

肉桂酸的逆合成分析、合成设计及实验制备 ——一次设计型实验课的探索

郑媛*, 兰泉, 查正根

化学国家级实验教学示范中心(中国科学技术大学), 合肥 230026

摘要: 以肉桂酸为目标产物, 通过逆合成分析、合成设计, 采用不同的实验方法合成制备, 介绍了水相 Heck 反应、无溶剂 Perkin 反应、水相 Wittig 反应、水相 Knoevenagel 反应, 拓展了学生的合成设计思维。本实验涵盖了目标产物的合成、纯化与表征, 让学生认识和完成了一个基本的科研过程, 提高了学生的综合能力。

关键词: Heck 反应; Perkin 反应; Wittig 反应; Knoevenagel 反应; 肉桂酸; 设计型实验; 逆合成分析

中图分类号: G64; O6

An Exploration of the Design-Oriented Experiments: The Retrosynthetic Analysis, Design and Preparation of Cinnamic Acid

ZHENG Yuan *, LAN Quan, ZHA Zhenggen

Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (University of Science and Technology of China), Hefei 230026, P. R. China.

Abstract: This article focuses on the synthesis of cinnamic acid. Retrosynthetic analysis and synthetic design have shown that the construction of cinnamic acid can be achieved by several protocols, including the aqueous Heck reaction, the solvent-free Perkin reaction, the aqueous Wittig reaction and the aqueous Knoevenagel reaction. These protocols extend the synthetic design thinking of students. These experiments cover the synthesis, purification and characterization of cinnamic acid, helping students understand and complete a basis scientific research process; thus, students' comprehensive ability is improved.

Key Words: Heck reaction; Perkin reaction; Wittig reaction; Knoevenagel reaction; Cinnamic acid; Designing experiment; Retrosynthesis analysis

肉桂酸, 又名 β -苯丙烯酸、3-苯基-2-丙烯酸, 有顺式和反式两种异构体, 通常多为反式。可从肉桂皮或安息香中分离得到, 植物中由苯丙氨酸脱氨降解也可产生苯丙烯酸。肉桂酸主要用于香精香料、食品添加剂、医药工业、美容、农药、有机合成等方面。肉桂酸能用不同的合成方法制备。本文采用水相 Heck 反应、无溶剂 Perkin 反应、水相 Wittig 反应、水相 Knoevenagel 反应等来合成肉桂酸。

Heck 反应、Perkin 反应、Wittig 反应、Knoevenagel 反应均为构建 C—C 键的有效合成方法, 在合成中有广泛的应用。Richard F. Heck 因对 Heck 反应的开创性研究而获得 2010 年诺贝尔化学奖。

收稿: 2018-11-12; 录用: 2019-01-24; 网络发表: 2019-02-25

*通讯作者, Email: zgzha@ustc.edu.cn

基金资助: 化学国家级实验教学示范中心建设项目; 省级有机化学实验教学团队项目(2016)

G. Witting 是德国化学家, 由于他对磷有机化合物在有机合成方面应用的出色研究工作而荣获 1979 年诺贝尔奖。

在肉桂酸合成的设计型综合实验中, 学生通过逆合成分析, 查阅文献, 设计方案, 实施合理的实验方案, 从而比较同一个目标化合物采用不同合成方法的区别, 并完成论文格式的实验报告, 拓展了学生的知识面, 培养了学生的探究能力和创新意识。

1 实验目的

- (1) 学习不同人名反应合成肉桂酸的原理和实验设计。
- (2) 练习微型实验操作和纯化方法。
- (3) 学习逆合成分析, 拓展学生合成设计思维。

2 逆合成分析与反应机理

2.1 Heck 反应

2.1.1 定义

在碱性条件和钯的催化下, 不饱和卤代烃与烯烃之间发生的偶联反应称为 Heck 反应。

2.1.2 逆合成分析

肉桂酸的逆合成分析方法 1 如图 1 所示。

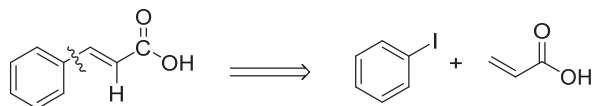
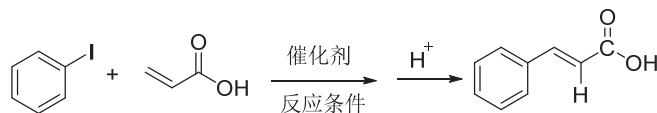


