

# 一种曼尼希类反应的有机合成实验设计

古双喜<sup>1</sup>, 张珩<sup>1</sup>, 徐志强<sup>1</sup>, 刘根炎<sup>1</sup>, 朱园园<sup>2</sup>

(1. 武汉工程大学 化工与制药学院 绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430205;

2. 武汉工程大学 化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430205)

**摘要:** 基于一种曼尼希类反应的两种不同合成方法, 设计了一种适合于本科实验教学的一锅合成法。该实验简化了操作步骤, 优化了反应溶剂与原料的摩尔比, 选择了粗品纯化方法。该实验将传统的经典有机合成、前沿研究和应用研究紧密结合, 实验方案选择多样化, 适合对不同水平的学生实施多样化教学。

**关键词:** 曼尼希反应; 曼氏碱; 有机合成; 实验教学

**中图分类号:** O62; G64 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-4956(2020)05-0163-03

## Design of organic chemistry experiment on Mannich reaction

GU Shuangxi<sup>1</sup>, ZHANG Heng<sup>1</sup>, XU Zhiqiang<sup>1</sup>, LIU Genyan<sup>1</sup>, ZHU Yuanyuan<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering

and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China; 2. School of Chemistry

and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China)

**Abstract:** Based on two different synthesis methods of Mannich reaction, a one pot synthesis method suitable for undergraduate experiment teaching is designed. This experiment simplifies the operation steps, optimizes the molar ratio of reaction solvent and raw material, and selects the purification method of crude product. It combines traditional classical organic synthesis, frontier research and application research closely, and the experimental scheme is diversified, which is suitable for diversified teaching of students of different levels.

**Key words:** Mannich reaction; Mannich base; organic synthesis; experimental teaching

传统的有机化学实验课程设置是以基本操作和化合物性质实验为主, 有机合成实验为辅<sup>[1]</sup>。近年来, 有机化学实验的教学改革取得了一些成效<sup>[2-8]</sup>, 但合适的合成项目选择仍然是实验教学改革中的难点问题。我们从目前正在进行的研究课题中筛选出一些适合有机实验教学的合成实验项目。这些项目能将经典有机合成方法与现代经济合成、绿色合成相结合, 并且能进行灵活多样的实验方案设计, 有利于培养学生综合能力, 激发学生对有机化学的学习兴趣。本文所提出的一种曼尼希类反应的有机合成实验设计即是其中一个典型的例子。

**收稿日期:** 2019-09-20

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(21877087); 湖北省教学研究项目(2017335); 武汉市国际科技合作项目(2017030209020257); 武汉工程大学教学研究项目(X2017034)

**作者简介:** 古双喜(1979—), 男, 湖北红安, 博士, 副教授, 主要从事药物化学、手性化学和药物合成工艺研究。

**E-mail:** shuangxigu@163.com

## 1 问题的提出

曼尼希反应(Mannich reaction, 简称“曼氏反应”), 是含有活泼氢的化合物与甲醛和二级胺或氨缩合, 生成 $\beta$ -氨基化合物的一种有机化学反应, 也称作胺甲基化反应。其产物 $\beta$ -氨基化合物称为“曼尼希碱”, 简称“曼氏碱”。曼氏碱是一类重要的合成中间体, 很多生物碱都是通过曼氏反应合成得到的。但由于曼氏反应时间长、步骤多, 容易产生副产物导致分离过程复杂, 所以很难将其引入有机合成的实验教学中。我们在一个类似曼氏碱的手性催化剂配体合成中, 发现了一种简单的曼尼希类(Mannich-type)合成方法, 采用一锅法即可完成该配体的合成, 副产物少、收率高, 重结晶即可实现产品纯化。该曼尼希类合成方法, 是一例典型的经济有机合成的例子, 可操作性强, 因此非常适合现代有机合成的实验教学。

在该合成实验设计中, 选择了基于H<sub>8</sub>BINOL结构的一类曼氏碱类似物(S)-1作为产物。联萘酚(BINOL)

常被用作手性催化剂配体和手性识别主体分子,而  $H_8$ BINOL 是 BINOL 的部分氢化产物,较 BINOL 有更大的立体空间和更高的电子密度,因此往往具有更高的不对称催化选择性和手性识别性<sup>[9]</sup>。基于  $H_8$ BINOL, 制备了一系列的 3,3'-氨基取代物,如 3,3'-二-吡咯烷甲基- $H_8$ BINOL(*S*)-1,并研究了其在不对称催化中的应用。弗吉尼亚大学蒲林教授研究组发现(*S*)-1 不仅能高对映选择性的催化芳基碘与醛的反应,而且能催化乙烯基碘与醛的反应,分别得到光学纯的芳基醇和丙烯醇,是一类非常有前景的手性催化剂<sup>[10-12]</sup>。因此,在本教学实验的设计中,选择将该曼氏碱类似物(*S*)-1 作为目标产物。

