

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202211025

www.dxhx.pku.edu.cn

## 一锅法两步合成香茅醛

王婷, 吴锦娇, 张莹, 柴新怡, 安鹏\*, 史勇\*

云南大学化学科学与工程学院, 昆明 650500

**摘要:** 烯烃亲电加成反应和卤代烃消除反应在本科生有机化学基础理论知识学习中十分重要, 与之有关的教学实验却不多, 理论与实践的脱节导致学生对其反应原理的理解不尽如人意。本实验采用异蒲勒醇为原料, 经过烯烃双键的亲电加成和Groβ碎裂这一特殊的卤代烃消除反应, 在室温下以“一锅两步”的方式合成价格高昂的*R*构型香茅醛。实验具有原料易得、操作简单、条件温和、训练全面等特点, 适合本科教学, 可帮助学生在熟练实验操作的同时, 增强对理论知识的理解。

**关键词:** 异蒲勒醇; *R*-香茅醛; 亲电加成; Groβ碎裂; 一锅法

**中图分类号:** G64; O6

## One-Pot Two-Step Synthesis of Citronellal

Ting Wang, Jinjiao Wu, Ying Zhang, Xinyi Chai, Peng An\*, Yong Shi\*

School of Chemical Science and Engineering, Yunnan University, Kunming 650500, China.

**Abstract:** The electrophilic addition reactions of alkenes and the elimination reactions of alkyl halides are two fundamental reactions that undergraduates should master in basic organic chemistry course, but are rarely included in the laboratory course. The disconnection between theory and practice leads to the poor understanding of the reaction mechanisms. To address this disconnection in organic chemistry instruction, we design an experiment containing an electrophilic addition reaction and an elimination reaction. In this experiment, we use isopulegol as the starting material to synthesize the expensive *R*-citronellal in a one-pot two-step manner at room temperature through an electrophilic addition and a Groβ fragmentation (a special elimination). The experiment features low cost of reagents, simple operation, mild reaction conditions and comprehensive skill training, therefore, it is a qualified teaching experiment that could help students deepen their understanding of theoretical knowledge while polishing their organic laboratory techniques.

**Key Words:** Isopulegol; *R*-citronellal; Electrophilic addition; Groβ fragmentation; One-pot method

### 1 引言

化学是一门以实验为基础的科学, 实验课程是学生得以将理论与实际结合的重要场所, 是培养学生发现和解决问题能力的重要战场。由于课时有限, 传统实验教学还是以基本操作技术的训练为主, 而许多新实验引入的研究前沿反应与理论教学距离太远, 导致理论与实验教学存在一定程度的脱节<sup>[1,2]</sup>。针对理论教学关键知识点设计实验并略作拓展, 有助于提高学生理解的深度和广度; 若能在实验中适度融合性状、颜色或气味变化等易于观察到的现象, 有助于提高学生的兴趣。

收稿: 2022-11-07; 录用: 2022-12-20; 网络发表: 2023-03-09

\*通讯作者, Emails: anp@ynu.edu.cn (安鹏); yshi@ynu.edu.cn (史勇)

基金资助: 云南大学大学生创新训练项目(S202210673099)

烯烃和卤代烃可方便地转化为多种其他有机化合物, 包含有机化学的核心官能团, 具有重要的工业价值。烯烃双键经卤化氢的亲电加成转化为卤代烃, 以及卤代烃消除形成烯烃双键, 既是有机合成常用转化, 又是本科理论教学重点, 属于本科生需要掌握的有机化学基础知识范畴<sup>[3,4]</sup>。目前, 涉及烯烃亲电加成的本科教学实验极少, 卤代烃的消除反应实验也不多, 融合二者设计一个新实验项目可帮助学生加强对相关知识的理解和感性认识。本项目结合二取代双键亲电加成和Groeb碎裂(一种特殊的消除反应)两个知识点, 设计了以异蒲勒醇为原料制备 $R$ 构型香茅醛的新创实验。

香茅醛是从香茅油及桉叶油中分离得到的单萜天然产物, 具有浓郁的柠檬、香茅和玫瑰香味, 广泛用作香精香料。从化学结构上看, 香茅醛是单手性双官能团化合物, 光学活性的香茅醛是香精香料、昆虫信息素和复杂天然产物合成的常用原料<sup>[5,6]</sup>。由于香茅醛稳定性相对较差, 不能长时间储存, 实验室常用香茅醇氧化制得; 但同等纯度的 $R$ 构型香茅醇的试剂价格是 $S$ 构型香茅醇的30倍以上, 导致相应的 $R$ 构型香茅醛的实验室获取成本也很高(图1)。

