

三组分反应合成5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑的综合实验设计

彭荣斌, 周尚, 汪子阳, 林东恩, 竺传乐*

华南理工大学化学与化工学院, 广州 510640

摘要: 通过科研反哺教学, 本实验将“多组分反应”和“含氟有机化合物”融入到本科实验教学中, 通过三组分反应合成了5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑。该实验条件温和, 操作简单, 分离产率高, 重现性好, 安全性高。该综合实验能帮助学生理解步骤经济性合成的概念, 建立绿色化学的理念, 是适合引入有机实验教学课程的新课题。

关键词: 有机氟化学; 多组分反应; 3-三氟甲基-1*H*-吡唑; 含氟砌块

中图分类号: G64; O6

Comprehensive Experimental Design of Three Component Reaction for the Synthesis of 5-(4-Methylphenyl)-3-Trifluoromethyl-1*H*-Pyrazole

Rongbin Peng, Shang Zhou, Ziyang Wang, Dongen Lin, Chuanle Zhu *

School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China.

Abstract: Through scientific research back-feeding teaching, the two concepts of “multicomponent reaction” and “fluorinated organic compound” were integrated into undergraduate experiment teaching, and 5-(4-methylphenyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole was synthesized by the three-component reaction. This reaction features mild experimental conditions, simple operations, high yield, good reproducibility, and high safety. This comprehensive experiment integrates science and education and combines theory with practice, thus helping students to understand the new concept of step-economic synthesis and to establish the concept of green chemistry. This is a new subject suitable to introduce into the current organic experiment teaching course.

Key Words: Organic fluorine chemistry; Multi-component reaction; 3-Trifluoromethyl-1*H*-pyrazole; Fluorinated building block

近年来, 有机含氟化合物的合成与应用受到了越来越多的关注^[1], 但现有的有机合成实验课程里极少有与有机氟化学相关的实验内容。

从廉价易得的含氟砌块出发, 实现功能含氟分子的绿色精准合成, 有利于在实验教学中不断增强学生在绿色化学方面的认知和意识, 有利于学生树立从事科研和生产活动的应用导向意识。多组分反应能从简单易得的原料出发, 高效构建多种结构复杂、功能多样的分子^[2]。此类反应具有较高的步骤经济性, 符合绿色化学的发展需求。近年来, 我们致力于高校科研反哺教学的探索与实践工作^[3], 本实验中, 我们选择具有代表性的3-三氟甲基-1*H*-吡唑骨架结构进行合成。它是合成COX-2抑制剂Colecoxib (西乐葆, 世界畅销药)^[4]和Mavacoxib^[5], 肺癌抑制剂SC-560^[6]和麻疹病毒抑制剂AS-

收稿: 2022-09-11; 录用: 2022-12-02; 网络发表: 2023-02-16

*通讯作者, Email: ceczhzhu@scut.edu.cn

基金资助: 广东省杰出青年科学基金(2020B1515020012); 国家级大学生创新创业训练计划(202210561049)

136A^[7]的关键中间体,也是动脉血栓性疾病治疗药物DPC-602^[8]、抗凝血药Razaxaban^[9]、杀虫剂DP-23^[10]等分子的骨架结构(图1)。

