

超声辅助合成结晶玫瑰 ——推荐一个综合研究型有机化学实验

赵睿盈, 罗舒衡, 李锦科, 张军杰, 朱敏, 李洋, 白艳红, 李银环, 王丽娟*
西安交通大学化学学院, 西安 710049

摘要: 本文以“结晶玫瑰合成路线的改进与拓展”为实验目标, 基于以问题为导向的探究型学习模式, 将有机合成方法学的基本研究过程与实验操作训练融合于问题设计之中, 引导学生理解表面活性剂的催化与超声辅助合成对于传统有机合成反应的影响, 强化训练学生掌握各种实验操作技能与结构表征方法, 提升学生的科学研究素养与综合实践能力。建议课程学时7–8。

关键词: 结晶玫瑰; 超声辅助合成; 研究型; 综合有机化学实验

中图分类号: G64; O6

Ultrasonic-Assisted Synthesis of Rosacetal: A Comprehensive Research-Oriented Organic Chemistry Experiment

Ruiying Zhao, Shuheng Luo, Jinke Li, Junjie Zhang, Min Zhu, Yang Li, Yanhong Bai, Yinhuan Li, Lijuan Wang*

School of Chemistry, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China.

Abstract: This study focuses on the refinement and expansion of the rosacetal synthesis experiment. By employing a problem-oriented inquiry learning model, we integrated the fundamental research process of organic synthesis methodology with experimental operation training into the issue design. The course aims to guide students in understanding the impact of surfactant catalysis and ultrasound-assisted synthesis on traditional organic synthesis reactions. Additionally, it seeks to comprehensively train students in various experimental operation skills and structural characterization methods, thereby enhancing their scientific research proficiency and comprehensive practical abilities. The recommended course duration is 7–8 hours.

Key Words: Rosacetal; Ultrasound-assisted synthesis; Research-oriented; Comprehensive organic chemistry experiment

为了满足国家对创新型人才培养的需要, 同时引导不同高等学校办出自己的特色, 教育部高等学校化学类专业教学指导委员会在《化学类专业教学质量国家标准》的基础上, 对实验教学内容进行细化和拓展, 制订了《化学类专业化学实验教学建议内容》^[1]。在该文件的指导下, 我校课程组对面向化学类专业本科生开设的有机化学实验课程进行了教学内容与教学方法的改革。在保留基础操作训练实验的基础上, 引入科技成果转化的实验项目, 并针对已开设的传统实验项目进行内容与方法的创新与设计, 提升课程的“两性一度”, 以达成创新型人才培养的课程教学目标。

收稿: 2024-12-16; 录用: 2025-04-14; 网络发表: 2025-07-03

*通讯作者, Email: w.z.r.2002@mail.xjtu.edu.cn

基金资助: 2024年教育部产学研合作协同育人项目(231001414070218), 2024年西安交通大学本科生教学改革研究项目(24BJ05Y)

结晶玫瑰的合成是我校已开设的有机化学实验，实验内容主要包括两步连续合成(即2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的合成、乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯的合成)与产物的初步鉴定(即熔点测定)^[2]。在前期教学中，任课教师发现部分学生存在两步合成收率与纯度均较低、且不能正确分析、处理实验意外情况等问题，而导致实验结果不理想，最后又因课时等问题，只能使得实验草草结束。

近年来，超声合成因空化作用和机械作用对化学反应的促进，而在有机合成中被广泛应用^[3]。超声合成方法不仅能够提高反应产率、缩短反应时间，而且可使反应条件更温和，甚至能实现一些在常规条件下难以进行的反应，具有迅速、方便、安全、有效等优势。将超声合成方法融于本科生实验教学中，不仅可促进原有耗时较长的反应，还可帮助学生直接体会超声合成方法的优势与创新的意义。

基于以上学情，课程组对原来的实验进行了内容与方法的创新与设计(具体如图1)。设计后的实验以“结晶玫瑰合成路线的改进研究”为目标，引入超声合成反应的思路，通过问题，引导学生查阅文献，设计合理实验方案，以对反应温度、溶剂、催化剂、时间以及合成方法等因素进行探索研究，提高学生理论联系实际的能力；此外，通过问题引导学生将薄层色谱监测、柱色谱分离纯化以及红外光谱、核磁共振表征等方法应用在产物的纯化与定性鉴定的实验环节中，不仅可训练学生熟练掌握实验操作与大型仪器的使用技能，还可在一定程度上提升学生的科学研究与创新素养。

