

## 基于激发态手性铜催化的烯烃E→Z异构的动力学拆分 ——推荐一个本科生综合化学实验

李岩<sup>1</sup>, 王鑫泽<sup>1</sup>, 姚雪<sup>1</sup>, 俞寿云<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 南京大学化学化工学院, 南京 210023

<sup>2</sup> 化学国家级实验教学示范中心(南京大学), 南京 210023

**摘要:** 外消旋体的拆分是制备光学活性化合物的重要方法, 利用拆分试剂通过结晶进行的物理拆分, 往往只能得到一种高光学活性的化合物。作为重要的不对称合成技术, 动力学拆分可以获得高光学活性的产物, 同时回收高光学活性的原料。我们综合光催化和动力学拆分技术, 设计了一例基于激发态手性铜催化的烯烃E→Z异构的动力学拆分实验, 实验包括底物的制备和纯化、光催化反应、动力学拆分曲线的绘制以及对照实验等内容, 包含无水无氧操作、柱层析和pTLC分离、GC和手性HPLC分析等多项实验操作, 涵盖了化学合成、表征、动力学测量等。本实验综合性高, 操作性强, 总时长24学时, 分为三天完成, 也可开设为三个8学时的独立实验, 适合在有机化学实验或综合化学实验课程中开设。通过本实验可以锻炼学生的综合实验技能, 让学生了解学科前沿, 感受到动力学拆分、光催化和激发态过渡金属催化技术的优越性和重要性, 并激发学生进一步推动该领域的发展。

**关键词:** 动力学拆分; 光激发态铜; 过渡金属催化; 烯烃E→Z异构

**中图分类号:** G64; O6

## Kinetic Resolution Enabled by Photoexcited Chiral Copper Complex-Mediated Alkene E→Z Isomerization: A Comprehensive Chemistry Experiment for Undergraduate Students

Yan Li<sup>1</sup>, Xinze Wang<sup>1</sup>, Xue Yao<sup>1</sup>, Shouyun Yu<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

<sup>2</sup> National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

**Abstract:** Resolution is one of the most important methods for the preparation of optically active compounds. Classic physical resolution *via* crystallization assisted by chiral resolution reagents can usually provide one compound with highly optical purity. As an important asymmetric synthetic technology, kinetic resolution has become a powerful tool for the construction of multifunctional enantioenriched molecules and has been widely used in the synthesis of drugs and natural products. Therefore, we designed a kinetic resolution experiment based on alkene E→Z isomerization catalyzed by a photoexcited chiral copper complex. This experiment involves substrate synthesis, separation and purification, photocatalytic reaction, kinetic resolution curve drawing and condition verification. Many experimental skills are concerned in this experiment, including column chromatography separation, (preparative) thin layer chromatography (TLC), gas chromatography (GC) and chiral high-performance liquid chromatography (HPLC), which can not only exercise students' comprehensive experimental skills, but also let students feel the advantages of kinetic resolution, photocatalysis and excited transition metal catalysis technologies. The experiment is designed reasonably

收稿: 2023-09-14; 录用: 2024-01-05; 网络发表: 2024-01-31

\*通讯作者, Email: yushouyun@nju.edu.cn

基金资助: 基础学科拔尖学生培养计划2.0研究课题

with strong operability and high safety. It lasts 24 hours in total, including three one-day individual experiments. It is very suitable for the courses of organic chemistry experiment or comprehensive chemistry experiment.

**Key Words:** Kinetic resolution; Photoexcited copper; Transition metal catalysis; Alkene *E*→*Z* isomerization

## 1 引言

### 1.1 动力学拆分和激发态过渡金属不对称催化技术引入本科化学实验教学的意义

2018年,教育部发布了《关于加快建设高水平本科教育全面提高人才培养能力的意见》<sup>[1]</sup>,强调“高校要强化科教协同育人,将最新科研成果及时转化为教育教学内容,以高水平科学研究支持高质量本科人才培养,增强学生的创新精神和科研能力”。同年,教育部高等学校化学类专业教学指导委员会提出要着力培养四类人才,即化学基础研究拔尖人才、创新应用型化学人才、交叉复合型化学人才和应用服务型化学人才。在这一大背景之下,本科化学实验与化学前沿知识的结合是大势所趋<sup>[2]</sup>。