图 1 肉桂酸的逆合成分析方法 1

2.1.3 反应式

本合成在钯催化作用下, 以碘苯和丙烯酸为原料, 在水溶液中合成目标化合物肉桂酸^[1-4], 反应式如图 2 所示。



催化剂: PdCl_2 , Na_2CO_3 , 无配体; 反应条件: H_2O , 回流或微波或超声波

催化剂: PdCl_2 , 三聚胺, 无配体; 反应条件: H_2O , 回流

图 2 Heck 反应式

2.1.4 反应机理

Heck 反应机理如图 3 所示^[5]。

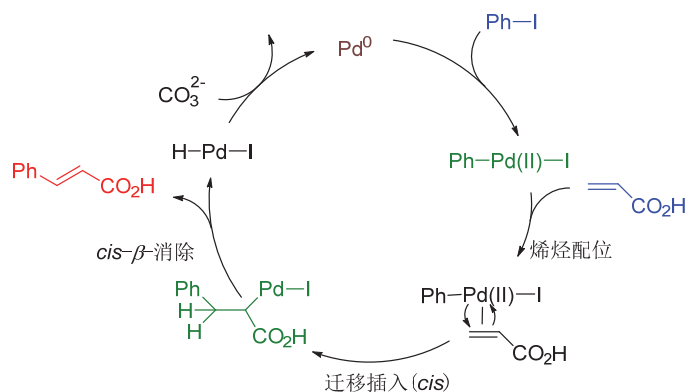


图 3 Heck 反应机理

2.2 Perkin 反应

2.2.1 定义

芳香醛和酸酐在碱性催化剂的作用下, 可以发生类似羟醛缩合反应, 生成 α,β -不饱和芳香酸, 称为 Perkin 反应。

2.2.2 逆合成分析

肉桂酸的逆合成分析方法 2 如图 4 所示。

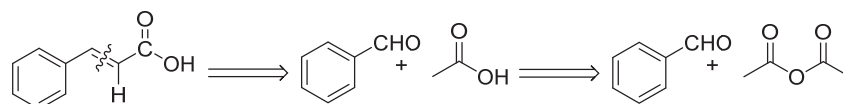


图 4 肉桂酸的逆合成分析方法 2

2.2.3 反应式

Perkin 反应的催化剂通常是相应酸酐的羧酸钾或钠盐, 典型的例子是肉桂酸的制备^[6], 反应式如图 5 所示。

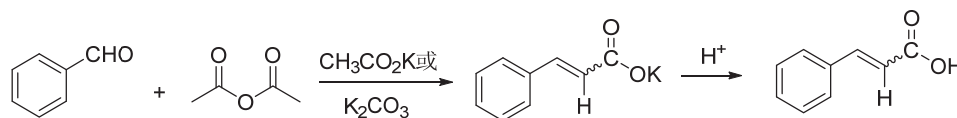


图 5 Perkin 反应式

2.2.4 反应机理

Perkin 反应机理如图 6 所示^[7]。

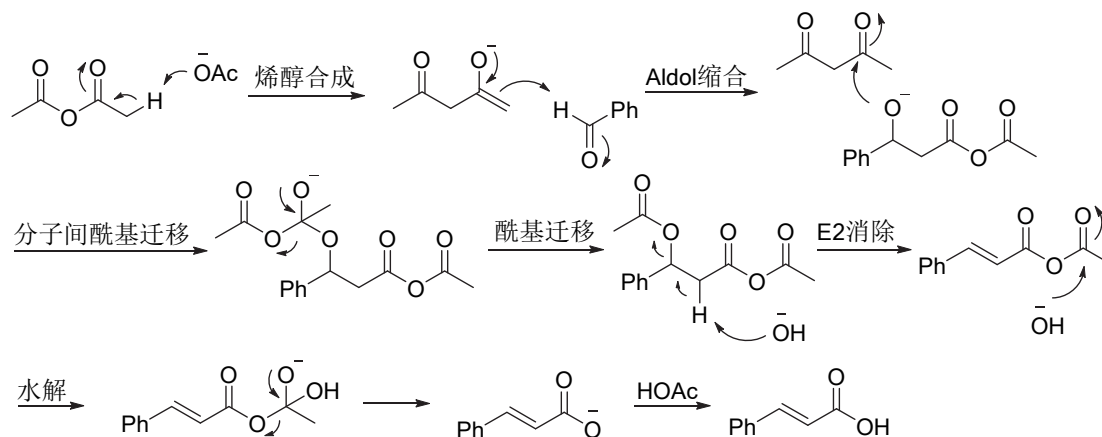


图 6 Perkin 反应机理

2.3 Wittig 反应

2.3.1 定义

醛酮与磷内鎓盐(磷叶立德、ylide)作用生成烯烃的反应, 称为 Wittig 反应。

2.3.2 逆合成分析

肉桂酸的逆合成分析方法 3 如图 7 所示。

