指出, 要“深入实施科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略, 开辟发展新领域新赛道, 不断塑造发展新动能新优势”。其中, 高校肩负着为党育人、为国育才的光荣使命^[1,2]。在本科教学中, 有机化学是一门以实验教学为基础的重要学科, 同时也是落实化学创新人才培养的重要基础课程之一^[3]。随着新反应与新方法的不断涌现, 越来越多的绿色合成技术被广泛应用于重要精细化学品的制备。相较于发展迅速的有机化学基础研究, 目前高校开设的实验教学

收稿: 2023-11-09; 录用: 2024-01-08; 网络发表: 2024-03-27

*通讯作者, Emails: ashevy0819@163.com (刘雄伟); ywd_680708@sina.com (杨武德)

基金资助: 中药学(民族药学)国家级实验教学示范中心(贵州中医药大学)本科实践教学质量和教学改革工程项目(示范中心教改合字(2023)04号)

内容较为陈旧, 新兴技术在有机实验教学中的推广也普遍滞后, 不利于本科生创新人才培养^[4]。因此, 实验教学内容也须与时俱进, 在加强理论知识传授与实验技能培养的同时, 需要不断地将前沿绿色合成方法应用于本科实验教学中, 以拓宽学生的视野及知识面, 提升环保意识和可持续发展理念。

近年来, 可见光反应具有条件温和、反应效率高、环保等明显优势, 已成为构建新型化学键的有力工具之一, 并且可见光介导的有机反应对医药、农药以及其他精细化学品的合成与绿色可持续发展起到了促进作用, 在开发活性分子和功能材料方面更有意义, 能够助力“双碳”目标的实现^[5]。因此, 将相关的最新研究进展及时转化为人才培养的内容意义重大^[6,7]。

胺是一类非常重要的结构单元, 广泛存在于天然产物、活性药物和功能材料中^[8]。其中, 作为药物、天然产物和精细化学品的重要组成部分, 仲胺化合物是当今合成化学中不可或缺的反应物和中间体(图1)^[9-11]。最近, 在光催化氧化还原条件下实现亚胺与自由基的加成反应引起了化学家们极大的关注, 并发现直接对原位生成的亚胺进行反应是一条更绿色便捷合成仲胺化合物的途径。但是, 现有的一锅串联合成方法普遍存在底物适用范围有限, 官能团耐受性差且使用了昂贵金属催化剂的缺点。本实验将有机光化学领域的前沿成果转化为新创教学实验, 在450 nm的可见光照射下, 以4-异丙基-1,4-二氢吡啶作为烷基自由基源与氢源, 在室温下与苯甲醛和苯胺原位生成的醛亚胺发生自由基加成反应, 不使用任何光敏剂与添加剂, 通过这种一锅法串联策略, 绿色、经济、高效地生成仲胺化合物。该反应条件温和、实验操作简单, 并且将可见光介导一锅法串联反应的绿色化学理念引入到本科实验教学中, 有利于学生对于光化学反应、一锅法串联反应、自由基反应等知识的掌握, 树立“绿色化学”理念。

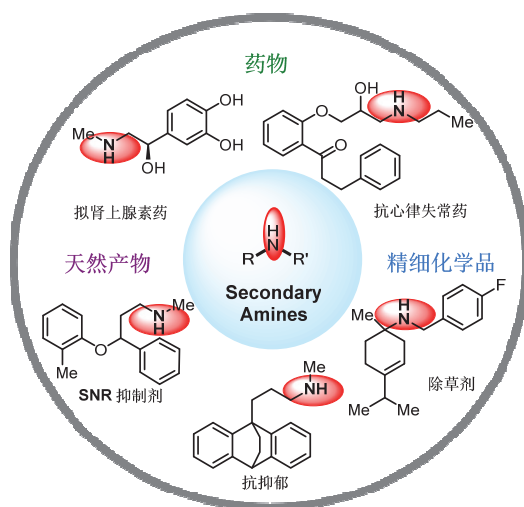


图1 重要核心结构单元仲胺类化合物

1 实验原理及实验设计思路

1.1 实验原理

本实验中, 反应开始于可见光照射4-异丙基-1,4-二氢吡啶(3)后发生C—C键均裂, 生成异丙基自由基I和自由基中间体II。同时, 苯甲醛(1)与苯胺(2)发生缩合反应, 生成醛亚胺中间体III, III与异丙基自由基I发生加成反应生成自由基中间体IV。随后, IV被3还原, 生成阴离子中间体V。同时, IV也可被II还原生成V和吡啶离子(PyH⁺)。最后, V与PyH⁺发生质子化反应, 得到所需的产物4(图2)。