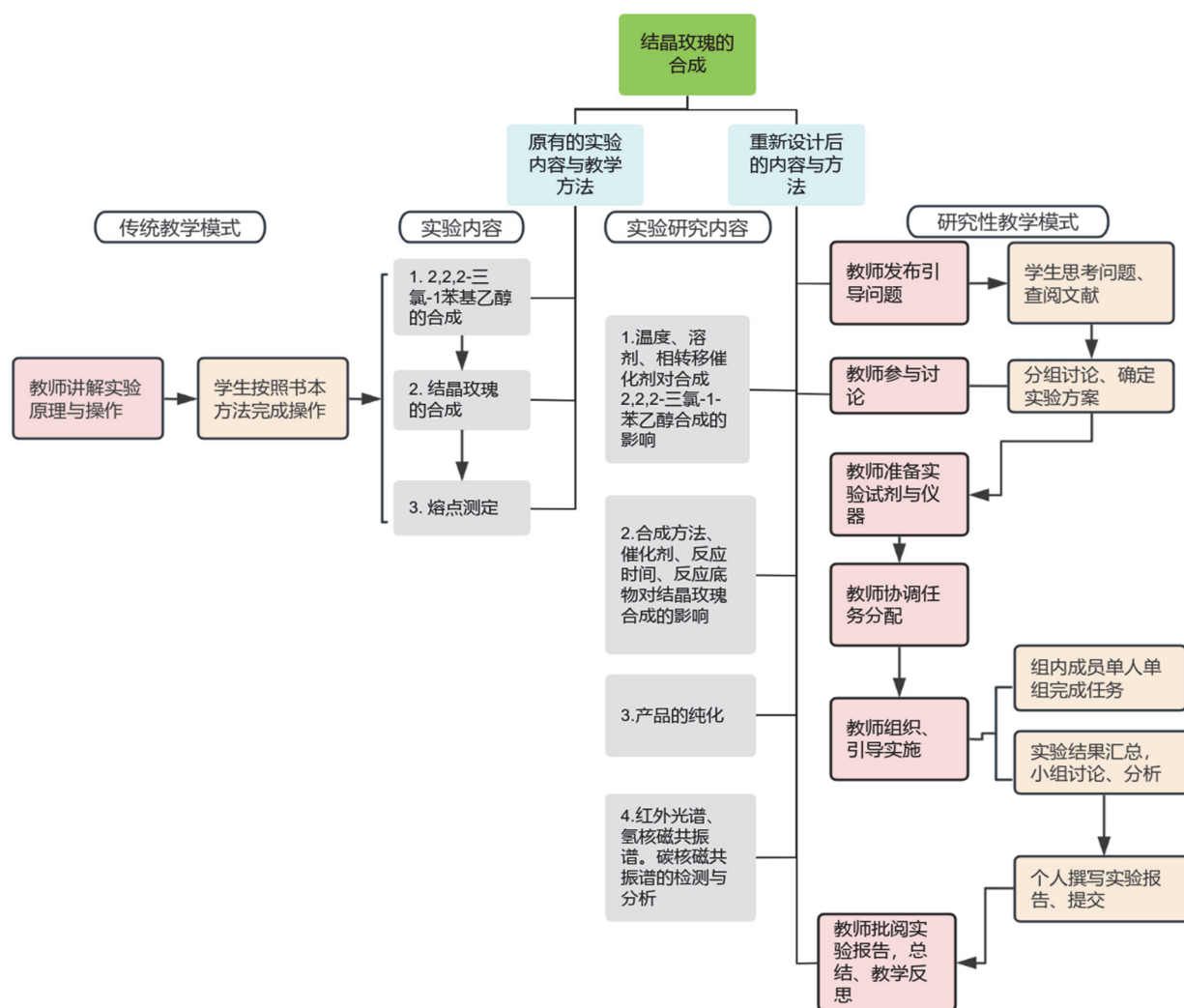


图1 实验内容与方法的教学设计

1 实验目的与教学目标

1.1 实验目的

- (1) 了解超声合成方法的原理与优势;
- (2) 加深对亲核加成反应、酰化反应(亲核取代反应)、相转移催化等机理的理解;
- (3) 熟练掌握薄层色谱监测、柱色谱分离纯化、旋转蒸发等实验操作;
- (4) 熟练掌握红外光谱(IR)、核磁共振(^1H NMR、 ^{13}C NMR)仪器的测定原理与使用方法;
- (5) 学习核磁谱图分析软件(MestReNova)的使用与解析方法;
- (6) 提升学生的综合实践能力,培养学生的科学研究素质与创新素养。

