

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202304090

www.dxhx.pku.edu.cn

星状多席夫碱的设计及多途径合成及表征 ——介绍一个化学科学训练综合实验

李一鸣, 王本花, 魏保生, 宋相志, 罗一鸣, 喻桂朋*

中南大学化学化工学院, 长沙 410083

摘要: 科学训练综合实验是理科拔尖创新人才培养过程中的一个关键环节, 本文介绍了有机化学科学训练课程中一个星状多席夫碱制备及表征的综合实验。通过该实验, 学生可以了解席夫碱化学的研究前沿与进展, 利用所学的理论知识设计目标产物合成路线, 在实验中加深学习重氮化反应、席夫碱反应、铃木偶联反应的基本原理和实验方法, 掌握薄层色谱监测反应以及柱色谱分离产物的方法, 学会利用核磁共振、红外光谱等现代仪器分析方法来表征和鉴定化合物的结构。通过本实验, 不仅可以培养学生严谨的科学态度和科研创新意识, 训练学生的科研动手技能。而且通过多样化的实验方式, 培养学生的团队协作能力, 激发学生的积极性、主动性和创造性, 提高拔尖学生分析问题、解决问题的能力。

关键词: 席夫碱; 铃木偶联反应; 综合创新实验

中图分类号: G64; O6

Design, Multi-Path Synthesis and Characterization of Stellate Polyschiff Base: A Chemistry Scientific Training Experiment

Yiming Li, Benhua Wang, Baosheng Wei, Xiangzhi Song, Yiming Luo, Guipeng Yu *

College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

Abstract: The Comprehensive Science Training Experiment is a crucial component in the cultivation of top-notch talents in the field of scientific innovation. This article introduces a comprehensive experiment on the synthesis and characterization of a star-shaped polyamine in the organic chemistry science training course. Through this experiment, students can gain an understanding of the cutting-edge research and advancements in polyamine chemistry, apply their theoretical knowledge to design synthetic routes for target products, deepen their understanding of the basic principles and experimental methods of diazotization, Schiff base reaction, and Suzuki coupling reaction, master the techniques of monitoring reactions using thin-layer chromatography and separating products through column chromatography, and learn to characterize and identify compound structures using modern analytical methods such as nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy. This experiment not only cultivates students' rigorous scientific attitude and research innovation consciousness but also trains their practical research skills. Furthermore, through diversified experimental approaches, it fosters students' teamwork abilities, stimulates their enthusiasm, initiative, and creativity, and enhances their problem-analysis-and-solving capabilities.

Key Words: Schiff base; Suzuki coupling reaction; Comprehensive innovation experiment

收稿: 2023-04-26; 录用: 2023-06-29; 网络发表: 2023-07-05

*通讯作者, Email: gilbertyu@csu.edu.cn

基金资助: 湖南省教育厅重点项目(2022jy077); 中南大学教育教学改革项目(2023JGB081)

1 背景

席夫碱是含有亚胺或甲亚胺特性基团($-C=N$)的一类有机化合物,通常由伯胺和有活性羰基的化合物缩合而成。大多数席夫碱具有抗菌、抗癌、抗炎和抗毒的生物性能,其表现出的独特性质使它们在催化、药物和诊疗等领域具有广阔的应用前景^[1]。席夫碱的亚胺基氮原子具有孤对电子,对各种金属中心具有较高的热力学稳定性。席夫碱的亚胺基所具有的生物活性使其在生物工业上的应用被广泛研究^[2,3],因此研究席夫碱结构及性质具有重要的意义。

整合席夫碱(Salen)可与过渡金属M形成N,N,O,O-四齿配合物(M-Salen),此类小分子是一种高活性催化剂,已被成功用于催化如酚类物质氧化、二氧化碳加成、曼尼希氧化、嵌段聚合物合成等多种有机催化反应,是近年的热门研究领域。整合席夫碱如Co-Salen已在国内外大型化工厂、制药企业取得应用。1889年,Alphonse Combes通过水杨醛和乙二胺的缩合反应首次合成了原型物Salen,即N,N'-双(水杨醛)乙二胺,形成了稳定的Cu配合物。通常,M-salen催化剂的性能与其结构密切相关。侧基数量、位置、金属中心的种类及其配体环境等会对其性能起到决定性作用。但M-Salen均相催化剂的使用,存在难从产物中分离、无法回收再生以及金属团聚等问题。通过载体实现M-Salen催化剂的异相化显著弥补了这些不足^[4-6]。

