

## 稀土金属催化糠醛合成环戊-2-烯酮衍生物的本科实验设计

冯梦霞, 李小洪, 胡建强\*, 黄良斌\*

华南理工大学化学与化工学院, 广州 510640

**摘要:** 介绍了稀土金属催化剂 $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化的生物质平台化合物糠醛和大宗化学品二苯胺, 通过Nazarov人名反应及 $4\pi$ 电环化, 一步高收率构建重要合成中间体环戊-2-烯酮衍生物的本科实验方案。实验设计整体方案包括: 反应合成-抽滤-重结晶分离-样品表征四个环节。反应条件温和、操作简单、重复性良好、安全无毒、耗时短、产率高等特点完全满足本科生实验课程要求。实验中引入绿色化学理念、生物质平台化合物高附加值转化、稀土金属催化等主题, 不仅丰富了本科生课程实验, 而且能更充分地提升学生的化学素养和学习兴趣。

**关键词:** 绿色化学; 稀土金属催化; 三氯化铒; 生物质资源; 糠醛

**中图分类号:** G64; O6

## Design of an Undergraduate Experiment on the Synthesis of Cyclopent-2-enone Derivatives Catalyzed by Rare Earth Metals

Mengxia Feng, Xiaohong Li, Jianqiang Hu\*, Liangbin Huang\*

School of Chemistry and Chemical Engineering, South China Technology of University, Guangzhou 510640, China.

**Abstract:** This paper presents the design of an undergraduate experiment utilizing the rare-earth catalyst  $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  to promote the one-step synthesis of cyclopent-2-enone derivatives. This reaction involves the biomass platform compound furfural and the commodity chemical dibenzylamine, proceeding via a Nazarov reaction and  $4\pi$ -electrocyclization to afford important synthon cyclopentyl-2-enone derivatives in high yield. The experiment consists of four main stages: synthesis, filtration, recrystallization, and characterization. The project is characterized by its mild reaction conditions, non-toxic reagents, straightforward operation, good reproducibility, short reaction time, and high product yield, ideal for undergraduate laboratory courses. Furthermore, the experiment introduces important concepts such as green chemistry, high-value transformation of biomass platform compounds, and the theme of rare-earth metal catalysis. This project not only enriches the undergraduate experiment course, but also enhances the students' interest and accomplishment in chemistry.

**Key Words:** Green chemistry; Rare earth metal catalysis; Erbium(III) chloride; Biomass resources; Furfural

本科生课程实验首先须具有教育性、可操作性和良好的重复性, 其次是安全无毒、耗时短、产率高。在本科生实验课程中引入前沿的化学理念(如绿色化学理念)、引入生物质平台分子的增值转化、稀土金属催化等主题, 不仅可以极大提升本科生的化学素养和学习兴趣, 而且还有利于培养具有家国情怀和具有可持续发展理念的化学科研工作者。

收稿: 2024-05-27; 录用: 2024-08-20; 网络发表: 2024-09-18

\*通讯作者, Emails: jqhusc@scut.edu.cn (胡建强); huanglb@scut.edu.cn (黄良斌)

基金资助: 华南理工大学教学成果奖培育项目(K524188016)

根据Anastas与Warner提出的绿色化学十二条原则<sup>[1]</sup>,绿色化学,即在化学过程中强调环境友好性和原子经济性,避免有害物质的使用和产生。相比于不可再生的石化资源,基于可再生生物质资源的高效增值转化符合可持续发展战略,也具有重要意义。当今生物质高效转化引起了化学家的广泛关注,如糠醛的催化转化<sup>[2]</sup>、木质素C—O键的催化转化<sup>[3]</sup>、基于木质素的平台化合物合成<sup>[4]</sup>;壳聚糖的聚合、功能化<sup>[5,6]</sup>;海藻的燃料生产、产物转化<sup>[7,8]</sup>等。另外,我国是稀土资源大国,稀土金属凭借其丰富的配位特性、强路易斯酸性等理化特性,其在合成催化领域中拥有不可替代的作用和广阔的应用潜力,其既能作为路易斯酸活化亚胺、羰基<sup>[9,10]</sup>,又可促进环氧化物异构成醛<sup>[11]</sup>,催化烯烃氢氨化<sup>[12]</sup>等。

