

## 二氟吡咯烷的光化学合成、分析及表征综合实验设计

于婷婷, 陈鸞\*, 孙良龙, 史同同, 孙凯\*, 王薪\*

烟台大学药学院, 山东 烟台 264005

**摘要:** 光化学合成技术具有反应条件温和、设备简单、利用光能等优点, 近年来已成为合成化学中的一个研究热点。但在目前本科生有机化学实验教学中, 鲜见光化学合成反应相关实验。含氟氮杂环广泛存在于天然产物和药物活性分子中, 也是有机合成的重要中间体。结合团队近年的科研成果, 设计了一个光化学合成二氟吡咯烷的综合性实验, 由底物和产物制备、结构表征、光化学合成分析等部分组成。此实验可训练提高学生有机合成、结构解析等技能, 通过将科研成果转化为有机化学实验教学, 激发学生对有机化学实验的学习兴趣, 并对培养学生的创新意识和树立“绿色合成”理念具有积极作用。

**关键词:** 光化学合成; 二氟吡咯烷; 氮杂环; 绿色化学

**中图分类号:** G64; O6

## Comprehensive Experimental Design for the Photochemical Synthesis, Analysis, and Characterization of Difluoropyrroles

Tingting Yu, Si Chen\*, Lianglong Sun, Tongtong Shi, Kai Sun\*, Xin Wang\*

School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, Shandong Province, China.

**Abstract:** Photochemical synthesis technology has gained attention in the field of synthetic chemistry due to its mild reaction conditions, simple equipment, and utilization of light energy. However, photochemical synthesis experiments are rarely incorporated into undergraduate organic chemistry laboratory courses. Fluorine-containing nitrogen heterocycles are widely present in natural products and bioactive molecules, serving as important intermediates in organic synthesis. Based on our team's recent research achievements, a comprehensive experiment for the photochemical synthesis of difluoropyrroles has been designed. This experiment encompasses the preparation of substrates and products, structural characterization, and analysis of photochemical synthesis. It aims to enhance students' skills in organic synthesis and structural analysis, while also sparking their interest in organic chemistry experiments. Furthermore, it plays a significant role in cultivating students' innovative consciousness and promoting the concept of "green synthesis" by incorporating scientific research outcomes into organic chemistry laboratory teaching.

**Key Words:** Photochemical synthesis; Difluoropyrroles; Nitrogen heterocycle; Green chemistry

近年来, 可见光催化的有机反应是合成化学领域中的研究热点, 该方法具有反应条件温和、所需仪器设备简单、绿色经济等优点<sup>[1]</sup>。光化学合成技术作为一种绿色的化学合成手段<sup>[2]</sup>, 其反应类型主要包括: (1) 在可见光照射下, 通过底物与激发态光敏剂之间的单电子转移(SET), 实现化合物的氧化和还原淬灭; (2) 在可见光照射下, 通过激发态光敏剂与底物之间的能量转移(ENT), 实现底物

收稿: 2024-01-08; 录用: 2024-02-19; 网络发表: 2024-03-01

\*通讯作者, Emails: chemchensi@163.com (陈鸞); sunk468@nenu.edu.cn (孙凯); wangx933@nenu.edu.cn (王薪)

基金资助: 国家自然科学基金(21801007); 山东省青创团队(2021KJ066)

自身的均裂。光化学合成技术的迅猛发展，为制备分子结构丰富多样的有机化合物提供了广阔空间<sup>[3,4]</sup>。目前，大部分光化学合成反应可以在低功率的LED光源照射下进行。因此，大学本科生有机化学实验教学中，所需的设备非常廉价易得，易于推广。虽然有些院校开设了关于光化学合成实验课，但将其应用于目标产物制备的实验课程仍较少。通过调研，我们发现光氧化还原催化条件下的脱卤反应<sup>[5]</sup>、分子内脱氢胺化反应<sup>[6]</sup>及烯烃的双官能化<sup>[7]</sup>，已经在本科生有机化学实验教学中开展。将光化学合成引入到实验教学实践中，能让理论课和实验课有机结合，使学生更好地学以致用、加深对化学研究前沿的了解；并能进一步提高学生实验操作水平，令学生体会到绿色化学的魅力。

