

## 氮中心自由基反应制备N—N偶联化合物

刘雨季, 张云添, 贾旭, 曾志伟, 张树鹏, 董伟, 汤永兴\*

南京理工大学化学与化工学院, 南京 210094

**摘要:** 为本科实验教学设计了一种氮中心自由基反应。通过将同一实验在三种不同条件下进行, 让学生进一步熟悉实验操作, 加深学生对自由基反应特征的认识, 强化学生对自由基反应实验的理解。本实验具有操作简单、绿色高效、重复性好的特点, 同时融入节能减排和绿色化学等课程思政元素, 培养了学生的科研能力与创新能力, 适合作为本科教学实验推广。

**关键词:** 自由基反应; 绿色化学; 吡唑; 本科实验教学

**中国分类号:** G64; O6

## Preparation of N—N Coupling Compounds via Nitrogen-Centered Radical Reaction

Yuji Liu, Yuntian Zhang, Xu Jia, Zhiwei Zeng, Shupeng Zhang, Wei Dong, Yongxing Tang \*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China.

**Abstract:** This study presents a nitrogen-centered radical reaction designed for undergraduate experimental teaching. By performing the same experiment under three different conditions, students become more familiar with the experimental procedures while deepening their understanding of the characteristics of radical reactions. The experiment is characterized by its simplicity, high efficiency, and reproducibility. Additionally, it incorporates elements of curriculum ideology and politics, such as energy conservation, emission reduction, and green chemistry, thereby fostering students' scientific research and innovation skills. This reaction is well-suited for promotion as an undergraduate teaching experiment.

**Key Words:** Radical reaction; Green chemistry; Pyrazole; Undergraduate experimental teaching

### 1 背景

2019年10月, 教育部启动了一流课程建设“双万计划”, 也即“金课建设”计划。为打造国家级品质“金课”, 实现“两性一度”的建设标准, 需要大量具备高阶性、创新性、挑战度的线上、线下、虚拟仿真和社会实践等各类型课程<sup>[1,2]</sup>。自提出建设标准以来, 理论教学课程建设已取得显著成效, 但实验教学建设还存在较大提升空间, 普遍存在实验方案更迭慢、覆盖面窄、挑战度低等问题, 需要开发综合型、创新型课程来满足新工科建设以及“立德树人”根本任务对课程质量日益增长的需求<sup>[3-5]</sup>。

南京理工大学化学与化工学院以培养创新型拔尖人才为目标, 落实立德树人根本任务, 面向国家重大战略需求, 依托兵器科学与工程与化学工程与技术两个优势学科, 构建复合型人才培养体系,

收稿: 2024-04-22; 录用: 2024-06-25; 网络发表: 2024-08-06

\*通讯作者, Email: yongxing@njjust.edu.cn

基金资助: 江苏省高等教育教改研究项目(2023JSJG142); 教学改革项目(2023-C32); 南京理工大学教学改革课题(JGKT23\_B007)

推动化学专业在人才培养中发挥的优势作用, 积极对现有课程中存在的不足进行改革<sup>[6]</sup>。化学综合实验教学是教改的重要方向之一。

自由基反应是现代化学研究的重要方向之一, 开展自由基反应教学有利于拓展学生进一步了解化学前沿<sup>[7,8]</sup>。甲烷与氯气的自由基反应是很多大学化学教材讲授的第一个有机反应, 自由基反应的高效性和复杂性给学生留下了深刻印象<sup>[9,10]</sup>。但该反应机理复杂、产物众多, 无论实验操作和产物分离鉴定都非常困难, 不适宜作为本科实验教学。基于南京理工大学化学与化工学院对于富氮杂环的长期研究, 发现一种基于吡唑的氮中心自由基反应, 可以高效、专一进行双分子偶联反应, 制备相应的1,1'-联吡唑化合物<sup>[11,12]</sup>。该反应不但实验操作简单, 而且机理清晰、展示度高, 适合本科实验教学。

