

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202206043

www.dxhx.pku.edu.cn

可见光诱导无金属催化合成邻四氢呋喃基苯乙酮肟醚

涂梦¹, 刘小睿¹, 尹钰芸¹, 彭嘉琪¹, 白芮华¹, 张伟¹, 沈永淼^{1,2,*}¹浙江理工大学理学院, 杭州 310018²浙江大学浙江省激发态材料合成与应用重点实验室, 杭州 310027

摘要: 自由基反应作为有机化学的三大基本机理之一在实验教学中被长期忽略, 造成理论与实践的脱节。本课题以苯乙酮肟和四氢呋喃为起始原料, 在3 W蓝色LED光照下, 由四溴化碳介导的经自由基历程构建C—O键合成邻四氢呋喃基苯乙酮肟醚, 并利用核磁、红外、紫外手段对产物进行表征。本合成实验所需的设备简单、廉价, 反应条件温和, 且实验开设的普适性高。通过本实验的学习不仅可以让学生学习到溴自由基在有机合成中的应用, 使学生能更好地理解 and 掌握自由基反应的过程, 而且还能通过产物分子结构的分析, 提高学生综合解谱的能力。

关键词: 苯乙酮肟醚; 自由基反应; 可见光催化; C—O键形成; 四溴化碳

中图分类号: G64; O6

Visible Light-Induced Metal-Free Catalytic Synthesis of Acetophenone o-Tetrahydrofuran-2-Yl Oxime

Meng Tu¹, Xiao-Rui Liu¹, Yu-Yun Yin¹, Jia-Qi Peng¹, Rui-Hua Bai¹, Wei Zhang¹, Yong-Miao Shen^{1,2,*}¹ Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China.² Key Laboratory of Excited-State Materials of Zhejiang Province, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

Abstract: As one of the three basic mechanisms in organic chemistry, the free radical reaction, has been neglected for a long time in experimental teaching, which has led to a disconnection between theory and practice. In this study, o-tetrahydrofuranyl acetophenone oxime ether was synthesized from acetophenone oxime and tetrahydrofuran by a free radical process mediated by carbon tetrachloride under 3 W blue LED light. The products were characterized by NMR, IR and UV spectroscopy. This experiment only requires simple and inexpensive equipment and mild reaction conditions, and has high universality. It teaches the application of bromine radicals in organic synthesis so that students can master their understanding of free radical reactions, and allows them to improve their practical skills by analyzing the molecular structure of the product.

Key Words: Acetophenone oxime ether; Free radical reaction; Visible light catalysis; C—O bond formation; Carbon tetrachloride

化学是一门理论与实验并重, 富有创造性的中心学科。综合有机化学实验能够在指导大学生完成一系列复杂实验的同时提高学生的实验技能和创新能力, 是学生将学到的基础化学理论知识运用

收稿: 2022-06-13; 录用: 2022-09-22; 网络发表: 2022-10-10

*通讯作者, Email: shenym@zstu.edu.cn

基金资助: 浙江省激发态材料合成与应用重点实验室(2021E10002); 浙江省“十三五”省级大学生校外实践基地建设项目(SXWJD1); 应用化学国家一流本科专业建设项目; 浙江理工大学科研启动基金(18062144-Y); 浙江理工大学-肯特催化材料股份有限公司研究生联合培养基地(11430731732226)

到实践上的重要方式^[1,2]。根据《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》的要求,化学类专业应掌握化学基础知识、基本理论和技能,具有创新意识和实践能力,能在相关领域从事科学研究、技术开发、教学教育等工作^[3]。而实验作为构成化学基础知识的主要因素,也是切实影响化学学科整体综合发展的关键。在化学实验这一过程中,学生可以把化学知识与观察、推理和思维技能结合起来,从而对化学的理论知识有着深刻的理解,同时也培养了学生的实验探索精神和设计实验的创造精神,提高了学生的综合应用能力^[4,5]。

