

经典肉桂酸合成实验的改进与拓展

高庆英, 罗涛, 苏建源, 俞超凡, 李家柱, 焉炳飞, 李文佐, 张震*, 刘义*

烟台大学化学化工学院, 山东 烟台 264006

摘要: 肉桂酸合成实验是高等学校现行《有机化学实验》教材中的一个重要单列基础实验。该实验在教学实施过程中暴露出残余苯甲醛气味难闻、原料对水敏感、购存困难、高温副产物多等问题。针对以上问题, 本论文对经典肉桂酸合成实验进行了改进: 采用苯甲醛/丙二酸/三乙烯二胺的均相反应体系制备肉桂酸, 采用亚硫酸氢钠洗涤、萃取的后处理方法去除残余苯甲醛, 使其更符合现代实验教学和绿色化学的要求。改进后的实验不仅可有效去除难闻的残余苯甲醛, 还具有原料稳定性好、价格低廉、后处理操作简单等优点。通过增加波谱学表征、柱色谱分离等环节, 该实验可以拓展为以精细化学品阿魏酸为合成目标的8学时综合性创新实验, 提高对学生化学综合素质的培养。

关键词: 肉桂酸; 合成实验; 亚硫酸氢钠; 实验创新

中图分类号: G64; O6

Refinement and Expansion of the Classic Cinnamic Acid Synthesis Experiment

Qingying Gao, Tao Luo, Jianyuan Su, Chaofan Yu, Jiazhu Li, Bingfei Yan, Wenzuo Li, Zhen Zhang*, Yi Liu*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264006, Shandong Province, China.

Abstract: The experiment for synthesizing cinnamic acid is a crucial foundational experiment in the current "Organic Chemistry Experiment" curriculum in higher education. However, during its implementation, several issues have emerged, including the unpleasant odor of residual benzaldehyde, sensitivity of raw materials to water, procurement challenges, and the generation of numerous high-temperature by-products. In response to these challenges, this paper proposes improvements to the classic cinnamic acid synthesis experiment. A homogeneous reaction system comprising benzaldehyde/malononic acid/triethylenediamine was employed to synthesize cinnamic acid. Additionally, a post-treatment method involving washing with sodium bisulfite was introduced to eliminate residual benzaldehyde, thereby aligning the experiment with modern teaching practices and the principles of green chemistry. The enhanced experiment not only effectively mitigates the odor issue associated with residual benzaldehyde but also offers advantages such as improved raw material stability, lower costs, and simplified post-treatment procedures. Furthermore, by incorporating spectroscopic characterization and column chromatography, the experiment can be expanded into a comprehensive 8-hour laboratory session targeting the synthesis of the fine chemical ferulic acid, thus enhancing the development of students' overall chemical proficiency.

Key Words: Cinnamic acid; Synthesis experiment; Sodium bisulfite; Experimental innovation

收稿: 2023-11-21; 录用: 2024-02-04; 网络发表: 2024-04-08

*通讯作者, Emails: zhangz@ytu.edu.cn (张震); liuyi@ytu.edu.cn (刘义)

基金资助: 山东省高等教育本科教学改革研究项目(Z2021070); 烟台大学教学改革研究项目(jyxm2021014)

1 引言

实验教学创新是现今高等院校教学改革的重要组成部分^[1]。如何积极响应国家化学、化工行业的发展需求,更好地开展实验教学创新,一直是高等院校化学及相关专业发展,培养复合型高素质人才过程中面临的重要课题^[2]。有机化学实验课程是高等院校化学及相关专业培养学生掌握有机化学基本实验技能,衔接综合性专业方向实验、毕业论文等环节的重要基础实践必修课。其教学目的是通过有机化学实验专业知识和技能训练,培养学生观察有机化学实验现象、分析问题、解决问题等基本能力,科学地引导、培养学生具备运用有机化学知识和技能,解决专业领域复杂实际问题的能力。因此,与时俱进地开展有机化学实验教学创新工作,对化学、化工及相关专业高等人才的培养具有重要意义。