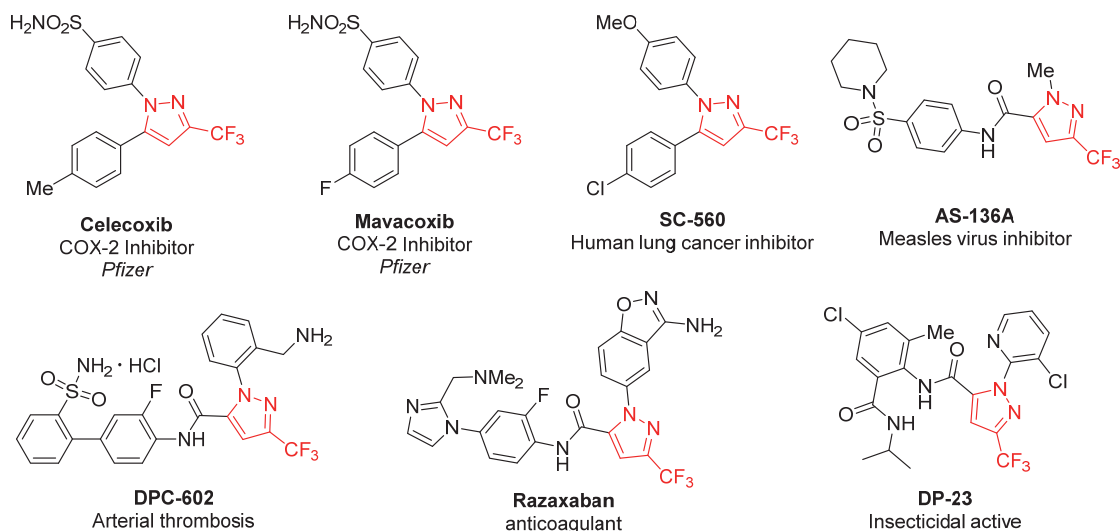


图1 代表性3-三氟甲基-1H-吡唑衍生物

基于我们前期的科研基础^[3],通过实验设计与优化,本实验中我们将“多组分反应”和“含氟有机化合物”两个新概念融入到本科实验教学中。从廉价易得的对甲基苯甲醛、对甲苯磺酰肼和2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(环境友好的Halon灭火剂替代物,它的大气温室效应值和臭氧耗损值全部为零)出发,利用绿色的乙醇为溶剂,合成了高附加值的5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑。它是制备世界畅销药西乐葆的关键中间体^[11]。本实验既包含了萃取、旋转蒸发、薄层色谱、重结晶及柱层析、熔点测定等操作,也完成了核磁共振波谱图的测试与解析。这不但能够帮助学生理解步骤经济性合成的新概念,建立绿色化学的理念;还有利于学生学习先进的知识和技术,切身感受到合成化学的用途与魅力。同时,培养学生学习化学的热情、激发学生的探索精神,鼓励更多学生参与到科研创新工作中,为夯实“拔尖计划2.0”和“强基计划”添砖加瓦。

1 实验部分

1.1 实验目的

- (1) 通过5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑的制备掌握脱水缩合和[3+2]环化反应的原理。
- (2) 通过5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑的制备进一步认识多组分反应和含氟化合物在有机合成和药物化学研究中的重要性。
- (3) 熟悉并掌握有机合成实验中回流、监测、分离、提纯、表征、数据分析等操作的综合运用。

1.2 实验原理

本实验通过对甲基苯甲醛、对甲苯磺酰肼和2-溴代-3,3,3-三氟丙烯的三组分反应制备5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑。反应方程式如下(图2)。

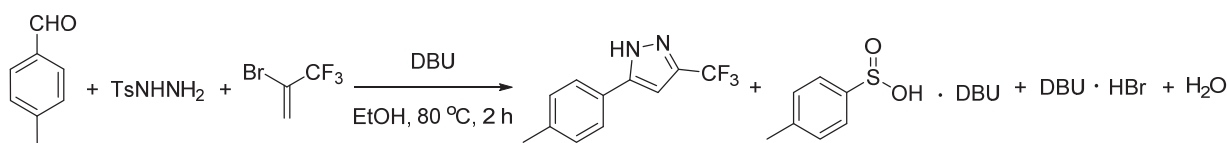


图2 制备5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑的反应方程式

其机理推测如图3所示：对甲基苯甲醛与对甲基苯磺酰肼脱水缩合产生腙**A**，腙**A**在碱的作用下分解产生重氮化物中间体**B**，该中间体**B**与2-溴代-3,3,3-三氟丙烯发生区域选择性[3+2]环化反应生成中间体**C**，**C**在碱的作用下脱去溴化氢产生中间体**D**，中间体**D**随后发生两次1,3-氢迁移生成目标产物**E**。

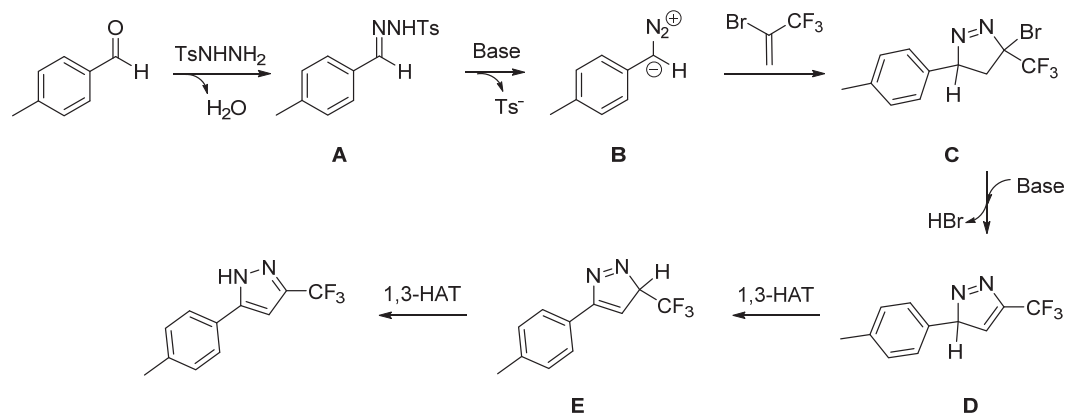


图3 推测的反应机理

1.3 实验试剂、仪器与装置

实验所需药品与试剂如表1所示。

表1 实验药品与试剂

编号	试剂名称	纯度	厂家
1	对甲基苯甲醛	98%	安耐吉化学
2	对甲苯磺酰肼	97%	安耐吉化学
3	2-溴代-3,3,3-三氟丙烯	98%	上氟科技有限公司
4	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)	98%	安耐吉化学
5	无水乙醇	分析纯	同源化工有限公司
6	乙酸乙酯	分析纯	同源化工有限公司
7	石油醚	分析纯	同源化工有限公司
8	石英砂	99%	同源化工有限公司
9	氯化钠	分析纯	同源化工有限公司
10	硅胶	200–300目	青岛海洋化工厂
11	氘代DMSO	99.8%	安耐吉化学

