

可见光诱导大茴香醛的高效合成

李杰, 钱汇达, 潘德阳, 王雯婧, 朱大亮*, 房忠雪*

盐城师范学院化学与环境工程学院, 江苏 盐城 224007

摘要: 4-甲氧基苯甲醛, 俗名大茴香醛, 广泛应用于药物合成和香水调配等领域。但是传统合成大茴香醛的工艺缺点, 导致其合成途径很难适合本科实验教学。本实验在温和且无金属的条件下, 通过可见光诱导4-甲氧基苯甲醇来制备大茴香醛, 这不仅提供了醇氧化、醛制备的新方法, 而且也向学生拓展了光化学和自由基化学等重要知识, 为培养具有科研思维和创新能力的工科人才提供支撑。

关键词: 可见光诱导; 醇氧化; 无金属; 大茴香醛

中图分类号: G64; O6

Efficient Synthesis of Anisaldehyde Induced by Visible Light

Jie Li, Huida Qian, Deyang Pan, Wenjing Wang, Daliang Zhu*, Zhongxue Fang*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Yancheng Teachers University, Yancheng 224007, Jiangsu Province, China.

Abstract: Anisaldehyde, also known as *p*-anisaldehyde, is widely used in the synthesis of pharmaceuticals and perfume formulation. However, the drawbacks of traditional methods for synthesizing anisaldehyde make it challenging to adapt them for undergraduate laboratory teaching. This experiment presents a novel approach to preparing anisaldehyde by mild and metal-free conditions, utilizing visible light-induced oxidation of *p*-anisyl alcohol. This not only offers a new method for alcohol oxidation and aldehyde preparation but also expands students' knowledge in the fields of photochemistry and radical chemistry, which provides a support for cultivating new engineering talents with scientific research thinking and innovation capacity.

Key Words: Visible-light-induced; Oxidation of alcohol; Metal-free; Anisaldehyde

1 引言

4-甲氧基苯甲醛又称大茴香醛, 为无色或淡黄色液体, 有茴芹和山楂香气, 广泛应用于药物合成、香水调配和香精制作等领域^[1]。因此, 其市场需求量逐年增加。在本科有机化学教材中, 由醇制备醛类化合物所使用的是含有铬酐和吡啶的沙瑞特试剂^[2], 经过调研发现, 在本科实验教学中, 因铬酐和吡啶的毒性较大缺少该类实验, 使理论教学与基础实验脱节^[3,4]。目前, 根据合成大茴香醛原料的不同, 主要分为烯烃的重铬酸钾氧化反应^[5], 污染较大; 苯甲醚的亲电取代反应^[6], 区域选择性差、分离提纯要求高; 对羟基苯甲醛甲基化反应^[7], 使用的硫酸二甲酯属于有机剧毒品。近年来, 利用过渡金属^[8]、生物酶^[9]、固相催化剂^[10]和电催化^[11]均可实现大茴香醛的合成。但是过渡金属反应后会有痕量金属残留, 生物酶和固相催化剂制备步骤繁琐, 电催化产生的氢气存在较大的安全隐患。

收稿: 2023-10-19; 录用: 2023-12-11; 网络发表: 2024-01-04

*通讯作者, Emails: zhudl@yctu.edu.cn (朱大亮); fangzhongxue120@163.com (房忠雪)

基金资助: 江苏省教育厅面上项目(22KJB150048)

上述方法均不适合本科实验教学。那么如何在温和条件下实现大茴香醛的高效合成，促进理论教学与本科基础实验的结合？

近年来，由于光催化有机反应具有绿色清洁、温和安全、经济实用等优势，涉及有机反应与物理化学知识交叉，成为热门的科学研究领域，而备受科研工作者的广泛关注^[12,13]。在本科综合化学实验中，利用太阳光成功实现了二苯甲酮与异丙醇反应得到苯片呐醇，反应时间长达7天^[14]。那么我们猜想是否可以通过光催化反应途径，实现大茴香醛的高效合成？

