

可见光催化合成 α -芳基环胺

徐文涛*, 马杰民, 钟宇华

南昌大学化学化工学院, 南昌 330031

摘要: 光催化有机合成在近十几年得到了广泛关注, 其具有反应条件温和、效率高、官能团容忍度与选择性好等优点。现有的本科有机合成实验绝大多数均是热反应, 处于研究前沿的自由基光化学则较少涉及, 我们利用商业可得的三级胺作为原料, 通过可见光催化合成高附价值的 α -芳基环胺。整个反应绿色高效, 实验操作简单, 易于学生理解, 方便展开教学实施。同时丰富了光催化反应在基础有机化学课程的内容, 为后续发展有机光化学奠定基础。

关键词: 光催化; 三级环胺; 芳基化; 有机化学实验

中图分类号: G64; O6

Visible-Light Photoredox Synthesis of α -Aryl Cyclic Amines

Wentao Xu*, Jiemin Ma, Yuhua Zhong

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China.

Abstract: Photocatalytic synthesis has garnered significant attention over the past decade due to its mild reaction conditions, high efficiency, and excellent tolerance for functional groups, as well as its selectivity. While most undergraduate organic synthesis experiments focus on thermal reactions, radical photochemistry — an area at the forefront of research — has received less emphasis. The photoredox α -amino C(sp^3)—H arylation reaction has been developed to produce valuable α -arylcycloalkylamines. This reaction is not only green and efficient, but also straightforward, making it accessible and comprehensible for students. Its inclusion in the curriculum enriches the content of photocatalytic reactions in basic organic chemistry courses and lays a solid foundation for further exploration in organic photochemistry.

Key Words: Photoredox catalysis; Tertiary cyclic amines; Arylation; Organic chemistry laboratory

光能是一种可持续再生的重要能源, 植物吸收光能, 通过光合作用实现了糖类等物质的合成, 条件温和, 绿色环保。在现代有机合成中, 科学家们也逐渐将目光转向可见光催化有机合成, 并取得了重要研究成果^[1-4]。总体而言, 在光氧化还原催化过程中, 主要活化过程是激发态光敏剂与底物之间发生单电子转移(SET), 在温和的条件下生成活性的自由基或者自由基离子, 这些活性中间体继而通过加成、偶联等反应途径实现目标分子的官能团化反应, 为高附价值小分子化合物的合成提供了新路径。目前大多数有机合成实验均是传统的热反应, 具有重复性好、反应操作简便等优点, 但未紧密联系有机化学研究前沿——自由基合成化学, 尤其是反应条件简单温和的光化学反应。开展有机光化学合成实验, 既有助于学生理解掌握光化学反应机制, 又能辅助学生将理论与实际相结合, 提高理论水平和合成能力。

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

*通讯作者, Email: wtxu@ncu.edu.cn

基金资助: 南昌大学校级教学改革研究课题(NCUJGLX-2023-149-130); 南昌大学学位与研究生教育教学改革研究项目(NCUYJSJG-2023-069)

胺类化合物,尤其是环胺类化合物在药物分子或活性分子中占有重要地位^[5]。对环胺进行芳基化修饰以构建 α -芳基环胺小分子化合物具有重要意义,化学家们发展了可见光催化实现环胺邻位C(sp^3)-H键(杂)芳基化^[6,7],反应条件温和,不过需要贵金属光催化剂。近些年来,有机光催化取得了瞩目成就^[3],且C-H键广泛存在于有机小分子化合物中,发展可见光介导的碳氢键官能团化也是目前的研究前沿和热点^[8]。于是我们拟以商业可得的2,4,5,6-四(9-咪唑基)-间苯二腈(4CzIPN)作为催化剂,开展光氧化还原催化三级胺的邻位C-H键芳基化反应。整个实验涉及惰气环境操作、薄层色谱、萃取分液、干燥、减压浓缩、柱层析等基本实验操作,能够锻炼学生的综合实验能力。此外,通过对产物的表征,进一步加深学生对书本波谱分析部分内容的理解,做到学以致用。整个实验内容层次清晰、内容丰富、实验条件简单,整个实验设计时长6学时,2名学生为一组,该实验适合有机化学实验教学要求。

