

## 综合有机化学实验：磷钨酸催化三苯甲醇的直接转化制备肟醚类化合物

韩峰, 万福贤, 李映, 张丛丛, 张元红\*, 苗成霞\*

山东农业大学化学与材料科学学院, 山东 泰安 271018

**摘要:** 聚焦学科前沿, 结合教师的科研成果, 设计了一项综合有机化学实验——磷钨酸催化三苯甲醇的直接转化制备肟醚类化合物。实验以绿色固体酸磷钨酸为催化剂, 碳酸二甲酯为绿色溶剂, 用三苯甲醇与二苯甲酮肟在室温下反应生成肟醚和水, 并考察了催化剂用量对产率的影响。此外, 结合催化转化验证实验和紫外光谱分析结果推断了反应机理——亲核取代反应碳正离子历程。该实验具有绿色环保、反应条件温和、前沿新颖等优点, 不仅能够提升学生的实验技能、综合能力和环保意识, 还可以激发学生的科研兴趣和创新思维, 适合作为高校教学实验。

**关键词:** 醇的直接转化; 绿色化学; 磷钨酸; 亲核取代反应

中图分类号: G64; O6

## Comprehensive Organic Chemistry Experiment: Phosphotungstic Acid-Catalyzed Direct Conversion of Triphenylmethanol for the Synthesis of Oxime Ethers

Feng Han, Fuxian Wan, Ying Li, Congcong Zhang, Yuanhong Zhang\*, Chengxia Miao\*

College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, Shandong Province, China.

**Abstract:** This study introduces a novel and environmentally friendly organic chemistry experiment that integrates cutting-edge research into academic practice. The experiment involves the direct conversion of triphenylmethanol to oxime ethers, catalyzed by phosphotungstic acid, a green solid acid, with dimethyl carbonate serving as a sustainable solvent. At room temperature, triphenylmethanol reacts with benzophenone oxime to yield oxime ethers and water. The influence of catalyst concentration on the reaction yield is systematically examined. Furthermore, the reaction mechanism — specifically, a nucleophilic substitution proceeding through a carbocation intermediate — is inferred based on catalytic conversion verification and UV spectroscopic analysis. This experiment offers several advantages, including green chemistry principles, mild reaction conditions, and relevance to current research. It enhances students' experimental competencies, fosters environmental awareness, and sparks interest in scientific research and innovation, making it highly suitable for university-level instruction.

**Key Words:** Direct conversion of alcohols; Green chemistry; Phosphotungstic acid; Nucleophilic substitution reaction

三苯甲醇的合成(又名格氏试剂的制备及其应用)是一个经典的本科教学实验<sup>[1]</sup>, 在课堂制备三苯甲醇的基础上, 本文设计开发了以三苯甲醇为原料合成肟醚的绿色创新综合实验。该实验是基于课

收稿: 2024-05-27; 录用: 2024-09-02; 网络发表: 2024-09-27

\*通讯作者, Emails: chxmiao@sdau.edu.cn (苗成霞); yhzhang@sdau.edu.cn (张元红)

基金资助: 山东省研究生优质课程项目(SDYKC2023032); 山东省研究生优质专业学位教学案例库项目(SDYAL2023040); 山东农业大学研究生教育质量提升计划(2022SZ002); 山东化学教指委项目(SDHX-YB-2022-15)

堂实验的创新探索, 可实现学生创新意识和创新能力的迭代升级。

醇可以直接转化成脞醚类化合物。Rad等<sup>[2]</sup>利用醇与脞的氧-烷基化制备了脞醚化合物, 但所用催化剂三苯基膦具有一定的毒性和刺激性。Sandmeier等<sup>[3]</sup>通过脞的氧-烯丙基化反应实现了脞醚类化合物高效、高选择性的合成, 实验采用的是多组分催化——贵金属铱、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 和 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , 成本高且不环保。此外, 传统脱水取代反应多用浓硫酸, 但该酸具有强烈的腐蚀性和氧化性。目前尚未查阅到已经出版的脞醚类化合物制备综合实验教材可供参考, 本文推荐一种醇直接转化成脞醚的绿色合成方法<sup>[4]</sup>: 以绿色固体酸磷钨酸(HPWA)做催化剂, 以绿色溶剂碳酸二甲酯(DMC)做溶剂, 用绿色、低毒的三苯甲醇和二苯甲酮脞构建C—O键, 室温条件下合成脞醚类化合物。此反应不存在高温、爆炸等危险因素, 安全性高; 且原料绿色, 仅产生一种副产物水, 环境友好。因此, 本实验适合用于本科有机化学实验教学。