本项目共有三个关键词,分别是:激发态不对称催化、动力学拆分和烯烃*E*→*Z*异构。

第一个关键词是“激发态不对称催化”。手性是自然界中的基本属性之一,光学活性物质的合成是有机合成化学家创造有功能价值的物质(如手性药物分子、香料、液晶等)所面临的重要挑战<sup>[3]</sup>,因此手性合成已经成为了当前有机化学研究的热点和前沿领域之一。不对称催化是获得光学活性物质最有效的手段之一<sup>[4]</sup>。由于使用很少量的光学纯的催化剂就可以产生大量所需要的手性物质,并且可以避免无用的对映异构体的生成,符合绿色化学和原子经济反应的需求。不对称催化在21世纪后飞速发展,已经成为了合成多功能光学活性手性分子的最强大的工具之一,在该领域产生过多次诺贝尔化学奖:2001年诺贝尔化学奖授予过渡金属催化的不对称合成反应<sup>[5]</sup>,2021年诺贝尔化学奖授予有机小分子催化的不对称合成反应<sup>[6]</sup>。传统的基态下的不对称合成已有较为系统的研究,包含过渡金属催化、有机小分子催化和酶催化三种催化模式。但是,激发态下的不对称催化却是一个全新的领域<sup>[7]</sup>。本实验立足于激发态过渡金属催化的不对称合成反应,体现了本实验的创新性和前沿性。将激发态不对称催化技术引入基础实验,将有助于学生了解这一先进的合成技术,并激发学生深入探索该领域,推动激发态不对称催化技术的发展。

第二个关键词是“动力学拆分”。外消旋化合物的拆分也是获得光学活性手性分子方法之一,主要有物理法、化学法、生物法<sup>[8]</sup>。在有机化学实验中经常开设的“手性联萘酚的制备”实验,采用的是一种物理拆分的方法。利用了*R*-/*S*-对映体与拆分剂形成复合物的溶解度差异,通过成盐的方式将其分别保留在母液和固相中,从而达到了拆分的目的。然而,一般来说物理拆分产率较低,通常只能得到一种构型的高光学活性的拆分产物。在本项目中我们介绍了动力学拆分,属于一种化学拆分法。利用手性试剂与外消旋体形成非对映异构体这一步反应转化速率的差异进行拆分(见图1)。理想的消旋化合物的动力学拆分可以获得高光学活性的产物,同时回收高光学活性的原料。在本科基础实验中并未介绍化学拆分方法,本项目属于对已有教学内容的拓展和补充。

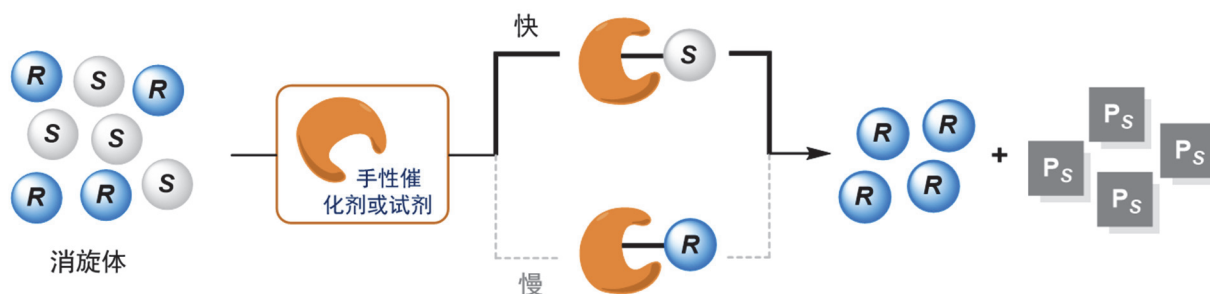


图1 动力学拆分示意图

第三个关键词是“烯烃E→Z异构”，这是一步反热力学的异构化。烯烃是一类重要的有机化合物，也是基础有机化学教学中重要的知识点。进行有关烯烃异构化的实验有助于学生掌握与烯烃相关(特别是烯烃的几何构型)的基础知识。烯烃E→Z异构反应原理如图2所示：激发态光敏剂通过能量转移的方式敏化烯烃<sup>[9]</sup>，使其成为双自由基，此中间体可以进行旋转来实现烯烃的异构化。不同构型的烯烃淬灭激发态光敏剂的速率是不同的，通常共轭的E式烯烃可以有效地淬灭光敏剂，而Z式烯烃处于去共轭状态，通常不能有效地淬灭光敏剂，使得烯烃的E→Z转变不可逆，从而实现烯烃的E→Z反热力学异构化。

