

## 电化学制备2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑 ——推荐一个综合性有机化学实验

李姝慧, 黄荣秀媛, 潘英明\*

广西师范大学化学与药学学院, 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室, 广西 桂林 541004

**摘要:** 本实验采用电化学合成方法, 以苯甲酰肼为原料制备2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑, 并通过核磁、红外、熔点等分析技术对其进行结构鉴定与表征。与传统有机合成方法相比, 电化学合成方法符合绿色化学的要求, 具有操作简单、条件温和、产率较高等优点。此实验引导学生在掌握了有机基础实验的前提下, 对前沿电化学合成方法进行探索研究, 并进一步了解电化学在有机合成方面的应用, 培养学生的科研兴趣以及创新的科研思维, 丰富有机基础实验教学内容。

**关键词:** 电化学; 2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑; 化学实验教学; 有机合成

**中图分类号:** G64; O6

## Electrochemical Synthesis of 2,5-Diphenyl-1,3,4-Oxadiazole: A Recommended Comprehensive Organic Chemistry Experiment

Shuhui Li, Rongxiuyuan Huang, Yingming Pan \*

State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry & Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541004, Guangxi, China.

**Abstract:** This experiment employs an electrochemical synthesis method to produce 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole from benzoylhydrazine. The structure of the synthesized product is identified and characterized using analytical techniques, including NMR, infrared spectroscopy, and melting point determination. In comparison to traditional organic synthesis methods, the electrochemical approach aligns with green chemistry principles, offering advantages such as simplicity, mild reaction conditions, and high yield. This experiment encourages students, who have mastered fundamental organic laboratory techniques, to explore cutting-edge electrochemical synthesis methods and gain insights into the application of electrochemistry in organic synthesis. Additionally, it fosters students' interest in scientific research and innovative thinking, thereby enriching the content of basic organic chemistry education.

**Key Words:** Electrochemistry; 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxadiazole; Chemical experimental teaching; Organic synthesis

随着工业化进程的持续推进, 有机合成在其中扮演着愈来愈重要的角色, 但也同样暴露出传统有机合成的一系列弊端, 比如: 副反应多、高能耗、效率低、工艺流程复杂、所产生的副产物以及废料会带来一些环境问题等。自19世纪以来, 人们对于化学合成的研究不断深化, 于是提出了“绿

收稿: 2024-07-02; 录用: 2024-11-11; 网络发表: 2024-12-23

\*通讯作者, Email: panym@mailbox.gxnu.edu.cn

基金资助: 国家级第二批一流本科课程线下一流课程“有机化学”; 广西壮族自治区级一流本科课程线下一流课程“有机化学”(桂教高教[2021]11号); 广西壮族自治区课程思政示范课程“有机化学”(桂教高教[2022]52号); 广西高等教育本科教学改革工程项目(2023JGB133, 2024JGZ113); 广西师范大学“专(思)创融合”示范课程建设项目(师政教学[2024]133号); 研究生课程思政示范课程建设项目(师政教学[2024]78号)

色合成”的要求，由此有机电化学合成作为一种绿色、新型的合成方法应运而生<sup>[1]</sup>。电化学合成一般采用两种电解模式，分别是恒电流电解和恒电压电解。恒电流电解法即开始电解时，整个回路中电流密度保持恒定，不随时间而改变；随着电解时间延长，溶液中电活性物质浓度降低，传输到电极表面的速度减慢，使通过电解池的电流减小，为了使电流保持恒定的大小，需要不断增大外加电压；这种方法的优点是装置简单，反应物能实现完全转化。恒电位电解采用三电极体系，通过参比电极控制工作电极的电位保持恒定。恒电位电解法可以通过选择合适的电位进行电解，控制电极反应减少副反应发生，具有较好的选择性。