自由基反应是有机化学中一类重要的反应,在基础有机教材中涉及到大量的自由基反应,例如自由基取代反应、自由基卤代反应以及自由基加成反应等^[6]。而在有机化学实验教材中涉及到的自由基反应则比较少,而以光为自由基引发剂的只有少数教材涉及到,例如,由兰州大学编著的第三版《有机化学实验》中收录了以二苯甲酮为原料,在300–350 nm紫外线照射条件下,经自由基历程,生成频哪醇和频哪酮的实验^[7]。实验中需要紫外光作为光源,基础化学实验室基本不具备开设该实验的条件。

可见光催化技术是近十年来有机合成中的一个热点前沿研究领域^[8,9],有着反应条件温和、设备简单、充分利用太阳能等优点,大部分反应可以在廉价、低功率的LED灯驱动下进行,开设相关实验所需的设备非常廉价。例如,在光氧化还原催化下可以实现脱卤反应^[10]、羧酸及其衍生物的脱羧功能化^[11]。增设相关的实验不仅可以让学生更好地理解自由基反应,使实验课程和理论教学更加匹配,也可使学生更多接触学术前沿,增加对有机化学学科的理解,并提高学生的实验技术水平。因此如何把自由基和可见光促进反应结合起来,弥补目前教学的缺陷,是我们研究的重点。

脞醚是农药化合物中常见的化学结构,在杀虫剂、杀菌剂、除草剂中均含有此类结构,同时脞醚也是合成新型药物或者其他化合物时常用的有效基团。对于脞醚类物质的合成,关键在于如何高效构建C–O键。传统的构建C–O键的方法有乌尔曼偶联反应和威廉姆逊合成反应^[12,13]。然而这些反应需要在强碱或者大量金属催化剂的条件下进行,对反应底物有很大的限制。近些年,通过过渡金属活化C–H键来构建C–O键得到了极大的发展^[14,15]。但是使用过渡金属作为催化剂构建C–O键,反应过程繁琐且价格比较昂贵,底物往往需要预功能化使得原子经济性不高。

本实验通过可见光诱导无金属催化的自由基历程构建新C–O键来形成脞醚则可以避免上述的缺点。本实验以苯乙酮脞和四氢呋喃为原料,3 W LED蓝灯为光源,在四溴化碳介导下催化构建碳氧键,实现在环保温和的条件下合成苯乙酮脞醚。实验条件温和、所需的实验设备价格低廉,可方便地在基础化学实验室开展。实验过程综合了脞化反应、自由基反应、C–O键的交叉偶联反应等知识点,在实践操作过程中运用到薄层层析、柱层析、减压蒸馏、萃取等基本实验技能,极大程度锻炼了学生的实验技能。最终得到的目标产物采用核磁共振、红外光谱、紫外光谱进行表征,将学生所学的波谱分析理论知识融入到实际应用之中。本实验内容丰富新颖、实验器材简单、难易程度适中,适合作为综合有机化学实验课程的内容。

1 实验内容

1.1 实验目的

- (1) 了解光化学有机合成的基本步骤和流程;
- (2) 通过苯乙酮脞醚的合成,掌握关于C–O键交叉偶联反应的基本原理;
- (3) 掌握用薄层色谱跟踪反应进程以及柱层析等分离手段,学会灵活运用减压蒸馏、抽滤等基本操作;
- (4) 学会核磁共振谱图、红外光谱图、紫外光谱的解析。

1.2 实验原理

本实验光化学反应的机理如图1所示,首先,光照射到四氢呋喃(THF)与四溴化碳(CBr₄)的电荷转移复合物(CTC)吸收带,导致电荷分离,生成由THF阳离子自由基和三溴化碳自由基以及CBr₄阴离子自

由基衍生的溴离子组成的离子自由基对。三溴甲基自由基从THF分子中提取氢原子得到四氢呋喃自由基A，四氢呋喃自由基被四溴化碳氧化产生四氢呋喃阳离子B，四氢呋喃阳离子被脒亲核捕获，得到最终产物脒醚。此外，THF阳离子自由基在溴阴离子的作用下脱质子，以及THF与 CBr_4 生成的第二批 CBr_3 自由基进行氢原子转移(HAT)都为四氢呋喃-2-基自由基A提供了额外的途径。