本实验设计以生物质平台化合物糠醛为原料,在绿色溶剂乙醇中,以稀土金属三氯化铒为催化剂,二苄胺作为亲核试剂,历经Stenhouse中间体和纳扎罗夫环化反应转化为4,5-二氨基环戊-2-烯酮的反应,并对其进行实验条件的优化,使之适合于本科生课堂教学。该反应基本符合绿色化学需求:以糠醛为原料、乙醇为溶剂,反应中使用的六水合三氯化铒催化剂能够通过减压蒸馏回收,且能保持原有的催化活性。而糠醛与铒又可成为课程中教师介绍生物平台分子增值转化和稀土金属催化的切入点。另外,该反应涉及的Stenhouse盐、1,6-加成、烯胺和亚胺离子的纳扎罗夫环化的 $4\pi$ 电环化等机理<sup>[13]</sup>,能够进一步拓展和加深本科生所学的有机理论知识。其中,Nazarov环化反应(纳扎罗夫环化反应)为该反应中着重关注的一步,它是二烯基酮类化合物在质子酸(如硫酸、磷酸)或路易斯酸(如氯化铝、三氟甲磺酸铈)作用下重排为环戊烯酮衍生物的一类有机化学反应。反应首先由苏联化学家伊凡·尼古拉耶维奇·纳扎罗夫报道,其中心步骤是一个五原子 $4n$ 体系在加热情况下的电环化顺旋关环反应。

## 1 实验原理

### 1.1 化学反应式

反应以糠醛(1当量)和二苄胺(1-3当量)为反应底物,六水合三氯化铒(5 mol%, 摩尔百分比)为催化剂,在绿色溶剂乙醇中60 °C反应30 min,得到重排目标产物70%-80%分离收率(图1)。

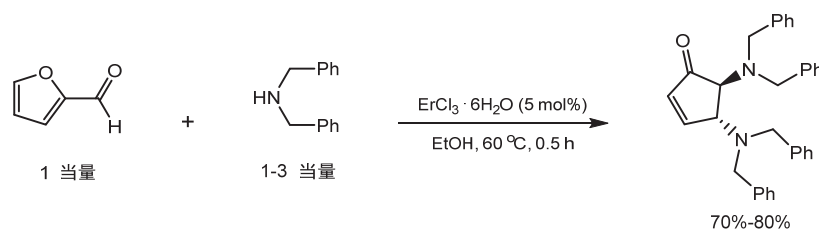


图1 化学反应式

### 1.2 反应机理

第一步:  $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的活化下,糠醛的羰基易受到亲核试剂二苄胺的进攻进而形成醇胺中间体(图2)。

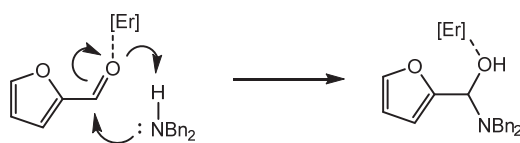


图2 醇胺中间体的形成

第二步：醇胺中间体的羟基受路易斯酸的活化离去，形成共振中间体(图3)。

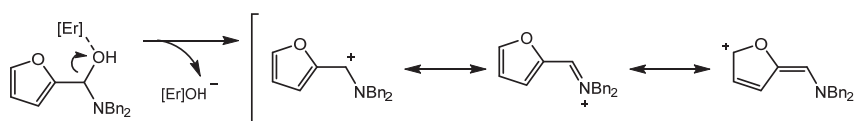


图3 醇胺中间体羟基的离去及其共振式

第三步：共振中间体再次受到亲核试剂二苄胺的进攻，形成烯胺中间体(图4)。

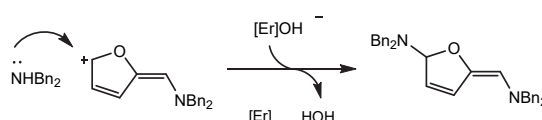


图4 二级胺的再次进攻

第四步：在路易斯酸 $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的活化下，电子在共轭体系中向氧原子转移，发生开环反应，形成Stenhouse盐中间体(图5)。

