

2025-2026学年第一学期

中心科学实验 III

(合成化学模块)

主讲：郑剑峰
助教：张红海



实验内容

Xiamen University

1. 有机小分子不对称催化
2. 无水操作
3. 柱层析分离产品
4. 测定产品对映体纯度或手性光学纯度

注意：上课前请将除实验现象、实验结果和讨论以外的实验报告部分写好作为预习报告并发到教师信箱

zjf485@xmu.edu.cn (XX预习报告, word格式)

化学化工学院



有机小分子不对称催化—实验背景

Xiamen University



漩涡星系的典型：风车星系



自然界的[手性现象](#)



右旋螺更常见



“反应停”镇定剂



沙利度胺



海豹肢畸形

化学化工学院

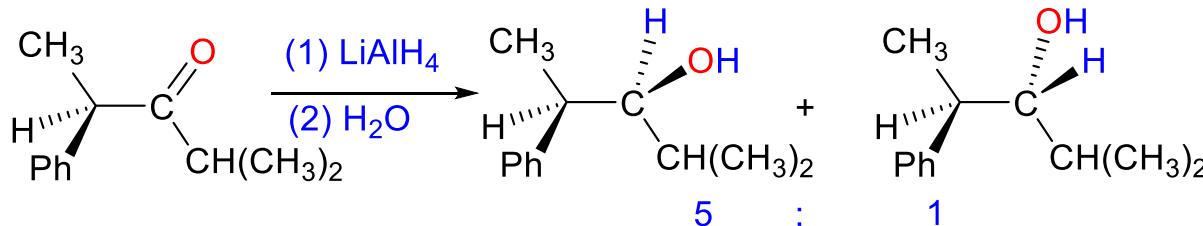


有机小分子不对称催化—实验背景

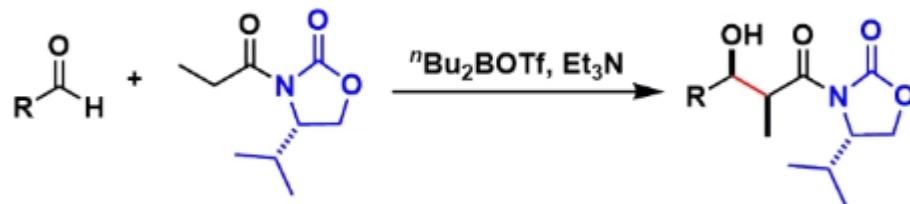
Xiamen University

不对称合成：

(1) 手性源的不对称反应(chiral pool)；



(2) 手性助剂的不对称反应(chiral auxiliary)；



Evans Aldol缩合反应

(3) 手性试剂的不对称反应(chiral reagent)；

(4) 不对称催化反应(chiral catalysis 或asymmetric catalytic reaction)

金属催化，酶催化，有机小分子催化

化学化工学院

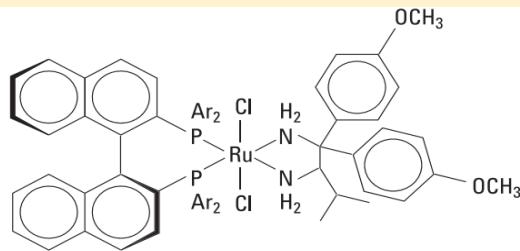


有机小分子不对称催化—实验背景

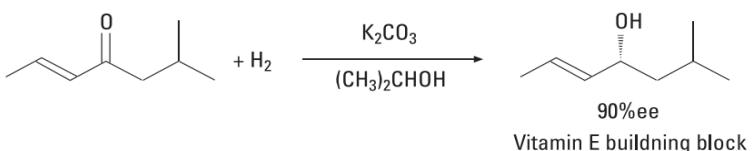
Xiamen University

金属催化的不对称合成-2001 Nobel Prize in Chemistry

- **William S. Knowles, Ryoji Noyori:** chirally catalysed hydrogenation reactions
- **K. Barry Sharpless:** chirally catalysed oxidation reactions



Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₄



enantioselective hydrogenation
with Noyori catalyst

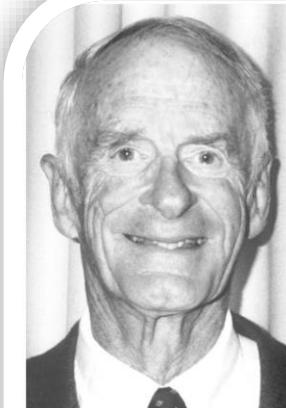


Photo from the Nobel Foundation archive.
William S. Knowles



Photo from the Nobel Foundation archive.
Ryoji Noyori



Photo from the Nobel Foundation archive.
K. Barry Sharpless

存在的问题：

贵金属储量有限

重金属残留

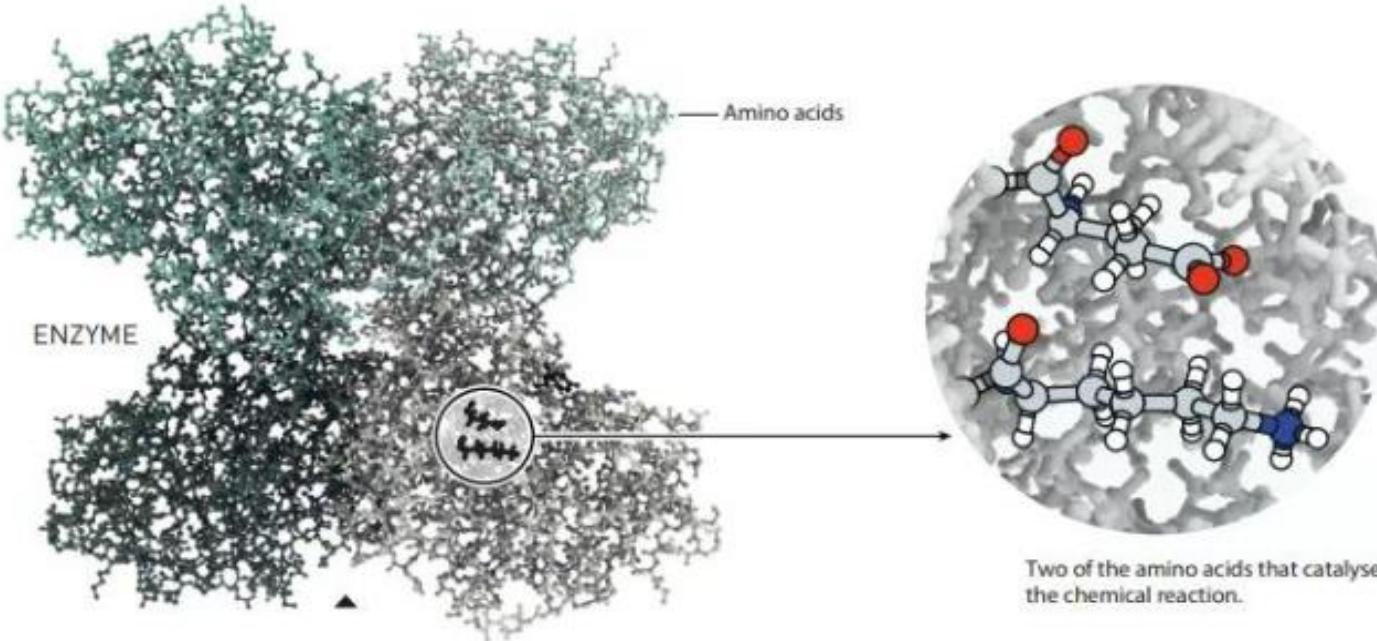
反应条件苛刻

化学化工学院

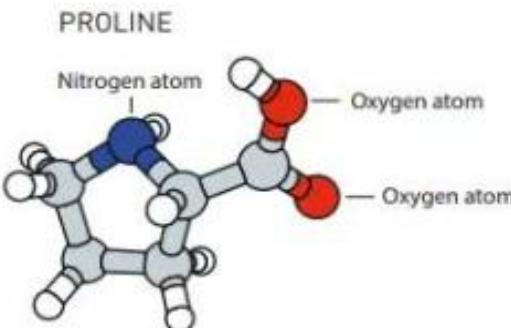


有机小分子不对称催化—实验背景

Xiamen University



- 1 Enzymes consist of hundreds of amino acids, but frequently only a few of these are involved in the chemical reaction. Benjamin List started to wonder whether an entire enzyme was really required to obtain a catalyst.
- 2 Benjamin List tested whether an amino acid called proline – in all its simplicity – could catalyse a chemical reaction. It worked brilliantly. Proline has a nitrogen atom that can provide and accommodate electrons during chemical reactions.



利斯特催化体系图解

化学化工学院

酶，它是一种极为高效的特殊催化剂，其化学本质是具有催化活性的蛋白质或核酸。

Benjamin List:
可否模拟和简化酶的结构，
利用与酶催化中心结构类似的小分子来催化不对称反应？



有机小分子不对称催化—实验背景

Xiamen University

有机小分子催化的不对称合成-2021 Nobel Prize in Chemistry

Benjamin List & David. MacMillan:
development of asymmetric
organocatalysis

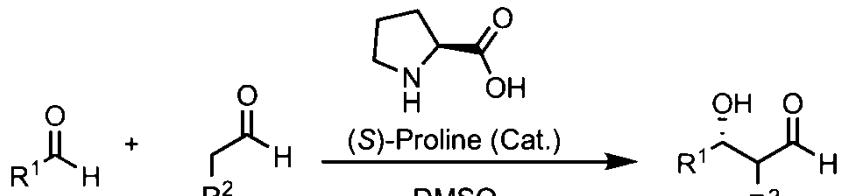
- Cheaper to use
- Environmentally friendly



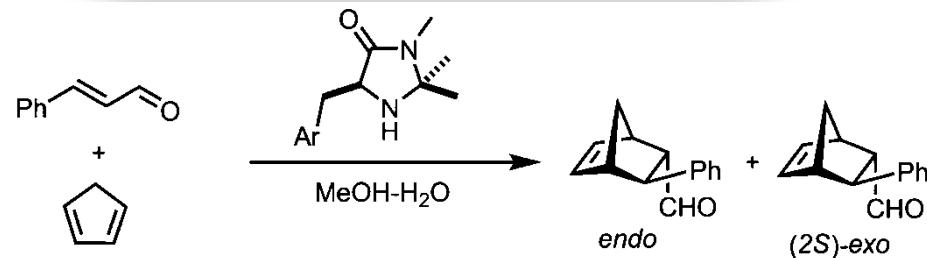
© Nobel Prize Outreach. Photo:
Bernhard Ludewig
Benjamin List