基于上述实验思路，我们设计以廉价易得的4-甲氧基苯甲醇为原料，利用光催化实现大茴香醛的高效合成，架起理论知识与基础实验的桥梁。本实验包含萃取、薄层色谱法、减压蒸馏、光催化有机物转化等一系列教学内容，并且具有易操作、重复性好、安全可靠、产率高等优点，可应用于大学基础化学实验教学。为进一步加深基础教学与医药合成的融合，我们开展课外拓展实验，通过两步法成功制备了龙血素A，该化合物可作为活血化瘀、治疗失眠心悸的药物。

将本新创实验引入到本科实验教学，实验成本低、可操作性强、安全性高，符合绿色化学发展理念，这不仅提供了醇氧化、醛制备的新方法，而且也向学生拓展了光化学和自由基化学等重要知识，同时可以强化学生的化学基本素养、锻炼其科研能力和培养创新精神。

2 实验部分

2.1 实验原理

在可见光的照射下，基态的曙红Y (Eosin Y) 转化为激发态的Eosin Y (Eosin Y^{*})，随后，Eosin Y^{*}与4-甲氧基苯甲醇通过氢原子转移的方式，生成Eosin Y-H和苄基自由基(I)，最后中间体I失去一个电子和一个质子得到大茴香醛。与此同时，氧气将Eosin Y-H氧化得到过氧羟自由基(HOO·)和基态的Eosin Y (图1)。

