DOI：10.19789/j.1004-9398.2023.04.013
文献引用：董道青，田保玲，王芳丽，等．可见光诱导的环化反应合成磺酰化4-色满酮化合物：推荐一个大学综合性多步合成实验[J]．首都师范大学学报（自然科学版），2023，44（4）：84-90. DONG D Q，TIAN B L，WANG F L，et al. Visible light induced cyclization for the synthesis of sulfonylated 4-chromanone：recommend a comprehensive multi-step synthetic experiment in university[J]. Journal of Capital Normal University（Natural Science Edition），2023，44（4）：84-90.

可见光诱导的环化反应合成磺酰化4-色满酮化合物：推荐一个大学综合性多步合成实验*

董道青[1]，田保玲[1]，王芳丽[2]，杨少慧[1]，韩晴晴[1]，高佳慧[1]，王祖利[1**]

（1. 青岛农业大学化学与药学院，山东 青岛　266109；2. 青岛农业大学资源与环境学院，山东 青岛　266109）

摘要：为了使本科实验教学更加贴近科研热点领域，增加学生对化学实验的学习兴趣。本文设计了在可见光诱导下邻烯丙氧基苯甲醛和苯亚磺酸自由基环化反应，合成功能化的4-色满酮衍生物，并对反应机制进行了初步探究。本综合实验易操作、且产物产率高，本科生在掌握实验原理及基本实验操作后，均能完成综合性合成实验，获得一定的实验成就感；同时本实验又有一定的难度，学生对反应条件的执行程度决定了其各步反应产物产率的高低，可从产率高低评价学生实验水平。本文以有机化学研究中的热点前沿，帮助学生系统地理解和掌握合成化学的实验技术，锻炼学生的主动探索精神和综合实践能力，感受有机合成的神奇之处。

关键词：可见光催化；环化反应；综合实验；自由基；色满酮；绿色化学
中图分类号：G424；G420　　**文献标识码**：A

Visible light induced cyclization for the synthesis of sulfonylated 4-chromanone：recommend a comprehensive multi-step synthetic experiment in university*

DONG Daoqing[1]，TIAN Baoling[1]，WANG Fangli[2]，YANG Shaohui[1]，HAN Qingqing[1]，GAO Jiahui[1]，WANG Zuli[1**]

（1. College of Chemistry and Pharmaceutical Sciences，Qingdao Agricultural University，Qingdao Shandong　266109；2. College of Resources and Environment，Qingdao Agricultural University，Qingdao Shandong　266109）

Abstract：In order to make the undergraduate experimental teaching more closely to the hot field of scientific research and increase student's interest in learning chemical experiments. Functionalized 4-chromanone derivatives were synthesized by free radical cyclization reaction of o-allyloxybenzaldehyde and benzenesulfonic acid under visible light，and the reaction mechanism were preliminarily explored. This comprehensive experiment is easy to operate，and the yields of product is

收稿日期：2022-11-29
* 国家自然科学基金项目（21772107）；青岛农业大学“专创融合”课程教学改革项目（ZCJG202116，ZCJG202201）
** 通信作者：wangzulichem@163.com

high, undergraduates can complete the comprehensive synthesis experiment after mastering the experimental principle and basic experimental operation, and obtain a certain sense of achievement in the experiment. At the same time, the experiment has a certain difficulty. The degree of students' execution of reaction conditions determines the yield of reaction products in each step. The experimental level of students can be evaluated by the yield. This paper helps students systematically understand and master the experimental technology of synthetic chemistry, exercise student's active exploration spirit and comprehensive practical ability, and feel the magic of organic synthesis with the hot frontier of organic chemistry research.