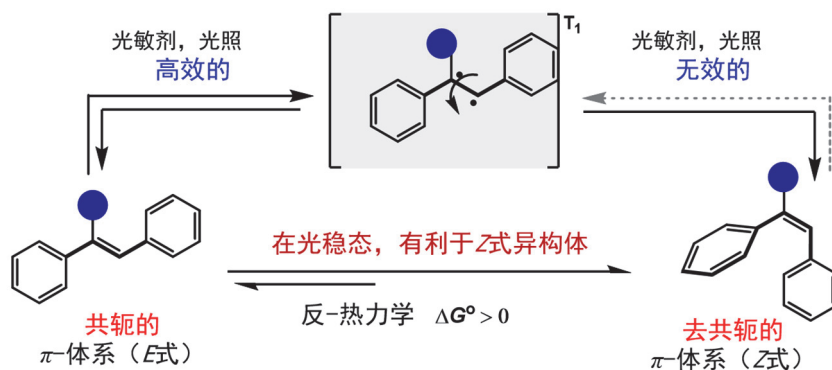


图2 烯烃E→Z异构原理图

本新创实验综合光催化技术和动力学拆分的方法，设计了一例基于激发态手性铜催化的烯烃E→Z异构的动力学拆分实验。本实验涉及烯烃底物的制备和纯化、光催化反应、动力学拆分曲线的绘制以及对照实验等内容，包含无水无氧操作、柱层析分离、气相色谱(GC)、手性高效液相色谱(HPLC)分析等多项实验操作，涵盖了化学合成、表征、动力学测量等，可以锻炼学生的综合实验技能。本实验通过引导学生接触并学习动力学拆分、光催化和激发态过渡金属催化等先进的合成技术，培养化学类学生对有机化学前沿领域的兴趣。不同的高校可以根据各自的师资和学生知识背景，进行模块化设计，从而满足不同教学目的和教学学时需求。在本科课程引入这一实验，有利于创新人才的培养，满足教育部的高水平本科人才培养的时代需求；同时本实验涉及实验操作表征步骤较为完整，全面锻炼学生的有机实验操作和表征能力。基于以上原因，我们认为将这一主题引入到本科实验教学中很有必要。

## 1.2 实验项目及背景情况

本实验将可见光激发下的过渡金属催化原理用于不对称合成<sup>[10]</sup>，采用了本科实验中并未涉及的动力学拆分技术，利用在特定的化学反应中烯烃E式向Z式构型转换的敏化能力和转变速率的差异实现拆分。

手性化合物的光学纯度可用对映体过量(enantiomeric excess, 简称*e.e.*)来描述，它表示一个对映体对另一个对映体的过量。以R构型化合物为例，其*e.e.*值的计算方式如下：

$$e.e.(R) = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100\%$$

其中，[R]和[S]分别为R构型和S构型化合物的浓度。

为了更为全面地展示动力学拆分的实验效率，引入两个表征值：C (conversion, 转化率)和S (selectivity, 选择性因子)，其计算方式如下：

$$C = \frac{e.e.(s)}{e.e.(s) + e.e.(p)} \times 100\%$$

$$S = \frac{\ln[(1 - C)(1 - e.e.(s))]}{\ln[(1 - C)(1 + e.e.(s))]}$$

其中，s代表回收原料(substrate)，p代表产物(product)。

图3给出了理想状况下，两种典型的选择性因子 $S$ 值(图3A,  $S=7$ ; 图3B,  $S=100$ )的情况下，回收原料和反应产物的 $e.e.$ 值随时间的变化曲线。消旋的 $E$ 式烯烃的动力学拆分过程，当转化率 $C$ 较高时，原料( $E$ 式烯烃)的 $e.e.$ 值较高；当转化率 $C$ 较低时，产物( $Z$ 式烯烃)的 $e.e.$ 值较高。 $S$ 值较低( $S=7$ )时，无法同时获得高 $e.e.$ 的产物和回收原料。而当 $S$ 值较高( $S=100$ )时，当转化率接近50%时可以同时得到高 $e.e.$ 值的产物和回收高 $e.e.$ 的原料，达到较好的拆分效果。可见，动力学拆分相比于物理拆分，在特定的实验条件下可以同时得到高 $e.e.$ 值的产物和原料，体现了动力学拆分的独特优势。所以，高的选择性因子是动力学拆分追求的目标。

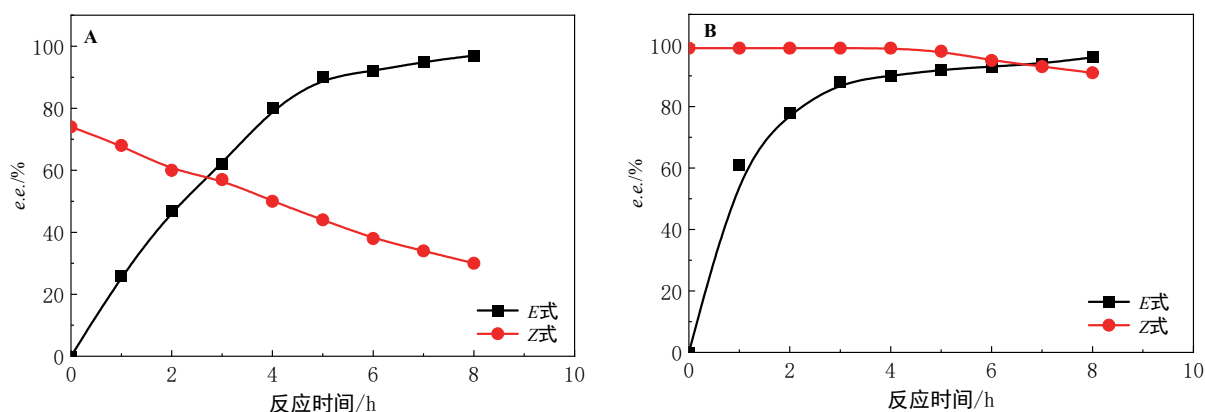


图3 理想状态下不同 $S$ 值下 $E$ 式(■)和 $Z$ 式(●)烯烃 $e.e.$ 值随时间的变化图

(A)  $S=7$ ; (B)  $S=100$

为了将动力学拆分和激发态过渡金属不对称催化技术引入本科实验教学，我们对底物制备、光反应、动力学拆分三个过程进行了全面的探索，并设置了对照实验，使其更加适合本科实验教学，最终设计如图4所示的实验流程。

