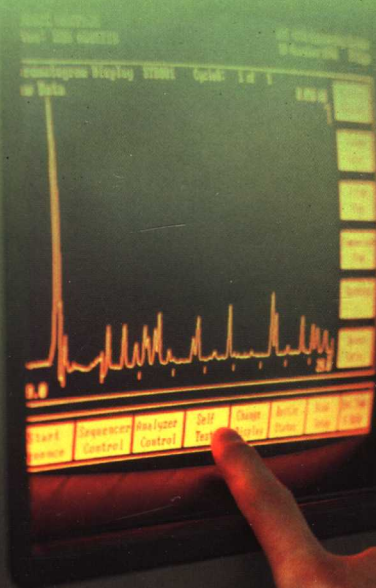


COMPREHENSIVE CHEMISTRY EXPERIMENTS

综合化学实验

主编 卞国庆 纪顺俊



综合化学实验

主编 卞国庆 纪顺俊

苏州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

综合化学实验/卞国庆,纪顺俊主编. —苏州:苏州大学出版社,2007.3

ISBN 978-7-81090-833-7

I. 综… II. ①卞…②纪… III. 化学实验—高等学校—教材 IV. O6-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 036269 号

综合化学实验

卞国庆 纪顺俊 主编

责任编辑 陈孝康

苏州大学出版社出版发行

(地址:苏州市干将东路 200 号 邮编:215021)

宜兴文化印刷厂印装

(地址:宜兴市南漕镇 邮编:214217)

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 7 字数 175 千

2007 年 3 月第 1 版 2007 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-81090-833-7 定价:17.00 元

苏州大学版图书若有印装错误,本社负责调换
苏州大学出版社营销部 电话:0512-67258835

《综合化学实验》编委会

主 编 卞国庆 纪顺俊

副主编 魏永前 耿明华

编 委 (按姓氏笔画排列)

马桂林 朱 健 华南平 刘洪波

杨 平 狄俊伟 徐 凡 徐冬梅

程振平

前言

高等教育的根本目的就是让学生在有限的高校学习期间能最大限度地获得更多的和最新的知识,使学生具有较强的分析问题、解决问题的能力及较好的操作技能、创新思维和创新能力,从而适应现代社会发展与经济建设对高素质人才的需要。化学是一门实践性很强的学科,实验教学是整个化学教学中十分重要的环节。通过实验课程的教学达到高等教育的根本目的,培养出高素质、符合实际需要的人才,是实验教学改革的主要方向。在高校的实验教学中以学生为本,积极探索实验教学的新方法,是实验教学中高素质人才培养的主要途径。为此,我们实验教学的改革一直立足于以人为本的发展观,使其符合教育发展的规律,符合科学技术发展的规律。也只有这样,才能使实验教学改革在以人为本的基础上更符合时代潮流,与时俱进。而综合化学实验教学的改革是体现实验教学改革方向的代表。

苏州大学自1985年与兰州大学、浙江大学、北京医科大学、杭州大学、厦门大学、西北大学、南京大学、北京大学、清华大学等著名高校组成“大学基础化学实验课系统改革研究”的课题组(该项目于1995年获得国家教委教学成果特等奖)以来,一直致力于实验教学的改革。在加强基础实验改革的同时,1986年开始了综合实验的探索,逐步开设了各门二级学科内的综合化学实验——中级化学实验,1998年又根据应用化学专业的特点,增加了高分子、应用化学方面的综合实验。在改革实践中发现,二级学科内的综合化学实验存在综合性不强,较难适应时代的发展,难以满足学生实际的需要的现象,达不到以人为本这一根本的教育宗旨。2004年我们抛开了传统的二级学科分类的束缚,从化学实验只分为化学合成、测试及表征两大部分的角度,开始了化学一级学科内综合化学实验的改革,同时兼顾与材料科学、生物科学、环境科学、工科等学科间的交叉。

综合化学实验是对基础化学实验完成后即将进入毕业论文撰写阶段的高年级学生所开设的一门衔接性实验课程。学生通过基础实验的训练已具备了一定的实验室知识、实验技能、实验方法和手段。然而,这些实验绝大多数属于单个操作、单种技能。即使有点综合性,也只是基于二级学科内的综合,或者是几种操作、技能的简单综合,很难与实际工作、实际科学研究相衔接,这必将导致学生较难适应毕业后的实际工作,达不到培养具有综合素质、符合社会需求的人才这一教育目的,因为实际工作和科学研究是综合性、全面性、连贯性的工作。化学综合实验正是为了填补基本训练与实际工作之间的空缺而开设的,通过综合实验的训练将各化学学科的理论知识和实验技能融会贯通、综合运用,使学生学会根据实际问题选择和运用现代实验方法与仪器,从而提高对主要分析方法和仪器的应用能力,培养学生分析、解决实际问题的能力,增强学生绿色环保意识以及科研能力、创新能力。

本着“宁可少,但求好”的原则,编者在总结多年综合化学实验教学的实践与改革的基础上,结合苏州大学化学化工学院部分教师的科研成果,编写了17个综合实验。在教材的编写中,我们力求实验手段、方法的多样性。在实际教学中,可将17个实验分成三类:60学时的大型综合实验、30学时的中型综合实验、15学时的一般综合实验。这些综合实验能贴近实际工作和科学研究,既有科研方面的培训,又有实际工作方面的培训,可以使走向工作岗