含氮杂环化合物在诸多领域应用广泛，如催化、有机材料、药物、农用化学品等<sup>[8]</sup>。氟作为一种活泼的非金属元素，含氟官能团的引入能够增强药物在生物体内的稳定性、渗透性、脂溶性，并能有效增加药物的生物学活性，这令有机氟化物成为药物研发中不可或缺分子框架。然而令人遗憾的是，自然界中氟元素主要以无机物的形式存在，含氟有机杂环结构骨架通常无法自主合成。鉴于氟原子特殊的理化性质，含氟氮杂环化合物的合成一直是合成化学领域的研究热点<sup>[9]</sup>。由于传统的含氟氮杂环化合物合成方法中反应底物范围比较窄并需要氧化剂和强碱，因此本实验设计拟通过可见光诱导的自由基环化历程，开展二氟吡咯烷的合成方法实验教学<sup>[10,11]</sup>。实验过程中涉及薄层层析、柱层析、减压蒸馏、分液萃取等基本操作，能够提高学生的综合实验动手能力。通过对最终产物的化学表征、解析，加深学生对有机化合物结构解析过程的认识，使学生能将理论与实践结合，学以致用。

本综合实验设计将化学研究前沿融入大学化学实验教学，开展光化学合成实验，并将其与柱色谱、薄层色谱、萃取分液、蒸馏等实验操作相结合，融入“绿色合成”理念；实验内容丰富新颖，实验器材简单，难度适中，具有很强的可操作性、探索性、趣味性。本实验总时长设为12学时，2-3名学生为一组，分三个阶段完成，符合大学化学综合设计实验要求。

## 1 实验目的

- (1) 掌握光化学合成的基本原理和与实验操作，了解自由基环化反应机理；
- (2) 学习二氟吡咯环化合物的熔点测定和核磁等结构表征手段；
- (3) 掌握利用薄层色谱法(TLC)跟踪反应进程及柱层析等分离方法；
- (4) 了解绿色化学、绿色合成中的光化学合成方法的优点及发展趋势。

## 2 实验原理

本实验利用光化学方法合成二氟吡咯环：在可见光的照射下，以商业易得的4-CzIPN为光敏剂，*N*-烯丙基二氟溴乙酰苯胺、吗啉和二硫化碳为底物，并在空气气氛、室温条件合成含二氟吡咯环(图1)。该反应时间短，无需使用强碱和化学氧化剂，反应条件温和；通过底物取代基的调控，可以得到一系列结构多样的含氟吡咯烷目标产物，可操作性强，便于教学实施。

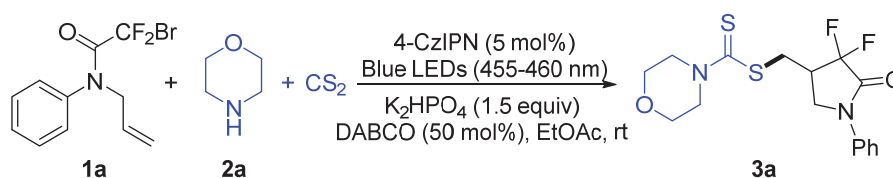


图1 光化学合成含氟五元氮杂环

mol%为摩尔分数

具体反应机理如下：

首先，吗啉2a、二硫化碳在磷酸氢二钾作用下生成中间体4。光催化剂PC在可见光照射下被激发

到激发态 $PC^*$ ，然后激发态的 $PC^*$ 将三乙烯二胺(DABCO)氧化生成中间体 $B$ 以及 $PC^{\cdot-}$ ，然后，中间体 $B$ 氧化中间体 $4$ 生成硫自由基中间体 $A$ 。  $PC^{\cdot-}$ 还原底物 $1a$ 生成二氟甲基自由基中间体 $C$ ，并循环再生光敏剂 $PC$ ，中间体 $C$ 又经历五元内环化形成一级碳自由基中间体 $D$ 。最后，中间体 $D$ 与中间体 $A$ 交叉偶联得到目标产物 $3a$  (图2)。