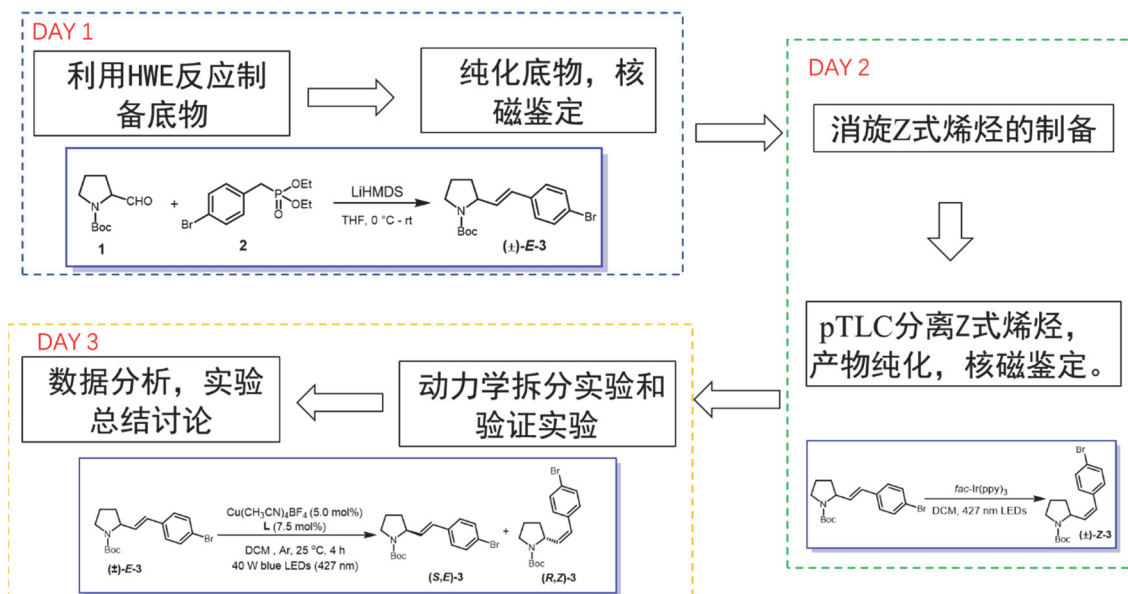


图4 实验流程图

本实验用时24学时，分为三天完成，由于每天的内容可成为一个独立实验，也可以选择独立的模块开展，具体安排如表1所示。第一天：从醛和膦酸酯通过Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应制备消旋E式烯烃(±)-E-3，并进行纯化；第二天：消旋E式烯烃在光敏剂*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>存在下，发生烯烃E→Z异构的反应，制备消旋Z式烯烃(±)-Z-3；第三天：消旋E式烯烃(±)-E-3在手性铜催化剂和可见光照射的条件下反应，分别取不同反应时间的产物点，使用GC测定E式和Z式烯烃的含量，使用手性HPLC测定其*e.e.*值，根据*e.e.*值绘制动力学拆分曲线，判断动力学拆分是否达到了预期的拆分效果。同时设置相应的对照组，通过缺失特定的反应条件(光、铜催化剂、手性配体)来验证反应条件的必要性。

表1 实验课时安排

实验安排	实验内容
第一次实验 8学时	1) 利用HWE反应制备光催化反应的E-式消旋底物(±)-E-3 2) 利用柱层析法纯化底物， <sup>1</sup> H NMR表征(±)-E-3
第二次实验 8学时	1) 利用 <i>fac</i> -Ir(ppy) <sub>3</sub> 作为光催化剂，制备Z-式消旋底物(±)-Z-3 2) 利用pTLC分离纯化Z式消旋底物(±)-Z-3， <sup>1</sup> H NMR表征(±)-Z-3
第三次实验 8学时	1) 光激发的手性铜催化的动力学拆分反应，并监测光反应过程 2) 测定E式和Z式烯烃的含量，以及产物和回收原料的 <i>e.e.</i> ，绘制动力学拆分曲线 3) 对照实验的开展，自主探索实验条件对结果的影响

## 2 实验部分

### 2.1 实验目的

- (1) 学习动力学拆分、激发态过渡金属催化等有机前沿理论，促进创新人才培养；
- (2) 掌握不对称催化和动力学拆分的独特方法；
- (3) 掌握无水无氧操作，TLC分析、柱层析，GC和手性HPLC分析等实验技术。

