

## 光催化碳氢键官能团化合成1-苯基-1,2-乙二醇

平媛媛<sup>1</sup>, 孔望清<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 武汉大学高等研究院, 武汉 430072

<sup>2</sup> 化学国家级实验教学示范中心(武汉大学), 武汉 430072

**摘要:** 惰性碳氢键的直接官能团化是合成化学领域的前沿挑战之一, 被认为是有机合成的“圣杯”。近年来, 光氢原子转移(HAT)已发展成为活化惰性碳氢键的重要工具之一。我们以大宗化学品乙二醇与商业化可得的溴苯为原料, 通过光氢原子转移/镍协同催化实现了1-芳基-1,2-乙二醇的高效合成。本实验综合性强, 操作简便安全, 涵盖无水无氧操作、薄层色谱法与快速柱层析操作、气相色谱-质谱联用以及核磁共振检测与解析等多项实验操作。此外, 该实验条件温和, 原料廉价易得, 操作简单且不需要复杂的设备, 既能让学生了解有机化学的前沿进展, 激发学生学习化学的兴趣和热情, 调动学生学习的积极性和主动性, 还能使学生的实验技能得到充分锻炼, 培养学生的科学素养和探索未知的精神, 具有重大的应用价值与教学价值。

**关键词:** 光氢原子转移; 镍催化; 自由基化学; 1-苯基乙二醇; 有机化学实验

**中图分类号:** G64; O6

## Synthesis of 1-Phenylethane-1,2-diol by Photocatalytic C—H Functionalization

Yuanyuan Ping<sup>1</sup>, Wangqing Kong<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> The Institute for Advanced Studies (IAS), Wuhan University, Wuhan 430072, China.

<sup>2</sup> National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (Wuhan University), Wuhan 430072, China.

**Abstract:** Direct functionalization of inert C—H bonds is one of the cutting-edge challenges in synthetic chemistry and is considered the “holy grail” of organic synthesis. In recent years, photohydrogen atom transfer (HAT) has developed into one of the important tools for activating inert C—H bonds. We use bulk chemical ethylene glycol and commercially available bromobenzene as starting materials and achieved an efficient synthesis 1-phenylethane-1,2-diol via photo-HAT/nickel dual catalysis. This comprehensive experiment covers a variety of techniques, including anhydrous and anaerobic procedures, thin-layer chromatography (TLC), flash column chromatography, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), nuclear magnetic resonance (NMR) analysis, and other experimental operations. The experiment conditions are mild, the raw materials are cheap and readily available, the operation is simple, and no complicated equipment is required. In addition, it can not only enable students to understand the cutting-edge progress of organic chemistry, stimulate students' interest and enthusiasm in learning chemistry, and improve students' enthusiasm and initiative, but also enable students to fully exercise their experimental skills, cultivate students' scientific literacy and spirit of exploring the unknown, and holds significant practical and teaching value.

**Key Words:** Photohydrogen atom transfer; Nickel catalysis; Radical chemistry; 1-Phenylethane-1,2-diol; Organic chemistry experiment

收稿: 2024-08-24; 录用: 2024-10-14; 网络发表: 2025-01-03

\*通讯作者, Email: wqkong@whu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22171215, 22301225); 湖北省杰出青年基金(2022CFA092); 湖北省自然科学基金(2023AFB034)

碳氢键活化反应可以直接从价廉易得的碳氢化合物出发，不需要预官能团化，简洁、高效地合成目标分子，是非常理想的合成策略，被誉为“化学的圣杯”，有望为合成重要化学品和功能分子提供变革性方法和技术。近年来，光氢原子转移过程<sup>[1]</sup>与过渡金属催化的结合在碳氢键的直接功能化方面表现出了巨大的潜力，尤其是由MacMillan和Molander等人开创的光氧化还原/镍协同催化已成为碳氢键功能化的有力工具<sup>[2]</sup>。利用取之不尽用之不竭的清洁能源——光能实现绿色高效的化学转化，能够有效缓解当今能源、环境危机的挑战；另一方面，利用绿色的光能将烃类大宗化学品直接转化为高附加值的下游化学品，可从本质上实现石油高效转化生产化学品，对国家实现“双碳”目标、推动能源变革和绿色低碳发展具有重要意义。光合成在近些年来快速发展，但其在基础有机化学实验教学中却极为少见。把光化学反应引入教学，在实验原理和实验操作方面具有创新性。鉴于其反应条件温和以及原料廉价易得等特点，非常适合作为基础有机化学实验，不仅能够帮助学生了解有机化学的前沿进展，激发学生学习化学的兴趣和热情，还能提高学生学习的积极性和主动性，培养学生的科学素养和探索未知的精神。