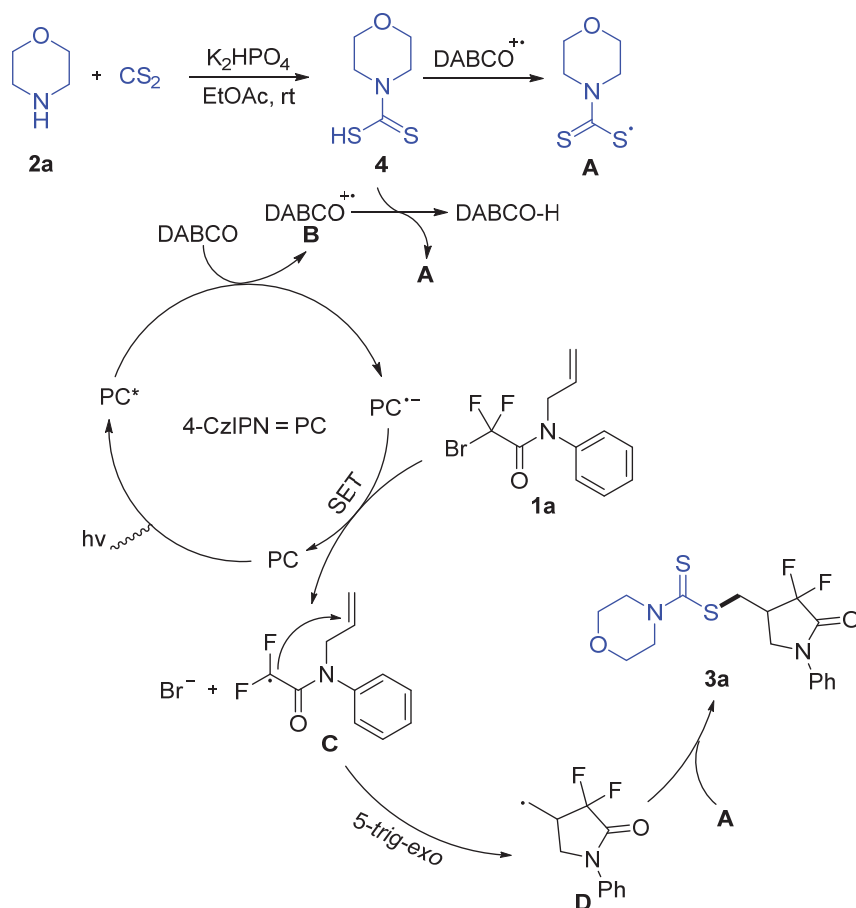


图2 推测的光化学反应机理

### 3 仪器和试剂

#### 3.1 仪器

5 mL透明玻璃螺口瓶、冷凝管、圆底烧瓶等仪器、薄层色谱硅胶板(GF254)、电子分析天平、紫外-可见分光光度计(日本株式会社日立高新技术科学,那珂事业所U-3900型)、旋转蒸发器(郑州科泰实验设备有限公司RE-2000B)、X-5数显熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司FCE-3000)、荧光分光光度计(日本株式会社日立高新技术科学,那珂事业所F-2700型)、磁力搅拌器、YUHUA循环水式真空泵、30 W Blue LEDs (455–465 nm, 郑州锦岐仪器设备有限公司), 核磁共振仪(Bruker有限公司400 Mz)、X射线单晶衍射仪(德国Bruker STADIVARI)、高分辨液质联用仪(赛默飞LCQ Fleet)。

#### 3.2 试剂

苯胺( $PhNH_2$ )、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、溴二氟乙酸( $BrCF_2COOH$ )、3-溴丙烯、碳酸钾( $K_2CO_3$ )、乙腈( $CH_3CN$ )、吗啉、二硫化碳( $CS_2$ )、4-CzIPN、磷酸氢二钾( $K_2HPO_4$ )、三乙烯二胺(DABCO)、石油醚(PE)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM), 上述试剂均购自韶远科技(上海)有限公司, 分析纯。300–400目柱层析硅胶购自泰坦科技探索平台。

