

酰胺的制备新创实验——*N*-二苯甲基乙酰胺

马献涛*, 于静, 袁超, 杨硕, 袁格, 曹俊涛*

信阳师范学院化学化工学院, 河南 信阳 464000

摘要: 以二苯甲醇与乙腈为原料、摩尔比5%碘单质或对甲苯磺酸作为催化剂, 加热反应2 h, 即可得到~85%分离收率的*N*-二苯甲基乙酰胺产物。本新创实验基于绿色化学理念, 综合了醇的性质、碳正离子理论、Brønsted与Lewis酸碱理论、Ritter人名反应等基础知识和基本理论, 强化了TLC (薄层层析色谱)、重结晶、抽滤、烘干、熔点测定等基本实验操作, 涉及到气相色谱-质谱联用、核磁共振等产物分析、表征的科研方法, 渗透了单一变量法等基本科研思维, 整个实验流程约需3–4 h, 试剂成本~1.2元/人次, 便于采用分组对照开展实践教学。总之, 该新创实验既紧扣课本教材, 又联系科研前沿, “顶天立地”, 符合新课改“高阶性、创新性和挑战度”的要求。

关键词: 酰胺; Ritter反应; 原子经济性

中图分类号: G64; O6

Innovative Experiments of Amide Preparation: *N*-Diphenylmethylacetamide

Xiantao Ma*, Jing Yu, Chao Yuan, Shuo Yang, Ge Yuan, Juntao Cao*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, Henan Province, China.

Abstract: Heating the reaction mixture of diphenylmethanol and acetonitrile for 2 h in the presence of 5% (molar ratio) iodine or *p*-toluenesulfonic acid as the catalyst can yield the target product *N*-benzyl acetamide in approximately 85% isolated yield. Based on the concept of green chemistry, this innovative experiment integrates basic knowledge and theories such as the properties of alcohols, carbocation theory, organic Brønsted and Lewis acid-base theories, and the Ritter reaction. Additionally, knowledge regarding basic experimental operations such as thin layer chromatography (TLC), recrystallization, extraction filtration, drying and melting point determination can be strengthened by this experiment. The scientific research methods of product analysis and characterization such as gas chromatography-mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, and the basic scientific research rules such as the single-variable method are also employed in this experiment. Notably, it takes approximately 3–4 h to complete the experimental process, the cost of reagents is approximately 1.2 yuan per-person, and it is convenient to carry out the control experiments in groups for practical teaching. In summary, the basic knowledge and theories mentioned in the textbook and the frontier of scientific research can be covered in this innovative experiment, while meeting the requirements for “high-order, innovation and challenge” of the new curriculum reform.

Key Words: Amide; Ritter reaction; Atomic economy

1 引言

化学是一门以实验为基础的学科。化学实验教学对夯实大学生的基础知识、基本理论和基本技能, 提高大学生发现问题、分析问题和解决问题的能力, 培养大学生的创新意识具有重要的作用。

收稿: 2022-10-31; 录用: 2023-01-04; 网络发表: 2023-03-01

*通讯作者, Emails: xiantaoma@126.com (马献涛); jtao@163.com (曹俊涛)

基金资助: 国家自然科学基金(22101243); 信阳师范学院教育教学改革研究与实践项目(2022030); 信阳师范学院大学生科研创新基金项目(2022-DXS-089)

但是,目前高校化学实验教学依然存在实验内容陈旧单一、缺乏综合性和设计性等突出的问题。近年来,融入了新知识、新理论、新技术、新方法的新创实验项目大量涌现,为化学实验教学带来了勃勃生机^[1]。但是,新创实验在选题方向上仍存在过分追逐热点科研领域,不注重开发贴近实际、“接地气”的实验教学内容,实验设计的教学可行性和趣味性仍有待提高等问题^[2]。因此,开发既体现化学前沿思想,又具有良好教学可行性的新创实验,才能更好地实现科研育人的目的。