Keywords: visible light catalyze; cyclization reaction; comprehensive experiment; radical; chromanone; green chemistry

CLC: G424; G420　　**DC**: A

0　引　言

综合有机合成实验是药学、化学等院系本科生的专业必修课,是大学化学课程的重要组成部分,对于学生掌握有机合成的基本理论知识、提升合成化学实验技能、培养创新思维与科研素质以及增强解决实际问题的能力具有重要作用。近年来,合成化学的科学研究取得了巨大的进展,综合有机合成实验的教育教学改革也成为实验教学改革的重要方向。赵娜和李楠[1]基于联二萘酚手性聚集诱导发光分子的实验进行了改革,从实验设计、化学合成和表征技术出发,以提高学生的综合实验技能;孙孝斌和苗志伟[2]提出了三丁基膦催化N-苄基马来酰亚胺三分子串联环化反应的有机综合实验,结合多种手段表征产物,提升学生的综合实验能力。这些综合有机合成实验是在传统加热等反应条件下进行的,耗能大,不利于环保并具有一定的危险性,且未涉及近年来可见光催化的有机合成热点领域。

色满酮衍生物是许多生物和药物化合物的重要结构单元,如抗衰老酶抑制剂[3]、Sert/5-HT_{1A}双重抑制剂[4]和荧光探针DH1[5]。发展高效环保的色满酮衍生物的合成方法成为有机合成的热点研究领域。以邻烯丙氧基芳醛为底物,实现级联自由基环化反应是目前最为高效的合成手段[6-7]。可见光作为清洁能源,被广泛应用于有机合成等领域[8-9]。目前已成功实现可见光催化的C—C[10]、C—O[11]、C—N[12]、C—S[13]等活化反应。在可见光引起的化学反应中,磺酰化反应得到了很大的发展[14]。芳基亚磺酸盐[15]、磺酰氯[16]、磺酰肼[17]和SO_2[18]等均已作为磺酰源应用于可见光催化的磺酰化反应。本文拟将可见光催化的化学合成反应引入本科阶段综合性多步合成实验中,在可见光诱导催化下,以邻烯丙氧基苯甲醛和苯亚磺酸作为模型反应合成磺酰化4-色满酮的衍生物。使学生在掌握基本实验技能的基础上,体验科研中的热点领域,增强其科研兴趣,为进一步深造打下良好的基础。

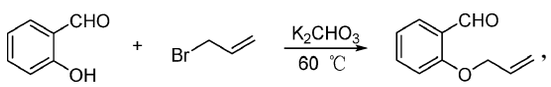
1　教学设计

1.1　实验目的

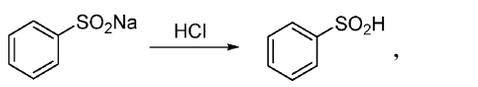
现有实验教学中,综合合成实验与光催化的前沿热点领域结合较少,存在与实际应用脱节的现象。因此,本实验的目的为:鼓励学生查阅文献,了解光催化有机反应的历史和现状;熟悉并理解末端烯烃的环化反应以及自由基偶联反应机理;掌握利用薄层色谱(thin layer chromatography, TLC)监测有机反应进程;熟悉并掌握柱色谱技术的理论知识和利用柱层析纯化反应产物的分离方法;掌握计算反应不同阶段产物产率的方法;学会解析产物的核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)谱。

1.2　实验原理

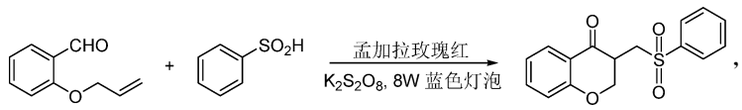
反应方程式为:



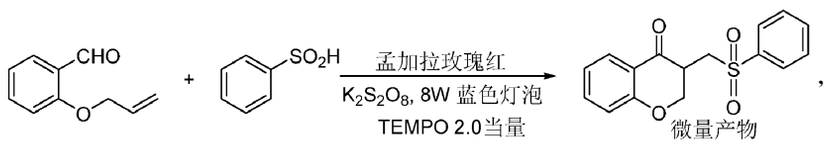
(1)



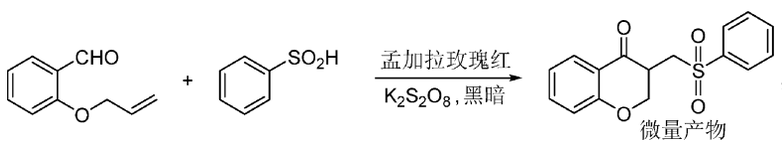
(2)



(3)

