

参赛队员姓名: Cassie Waner Huang (黄莞尔), 汪文宇, 钱由夫

中学: 合肥市第一中学

省份: 安徽省

国家/地区: 中国

指导老师姓名: 汪志勇, 黄伟新

论文题目: 电催化条件下一锅串联反应合成高烯丙基

醇 One-pot Synthetic Method of Homoallylic Alcohol
from Benzyl Alcohol under Electrocatalytic Condition

电催化条件下一锅串联反应合成高烯丙基醇

One-pot Synthetic Method of Homoallylic Alcohol from Benzyl Alcohol under Electrocatalytic Condition

Cassie Waner Huang (黄莞尔), 汪文字, 钱由夫

摘要

高烯丙基醇广泛存在于生物活性分子, 药物分子和天然产物中, 是一种重要的有机合成中间体, 因此发展新型高效的合成该类化合物的方法至关重要。本课题利用泡沫镍负载的纳米锡作为阴极, 在电催化条件下, 发展了一锅串联法由醇合成高烯丙基醇, 可以高产率地从简单原料苄醇得到高烯丙基醇。

关键词: Barbier 反应, 电化学, 纳米修饰电极, 高烯丙基醇

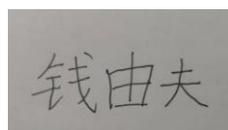
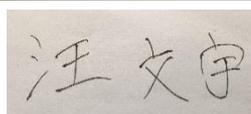
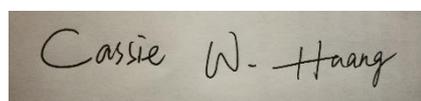
Abstract

Homoallylic alcohol, widely existing in bioactive molecules, medicinal molecules, and natural products, is one of the important intermediates in organic synthesis. Therefore, to develop a novel and efficient method for the preparation of these compounds is of great importance. Herein, we developed a one-pot synthetic method of homoallylic alcohol from benzyl alcohol with high yields under electrochemistry condition, in which the porous Ni plate supported by Sn nanoparticles was employed as the cathode.

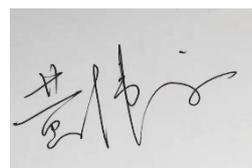
Key word: Barbier reaction, electrochemistry, nanocrystal assembled electrode, homoallylic alcohol

本参赛团队声明所提交的论文是在指导老师指导下进行的研究工作和取得的研究成果。尽本团队所知，除了文中特别加以标注和致谢中所罗列的内容以外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。若有不实之处，本人愿意承担一切相关责任。

参赛队员：



指导老师：



2019年9月15日

目录

摘要	2
1 引言	5
2 课题设计	7
3 课题实施	8
4 反应机理	12
5 实验过程	13
5.1 实验试剂及仪器	13
5.2 实验方法	14
5.3 反应装置及仪器	15
5.4 产物的分离纯化及鉴定	15
5.5 纳米锡颗粒制备	16
参考文献	19
致谢	20

1. 引言

高烯丙基醇作为有机合成中间体, 广泛存在于生物活性分子、药物分子和天然产物中 (图 1)。高烯丙基醇的经典合成方法是通过 Barbier 反应制备^[1]。传统的 Barbier 反应为醛, 烯丙基溴和金属 (铜, 锡, 锌及其它金属) 的反应^[2] (方案 1a)。该方法使用羰基化合物作为原料, 限制了底物的范围, 因为有些羰基化合物的原料不容易制备。相对于醛, 醇更易得, 毒性较小; 这种反应还需分步进行, 但是已知的方法用醇作为反应物进行一锅串联反应^[3], 解决了这个问题。而电化学合成作为一种新型的有机合成方法, 不需要加入额外的氧化剂或者使用较少量的氧化剂, 使用电子作为氧化还原剂, 更洁净和环境友好的。我们设想使用醇作为反应物, 使用纳米锡修饰的泡沫镍作为电极, 电化学条件下一锅串联反应制备高烯丙基醇 (方案 1b)。最近发展的纳米金属颗粒修饰电极具有表面积大, 电催化效率高的特点; 而表面多孔的泡沫镍具有稳定性好, 还原效率高优点。^[4] 然而, 见利用纳米颗粒修饰电极催化有机反应还未见报导。这里我们发展了原位形成纳米锡粒子修饰到泡沫镍电极催化方法, 使用苯甲醇为原料, 一锅串联反应高效合成高烯丙基醇。