肉桂酸,又名3-苯基-2-丙烯酸,广泛存在于肉桂皮、安息香等香料植物中,在医药、食品添加剂、农药等领域也有广泛的应用。研究表明,肉桂酸具有终止自由基链式反应的抗氧化性质,也是治疗冠心病药物“心可安”和食品甜味剂阿斯巴甜的主要合成原料^[3]。肉桂酸衍生物也大都具有良好的抗癌、抗真菌、抗病毒活性^[4]。事实上,以肉桂酸为代表的精细化学品产业,已经成长为我国国民经济发展的重要支柱性产业。

基于普尔金反应(Perkin Reaction)机理的肉桂酸合成实验是现行高等学校《有机化学实验》教材中的一个重要单列基础实验。实验过程包括:苯甲醛、乙酸酐和无水碳酸钾或醋酸钾在140 °C以上条件下加热回流至反应结束,通过水蒸气蒸馏去除苯甲醛,残余物经活性炭脱色后,酸碱处理得到肉桂酸。实验可以考察和训练学生对缩合反应,回流、水蒸气蒸馏等知识点和实验操作的掌握情况。

然而,在实际教学实践过程中,经典肉桂酸合成实验也暴露出了一些问题,如:1) 购存难:乙酸酐为易制毒管制药品,教学实验购买、存放手续繁琐;2) 乙酸酐原料对水敏感,学生实验中常出现班级整体产率低问题;3) 温度高:反应温度> 140 °C,存在安全风险且易产生高聚副产物;4) 普尔金反应机理相对复杂,非化学专业学生掌握、理解困难。

另一个痛点问题是残余苯甲醛需要通过水蒸气蒸馏法去除。以班级为单位开展实验教学时,集中产生的难闻苯甲醛气味会严重污染实验教学环境,降低学生的学习兴趣。这一问题对实验教学通风条件老旧的高校的师生影响尤为巨大。事实上,水蒸气蒸馏过程中,蒸馏残余物易结块、苯甲醛在冷凝管中残余影响蒸馏终点判断等问题也时常发生。苯甲醛若未蒸馏去除完全,后续氢氧化钠处理步骤会生成较多苯甲酸副产物,影响合成肉桂酸的纯度。

针对经典肉桂酸合成实验的改进工作从未停止,如使用氟化钾代替醋酸钾^[5]、微波法^[6]、共熔溶剂催化法^[7]等改进方法,均被报道可以有效提高肉桂酸产率。针对实验过程中难闻苯甲醛残余的去除问题也有一些改进尝试,如通过氨水处理^[4]或直接酸碱后处理^[8]等方法去除。然而,刺激性挥发性药品的使用、合成肉桂酸纯度不高等问题依然存在,因此,开发环境友好、易于大规模实验教学推广的新方法仍十分迫切。

亚硫酸氢钠饱和溶液可以与醛类化合物通过加成反应生成水溶性良好的钠盐^[9],不仅是高等学校有机化学课程中醛、酮章节讲授的重要知识点,也是本科精细化学品化学课程中醛类香料分离、提纯的重要手段。这启发我们思考:是否可以将经典肉桂酸合成实验中的残余苯甲醛去除难题,使用精细化学品中醛类香料的提纯方法解决?通过简单的亚硫酸氢钠洗涤、分液的后处理操作替代水蒸气蒸馏法?让学生在实验训练过程中巩固缩合、醛加成反应等有机化学知识的同时,与实际精细化学品化学中醛类香料的提纯方法相呼应,综合培养学生的绿色化学理念,拓宽学生视野,理论联系实际地培养学生发现问题、分析问题,及解决问题的能力。

基于以上思考,本论文将针对经典肉桂酸合成暴露出的这些痛点问题进行改进,开发并推荐一个以苯甲醛/丙二酸为原料,三乙烯二胺为有机碱,*N,N*-二甲基甲酰胺作为溶剂的4学时新型肉桂酸合成实验。我国香兰素的产量占全球产量的70%,同肉桂酸一样,香兰素、阿魏酸也都是我国重要的市售精细化学品。将新实验中的原料苯甲醛更换为香兰素,引入薄层色谱监测、产物表征、柱色

谱分离等环节,该实验即可拓展成为一个以精细化学品阿魏酸为合成目标的8学时综合性实验。以上基础及创新性综合实验课程的开展和实施,不仅可以对学生的有机化学知识和实验操作技能进行训练和巩固,而且可以理论联系实际地培养学生的创新意识,增强民族自豪感和专业自信心。

