

N-酰基磺酰胺的电化学去芳香螺环化创新实验

林彩霞, 刘婷, 施兆江, 晏宏, 叶克印*, 袁耀锋*

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 螺环化合物因其独特的三维结构和生物活性而备受关注, 广泛应用于药物设计和有机合成中。传统螺环化合物的合成需要采用化学计量的氧化剂, 条件苛刻且步骤繁琐。本实验以*N*-酰基磺酰胺为原料, 通过电化学氧化即可合成去芳香化的螺环化合物, 反应绿色高效。实验教学中, 学生将学习电化学合成的基本原理, 掌握电化学合成的操作技巧, 并理解电化学脱芳香螺环化的合成原理。通过引导学生探究实验机理, 理论与实践相结合提高学生的实验技能和科学探究能力, 同时培养学生对绿色化学和可持续合成方法的认识。

关键词: 电化学合成; *N*-酰基磺酰胺; 去芳香螺环化; 实验教学

中图分类号: G64; O6

Innovative Experiment of Electrochemical Dearomative Spirocyclization of *N*-Acyl Sulfonamides

Caixia Lin, Ting Liu, Zhaojiang Shi, Hong Yan, Keyin Ye*, Yaofeng Yuan*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: Spiro compounds are of great interest in drug design and organic synthesis due to their unique three-dimensional structures and biological activities. Traditional methods for synthesizing spiro compounds often involve the use of stoichiometric oxidants, which can be harsh and complicated. In this experiment, dearomative spirocyclization of *N*-acyl sulfonamides is achieved efficiently and in an environmentally friendly manner through electrochemical oxidation. During the experimental course, students will learn the fundamental principles of electrochemical synthesis, acquire operational skills, and gain an understanding of the synthetic mechanisms involved in electrochemical dearomative spirocyclization. By guiding students to explore the experimental mechanisms and integrating theoretical knowledge with practical application, this approach enhances their experimental skills and scientific inquiry abilities while fostering an appreciation for green chemistry and sustainable synthesis methods.

Key Words: Electrochemical synthesis; *N*-Acyl sulfonamides; Dearomative spirocyclization; Experiment teaching

1 引言

螺环化合物是一种两个单环共用一个碳原子的多环化合物, 共用的碳原子称为螺原子。螺环具有独特的物理化学性质, 可作为哌嗪、氰基四氢吡咯等结构的生物电子等排体, 其骨架广泛存在于天然产物和市售药物中^[1]。与二维平面结构的化合物相比, 螺环骨架的引入使得三维结构的有机分子更容易采用最佳构象与靶蛋白结合^[2]。此外, 螺环上手性中心的存在为发现手性药物提供了更多

收稿: 2024-06-25; 录用: 2024-09-19; 网络发表: 2024-11-01

*通讯作者, Emails: kyyc@fzu.edu.cn (叶克印); yaofeng_yuan@fzu.edu.cn (袁耀锋)

基金资助: 教育部 2022 年度基础学科拔尖计划 2.0 研究课题(20222114); 福州大学研究生教育教学改革精品课程建设项目(0480-00489503)

的机遇, 高效制备各种螺环骨架尤为重要^[3]。氧化去芳构化是将芳香族化合物转化为螺环化合物最直接的方法之一, 常用的合成策略包括采用传统化学计量的氧化剂^[4]或新兴的光化学手段^[5]。近年来, 科研工作者发现采用有机电合成方法, 以清洁的电子代替危险和有毒的化学氧化还原试剂, 可用于制备多种螺环化物^[6,7]。与传统化学氧化合成方法相比, 电化学合成具有选择性控制好、反应条件温和、前景广阔的优点。目前, 电化学催化的有机合成实验已开展于许多高校的本科有机化学实验课程中^[8-10], 在本科有机实验中引入电化学合成螺环化合物实验具有重要意义。本实验来源于福州大学叶克印教授课题组的科研成果, 利用电化学合成实现 N -((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺的去芳香螺环化反应^[11]。近年来, 福州大学化学学院有机化学实验教研组基于“C3H3”嘉锡教育理念(“C3H3”——Clear Head, Cleaver Hands, Clean Habit)对有机化学实验课程进行了改革, 通过基础实验更新、科研反哺教学、以赛促改等措施, 将有机化学学科的新理论、新方法和新技术引入实验教学^[12]。学科前沿研究成果引入实验教学, 不仅能激发学生的科研兴趣, 有利于培养学生的实践能力和创新精神, 同时也培养了学生的专业认同感和社会责任感。

