

Aldol缩合-水解“一锅”法制备反式肉桂酸 ——推荐一个改进的有机合成实验

常煜琨, 黄昊秦, 王宝雷*

南开大学化学学院, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071

摘要: 肉桂酸是一种重要的有机合成中间体以及精细化工原料, 广泛应用于多个领域。肉桂酸制备是本科生有机化学实验教学中的重要内容之一, 常按照经典的以苯甲醛和乙酸酐为原料、醋酸钾/碳酸钾为催化剂的Perkin反应来进行。本文提出了一种新的方法——Aldol缩合-水解法, 用于制备反式肉桂酸。该法以苯甲醛、乙酸乙酯和叔丁醇钾为原料进行反应, 再以“一锅”的方式依次进行蒸馏、加碱水解、蒸馏和酸化即得反式肉桂酸纯品, 具有原料/试剂廉价易得、用量少、实验装置简单、能耗小、操作便捷、产率高、耗时较短和环境污染小等优点, 非常值得推荐用于本科生实验教学, 更有利于对学生在掌握多方面基础理论知识和实验技能的同时, 拓展便捷高效合成有机物的创新思维和提高节能环保意识等综合素质的培养。

关键词: 反式肉桂酸; 苯甲醛; 乙酸乙酯; 叔丁醇钾; “一锅”合成

中图分类号: G64; O6

Preparation of *Trans*-Cinnamic Acid via “One-Pot” Protocol of Aldol Condensation-Hydrolysis Reaction: Recommending an Improved Organic Synthesis Experiment

Yukun Chang, Haoqin Huang, Baolei Wang *

State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: Cinnamic acid is an important intermediate in organic synthesis and a valuable raw material in the fine chemicals industry, with a wide range of applications across various fields. The preparation of cinnamic acid is a significant component in undergraduate organic chemistry experiments. Traditionally, it is achieved through the classic Perkin reaction, using benzaldehyde and acetic anhydride as starting materials and employing potassium acetate/potassium carbonate as catalysts. This article proposes a novel approach, namely the Aldol condensation-hydrolysis method, for the synthesis of *trans*-cinnamic acid. In this method, benzaldehyde, ethyl acetate, and potassium *tert*-butoxide are used as reactants, and the reaction proceeds through a “one-pot” process involving reflux, distillation, alkali hydrolysis, distillation again, and acidification, ultimately yielding pure *trans*-cinnamic acid. This method offers numerous advantages, including the use of inexpensive raw materials and reagents, low quantities required, simple equipment setup, low energy consumption, easy operation, high yield, short reaction time, and minimal environmental pollution. Therefore, it is highly recommended for undergraduate experimental teaching. Furthermore, this method not only helps students acquire a comprehensive understanding of fundamental theoretical knowledge and experimental skills but also encourages them to think innovatively in terms of convenient and efficient synthesis of organic compounds. Additionally, it fosters awareness of energy conservation and environmental protection, contributing to the development of well-rounded individuals.

收稿: 2023-09-25; 录用: 2023-11-29; 网络发表: 2023-12-18

*通讯作者, Email: nkwb1@nankai.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22077070)

Key Words: *Trans*-Cinnamic acid; Benzaldehyde; Ethyl acetate; Potassium *tert*-butoxide; “One-pot” synthesis

肉桂酸, 又名 β -苯基丙烯酸、3-苯基丙烯酸, 是一种重要的精细化工中间体, 其烯基双键有顺式和反式两种构型(顺式体熔点68 °C, 反式体熔点133 °C), 且多为较稳定的反式异构体^[1]。天然的肉桂酸通常从肉桂皮或安息香中分离得到, 在植物中是由苯丙氨酸脱氨降解产生^[2]。肉桂酸的应用范围十分广泛, 主要涉及香精香料、美容、医药、农药、食品添加剂、有机合成等领域, 而对于肉桂酸的制备一直是有机合成以及本科实验教学重点关注课题之一。