位的毕业生尽快地实现从学校的学习向解决实际工作所遇问题的阶段的衔接与转换。部分实验内容选自于近几年国家自然科学基金资助的研究成果,体现了时代特征。实验教学的开放性包括两个方面:学生选择实验项目的开放及实验时间的开放。为了更好地、全面地训练学生,达到综合化学实验的教学目标,教师的指导模式发生了根本改变,不再是基础实验教学那种全程跟踪的指导模式,而是采取指导研究生科研的模式。

本书适合于本科化学专业、化学师范专业、药物化学专业、应用化学专业、精细化工专业和材料化学专业等高年级学生的综合训练实验教学。同时也可以作为生命科学、农学、医学等专业学有余力的高年级学生的能力训练的教材使用。

本书的编写和出版得到了苏州大学实验室与设备处、苏州大学化学化工学院和苏州大学出版社的大力支持,并得到了郎建平教授、戴洁教授、屠一峰教授、郑军伟教授的指导,以及张聿平老师、2006 届苏州大学毕业生刘建和杨俊的协助,在此一并表示衷心的感谢。

本书由卞国庆、纪顺俊、魏永前、耿明华主持编写,由卞国庆对全书的实验进行了增删和修改。全书由卞国庆、纪顺俊统稿。本书涉及的知识面较广,受编者水平和编写时间所限,难免有错漏与不妥之处,敬请读者批评指正。

编 者

2007 年 1 月

目 录

实验一	二茂铁衍生物的合成及物性研究	(1)
实验二	(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇的合成及其应用	(7)
实验三	卟啉化合物的合成、理化性质及其应用	(11)
实验四	$\text{Na}[\text{Co}(\text{ox})_2(\text{Me-en})]$ 的合成、表征、差向立体异构化及其重氢化动力学研究	(13)
实验五	酪氨酸酶的提取、催化活性及生物电化学传感器的构建与应用	(19)
实验六	二碘化钐催化腈的环三聚	(24)
实验七	配合物的分光化学序测定	(28)
实验八	牛奶中有效成分及有毒物质的检验	(32)
实验九	安息香的氧化及二苯基乙醇酸重排	(40)
实验十	TiO_2 纳米粒子光催化剂的制备和性能表征	(42)
实验十一	固体催化剂的制备、表征和催化活性的测定	(47)
实验十二	N,N-双羟乙基十二烷基醇酰胺的合成、性能及应用	(51)
实验十三	酸性红 G 的合成、分析表征、染色及废水处理	(55)
实验十四	甲基丙烯酸酯类单体的原子转移自由基聚合	(60)
实验十五	壳聚糖的制备、性质及其定向聚合产物的合成及物性研究	(66)
实验十六	超高吸水性材料——低交联度聚丙烯酸钠的合成	(72)
实验十七	界面缩聚法制备尼龙-66	(74)

附 录

附录 1	实验报告的格式及要求	(76)
附录 2	实验室部分仪器的使用方法	(78)
	Ⅰ. Nicolet Avatar FT IR-360 红外光谱仪	(78)
	Ⅱ. F-2500 荧光分光光度计	(79)
	Ⅲ. ST-03A 表面与孔径测定仪	(80)
	Ⅳ. MDS-2002AT 微波消解/萃取仪	(81)
	Ⅴ. X-6 显微熔点测定仪	(83)
附录 3	常见基团和化学键的红外吸收特征频率	(84)
附录 4	常见官能团的质子化学位移	(91)
附录 5	常见氘代试剂中溶剂及水的质子化学位移	(92)
附录 6	常见溶剂的极性参数	(92)
附录 7	常用化学试剂的物理性质及提纯	(93)

实验一 二茂铁衍生物的合成及物性研究

[实验目的]

- (1) 学会制备二茂铁甲醛,了解并掌握甲酰化反应的机理与实验操作;
- (2) 学会制备乙酰基二茂铁的方法,了解并掌握 Friedel-Crafts 反应的机理和实验方法;
- (3) 了解并掌握羟醛缩合反应的机理和实验方法;
- (4) 学习并掌握柱层析分离有机物的方法和操作以及使用 TLC(Thin Layer Chromatography, 薄层色谱)来监测反应进程的方法;
- (5) 学习并掌握重结晶、超声波反应的实验操作。

[理论基础]

自 1951 年 Kealy 和 Pauson 首次合成二茂铁以来,由于其基团具有芳香性、氧化还原性、稳定性及低毒性,从而激发了化学工作者的极大兴趣。此后,二茂铁化学发展迅速,二茂铁及其衍生物的合成、性质与结构的研究工作异常活跃,二茂铁衍生物、类似物新物种层出不穷,不断拓宽了金属有机化学研究的范畴,开辟了金属有机化学的一个新领域。至今,二茂铁及其衍生物的合成和应用仍然是金属有机化学中一个非常活跃的领域^[1-2]。

二茂铁及其衍生物具有特殊的化学结构,使其在物理、化学方面具有一些独特的性质,在多个领域有着广阔的应用前景。如二茂铁及其衍生物在催化剂、电化学、功能材料、医药、添加剂等方面有很重要的应用。

将二茂铁基引入不同的分子,以期得到新的具有特殊性能的化合物是近年来二茂铁化学研究的一个热点。由此,我们设想由二茂铁取代的 α,β -不饱和羰基化合物出发,设计并合成一系列二茂铁衍生物,同时尝试寻求更为简便、高效的合成手段。

[仪器及药品]