本文基于绿色化学理念^[3],综合了醇的性质、碳正离子理论、Brønsted与Lewis酸碱理论、Ritter人名反应^[4-9]等基础知识和基本理论,设计了二苯甲醇和乙腈在碘单质或对甲苯磺酸催化下生成N-二苯甲基乙酰胺这一新创实验,强化了学生薄层层析色谱(TLC)、重结晶、抽滤、烘干、熔点测定等基本实验操作,有助于学生理解单一变量法等基本科研思维,对培养学生的绿色化学理念、物质转化思想等起到重要作用。在教学过程中,可适当穿插Ritter人名反应的相关知识,引导学生树立远大的理想和正确的价值观,坚持科学精神,落实立德树人的根本任务。

本实验设计有以下优点:

- ① 本实验原子经济性达100%,绿色环保,有助于贯彻绿色化学和我们国家绿色发展的理念。
- ② 实验现象明显,反应起始为均一溶液,反应结束后有大量固体结晶析出,有利于学生学习接受。
- ③ 反应易于监测,利用薄层层析色谱(TLC)、气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)跟踪反应,定性、定量地确定反应进行的程度,有助于培养学生的探究精神;实际授课时,可以根据学校自身情况选用监测手段,如:单独使用廉价的TLC也可以定性确定反应的进行程度。
- ④ 催化剂用量较少(摩尔比5%)、产品收率较高(~85%分离收率),学生的体验感较好,有助于激发学生学习有机化学的兴趣。

⑤ 以碘单质或对甲苯磺酸作为催化剂,可以实现二苯甲醇高效转化为碳正离子,进而发生Ritter反应,在教学中可采用分组对照实验,有助于加深学生对Brønsted与Lewis酸碱理论的理解。

⑥ 本实验试剂成本较低(~1.20元/人次)、整个实验流程约需3-4 h,适合作为本科生实验推广使用。

总之,本实验以绿色创新为导向,融合了文献查阅、合作探究、条件优化筛选、产物分离纯化和鉴定等科研前沿元素,同时,所涉及的基本原理、基本操作在本科生的接受范围以内,实验设计“顶天立地”,学生能够得到“跳一跳够得着的收获”,符合新课改“高阶性、创新性和挑战度”的要求。

2 实验部分

2.1 实验原理

反应原理如图1所示:二苯甲醇在碘单质或对甲苯磺酸等酸催化剂催化下可以形成稳定的碳正离子^[10],进而与乙腈亲核试剂发生Ritter反应,生成预期产物N-二苯甲基乙酰胺,同时再生酸催化剂。因为二苯甲醇也可以作为亲核试剂,可能会存在二苯甲基醚副产物(图2);因在空气氛围下进行反应,可能会存在二苯甲醇发生氧化生成二苯甲酮的副产物(图2)。因产物N-二苯甲基乙酰胺,副产物二苯甲基醚和二苯甲酮均具有紫外吸收且极性差别较大,故采用廉价的TLC即可定性确定反应的进行程度以及产品分离纯化的效果。由于N-二苯甲基乙酰胺熔点为147-148 °C^[4],因此,采用重结晶的方式可以实现产物的分离与提纯。