该实验不仅没有脱离传统的经典有机合成的教学,而且将教学与有机合成的前沿研究和应用研究紧密结合。

## 2 实验原理

文献报道的(*S*)-1 的合成是一个两步的曼尼希类反应,如图 1 所示<sup>[10]</sup>。在第一步中,吡咯烷酮与多聚甲醛在 0 °C 下反应 1 h,再在室温下反应 1 h,然后在 70 °C 下反应过夜(约 12 h),得到吡咯烷基甲醇。第二步反应中,在 60 °C 下,大大过量的吡咯烷基甲醇(58 equiv)与(*S*)- $H_8$ BINOL(1 equiv)在无氧的二氧六环和  $N_2$  保护条件下反应 15 h,收率为 70%。

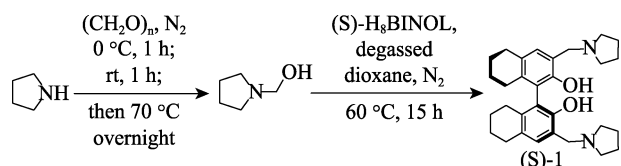


图 1 (*S*)-1 多步合成路线

我们将上述两步反应简化为如图 2 所示的一锅反应。先将所有反应物,包括溶剂氯仿在室温下混合,加热回流 6 h,然后经饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗后的有机相减压除溶剂氯仿得到粗产物;粗产物经过无水乙醇进行重结晶后得到(*S*)-1 白色晶体,产率为 83%。该方法不仅大大简化了反应步骤,缩短了反应时间,而且将吡咯烷、多聚甲醛与(*S*)- $H_8$ BINOL 的摩尔比减小到 3 : 3 : 1,大大减少了原料的用量。同时,该方法用易于回收再利用的氯仿代替原合成路线所用的二氧六环,防止了二氧六环引起的废水污染<sup>[13]</sup>。

将该实验设计为有机合成的教学实验,不仅能让 学生掌握经典有机合成的方法,还能让学生体会到在合成研究中如何简化合成步骤,如何降低成本,以及如何减少污染,以提高有机合成反应的实际应用价值。

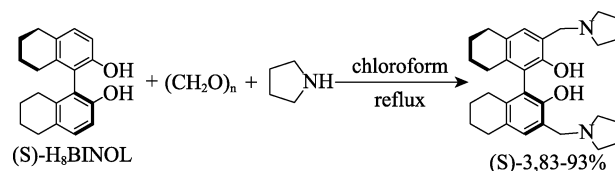


图 2 简化后的(*S*)-1 一锅法合成路线

## 3 实验试剂与仪器

试剂: (*S*)- $H_8$ BINOL(自制),多聚甲醛,吡咯烷,氯仿,饱和  $NaHCO_3$  水溶液,饱和食盐水,无水  $Na_2SO_4$ ,无水乙醇。

仪器: 电子天平,反应烧瓶,回流冷凝管,磁力搅拌器,分液漏斗,旋转蒸发仪,旋光仪,熔点仪,核磁共振波谱仪。

## 4 实验方法

称取 3.00 g (*S*)- $H_8$ BINOL(10.19 mmol, 1 equiv)和 0.92 g 多聚甲醛(30.57 mmol, 3 equiv)置于 100 mL 双口反应烧瓶,装上回流冷凝管。在  $N_2$  保护下,依次用注射器向反应烧瓶内注入 50 mL 氯仿和 2.51 mL 吡咯烷(30.57 mmol, 3 equiv)。混合液在磁力搅拌条件下加热回流 6 h。薄层层析(TLC)监测直至(*S*)- $H_8$ BINOL 反应完毕(以含 1%三乙胺的乙酸乙酯为展开剂)。

