

电化学促进糠醇双甲氧基化反应

【实验目的】

1. 了解有机电化学合成的应用和研究进展。
2. 掌握糠醇双甲氧基化反应的原理及其电化学过程。
3. 掌握简易电化学合成装置的搭建及通电时间计算方法。
4. 掌握恒流电源、磁力搅拌器、旋转蒸发仪等使用方法。
5. 掌握核磁共振氢谱表征化合物结构的原理、操作及谱图解析。

【实验原理】

早在 19 世纪三十年代, Faraday 就开发了醋酸电解实验, 将电化学方法应用于有机合成。近二十年, 伴随着电化学技术的飞速发展, 有机电化学合成的优势逐渐凸显¹⁻⁴: 1) 反应物或催化剂直接在电极上得失电子, 不需要使用化学氧化、还原试剂, 且电位和电流可调; 2) 电化学反应可以在常温、常压下进行, 反应条件温和, 对设备要求低, 更加安全、清洁; 3) 电化学合成过程⁵ (图 1) 包括电化学过程 (吸/脱附、电子转移等)、化学过程 (化学反应)、物理过程 (物理扩散/传质等), 与传统化学氧化、还原反应过程截然不同, 有利于开发选择性高、副产物少的新反应范式。总之, 电化学合成符合原子经济性及绿色化学理念, 是合成化学中的一个有力工具。

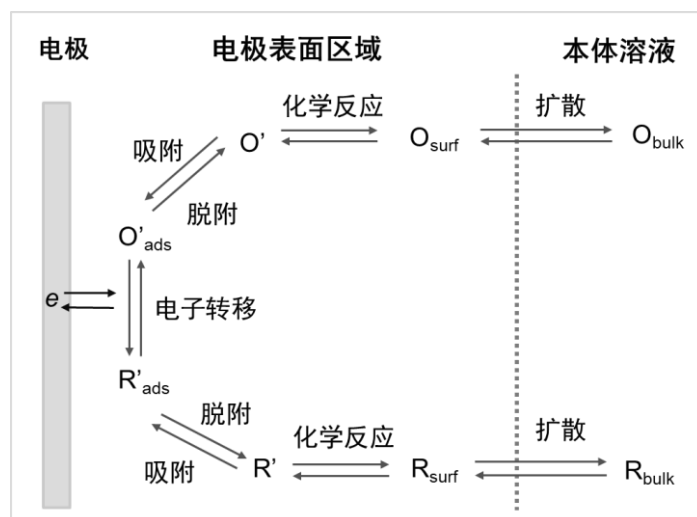


图 1 有机电化学合成中的电极反应过程

电化学反应体系一般由电极 (阳极和阴极)⁶、反应物、反应介质 (溶剂和电

解质)组成。电化学合成过程中,影响电极反应的因素,除一般化学反应所涉及的温度、时间、溶液组成、催化剂等因素以外,还必须考虑电极电位、电流、电极材料、反应介质等因素的影响。有机电合成技术可按不同的要素进行分类。按电源可分为两类:直流电解和交流电解^{7,8}。直流电解方法还可分为两种:一种是恒电压法,电极电位是影响电化学反应的决定因素,它决定着“电极/溶液”界面上发生何种反应,并以何种速度进;另一种是恒电流法,即在恒定的电流条件下进行电解,只需要工作电极和对电极,电路简单,是有机电化学合成中常用的方法。按电解池也可分为两类方法:单室电解和分室电解。按电解反应类型,可分为直接电解和间接电解。直接电解是底物分子直接与电极表面发生电子传递的电解过程。间接电解则是底物不直接与电极表面发生电子传递,而是在体系中引入催化剂,催化剂首先在电极表面作用产生高反应活性物种,而后其扩散至溶液体系中与底物分子发生作用,进一步实现产物的构建。

在有机合成化学中,一些氧化性较强的试剂因为稳定性和安全性等问题不便储存和运输,导致其应用受到限制。通过电化学氧化的方法,用稳定性好、易于保存的还原态试剂作为其前驱体,在反应中原位生成活泼的氧化态试剂,并参与到化学反应中,可实现绿色合成。例如,有机化学教科书中经典的芳香亲电溴代反应,需要用到易挥发且腐蚀性强的液溴(Br_2)作为反应试剂,给具体操作带来不便。以 NaBr 为前驱体,通过电化学氧化原位生成 Br_2 ,可以在温和条件下与芳香环发生芳香亲电溴代反应(图2)。