1.2 实验设计思路

实验将有机光化学领域的前沿成果转化为新创教学实验, 选择重要的有机合成原料及医药中间

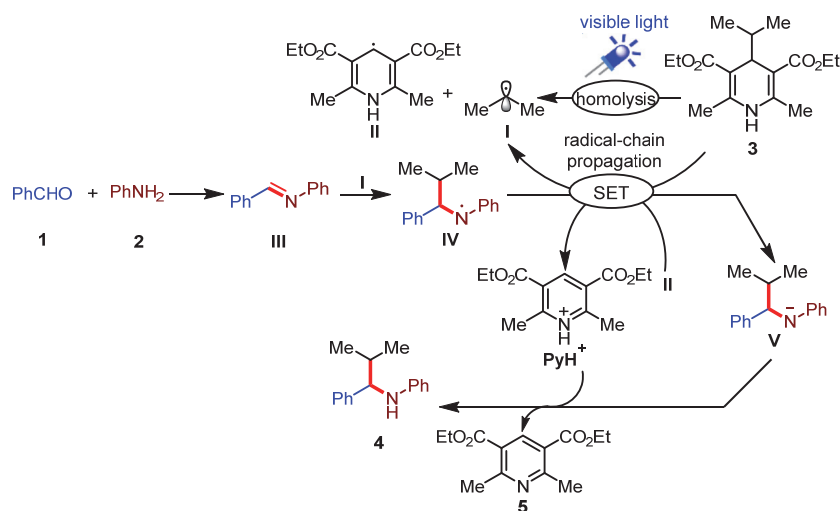


图2 本实验涉及的反应机理

体仲胺化合物的合成新工艺作为教学案例。反应在450 nm的可见光照射下，以4-异丙基-1,4-二氢吡啶作为烷基自由基源与氢源，在室温下与苯甲醛和苯胺原位生成的醛亚胺发生自由基加成反应，通过这种一锅法串联策略，绿色、经济、高效地生成仲胺化合物。该反应条件温和、实验操作简单，并且将可见光介导一锅法串联反应的绿色化学理念引入到本科实验教学中，有利于学生对于光化学反应、一锅法串联反应、自由基反应等知识的掌握，树立“绿色化学”理念。实验主要由仲胺化合物的制备、扩展模块机理探究及实验条件探究三部分组成，涵盖了有机实验基本操作，引入了Schlenk技术(真空和惰气切换的技术)及柱层析分离技术，利用市售灯筒等设计组装了简易光反应器，培养了学生的创新实践能力。此外，我们还鼓励学生自行查阅文献，在充分理解反应机理的条件下，分组探索拓展模块中的机理探究实验与反应条件筛选实验，通过展示的形式来提升学生的思维能力、合作能力、表达能力。

2 主要试剂与仪器

实验所需主要试剂与仪器见表1、表2。

表1 主要试剂纯度及生产厂家

试剂名称	纯度	生产厂家
苯甲醛	99%	上海萨恩化学技术有限公司
苯胺	> 99.5%	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
二氯甲烷	AR	天津市富宇精细化工有限公司
2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)	97%	上海毕得医药科技股份有限公司

表2 主要仪器及型号

仪器名称	型号	制造商
旋转蒸发仪	R-1001VN	郑州长城科工有限公司
循环水真空泵	SHB-III	杭州慧创仪器设备有限公司
手提式紫外分析仪	ZF-1	上海越众仪器设备有限公司
40 W LED灯筒	E27	徐州爱佳电子科技
磁力搅拌器	85-2型	上海司乐仪器有限公司