2 实验部分

2.1 实验目的

- (1) 初步掌握有机电化学合成的原理及反应装置的搭建;
- (2) 学习 N -酰基磺酰胺的电化学去芳香螺环化的原理;
- (3) 学习有机电化学反应机理探究的研究方法;
- (4) 初步了解流动电化学合成技术。

2.2 实验原理

电化学是一种新型的有机合成策略, 在有机合成领域发挥着重要的作用^[13]。在绿色化学的驱动下, 电化学成为了一种经济高效、可持续发展、环境友好的绿色有机合成方法。有机电合成反应体系一般由外部电源、电极(阳极和阴极)、反应液(包括反应物、溶剂、电解质和反应添加剂等)组成。电极和盛反应液的容器称为电解池, 电解池分为带隔膜的分隔电解池和不带隔膜的电解池。未分隔的电解池操作简单, 在有机电合成研究中比较常用。如图1所示, 在电解池中放入电极片, 电极片用导线与外接电源相连就构成了一个电解装置。电化学合成除了和传统的反应一样要考虑反

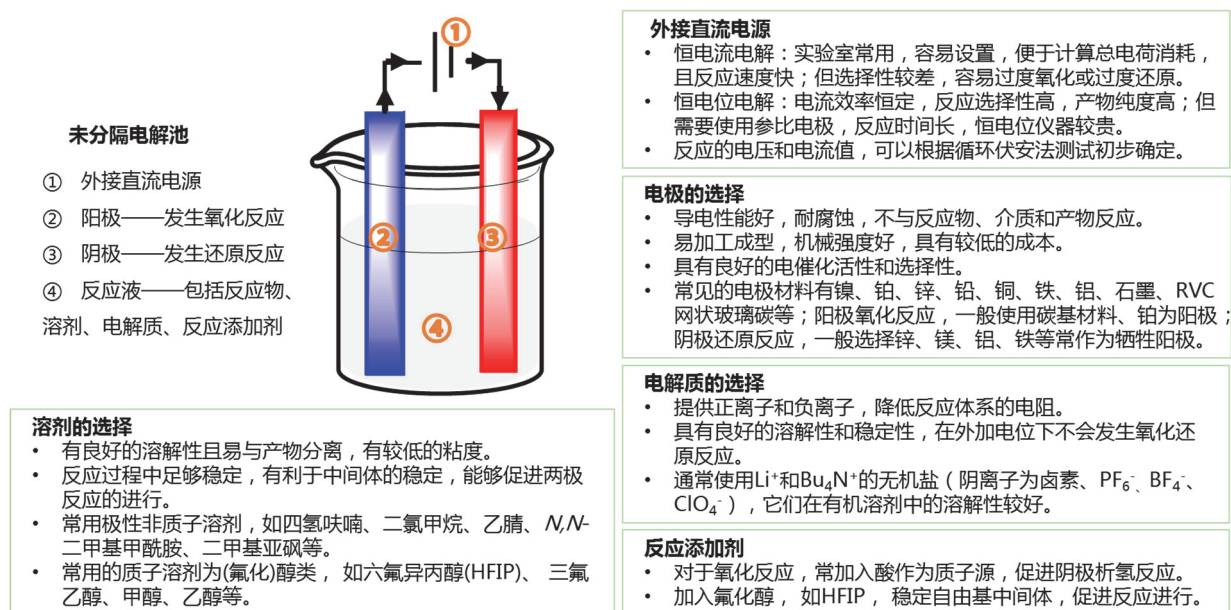


图1 有机电合成——未分隔电解池反应的基本要素

应温度、浓度和溶剂，还要考虑电流密度、电极电势、电极材料和电解质等的影响^[14]。

该实验以*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺为原料，在电化学条件下，室温反应即可得到螺二烯酮，避免了传统氧化脱芳的苛刻条件。此外，得到的螺二烯酮产物经过FeCl₃简单处理即可转化为具有生物活性的苯并噁嗪二氧化物。反应机理如图2所示，首先*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺脱去氢原子形成氮阴离子中间体A；中间体A在阳极氧化形成氮自由基中间体B；中间体B经过螺环化异构，形成碳自由基中间体C；中间体C进一步氧化为碳正离子中间体D；中间体D很容易被MeOH捕获，从而形成中间体E；之后E在酸性条件下，几乎以定量水解得到目标产物2。反应经历了质子耦合电子转移(proton-coupled electron transfer, PCET)的过程，反应物1中供电子的甲氧基促使酰胺的氢原子离去，从而降低了反应的氧化电势，使得反应更容易进行电化学氧化。