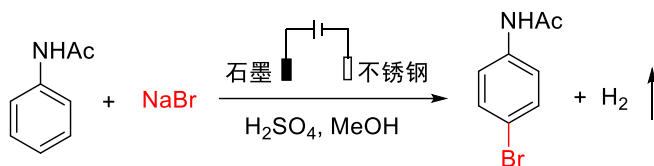


图 2. 电化学促进乙酰苯胺的溴代反应

Br_2 也可以作为氧化试剂参与呋喃甲醇(糠醇)的双甲氧基化反应(图3a)⁹⁻¹³。在该反应中, Br_2 的还原产物是 Br^- ,如果能通过电化学氧化的方法将生成的 Br^- 氧化成 Br_2 ,则反应中只需要加入催化量的 NaBr 试剂。如图3b所示,以石墨为阳极,以不锈钢为阴极,室温下电解糠醇、溴化钠的甲醇溶液,可高效合成2,5-二氢-2,5-二甲氧基糠基醇。利用电化学方法,与传统路线相比,避免了液溴的使用,也

简化了后处理步骤，反应更加安全、绿色、高效。

根据法拉第电解第一定律（电解过程中在电极界面上发生化学变化的物质的量与通入的电量成正比），每消耗 1 mol 糠醇需要 2 mol 电子，当 n mol 的糠醇完全反应，根据反应转移的电荷量和电路中移动的电荷量相等可得关系式： $nFZ=It$ 。其中 I 为电流， t 为通电时间， n 为糠醇的物质的量， F 为法拉第常量， $F = 96485 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$ ， Z 为电子和糠醇物质的量之比，理论上 $Z=2$ ，但是实际情况电子传递效率不是 100%（比如阳极上并不一定只有 Br^- 失去电子，或者阳极产生的 Br_2 又在阴极放电生成 Br^- ）。考虑到这一因素的影响，应适当延长通电时间，确保反应进行完全，实际情况中 Z 应略大于 2，若取 $Z=2.5$ 。当糠醇的量 $n=0.4 \text{ mmol}$ 时，电流 $I=40 \text{ mA}$ 时，通电时间 $t \approx 40 \text{ min}$ 。

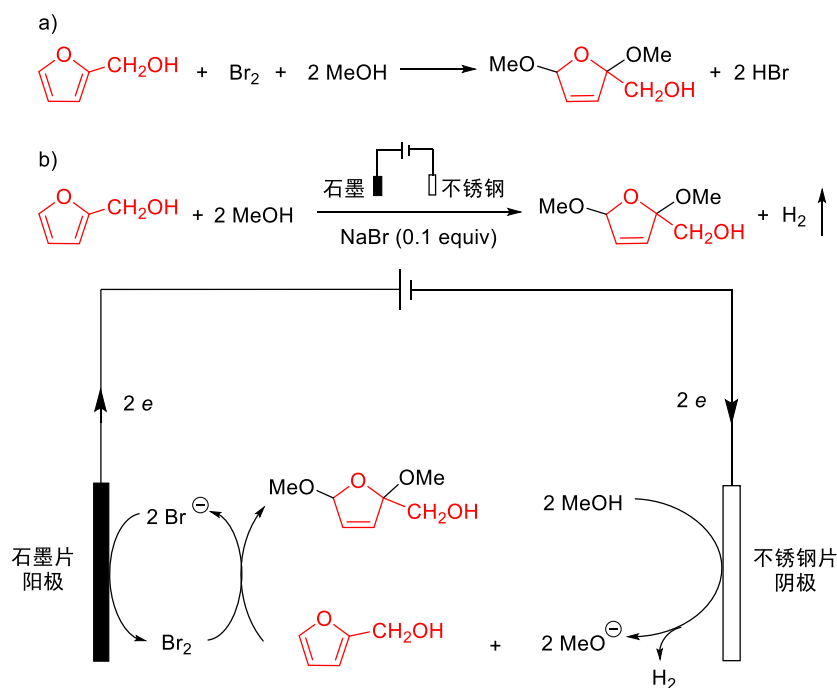


图 3. 糠醇的双甲氧基化反应

【仪器与试剂】

1. 仪器（图 4）：磁力搅拌器、50 μL 微量注射器、旋转蒸发仪、分析天平、具支磨口反应管、10 mL 圆底烧瓶、25 mL 圆底烧瓶、量筒、玻璃漏斗。备注：石墨片 6 块共 10 元，单块 1.7 元；不锈钢片 0.1 mm*10 cm*1 m 为 12 元，单片 0.05 元；不锈钢棒直径 2 mm，长 1 m，五根约 4.8 元，制成的单根不锈钢棒价格 0.18 元。



图 4. 实验仪器

2.药品：糠醇、溴化钠、甲醇、丙酮、2:1（体积比）的石油醚/乙酸乙酯混合液、高锰酸钾显色剂。

【实验步骤】

（1）自制电极

用尼龙扎带或封口膜分别在两根不锈钢棒上固定石墨片和不锈钢片作为电极，将固定电极的两根不锈钢棒插入螺纹翻口塞靠中心位置相距约 7 mm 的两点处，用尼龙扎带固定好两棒间距，固定好的电极如图 5 所示。