3 实验步骤

3.1 仲胺化合物的制备

3.1.1 简易光反应器的制作

将市售的40 W LED灯筒用铁夹固定在铁架台上，距离Schlenk反应管3–5 cm，保持Schlenk反应管受光均匀，即完成简易光反应器的组装(图3)。

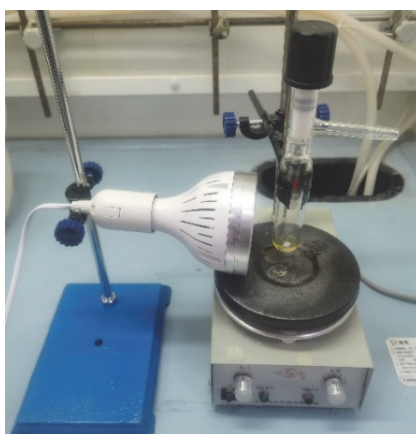


图3 自制光反应器装置图

3.1.2 仲胺化合物4的制备

反应方程式见图4。

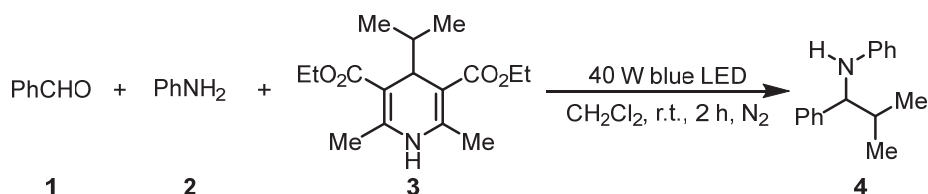


图4 仲胺化合物4的制备

在装有磁力搅拌子的干燥schlenk管中依次加入苯甲醛**1** (20 μL , 0.2 mmol, 1.0 equiv)、苯胺**2** (18 μL , 0.2 mmol, 1.0 equiv)、4-异丙基-1,4-二氢吡啶**3** (76.6 mg, 0.26 mmol, 1.3 equiv)和二氯甲烷 (1.0 mL, 底物浓度为 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，反应体系在氮气氛围下使用双排管快速进行抽换气(Schlenk操作)，重复三次。密封schlenk管，将其置于自制光反应器中，40 W蓝光照射反应混合物，室温下反应2 h。

3.1.3 反应进程监测

2 h后，停止搅拌，利用薄层色谱(TLC)监测反应结果(展开剂配比为 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 10 : 1$ ，产物 R_f 值为0.5)，之后将薄层板置于手提式紫外灯下观察原料消耗及产物形成情况。

3.1.4 产物分离

搭建柱层析装置，200–300目硅胶湿法装柱，湿法上样(将schlenk管中反应液用滴管转移至硅胶柱上)，进行柱层析纯化(洗脱剂配比为 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 15 : 1$ 淋洗，约200 mL)，得到相应的纯化产物**4**，称重，计算产率。

3.1.5 产物结构表征

我们将得到的纯化产物**4**溶解在氘代氯仿(CDCl_3)中，测定产品的核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)与碳谱($^{13}\text{C NMR}$)。

3.2 机理探究实验

为进一步探究其反应机理，我们设计了三组平行实验：1) 避光反应；2) 不在氮气保护下反应；3) 在体系中加入自由基捕获剂TEMPO。三组反应同时进行，2 h后停止反应，利用薄层色谱(TLC)监测反应结果。

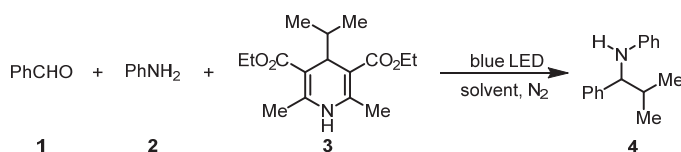
4 结果与讨论

4.1 实验条件的优化

我们对反应溶剂、光强度、起始原料比例及光照下温度变化的影响等条件进行了筛选优化(表3)。经过对溶剂的筛选，发现使用分析纯二氯甲烷(CH_2Cl_2)，反应效果最好(序号1-9)，溶剂是否干燥对反应收率没有影响(序号10)；反应收率随着光强度的降低而减少(序号12)；起始原料1、2、3物质的量之比为1 : 1 : 1.3时的4的收率最高，降低3的添加量会导致反应效果变差(序号13)；观察40 W灯筒照射反应管造成的温度变化后，发现其对于反应收率没有影响(序号15-16)。综上，最佳反应条件为：起始原料1、2、3物质的量之比为1 : 1 : 1.3，溶解于二氯甲烷中，40 W灯筒照射2 h(序号2)。

与文献^[12]报道相比(序号11)，设计的新创实验使用更加容易获得的二氯甲烷代替管制品三氯甲烷作为反应溶剂，淘宝购买的灯筒代替了光平行反应器的使用，并通过增大光强缩短了反应时间，获得了较高产率，使之更适合本科教学实验。

表3 反应条件^a的筛选优化



Entry	溶剂	起始原料物质的量之比	光强/W	时间/h	4的分离收率/%
1	Toluene (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	78
2	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	93
3	DCE (1,2-二氯乙烷, AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	84
4	CHCl_3 (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	85
5	THF (四氢呋喃, AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	57
6	1,4-Dioxane (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	36
7	Acetone (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	43
8	MeCN (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	57
9	DMF (<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺, AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	25
10	CH_2Cl_2 (dry)	1 : 1 : 1.3	40	2	92
11 ^[12]	CHCl_3 (AR)	1 : 1 : 1.3	10	20	96
12	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.3	10	2	47
13	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.2	40	2	84
14	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.4	40	2	92
15 ^b	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	93
16 ^c	CH_2Cl_2 (AR)	1 : 1 : 1.3	40	2	93

