

“热力学”课程与教学改革

“一锅煮”制备 Biginelli 和 Hantzsch 两种产物及其结构分析^{*}

王书文, 郭维斯, 罗世忠

(青岛科技大学 化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042)

[摘要] 苯甲醛、尿素和乙酰乙酸乙酯三组分“一锅煮”可以同时制备 Biginelli 和 Hantzsch 两种产物。教学中通过改变催化剂种类、反应物料比、反应溶剂等条件, 引导学生探讨反应条件的改变对总产率及两种异构体比例的影响。实验中通过薄层色谱来跟踪反应进程, 通过柱色谱分离混合物, 最后通过熔点、红外光谱对合成的化合物进行结构表征。本实验集无机化学、有机化学、基础分析化学和仪器分析于一体, 具有很强的实用性和可操作性, 可作为有机化学实验中的综合性、设计性实验开设。

[关键词] 综合性、设计性实验; Biginelli 产物; Hantzsch 产物; 结构表征

Preparation of Biginelli and Hantzsch Products in One Pot and Structural Characterization

Wang Shuwen, Guo Weisi, Luo Shizhong

Abstract: A new comprehensive and designing organic chemistry experiment is introduced. 3,4-Dihydropyrimidinone (Biginelli product) and 1,4-dihydropyridine (Hantzsch product) are synthesized in one-pot of benzaldehyde, urea and ethyl acetoacetate under catalysts. Students are guided to explore the influence of reaction conditions, such as catalysts, material feeding ratio and solvents, on the total yield and the ratio of two isomers. The reaction is monitored by thin layer chromatographic. Biginelli and Hantzsch products are both simultaneously purified by column chromatography and characterized by melting point and IR spectrum. This experiment integrating inorganic, organic, fundamental analysis and instrument analysis, and has very strong practicability and maneuverability. It can be set up as a comprehensive and designing organic experiment.

Key words: Comprehensive and designing experiment; Biginelli product; Hantzsch product; Structural characterization

[作者简介] 王书文(1974-), 女, 高级实验师, 博士, 有机实验室主任。

^{*} 基金项目: 青岛科技大学博士启动基金项目 (010022690); 青岛科技大学 2018 教学研究与改革项目资助 (2018YC07, 2018MS20)。

开设综合性和设计性实验有利于激发学生学习的积极性,培养学生的创新能力,同时有利于学生个性的发展^[1-5]。目前,有机化学实验教学中传统的基础性实验较多,学生做的时候都是“照方抓药”,有自主性、创新性的研究型实验较少。我们

在成功开设综合性、设计性实验“3,4-二氢嘧啶-2(1*H*)-酮的合成—Biginelli 反应”的基础上^[6-7],又研究开发了“一锅煮”制备 Biginelli 和 Hantzsch 两种产物及其结构分析的实验,反应式如图 1 所示。

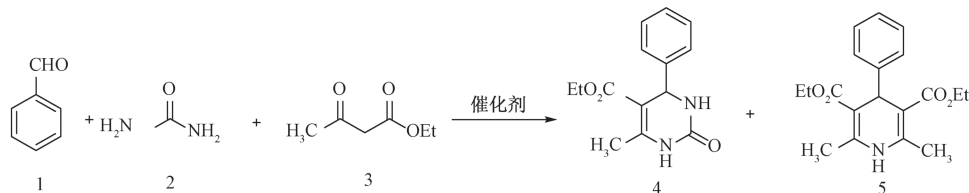


图 1 “一锅煮”制备 Biginelli 和 Hantzsch 两种产物的反应式

本课题以 Hantzsch 产物 1,4-二氢吡嗪作为主要研究对象,不是用传统的 Hantzsch 反应来制备这类化合物^[8],而是通过改变 Biginelli 反应的条件^[9],尝试通过选择性调控来得到 3,4-二氢嘧啶酮衍生物 4 和二氢吡嗪衍生物 5。

一、实验目的

1. 本实验旨在通过引导学生改变现有的 Biginelli 反应条件,尝试通过“一锅煮”的方法选择性地得到 Hantzsch 产物,或者同时得到 Hantzsch 和 Biginelli 两种反应产物,实现该反应的选择性调控,充分发挥学生的自主性和创造性;同时让学生了解在有机反应中,当反应原料相同而反应条件不同时,所得到的产物也会有所不同。