1 实验目的

- 1) 掌握光催化反应基本原理,理解自由基交叉偶联的机制。
- 2) 练习惰气环境反应操作,掌握室温条件下的光反应技术。
- 3) 掌握薄层色谱追踪反应和柱层析分离目标产物,培养有机化合物的分离纯化能力。
- 4) 提高学生对绿色有机化学中光反应合成方法的理解,通过具体实践,培养学生对实验的兴趣。

2 实验原理

本实验以N-苄基哌啶和1,4-二氰基苯为原料,在光催化剂4CzIPN和碳酸钠作用下,光照生成多样性的苄基环胺产物。本实验不需要金属催化剂和化学计量的氧化剂,符合绿色化学要求,并且反应高效,副反应少,后处理方便。

本实验中N-苄基哌啶与1,4-二氰基苯在可见光下的反应式如图1所示。

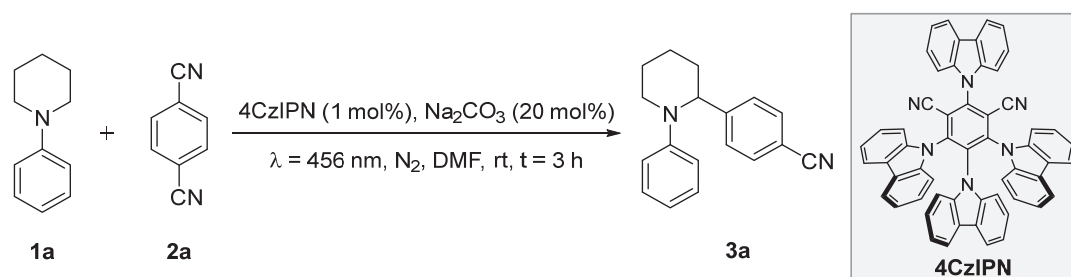


图1 光化学合成 α -芳基环胺

如图2所示,我们提出了一个可能的机理。因为底物1a其氧化电势大约为0.7 V vs. SCE (饱和甘汞电极),激发态的光催化剂4CzIPN则具有较高的还原电势1.35 V vs. SCE,所以激发态的光催化剂4CzIPN经过光循环还原淬灭途径氧化底物1a,并且在碱的作用下形成 α -氨基碳自由基D,底物2a与4CzIPN自由基负离子发生单电子转移,完成光催化循环并生成芳基自由基阴离子A,随即与碳自由基发生自由基交叉偶联反应生成中间体E,再脱去氰基负离子,最后得到最终产物。