噁二唑环是一种可塑性强的杂环，由于其多功能性以及稳定性在制药领域应用广泛，并且这类化合物具有诸多重要的生物特性，如：抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗惊厥、抗病毒等活性，药物学家的研究也证实了这类化合物在治疗癫痫疾病方面具有潜力。此外，这类化合物在传输材料与发光材料方面也具有较好的应用性<sup>[2,3]</sup>。因此，关于此类化合物的合成引起了广泛关注。此前曾报道运用催化合成法、无溶剂合成法、聚合物载体法和微波辅助合成法<sup>[4]</sup>来合成1,3,4-噁二唑类化合物。具体的合成策略包括1,2-二酰基肼的脱水环化，*N*-酰基脲的氧化环化，预形成的1,3,4-噁二唑的C-H活化以及2-取代-5-三甲基硅基-1,3,4-噁二唑的亲电取代<sup>[5]</sup>。然而，传统的合成方法需要苛刻的反应条件，且用到大量的腐蚀性试剂以及有毒有害的金属催化剂或化学计量的氧化剂，甚至存在后处理困难等问题，因此亟需探索新的合成方法。近年来，研究者在合成方法上也有了新的突破，电化学氧化制备法已被证明是新兴绿色的合成方法。本实验运用简单的“一体式电解池”作为反应装置，以苯甲酰肼为原料，采用恒电流电解法在室温下通过阳极氧化合成2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑。此方法环境友好、反应条件温和、无需苛刻的反应条件以及冗杂的步骤，更具有普遍适用性，符合“绿色合成”的理念。

本实验应用恒电流电解法制备2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑，区别于有机合成方法，不需要苛刻的条件及复杂的步骤，也不会生成明显的毒副产物；具有绿色、操作简单、产率较高等优点。实验产物分离纯化后，进一步利用核磁共振、红外光谱、熔点测试等技术进行结构表征确认。本实验应用于教学实验中，旨在评估并提升学生在基础有机合成实验技能方面的掌握程度，并在此基础上进一步增进学生对电化学合成技术的理解和应用能力。本实验鼓励学生探索电化学方法在解决合成实验问题中的应用，同时强调对有机实验中基础表征技术的掌握，不仅包括对表征原理的深入理解，还涉及对相关仪器的操作熟练度以及对表征数据的准确分析能力。我们期望通过这些实践，培养学生严谨求实、勇于创新的科研精神，进而加深他们对“绿色合成”概念的理解和认识。

## 1 实验目的

- (1) 了解噁二唑相关性质；
- (2) 理解制备2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑的机理；
- (3) 掌握有机电化学制备方法的基本原理以及基本实验操作；
- (4) 学习运用相关表征技术分析化合物。

## 2 实验原理

合成路线如图1所示，本实验以铂片作为一体式电解池的阴极、阳极，电流为60 mA，采用恒电流电解法制备噁二唑。在此反应体系中，pH的调节至关重要，经探究发现以氢氧化钾为碱反应效果最佳。并且加入碘化钾后，碘离子被氧化成碘自由基，成为推动反应进行的重要环节。反应以甲醇作为溶剂，电解反应时间为1.5 h。本实验涉及到的机理如图2所示。首先，碘阴离子被氧化成碘自由基，碘自由基从苯甲酰肼中夺取一个氢原子生成自由基 $\mathbf{2}$ ，随后在接下来的两步中进一步与碘自由基反应生成自由基 $\mathbf{3}$ 。随着氮气的释放，自由基 $\mathbf{3}$ 生成苯甲酰基自由基 $\mathbf{4}$ ，它可以很容易从溶剂甲醇中夺取一个氢，生成苯甲醛。苯甲酰肼与苯甲醛反应生成*N*-亚苄基苯甲酰肼，然后在碱性环境中转化为 $\mathbf{5}$ ，经过分子内环化，得到最终的产物<sup>[6]</sup>。