© Nobel Prize Outreach. Photo:
Risdon Photography
David W.C. MacMillan



List, B. et al
J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 2395

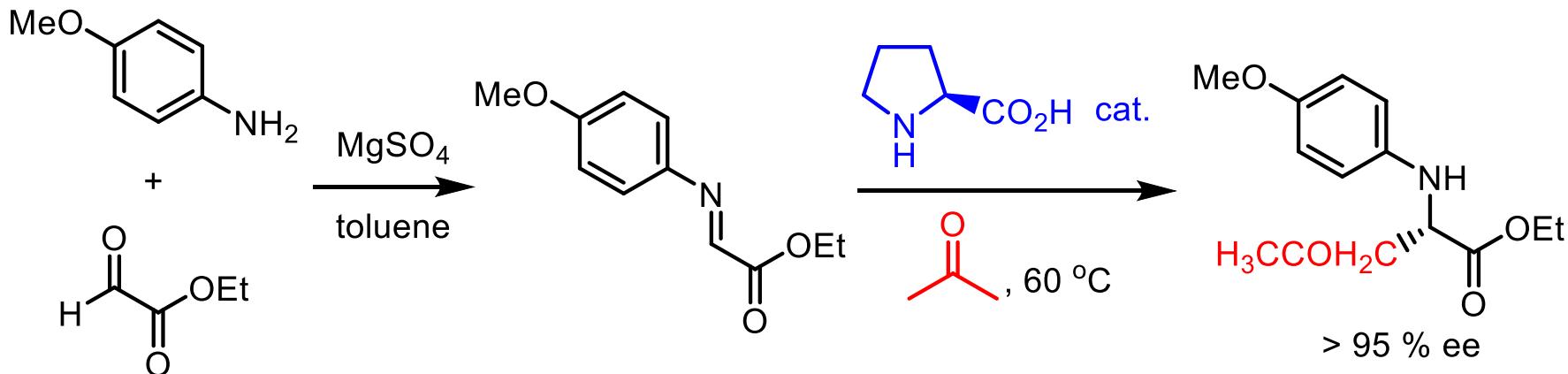


MacMillan, D. W. C. et al
J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 4243,



有机小分子催化不对称Mannich反应

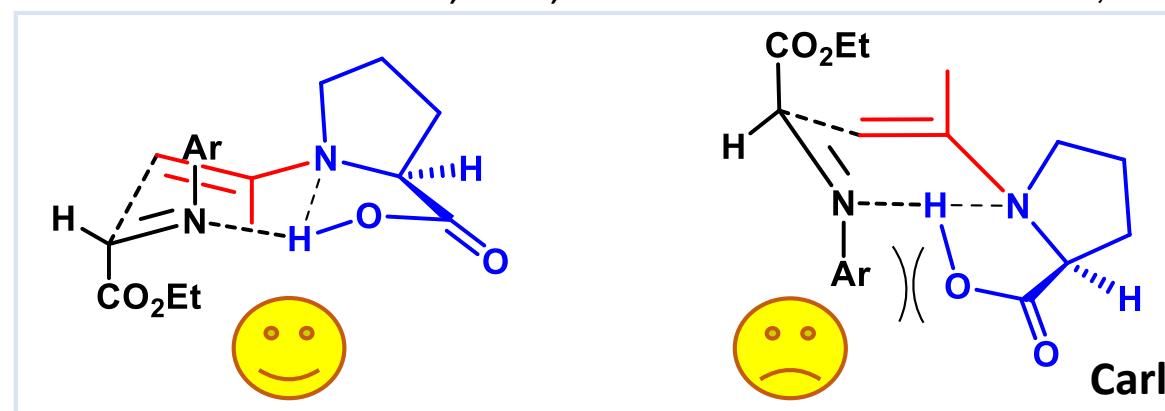
Xiamen University



亚胺合成

不对称Mannich反应

A Highly Enantioselective Amino Acid-Catalyzed Route to Functionalized α -Amino Acids.
Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842-1843.