实验主要仪器设备如表2和图4所示。

1.4 实验步骤

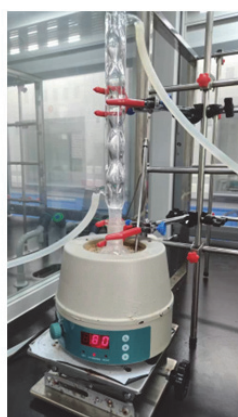
1.4.1 三组分反应

1.4.1.1 反应条件优化

在25 mL刻度管中依次加入对甲基苯甲醛(60.0 mg, 59 μ L, 0.5 mmol)、对甲苯磺酰肼(97.8 mg, 0.525 mmol)、无水乙醇(1.5 mL)。在室温搅拌下，向圆底烧瓶中依次加入2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(175 mg, 104 μ L, 1 mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(228.4 mg, 224 μ L, 1.5 mmol)。将上述混合体系置于加热搅拌条件下反应一段时间，随后冷却至室温，加水淬灭反应，萃取，浓缩。利用核磁氟谱确定产物核磁收率，用以优化反应条件。

表2 实验仪器和型号

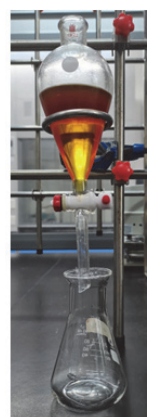
编号	仪器	型号	厂家
1	电子分析天平	DH-JCS	帝衡精密电子天平
2	旋转蒸发仪	YRE-5299	巩义予华旋转蒸发仪
3	加热搅拌器	98-III-B	黄骅菲斯福实验仪器有限公司
4	层析柱	C184462C	北京欣维尔公司
5	核磁共振波谱仪	400 MHz	布鲁克
6	圆底烧瓶	25 mL、100 mL	北京欣维尔公司
7	回流冷凝管	C621200	北京欣维尔公司
8	分液漏斗	125 mL	北京欣维尔公司
9	熔点仪	WRS-1B	申光数字熔点仪



a) 反应装置



b) 旋转蒸发仪



c) 分液漏斗



d) 层析柱

图4 实验装置图

1.4.1.2 放大实验

在100 mL圆底烧瓶中依次加入对甲基苯甲醛(1.20 g, 1.2 mL, 10 mmol)、对甲苯磺酰肼(1.96 g, 10.5 mmol)、无水乙醇(20 mL)。在室温搅拌下, 向圆底烧瓶中依次加入2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(3.5 g, 2.1 mL, 20 mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.56 g, 4.5 mL, 30 mmol)。体系呈淡黄色透明溶液, 无明显放热现象发生。将上述混合物在80 °C下搅拌反应2 h, 薄层色谱(TLC)监测反应(展开剂为石油醚/乙酸乙酯, $V/V = 4:1$), 展开后的薄层板在紫外灯照射下显示无对甲基苯甲醛剩余。体系冷却至室温。

1.4.2 薄层色谱定性分析

在距离硅胶薄层板一端1 cm处, 用铅笔画好起始线, 用毛细管分别点上反应圆底烧瓶中的体系和对甲基苯甲醛(对甲苯磺酰肼、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、2-溴代-3,3,3-三氟丙烯在紫外灯下均不显色)。量取6 mL展开剂(石油醚/乙酸乙酯, $V/V = 4:1$)倒入展缸中, 将点样板放入其中, 当展开剂接近板的上端下1 cm处时, 将其取出, 观察分离情况, 并用铅笔画出展开剂前沿。将薄层板放在紫外灯下观察, 用铅笔绕亮点作出记号, 计算出每个样点的比移值 R_f 。

1.4.3 萃取、洗涤、浓缩

取出圆底烧瓶中的搅拌子, 用旋转蒸发仪浓缩, 移去反应溶剂乙醇。向反应瓶中加入水(10 mL)、乙酸乙酯(30 mL), 萃取分液, 移去水相; 加入饱和食盐水(20 mL), 萃取分液; 将有机相用无水硫酸

镁干燥, 过滤后用旋转蒸发仪浓缩得到黄色固体状粗产物, 质量为2.70 g。

1.4.4 提纯方法

1.4.4.1 柱层析提纯

1) 层析柱的制备: 取砂芯层析柱(直径约4 cm), 用硅胶(200–300目)作为吸附剂, 石油醚为溶剂, 干法装柱, 硅胶柱高度约为20 cm。

2) 干法上样: 将所得粗产物(1.00 g)用乙酸乙酯和石油醚($V/V = 1:1$, 6 mL)溶解后, 加入硅胶(200–300目, 1.00 g)拌样, 用旋转蒸发仪将溶剂旋干后, 将吸附有粗产物的硅胶全部转移至层析柱上层; 加入石英砂, 铺平后石英砂厚度为约为0.5 cm。

3) 洗脱分离: 先用纯石油醚(约50 mL)进行洗脱; 此时转移样品所用乙酸乙酯会被稀释, 体系中残留的2-溴代-3,3,3-三氟丙烯会先被洗出; 再用 $V/V = 10:1$ 的石油醚-乙酸乙酯(50 mL)作为洗脱剂洗脱层析柱, 最后用 $V/V = 4:1$ 的石油醚-乙酸乙酯作为洗脱剂洗脱层析柱, 薄层色谱法对洗脱液进行跟踪, 直到洗脱出全部产物, 将收集到的产物洗脱液浓缩得产品。

1.4.4.2 重结晶提纯

取粗产品(1.00 g)于25 mL圆底烧瓶中, 加入无水乙醇(1.5 mL), 在80 °C下搅拌15 min, 至固体完全溶解; 随后向圆底烧瓶中分批加入水(5–6 mL), 在加热条件下, 继续搅拌15 min, 至有固体析出且不再溶解。移除加热装置, 待反应体系冷却至室温, 抽滤得产品。