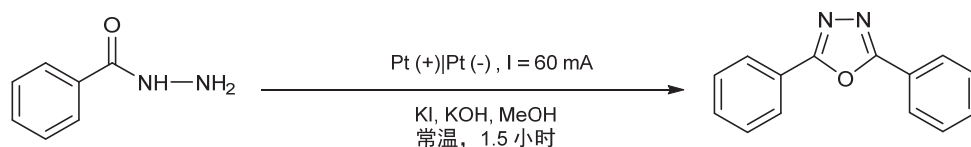


图1 电化学合成路线

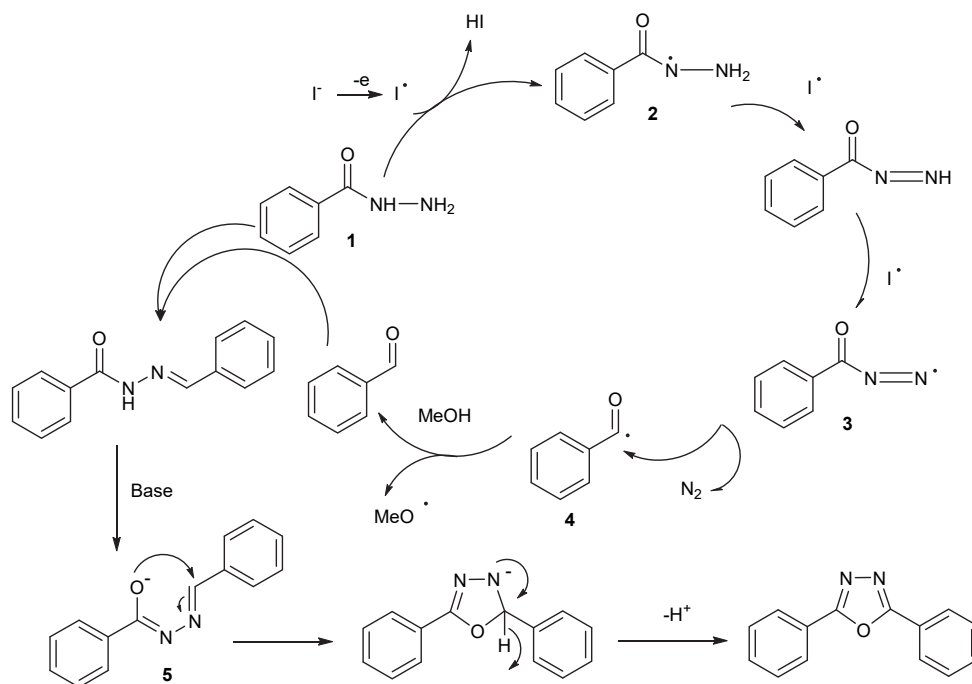


图2 反应可能的机理图

### 3 实验步骤与结果

#### 3.1 合成与纯化

实验所需试剂：苯甲酰肼、碘化钾、氢氧化钾、甲醇、硫代硫酸钠、乙酸乙酯、硫酸钠、乙醇，以上试剂均为分析纯。

实验所需仪器：电源装置、10 mL三颈烧瓶、铂片电极、磁力搅拌器、电子分析天平(塞多利斯科学仪器有限公司)、搅拌子、显微熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司, SGW X-4B)、傅里叶变换红外光谱仪(美国PerkinElmer公司, EQUINOX55 FT-IR)、核磁共振波谱仪(瑞士Bruker公司, Bruker AVANCE NEO 500 MHz)。

合成步骤如下：称取苯甲酰肼(68.1 mg, 0.5 mmol)、氢氧化钾(168.3 mg, 3.0 mmol)、碘化钾(166.0 mg, 1.0 mmol)依次加入10 mL三颈瓶中，并加入10 mL甲醇作为溶剂，加入搅拌子。药品添加完毕后，装上铂片电极，室温下通电，以60 mA恒定电流电解1.5 h。图3为反应装置图。反应结束以后，加入10 mL饱和硫代硫酸钠溶液，反应所得混合物用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取，合并有机相，并加入无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂。残余物用乙醇重结晶，干燥即得产物。

产物加入乙酸乙酯以及适量水混合后，能够看到明显的分层，产物溶于澄清无色的有机相中，如图4(左)所示。萃取所得溶液浓缩，并用 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 20 : 3$ 的展开剂进行薄层色谱(TLC)分析。由于原料极性与产物相差较大，所以在薄层色谱中两者 $R_f$ 值相差较大，原料 $R_f$ 值为0，产物 $R_f$ 值为0.5。如图4(右)所示。