本实验基于该反应, 设计了一种通过氮中心自由基反应制备N-N偶联化合物的有机实验教学, 学生自主进行该自由基反应, 对目标化合物的结构进行表征, 对反应的自由基历程进行验证。本实验为综合性实验, 主要面向具有有机化学基础的本科生, 以培养创新型人才为主旨, 结合南京理工大学的科研资源, 意在提升学生对有机合成以及自由基反应的认识, 提高动手能力, 培养综合素质和爱国情操<sup>[13,14]</sup>。

## 2 课程设计与实施

### 2.1 实验目的

- (1) 掌握自由基的概念及自由基反应的特点。
- (2) 掌握自由基反应的鉴别方法。
- (3) 了解自由基抑制剂的功能与作用原理。
- (4) 了解电子顺磁共振波谱仪的工作原理和操作方法。

### 2.2 实验原理

(1) 自由基反应: 自由基引发的N-N偶联反应如图1(a)所示, 3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑在碳酸钾为碱, 碘为自由基引发剂, 乙醇为溶剂, 50 °C加热的条件发生双分子N-N偶联反应, 得到3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑。3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑溶于溶剂乙醇中, 随着反应进行, 产物3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑逐渐析出, 通过过滤分离产物, 并用溶剂反复洗涤将其提纯。

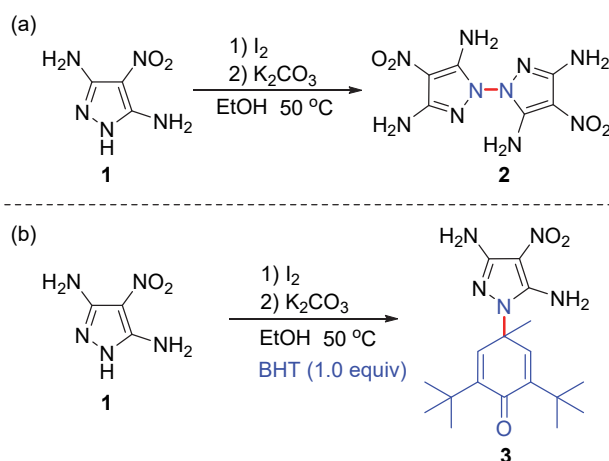


图1 自由基引发的N-N偶联反应及自由基捕获实验

(2) 自由基验证实验: 在原有的反应体系中加入2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT), BHT在氧化条件下能产生寿命较长的自由基, 该BHT自由基能够抑制原有自由基反应的发生, 并且与底物3,5-二氨

基-4-硝基-1*H*-吡唑发生自由基结合得到C—N偶联产物2,6-二叔丁基-4-(3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑基)-4-甲基环己-2,5-双烯-1-酮, 如图1(b)所示。据此可以说明原反应的自由基历程。

(3) 电子顺磁共振实验: 电子顺磁共振技术是通过未成对电子的磁矩, 对顺磁性物质进行化学结构信息分析的波谱学检测法, 可以检测含未成对电子的化合物。自由基含有单电子, 因此能够被电子顺磁共振波谱仪检测到, 据此可以确认反应历程中存在自由基。

### 2.3 实验试剂及仪器

本实验用到的试剂及仪器如表1、表2所示。

表1 实验所用的试剂

试剂	CAS号	纯度	来源
碘	7553-56-2	99%	阿拉丁
碳酸钠	497-19-8	99%	毕得医药
叔丁基过氧化氢	75-91-2	分析纯	毕得医药
去离子水	7732-18-5	—	自制
乙醇	64-17-5	分析纯	上海泰坦
乙醚	60-29-7	分析纯	国药试剂

