

可见光诱导的 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的合成 ——推荐一个绿色有机化学实验

李立奇, 杨泉荣, 张元*

兰州大学化学化工学院, 兰州 730000

摘要: 可见光催化由于其清洁、高效、反应条件温和等优点, 近年来已在有机合成领域得到广泛应用。但是目前可见光催化的反应尚未在本科生实验教学中得以推广。3,3'-二吲哚基甲烷骨架广泛存在于药物分子结构中, 其也可以作为生物碱类天然产物合成的重要中间体。最近, 我们发展了一种通过可见光诱导的甘氨酸衍生物与吲哚间的需氧脱氢偶联反应来合成 3,3'-二吲哚基甲烷的方法。在此工作的基础上, 我们设计了一个以 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯和吲哚为原料, 以罗丹明 6G 为光催化剂, 在可见光照射、室温条件下高效合成 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的半微量绿色有机化学实验, 目的在于通过将前沿科研内容引入实验教学, 进一步促使大学生开拓知识视野、树立“绿色化学”理念和环保意识。

关键词: 光催化; 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯; 绿色化学; 本科生实验教学

中图分类号: G64; O6

Visible Light-Induced Synthesis of Ethyl 2,2-Di(1H-indol-3-yl)acetate: Recommendation of a Green Organic Chemistry Experiment

Liqi Li, Xiaorong Yang, Yuan Zhang *

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China.

Abstract: Owing to its mild, clean, and environmentally benign characteristics, visible light-induced photoredox catalysis in the past few years has emerged as a powerful tool to trigger organic transformations; however, it has not been introduced into the undergraduate laboratory teaching. 3,3'-Bisindolylmethanes (BIMs) are privileged structural units that exist widely in numerous pharmaceutical active molecules. Moreover, BIMs are also important synthetic intermediates of numerous alkaloid natural products. Recently, we developed a visible light-induced aerobic oxidative cross-coupling reaction of glycine derivatives with indoles, which provides a straightforward access to BIMs. On the basis of this work, we designed a semi-microscale organic chemistry experiment for the efficient synthesis of ethyl 2,2-di(1H-indol-3-yl)acetate, starting from ethyl (4-methoxyphenyl)glycinate and indole by using Rhodamine 6G as the photocatalyst under the irradiation of visible light at room temperature. The aims are to promote students to broaden their horizon of knowledge, establish the concept of “green chemistry” and awareness of environmental protection through the introduction of innovative scientific research into the laboratory teaching.

Key Words: Photoredox catalysis; Ethyl 2,2-di(1H-indol-3-yl)acetate; Green chemistry; Undergraduate laboratory teaching

收稿: 2020-05-07; 录用: 2020-06-22; 网络发表: 2020-07-06

*通讯作者, Email: zhangyuan@lzu.edu.cn

伴随着有机化学新反应和新合成方法的不断涌现, 有机化学实验教学也须与时俱进: 一方面必须继续加强传统的有机化学知识传授与实验技能培养, 另一方面则需要不断地将有机合成新反应及新方法纳入有机化学实验教学, 这样将有益于拓宽本科生的视野、提升他们的环保意识和可持续发展理念。近年来, 可见光催化由于其清洁、高效、反应条件温和等优点, 逐渐引起研究者的广泛关注, 并在有机合成领域得到广泛应用^[1]。但是目前可见光催化的反应尚未在本科生实验教学中得以推广^[2]。

