

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201911053

www.dxhx.pku.edu.cn

诺贝尔化学奖类大学生创新实验 ——Suzuki 偶联反应制备 DPP 类荧光染料

熊就凯¹, 赵美娟¹, 王亚男¹, 边刚^{1,*}, 戎瑞雪^{2,*}, 王克让^{1,*}¹ 河北大学化学与环境科学学院, 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 河北 保定 071002² 河北大学基础医学院, 河北 保定 071000

摘要: 以丁二酸二异丙酯和对溴苯甲腈为原料, 经闭环和偶联反应合成了吡咯并吡咯二酮(DPP)类分子, 与 1-溴-2-甲基丁烷经亲核取代反应, 进而经 Suzuki 偶联反应与 9-蒽硼酸反应制备了 DPP 类染料分子。化合物结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 等表征, 并且 DPP 类染料分子具有强的荧光特征, 在氯仿溶液和固态下的荧光量子效率可分别达 88.4% 和 78.9%。

关键词: 诺贝尔化学奖; Suzuki 偶联反应; 吡咯并吡咯二酮; 荧光

中图分类号: G64; O6

Innovative Experiment for Students Based on Nobel Prizes in Chemistry: Construction of Fluorescent DPP Derivative by Suzuki Reaction

Jiukai Xiong¹, Meijuan Zhao¹, Yanan Wang¹, Gang Bian^{1,*}, Ruixue Rong^{2,*}, Kerang Wang^{1,*}¹ Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis (Ministry of Education), College of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, Hebei Province, P. R. China.² Department of Immunology, School of Basic Medical Science, Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, P. R. China.

Abstract: Fluorescent diketopyrrolopyrrole (DPP) derivative was synthesized by coupling reaction, nucleophilic substitution reaction and Suzuki reaction, which was fully characterized by NMR spectroscopy and HRMS. Furthermore, the DPP derivative showed high fluorescence quantum yields of 88.4% and 78.9% in solvent and solid states.

Key Words: Nobel Prizes in chemistry; Suzuki coupling reaction; Diketopyrrolopyrrole; Fluorescence

习近平总书记指出, “必须把创新摆在国家发展全局的核心位置”, 创新人才的培养是高等教育改革的重中之重。我国十三五规划纲要对高等教育改革指明了方向, 要“用新理论、新知识、新技术更新教学内容”^[1,2]。有机化学作为化学学科的基础专业课, 也是药学、生物学和医学等专业的必备课程。然而, 有机化学理论课和实验课教材的更新与新理论、新知识、新技术的变革是脱节的。如何将新理论、新知识、新技术等与时俱进地引入教学是高校教师的义务和责任, 也是高等教育改

收稿: 2019-11-25; 录用: 2020-02-19; 网络发表: 2020-02-27

*通讯作者, Email: 13513408758@126.com; rongruixue_1234@163.com; kerangwang@163.com

基金资助: 河北省教改项目(2016GJJG014); 河北省研究生示范课程项目(KCJSX2018009); 河北大学大学生创新创业训练项目(2017141); 河北大学化学与环境科学学院教改项目(HBUHXJG2016-03)

革的根本,直接关系到创新人才培养的成效^[3]。

诺贝尔化学奖从 1901 年首次颁发^[4],到 2019 年共授予 112 项,为人类的发展做出了巨大的贡献。诺贝尔化学奖的内容与有机化学课程内容相结合,实现了教学内容理论和知识的更新^[5,6]。然而,诺贝尔化学奖的内容对于学生来说存在高不可及感,如何使诺贝尔化学奖内容落地生根,使诺贝尔化学奖内容与大学生实验教学内容相结合成为我们关注的焦点。2010 年诺贝尔化学奖的内容是 Suzuki 偶联反应,该反应是高效构筑复杂有机分子的有效途径和方法^[7],具有反应条件温和、反应产率高等优点,非常适合大学生创新实验的研究。吡咯并吡咯二酮(Diketopyrrolopyrrole, DPP)类分子在 1986 年开始上市销售,被称为 20 世纪染料的三大成就之一,在油墨、油漆、塑料和纤维着色等方面广泛应用^[8]。我们设想将诺贝尔化学奖内容的前沿性与 DPP 类染料的应用性相结合,充分发挥大学生创新实验的前沿性和实用性^[9]特点,探索创新人才的培养。

