

## 绿色制药背景下的安息香氧化实验教学改革

罗美虹, 王洪玉\*

中国海洋大学医药学院, 山东 青岛 266003

**摘要:** 绿色有机化学合成设计已成为有机合成和制药领域的重点发展方向, 本文基于绿色化学发展理念, 设计了以空气中的氧气作为氧化剂、10-甲基-9-均三甲苯基吡啶高氯酸盐为光敏剂、三乙烯二胺为碱、三氯甲烷为溶剂, 在456 nm波长下反应2 h, 高效实现光催化安息香氧化制备二苯乙二酮, 并将其应用于本科教学实验中, 实现了科教融合。

**关键词:** 绿色有机化学; 光催化; 安息香氧化; 本科教学实验

**中图分类号:** G64; O6

## Teaching Reform of Benzoin Oxidation Experiment in the Context of Green Pharmaceutical Chemistry

Meihong Luo, Hongyu Wang\*

School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, Shandong Province, China.

**Abstract:** Green chemistry has emerged as a pivotal focus in organic synthesis and pharmaceutical development. This paper introduces a photocatalytic benzoin oxidation experiment grounded in green chemistry principles. The experiment utilizes oxygen from the air as the oxidant, 9-mesityl-10-methylacridinium perchlorate as the photocatalyst, triethylenediamine as the base, and chloroform as the solvent, subjected to irradiation by a 456 nm LED for 2 h. By optimizing the experimental conditions, we established the optimal reaction parameters, which were subsequently implemented in undergraduate laboratory courses, thereby integrating scientific research with education.

**Key Words:** Green organic chemistry; Photocatalysis; Benzoin oxidation, Undergraduate teaching experiment

目前, 绿色低碳药物合成技术<sup>[1]</sup>已经成为制药领域重点发展方向, 并在诸多化学药生产中得到应用, 例如青蒿素的光催化合成技术<sup>[2]</sup>、维生素D的光催化合成技术<sup>[3]</sup>、甾体药物废液的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理技术<sup>[4]</sup>等。有机合成化学实验是药学专业和化学专业的必修课程, 是提升学生理论联系实践能力的重要途径。将绿色有机合成技术应用于实验教学改革中, 开展具有前瞻性的课程, 可以提升学生实践能力, 开拓学生视野, 培养满足制药领域所需的科技人才。

目前, 安息香氧化制备二苯乙二酮实验是基础有机合成实验的重要组成部分, 也是提升药学专业学生认识医药中间体生产过程的主要方式之一。实验教材中采用传统的Cu(OAc)<sub>2</sub>和NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>氧化方法<sup>[5]</sup>合成二苯乙二酮, 此方法中使用的NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>是一类易爆危险化学品, 并通过高温加热促进安息香的氧化过程, 极易发生爆炸等危险事故。虽然已有大量的研究工作表明过渡金属如铁、钴、铜、

收稿: 2024-11-19; 录用: 2025-01-23; 网络发表: 2025-03-12

\*通讯作者, Email: why@ouc.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金-面上项目(22377113); 中国海洋大学本科教育教学研究项目(2024JY069)

钛等<sup>[6-9]</sup>能够有效地催化安息香的氧化,但实验过程中产生过量的无机盐氧化剂增加了反应的固废问题,同时存在重金属残留危害,因此不适用于教改实验中,以上问题也导致该类氧化方法难以用于医药中间体的生产。基于绿色低碳药物合成理念,结合最新科技成果,笔者对该实验进行了改革,采用绿色环保的合成方法,直接采用空气中廉价易得、化学性质温和的氧气作为氧化剂,在光催化下实现在空气环境下的安息香氧化,此实验条件温和,操作简单,不仅可以避免实验过程中高温等操作带来的危险事故的发生,同时能够提升学生对于绿色低碳药物合成理念的认识。

本实验主要包括氧化反应的条件探究,产物的熔点测定、产物表征等,涉及内容广泛、新颖,通过引入新的实验技术和方法,打破了传统实验的单调性,激发了学生的好奇心和探索精神,利于培养学生的创新思维,能够使它们更积极地参与到实验教学中,从而提高了实验教学质量。