实验中所用到的铂片电极规格为10 mm × 10 mm × 0.1 mm，是实验室常用的电极材料之一，单

个铂片电极的售价在100–300元不等，实验室所购买的电极价格为115元，属于较为经济的选择，成本在可接受范围内。此外，铂片电极并非一次性消耗品，可以反复使用，在教学中，教师需要指导学生如何正确清洗和维护电极，以确保铂片电极长期有效。通过规范操作，铂片电极可以在教学中广泛应用。我们还尝试了使用碳棒作为阴阳极，以及铂片电极与碳棒分别作阴阳极，产率都相对较低，大约在45%–64%之间。因此综合考虑，实验使用的是产率较高的铂片电极。我们还探究了不同电流和反应时间对实验的影响。在电流分别为40、50、70 mA时，产率均低于最优产率78%。此外，我们发现即使将反应时间延长至2 h，产率也未见提升；将反应时间缩短至0.5 h，无法达到最佳产率。综合实验数据，我们得到最佳反应条件是Pt电极作为阴极和阳极，以60 mA恒电流反应1.5 h。不同电极材料与不同电流对反应产率的影响如表1所示。

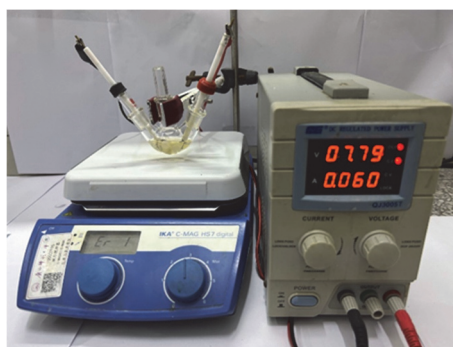


图3 反应装置图

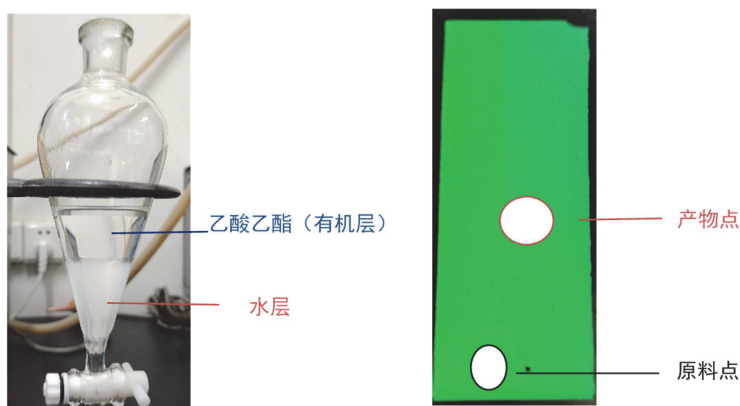


图4 产物的分离纯化(左)和TLC监测(右)

表1 不同电极材料与不同电流对应产率表

Entry	Anode	Cathode	Current (mA)	Yield (%)
1	C	C	40	64
2	Pt	C	40	66
3	C	Pt	40	60
4	Pt	Pt	40	69
5	Pt	Pt	50	72
6	Pt	Pt	60	78
7	Pt	Pt	70	76

实验结束时，干燥得白色固体(图5)，产量为43.3 mg，产率为78%。后续对产物的结构进行表征测试。

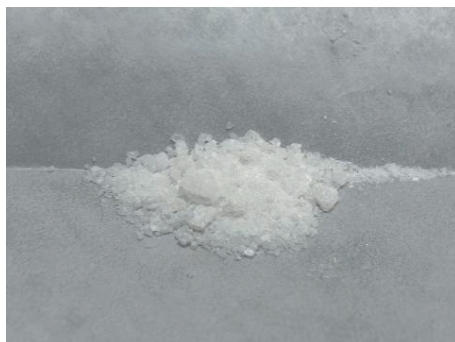


图5 产物性状图

### 3.2 熔点测试

图6为产物样品熔化过程中显微镜下的成像。未熔化状态光源区域内的颗粒棱角分明如图6a所示，熔化初期则可以明显看到部分颗粒边界模糊，出现小液滴状如图6b所示，样品完全熔化时，在光源区内找不到颗粒，而是整体较大形状的液滴，如图6c所示。使用显微熔点仪测试该产物熔点，所得范围在145.1–147.3 °C之间。