Carlos F. Barbas III (1964 – 2014)



化学化工学院



小分子催化不对称Mannich反应

Xiamen University

无氧无水操作要点：试剂无水、仪器无水、操作无水。

1. 试剂无水：

1.1 固体试剂：油浴40-50度，加油泵抽或直接烘干（如果试剂易分解变质则不能加热）。

1.2 液体试剂：先用硫酸钠、硫酸镁干燥，如果严格用钠丝等干燥剂干燥，重蒸。

1.3 放在冰箱中的冷藏试剂容易吸水，使用前需要提前拿出来升至室温再取用。

2. 仪器无水

2.1 反应开始前前提前清点好需要仪器（注射器、烧瓶、搅拌子，密封用翻口塞等），列清单，提前规划烘干仪器。

2.2 烘好后将仪器转移到干燥器中。

2.3 最好在手套箱里操作安装仪器。如果没有条件，反应容器需要抽换气。可以使用双排管（惰性气体和抽真空）或直接使用三通。先抽真空，再慢慢切换打开氮气线活塞，防止打开太快把固体药品吹飞。反复两三次抽换气。

3. 操作无水

3.1 最好在手套箱里操作，但是易挥发、强腐蚀性的试剂不能进手套箱。

3.2 如果没有手套箱，取用试剂时，液体：针头针筒转移。

固体：从固体试剂瓶中取试剂的操作自始至终在干燥的环境（如烘箱中）进行。增量法要求提前将塞上翻口塞的瓶子去皮归零，转移到烘箱中加固体，塞上塞子再上天平。减量法是药品瓶天平去皮归零，烘箱加样后再称减少重量。

3.3 操作时牢记：**动作快，尽量减少试剂暴露在空气中的时间。**

化学化工学院



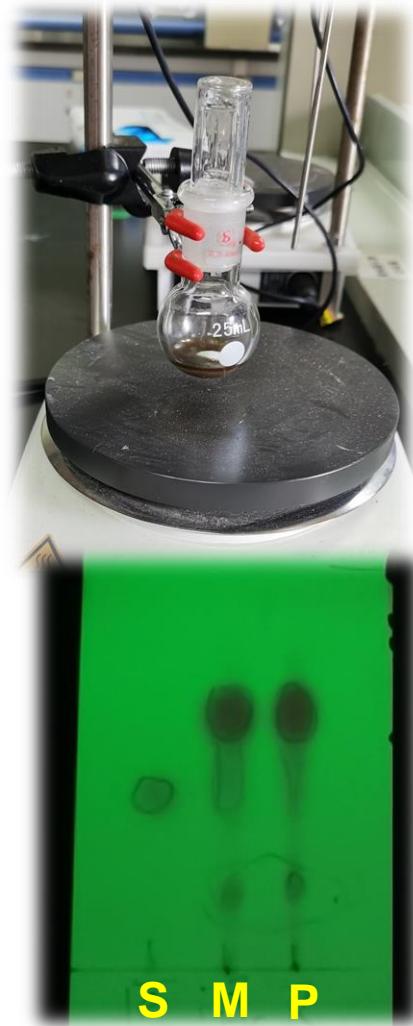
小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

1. 亚胺制备（助教提前制备）

1) 提前投料：依次向 25 mL 圆底烧瓶中加入对甲氧基苯胺 (123.1 mg) 、无水硫酸镁 (300 mg) 、甲苯 (1 mL) 和磁子。

2) 反应：在搅拌下，用注射器缓慢向反应液中滴加乙醛酸乙酯 (0.21 mL, 50% in toluene) ，盖上空心塞。室温下搅拌 20~30 min (可通过TLC 监测反应进展，展开剂EA/PE = 1:4) 。



化学化工学院



小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

3) 后处理：先过滤除去硫酸镁固体（可以用2mL针筒加滤膜），滤液用干燥的50 mL圆底烧瓶盛接；再用少量乙酸乙酯荡洗原烧瓶，确保产物全部转移（可以留少部分产物作为下一步原料进行点板对照）；最后旋蒸除去滤液中的乙酸乙酯与甲苯。



© HUAWEI Mate 60 Pro | X MAGE



小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

2. L-脯氨酸催化不对称Mannich反应

1) 投料：以减量法称取有机小分子催化剂L-脯氨酸（34.6 mg，30 mol%）加入到烘过的50mL双颈瓶中、加入磁子。双颈瓶14号口加翻口塞，19号口接三通阀和气球，用标口夹子固定。抽换为氮气或氩气保护。将上述反应后浓缩的亚胺液体中加入无水DMSO（8 mL）、充分溶解再用针筒取溶液转移到同学的50mL双颈瓶中，再分别加入无水丙酮（2 mL）。