## 1 实验目的

- (1) 了解光催化机理,深刻理解绿色化学在具体实验中的体现。
- (2) 学习并掌握安息香氧化实验方法,了解探究实验的一般思路。
- (3) 进一步掌握分离纯化、抽滤、熔点测定等基本操作。
- (4) 熟悉大型实验仪器核磁共振仪的原理及使用方法,掌握化合物图谱的解析。

## 2 合成路线

向反应瓶中依次加入光敏剂、碱和安息香,随后向上述体系中加入溶剂,此外,向反应瓶中插入一个空气气球以确保体系中具有足够的氧气完成氧化实验,将其置于 $200 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ 光强度的光反应仪下反应2 h,反应完成后,经过快速柱层析进行分离纯化得到目标化合物二苯乙二酮(洗脱剂比例为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=5:1$ )。具体合成路线见图1。

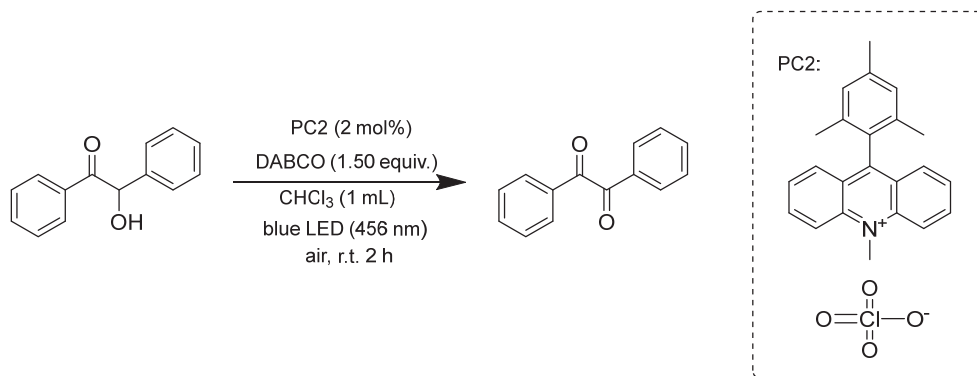


图1 二苯乙二酮的合成路线

## 3 实验试剂与仪器设备

10-甲基-9-均三甲苯基吡啶高氯酸盐(97%, Adamas试剂), 三乙烯二胺(DABCO) (98%, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司), 安息香(化学纯, 国药集团化学试剂有限公司), 氢氧化钾(分析纯, LABGOODS试剂), 氢氧化钠(分析纯, 烟台远东精细化工有限公司), 碳酸钠(分析纯, 天津市北辰方正试剂厂), 碳酸铯(98%, 毕得医药), 三乙胺(分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司), 二氯甲烷(分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司), 1,2-二氯乙烷(分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司), 三氯甲烷(分析纯, 昆山金城试剂有限公司)等, 上述市售试剂均为分析纯, 不经处理可以直接使用。

常规玻璃仪器为圆底烧瓶、抽滤瓶等。AX124ZH电子精密天平(奥豪斯仪器有限公司), 78-1磁力加热搅拌器(常州丹瑞实验仪器设备有限公司), LUYOR-3416LED光化学反应仪(上海路阳仪器有限

公司), SHB-III循环水真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司), N-1300旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司), 熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司)。

#### 4 探究实验设计

目前, 大学有机化学实验中多数是在确定的反应条件下进行化合物之间的转化, 探究性实验较少, 通过开展对反应条件的筛选实验, 考察不同光敏剂、碱和溶剂对反应的影响, 能够让学生更加直观清楚地了解到在有机化学反应中反应条件对实验结果的影响, 有效培养学生的科研逻辑和创新思维。将全班同学进行分组, 各实验小组选择不同的反应条件进行探究。

##### 4.1 光敏剂的筛选

学生通过使用不同类型的光敏剂(如图2所示), 以碳酸钾为碱, 二氯甲烷作为溶剂, 在室温下反应2 h, 进行了实验探究(表1)。实验结果发现, 当使用光敏剂PC4和PC7时, 产率相对较好。