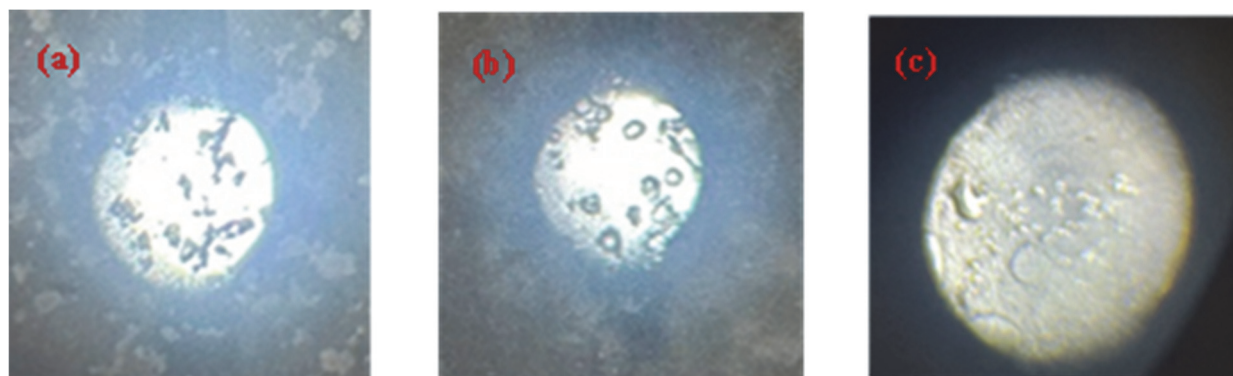


图6 显微熔点仪下熔化过程中的产物性状

(a) 未熔化；(b) 熔化初期；(c) 熔化完全

### 3.3 红外光谱表征

产物红外谱图如图7所示。由图可知，苯环上的C–H伸缩振动峰大概位于 $3062\text{ cm}^{-1}$ 左右； $1606\text{ cm}^{-1}$ 为噁二唑环上的C=N伸缩振动峰；苯环骨架振动大致在 $1446, 1486\text{ cm}^{-1}$ 左右； $1317\text{ cm}^{-1}$ 为噁二唑环上的C–O–C不对称伸缩振动； $1069\text{ cm}^{-1}$ 为噁二唑环上C–O–C上的对称伸缩振动； $1175\text{ cm}^{-1}$ 为苯环上C–H面内的弯曲振动； $783\text{ cm}^{-1}$ 为苯环C–H面外弯曲振动。

### 3.4 核磁共振波谱表征

图8为产物的核磁氢谱，由于产物结构对称，所以只有两组化学位移不同的氢， $\text{H}^a$ 化学位移在8.11左右， $\text{H}^b$ 化学位移在7.51左右。

具体数据如下： $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12–8.10 (m, 4H), 7.52–7.51 (m, 6H)。

测试所得核磁碳谱如图9所示，数据为 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  123.6, 126.6, 128.8, 131.5, 164.3。

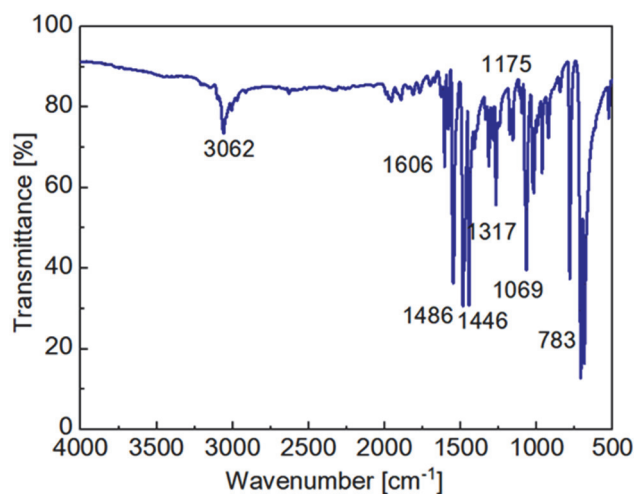
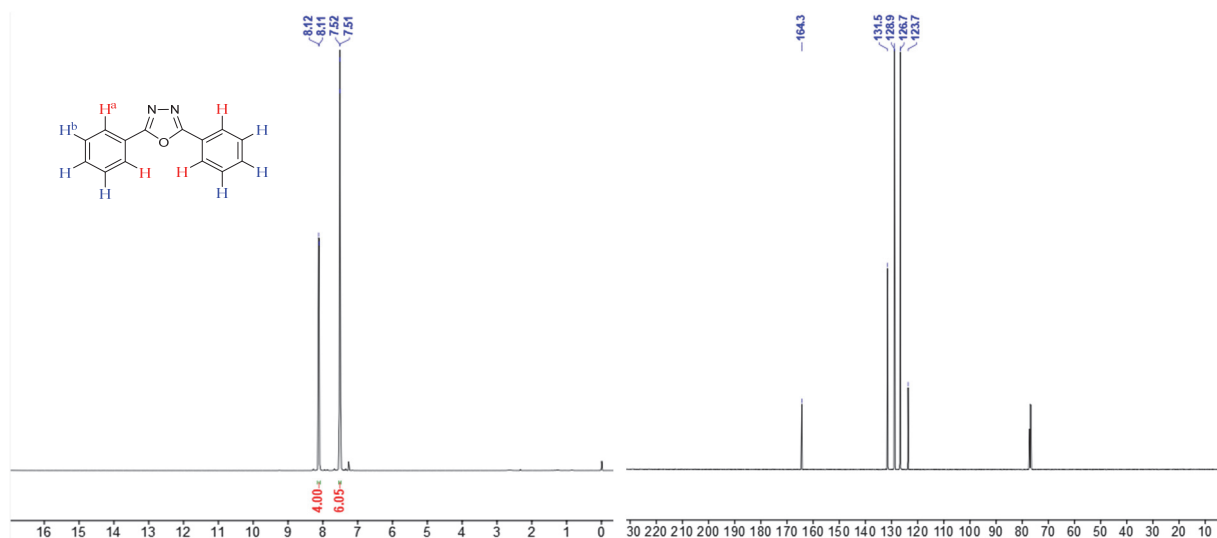