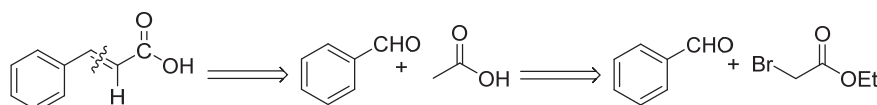


图 7 肉桂酸的逆合成分析方法 3

2.3.3 反应式

在碱性条件下, 苯甲醛与溴代乙酸酯形成的叶立德反应, 生成肉桂酸酯, 经水解得到肉桂酸^[8], 反应式如图 8 所示。

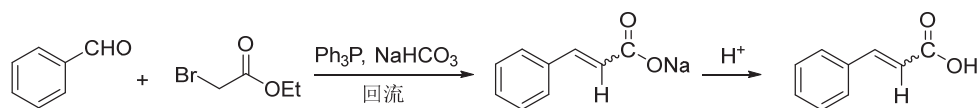


图 8 Wittig 反应式

2.3.4 反应机理

Wittig 反应机理如图 9 所示。

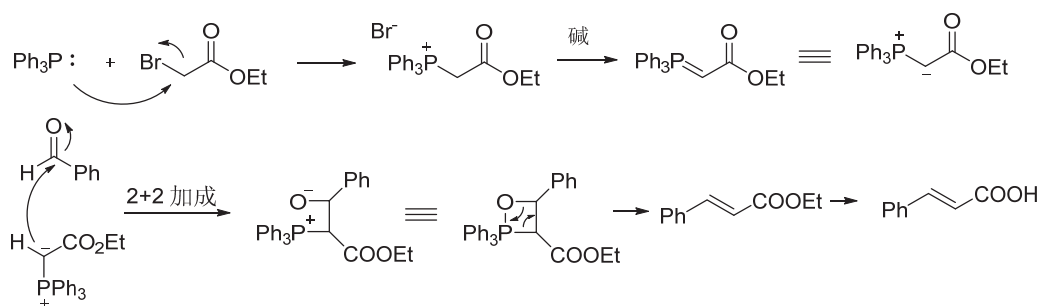


图 9 Wittig 反应机理

2.4 Knoevenagel 反应

2.4.1 定义

醛或酮在弱碱(胺、吡啶等)催化下, 与具有活泼 α -氢原子的化合物缩合的反应, 称为 Knoevenagel 反应。

2.4.2 逆合成分析

肉桂酸的逆合成分析方法 4 如图 10 所示。

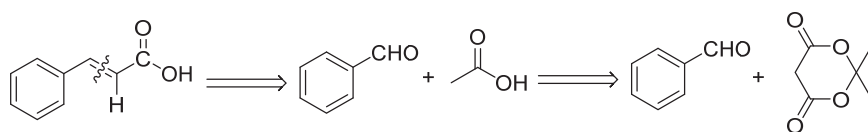


图 10 肉桂酸的逆合成分析方法 4

2.4.3 反应式

在豆莢提取液作用下, 苯甲醛与 Meldrum 酸作用, 生成肉桂酸^[9], 反应式如图 11 所示。

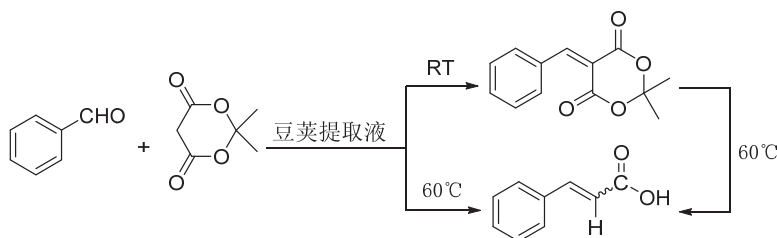


图 11 Knoevenagel 反应式

2.4.4 反应机理

Knoevenagel 反应机理如图 12 所示。

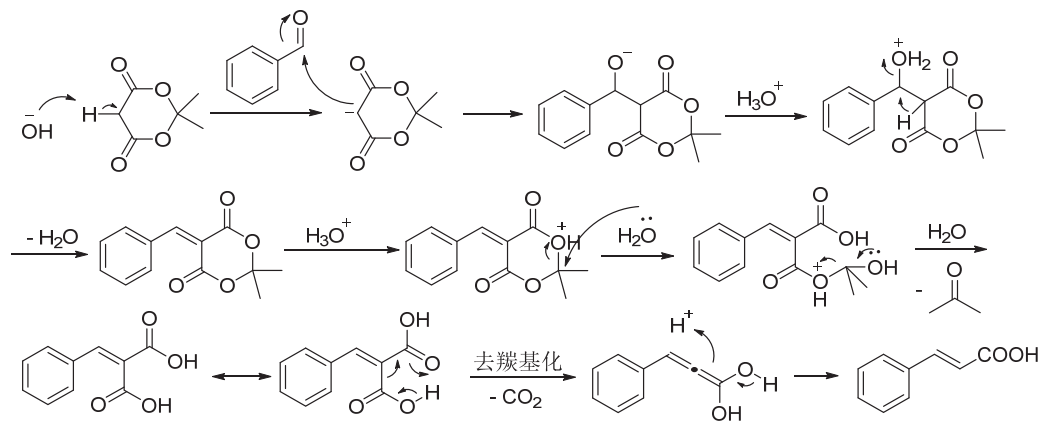


图 12 Knoevenagel 反应机理

3 主要仪器和试剂

仪器：Discover SP 微波反应器(CEM)，瑞士 Bruker UltraShield 300MHz 核磁共振仪，picoSpin 80 核磁共振仪，iS10 傅里叶红外光谱仪。