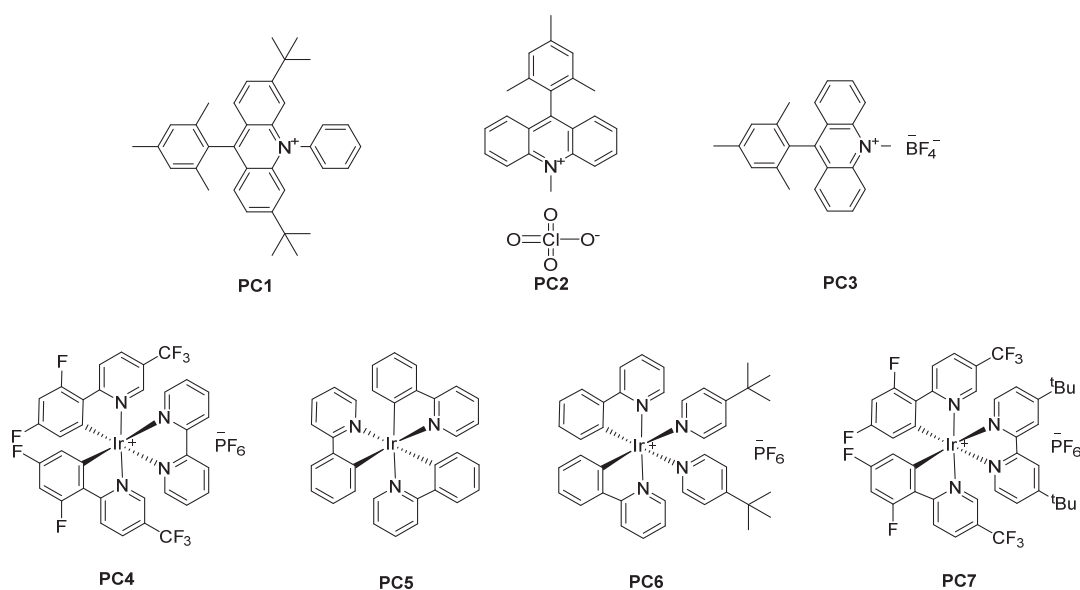


图2 光敏剂类型

表1 光敏剂对反应的影响

序号	光敏剂	碱	溶剂	产率
1	PC1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	15%
2	PC2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	18%
3	PC3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	11%
4	PC4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	23%
5	PC5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	11%
6	PC6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	10%
7	PC7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	21%

##### 4.2 碱的筛选

考虑到实验的经济性, 在进行碱的实验探究时, 让学生选择使用光敏剂PC2进行了实验探究。学生实验结果(表2)表明, 使用DABCO作为碱时, 反应能够以43%的收率得到目标产物。随后学生增加了光敏剂的用量发现, 当使用10 mol%(摩尔百分比)光敏剂时, 产率稍有所提高, 与此同时, 发现增加碱的用量, 产率能够达到74%。

表2 碱对反应的影响

序号	光敏剂	碱	溶剂	产率
1	PC2 (2 mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (150 mol%)	DCM	18%
2	PC2 (2 mol%)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (150 mol%)	DCM	6.0%
3	PC2 (2 mol%)	NaHCO <sub>3</sub> (150 mol%)	DCM	5.0%
5	PC2 (2 mol%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (150 mol%)	DCM	40%
6	PC2 (2 mol%)	Et <sub>3</sub> N (150 mol%)	DCM	23%
7	PC2 (2 mol%)	DBU (150 mol%)	DCM	22%
8	PC2 (2 mol%)	DABCO (150 mol%)	DCM	43%
9	PC2 (10 mol%)	DABCO (150 mol%)	DCE	50%
10	PC2 (10 mol%)	DABCO (300 mol%)	DCE	74%

### 4.3 溶剂的筛选

小组同学对溶剂进行了筛选(表3), 实验结果发现, 当使用氯仿作为溶剂时, 反应能够以90%的产率得到目标化合物。

表3 溶剂对反应的影响

序号	光敏剂	碱	溶剂	产率
1	PC2 (10 mol%)	DABCO (300 mol%)	DCE	74%
2	PC2 (10 mol%)	DABCO (300 mol%)	DCM	50%
3	PC2 (10 mol%)	DABCO (300 mol%)	CHCl <sub>3</sub>	90%