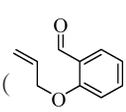
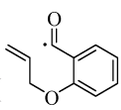
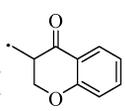


(4)



(5)

式中:TEMPO指2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物。

光催化合成磺酰化4-色满酮反应机理如图1所示。(1)孟加拉红(Rose Bengal)在可见光激发下生成激发态的孟加拉红*(Rose Bengal*);(2)Rose Bengal*氧化苯亚磺酸(Ar—S(=O)—OH),生成苯亚磺酰基阳离子(Ar—S(=O)—$\overset{+}{O}$H,M1)和孟加拉红自由基阴离子(Rose Bengal$^{\bullet-}$);(3)M1被硫酸根自由基阴离子($SO_4^{\bullet-}$)脱质子化,生成苯亚磺酰基自由基(Ar—S(=O)(=O)$^{\bullet}$,M3);(4)邻烯丙基氧基芳醛(,M4)通过单电子转移过程被$K_2S_2O_8$攫取H原子,生成邻烯丙基氧基芳醛自由基(,M5);(5)M5发生环化反应,得到烷基自由基(,M6);(6)M6和M3发生自由基偶联反应生成所需产物。

1.3　实验教学设计

实验教学设计如图2所示。课前,学生提前查阅资料,充分了解与光催化实验相关的理论知识和一些重要反应,如光催化剂的氧化淬灭和还原淬灭反应;观看教师提前录制的实验演示视频。课中,由理论讲解和实验操作2个部分组成。理论讲解,1学时,梳理实验中的重要知识点,讲解实验重点、操作难点和注意事项,如柱色谱的相关知识。实验操作,15学时,2~3人/组(学生自行组

