

一个绿色微型有机合成实验： 离子液体中 3-乙酰基香豆素的合成^①

何延红， 官 智

西南大学 化学化工学院，重庆 400715

摘要：介绍了一个在离子液体中采用串联法合成 3-乙酰基香豆素的绿色有机合成实验。碱性离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmIm]OH)在合成中具有双重功能，在作为反应溶剂的同时又作为反应的催化剂使用。反应物水杨醛与乙酰乙酸乙酯首先发生克脑文格反应，生成的产物紧接着发生分子内酯交换反应得到 3-乙酰基香豆素。该串联反应是一个典型的高效、绿色的合成方法，本实验内容新颖、操作简单、所需试剂价廉易得，适合作为高年级本科生有机合成实验。

关键词：有机合成实验；绿色化学；离子液体；串联反应

中图分类号：G642.423

文献标志码：A

实验教学是构成高等学校课程教学的重要组成部分，是培养学生科学研究意识、创新意识和动手能力的重要环节。实验教学过程不仅可以培养学生的实验技能以及发现、分析和解决问题的综合能力，还可以培养他们的团队精神和协调能力以及严谨、求实、勤奋的科学作风^[1-3]。同时，实验教学应注重实验的先进性和开放性，将科研成果转化为教学实验，以开拓学生的视野，让他们接触当前科学研究的新领域^[4]。我们结合自身的科研工作和有机化学学科发展的动向，推荐一个本科生有机化学实验：离子液体中 3-乙酰基香豆素的串联合成法。

香豆素衍生物被广泛应用于药物、食品、化妆品、农用化学品、香料、染料等领域，因此，该类化合物的合成研究引起了有机化学家和药物化学家的极大关注^[5-9]。香豆素衍生物的传统合成方法是以路易斯酸、无机酸或碱为催化剂，存在多步反应、操作繁琐、反应条件剧烈、酸或碱用量大等诸多缺点^[10]。近年来，化学家们尝试采用离子液体催化合成香豆素衍生物^[8,11]。

离子液体是指在室温或接近室温下呈现液态的、完全由阴阳离子所组成的盐，也称为低温熔融盐。离子液体作为离子化合物，其熔点较低的主要原因是组成盐类的阳离子的低对称性、分子间的弱相互作用、电荷在阳离子上的平均分布以及晶体的低效堆积等^[12,13]。它一般由有机阳离子和无机阴离子组成，与常规的有机溶剂相比，离子液体拥有其独特的、不可比拟的优点，譬如：无味、无恶臭、无污染、不易燃、对有机物和无机物都有良好的溶解性能，易与产物分离、易回收、可反复多次循环使用和使用方便等优点，是传统挥发性溶剂的理想替代品，是环境友好的绿色溶剂^[14,15]。

本实验使用的离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmIm]OH)，在 3-乙酰基香豆素合成过程中作为反应溶剂的同时又起着催化剂的作用。首先，离子液体[bmIm]OH 能催化水杨醛与乙酰乙酸乙酯发生

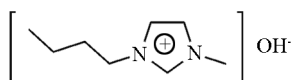
① 收稿日期：2011-06-22

作者简介：何延红(1966-)，女，云南人，博士，教授，主要从事生物有机化学、有机合成化学、绿色化学的研究。

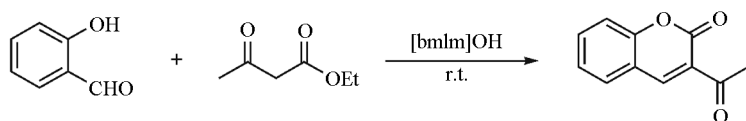
克脑文格反应,得到的产物再在该离子液体的催化下,接着发生分子内酯交换反应合成 3-乙酰基香豆素.这种在一次反应中形成多个化学键,从而将较简单的原料经过很短的步骤转化成复杂分子的合成方法被叫做串联反应^[16].串联反应因避免了中间产物的分离、纯化而大量减少了溶剂、试剂、能量等的消耗,是一种有效提高合成效率的方法^[17],符合绿色化学发展趋势.本实验内容取材于近年所发表的文献^[8],具有很强的新颖性,而且所需试剂价廉易得.