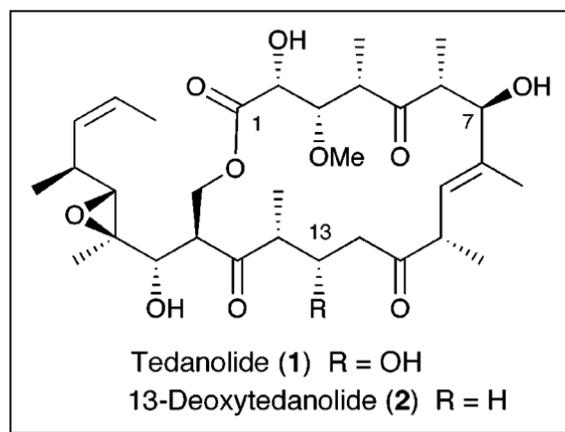
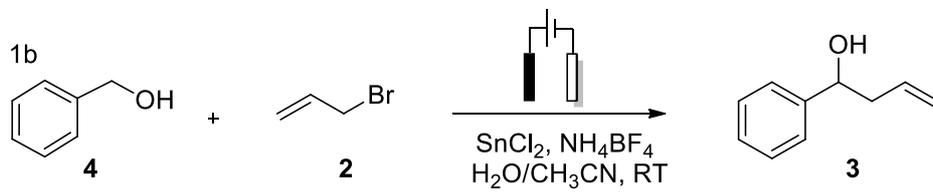
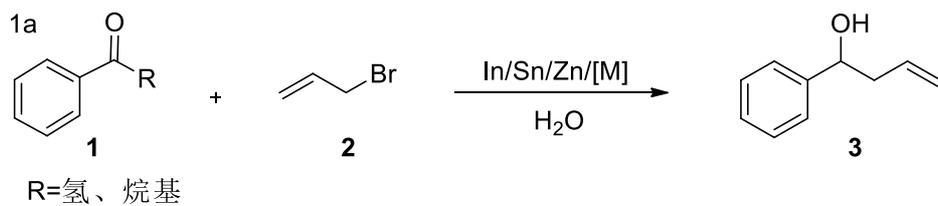


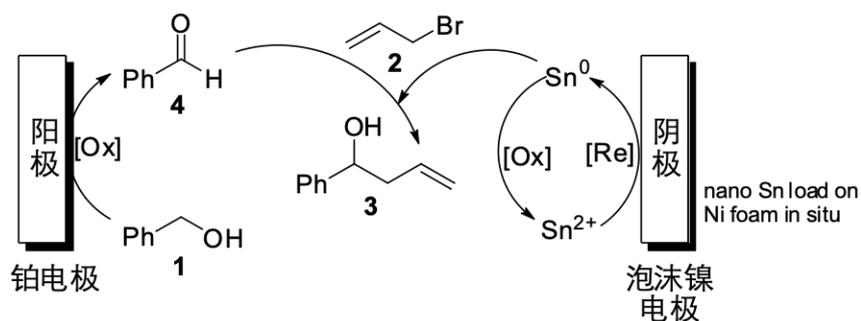
图 1



方案 1

2. 课题设计:

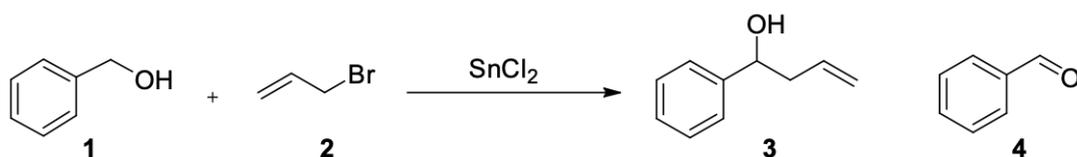
在一锅串联反应从醇直接合成高烯丙基醇的过程中, 阳极苯甲醇被氧化成苯甲醛, 同时阴极原位析出的锡纳米粒子和烯丙基溴相结合形成烯丙基溴化锡, 烯丙基溴化锡和苯甲醛反应形成高烯丙基醇 (方案 1)。在先前文献使用的 Pt-C 电极中, 有提到在碳棒上发现纳米锡粒子的附着, 并且推测纳米锡粒子促进了烯丙基溴化锡的合成, 从而进一步催化反应的进行。在文献中, 也有利用泡沫镍负载纳米粒子以达到催化反应的目的。因此, 我们尝试把一锅法合成高烯丙基醇中的 Pt-C 的碳电极换为泡沫镍, 以达到更好的催化目的。