因此,我们以丁二酸二异丙酯和对溴苯甲腈为原料,经闭环和偶联反应合成了 DPP 类分子^[10],与 1-溴-2-甲基丁烷经亲核取代反应制备烷基修饰 DPP 分子^[10],增强了其溶解性,进而经 Suzuki 偶联反应^[11]与 9-蒽硼酸反应制备了 DPP 类染料分子蒽基和 2-甲基丁基修饰的 DPP 化合物(ABDPP)。化合物结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和高分辨质谱(HRMS)等表征,并且 ABDPP 分子具有强的荧光特征,在氯仿溶液和固态下的荧光量子效率可分别达 88.4%和 78.9%。我们将诺贝尔化学奖内容与大学生创新实验相结合,既拓展和更新了学生的知识,又增强了学生对诺贝尔化学奖内容的反应机理、反应条件和应用的深入理解,更进一步使诺贝尔奖内容落地生根,有力促进了创新人才的培养。

1 实验设计

1.1 实验目的

- (1) 了解 DPP 类染料的合成方法;
- (2) 掌握 Suzuki 反应的机理和条件;
- (3) 掌握紫外光谱和荧光光谱的操作及应用;
- (4) 增强对诺贝尔化学奖的认识,培养创新能力和意识。

1.2 实验原理

如图 1 所示,卤代芳烃与 Pd⁰ 配合物络合,进而与芳香硼酸衍生物反应生成钯偶联芳基配合物,经还原消除反应制备偶联产物^[11]。

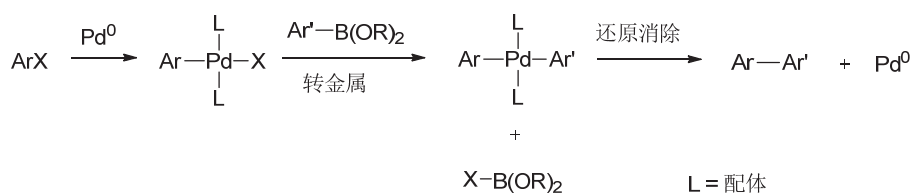


图 1 Suzuki 偶联原理

1.3 实验路线

实验路线如图 2 所示。

1.4 实验仪器

核磁共振波谱仪(德国 BRUKER AVANCE III 600 MHz, TMS 为内标);质谱仪(德国布鲁克 FT-MALDI MS);紫外-可见分光光度计(日本岛津 UV-3600),石英比色皿(光路长度为 10 mm);荧光光谱仪(日本日立 F-7000,);荧光量子效率和固态荧光测试光谱仪(英国爱丁堡 FLS 980)。