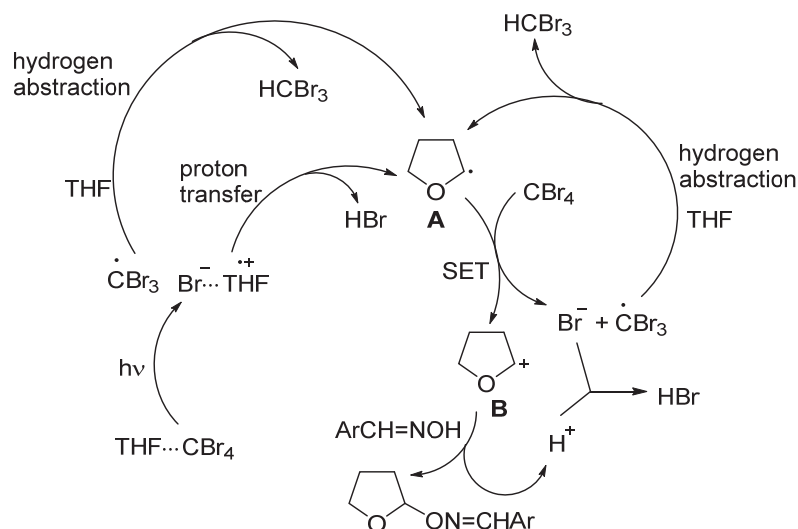


图1 苯乙酮脒与四氢呋喃的反应机理示意图

1.3 实验试剂和仪器

本实验中使用到的主要实验试剂和实验仪器分别如表1、表2所示。其中光化学反应所用的苯乙酮脒可由苯乙酮与盐酸羟胺反应制得(图2)。

表1 实验试剂

试剂名称	纯度	生产厂家	试剂名称	纯度	生产厂家
苯乙酮	99%	萨恩化学技术(上海)有限公司	无水乙酸正丁酯	99%	萨恩化学技术(上海)有限公司
盐酸羟胺	98%	萨恩化学技术(上海)有限公司	乙酸乙酯	AR	萨恩化学技术(上海)有限公司
醋酸钠	99%	Alab (Shanghai) Chemical Technology	石油醚	AR	萨恩化学技术(上海)有限公司
四溴化碳	98%	萨恩化学技术(上海)有限公司	4A分子筛	—	贡义环保新材料厂
无水四氢呋喃	99.5%	萨恩化学技术(上海)有限公司			

表2 实验仪器

仪器名称	型号	生产厂家	仪器名称	型号	生产厂家
电子天平	JA2003D	上海衡际科学仪器有限公司	真空干燥箱	DZF-6020	浙江福立分析仪器股份有限公司
核磁共振谱仪	Magnet system 400 MHz/54 mm	武汉中科牛津波普技术有限公司	循环水真空泵	SHZ-DIII	巩义市予华仪器有限公司
磁力搅拌器	ZNCL-GS	巩义市予华仪器有限公司	红外光谱仪	NICOLET iS10	美国尼高力公司
3 W LED蓝灯	5101	欧赢照明LED嵌入式灯具	旋转蒸发仪	EYELAN-1100	东京理化器械株式会社
紫外可见分光光度计	UV-2600	岛津仪器(苏州)有限公司	台式高速离心机	TG16-WS	湖南湘仪离心机仪器有限公司