表2 实验所用的仪器

仪器	厂商	型号
电子天平	赛多利斯(北京)	BSA124S
循环式真空泵	上海力辰邦西	SHZ-D(III)
紫外荧光灯	南京嘉美伦	ZF-7
旋转蒸发器	日本EYELA	N-1300
磁力搅拌加热器	德国IKA	C-MAG
超声波清洗仪	上海科导	SK8300BT
核磁共振波谱仪	德国Bruker	AVANCE III 500
电子顺磁共振波谱仪	美国JEOL	JES FA200

### 2.4 实验步骤

#### 2.4.1 3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑的合成

将0.57 g (4.0 mmol) 3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑分散于20 mL乙醇溶液中, 然后向溶液中依次加入1.12 g (4.4 mmol)碘和0.21 g (2.0 mmol)碳酸钠, 并开启磁力搅拌使其均匀分散, 在室温下搅拌约30 min, 通过薄层色谱对反应进行监测, 待反应结束后减压抽滤, 并用去离子水、乙醇和无水乙醚洗涤, 得到浅棕色固体0.51 g, 产率90%。

#### 2.4.2 自由基捕获实验

将0.57 g (4.0 mmol) 3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑分散于20 mL乙醇溶液中, 然后向溶液中依次加入1.12 g (4.4 mmol)碘, 0.21 g (2.0 mmol)碳酸钠和0.88 g (4.0 mmol)叔丁基过氧化氢, 搅拌5 min后升温至55 °C, 继续反应5 h。待反应冷却至室温后, 减压抽滤得到粗产物, 随后用甲醇重结晶得到黄色针状晶体0.55 g, 产率38%。

### 2.5 结果表征与分析

#### 2.5.1 3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑的核磁表征

取20 mg合成的3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑溶于0.5 mL的DMSO-*d*<sub>6</sub>中, 充分摇匀溶解后进行核磁共振测试。其核磁共振氢谱谱图如图2(a)所示, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 8.07 (s,

4H), 6.08 (s, 4H); 碳谱谱图如图2(b)所示,  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$ : 148.9, 148.5, 107.0。

### 2.5.2 2,6-二叔丁基-4-(3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑基)-4-甲基环己-2,5-双烯-1-酮的核磁表征

取20 mg合成的2,6-二叔丁基-4-(3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑基)-4-甲基环己-2,5-双烯-1-酮溶于0.5 mL的DMSO- $d_6$ 中, 充分摇匀溶解后进行核磁测试。其核磁共振氢谱谱图如图2(c)所示,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$ : 6.77 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.20 (s, 18H); 碳谱谱图如图2(d)所示,  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$ : 184.5, 148.2, 146.2, 144.8, 140.9, 109.0, 58.9, 34.7, 29.2, 26.6。