## 5 扩大反应

通过以上的实验探究, 最终筛选出最优条件(表3中的3号), 随后各组同学进行了扩大反应。具体实验步骤如下: 于100 mL烧瓶中依次加入光敏剂10-甲基-9-均三甲苯基吡啶高氯酸盐(0.2059 g, 0.5 mmol, 10 mol%)、三乙烯二胺(1.6827 g, 15 mmol, 300 mol%)和安息香(1.0621 g, 5 mmol, 100 mol%), 随后加入10 mL三氯甲烷溶剂, 将反应瓶放置在距25 W、456 nm的LED光催化灯源15 cm处反应2 h后, 旋蒸除去三氯甲烷。然后, 向烧瓶中先加入冰醋酸溶解, 随后加入冰水, 有固体析出, 抽滤得到黄色固体, 用75%的乙醇水溶液进行重结晶, 产率在70%左右。随后, 学生们进行了熔点测定, 产物熔点在95–96 °C。实验装置如图3所示。



图3 扩大反应实验装置图

## 6 二苯乙二酮核磁表征

在指导老师的指导下，学生对产物二苯乙二酮进行了核磁表征。核磁共振氢谱(图4)和核磁共振碳谱(图5)表征结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99–7.97 (dd,  $J = 8$  Hz, 1.2 Hz, 4H), 7.69–7.65 (td,  $J = 8$  Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.54–7.50 (t,  $J = 8$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.71, 135.02, 133.08, 130.02, 129.14。