方案 1

3. 课题实施:

首先, 我们以苯甲醇、烯丙基溴、氯化亚锡和硝酸钾为反应底物、催化剂、电解质, 铂-泡沫镍电极分别用作阳极阴极, 恒电流电解反应, 该条件作为模型反应, 再对反应的各个条件进行筛选, 包括电极、电流密度、催化剂、电解质、溶剂、投料比等。



	电解质	电流	阳极	阴极	反应时间	3	1	4
1 ^a	KNO_3	20 mA	Pt	C	6 h	18%	82%	/
2 ^a	KNO_3	20 mA	Pt	Ni	6 h	30%	70%	/
3 ^a	KNO_3	20 mA	Pt	C	12 h	39%	61%	/
4 ^a	KNO_3	20 mA	Pt	Ni	12 h	35%	53%	12%
5 ^a	KNO_3	40 mA	Pt	C	6 h	39%	60%	/(1%)
6 ^a	KNO_3	40 mA	Pt	Ni	6 h	50%	42%	9%
7	KNO_3	40 mA	Pt	C	10 h	14%	50%	30% (6%)
8	KNO_3	40 mA	Pt	Ni	10 h	31%	37%	28% (4%)
9	KNO_3	40 mA	Pt	Pt	10 h	19%	33%	38% (10%)
10 ^a	KNO_3	40 mA	Pt	C	18 h	30%	23%	13% (34%)

11 ^a	KNO ₃	40 mA	Pt	Ni	18 h	24%	5%	15% (56%)
12	KNO ₃	60 mA	Pt	Ni	6 h	44%	49%	4% (3%)
13 ^e	KNO ₃	40 mA	Pt	Ni	6 h	62%	38%	/
14 ^b	KNO ₃	40 mA	Pt	Ni	6 h	/	41%	50%
15 ^c	KNO ₃	40 mA	Pt	Ni	6 h	30%	64%	1% (5%)
16 ^d	KNO ₃	40 mA	Pt	Ni	6 h	36%	58%	6%
17	NH ₄ PF ₆	40 mA	Pt	Ni	6 h	40%	60%	/
18	NH ₄ PF ₆	40 mA	Pt	Ni	12 h	75%	10%	15%
19	NH ₄ BF ₄	40 mA	Pt	Ni	12 h	82%	18%	/
20 ^d	NH ₄ BF ₄	40 mA	Pt	Ni	12 h	86%	14%	/
21	nBu ₄ ClO 4	40 mA	Pt	Ni	12 h	/	10%	90%
22	nBu ₄ NBF 4	40 mA	Pt	Ni	12 h	/	10%	90%

反应条件: 2 mmol 苯甲醇, 3 mmol 烯丙基溴, 1 mmol SnCl₂, 3 mmol KNO₃. 加入不分开电解槽中在室温 (25° C), 一个标准大气压下使用恒电流电解, 磁子转速 1500rpm, 通过 GC-MS 确定粗产率, 4 列括号中产率代表由苯甲醛进一步转化的其他副产物 (脞, 脞, 酸)。^a 催化剂使用 SnCl₂ · 2H₂O; ^b 催化剂使用 InCl₃ · 4H₂O; ^c 使用 6 mmol 烯丙基溴, 2 mmol SnCl₂; ^d 使用 1.5 mmol 烯丙基溴, 0.5 mmol SnCl₂; ^e 溶剂为 6mL H₂O 和 1mL CH₃CN.

通过对比第 2, 6 和 12 可以发现, 同等条件下, 40mA 电流效率最高。通过实验 1 和 4, 2 和 6 对比可以看出, 当电流低于 40mA 时, 反应时间为 6 小时产率较低, 且几乎没有苯甲醛生成。这表明阳极苯甲醇氧化的速率低于烯丙基溴化锡产生的速率, 因此我们增大了电流以提高苯甲醛产生的速率。在实验 12 中, 当电流增大到 60 mA 时, 反应 6 小时后高烯丙基醇的产率相比于 40 mA, 反应产率没有提高。