1.4.5 熔点测定

取少量产物于研钵中, 研细至粉末状。取两根干净的毛细管, 装填毛细管使产物紧密集结在毛细管的熔封端, 高度为3 mm。将一根毛细管放入熔点仪相应位置, 按照粗测的预置程序升温, 得到大致的熔点范围后, 取出毛细管。待温度下降至起始温度后, 放入另一根毛细管, 按照精测的预置程序升温, 得到准确的熔点范围。

1.4.6 核磁分析

称取产物(50 mg)放入核磁管中, 加入氘代DMSO (0.55 mL), 盖好核磁管帽, 摇晃使样品充分溶解并混合均匀。将核磁管按规定放入相应转子, 擦拭干净核磁管壁后放入核磁共振波谱仪, 在电脑软件中设置好样品核磁分析所需参数, 进行扫描采样, 得相应的核磁共振氢谱、碳谱和氟谱。

2 结果与讨论

2.1 三组分反应

2.1.1 反应条件优化

我们前期的研究表明: 对甲基苯甲醛、对甲苯磺酰肼和2-溴代-3,3,3-三氟丙烯的三组分反应需要在以甲苯为溶剂的反应体系中进行, 才能高效合成5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑^[3]。但甲苯不是一种绿色溶剂。为了使同学们建立绿色化学的概念, 我们选用了绿色的乙醇为溶剂, 并对反应条件进行了优化。重点筛查了碱的种类及用量、反应温度、反应时间、反应浓度等参数对产物收率的影响。具体筛选条件及所得结果如表3所示。

综上, 我们确定了最佳反应条件为对甲基苯甲醛(60.0 mg, 59 μ L, 0.5 mmol)、对甲苯磺酰肼(97.8 mg, 0.525 mmol)、2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(175.0 mg, 104 μ L, 1 mmol)、DBU (228.4 mg, 224 μ L, 1.5 mmol)、无水乙醇(1 mL)、反应温度为80 °C、反应时长为2 h。该反应能以85%的核磁收率得到目标产物, 如表3中编号20所示。

2.1.2 放大实验

放大实验在空气氛围下进行, 这表明该反应对水和空气不敏感。反应由8组同学进行, 前1–4组采用重结晶的方法提纯产物, 后5–8组采用柱层析的方法提纯产物, 所得产物分离产率数据较为稳定(图5)。多次重复试验的成功, 也说明本实验的可靠性高, 重现性好, 安全性高。

表3 反应条件优化

编号	碱的种类	碱的用量/mmol	反应温度/°C	反应时长/h	溶剂的量/mL	收率/% ^a
1	DBU	1.50	60	3	1.5	70
2	<i>t</i> -BuOLi	1.50	60	3	1.5	0
3	Cs ₂ CO ₃	1.50	60	3	1.5	11
4	K ₂ CO ₃	1.50	60	3	1.5	12
5	MeONa	1.50	60	3	1.5	14
6	Li ₂ CO ₃	1.50	60	3	1.5	0
7	<i>t</i> -BuOK	1.50	60	3	1.5	0
8	DABCO	1.50	60	3	1.5	0
9	Et ₃ N	1.50	60	3	1.5	9
10	DBU	1.50	45	3	1.5	40
11	DBU	1.50	70	3	1.5	74
12	DBU	1.50	80	3	1.5	78
13	DBU	1.50	80	1	1.5	37
14	DBU	1.50	80	2	1.5	78
15	DBU	1.00	80	2	1.5	77
16	DBU	1.25	80	2	1.5	77
17	DBU	1.75	80	2	1.5	80
18	DBU	2.00	80	2	1.5	82
19	DBU	1.50	80	2	0.5	80
20	DBU	1.50	80	2	1.0	85
21	DBU	1.50	80	2	2.0	79
22	DBU	1.50	80	2	3.0	80

^a在25 mL刻度管中依次加入对甲基苯甲醛(60.0 mg, 59 μ L, 0.5 mmol)、对甲苯磺酰肼(97.8 mg, 0.525 mmol)、无水乙醇、2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(175.0 mg, 104 μ L, 1 mmol)、碱, 该混合体系在预设温度下反应一段时间。反应结束后, 向盛有产物的刻度管中加水至10 mL刻度线, 再加乙酸乙酯至25 mL刻度线, 萃取分液三次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 使用旋转蒸发仪浓缩至体积为10–25 mL, 加入50 μ L三氟甲苯混匀, 取0.1 mL于洁净核磁管中, 再加入0.5 mL *d*₆-DMSO, 摇匀, 测试得核磁共振氟谱, 以内标法对比确定得出收率