1. 仪器

量筒(10mL×1, 50mL×1, 100mL×1)、烧杯(250mL×2, 100mL×2)、锥形瓶(10mL×1, 50mL×2)、三颈烧瓶(250mL×1)、圆底烧瓶(250mL, 19"×1)、茄型烧瓶(250mL, 24"×1)、球形冷凝管(19"×1)、刺型分馏柱、接管管及接收器(1套)、滴液漏斗(14"×1)、分液漏斗(250mL×1)、干燥管(19"×1)、导气管(14"×2, 19"×1)、弯管塞(24"×1)、色谱柱(19"×1)、温度计(100℃×1, 250℃×1)、结晶皿(15cm×1)、TLC 点滴板、布氏漏斗及抽滤瓶、冰浴、油浴、惰性气体钢瓶、磁力搅拌装置、旋转蒸发仪、超声波发生器、熔点测定仪、电化学工作站、红外光谱仪、紫外光谱仪、荧光仪、核磁共振仪、元素分析仪。

2. 药品

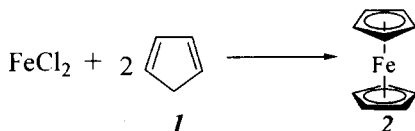
盐酸、磷酸、NaOH、KOH、醋酸钠、碳酸钠、氯化亚铁、无水硫酸镁、无水氯化钙、环戊二烯、聚乙二醇、氯仿、DMF、乙醚、乙酸酐、正己烷、丙酮、乙醇(无水、95%)、DMSO、金属钠、

〔实验步骤〕

市售的环戊二烯都是二聚体,将二聚体加热到 170℃ 以上就可以热分裂为环戊二烯单体。用一支 200mm 长的刺形分流柱,缓慢地进行分馏即可分出环戊二烯单体(b. p.: 42℃)。热分裂反应开始加热要慢,控制分馏柱顶端温度不超过 45℃。环戊二烯的接收器要放在冰水浴中。蒸馏出的环戊二烯要尽快使用,最好在 1h 内使用完毕(如暂时不用,应放入冰箱中,一般在 0℃ 以下能保存一周左右)。

(2) 为什么环戊二烯的接收器要放在冰水浴中?

二、相转移催化法合成二茂铁



在 250mL 三口瓶中加入 90mL 二甲亚砜(有毒,切勿接触皮肤!), 1.8mL 聚乙二醇及 22.5g 研成粉状的氢氧化钠, 然后插入通氮导管, 用氮气驱除反应瓶里的空气^{注①}, 在 25℃~30℃ 温度下开动搅拌器, 搅拌 15min 后加入 8.25mL (0.1 mol) 新解聚的环戊二烯和 9.75g (48mmol) 四水合氯化亚铁^{注②}。在氮气气氛下剧烈搅拌反应 1h, 暗灰色的反应混合物边搅拌边倾入 150mL 18% 的盐酸和 150g 冰的混合物中, 此时即有固体产生, 放置 1~2h, 把析出的固体抽滤, 并用水充分洗涤晾干后可得粗产品, 产率 85%~90%。

如所得产物颜色较深,可将粗产品通过装有氧化铝的层析柱进行纯化^{注③},用 50% 乙醚-石油醚混合液作为洗脱剂,所得溶液蒸发去除溶剂后,可得具有樟脑气味的橙黄色二茂铁,测定熔点(理论为 173℃~174℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

思考题

(1) 二茂铁具有怎样的化学结构?

(2) 实验中环戊二烯与氯化亚铁的摩尔比是多少?

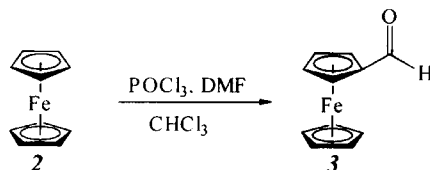
三、二茂铁甲醛的制备^[3]

称量 2.9g 的二茂铁(15mmol)于 250 mL 的三颈烧瓶中,加入 20mL 氯仿使之溶解,然

注：① 如不使用氮气保护，可在反应瓶中加入 5mL 无水乙醚，除去瓶内空气以保证反应在无氧条件下进行，可获得同样结果。

②久置的氯化亚铁可能含有较多的三价铁,可将这种亚铁先用工业乙醇洗三次,再用乙醚洗涤一下,于滤纸上压干后立即使用。或者用下面的方法合成四水氯化亚铁($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):500mL 烧杯中加入相对密度为 1.12 的浓盐酸 100mL,慢慢地分批加入还原铁粉 35g,反应产生的氢气形成厚厚的一层泡沫。反应停止后,将液体加热到沸腾(反应放出氢气,极易着火!),并趁热抽滤,抽滤瓶先用浓盐酸洗涤过,漏斗用热水温热,并用耐酸滤纸过滤。将滤液用冰冷却,得到淡绿色 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 晶体,抽滤后用滤纸吸干晶体。为防止氧化,氯化亚铁应置于惰性气氛中保护或立即用于二茂铁的合成。

③ 二茂铁的纯化, 还可利用升华法重结晶。升华法可如下操作: 将粗产品置于蒸发皿中, 用一张刺有小孔的圆滤纸把短颈漏斗的口包起来, 然后将它倒合在蒸发皿上, 漏斗颈部可塞上一团疏松的棉花。在沙浴或石棉网上将蒸发皿加热, 控制地升高温度, 在 100°C 左右, 二茂铁升华, 在漏斗壁上冷凝结晶为金黄色的片状晶体 (文献报道产率为 $73\% \sim 84\%$)。