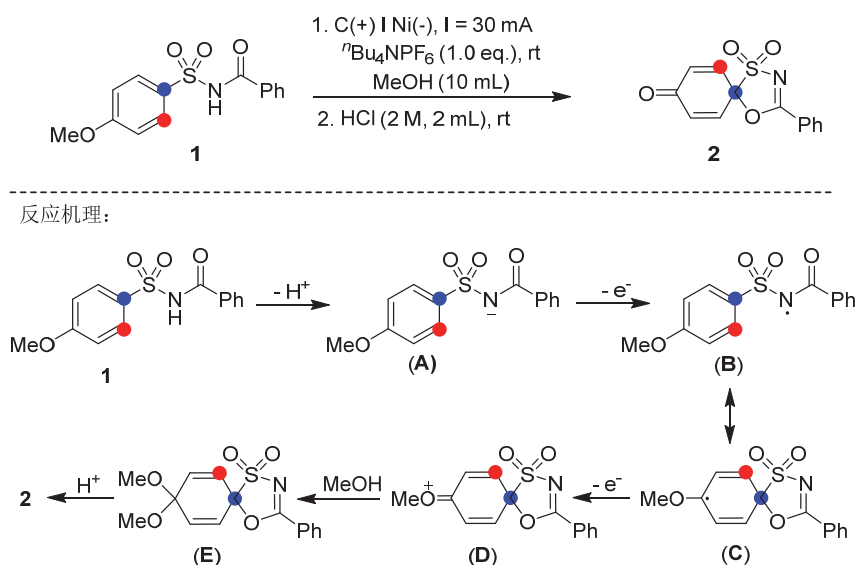


图2 *N*-酰基磺酰胺的电化学去芳香螺环化反应

2.3 实验药品和耗材

该实验使用的药品有*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺、四正丁基六氟磷酸铵、硅胶(300–400目)、石油醚(60–90 °C)和乙酸乙酯(以上试剂为分析纯，购自安耐吉化学、上海国药试剂公司)；碳布(WOS1011, 15 mm × 15 mm × 0.3 mm, 中国台湾碳能)，镍片(99.99%, 15 mm × 15 mm × 0.3 mm, 武汉高仕睿联科技有限公司)；三颈瓶、圆底烧瓶、锥形瓶、注射器、翻口塞等。

2.4 实验仪器

直流稳压电源(DP3005B, 深圳迈斯泰克电子有限公司)、电极夹(PT-1, 武汉高仕睿联科技有限公司)恒温磁力搅拌器(德国IKA)、RV10型旋转蒸发仪(德国IKA)、暗箱式紫外分析仪(ZF20D, 杭州庚雨仪器有限公司)等。

2.5 实验步骤

如图3所示，将阳极碳布(15mm × 15mm × 0.3 mm)和阴极镍片(15mm × 15mm × 0.3 mm)分别用电极夹固定后放入装有磁子的25 mL干燥的三颈瓶中，随后依次加入*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺(0.4 mmol)、四正丁基六氟磷酸铵(0.4 mmol)、10 mL甲醇，通过导线将体系与直流稳压电源相连，电源设置为恒电流模式，反应混合物在室温下以30 mA恒流搅拌。通过薄层色谱(TLC)监测反应进程，电解3 h后，反应完全，关闭电源。向反应瓶中加入2 mL稀盐酸(2.0 mol·L⁻¹)，搅拌0.5 h。反应混合物转移至圆底烧瓶，旋蒸除去大部分溶剂，粗产物通过硅胶进行柱层析分离(*V*_{石油醚} : *V*_{乙酸乙酯} = 5 : 1)，得到产物为白色固体，产率50%。