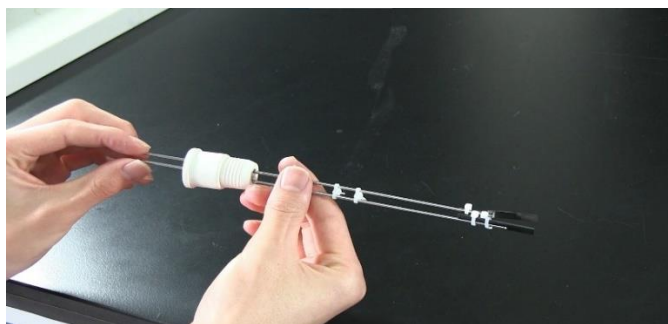


图 5. 自制电极

（2）电解实验

在具支磨口反应管中，加入 35 μL (0.4 mmol)糠醇，8.2 mg (0.08 mmol)的溴化钠和 8.0 mL (0.2 mol)甲醇。加入磁搅拌子。打开具支磨口反应管支管的玻璃活塞，加盖安装有石墨阳极和不锈钢阴极的螺纹翻口塞，上下移动金属棒调整电极高度

使电极插入溶液深度约 1 cm 并使两电极片正对，用导线将电源正极和石墨电极相连，负极和不锈钢电极相连。将反应管固定在磁力搅拌器的支架上（实验装置如图 6 所示）。设置磁搅的转速为 500 rpm。打开电源，选择恒流模式，调节电流为 40 mA，电压通常在 20~28 V，通电电解。

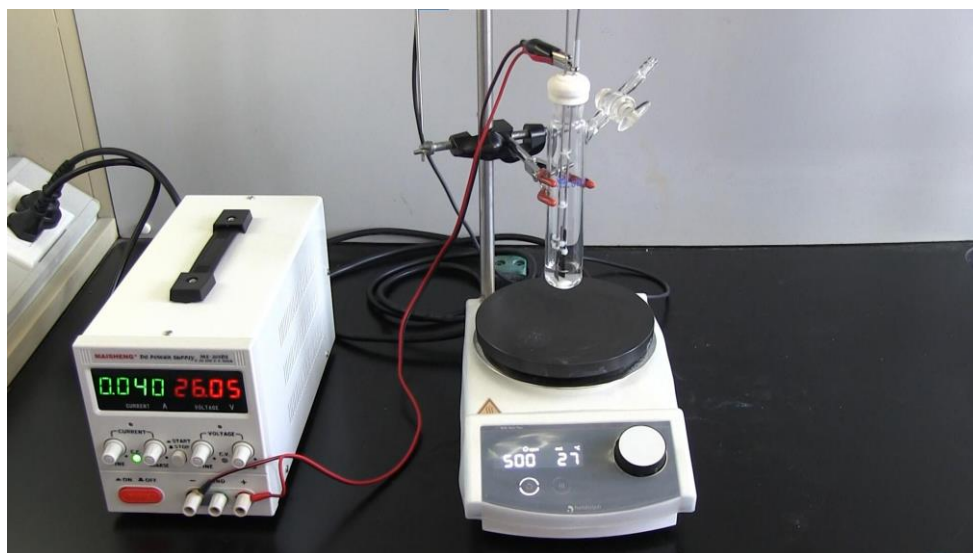


图 6. 电化学反应装置

（3）薄层色谱监测反应进程

分别取少量反应液、糠醇于两个子弹头离心管中，并加两滴乙酸乙酯溶液，待用。将两种样品溶液和混合溶液点在硅胶板的同一条线上，用石油醚/乙酸乙酯（体积比 2:1）作为展开剂展开，然后取出吹干溶剂，用高锰酸钾溶液显色，观察各样品点展开后的位置，标记并计算各点的 R_f 值。

（4）后处理

反应结束后，关闭电源和磁力搅拌器，卸下带有电极的螺纹翻口塞，将反应后的溶液转移至 25 mL 圆底烧瓶中，旋转蒸发除去甲醇，再向该圆底烧瓶中加入 5 mL 丙酮溶解产物，通过放有滤纸的玻璃漏斗过滤到一个已用分析天平称量的干燥的 10 mL 圆底烧瓶中，旋蒸除去丙酮得到产物（黄色油状液体），称重。产品质量约为 55 mg，产率 86%。