同时, 我们也研究了反应时间对于高烯丙基醇产率的影响。当电流为 20mA 时, 通过比较实验 1 和 3, 2 和 4 可以看出延长反应时间到 12 个小时, 反应产率明显增加。这是因为延长时间使更多的苯甲醇转化成苯甲醛, 随后和烯丙基溴化锡进行反应得到产物。但是如果把电流增加到 40mA, 反应时间延长对于提升高烯丙基醇的产率并没有显著的效果。可能的原因是电流的增大可提高苯甲醇氧化成苯甲醛的效率, 但也增加了副产物。比较实验 6 和 11, 可以看到目标产物高烯丙基醇的产率下降并且出现了多种副产物, 比如苯甲肟等。肟的形成可能来自羟胺 (NH_2OH) 对醛的进攻, 羟胺产生于硝酸钾的电化学还原。另一种可能是硝酸根负离子进攻了苯甲醛上亲核中心碳, 生成了肟。因而反应时间越长, 副产物越多, 希望得到的产物产率反而减少了。

在催化剂的选择上, SnCl_2 明显优于 $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 但是 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 与 SnCl_2 相比没有明显区别。随后我们也尝试了以 1 : 1 比例混合 $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 SnCl_2 催化剂, 但效果也不理想, 苯甲醛 : 苯甲醇 : 高烯丙基醇的比例为 21 : 62 : 17。这表明在该条件下, $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 还原锡粒子的效率可能不高。

随后为了提高产率, 我们还尝试了在反应溶液中加入不同量的乙腈, 以达到增大有机物在反应溶液中溶解度的目的。我们分别尝试了水与乙腈比例为 6 : 1, 5 : 2, 和 4 : 3, 反应 6 个小时, 随后后处理, 使用 GC-MS 进行检测。当水与乙腈比例为 6 : 1 时, 苯甲醇与高烯丙基醇比例为 62 : 38, 但是当乙腈的量增大, GC-MS 并没有检测到高烯丙基醇的生成。

在实验 16-21 中, 我们也尝试更换电解质以提升产率, 其他反应条件与前面相同。使用 NH_4BF_4 与 NH_4PF_6 时, 随着反应时间的延长, 产率相对应的也有所提高。可能的原因是这些电解质相较于 KNO_3 更加稳定, 不容易发生副反应, 而且 NH_4BF_4 和 NH_4PF_6 在这个反应中也展现出了比 KNO_3 更好的性能, 可能与电导率有关。

综上, 本文发展了一种使用纳米颗粒修饰电极的电催化一锅串联反应从醇直接合成高烯丙基醇的方法, 并且从中筛选出最优条件: 恒电流 40mA, 加入苯甲醇、烯丙基溴、氯化亚锡作催化剂、 NH_4BF_4 作为电解质, 水作溶剂 (6 mL) 并加入 1mL 乙腈, 反应 12 个小时, 可最高产率得到高烯丙基醇。

4. 反应机理

阳极反应：苯甲醇被氧化成苯甲醛

阴极反应：氯化亚锡被还原成锡单质，锡单质和烯丙基溴相结合形成烯丙基溴化锡，烯丙基溴化锡和苯甲醛反应形成高烯丙基醇。

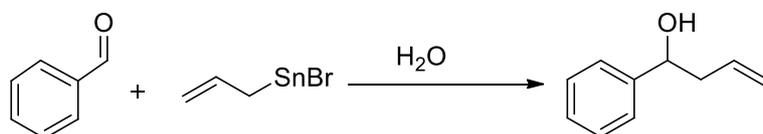
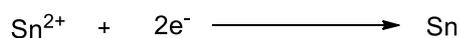
总反应：苯甲醇与氯化亚锡和烯丙基溴通电电解条件下，反应得到高烯丙基醇。