## 4 实验操作步骤

### 4.1 制备底物

向100 mL圆底烧瓶中分别加入苯胺(3 mmol, 0.27 mL)、EDCI (4.5 mmol, 862 mg)、DMAP (0.3 mmol, 36.65 mg), 室温下反应, 搅拌约1 h。利用薄层层析法(TLC)监测反应结束后, 过滤, 收集滤液, 浓缩除去溶剂。将浓缩样品重结晶, 即可得到白色固体产物**S1** (0.70 g, 收率94%)。

然后, 在装有白色固体产物**S1**的100 mL圆底烧瓶中, 依次加入碳酸钾(3.6 mmol, 495 mg)、乙腈溶剂(30 mL)和3-溴丙烯(6 mmol, 0.52 mL)。在80 °C恒温反应, 搅拌0.5 h。反应结束后, 过滤, 收集滤液, 浓缩除去溶剂。将粗产品通过柱层析纯化(洗脱剂为 $V_{PE} : V_{EtOAc} = 100 : 1-50 : 1$ ), 获得黄色液体产物**1a** (0.69 g, 收率80%, 见图3)。

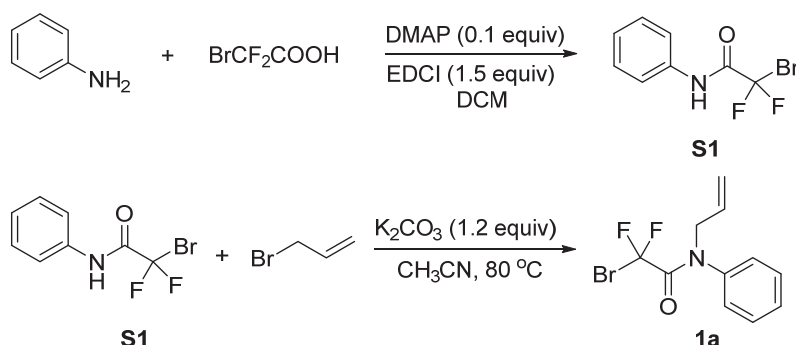


图3 底物**S1**和**1a**的合成路线

### 4.2 光源的选用

选用光源时, 要考虑到: 1) 光源的波长、强度要保证反应介质受光均匀; 2) 所研究的光化学反应不会因为距离光源的远近受到影响; 3) 光反应装置能够实现对温度的控制, 装置内温度不能由于磁力搅拌器的持续搅拌造成搅拌器自身温度升高影响反应温度。本实验选用的光源为30 W Blue LEDs (455–465 nm, 郑州锦岐仪器设备有限公司), 反应瓶距离光源2 cm, 外接小风扇散热以保证实验装置内温度波动不会太大。

此外, 为了体现不同光源的反应结果差异, 代课老师可以适当增加日光、绿光、紫光光源, 以备学生选用。

### 4.3 光化学合成二氟吡咯环

反应方程式如图4所示, 将**N**-烯丙基二氟溴乙酰苯胺**1a** (0.5 mmol, 145 mg)、吗啉**2a** (1.0 mmol, 87.12 mg)、 $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.75 mmol, 130 mg)、DABCO (0.25 mmol, 28.04 mg)与 $\text{CS}_2$  (1.0 mmol, 0.06 mL)加入透明玻璃螺口瓶中, 用5 mL乙酸乙酯溶解, 封口膜密封, 置于30 W Blue LEDs下照射, 搅拌装置如图5所示, 一个光源下可平行进行多组实验)。室温下, 光照1–2 h后, 监测反应进程(TLC法, 图6)。待反应完毕后, 浓缩除去溶剂, 将粗产品通过柱色谱法纯化(洗脱剂为 $V_{PE} : V_{EtOAc} = 10 : 3$ ), 获得白色固体产物**3a** (149 mg, 收率80%)。