2. 学生巩固对天平、电热套、旋转蒸发仪、循环水真空泵、熔点仪等基本仪器的使用,进一步熟悉称量、回流、抽滤、浓缩、熔点测定及重结晶等基本操作。

3. 薄层色谱的理论引入该研究型实验,改变了传统的有机反应与色谱分离的现状,通过使用薄层色谱来监测有机反应的进程,使学生真正意识到薄层色谱在有机合成反应中的重要性。

4. 柱色谱的理论引入该研究型实验,使学生学会使用柱色谱进行混合物的分离,并学会使用薄层色谱来选择柱色谱用洗脱剂的方法,将 Hantzsch 和 Biginelli 两种产物进行分离。

5. 学生了解红外光谱的原理及仪器的基本操作,学会溴化钾压片技术;学会红外光谱图解析技术,并能从二者的谱图差异来区分两种化合物。

二、仪器与试剂

1. 仪器: Nicolet iS10 红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂),低温冷却液循环泵(河南巩义英峪予华仪器厂),循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司),数显干燥箱(天津市泰斯特仪器公司),电子天平(上海精密科学仪器有限公司),集热式恒温磁力搅拌器(河南巩义英峪予华仪器厂),熔点测定仪(天津分析仪器厂)。

2. 试剂: 苯甲醛、尿素、乙酰乙酸乙酯、无水乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、溴化钾(光谱纯)。所有溶剂和试剂除了单独标注外均为分析纯(Analytical Reagent, AR)级别。

三、实验实施方案

实验实施方案如图 2 所示。考虑到学生一次实验最多 5 个学时,整个设计性实验分 3 次进行。第一次实验占用 4~5 个学时,教师审核学生设计的实验方案,讲解实验原理和注意事项,在这个过程中要多启发、少示范,给学生留下发挥创造性的空间;学生开始实验,在 2 h 之内完成反应,进行简单后处理,得到粗产物。第二次实验占用 3~4 个学时,学生用薄层色谱找到柱层析的条件,然后对混合物进行柱层析提纯,可以选择用干法或湿法上样,分别得到 Hantzsch 产物和 Biginelli 产物的纯品。第三次实验占用 2 个学时,纯品干燥后,学生称重计算反应产率和两种产物的比例,对反应进行整体评价,通过熔点测定判断产物的纯度,并用红外光谱对所得产品进行结构表征。

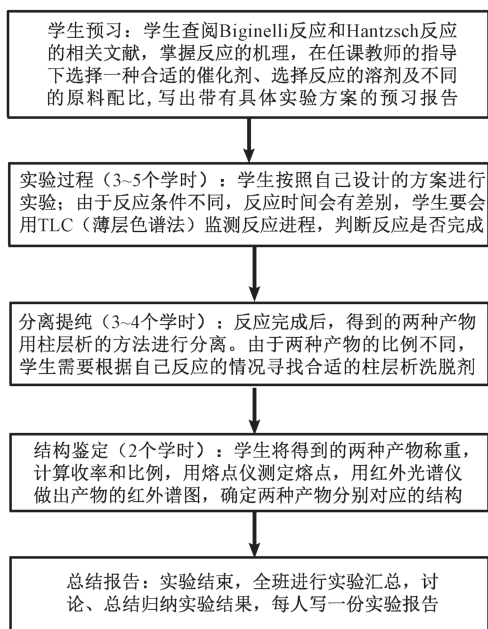


图2 实验实施方案示意图

四、实验方法

1. 原料和离子液体的制备

正溴丁烷、乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、室温离

子液体 1-甲基-3-丁基咪唑溴盐和 1-甲基-3-丁基咪唑的糖精钠盐的制备均按照文献的方法进行^[10]。

2. “一锅煮”同时制备 Biginelli 和 Hantzsch 两种产物^[11]

实验过程如下：将苯甲醛、尿素、乙酰乙酸乙酯三种原料按照预先设定的配比准确称量后置于反应烧瓶中，加入反应溶剂（或者采用无溶剂条件），加入一定摩尔配比的催化剂，于一定温度下进行搅拌，并用薄层层析法跟踪反应，直至反应完成；停止反应后抽滤，固体先用水洗涤、再用乙醇洗涤两遍，抽滤得到黄色的混合物，由于混合物溶于二氯甲烷中，再用石油醚：乙酸乙酯=3：1的洗脱剂进行洗脱分离（ $R_f=0.12, 0.34$ ）；计算总产率及二者的比例，最终的产品再进行熔点的测定和红外光谱的表征。

