

Minisci反应合成1-苄基异喹啉

廖慧娟, 肖玉林, 薛东, 杨明瑜, 董建洋*

陕西师范大学化学化工学院, 西安 710119

摘要: 在酸性和氧化条件下, 烷基自由基对氮杂芳环的加成反应即Minisci反应, 是一种很高效地合成烷基取代的氮杂芳环的方法。我们使用苄基三甲基硅烷做烷基自由基前体, 过硫酸盐做氧化剂, 二甲基亚砜做反应溶剂, 通过Minisci反应高效合成了1-苄基异喹啉。该实验是本校大三本科生的研究型实验, 此实验可训练提高学生的科学研究和实验操作能力, 激发学生的创新意识。

关键词: 苄基三甲基硅烷; 异喹啉; Minisci反应; 教学实验

中图分类号: G64; O6

Synthesis of 1-Benzyl Isoquinoline via the Minisci Reaction

Huijuan Liao, Yulin Xiao, Dong Xue, Mingyu Yang, Jianyang Dong *

School of Chemistry & Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China.

Abstract: The Minisci reaction is an efficient method for synthesizing alkyl-substituted *N*-heteroarenes, involving the addition of alkyl radicals to *N*-heteroarenes under acidic and oxidative conditions. In this study, 1-benzyl isoquinoline was synthesized through the Minisci reaction using benzyl trimethylsilane as the alkyl radical precursor, ammonium persulfate ((NH₄)₂S₂O₈) as the oxidant, and dimethyl sulfoxide (DMSO) as the solvent. This experiment serves as a research-based laboratory exercise for junior undergraduates at our university, aiming to enhance students' scientific research and experimental operation skills, and stimulate innovative thinking.

Key Words: Benzyl trimethylsilane; Isoquinoline; Minisci reaction; Teaching experiment

氮杂芳环广泛存在于药物和天然产物分子中。2015至2020年, 美国FDA(美国食品药品监督管理局, Food and Drug Administration)批准上市的164个有机小分子药物中有88% (144个)含有氮杂环, 86% (142个)含有芳环, 这其中有28个药物分子含有吡啶环, 10个药物分子含有嘧啶环^[1]。喹啉、异喹啉、嘧啶、吡啶等氮杂芳环结构在药物分子中广泛存在^[2]。氮杂芳环的后期官能团化修饰引起了合成化学家和药物化学家的极大兴趣^[3-7]。

1968年Minisci等人发现在酸性条件下二价铁能够催化 α -甲氧基环己基过氧化氢产生烷基自由基, 进而与吡啶发生自由基加成反应得到吡啶烷基化的产物^[8], 这是报道的首例Minisci反应。随后, Minisci等人又于1971年发现在硝酸银催化下, 过硫酸盐做氧化剂, 羧酸能够脱羧产生烷基自由基, 进而对吡啶加成得到吡啶烷基化的产物^[9]。在这篇文章中作者将烷基自由基对氮杂芳环的加成反应命名为Minisci反应(图1)。

收稿: 2024-09-23; 录用: 2024-12-23; 网络发表: 2025-02-19

*通讯作者, Email: jydong@snnu.edu.cn

基金资助: 陕西省重点研发计划项目(2024SF2-GJHX32); 陕西师范大学化学专业有机化学实验教学模式改革实践研究项目(24JBGS27)

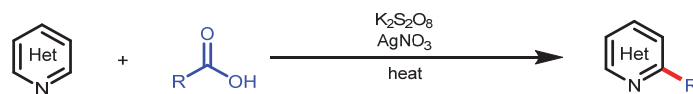


图1 经典的Minisci反应方程式

Friedel-Crafts反应可以向富电子芳环上引入烷基取代基，而Minisci反应正好与Friedel-Crafts反应相互补充，其可以向缺电子氮杂芳环上引入烷基取代基。Friedel-Crafts反应在本科教学实验中涉及较多，然而Minisci反应却极少涉及。令人高兴的是，2024年山东第一医科大学李洪爽等人开发了环丙醇和苯并噻唑Minisci反应的本科生教学实验^[10]。但该反应需要氮气保护，反应时间略长(4 h)。基于此，我们想开发操作简单、且反应时间较短的Minisci反应，以适用于高年级本科生教学实验。2019年，南开大学汪清民、董建洋等人报道了苄基三甲基硅烷的Minisci反应^[11]。该反应不需要外加金属催化剂，在室温条件下就可实现，但反应时间较长(24 h)。该反应中过硫酸盐氧化苄基三甲基硅烷产生苄基自由基是决速步骤，且这一步受温度影响很大，我们设想通过提高反应温度来加速反应，进而缩短反应时间，开发适合本科生教学的综合化学实验。我们发现将反应温度提高至65 °C，使用异喹啉和苄基三甲基硅烷做原料，在1.5 h内能够以50%–90%的收率合成1-苄基异喹啉。该实验操作简单、时间短、重复性强，同时还涉及到萃取和柱色谱等有机化学科研实验中的常规操作，是一个适合面向高年级本科生开展的综合化学实验，可为大四毕业论文实验打下基础。