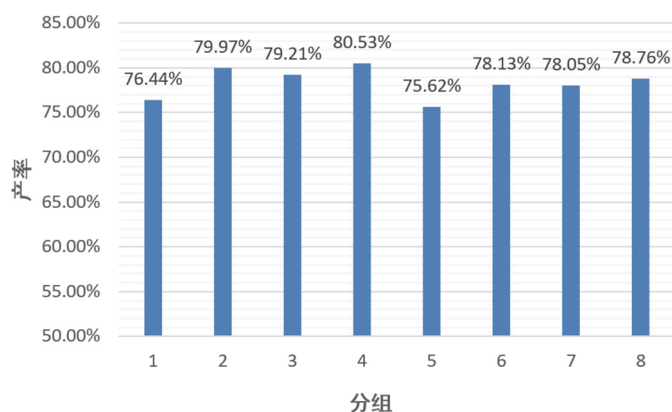
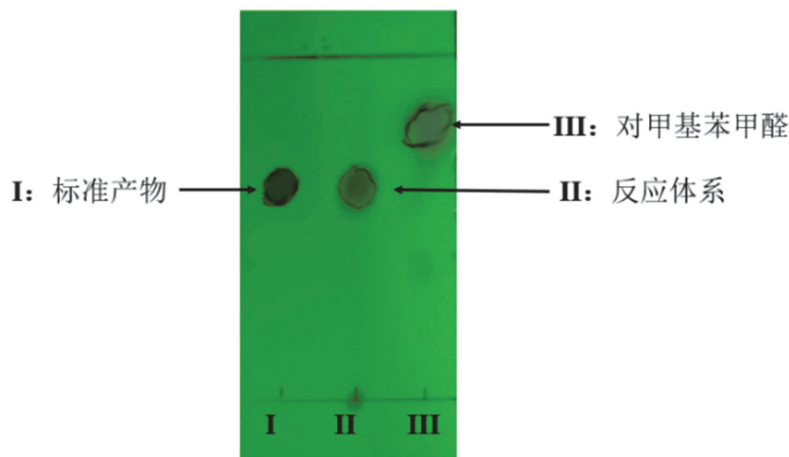


图5 放大实验产率分布柱形图

2.2 薄层色谱定性分析

选用石油醚/乙酸乙酯 $V/V=4/1$ 的混合溶剂为展开剂, 用薄层色谱法监测和分析反应体系。所得结果如图6所示。经计算, 目标产物的比移值 $R_f=0.61$; 对甲基苯甲醛的比移值 $R_f=0.78$ 。



I: 标准产物; II: 反应体系; III: 对甲基苯甲醛

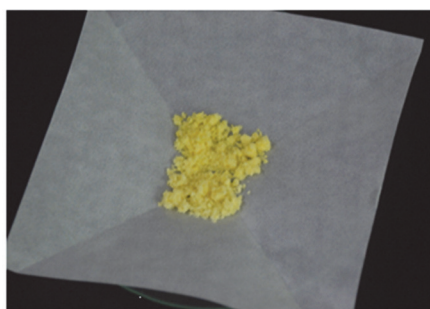
图6 反应体系薄层色谱分析图

2.3 萃取、洗涤、浓缩

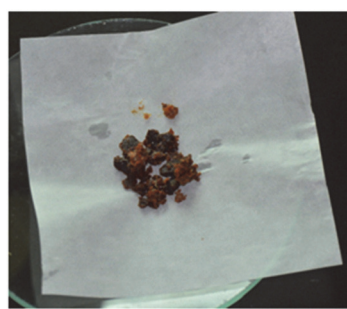
由于乙醇可以与水、有机相任意比例互溶, 用旋转蒸发仪浓缩反应液时, 应完全移去反应溶剂乙醇。在后续用乙酸乙酯萃取产物时, 避免因乙醇而产生乳化现象, 造成有机相和水相分层不明显, 而导致产品损失。

2.4 提纯方法

柱层析提纯产物耗时较长, 约3 h; 提纯粗产品(1.00 g), 得淡黄色固体产物0.79 g, 产率79% (图7a); 重结晶提纯产物耗时较短, 约1 h; 提纯粗产品(1.00 g), 得深棕色固体产物0.81 g, 产率81% (图7b)。利用核磁氢谱和氟谱分别表征了两种产物, 虽两种产物的颜色差别较大, 但两种产物的核磁氢谱和氟谱纯度一致。对于不同提纯方法所得产物颜色的不同, 我们认为可能的原因有以下两种: 1) 不同提纯方法造成所得固体产物的晶型不同, 而导致颜色不同; 2) 由于反应需要加热, 促使反应体系中生成了核磁、熔点等响应信号弱的少量未知色素分子, 由于重结晶方法不能有效除去这些色素分子, 而导致产品颜色较深。



a) 柱层析提纯所得产物



b) 重结晶提纯所得产物

图7 不同提纯方法所得产物性状

电子版为彩图

2.5 熔点测定

两种提纯方法得到的产物均易溶于乙酸乙酯，微溶于二氯甲烷，难溶于水。将不同提纯方法所得产物进行熔点测定，粗测定时升温速率为 $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ；精测定时升温速率为 $1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。熔点测定数据如表4所示。

表4 产品熔点数据

样品名称	熔点/ $^{\circ}\text{C}$
重结晶所得产品	156–161
柱层析所得产品	163–165

熔点测试数据显示，两种提纯方法所得产物的熔程均较小；熔点数据虽较为接近，但也略有差别。这可能是由于不同提纯方法造成所得固体产物的晶型不同，或者重结晶策略不能有效除去少量未知色素分子杂质，进而导致熔点数据有所差别。

2.6 核磁分析

将产物进行核磁鉴定，图8–图10分别为5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR谱图。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 14.06 (brs, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 144.6, 142.6 (q, $^2J_{\text{F-C}} = 36.6$ Hz), 138.9, 130.0, 125.9, 122.2 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 266.2$ Hz), 100.8, 21.0; ^{19}F NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60.7 (s, 3F)。

