

电化学芳香亲核取代反应实验设计

贾敬佩, 仇友爱*

南开大学化学学院, 天津 300071

摘要: 电化学有机合成是有机化学研究的重要前沿, 但在本科实验教学中尚未得到推广。本实验依据最近的研究成果, 设计了电化学条件下苯甲酸和4-氟苯甲醚的芳香亲核取代反应。实验包括产物制备、柱层析纯化、结构表征与循环伏安曲线测定四部分, 旨在提高学生综合实验能力, 并引导学生了解有机化学前沿成果, 理解绿色化学发展理念。

关键词: 电化学合成; 自由基化学; 芳香亲核取代反应

中图分类号: O62; O6

Experimental Design for the Electrochemical Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction

Jingpei Jia, Youai Qiu *

College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: Electrochemical organic synthesis represents a crucial frontier in organic chemistry research, offering mild conditions and environmental friendliness. However, it has yet to be widely adopted in undergraduate laboratory teaching. This experiment is designed based on recent research findings to facilitate the nucleophilic aromatic substitution reaction of benzoic acid and 4-fluoroanisole under electrochemical conditions. The experiment includes four main components: product preparation, purification via column chromatography, structural characterization, and cyclic voltammetry (CV) analysis. The objective is to enhance students' comprehensive experimental skills, introduce them to advanced organic chemistry topics, and instill an understanding of green chemistry principles.

Key Words: Electrochemical synthesis; Radical chemistry; Nucleophilic aromatic substitution

机电合成作为一种对环境友好的合成技术, 在过去的数十年里迅速发展^[1,2], 被国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)评为2023年度化学领域十大新兴技术之一。相较于传统的热化学反应, 电化学可以对有机反应进行赋能, 可以实现很多热力学不利的有机反应; 通过对外加连续可调可控的电压、电流的控制, 可以选择性地实现氧化还原反应; 以电子代替传统化学氧化还原试剂, 避免了危险或对环境污染试剂的使用; 阴阳极的氧化还原反应空间上是分隔的, 可调的维度也非常多, 这样就给有机反应的反应性和选择性的精准调控带来了更多机会。目前, 尽管已经有一些将研究成果转化为本科实验的探索^[3-8], 但电化学合成反应仍未在本科生有机化学实验教学中推广开来。因此, 我们设

收稿: 2024-04-10; 录用: 2024-05-23; 网络发表: 2024-07-01

*通讯作者, Email: qiuyouai@nankai.edu.cn

基金资助: 国家重点研发计划项目(2022YFA1503200); 国家自然科学基金项目(22371149, 22188101); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(63223015); 南开大学有机新物质创造前沿科学中心(63181206)

想能否依据现有的有机电化学的研究工作，设计一个适合本科生的有机电化学实验，以帮助学生了解现代绿色合成新方法，引导学生深入理解可持续发展战略。

芳香亲核取代反应(S_NAr)是有机化学中最为基础与广泛应用反应类型之一。由于对分子极性的要求， S_NAr 反应往往需要带有拉电子基的缺电子芳环与强亲核性底物才能进行，如何突破这一限制引起了有机化学家们的注意。随着过渡金属催化和光催化、光电催化发展，对未活化氟代富电子芳烃的 S_NAr 反应已经被开发出来^[9-11]。但使用弱亲核性底物，尤其是羧酸进行亲核取代的反应仍有待探索。2020年，Nicewicz教授报道了利用吡啶盐作为光催化剂，在45–50 °C下用羧酸对富电子氟代芳烃进行光催化 S_NAr 反应(图1A)^[12]。然而，这一方法的反应效率相对较低(只有6种产物的产率超过50%)。之后，在2022年，Knowles教授报道了 $K_3Fe(CN)_6$ 催化的富电子氟代芳烃与羧酸盐亲核试剂在80 °C下的 S_NAr 反应(图1A)^[13]，但氟代芳烃上必要的羟基基团限制了底物的范围。此外，这两种方法都需要加入额外的催化剂，并且需要在较高温度下长时间进行。基于本课题组之前的工作，我们设计了阳极氧化活化富电子芳烃的策略，报道了在室温下使用弱亲核试剂羧酸对富电子芳烃进行快速、无催化剂的电化学 S_NAr 反应(图1B)^[14]。鉴于该反应操作简单、条件温和、反应时间短、无需外加催化剂、后处理纯化简单等优点，我们在此基础上设计了“苯甲酸对4-氟苯甲醚的电化学芳香亲核取代反应”这一本科生有机化学实验。