试剂：碘苯、丙烯酸、苯甲醛、醋酸酐、溴代乙酸乙酯、2, 2-二甲基-1, 3-二氧六环-4, 6-二酮、PdCl₂、PdAc₂ 均为国药分析纯试剂，无机碱均为市售分析纯，柱层析使用 200–300 目硅胶，氘代氯仿为溶剂，三甲基硅(TMS)为内标。

4 实验步骤

4.1 Heck 反应

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 17 mg 醋酸钯和 38 mg 三聚氰胺，再加入 50 mL 蒸馏水，室温搅拌 6 min。用注射器分别移取 1.7 mL 碘苯(15 mmol)和 1.2 mL 丙烯酸(17.5 mmol)，加入上述反应瓶中，再缓慢加入 3.2 g 碳酸钠，加热、搅拌下回流 45 min。移除热源，趁热进行减压过滤(在布氏漏斗的滤纸上垫一层硅藻土，厚度约 1 cm)。将滤液转移至 250 mL 烧杯中，搅拌下滴加约 45 mL 1 mol·L⁻¹ 盐酸，析出白色固体。减压过滤，将烧杯内所生成固体完全转移至布氏漏斗中，并用少量冷水洗涤。收集固体产品于称量瓶，置于烘箱中，于 110 °C 下干燥半小时，称重并计算收率。本实验产率可达 99%，时间约需 2–3 h。

4.2 Perkin 反应

在 100 mL 圆底烧瓶中，加入 1.5 g 无水醋酸钾、3.8 mL 醋酸酐和 2.5 mL 苯甲醛，加热、搅拌、回流 1.5–2 h。反应完毕，加入 20 mL 水，再加入适量的固体碳酸钠(约 3 g)，使溶液呈碱性，进行水蒸气蒸馏至馏出液无油珠为止。残留液加入少量活性炭，煮沸数分钟趁热过滤。在搅拌下往热滤液中小心加入浓盐酸至呈酸性。冷却，待结晶全部析出后，抽滤，以少量冷水洗涤，干燥，收集粗产品，在热水或体积比为 3 : 1 的水和乙醇中重结晶，得到纯品。本实验产率可达 93%，时间约需 5–6 h。