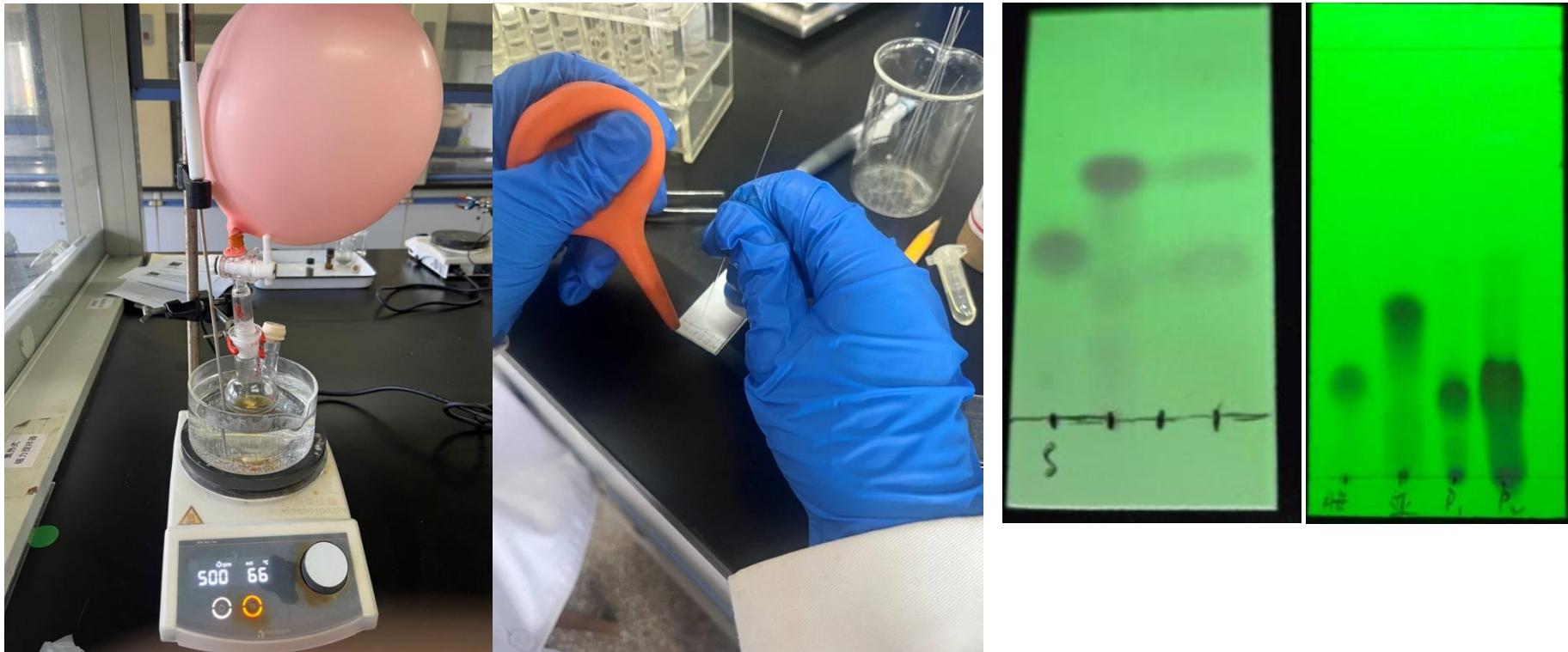
化学化工学院



小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

2) 反应: 55 °C热水浴下加热搅拌1 h (可
通过TLC监测, EA/PE = 1:4)。



反应取样点板要用乙酸乙酯稀释再点。点2-3次和15-20次两个

化学化工学院



小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

3) 后处理-萃取/洗涤/干燥：待亚胺完全反应后，向反应液中加半饱和NH₄Cl溶液约40 mL。将混合液转移至分液漏斗，用乙酸乙酯（4 × 10 mL）萃取有机相。将有机相合并再以饱和氯化钠溶液10mL水洗一次转移到100mL锥形瓶中，并用无水硫酸镁干燥30min（轻摇干燥可缩短到10-15min）。



HUAWEI Mate60 Pro | XMAGE

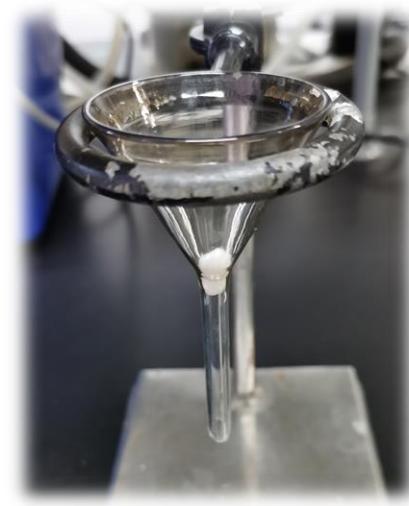
化学化工学院



小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

4) 后处理-浓缩：先过滤除去硫酸镁固体，滤液用100 mL圆底烧瓶盛接；再用少量乙酸乙酯荡洗锥形瓶，确保产物全部转移；最后旋蒸浓缩得粗产品。如有时间，可以称取此时粗产品重量，判断后处理过程有多少产品损失。





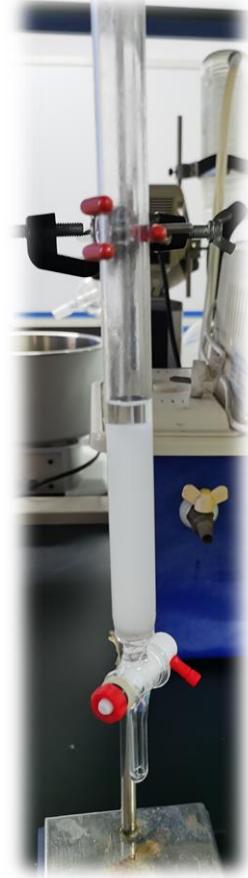
小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