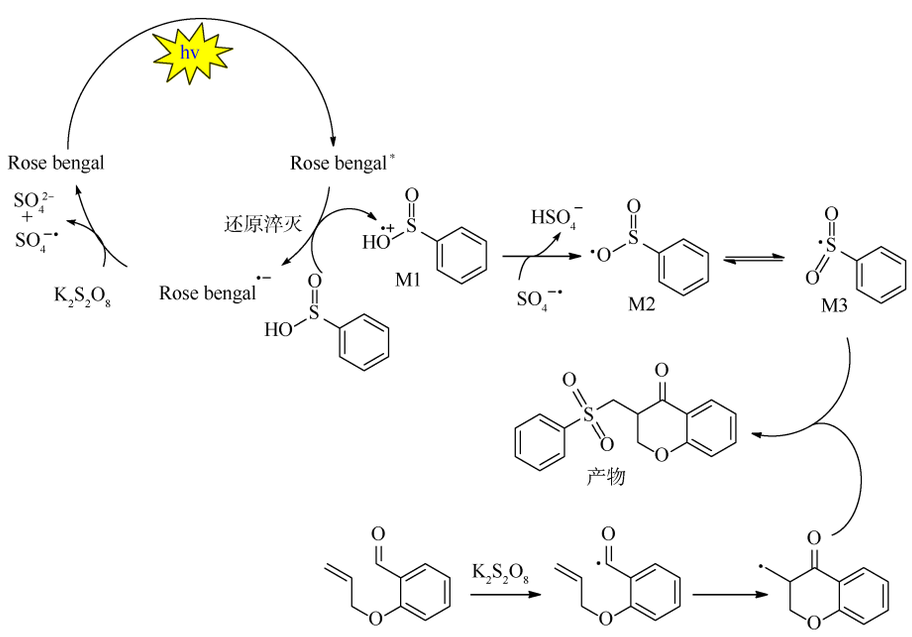


图1　光催化合成磺酰化4-色满酮反应机理

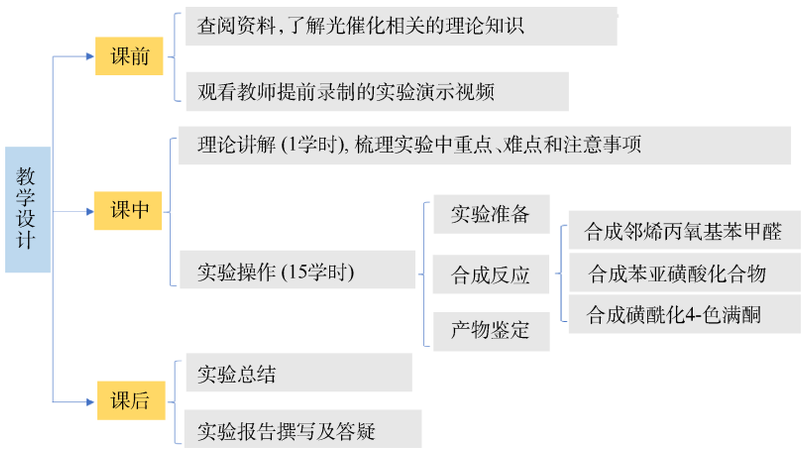


图2　光催化合成磺酰化4-色满酮反应教学设计

合),由实验准备、合成反应和产物鉴定组成。实验准备主要包括药品的准备,实验装置的搭建等;合成反应包括邻烯丙氧基苯甲醛、苯亚磺酸化合物和磺酰化4-色满酮的合成及对照实验,要求学生仔细观察并记录反应现象;产物鉴定以NMR为主,教师也可根据实际教学条件安排其他仪器完成产物鉴定。为了节省时间,对耗时长的反应,可以晚上投料开始反应流程,次日上午进行实验后处理。课后,进行实验总结,实验报告撰写及答疑等。

2　实验部分

2.1　试剂

98.0%水杨醛、97.0%和95%孟加拉红、98.0% 3-溴丙烯、95.0%苯亚磺酸钠和97.0% TEMPO均购自安徽泽升科技有限公司;99.0% $K_2S_2O_8$和99.0% K_2CO_3购自上海毕得医药科技股份有限公司;99.0%丙酮、99.0%乙酸乙酯、98.0%乙醚、99.0% NaCl固体(饱和溶液需用NaCl固体提前配置)、98.0%浓HCl和99.0% $MgSO_4$购自山东莱阳市康德化工有限公司。所有试剂均为分析纯。实验用水为一次蒸馏水。

2.2　仪器

层析柱购自北京欣维尔玻璃仪器有限公司,22 mm×250 mm;使用普瑞麦迪(北京)实验室技术有限公司生产的型号为MSH-D数显加热磁力搅拌器加热和搅拌反应液;使用上海骥辉科学分析仪器有限公司生产的ZF-1型三用紫外分析仪监测反应进程,紫外波长为254 mm;使用天津市泰斯特仪器有限公司生产的GX230BE型远红外干燥箱干燥样品,温度为50 ℃;使用托利多国际贸易(上海)有限公司生产的Mettler AE200型电子天平称量样品;使用上海爱朗仪器有限公司生产的N-1200 B型旋转蒸发仪旋蒸液体样品;使用瑞士布鲁克公司生产的AVIII 500型NMR仪分析产物性质,磁场强度为11.74 T,射频500 MHz。

2.3　实验步骤

(1)合成邻烯丙氧基苯甲醛。依次将2.0 mL 20 mmol水杨醛、1.7 mL 20 mmol 3-溴丙烯、3.32 g K_2CO_3和24.0 mL丙酮依次加入圆底烧瓶中,70 ℃回流条件下反应6 h,搅拌速度200 r/min;反应完成后降至室温,加入60.0 mL H_2O,20.0 mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相;饱和NaCl溶液洗涤有机相3次,旋干有机溶剂;得到淡黄色液体,室温放置待用。TLC监测反应进程,通过反应液与原料水杨醛的对比,监测反应是否进行完全。

(2)合成苯亚磺酸化合物。称取2.46 g(15 mmol)苯亚磺酸钠溶于150.0 mL H_2O中,室温搅拌器搅拌至固体全部溶解且溶液澄清(约30 min);加入60.0 mL乙醚搅拌,2 min内缓慢加入1.6 mL(15 mmol)浓HCl溶液;继续搅拌溶液30 min,转移反应液到分液漏斗除去水层,收集有机层溶液并旋蒸至得到白色固体,收集固体真空干燥,得到产物,室温放置待用。