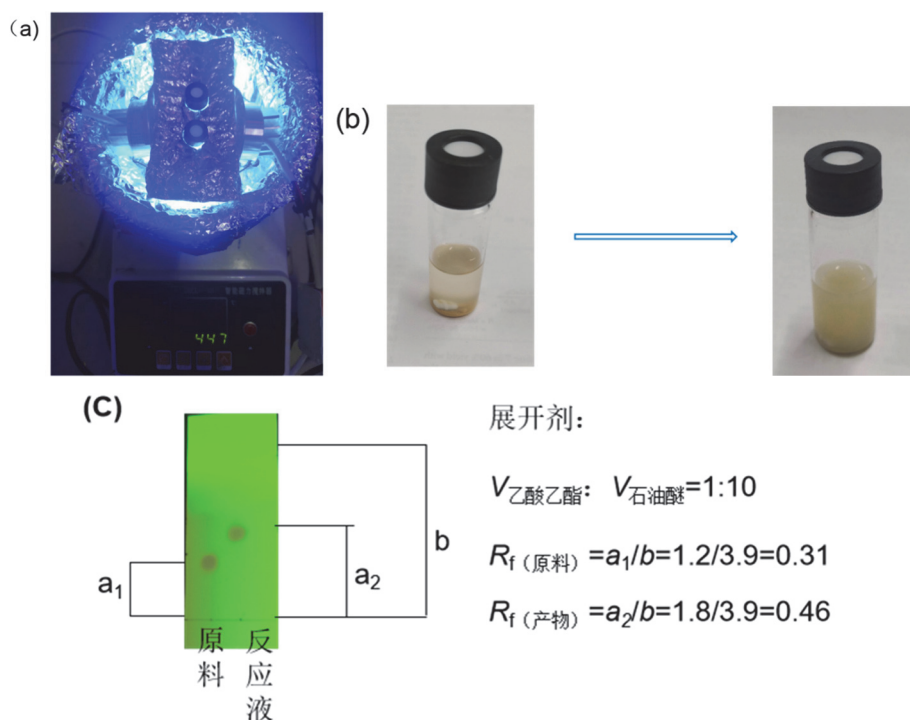


图4 (a) 反应装置图、(b) 反应体系前后变化及(c) 薄层色谱

减少颗粒型分子筛对产物的吸附。同样从表3中的数据可以看出, 苯乙酮肟的平均产率在60%–80%左右。在此过程中, 部分同学的产率较低, 主要是因为: 1) 光照不均匀, 使苯乙酮肟没有完全反应完; 2) 层析柱中的硅胶填料不均匀, 使得柱子在淋洗过程中产生气泡, 导致分离效果不好; 3) 部分同学进行湿法上样时表面不平或者样品层过厚, 导致分离出来的样品不纯。在此教学实施过程中, 由于涉及到自由基反应过程, 建议教师对自由基的相关知识点以及原理作重点讲解, 强调关于柱层析分离的方法以及注意事项, 有助于学生在实践中巩固理论知识。

表3 各批的平均产率

分批	一批	二批	三批	四批
邻四氢呋喃基	73%	67%	69%	79%
苯乙酮肟				

2.2 化合物的表征

经以上步骤合成得到的原料苯乙酮肟以及产物苯乙酮肟醚用红外图谱、紫外图谱和核磁共振图谱(^1H NMR和 ^{13}C NMR)表征。

首先我们通过红外光谱对化合物进行表征, 红外图谱采用KBr压片法测得, 实验得到的红外图谱如图5所示。从图5可以得知, 1614 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} 和 1644 cm^{-1} 分别是苯乙酮肟以及苯乙酮肟醚芳环骨架的伸缩振动; 3144 cm^{-1} 为苯乙酮肟中—OH的伸缩振动的吸收峰; 1400 cm^{-1} 和 1401 cm^{-1} 为两者甲基的特征吸收峰; 761 cm^{-1} , 692 cm^{-1} 和 762 cm^{-1} , 694 cm^{-1} 代表苯乙酮肟及苯乙酮肟醚均为苯环单取代; 另外从苯乙酮肟醚的红外谱图中可以看出 1185 cm^{-1} 和 1040 cm^{-1} 是C—O键的特征峰, 而在苯乙酮肟的红外谱图中未观察到此特征峰。

以乙酸正丁酯为溶剂, 用紫外分光光度计分别测试了 $0.00025\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苯乙酮肟、苯乙酮肟醚的紫外光谱图(图6), 从图6中可得知, 苯乙酮肟醚的吸收峰相对于苯乙酮肟的吸收峰向高波长移动, 即