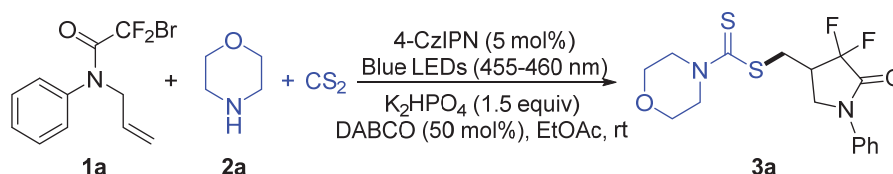


图4 光化学合成反应式

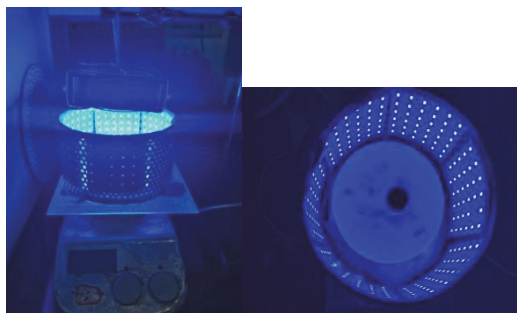


图5 光化学合成装置外部(左)与内部结构图(右)

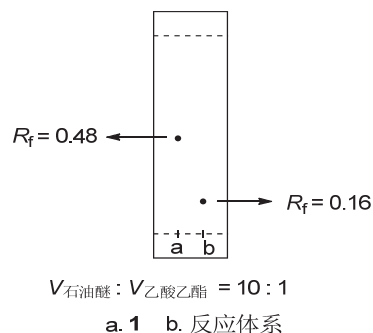


图6 反应进程监测(TLC法)

## 5 结果与讨论

### 5.1 产物二氟吡咯烷(3a)的结构表征

#### 5.1.1 熔点测定

利用熔点测定仪将纯化后的产物**3a**进行测熔点(图7), 各组对测定值进行记录和分析。测定产物**3a**熔点, 三次平均值为123 °C。

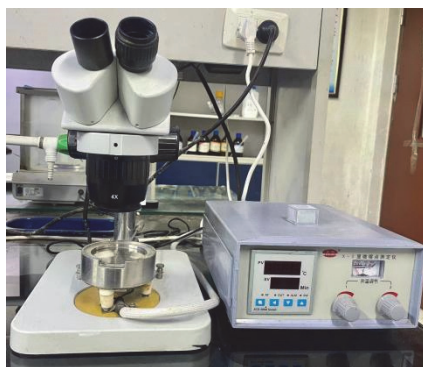


图7 X-5数显熔点测定仪

#### 5.1.2 核磁表征

对产物二氟吡咯烷化合物**3a**分别进行 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR和 $^{19}\text{F}$  NMR核磁表征, 数据分析如下:

$^1\text{H}$  NMR数据分析: 如图8所示。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.25 (dd,  $J = 13.3, 5.9$  Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (t,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 3.88–3.63 (m, 8H), 3.33–3.21 (m, 1H)。其中3.33–3.21 (m, 1H)为二氟甲基邻位三级碳上氢的特征位移, 4.28 (s, 2H)为吡咯环上二级碳上的氢的特征位移, 4.01 (t,  $J = 9.1$  Hz, 2H)为与硫原子相连二级碳上氢的特征位移, 3.88–3.63 (m, 8H)为吗啉上氢的特征位移, 其余为苯环氢的特征位移。

$^{13}\text{C}$  NMR数据分析: 如图9所示。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.49, 162.26–161.64 (m), 137.76, 129.23, 126.30, 120.03, 117.13 (dd,  $J = 255.2, 250.4$  Hz), 66.40, 51.16 (d,  $J = 115.4$  Hz), 47.77 (d,  $J = 5.7$  Hz), 39.76–38.68 (m), 31.86 (d,  $J = 6.7$  Hz)。其中31.86 (d,  $J = 6.7$  Hz)硫原子邻位亚甲基碳的特征位移, 39.76–38.68 (m)为二氟甲基邻位三级碳的特征位移, 47.77 (d,  $J = 5.7$  Hz)为吡咯环上亚甲基碳的特征位移, 66.40, 51.16 (d,  $J = 115.4$  Hz)为吗啉上碳的特征位移, 137.76为二氟甲基碳的特征位移, 162.26–161.64 (m)为吡咯环上羰基碳的特征位移, 195.49为硫键碳的特征位移, 129.23–117.13为苯环碳的特征位移, 学生可以结合波谱知识和具体结构分析。