3,3'-二吡啶基甲烷骨架广泛存在于药物分子结构中, 此类分子通常具有诸如抗菌、抗真菌以及抗肿瘤等活性^[3]; 此外该骨架也可以作为生物碱类天然产物合成的重要中间体^[4]。由于其优异的生物活性, 众多研究小组开展了针对 3,3'-二吡啶基甲烷骨架的合成工作, 但是目前已报道的合成工作普遍具有步骤繁琐、反应条件苛刻及产率低等不足^[4,5]。最近, 我们发展了一种通过可见光诱导的甘氨酸衍生物与吡啶之间的需氧脱氢偶联反应来合成 3,3'-二吡啶基甲烷的方法^[6], 该反应可以在室温和空气氛围下进行, 无需额外添加其他氧化性试剂, 并且以廉价的有机光敏剂罗丹明 6G (Rh-6G) 作为光催化剂。该反应条件温和、产率高、易于操作, 并且可见光催化作为一种绿色环保的新型催化模式具有很大的趣味性, 因此非常适用于实验教学。利用上述研究结果, 结合有机化学基本操作, 我们设计了一个半微量可见光诱导的 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的合成实验, 目的在于通过将前沿科研内容引入实验教学, 进一步促使大学生开拓知识视野、树立“绿色化学”理念和环保意识。本实验既涉及电磁搅拌、薄层色谱、柱色谱和旋转蒸发仪的使用等基本操作, 也包含可见光催化这一新的知识点, 并且符合实验教学绿色化^[7,8]、微型化^[9]的新理念, 适合于化学和药学专业本科三年级学生的有机化学实验。

1 实验目的

- (1) 掌握可见光诱导的 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的合成方法;
- (2) 进一步熟练薄层色谱、柱色谱及熔点测定等基本操作;
- (3) 掌握旋转蒸发仪的操作; 初步掌握化合物核磁谱图的分析。

2 实验原理

本实验中, 我们以甘氨酸衍生物和吡啶为原料, 在可见光催化和酸催化共同作用下, 以 93%–96% 的产率一步得到 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯 **3** (图 1)。该反应可能的机理为(图 2)^[6]: 首先, 在可见光照射下, 光催化剂罗丹明 6G (Rh 6G) 转化为激发态 (Rh 6G*), Rh 6G* 与甘氨酸酯 **1** 发生单电子转移 (SET) 过程, 产生阳离子自由基 **I** 与 Rh 6G^{•-}。氧气氧化使得光催化剂再生, 同时新产生的 O₂^{•-} 从阳离子自由基 **I** 获取电子及质子, 生成亚胺 **II**。随后, 在柠檬酸作用下, 亚胺 **II** 被吡啶 **2** 捕获, 形成中间体 **III**。然后在可见光作用下 **III** 再发生第二次氧化, 继而与吡啶 **2** 反应以及消除 4-甲氧基苯胺, 从而得到所需的目标产物 **3**。但是也不能排除其他可能的反应途径。