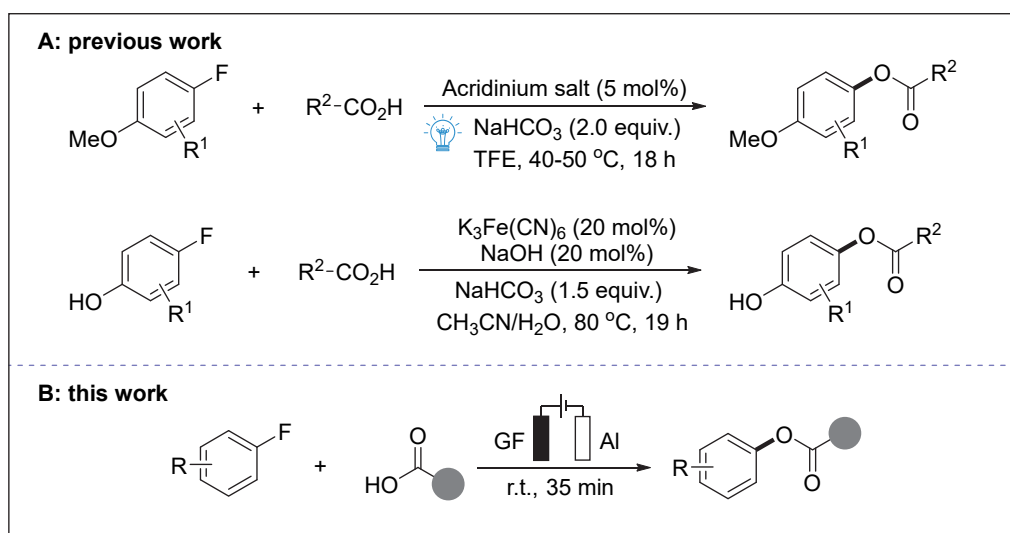


图1 羧酸和富电子氟代芳烃的 S_NAr 反应

1 实验目的

- (1) 了解电化学芳香亲核取代反应的机理；
- (2) 初步学习有机电合成的基本原理和仪器操作；
- (3) 掌握薄层色谱和柱层析等有机实验操作；
- (4) 练习解析核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)和碳谱($^{13}\text{C NMR}$)；
- (5) 学习循环伏安法在电化学机理研究中的应用。

2 实验原理

有机电合成是一种通过外加电压推动反应进行的合成方法。相较于传统的热化学，它以电子作为氧化还原试剂，避免有毒有害试剂的使用；通过调控外加电压、电流，可以控制反应热力学驱动力和反应速率，扩展了传统合成方法的底物范围；利用阴阳极将氧化还原过程在空间上分隔开，可调的维度高，具有较高的选择性。本实验以4-氟苯甲醚与苯甲酸为原料，石墨毡为阳极，铝片为阴

极, 2,2,2-三氟乙醇为溶剂, 恒电压条件下, 在无分隔电解池中进行。反应在室温、无惰性气体保护条件下进行35 min, 即可以88%的收率得到芳香亲核取代的产物**1** (图2)。

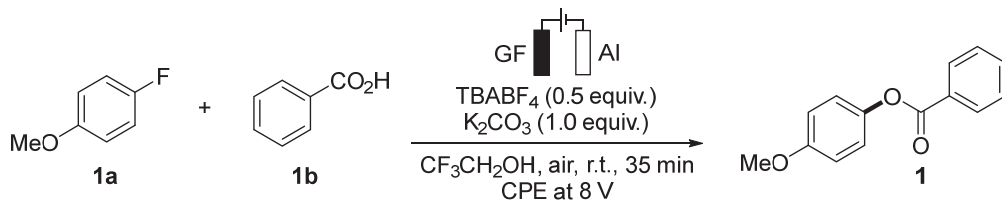


图2 苯甲酸和4-氟苯甲醚的 electrochemical S_NAr 反应

基于此前的机理实验与计算结果, 反应可能的机理如图3所示: 首先, **1a** 在阳极氧化产生阳离子 **Int-I**, 同时 **1b** 与 K₂CO₃ 反应产生阴离子 **Int-II**; 然后, **Int-II** 作为亲核试剂与亲电物种 **Int-I** 反应生成自由基中间体 **Int-III**, 其在阴极处被还原为阴离子 **Int-IV**; 最后, 中间体 **Int-IV** 脱氟芳构化产生目标产物 **1**。