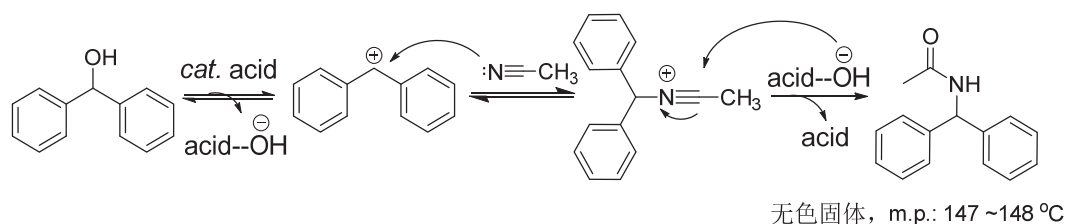


图1 实验原理

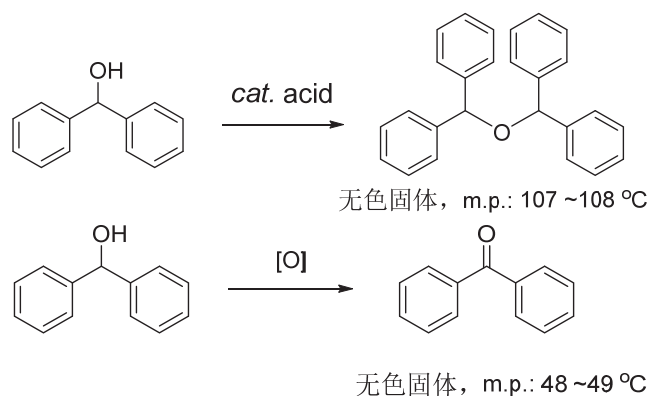


图2 可能存在的副反应

2.2 试剂或材料

所用到的主要试剂和耗材有: 二苯甲醇(毕得医药有限公司)、乙腈(国药集团化学试剂有限公司)、无水三氯化铁(萨恩化学技术(上海)有限公司)、氯化锌(萨恩化学技术(上海)有限公司)、碘单质(天津博迪化工股份有限公司)、对甲苯磺酸水合物(萨恩化学技术(上海)有限公司)、浓盐酸(国药集团化学试剂有限公司)、乙醇(国药集团化学试剂有限公司)、硫代硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司)、GF254薄层色谱层析板(烟台江友硅胶开发有限公司)。

2.3 仪器和表征方法

主要仪器为: 加热搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司)、紫外灯(巩义市予华仪器有限责任公司)、气相色谱质谱联用仪(美国安捷伦科技有限公司)、核磁共振波谱仪(日本电子株式会社)。

气质联用仪测试条件为: HP-5毛细管柱, 氦气作为载气, 程序升温为: 50 °C作为起始温度, 以25 °C·min⁻¹升温至250 °C, 保持5 min, 然后以25 °C·min⁻¹升温至280 °C, 保持5 min。

2.4 实验步骤/方法

(1) 实验步骤。

反应操作: 依次向10 mL Schenk管中加入二苯甲醇(0.92 g, 5 mmol)、碘单质(0.0635 g, 5% (物质的量分数, 下同), 0.25 mmol)或对甲苯磺酸(0.0475 g, 5%, 0.25 mmol)和乙腈(1.30 mL, 5 equiv., 25 mmol), 置于130 °C恒温加热磁力搅拌器上加热搅拌反应。2 h后, TLC显示反应已经完全(石油醚/乙酸乙酯体积比为4/1, 产物 R_f = 0.21), 终止反应。

产物的分离与纯化: 反应冷却至室温后, 有大量固体析出。将其转移至100 mL圆底烧瓶中, 当采用碘单质作为催化剂时, 用乙醇/1%硫代硫酸钠水溶液(40 mL, 体积比1 : 1)重结晶, 抽滤得到的产品置于120 °C烘箱中烘干30 min, 得无色针状晶体, 0.9072–0.9520 g, 产率81%–85%; 当采用对甲苯磺酸作为催化剂时, 用乙醇/水(40 mL, 体积比1 : 1)重结晶、抽滤、烘干得无色针状晶体, 0.9408–0.9968 g, 产率84%–89%。

产物纯度分析及结构确定: 产品用TLC/GC-MS分析, 进一步确定纯度和分子量(纯度>99%, 分子量 m/z = 225); 用氘代氯仿溶解, 测定核磁共振氢谱和碳谱, 确定产物结构; 测定熔点为147–148 °C, 与文献值相符^[4]。

(2) 注意事项。

反应温度为130 °C, 反应完成后待反应装置温度冷却至室温后再打开盖子。重结晶热过滤过程要做好保温并尽快操作, 以防产物在滤纸上析出。要做好个人安全防护, 穿实验服、戴护目镜、戴手套。