 图3 *N*-酰基磺酰胺的 electrochemical 去芳香螺环化反应的实验装置

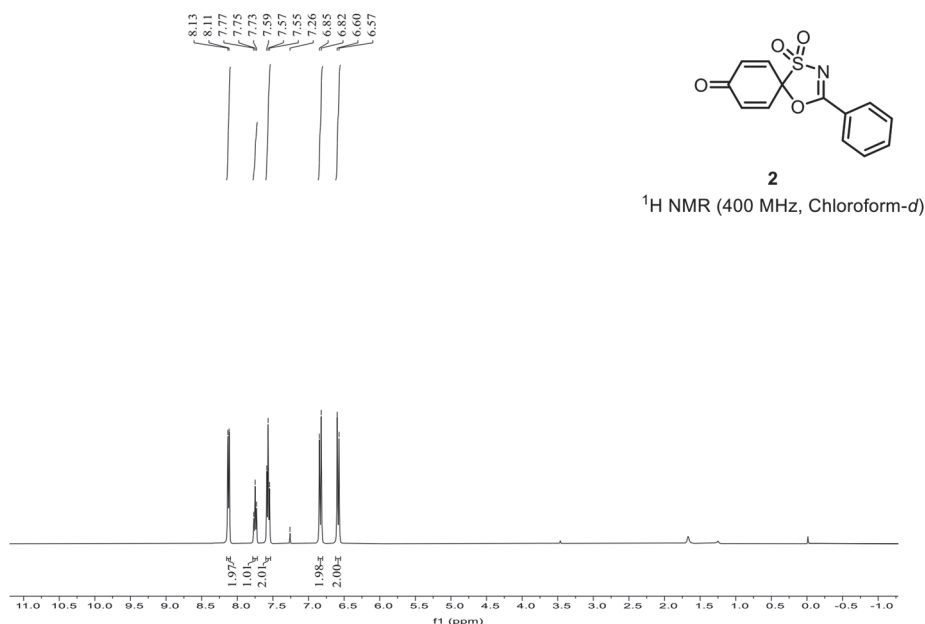
2.6 实验结果表征

产物3-苯基-4-氧代-1-硫-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2,6,9-三烯-8-酮 1,1-二氧化物(**2**)的核磁表征见图4、图5。与反应物相比,螺环产物的氢谱呈现为五组峰,其特征环己二烯酮两个乙烯基的两重峰位于 δ 6.5–7.0的位置。此外,螺环产物的碳谱显示,螺碳原子的特征峰位于 δ 85.5的位置。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 8.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 182.9, 166.4, 136.8, 136.1, 133.5, 130.4, 129.4, 124.1, 85.5。

2.7 实验拓展

(1) 反应机理的验证。

为了帮助学生更好地理解该反应的机理,首先我们通过循环伏安法,使用玻碳工作电极(直径 3 mm)、铂丝辅助电极、和饱和甘汞参比电极,在 $0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ 的扫速条件下,以 $^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ 为电解质,在乙腈中测试了*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺(**1**)的氧化还原电势。如图6所示,反应物**1**的氧化电位位于2.40 V,在溶液中加入等摩尔的 CH_3ONa ,反应物**1**的氧化电流降低,同时在1.60 V出现了一个新的氧化峰。这说明反应物**1**在电化学氧化电子转移的过程中伴随着质子的迁移,即质子耦合电子转


 图4 产物**2**的核磁氢谱(400 MHz, CDCl_3 -*d*)