1,2-二醇类化合物被广泛应用于合成具有生物活性的天然产物和药物分子，同时也是功能材料和精细化学品的重要合成砌块，具有非常重要的应用价值。如何绿色高效、高选择性地合成1,2-二醇一直是合成化学领域的重要研究课题(图1A)。在已开发的众多方法中，烯烃的氧化双羟基化反应是构建1,2-二醇最为常用的方法，但是该反应需要使用剧毒且昂贵的钨催化剂<sup>[3]</sup>。环氧丙烷的水解开环反应也是一类制备1,2-二醇的重要方法，但大多数环氧丙烷化合物商业不可得<sup>[4]</sup>。此外，羰基化合物的还原也是一种合成1,2-二醇的重要方法<sup>[5]</sup>，该方法具有副产物少、原子利用率高等优点，但通常需要使用钨或铱等昂贵金属催化剂，且在高压下进行，对设备要求较高。近年来，光氢原子转移/镍协同催化策略在有机合成领域展现了广泛的应用<sup>[6,7]</sup>，通过氢原子转移策略来位点选择性地活化碳氢键产生相应的烷基自由基；进一步通过镍催化的偶联反应来构建碳碳键，为高附加值化合物，特别是药物的高效、精准合成提供了新途径。2023年，孔望清课题组通过光氢原子转移/镍协同催化实现了环醚的不对称芳基化反应<sup>[8]</sup>。乙二醇是年产量千万吨的大宗化学品，上述工作启发我们通过碳氢键活化的方法将乙二醇转化为高附加值的1-芳基-1,2-乙二醇，可以显著提高合成效率，具有原子经济性和步骤经济性等优点。本创新实验使用大宗化学品乙二醇和商业化可得的芳基溴苯作为原料，利用光氢原子转移/镍协同催化的策略来高效合成1-芳基-1,2-乙二醇。鉴于该实验操作简单，条件温和，常温下在近紫外光的照射下反应即可完成，非常适合作为本科生有机化学实验课程(图1B)。

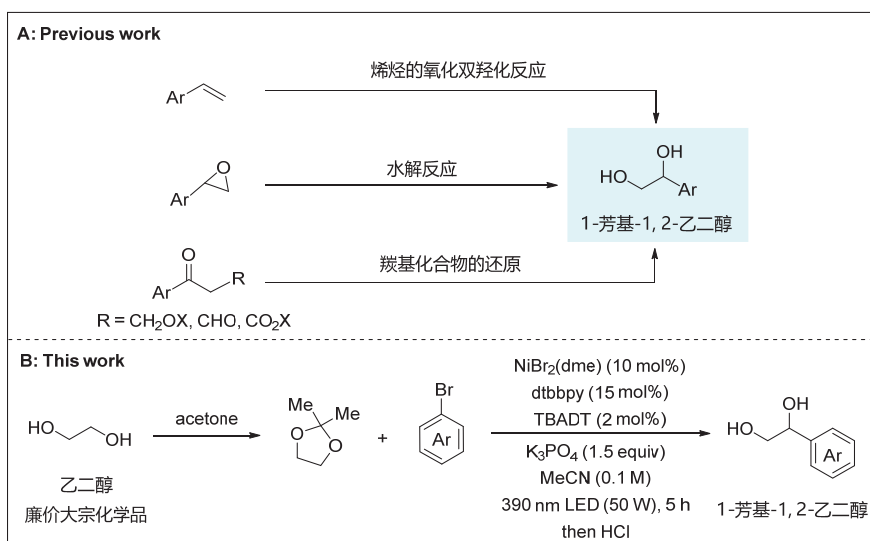


图1 1-芳基-1,2-乙二醇的合成方法

## 1 实验目的

- (1) 了解光氢原子转移与过渡金属协同催化的基本原理。
- (2) 初步学习无水无氧反应操作以及光反应操作技能。
- (3) 掌握薄层色谱和柱层析等有机实验操作。
- (4) 练习气质联用、核磁(氢谱 $^1\text{H}$  NMR和碳谱 $^{13}\text{C}$  NMR)等分析方法。
- (5) 培养学生对有机化学的兴趣, 帮助学生了解有机化学的发展前沿, 提高学生科学素养。

## 2 实验原理

本实验中利用2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷**1** (其可通过乙二醇与丙酮在催化量硫酸作用下发生缩合得到)与溴苯**2**为原料, 乙腈为溶剂, 乙二醇二甲醚溴化镍( $\text{NiBr}_2\cdot\text{dme}$ )为催化剂, 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbbpy)为配体, 十聚钨酸四丁基铵(TBADT)为光催化剂, 磷酸钾为碱, 在室温下390 nm波长的近紫外光照射下反应5 h。然后加入HCl (3 N)酸化1 h生成产物1-苯基-1,2-乙二醇**3**, 反应式如图2所示。