反应冷却到室温后,依次用饱和  $NaHCO_3$  溶液(2×50 mL)、 $H_2O$ (2×50 mL)和饱和食盐水(30 mL)洗。有机相用无水  $Na_2SO_4$  干燥、过滤,旋转蒸发仪减压除溶剂,得到浅黄色固体粗品,无水乙醇重结晶得到(*S*)-1 的白色晶体 3.88 g,收率为 83%。熔点: 159-160 °C(lit.152-156 °C);比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -57.0$  ( $c=1.00$ , THF)[lit.  $[\alpha]_D^{25} = -56.4$  ( $c=1.07$ , THF)];核磁共振氢谱  $^1H$  NMR(600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.24 (bs, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.03 (d,  $J=13.8$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J=13.8$  Hz, 2H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 8H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 18H);核磁共振碳谱  $^{13}C$  NMR(150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.68, 135.36, 127.53, 126.98, 124.05, 119.54, 59.01, 53.51, 29.39, 27.10, 23.78, 23.45, 23.37。

粗品也可以选择用柱层析纯化,用含 1%三乙胺的乙酸乙酯为洗脱剂,收率为 93%。熔点为 159~160 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -57.0$  ( $c=1.00$ , THF);  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 数据同上。

## 5 结果与讨论

本实验设计的合成方法与文献报道的方法相比的主要优势:一是将多步反应简化为一锅法,大大缩短了反应时间,简化了操作步骤;二是用低沸点且与水不互溶的溶剂代替了高沸点、与水互溶的溶剂,使溶

剂容易除去, 并可实现回收再利用, 大大降低了废液造成的水污染; 三是很大程度上减少了多聚甲醛和吡咯烷的用量, 降低了反应成本; 四是粗品的纯化方法可灵活选择, 重结晶方法可适用于量大的工艺过程, 而柱层析方法更适用于实验室的小量合成。

为了让学生在掌握经典有机反应原理和实验操作方法的同时, 进一步了解如何优化反应条件及如何选择产品纯化方法, 设计了以下三个方面的讨论。

### 5.1 溶剂的选择

文献报道的该反应所用的溶剂是沸点较高且与水互溶的二氧六环, 该溶剂难以除去且容易造成水污染, 因此尝试用低沸点、与水不互溶的氯仿和二氯甲烷溶剂代替二氧六环。在吡咯烷、多聚甲醛与(S)-H<sub>8</sub>BINOL 的摩尔比为 4 : 4 : 1 的条件下, 设计了此三个溶剂的对比实验, 其他反应条件均如前文实验方法所述, 粗品纯化方法为柱层析, 结果如表 1 所示。

当用二氯甲烷为溶剂时, 薄层层析 TLC 显示反应根本没有发生。其原因应该是反应温度太低, 无法达到反应发生所需的活化能。当用氯仿为溶剂时, 产品(S)-1 的收率与用二氧六环时相当。由于氯仿比二氧六环具有较好的环保性能, 所以最终选择用氯仿代替二氧六环作为反应溶剂。

表 1 在不同溶剂中的反应结果

编号	多聚甲醛/吡咯烷/(S)-H <sub>8</sub> BINOL	溶剂	收率/%
1	4 : 4 : 1	二氧六环	92
2	4 : 4 : 1	氯仿	94
3	4 : 4 : 1	二氯甲烷	0

### 5.2 原料摩尔比的筛选

在文献报道的两步反应中, 所用的中间体吡咯烷基甲醇与(S)-H<sub>8</sub>BINOL 的摩尔比为 58 : 1, 需要大大过量的吡咯烷和多聚甲醛原料, 大大提高了反应成本。我们尝试在一锅法中进一步降低原料用量, 以降低原料成本。在原料摩尔比筛选实验中, 所用溶剂为氯仿, 粗品纯化采用柱层析法, 其他条件均如前文实验方法所述, 结果如表 2 所示。

当多聚甲醛/吡咯烷/(S)-H<sub>8</sub>BINOL 的摩尔比从 4 : 4 : 1 降低到 3 : 3 : 1 时, (S)-1 的收率相当, 但当摩尔比降低到 2.4 : 2.4 : 1 时, 产品收率降低到 88%, 所以原料最佳摩尔比为 3 : 3 : 1。

表 2 原料摩尔比筛选结果

编号	多聚甲醛/吡咯烷/(S)-H <sub>8</sub> BINOL	溶剂	收率/%
1	4 : 4 : 1	氯仿	92
2	3 : 3 : 1	氯仿	93
3	2.4 : 2.4 : 1	氯仿	88