硝酸钾作电解质可能发生的副反应：苯甲醛与羟胺（硝酸根在阴极被还原所产生）反应，生成了肟，肟进一步被氧化生成苯甲腈；也有可能苯甲醛被进一步氧化生成了苯甲酸。

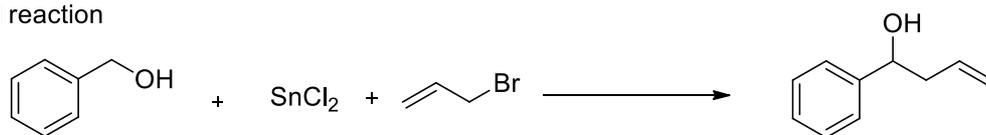
Anode



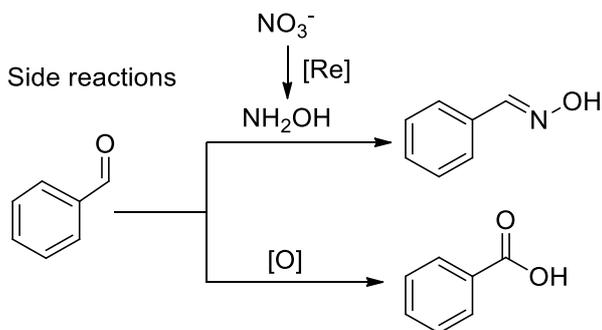
Cathode



Total reaction



Side reactions



5. 实验过程

5.1 实验试剂及仪器

试剂：无水氯化亚锡，二水合氯化亚锡，四水合氯化钨，硝酸钾，四氟硼酸铵，六氟磷酸铵，四丁基四氟硼酸铵，四丁基高氯酸铵，苯甲醇，烯丙基溴，水，乙腈（商品化试剂，纯度达 98%以上）。

仪器：IKA 磁力搅拌器，电位仪，旋转蒸发仪，GC-MS-QP2010 SE，铂电极（1.5cm*1.5cm），泡沫镍电极（1.5cm*1.5cm）。

5.2 实验方法

称量 189.6 mg 的氯化亚锡和 303.3 mg 的硝酸钾于 15 mL 不分开电解槽中。随后，在不分开电解槽中用注射器加入溶剂，溶剂可以是 6 mL 水或者 6 mL 水加 1 mL 乙腈；然后再加入 189 μ L 苯甲醇与 260 μ L 烯丙基溴。随后，我们把含有溶液电电解槽插上电极（铂镍，铂碳，铂铂），连接在恒电位仪上并通电，以 1500rpm 的速度搅拌，进行反应。反应前期通过薄层色谱检测反应进程。反应结束后我们把不分开电解槽中的溶液倒出，用乙酸乙酯萃取（三次）后将溶液底部的水相溶液倒出，收集有机相，加入无水硫酸钠干燥，再转移到 100mL 的圆底烧瓶中。随后，用旋转蒸发仪将合并的有机相在真空条件下浓缩，除去溶剂。用乙酸乙酯稀释后取样去做 GC-MS。

5.3 反应装置(图 2) 及仪器 (图 3, 图 4) 附图

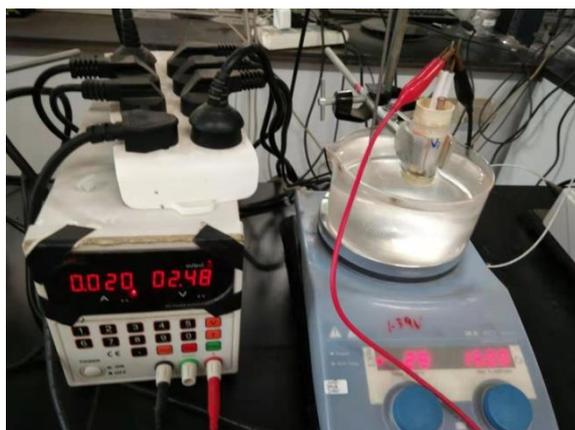


图 2



图 3 GC-MS

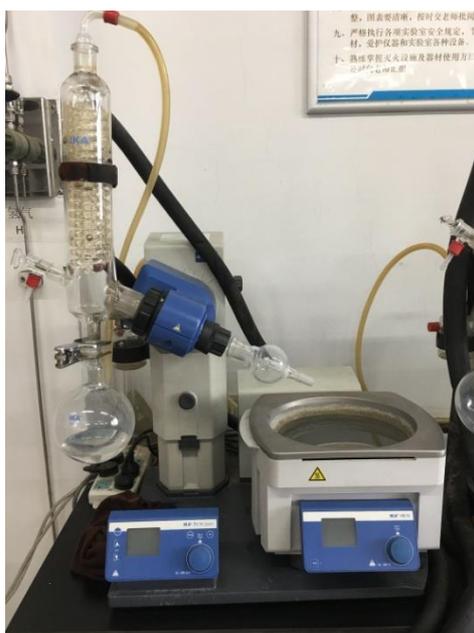


图 4 旋转蒸发器

5.4 产物的分离纯化及鉴定

高烯丙基醇的核磁共振氢谱、碳谱 (图 5、图 6) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): $\delta = 7.35\text{--}7.24$ (m, 5H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta = 143.9$, 134.5, 128.4, 127.6, 125.9, 118.4, 73.4, 43.8.