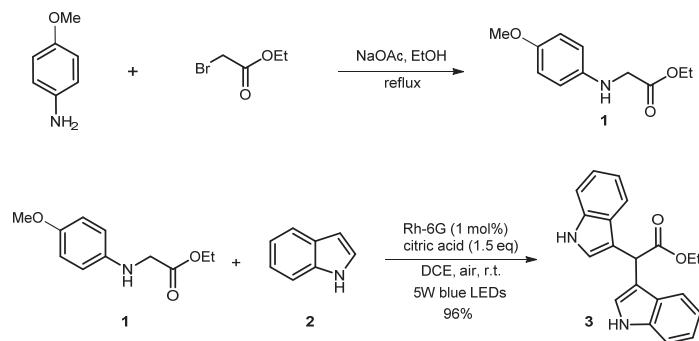


图 1 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的合成路线

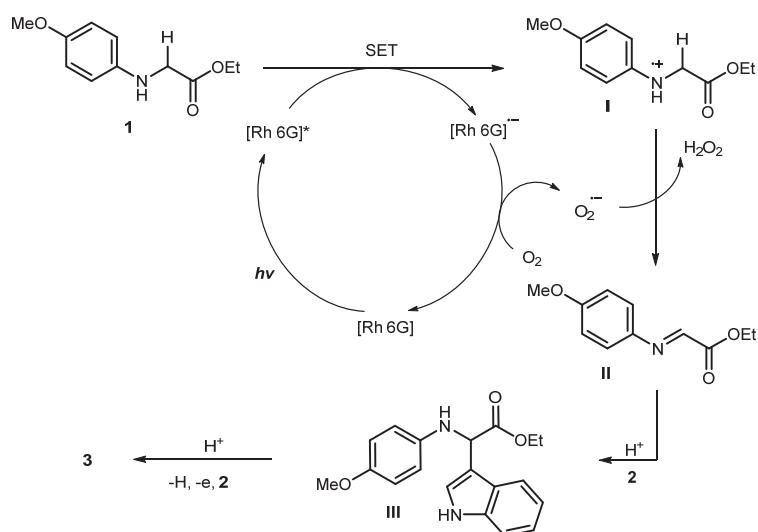


图2 可能的反应机理

该反应在室温和空气氛围下进行, 所需原料及催化剂均廉价易得, 未用到金属试剂, 无需额外添加其他氧化性试剂(以空气中的氧气为氧化剂)。与已报道方法相比, 该反应具有步骤简洁、反应条件温和、产率高和易于操作(以 LED 灯泡或节能灯泡为光源)等优点。本实验所需的 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯 **1** 可以由 4-甲氧基苯胺和溴乙酸乙酯在醋酸钠作用下反应得到^[10], 可以由准备实验老师预先制备, 如学时允许, 也可由学生自己制备。

3 试剂与仪器

3.1 试剂

4-甲氧基苯胺(伊诺凯, 98.0%), 溴乙酸乙酯(伊诺凯, 98.0%), 醋酸钠(伊诺凯, 98.0%), 吡啶(阿拉丁, 99.0%), 罗丹明 6G(伊诺凯, 99.0%), 柠檬酸(伊诺凯, 99.0%), 乙醇(科密欧, 分析纯), 1,2-二氯乙烷(科密欧, 分析纯), 乙酸乙酯(科密欧, 分析纯), 石油醚(科密欧, 分析纯), 饱和食盐水溶液, 无水硫酸钠(阿拉丁, 99.0%), 200–300 目硅胶(青岛海洋化工厂)。

3.2 仪器

电子天平(梅特勒 ME104E), 5 W LED 灯泡(蓝光, 声信), 23 W 节能灯泡(飞利浦), 圆底烧瓶, 电磁搅拌子, 磁力搅拌器, 色谱柱, 循环水式真空泵(郑州长城), 旋转蒸发仪(海道夫), 油泵(上海爱思杰)。

4 实验步骤

4.1 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯的合成步骤

将 4-甲氧基苯胺(2.46 g, 20 mmol)和乙酸钠(2.72 g, 20 mmol)溶于乙醇(40 mL), 然后逐滴滴加溴乙酸乙酯(3.34 g, 20.0 mmol), 加完后于 80 °C 下回流 6–10 h, 薄层色谱(TLC)监测反应完毕后, 用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 柱层析(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯(体积比) = 8 : 1)分离得到 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯(白色粉末状固体, 2.51–2.72 g, 产率 60%–65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 152.6, 141.3, 114.9, 114.4, 61.2, 55.7, 46.8, 14.2。

4.2 方法一: 可见光诱导的 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的合成(以 5 W 蓝色 LED 灯为光源)

将 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯 **1** (418 mg, 2 mmol)、Rh-6G (9.6 mg, 1% (摩尔百分比, 后文

同))、吲哚(490 mg, 4.2 mmol)以及柠檬酸(630 mg, 3 mmol)依次加入圆底烧瓶中, 然后加入 40 mL 1,2-二氯乙烷。将烧瓶置于 5 W 蓝色 LED 灯的照射下(反应瓶距离灯 5 cm)搅拌反应。用 TLC (薄层色谱)监测反应进程, 展开剂为石油醚:乙酸乙酯(体积比) = 4 : 1, 14–16 h 反应完全。有机相用旋转蒸发仪浓缩得到淡红色粉末状固体, 将此固体溶解于 6 mL 二氯甲烷中, 加入 1 g 硅胶拌样, 用柱层析分离纯化(10 g 硅胶, 内径 10 mm, 高度 10 cm, 洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯(体积比) = 4 : 1), 得到淡红色粉末状固体 590–610 mg, 产率 93%–96%, $M_p = 57\text{--}59\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (s, 2H, NH), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, PhH), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, PhH), 7.22–7.16 (m, 2H, PhH), 7.15–7.08 (m, 2H, PhH), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, indol-2H), 5.51 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$)。