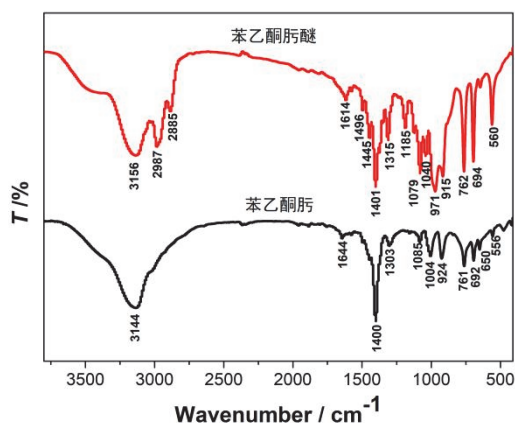


图5 苯乙酮肟和苯乙酮肟醚的红外光谱谱图

发生了红移。因此,可以根据原料和产物的最大吸收波长的区别判断产物的形成,但是由于红移的波长仅有7 nm,无法通过紫外来精确定量。为了考察反应体系是否有CTC形成,我们测试了 $0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下的四溴化碳、苯乙酮肟、四溴化碳与苯乙酮肟以及四溴化碳和四氢呋喃在两个浓度下的混合溶液的紫外谱图。其中,条件四氢呋喃+四溴化碳(1)中的四溴化碳的浓度为反应体系的浓度,从所得到的归一化后的紫外图谱(图7)所示,纯的苯乙酮肟、四溴化碳和四氢呋喃在300 nm以上吸收很弱,而四溴化碳和四氢呋喃形成的CTC在可见光区域有一定强度的吸收,在反应浓度下,其最大吸收波长红移到350 nm,说明在光引发过程中可能是通过四溴化碳和四氢呋喃形成的CTC收光子而产生自由基,进而促进反应的进行。

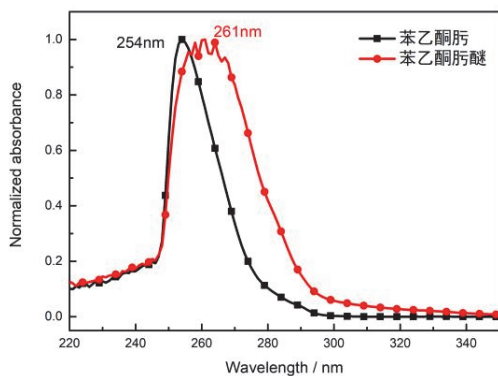


图6 苯乙酮肟和苯乙酮肟醚的紫外光谱图

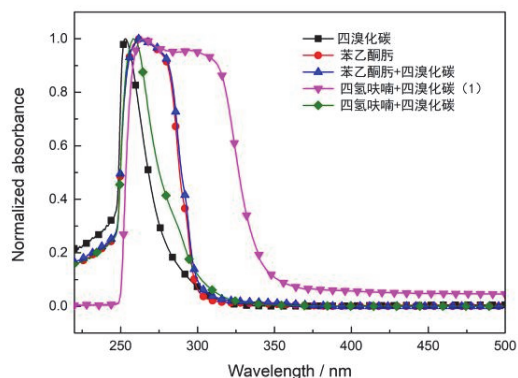


图7 苯乙酮肟、四溴化碳和CTC体系的紫外光谱图

通过核磁共振可对原料苯乙酮肟和产物苯乙酮肟醚中的各种氢和碳进行归属,判断是否与产物结构相符。苯乙酮肟醚和苯乙酮肟的 ^1H NMR的结果分别为: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J = 6.7, 3.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.37–7.33 (m, 3H), 6.08–5.81 (m, 1H), 3.99 (ddd, $J = 13.5, 11.5, 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 5.6, 2.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.96–1.85 (m, 1H)。苯乙酮肟以及苯乙酮肟醚的核磁共振氢谱如图8(上)、图8(下)所示。