3 实验部分

3.1 试剂

本实验所使用试剂如表1所示,均来源于国内各大试剂公司,直接使用。

3.2 仪器

该反应所使用的LED蓝光灯购于Kessil公司,功率为45 W/台,发射最大波长为456 nm。其他的

仪器包括电子分析天平、磁力搅拌器、旋转蒸发仪、层析玻璃柱、Schlenk管，产物结构表征所用的仪器及其信息如表2所示。

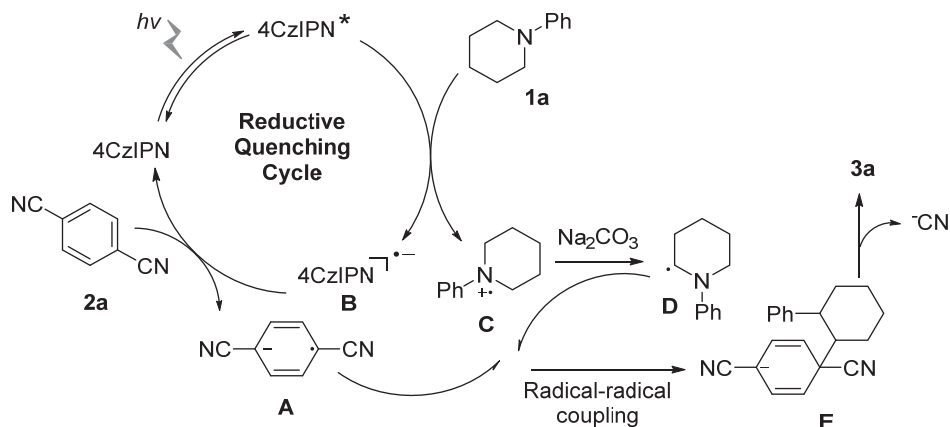


图2 推测的光反应机制

表1 实验试剂

试剂	纯度	制造商
<i>N</i> -苯基哌啶	98%	毕得医药
4CzIPN	97%	毕得医药
碳酸钠	99%	上海泰坦科技股份有限公司
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺(DMF)	99%	国药集团化学试剂有限公司
乙酸乙酯	99%	安徽天地高纯溶剂有限公司
石油醚	精馏级(60–90 °C)	安徽天地高纯溶剂有限公司

表2 仪器信息

名称	型号	制造商
气相色谱-质谱联用仪	ThermoFisher/ISQ7000	赛默飞世尔科技
核磁共振波谱仪	Bruker/AVANCE NEO 400	瑞士布鲁克
紫外分析仪	ZF-1	上海光豪分析仪器有限公司

3.3 实验步骤

3.3.1 反应搭建

首先选一个透明的10 mL Schlenk管，加入磁子，再依次加入称量好的1,4-二氰基苯(12.8 mg, 0.1 mmol)，碳酸钠(2.1 mg, 20 mol%，摩尔百分比)，光催化剂4CzIPN (0.8 mg, 1 mol%)，盖上封口盖，连上双排管。开油泵抽真空5 min后，置换氮气，再进行抽真空换氮气三次循环，然后用2 mL注射器吸取1 mL DMF溶剂，在氮气氛围下打入管中，再用微型进样器抽取*N*-苯基哌啶(24.2 mg, 22 μ L, 0.15 mmol)加入反应管中即可，封闭反应管。按照图3的反应装置，分别启动搅拌器和蓝色LED灯，反应3 h。

3.3.2 后处理与分离纯化

将反应液转移至50 mL分液漏斗中，加入水和乙酸乙酯进行萃取。分离出有机相后，用无水硫酸钠干燥，取少量反应液进行薄层色谱(TLC)分析，随后过滤除去固体干燥剂，取滤液并加入0.3 g的

100–200目的硅胶，使用旋转蒸发仪浓缩以去除有机溶剂。最后，通过柱层析进行纯化，使用石油醚(60–90 °C)-乙酸乙酯溶液($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 50 : 1$)进行洗脱。对收集的洗脱液进行TLC分析，合并含有产物的部分，再次使用旋转蒸发仪浓缩除去有机溶剂，最后置于真空干燥箱，得到最终产物，并通过分析天平称量产物质量以计算产率。

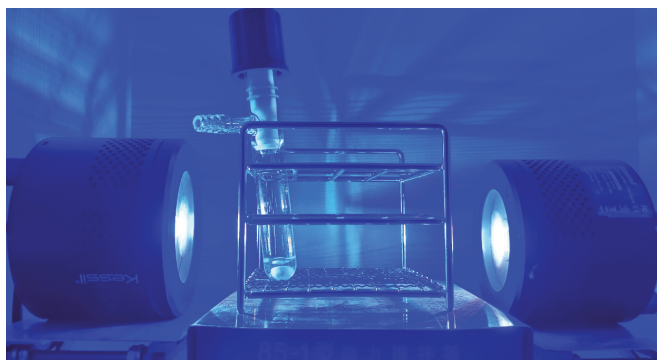


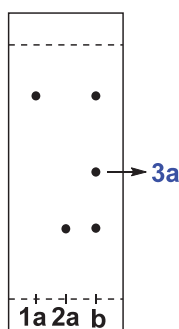
图3 反应装置

4 结果与讨论

4.1 反应过程与TLC分析

反应现象：反应液为黄色，反应前后颜色没有发生明显的变化。最终得到的产物是淡黄色油状液体(接近无色)。

TLC分析：将干燥后的反应液点板TLC分析，绘制分析结果，如图4所示，计算出产物的 R_f 值为0.5，由于反应时间较短，体系中还留存两种反应原料，分别是*N*-苯基哌啶($R_f = 0.8$)和1,4-二氰基苯($R_f = 0.3$)。