（5）核磁表征

取约 0.5 mL 氘代氯仿溶解产品后装入核磁管，由助教统一送往核磁室进行表征。核磁数据及时发给学生分析和讨论。

【注意事项】

1. 正负极不可接反（不锈钢片阴极，石墨片阳极）。
2. 阴阳极不可互相接触。
3. 请勿将金属导线直接与溶液接触。
4. NaBr 易吸潮，取样需迅速。
5. 注意用电安全（电流控制在 40 mA 左右）。
6. 该反应副产物为氢气，请保持体系与大气相通，并在通风橱中进行。

【思考题】

1. 请查阅文献，举例说明电化学合成中直接电解和间接电解的区别和各自特点。
2. 该反应中甲醇既是溶剂，也作为亲核试剂参与反应，请问 NaBr 的作用有哪些？
3. 该反应的产物在酸性条件下不稳定，请画出其水解产物的可能结构。
4. 该实验的电化学策略还适用于芳香化合物的溴代反应，请根据图 7 简单设计一个电化学促进的芳香亲电溴代反应实验（以 0.467 mmol 乙酰苯胺为反应物，大概需要多少 NaBr、H₂SO₄？电解时间多长合适？），并讨论与传统亲电卤代反应的区别？

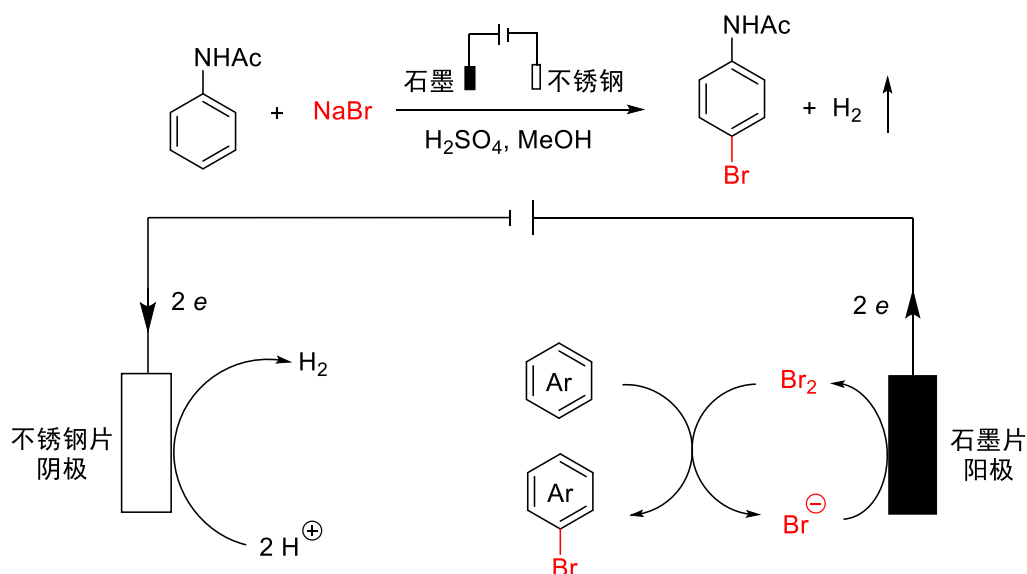
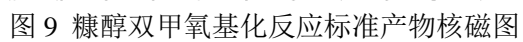
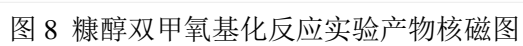


图 7. 电化学促进乙酰苯胺的亲电溴代反应

【参考文献】

1. M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4149-4155.
2. T. H. Meyer, I. Choi, C. Tian, L. Ackermann, *Chem* **2020**, *6*, 2484-2496.
3. C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72-83.
4. C. Schotten, T. P. Nicholls, R. A. Bourne, N. Kapur, B. N. Nguyen, C. E. Willans, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3358-3375.
5. E. J. Piechota, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 827.
6. D. M. Heard, A. J. J. Lennox, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18866-18884.
7. Y. Hioki, M. Costantini, J. Griffin, K. C. Harper, M. P. Merini, B. Nissl, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Science*, **2023**, *380*, 81-87.
8. L. Zeng, Q. Yang, J. Wang, X. Wang, P. Wang, S. Wang, S. Lv, S. Muhammd, Y. Liu, H. Yi, A. Lei, *Science*, **2024**, *385*, 216-223.
9. X. Liu, B. Li, G. Han, X. Liu, Z. Cao, D. Jiang, Y. Sun, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1868.
10. L.-D. Syntrivanis, F. Javier del Campo, J. Robertson, *J. Flow Chem.* **2018**, *8*, 123-128.
11. S. Nad, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2297-2299.
12. O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.
13. S. Caddick, S. Khan, L. M. Frost, N. J. Smith, S. Cheung, G. Pairaudeau, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953-8958.

附图:



图注：图 9 来自 Sigma-Aldrich 提供的核磁图。