醇的直接转化是绿色化学十大重点研究领域之一<sup>[5]</sup>, 将科技前沿对接本科实验教学, 促进科教深度融合, 强化科研育人功能, 激发学生专业学习兴趣, 符合教育部提出的《关于深化本科教育教学改革全面提高人才培养质量的意见》<sup>[6]</sup>; 实验所需试剂与药品均符合绿色化学“5R”原则(减少、重复利用、再生、回收和减少毒性), 可实现化学实验中渗透绿色化学理念; 引入课堂合成的材料, 可提高实验的趣味性、增强学生的主动性; 打破传统的固定式实验方案, 将实验条件变量化, 可培养学生的探究能力和创新意识<sup>[7]</sup>; 探索反应机理, 深化学生对理论课中亲核取代反应碳正离子历程的理解, 有利于提升学生分析问题、解决问题的能力。总之, 本实验实现了教学内容的绿色化和创新性, 有利于开拓本科生的科学视野, 培养本科生的科研创新能力。

## 1 实验内容

### 1.1 实验目的

- (1) 加深对三级醇与酮脞制备脞醚化合物亲核取代反应碳正离子历程的理解;
- (2) 熟练掌握称量、薄层色谱分析、柱层析、过滤、旋转蒸发、熔点测定等基本操作, 学会运用薄层色谱分析监测反应进度和柱层析分离提纯化合物的方法;
- (3) 学习核磁共振处理及分析软件(MestReNova)的使用并掌握核磁图谱的解析方法;
- (4) 学会控制变量, 提高科学素养。

### 1.2 实验原理

三苯甲醇和二苯甲酮脞在HPWA的催化作用下, 发生脱水反应生成脞醚类化合物, 其制备反应方程式如图1所示。反应机理如图2所示: (1) 三苯甲醇首先被HPWA质子化, 质子化羟基上的氢与HPWA中 $\text{W}=\text{O}$ 中的氧形成氢键, 生成中间体IA; (2) IA脱水生成三苯基碳正离子IIA; (3) IIA中的碳正离子被二苯甲酮脞的互变异构2A'(硝酮)中带负电的氧进攻, 生成中间体IIIA; (4) IIIA上的氢离子被磷钨酸根夺取, 得到产物脞醚C, 同时生成催化剂HPWA, 完成一次循环。

### 1.3 实验试剂或材料

实验所用三苯甲醇是上一个实验学生自制, 二苯甲酮脞可由实验教学中心老师制备(或试剂公司购买), 其他试剂均从试剂公司购买, 磷钨酸(AR, 上海麦克林生化科技有限公司)、无水硫酸镁(AR, 天津市百世化工有限公司)、碳酸氢钠(AR, 天津市百世化工有限公司)、乙酸乙酯(AR, 天津市百世化工有限公司)、石油醚(AR, 天津市百世化工有限公司)、碳酸二甲酯(98%, 上海麦克林生化科技有限公司)、三苯基甲基四氟硼酸盐(>98%, 上海麦克林生化科技有限公司)、氘代氯仿(99.8%, 百灵威科技有限公司)。

### 1.4 实验仪器

25 mL圆底烧瓶、分液漏斗、50 mL锥形瓶、10 mL量筒、茄形瓶、玻璃棒、铁架台、精密电子天平(AUY-120, 岛津(香港)有限公司)、恒温磁力搅拌器(KMS-151E, 精凿科技(上海)有限公司)、手提式紫外灯(BT-Z14201, 天津步思特科技有限公司)、旋转蒸发仪(N-1300 D-W, 上海爱朗仪器有限