图7 产物红外光谱图

图8 产物<sup>1</sup>H NMR图图9 产物<sup>13</sup>C NMR图

### 3.5 注意事项

- (1) 需等到加入的固体反应物完全溶解后，再通电反应。
- (2) 铂片电极需完全浸入反应液，以保证具有良好的导电性。
- (3) 安装铂片电极时应注意铂片与搅拌子之间的距离，确保铂片在反应过程中不被搅拌子所影响从而破坏电极。
- (4) 重结晶时乙醇不宜加太多，以免影响回收率；冷却至室温后，可以放入冰箱进一步降温，有利于固体尽量析出。

## 4 教学组织与评价

### 4.1 课前预习要求

本实验面向本科二年级下学生开设，该阶段的学生已经具备基础有机化学实验的相关知识，对实验操作的熟练程度较高，利于学生开展前沿性综合性实验。实验前，引导学生做好预习工作，指导学生复习有机实验操作流程的同时了解2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑的用途，丰富学生的课外知识储备。

备, 激发学生的学习热情以及对科研的兴趣; 同时指导学生复习熔点测试、红外表征和核磁共振表征的相关原理以及实验操作步骤, 为表征实验顺利进行做准备。显微熔点仪是实验室中常用的熔点测试仪器, 通过对物质进行高温加热, 使其熔化, 并以显微镜成像, 来观察物质熔化状态。该测试要求学生熟悉原理, 并规范操作以免在高温操作中烫伤。红外光谱技术是常用表征化合物的波谱技术之一。经过红外光照射, 分子中不同官能团或化学键对红外光的吸收不同, 从而在谱图中显示出不同的峰型。通过对特征峰的分析可以推断出化合物的官能团, 进而辅助化合物的结构鉴定。制样为红外光谱测试环节中较为重要的一步, 其效果关系到测量结果的准确性以及谱图的美观性。该测试要求学生学会正确操作红外光谱仪并绘制、分析红外谱图。核磁共振是磁矩不为零的原子核, 在外磁场作用下自旋能级发生塞曼分裂作用, 共振吸收某一定频率射频辐射的物理过程。核磁共振技术作为一种波谱技术常用于化合物的结构鉴定, 其中包括核磁共振氢谱( $^1\text{H NMR}$ )、核磁共振碳谱( $^{13}\text{C NMR}$ )、无畸变极化转移技术(DEPT)、关联性磁振频谱(COSY)等技术, 本实验采用前两种表征技术进行产物结构表征。通过 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 谱所显示峰的面积、耦合常数、化学位移等相关信息可以推测出化合物结构。实验前, 学生应了解核磁共振仪的相关原理以及仪器使用的注意事项。正确制备核磁测试样品、上样、运行仪器, 是考查学生操作的重点内容。