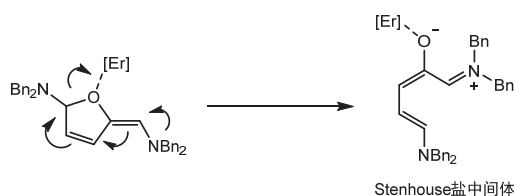


图5 Stenhouse中间体形成

第五步：Stenhouse盐中间体发生类纳扎罗夫环化反应，A电环化生成立体选择性单一的反式产物(图6)。

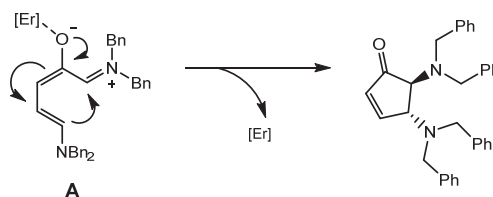


图6 Stenhouse中间体的电环化

## 2 试剂与仪器

### 2.1 试剂

六水氯化铒(上海安耐吉化学, 99%)、糠醛(damas-beta(上海泰坦科技股份有限公司), 99%)、二苄胺(上海安耐吉化学, 99%)、乙醇(广东光华科技, 99.7%)、乙酸乙酯(广东光华科技, 99.5%)、氘代氯仿(上海安耐吉化学, D-99.8%, TMS-0.03%)、十二烷(上海安耐吉化学, 98%), 去离子水。

### 2.2 仪器

100 mL圆底烧瓶、加热磁力搅拌器、磁力搅拌子、温度计、电子天平、药匙、滴管、玻璃棒、小试管、10 mL量筒、大烧杯、水浴锅、冰块、各类支持设备、抽滤设备(真空泵、抽滤瓶、布氏漏斗、滤纸)、薄层色谱分析设备(毛细管、薄层色谱板、展开剂、展开缸、紫外灯)、核磁共振仪(德国Bruker DRX-400 spectrometer型傅里叶核磁共振仪)。

### 3 实验

#### 3.1 实验步骤

向含磁力搅拌子的圆底烧瓶中依次加入六水氯化铷(0.25 g, 5 mol%)、乙醇(15 mL)、二苄胺(10 mL, 2当量)、糠醛(2.2 mL, 26 mmol)盖上瓶盖, 将圆底烧瓶置于60 °C水浴锅中加热搅拌30 min。取下圆底烧瓶, 冷却至室温, 然后向圆底烧瓶中加入25 mL蒸馏水。用布氏漏斗减压抽滤。将所得混合物重新溶解在100 mL乙醇中加热至近沸回流。待固体基本溶解后, 趁热抽滤, 将液体倒入小烧杯中重结晶。冷却至室温重结晶完成后, 减压抽滤得亮黄色固体, 将固体转移至90 °C的烘箱干燥, 收集固体, 称量并计算产量。

取少量干燥样品溶解于适量的乙酸乙酯, 进行薄层色谱分析(展开剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=4:1$ ), 判断样品纯度。取10–30 mg干燥样品溶解于氘代氯仿中, 进行核磁表征。

#### 3.2 条件优化

标准条件: 依次加入六水氯化铷(0.05 g, 5 mol%)、乙醇(1.5 mL)、二苄胺(1 mL, 2当量)、糠醛(0.22 mL, 2.6 mmol), 反应温度为60 °C, 反应30 min。