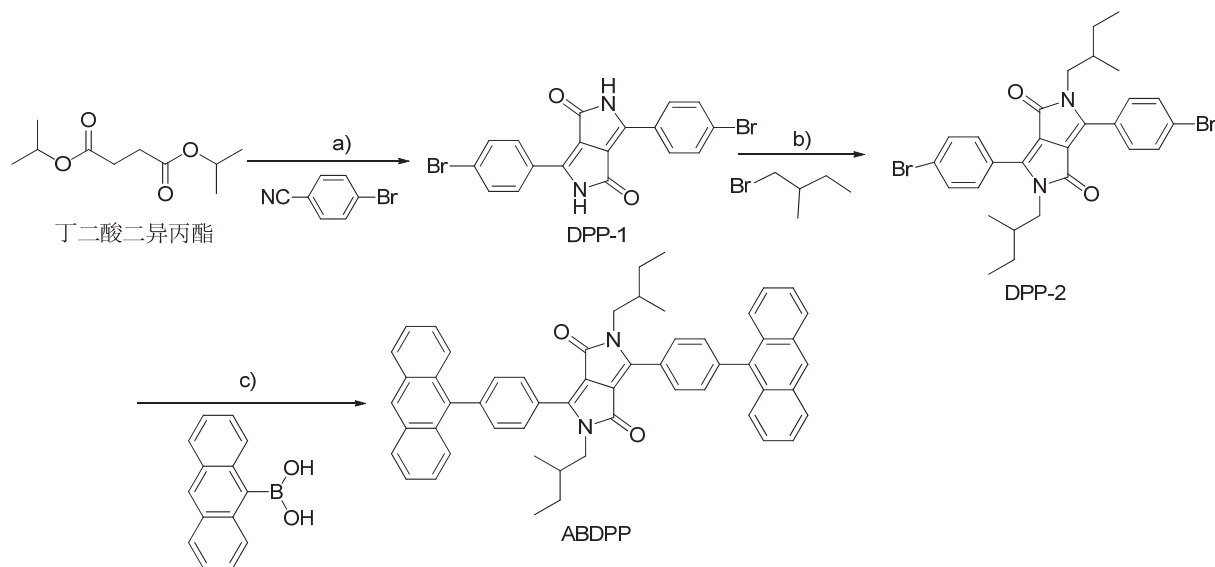


图2 ABDPP的合成路线

a) 2-Methyl-2-butanol, Sodium *tert*-pentoxide, r.f., 3 h, 73%;b) Potassium *tert*-butoxide, DMF, 60 °C, 4 h, 80%; c) K₂CO₃, THF, Pd(PPh₃)₄, 80 °C, 3 h, 53%

1.5 实验试剂

叔戊醇, 98%, 日本梯希爱(TCI); 对溴苯甲腈, 98%, 安耐吉化学; 乙酸乙酯, 分析纯, 天津科密欧化学试剂公司; 二氯甲烷, 分析纯, 天津科密欧化学试剂公司; 甲醇, 分析纯, 天津科密欧化学试剂公司。无水溶剂均按照相应常规方法处理。柱层析硅胶(200–300 目或 300–400 目)及薄层层析硅胶(GF254)由青岛谱科化工厂生产。

1.6 实验步骤

1.6.1 DPP 染料(DPP-1)的合成

在 250.0 mL 的圆底烧瓶中, 加入叔戊醇(120.0 mL)作为反应溶剂, 再加入叔戊醇钠(8.0 g, 72.6 mmol)和对溴苯甲腈(5.0 g, 27.5 mmol), 反应体系回流下反应 15 min。进而, 丁二酸二异丙酯(2.8 mL, 13.8 mmol)经恒压滴液漏斗滴入反应体系中, 滴加速度控制在 2 滴/s。随着反应进行, 反应溶液的颜色逐渐变成红色、深红色和紫红色。反应约 3 h, 停止反应, 冷却至室温。在反应体系中加入 100.0 mL 水, 反应液倒入布氏漏斗中抽滤, 滤饼经水洗三次得红色固体, 干燥, 得 **DPP-1** 分子 4.5 g, 反应收率为 73.0%。