### 2.2 实验原理

由HWE反应制备的外消旋烯烃(±)-E-3，在手性铜催化剂和427 nm可见光激发下发生碳碳双键E→Z转化，如图5所示。

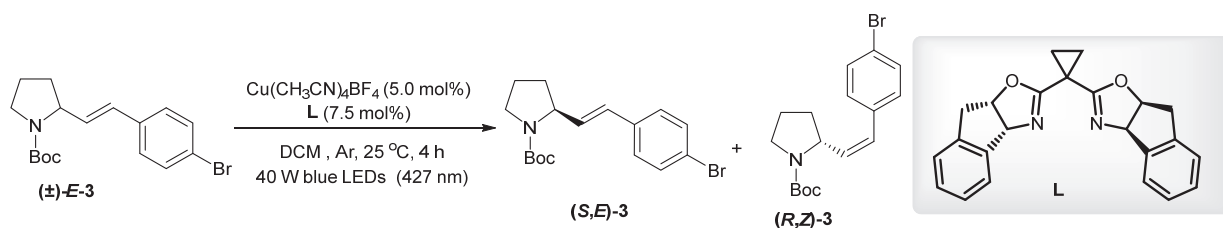


图5 动力学拆分反应式

动力学拆分原理如图6所示。*R*型和*S*型底物与手性铜配体的结合能力不同，*R*型底物由于双键和叔丁氧羰基(Boc)中羰基的双齿配位形成六元环中间体，加快了碳碳键的E→Z构型转变，而*S*型底物由于构型的距离原因无法形成环状中间体，转变速率较慢。*R*型和*S*型的转变速率差异导致了*S*与*R*型可以进行拆分。在*S*因子较高时，通过动力学拆分，可以得到高*e.e.*值的(*R*, *Z*)-构型的产物，同时回收高*e.e.*值的(*S*, *E*)-构型的原料。

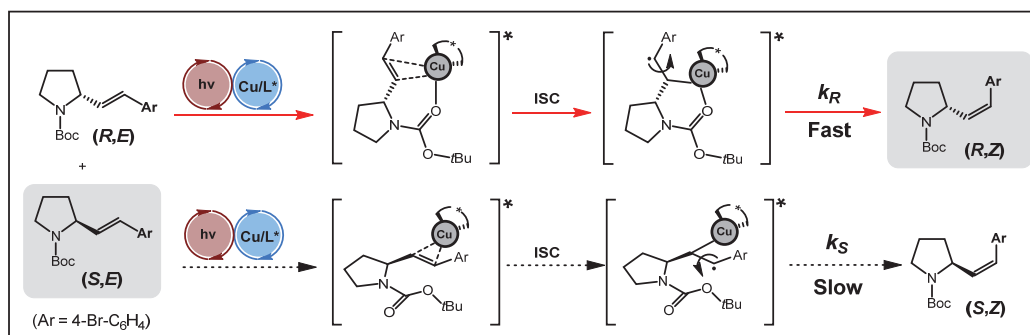


图6 动力学拆分反应原理图

## 2.3 试剂和材料

试剂和材料见表2。

表2 实验试剂

药品名称	分子式	CAS号	生产厂家
<i>N</i> -叔丁氧羰基吡咯-2-甲醛	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	117625-90-8	上海毕得医药
六氟磷酸四乙氧铜四氟硼酸盐	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> BCuF <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	15418-29-8	上海毕得医药
二氯甲烷	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75-09-2	上海百灵威化学
<i>fac</i> -Ir(ppy) <sub>3</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>24</sub> IrN <sub>3</sub>	344426-19-3	上海皓鸿生物
4-溴苄基膦酸二乙酯	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> BrO <sub>3</sub> P	38186-51-5	天津希恩思生化
双三甲基硅基胺基锂	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> LiNSi <sub>2</sub>	4039-32-1	安徽泽升科技有限公司
四氢呋喃	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	109-99-9	上海百灵威化学
无水硫酸钠	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7757-82-6	南京化学试剂
氯化铵饱和溶液	NH <sub>4</sub> Cl	12125-02-9	天津希恩思生化
乙酸乙酯	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	141-78-6	上海毕得医药
石油醚	-	8032-32-4	上海毕得医药

## 2.4 仪器和表征方法

仪器和表征方法见表3。

表3 仪器和表征方法

仪器	生产厂家	型号
电子天平	德国SCOUT公司	STX2201
电子天平	梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司	TLE204E
洁净工作台	苏州安泰空气技术有限公司	SW-CJ-2F
磁力搅拌器	德国IKA公司	RH digital
恒温水浴锅	德国IKA公司	ETS-D5
45 W蓝色LED灯	美国Kessil公司	A360W
旋转蒸发仪	德国海道夫公司	Hei-VAP Ultimate
核磁共振波谱仪	美国布鲁克公司	Bruker Ascend 400