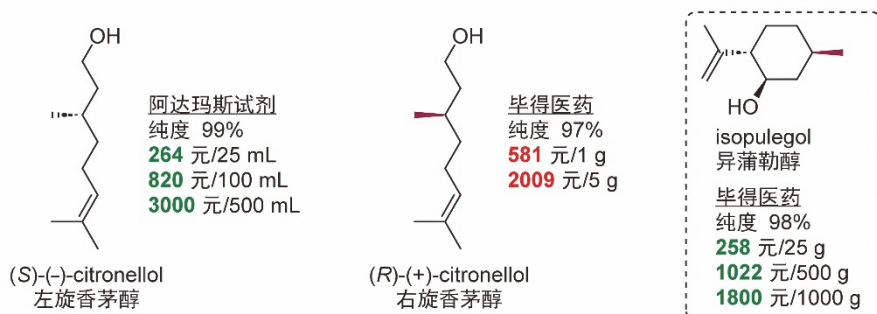


图1 两种构型香茅醇和异蒲勒醇结构及其试剂售价对比

本实验采用价格便宜的异蒲勒醇为原料通过一锅法经两步反应合成价格高昂的 $(R)$ -香茅醛, 反应过程如图2所示, 异蒲勒醇(1)的双键首先与氯化氢发生亲电加成反应, 得到氯化物2后, 不经分离, 直接加入氢氧化钠水溶液发生碎裂反应, 开环消除形成 $(R)$ -香茅醛。实验全程可在室温下进行, 中间产物无需分离, 耗时合理, 反应过程有明显的气味变化; 实验过程无文献报道, 涉及不对称烯烃的区域选择性亲电加成和Groeb碎裂反应两个过程, 前者本身为核心知识点, 后者为卤代烃消除反应知识点的延伸, 可以拓展学生的知识面, 让其了解Groeb碎裂反应的机理并与所学知识进行区分、比较, 利于理解和记忆。本实验不仅适合作为本科生有机化学基础实验, 而且可以拓展为中级有机实验、研究性实验等实验项目。

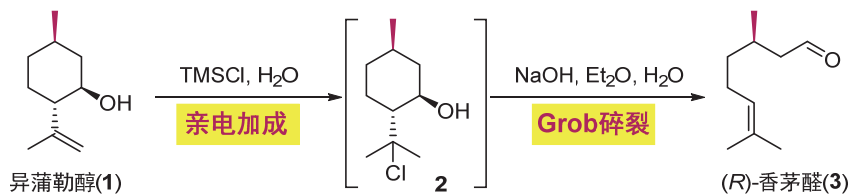


图2 一锅法两步合成香茅醛

## 2 实验部分

### 2.1 实验原理

本实验包含氯化氢对异蒲勒醇的区域选择性亲电加成以及加成产物在碱性条件下的Groeb碎裂两个反应, 机理如图3所示。

首先, 三甲基氯硅烷(TMSCl)与水反应产生氯化氢, 异蒲勒醇(1)的偕二取代双键质子化, 形成

三级碳正离子中间体, 然后碳正离子再与氯离子结合, 得到氯代物**2**。该加成反应的区域选择性符合马氏规则, 即不对称烯烃亲电加成取向主要取决于哪个双键碳原子能够形成更稳定的碳正离子。

接着, 在氢氧化钠作用下, 氯代物**2**羟基上质子被剥离, 负电荷回流触发碳氧双键形成、碳碳键断裂和氯代物消除, 直接开环得到*R*构型香茅醛(**3**)。

