

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202304067

www.dxhx.pku.edu.cn

甘氨酸催化下串联合成香豆素-3-羧酸

董军*, 陈友威, 常伟, 桑泽矾, 曾子航, 徐国栋*

盐城师范学院化学与环境工程学院, 江苏 盐城 22400

摘要: “香豆素-3-羧酸的制备”是基础有机化学实验中一个经典的任务型教学实验。在实验过程中, 我们发现香豆素-3-羧酸的合成步骤繁琐, 时间较长, 试剂环保性不足。为了提升该实验的有效时长, 加强实验过程的绿色环保性, 提升实验的拓展性与探究性, 我们对该制备反应进行了改进。改进后的实验用水作为溶剂, 在回流条件下, 以甘氨酸作为催化剂, 从丙二酸环(亚)异丙酯与水杨醛出发, 实现香豆素-3-羧酸的串联合成。此外, 在化合物制备基础上, 引入熔点测定、红外以及核磁表征环节, 整个实验时长约为4小时, 适合有机化学实验本科教学。本次改进实验, 以绿色合成为基础, 辅以表征环节, 有效增加了拓展性。并在此过程中探索线上线下混合式教学模式, 增加探究性, 进而有效提升学生的科学素养。

关键词: 香豆素-3-羧酸; 甘氨酸; 水杨醛; 丙二酸环(亚)异丙酯; 绿色合成

中图分类号: G64; O6

Tandem Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acid Catalyzed by Glycine

Jun Dong *, Youwei Chen, Wei Chang, Zefan Sang, Zihang Zeng, Guodong Xu *

School of Chemistry and Environmental Engineering, Yancheng Teachers University, Yancheng 22400, Jiangsu Province, China.

Abstract: “Coumarin-3-carboxylic acid preparation” is a classic task-based teaching method used in basic organic chemistry experiments. During the experiment, we found that the synthesis of coumarin-3-carboxylic acid was complicated, time-consuming, consisted of several steps, and the reagents involved were not environmentally friendly. A modification was proposed to increase the effective use of teaching time, realize the greenness of the experimental process, and enhance the extensibility and exploration of the experiment. In an improved experiment, the tandem synthesis of coumarin-3-carboxylic acid was accomplished using Meldrum's acid and salicylaldehyde under reflux conditions in water as the solvent and glycine as the catalyst. Once the compound was prepared, its structure was characterized by melting point analysis, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance. The entire experiment lasted for approximately 4 h, which is suitable for teaching undergraduates. This improved experiment was based on green synthesis supplemented by physical characterization, which effectively increased the extensibility. We also explored online and offline mixed teaching models to effectively cultivate students' scientific exploration abilities.

Key Words: Coumarin-3-carboxylic acid; Glycine; Salicylaldehyde; 2,2-Dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione; Green synthesis

收稿: 2023-04-18; 录用: 2023-06-21; 网络发表: 2023-06-28

*通讯作者, Emails: dongj01@yctu.edu.cn (董军); xugd@yctu.edu.cn (徐国栋)

基金资助: 国家自然科学基金(51907173); 江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(22KJB150046)

1 引言

香豆素(Coumarin, 又称 α -苯并吡喃酮)又称为香豆精, 广泛存在于桂皮、薰衣草等天然草本植物中, 具有抗HIV、治疗心脑血管方面的疾病^[1]、治疗癌症^[2]、抗骨质疏松^[3]等药理学作用, 被广泛应用于医药行业。鉴于香豆素类化合物的重要性, 为增强学生对有机化学的热情, 部分基础化学实验^[4]和综合化学实验^[5]教材选取了香豆素类化合物中一种重要的衍生物——香豆素-3-羧酸的合成制备作为本科教学实验。目前经典的反应是以水杨醛和丙二酸二乙酯在六氢吡啶和乙酸的催化下通过Knoevenagel反应和分子内酯交换制备香豆素-3-羧酸乙酯, 再分别通过酯的水解、酸化以及酯化反应得到产物香豆素-3-羧酸。在实际教学过程中, 我们发现六氢吡啶与乙酸具有较强刺激性气味, 而强碱KOH与强酸HCl的使用则具有潜在危险性, 安全性较差。另外, 该反应步骤较多, 耗时较长。并且作为经典的任务型制备实验, 其探究性较弱, 难以引发学生的探索热情。