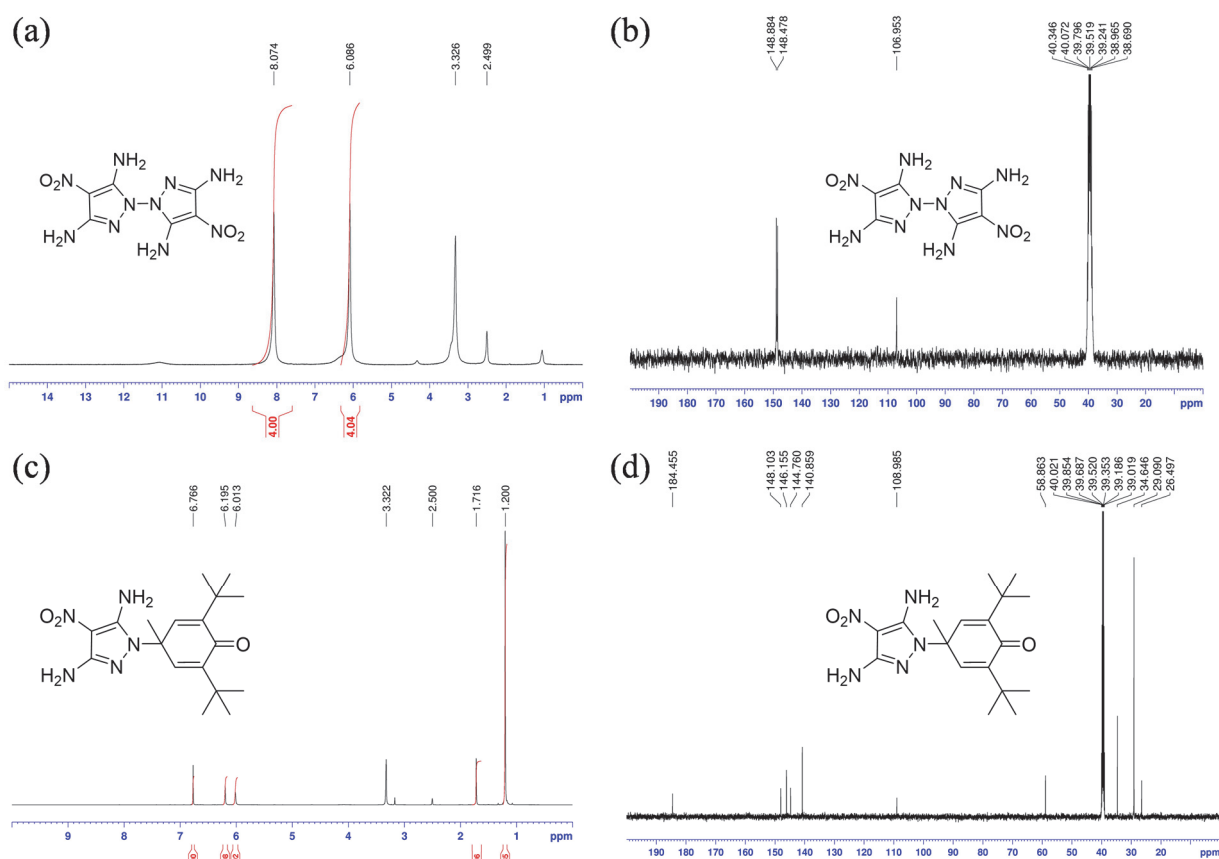


图2 3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡唑的核磁共振氢谱(a)及碳谱(b);  
2,6-二叔丁基-4-(3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑基)-4-甲基环己-2,5-双烯-1-酮的核磁共振氢谱(c)及碳谱(d)

### 2.5.3 电子顺磁共振实验

将3,5-二氨基-4-硝基-1*H*-吡唑、 $\text{I}_2$ 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶于乙醇中, 另外加入5,5-二甲基-1-吡咯啉*N*-氧化物(DMPO)作为自由基清除剂。记录电子顺磁共振谱图, 并与计算谱图进行对比, 结果如图3所示。谱图中一共观察到18个信号峰,  $g$ 值为2.003。

### 2.6 实验实施方案

(1) 课前预习: 学生按2-3人为一组自由组队, 教师提前布置预习任务, 学生自主查阅文献资料, 了解自由基反应的相关特点和反应机理, 掌握有机实验及后处理方法, 了解有机化合物结构的表征手段, 为实验提前做好准备。