4.3 方法二: 可见光诱导的 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的合成(以 23 W 节能灯为光源)

将 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸乙酯 **1** (418 mg, 2 mmol)、Rh-6G (9.6 mg, 1%)、吲哚(490 mg, 4.2 mmol)以及柠檬酸(630 mg, 3 mmol)依次加入圆底烧瓶中, 然后加入 40 mL 1,2-二氯乙烷。将烧瓶置于 23 W 节能灯的照射下(反应瓶距离灯 5 cm)搅拌反应。用 TLC 监测反应进程, 展开剂为石油醚:乙酸乙酯(体积比) = 4 : 1, 18–20 h 反应完全。其余后处理方法与方法一相同。得到淡红色粉末状固体 570–605 mg, 产率 90%–95%。

5 结果与讨论

5.1 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的结构表征

用柱色谱纯化得到的 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯为淡红色粉末状固体, 熔点为 $57\text{--}59\text{ }^\circ\text{C}$ 。2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的 ^1H NMR 谱图如图 3 所示, 其中 δ 7.97 处的单峰为吲哚环中氮氢的特征峰, 7.65–7.08 处的峰为苯环上八个氢的特征峰, 6.93 处的峰为吲哚环上碳氢的特征峰, 5.51 处的单峰为次甲基氢的特征峰, 4.23 和 1.27 处的峰为乙基中 5 个氢的特征峰。谱图中无其他杂质峰, 这表明产品纯度较高。