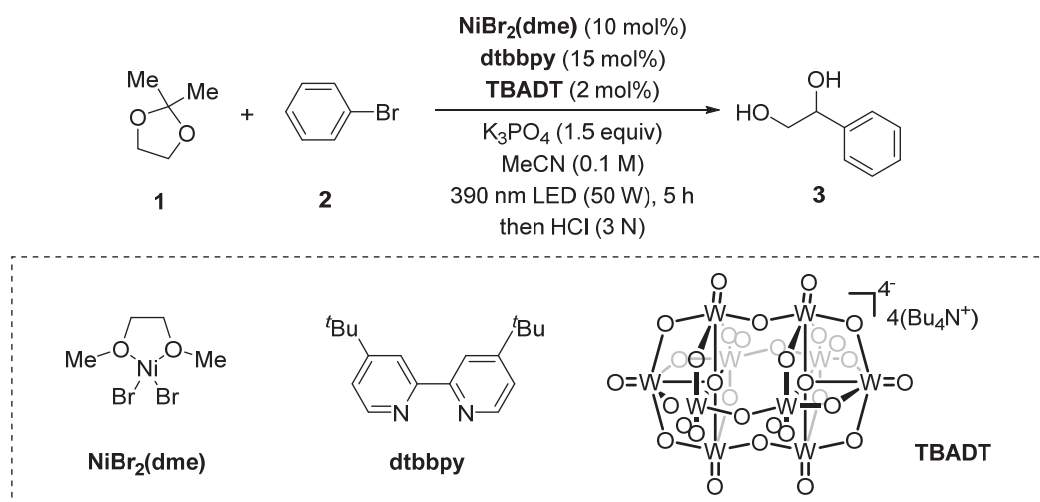


图2 1-苯基-1,2-乙二醇的合成方法

mol%为摩尔百分比, M为 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , N为 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

本实验具体的反应机理如图3所示: 光照条件下, 十聚钨酸盐TBADT在近紫外光的激发下生成激发态A, 随后A攫取缩酮**1**中氧原子邻位碳上的氢原子得到还原态的光催化剂B ( $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-}\text{H}^+$ )和亲核性的氧邻位碳中心自由基C (TBADT的激发态产生亲电性较强的氧原子中心, 其氧化还原电位 $E([\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-})$ 为+2.44 V (vs. SCE)。因此, 当反应物R-H键的氧化电位大于+2.44 V (vs. SCE)时, 会与碳氢键发生氢原子转移(HAT)产生相应的自由基R $\cdot$ 。一方面, TBADT的体积较大, 因此通常优先与位阻小的碳氢键发生氢原子转移; 另一方面, TBADT激发态产生亲电性较强的氧原子中心, 因此优先与富电子的碳氢键发生氢原子转移; 此外, 氢原子转移与碳氢键的键解离能也是相关的)<sup>[9]</sup>。

零价镍活性物种E捕获烷基自由基C后得到烷基镍中间体F, F与溴苯**2**发生氧化加成得到三价镍物种G。G发生还原消除得到中间体**4**和一价镍物种H, **4**经盐酸水解得到最终产物**3**。而所得到一价镍中间体H与还原态光催化剂D发生单电子转移再生零价镍催化剂E ( $\text{Ni}(\text{dtbbpy})\text{Br}_2$  ( $E_p(\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^0) = -1.47$  V vs.  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  in acetonitrile;  $E_{1/2}([\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-}/[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{6-}) = -1.52$  V vs.  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  in acetonitrile)<sup>[10]</sup>, 使得两个催化循环闭合, 从而实现光氢原子转移与镍催化的碳碳键偶联的协同循环。