(3)合成磺酰化4-色满酮。依次将32.40 mg(200 μmol)邻烯丙氧基苯甲醛,85.30 mg(600 μmol)苯亚磺酸,10.10 mg(物质的量比为6%)孟加拉红,162.00 mg(600 μmol) $K_2S_2O_8$及2.0 mL丙酮与H_2O的混合溶液(二者体积比为1∶1)加入到反应管中,在8 W蓝光照射下,室温搅拌反应8 h;TLC监测反应完成后,先加入2.0 mL H_2O,然后用乙酸乙酯萃取3次,每次3.0 mL;合并有机相,饱和NaCl溶液洗涤3次,每次2.0 mL;2.00 g无水$MgSO_4$干燥有机相,过

滤收集有机相并旋蒸除去有机溶剂,得到固体;固体经柱层析分离纯化(V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:5),约需要300.0 mL洗脱剂,得到白色固体产物,待测。

2.4　机理探究对照实验

(1)对照实验1。重复上述合成磺酰化4-色满酮实验步骤,在反应液中额外加入62.40 mg(400 μmol)TEMPO,反应8 h后,收集产物待测,无需分离纯化。

(2)对照实验2。在无光照的黑暗条件下(可用纸箱盖住反应瓶或用黑色纸包裹反应瓶),重复上述合成磺酰化4-色满酮实验步骤,待反应8 h后,收集产物待测,无需分离纯化。

2.5　数据处理

在2.3和2.4节中,合成反应均需计算产物产率(ω),计算公式为

$$\omega = \frac{m_{实际}}{m_{理论}} \times 100\%,$$

式中:ω指某一反应式对应产物的产率,单位为%;$m_{实际}$指该产物的实际质量,单位为mg;$m_{理论}$指通过反应式计算的该产物理论质量,单位为mg。

3　实验结果及分析

3.1　产率

计算得到邻烯丙氧基苯甲醛、苯亚磺酸和磺酰化4-色满酮的产率分别是90%、93%和85%。可知,各个反应的产率都较高,得到的产物足够多,不用担心因为分离纯化的损失而得不到产物。

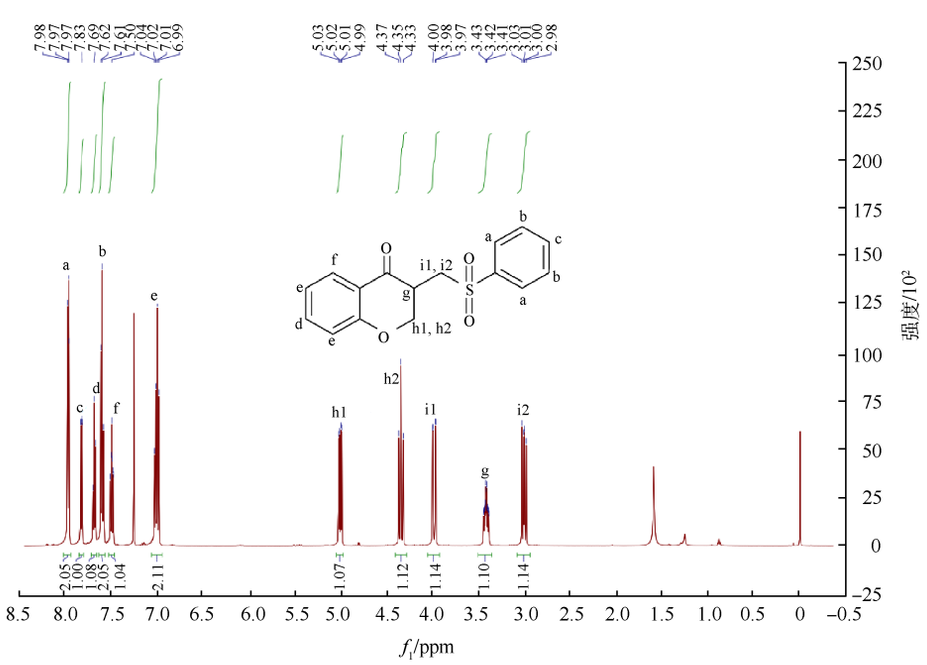
对照实验1中,磺酰化4-色满酮的产率近乎为0,这是因为加入了2.0当量的自由基捕获剂TEMPO,严重抑制了环化反应,因此仅获得微量所需的产物,说明该反应过程可能有自由基参与。对照实验2中,由于避光操作,磺酰化4-色满酮的产率为0,说明可见光在此反应中至关重要。