b 反应混合液

图4 反应液的TLC分析

4.2 产率统计

通过两次平行实验测试，反应最终分离得到淡黄色油状液体，产物质量平均为18.1 mg，产率为69%。

4.3 产物表征

4.3.1 产物气相色谱与质谱

将分离纯化的产物进行气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析，结果如图5所示，有一个大主峰，保留时间为12.718 min，纯度超过99%，其对应的质谱数据如图6所示，分子离子峰为262.09，与产物的理论值(262.1)相符，表明该峰即为目标产物4-(1-phenylpiperidin-2-yl)benzotrile。

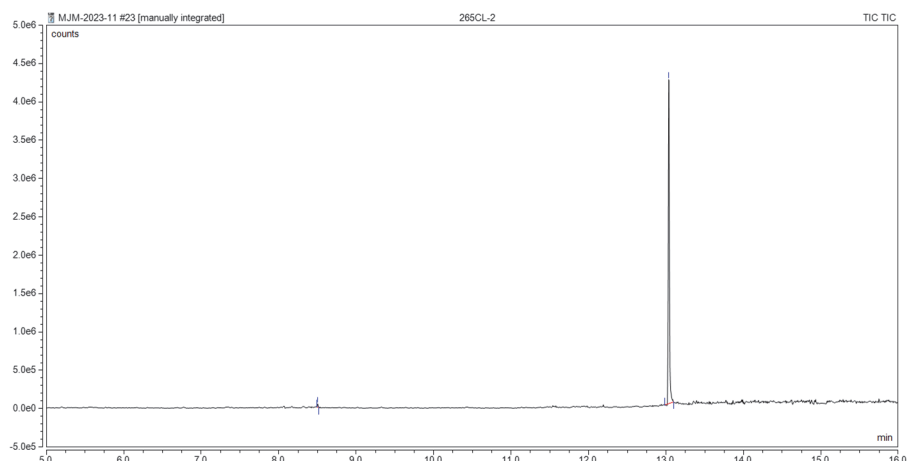


图5 产物气相色谱流出曲线

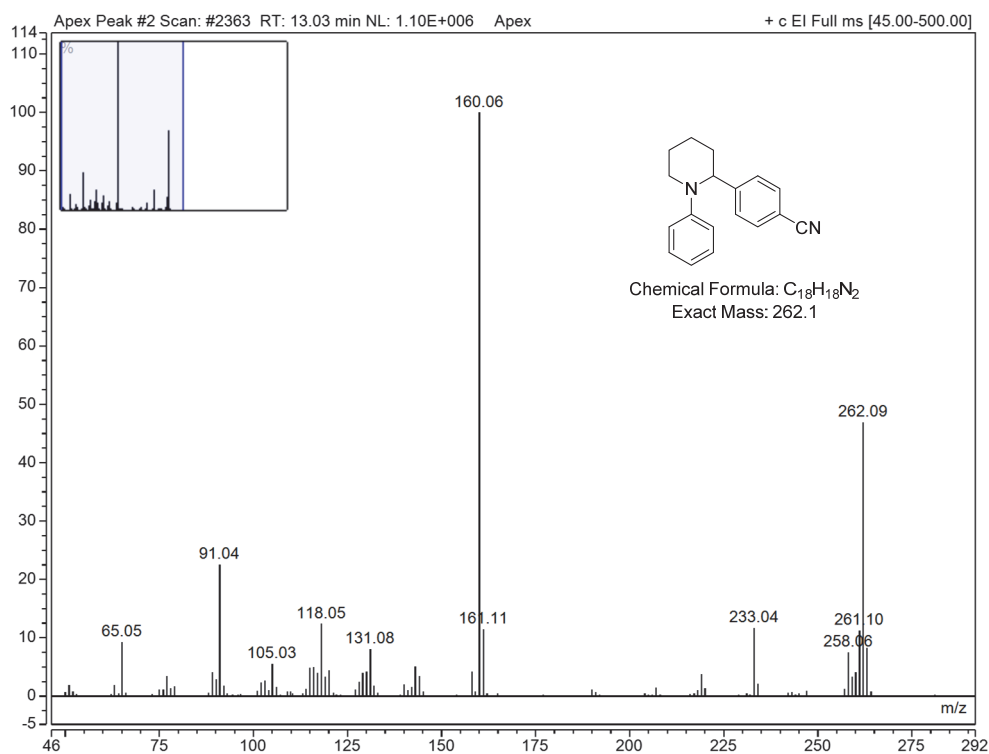


图6 产物的质谱

4.3.2 产物的核磁共振分析

对分离的产物**3a**进行¹H NMR核磁表征, 结果如图7所示, 与已报道的文献一致^[9], 数据分析如下:

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) ~ 7.5 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.4 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.1 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.8 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.4 (dd, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.4 (dt, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.1 (dt, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.0–1.9 (m, 1H), 1.8–1.7 (m, 4H), 1.6 (dq, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1H)。

4.4 光照时间对产率的影响

如表3所示, 对光照时间进行优化, 发现随着时间增长, 产物**3a**产率也随之增加, 当反应到3 h时, 分离产率达到了69%, 当继续增加反应时间, 产率会有提升, 不过提升不明显, 考虑到本科实验的课时安排问题, 我们设计反应时间为3 h。