本文针对化学理科拔尖创新人才的学习,以培养学生综合素质和创新意识为主要目标^[7-9],设计了本综合教学实验,也是国内第一个将贵金属催化偶联有机反应引入本科生课堂的尝试。

2 实验目的

(1) 加深巩固定位规律、占位反应在有机合成中的应用;(2) 掌握定位重氮化反应的安全操作和机理;(3) 明晰酸催化下席夫碱缩合反应的机理;(4) 熟悉Suzuki偶联等基本操作;(5) 学习无水、无氧等特殊条件下的操作;(6) 学会利用核磁共振和红外等手段对有机化合物进行定性定量测试,能够根据图谱数据独立分析化合物的结构与纯度;(7) 比较分析多反应途径下制备M-Salen催化剂配体的策略;(8) 培养安全环保的科学素养;(9) 培育实事求是的科学态度。

3 合成路线

星状多席夫碱的合成路线如图1所示,先由2,4,6-三溴苯胺的重氮化反应制备1,3,5-三溴苯,再经Suzuki偶联和席夫碱缩合获得星状多席夫碱(C4)。

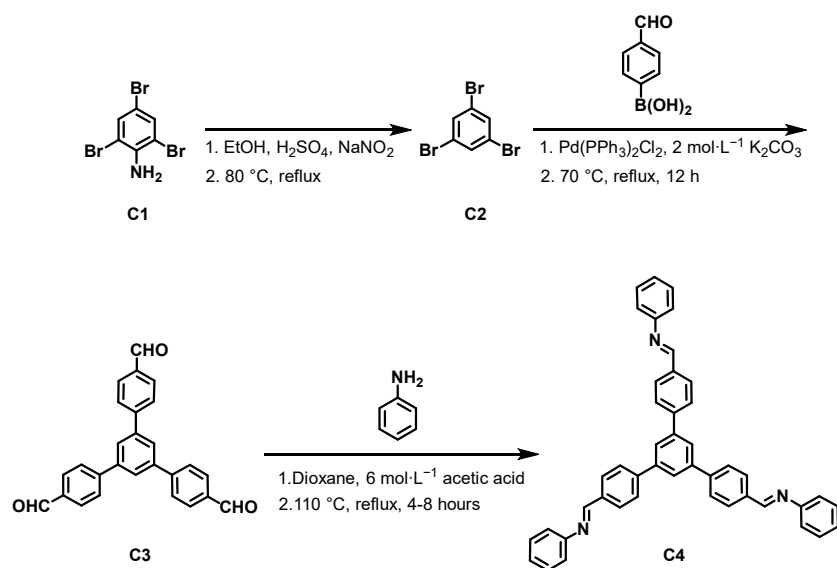


图1 星状多席夫碱的合成路线

4 实验试剂及仪器

试剂: 4-甲酰基苯硼酸(97%)、2,4,6-三溴苯胺(99%)、苯胺(99%)、四氢呋喃(分析纯)、二氯甲烷(分析纯)、石油醚(分析纯)、乙酸乙酯(分析纯)、二氧六环(分析纯)、无水乙醇(分析纯)、醋酸(分析纯)、亚硝酸钠(分析纯)、碳酸钾(分析纯)、98%浓硫酸(分析纯)、氮气(高纯)、双(三苯基膦)氯化钯(钯含量15.2%)、硅胶粉。

仪器: 单口圆底烧瓶、双口圆底烧瓶、球形冷凝管、抽滤瓶、布氏漏斗、磁力搅拌子、三通接头、气球、色谱柱、硅胶板、带盖玻璃瓶、电子天平、循环式真空泵、紫外灯、旋转蒸发仪、磁力搅拌加热器(MRHEL-TEC, 德国Hedolph)、超声波仪、微波反应器(MAS-II Plus, 上海新仪)、核磁共振仪(AVANCE III 500 MHz、德国Bruker)、红外光谱仪(AVATAR360、美国Nicolet)。

5 实验内容

5.1 1,3,5-三溴苯的合成

将20 mL乙醇溶液与0.17 mL 98%浓硫酸先后加入到50 mL双口圆底烧瓶内, 加入0.99 g (3 mmol) 化合物C1 (2,4,6-三溴苯胺), 并开启磁力搅拌使其均匀分散, 在冰浴条件下, 同时持续搅拌将0.21 g (3 mmol)的亚硝酸钠(NaNO_2)分4次加入。逐渐升至室温, 搅拌约1 h后升温至80 °C, 回流反应4–5 h。通过薄层色谱对反应进行监测, 待反应结束后冷却至室温, 减压抽滤得到粗产物, 随后用乙醇重结晶得到黄色针状晶体0.79 g, 为目标产物C2 (1,3,5-三溴苯), 产率84%。