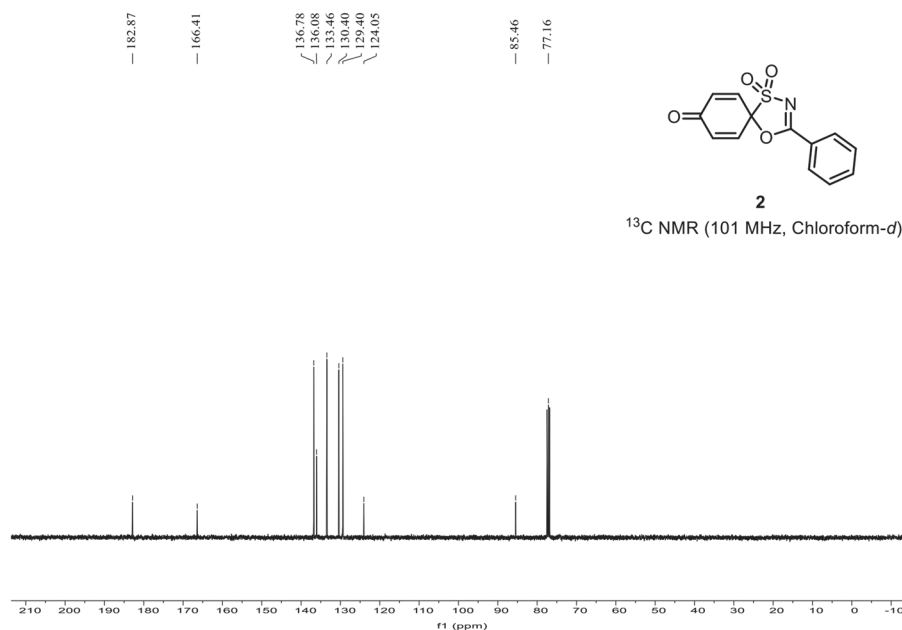
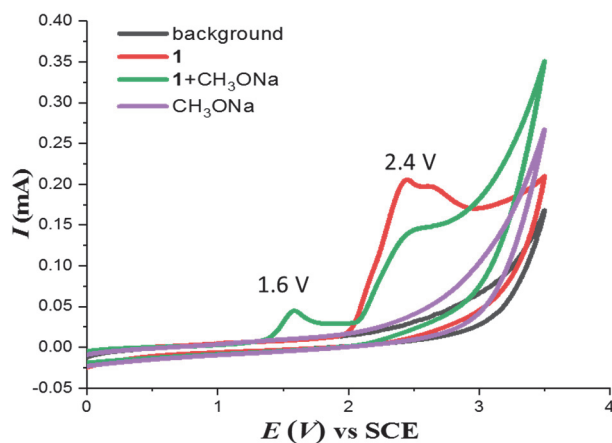
图5 产物2的核磁共振谱(101 MHz, CDCl_3-d)

图6 循环伏安曲线

移(PCET),从而降低了反应的氧化电势。此外,核磁共振结果也可以证实反应过程中氮阴离子中间体的存在。我们通过测试0.1 mmol *N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺(**1**)和0.1 mmol CH_3ONa 的核磁共振谱发现,反应物**1**的N-H基团的氢原子位于 δ 9.4的单峰消失,这说明反应过程中反应物的氢原子能够脱去质子形成氮阴离子中间体**A**(图7)。

(2) 流动电化学合成克级产物。

近年来,化学家们借助连续流动化学合成技术,还可以进一步实现有机化学合成实验摩尔级的放大反应。在实验教学中进一步拓展,利用流动电化学技术合成克级产物,探究有机电化学合成反应的实用性,有利于培养学生学以致用的专业自信,同时也能够激发他们对化学合成领域的兴趣。流动电解池系统一般包含流动电解池、电源和加液泵三个部分,流动电解池采用两电极结构以及嵌入式流动通道,具有电极间距小(几微米到1毫米),电极表面积/体积比大的特点^[15]。如图8所示,我