#### 4.2 课后总结

实验过程中, 操作步骤较简单, 耗时较短, 因此在制备实验教学中可以学生单人独立操作, 从而考查学生独立完成实验以及合理安排实验时间的能力, 制备实验之后的表征测试则是以2-3人小组形式展开。核磁共振测试、熔点测试、红外光谱测试均包括制样以及测试两大部分操作, 2-3人为一小组, 学生自主商议, 明确组内分工, 提高测试效率, 培养学生团队协作的精神, 促进学生之间相互学习、取长补短。实验与表征测试的结合教学让学生在本科阶段对科研有了初步的认识, 培养学生对科研流程完整的认知, 以及通过谱图分析化合物的能力。实验结束后, 指导学生记录详细的实验步骤并整理实验数据计算产率, 养成实验后总结的习惯; 并对实验所得表征进行分析, 锻炼学生识谱解谱的能力。

实验总时长约为8 h, 其中实验前的讲解预备工作0.5 h, 制备实验3 h, 表征测试4.5 h。实验前讲解内容包括简述电化学发展背景、2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑的性质以及可能的反应机理以及实验注意事项; 制备实验包括称取药品、搭建反应装置、电解反应以及萃取、重结晶; 表征测试的时间划分为核磁共振测试1 h、熔点测试1.5 h、红外光谱测试2 h。实验结束时发现, 80%的学生能够在3 h内完成制备实验, 合理安排各步骤时间, 但仍有部分学生因为称量药品和萃取部分分配时间不当, 耗时略长。表征测试过程中核磁共振测试包括制样与上样的时间, 由于操作简单, 耗时较短, 等待谱图的时间较长可以进行下一项熔点测试; 熔点测试, 需等待样品熔化, 且使用一台仪器轮流测试, 耗时较长; 最后一项红外测试同样包括制样与上样的过程, 制样过程需要压片, 较为耗时。图10为实验各部分时间分布情况。

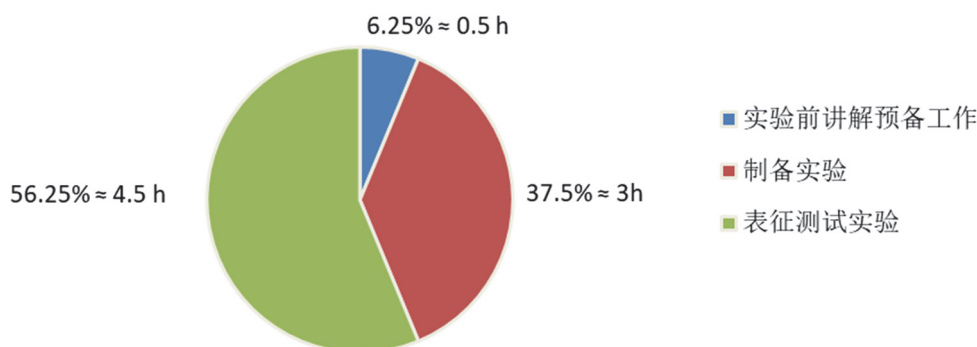


图10 实验各部分时间分布

参与本实验教学实践的学生全部来自化学专业，总人数为36人。我们将这36名学生平均分为两组，每组各18人，并分别进行了该实验。两组学生的实验产率通过饼状图进行可视化展示，如图11所示。