5.2 1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯的合成

称取0.5 g (1.6 mmol)化合物C2 (1,3,5-三溴苯), 0.75 g (5 mmol) 4-甲酰基苯硼酸于25 mL双口烧瓶中, 随后加入10 mL四氢呋喃, 5 mL的 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ K_2CO_3 (10 mmol)溶液和磁力搅拌子, 在回流冷凝管上端接上带有氮气管的三通阀。检查装置气密性后, 旋转三通阀, 接通反应瓶与真空泵, 抽去反应瓶内空气。再旋转三通阀, 接通反应瓶与氮气球, 向瓶内充入氮气。反复操作3次之后, 将反应瓶与氮气球接通, 保证体系内氮气氛围。将反应瓶移至70 °C油浴中搅拌3–5 min, 随后在氮气氛围中加入0.15 g双(三苯基膦)氯化钯催化剂, 继续在70 °C反应6 h, 待反应冷却至室温后, 减压旋蒸除去溶剂(35–45 °C), 用柱色谱分离, 硅胶作为固定相, 洗脱剂为乙酸乙酯与石油醚的混合溶液($V: V = 1: 5-1: 2$), 提纯后得到0.38 g目标产物C3 (1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯), 为黄色固体, 产率61%。

5.3 星状多席夫碱的多途径合成

A. 加热法: 称取39 mg (0.1 mmol) C3于25 mL双口圆底烧瓶中, 用移液枪加入46 μL (0.5 mmol) 苯胺, 量取5 mL二氧六环作为溶剂, 再加入约0.2 mL的 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸水溶液与磁力搅拌子, 在氮气保护下加热至110 °C回流。通过薄层色谱对反应进行监测, 反应结束后通过降温(或采用冰箱冷冻)使产品析出, 抽滤得淡黄色固体57.8 mg, 为产物星状多席夫碱C4, 产率94%, 熔点142 °C。

B. 超声法: 称取39 mg (0.1 mmol) C3于10 mL玻璃瓶中, 用移液枪加入46 μL (0.5 mmol)苯胺, 量取2 mL二氧六环和约0.1 mL的 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸水溶液, 用盖子将玻璃瓶封口, 开启超声仪进行反应。通过薄层色谱进行监测, 反应结束后将体系降至室温(或冰箱冷冻), 析出淡黄色固体, 通过抽滤得到产物星状多席夫碱C4 56.7 mg, 产率92%。

C. 微波法: 称取39 mg (0.1 mmol) C3于50 mL聚四氟乙烯反应器中, 用移液枪加入46 μL (0.5 mmol)苯胺, 量取2 mL二氧六环和约0.1 mL的 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸水溶液加入反应体系, 放置于微波反应器中, 设置反应功率为100 W, 温度80 °C下反应10 min。通过薄层色谱对反应进行监测, 反应结束后, 将体系降至室温(或冰箱冷冻), 析出淡黄色固体, 通过抽滤得到产物星状多席夫碱C4 58.4 mg, 产率95%。

6 结果表征与分析

6.1 1,3,5-三溴苯的核磁表征

取5 mg合成的1,3,5-三溴苯溶于500 μL 的 CDCl_3 中, 充分摇匀溶解后进行核磁测试。1,3,5-三溴苯

的核磁共振氢谱如图2A所示, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 133.03, 123.41。

6.2 1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯的核磁表征

取5 mg合成的1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯溶于500 μL 的 CDCl_3 中, 充分摇匀溶解后测试。1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯的核磁共振氢谱如图2B所示: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.11 (s, 3H), 8.04 (d, $J = 10$ Hz, 6H), 7.92 (s, 3H), 7.89 (d, $J = 10$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 191.77, 146.29, 141.59, 135.76, 130.44, 127.98, 126.48。