4.3 Wittig 反应

在 100 mL 圆底烧瓶中，加入 1 mmol 苯甲醛、1.5 mmol 三苯基膦、2 mmol 溴乙酸乙酯和 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液，加热、搅拌、回流 0.5 h。冷却后，用 30 mL 乙酸乙酯分 4–5 次萃取，合并有机相。旋蒸蒸发有机相，得粗产品(含三苯基膦氧化物的副产品)，呈白色或黄色固体(或油状物)。通过硅胶柱层析分离进一步纯化所得产品。本实验产率约为 80%，时间需 3–4 h。

4.4 Knoevenagel 反应

催化剂的制备：豆莢金合欢 *concinna* 水果粉(10 g)和水(50 mL)在一个 125 mL 锥形瓶煮 15 min。滤去残渣，水提取物为催化剂(20%, w/V)。肉桂酸的合成：将苯甲醛(2 mmol)，2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(2 mmol)和催化剂(即豆莢提取液，5 mL)加入圆底烧瓶中，60 °C 搅拌 30 min。薄层色谱法(TLC)跟踪反应进程，待反应完成后，将反应液冷却至室温，用布氏漏斗过滤，分离固体，用水洗涤，干燥得到产品。本实验产率约为 90%，时间需 3–4 h。

纯肉桂酸(反式)为白色片状结晶，熔点 132–133 °C，所有方法得到的产品均用红外光谱和核磁共振光谱进行表征。

5 结果与讨论

5.1 合成方法比较

(1) 以醋酸钯和三聚氰胺配位催化 Heck 反应，原位生成的 Pd-三聚氰胺配合物在反应中以 Pd 纳米粒子形式存在，能有效地催化 Heck 反应，若团聚则影响催化效果，因此在反应时要控制条件防止纳米粒子团聚。在 PdCl₂ 催化下，若无配体，同样条件下，产率仅为 35% 左右。

(2) Perkin 反应不使用过渡贵金属做催化剂，无溶剂反应，但试剂要进行无水处理，反应时间较长。

(3) Wittig 反应是非常有效的构建 C=C 键的方法，但反应的原子经济性差。

$$\begin{aligned}\text{原子经济性} &= M_{\text{肉桂酸}} / (M_{\text{苯甲醛}} + M_{\text{溴代乙酸乙酯}} + M_{\text{三苯基膦}}) \times 100\% \\ &= 148.16 / (106.04 + 167.00 + 262.09) \times 100\% = 27.7\%\end{aligned}$$