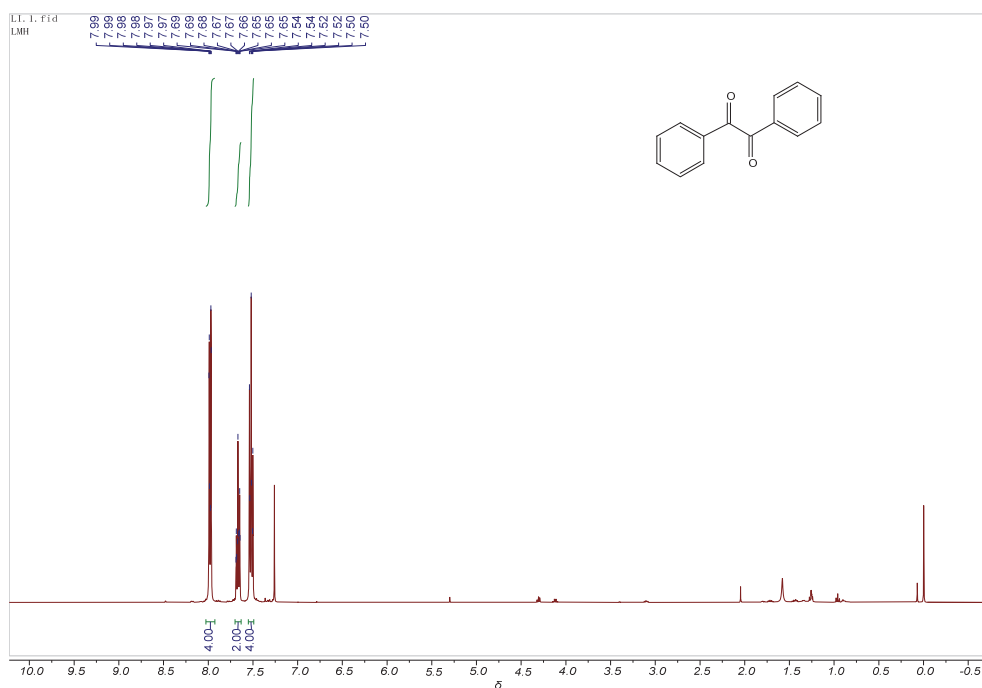


图4 二苯乙二酮的核磁共振氢谱表征

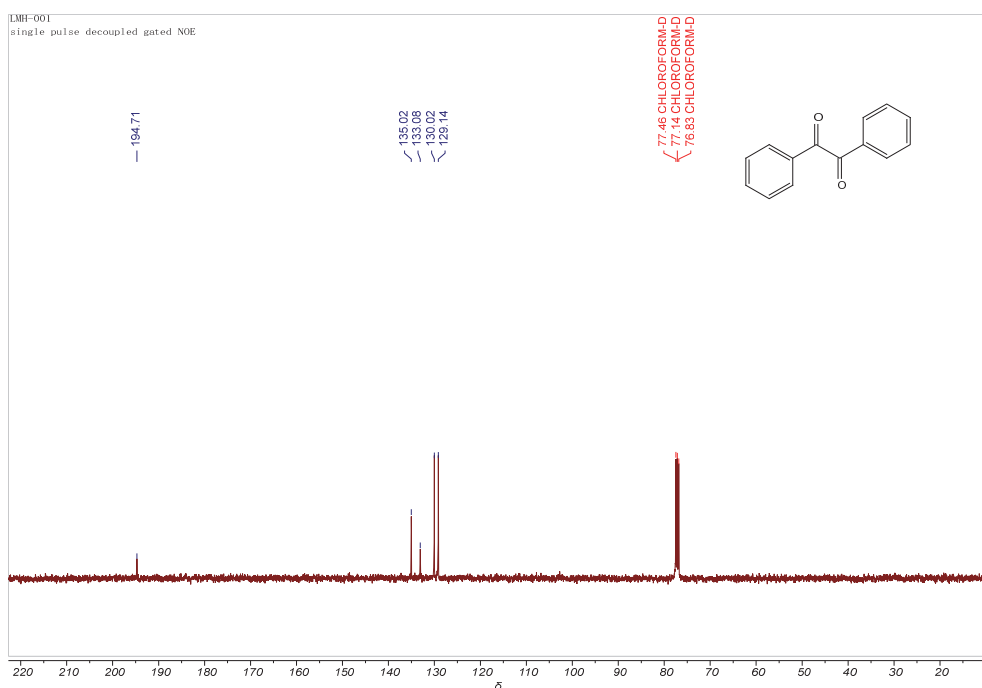


图5 二苯乙二酮的核磁共振碳谱表征

## 7 思考题

- (1) 可见光催化协同空气氧化相对于铜催化体系有哪些优势？
- (2) 光催化绿色合成策略还可以应用于哪些实验？
- (3) 光敏剂的作用机理是什么？
- (4) 波长如何影响反应效率？

## 8 教学设计及评价

将安息香氧化实验分为产物的合成与纯化、产物的分析、产物的表征三个教学模块，各学校可以根据实验课时安排和仪器设备的情况将以上三个教学模块进行自由选择 and 组合。此外，可以根据学生的课前预习情况、实验操作规范性、产物收率、产物表征图谱分析、实验报告的撰写以及对实验过程中遇到的问题的思考进行教学评价。具体教学设计及评价见表4。

表4 教学设计及评价

教学模块	实验内容	课时数	教学评价
合成与纯化	反应条件探究	4	① 课前预习报告；② 实验操作规范性； ③ 实验记录及实验报告；④ 产量及产率
分析	扩大反应及熔点测定	4	① 课前预习报告；② 实验操作规范性； ③ 产物的熔程；④ 分析报告
表征	NMR	4	① 课前预习报告；② 实验操作规范性； ③ 图谱辨识与解析；④ 结构确证报告

如图6所示，教改实验可分为以下三个部分。

**课前准备：**学生需在课前通过查阅资料、文献检索等提前了解光催化反应机理及有机合成探究实验设计思路，了解安息香及产物的物理化学性质，提前熟悉熔点测定仪和核磁共振仪的结构组成、测定原理及操作步骤。指导老师可将一些相关的研究文献和仪器使用手册发给学生，便于学生提前了解。