1.6.2 烷基修饰 DPP 染料(DPP-2)的合成

在 250.0 mL 的圆底烧瓶中, 加入无水 DMF (100.0 mL), 再加入上述制备的 **DPP-1** (1.0 g, 2.24 mmol), 以及叔丁醇钾(0.5 g, 4.7 mmol), 反应体系室温下搅拌 15 min, 溶液变为蓝色, 进而用移液管加入 1-溴-2-甲基丁烷(0.6 mL, 4.7 mmol)。反应体系升温至 60 °C, 薄层色谱监测反应, 反应约 4 h。反应体系冷至室温, 倒入 1.0 L 烧杯中, 加入 300.0 mL 乙酸乙酯和 200.0 mL 水, 分液, 再用水洗三次。乙酸乙酯相用无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 滤液经旋转蒸发仪蒸干溶剂得红色固体。红色固体用二氯甲烷溶解, 柱层析分离, 洗脱剂为二氯甲烷/甲醇 = 30/1 (V/V), 得 1.1 g 亮黄色固体 **DPP-2**, 收率为 80%。mp. 226.3–227.5 °C。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.66 (s, 8H), 3.74 (dd, 2H, *J* = 6.6 Hz, 14.4 Hz), 3.64 (dd, 2H, *J* = 7.8 Hz, 14.4 Hz), 1.59–1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 12H), 1.29–1.25 (m, 2H), 1.03–0.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 162.49, 147.66, 132.14, 130.10, 127.22, 125.65, 109.87, 47.07, 34.54, 26.84, 16.81, 11.04。

1.6.3 荧光 DPP 染料(ABDPP)的合成

在 100.0 mL 的圆底烧瓶中, 加入 **DPP-2** (1.0 g, 1.71 mmol), 无水碳酸钾(0.5 g, 3.6 mmol), 9-蒽硼酸(0.8 g, 3.6 mmol), 以及四(三苯基膦)钯催化剂(0.1 g, 0.1 mmol), 再加入无水四氢呋喃(50.0 mL)溶解反应物, 反应体系回流反应 3 h。旋转蒸发仪蒸出四氢呋喃溶剂得红色固体。红色固体用二氯甲烷溶解, 用 20.0 mL 的水洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 浓缩二氯甲烷, 柱层析分离, 洗脱剂为二氯甲烷/甲醇 = 25/1 (*V/V*), 得 0.7 g 橙黄色目标化合物 **ABDPP**, 收率为 53%。mp. 173.0–174.2 °C。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.55 (s, 2 H), 8.09–8.07 (m, 8H), 7.7 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz), 7.65 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (t, 4H, *J* = 7.2 Hz), 7.43 (m, 4H, *J* = 12 Hz), 3.96–3.93 (m, 2H), 3.89–3.84 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.46–1.40 (m, 4H), 0.934–0.857 (m, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 11.18, 17.16, 27.10, 34.96, 47.23, 110.15, 125.25, 125.75, 126.47, 127.17, 127.87, 128.47, 128.81, 129.99, 131.34, 131.88, 135.66, 141.93, 148.60, 163.05. HRMS (ESI): calcd. for C₅₆H₄₈N₂O₂H, 781.3794, found C₅₆H₄₈N₂O₂H⁺, 781.3794。

2 结果与讨论

2.1 合成实验部分讨论

反应第一步: DPP 中间体 **DPP-1** 的合成步骤简单, 操作容易, 尤其是 **DPP-1** 分子具有非常差的溶解度, 可通过过滤、洗涤等方式纯化, 非常适合本科实验教学。

反应第二步: 该步骤为亲核取代反应, 在 DPP 分子的 N 原子处引入烷基可显著改善 DPP 分子的溶解性。由于 **DPP-1** 溶解度差, 所以选择 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂。另外, 叔丁醇钾遇水分解, 所以 DMF 应做无水处理。经亲核取代反应制备的 **DPP-2** 分子具有好的脂溶性、差的水溶性, 可通过萃取、洗涤纯化。如实验时间充裕, 可进一步锻炼本科生柱层析实验操作。用二氯甲烷/甲醇 = 30/1 (*V/V*)的洗脱剂可快速制备符合核磁共振谱要求纯度的 **DPP-2**。

反应第三步: 该步骤为经典的 Suzuki 偶联反应, 四(三苯基膦)钯催化剂价格较贵, 本科生实验时要注意节约。由于反应原料和反应产物都具有荧光性质, 所以该步骤需要经柱层析分离纯化。