### 5.3 粗品纯化方法的选择

文献所报道的两步反应, 副产物多, 粗品难以用重结晶进行纯化, 所用的柱层析纯化方法很难适用于放大实验。本实验设计的一锅法副产物少, 因此可以尝试重结晶这种更为简单、容易放大的提纯方法。在以氯仿为溶剂及多聚甲醛/吡咯烷/(S)-H<sub>8</sub>BINOL 的摩尔比为 3 : 3 : 1 的条件下所得到的粗品, 分别通过重结晶和柱层析进行纯化, 对比实验结果如表 3 所示。虽然重结晶收率较柱层析法降低了 10.8%, 但重结晶成本低, 操作方便, 适合于大量合成与生产。

纯化方法的对比实验设计, 不仅可以使学生了解在有机合成中如何筛选纯化方法, 还可以使学生掌握重结晶和柱层析这两种有机合成中最常用的产品纯化方法的具体操作。

表 3 纯化方法的对比实验结果

编号	多聚甲醛/吡咯烷/(S)-H <sub>8</sub> BINOL	溶剂	纯化方法	收率/%
1	3:3:1	氯仿	重结晶	83
2	3:3:1	氯仿	柱层析	93

## 6 结语

该实验设计将传统的经典有机合成实验教学与现代有机合成的前沿研究和应用研究紧密结合, 是优化有机合成反应条件的一个典型教学案例。从实验结果可以看到, 所设计的该曼尼希类反应的一锅法合成法, 不仅简化了反应步骤, 缩短了反应时间, 而且成功地用更优的溶剂取代了原二氧六环溶剂, 且大大降低了原料用量, 纯化方法也可多样化。该实验涉及有机合成的基本原理和基本操作, 包括投料、回流、水洗、过滤、干燥、减压浓缩、薄层层析 TLC、柱层析、重结晶等, 还涉及反应条件的优化、纯化方法的选择等多方面知识, 可以使学生得到较全面的锻炼, 如有必要还可以进一步将其上升到应用研究。在实际教学中, 还可以因材施教, 对不同水平的学生制定不同的实验方案, 从而更好地培养他们的综合实验素质, 激发他们对有机合成研究的兴趣。

### 参考文献 (References)

- [1] 陈正旺, 刘良先. 推荐一个有机化学合成实验: 3,3'-(苯亚甲基)双吡啶的制备[J]. 化学通报, 2014, 77(9): 922-924.
- [2] 杨振平, 王海滨, 孙莉, 等. 用新思维、新方法设计有机化学精品系列化实验[J]. 实验技术与管理, 2011, 28(12): 141-144.
- [3] 曾向潮. 有机合成实验的绿色化学探索[J]. 化学试剂, 2011, 33(9): 862-864.

(下转第 180 页)

的组成、形貌和能带结构进行了分析表征；以苯酚为目标污染物，研究了两种碘氧化铋材料在可见光下的光催化性能；结合测试数据分析了影响催化剂活性的主要因素。本实验围绕社会热点，紧跟科研前沿，涉及材料制备、结构分析表征、数据处理等多知识点的交叉与融合，有利于培养学生的综合能力，激发学生的研究兴趣，为科研创新意识的培养提供良好支撑。