针对现有本科实验中香豆素-3-羧酸制备反应的不足, 尝试对该反应进行以下改进: (1) 以丙二酸二乙酯为原料与水杨醛发生Knoevenagel反应之后通过分子内酯交换成环得到香豆素-3-羧酸乙酯, 再通过强碱催化的皂化和强酸催化的酸化和酯化成环得到香豆素-3-羧酸, 步骤繁琐, 耗时较长。通过查阅文献以及对反应机理的进一步研究, 决定选用结构类似的丙二酸环(亚)异丙酯(即米氏酸)替代丙二酸二乙酯, 结果表明米氏酸不仅可以有效发生Knoevenagel缩合反应以及后续的分子内酯交换反应, 而且可以在现有催化剂条件下快速脱去丙酮, 一锅实现香豆素-3-羧酸的串联合成, 简洁高效, 还避免了强酸强碱的使用; (2) Knoevenagel反应中需要用到具有刺激性气味的乙酸和六氢吡啶作为酸碱催化剂, 环保性较弱, 因此选用同时含有氨基和羧基的天然氨基酸——甘氨酸作为两性催化剂催化该反应; (3) 在实验过程中引入熔点测定、红外光谱以及核磁共振等测试表征环节, 有效提升该制备实验的拓展性; (4) 通过引导学生阅读香豆素-3-羧酸制备的相关文献, 并在具体实验过程中设计开放性实验, 分组探究不同反应条件对该反应的影响, 培养学生的科研探索精神。

2 实验目的

(1) 掌握一种合成香豆素-3-羧酸的方法, 巩固回流、抽滤等基础有机实验操作, 了解核磁共振波谱仪及红外光谱仪的使用以及工作原理;

(2) 通过Knoevenagel反应的机理推测可能产物, 并通过反应结果来解释反应机理;

(3) 以“学生为主体, 教师为主导”的教学模式, 提高实验设计的积极性, 强化学科探究能力, 锻炼独立思考意识;

(4) 通过多步串联、绿色合成, 感受学科魅力, 树立绿色环保意识, 增强社会责任感。

3 实验部分

3.1 实验原理

香豆素-3-羧酸合成的机理如下: 第一步, Knoevenagel反应。甘氨酸羧基中的质子活化水杨醛中的羰基, 随后氨基作为亲核试剂进攻活化后的羰基, 发生亲核加成并脱水得到亚胺中间体。该中间体迅速受到1,3-二羰基化合物米氏酸上 α -碳的进攻, 发生亲核加成, 随后消除一分子甘氨酸, 得到Knoevenagel缩合反应产物; 第二步, 由Knoevenagel缩合反应产物中的酚羟基进攻米氏酸结构中的羰基, 发生加成消除即分子内酯交换反应得到中间体。随后在酸的催化下, 发生消除反应, 脱去一分子丙酮并得到最终产物香豆素-3-羧酸(图1)。