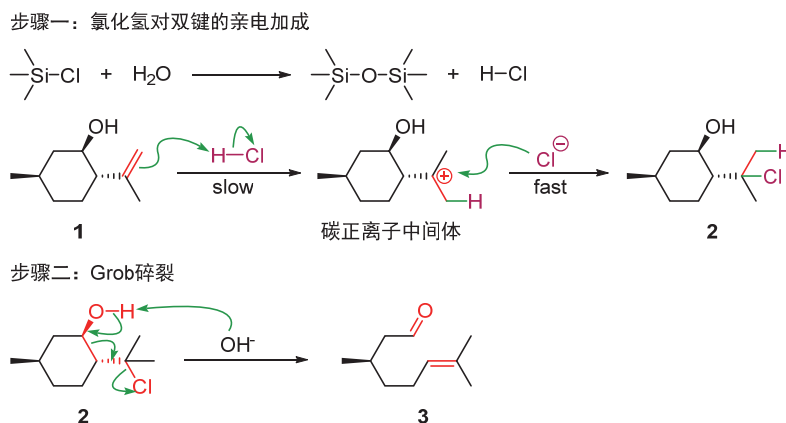


图3 本实验涉及反应的机理

## 2.2 实验试剂和仪器

试剂: 异蒲勒醇(分析纯)、三甲基氯硅烷(分析纯)、乙醚(分析纯)、氢氧化钠(分析纯)、氯化钠(分析纯)、无水硫酸钠(分析纯)、乙酸乙酯(分析纯)、石油醚(分析纯)。

仪器: 磁力搅拌器、分析天平、旋转蒸发仪、水循环真空泵、玻璃仪器。

## 2.3 实验步骤

在250 mL茄形瓶中, 加入异蒲勒醇3.40 mL (3.09 g, 20 mmol, 1.0 equiv)和蒸馏水0.27 mL (0.27 g, 15 mmol, 0.75 equiv), 将其置于冰水浴中, 磁力搅拌下缓慢滴加三甲基氯硅烷3.85 mL (3.27 g, 30 mmol, 1.5 equiv)。加料完毕后, 移除冰水浴, 室温下搅拌反应(随着不断搅拌, 溶液颜色由无色逐渐变为黄色, 最终变为酒红色, 颜色逐渐加深)。利用薄层色谱(TLC)监测反应进度(展开剂配制:  $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ ; 显色剂: 高锰酸钾溶液), 约1 h原料转化完全。

往上述反应体系中依次加入乙醚30 mL和NaOH溶液20 mL ( $2.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 50 mmol, 2.5 equiv), 体系颜色由酒红色变为淡黄色。TLC监测反应进度(展开剂配制:  $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ ; 显色剂: 高锰酸钾溶液), 约2 h原料转化完全。加入30 mL乙醚稀释, 转移至分液漏斗中, 分液, 水相用乙醚萃取, 合并有机相, 用30 mL饱和食盐水洗涤后转移至锥形瓶中, 加入无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到香茅醛粗产物2.86 g, 呈淡黄色油状液体, 粗品收率93%。200–300目硅胶装柱, 湿法上样进行柱层析纯化, 石油醚/乙酸乙酯=10/1淋洗, 收集浓缩得到香茅醛2.16 g, 收率70%。

注意事项:

- (1) 滴加三甲基氯硅烷应在冰水浴条件下进行, 避免反应过于剧烈。
- (2) 高锰酸钾有一定腐蚀性, 不可用手直接接触, 以免腐蚀或染色。

## 3 结果与讨论

### 3.1 可行性及实施建议

经反复实验验证, 本实验可在1–1000 mmol规模稳定进行, 以50%–72%的收率分离得到香茅醛。实验操作简便, 原料和所需试剂便宜易得, 耗时约5 h, 适合在本科有机化学实验中推广应用。教学实验推荐在5–20 mmol规模进行。

### 3.2 反应薄层色谱情况和产物核磁共振氢谱

有机化学常用薄层色谱监测反应进程, 本实验TLC情况如图4所示。亲电取代反应中, 异蒲勒醇和氯代物**2**极性差别不大, 在硅胶板上比移值很相近, 但二者用高锰酸钾溶液显色速度略有区别, 异蒲勒醇显色速度较快, 氯代物**2**显色速度较慢, 可通过显色速度快慢来粗略判断反应情况; 经反复实验验证, 1 h内基本都能反应完全。消除反应中, 香茅醛**3**与氯代物**2**的比移值相差较大, 很容易判断产物是否生成及原料转化是否完全。