肉桂酸的制备方法有多种, 例如苯甲醛-乙酸酐法(Perkin法)^[3]、碘苯-丙烯酸法(Heck法)^[4]、苯甲醛-溴代乙酸酯磷叶立德法(Wittig法)^[5]、苯甲醛-丙二酸二乙酯/丙二酸法(Knoevenagel法)^[6,7]、肉桂醛氧化法^[8]、苯乙烯-四氯化碳法^[9]、苯甲醛-乙烯酮法等^[1,9], 其中部分为经典的人名反应。采用Perkin反应即苯甲醛与乙酸酐在碱的催化下反应来进行肉桂酸的合成不仅应用在工业上, 也是许多高校本科生有机化学实验的必选内容之一^[10]。对于在大学有机实验课程中的Perkin法制备肉桂酸实验, 虽涉及无水反应(干燥管)、加热回流、水蒸气蒸馏、过滤、重结晶、固体干燥等多项基础实验操作技术, 然而其过程繁杂、耗时长, 同时存在乙酸酐反应活性低易吸潮、反应温度高、产生强刺激性气味物质污染环境(数十名学生同时实验时尤其严重)、粗产品颜色偏黄需要活性炭脱色和收率较低等问题^[3]。郑媛等人2019年报道分别采用水相Heck反应、无溶剂Perkin反应、水相Wittig反应、水相Knoevenagel反应对肉桂酸的制备进行设计和尝试^[2], 虽然可为拓宽学生的知识面以及拓展学生合成设计思维提供重要帮助, 但也存在或试剂/催化剂较为昂贵毒性大、或操作繁杂耗时长、或催化剂需预先制备等情况, 这可能使其在本科生实验教学课程中难以大量推广。

在本文中我们提出一种新的方法——Aldol缩合-水解“一锅”法制备反式肉桂酸。Aldol缩合、Knoevenagel缩合以及Perkin反应都是有机化学中典型的涉及碳负离子的反应类型。例如上述Perkin法制备肉桂酸的本科生实验即在较高温下(150–200 °C)采用碳酸钾弱碱夺取乙酸酐 α -氢产生碳负离子中间体, 进而与苯甲醛发生亲核反应的方式。Knoevenagel反应是将醛或酮在弱碱(如二乙胺、哌啶等胺类、吡啶等)催化下, 与具有活泼 α -氢原子的化合物发生缩合得到 α,β -不饱和二羰基化合物或其相关化合物的反应^[11]。含活泼 α -氢原子的化合物一般需要有二个吸电子基团, 即具有双重 α -氢原子的化合物, 如丙二酸酯、丙二腈、 β -酮酸酯等, 或带有一个强吸电子基的化合物, 如硝基烷烃。按照此经典的策略, 用苯甲醛与含双重 α -氢的丙二酸在吡啶和哌啶的催化下发生Knoevenagel缩合进而脱羧即得肉桂酸^[6]。我们在这里提出一种创新思维方式, 采用将含活泼 α -氢原子的化合物更换为含一般活性 α -氢原子的乙酸乙酯、将弱碱催化剂换为强碱叔丁醇钾的策略, 与苯甲醛以“一锅”的方式先后经过在较低反应温度(< 70 °C)下的Aldol缩合、水解以及酸化, 顺利制备出反式肉桂酸, 如图1所示。本文提出的新方法具有原料/试剂廉价易得用量少、实验装置简单、“一锅”法操作便捷、产率高(可达73%)、提纯简便、产品色泽好、耗时较短、环境污染小等优点。此改进的反式肉桂酸制备方法非常值得推荐用于本科生实验教学。不可否认的是, 经典的Perkin法制备肉桂酸的教材实验在培养学生掌握基础知识、基本理论和基本实验技能等方面能够起到较好的作用; 本改进的实验除具备上述“三基”内容之外, 还可扩展学生知识面和思维, 将所学醛和酯之间涉及碳负离子的缩合反应连同水解反应的理论知识与实际应用结合起来, 以较为廉价易得的试剂和较温和的反应条件, 采用“一锅”简便的合成方式实现了反式肉桂酸的高效制备, 同时也减少了对环境的污染, 从而达到对学生综合素质培养的目的。

1 实验目的

- (1) 学习Aldol缩合-水解反应合成反式肉桂酸的原理和方法。
- (2) 练习“一锅”多步实验操作和纯化方法。
- (3) 继续巩固和掌握回流、蒸馏、抽滤等实验技术。