3.2 实验仪器与药品

3.2.1 仪器和表征方法

实验仪器见表1。

3.2.2 试剂或材料

实验试剂或材料见表2。

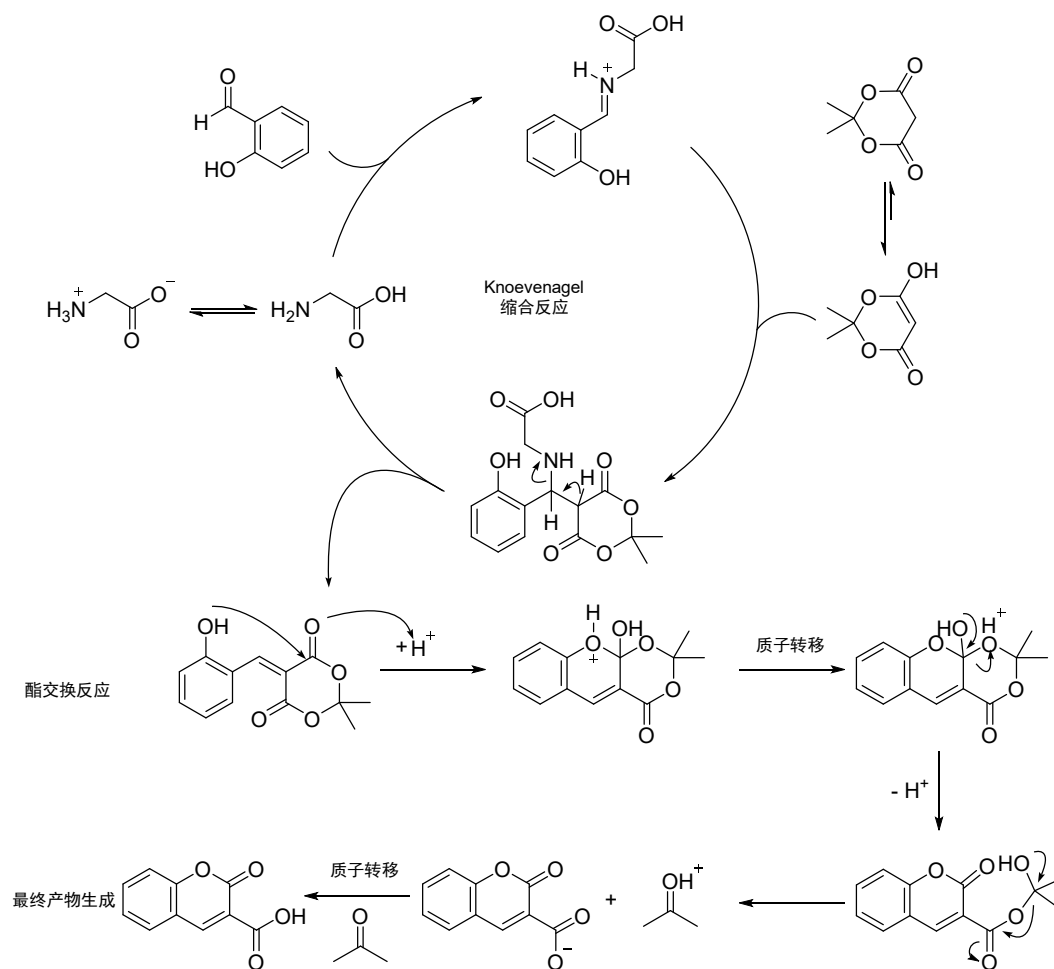


图1 合成香豆素-3-羧酸的反应机理

表1 实验仪器

仪器名称	型号	厂家
电热恒温鼓风干燥箱	DGG-9053A	上海森信实验仪器有限公司
微机熔点仪	WRS-2	上海申光仪器仪表有限公司
核磁共振波谱仪	AVANCEII400MHz	瑞士Bruker公司
搅拌恒温电热套	HDM500	常州国华有限公司
傅立叶变换红外-拉曼光谱仪	VERTEX 80/Raman II	瑞士Bruker公司
紫外灯	2F-7A	上海勤科分析仪器有限公司

表2 实验试剂或材料

试剂	纯度及规格	厂家
丙二酸环(亚)异丙酯	AR, 98%	萨恩化学技术(上海)有限公司
甘氨酸	AR, 100%	国药集团化学试剂有限公司
水杨醛	AR, 98%	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
石油醚(PE)	AR, 60-90 °C	江苏彤晟化学试剂有限公司
乙酸乙酯(EA)	AR, 99.5%	无锡市展望化工试剂有限公司

3.3 实验步骤

3.3.1 香豆素-3-羧酸的制备(约2.5 h)

在100 mL梨形烧瓶中依次加入2.16 g米氏酸、0.25 g甘氨酸、25 mL水、1 mL水杨醛和磁子。将烧瓶放入油浴锅,开启搅拌,加热反应至回流。反应过程中,体系先变澄清,后出现大量白色固体,反应方程式如图2所示。反应1.5 h后,通过薄层色谱(TLC)法监测反应,展开剂的极性选择为 $V_{PE}:V_{EA}=5:1$ 。通过TLC监测,原料水杨醛已经反应完全,停止反应,待体系温度降低至室温,缓慢倒入冰水中,并用玻璃棒搅拌约5 min。待固体完全析出,减压抽滤,用少量冰水洗涤,重复三次。收集固体并烘干至恒重。称量固体质量为1.60 g,收率约为84%。

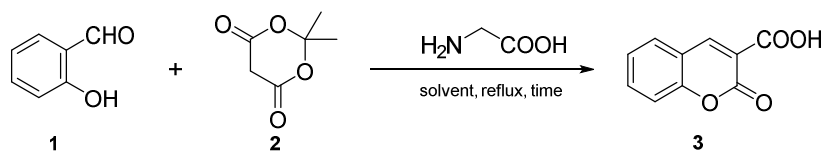


图2 香豆素-3-羧酸的合成路径

3.3.2 产品表征(约1.5 h)