2.2 不同溶剂下的紫外-可见光谱和荧光光谱

ABDPP 在氯仿(CHCl₃)、甲苯(Toluene)和四氢呋喃(THF)等溶剂中具有好的溶解度。如图 3a 所示, 在 350 nm 到 560 nm 范围内, **ABDPP** 具有强的吸收峰, 其中 350–410 nm 区间为蒽基团的特征吸收峰, 而 410–560 nm 区间为 DPP 染料的特征吸收峰。在 480 nm 激发下, **ABDPP** 在 500–700 nm 区间显示强的荧光发射峰(图 3b), 具有黄色的荧光。在 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下, **ABDPP** 在氯仿溶液中的荧光量子效率可达 88.4%。

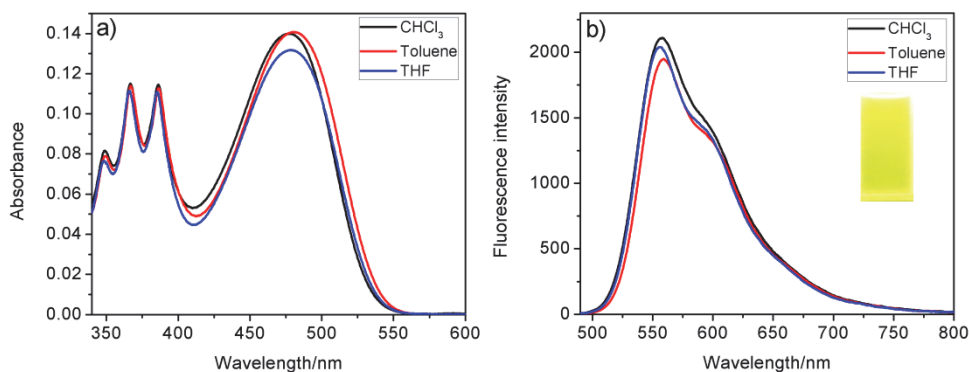


图3 **ABDPP** 在不同溶剂中的紫外-可见光谱(a)和荧光光谱(b)

ABDPP 浓度为 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; (b)中插图图为 **ABDPP** 在 365 nm 紫外光下的照片, $\lambda_{\text{ex}} = 480 \text{ nm}$

电子版为彩图

2.3 固态紫外-可见光谱和荧光光谱

由于蒽基团的引入, DPP 分子间的 π - π 堆积作用减弱, ABDPP 分子可能具有强的固态荧光特征。如图 4a 所示, ABDPP 分子在 400–600 nm 之间具有强的吸收峰, 与溶液中的紫外-可见光谱相比吸收峰产生明显的红移。ABDPP 分子自然光下为橙黄色的固体(图 4a 插图)。在 480 nm 光的激发下, ABDPP 分子在 500–700 nm 之间显示强的荧光发射峰(图 4b), 与溶液中的荧光发射峰相比产生红移, 最大荧光发射峰从 558 nm 红移到 589 nm。ABDPP 分子的固态紫外-可见吸收光谱和荧光光谱与溶液中的光谱特征相比都产生了明显的红移, 这是由于固态下分子间的 π 作用增强所致。由于蒽环与 DPP 分子间的单键连接, 导致 ABDPP 分子间自淬灭效应减弱, ABDPP 分子具有强的固态荧光特征, 显示亮黄色固态荧光(图 4b 插图), 固态荧光量子效率可达 78.9%。