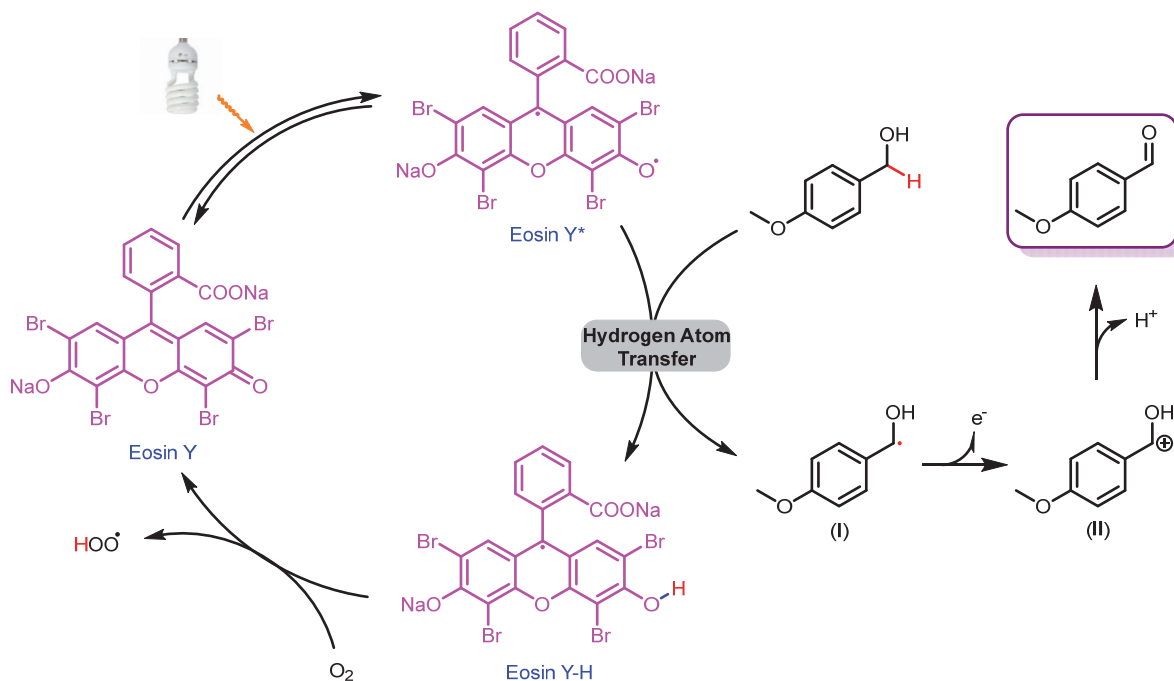


图1 反应机理图

2.2 试剂及材料

本实验所使用的实验试剂或材料如表1所示。

表1 实验试剂或材料

试剂	纯度及规格	厂家
4-甲氧基苯甲醇	AR, 98%	上海泰坦科技股份有限公司
曙红Y	AR, 85%	上海毕得医药科技股份有限公司
荧光素	AR, 85%	国药集团化学试剂有限公司
孟加拉玫瑰红	AR, 85%	上海毕得医药科技股份有限公司
二甲基亚砜	AR, 99.5%	安徽泽升科技有限公司
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	AR, 99.5%	安徽泽升科技有限公司
<i>N</i> -甲基吡咯烷酮	AR, 99.5%	安徽泽升科技有限公司
乙腈	AR, 99.5%	安徽泽升科技有限公司
甲醇	AR, 99.5%	安徽泽升科技有限公司
乙酸乙酯	AR, 99.5%	无锡市展望化工试剂有限公司
石油醚	AR, 60–90 °C	上海展云化工有限公司
氯化钠	AR, 99.5%	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
二氯甲烷	AR, 99.5%	天津市大茂化学试剂厂
活性炭	AR (粉末)	福晨(天津)化学试剂有限公司
无水硫酸镁	AR, 99%	上海展云化工有限公司
氧化亚铜	AR, 99%	安徽泽升科技有限公司
氢氧化钾	AR, 95%	安徽泽升科技有限公司
2,4-二甲氧基苯甲醇	AR, 98%	上海泰坦科技股份有限公司
1-(4-羟基苯基)乙醇	AR, 97%	上海泰坦科技股份有限公司
2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物	AR, 98.5%	安徽泽升科技有限公司
2,6-二叔丁基对甲苯酚	AR, 99%	安徽泽升科技有限公司
1,1-二苯乙烯	AR, 97%	安徽泽升科技有限公司
氧气	–	广源气体有限公司
氮气	–	广源气体有限公司

2.3 仪器

本实验所使用的实验仪器如表2所示。

表2 实验仪器

仪器名称	型号	厂家
磁力搅拌器	85-2A	梅颖浦(驰久)仪器仪表制(上海)有限公司
节能灯	45 W	荷兰皇家飞利浦公司
旋转蒸发仪	RE-200A	郑州科泰实验设备(河南)有限公司
核磁共振波谱仪	AVANCEII400MHz	德国Bruker公司
紫外灯	2F-7A	上海勤科分析仪器有限公司
高效液相色谱仪	UltiMate 3000	赛默飞世尔科技(美国)公司
真空干燥箱	DZF-6020	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
高分辨质谱仪	MicrOTOF-QII	德国Bruker公司

2.4 实验步骤

2.4.1 搭建光反应装置

本新创实验反应装置见图2，主要组成部分为纸箱、磁力搅拌器、45 W节能灯、烧瓶夹、橡胶球胆、乳胶管、抽气头、50 mL圆底烧瓶、玻璃管和磁力搅拌子。



图2 光反应装置图

2.4.2 大茴香醛的合成

反应方程式见图3。

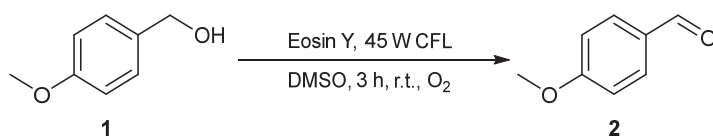


图3 大茴香醛的合成

向50 mL圆底烧瓶中依次加入磁力搅拌子，4-甲氧基苯甲醇(3.0 mmol, 0.372 mL)，二甲基亚砜(DMSO, 20.0 mL)，曙红Y(Eosin Y, 0.1038 g)，通入氧气，搅拌，打开光源，搅拌3 h。采用薄层色谱法监测反应，展开剂的体积比为 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ ，比移值约为0.5 (薄层色谱法监测见补充材料图S1，所得产物的高效液相色谱图见补充材料中图S2)。