2 实验部分

2.1 实验原理

改进后合成路线如图1所示,以苯甲醛和丙二酸为起始原料,在 N,N -二甲基甲酰胺溶剂中,三乙烯二胺作为有机碱的条件下,110 °C加热反应1 h,通过克脑文格爾(Knoevenagel)-脱羧反应制备得到肉桂酸。

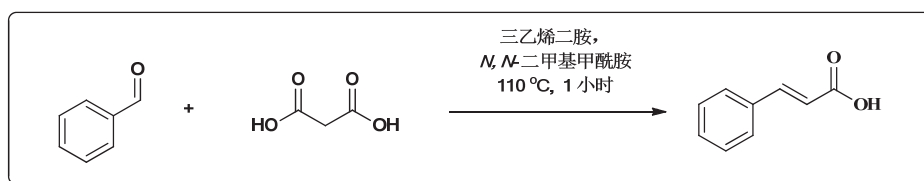


图1 改进后肉桂酸的合成路线

克脑文格爾-脱羧反应机理如图2所示,丙二酸在碱作用下形成烯醇式中间体,与苯甲醛缩合后得到 β -羟基中间体,质子迁移后,经脱羧、消除反应历程,脱除一分子 CO_2 和 H_2O 后,得到肉桂酸产物。

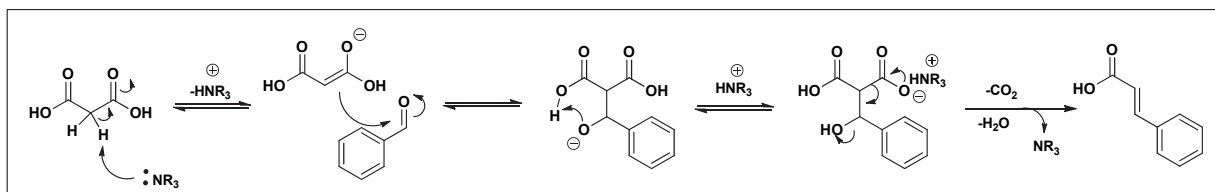


图2 以丙二酸/苯甲醛为底物制备肉桂酸的合成反应机理

苯甲醛与亚硫酸氢钠的加成反应机理如图3所示,亚硫酸氢钠中硫原子上的孤对电子对醛进行加成得到水溶性钠盐。

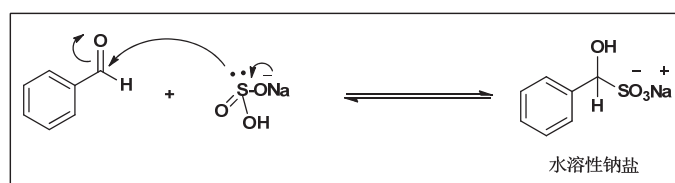


图3 亚硫酸氢钠去除苯甲醛的反应机理

2.2 试剂或材料

苯甲醛(98%,上海麦克林试剂)、丙二酸(99%,上海旭硕D-chem化学试剂)、三乙烯二胺(98%,上海毕得医药)、香兰素(98%,上海旭硕D-chem化学试剂),亚硫酸氢钠(98%,上海罗恩化学试剂), N,N -二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、无水硫酸钠、盐酸、无水乙醇均为分析纯。

2.3 仪器和表征方法

直型冷凝管、球型冷凝管、尾接管、温度计、蒸馏头、薄层层析板、展缸、圆底烧瓶、分液漏斗、小烧杯、锥形瓶、玻璃棒、磁力搅拌器、磁子、布氏漏斗、抽滤瓶、表面皿、层析柱、加热磁