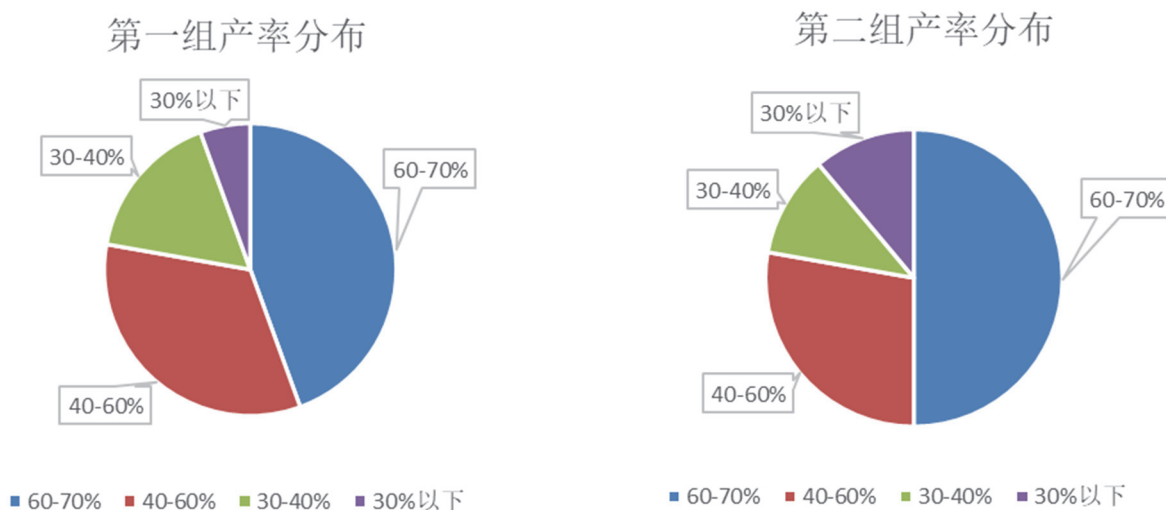


图11 两组学生实验数据分布图

该综合实验的教学效果及学生反馈如下。

(1) 实验背景理解：本次实验涉及噁二唑的应用和电化学合成方法。鉴于学生对这些内容较为陌生，我们采取了课前预习和文献调研的方法来帮助学生更快地融入课堂并初步理解实验内容。实验开始前，我们随机抽查1-2名学生进行简短的文献汇报。这种方式不仅有助于学生通过听取同伴的汇报来拓宽知识视野、巩固实验重点，而且还能锻炼学生的语言表达和文字概括能力，为未来的科研学习打下基础。

(2) 实验机理推测：对于接触有机化学不久的本科生来说，理解实验机理较为困难。因此，我们适当降低了对机理理解的要求，而将更多的教学时间投入到实验操作的指导和实践上。

(3) 实验操作与团队协作：作为一个综合性有机实验，大多数学生能够在规定的时间内顺利完成制备和表征任务。这不仅考查了学生的动手能力、时间管理能力，还锻炼了他们的团队协作能力，从而有助于提高学生的综合素质。

#### 4.3 思考题

- (1) 噁二唑化合物的制备方法还有哪些？
- (2) 与传统的有机热化学合成方法相比，噁二唑化合物的电化学合成方法具有哪些优势？
- (3) 在搭建实验反应装置的过程中，应该注意哪些事项？
- (4) 在进行产物的表征测试时，需要关注哪些问题？

## 5 结语

本文通过绿色、高效的电化学方法合成2,5-二苯基-1,3,4-噁二唑，并让学生了解并掌握电化学合成相关的原理以及操作规范。在电化学合成的基础上，学生进一步掌握核磁共振、熔点测试以及红外光谱这三种常用的表征技术，引导学生了解常用表征技术的作用原理并学会运用表征技术获得化合物的结构信息与相关性质。该实验的设计有利于加深学生对于“绿色合成”概念的理解，考查学生对知识与技能的迁移能力，从而达到进一步了解“电化学”合成方法的目的，为学生以后的科研道路打下基础。同时，培养学生的动手操作能力、解析谱图能力，以及创新协作的科研精神，调动学生对科学研究的积极主动性，提升学生的实验综合能力，为培养国家化学人才做准备。

参 考 文 献

- [1] 王欢, 陆嘉星. 电化学, **2011**, *17* (4), 366.
- [2] 武现丽, 朱春风, 吕志丹, 魏成事, 廖新成. 有机化学, **2011**, *31* (6), 824.
- [3] 王莉, 刘凯歌, 徐锐, 李亚军. 山西大学学报(自然科学版), **2014**, *37* (3), 425.
- [4] 陈静, 江华. 中国药房, **2015**, *26* (13), 1853.
- [5] Wang, J.; Wang, L.; Qin, H.; Tian, R.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *131*, 154783.
- [6] Ma, H.-Y.; Zha, Z.-G.; Zhang, Z.-L.; Meng, L.; Wang, Z.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24* (9), 780.