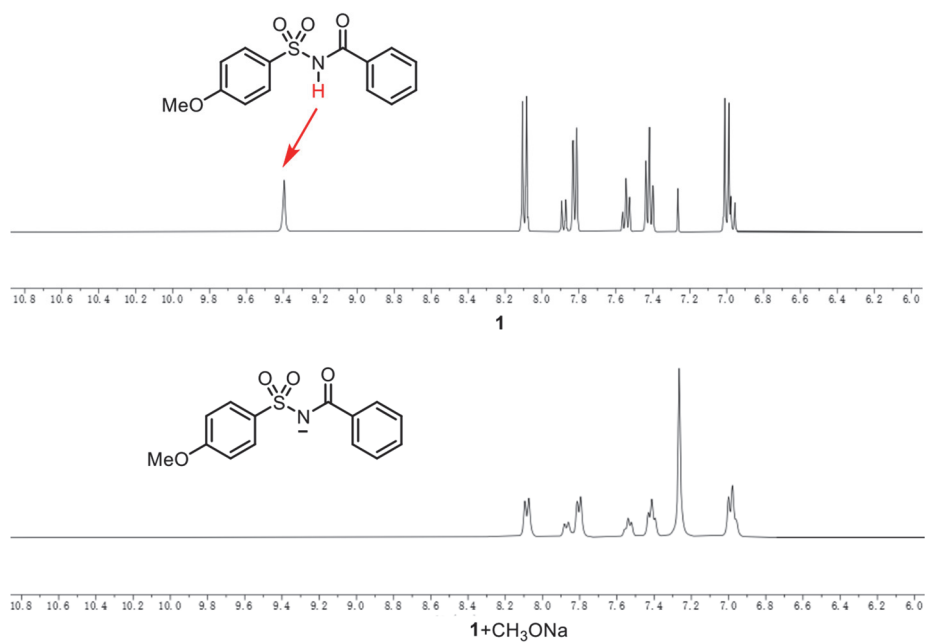


图7 核磁共振证实氮阴离子中间体A的存在(400 MHz, CDCl₃-d)

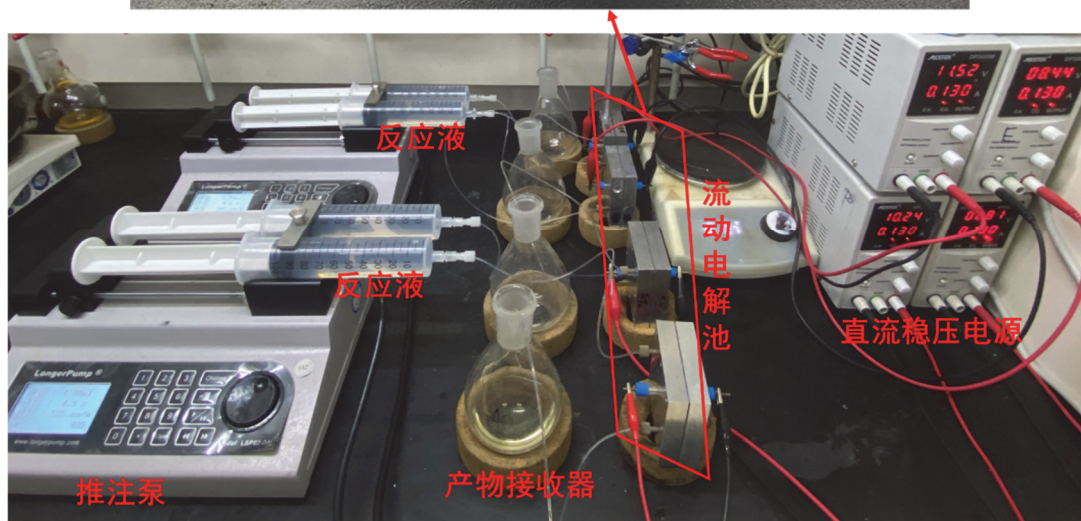
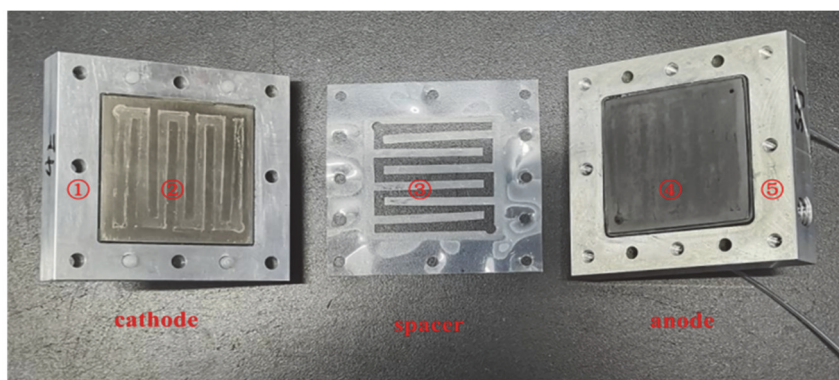