力搅拌器、石棉网、循环水式真空泵、WRS-2A型显微熔点测定仪、Bruker 400-MR型核磁共振波谱仪、天津港东红外波谱仪。

2.4 实验步骤/方法

2.4.1 肉桂酸的合成

量取 N,N -二甲基甲酰胺(15 mL)加入到圆底烧瓶(25 mL)中,放入磁子后,依次向瓶中加入苯甲醛(1.59 g, 15 mmol)、丙二酸(3.12 g, 30 mmol)和三乙烯二胺(4.99 g, 30 mmol),剧烈搅拌并缓慢加热升温,固体溶解成淡黄色澄清溶液,加热至110 °C并继续反应1 h后,体系冷却至室温并转移至分液漏斗中。向分液漏斗中加入40 mL饱和亚硫酸氢钠溶液震荡30 s,补加20 mL水,加入乙酸乙酯萃取二次(30 mL \times 2)后,合并有机相,接着用5%的盐酸溶液洗涤有机相三次(30 mL \times 3),无水硫酸钠干燥5 min后,薄层色谱法检测苯甲醛去除情况。

常压蒸馏回收乙酸乙酯后得到粗肉桂酸后,进行重结晶:用10–15 mL去离子水加热煮沸,待粗肉桂酸固体完全溶解,向体系中加入2–3 mL无水乙醇,冷却结晶后,过滤转移至表面皿中,加热烘干得到肉桂酸晶体,产率67%。mp: 132–133 °C (lit. [8] 133 °C)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.66 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.56–7.58 (m, 2H), 7.36–7.39 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H)。

2.4.2 阿魏酸的合成

与肉桂酸合成步骤相同,量取 N,N -二甲基甲酰胺(12 mL)、香兰素(2.26 g, 15 mmol)、丙二酸(3.20 g, 30 mmol)和三乙烯二胺(3.33 g, 30 mmol),110 °C剧烈搅拌反应1 h。饱和亚硫酸氢钠溶液、盐酸溶液洗涤,简单蒸馏回收乙酸乙酯后得到粗阿魏酸。柱色谱分离($V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{甲醇}} = 10 : 1$)得到白色固体阿魏酸产物,产率45%。mp: 171–173 °C (lit. [10] 172–174 °C), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

3 结果与讨论

3.1 肉桂酸合成改进及价格优势

本论文将针对经典肉桂酸合成实验暴露出的问题进行了改进(表1)。改进后合成路线如图1所示,通过使用稳定、易购的丙二酸代替乙酸酐[11],将碳酸钾/乙酸酐体系更换为 N,N -二甲基甲酰胺做溶剂的均相反应体系,反应温度从 > 140 °C降低至110 °C,反应机理从普尔金反应(Perkin Reaction)更换为相对简明的克脑文格-脱羧反应。针对残余苯甲醛的去除问题,本论文使用亚硫酸氢钠洗涤法代替水蒸气蒸馏法。

表1 肉桂酸合成实验改进前后对比

针对问题	经典肉桂酸合成实验	改进思路
苯甲醛气味大	水蒸气蒸馏法	亚硫酸氢钠洗涤法
乙酸酐对水敏感,不易购置、储存	乙酸酐	丙二酸
非均相反应	碳酸钾/乙酸酐体系	N,N -二甲基甲酰胺作溶剂的均相体系
高温、高聚副产物	< 140 °C	110 °C
反应机理较复杂	Perkin缩合反应	Knoevenagel缩合-脱羧反应
苯甲醛气味大	水蒸气蒸馏法	亚硫酸氢钠洗涤法
乙酸酐对水敏感,不易购置、储存	乙酸酐	丙二酸

如表2所示,为进一步优化反应条件,我们选取15 mmol苯甲醛为起始原料,对溶剂用量、苯甲醛/丙二酸/三乙烯二胺比例、反应温度等条件进行了摸索。结果表明,使用30 mL N,N -二甲基甲酰胺的条件下,产率只有20%。我们分析原因是大量的 N,N -二甲基甲酰胺溶剂难以通过后续盐酸洗涤操

作完全去除。减少溶剂的使用量至15 mL后,产率有了显著提升。增加丙二酸和三乙烯二胺的加入摩尔比至1/2/2后,产率进一步提高到67%。升高温度至150–155 °C后,产率出现显著下降,分析原因是由于高温条件下丙二酸部分分解造成。基于以上条件探索,实验最优条件确定为:15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺作溶剂的条件下,15 mmol苯甲醛/30 mmol丙二酸/30 mmol三乙烯二胺的投料比,110 °C反应1 h,即可以较高产率制备得到肉桂酸。