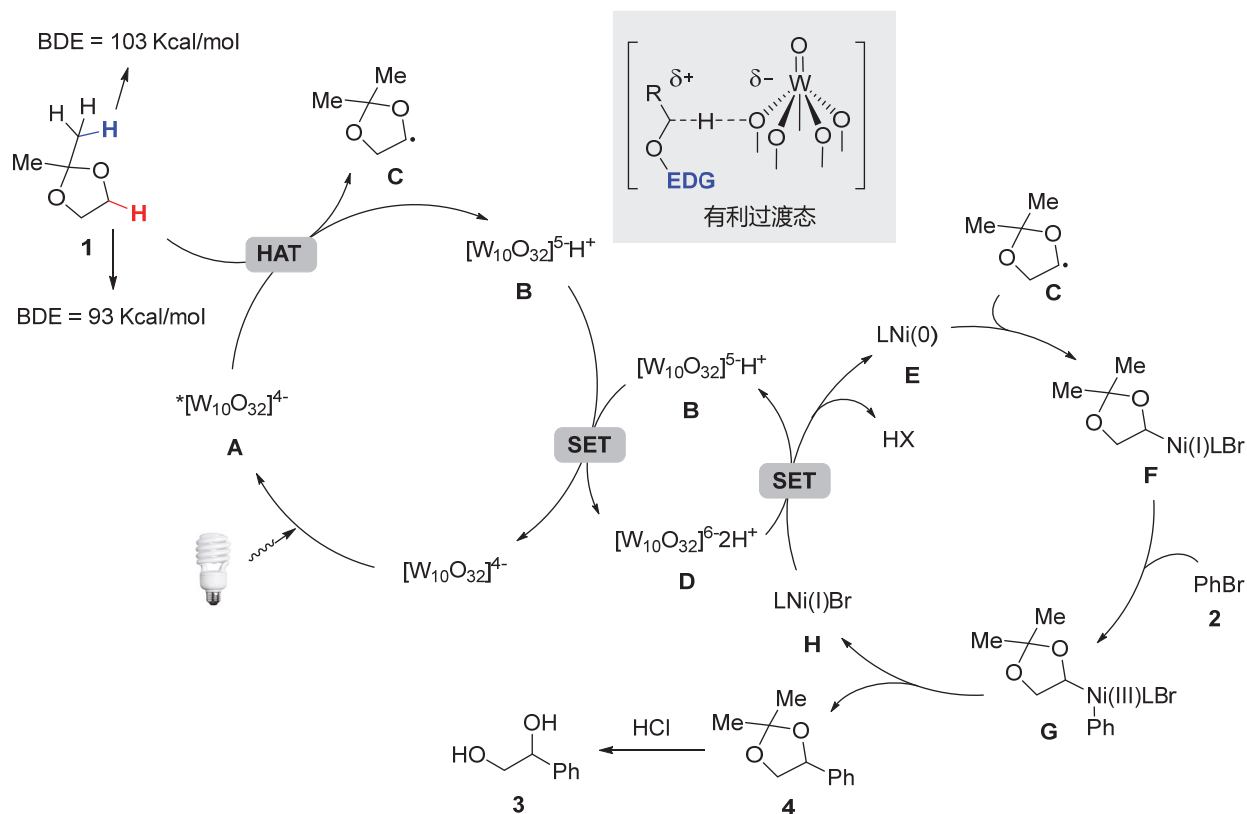


图3 可能的反应机理

$$1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.18 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

### 3 实验部分

#### 3.1 试剂

实验所需试剂及规格如表1所示，其中所购买的溶剂均为市售溶剂，未经过额外预处理。

表1 实验试剂

药品名称	纯度	Cas号	生产厂家
2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷	98%	2916-31-6	梯希爱上海化成工业发展有限公司
溴苯	99%	108-86-1	上海毕得医药科技股份有限公司
乙二醇二甲醚溴化镍	98%	28923-39-9	上海毕得医药科技股份有限公司
4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶	98%	72914-19-3	上海毕得医药科技股份有限公司
十聚钨酸四丁基铵	97%	68109-03-5	上海毕得医药科技股份有限公司
磷酸钾	97%	7778-53-2	天津希思奥普德科技有限公司
乙腈	99.9%	75-05-8	湖北弗顿科学技术有限公司

#### 3.2 仪器和表征

实验所需的主要仪器如表2所示。

表2 实验仪器

仪器名称	型号	厂家
核磁共振波谱仪	Bruker ADVANCE III (600 MHz)	布鲁克(德国)
气质联用仪	Thermo Fisher TRACE 1310 GC/ISQ	赛默飞世尔科技(美国)
光源	50瓦390–395 nm LED灯	深圳市旭昇电子科技

## 4 实验操作

### 4.1 主反应

在10 mL干燥的Schlenk管中加入磁子，在氮气氛围下进行三次抽气-充气以除去反应体系中的氧气。向其中加入NiBr<sub>2</sub>.dme (3.1 mg, 10 mol%)和配体dtbbpy (4.0 mg, 15 mol%)，随后加入乙腈(1 mL)溶剂，将混合物在氮气条件下搅拌10 min。依次向反应体系中加入TBADT (6.8 mg, 2 mol%)，溴苯**2** (15.7 mg, 0.1 mmol)，K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31.8 mg, 0.15 mmol)和2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷**1** (51.0 mg, 0.5 mmol)。随后，将反应体系封闭，在室温下用50 W 390 nm光照下搅拌5 h (LED灯开启以后，用纸箱将反应装置罩起来，避免紫外线长时间照射对人体造成伤害)。待原料完全转化(期间利用TLC(薄层层析)来监控反应进程并判断反应终点，展开剂比例 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=40:1$ ，中间体**4**的 $R_f$ 值约为0.4，溴苯**2**的 $R_f$ 值约为0.9)后，向反应体系中加入3 N盐酸，在常温下继续搅拌1 h，即得到最终1-苯基-1,2-乙二醇产品**3** (展开剂比例 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:2$ ，中间体**4**的 $R_f$ 值约为0.95，产物**3**的 $R_f$ 值约为0.15)。反应装置如图4所示(其中LED灯与反应管的距离为2 cm，并使用风扇进行散热)。