$^{19}\text{F}$  NMR数据分析: 如图10所示。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -108.00 (dd,  $J = 268.3, 14.1$  Hz, 1F), -115.83 (dd,  $J = 268.3, 17.1$  Hz, 1F)。

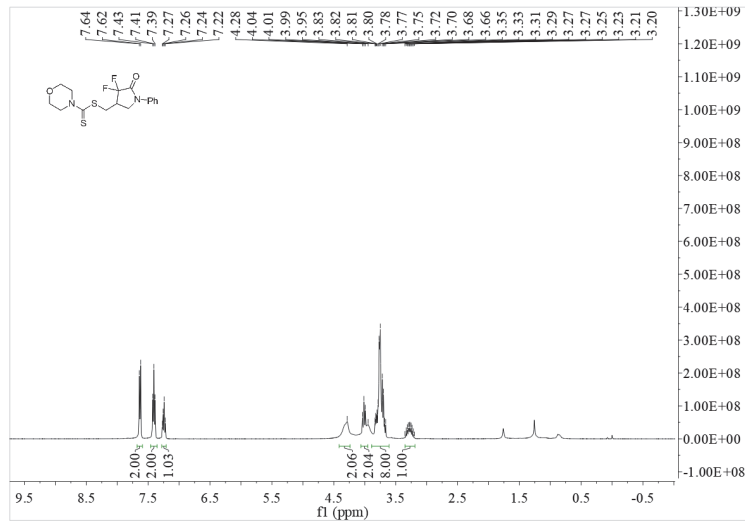


图8 二氟吡咯环的核磁共振氢谱图

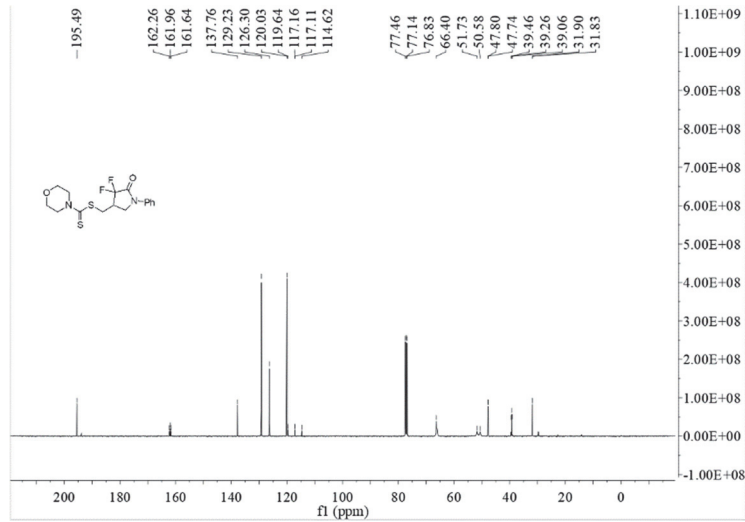


图9 二氟吡咯环的核磁共振碳谱图

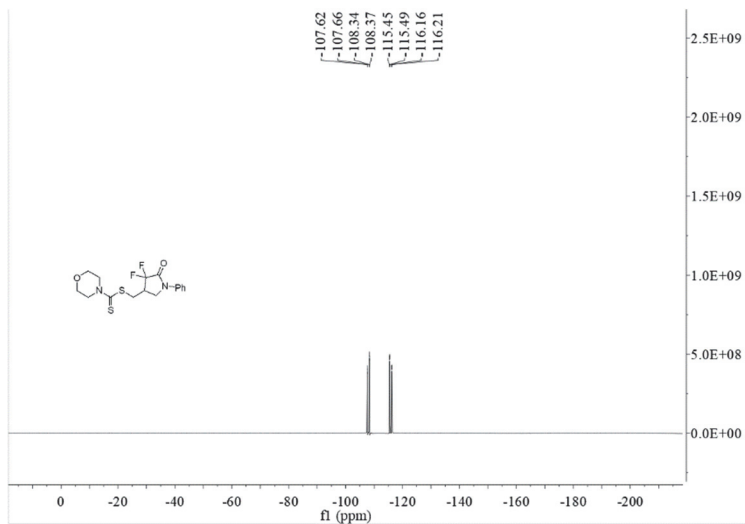


图10 二氟吡咯环的核磁共振氟谱图

### 5.1.3 荧光量子产率

以乙酸乙酯作为溶剂，将*N*-烯丙基二氟溴乙酰苯胺**1a** (0.20 mmol, 58 mg)、吗啉**2a** (0.30 mmol, 26.24  $\mu$ L)、 $K_2HPO_4$  (0.30 mmol, 52 mg)、DABCO (0.25 mmol, 28.04 mg)与 $CS_2$  (0.30 mmol, 18.04  $\mu$ L)加入到5 mL透明玻璃螺口瓶中，并在室温下用两个5 W的蓝色LED灯照射。0.5 h后，关闭蓝色LED光源，从照射装置中取出玻璃瓶，取0.2 mL混合物进行分析。如图11所示，光功率计测定光源的光子通量为11.41 mW (三次实验的平均值)。公式如下<sup>[12-14]</sup>：

$$E_{\text{photon}} = \frac{hc}{\lambda_{\text{inc}} (455 \text{ nm})} = \frac{6.63 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s} \times 3 \times 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}}{455 \times 10^{-9} \text{ m}} = 4.37 \times 10^{-19} \text{ J}$$

$$E_{\text{total}} = PSt = 11.41 \times 10^{-3} \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2} \times 3.55 \text{ cm}^2 \times 2.0 \times 3600 \text{ s} = 0.29 \times 10^3 \text{ J}$$