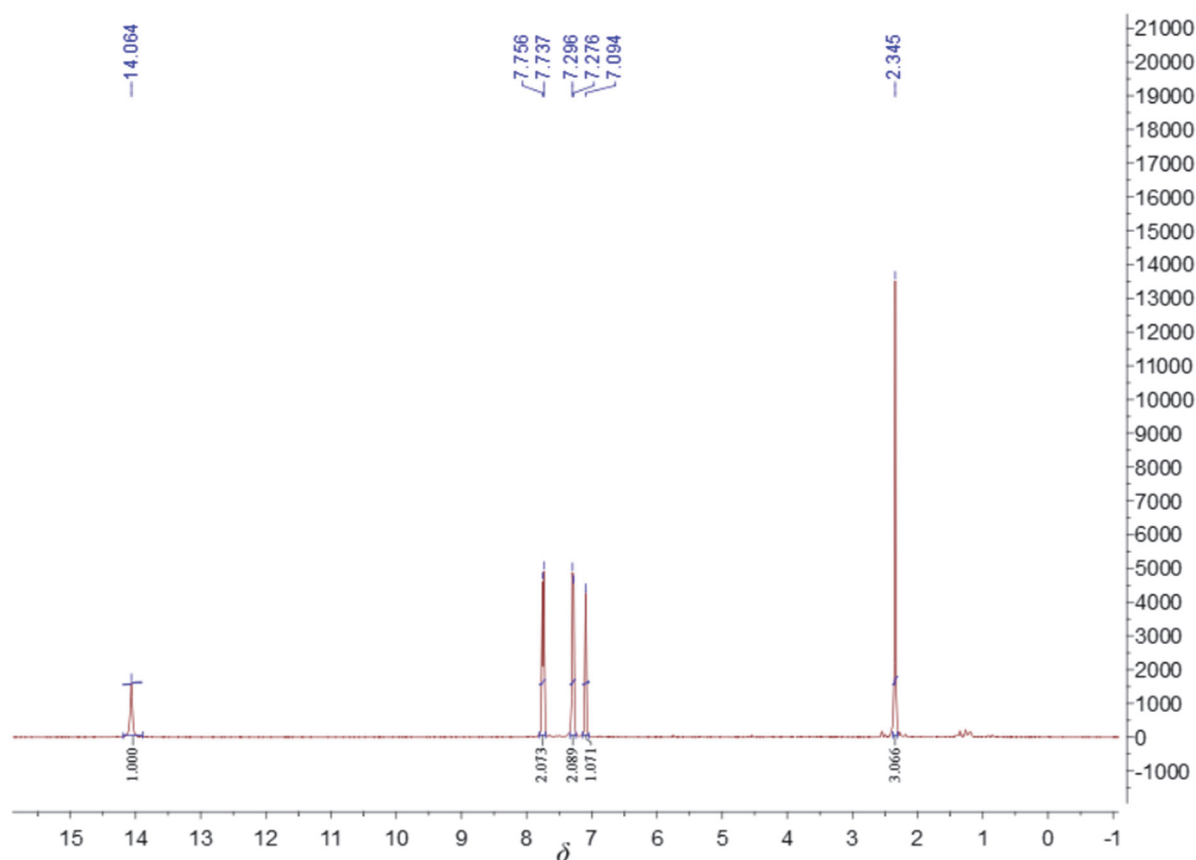
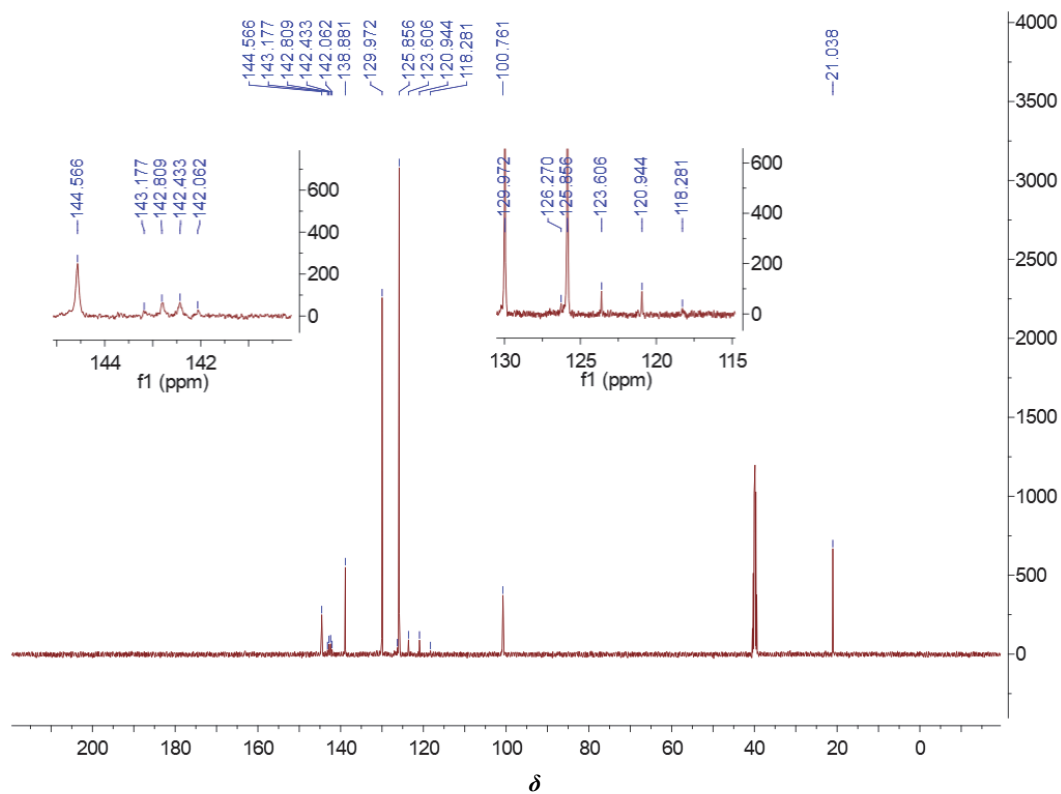
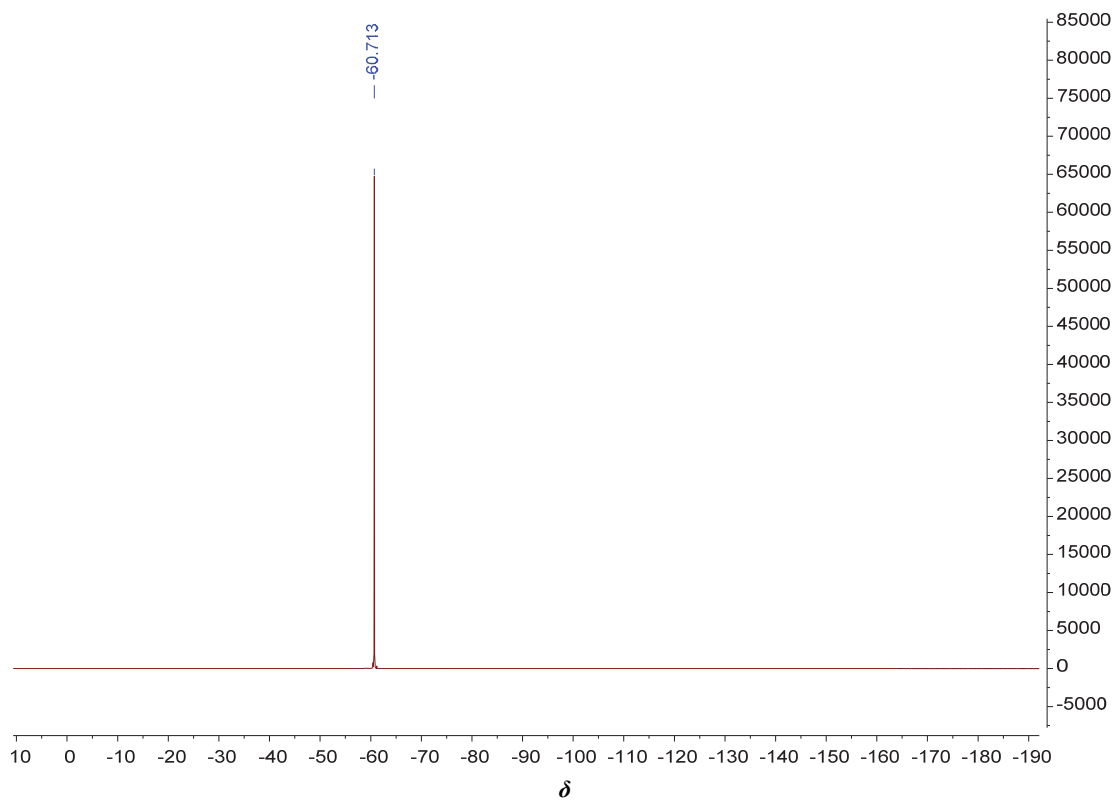