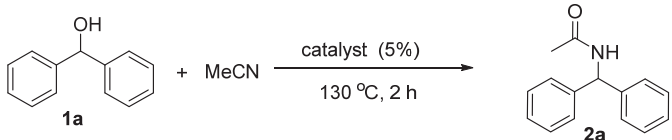
3 结果与讨论

3.1 最佳合成条件的确定

以二苯甲醇(**1a**)和乙腈作为反应原料, 首先对催化剂展开筛选(表1, 序号1–5)。如表1所示, 当采用Lewis酸催化剂, 如: 碘单质、无水氯化铁时, 在130 °C下加热搅拌反应2 h, 可以以~95%的气质收率得到预期产物*N*-二苯甲基乙酰胺(**2a**) (表1, 序号1–2); 使用氯化锌作为催化剂却几乎得不到预期产物*N*-二苯甲基乙酰胺(**2a**) (表1, 序号3)。然后, 对常见的Brønsted酸催化剂, 如: 浓盐酸、对甲苯磺酸, 进行筛选(表1, 序号4–5)。使用浓盐酸作为催化剂时反应效果较差, 而对甲苯磺酸作催化剂时可以得到96%的气质收率得到预期产物(表1, 序号4–5)。进一步条件筛选表明, 降低反应温度或催化剂的用量均会使反应产物产率明显下降(表1, 序号6–9)。以上筛选表明: 在合适的Lewis酸或Brønsted酸的催化下, 二苯甲醇可高效转化为碳正离子中间体, 进而与乙腈发生Ritter反应, 这将有助于学生深刻理解碳正离子中间体的性质以及Brønsted与Lewis酸碱理论。

综合以上实验结果, 考虑到无水氯化铁易吸潮、称量不方便, 本实验推荐两种反应最优条件, 即方法A: 碘单质5%、乙腈5 equiv、130 °C下加热反应2 h (表1, 序号1); 方法B: 对甲苯磺酸5%、乙腈5 equiv、130 °C下加热反应2h (表1, 序号5)。

表1 催化剂筛选^a



序号	催化剂	Yield (2a)/% ^b
1	I ₂	95
2	FeCl ₃	95
3	ZnCl ₂	trace
4	HCl	5
5	TsOH·H ₂ O	96
6 ^c	I ₂	60
7 ^d	I ₂	64
8 ^c	TsOH·H ₂ O	61
9 ^d	TsOH·H ₂ O	74

^a依次向10 mL反应管中加入二苯甲醇(0.184 g, 1 mmol)、酸催化剂(5%, 0.5 mmol)和乙腈(259 μL, 5 mmol),

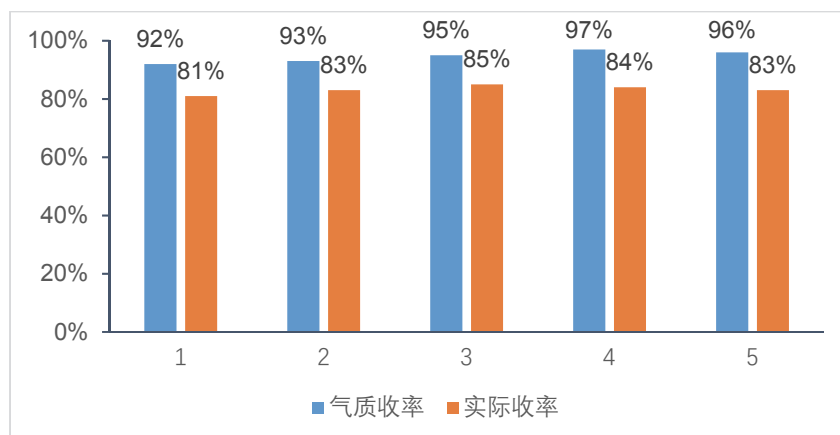
置于130 °C恒温加热磁力搅拌器中加热搅拌2 h, 然后取少量反应液用TLC/GC-MS分析;