3.2　NMR分析

磺酰化4-色满酮的^{1}H NMR谱如图3所示。δ7.98~7.97处多重峰为与砜基相连苯环上的H,δ7.83处多重峰为与砜基相连苯环上的H,δ7.61处三重峰为与砜基相连苯环上的H,δ7.69处三重峰为并环中苯环上的H,δ7.54~7.47处多重峰为并环中苯环上的H,δ7.04~6.99处多重峰为并环中苯环上的H,δ5.03~4.99处多重峰为与O原子相邻C原子上的H,δ4.35处三重峰为与O原子相邻C原子上的H,δ4.00~3.97处多重峰为与砜基(—SO_2—)相邻C原子上的H,δ3.99~3.45处多重峰为与羰基(—CO—)相邻C原子上的H,δ3.03~2.98处多重峰为与O原子相邻C原子上的H。以上结果表明,目标产物为磺酰化4-色满酮。

3.3　实验注意事项

1)在实验步骤(1)中,产物液体需旋干和真空干燥后,再进行下一步。



注:英文字母及数字编号代表分子式中不同位置的H原子。

图3　磺酰化4-色满酮的核磁共振氢谱

2)在实验步骤(2)中,体系溶液分层不易,加入H_2O后应充分震荡、混合均匀,在萃取洗涤过程中如出现乳化现象,等待时间较长,必要时可以进行离心操作。

3)在实验步骤(3)中,反应中加液体反应物料时需要逐滴加入;柱层析分离纯化时,避免气泡及其他因素影响分离效果;梯度洗脱的方法为先用小极性的洗脱液洗脱杂质,再用极性更大的洗脱液洗脱目标产物;洗脱剂中,V(乙酸乙酯):V(石油醚)的比例为1:5~1:3。

4)对照实验2中,由于可见光在此反应中至关重要,因此避光实验需做到最大程度避光,以得到最佳的实验效果。

3.4　实验优势

实验中使用的原料(水杨醛、苯亚磺酸钠等)都是常用原料,易得且价格便宜;实验给光为常用光源,实验条件温和且危险系数低;光催化体系为环境友好型的方案,符合绿色化学理念。整个综合实验中既包括了有机合成的常规训练内容,又紧扣前沿热点研究方向。能培养学生的实验技能与动手能力,以及了解前沿热点领域等,帮助学生增强对合成化学的学习兴趣。

3.5　教学考核建议

最终成绩建议由平时成绩和考核成绩组成,平时成绩包括考勤、实验操作和小组合作等,占总成绩的50%;考核成绩由实验答辩和实验报告等组成,占总成绩的50%。其中实验操作、小组合作和实验答辩等属于互动内容,需要教师根据学生的表现给出分数。教师也可根据具体情况对考核内容进行适当增减。

4　结束语

磺酰化4-色满酮实验以孟加拉红为光催化剂、$K_2S_2O_8$为氧化剂,在蓝光照射下常温进行的反应,反应体系主要经历了自由基偶联过程。通过探讨反应机理和解析产物结构,可以加深学生对化合物结构中官能团的转化和化合物结构表征的理解,对培养和提高学生的合成实验能力有很大的促进作用。本综合实验在锻炼学生实验操作技能的同时,还可以大大提高学生的创新能力和解决问题的能力,体验学科发展前沿技术,极大地激发学生的科研兴趣。

致谢　感谢青岛农业大学化学与药学院王艳丽老师对本论文的帮助与指导!

参 考 文 献

[1] 赵娜,李楠.有机化学综合实验:基于联二萘酚手性聚集诱导发光分子的合成、表征及性质研究[J].化学教育(中英文),2021,42(16):60-65.