## 2.5 实验步骤

### 2.5.1 消旋*E*式烯烃(±)-*E*-3的制备

消旋*E*式烯烃(±)-*E*-3的制备的反应式见图7。

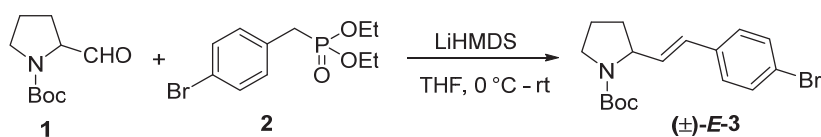


图7 消旋E式烯烃(±)-E-3的制备的反应式

取100 mL两口瓶加入中号磁子并用橡胶塞密封,用水泵抽换气三次后,置于充满氮气的氛围下,将两口瓶体系置于冰水浴中,分别加入3.20 g 4-溴苄基膦酸二乙酯(2)、15 mL四氢呋喃(THF)溶液,搅拌下用注射器小心加入双三甲基硅基胺基锂(LiHMDS) 12.2 mL。反应30 min后,移除冰水浴,用注射器缓慢滴加2.01 g N-叔丁氧羰基吡咯-2-甲醛(1)。继续在冰水浴中搅拌约3–4 h后,产物完全转化(期间利用TLC薄层分析来监控反应进程并判断反应终点,展开剂比例石油醚:乙酸乙酯 = 5 : 1 (体积比))。反应结束后加入10 mL氯化铵饱和溶液淬灭反应,过滤去除白色固体后,滤液用二氯甲烷(DCM)萃取、分液、洗涤三次,并用无水硫酸钠干燥、浓缩,用柱层析分离纯化(淋洗剂:石油醚:乙酸乙酯 = 15 : 1 (体积比)),旋蒸除去溶剂,称量得到1.60 g产物(产率约46%)。使用核磁共振( $^1\text{H NMR}$ )表征产物,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.33 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.09–6.02 (br. s, 1H), 4.48–4.37 (m, 1H), 3.45 (br. s, 2H), 2.12–2.07 (br. s, 1H), 1.94–1.75 (m, 3H), 1.41 (s, 9H) (见补充材料图S1)。其中,化学位移 $\delta = 6.33$ 处耦合常数 $J = 15.1$  Hz,证明制备的产物为E-式构型。

### 2.5.2 消旋的E式烯烃(±)-E-3的E → Z异构反应制备消旋的Z式烯烃(±)-Z-3

消旋Z式烯烃(±)-Z-3的制备的反应式见图8。

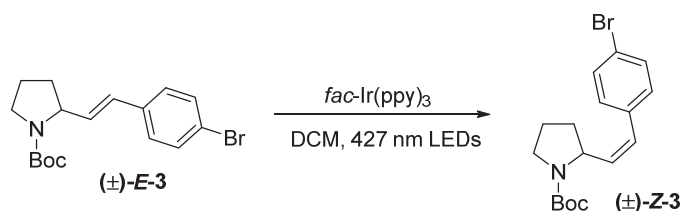


图8 消旋Z式烯烃(±)-Z-3的制备的反应式

用吸管取约3–5滴产物转移到光反应管里,加入8 mg光敏剂和磁子,抽真空,再加入2 mL DCM,放在光反应架上,在427 nm可见光蓝光照射下反应约2–3 h(反应时间延长可增加反应的转化率)。用石油醚-丙酮(15 : 1体积比)的展开剂对光反应后的液体进行pTLC分离纯化,在紫外灯下观察,可见两块明显分开的红色区域。将Z式层析带(上层)用刀片刮下,DCM浸润,旋蒸,真空干燥,得到产物(±)-Z-3。使用核磁共振( $^1\text{H NMR}$ )表征产物,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27–7.14 (m, 2H), 6.33 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 5.64 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 3.50–3.41 (br. s, 2H), 2.17 (br. s, 1H), 1.97–1.80 (m, 3H), 1.42–1.27 (br. s, 9H) (见补充材料图S2)。其中,化学位移 $\delta = 6.33$ 处的耦合常数 $J = 11.7$  Hz,证明制备的产物为Z-式构型。