^b气质产率, 气质谱图详见补充材料; ^c 110 °C反应; ^d 2%催化剂

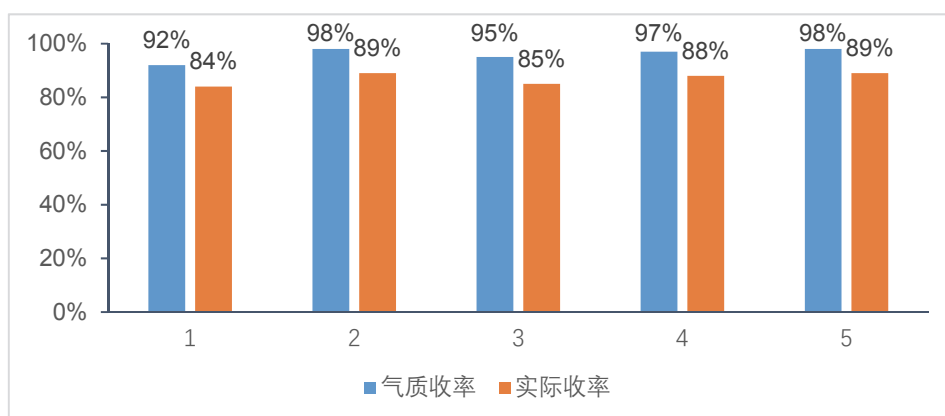
3.2 克级放大及平行实验

为考察实验结果的稳定性和实验设计的教学可行性, 对此反应进行了克级(5 mmol)放大研究, 并进行了5次平行实验。如图3所示, 使用碘单质为催化剂时, 5次平行实验的气质收率为90%–95%, 分离收率为81%–85%, 气质收率平均值为94%, 分离收率平均值为83%, 结果稳定可靠(图3A); 使用对甲苯磺酸作为催化剂时, 5次平行实验的气质收率为92%–98%, 分离收率为84%–89%, 气质收率平均值为96%, 分离收率平均值为87%, 结果稳定可靠(图3B)。

综上, 产物在优化条件下产率高, 重复效果稳定可靠且反应时间较短, 用于实际教学的可行性较高。



(A) 碘单质作为催化剂



(B) 对甲苯磺酸作为催化剂

图3 平行实验的结果

3.3 反应进程的监测

薄层色谱是一种微量分析方法,具备设备简单、速度快、分离效果好、灵敏度高优点,常用于监测反应进程。

以 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 为展开剂,采用二苯甲醇(图4, S)、*N*-二苯甲基乙酰胺(图3, P)的纯品作对照,对反应混合液(图4, M)做TLC分析。可以发现:2 h时,原料二苯甲醇(R_f 值:~0.20)已经消失,同时,可以明显地观察到预期产物*N*-二苯甲基乙酰胺(R_f 值:~0.06)以及少量二苯甲基醚(R_f 值:~0.82)和二苯甲酮(R_f 值:~0.60)副产物的生成(图4A)。进一步调节展开剂的比例,以 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 对反应混合液展开分析时可以得到满意的薄层色谱效果,此时,产物*N*-二苯甲基乙酰胺 R_f 值约为0.21,同时也可清晰观察到原料二苯甲醇、副产物二苯甲酮和二苯甲基醚的色谱行为(图4B)。

反应进程也可以用气质联用技术(GC-MS)进行定量分析,结果表明:反应2 h时,原料二苯甲醇已消失,可以以~95%气质收率得到产物*N*-二苯甲基乙酰胺,同时,也观察到~2%二苯甲酮、~3%二苯甲基醚生成。

3.4 产物的纯度分析和鉴定

TLC分析显示产品纯度较高,熔点测定结果为:147–148 °C,与文献值相符(文献值:147–148 °C)。进一步采用现代分析测试技术,如:气质联用(GC-MS)、核磁共振波谱(NMR),对产物纯度进行分析、对结构进行鉴定,结果均表明产物结构正确,纯度> 99% (产物的GC-MS、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR图谱等,详见补充材料)。