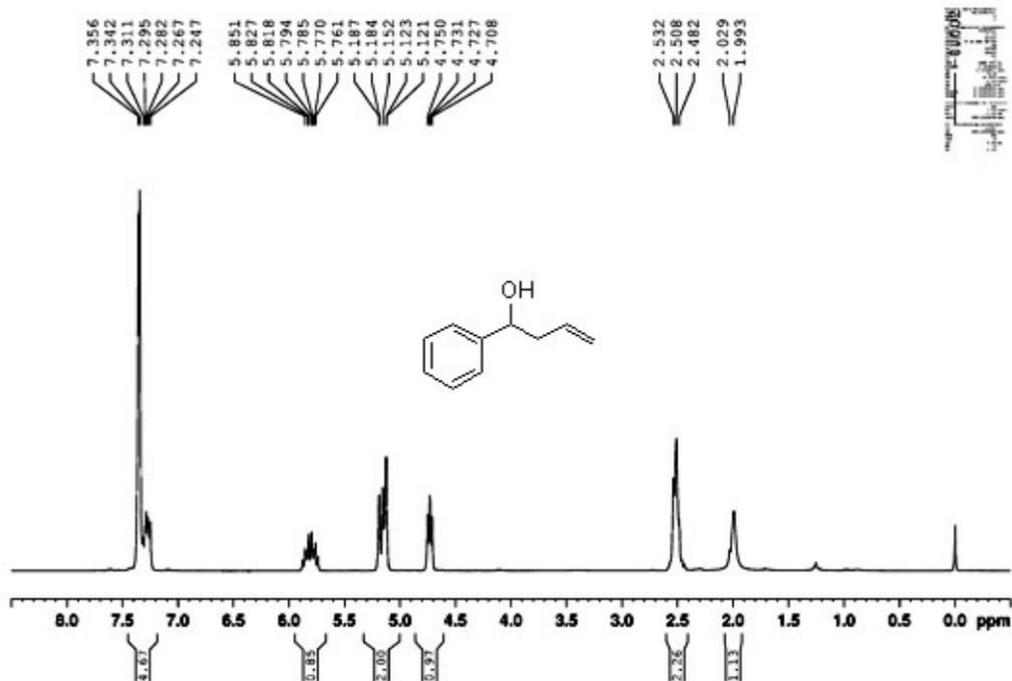


图 5

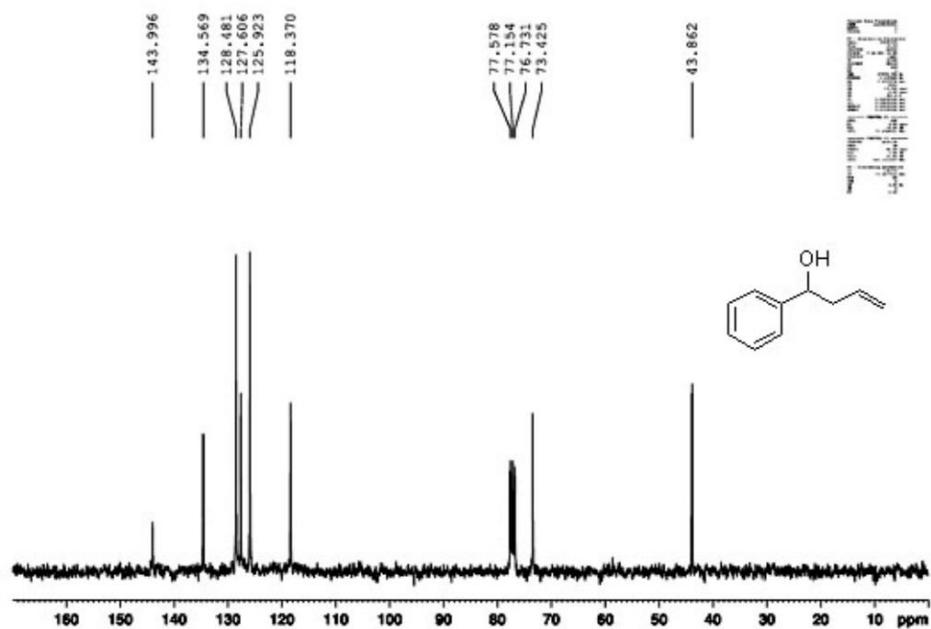


图 6

5.5 纳米锡颗粒制备

实验设计为先制备纳米锡颗粒，然后用硅溶胶将纳米锡附着到泡沫镍电极上。参考文献方法^[5]，我们用化学还原法制备纳米锡颗粒，反应机理如下：



实验示例如下：在第一组实验中，向 50 mL 圆底烧瓶内加入 2.5 mg 氯化亚锡，随后加入 50 mg 的硅藻土（95%负载量），然后加入 20mL 水做溶剂，再加入 3.707 g 的硼氢化钠，室温下反应。6 小时后发现溶液发灰，停止反应，通过滤纸分离出锡单质和反应液。经 XRD 测试，结果为氧化锡。可能是锡单质负载在硅藻土上，非常不稳定，纳米锡单质接触空气即被氧化。因此，需将制备的纳米锡颗粒严格地进行惰性气体保护或者加入稳定纳米锡的载体使其稳定。另外两组实验均使用 PVP（聚乙烯吡咯烷酮）作为分散剂，硼氢化钠作为还原剂，溶剂为 DEG。PVP 是目前最为广泛使用的表面活性剂之一，具有胶体保护作用吸湿性、增溶或凝聚等特性，而且毒性低，符合当今社会环保的要求。

第二组实验中我们使用氯化亚锡作为前驱体，称量 2.37g 二水合氯化亚锡，0.2 g PVP（MW = 36000）和磁子在 200 mL 烧瓶中，然后量取 200 mL 的 DEG（一缩二乙二醇）加入烧瓶中，然后 0° C 进行反应，此时溶液为淡黄色透明溶液，最后称量 0.5 g 硼氢化钠分批加入反应液中。加入硼氢化钠后，溶液逐渐变为黑色。反应 24 小时后，将反应液倒入六个离心管，用无水乙醇稀释至同等质量约 50 g，用离心机分离。在 4000 转/分钟转速下下转三分钟，又在 8000 转/分钟转速下下转五分钟，分离均不理想。用漏斗和滤纸过滤后滤纸上没有残留物质。怀疑是由于用于分离的溶液浓度过高，我们又将六个离心管中的溶液分入 12 个分离管，并用一缩二乙二醇将溶液滴加至约 35g，以 9000 转/分钟的转速转 6 分钟后，仍无明显分层。最后将 12 个离心管中的溶液分入 24 个离心管并用无水乙醇稀释，每个离心管连带溶液约 23.1g。在 9000 转/分钟条件在分离六分钟，分离管底部形成黑色沉淀。把溶液倒出后，将离心管放入真空干燥箱干燥 4 个小时，XRD 的测试结果基本上是锡单质（图 7）。