2 实验原理

以苯甲醛和乙酸乙酯为原料、四氢呋喃为溶剂、叔丁醇钾为碱进行反应，进而加碱水解再酸化即可制备得到反式肉桂酸，反应式如图1所示。

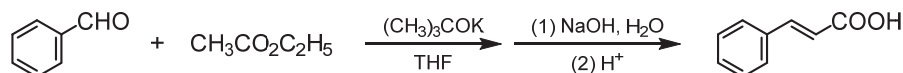


图1 Aldol缩合-水解法制备反式肉桂酸的反应式

反应机理如图2所示。首先在叔丁醇钾作用下夺去乙酸乙酯的 α -H形成 α -碳负离子，随即以极限共振式烯醇负离子进攻苯甲醛的羰基碳发生亲核加成生成3-羟基-3-苯基丙酸乙酯，进而在叔丁醇钾作用下脱水消除即形成 α,β -不饱和羧酸酯；然后加入氢氧化钠溶液将其水解生成 α,β -不饱和羧酸钠盐，再用较强的酸如柠檬酸酸化即生成反式肉桂酸。在这个过程中，因醛羰基较酯羰基反应活性高，亲核加成-缩合步骤中是乙酸乙酯烯醇负离子优先进攻苯甲醛的羰基得到 β -羟基酯，进而脱水缩合(即Aldol缩合)，而非发生乙酸乙酯自身的Claisen酯缩合。

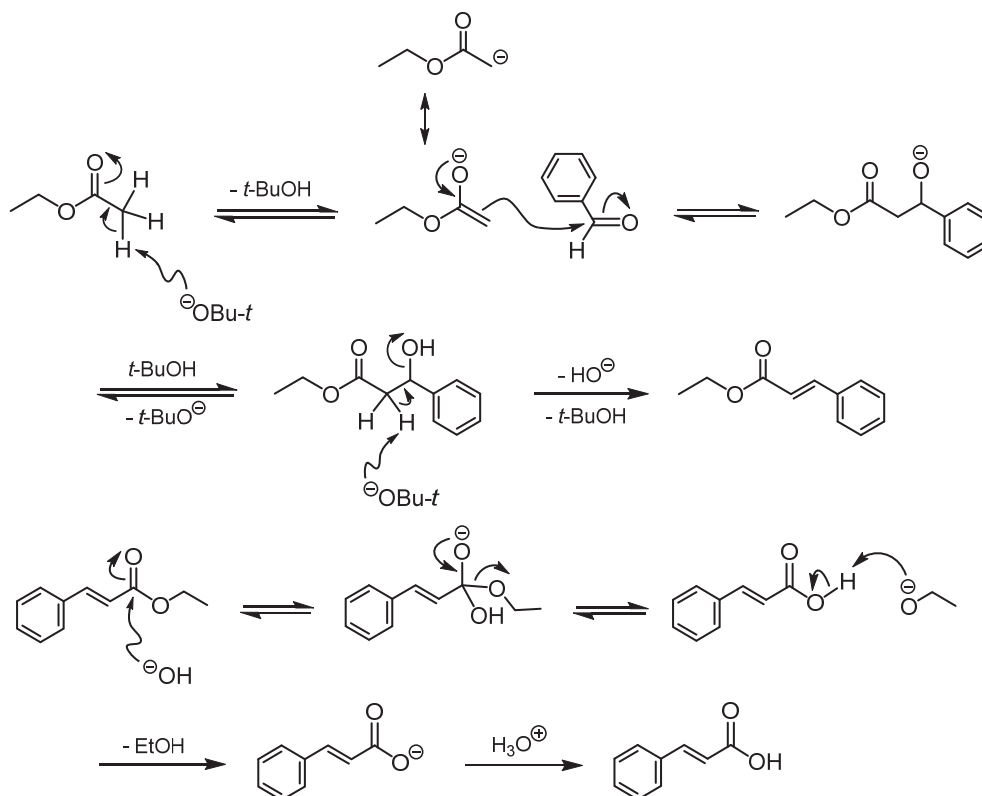


图2 反应机理

3 仪器与试剂

仪器：100 mL圆底烧瓶、冷凝管、蒸馏头、尾接管、烧杯、布氏漏斗、抽滤瓶、玻璃棒、量筒、滤纸、分液漏斗、表面皿、温度计、电子天平、加热磁力搅拌器(可配加热模块或加热套)、X-4型显微熔点仪(温度计未校正)、瑞士Bruker AV400核磁共振仪(400 MHz)。