1 实验目的

- (1) 掌握Minisci反应的基本原理。
- (2) 掌握Minisci反应合成1-苄基异喹啉的实验操作。
- (3) 巩固萃取、薄层色谱、柱色谱、核磁分析等有机化学科研实验操作方法。

2 实验原理

本实验使用苄基三甲基硅烷和异喹啉为反应原料，过硫酸铵做氧化剂，三氟乙酸做添加剂，二甲基亚砜做反应溶剂，在65 °C、空气条件下反应1.5 h。反应方程式如图2所示。

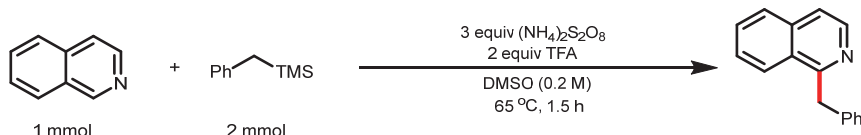


图2 反应方程式

反应机理如图3所示： $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化苄基三甲基硅烷得到苄基自由基A，苄基自由基A对异喹啉加成得到中间体B，中间体B通过氢原子转移或单电子转移的途径被 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化芳构化得到最终1-苄基异喹啉产物。

3 实验试剂与仪器

3.1 试剂

异喹啉(北京伊诺凯，99%)，苄基三甲基硅烷(上海毕得，96%)，过硫酸铵(上海adamas，99%)，三氟乙酸(上海毕得，96%)，二甲基亚砜(安徽泽升，99%)，碳酸氢钠(上海毕得，99%)，无水硫酸钠(广东光华，99%)，200–300目硅胶(青岛海洋化工，96%)，石英砂(上海毕得，99.5%)。

3.2 仪器

电子天平(天津德安特，ES-E210A)，旋转蒸发仪(德国IKA，DZFY-2L)，恒温磁力搅拌器(德国

Heidolph, GL-3250D), 循环水式多用真空泵(上海嘉鹏科技, SHK-IV), 紫外分析仪(郑州科泰, ZF-7), 核磁共振波谱仪(德国Bruker, Bruker Avance 400)。

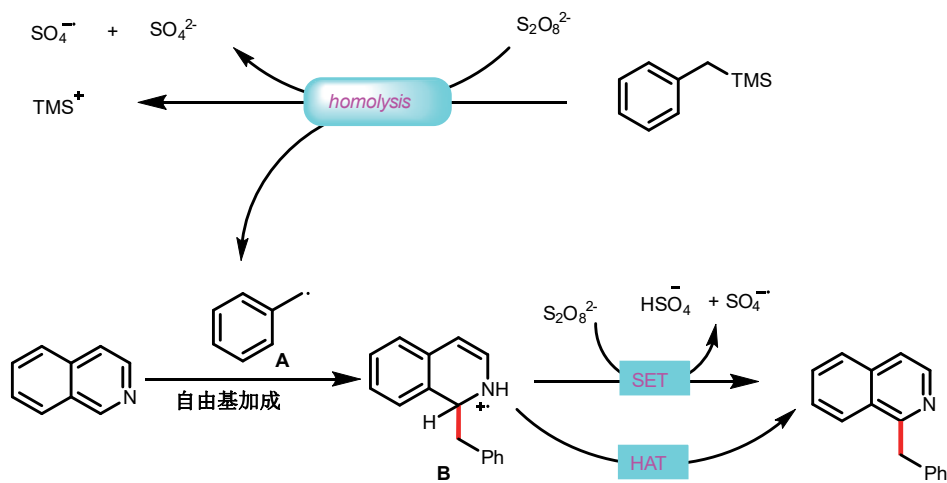


图3 反应机理

4 实验操作

取异喹啉(0.13 g, 1 mmol), 苄基三甲基硅烷(0.33 g, 2 mmol), 过硫酸铵(0.68 g, 3 mmol)和三氟乙酸(0.23 g, 2 mmol)于25 mL圆底烧瓶中, 随后加入二甲基亚砜5 mL, 装上回流冷凝管。反应混合物在65 °C下搅拌(装置如图4所示), 用薄层色谱(TLC, 图5)检测原料异喹啉并跟踪反应进展($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 7 : 1$), 大概1.5 h后, 原料完全消失。将反应液转移至100 mL分液漏斗中, 加入15 mL $NaHCO_3$ 溶液, 随后再加入10 mL乙酸乙酯萃取, 将上层有机相转移至烧杯中。下层水相再次用10 mL乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 用水(15 mL)洗涤两次, 饱和食盐水(15 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得淡黄色油状液体。所得粗品经柱色谱分离($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 7 : 1$), 浓缩后得到产物。取适量产物做 1H NMR谱, 确证产物结构。