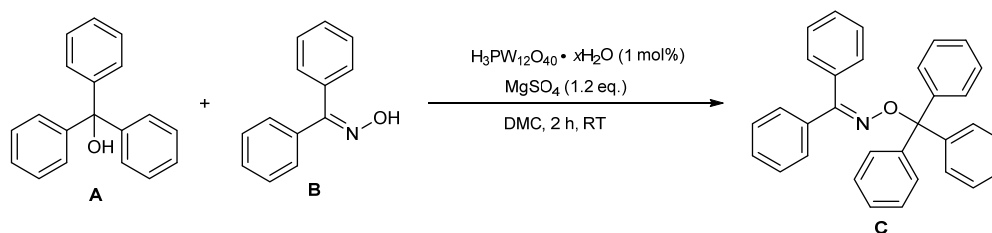


图1 三苯甲醇直接转化制备肟醚反应方程式

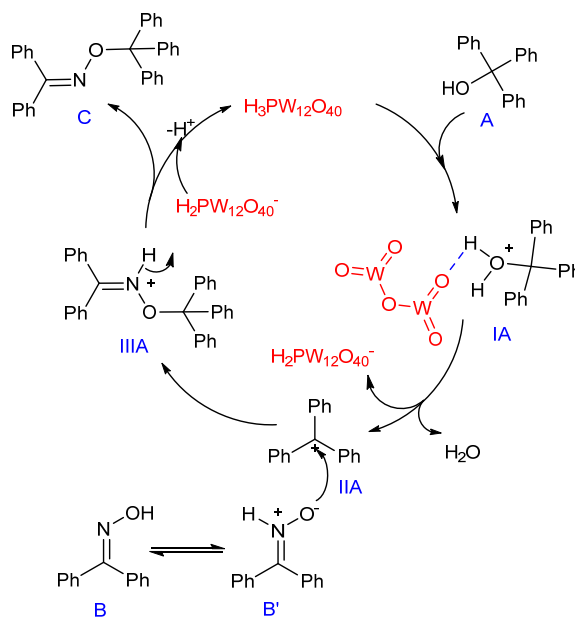


图2 HPWA催化C—O键形成的机理

公司)、循环水式多用真空泵(SHB-III A, 郑州长城科工贸有限公司)、紫外光谱仪(UV-2700, 日本岛津公司)、核磁共振仪(Bruker AVANCE III 400, 布鲁克(北京)科技有限公司)、熔点仪(SGW X-4, 上海仪电物理光学仪器有限公司)。

## 1.5 实验步骤

### 1.5.1 催化转化制备实验

为考察催化剂添加量对反应产率的影响, 本实验以三苯甲醇和二苯甲酮肟(当量比3:1)为基础, 设计HPWA不同添加量(0.5%、1%、2%、5%、10%)进行反应。

(1) 合成: 以催化剂HPWA添加量1 mol% (摩尔百分比)为例, 称取0.2343 g (0.9 mmol)三苯甲醇, 0.0591 g (0.3 mmol)二苯甲酮肟, 0.0087 g (0.003 mmol)催化剂HPWA、0.04 g (0.36 mmol)吸水剂MgSO<sub>4</sub>和2 mL溶剂DMC加入到25 mL圆底烧瓶中, 室温下搅拌, 薄层色谱分析监测反应进行程度。

(2) 纯化: 取适量NaHCO<sub>3</sub>加到上述反应体系中, 中和酸性催化剂, 此操作在通风橱中进行。过滤除去固体, 液相用乙酸乙酯(10 mL/次)萃取三次, 保留有机相。旋蒸去除有机溶剂, 得到粗产物。柱层析分离(洗脱剂为石油醚)得到白色固体, 称重126.5 mg, 产率98%。熔点: 155.4–155.7 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49–7.38 (m, 5H), 7.33–7.17 (m, 20H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6, 144.6, 136.7, 133.8, 129.2, 129.0, 128.6, 128.01, 128.00, 127.9, 127.4, 126.9, 91.3。

### 1.5.2 机理探究实验

(1) 催化转化验证实验: 为探究反应机理, 本实验设计了具有碳正离子反应历程的三苯甲基四氟硼酸盐(Ph<sub>3</sub>C<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>)与二苯甲酮肟制备肟醚, 反应方程式见图3。保持其他药品种类和用量不变, 仅

将三苯甲醇(0.9 mmol)替换成 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$  (0.2971 g, 0.9 mmol), 具体合成条件和纯化步骤同1.5.1部分, 反应得到相同的产物, 产量84.3 mg, 产率64%。