分别以不同的投料顺序、反应温度、投料比、催化剂用量和溶剂用量进行实验。在反应前, 向每个反应中加入0.23 mL (0.17 g)的十二烷作为内标, 并在反应了5、10、20、30、45、60 min时取样进行气相色谱仪分析, 筛选最佳反应条件。

#### 3.3 探索投料顺序对反应的影响

六组探索实验的投料顺序分别按照表1进行, 其余操作按3.1的步骤进行操作, 筛选出的投料顺序用于接下来的探索。

表1 需要探索的投料顺序\*

顺序1	顺序2	顺序3	顺序4	顺序5	顺序6
六水氯化铷	二苄胺	二苄胺	六水氯化铷	糠醛	糠醛
乙醇	乙醇	乙醇	乙醇	乙醇	乙醇
二苄胺	六水氯化铷	糠醛	糠醛	糠醛	二苄胺
糠醛	糠醛	六水氯化铷	二苄胺	二苄胺	六水氯化铷

\*从上至下依次投料

#### 3.4 探索反应温度对反应的影响

反应温度分别控制在0、25 °C、60 °C、80 °C。反应的其余操作按3.1的步骤进行操作, 筛选出的最佳温度用于接下来的探索。

#### 3.5 探索投料比对反应的影响

糠醛和二苄胺的物质的量之比分别为1:1、2:3、1:2、1:3。反应的其余操作按3.1的步骤进行操作, 筛选出的最佳投料比用于接下来的探索。

## 4 结果与讨论

#### 4.1 重结晶

粗产物由于吸附了少量糠醛中的色素而显示出棕褐色。棕色固体经过乙醇重结晶、洗涤、干燥后能够得到如图7所示亮黄色颗粒状的晶体。

#### 4.2 薄层色谱示意图

将反应的样品、糠醛、二苄胺分别溶解于乙酸乙酯中, 随之将其用毛细管点样于薄层层析板上(图8)。在玻璃展缸中使用 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 为展开剂, 观测到目标产物的 $R_f=0.6$ , 糠醛的 $R_f=0.4$ , 二苄胺的 $R_f=0.3$ 。

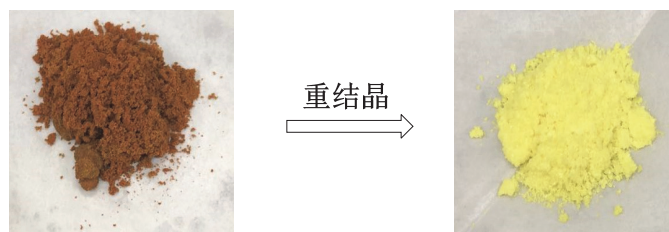


图7 重结晶

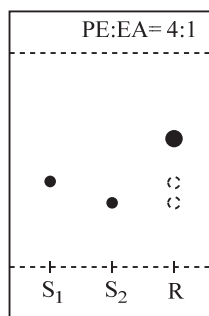


图8 TLC点板示意图

S<sub>1</sub>为糠醛，S<sub>2</sub>为二苯胺，R为反应体系

### 4.3 反式-4,5-双二苯胺环戊-2-烯酮的核磁氢谱图

通过核磁检测，除了有少量的水峰外，产物通过重结晶分离得到了纯净的目标产物，产物的核磁氢谱数据如图9所示：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.57–7.52 (m, 1H), 7.32–7.20 (m, 20H), 6.21–6.13 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.82 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 3.62–3.50 (m, 3H), 3.37 (s, 4H)。