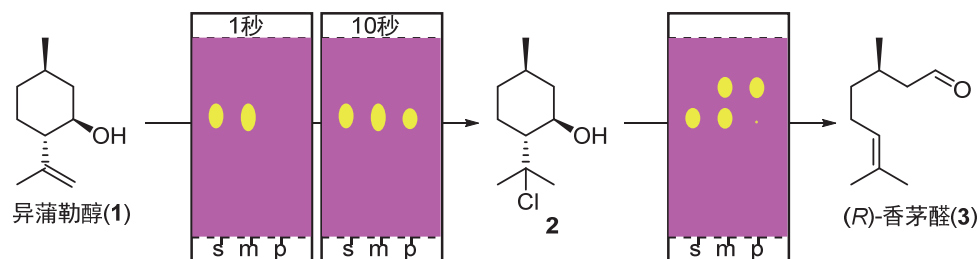


图4 两步反应薄层色谱显示情况

合成中间体异蒲勒醇氯代物**2**和产物香茅醛的核磁共振氢谱如图5所示。异蒲勒醇经亲电加成后, 末端双键烯氢信号消失, 出现峰面积为6个氢的单峰甲基信号, 表明加成符合马氏规则; 经氢氧化钠处理后, 中间体**2**在3.7处醇的信号消失, 产生位于9.72的醛氢和5.06的烯氢特征峰, 其他位置氢化学位移值也出现一定程度变化, 表明香茅醛**3**的生成, 其核磁氢谱数据与文献报道一致。