$$\text{Number of incident photons} = \frac{E_{\text{total}}}{E_{\text{photon}}} = 1.09 \text{ mmol}$$

$$\text{A.Q.E}(\%) = \frac{\text{Number of product}}{\text{Number of incident photons}} = \frac{0.10 \text{ mmol}}{1.09 \text{ mmol}} = 9.17\% < 1$$

其中， $h$  ( $\text{J}\cdot\text{s}$ )为普朗克常数， $c$  ( $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ )为光速， $\lambda_{\text{inc}}$  (m)为入射光的波长。 $P$  ( $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ )为入射光的功率密度， $S$  ( $\text{cm}^2$ )为照射面积， $t$  (s)为光反应时间。A.Q.E(%)结果表明，反应不涉及自由基链途径。

备注：(1) 上述荧光量子产率的计算公式，供感兴趣的学生自行研究。(2) 关于荧光量子产率的计算，简单可行。众多高校都具备测试仪器，只需读取数值即可，方便、快捷、准确。



图11 CEL-FZ-A光功率计

## 6 思考题

布置思考题有利于学生在完成实验后进行回顾总结和思考，从而加深对实验的认识和体会。针对本实验设置如下题目：

- (1) 哪些因素会影响二氟吡咯环的产率？
- (2) 与传统方法相比，光化学方法进行自由基环化反应有什么优点？
- (3) 三乙烯二胺在本实验中起到什么作用？
- (4) 本实验有副产物生成吗？
- (5) 测得的数据和文献报道的数据相比有无偏差？若有，试讨论原因。

## 7 教学实施

### 7.1 学时说明

本实验总时长设定为12学时，2-3名学生为一组，分三个阶段完成。

第一阶段：6个学时，制备底物 $N$ -烯丙基二氟溴乙酰苯胺**1a**。在此过程中，学生先提前充分调研相关文献，思考反应路径，了解反应设计过程；之后学习并掌握实验原理以及TLC监测、萃取、干燥、过滤、柱层析等实验基本操作，计算目标化合物产率。