通过微机熔点仪、傅立叶变换红外-拉曼光谱仪、核磁共振波谱仪对产物进行熔点、红外及核磁表征。

3.4 药品的安全评估及应急处理方法

本改进实验涉及水杨醛、米氏酸、甘氨酸、水等药品。这些药品均为常见的实验试剂,安全低毒,便宜易得,适于本科教学^[6]。

4 结果与讨论

4.1 反应条件优化

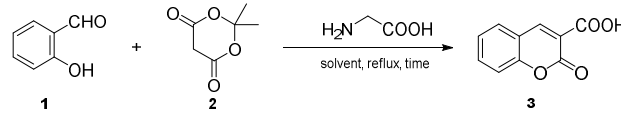
为了提高香豆素-3-羧酸的反应收率,以水杨醛和米氏酸为原料进行反应条件优化(表3)。首先探究溶剂对反应的影响,选择了水、乙醇以及甲醇这三种溶剂进行实验,发现水作为溶剂时,产物的分离产率较高为72%(编号1-3)。随后,优化水杨醛和米氏酸的比例,增加米氏酸的用量,当水杨醛和米氏酸的物质的量之比为1:1.5时,香豆素-3-羧酸分离产率提高到了76%(编号4)。继续增加米氏酸的用量,当水杨醛和米氏酸的物质的量之比为1:2.0时,香豆素-3-羧酸的分离产率依旧是76%(编号5),表明继续增加米氏酸的用量不能有效提升产率。随后,改变水杨醛和米氏酸的物质的量之比为1.5:1时,分离产率略微下降,产率为62%(编号6)。接着优化反应时间,该反应分别在0.5 h、1.5 h、2.5 h时停止(编号7-9),可以发现,反应时间从0.5 h延长到1.5 h时产率升高为84%(编号8),继续延长反应时间至2.5 h,产率仍为84%(编号9)。最后优化催化剂甘氨酸的用量,可以发现,降低催化剂用量会导致产率略微下降(编号10、11)。因此合成香豆素-3-羧酸的最优条件是:选取0.25 g (3.3 mmol)甘氨酸作为催化剂,以25 mL水为溶剂,15 mmol米氏酸和10 mmol水杨醛为原料,加热回流条件下反应1.5 h。

4.2 反应监测及产品表征分析

4.2.1 薄层色谱法监测反应

以 $V_{PE}:V_{EA}=5:1$ 为展开剂监测反应,直到水杨醛反应完全,停止反应,水杨醛 $R_f=0.8$ 。由于香豆素-3-羧酸、米氏酸及甘氨酸有很大的极性,以上监测手段无法证明甘氨酸和米氏酸是否存在于产品中。我们尝试逐渐增加展开剂的极性,经过探索最终确定,以 $V_{PE}:V_{EA}:V_{HAc}=1:1:1$ 为展开剂也可以使体系在硅胶板上很好地展开。

表3 合成香豆素-3-羧酸的反应条件优化

						
编号	1 (mmol)	2 (mmol)	Gly (mmol)	溶剂(25 mL)	时间(h)	分离产率(%)
1	10	10	3.3	EtOH	1	64
2	10	10	3.3	MeOH	1	66
3	10	10	3.3	H ₂ O	1	72
4	10	15	3.3	H ₂ O	1	76
5	10	20	3.3	H ₂ O	1	76
6	15	10	3.3	H ₂ O	1	62
7	10	15	3.3	H ₂ O	0.5	80
8	10	15	3.3	H ₂ O	1.5	84
9	10	15	3.3	H ₂ O	2.5	84
10	10	15	3.0	H ₂ O	1.5	78
11	10	15	1.0	H ₂ O	1.5	76

4.2.2 微机熔点仪测定产物熔点

利用微机熔点仪测定产品熔点，熔点测定为193.3–193.8 °C，与文献报道相一致^[7]。

4.2.3 红外核磁表征产品

通过红外(图3)和核磁(图4、5)确定产物结构，谱图几乎无杂峰，体系较为干净。

5 教学组织建议

5.1 教学实施的可行性

为了验证本实验合成香豆素-3-羧酸的可行性，我们从学院随机安排了20位同学开展平行实验。学生的产品分离产率与演示实验产率接近，说明实验具有良好的重复性。

制备香豆素-3-羧酸以及产品表征耗时约为4小时，并且在实验之前，布置学生查阅香豆素的相关文献，了解到香豆素类化合物的重要性，并对香豆素-3-羧酸的不同制备方法进行对比。在课堂上，