^a反应条件：1 (0.2 mmol), solvent (1.0 mL), N_2 保护；^b反应管旁放置风扇，反应结束后测得体系温度约为30 °C；

^c反应管旁不放置风扇，反应结束后测得体系温度约为55 °C

4.2 反应薄层色谱情况和结构表征结果

有机合成实验中常用薄层色谱法(TLC)监测反应进程, 本实验薄层色谱情况如图5所示。

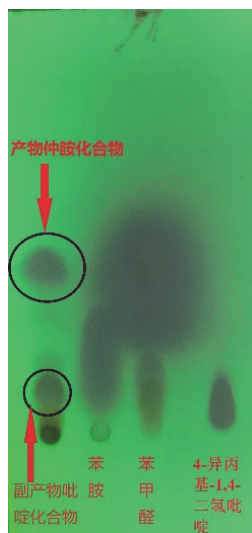


图5 反应的薄层色谱图

对产物进行核磁共振氢谱与碳谱表征, 如图6所示, 数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.25–7.21 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.87, 142.72, 129.19, 128.33, 127.31, 126.90, 117.13, 113.36, 63.91, 35.03, 19.87, 18.75。

4.3 机理探究实验结果

探究机理的三组平行反应实验结果如表4所示, 避光反应与不在氮气保护下反应均没有发现产物4的生成, 说明了可见光照射和氮气氛围对于反应的必要性。体系中加入自由基捕获剂TEMPO后, 完全抑制了产物4的生成, 说明该反应过程涉及自由基途径。

4.4 可行性及实施建议

经多次实验验证, 本实验可在0.2–10 mmol规模稳定进行, 以79%–93%的分离收率得到目标产物。起始原料廉价易得, 实验操作简便, 耗时约5 h, 适合在本科实验教学中推广应用。本新创实验融合了理论实验教学中的多个方面, 不仅让学生加深对光化学的理解, 同时进一步熟悉一锅法串联反应、自由基反应等知识点, 有助于激发学生的学习热情。实验中还用到了薄层色谱、柱层析等分析分离技术, 加强学生对于有机实验操作的熟练程度。总之, 本实验紧紧围绕当前科技前沿领域开展, 可行性高, 易于纳入本课有机化学实验课程。

5 结语

本实验通过可见光介导一锅法串联反应合成仲胺化合物的工艺发展过程, 将前沿研究热点引入本科教学。通过实验教学与讨论分析, 使学生深刻理解通过可见光反应实现大宗化学品向功能性高附加值化学产品转化的意义。更为重要的是, 该实验教学还融入了探究型实验模式、绿色化学理念及多种实验技能操作, 在此教学基础上, 学生对科学问题的解决与工艺技术的形成过程有了总体认识。