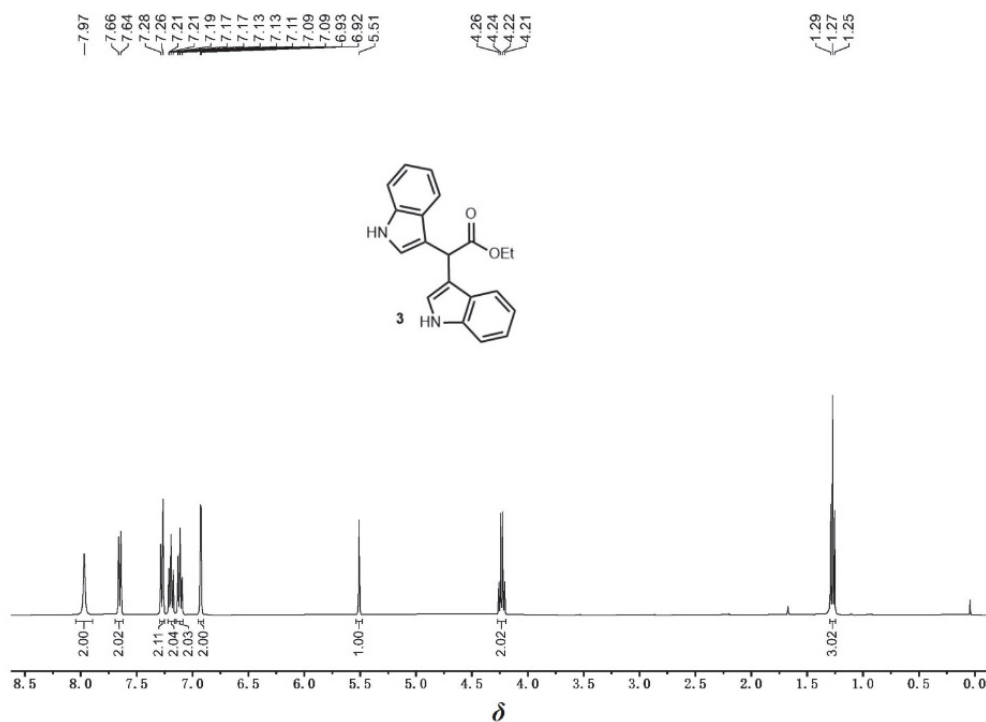


图 3 2,2-二(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的 ^1H NMR 谱图

5.2 可见光催化的优点

现有合成 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的方法普遍具有步骤繁琐、反应条件苛刻、需要贵金属催化剂及产率低等不足。与已有方法相比, 本实验具有以下优点: (1) 以甘氨酸衍生物和吡啶为原料, 一步即可得到 2,2-二(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯; (2) 该反应在室温下进行, 反应条件温和、易于操作; (3) 以空气中的氧气为氧化剂, 避免了其他氧化剂的使用, 绿色环保; (4) 所用原料及催化剂均价格低廉, 反应成本低; (5) 产率可高达 96%。

5.3 光源对反应速率的影响

本实验设计了以 5 W LED 灯泡(蓝光)和 23 W 节能灯泡作为光源的两种反应条件。以 5 W LED 灯泡(蓝光)为光源时 14–16 h 左右反应完全, 以 23 W 节能灯泡为光源时反应稍慢, 约需 18–20 h, 两种条件下反应产率无明显差别。如条件允许, 可两种反应条件同时进行, 这样可以使学生进一步理解光源对反应速率的影响。

5.4 对照实验

为进一步增进学生对反应机理的理解, 可将学生分为 4 组, 分别开展如表 1 所示对照实验(分别为无光敏剂罗丹明 6G、无柠檬酸、避光及氮气或氩气氛围)。在以上对照实验条件下, 均仅可通过薄层色谱观察到痕量产物, 这表明在该反应中光敏剂、酸、可见光及空气中的氧气均起到关键作用。

表 1 对照实验

组别	罗丹明 6G	柠檬酸	光源	空气	产率
标准条件	√	√	√	√	96%
组 1		√	√	√	痕量
组 2	√		√	√	痕量
组 3	√	√		√	痕量
组 4	√	√	√		痕量

5.5 实验注意事项

- (1) 本实验中光催化反应所需时间较长, 可以在实验前一日下午先搭建反应装置、加料进行反应, 第二天早晨直接处理反应。
- (2) 反应瓶和光源间距为 5 cm, 反应过程中光束应直射反应液。
- (3) 光反应过程中, 为防止溶剂挥发, 可在反应瓶上端塞橡胶塞, 同时应在橡胶塞上插针头以通大气。

6 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) 查阅文献了解可见光催化的相关知识, 并分析可见光催化反应的可能优点; (2) 结合文献, 试推断本反应中主要副产物是什么。

7 结语

本设计实验具有反应条件温和、绿色环保、易于操作、产率高等优点, 其内容既包含了电磁搅拌、薄层色谱、柱色谱和旋转蒸发仪的使用等基本操作, 也增加了可见光催化这一新颖的内容, 可进一步培养学生对有机化学实验的兴趣, 并且充分体现了大学化学实验绿色化^[7,8]和微量化^[9]教学改革目标, 因此非常适合于本科生的实验教学。

参 考 文 献

- [1] Xuan, J.; Xiao, W. -J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828.
- [2] 汪蕾, 宋楚文, 谷青雨, 张英华, 刘平, 孙培培. 大学化学, **2020**, 35 (4), 90.
- [3] Gong, Y. X.; Sohn, H.; Xue, L.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. *Cancer Res.* **2006**, 66, 4880.
- [4] Praveen, P. J.; Parameswaran, P. S.; Majik, M. S. *Synthesis* **2015**, 47, 1827.
- [5] Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250.
- [6] Zhang, Y.; Yang, X. R.; Zhou, H.; Li, S. L.; Zhu, Y.; Li, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2120.
- [7] 张凤秀, 叶霞. 大学化学, **2010**, 25 (3), 29.
- [8] 苏碧云, 王建民, 杨鹏辉. 大学化学, **2011**, 26 (4), 49.
- [9] 余振强, 王海滔, 刘波. 广东化工, **2010**, 37 (2), 151.
- [10] Xie, J.; Huang, Z. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10181.