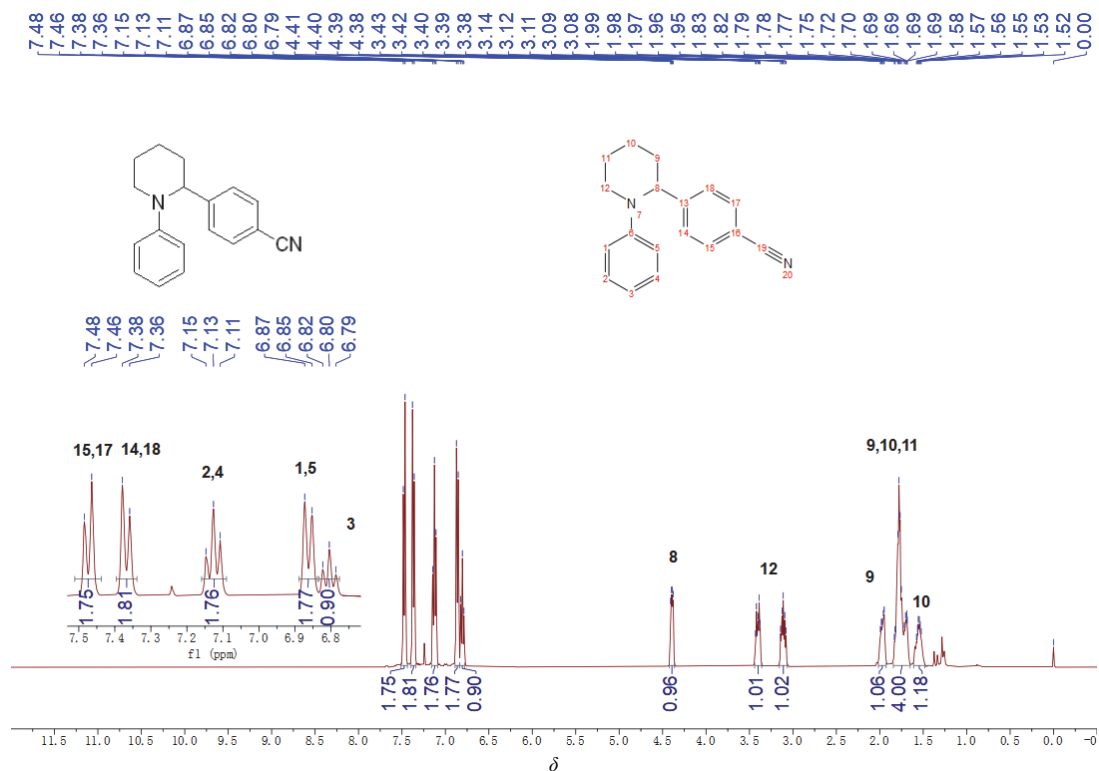

 图7 产物的 ^1H NMR谱图

表3 反应时间对产率的影响

反应时间/h	产率/%
1	7
2	32
3	69
6	74

4.5 光源对反应的影响

在光催化反应中，光源发挥着重要作用，因为不同波长的光对应着不同的激发能量。因此，我们研究了不同波长光源对反应的影响。如表4所示，在反应进行3 h的条件下，我们尝试了365 nm的近紫外光源、标准蓝光灯和白光灯，结果发现高能光源对反应有促进作用，而白光则无法引发反应。

表4 不同光源对反应的影响

光源	产率/%
365 nm LEDs	62
456 nm LEDs	69
白光	Trace

5 实验教学安排

整个实验安排计划6个学时，每组两/三名学生，分为三个阶段。

第一个阶段：教师讲解该反应的背景和反应原理、反应装置，以及实验注意事项，大约0.5 h；

再指导学生搭建光反应, 大约0.5 h, 该阶段总共耗时约1 h。

第二阶段: 在反应的阶段过程中, 复习萃取、干燥、TLC、旋转蒸发浓缩以及柱层析等操作, 该阶段计划3 h。

第三阶段: 后处理阶段, 包括淬灭反应, 萃取、干燥、TLC分析反应、旋转蒸发浓缩, 然后柱层析纯化收集产物, 最后蒸发浓缩, 得到最终产物, 计划时间2 h。

通过这三个阶段, 学生接受系统的理论学习, 以及完成有机合成基本操作的综合训练, 学生的有机合成能力将得到进一步提高, 同时分析问题能力和逻辑思维能力也得到培养。

6 思考题

- 1) 该反应为什么需要在惰气环境下进行?
- 2) 不同波长的光源对反应产率是否会有影响?
- 3) TLC检测时, 为什么产物和两种原料的 R_f 值不一样, 而且荧光显示也不一样?
- 4) 柱层析时, 洗脱剂的极性如何确定?

7 实验特点与教学效果

- 1) 反应物均可以商业购买, 且对空气稳定, 反应条件温和, 实验操作基础, 可行性高;
- 2) 反应有一定的原创性, 机理清晰, 便于学生理解光化学反应机制, 具有代表性。
- 3) 通过开展该实验教学, 使学生清晰理解光催化还原淬灭机制, 由小分子化合物转化为高附加值的 α -芳基环胺。整个反应涉及有机合成的基本操作, 学生会得到综合训练, 最终实现理论水平和实验操作能力的提升。

8 结语