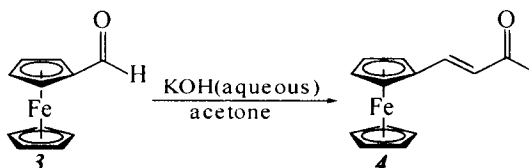


后加入 2.2g DMF(30mmol), 降温至 0℃, 并在 0℃ 和氮气保护下慢慢滴加 2.9mL 三氯氧磷 (30mmol)^①。滴加完毕, 油浴加热到 60℃, 回流过夜。反应结束后, 降温到室温, 减压蒸去氯仿, 残余物倒入冰水中, 搅拌数分钟, 过滤。向所得的滤液中加入适量的醋酸钠, 然后再加入碳酸钠中和到无气泡产生。乙醚萃取三次, 最后将乙醚层合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到固体产品, 晾干, 即为二茂铁甲醛。计算产率, 测量熔点(文献值 118℃~120℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

思考题

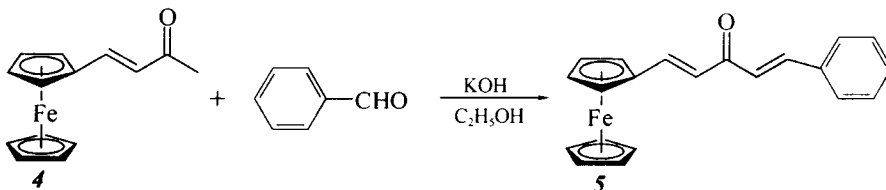
写出该酰化反应的机理。后处理为什么加入碳酸钠? 改为用 NaOH 中和是否可行? 为什么?

四、二茂铁取代的 α, β -不饱和羰基化合物的合成 (4-ferrocenyl-3-buten-2-one)^[1-8]



称取 2.5g 二茂铁甲醛, 倒至圆底烧瓶, 加入 90mL 丙酮, 搅拌溶解, 降温至 0℃, 慢慢加入氢氧化钾溶液(2.7g KOH/80mL H₂O)。滴加完毕后, 在 0℃ 温度下搅拌, TLC 监测, 约 2h。反应结束后, 加入 30mL 水, 搅拌静置, 倒去上层清液, 将下层固体及液体的混合物抽滤, 水洗涤, 得到粗产品, 可用乙醇重结晶进一步纯化。计算产率, 测定熔点、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

五、多共轭二茂铁取代的查尔酮(1-phenyl-5-ferrocenyl-penta-1,4-dien-3-one)的合成^[1-8]



在一个 50mL 的锥形瓶中加入上一步所得二茂铁取代的 α, β -不饱和羰基化合物 0.912g(4mmol)、乙醇 15mL、KOH(0.269g, 4.8mmol)、4.4mmol 苯甲醛, 然后将反应瓶放入超声波发生器的水槽中, 开启发生器在室温下反应(反应温度由定时换水来调节, TLC 跟踪反应进程)。反应结束后, 将整个体系转移到圆底烧瓶中, 在真空减压旋转蒸发仪上除去溶剂, 所得固体中加入 15mL 冷水, 搅拌, 抽滤, 收集所得产物, 用冷水清洗, 晾干。所得固体可通过乙醇重结晶进一步纯化。产品为红色固体。计算产率, 测定熔点(理论: 155℃~156℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

思考题

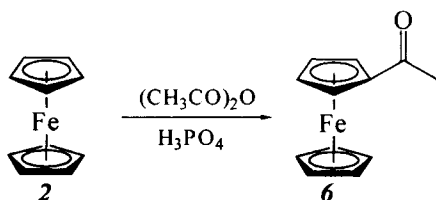
(1) 除了可以使用超声波促进的方法制备二茂铁取代的 α, β -不饱和酮外, 是否还有别的方法? 请举例,

注: ① 滴加三氯氧磷时需慢慢滴加, 并保持在 0℃。保持整个反应体系干燥。三氯氧磷有毒, 注意安全使用、保管。

并试分析其优、缺点。

(2) 把二茂铁取代的查尔酮的合成实验中 TLC 监测的数据记录下来并进行比较。

六、乙酰基二茂铁的制备^[9-11]



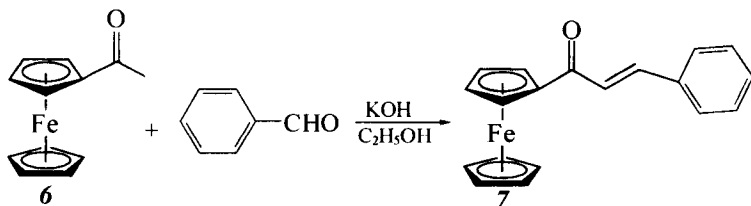
称量 6g 二茂铁于三颈烧瓶中,加入 20mL 乙酸酐,搅拌,冰水浴下滴加磷酸 4mL,滴加完毕后,水浴加热到 40℃,待产物溶解后升温到 80℃^{注①},并保持 10min,可以用 TLC 监测。停止加热后,冷却到室温,将产物倒入 100g 碎冰中,搅拌,用 KOH 或 NaOH 的浓溶液中和,静置,抽滤,用水洗涤,将得到的产品晾干。

晾干的产品加入 50mL 的正己烷,水浴加热至沸,并保持数分钟,趁热倒出上层液体,在倒出的液体中加入活性炭,加热至沸并保持数分钟,趁热过滤^{注②},滤液静置过夜,析出晶体,过滤,少量正己烷洗涤,得到的产品晾干,即为乙酰基二茂铁,测量熔点(文献值 81℃~83℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

思考题

- (1) 二茂铁具有怎样的化学结构? 属于哪一类化合物?
- (2) 给傅-克酰基化和烷基化反应(Friedel-Crafts Acylation & alkylation reaction)各举一例,并写出机理。
- (3) 制备乙酰基二茂铁是否还有别的方法? 请举例并分析其优缺点。
- (4) 乙酰基二茂铁的制备实验中,加入的活性炭的作用是什么?