1.2 教学目标

本实验教学目标如图2所示。

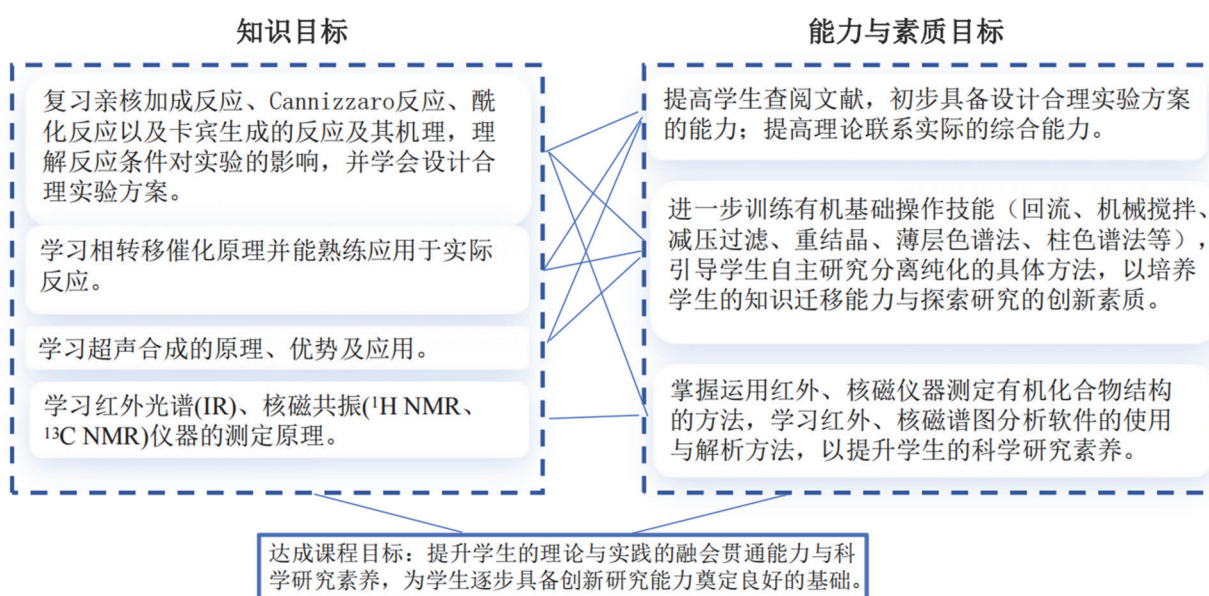


图2 “结晶玫瑰合成路线的改进与拓展”实验的教学目标

2 实验部分

2.1 实验原理

结晶玫瑰,化学名为乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯,一般通过两步合成来合成,即:2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的合成与目标产物乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯(即结晶玫瑰)的合成。第一步反应,在NaOH碱性环境下,三氯甲烷与苯甲醛发生亲核加成反应,生成产物2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇(图3)。

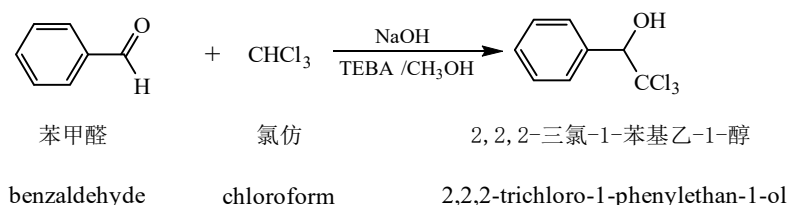


图3 第一步合成反应路径

反应原理是:三氯甲烷在氢氧负离子的进攻下脱去质子,形成三氯甲基碳负离子,其作为亲核试剂进攻苯甲醛分子中的羰基碳原子,在碳碳 σ 键形成的同时,羰基中的碳氧 π 键断裂,形成氧负离

子, 最终再接受体系中的质子, 生成产物。反应中, 苯甲醛与三氯甲烷在水相中的溶解度差, 而氢氧化钠在水相中。为促进反应的发生, 提高反应产率, 实验采用在反应体系中加入相转移催化剂(三乙基苄基氯化铵, TEBA)和助溶剂(甲醇)来促进两相之间的反应。反应机理具体如图4所示:

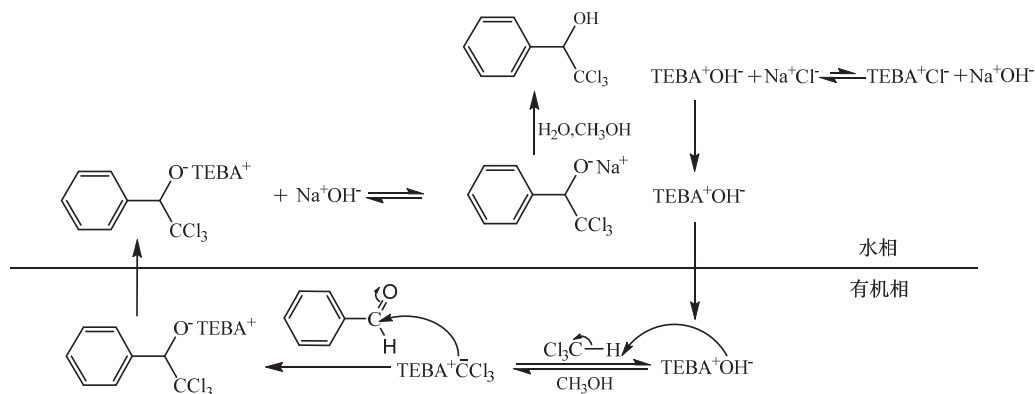


图4 相转移催化剂(TEBA)催化苯甲醛与氯仿发生亲核加成反应的机理

第二步反应, 在浓硫酸的催化下, 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇与醋酸酐发生酰化反应, 生成产物结晶玫瑰, 即乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯(反应式如图5所示)。