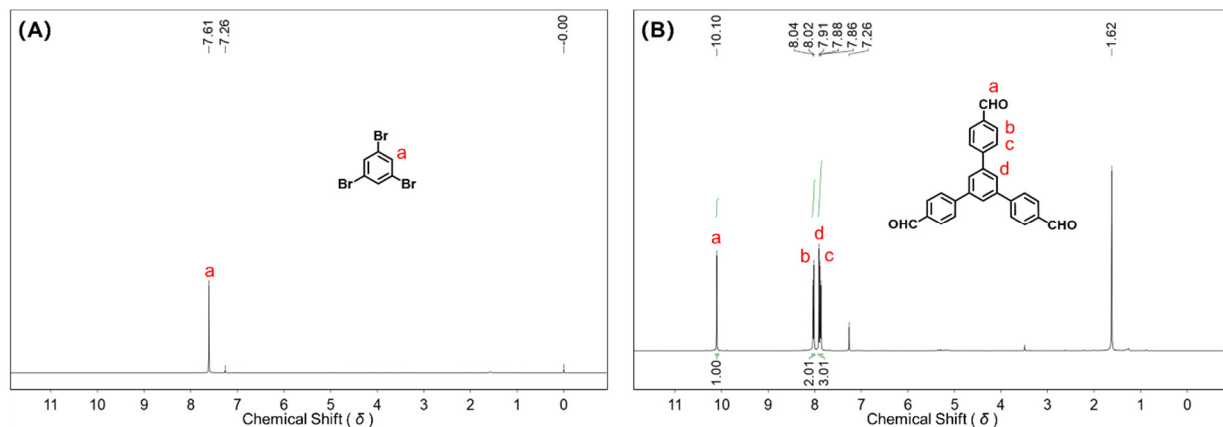


图2 (A) 1,3,5-三溴苯的核磁氢谱; (B) 1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯的核磁氢谱

6.3 星状多席夫碱的核磁与红外表征

在核磁管中, 分别加入5 mg合成的星状多席夫碱C4和0.5 mL CDCl_3 , 充分摇动, 使样品溶解后, 在核磁共振以上测试。星状多席夫碱C4的核磁共振氢谱如图3C所示, 并对照化学结构(图3A)对其进行归属: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (s, 3H, H^d), 8.06 (d, $J = 10$ Hz, 6H, H^e), 7.92 (s, 3H, H^g), 7.86 (d, $J = 10$ Hz, 6H, H^f), 7.45 (m, 6H, H^b), 7.28 (m, 9H, H^a , H^c)。C4的核磁共振碳谱如图3D所示: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.79, 152.04, 143.61, 141.83, 135.70, 129.46, 129.23, 127.73, 126.11, 125.71, 120.96。利用FT-IR对星状多席夫碱的结构进行表征, 结果如图3B所示, 从图中可以看出在3200–3500 cm^{-1} 区域内没有吸收峰存在, 表明苯胺中的伯氨已经与羰基缩合, 形成席夫碱结构, 没有观测到 $\nu_{\text{N-H}}$ 伸缩振动峰。此外, 从图谱上1700 cm^{-1} 附近没有观测到醛基($\text{C}=\text{O}$)的特征峰, 而在1600 cm^{-1} 附近观测到很强的 $\text{C}=\text{N}$ 伸缩振动峰, 充分证明了星状多席夫碱的成功合成。

7 实验思考题

- (1) 重氮反应去除 $-\text{NH}_2$ 的过程中, 可能会有哪些副反应发生?
- (2) 第二步铃木偶联反应的机理是什么? 水与氧气的存在对反应可能有何影响?
- (3) 为什么能采用加热、超声等多种方式来制备席夫碱化合物? 是否还可以采用其他手段?

8 实验注意事项

- (1) 过程中使用的所有仪器必须保持干燥、清洁;
- (2) 配制浓硫酸-乙醇溶液的时候, 应当在搅拌操作下将浓硫酸缓慢加入大量乙醇溶液中, 充分混合均匀;
- (3) 因为反应会剧烈放热, 加入亚硝酸钠的过程应在冰浴条件下进行, 严格控制反应液温度(亚硝酸钠须分批加入);