图8 自制流动电化学反应装置

们自制的流动电解池由两个外尺寸75mm × 75mm × 15mm的不锈钢板①和⑤组装而成，每个不锈钢板内有一个尺寸50mm × 50mm × 3.0 mm凹槽。阴极②为49mm × 49mm × 3.0 mm的镍板，阳极④为49mm × 49mm × 3.0 mm的碳板，两个电极板分别镶嵌在两个不锈钢板的凹槽内，电极与不锈钢板之间通过聚四氟乙烯或硅胶薄膜进行绝缘，两电极之间则由250 μm厚度的氟化乙烯丙烯共聚物(FEP)薄膜③隔开。在FEP膜上切割出一个长313 mm、宽3.2 mm的矩形反应通道，通道总容积为250 μL，之后整个装置通过钢螺钉固定在一起。流动电合成操作时，反应液连续流过电解池的反应通道，所需反应条件更温和且反应的时间也更短，能够避免过度氧化从而提高反应效率。此外，反应液的流动提升了传质速率，能够避免使用支持电解质，大大提高了反应的经济性和环保性。另一方面，通过多台电解池并联的方式还可以进一步提高反应效率，实现摩尔级规模的放大实验。我们通过自制的流动电化学反应装置，在不需要任何添加剂和电解质的条件下，在130 mA电流下电解63.4 mmol的*N*-((4-甲氧基苯基)磺酰基)苯甲酰胺，13 h就能生产出10 g的目标产物，产率达61%。这些结果预示着流动电合成策略在药物合成和生物学应用中的潜在价值。

3 实验的开展与实施

该实验面向化学专业本科生开设，以开放性实验的形式，依托有机合成重点实验室平台进行了教学实践。与基础验证型实验不同，该实验没有统一的实验讲义，要求学生自主查阅文献学习有机电化合成的实验原理和实验方法。实验前两周，学生就调研的学习资料进行整理，完成相应的实验预习报告。合成实验按照单人单套进行，实验过程中教师对从实验操作规范、实验结果、科学素养等进行综合评价。完成合成实验后，学生通过核磁数据对样品的纯度和化合物结构进行分析，对比原料和产物的核磁区别。该实验合成及核磁表征部分为8学时，循环伏安实验探索原理部分建议为4学时，流动电化合成成为选做部分，建议安排8学时。学生们认为电化合成实验十分新颖有趣，避免了有毒化学试剂的使用，非常绿色环保。另一方面，通过电化有机合成文献的调研与学习，他们了解到电化合成技术在解决传统化学方法难以攻克的化学反应方面具有独特的优势，大大地拓展了他们的学术视野。

4 结语

本实验通过科研反哺教学，以电化手段合成在医药领域中重要的螺环化合物为例，将有机合成的新理论、新方法和新技术引入实验教学，实现了学科基础与前沿的有效衔接。事实上，学校和学院每年也都会设立专项经费用于支持教师将最新的科研成果转化成本科生化学实验教学内容。科研成果转化的实验项目不仅可以提高学生的学习兴趣，开阔学生的学术视野，也有利于培养学生的科研兴趣和创新意识。绿色合成实验的开展，也引导学生认识绿色化学助力国家加速开发新医药、新农药、新材料以及节能减排等诸多方面的重大意义，培养学生运用所学专业知​​识服务国家发展战略的意识。

参 考 文 献

- [1] Hostetler, G.; Dunn, D.; McKenna, B. A.; Kopec, K.; Chatterjee, S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 149.
- [2] Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.
- [3] Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570.
- [4] Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13262.
- [5] Habert, L.; Cariou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 171.
- [6] Zhang, C.; Bu, F.; Zeng, C.; Wang, D.; Lu, L.; Zhang, H.; Lei, A. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1199.
- [7] Li, N.; Shi, Z.; Wang, W.-Z.; Yuan, Y.; Ye, K.-Y. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202300122.

- [8] 赵梦龙, 苑岱雷, 叶梓, 房芳, 于月娜. 大学化学, **2022**, *37* (5), 2109108.
- [9] 杜津瑶, 臧兴超, 徐宁宁, 刘永军, 郭维斯. 大学化学, **2024**, *39* (6), 312.
- [10] 曹征, 林玲, 吴烟, 胡诗雨, 廖小建, 冯鹏举. 大学化学, **2022**, *37* (7), 2111049.
- [11] Shi, Z.; Li, Y.; Li, N.; Wang, W.-Z.; Lu, H.-K.; Yan, H.; Yuan, Y.; Zhu, J.; Ye, K.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206058.
- [12] 林彩霞, 鄢剑锋, 袁耀锋, 林佳丽, 吴韶华. 高等理科教育, **2022**, No. 5, 32.
- [13] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [14] 王振华, 马聪, 方萍, 徐海超, 梅天胜. 化学学报, **2022**, *80* (8), 1115.
- [15] Li, N.; Shi, Z.; Yuan, Y.; Li, Z.; Ye, K.-Y. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 6586.