苯乙酮肟醚以及苯乙酮肟的 ^{13}C NMR的结果分别为: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 136.6, 129.1, 128.3, 126.3, 106.5, 77.4, 77.0, 76.7, 68.0, 30.9, 24.0, 13.0。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 136.3, 129.2, 128.4, 126.0, 77.2, 76.9, 76.6, 12.2。苯乙酮肟以及苯乙酮肟醚的核磁共振氢谱如图9(上)、图9(下)所示。通过对照图也可以确认肟醚的形成。

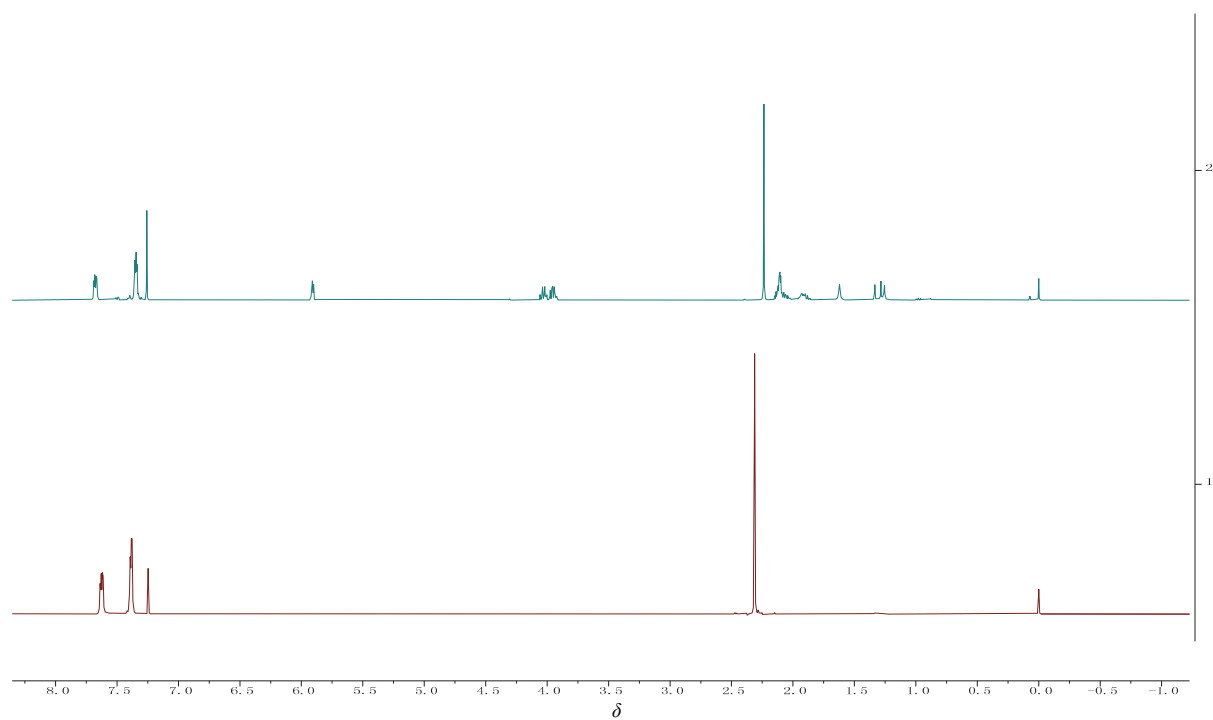


图8 苯乙酮肟醚(上)和苯乙酮肟(下)氢谱

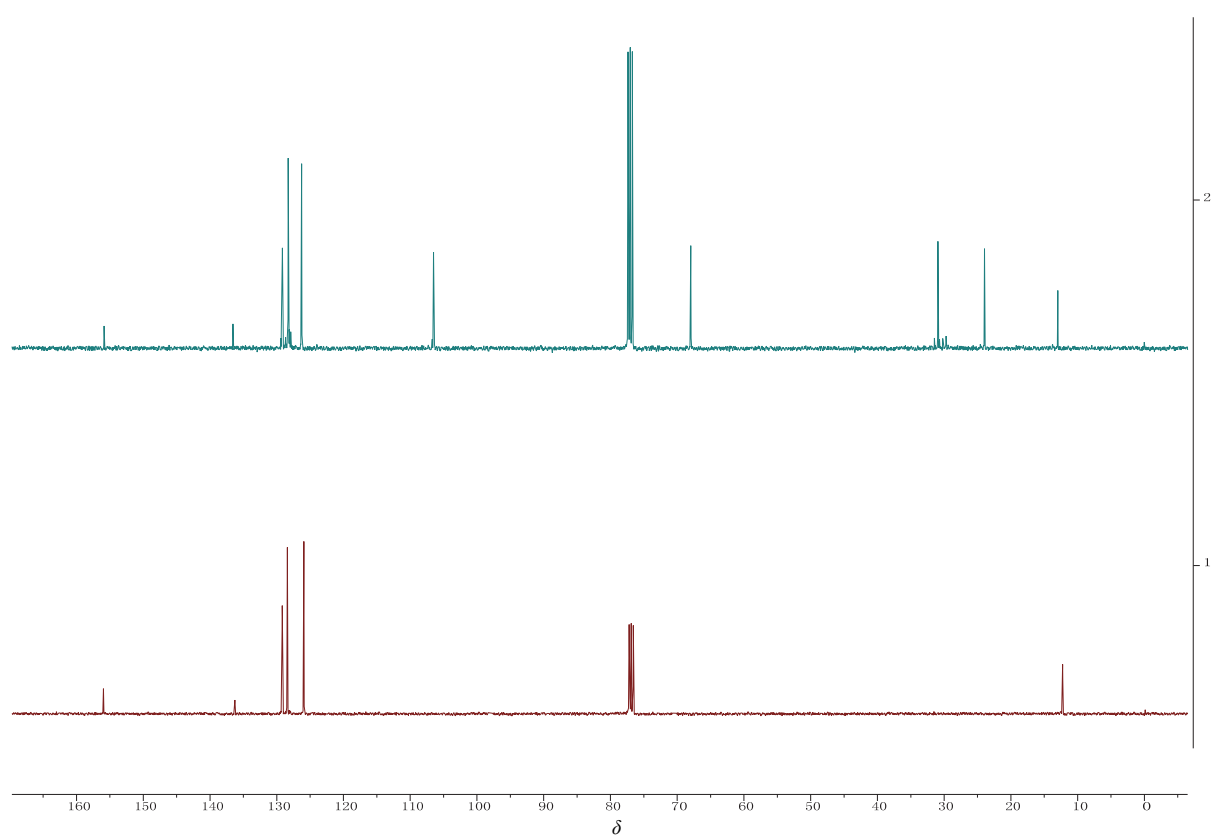


图9 苯乙酮肟醚(上)和苯乙酮肟(下)碳谱

3 教学实施

3.1 学时说明

在本创新性的综合有机化学实验中, 苯乙酮肟的合成大约需要4 h; 苯乙酮肟醚的合成实验大概需要6 h; 使用核磁共振、红外光谱以及紫外分光光度计对产物进行结构表征等仪器分析实验, 一共大约需要4 h。在教学过程中可根据实际教学情况合理分配各实验步骤的时长。

3.2 教学实施及效果

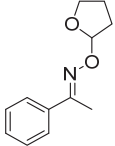
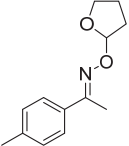
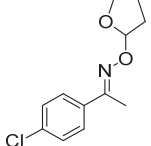
在该实验的实施过程中, 将参与实验的学生分为4批, 每人按照标准操作步骤合成苯乙酮肟以及苯乙酮肟醚。将得到的目标产物进行核磁共振、红外光谱和紫外光谱表征, 分析确定化合物的结构。每一批次获得目标产物的平均产率如表3所示。

从此次实验效果来看, 大部分学生都能够独立在规定时间内完成实验, 分离得到产物。对于产物的表征, 在进行谱图测试前, 将分离得到的产物充分真空抽干后再次进行薄层层析分析产物的纯度, 选择其中部分较纯净的产物样品进行核磁、紫外以及红外谱图的表征, 验证目标产物的结构。学生普遍反映通过本实验能独立完成化合物的合成及验证, 收获颇丰, 同时对基础有机化学实验产生了更加浓厚的兴趣, 总体来说, 本实验的设计所得到的教学效果较好, 能很好地达到预期。