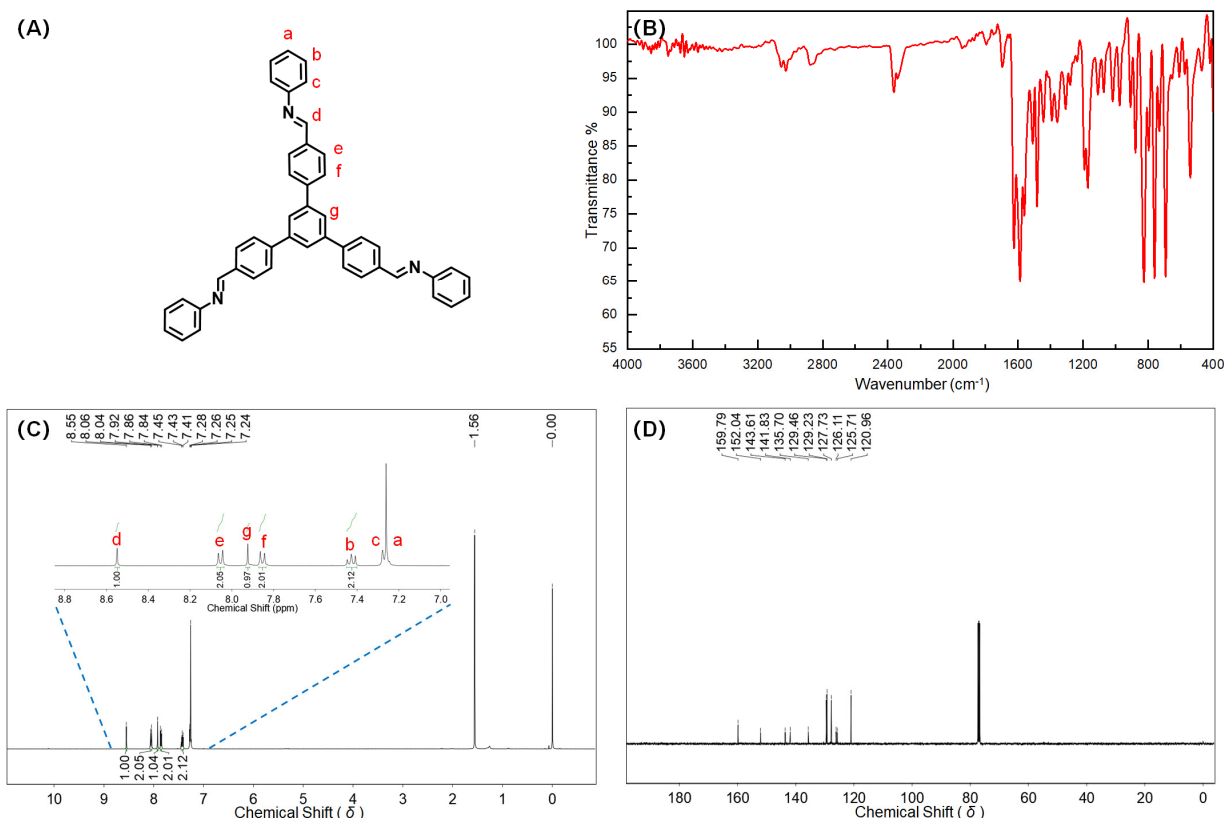


图3 (A) 星状多席夫碱的化学结构; (B) 星状多席夫碱的红外图谱;
(C) 星状多席夫碱的核磁氢谱; (D) 星状多席夫碱的核磁碳谱

- (4) 钼催化剂现取现用，因为其在空气中极易失活；
- (5) 拌样过程中应当将棉花塞于防溅球口部，防止粉末飞入旋蒸仪；
- (6) 制备标准样时，最好将反应原液进行稀释。直接使用原液进行点板可能导致浓度太高，爬板易拖尾。

9 教学方法与组织形式

(1) 阶段教学。建议本综合实验分为四个阶段进行教学(约16小时)：第一阶段，指导教师讲解实验原理、内容与步骤，强调注意事项，需要1小时；第二阶段，合成1,3,5-三溴苯，需要6–8小时；第三阶段，合成1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯，需要8–10小时；第四阶段，星状多席夫碱的多途径合成，需要3–4小时。由于第二、三阶段反应时间较长，可采用互相穿插策略进行实验教学，即在第二阶段反应时间内穿插进行第三与第四阶段反应，可用提前购买的1,3,5-三溴苯与1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯作为反应原料，以大幅节省教学时间。

(2) 实验安排。该实验在内容和安排上具有一定的灵活性，整体性教学模式已在校内探索，每学年选一个30人班级进行实验，反馈良好。在实验课前预习阶段，学生5–6人组成一个小组，要求学生查阅文献，查找席夫碱类化合物主要应用领域的相关文献，充分了解席夫碱的合成原理以及无水无氧反应操作，自主设计制备星状多席夫碱的合成路线以及实验方案，培养学生查阅、筛选文献的科研技能。在实验课讲解阶段，教师对各小组汇报的合成路线进行评阅，讨论目标产物星状多席夫碱的合成方法，优化最佳合成路线。在实验阶段，学生每2人一组进行实验内容，选用不同的途径进行目标席夫碱产物的合成，并对不同的途径进行比较分析。得到合成产物之后，每组学生均需测试核