2.4.3 大茴香醛的分离提纯

反应结束后，向圆底烧瓶内加10.0 mL去离子水淬灭反应，将反应液转移至125 mL分液漏斗中，加入20.0 mL饱和食盐水，加入15.0 mL二氯甲烷萃取，收集有机相，重复三次。将有机相转移至分液漏斗，加入20.0 mL饱和食盐水洗涤，重复两次，用30.0 mL去离子水洗涤，有机相为黄色液体，转移到100 mL圆底烧瓶，加入1.0000 g活性炭脱色，搅拌10 min。过滤，收集滤液，为无色液体。将滤液转移到100 mL圆底烧瓶，加入0.5000 g无水硫酸镁，搅拌15 min。过滤，收集滤液。减压蒸馏，称量，产品为无色液体，质量为0.3717 g，收率约为91%(图4)。大茴香醛核磁共振氢谱、碳谱见补充材料中图S3和图S4。

2.4.4 实验拓展

为了进一步证明上述合成大茴香醛方法的实用性和普适性，学生们进行拓展应用实验。通过两步法高效合成了龙血素A(反应方程式见图5、图6)，这是一种用于活血化瘀、治疗失眠心悸的药物^[15]。

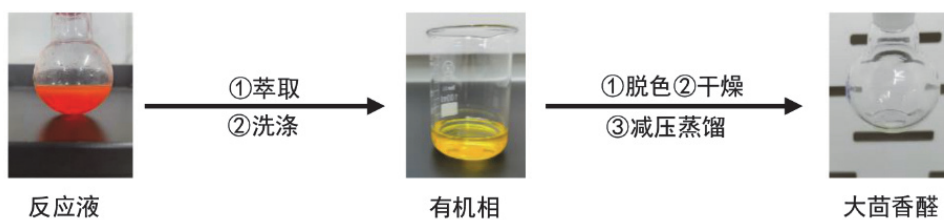


图4 大茴香醛分离提纯过程

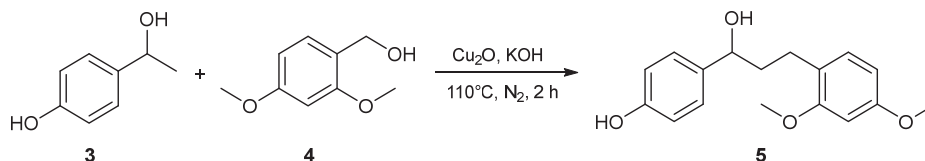


图5 1-(4-羟基苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇的合成

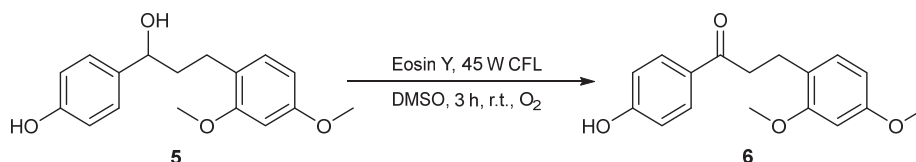


图6 龙血素A的合成

向100 mL的圆底烧瓶中依次加入1-(4-羟基苯基)乙醇(5.0 mmol, 0.6909 g), 2,4-二甲氧基苯甲醇(6.0 mmol, 1.0091 g), 氧化亚铜(10 mol%, 0.0715 g) (mol%为摩尔分数), 氢氧化钾(6.0 mmol, 0.3366 g), 在氮气保护下, 110 °C反应2 h。采用薄层色谱法监测反应, 展开剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$, 比移值约为0.3。反应结束后, 冷却, 向反应体系中加入15.0 mL水和15.0 mL二氯甲烷进行萃取, 收集有机相, 重复两次, 加入适量无水硫酸镁搅拌, 干燥10 min, 过滤, 减压蒸馏。通过柱层析得到1-(4-羟基苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇, 称量, 产品为白色固体, 质量为1.2399 g, 收率约为86%, 熔点为96–97 °C, 1-(4-羟基苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇核磁共振氢谱、碳谱见补充材料中图S5和图S6, 该反应的条件优化表见补充材料中表S1。