(4) Knoevenagel 反应以天然豆莢提取物为催化剂，能有效催化该反应。这些反应以水为溶剂或无溶剂，条件温和，符合绿色化学理念。

5.2 产物的结构分析

产物可能有 Z、E 两种立体异构体，E 型异构体为主要产物。

通过对产物的 ¹H 核磁共振谱分析，双键上的 H 的偶合常数为 16.0 Hz，证明其为 E 型结构，如图 13 所示。

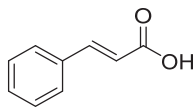


图 13 产物结构式

产物的立体选择性可以通过构象分析来解释。以 Heck 反应为例，*cis*-β-消除一步有两种消除构象，如图 14 所示。

消除构象 II 比消除构象 I 能量低，在构象分布中含量较高，其相应的消除产物是 E 型产物，在产物中含量也高，所以 E 型产物是主要产物。

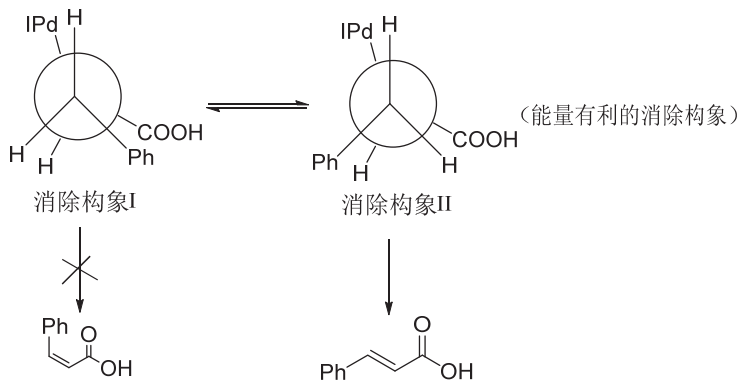


图 14 产物立体选择性构象分析

5.3 产物的表征结果

谱图数据如下: 肉桂酸 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.82$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.44–7.42 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 172.8, 147.1, 134.1, 130.8, 129.0, 128.4, 117.4$ 。

IR (Thermo Scientific Nicolet iS10, ATR), ν : 3066, 2522, 1670, 1626, 1577, 1494, 1448, 1417, 708 cm^{-1} 。

5.4 实验注意事项

(1) Heck 反应中要注意反应温度, 加热温度要使反应液呈回流状态, 这样不仅能缩短反应时间, 还能提高产率。

(2) Perkin 反应中水蒸气蒸馏操作结束的判断依据: 馏出液由浑浊变为澄清或取一滴馏出液滴入清水中溶解即可停止操作。

(3) Wittig 反应中所用的溴乙酸乙酯有剧毒, 须在通风橱中取用并做好防护措施。

(4) Knoevenagel 反应中 TLC 跟踪反应进程时, 注意样品点浓度不要过大。

6 教学建议

该实验项目涉及内容较多, 建议将学生分为 3–4 人一组进行实验。实验中采用以学生为主体、教师为主导的教学模式, 在引导学生自行设计方案、完成实验与报告等的基础上, 讲解实验机理以及核磁共振仪、红外光谱仪的相关原理、仪器结构与谱图分析, 以拓展学生的知识面。此外, 实验报告要求以论文的形式完成, 内容包括实验背景介绍及原理、采取的研究方法和技术路线、实验结果与数据分析、实验总结与改进等, 以达到考查学生综合实验能力和撰写科技论文能力的教学目标。

7 结语

本实验为设计型综合实验项目, 以肉桂酸为目标产物, 学生通过逆合成分析, 查阅文献, 自行设计方案并进行产物的合成和表征。该实验项目反应类型与合成方法多样, 总结学生的实验方案主要分为用 Heck 反应、Perkin 反应、Wittig 反应和 Knoevenagel 反应四种方法合成肉桂酸。其中, 每种反应又有很多种具体的方法, 本文选取了在教学实践中学生优化过的实验条件和产率较高的方法为例说明。该实验项目从 2012 年开始对我校化学与材料科学学院化学系和高分子系高年级学生开设, 受到学生的广泛好评。学生通过科研式的训练, 在实验中发现、解决问题, 充分调动他们的学习主动性, 提高动手能力与团队合作意识。此外, 该实验项目作为有机化学实验课程组教学成果的重要部分, 荣获 2017 年安徽省教学成果一等奖。逆合成分析制备肉桂酸的设计型实验为有机化学设计型综合实验提供可选择的范例, 有利于拓展学生合成设计思维, 培养学生的创新意识和科研能力。

参 考 文 献

- [1] 汪志勇, 查正根, 郑小琦. 实用有机化学实验高级教程. 北京: 高等教育出版社, 2016: 338–340.
- [2] 查正根, 金谷, 兰泉, 黄微, 朱平平. 大学化学. **2016**, *31* (6), 51.
- [3] 查正根, 张振雷, 郑小琦, 汪志勇. 大学化学. **2012**, *27* (6), 103.
- [4] Edwards, G. A.; Trafford, M. A.; Hamilton, A. E.; Buxton, A. M.; Bardeaux, M. C.; Chalker, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2094.
- [5] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2005: 1091.
- [6] 王清廉, 李瀛, 高坤, 徐鹏飞, 曹小平. 有机化学实验. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2010: 305–308.
- [7] Li, J. J. 有机人名反应及机理. 荣国斌, 译. 上海: 华东理工大学出版社, 2003: 305.
- [8] Kelly, M. J. B.; Fallot, L. B.; Gustafson, J. L.; Bergdahl, B. M. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 1631.
- [9] Chavan, H. V.; Bandgar, B. P. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 929.