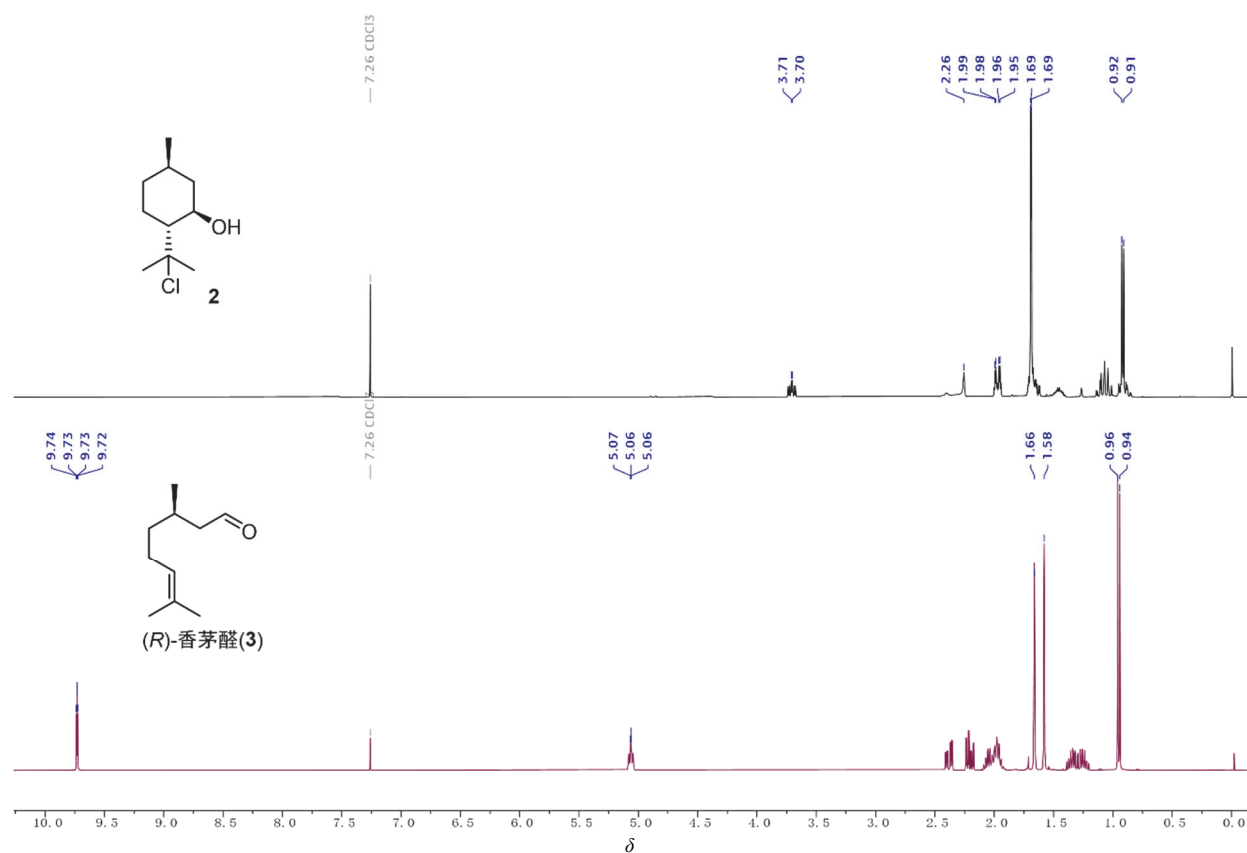


图5 中间体**2**和产物香茅醛的核磁共振氢谱

### 3.3 实验设计特色

本实验以价格便宜的异蒲勒醇为原料,经亲电加成和Groeb碎裂两步反应,制得试剂价格高昂的*R*构型香茅醛,核磁氢谱数据与文献报道一致。本实验具有如下特点:

(1) 实验内容贴近理论教学,碳碳双键的亲电加成与卤代烃的消除均为有机化学教学重点,Groeb碎裂是一种特殊形式的消除反应,可引导学生思考其与常规消除反应的差异,以及与逆羟醛缩合反应的类似之处。

(2) 实验操作设计理念先进,采用了无溶剂和一锅法两种有机合成研究中用以提高操作简便性的手段<sup>[7]</sup>。三甲基氯硅烷和水反应原位产生氯化氢,而后发生亲电加成,此方法有利于精确控制氯化氢用量,因原料与试剂均为液体,反应无需使用溶剂;由于加成反应转化率高,试剂残留少,可以不经后处理,直接往反应瓶中加入氢氧化钠溶液和乙醚进行下一步反应,通过“一锅两步”的方法制得目标产物。

(3) 训练全面,包含了常规有机化学实验的基本流程,即投料、薄层色谱监测反应进程、后处理、旋转蒸发和柱层析纯化等单元操作。

(4) 趣味性强,两步转化均伴随了明显的气味变化,异蒲勒醇有薄荷香气,亲电加成后气味消失(因体系含有氯化氢,谨慎闻气味),Groeb碎裂反应则产生有浓郁柠檬香气的香茅醛,气味变化有助于调动学生对实验的兴趣。

## 4 结语

本实验利用便宜易得的异蒲勒醇,经与氯化氢(三甲基氯硅烷和水反应原位生成)发生区域选择性亲电加成反应得到中间体**2**,转化完全后直接加入溶剂和氢氧化钠,引发Groeb碎裂,开环得到*R*构型香茅醛。整个实验具有内涵深刻、操作简单、训练全面、时间和成本合理、绿色安全等优点,适用于本科生教学实验。

所谓“实践出真知”,本实验不仅帮助学生进一步熟练有机合成实验常规操作,还引导学生由浅入深进行思考,培养其科学思维。在理论知识上,引导学生由较熟悉的烯烃亲电加成反应,慢慢过渡到对卤代烃消除反应略作延伸的Groeb碎裂反应,有助于对理论知识的理解、对比、梳理、记忆和灵活掌握。在实践层面上,引导学生思考“为什么要这样做”“为什么可以这样做”“这样做有什么优势”等问题,充分挖掘实验的教学内涵。

合成大师伍德沃德曾经说过:“在古老的自然界旁边,化学家合成一个新的自然界。”化学的首要任务在于合成新分子,创造新物质,通过合成创造价值;教学实验室应是体现化学的趣味性和创造性的重要场合。本实验中,反应物经过简单的混合,发生两次气味变化,最终得到香气浓郁的香茅醛,让实验变得生动有趣,打破了学生对于有机实验的枯燥乏味、有毒有害等刻板印象;此外,学生简单对比一下原料和产物的价格,就可发现自己用几块钱的原料合成了几百块钱的产品,较直观地认识到合成创造价值,进一步体会到有机化学的奇妙与魅力。

## 参 考 文 献

- [1] 王玉良,陈静蓉. 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2020.
- [2] 房芳, 于月娜, 王春燕, 刘华伟. 大学化学, **2022**, 37 (7), 2111008.
- [3] 王彦广, 吕萍, 傅春玲, 马成. 有机化学. 北京: 化学工业出版社, 2020.
- [4] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [5] Lenardão, E. J.; Botteselle, G. V.; de Azambuja, F.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron* **2007**, 63 (29), 6671.
- [6] Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (18), 11753.
- [7] Huang, P.-Q.; Yao, Z.-J.; Hsung, R. P. *Efficiency in Natural Product Total Synthesis*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2018.