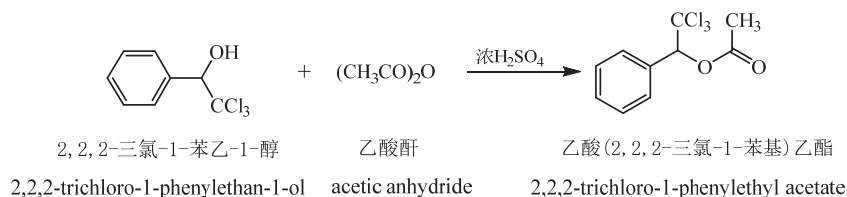


图5 第二步合成反应路径

此步反应原理是: 在浓硫酸催化下, 醋酸酐中的氧原子接受质子, 增强了羰基碳原子的正电性, 有利于醇羟基的亲核进攻, 之后, 发生质子转移, 再继而脱去一分子乙酸, 最终形成目标产物。反应物2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇结构中因三个氯原子的吸电子诱导效应的影响而使其亲核性较弱, 所以酰化反应需在浓硫酸催化下完成。反应机理具体如图6所示:

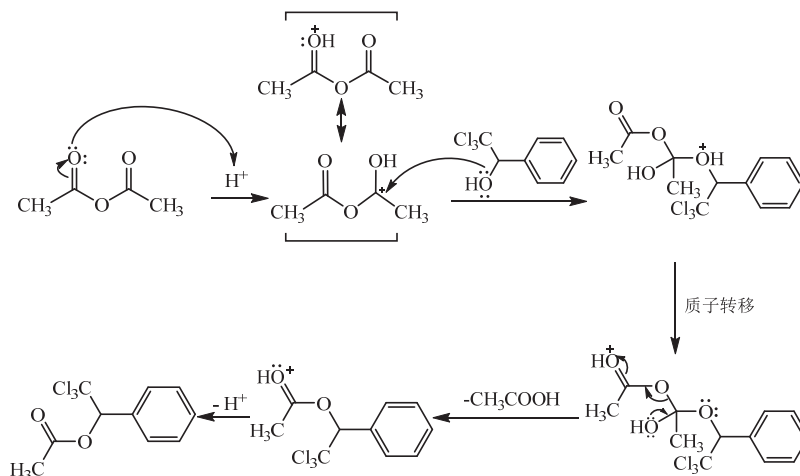


图6 第二步酰化反应的机理

2.2 引导问题

(1) 在强碱性条件下, 苯甲醛与氯仿可能发生什么副反应? 反应温度对主反应与副反应有什么影响? 提示: 复习苯甲醛的Cannizzaro反应以及氯仿生成卡宾的反应。

(2) 在合成2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇时, 经常会遇到: 随着反应的进行, 反应体系逐渐出现大量较黏稠的浆状物, 不仅影响机械搅拌的效率, 使反应难以完全, 也使后处理难度加大。请问反应中较黏稠的浆状物是什么? 怎么改变这一现象?

(3) 在合成2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇时, 为什么要用三乙基苄基氯化铵(TEBA)作相转移催化剂? 此反应能不能采用其他相转移催化剂?

(4) 合成乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯的传统加热反应耗时较长, 能不能采用超声辅助合成的方法来提高反应效率?

(5) 综合考虑产物收率和实验教学时数的限制, 合成乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯的最优反应时间是多长呢?

(6) 在已采用的合成方法中, 原料醋酸酐为第二类易制毒化学品, 且有强刺激性和腐蚀性, 与之相比, 醋酸具有价格低、毒性小、易回收等优势, 那本实验能不能用醋酸来替代醋酸酐呢?

(7) 如何确定产品纯度?

(8) 如何确定最后得到的纯化产物就是目标产物结晶玫瑰?