以制药 151 班的学生为例，其实验结果统计如表 1 所示。

表1 苯甲醛、乙酰乙酸乙酯、尿素三组分在不同条件下的反应

项目	比例 ^a	离子液体(mmol)	溶剂	反应时间(h)	最终产物	产率(%) ^b
1	1 : 1 : 1.5	0	无溶剂	6	/	/
2	1 : 1 : 1.5	0.1	无溶剂	2	4	90
3	1 : 1 : 1.5	0.2	无溶剂	2	4	87
4	1 : 1 : 1.5	0.1	无溶剂	6	/	/
5	1 : 1 : 1.5	0.1	二氯甲烷	6	/	/
6	1 : 1 : 1.5	0.1	乙醇	6	4	81
7	1 : 1 : 1.5	0.1	水	6	4+5	28+13
8	1 : 1 : 1.5	0.1	乙醇/水(1 : 1)	6	4+5	35+18
9	1 : 1.5 : 1.5	0.1	乙醇/水(1 : 1)	6	4+5	36+25
10	1 : 1.5 : 1.5	0.1	无溶剂	2	4+5	60+24
11	1 : 2 : 1.5	0.1	无溶剂	2	4+5	30+19

注：a 处比例为苯甲醛、乙酰乙酸乙酯和尿素三者的摩尔比；b 处产率为以苯甲醛为基准的分离产率。

五、结果讨论

(一) 反应的选择性控制

由表 1 可知，控制反应条件可以得到单一的

Biginelli 反应产物 3,4-二氢嘧啶酮，也可以“一锅煮”同时得到 3,4-二氢嘧啶酮和 Hantzsch 反应的产物 1,4-二氢吡啶。那么，能否尝试进一步改变

实验条件,通过苯甲醛、尿素和乙酰乙酸乙酯三组分“一锅煮”反应,选择性地得到单一的 Hantzsch 产物 1,4-二氢吡啶呢?用 Biginelli 反应的原料来得到 Hantzsch 产物,这在之前的文献中未见报道。本课题通过改变反应的催化剂和原料的投料比及溶剂来尝试实现这个目标。

催化剂将尝试不同的 Lewis 酸(如 AlCl_3 、 SnCl_4 、 ZnCl_2 、 CuCl_2 、 TiCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 InCl_3 、 LiBr 、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 VCl_3 等)、离子液体(如 $[\text{BMIm}][\text{BF}_4]$ 、 $[\text{BMIm}][\text{PF}_6]$ 、 $[\text{BMIm}][\text{Sac}]$ 等)或其他类型催化剂(如 NH_4Cl 、 I_2 、 KHSO_4 、L-脯氨酸等)。溶剂将重点尝试用环境友好的水作为溶剂,或者使用含水的混合溶剂(如乙醇/水、二氧六环/水、四氢呋喃/水),或者直接尝试无溶剂反应。

(二)目标化合物嘧啶酮和 1,4-二氢吡啶的熔点数据

利用 RY-1 型熔点仪测得两种化合物的熔点数据如下:

嘧啶酮(6-甲基-2-酮-4-苯基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯):白色固体,熔点为 $204 \sim 205^\circ\text{C}$;

1,4-二氢吡啶(2,6-二甲基-4-苯基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二乙酯):无色晶体,熔点为 $157 \sim 158^\circ\text{C}$ 。

(三)目标化合物嘧啶酮和 1,4-二氢吡啶的红外谱图解析

嘧啶酮的红外谱图如图 3 所示。 $3\,247\text{cm}^{-1}$ 和 $3\,199\text{cm}^{-1}$ 吸收峰为嘧啶环中两个 N—H 的伸缩振动; $2\,979\text{cm}^{-1}$ 和 $2\,933\text{cm}^{-1}$ 为甲基、乙氧基中饱和氢的 C—H 伸缩振动; $1\,725\text{cm}^{-1}$ 和 $1\,702\text{cm}^{-1}$ 为羰基的伸缩振动; $1\,648\text{cm}^{-1}$ 和 $1\,641\text{cm}^{-1}$ 为芳环中 C=C 伸缩振动; $1\,225\text{cm}^{-1}$ 和 $1\,094\text{cm}^{-1}$ 为 C—O—C 的伸缩振动; 759cm^{-1} 和 700cm^{-1} 为苯环单取代的特征吸收峰。