5) 后处理-柱色谱纯化

5.1) 装柱：取一根层析柱（直径1 cm）。

倒入适当量的硅胶（使吸附剂约高10-12 cm，加入适当量的洗脱剂（约50-60 mL EA/PE = 1:4）来回摇成糊状液体，可用洗耳球或单联球轻敲柱壁使硅胶上端平整，再用单联球多次加压将柱子压紧、排出气泡。



a) 硅胶柱体长约10厘米； b) 请不要将柱中溶剂压干； c)
该步所用溶剂可继续用于后续洗脱。

化学化工学院



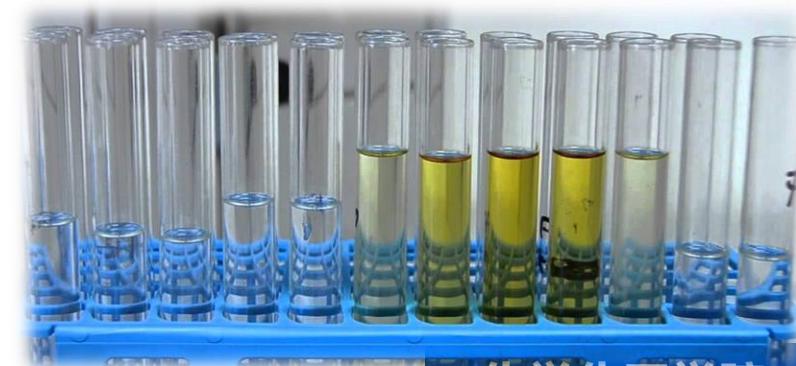
小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

Xiamen University

5.2) 洗脱：在平坦的硅胶柱上层再铺一薄层海砂或无水硫酸钠（为什么？）。当溶剂液面恰好流至硅胶上层时，用滴管将浓缩后的粗产品（用少量二氯甲烷溶解）转移至柱体上面，用极少量二氯甲烷洗涤瓶子1-2次。

每次转移新的液体至柱上时，都需要等待液面刚好流至硅胶面。

样品转移完全后，向柱内添加适量洗脱剂（约160mL ,100mL三角烧瓶1.5瓶EA/PE = 1:4），用试管分段盛接留出的洗脱液。



化学化工学院

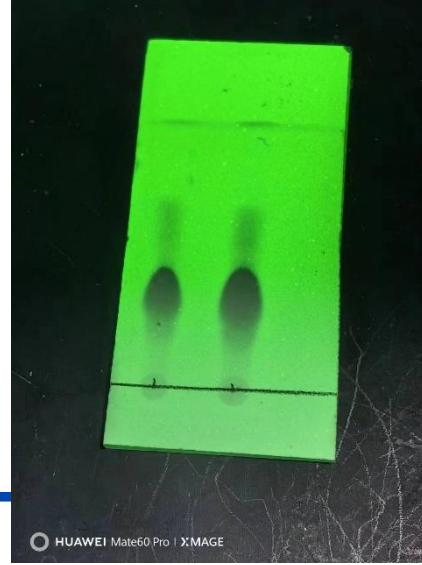


小分子催化不对称Mannich反应—实验步骤

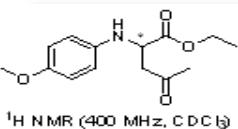
Xiamen University

5.3) 收集浓缩：在洗脱的同时，利用TLC对试管中组分进行检测。

洗脱结束后，于250 mL圆底烧瓶中收集、旋蒸浓缩含产品的组分（浴温约40 °C），最后将浓缩的产品转移到已经称重的25mL圆底烧瓶中，点板看产品纯度。待溶剂旋干后，油泵抽3-5 min。将产品称重， CDCl_3 溶解后送核磁（NMR）。其中样品另外取少量用异丙醇溶解，针筒水性膜过滤后送手性HPLC检测 ee 值。



化学化工学院

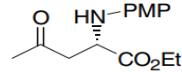
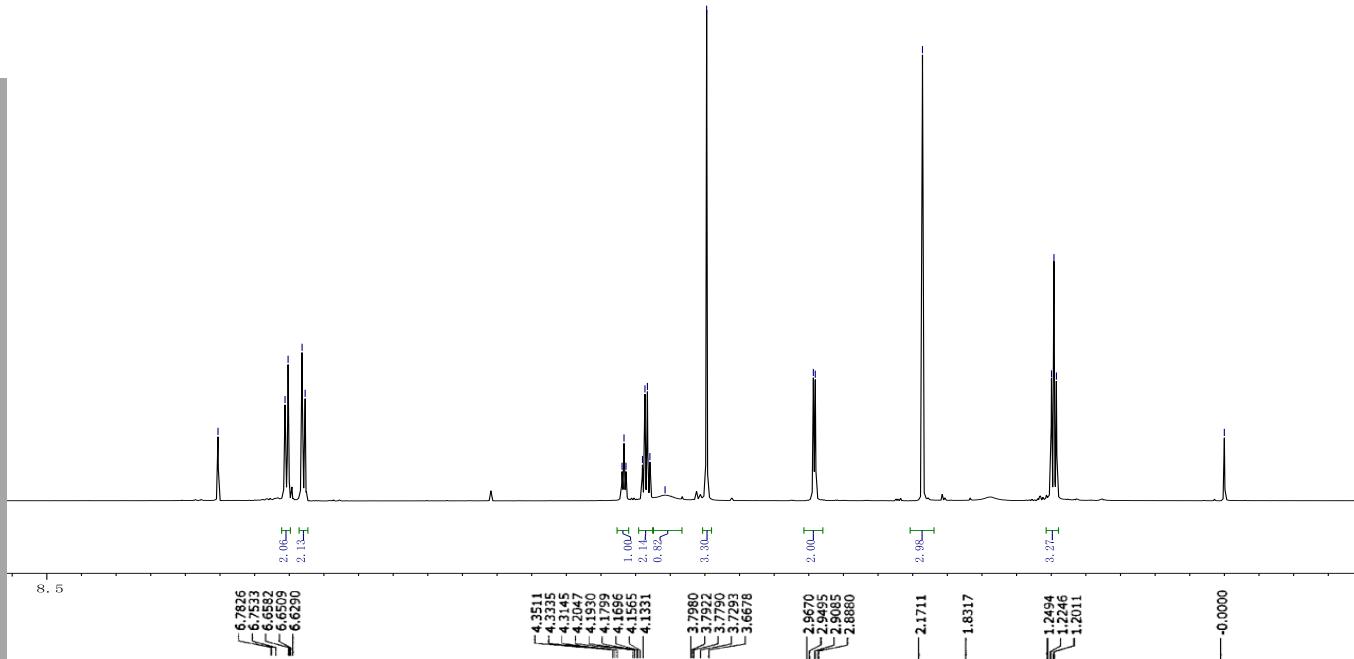