2.3 实验方案

同学们对以上问题进行思考、查阅资料及讨论, 确定了“结晶玫瑰的合成路线的优化与改进”的具体研究方案(如图7所示)。

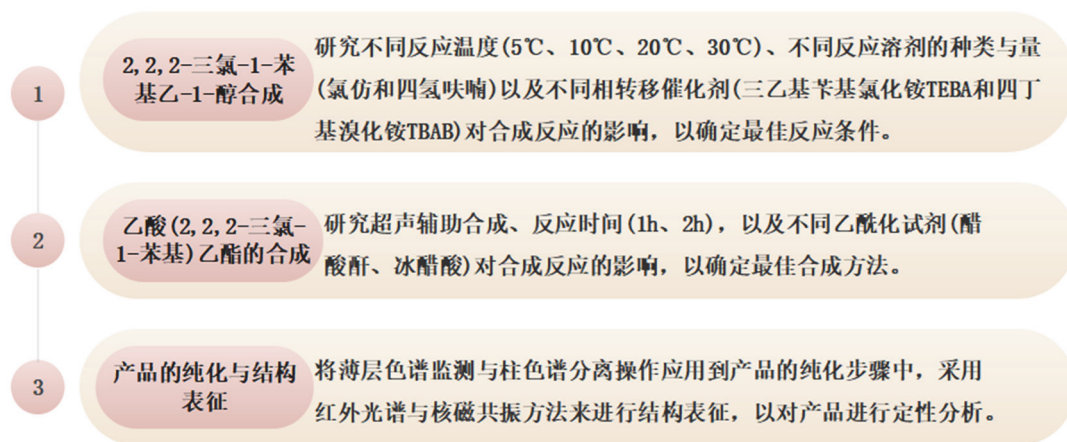


图7 实验研究方案

2.4 实验试剂和仪器

2.4.1 实验试剂

苯甲醛、三氯甲烷、氢氧化钠、甲醇、四氢呋喃、盐酸、冰醋酸、浓硫酸、二氯甲烷, 以上试剂均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; 乙酸酐、无水乙醇、石油醚、乙酸乙酯, 以上试剂均为分析纯, 购自天津市致远化学试剂有限公司; 亚硫酸氢钠、无水硫酸镁, 以上试剂均为分析纯, 购自天津欧博凯化工有限公司; 四丁基溴化铵、三乙基苄基氯化铵(化学纯, 天津市光复精细化工研究所); 柱层析硅胶(青海海洋化工有限公司)、石英砂(天津市大茂试剂厂)。

2.4.2 实验仪器与耗材

机械搅拌器、循环水真空泵、旋转蒸发器(上海贤德实验仪器有限公司XD-2000A)、超声清洗仪

(昆山禾创超声仪器有限公司KH-500E)、核磁共振仪(德国Bruker Avance III 400 MHz)、红外光谱仪(德国Bruker ALPHA II)、手提式紫外分析仪(温州铭仁电子仪器有限公司ZF-5)、三颈烧瓶、茄形烧瓶、分液漏斗、锥形瓶、温度计、色谱柱、薄层层析硅胶板、展开缸、点样毛细管等。

2.4.3 实验装置图

实验装置如图8所示。

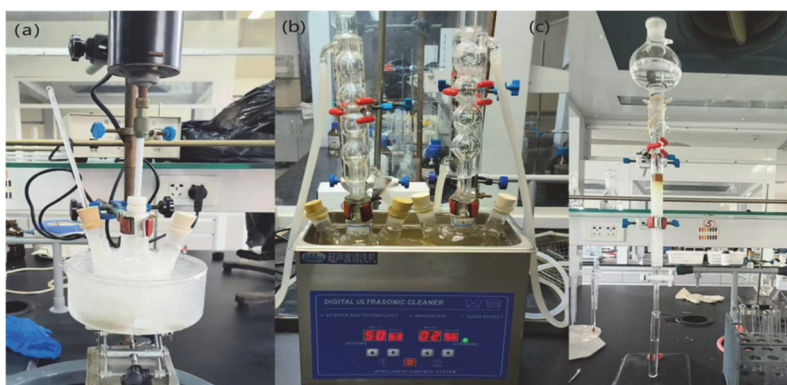


图8 第一步反应装置(a)、第二步反应装置(b)与柱层析装置(c)

2.5 合成实验步骤

本实验主要包括2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的合成、乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯(结晶玫瑰)的合成、分离与纯化以及产物结构表征等四个部分。

2.5.1 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的合成

向250 mL三颈烧瓶中加入13.4 mL(约0.125 mol)新蒸苯甲醛、20 mL氯仿、2 mL甲醇、0.4 g表面活性剂(TEBA或TBAB),搅拌使表面活性剂完全溶解。冰水浴冷却至0-5 °C,用滴液漏斗向反应瓶中滴加11.4 g 50%的氢氧化钠溶液,控制加料速度(1-2滴/秒)与反应温度(5 °C、10 °C、20 °C、30 °C)。滴加完全后,在反应温度下,机械搅拌反应2 h,根据体系反应情况适量补加氯仿(或四氢呋喃)。反应结束后加入40 mL水,继续搅拌10 min,然后分液并保留有机相。有机相用1 mol·L⁻¹盐酸调节pH值至中性;再依次用水、饱和亚硫酸氢钠水溶液、水进行洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥20 min,旋蒸回收氯仿(b.p. 61 °C),即可得到浅黄色粘稠液体2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇。