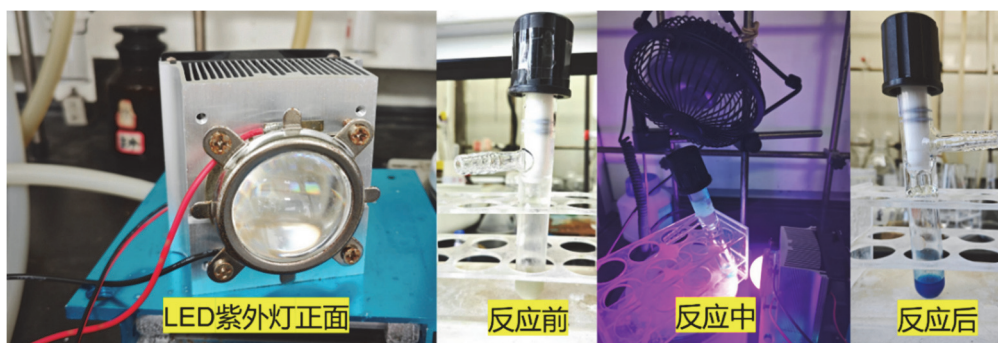


图4 反应装置图

### 4.2 后处理

向反应管中加入乙酸乙酯(5 mL)进行稀释，然后转移至分液漏斗中。再用适量的乙酸乙酯(5 mL)润洗反应管三次，再次转移至分液漏斗。向分液漏斗中加入水(5 mL)，充分震荡后静置分层，分出上层有机相。水相再次使用乙酸乙酯(5 mL)萃取两次，最后合并有机相，加入无水硫酸钠(4–5 g)干燥，浓缩，干法上样，用快速柱层析分离纯化。快速柱层析方法：取10 g左右200–300目硅胶粉装柱，粗产品中加入0.5 g硅胶粉，旋蒸去除溶剂，然后慢慢平铺至分离柱内硅胶上层，随后铺2–3 cm石英砂至上层。使用 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$ 到 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:2$ 递增的洗脱剂淋洗，用10 mL试管收集，过程中使用TLC监测，待产物完全洗脱出后，旋蒸除去溶剂，得到产物，最后用真空泵抽去残余溶剂，称量产物与烧瓶的总质量，减去烧瓶质量，计算产率。

## 5 结果与讨论

### 5.1 反应现象

反应液由无色变为亮蓝色(光照过程中将反应管取出即可观察到)，最后变为蓝绿色(如图4所示)。

最终得到的产物为白色固体。酸化前后的薄层色谱如图5所示。

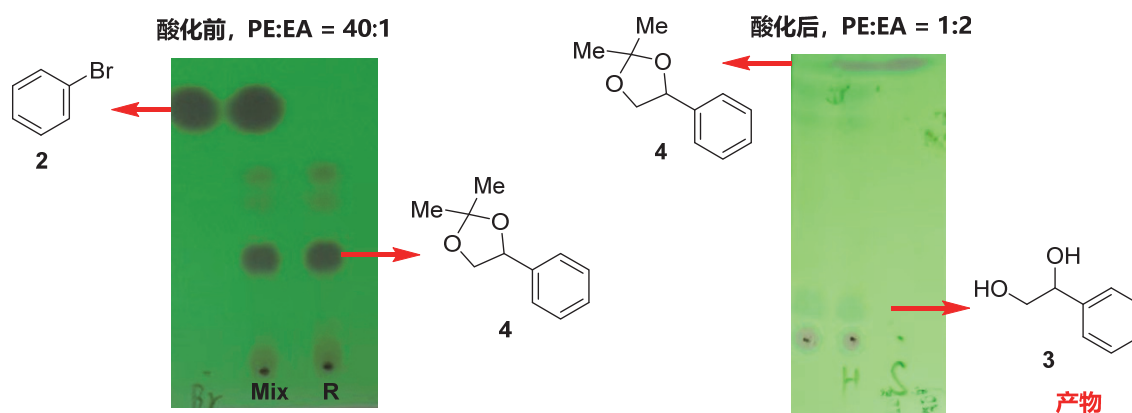


图5 薄层层析色谱监测反应结果

## 5.2 产物的表征

### 5.2.1 核磁共振氢谱与碳谱

$^1\text{H}$  NMR谱图分析：如图6所示。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 7.30 (dq,  $J = 8.7, 4.1$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J = 8.1, 3.1$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.68–3.59 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.63 (s, 1H)。其中 $\delta$  3.63–3.75处的多重峰为亚甲基上氢的特征位移； $\delta$  4.80处的dd峰为苯位氢的特征峰，受到邻位亚甲基上两个氢的耦合作用； $\delta$  7.28–7.37处分别是苯环上氢的特征峰。