向50 mL圆底烧瓶依次加入1-(4-羟基苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇(4.0 mmol, 1.1534 g), DMSO (25.0 mL)和Eosin Y (5 mol%, 0.1384 g)以及磁力搅拌子, 通入氧气。将圆底烧瓶固定在45 W节能灯旁, 反应3 h, 采用薄层色谱法监测反应, 展开剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$, 比移值约为0.5。向圆底烧瓶中加入10.0 mL水淬灭反应, 将反应液转移至125 mL分液漏斗中, 加入20.0 mL饱和食盐水。加入15.0 mL二氯甲烷萃取, 收集有机相, 重复三次。将有机相转移至分液漏斗, 加入20.0 mL饱和食盐水洗涤, 重复两次, 用30.0 mL去离子水洗涤, 有机相为黄色液体。将有机相转移到100 mL圆底烧瓶中, 加入1.0000 g活性炭, 搅拌10 min。过滤, 收集滤液, 为无色液体, 将滤液转移到100 mL圆底烧瓶, 加入0.5000 g无水硫酸镁, 搅拌15 min, 过滤, 收集滤液。减压蒸馏, 产品为白色固体, 熔点为134–135 °C, 称量, 质量为1.0651 g, 收率约为93%。龙血素A核磁共振氢谱、碳谱见补充材料中图S7和图S8。

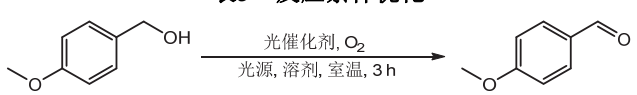
3 结果与讨论

3.1 反应条件优化

为了提高大茴香醛反应收率, 我们对该反应进行条件优化(表3)。首先, 通过调节光源, 使用45 W节能灯、蓝灯、绿灯和红灯作为光源, 发现该反应在45 W节能灯的照射下以91%的分离收率得到大

茴香醛，当使用绿灯和红灯时没有检测到大茴香醛的生成。可能是因为绿灯和红灯的波长较长，能量低，不能激发曙红Y。随后，对光催化剂曙红Y的使用量进行优化。当光催化剂的用量分别为1 mol%和10 mol%时，发现大茴香醛产率下降。原因是当曙红Y用量少时，催化活性不够，催化剂用量过大，光催化剂无法有效吸收光能产生活性电子及空穴，因此催化效率降低。如果将Eosin Y更换为孟加拉玫瑰红(Rose Bengal)，大茴香醛的产率只有36%。若使用荧光素作为光催化剂，以41%产率得到大茴香醛。与此同时，对反应溶剂进行优化。当选择*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈(MeCN)和甲醇(MeOH)作为溶剂时，以43%–78%的收率得到大茴香醛。控制实验表明，如果该反应在避光或无光催化剂的条件下，均不能得到大茴香醛。如果在空气氛围下反应，将以中等收率得到大茴香醛。此外，在实验过程中，发现光照会使体系升温，为进一步排除热反应的可能性，将反应避光且在50 °C加热条件下反应，没有观察到产物的生成。最后，该反应的最佳条件如下：以Eosin Y (5 mol%)作为光催化剂，DMSO为溶剂，氧气作为氧化剂，在45 W节能灯的照射下反应3 h。