胺类化合物, 尤其是环胺类化合物在药物分子或活性分子中占有重要地位。有机含氮化合物在本科有机化学中独占一章, 具有特殊的重要性, 且自由基化学也是教科书上的经典内容, 结合科学研究前沿——有机光合成化学, 开展可见光催化合成 α -芳基环胺的本科有机合成实验, 既涉及反应机理理论介绍, 又融合了无氧操作、萃取、TLC分析、蒸发浓缩、柱层析等基本操作, 反应设计合理, 可重复性强。该实验的开展使学生将有机自由基光化学与实践相结合, 深入理解光氧化还原催化的理论知识, 也能进一步锻炼并提高学生的动手操作能力, 并激发学生的科研兴趣, 提升科研素养。

参 考 文 献

- [1] Chen, Y.; Lu, L. Q.; Yu, D. G.; Zhu, C. J.; Xiao, W. J. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 24.
- [2] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [3] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- [4] Bogdos, M. K.; Pinard, E.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2035.
- [5] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- [6] McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, *334*, 1114.
- [7] Pan, C.; Chen, D.; Cheng, Y.; Yu, J.-T. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 4451.
- [8] 陈帅, 顾成奕涵, 朱成建, 谢劲. *大学化学*, **2022**, *37* (7), 2110063.
- [9] Li, H.; Yang, Y.; Jing, X.; He, C.; Duan, C. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 8512.