试剂：苯甲醛、乙酸乙酯、叔丁醇钾、氢氧化钠、柠檬酸、四氢呋喃，所有试剂均为分析纯。氘代氯仿为溶剂，四甲基硅(TMS)为内标。

4 实验步骤

经优化后方法如下：在100 mL圆底烧瓶中加入1.06 g (10 mmol)苯甲醛，3.52 g (40 mmol)乙酸乙酯和15 mL四氢呋喃，放置磁子，室温搅拌下再向烧瓶中分批加入1.68 g (15 mmol)叔丁醇钾。将混合物磁力搅拌下加热回流2 h，冷却，向瓶中加入25 mL水淬灭反应。将回流装置改为常压蒸馏装置，蒸除溶剂四氢呋喃和过量的乙酸乙酯，待馏分蒸气温度超过77 °C时即可停止加热。体系降温至50 °C左右后，将0.4 g (10 mmol)氢氧化钠溶于15 mL水的溶液由蒸馏头上口通过一玻璃漏斗加入反应烧瓶中。磁力搅拌下继续进行常压蒸馏，一边使生成的肉桂酸酯发生水解，一边将少量未反应的苯甲醛与水一起蒸出，待馏出液变澄清没有油珠后再多蒸出约5 mL水(蒸出液共约20 mL)，停止加热，冷却至室温。将约2.5 g柠檬酸溶于3 mL水的溶液加入其中(使混合物pH值在3–4)，析出大量白色固体，减压抽滤，用少量冷水洗涤，干燥，称重，得1.082 g产品，产率73.03%。实验时间约需4–4.5 h。产品为白色固体，m.p. 130–131 °C。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.30 (br, 1H, COOH), 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH), 7.55–7.57 (m, 2H, Ph-H), 7.40–7.42 (m, 3H, Ph-H), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.15, 147.12, 134.08, 130.77, 128.99, 128.39, 117.28。

5 结果与讨论

我们对由苯甲醛、乙酸乙酯、叔丁醇钾等为主要原料进行反式肉桂酸的制备条件系统地作了优化。考虑到叔丁醇钾在反应物料体系中的溶解性和反应后处理的情况，我们使用一定量的四氢呋喃作溶剂进行缩合反应。基本的实验过程见实验步骤中的描述，以1.06 g (10 mmol)苯甲醛和15 mL四氢呋喃溶剂用量为准，通过变换反应物料比、反应温度、碱的用量以及反应时间进行尝试和优化。

5.1 乙酸乙酯的用量及反应温度对结果的影响

先在室温下进行尝试，如表1中所示，在苯甲醛和叔丁醇钾等物质的量的前提下(均为10 mmol)，乙酸乙酯的用量分别采用1、2、3、4、5和6倍物质的量，反应1 h后进行后处理，产率表现为先升高后下降的趋势，在用量为4倍物质的量(40 mmol)时肉桂酸产率为45.78%达到最高，可见反应物浓度对生成肉桂酸反应的产率有较大影响，在溶剂四氢呋喃定量的情况下，乙酸乙酯用量较少(如等物质的量)时反应进行程度较小，产率仅有34.50%；但过多的乙酸乙酯(如6倍物质的量)可能因降低叔丁醇钾在反应体系中的溶解度难以与反应物很好地接触，同时生成的碳负离子钾盐(难溶物)也混杂在一起增加了反应体系粘稠度使产率下降(32.61%)。进一步选用效果较好的4倍物质的量乙酸乙酯进行优化，将反应温度条件由室温变为回流(< 70 °C)，发现同样反应1 h后续处理所得肉桂酸产率由45.78%提高到50.69% (表1)，表明加热回流对反应是有利的。因此，接下来的条件优化选用4倍物质的量的乙酸乙酯以及回流条件进行展开。

表1 常温/回流温度下乙酸乙酯用量对肉桂酸产率的影响*

编号	乙酸乙酯用量/mmol	反应温度	产量/g	产率/%
1	10	室温	0.511	34.50
2	20	室温	0.622	42.00
3	30	室温	0.651	43.96
4	40	室温	0.678	45.78
5	50	室温	0.671	45.29
6	60	室温	0.483	32.61
7	40	回流	0.751	50.69