3.3 底物探究

本反应的可拓展性强, 根据课时安排, 还可以安排不同组的学生合成不同的底物进行实验, 探讨取代基效应。将学生分为A、B、C三组, 分别合成苯乙酮肟、对甲基苯乙酮肟以及对氯苯乙酮肟等含有不同取代基的原料并将合成的原料制备相应的肟醚。三个小组所得到的目标产物的平均产率如表4所示。从表中数据可以看出, 芳环上被吸电子基团取代时具有更高的反应活性, 产率更高。

表4 各组的平均产率

分组	A组	B组	C组
化合物			
平均产率	75%	74%	81%

4 注意事项

- 1) 在步骤(2) (图2)苯乙酮肟醚的合成过程中, 在充完氩气后要及时用封口膜封上, 防止空气进入影响实验。
- 2) 在放置反应瓶时, 要将反应瓶放置在光源中间, 距离光源中心位置1.5 cm左右, 避免光照强度不够影响实验结果。
- 3) 在整个实验的进行过程中, 要全程佩戴实验用的口罩、手套以及护目镜, 注意自身安全。
- 4) 除光反应外其他实验均需要在通风橱内进行。

5 思考题

- 1) 哪些因素会影响苯乙酮肟醚的产率?
- 2) 光催化自由基反应有什么优点?
- 3) 本反应中使用的分子筛是否可以用其它试剂替代?

6 结语

本实验以苯乙酮肟和四氢呋喃为起始原料, 通过可见光诱导无金属催化合成苯乙酮肟醚, 并通

过红外、紫外和核磁表征验证产物结构。实验内容与基础有机化学理论知识以及有机合成的学术前沿结合,在巩固课堂理论知识的基础上,深入了解自由基反应的机理,强化实验操作技能,培养学生独立思考和分析问题、解决问题的能力,实践与理论并重,激发学生的科研兴趣。学生能通过本实验,全面深入地了解通过构筑新的C—O键来合成脲醚类化合物,学会通过薄层层析(TLC)跟踪反应进程,学会化合物红外、紫外及核磁来进行结构解析,为学生后续的深造或工作打下坚实的理论与实践基础。

参 考 文 献

- [1] 陈文彬, 欧阳砥. 化学教育, **2020**, 41 (4), 30.
- [2] 谢芳, 张振锋, 章焱, 张万斌. 大学化学, **2019**, 34 (4), 55.
- [3] 王刚, 孙琦, 何照林, 奚江波, 袁华, 尹传奇. 化学教育, **2021**, 42 (8), 49.
- [4] 李胜, 杨爽, 刘永浩, 赵子卓, 张琦, 黄治炎. 大学化学, **2022**, 37 (5), 2111088.
- [5] 刘占祥, 毛侦军, 邵东贝, 秦敏锐, 蓝国纯, 蔡黄菊, 赵华绒. 大学化学, **2022**, 37 (2), 2109076.
- [6] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京: 高等教育出版社, 2017: 113–136.
- [7] 兰州大学. 有机化学实验. 第3版. 北京: 高等教育出版社. 2010: 351–353.
- [8] Jitender, S.; Shivani, S.; Anuj, S. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (1), 24.
- [9] Hou, H. L.; Zeng, X. K.; Zhang, X. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (40), 17356.
- [10] Jagan, M. R. N.; Joseph, W. T.; Corey, R. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.
- [11] Xuan, J.; Zhang, Z. G.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (52), 15632.
- [12] Yao, N.; Hu, Y. L. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21 (4), 368.
- [13] Paul, S.; Gupta, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (48), 8825.
- [14] 刘治彤, 赵子逸, 彭渤, 曲玥名, 田松麟, 俞寿云. 大学化学, **2022**, 37 (2), 2105004.
- [15] Ren, Z. H.; Zhao, M. N.; Guan, Z. H. *RSC Adv.* **2016**, 6 (20), 16516.