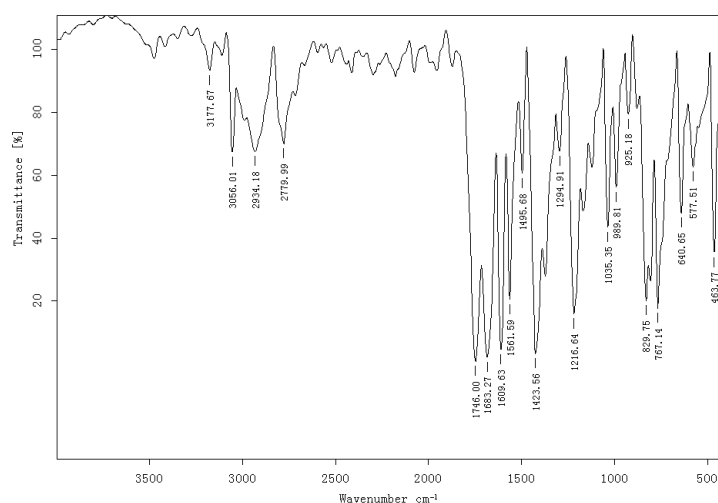


图3 产物香豆素-3-羧酸的红外谱图

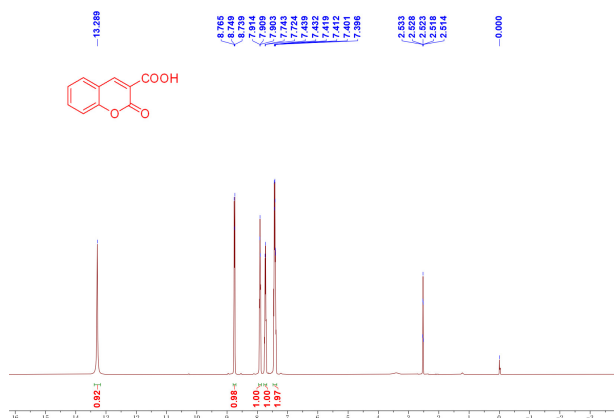


图4 产物香豆素-3-羧酸的核磁氢谱
400 MHz, DMSO- d_6

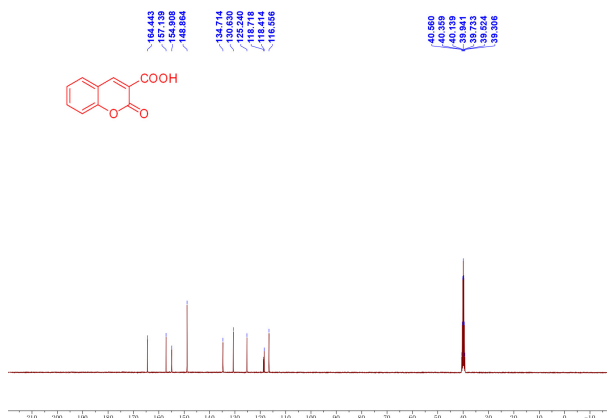


图5 产物香豆素-3-羧酸的核磁碳谱
101 MHz, DMSO- d_6

可以进行分组实验, 探索不同反应条件对该反应产率的影响, 模拟科研探索过程, 增加学生对科研的兴趣, 并通过这样的上课下课相结合的教学模式, 巩固学生的理论知识, 培养操作及分析能力, 加强社会责任感, 实现“知识与技能、过程与方法、情感态度与价值”的三维教学目标。

5.2 教学实施方案设计及优势分析

传统实验只是由简单的“讲述-实验-报告”三部分组成, 只能帮助学生巩固已有的知识与技能, 学生的综合能力得不到提升。而探究式实验分为“前期预习-中期实验-后期总结”三部分。前期由教师发布课题, 布置任务, 学生自行查阅文献; 中期学生分组对反应条件进行优化; 后期学生对实验条件进行总结, 并以报告书的形式提交本组的实验方案以及试剂安全性分析。实验期间, 教师对实验进行简单讲述, 学生完成相应实验。对实验过程中出现的“固体析出”等实验现象进行思考, 仔细分析后利用薄层色谱法以及红外、核磁等手段进行表征。最后, 根据得到的实验数据进行总结, 小组间进行汇报(图6)。通过探究式教学模式, 强化学生的科学探究能力以及团队合作意识, 提升学生的综合能力。