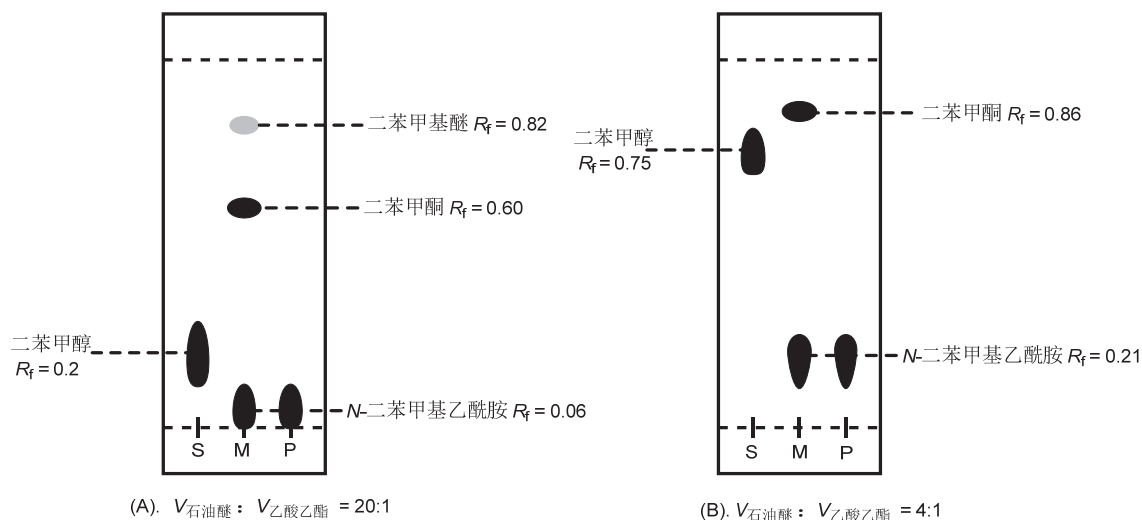


图4 两种不同比例展开剂条件下的薄层色谱

***N*-二苯甲基乙酰胺(2a):** 无色固体, 分离收率: ~85%, 熔点: 147–148 °C。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.30 (m, 4H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 4H), 6.34–6.24 (br, 1H), 6.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.20–1.96 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 141.6, 128.8, 127.6, 127.5, 57.1, 23.4。

3.5 根据绿色化学基本原理对反应路线进行评价

根据原子经济性(AE)的计算公式^[9]:

$$\text{AE} = (\text{预期产物的摩尔质量} / \text{反应物的摩尔质量}) \times 100\% = (225 / (184 + 41)) \times 100\% = 100\%$$

本实验方案原子经济性为100%, 符合绿色化学中原子经济性的理念。

4 教学活动建议

(1) 反应进程监测、产物的纯度分析与鉴定可根据学校具体的教学条件采用TLC分析、熔点测定组合或TLC、GC-MS、核磁共振、熔点测定组合。

(2) 教学过程中, 可以采用碘单质或对甲苯磺酸作为催化剂, 开展分组对照实验, 加深学生对Brønsted与Lewis酸碱理论的理解, 加速学生中学酸碱理论思维向有机化学中的路易斯酸碱理论思维的转变。

(3) 教学过程中, 适当穿插绿色化学的相关知识, 介绍原子经济性的基本概念, 引导学生树立绿色化学的理念。

(4) 教学过程中, 可适当介绍人名反应的相关知识, 让学生认识到有机化学的特色, 激发学生的求知欲, 增强学生的责任感与使命感。

5 结语

本实验设计选用二苯甲醇与乙腈为原料、5%碘单质或对甲苯磺酸作为催化剂, 可以以约95%的气质收率、约85%的分离收率得到*N*-二苯甲基乙酰胺产物。利用TLC、GC-MS对反应过程进行监测, 强化了重结晶、抽滤、烘干、熔点测定等基本有机操作, 便于加深学生对醇的性质、碳正离子理论、Brønsted与Lewis酸碱理论、Ritter人名反应的理解, 有利于培养学生的科研探究思维和绿色化学意识。

本实验所需试剂费用约为1.2元/人次, 实验全部流程3–4 h, 适合大规模的本科实验教学。

补充材料: 可通过链接<http://www.dxxh.pku.edu.cn>免费下载。

参 考 文 献

- [1] 隆异娟, 龚成斌, 任文山, 郑鹤志. 大学化学, **2022**, 37 (12), 2112005.
- [2] 李厚金, 陈六平, 张树永. 大学化学, **2022**, 37 (2), 2108010.
- [3] Erythropel, H. C. C.; Zimmerman, J.; de Winter, T.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A.; Mellor, K.; Jankovia, N.; Tu, Q.; *et al.* *Green Chem.* **2018**, 20 (9), 1929.
- [4] Jana, U.; Maiti, S.; Biswas, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (5), 858.
- [5] Anxionnat, B.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (26), 3470.
- [6] Theerthagiri, P.; Lalitha, A.; Arunachalam, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (21), 2813.
- [7] Audiger, L.; Watts, K.; Elmore, S. C.; Robinson, R. I.; Wirth, T. *ChemSusChem.* **2012**, 5 (2), 257.
- [8] Jiang, S.; Wang, Z.; Jiang, Z.; Li, J.; Zhou, S.; Pu, L. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9 (1), 24.
- [9] Dokli, I.; Gredičak, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, No. 12, 2727.
- [10] 马献涛, 于静, 袁超, 邢子豪, 王硕. 大学化学, **2023**, in press. doi: 10.3866/PKU.DXHX202209007