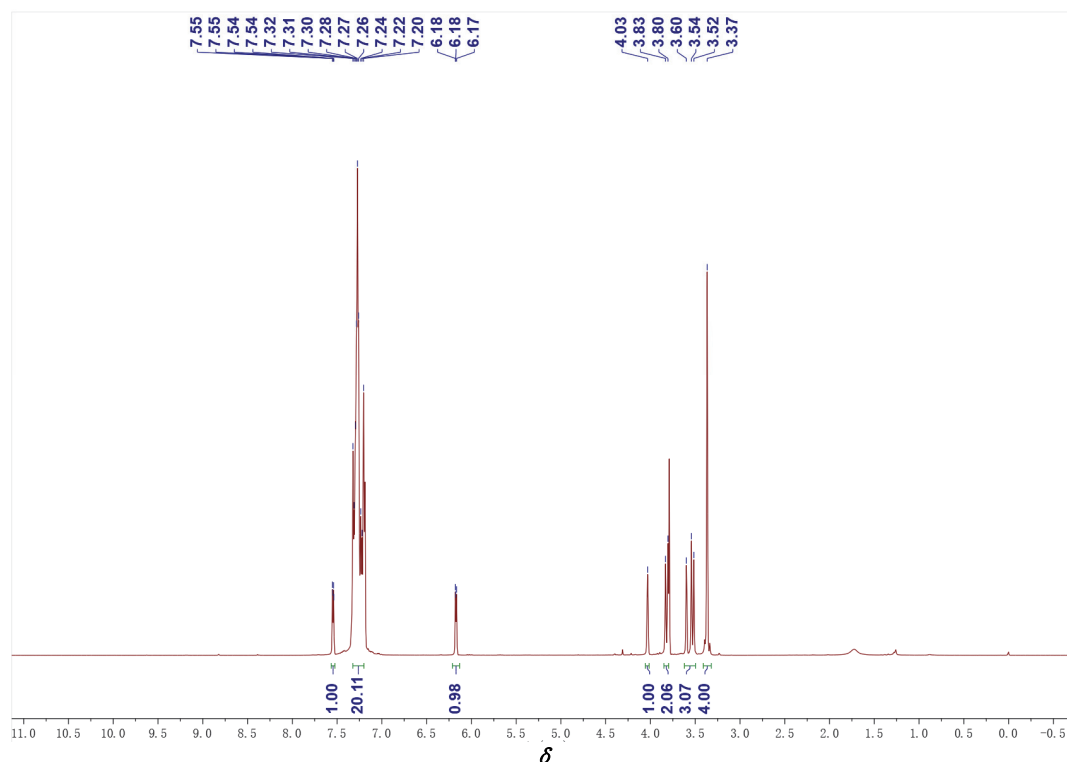


图9 反式-4,5-双二苯胺环戊-2-烯酮的核磁氢谱图

## 4.4 反应条件优化结果

### 4.4.1 投料顺序对反应的影响

六组投料顺序探索实验的结构随时间变化数据总结见表2。实验数据表明,投料顺序为六水氯化钬、乙醇、二苄胺、糠醛时,反应时间为30–45 min时,目标产物的气相色谱(GC)收率明显高于其他情况。我们分析推测投料顺序不同、反应时间过长,会使目标产物转化为热力学更稳定的2,4-双二苄胺环戊-2-烯酮<sup>[14]</sup>,会使产率偏低。因此,在后续的实验均采用最优投料顺序进行实验。

表2 投料顺序对反应的影响(数值为产物基于正十二烷的GC收率)

序列	收率					
	时间5 min	时间10 min	时间20 min	时间30 min	时间45 min	时间60 min
顺序1	53%	62%	83%	87%	89%	80%
顺序2	47%	39%	50%	46%	50%	54%
顺序3	50%	65%	67%	70%	68%	69%
顺序4	22%	41%	69%	67%	70%	79%
顺序5	60%	74%	70%	70%	70%	72%
顺序6	16%	62%	61%	75%	76%	79%

### 4.4.2 反应温度对反应的影响

反应温度对实验影响的数据总结见表3。实验数据表明,反应温度控制在60 °C,反应时间为30–45 min时,目标产物的GC收率明显高于其他情况。我们分析推测,反应温度过低,反应转化慢,造成较低产率;反应温度高,会使目标产物转化为热力学更稳定的2,4-双二苄胺环戊-2-烯酮<sup>[14]</sup>,同样会使产率偏低。因此,在后续的实验均采用60 °C。