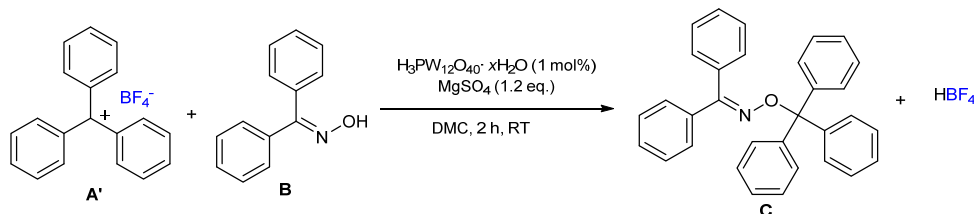


图3 验证实验的反应方程式

(2) 紫外光谱实验: 为进一步探究反应机理, 考察不同量的二苯甲酮肟对三苯甲醇/HPWA体系紫外-可见光谱峰位置/强度的影响。配制9份4 mL的 $\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液: (1) 三苯甲醇(0.2342 g, 0.9 mmol); (2) HPWA (0.0087 g, 0.003 mmol); (3) 二苯甲酮肟(0.0591 g, 0.3 mmol); (4) 产物肟醚(0.1317 g, 0.3 mmol); (5) 三苯甲醇(0.2342 g, 0.9 mmol)和HPWA (0.0087 g, 0.003 mmol)。固定三苯甲醇和HPWA的量不变, 分别在其余4份溶液中再加入二苯甲酮肟: (6) 0.0197 g, 0.1 mmol; (7) 0.0394 g, 0.2 mmol; (8) 0.0591 g, 0.3 mmol; (9) 0.1910 g, 0.97 mmol。测定300–600 nm范围内的光谱信号。

## 2 结果与讨论

### 2.1 产物的核磁表征

核磁是验证有机物结构最常用的方法之一。称取10 mg纯化后的产物装入核磁管中, 加入0.5 mL氘代氯仿溶解, 进行核磁测试, 结果如图4和图5所示。通过核磁共振氢谱及碳谱分析, 说明得到的产物是目标化合物。