图8 5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑的 ^1H NMR谱图

图9 5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑的 ^{13}C NMR谱图图10 5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑的 ^{19}F NMR谱图

在 ^1H NMR谱图中, 化学位移 δ 14.06处为吡唑环中与氮相连的氢的宽峰, δ 2.35处的单峰为与苯环相连的甲基氢; 在 ^{13}C NMR谱图中, 化学位移 δ 142.6处的四重峰为吡唑环中与三氟甲基相连的碳的信号峰, δ 122.2处的四重峰为三氟甲基的碳的信号峰; 在 ^{19}F NMR谱图中, 化学位移 δ -60.7处的峰为三氟甲基的信号峰; 与分子结构相符。

可以看出, 产品核磁图与文献数据一致, 表明产品具有较好的纯度。

2.7 实验成本讨论

本实验所用试剂廉价易得, 不含违禁品和危险品, 均可在化学试剂售货商网店购买; 所用仪器均为一般本科教学实验室配备的仪器。本实验综合成本合理, 性价比高。

2.8 实验组织

本综合实验适合在本科基础教学实验室中操作完成, 总时间约7–8小时。可安排一天时间完成本综合实验, 也可将其拆解为两个独立的实验, 每个实验4小时。如将本综合实验拆解为两个独立的实验, 建议第一次实验为合成制备, 处理实验得粗产品后, 停止本次实验, 并将粗产品存于圆底烧瓶中(可敞口保存); 第二次实验为产物提纯及鉴定。同时, 不同高校可依据自身实验安排, 合理选择不同的产物提纯及鉴定方式。目前, 本实验已组织我校本科生在基础教学实验室中进行了多次重复, 数据重复性好, 安全性高, 适合在本科基础有机教学实验室中进行推广。