表2 肉桂酸合成条件优化

苯甲醛/丙二酸/三乙烯二胺(摩尔比)	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺体积/mL	反应温度/°C	产率/% ^a
1/1/1	30	110	20
1/1/1	15	110	45
1/2/2	15	110	67
1/2/2	15	153	10

^a不同学生三次独立实验平均产率

实验成本也是基础实验能否得到广泛推广的重要制约因素。如表3所示,本实验需用的各种实验材料均廉价、易得,有利于大规模基础教学实验的开展。

表3 主要原料价格表

名称	规格,纯度	品牌	售价(元)	名称	规格,纯度	品牌	售价(元)
苯甲醛	500 mL, 98%	上海麦克林	25.5	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	500 mL, AR	北京北化	24
丙二酸	500 g, 99%	上海D-Chem	52	亚硫酸氢钠	500 g, AR	上海罗恩	29
三乙烯二胺	500 g, 98%	上海毕得医药	72				

3.2 亚硫酸氢钠洗涤法探索及后处理流程

研究证明,亚硫酸氢钠饱和溶液对醛的去除效果有明显的强溶剂依赖性^[9]。甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺等可与水互溶的溶剂效果,显著优于乙醚、乙酸乙酯等其他有机溶剂。我们在实验优化过程中也发现了这个现象,如果先向体系中加入乙酸乙酯,再进行亚硫酸氢钠萃取、洗涤操作,苯甲醛的去除效果不佳。相反,对*N,N*-二甲基甲酰胺作溶剂的反应液直接进行饱和亚硫酸氢钠洗涤,再乙酸乙酯萃取的后处理顺序,则可很容易、完全地去除残余苯甲醛。亚硫酸氢钠呈弱酸性,萃取过程中更利于肉桂酸,分配进入酯相。后处理流程如图4所示,亚硫酸氢钠洗涤、萃取去除残余苯甲醛,5%盐酸洗涤去除高沸点的*N,N*-二甲基甲酰胺,简单蒸馏回收乙酸乙酯符合绿色化学的要求和理念,最后通过重结晶得到目标肉桂酸。

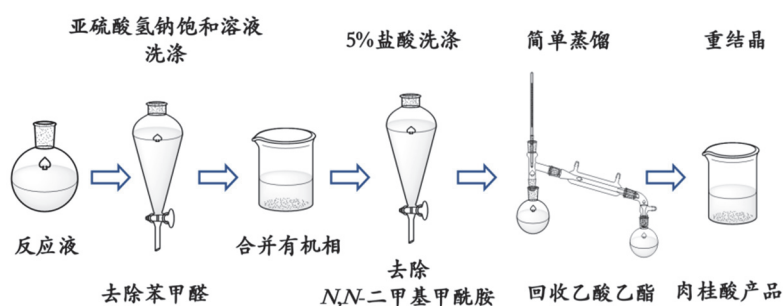


图4 肉桂酸合成后处理流程图

3.3 肉桂酸的结构表征

熔点测定结果与文献报道相同^[8], 合成肉桂酸的熔点为132–133 °C。我们接着对合成肉桂酸进行了核磁氢谱表征, 如图5所示, 在7.66和6.47处出现的两组二重峰, 耦合常数达到14.8 Hz, 可归属为典型的反式烯烃上两个氢质子的共振峰。苯环上其他5个氢的出峰位置分别在7.56–7.58和7.36–7.39处, 积分分别为2和3, 证明产物为苯环单一取代。核磁氢谱特征与文献报道化合物一致^[11], 证明产物结构的正确性。合成肉桂酸的红外图谱(图6)也验证了合成化合物结构的正确性: 3100–2800 cm^{-1} 处宽且强的吸收峰为羧酸(O–H)的伸缩振动峰; 1688 cm^{-1} 处尖且强的吸收峰为羧酸中的羰基(C=O)