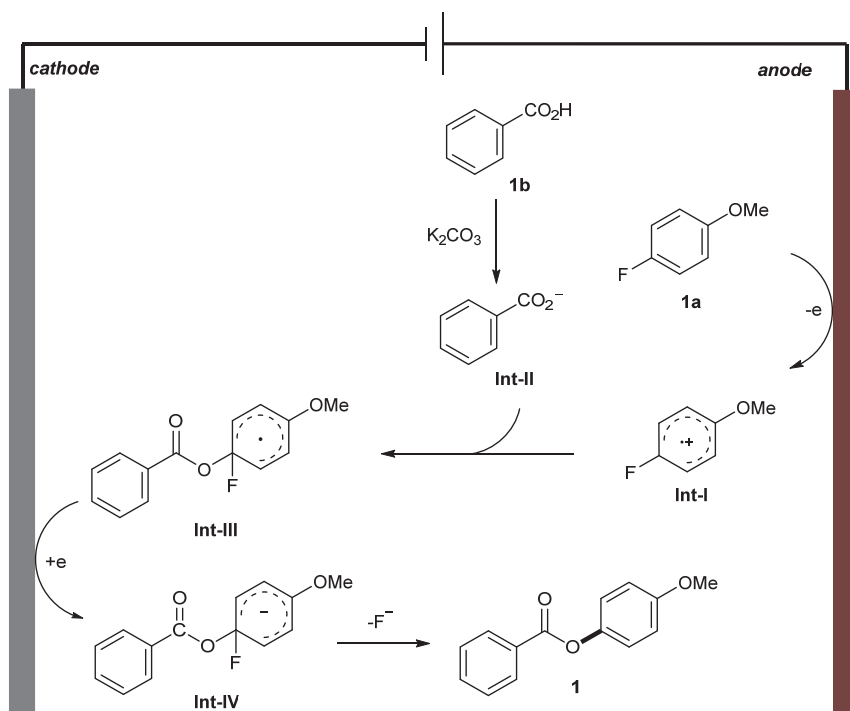


图3 可能的反应机理

3 试剂与仪器

3.1 实验试剂

4-氟苯甲醚、苯甲酸、四丁基四氟硼酸铵、碳酸钾、2,2,2-三氟乙醇、乙腈、氯化钾、无水硫酸钠、氘代氯仿(99.8% D) (以上试剂纯度 > 95%, 购自百灵威科技、天津希恩思生化科技、上海毕得医药科技等公司); 石油醚(60–90 °C)、乙酸乙酯、二氯甲烷(以上溶剂均购自天津渤化化学试剂有限公司); 柱层析硅胶(200–300目, 青岛海洋化工有限公司); 石墨毡电极(1.5 cm × 1.0 cm × 0.3 cm, 北京晶龙特碳科技有限公司), 铝片电极(1.5 cm × 1.0 cm × 0.01 cm, 99.9%, 昆山广嘉源新材料有限公司)。

3.2 仪器与耗材

HSPY-36-03恒电位仪(北京汉晟普源科技)、CHI760E电化学工作站(上海辰华仪器)、400 M核磁共振波谱仪(德国Bruker)、85-1A型磁力搅拌器(天津讯赫科技)、N-1210BV-WB型旋转蒸发仪(日本东京理化器械株式会社)、BSA224S-CW型电子分析天平(德国赛多利斯)、ZF-20D型暗箱式紫外分析仪(巩义市予华仪器)、15 mL反应管、分液漏斗、茄形烧瓶、色谱柱、薄层层析硅胶板、玻璃毛细管、电极夹、磁力搅拌子、反口橡胶塞、5 mL注射器等。