2.5.2 乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯(结晶玫瑰)的合成

将第一步制得的2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇与乙酸酐(或冰醋酸)按摩尔比1:1.5加入100 mL圆底烧瓶中,振摇下,缓慢滴加原醇质量5%的浓硫酸,振摇,使之完全混匀。搭建回流装置,在加热(或超声)下反应1 h(或2 h)。停止反应,待反应液冷却至室温后,将反应液在搅拌下缓慢倒入盛有100 mL冷水的烧杯中,即有大量浅黄色固体析出。将该混合液充分冷却,直至固体不再增多,随后进行抽滤,用冷乙醇洗涤2-3次,即得结晶玫瑰的粗品。若产物颜色较深,可用乙醇重结晶。

2.5.3 结晶玫瑰的分离与纯化

干法制样:将制得的结晶玫瑰粗品用二氯甲烷溶解,再加入适量100目的硅胶,旋干。

装柱:用300目的硅胶干法装柱。

洗脱:用洗脱剂($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=100:3$)进行分离、纯化,洗脱过程中,用薄层色谱法判断洗脱液成分,收集只有目标物的洗脱液,旋蒸,即可得白色晶状固体结晶玫瑰。

2.5.4 结晶玫瑰的结构表征和纯度分析

(1) 红外光谱图谱的测定。

制样方法:将已用红外干燥的约100 mg溴化钾粉末置于玛瑙研钵中,充分研磨之后,转移至模

具中, 在 $10\text{ T}\cdot\text{cm}^{-2}$ 左右的压力下压片约 2 min , 即可得到空白样品的溴化钾片。另取已干燥处理的约 100 mg 溴化钾粉末与约 1 mg 结晶玫瑰样品置于玛瑙研钵中, 充分研磨至混合均匀, 参照上述方法压片制样。

测定方法: 将空白样品的溴化钾片迅速放至红外光谱仪中, 进行背景扫描; 再将空白样品的溴化钾片更换为样品片, 进行扫描。最后通过坐标转换、背景拟合、基线校正以及曲线平滑等操作, 即可得到样品的红外光谱谱图。

(2) 核磁共振谱图谱的测定。

制样方法: 将 10 mg 结晶玫瑰加入核磁管中, 用约 1 mL 氘代氯仿使之完全溶解, 备用。

测试条件: 采用 400 MHz 核磁共振波谱仪检测产物的氢谱($^1\text{H NMR}$)与碳谱($^{13}\text{C NMR}$)信号。解析数据, 确认产物结构。

3 结果与讨论

3.1 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇合成反应条件的研究

研究方案选择考察反应温度分别在 5 、 10 、 20 以及 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 的反应效率。实验结果如表1所示, 随着温度的升高, 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的产率逐渐降低, 这可能是由于高温下苯甲醛易发生Cannizzaro副反应导致原料损耗, 故反应的最佳温度应控制在 $5\text{ }^\circ\text{C}$ 。

研究方案选择考察溶剂的种类对反应的影响。在选择溶剂时, 考虑到反应产物醇钠的极性, 又为避免溶剂对反应的影响, 同学们进一步确定考察添加四氢呋喃和氯仿对反应的影响。实验结果如表1所示, 添加四氢呋喃溶剂后, 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的产率较高, 但与添加氯仿的实验产率结果相差不大。为减小成本, 不额外增加实验试剂, 提高氯仿的添加量显然有利于反应的进行。

研究方案选择考察季铵盐类表面活性剂三乙基苄基氯化铵(TEBA)与四丁基溴化铵(TBAB)对反应效率的影响。实验结果如表1所示, TEBA为相转移催化剂时, 2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇的产率较高, 但TBAB也属于季铵盐类相转移催化剂, 可能对反应的促进作用类似于TEBA, 因而产率并没有很大的差别。

表1 温度、补加溶剂种类(40 mL)、相转移催化剂种类对第一步反应的影响

反应温度/ $^\circ\text{C}$	补加溶剂种类(40 mL)	相转移催化剂	产量/g	产率*/%
5	氯仿	TEBA	16.63	57.3
10	氯仿	TEBA	15.58	53.7
10	氯仿	TBAB	14.89	51.3
10	四氢呋喃	TEBA	16.12	55.6
20	氯仿	TEBA	7.67	26.4
30	氯仿	TEBA	8.38	28.9

*产率为粗产率

通过以上研究, 同学们不仅可以很好地理解温度、溶剂、相转移催化剂对2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇合成的影响, 还提高了灵活运用理论知识的能力, 并通过实验对抽象的反应机理有了更深刻的理解。

此外, 在这步的研究方案中, 有部分学生提出并尝试用超声辅助合成来替代机械搅拌, 但由于此反应中生成的醇钠在氯仿溶剂中的溶解度较差, 随着反应的进行, 体系黏度逐渐增大甚至完全固化, 导致超声辅助合成的效果不佳, 故放弃替代。但从教师的视角来看, 此步尝试的失败对于学生来说是一次勇于创新的成功体验。