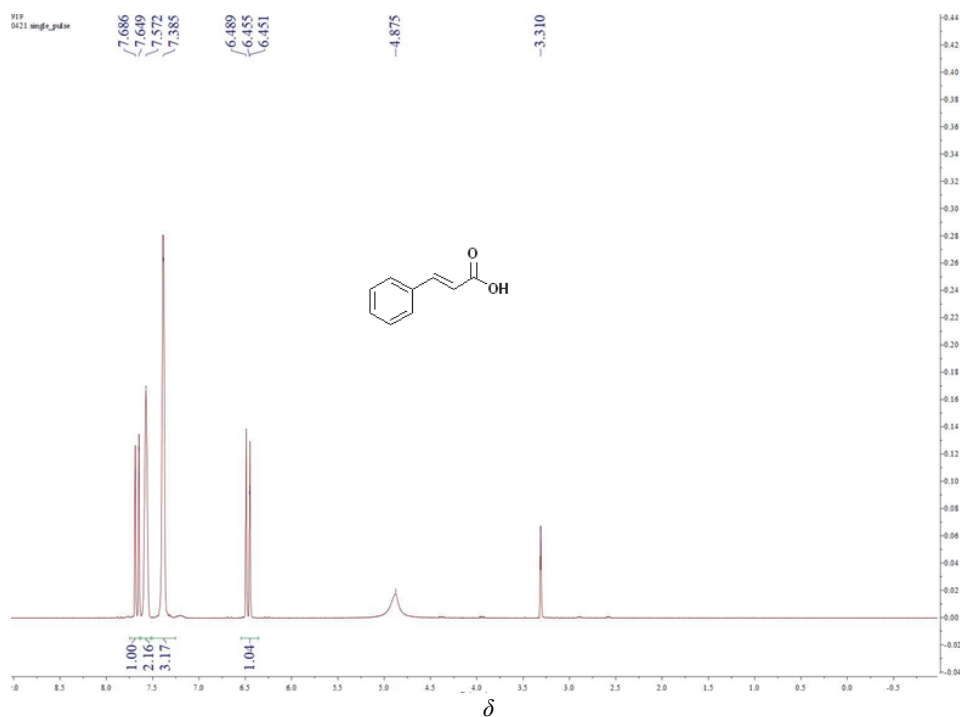


图5 肉桂酸的核磁共振氢谱

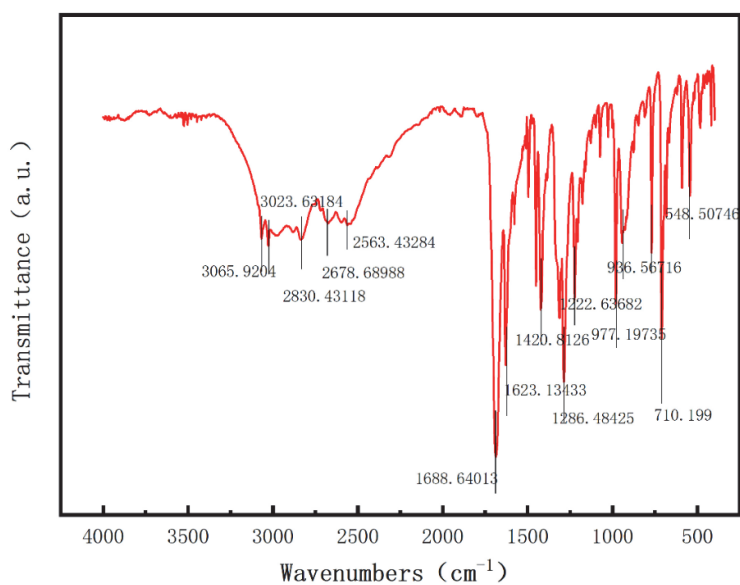


图6 肉桂酸的红外波谱

特征峰：1688 cm^{-1} 为反式双键($\nu_{\text{C}=\text{C}}$)的吸收峰；1900–1500 cm^{-1} 为苯环的泛频峰；710–648 cm^{-1} 为苯环的单取代的特征峰。实验教学实施过程中，任课教师可以根据教学条件的不同，选择对学生样品进行核磁氢谱和红外波谱测试，或简单熔点测试。预习报告前为学生提供已有肉桂酸核磁氢谱和红外波谱数据，可以提高学生对核磁、红外波谱的解析和掌握能力。

3.4 新反应在综合性实验中的拓展

开发综合性教学实验是未来化学实验创新的重要方向。本实验可以用香兰素代替苯甲醛，依照同样的合成步骤可以合成另一个重要精细化学品——阿魏酸，增加薄层色谱监测、波谱解析、柱色谱分离等环节，将其拓展为一个8学时的综合性教学实验(图7)。教学单位可以根据实际需要，选择以肉桂酸为合成目标的基础教学实验(4学时)或阿魏酸为合成目标的综合性教学实验(8学时)。