### 2.5.3 光激发手性铜催化消旋E式烯烃(±)-E-3的动力学拆分

光激发手性铜催化消旋E式烯烃(±)-E-3的动力学拆分反应式见图9。

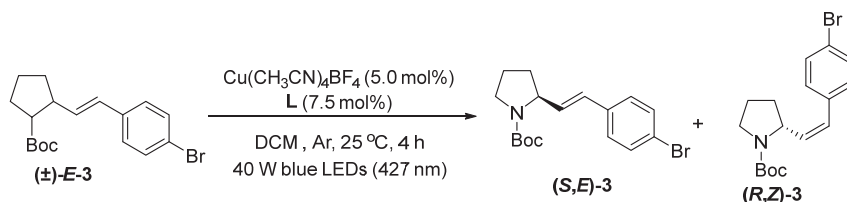


图9 光激发手性铜催化消旋E式烯烃(±)-E-3的动力学拆分反应式

在光反应管里准确称取纯化后的34.7 mg外消旋底物、1.7 mg铜催化剂和2.8 mg配体，抽吸真空，加入1 mL DCM，放在光反应条件下，每隔0.5 h，在氮气球保护下用注射器吸取0.3 mL反应液至HPLC送样瓶，少量DCM稀释。将所有移取的反应液分别转移至10 mL梨形瓶中，旋蒸至近干，加入少量DCM，进行pTLC分离E式和Z式产物，可以看到E式和Z式完全分开。刮下E和Z区域的硅胶，过滤洗脱，对终产物进行GC和手性HPLC表征，分别测定E式和Z式烯烃的含量及其*e.e.*值(见补充材料图S3–S16和图S17–S22)。利用所得表征结果分别绘制两种烯烃含量占比随时间变化的曲线及*e.e.*值随时间变化的曲线。

#### 2.5.4 对照实验

我们还设计了条件验证实验，鼓励学生自主探索反应条件的必要性。对照实验共有四组：1) 保持所有正常条件；2) 不加入手性配体，但正常量加入铜催化剂并光照；3) 不加入铜催化剂但加入正常量的手性配体，保持正常光照；4) 加入正常量的手性配体，铜催化剂但避光反应(反应管四周包裹遮光锡箔纸)。

将四组反应同时置于光反应器中搅拌反应，2 h后停止反应。用TLC点板薄层分析进行对比，判断产物是否来自光催化反应。对照反应的TLC的照片见补充材料图S23。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 动力学拆分中E式和Z式占比的探究

我们分别对1、2、2.5、3、3.5和4 h取出的试样进行手性HPLC表征、<sup>1</sup>H NMR以及GC表征，测得其*e.e.*值以及相对含量占比，表4和图10A显示了E式和Z式相对含量随时间变化情况。

由实验测定结果可知，由于共轭体系的原因，从HWE反应制备的底物绝大多数为E式。随着反应的进行，E式不断转化为Z式，4 h后Z式和E式大约达到50:50的比例。可见在该反应的动力学拆分中确实可以发生E式到Z式的反热力学的转变，且随着时间的延长，E式逐渐减少而Z式逐渐增加。

表4 反应实时监测E式和Z式含量变化

反应时间/h	Z式含量/%	E式含量/%
1	34	66
2	40	60
2.5	41	59
3	42	58
3.5	46	54
4	49	51

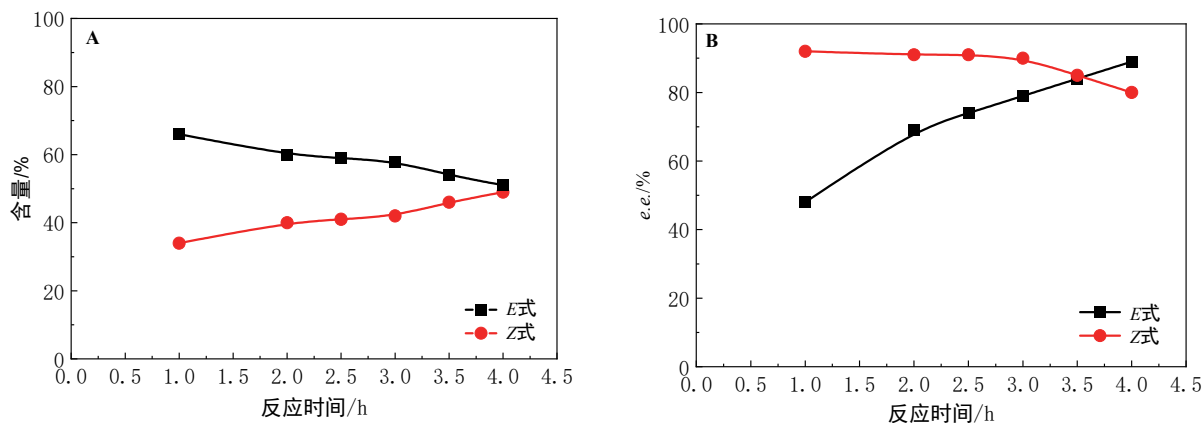


图10 反应实时监测E式(■)和Z式(●)烯烃含量(A)以及*e.e.*值的变化图(B)

### 3.2 动力学拆分中E式和Z式e.e.值变化的探究

由手性HPLC表征结果可得到两种烯烃e.e.值随时间变化的结果，如表5和图10B所示。

表5 反应实时监测E式和Z式e.e.值的变化

反应时间/h	E (e.e.%)	Z (e.e.%)	C/%	S
1	44	92	34	45
2	69	91	43	46
2.5	74	91	45	44
3	79	90	47	42
3.5	84	85	50	30
4	89	80	53	25