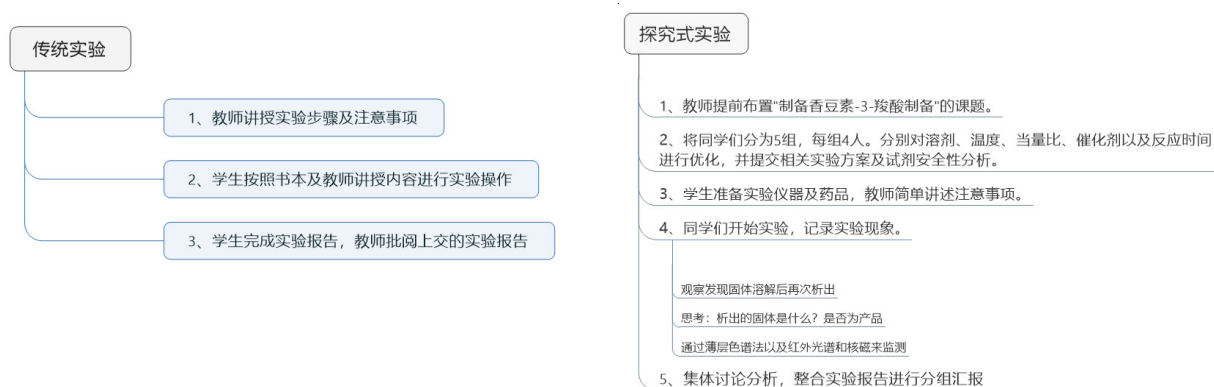


图6 探究式实验教学的优势分析及教学实施方案设计

6 结语

本文将本科基础有机化学实验中香豆素-3-羧酸的制备与绿色合成等课程思政理念相结合, 基础有机化学实验操作和产品表征相结合, 以实验探究模式开展实验, 改进原先的多步反应, 通过串联反应一锅法合成香豆素-3-羧酸, 培养学生科学探究意识、提高学生科学探究能力。本实验采用甘氨酸

酸作为酸碱催化剂,以水作为溶剂,“一锅法”合成香豆素-3-羧酸,无废气、废物的产生,且反应能耗低,符合绿色化学理念^[8]。该改进实验耗时约为4小时,符合本科有机实验教学课时要求。且在课前布置学生搜索阅读香豆素-3-羧酸的制备文献,巧用第二课堂,线上线下相结合,让学生寻找这一类香豆素衍生物的药用价值及合成方法,潜移默化地将思政理念融入本科实验教学^[9],提高学生的专业认同感和社会责任感。因此,本实验适合本科有机实验教学。

参 考 文 献

- [1] 张韶瑜, 孟林, 高文远, 宋乃宁, 贾伟, 段宏泉. 中国中药杂志, **2005**, 30 (6), 410.
- [2] 黄思思, 周芊芊, 罗婷, 谢伟全. 上海医药, **2022**, 43 (1), 69.
- [3] 高雷雷, 黄俊凯, 何黎琴. 化学世界, **2014**, 55 (7), 429.
- [4] 杨文高. 基础有机化学实验有机化学部分. 南京: 南京大学出版社, 2010: 159–160.
- [5] 史继诚, 车如心. 综合化学实验. 北京: 北京交通大学出版社, 2014: 119–120.
- [6] (a) 水杨醛. [2023-06-26]. <https://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB6127950.htm>
(b) 甘氨酸. [2023-06-26]. https://www.tcichemicals.com/CN/zh/sds/G0317_CN_ZH.pdf
(c) 米氏酸. [2023-06-26]. https://www.tcichemicals.com/CN/zh/sds/M0799_CN_ZH.pdf
- [7] Zhang, Z.; Bai, Z. W.; Ling, Y.; He, L. Q.; Huang, P.; Gu, H. X.; Hu, R. F. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 1198.
- [8] 杨占会, 许家喜. 大学化学, **2020**, 35 (7), 99.
- [9] 张强. 大学化学, **2022**, 37 (10), 2203060.