第三组实验中我们将氯化亚锡改为 4.25 g 辛酸亚锡, 1g PVP。反应后的溶液分离难度高于第一组中的溶液。在两组实验中我们发现, 将纳米锡单独制备后, 和加入的分散剂有关; 硅胶作负载剂的纳米锡颗粒表面积大易接触空气被氧化; 而分散剂、负载剂 PVP 能稳定纳米锡颗粒, 使其不易被氧化。后面, 我们又尝试将实验改成一锅反应, 使纳米锡颗粒始终保持在溶液中, 防止其接触空气而被氧化。把辛酸亚锡和 PVP 先后加入 DEG 中后把溶液以 35 rpm 的速度机械搅拌 1.5 小时, 边搅拌边将 0.5 g 硼氢化钠加入 60 mL 的 DEG 中 (观测到溶液表面生成气泡, 可能是反应生成氢气)。而后用硼氢化钠和 DEG 的混合液以 3mL/min 的速度滴加到机械搅拌的溶液中, 搅拌中的溶液逐渐变为棕色且颜色逐渐加深, 并生成大量泡沫, 使得溶液变得粘稠。滴加完硼氢化钠和 DEG 的溶液后 (大约 3 小时后), 倒出泡沫将溶液倒在离心管中, 超声 2 分钟, 分别以 9000 rpm/min 和 8000 rpm/min 的速度转 6 分钟。为了保证离心效果, 我们多次离心。随后倒出清液, 将沉淀保存在乙醇溶液中。然而结果的 XRD 并没有显示很多的锡单质纳米粒子, 原因可能是泡沫里可能含有锡单质, 可是我们已经倒掉了。制备好纳米锡和活化好电极, 就可以制作硅溶胶, 用硅溶胶使纳米粒子负载到泡沫镍电极。由于缺少原料液态水玻璃, 我们的两次实验制备硅溶胶都失败了。所以我们得出结论: 制备纳米锡不稳定, 易被氧化; 加入使纳米锡稳定的分散剂即可制备稳定的纳米锡颗粒, 但由于负载剂和分散剂等稳定物的加入使得修饰的电极过于惰性, 不易催化反应, 因此, 我们设计原位还原纳米锡颗粒负载到泡沫镍电极进而催化电化学反应的方法。