表3 反应条件优化



序号	光源	光催化剂(mol%)	溶剂(20 mL)	产率(%) ^[a]
1	45 W节能灯	Eosin Y (5)	DMSO	91
2	蓝灯	Eosin Y (5)	DMSO	56
3	绿灯	Eosin Y (5)	DMSO	0
4	红灯	Eosin Y (5)	DMSO	0
5	45 W节能灯	Eosin Y (1)	DMSO	71
6	45 W节能灯	Eosin Y (10)	DMSO	83
7	45 W节能灯	Rose Bengal (5)	DMSO	36
8	45 W节能灯	Fluorescein (5)	DMSO	41
9	45 W节能灯	Eosin Y (5)	DMF	78
10	45 W节能灯	Eosin Y (5)	NMP	67
11	45 W节能灯	Eosin Y (5)	MeCN	59
12	45 W节能灯	Eosin Y (5)	MeOH	43
13	—	Eosin Y (5)	DMSO	0
14	45 W节能灯	—	DMSO	0
15 ^[b]	45 W节能灯	Eosin Y (5)	DMSO	53
16 ^[c]	—	Eosin Y (5)	DMSO	0

^[a]分离收率；^[b]在空气中反应；^[c]避光50 °C反应

3.2 反应机理验证

为了进一步验证该反应的机理，对该反应进行控制实验。在标准反应条件下，向反应体系分别加入两倍量的2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、2,6-二叔丁基对甲苯酚(BHT)和1,1-二苯乙烷(DPE)作为自由基捕获剂。反应3 h后，均没有检测到大茴香醛。此外，通过高分辨质谱捕获到TEMPO和苯基自由基的结合产物(图7和补充材料图S9)。基于以上实验结果，初步判断该反应可能经历了自由基的反应历程。

3.3 实验的安全性和可行性

3.3.1 实验的安全性

本新创实验涉及4-甲氧基苯甲醇、2,4-二甲氧基苯甲醇、曙红Y、二甲基亚砷、乙酸乙酯、石油

醚、氯化钠、活性炭、无水硫酸镁、氢氧化钾等药品，均为本科生实验的常用化学试剂，因此本实验原料易得。其中，乙酸乙酯为无色液体且高度易燃，在使用时应远离热源，避免使用明火；二氯甲烷为无色透明液体，易挥发，有麻醉作用，主要损害中枢神经和呼吸系统，在实验过程中，应在通风橱使用。二甲基亚砜为无色无臭的透明液体，是一种吸湿性的可燃液体，能够灼伤皮肤并使皮肤有刺痛感，在使用时，要佩戴橡胶手套注意自身防护。在实验中，氧气钢瓶需避免明火、不能靠近热源、不能受日光暴晒。氢氧化钾为强碱，白色固体，易潮解，使用时不要触碰到皮肤上，若触碰皮肤，需要及时使用大量冷水进行冲洗。节能灯在使用时应应在暗箱中，在接通电源时需要确保放下挡板，防止光源直射眼睛。