**实验课中：**将全班学生以两人为一组分成16组，将实验条件的筛选分为8个部分，每两组做同一部分，防止因学生操作造成实验误差；扩大反应、熔点测定及核磁表征每组同学均可进行。在实验过程中，学生要注意观察实验现象并及时记录。

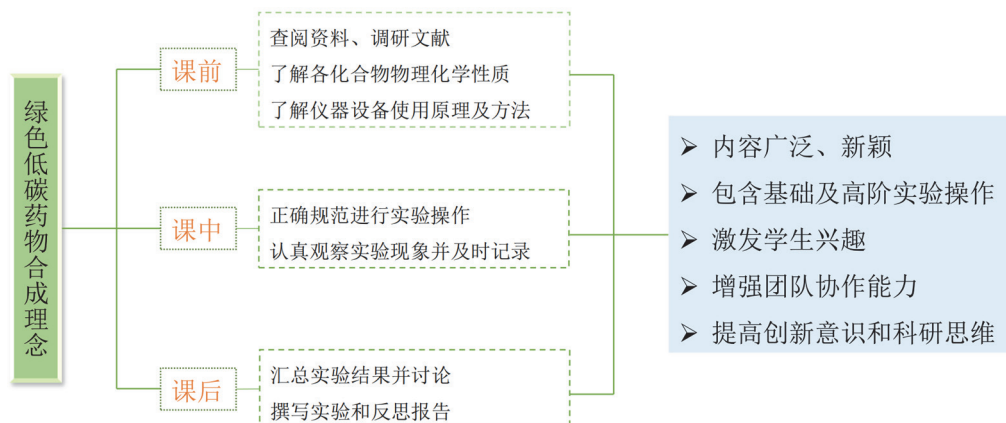


图6 安息香氧化教改实验过程图

课后讨论及反思：各组学生完成探究实验后将实验结果发至班级群，汇总实验结果，学生进行讨论得出实验结论，撰写实验报告和实验反思报告。

## 9 教学效果及反思

安息香氧化成二苯乙二酮有机合成实验反应时间较短，操作简单，涉及内容广泛，既包括搅拌、重结晶等基础实验操作，又包含熔点测定、NMR等分析和表征的高阶实验操作，能够有效将有机化学与其他二级学科如分析化学、光化学、仪器分析、药物化学结合，从而能够提升学生的科研意识，培养学生的综合实验能力和创新能力。

本教改实验已在本科教学实验中开展，课程反馈良好，实验可行性和重复性较好，学生一致认为该实验操作简单，内容新颖，同时能够增强运用所学理论知识解决实际问题的能力，提高了创新意识和科学思维。

在进行扩大实验时，学生根据以往的实验方法，通过使用简单易操作的重结晶的方法代替操作相对复杂的柱色谱分离纯化方法，最终得到了产物，表明在实验过程中学生在认真积极地思考问题并提出了解决方法，提高了学生的问题解决能力及科学思维。

在实验过程中，学生对基础实验操作掌握比较好，但对于大型仪器的使用略显迷茫，在之后的教学过程中，指导老师可以提前拍摄实验仪器使用视频，供学生提前学习，此外，学生对于光反应的了解不够深入，之后在基础理论课上老师可以讲解一些相关的知识，丰富学生对有机化学反应的认识。

## 10 结语

绿色化学下的安息香氧化教改实验的设计实现了科教融合，能够提升学生对绿色低碳药物合成理念的认识，激发学生的科研兴趣，提高学生的实验操作能力以及分析能力，有助于培养具有创新意识、实践能力、动手能力及复杂问题解决能力的创新型人才。

### 参 考 文 献

- [1] 严国伟, 杨均. 化工管理, **2017**, No. 2, 247.
- [2] Wang, M. H.; Liu, X. L.; Zheng, X. S.; Luo, Y. N.; Gao, Y.; Chen, H. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27 (15), e202301286.
- [3] 曲丽莎, 于文文, 吕雪芹, 李江华, 堵国成, 刘龙. 食品与发酵工业, **2021**, 47 (1), 276.
- [4] 庄敏捷, 徐远雄, 张杰. 中国建设信息(水工业市场), **2009**, No. 11, 42.
- [5] 王清廉, 李瀛, 高坤, 许鹏飞, 曹小平. 有机化学实验. 第4版. 北京: 高等教育出版社, 2017: 236.
- [6] 蔡哲斌, 石振贵. 有机化学, **2002**, 22 (6), 446.
- [7] Jain, S. L.; Sain, B. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2001**, 176 (1-2), 101.
- [8] Tymonko, S. A.; Nattier, B. A.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (43), 7657.
- [9] 楼柏良, 戴立信. 有机化学, **1990**, 10 (4), 357.