*以10 mmol苯甲醛、10 mmol叔丁醇钾、15 mL四氢呋喃、1 h反应时间为基准进行试验

5.2 叔丁醇钾的用量对结果的影响

如表2所示, 进一步调整叔丁醇钾的用量, 分别加入1.1、1.2、1.5和1.8倍物质的量进行反应, 相较于等物质的量时50.69%的产率, 叔丁醇钾用量为1.5倍物质的量时效果最佳, 产率达到63.51%。

表2 回流温度下叔丁醇钾用量对肉桂酸产率的影响*

叔丁醇钾用量/mmol	产量/g	产率/%
10	0.751	50.69
11	0.808	54.54
12	0.785	52.98
15	0.941	63.51
18	0.880	59.40

*以10 mmol苯甲醛、40 mmol乙酸乙酯、15 mL四氢呋喃、1 h反应时间、回流温度为基准进行试验

5.3 反应时间对结果的影响

如表3所示, 进一步改变反应时间, 继续分别以1.5、2、2.5和3 h进行反应, 相较于1 h时63.51%的产率, 反应时间为1.5 h时产率提高到70.60%, 而为2 h时效果最佳, 产率可达73.03%。

由上述实验优化结果来看, 制备肉桂酸的较佳反应条件为: 以四氢呋喃作溶剂, 苯甲醛、乙酸乙酯和叔丁醇钾反应物摩尔比为1:4:1.5, 体系回流2 h后, 依次进行蒸馏、加碱水解、蒸馏、酸化 (“一锅”分段进行)。

表3 回流温度下反应时间对肉桂酸产率的影响*

反应时间/h	产量/g	产率/%
1	0.941	63.51
1.5	1.046	70.60
2	1.082	73.03
2.5	1.025	69.18
3	1.034	69.79

*以10 mmol苯甲醛、40 mmol乙酸乙酯、15 mmol叔丁醇钾、15 mL四氢呋喃、回流温度为基准进行试验

5.4 水对反应结果的影响

此外, 考虑到本实验方法中所用的四氢呋喃和叔丁醇钾均具有一定的吸水性, 我们同时也考察了水对反应结果的影响。按照优化后条件, 在第一步的Aldol缩合步骤向体系中加入适量的水进行回流反应, 再进行后续相同的水解等 “一锅” 操作, 所得结果列于表4。

表4 水对肉桂酸产率的影响*

Aldol 缩合步骤加入水量/mL	产量/g	产率/%
0.1	0.987	66.62
0.2	0.770	51.97
0.5	0.342	23.08

*以10 mmol苯甲醛、40 mmol乙酸乙酯、15 mmol叔丁醇钾、15 mL四氢呋喃、回流2 h为基准进行试验

由表4结果可以看出, 在Aldol缩合反应步骤向体系中引入水会使制得的肉桂酸产率有所降低。当加入的水量较小, 例如为0.1 mL时, 所得肉桂酸仍可以66.62%中上产率顺利制得; 当外加水量较多, 例如0.5 mL时, 产率大幅降低, 仅有23%左右, 且产物颜色发黄, 可能因加热条件下存在水与碱、酯、碳负离子钾盐等较多副反应所致。因此, 进行第一步反应操作时需避免引入过多水分进入体系, 实验仪器应干燥。根据笔者多次实验尝试, 使用分析纯的叔丁醇钾和四氢呋喃等试剂和溶剂进行反应, 在通常的空气环境中即可以高产率(73%左右)顺利制备出肉桂酸产品, 表明空气中的少量水分对产率影响不大, 推测可能由于叔丁醇钾是过量的, 其物质的量是苯甲醛底物的1.5倍, 可在一定程度上抵消对少量水造成的影响。

综上所述, 按照优化后的反应条件, 以1.06 g苯甲醛进行反应可得到1 g以上肉桂酸产品, 对于本科生实验而言其原料用量小, 产量可观。经此法制备的肉桂酸产品无需活性炭脱色和重结晶处理即可得纯品, 颜色大多是白色, 产物的熔点为130–131 °C, 与反式肉桂酸熔点基本一致。由核磁共振谱可知, 双键上的两个氢共振信号出现在 δ 7.80和6.46处, 均裂分为双峰, 偶合常数 $J = 16.0$ Hz, 为典型的反式构型特征。此外, 经典的Perkin法在制备反应中使用乙酸酐原料, 在后期酸化步骤中使用浓盐酸酸化, 这些均为强刺激性、腐蚀性、管控严格的易制毒试剂, 且在使用过程中会有许多刺激性气味物质排放出来对环境造成污染, 当做实验学生人数较多时情况尤为严重; 本方法相应分别采用乙酸乙酯原料和柠檬酸酸化试剂, 相比之下具有价格低廉、使用方便、安全易得、更为环保等优点。