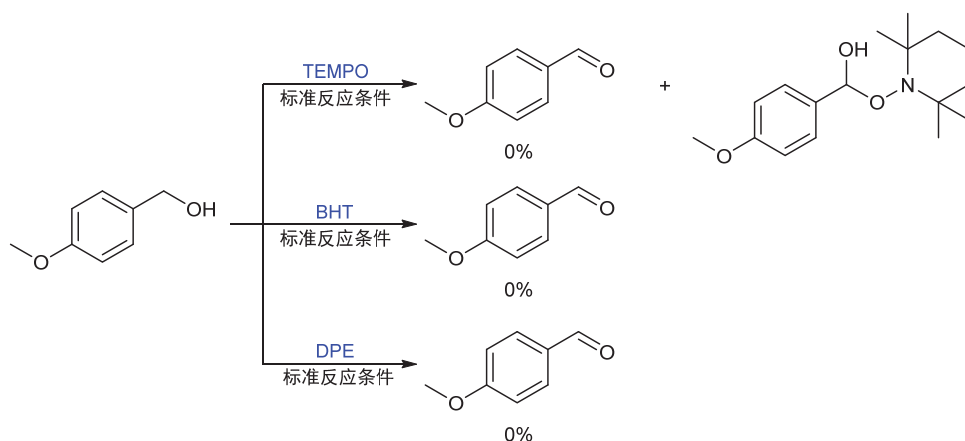


图7 反应机理验证实验

3.3.2 实验的可行性

为进一步验证可见光诱导大茴香醛合成的可行性，在课余时间组织20名学生进行开放实验(图8)。学生实验得到的产品收率略低于本次新创实验，教学效果良好，验证了本实验具有良好的重复性(实验具体数据见补充材料表S2)。此外，本新创实验需要教学时长约5 h，符合基础化学实验教学时长要求。

可见光诱导大茴香醛的合成总时长约5 h，可设计为基础有机化学实验。龙血素A的合成，总时长约10 h，适合作为学生的课外拓展与综合实验。以上实验可以根据教学要求，灵活安排。



图8 多组学生开放性实验

4 结语

本新创实验以4-甲氧基苯甲醇为原料，曙红Y作为光催化剂，氧气作为氧化剂，通过可见光诱导实现大茴香醛的高效合成，并且应用此方法成功合成了龙血素A。本实验融合了物理化学、仪器分析

和有机化学等多门学科, 包含薄层色谱、萃取、分液、过滤、干燥、减压蒸馏等一系列有机化学基础实验操作。此外, 通过将实验内容和医药合成紧密联系, 拓展专业视野, 激发科学探索兴趣。

5 创新性

- (1) 光催化大茴香醛的合成, 实验原理简单, 试剂常用, 适合本科教学。
- (2) 有助于巩固醇氧化和醛制备的基础理论知识。
- (3) 强化学生化学基本素养、锻炼科研能力和培养创新精神。

补充材料: 可通过链接<https://www.dxxh.pku.edu.cn>免费下载。

参 考 文 献

- [1] 王忠冬, 韩帅, 李为民. *山东化工*, **2023**, *52* (2), 76.
- [2] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. *基础有机化学(上册)*. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017: 294–295.
- [3] 孙尔康, 张剑荣, 曹健, 郭玲香. *有机化学实验*. 第3版. 南京: 南京大学出版社, 2018.
- [4] 傅春玲, 陈时忠. *有机化学实验*. 第1版. 杭州: 浙江大学出版社, 2000.
- [5] 何春茂. *林产化工通讯*, **2004**, *38* (1), 31.
- [6] 王常有. *天然气化工*, **1990**, No. 2, 39.
- [7] 徐克勋. *精细有机化工原料及中间体手册*. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 1998: 743–745.
- [8] Zhang, R.; Zhang, R.; Jian, R.; Zhang, L.; Zhang, M.; Xia, Y.; Luo, S. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 428.
- [9] Mondal, A.; Lai, R.; Fedoseyenko, D.; Giri, N.; Begley, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (8), 4421.
- [10] Koutani, M.; Hayashi, E.; Kamata, K.; Hara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (31), 14090.
- [11] Li, Z.; Yan, Y.; Xu, S.; Zhou, H.; Xu, M.; Ma, L.; Shao, M.; Kong, X.; Wang, X.; Wang, B.; *et al.* *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 147.
- [12] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B.; Liang, Y.; *et al.* *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1485.
- [13] Beil, S. B.; Chen, T.; Intermaggio, N. E.; MacMillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (23), 3481.
- [14] 黄薇. *综合化学实验*. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2018: 73–75.
- [15] Yadav, V. R.; Prasad, S.; Sung, S. B.; Aggarwal, B. B. *Int. Immunopharmacol.* **2011**, *11* (3), 295.