七、二茂铁取代的查尔酮的合成^[4-7]



查阅相关文献,参照类似物的合成法合成红色固体化合物 7。计算其产率,测定熔点(理论为 139℃~140℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

思考题

简述乙酰基二茂铁和醛反应的类型和机理。

八、二茂铁取代的吡啶衍生物的合成 (2-ethoxy-4-phenyl-6-ferrocenyl-nicotinonitrile)^[12]

量取 5mL 无水乙醇于锥形瓶中,加入金属钠^{注③} (23mg, 1mmol) 得到乙醇钠的乙醇溶液,然后再称取相应的查尔酮 (0.157g, 0.5mmol) 和丙二腈 (0.033g, 0.5mmol), 一并加入反应瓶,置于超声波仪器中反应,控制温度^{注④} 在 50℃~60℃,反应过程用 TLC 监测,4h 反应

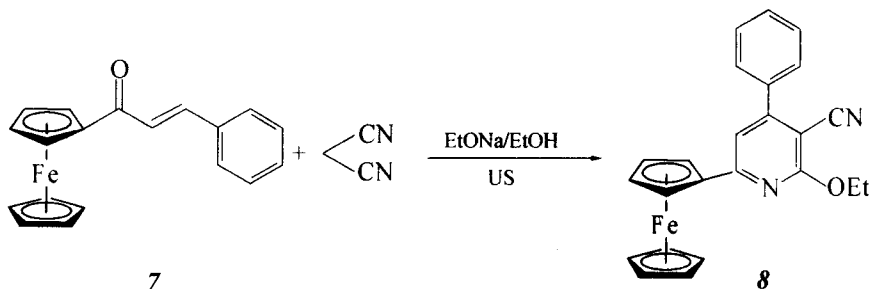
注: ① 升温至 80℃ 要迅速;

② 热过滤时要迅速,小心大量的产物析出,影响收率。

③ 称取金属钠时要注意操作安全。

④ 间歇测量超声波发生器的水温,控制其温度。

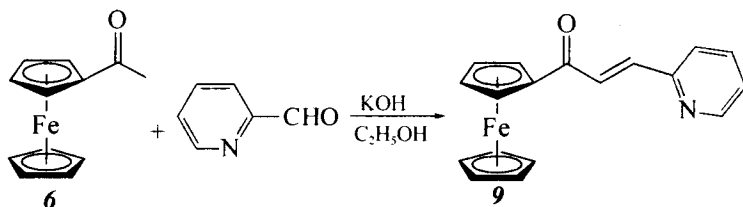
完全,将反应液转到圆底烧瓶,减压浓缩,柱层析分离,洗脱溶剂为乙酸乙酯:石油醚=1:6。计算产率,测定熔点(理论 110℃~111℃)、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。



思考题

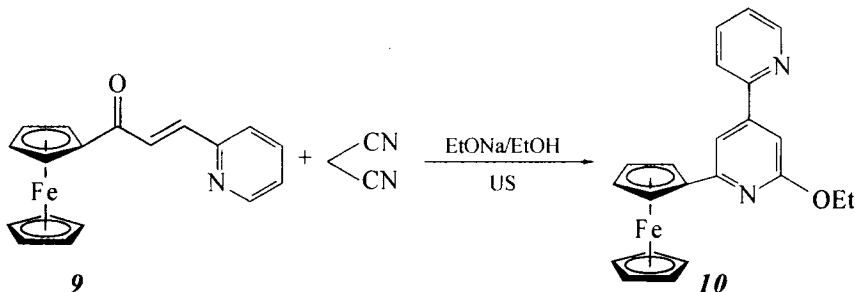
- (1) 柱层析分离时要注意哪些实验操作? 如何正确有效地使用柱层析技术对有机混合物进行分离?
- (2) 柱层析分离过程中,如何才能装好柱子? 在此实验中选用洗脱剂有什么讲究?

九、二茂铁取代的吡啶衍生物的合成^[12]



查阅相关文献,参照类似物的合成法合成红色固体化合物 9。计算其产率,测定熔点、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

十、二茂铁取代的吡啶衍生物的合成 (2-ethoxy-4-(2-pyridyl)-6-ferrocenyl-pyridine)^[12]



查阅相关文献,参照类似物的合成法合成红色固体化合物 10。计算其产率,测定熔点、红外光谱、紫外光谱、荧光光谱等。

十一、二茂铁衍生物的性质研究^[13]

(1) 查阅文献,选择确当的一种溶剂,测试化合物 2 至化合物 6 以及化合物 6 至化合物 10 的电化学行为(循环伏安法),并加以比较,总结电化学行为与结构的关系,并加以解释。

(2) 查阅相关文献,选择确当的一种溶剂,测试化合物 2 至化合物 10 的荧光光谱并加以比较,研究其荧光性质与结构的关系,并加以解释。

[相关知识点]

本实验是一个特大型实验,类似于天然有机化合物的全合成,从最基本的原料开始一步

一步合成出最终产物,可以充分训练学生科学研究的方法,为学生进一步的深造起着桥梁作用。本实验涉及到有机化学、有机金属化学、无机化学、材料化学以及分析化学等多方面的知识;涉及到红外光谱仪、元素分析、荧光分析仪、电化学工作站等大型仪器;同时还体现了化学合成方法及手段的多样化。