3.2 合成方法、反应时间、反应底物对合成结晶玫瑰的影响

原有合成方法中，第二步合成乙酸(2,2,2-三氯-1-苯基)乙酯(即结晶玫瑰)的反应时间较长，且产物的产率与纯度都较低。超声波辅助合成方法不仅能够提高反应产率，还可缩短反应时间，因此研究方案选择考察不同合成方法对第二步反应时间与收率的影响。实验结果如表2所示，超声辅助反应与传统加热方法的反应产率相比，超声辅助反应的合成产率明显较高，且反应更加温和可控。此外，超声辅助反应1 h与2 h的反应产率没有显著性差异。相较于搅拌反应2 h、控温120 °C的传统加热方法来说，超声辅助下，在90 °C反应1 h的实验合成方法更为高效。

原料醋酸酐为第二类易制毒化学品，且有强刺激性和腐蚀性，与之相比，醋酸具有价格低、毒性小、易回收等优势，因此研究方案选择考察反应物中的醋酸酐是否可以替换为醋酸。实验结果如表2所示，以冰醋酸为反应底物，反应结束后，基本没有得到目标产物。通过分析，大家认为这可能是由于反应物2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇结构中三个氯原子的吸电子诱导效应的影响而使其亲核能力较低，而冰醋酸中的羰基碳正电性没有醋酸酐强，因而反应难以发生。

表2 不同合成方法以及反应底物对第二步反应产率与反应时间的影响

合成方法	反应时间/h	反应底物	产量/g	产率*/%
超声合成	1	醋酸酐	5.64	47.5
超声合成	1	冰醋酸	0	0
超声辅助合成	2	醋酸酐	5.97	50.3
传统热合成	2	醋酸酐	4.36	36.7

*产率为分离产率

通过以上研究，同学们体会到了超声辅助合成方法效率高、绿色节能等优势。此外，通过反应物中的原料醋酸酐是否可以替换为醋酸的研究，同学们也更加理解了羰基碳原子的正电性对亲核取代反应的影响。

3.3 结晶玫瑰的结构表征及纯度分析

3.3.1 精制后产品性状

第一步产物2,2,2-三氯-1-苯基乙-1-醇呈浅黄色，如图9(a)；超声反应1 h后，反应液呈浅酒红色，如图7(b)；重结晶后的产物结晶玫瑰为黄色固体，如图7(c)；TLC方法检测洗脱液成分，1-8号试管洗脱液为目标产物纯品，如图7(d)；柱色谱分离纯化后，产物结晶玫瑰为白色固体，如图7(e)。

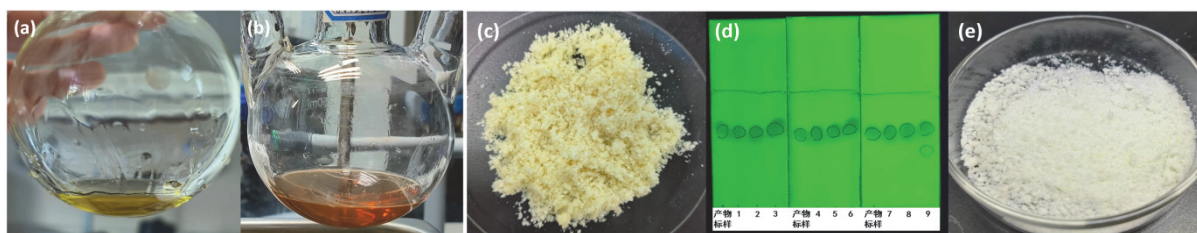


图9 第一步产物(a)、反应结束后的反应液(b)、产物粗品(c)、洗脱液TLC判断(d)、目标产物(e)

3.3.2 结晶玫瑰结构的红外光谱与核磁共振谱图分析

如图10所示，结晶玫瑰红外光谱图中，1752 cm^{-1} 处的尖峰为酯基中羰基的伸缩振动峰，1494 cm^{-1} 处尖峰为苯环中碳碳键的伸缩振动，1226 cm^{-1} 处的尖峰为酯基中醚键的伸缩振动峰，789 cm^{-1} 处尖峰为单取代苯环的特征振动峰，704 cm^{-1} 处尖峰为碳氯键的伸缩振动峰。如图11与图12所示，对结晶玫瑰进行核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)与核磁共振碳谱($^{13}\text{C NMR}$)表征，数据解析如下： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.76–7.55 (m, 2H), 7.54–7.31 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 133.1, 129.8, 129.7, 127.9, 99.3, 82.5, 20.8。