第二阶段：3个学时，开展可见光驱动含氟吡咯烷**3a**的合成。在此过程中，学生将学习光化学合成技术，总结光化学合成优点，了解荧光量子产率测定方法；同时分三个小组分别采用不同光源(紫光、蓝光和日光)进行该反应，最后比较三组结果差异。

第三阶段：待完成含氟吡咯烷**3a**结构表征后，学生进行谱图解析，并结合熔点测定数据，确定产物结构，同时指导学生开展自由基捕获实验来验证该反应的自由基反应路径，加深对反应的理解。在整个实验过程中，学生及时记录整理实验数据，完成思考题并撰写实验报告。

## 7.2 教学实施及效果

通过本实验，学生不仅可以学习前沿光化学反应合成原理，巩固常规有机合成操作，深入理解不饱和卤代烃的胺化反应及自由基环化反应等基础有机化学知识，还能将波谱解析等理论知识应用到实践中，极大地调动了本科生的学习积极性。总之，本综合实验可以拓宽学生的知识面，提高其实验操作能力和结构解析能力，同时也展现了将科研成果转化为实验教学的可行性。

## 8 结语

杂环化学和自由基化学是本科生有机化学课程的重要组成部分，将可见光诱导的化学反应与杂环化学及自由基化学相结合，可以将更多前沿科学的内容融入到有机化学本科教学中。本综合实验将光化学合成技术应用于基础有机化学实验教学，以商业易得的4-CzIPN为光敏剂， $N$ -烯丙基二氟溴乙酰苯胺为起始原料合成含二氟吡咯烷化合物，并对产物进行了结构表征。实验内容新颖，将化学研究前沿与有机化学基础理论知识巧妙融合，并将光化学合成技术和绿色化学概念融入到本科有机化学教学中，能充分锻炼学生实验操作综合技能，激发学生的创新性思维和科研兴趣，适合在本科生有机化学的实验教学中推广。

## 参 考 文 献

- [1] Jitender, S.; Shivani, S.; Anuj, S. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (1), 24.
- [2] Hou, H. L.; Zeng, X. K.; Zhang, X. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (40), 17356.
- [3] Zhang, Y.; Qiu, G.; Liu, F.; Zhao, D.; Tian, M.; Sun, K. *Molecules* **2023**, 28, 3137.
- [4] Zhang, Z.; Tan, P. P.; Wang, S. L.; Wang, H. C.; Han, L. L.; Yang, S. B.; Sun, K. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4208.
- [5] Abusallout, I.; Hua, G. H. *Chemosphere* **2022**, 308, 136206.
- [6] Yu, W. L.; Ren, Z. G.; Ma, W.; Zheng, H. X.; Wu, W. S.; Xu, P. F. *Green Chem.* **2022**, 24, 6131.
- [7] Zhang, C.; Wang, Y.; Song, Y. G.; Gao, H. Y.; Sun, Y. H.; Sun, X. Y.; Yang, Z.; Zhan, L. P.; Yu, Z. X.; Rao, Y. *CCS Chem.* **2019**, 1 (4), 352.
- [8] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- [9] 刘英瑞. 含氮杂环化合物的合成及其生物活性评价[硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2012.
- [10] Yang, S. H.; Song, J. C.; Yang, H.; Zhou, M. Y.; Wei, Z. H.; Gao, J. H.; Dong, D. Q.; Wang, Z. L. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, 34, 108131.
- [11] Ye, Z. P.; Hu, Y. Z.; Guan, J. P.; Chen, K.; Liu, F.; Gao, J.; Xiao, J. A.; Xiang, H. Y.; Chen, X. Q.; Yang, H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4754.
- [12] Muhammad, Q.; Kazuhiro, T. *Chem. Mater.* **2017**, 29 (1), 158.
- [13] Braslavsky, S. E.; Brauna, A. M.; Cassano, A. E.; Emeline, A. V.; Litter, M. I.; Palmisano, L.; Parmon, V. N.; Serpone, N. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 931.
- [14] Chen, Z.; Jaramillo, T. F.; Deutsch, T. G.; Kleiman-Shwarscstein, A.; Forman, A. *Mater. Res.* **2010**, 25, 3.