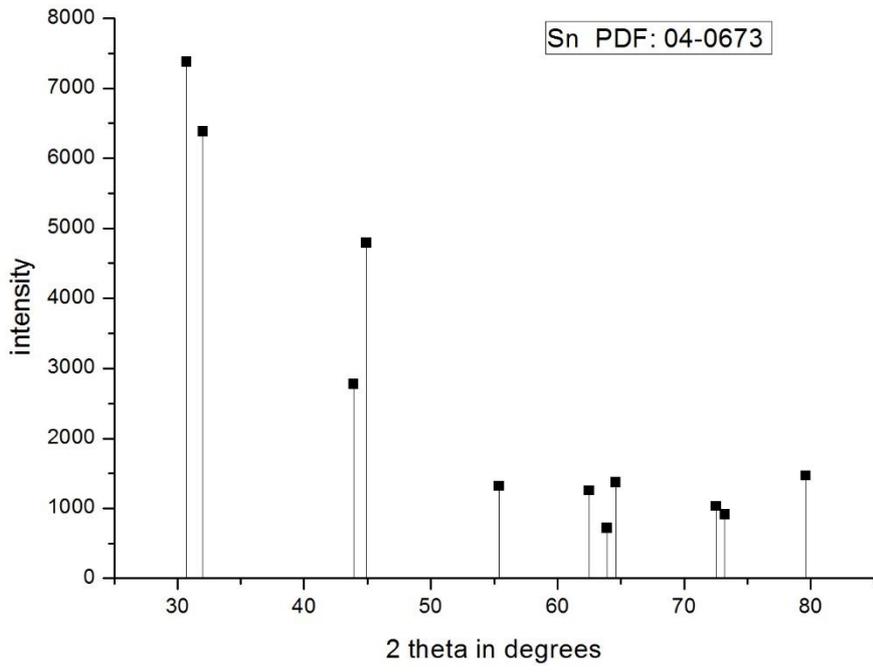


图 7

参考文献:

[1] a) D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11 054; b) J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. N. Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750; c) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. L. Barbosa, A. P. Degnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 350.

[2] In catalyst: a) C. J. Li and T. H. Chan, *Tetrahedron Letter.*, **1991**, *32*, 7017; b) Tak Hang Chan. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228; Sn catalyst: c) L. Zhang, Z. Zha, Z. Zhang, Y. Li, Z. Wang. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7196; Zn catalyst: d) L. Zhao. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 4359; e) Y. Dong, J. Huang. *Chem. Commun.*, **2009**, 3943; f) H. Ren, J. Huang. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2286; g) Y. Dong, J. Huang. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 924; other catalysts: h) Y. Zhang. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 947; i) N. Miyoshi. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 821; j) S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8070; k) A. Yanagisawa. *Synlett.* **2016**, *27*, 2019; l) A. Gansauer. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2211; m) B. D. Jadhav, S. K. Pardeshi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4948.

[3] a) L. Zhang, Z. Zha, Z. Zhang, Y. Li, Z. Wang. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7196; b) V. P. Srivastava, R. Patel, L. D. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 695.

[4] M. I. Abdullah, A. Hameed, N. Zhang, and M. Ma, *ChemElectroChem.* **2019**, *6*, 2100.

[5] K. Chou, Y. Lai, *Materials and Physics*, **2004**, *83*, 82.

致谢

本课题灵感来源于课本上电化学反应及课外了解到的金属纳米粒子所具有的还原性。感谢中国科学技术大学汪志勇老师在选择电化学反应课题时的协助，提供实验器材以及反应机理方面的指导，也感谢中国科学技术大学黄伟新老师在金属离子还原成金属纳米粒子形貌和催化方面的技术支持与指导。汪志勇老师与黄伟新老师分别是队员汪文字与 Cassie Huang 的父亲。

三位队员合作完成了实验，后处理，及数据整理和分析。撰写论文时，汪文字主要负责引言，反应机理与实验方法，Cassie Huang 主要负责课题设计和课题实施部分，钱由夫主要负责纳米锡颗粒制备部分。论文大体完成后，汪志勇老师对分析部分提出了修改建议。

最后，再次由衷感谢两位老师对三位队员提供的无偿指导！