1,4-二氢吡啶的红外谱图如图 4 所示。 $3\,342\text{cm}^{-1}$ 强的吸收峰为吡啶环中 N—H 的伸缩振动; $2\,982\text{cm}^{-1}$ 和 $2\,937\text{cm}^{-1}$ 为甲基、乙氧基中饱和氢的 C—H 伸缩振动; $1\,687\text{cm}^{-1}$ 和 $1\,651\text{cm}^{-1}$ 为两个酯羰基的伸缩振动,由于两个羰基均与相邻苯环产生共轭,红外吸收峰移向低波数; $1\,212\text{cm}^{-1}$ 和 $1\,093\text{cm}^{-1}$ 为 C—O—C 的伸缩振动; 768cm^{-1} 和 703cm^{-1} 为苯环单取代的特征吸收峰。

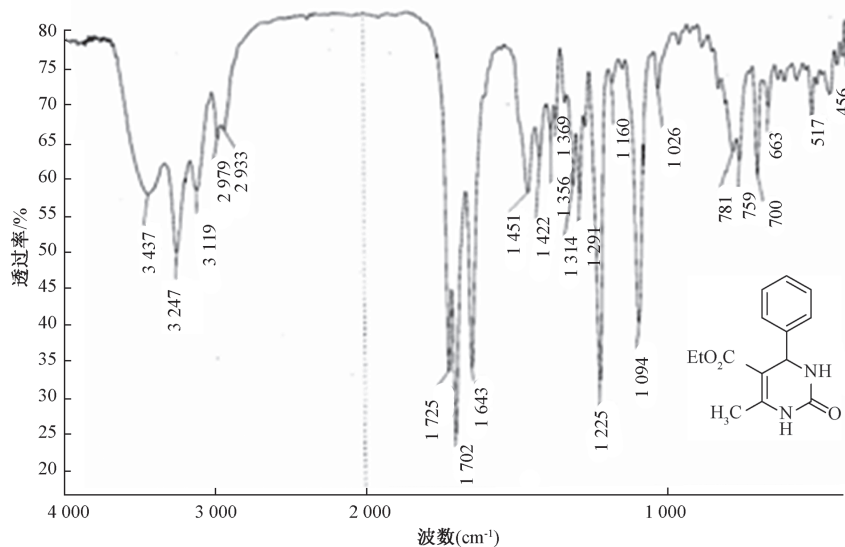


图 3 Biginelli 产物嘧啶酮的红外谱图

二者的红外谱图中最明显的差异是,嘧啶环在 $3\,247\text{cm}^{-1}$ 和 $3\,199\text{cm}^{-1}$ 出现两个 N—H 的伸缩振动吸收峰,而吡啶环只在 $3\,342\text{cm}^{-1}$ 出现一个很强的 N—H 吸收峰。