2.9 实验注意事项

(1) 由于2-溴代-3,3,3-三氟丙烯易挥发, 取用前用冰浴将装有其的试剂瓶降温, 防止称量时挥发过快。也可以由实验员提前预配制足量的2-溴代-3,3,3-三氟丙烯-乙醇溶液($1\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 学生在实验时按1.4.1.2小节中提及的顺序进行实验, 相应部分改为: 在100 mL圆底烧瓶中依次加入对甲基苯甲醛(1.20 g, 1.2 mL, 10 mmol)、对甲苯磺酰肼(1.96 g, 10.5 mmol)、该预制的2-溴代-3,3,3-三氟丙烯-乙醇溶液(20 mL, $1\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)。在室温搅拌下, 向圆底烧瓶中加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.56 g, 4.5 mL, 30 mmol)。2-溴代-3,3,3-三氟丙烯在乙醇溶液中较为稳定($1\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 低温($4\text{ }^\circ\text{C}$)保存一周, 无变化。

(2) 反应虽在敞口反应装置、空气氛围下进行, 实验安全性高, 但涉及脘的可控分解与转化, 在加热反应过程中, 应控制反应温度并拉下挡风板, 避免脘分解释放氮气而发生危险。

(3) 实验中用到的对甲基苯甲醛(有杏仁香气味)、DBU(强碱)和2-溴代-3,3,3-三氟丙烯(易挥发), 应在通风橱内操作。

(4) 本文中所指的温度均为电加热套所设置的温度, 通过电加热套配置的控温探头进行控温。

2.10 思考题

要求每位同学在完成综合试验后提交实验报告, 记录所得产物收率, 并在实验报告的讨论部分回答以下问题:

- (1) 该反应为什么具有很好的区域选择性?
- (2) 重结晶提出产物时, 先加入乙醇后加入水的原因是什么? 两种溶剂的作用分别是什么?
- (3) 柱层析提纯时, 采用梯度淋洗策略的优势是什么?
- (4) 结合文献, 反应温度过高时, 反应可能会发生什么副反应?

3 结语

该实验基于脱水缩合和[3+2]环化的串联反应机理, 运用三组分反应策略进行合成, 薄层色谱法进行反应监测, 萃取洗涤进行反应后处理, 柱层析进行产物分离提纯, 熔点及核磁共振氢、碳、氟谱进行产物结构鉴定。从廉价易得的原料出发, 利用绿色的乙醇为反应溶剂, 合成了高附加值的5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1*H*-吡唑化合物。本实验条件温和, 操作简单, 分离产率高, 重现性好, 安全性高。该综合实验践行科教融合、理论结合实际, 实现了从科研到教学再到应用的完整体系。通过科研反哺教学, 将“多组分反应”和“含氟有机化合物”两个概念融合到本科实验教学中, 同时巩固萃取、旋转蒸发、薄层色谱、重结晶及柱层析、熔点测定等操作, 熟悉核磁共振波谱鉴定结构

的方法并简单分析处理数据,这能够帮助学生理解步骤经济性合成的新概念,建立绿色化学的理念,让学生能够通过实验了解化学在生产和生活中的用途,激发学生学习化学、热爱化学、将来从事化学研究工作的源动力。实验的可推广性强,可根据高校实验条件进行实验课时及内容调整,是适合引入当前有机实验教学课程的案例。

参 考 文 献

- [1] Kirsch, P., 吴永明, 邢春晖. 现代有机氟化学: 合成、反应、应用. 北京: 化学工业出版社, 2015.
- [2] Hulme, C.; Ayza, M.; Martinez-Ariza, G.; Medda, F.; Shaw, A. Y. Recent Advances in Multi-Component Reaction Chemistry: Applications in Small Molecule Drug Discovery. In *Small Molecule Medicinal Chemistry-Strategies and Technologies*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2015; p. 145.
- [3] Zhu, C.; Zeng, H.; Liu, C.; Cai, Y.; Fang, X.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 809.
- [4] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Doctor, S.; Greveto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; *et al.* *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
- [5] Cox, S. R.; Lesman, S. P.; Boucher, J. F.; Krautmann, M. J.; Hummel, B. D.; Savides, M.; Marsh, S.; Fielder, A.; Stegemann, M. R. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33*, 461.
- [6] Lee, E.; Choi, M. K.; Youk, H. J.; Kim, C. H.; Han, I. C.; Yoo, B. C.; Lee, M. K.; Lim, S. J. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2006**, *132*, 232.
- [7] Sun, A.; Chandrakumar, N.; Yoon, J.-J.; Plemper, R. K.; Snyder, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5199.
- [8] Pruitt, J. R.; Pinto, D. J. P.; Galembo, R. A.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Wells, B. L.; Drummond, S.; Bostrom, L. L.; Burdick, D.; Bruckner, R.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298.
- [9] Varnes, J. G.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Therooff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Luetttgen, J. M.; Knabb, R. M.; Bai, S.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 749.
- [10] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Stevenson, T. M.; Myers, B. J.; Seburyamo, G.; Smith, B. K.; Flexner, L.; Clark, C. E.; Cordova, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4898.
- [11] Li, F.; Nie, J.; Sun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6255.