磁共振谱与红外光谱数据。在实验结束后,每位同学单独撰写实验报告,总结和分析相关实验结果,并对谱图数据进行分析整理,进行特征峰归属并分析产物纯度,要求学生掌握基本的科研分析能力,并鼓励学生在讨论中发散创新思维,积极探索前沿科学问题。

(3) 课程思政与综合素质培养。综合实验教学过程中全程践行课程思政,培养学生的综合素质。通过教师介绍席夫碱在催化、医药等众多学科领域的重要应用,阐述研究席夫碱结构及性质具有重要的意义,引导学生利用自身所学科学理论知识探索解决我国医药化工生产中的实际问题,激发学生爱国意识与社会责任感。通过分组进行合成路线设计与分组实验,培养学生的团队协作意识,激发学习积极性。通过课前引导学生进行文献调研,了解席夫碱领域前沿研究热点,探索不同的合成策略和方案,培养学生创新思维能力。通过将专业的有机化学知识以及合成路线设计方案运用至星状多席夫碱的合成,培养学生理论联系实际的意识与能力。在制备席夫碱的过程中,通过合理正确的使用挥发性有机溶剂、浓硫酸等试剂,以及废酸、废液处置等,培养学生安全环保与社会责任意识。通过多途径反应进行星状多席夫碱的合成,引导学生的发散思维,培养学生开放性思维意识。通过引导学生对所得结果进行比较与分析,总结在实验中出现的失败原因,引导学生进行多次实验,准确记录每一步反应的产率、产物性状等,树立严谨、实事求是的科学态度。

10 结语

根据应用化学理科拔尖人才培养的课程要求,结合应用化学专业课程要求以及学生化学基础知识水平以及综合实验所需条件,设计了一个新的、面向大三学生的有机化学综合性实验。本实验通过重氮化反应、铃木偶联反应、席夫碱反应制备星状多席夫碱,利用薄层色谱监测反应以及柱色谱分离产物,通过核磁共振、红外光谱对产物进行结构鉴定分析。实验新颖实用,涵盖了大部分基础有机实验的基本操作,以及无水无氧反应的复杂操作。通过本实验,学生掌握了席夫碱类分子的合成方法,进一步深入地练习了无水无氧反应的操作,学习了有机化合物的表征和鉴定方法;学生通过对产物的核磁数据归属分析,锻炼处理数据和科学作图的能力,为今后走上科研道路打下坚实的基础。而且,该综合实验践行课程思政,在充分训练学生科研动手能力的同时,提高学生环保意识与社会责任意识,培养学生严谨认真、实事求是的科学态度。

参 考 文 献

- [1] Anson, C. W.; Ghosh, S.; Hammes-Schiffer, S.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (12), 4186.
- [2] 陈自兵, 李玲, 方彦杰, 王佩山, 王泽坤. 中国资源综合利用, **2021**, *39* (2), 89.
- [3] 雷雍容, 王建华. 化学研究与应用, **2017**, *29* (9), 1265.
- [4] Elemans, J. A.; Wezenberg, S. J.; Coenen, M. J.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; den Boer, D.; Speller, S.; Kleij, A. W.; De Feyter, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (15), 2548.
- [5] Li, L. H.; Feng, X. L.; Cui, X. H.; Ma, Y. X.; Ding, S. Y.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (17), 6042.
- [6] Selvaraj, M.; Assiri, M. A. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (10), 3291.
- [7] 蒋历辉, 管梦颖, 阳华, 陈国辉, 胡云宾, 袁俊, 邹应萍, 罗一鸣. 大学化学, **2022**, *37* (12), 2112049.
- [8] 彭红建, 罗一鸣, 王微宏, 喻桂朋, 曹小妹. 有机化学实验与指导. 第3版. 长沙: 中南大学出版社, 2022.
- [9] 邹应萍, 邱玉, 阳华, 蒋佩希, 陈国辉, 袁俊, 胡云宾, 蒋历辉, 罗一鸣. 大学化学, **2022**, *37* (12), 2112069.