[2] 孙孝斌,苗志伟.三丁基膦催化N-苄基马来酰亚胺三分子串联环化反应介绍一个有机化学综合实验[J].化学教育(中英文),2021,42(18):137-139.

[3] SEIFERT T, MALO M, KOKKOLA T, et al. Chroman-4-one-and chromone-based sirtuin 2 inhibitors with antiproliferative properties in cancer cells [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(23): 9870-9888.

[4] NISHIDA T, YOSHINAGA H, TOYODA T, et al. First and second-generation practical syntheses of chroman-4-one derivative: a key intermediate for the preparation of SERT/5-HT1A dual inhibitors [J]. Organic Process Research & Development, 2012, 16(4): 625-634.

[5] FAN J, SUN W, WANG Z K. A fluorescent probe for site I binding and sensitive discrimination of HSA from BSA [J]. Chemical Communication, 2014, 50 (67): 9573-9576.

[6] YANG W C, DAI P, LUO K, et al. Aldehydes as carbon radical acceptors: silver nitrate catalyzed cascade decarboxylation and oxidative cyclization toward dihydroflavonoid derivatives[J]. Adcanced Synthesis & Catalysis, 2017, 359(14): 2390-2395.

[7] HU H, CHEN X L, SUN K. Silver-catalyzed decarboxylative cascade radical cyclization of tert-carboxylic acids and o-(allyloxy)arylaldehydes towards chroman-4-one derivatives [J]. Organic Chemistry Frontiers, 2018, 5(20): 2925-2929.

[8] ZHU J, YANG W C, WANG X D, et al. Photoredox catalysis in C—S bond construction: recent progress in photo-catalyzed formation of sulfones and sulfoxides [J]. Adcanced Synthesis & Catalysis, 2018, 360 (3): 386-400.

[9] HUANG C, LI X B, TUNG C H, et al. Photocatalysis with quantum dots and visible light for effective organic synthesis [J]. Chemistry a European Journal, 2018, 24 (45): 11530-11534.

[10] CAO S, ZHONG S S, XIN L T, et al. Visible-light-induced C—C bond cleavage of enaminones for the synthesis of 1,2-diketones and quinoxalines in sustainable medium[J]. ChemCatChem, 2015, 7(9): 1478-1482.

[11] IM H, KANG D, CHOI S, et al. Visible-light-induced

C—O bond formation for the construction of five- and six-membered cyclic ethers and lactones[J]. Organic Letters,2018,20(23):7437-7441.

[12] KAINZ Q M, MATIER C D, BARTOSZEWICZ A. Asymmetric copper-catalyzed C—N cross-couplings induced by visible light[J]. Science, 2016, 315(6274): 681-684.

[13] LIU Q S, WANG L L, YUE H L. Catalyst-free visible-light-initiated oxidative coupling of aryldiazo sulfones with thiols leading to unsymmetrical sulfoxides in air [J]. Green Chemistry,2019,21(7):1609-1613.

[14] ZHU J, YANG W C, WANG X D, et al. Photoredox catalysis in C—S bond construction: recent progress in photo-catalyzed formation of sulfones and sulfoxides [J]. Adcanced Synthesis & Catalysis, 2018, 360(3): 386-400.

[15] XIE L Y, PENG S, LIU F. Metal-free deoxygenative sulfonylation of quinoline N-oxides with sodium sulfinates via a dual radical coupling process [J]. Organic Chemistry Frontiers,2018,5(18):2604-2609.

[16] BAO P, WANG L, LIU Q. Direct coupling of haloquinolines and sulfonyl chlorides leading to sulfonylated quinolines in water[J]. Tetrahedron Letters, 2019,60(3):214-218.

[17] CAI S, XU Y, CHEN D. Visible-light-enabled decarboxylative sulfonylation of cinnamic acids with sulfonylhydrazides under transition-metal-free conditions [J]. Organic Letters,2016,18(12):2990-2993.

[18] LI Y, ZHENG D, LI Z, et al. Generation of N-aminosulfonamides via a photo-induced fixation of sulfur dioxide into aryl/alkyl halides [J]. Organic Chemistry Frontiers,2016,3(5):574-578.

(责任编辑:王 媛)