根据反应的基本原理，E式烯烃是原料，Z式烯烃是产物。从动力学拆分曲线(图7B)可知，E式烯烃的e.e.值由低逐渐升高，而Z式烯烃的e.e.值一开始稳定在较高水平，随着反应的进行不断下降。R型E式烯烃比S型E式烯烃光敏活性更高，转变速率更快，R型烯烃向更容易被激发发生E式烯烃到Z式烯烃的转变，故曲线不断升高。但可以预见随着反应的进行，转变速率慢的S型底物也会向Z式转变，E式烯烃的e.e.值将降低。而一开始原料里几乎没有Z式烯烃，产生的Z式烯烃基本上都是由转变速率快的R型底物转变而来，故e.e.值维持在很高的水平；随着反应的进行，S型底物的转化也逐渐增多，故Z式烯烃的e.e.值不断降低。而由转化率变化情况可知，随着反应的不进行，转化率不断升高且接近50%，当反应进行到4 h时，E式和Z式的e.e.值都不低于80%，转化率C接近50%，S值的均值约为40，在4 h进行拆分可以同时得到高e.e.值的产物和回收高e.e.值的原料，实现了良好的动力学拆分效果。

### 3.3 对照实验的结果分析

探究反应机理设计的四组对照实验结果见表6，其中不加手性配体，无铜催化剂与不进行光照均无明显的产物生成。可见，本实验中光照、配体、铜催化剂都是实验中必不可少的条件。通过本次条件验证实验，锻炼了学生的拓展思维，通过使用控制变量法来让学生领悟严谨的科学精神，富有教学意义。

表6 对照实验结果

序号	光照	手性配体	铜催化剂	是否反应
1	√	√	√	正常反应
2	√	×	√	无反应
3	√	√	×	无反应
4	×	√	√	无反应

## 4 结语

本创新实验成功实现了基于烯烃反热力学E → Z异构的动力学拆分过程，并分别对外消旋底物和拆分产物进行了表征检测，完成了从底物制备到产品制备及表征的完整实验流程。在该实验中，动力学拆分曲线趋势与理想情况比较吻合，多次实验可重现性较高，实现了同时以高e.e.值获得反应产物和回收原料的化学拆分过程。该实验兼顾有机化学基本原理和前沿领域，可以全方位锻炼学生动手能力和解决问题的能力，激发学生对有机化学实验和理论的兴趣。同时本实验具有较高的教学可行性：实验条件温和，准备简单，所用仪器常见且安全，实验药品绿色安全，均为方便购买的无害商品化试剂，成本低廉(物料成本0.98元/学时，具体的成本核算见补充材料表S1)；实验时长分配

合理，可单人进行，也可团队协作开展，教学内容设计紧凑合理；实验教学灵活性和拓展性高，可在原有操作的基础上进行团队协作，探索不同底物和配体及反应时间对拆分结果的影响。该实验有以下特点和优势：

1) 前沿性：将动力学拆分和激发态金属催化技术等前沿领域引入本科教学。

2) 综合性：涉及无水无氧操作、手性HPLC分析、动力学绘图，提升综合实验能力。

3) 拓展性：对原文献的反应条件进行优化，增设探究性内容和开放性问题，培养学生解决复杂问题的综合能力和思维。

综上所述，本实验项目涉及学科前沿领域，教学可行性强，适合在本科生综合化学实验或有机化学实验中开设。

**补充材料：**可通过链接<https://www.dxxh.pku.edu.cn>免费下载。

### 参 考 文 献

- [1] 教育部关于加快建设高水平本科教育全面提高人才培养能力的意见. 国务院公报, **2019**, No. 3, 34.
- [2] 张树永, 朱亚先. 中国大学教学, **2018**, No. 3, 25.
- [3] Sharad, P.; Vijaykumar, S.; Abhay, S.; Kalimoddin, I. *Asian J. Org. Med. Chem.* **2022**, *7*, 231.
- [4] Caitlin, D.; Saad, S.; Herbert, W. *Trends Chem.* **2022**, *4*, 318.
- [5] Wang, K.; Fan, R.; Wei X.; Fang W. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 327.
- [6] Inbal, L.; Santosh, C.; Anat, M. *Synlett* **2021**, *32*, 329.
- [7] Ueda, M.; Jorner, K.; Sung, Y.; Mori, T.; Xiao, Q.; Kim, D.; Ottosson, H.; Aida, T.; Itoh, Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 346.
- [8] Desrosiers, J.; Xu, Y.; Kosnik, S.; Qu, B.; Lao, K.; Senanayake, C.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11218.
- [9] Zhang, H.; Huang, C.; Yuan, X.-A.; Yu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10958.
- [10] (a) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190.  
(b) Zhou, Q. Q.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.  
(c) Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. *Chem* **2020**, *6*, 1888.