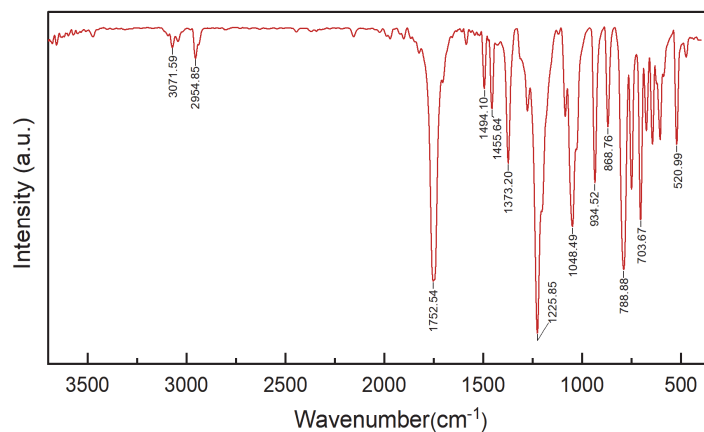


图10 结晶玫瑰红外光谱

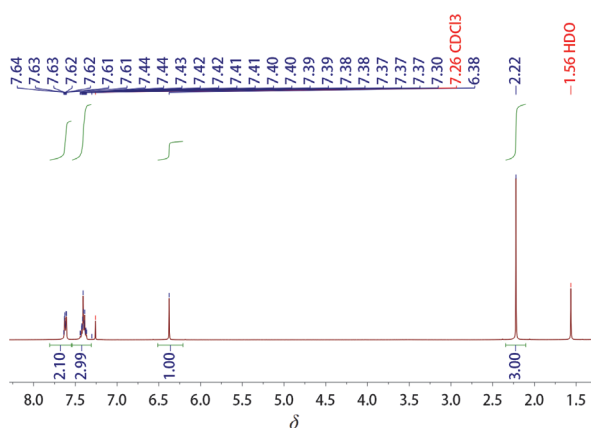


图11 结晶玫瑰的核磁共振氢谱谱图

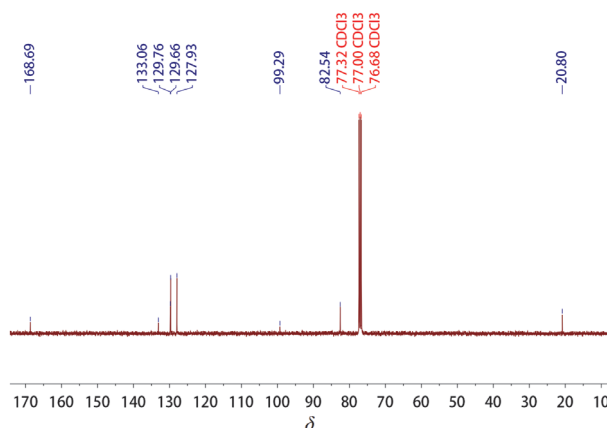


图12 结晶玫瑰的核磁共振碳谱谱图

4 思考题

- (1) 相转移催化剂有哪些种类，为什么本实验采用相转移催化剂？
- (2) 为什么用薄层色谱法来监控柱色谱纯化的结果？还有其他可替代的方法吗？
- (3) 柱色谱干法制样与湿法制样各有什么优点？
- (4) 超声辅助催化可以促进第二步反应的进行，还可以采用什么方法来改进实验？
- (5) 完成本实验后，你有什么收获？

5 教学实施与效果

5.1 教学实施方法与安全评估

本实验是面向化学专业二年级本科生开设的一个8学时研究型综合有机化学实验。为了确保实验的顺利开展，课程组针对实验教学的不同环节设定了单人完成和小组合作(每组3–4人)的混合模式。具体实施方案如图13所示。

由于本实验为研究型综合实验，需要学生自主设计，并自主完成实验。为确保实验教学过程的安全，课程组预先对实验实施过程中涉及的试剂与操作方法进行了风险评估(图14)。



图13 实验教学实施方案



图14 实验安全风险评估

5.2 教学效果

结晶玫瑰, 是一种具有甜润玫瑰香气的酯类香料, 被广泛应用于日化香精配方中, 在香料和日用化工产品中有巨大的应用价值^[4]。因此当实验题目发布时, 很多同学均对此项目表现出浓厚的兴趣, 主动性明显提高。此外, 教学方式的变化不仅提高了实验内容的探究性, 也使实验教学从课堂延伸到课下, 加强了学生自主学习能力的培养, 也在一定程度上提高了学生的科学研究基本素质与创新思维能力, 取得了较好的教学效果(本论文中的所有实验数据与图谱均来自于学生实验)。

6 结语

本实验引入超声辅助合成反应的思路, 将传统合成实验重新设计成研究型实验, 引导学生自主完成设计、探索与研究, 提高了实验内容的“两性一度”。此外, 本实验所用试剂均廉价易得, 且操作安全性较高, 综合性较强, 也有利于培养学生的自主探究能力与团队协作能力。

参 考 文 献

- [1] 教育部高等学校教学指导委员会. 大学化学, 2017, 32 (8), 1.
- [2] 郝英欣, 白艳红. 有机化学实验. 西安: 西安交通大学出版社, 2014: 205-208.
- [3] 韩荣荣. 化工管理, 2014, 21 (2), 54.
- [4] 孙宝国, 何坚. 香料化学与工艺学. 北京: 化学工业出版社, 2004: 286-287.