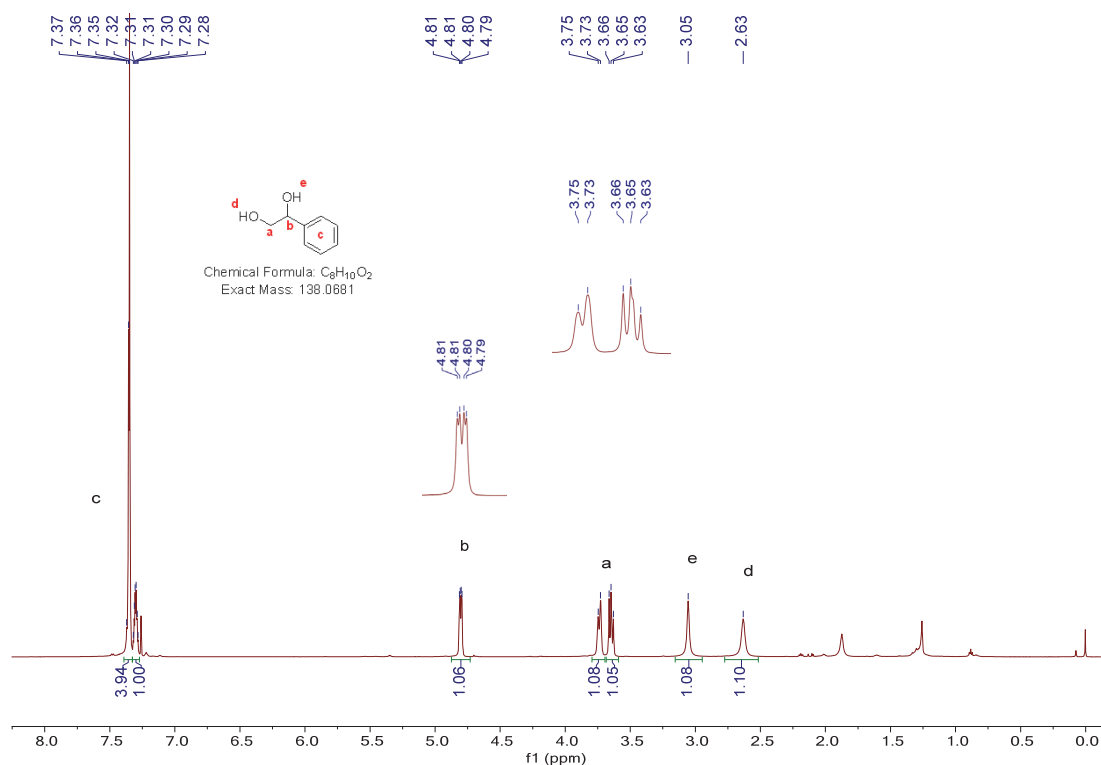


图6 产物的核磁共振氢谱

$^{13}\text{C}$  NMR谱图分析：如图7所示。 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.4, 128.5, 128.0, 126.0, 74.7, 68.0。其中 $\delta$  74.7处的碳为苄位碳的特征峰，由于苯基吸电子效应使得出峰移向低场； $\delta$  68.0处的碳为另外一个亚甲基碳位点的特征峰； $\delta$  140.4–126.0处是苯环上碳的信号峰。