6 教学建议

(1) 以本文提出的方法, 即Aldol缩合-水解“一锅”法进行反式肉桂酸制备时, 可以先进行原料称量、加料和反应, 待回流平稳进行后教师再作实验讲解, 便于统筹安排时间。

(2) 叔丁醇钾属于强碱, 有腐蚀性, 易吸湿, 取用时注意做好防护, 及时盖好瓶盖。反应溶剂四氢呋喃也具有吸水性, 取用时注意尽量操作迅速。实验室空气较干燥时, 水对实验结果影响很小, 笔者在多次实验尝试中均未观察到叔丁醇钾在称量和加料过程中的吸潮现象, 且均能顺利制备出反式肉桂酸产品。参考如前所述水对实验结果的影响情况, 建议学生实验时注意因空气湿度过大对结果可能产生的影响, 必要时在回流装置上安装干燥管进行反应。

(3) 实验前学生应做好充分预习, 分析比较本方法与经典的Perkin法制备肉桂酸原理、实验操作与产品提纯的差异之处。在条件允许情况下可考虑安排全班学生按照实验台隔位的原则, 分别采用Aldol缩合-水解“一锅”法和Perkin法进行肉桂酸制备实验, 作两种方法的直接比较(相邻位置的学生可同时观察和体会两种方法), 以培养学生理论联系实际和知识综合运用能力。

7 结语

本文提出了一种新的方法用于制备反式肉桂酸, 即Aldol缩合-水解“一锅”法。该方法以苯甲醛、乙酸乙酯、叔丁醇钾、四氢呋喃、氢氧化钠和柠檬酸为试剂, 优化后的反应条件为: 以四氢呋喃作溶剂, 苯甲醛、乙酸乙酯和叔丁醇钾反应物摩尔比为1:4:1.5, 回流2 h。进而继续以“一锅”的方式依次进行蒸馏、加碱水解、蒸馏和酸化即得反式肉桂酸。用1.06 g苯甲醛原料通过此法可制得反式肉桂酸纯品1.082 g, 产率73.03%。该方法具有原料/试剂廉价易得用量少、实验装置简单、操作便捷、能耗小、产率高和耗时较短等优点, 同时按照该法进行实验也减少了刺激性试剂的使用和刺激性物质的排放, 更符合教学实验和绿色化学要求, 是一种有效可行的制备反式肉桂酸的新方法; 其不仅可为肉桂酸的合成工艺路线提供新的途径和思路, 而且也非常值得推荐用于本科生实验教学, 更有利于对学生在掌握多方面基础理论知识和实验技能的同时, 拓展便捷高效合成有机物的创新思维和提高节能环保意识等综合素质的培养。

参 考 文 献

- [1] 曹燕明, 夏加亮, 罗燕花, 冼银桃, 曾梓诚, 林三清, 徐春曼. 大学化学, **2013**, *28* (6), 29.
- [2] 郑媛, 兰泉, 查正根. 大学化学, **2019**, *34* (6), 53.
- [3] 王秋长, 赵鸿喜, 张守民, 李一峻. 基础化学实验. 第1版. 北京: 科学出版社, 2003: 160–161.
- [4] 查正根, 张振雷, 郑小琦, 汪志勇. 大学化学, **2012**, *27* (6), 51.
- [5] Kelly, M. J. B.; Fallot, L. B.; Gustafson, J. L.; Bergdahl, B. M. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93* (9), 1631.
- [6] 杨辉琼, 易翔, 苏娇莲. 化学世界, **2005**, *46* (1), 38.
- [7] Chavan, H. V.; Bandgar, B. P. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2013**, *1* (8), 929.
- [8] 徐兆瑜. 化工科技市场, **2005**, No. 9, 1.
- [9] 孙存中, 刘冰, 刘焕书. 现代化工, **2000**, *20* (5), 27.
- [10] 于丽颖, 李占英, 王冰. 天津化工, **2005**, *19* (6), 27.
- [11] Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis; Background and Detailed Mechanisms*; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, USA, 2005; pp. 242–243.