纯产品NMR

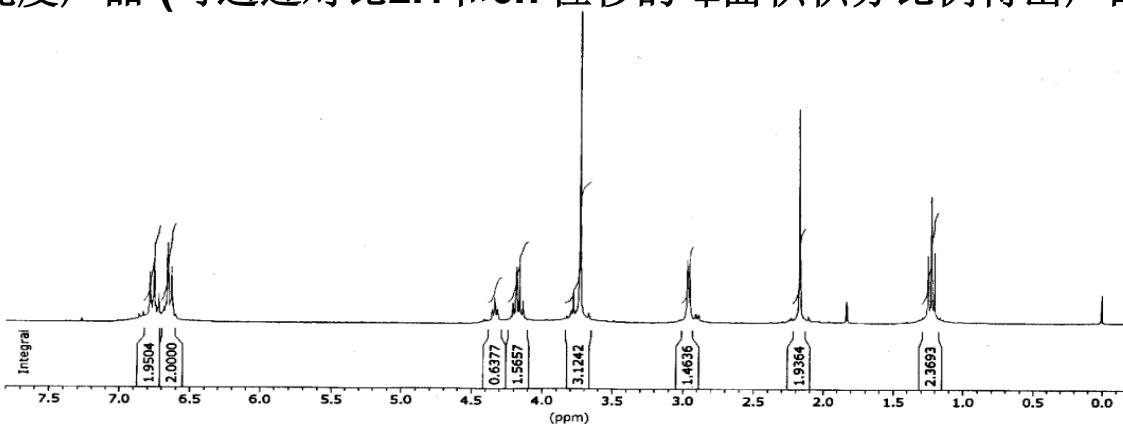
结果分析

CHARACTER AND
EXPERTISE

- 总用时4-5h,
- 产率45-70 %
- ee值95%
- 核磁 (¹H谱)



67%纯度产品 (可通过对比2.1和6.7位移的峰面积积分比例得出产品NMR纯度)





化合物的对映体纯度--对映体过量

Xiamen University

对映体过量 (enantiomeric excess, 缩写 ee) : 在对映体(a/b)混合物中, 异构体 a 比异构体 b 多出来的量占总量的百分数。ee值越高, 光学纯度也越高。

$$ee = ([a]-[b]/[a]+[b]) * 100\%$$

思考：如何测定产物ee值？

1. 手性高效液相色谱法chiral HPLC (误差1%) ; 2.光谱方法 (误差5%)

A racemate-rules effect supramolecular polymer for ee determination of malic acid in the high ee region, Y.-B. Jiang and E. V. Anslyn et al *Chem. Commun.* 2016, 52, 12669.

化学化工学院



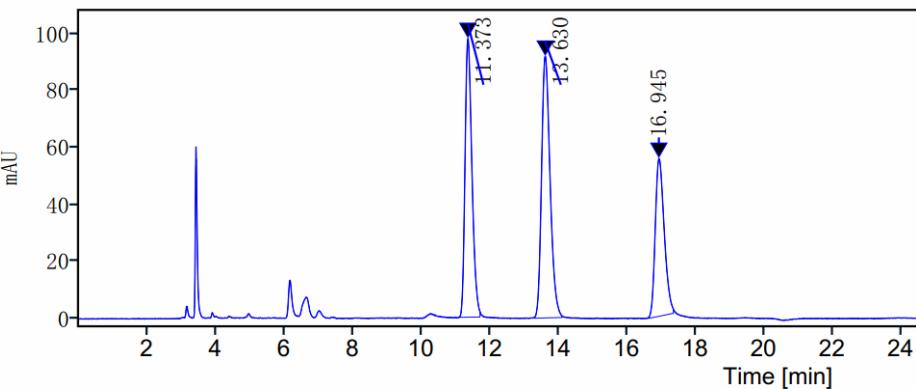
化合物的对映体纯度--对映体过量

Xiamen University

手性高效液相色谱法chiral HPLC (误差1%)