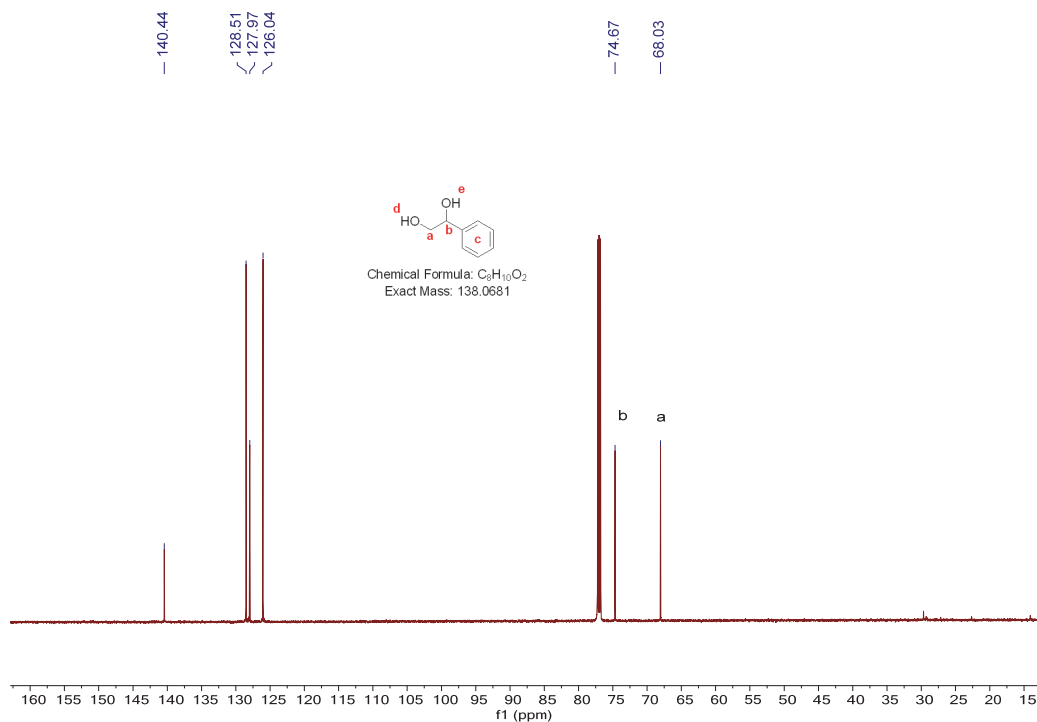


图7 产物的核磁共振碳谱

### 5.2.2 产物的气相色谱

对产物进行气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析，其气相色谱流出曲线如图8所示，在该测试条件下，产物3的保留时间为6.50 min，除配体外，基本无其他副产物。可以看出其相对分子质量为138.05，与理论值相符。

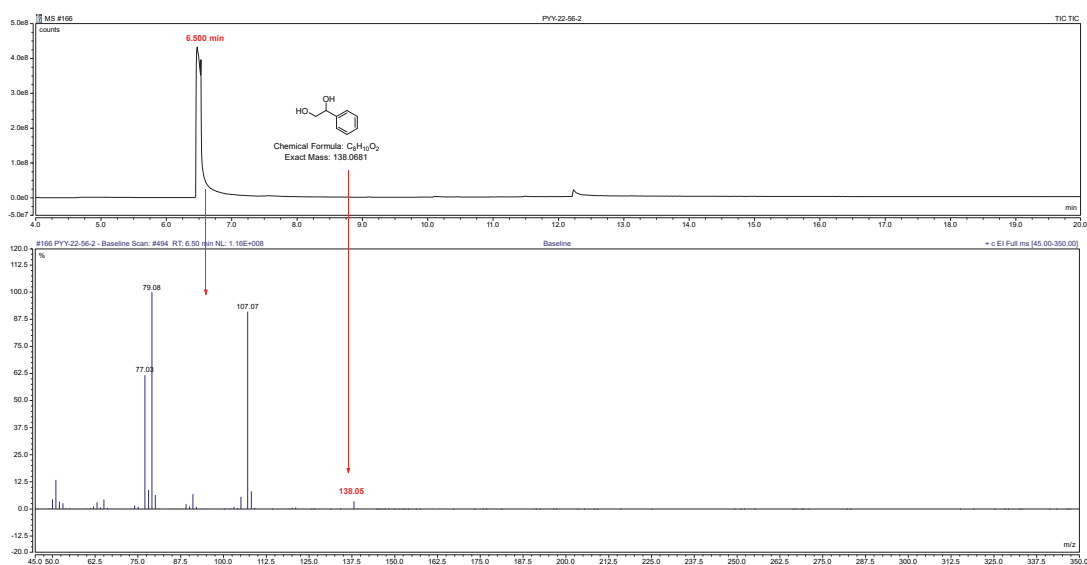


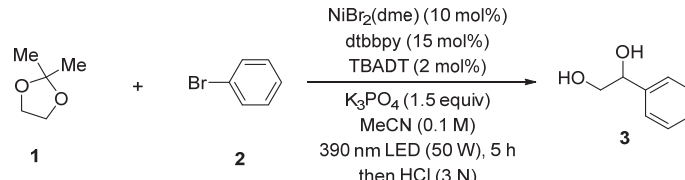
图8 产物的气相色谱图

### 5.3 各种反应条件的影响

#### 5.3.1 底物当量对反应的影响

我们测定了2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷**1**的用量对反应的影响,在50 W光照下反应5 h,原料**1**的不同用量对反应产率的影响如表3所示,根据表中数据分析可得使用5当量的原料**1**最优。

表3 原料**1**的用量对反应的影响



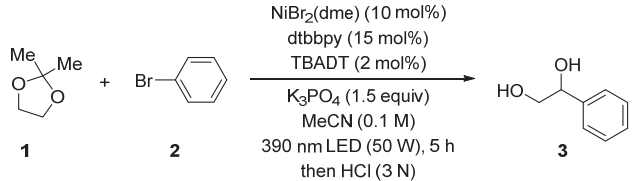
原料 <b>1</b> 的当量	yield of <b>3</b> (%)
2 equiv.	28
5 equiv.	74
10 equiv.	75

反应条件: **2** (0.1 mmol, 1 equiv.), NiBr<sub>2</sub>(dme) (10 mol%), TBADT (2 mol%), dtbbpy (15 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.15 mmol, 1.5 equiv.), MeCN (1 mL), 50 W 390 nm LED, 25 °C反应5 h