参考文献

- [1] 郭鸿旭,邹雪珍,黄尊行. 应用前景广阔的二茂铁及其衍生物[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2002,30(5): 597—603.
- [2] 郭建勋. 二茂铁及其衍生物[J]. 陕西化工,1995,(4): 18—21.
- [3] Sato M, Kono H, Shiga M, Motoyama I. A simple modification of Vismeier methode for the preparation of formylferrocene[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1968, 41, 252.
- [4] 高松平,张俊祥,李冰. 乙酰基二茂铁的合成工艺的研究[J]. 华北工学院学报,2004,25(4):281—284.
- [5] Ji S J, Shen Z L, Wang S Y. Novol aldol condensation of acetylferrocene under ultrasound[J]. Chin Chem Lett, 2003, 14, 663—666.
- [6] Ji S J, Wang S Y, Shen Z L, Zhou M F. Facile synthesis of ferrocenylenones in free solvent at room temperature[J]. Chin Chem Lett, 2003, 14(12): 1246—1248.
- [7] Zhou W J, Ji S J, Shen Z L. Facile synthesis of 1-aryl-5-ferrocenyl-penta-1,4-dien-3-ones under ultrasound irradiation or solvent-free condition[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2004,12(5): 421—424.
- [8] 韩利民,索全伶,竺宁,王一兵,冶杰慧. 6-乙炔基双二茂铁丙烷[$\text{Fc}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Fc}-\text{C}\equiv\text{CH}$]的合成与表征[J]. 内蒙古工业大学学报(自然科学版),2004,23(2): 113—116.
- [9] 李保国,张海波. 乙酰基二茂铁的合成[J]. 化学试剂,2001,23(5),292—293.
- [10] Graham P J, Lindsey R V, Parshall G W, et. al. Some acyl ferrocenes and their reactions [J]. J Am Chem Soc,1957,79(13):3416—3420.
- [11] Hauser C R, Lindsay L K. Certain acylations of ferrocene and some condensations involving the α -hydrogen of acetylferrocene [J]. J Org Chem, 1957,22(5):482—485.
- [12] Zhou W J, Ji S J, Shen Z L. An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 3-cyanopyridine derivatives under ultrasound irradiation[J]. J Organomet Chem,2006,691(7):1356-1360.
- [13] (a) Ynag J M, Ji S J, Gu D G, Shen Z L, Wang S Y. Ultrasound-irradiated michael addition of amines to ferrocenylenones under solvent-free and catalyst-free conditions at room temperature[J]. J Organomet Chem, 2005,690:2989-2995. (b) Shen Z L, Ji S J. An efficient and environmentally-friendly approach for the synthesis of ferrocenyl substituted 1,5-diketone compounds under solvent-free condition[J]. Synth Commun, 2005,35:1903-1909. (c) Ji S J, Shen Z L, Gu D G. An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 1,5-diketone and cyclic α,β -unsaturated ketones under ultrasound irradiation[J]. J Organomet Chem, 2004, 689:1843-1848.

(本实验在 90 学时左右,指导教师可以根据实际情况适当增减内容以满足教学的要求。)

实验二 (S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇的合成及其应用

[实验目的]

掌握溶剂提纯的方法;练习手性化合物的合成和分离技术;熟悉手性化合物的不对称诱导能力和反应机理。

[理论基础]

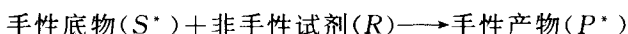
对两个具有相同分子式的化合物,分子内所有原子的连接次序也完全相同,但它们的三维结构却不能完全重叠,而是存在实物与镜像的关系,因与人的左右手间的关系一致,所以被称为手性(chirality),或对映关系(enantiomeric)。具有手性关系的分子中一般存在手性中心、手性轴或手性面等不对称因素。分子中手性中心的原子为碳,即称为手性碳原子。

手性化合物对生命科学、材料科学、信息科学等的发展有非常重要意义。在自然界广泛存在的糖类化合物、氨基酸以及生物体中许多化合物都是手性化合物。

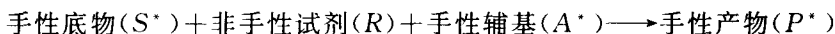
Morrison 和 Mosher 提出了一个广泛的不对称合成的定义:一类反应,其中底物分子整体内的非手性单元经过反应剂作用,不等量地生成立体异构体产物中的手性单元。也就是说,不对称合成是这样—个过程,它将潜手性单元转化为手性单元,使得产生不等量的立体异构产物。目前大家所熟悉的不对称合成的概念,如最初由 Marckwald 所定义的,它是一个用纯手性试剂通过与非手性底物的反应形成光学活性化合物的过程。

不对称合成涉及的是如何在反应底物分子内形成新的手性单元。按照手性基团的提供方式及其在合成过程中的变化情况,不对称合成可分为四大类:

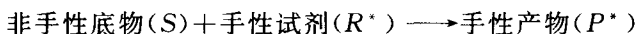
(1) 底物控制法:



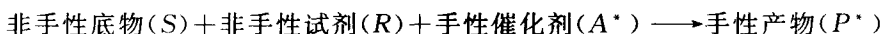
(2) 辅基控制法:



(3) 试剂控制法:

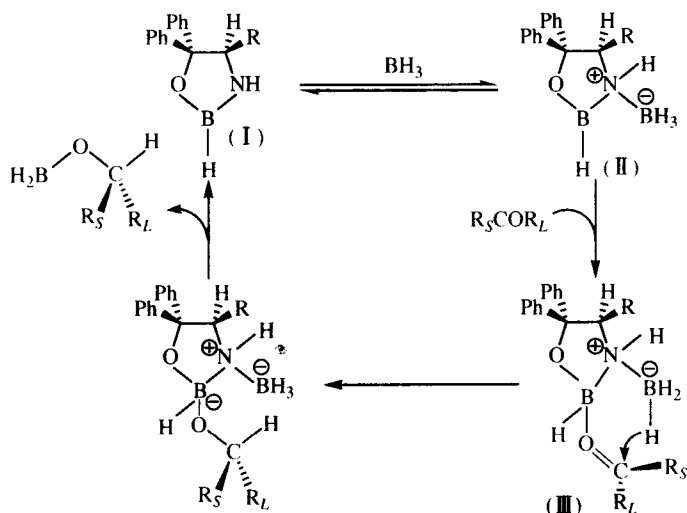


(4) 催化剂控制法:



另外,按照反应类型,不对称合成可以分为:羰基不对称还原、烯烃不对称氢化、不对称烯反应、不对称 Diels-Alder 反应、不对称 aza-Diels-Alder 反应、不对称 Michael 加成、不对称氢甲酰化、不对称烷基化、不对称氧化、不对称环氧化、不对称 Aldol 反应等。

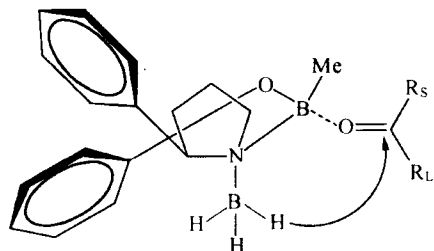
本实验主要是采用第一种合成方法(底物控制法)合成手性化合物(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇,并以此作为手性催化剂应用第四种方法(催化剂控制法)和羰基不对称硼烷还原反应来合成手性二级醇。其不对称反应机理如下:^[1]



在这个不对称催化反应过程中,首先是由手性氨基醇和一分子的硼烷形成手性噁唑硼烷(Ⅰ),由于氮原子的富电子性和硼原子的缺电子性,使得手性噁唑硼烷(Ⅰ)可以与等摩尔的硼烷原位形成路易斯酸碱的加合物(Ⅱ);同样由于潜手性酮的羰基氧原子的富电子性和手性噁唑硼烷中硼原子的缺电子性,使得噁唑硼烷上的硼原子也可以和潜手性酮络合,同时由于手性催化剂的一定空间位阻影响,要求潜手性酮、硼烷都只能以某种特定的方向和手性噁唑硼烷络合起来,然后硼烷上的氢原子经过六元环过渡态(Ⅲ)从一个特定的方向转移到羰基碳上,接下来手性噁唑硼烷可以释放出产物——手性仲醇,完成一轮不对称催化还原反应,又参与下一轮的不对称催化反应。

如右图所示,在不对称催化反应的过程中,首先由手性噁唑硼烷把潜手性酮和还原剂拉在一起,使反应速度加快;并且由于催化剂的立体空间位阻的控制,潜手性酮和还原剂以一定的方向接近,使反应具有立体选择性,产生手性产物;待反应结束时,催化剂又将产物释放,而本身仍具催化活性。这种催化剂具有类似酶的行为,故手性噁唑硼烷又被称为“分子机器人”或“化学酶”。

这种催化剂是由 Corey, Bakshi 和 Shibata 三人发展完善的,故又称为 CBS 催化剂,这种不对称还原反应被称为 CBS 法。



[仪器与试剂]

1. 仪器

三颈烧瓶(100mL×1)、量筒(50mL×1)、磁力搅拌器、滴液漏斗(14#×1)、旋转蒸发仪、分液漏斗(250mL×1)、烧杯(250mL×2)、布氏漏斗及抽滤瓶、中试管、冰浴、氩气钢瓶、层析柱、19# 回流冷凝管、油浴、熔点测定仪、旋光光度仪、红外光谱仪、核磁共振仪、高压液相色谱仪(含手性分离柱)。

2. 药品

L-脯氨酸、无水甲醇、无水硫酸钠、石油醚、氯化铵、氢氧化钾、镁条、无水乙醚、乙酸乙

酯、溴苯、食盐、氯甲酸乙酯、苯乙酮、THF、无水碳酸钾、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 。

[实验步骤]

一、(S)-N-乙氧羰基脯氨酸甲酯((S)-N-ethylcarbamateproline methyl ester)^[2]

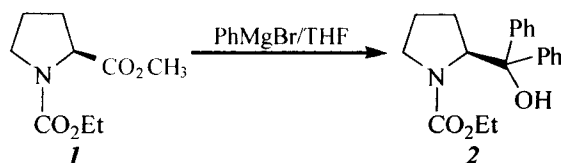


100mL 三颈烧瓶中加入 L-脯氨酸(2.8g, 25mmol), 无水甲醇(50mL)和无水碳酸钾(6.4g, 50mmol), 冰浴冷却, 搅拌下缓慢滴加氯甲酸乙酯(6.3g, 55mmol), 约 1h 加完后继续在冰-水浴中搅拌 9h, 室温搅拌 1 天。旋转蒸发去除溶剂, 残余物用乙酸乙酯(50mL)溶解, 过滤除去沉淀, 滤液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 得无色油状物。

思考题

- (1) 该反应中涉及了几个反应过程?
- (2) 在反应中, 为什么需要使用 2 当量的氯甲酸乙酯?