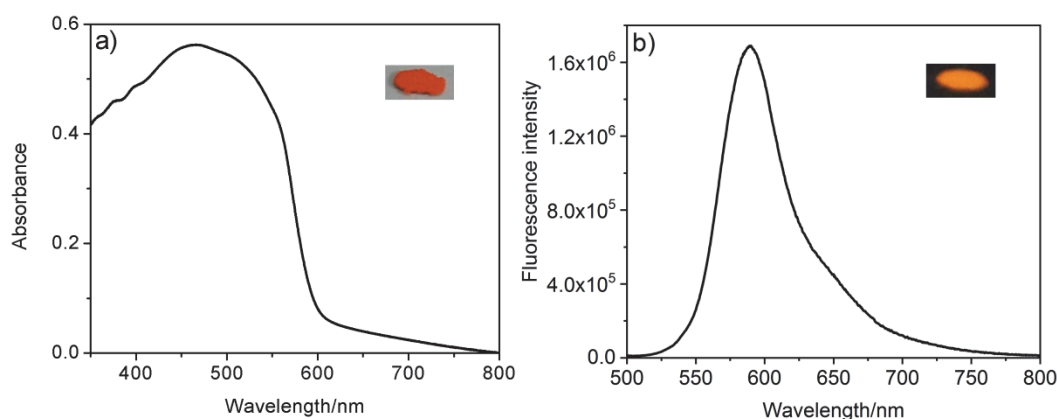


图 4 ABDPP 的固态紫外-可见光谱(a)和固态荧光光谱(b)

插图为: 自然光(a 中插图)和 365 nm 紫外灯(b 中插图)下的照片

电子版为彩图

2.4 实验组织

我校已在材料化学和化学专业本科三年级下学期的小学期创新实验课程中开展了两轮该实验教学。实验以个人为单位, 实验时长 21 小时, 分五次完成。第一次 4 小时, 完成 DPP 染料中间体 DPP-1 的制备; 第二次 5 小时, 完成烷基取代 DPP 染料 DPP-2 的制备; 第三次 4 小时, DPP 染料 DPP-2 的后处理, 以及完成 DPP-2 的柱层析分离; 第四次 4 小时, 完成目标化合物 ABDPP 的制备; 第五次 4 小时, 完成 ABDPP 的柱层析, 以及紫外-可见光谱和荧光光谱的测试。该实验反应条件温和, 不涉及强酸、强碱类药品, 对反应装置没有特殊要求, 反应后处理都是常规实验室操作过程。学生反映该实验既增强了对染料工业的认识, 又加深了对诺贝尔奖内容涉及的机理和应用的体会, 使学生体验到诺贝尔化学奖内容与教学和科研的紧密关系。

3 结语

本文以丁二酸二异丙酯和对溴苯甲腈为原料合成了吡咯并吡咯二酮(DPP)类染料分子, 进而经 Suzuki 偶联反应在 DPP 类分子上引入蒽环, 减弱了分子间的聚集作用, 从而增强了新型 DPP 类染料在溶液和固态下的荧光性质, 并利用紫外-可见光谱和荧光光谱表征了合成 DPP 类染料的光学特征。

该实验合成条件温和, 反应收率高, 纯化容易, 制备的 DPP 类染料呈橙黄色, 具有颜色鲜艳的特点, 直观性强。将诺贝尔化学奖内容与大学生创新实验相结合, 该实验内容既拓展和更新了学生的知识, 又增强了学生对诺贝尔化学奖内容的深入理解, 更进一步使诺贝尔奖内容落地生根, 有力促进了创新人才的培养。

参 考 文 献

- [1] 国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要. [2019-10-20]. <http://www.12371.cn/special/sswgh/wen/>.
- [2] 张力. 中国高等教育, **2016**, No. 1, 4.
- [3] 林蕙青. 中国高等教育, **2016**, No. 7, 4.
- [4] 王毓明. 大学化学, **2018**, 33 (2), 47.
- [5] 王克让, 戎瑞雪, 白国义, 李小六. 高等理科教育, **2017**, No. 2, 79.
- [6] 韩杰. 大学化学, **2016**, 31 (5), 36.
- [7] 张韶光, 张文雄. 大学化学, **2010**, 25 (6), 1.
- [8] Qu, S.; Tian, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3039.
- [9] 李一峻, 邱晓航, 韩杰, 何尚锦. 大学化学, **2019**, 34 (10), 90.
- [10] Ftouni, H.; Bolze, F.; Nicoud, I. F. *Dyes Pigments* **2013**, 97, 77.
- [11] Miyaoura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.