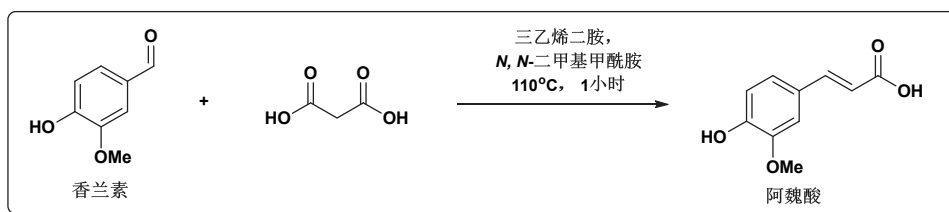


图7 精细化学品阿魏酸的合成路线

对合成得到的阿魏酸结构也进行了核磁共振(图8)和红外波谱(图9)确证：在3.88处出现的积分为3的单峰可归属为甲氧基，在6.31和7.60处出现的两组积分为1的二重峰，耦合常数均为15.6 Hz，可归属为反式烯烃两个氢质子的共振峰。化学位移6.81、7.05、7.16处的共振峰，可归属为苯环上三个氢。红外图谱也证明了合成化合物的正确性：3435 cm^{-1} 尖峰为酚羟基吸收峰；3050–2800 cm^{-1} 处宽且强的吸收峰为羧酸(O–H)的伸缩振动峰；1697 cm^{-1} 处尖的吸收峰为羧酸中的羰基(C=O)特征峰；1628 cm^{-1} 为双键($\nu_{\text{C}=\text{C}}$)的吸收峰；1800–1500 cm^{-1} 为苯环的泛频峰；1272 cm^{-1} 的尖峰为醚氧键的吸收峰；710–648 cm^{-1} 为单取代苯环的特征峰。