4 实验操作

4.1 制备与监测

取干燥的15 mL反应管, 放入洁净磁力搅拌子。分别称取4-氟苯甲醚(38 mg, 0.30 mmol)、苯甲酸(110 mg, 0.90 mmol)、碳酸钾(41 mg, 0.30 mmol)和四丁基四氟硼酸铵(49 mg, 0.15 mmol), 转移入反应管中。然后用注射器加入溶剂2,2,2-三氟乙醇(5 mL)。将铝片和石墨毡安装到电极夹上, 通过橡胶塞固定在反应瓶上。调节电极夹高度使电极浸入液面以下, 密封瓶口, 置于磁力搅拌器上。将铝片电极与电位仪负极相连, 石墨毡电极与正极相连, 设定电压为8 V, 通电反应(图4)。



图4 反应装置

在室温下反应35 min后, 用玻璃毛细管取少量反应液分别与4-氟苯甲醚和苯甲酸溶液在薄层硅胶板上点样, 并点上混合点。以 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 的展开剂展开, 在254 nm紫外光照射下观察反应进行情况(图5)。

4.2 后处理、纯化与表征

反应完成后, 用乙酸乙酯(3×5 mL)洗涤电极, 与反应液一同转移至分液漏斗中。向体系中加入水(15 mL)洗涤, 分液, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取水相。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 使用旋转蒸发仪除去溶剂。粗产品通过柱层析纯化(洗脱剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$)得到目标产物**1**, 称量并计算产率。产品取样做核磁共振氢谱和碳谱表征结构。

4.3 循环伏安(CV)曲线的测定

向洗净烘干的电解池中称入四丁基四氟硼酸铵(329 mg, 1.00 mmol), 加入10 mL乙腈溶解。将配制好的 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钾水溶液加入到Ag/AgCl参比电极玻璃管中, 使电极被浸没。依次固定玻碳电极(工作电极)、铂电极(对电极)与参比电极至电解池盖上, 连通电化学工作站(图6)。设置仪器参数(初始电压0 V, 最高电压3.5 V, 最低电压0 V, 终止电压0 V, 扫描速度 $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$), 点击开始, 测得空白参照的CV曲线。向体系中加入4-氟苯甲醚**1a** ($13 \text{ mg}, 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 充分溶解后再再次测试, 得到4-氟苯甲醚的CV曲线。接着向电解池中加入碳酸钾($14 \text{ mg}, 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)再次进行CV测试, 得到二者混合溶液的CV曲线。

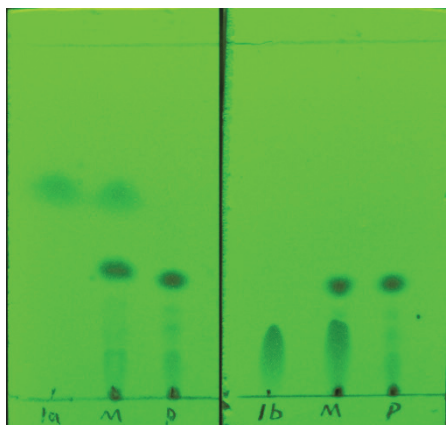


图5 薄层层析色谱监测反应结果

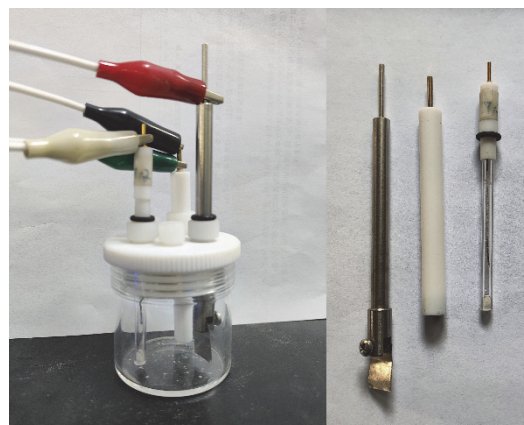


图6 循环伏安曲线测定装置

以同样方法分别测得苯甲酸**1b** (12 mg, $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)和与碳酸钾混合溶液的CV曲线, 以及三者混合溶液的CV曲线, 作图比较。

5 结果与讨论

5.1 核磁共振氢谱与碳谱

^1H NMR谱图分析: 如图7所示。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.22 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H)。其中 δ 3.83处的峰为甲氧基氢的特征峰; δ 7.15、6.96处为甲氧基取代的苯环上氢的特征峰, 由于甲氧基给电子效应使得出峰移向高场, 且邻位受影响更大; δ 8.22、7.64、7.52处为另一苯环上氢的特征位移, 其中 δ 7.52处为三重峰, 受到两个氢的三键耦合, 为取代基间位氢出峰, 而 δ 8.22处的二重峰则为取代基邻位出峰。