六、结束语

通过该综合性、设计性实验,学生同时掌握了做反应、监测反应、处理反应、分离提纯混合物及结构鉴定等知识。该实验将各实验“片段”统合到

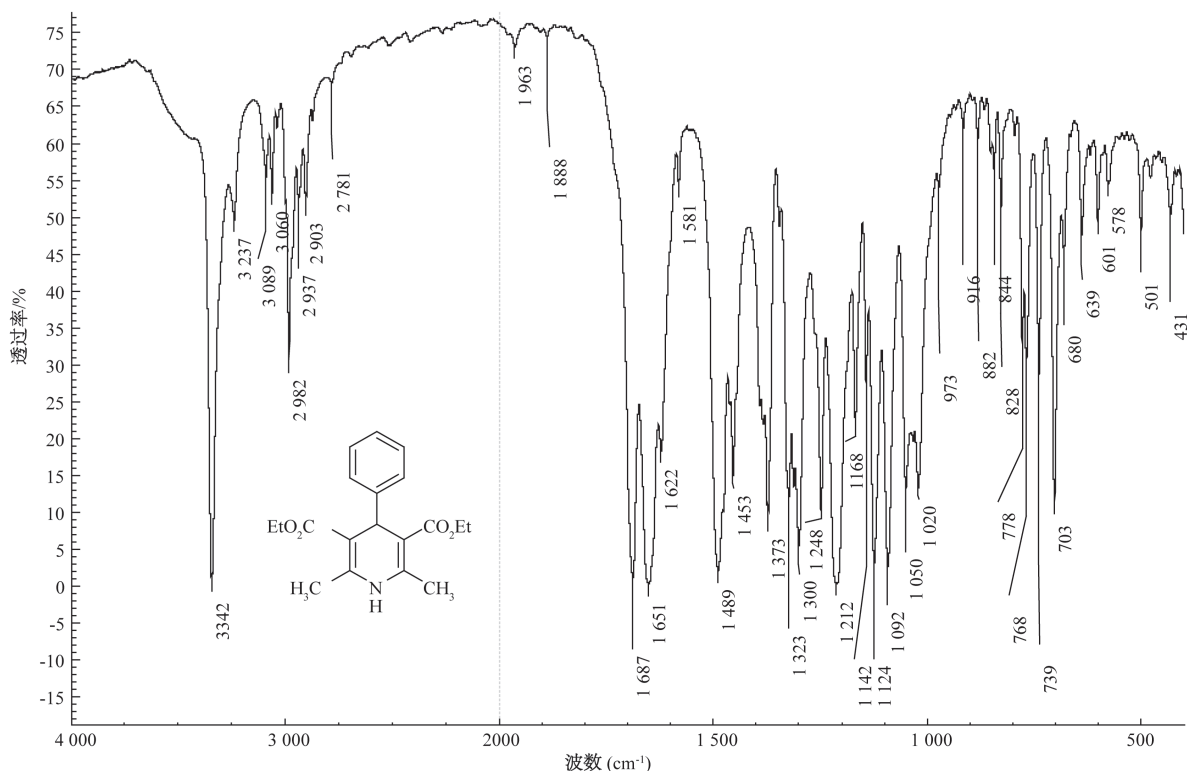


图4 Hantzsch 产物 1,4-二氢吡啶的红外谱图

一起,成为一个新型的综合实验,涵盖了无机化学、有机化学、基础分析化学和仪器分析等相关实验技能。实验设计时注重以学生为主体,充分发挥其聪明才智和主观能动性,依靠自身能力完成整个实验。教师在该研究型实验教学中由传授法向指导法转变,学生在实验过程中由再现式向探求式转变。教师的作用体现为指导和启发学生的思维,而学生则充分发挥创造力。实践证明,该实验可操作性强,很受学生欢迎。

(文字编辑:李丽妍)

参考文献:

- [1] 门吉英,赵林秀,王蕊欣,等.以开放式实验教学平台为基础提升制药工程专业学生的实践创新能力[J].化工高等教育,2017(1):59-62.
- [2] 王春玲,孙永康.大学化学实验培养学生创新能力的探索[J].实验技术与管理,2011,28(10):27-30.
- [3] 李军,马占华,段红玲,等.“以学生为中心”的教学理念在化工原理课程设计教学中的实践[J].化工高等教育,2016(6):19-22.
- [4] 罗娅君,胡晓黎,李松,等.探索综合化学实验培养学生综合创新能力[J].实验室研究与探索,2011,30(II):100-102.
- [5] 冯清.问题引导下的探究式实验教学模式研究[J].实验技术与管理,2012,29(5):164-165.
- [6] 王书文,曹玮.综合性和创新性实验的设计与实践—Biginelli 反应[J].实验室研究与探索,2007,26(1):100-102.
- [7] 曹玮,王书文.红外光谱在有机综合实验中的应用尝试[J].实验技术与管理,2007,24(2):41-43.
- [8] Phillips, A P. Hantzsch's pyridine synthesis[J]. Journal of the American Chemical Society,1949,71:4003-4007.
- [9] Kappe, C O. 100 Years of the Biginellidihydropyrimidine synthesis[J]. Tetrahedron,1993,49:6937-6963.
- [10] 李明,刘永军,王书文,等.有机化学实验[M].北京:科学出版社,2010:98-100,146-147,155-156,209-213.
- [11] Li Ming, Guo Weisi, Wen Lirong. One-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch products catalyzed by non-toxic ionic liquid (BMImSac) and structural determination of two products[J]. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical,2006,258:133-138.