### 参考文献 (References)

- [1] LI J, YU Y, ZHANG L Z. Bismuth oxyhalide nanomaterials: Layered structures meet photocatalysis[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(15): 8473–8488.
- [2] DENG F, LU X Y, LUO X B, et al. Fabrication of ternary reduced grapheneoxide/SnS<sub>2</sub>/ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> composite for high visible-light photocatalytic activity and stability[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017(332): 149–161.
- [3] WU J, LI X D, SHI W, et al. Efficient visible-light-driven CO<sub>2</sub> reduction mediated by defect-engineered BiOBr atomic layers [J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2018(57): 8719–8723.
- [4] BAI Y, YE L Q, CHEN T, et al. Synthesis of hierarchical bismuth-rich Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>x</sub>I<sub>2-x</sub> solid solutions for enhanced photocatalytic activities of CO<sub>2</sub> conversion and Cr(VI) reduction under visible light[J]. *Appl. Catal. B: Environ*, 2017(203): 633–640.
- [5] WANG X J, LI F T, LI D Y, et al. Facile synthesis of flower-like BiOI hierarchical pheres at room temperature with high visible-light photocatalytic activity[J]. *Mater. Sci. Eng. B*, 2015(193): 112–120.
- [6] 赫荣安, 曹少文, 余家国. 碘氧化铋光催化材料的研究进展 [J]. *中国材料进展*, 2017, 36(1): 17–24, 39.
- [7] 胡优优, 李正魁. 水凝胶负载 BiOI 活化过一硫酸盐降解尼泊金甲酯[J]. *中国环境科学*, 2019, 39(8): 3249–3254.
- [8] WANG X J, YANG W Y, LI F T, et al. Construction of amorphous TiO<sub>2</sub>/BiOBr heterojunctions via facets coupling for enhanced photocatalytic activity[J]. *J. Hazard. Mater.*, 2015(292): 126–136.
- [9] LIU C, WANG X J. Room Temperature Synthesis of Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>I<sub>2</sub> and Bi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>I ultrathin nanosheets with a high visible light photocatalytic performance[J]. *Dalton Trans.*, 2016(45): 7720–7727.
- [10] LIN H L, ZHOU C C, CAO J, et al. Ethylene glycol-assisted synthesis, photoelectrochemical and photocatalytic properties of BiOI microflowers[J]. *Chinese Sci Bull*, 2014, 59(27): 3420–3426.
- [11] 刘瑞红, 李义磊, 李发堂. 燃烧合成氧空位型 BiOCl 及其可见光催化活性综合实验设计[J]. *实验技术与管理*, 2018, 35(5): 68–71.
- [12] MALWAL D, GOPINATH P. Enhanced photocatalytic activity of hierarchical three dimensional metal oxide@CuO nanostructures towards the degradation of congo red dy under solar radiation [J]. *Catalysis Science & Technology*, 2016(6): 4458–4472.
- [13] SU Y, WANG H, YE L, et al. Shape-dependent photocatalytic activity of Bi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>I caused by facets synergetic and internal electric field effects[J]. *RSC Adv*, 2014(4): 65056–65064.
- [14] JIA X, TAHIR M H, PAN L, et al. Direct Z-scheme composite of CdS and oxygen-defected CdWO<sub>4</sub>: An efficient visible-light-driven photocatalyst for hydrogen evolution[J]. *Appl. Catal. B: Environ*, 2016(198): 154–161.
- [15] WANG X J, ZHAO Y, LI F T, et al. A chelation strategy for in-situ constructing surface oxygen vacancy on {001} facets exposed BiOBr nanosheets[J]. *Sci. Rep.*, 2016(6): 24918.

(上接第 165 页)

- [4] 吴亚, 王晓玲. 浅谈有机合成及设计课程教学改革与实践[J]. *化工高等教育*, 2014, 31(2): 62–64, 71.
- [5] 赵华绒, 秦敏锐, 蔡黄菊, 等. 引入“探究教学模式”培养学生的综合能力[J]. *实验室研究与探索*, 2016, 35(9): 165–168.
- [6] 梁静, 汤士标, 朱雪娇, 等. 6-氨基己酸的合成与表征: 综合性多步有机合成实验[J]. *化学教育 (中英文)*, 2018, 39(24): 40–43.
- [7] 刘天宝, 彭艳芬. 醋酸锰催化合成萘并噻唑衍生物研究型综合实验[J]. *化学教育 (中英文)*, 2018, 39(4): 31–34.
- [8] 彭志华, 王一蕾, 吕志凤, 等. 有机锰试剂参与的偶联反应研究型综合实验设计[J]. *实验技术与管理*, 2018, 35(10): 45–49, 76.
- [9] AU-YEUNG T T L, CHAN S S, CHAN A S C. Partially hydrogenated 1,1'-Binaphthyl as ligand scaffold in metal-catalyzed asymmetric synthesis[J]. *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345(5): 537–555.
- [10] PU L. Asymmetric functional organozinc additions to aldehydes catalyzed by 1,1'-Bi-2-naphthols (BINOLs)[J]. *Acc. Chem. Res.* 2014, 47(5): 1523–1535.
- [11] DEBERARDINIS A M, TURLINGTON M, KO J, et al. Facile synthesis of a family of H<sub>2</sub>BINOL-Amine compounds and catalytic asymmetric arylzinc addition to aldehydes[J]. *J. Org. Chem.* 2010, 75(9): 2836–2850.
- [12] DEBERARDINIS A M, TURLINGTON M, PU L. Activation of vinyl iodides for the highly enantioselective addition to aldehydes[J]. *Angew. Chem.* 2011, 50(10): 2368–2370.
- [13] GU S X, HUANG W C, WU X D, et al. Simple and efficient one-step synthesis of a highly enantioselective catalyst 3,3'-Di(pyrrolidinylmethyl)-H8BINOL[J]. *Synth. Commun.* 2015(45): 1541–1545.