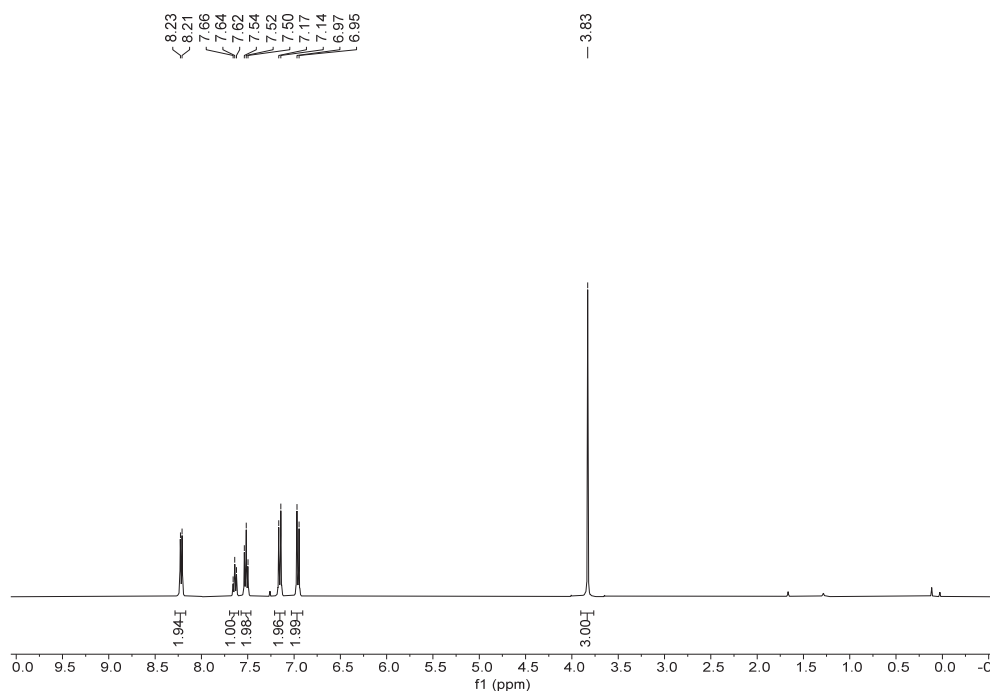


图7 苯甲酸-4-甲氧基苯酯的核磁共振氢谱图

^{13}C NMR谱图分析：如图8所示。 ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.6, 157.4, 144.5, 133.5, 130.2, 129.7, 128.6, 122.5, 114.6, 55.6。其中 δ 55.6处的峰为甲氧基碳的特征峰； δ 165.6处为羰基碳的特征峰；其余为苯环上碳的信号峰。