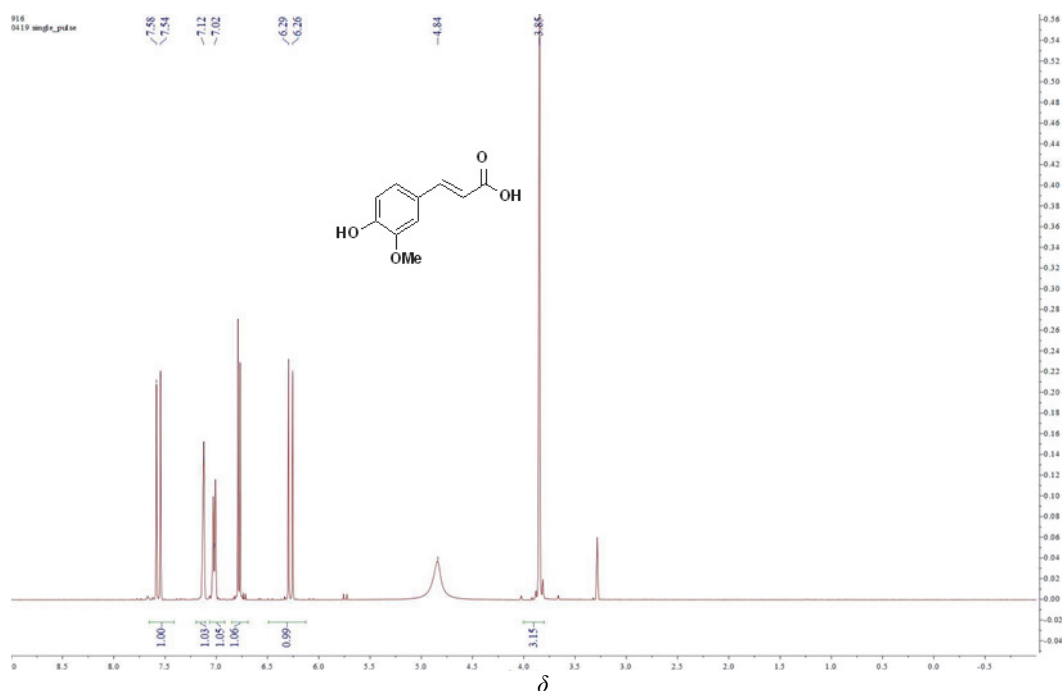


图8 精细化学品阿魏酸的核磁共振氢谱

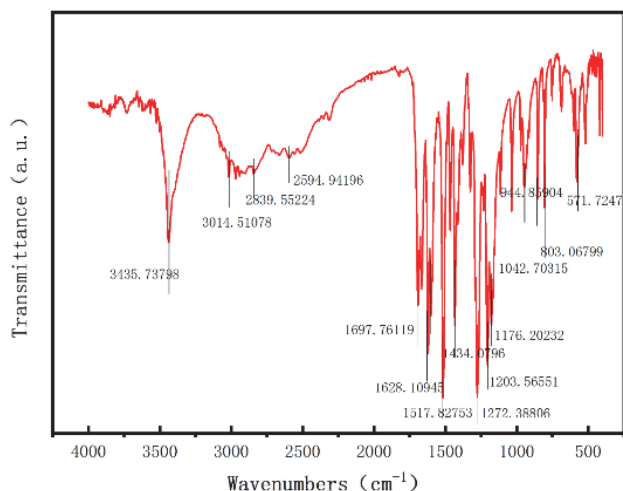


图9 精细化学品阿魏酸的红外波谱

该8学时综合实验已经由我校大三年级两个班共计87位学生，以3人一组的形式，在实际教学工作中得到了实施和验证。结果显示，96.5%以上的学生可以制备得到目标阿魏酸产物，证明该实验具有良好的可靠性和推广性。

4 结语

本文针对经典肉桂酸合成实验中暴露出的问题进行了改进探索，使用苯甲醛/丙二酸/三乙烯二胺体系代替碳酸钾(醋酸钾)/醋酸酐均相反应体系，避免了水敏感、购存困难的乙酸酐的使用，降低了反应温度。本实验中需用的所有原料均价格低廉，利于大规模教学实验推广。针对气味难闻苯甲醛残余的去除问题，采用了亚硫酸氢钠溶液洗涤、萃取的解决方案，理论(有机化学“醛加成反应”章节)与实践(精细化学品化学“醛类香料纯化”章节)应用相贯通，综合培养学生的绿色化学理念和科学精神。新实验可以根据实际教学需要拓展成为一个以精细化学品阿魏酸为合成目标的8学时综合性教学实验。

5 创新性/特点/特色声明

- (1) 亚硫酸氢钠洗涤、萃取法去除气味难闻的残余苯甲醛。
- (2) 原料廉价易得、稳定性好，反应温度降低，利于大规模教学推广。
- (3) 可拓展为以阿魏酸为合成目标的8学时综合性教学实验。

参 考 文 献

- [1] 董立军, 王薇, 吕东耀, 兰景凤. *大学化学*, **2021**, *36* (9), 2105056.
- [2] 段文增, 赵迎旭, 龚树文, 黄现强, 黄万镇, 杨冰川. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 21.
- [3] 曹燕明, 夏加亮, 罗燕花, 冼银桃, 曾子诚, 林三清, 徐春曼. *大学化学*, **2013**, *28* (6), 29.
- [4] Ruwizhi, N.; Aderibigbe, B. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5712.
- [5] 于丽颖, 李占英, 王冰. *天津化工*, **2005**, *19* (6), 21.
- [6] 梁克中. *林产化工通讯*, **2004**, *38* (2), 21.
- [7] 蒋成君, 程桂林. *实验室科学*, **2019**, *22* (5), 37.
- [8] 蔺志平, 郭兵兵. *光谱实验室*, **2012**, *29* (3), 1786.
- [9] Boucher, M. M.; Furigay, M. H.; Quach, P. K.; Brindle, C. S. *Org. Process Res. & Dev.* **2017**, *21* (9), 1394.
- [10] 笄远峰, 许燕萍. *中国医药工业杂志*, **1997**, *28* (4), 188.
- [11] Nagalakshmi, K.; Diwakar, B. S.; Govindh, B.; Reddy, P.; Venu, R.; Bhargavi, I.; Devi, T. P.; Murthy, Y.; Siddaiah, V. *Asian J. Chem.* **2017**, *29* (7), 1561.