### 2.2 催化剂添加量对反应产率的影响

催化剂添加量当量比对产率影响较大, 随着HPWA量不断增加, 产率表现出先增加后减小的趋势(如表1所示)。最终选用1%作为催化剂最佳添加量制备肟醚。

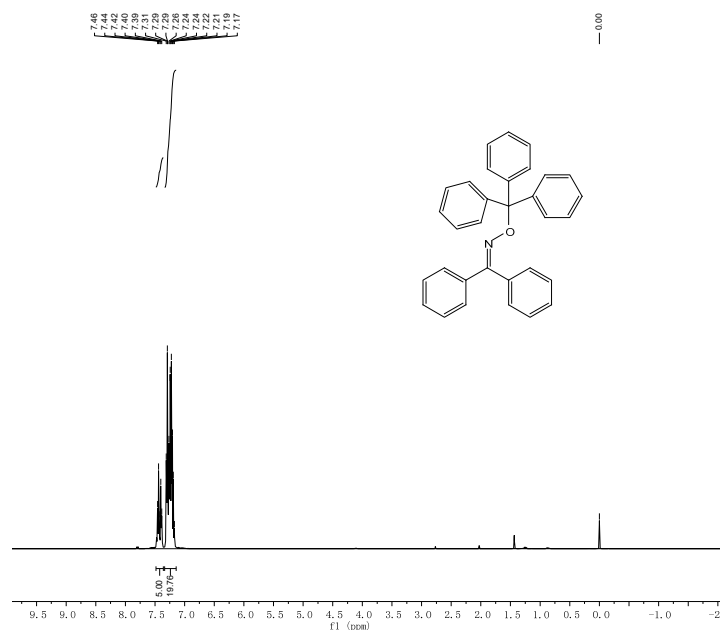


图4 产物C的 $^1\text{H}$  NMR谱图

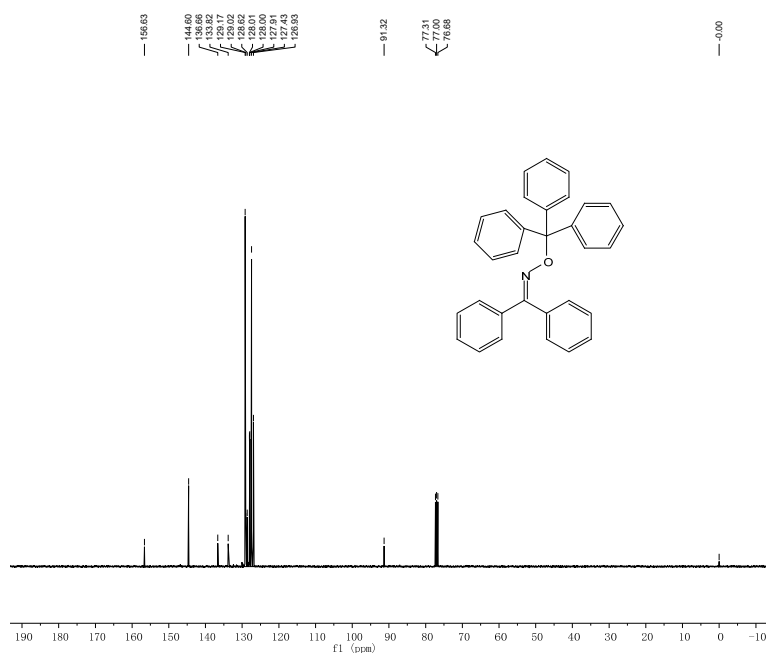
图5 产物C的<sup>13</sup>C NMR谱图

表1 催化剂的添加量及其对应的收率

序号	催化剂的添加量(mol%)	产率(%)
1	0.5	94
2	1	98
3	2	96
4	5	83
5	10	73

## 2.3 反应机理探究

### 2.3.1 催化转化验证实验

实验结果表明,  $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ 代替三苯甲醇构建C—O键, 得到相同的产物。由此推测三苯甲醇可能是通过形成碳正离子与二苯甲酮肟发生亲核取代反应。但是 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ 参与的催化反应产率低于三苯甲醇参与反应时的产率, 这可能与副产物 $\text{HBF}_4$ 的生成有关, 大量 $\text{HBF}_4$ 的存在使反应体系酸性增强, 导致反应受到抑制。

### 2.3.2 紫外检测碳正离子

三苯基甲醇A、二苯甲酮肟B、催化剂HPWA以及产物肟醚C在300–600 nm范围内没有吸收峰。然而, 如图6所示, 当HPWA加入到三苯基甲醇中时, 在404和433 nm处出现新的吸收峰, 是三苯基碳正离子的特征峰<sup>[8]</sup>; 并且, 随着二苯甲酮肟加入量的增加, 404和433 nm处的吸收峰强度明显降低, 说明三苯基碳正离子参与了C—O键的构建, 进一步证明了三苯基甲醇与二苯甲酮肟的反应是碳正离子历程。

## 2.4 注意事项

(1) 进行薄层色谱(TLC)点样操作时, 尽可能使样点小而清晰, 点样完成后应待溶剂挥发完毕, 再放入展缸中进行展开;

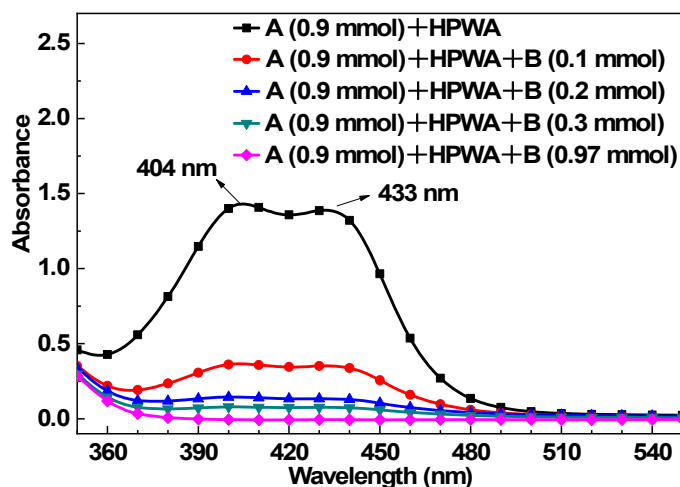


图6 紫外分析光谱图

(2) 在旋转蒸发仪接近结束时, 应先打开通气阀门, 使旋转蒸发仪内外气压一致, 然后关闭旋转开关, 取下茄型瓶;