二、(S)-1-(2-苯羟甲基四氢吡咯)甲酸乙酯(Ethyl (S)-2-[hydroxyl(diphenyl) methyl]pyrrolidine-1-carboxylate)^[2]

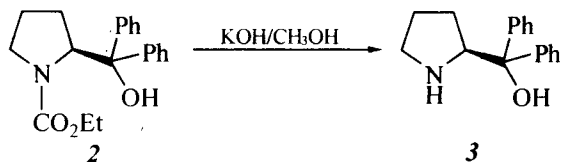


反应在干燥的氮气保护下进行, 100mL 三颈烧瓶中将镁条(0.53g, 26.0mmol)和溴苯(3.93g, 25.0mmol)按常规操作在无水 THF(或乙醚)中制成 Grignard 试剂。冰浴冷却下滴加(S)-N-乙氧羰基脯氨酸甲酯(1.41g, 7.0mmol)的 THF(或乙醚)溶液, 加完后冰浴下搅拌 3h。将反应物搅拌下倒入冰冷却的氯化铵饱和水溶液(50mL)中, 分液, 水层用 THF(或乙醚)萃取(3×15mL), 合并有机相, 用饱和食盐水(3×15mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得白色晶体。计算产率, 测定熔点。

思考题

- (1) 该反应应该重点注意的方面是什么, 从哪几个方面进行考虑?
- (2) 为什么反应底物中有两个酯基, 只有一个酯基发生反应?

三、(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇^[2]



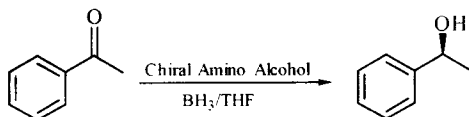
100mL 烧瓶中, 将(S)-1-(2-苯羟甲基四氢吡咯)甲酸乙酯(3.61g, 11.1mmol)溶于 30mL 无水甲醇, 加入氢氧化钾(6.2g, 11.1mmol), 回流 12h, 蒸去甲醇, 加入 30mL 水, 用乙醚萃取(3×15mL), 合并有机相, 饱和食盐水(3×15mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 残余物加入 10mL 石油醚, 重新旋转蒸发, 得白色固体约 2.6g, 可直接用于下一步

反应,分析样品用石油醚重结晶提纯,计算产率。

思考题

该反应为什么在甲醇溶液中进行?

四、硼烷还原酮的一般过程^[3]



反应在干燥氮气气氛下进行,所用仪器在抽真空下用火焰干燥。将 50mL 三颈瓶配以磁力搅拌和两个恒压漏斗。于反应器中加入(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇(0.1eq),2mL THF 及 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (0.1eq),室温下搅拌 15min。自恒压漏斗分别同时滴加苯乙酮(0.1eq)的四氢呋喃溶液和 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1eq)溶液,30min 左右滴完。滴完后室温搅拌 1h 左右,检测反应是否完全。反应完成后冰浴冷却下加入 5mL 甲醇再搅拌 15min 以猝灭反应。旋转浓缩除去溶剂。柱层析进一步纯化得光化学活性二级醇。

思考题

(1) 根据你对硼烷还原反应的认识,请说说在该过程中有什么注意点。

(2) 甲醇在反应中起什么作用?

五、性质的测定

(1) 测定各化合物的熔点:(S)-1-(2-苯羟甲基四氢吡咯)甲酸乙酯(lit. $115^\circ\text{C} \sim 116.5^\circ\text{C}$);(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇($76^\circ\text{C} \sim 77.5^\circ\text{C}$)。

(2) 测定各化合物的旋光度:(S)-1-(2-苯羟甲基四氢吡咯)甲酸乙酯($[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 61.4$ (c 5.0, EtOAc));(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇($[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 65.8$ (c 3.0, CH_3OH))。

(3) 测定所有化合物的红外光谱(KBr 压片法)。

(4) 测定各化合物的 ^1H NMR:(S)-1-(2-苯羟甲基四氢吡咯)甲酸乙酯(^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25(t, 3H), 2.1~2.4(m, 4H), 3.05(m, 2H), 3.4(m, 1H), 4.16(q, 2H), 4.97(m, 1H), 7.40~7.68(m, 10H));(S)-二苯基-2-四氢吡咯基甲醇(^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27~1.74(m, 4H), 2.73~3.30(m, 3H), 4.32(m, 1H), 7.0~7.72(m, 10H))。

[相关知识点]

本实验所涉及的合成知识有:酰化反应、混合酸酐的制备和酯化、选择性格氏反应、酯水解反应、不对称还原反应。通过该实验,同学可以巩固一些已学知识,把它们综合利用合成目标产物;学习手性化合物合成的方法,利用旋光和手性分离技术鉴定手性化合物的光学纯度。

相关大型仪器:旋光光度仪、红外光谱仪、核磁共振仪、高压液相色谱仪(含手性分离柱)。

参考文献

[1] Corey E J, Azimiora M, Sarshar S. X-Ray crystal structure of a chiral oxazaborolidine catalyst for enantioselective carbonyl reduction [J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33(24): 3429-3430.

[2] Demir A S, Mecitoglu I, Tanyeli C, Gulbeyaz V. Enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by cyclic β -amino alcohols prepared from proline[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7: 3359-3346.

[3] Kanth J V, Periasamy M. Convenient method for the synthesis of chiral α, α -diphenyl-1-2-pyrrolidinemethanol[J]. Tetrahedron, 1993, 49(23): 5127-5132.