#### 5.3.2 控制实验

为了探究各反应组分对反应的影响,通过使用控制变量法来让学生领悟严谨求实的科学精神,我们对反应进行了控制实验,实验结果如表4所示:本实验中镍催化剂、光催化剂、配体、光照都是必不可少的条件。

表4 控制实验



NiBr <sub>2</sub> (dme)	TBADT	dtbbpy	光照	yield of <b>3</b> (%)
×	√	√	√	0
√	×	√	√	0
√	√	×	√	< 5
√	√	√	×	0
√	√	√	√	74

反应条件: **1** (0.5 mmol, 5 equiv.), **2** (0.1 mmol, 1 equiv.), NiBr<sub>2</sub>(dme) (10 mol%), TBADT (2 mol%), dtbbpy (15 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.15 mmol, 1.5 equiv.), MeCN (1 mL), 50 W 390 nm LED, 25 °C反应5 h

## 6 反应的创新性

(1) 该反应使用大宗化学品乙二醇作为起始原料,条件温和,原料廉价易得,所制备的1-芳基-1,2-乙二醇化合物是众多功能分子的合成中间体,具有极高的应用价值。

(2) 该反应在室温下光照中即可进行,操作简单;无需高温高压,成本较低,适合学生将其作为

基础有机化学实验, 在锻炼实验操作的同时, 了解和学习有机化学的前沿知识。

(3) 光是取之不尽用之不竭的绿色能源, 实现碳氢键的绿色高效的转化, 能够有效缓解当今能源、环境危机的挑战。利用绿色的光能将廉价的烃类原料直接转化为高附加值的下游化学品, 对实现“双碳”目标、推动能源变革和绿色低碳发展具有十分重要的意义。将其作为实验课程, 不仅可以培养学生的创新探索精神, 还可以培养学术环保意识和可持续发展的思维方式, 为学生树立正确的科学人生观、世界观和价值观。

## 7 教学实施安排

本实验设计时长为16个学时, 各学校可以根据实验条件1-3名学生编为一组进行实验, 分为两天完成。具体安排如下: 第一天前半阶段教师讲授反应装置的搭建及实验注意事项, 随后学生搭建反应装置并进行反应投料。由于反应时间需要5小时, 反应完成后教师再详细讲解实验原理、反应跟踪检测以及后处理事项。后半阶段, 学生对反应进行跟踪监测, 待反应完成后进行后处理与产物的纯化。第二天对产物进行表征, 包括核磁共振氢谱、碳谱以及气相色谱-质谱联用检测, 并对测试结果进行分析。通过以上内容的学习, 学生可以在锻炼自身实验技能的同时, 培养自身的科学素养, 提高综合思维能力, 全方位锻炼学生动手能力和解决问题的能力。

## 8 思考题

要求每位同学在完成上述实验后提交实验报告, 并在报告的讨论部分回答以下问题:

- (1) 本实验中使用丙酮作为二醇底物的保护基团, 还有哪些常见的醇保护基?
- (2) 为什么不能直接使用乙二醇作为起始原料?
- (3) 结合反应机理, 讨论磷酸钾的作用是什么?
- (4) 完成产物的 $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$ 谱图中各峰的归属。
- (5) 本实验中如何实现手性产物的制备?

## 9 光化学实验安全注意事项

本实验涉及到近紫外LED灯的使用, 紫外线会对皮肤和眼睛造成伤害, 因此在开启近紫外LED灯后需要用纸箱将反应装置完全罩起来。检测反应时应穿着长袖实验服, 佩戴手套和墨镜, 面部涂抹防晒霜, 避免皮肤暴露于近紫外光下。

## 10 结语

惰性碳氢键的直接官能团化是合成化学领域的前沿研究领域, 在药物合成、材料研发等诸多领域有着重要的应用前景, 但是却没有相关的本科生实验。本实验将前沿的光化学技术实现惰性碳氢键的功能化引入到本科生实验教学中, 弥补了学生在该领域的知识空缺。同时还强化了学生萃取、旋蒸等基础实验操作技能; 锻炼了薄层色谱、柱层析纯化技术; 学习了气相色谱与质谱联用的原理和操作并掌握解析核磁共振谱图的能力。总之, 本实验条件温和, 原料廉价易得, 收率较高, 且操作简单不需要复杂的设备, 具有较高的教学可行性。

## 参 考 文 献

- [1] Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* 2022, 122, 1875.
- [2] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; *et al.* *Chem. Rev.* 2022, 122, 1485.
- [3] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483.

- [4] Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936.
- [5] Cabré, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 269.
- [6] Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
- [7] Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1543.
- [8] Xu, S.; Ping, Y.; Li, W.; Guo, H.; Su, Y.; Li, Z.; Wang, M.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5231.
- [9] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 701.
- [10] Perry, I.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2018**, *560*, 70.