1. 通过外消旋产物确定两个对映体HPLC的保留时间

DAD1D, Sig=254, 4 Ref=380, 60

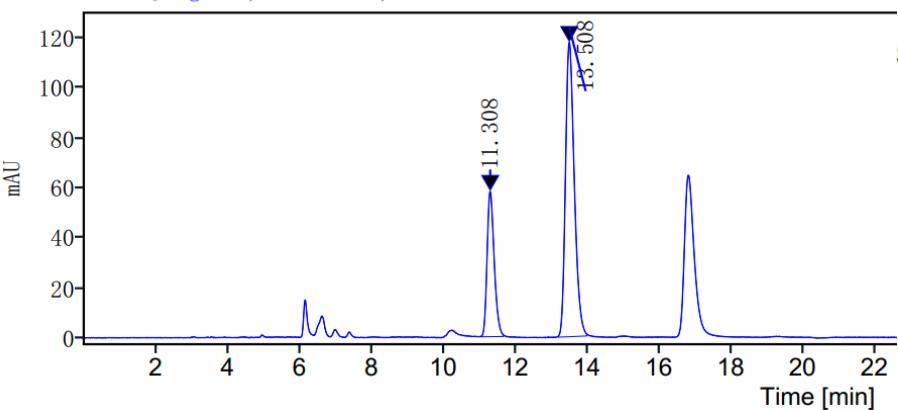


Signal: DAD1D, Sig=254, 4 Ref=380, 60

RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
11.373	VV	0.58580	1362.01048	97.90570	34.4653
13.630	VV	0.80103	1585.30590	91.91692	40.1157
16.945	VV	0.71769	1004.51590	55.51191	25.4190
Totals				3951.83229	

2. 通过手性产物HPLC的峰面积比来确定ee值 (下图产物ee = 43.1%)

DAD1D, Sig=254, 4 Ref=380, 60



Signal: DAD1D, Sig=254, 4 Ref=380, 60

RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
11.308	VV	0.60979	798.72348	58.33623	28.4357
13.508	VV	0.80653	2010.15351	118.05604	71.5643
Totals				2808.87699	



实验报告注意事项

Xiamen University

1. 反应报告内容要写全，如实验日期，反应溶剂，柱层析溶剂；特别是实际上课时条件有改变的一定要写明：（如柱层析溶剂配比，后处理过程）；实验过程中出现的问题及处理（如柱层析溶剂比例加错导致产品需要重新过柱，等等）
2. 要求有实验结果计算过程（产率，NMR纯度、ee值这3个数值）以及对实验结果的讨论（NMR各个峰的归属，如产品纯度不好、产率较低、ee值较低的原因讨论）；
3. 实验室的原始数据一定要付在报告中，如点板的照片或记录、NMR处理后的谱图（正确积分, 谱图范围-0.5 – 10.5ppm），HPLC谱图；产品纯度（核磁）和ee值要计算并需过程列出；
4. 如果实验时有实验过程，如反应装置，后处理，柱层析照片，是加分项；
5. 合作同学要在报告首页注明，以方便老师对比修改。上传报告格式：**实验报告XX溶剂产率XX% eeXX%第X周-第x组-xx和xx同学**（自己名字写前面），word格式。但两个同学报告不要完整抄袭。



实验结束后的注意事项

Xiamen University



长针头乙醇清洗后烘箱烘干。毛细管，玻璃板放玻璃回收桶。短针头放针头回收桶。旋蒸回收液，过柱废液放废液回收桶。氯化铵水层倒在通风橱水槽。实验结束后所有同学留下做卫生（个人通风橱，药品仪器要归位。天平，旁边的水槽，公用通风橱清扫（4人）。共同通道扫地，倒垃圾桶，拖地板（3-4人）

化学化工学院



实验安全风险评估

Xiamen University

- (1) 遵守实验室安全规则。实验全程佩戴护目镜。
- (2) 接触化学品时需戴防护手套。
- (3) 禁止使用破损玻璃仪器，爱护公共仪器。
- (4) 装柱时需注意个人防护（口罩、护目镜、手套等），防止吸入硅胶粉尘。
- (5) **有机溶剂挥发性强，DMSO会透皮吸收，注意使用规则，戴好防护手套，也请杜绝浪费。**
- (6) 有想法改进是好事，才有创新。但不能随便改实验步骤和试剂用量，有安全隐患。上实验课时有想法可以提出来和老师讨论。老师觉得可行可以再改。

化学化工学院



思考题 (参考备用)

Xiamen University

1. The (+) enantiomer of compound A has an optical rotation of 75° . If a sample containing only compound A has an optical rotation of 50° , what is the composition of the sample?
2. The (-) enantiomer of compound C has an optical rotation of -60° . A sample of compound C is shown by chiral gas chromatography to contain only (+) C and no (-) C, but NMR analysis suggests the sample is about 50% ethyl acetate by weight. Predict the measured optical rotation.