(3) 在使用手提式紫外灯时, 避免直接照射人体, 以免引起皮肤晒伤。

### 3 自主拓展探究

鼓励并引导学生在实验过程中找到有待进一步解决的问题, 并搜集资料, 设计实验, 完成验证, 提升学生的创新思维 and 实践能力, 如:

- (1) 基于最佳催化剂添加量, 探究底物当量比、吸水剂种类或 $\text{HBF}_4$ 等对产率的影响;
- (2) 产物脲醚的转化反应, 如脲醚氮的烷基化反应;
- (3) 底物酮脲的普适性探究, 如呋喃乙酮脲、丙酮脲、苄酮脲等。

### 4 实验教学安排

本综合实验的实施过程包括预习准备、实验操作、结果分析与总结三个阶段, 具体内容见表2。

表2 实验教学安排

教学阶段	教学内容	时间安排
预习准备	文献调研、撰写预习报告	3 h
实验操作	脲醚合成与纯化: 催化转化制备实验与验证实验同步进行 结构表征: 核磁测试、处理数据、确定结构 光谱检测: 配制溶液、紫外光谱测试	6 h
结果分析与总结	催化转化制备实验: 讨论催化剂用量对产率的影响 催化转化验证实验: 探究影响产率的因素 紫外光谱: 归属光谱信号、探讨信号变化的原因 机理探究: 结合验证实验和紫外检测结果推断反应机理 实验拓展: 引导鼓励学生从实验中发现新问题 完成实验报告, 并进行实验汇报	2 h

### (1) 预习准备阶段。

实验开始前两周,教师发布实验任务,明确实验目的、实验内容,给出脲醚制备的经典文献,要求学生进一步查阅文献资料,了解碳正离子机理的验证方法,熟悉实验内容相关的理论知识,撰写预习报告。

### (2) 实验操作阶段。

本实验按照分组的方式进行,教师要引导学生对实验现象及结果进行解释,有针对性地开展研讨。实验部分包括:① 脲醚制备:可将学生分为六组,前五组学生做三苯甲醇的催化转化实验,第六组学生同步进行验证实验。值得一提的是,此部分所需试剂的用量可根据实际情况进行调整<sup>[9]</sup>。② 结构表征:进行核磁测试,学生分组讨论,确定核磁谱图信号的归属,判断产物结构。③ 光谱检测:学生配制溶液,进行紫外光谱测试。

### (3) 结果分析与总结阶段。

实验完成后,要求学生整理并处理实验数据,对实验结果进行系统分析总结,完成实验报告,并进行实验汇报。

## 5 结语

本实验创新性地绿色催化体系(HPWA为催化剂、DMC为溶剂)应用到三苯甲醇的直接转化中,实现了脲醚类化合物合成的绿色化、安全性和高效性。同时,探究了亲核取代反应碳正离子机理,填补了此机理在有机化学实验教学中的空白。此外,作为有机化学实验三苯甲醇合成的递进实验,此实验兼具基础性与前沿性、设计性与探索性,既可达成科研反哺教学的目标,又可提升学生的科学素养、创新思维和创新能力。

## 参 考 文 献

- [1] 成万民, 都娟, 刘佩雯, 蒋逸云, 江洪. *大学化学*, **2024**, *39* (5), 238.
- [2] Rad, M. S.; Khalafi-Nezhad, A.; Karimitabar, F.; Behrouz, S. *Synthesis* **2010**, No. 10, 1724.
- [3] Sandmeier, T.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2021**, *23* (7), 2643.
- [4] Zhuang, H. F.; Hou, Q.; Han, F.; Lv, H. T.; Miao, C. X. *Green Chem.* **2023**, *25*, 310.
- [5] Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; *et al.* *Green Chem.* **2018**, *20* (22), 5082.
- [6] 吴萍萍, 宋磊, 殷长龙, 李军, 白鹏. *化学教育*, **2022**, *43* (4), 75.
- [7] 雷海波, 许艳玲, 任健, 刘文. *大学化学*, **2022**, *37* (8), 2108072.
- [8] Sadaoka, Y.; Matsuguchi M.; Sakai, Y. *J. Electrochem. Soc.* **1991**, *138*, 614.
- [9] 庄宏凤. 布朗斯特酸催化醇转化构建碳-杂键的研究[硕士学位论文]. 泰安: 山东农业大学, 2022.