表3 反应温度对反应的影响(数值为产物基于正十二烷的GC收率)

序列	收率					
	时间5 min	时间10 min	时间20 min	时间30 min	时间45 min	时间60 min
0 °C	9%	1%	9%	12%	14%	18%
25 °C	6%	15%	24%	28%	31%	39%
60 °C	53%	62%	83%	87%	89%	80%
80 °C	48%	63%	66%	72%	65%	67%

### 4.4.3 探索投料比对反应的影响

糠醛/二苄胺的投料比探索实验数据总结见表4。实验数据表明,投料摩尔比为1:2、反应时间为30–45 min时,目标产物的GC收率明显高于其他情况。因此,在后续的实验均采用糠醛/二苄胺摩尔比1:2投料。

表4 投料比对反应的影响(数值为产物基于正十二烷的GC收率)

序列	收率					
	时间5 min	时间10 min	时间20 min	时间30 min	时间45 min	时间60 min
1:1	41%	65%	72%	75%	77%	82%
2:3	46%	63%	66%	76%	77%	80%
1:2	53%	62%	83%	87%	89%	80%
1:3	17%	30%	50%	50%	52%	58%

#### 4.5 优化反应步骤后的结果

在优化后的反应条件下(投料顺序为六水氯化钬→乙醇→二苄胺→糠醛、反应温度为60 °C、投料摩尔比为糠醛:二苄胺 = 1:2、催化剂六水氯化钬的用量为5 mol%、溶剂用量为1.5 mL/2.6 mmol、反应时间30–45 min),可以得到最优产率 > 80%。并且反应在最优条件下重复3人次,均得到大于80%的收率。

### 5 结语

反应原料糠醛(呋喃甲醛)是一类可再生的生物质原料,胺也是一类廉价的大宗化学品,反应产物是一类非常有用的环烯酮类化合物。反应使用的是绿色溶剂乙醇,催化剂稀土金属也是我国比较丰富的一类战略资源,反应后处理无需进行复杂的柱层析法,只需简单重结晶即可得到高纯产物,教学时间也恰到好处。通过该实验可以让本科学生学习一系列的有机化学反应机理,学习和加强重结晶等基本实验操作。同时增强本科生对于生物质资源利用、稀土催化等核心科学方向的兴趣。

### 参 考 文 献

- [1] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998; p. 30.
- [2] Chen, S.; Wojcieszak, R.; Dumeignil, F.; Marceau, E.; Royer, S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11023.
- [3] Chatel, G.; Rogers, R. D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 322.
- [4] Terrell, E.; Dellon, L. D.; Dufour, A.; Bartolomei, E.; Broadbelt, L. J.; Garcia-Perez, M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 526.
- [5] Thakur, V. K.; Thakur, M. K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 2637.
- [6] Macquarrie, D. J.; Hardy, J. J. E. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8499.
- [7] Menetrez, M. Y. *Sci. Technol.* **2012**, *46*, 7073.
- [8] Djandja, O. S.; Wang, Z.; Chen, L.; Qin L.; Wang F.; Xu, Y.; Duan P. *Energy Fuels.* **2020**, *34*, 11723.
- [9] Rajaguru, K.; Suresh, R.; Mariappan, A.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 744.
- [10] Procopio, A.; Costanzo, P.; Curini, M.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Sindona, G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 541.
- [11] Liu, X.; Longwitz, L.; Spiegelberg, B.; Tönjes, J.; Beweries, T.; Werner, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13659.
- [12] Dong, S.; Chen, J.; Qiao, K.; Fang, J.; Yang, Y.; Maron, L.; Liu, B. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3790.
- [13] Esteveao, M. S.; Martins, R. J. V.; Afonso, C. A. M. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94*, 1587.
- [14] Li, S.; Batey, R. A. *Chem. Commun.* **2007**, 3759.