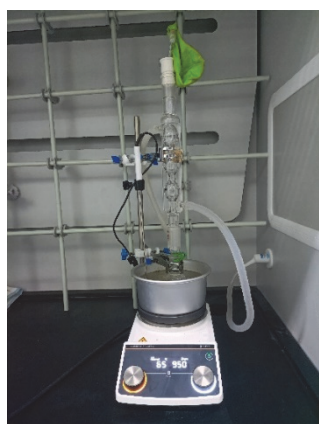


图4 反应装置示意图



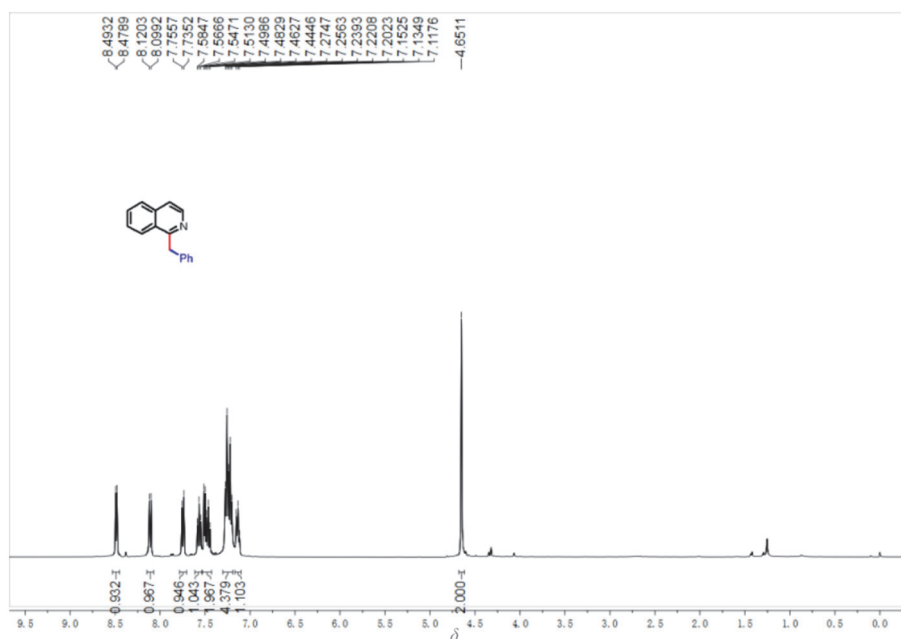
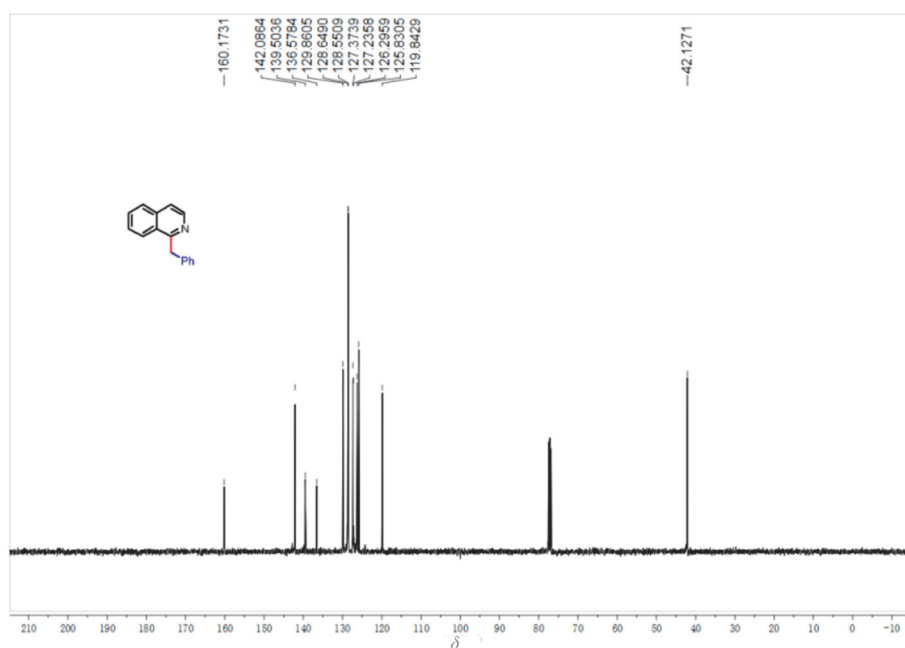
图5 薄层色谱