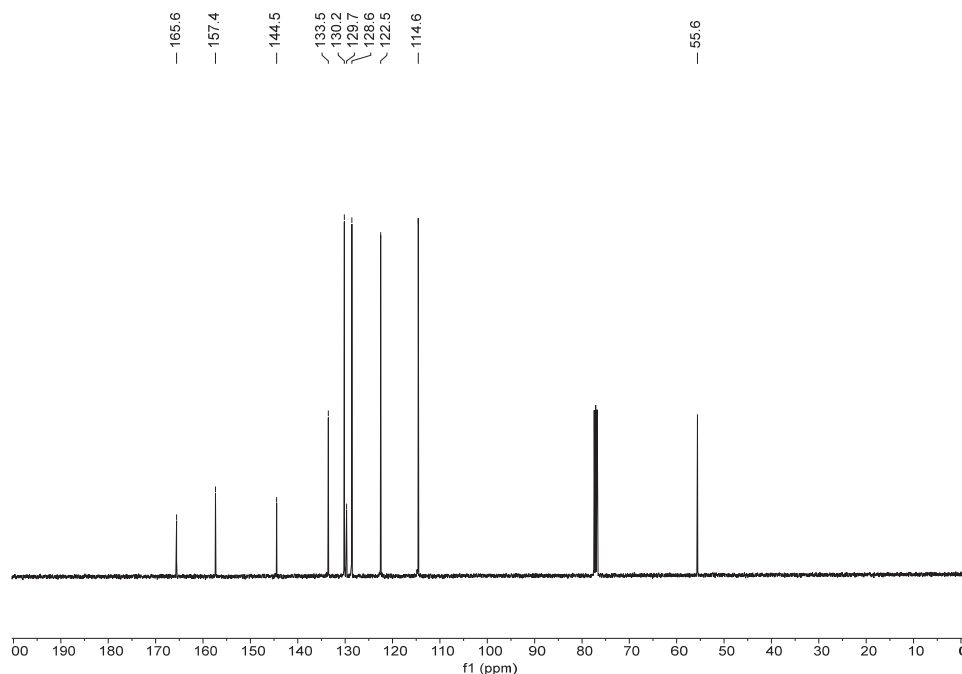


图8 苯甲酸-4-甲氧基苯酯的核磁共振碳谱图

5.2 CV曲线

测得的循环伏安曲线如图9所示。**1a**在2.3 V (vs. Ag/AgCl)处有明显氧化峰信号，而**1b**在0–3.5 V范围内无明显氧化信号，这说明在反应过程中**1a**比**1b**更容易在阳极氧化。向体系中加入 K_2CO_3 或三者混合体系(**1a** + **1b** + K_2CO_3)中催化电流变大，而**1b**中添加 K_2CO_3 后无明显变化，以上结果表明 K_2CO_3 可以促进**1a**的氧化过程。

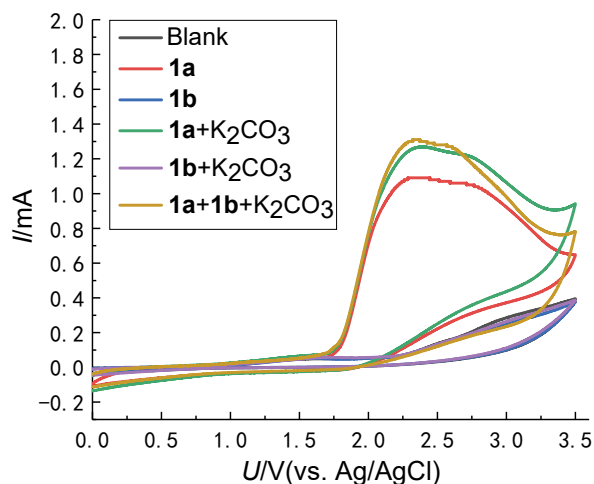


图9 循环伏安曲线

电子版为彩图

5.3 反应优势

本反应扩展了芳香亲核取代反应的范围, 实现了羧酸这一弱亲核性试剂对富电子芳环的亲核取代反应。作为本科生教学实验, 本反应底物价格低廉(反应原料成本小于5元); 反应条件温和, 在室温下空气中即可进行; 反应快速, 35 min即可反应完成; 无需外加过渡金属催化剂, 电极材料使用了廉价易得的石墨毡和铝片, 符合绿色化学的发展要求。

6 教学实施

6.1 学时说明

本实验设计时长为8个学时, 3–4名学生为一组, 分为两阶段进行。

第一阶段包括合成、纯化与表征部分, 时长6个学时。教师讲解实验原理与电化学反应装置, 指导学生完成反应开设、TLC (薄层层析)监测、后处理、柱层析纯化与核磁表征工作, 谱图解析作为思考题由学生课下完成。教师讲解预计25 min, 反应开设用时30 min, 反应用时35 min, 后处理用时40 min, 柱层析纯化用时120 min, ^1H NMR与 ^{13}C NMR检测用时20 min。

第二阶段是CV曲线的测定, 时长2个学时。教师讲解CV的基本原理与仪器操作方法, 指导学生完成测定。教师讲解预计20 min, CV测定用时70 min。

6.2 扩展实验

根据此前的研究, 除4-氟苯甲醚外, 带有其他取代基的氟代芳烃也可在相同条件下反应, 并以较高产率得到目标产物^[14], 图10是其中代表性的部分。具备条件的高校可以同时开设这些反应并测定CV曲线, 引导学生思考不同极性的取代基对底物反应性与氧化电势的影响。