(2) 实验讲解: 教师具体讲解实验流程, 包括实验目的、实验原理、实验过程、实验后处理、目标化合物结构表征以及自由基机理验证等过程。

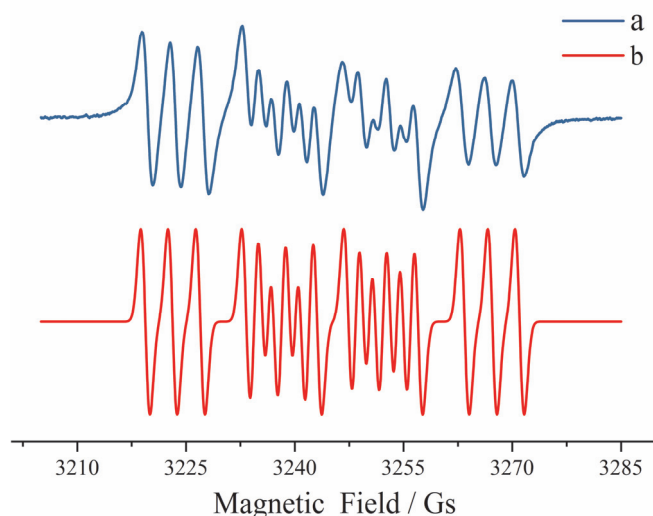


图3 电子顺磁共振实验

(a) 实测谱图; (b) 计算谱图

(3) 实验安排: 学生按之前的小组, 依照实验方案进行实验, 总共需要约10 h。首先直接进行自由基反应, 得到3,3',5,5'-四氨基-4,4'-二硝基-1,1'-联吡啶, 需要约1 h; 然后重新进行实验, 并在反应体系中加入BHT, 可以观测到原有反应被抑制, 得到了一种新的产物, 需要约6 h; 最后再次在电子顺磁共振波谱仪中进行实验, 记录谱图, 与理论谱图进行对比, 进一步验证自由基反应历程, 需要约3 h。

### 2.7 实验思考题

- (1) 反应中为什么要加入碱?
- (2) 3,5-二氨基-4-硝基-1H-吡啶与BHT的反应机理是什么?
- (3) 还有哪些方法可以验证反应的自由基历程?

### 3 实验创新点

- (1) 将自由基反应引入本科实验教学, 拓展学生的知识面, 增进学生对有机化学的理解。
- (2) 通过将同一实验在三种不同条件下进行, 让学生在差异中理解自由基反应的特点。
- (3) 通过自由基捕获实验和电子顺磁共振实验验证自由基机理, 培养学生求真务实、实事求是的科研态度。

### 4 结语

根据国家新工科战略发展对复合型人才的高度需求, 结合南京理工大学的科研资源, 设计了一个面向化学专业本科生的有机化学综合性实验。通过不同条件下的三次实验, 让学生对自由基反应的特点以及鉴别方法有了深刻的认识。通过本实验的创新设计以及思政融合, 实现了“知识、能力、素质”三位一体的培养目标, 有助于复合人才的培养。

### 参 考 文 献

- [1] 吴岩. 中国大学教学, 2018, 340 (12), 4.
- [2] 钟登华. 高等工程教育研究, 2017, 164 (3), 1.
- [3] 张大良. 中国高教研究, 2021, 37 (1), 5.

- [4] 周立亚, 张树永, 杨屹, 王尧宇, 刘春明, 王玉枝, 万坚, 惠新平, 韩喜江, 何熙璞, 等. 大学化学, **2023**, *38* (3), 9.
- [5] 张树永, 朱亚先, 郑兰荪. 大学化学, **2020**, *35* (10), 2.
- [6] 付梦印. 南京理工大学学报(社会科学版), **2023**, *36* (4), 6.
- [7] Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (17), 5193.
- [8] 包永胜. 内蒙古石油化工, **2018**, *44* (1), 67.
- [9] 李琼, 李永红, 姜建文. 化学教育(中英文). **2018**, *39* (23), 65.
- [10] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 124–125.
- [11] Gao, H.; Zhang, Q.; Shreeve, J. M. *J. Mater. Chem. A* **2020**, *8* (8), 4193.
- [12] Zeng, Z.; Liu, Y.; Cheng, G.; Huang, W.; Wei, H.; Shreeve, J. M.; Tang, Y. *J. Mater. Chem. A* **2021**, *9* (38), 21685.
- [13] 范丽岩, 刘亚菲, 吴梅芬, 许新华. 大学化学, **2023**, *38* (8), 1.
- [14] 林青青, 宋柳宏, 赵家源, 赵军龙. 大学化学, **2023**, *38* (7), 250.