5 结果与讨论

反应温度对该实验有较大影响, 反应温度不同, 通过TLC板检测反应完全所需要的时间也不同。首先, 在65 °C标准反应温度下, 反应1.5 h即反应完全, 实验总体收率50%–90%之间。提高反应温度

到80 °C, 反应1 h即可结束。降低反应温度到50 °C, 反应完全需要3 h。反应结束后, TLC检测反应显示该实验反应效果很好, 杂质很少, 粗产物易于柱层析分离纯化。由于本科综合实验通常为4–6课时, 推荐采用65 °C反应1.5 h或者80 °C反应1 h作为反应条件。

产物1-苯基异喹啉的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53–7.43 (m, 2H), 7.30–7.19 (m, 4H), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 142.1, 139.5, 136.6, 129.9, 128.6, 128.55, 127.4, 127.2, 126.3, 125.8, 119.8, 42.1。 ^1H NMR谱图如图6所示, ^{13}C NMR谱图如图7所示。

图6 产物的 ^1H NMR谱图图7 产物的 ^{13}C NMR谱图

6 注意事项

- (1) 冷凝管上方一定套一个气球，防止三氟乙酸挥发出去。
- (2) 合并的有机相一定用水洗涤两次，保证将DMSO除去。
- (3) 柱层析过程中，柱子和储液球以及储液球和加压器之间一定用夹子固定。防止加压柱层析过程中储液球或加压器弹出损坏，以及洗脱液溅出。

7 教学实验安排

本实验共需5学时(每学时45分钟)，共分为以下四个阶段：

第一阶段：0.5学时，教师讲解反应的背景、原理、操作步骤和注意事项；

第二阶段：2.5学时，学生2人一组实施实验，安装仪器、投料和反应；

第三阶段：1学时(等待反应过程中)，学生装好柱子，准备好TLC板和干燥的试管，配好洗脱剂；

第四阶段：2学时，学生完成萃取、柱层析和数据处理实验操作。

实验结束后，教师预约核磁，一同学作为代表测产物核磁，下节实验课讲解前同学们讨论、分析核磁数据。

教学中注意事项：

(1) 该实验需要加入的原料较多(4个)，缺少任意一个原料反应均不能进行，在投料过程中，需要对学生进行实时提醒和指导，防止少加原料导致反应失败。

(2) 教师讲解反应原理时要讲解清楚Minisci反应中过硫酸盐和三氟乙酸的作用(过硫酸盐：Minisci反应氧化剂；三氟乙酸：活化异喹啉)，以及过硫酸盐/二甲基亚砷反应体系的优势(二甲基亚砷一方面能够更好地溶解过硫酸盐，另一方面可以帮助过硫酸盐分解产生 SO_4^-)。

(3) 为探究反应温度对反应速度的影响，不同小组可以采用不同的反应温度完成实验内容，推荐设置65–90 °C。

8 课后思考题

- (1) Minisci反应为什么需要加入三氟乙酸？
- (2) 为什么采用过硫酸盐/二甲基亚砷反应体系？请结合本实验加以说明。
- (3) 苄基自由基为什么选择性加成在异喹啉的C1位？

9 结语

Minisci反应作为一类非常重要的有机人名反应，其可以直接在氮杂芳环上引入烷基，在药物合成中应用非常广泛，但在本科教学实验中极少涉及。本实验以异喹啉和苄基三甲基硅烷为原料，在过硫酸盐/二甲基亚砷体系中进行Minisci反应。该实验反应条件温和、时间短、后处理简单同时涉及柱层析、TLC检测等科研实验中的常规操作，是一个适合于高年级本科生的综合实验，能够为学生后续本科毕业设计打下良好的基础。同时将科学研究成果通过改进转化为本科教学实验，能够提升本科生的科学素养和科研兴趣。

致谢：感谢陕西师范大学薛东教授对该课题提供建议；庆祝陕西师范大学建校80周年。

参 考 文 献

- [1] Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* 2021, 64 (5), 2339.
- [2] Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010, 14 (3), 347.
- [3] Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36 (7), 1173.

- [4] Breckl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, R. Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 826.
- [5] Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; Kęnię, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1566.
- [6] Mirizzi, D.; Hilton, S. T.; Jones, K. Advances in Heterocyclic Chemistry. In *Heteroaryl Radicals Review*; Katritzky, A. R. Ed.; Elsevier: Florida, USA, 2010; pp. 101–143.
- [7] Zhang, N.; Samanta, S. R.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (11), 5848.
- [8] Minisci, F.; Galli, R.; Cecere, M.; Malatesta, V.; Caronna, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (54), 5609.
- [9] Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron* **1971**, *27* (15), 3575.
- [10] 鲁缘怡, 赵俊, 李洪爽. 大学化学, **2024**, *39* (11), 225.
- [11] Dong, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6* (16), 2902.