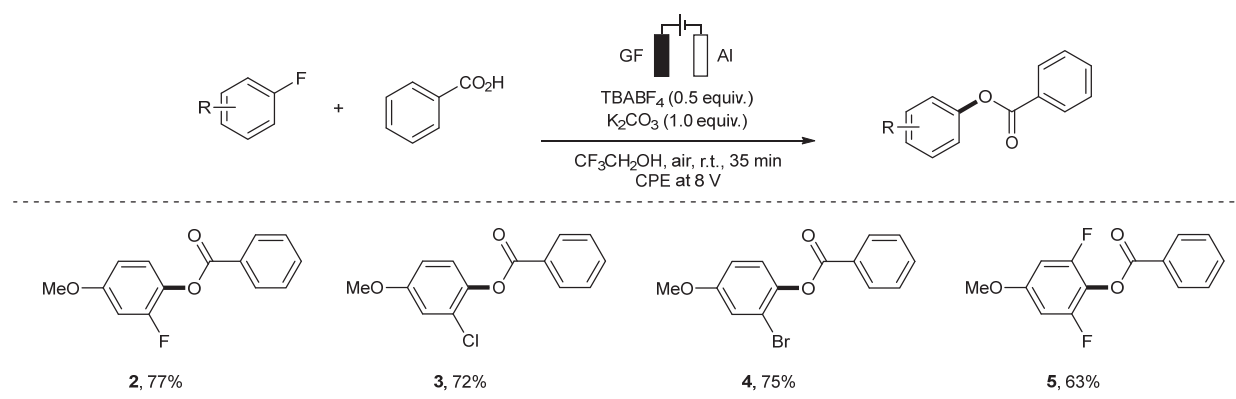


图10 富电子氟代芳烃的底物范围

7 思考题

- (1) 相较传统合成方法, 电化学合成有哪些优势?
- (2) 传统芳香亲核取代反应需要缺电子芳烃与强亲核性底物才能进行, 本实验如何分别克服了这两点? 参考《基础有机化学》教材中的加成-消除机理^[15], 本实验加成过程的亲电与亲核中间体分别是什么? 消除过程的前体中间体又是什么?
- (3) 完成产物的 ^1H NMR谱图中各峰的归属。

8 结语

本实验基于科研前沿成果, 将电化学合成引入到本科生实验教学中, 使学生切身体会绿色化学理念。实验包含制备、纯化、表征、CV测定四个部分, 强化学生萃取、旋蒸等基础实验操作和薄层

色谱、柱层析纯化技术，锻炼学生对核磁共振谱图的解析能力；结合理论知识和实践教学，增进学生对芳香亲核取代反应和自由基化学的理解，提高学生的综合化学素养。

参 考 文 献

- [1] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [2] Malapit, C. A.; Prater, M. B.; Cabrera-Pardo, J. R.; Li, M.; Pham, T. D.; McFadden, T. P.; Blank, S.; Minter, S. D. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 3180.
- [3] 赵梦龙, 苑岱雷, 叶梓, 房芳, 于月娜. *大学化学*, **2022**, *37* (5), 2109108.
- [4] 曹征, 林玲, 吴烟, 胡诗雨, 廖小建, 冯鹏举. *大学化学*, **2022**, *37* (7), 2111049.
- [5] 邹子燕, 孙承博, 刘春燕, 李晓驰, 冯鹏举. *大学化学*, **2023**, *38* (4), 336.
- [6] 郭维斯, 王书文, 李明. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 157.
- [7] 胡新伟, 阮志雄. *大学化学*, **2023**, *38* (9), 263.
- [8] 张林宝, 郭维斯, 王书文, 宋然, 李明. *大学化学*, **2024**, *39* (11), 204.
- [9] Kang, Q.-K.; Lin, Y.; Li, Y.; Xu, L.; Li, K.; Shi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 20391.
- [10] Lu, F.-D.; Chen, J.; Jiang, X.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 12808.
- [11] Huang, H.; Lambert, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 658.
- [12] Pistritto, V. A.; Schutzbach-Horton, M. E.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17187.
- [13] Shin, N. Y.; Tsui, E.; Reinhold, A.; Scholes, G. D.; Bird, M. J.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 21783.
- [14] Shi, A. Z.; Liu, Y. W.; Zhang, R. R.; Zhu, Z. L.; Qiu, Y. A. *eScience* **2024**, 100255.
- [15] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. *基础有机化学(下册)*. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017: 786–791.