本实验操作简单、安全, 重现性好, 实验成本适中, 教学可行性强, 适合在本科有机化学实验中开设。表5是实验学时分配表, 可供参考。

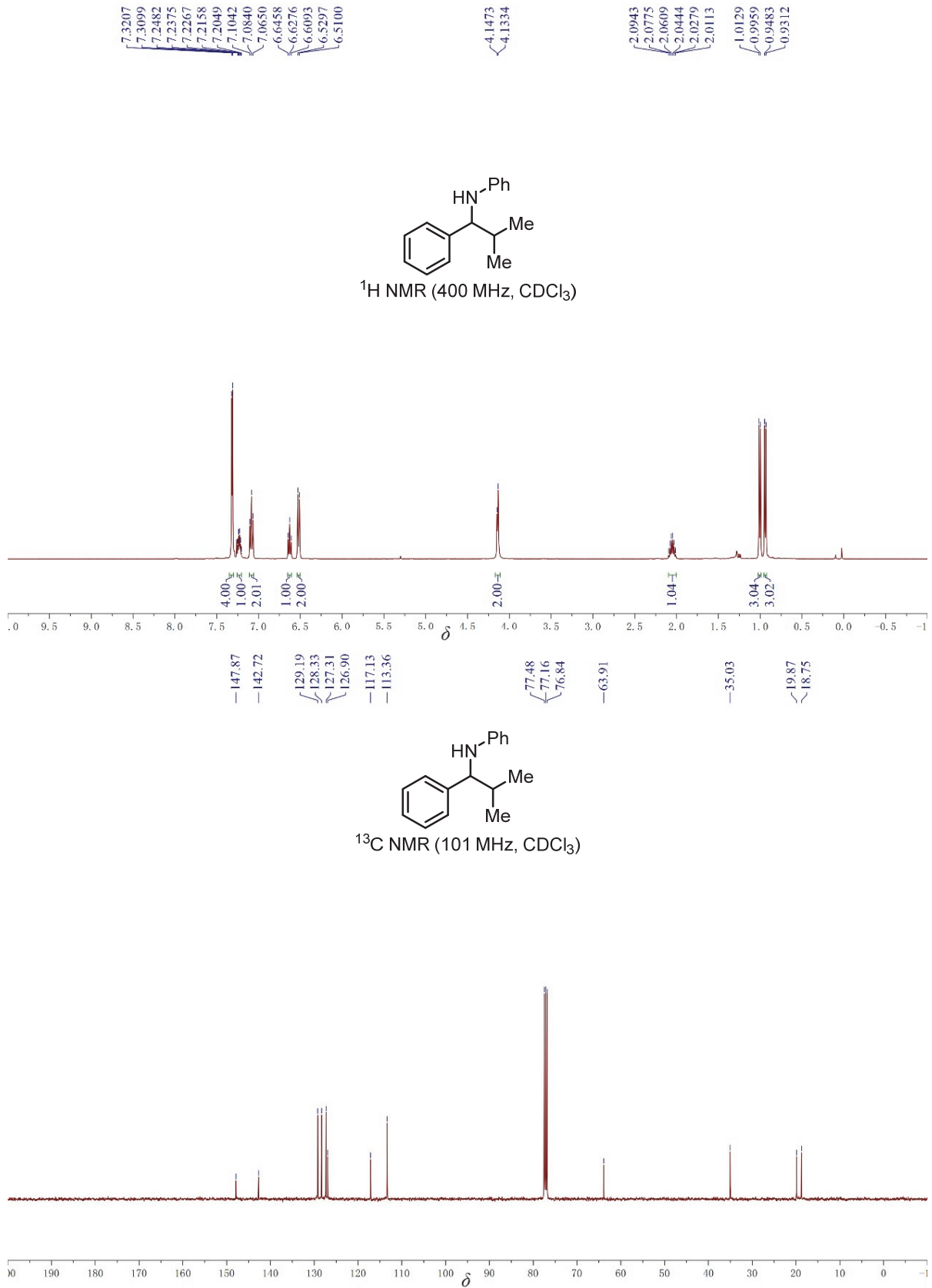


图6 产物4的核磁共振氢谱与碳谱

表4 机理探究实验结果表

序号	光照	氮气保护	TEMPO	产率
1	-	+	-	未反应
2	+	-	-	未反应
3	+	+	+	未反应

表5 实验安排表

必修模块	教学时长/h
仪器安装、试剂准备等	0.5
仲胺化合物的制备	3.5
后处理及产物验证	1.0
总计	5.0
扩展模块(可选择其一)	
反应机理验证实验	3.5
反应条件筛选实验	3.5

6 创新性/特色声明

- 1) 前沿性: 将前沿研究热点可见光反应、一锅法串联反应引入本科教学。
- 2) 综合性: 涉及缩合反应、自由基链机制, 并进行实践探究。
- 3) 拓展性: 自主设计扩展模块实验, 培养科研创新思维及实践能力。

参 考 文 献

- [1] 李维红, 张奇涵, 吴忠云, 朱志伟, 高珍, 裴坚. *大学化学*, **2018**, *33* (10), 7.
- [2] 向丹, 高培红, 张雯. *大学化学*, **2016**, *31* (2), 11.
- [3] 戴安邦. *实验室研究与探索*, **1994**, No. 3, 1.
- [4] 李嘉梁, 汪博宇, 付薪宇, 宋志光, 朱万春, 范勇, 马强, 郭玉鹏. *大学化学*, **2020**, *35* (40), 60.
- [5] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [6] 田福平, 张艳娟, 贺民, 贾翠英, 陈静, 孟长功. *大学化学*, **2018**, *33* (2), 29.
- [7] 欧阳小清. *大学化学*, **2018**, *33* (2), 75.
- [8] Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284.
- [9] Magano, J.; Dunetz, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (6), 1156.
- [10] Seayad, A.; Ahmed, M.; Klein, H.; Jackstell, R.; Gross, T.; Beller, M. *Science* **2002**, *297* (5587), 1676.
- [11] Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10* (5), 971.
- [12] Yao, Z.; Yang, J.; Luo, Z.; Wang, H.; Zhang, X.; Ye, J.; Xu, L.; Shi, Q. *Green Chem.* **2022**, *24*, 7968.