1 实验原理

碱性离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmIm]OH)的结构式为



3-乙酰基香豆素的合成:利用水杨醛与乙酰乙酸乙酯的串联克脑文格/分子内酯交换反应来合成 3-乙酰基香豆素.利用碱性离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑[bmIm]OH 作为反应溶剂和催化剂进行反应:



2 试剂及仪器

试剂及材料:氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑[bmIm]OH、水杨醛、乙酰乙酸乙酯、乙酸乙酯、石油醚、无水硫酸钠、薄层层析硅胶板、硅胶.

仪器:玻璃仪器、搅拌器、层析柱、熔点仪、红外光谱仪、核磁共振仪.

3 实验步骤^[8]

在圆底烧瓶中加入水杨醛(122 mg, 1 mmol)、乙酰乙酸乙酯(260 mg, 2 mmol)、氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑[bmIm]OH(80 mg, 0.5 mmol).室温下搅拌反应,薄层色谱(TLC)跟踪反应.原料基本消失后,反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×10 mL),合并后的乙酸乙酯萃取液用水洗(1×10 mL),饱和盐水洗(1×10 mL),经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗产物.将粗产物用硅胶柱色谱纯化(洗脱剂为石油醚与乙酸乙酯的混合液),即得 3-乙酰基香豆素.测定熔点、IR、¹H NMR、¹³C NMR 确定其结构.

离子液体的回收:产物萃取后残余的离子液体用少量乙酸乙酯洗涤,真空干燥,备用.

4 产物表征^[18]

文献给出的 3-乙酰基香豆素的数据:

熔点:119–120 °C.

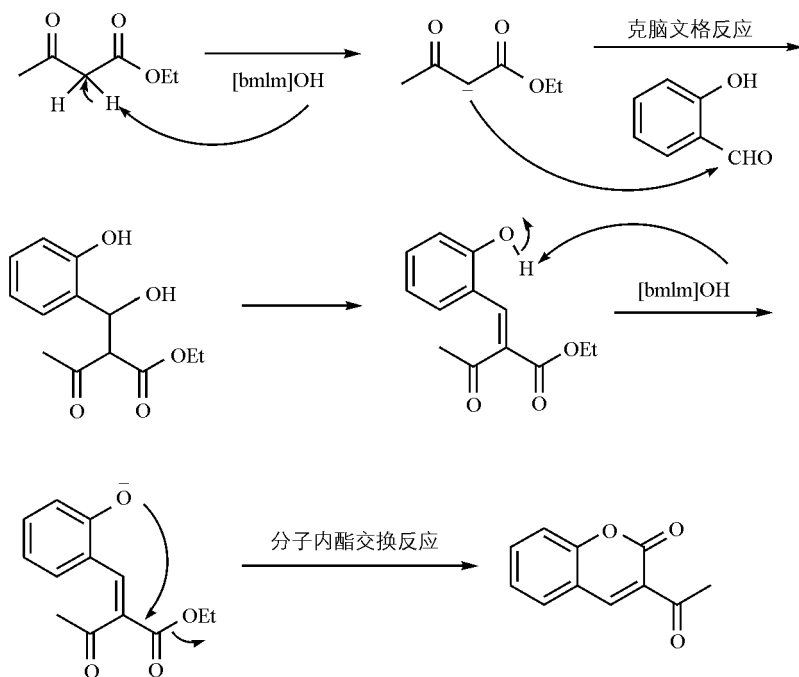
IR (KBr, λ_{\max} (cm⁻¹)): 1740 (C=O), 1676 (C=O), 1614 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.51 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 195.5, 159.2, 155.4, 147.5, 134.4, 130.2, 125.0, 124.6, 118.3, 116.7, 30.6.

5 讨 论

此串联反应的机理如下:



碱性离子液体氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([bmIm]OH)作为碱首先夺取乙酰乙酸乙酯活泼亚甲基上的一个氢,得到的碳负离子进攻亲电性的羰基碳原子,紧接着脱水生成克脑文格产物;克脑文格产物中的酚羟基在离子液体[bmIm]OH存在条件下,失去质子,接着发生分子内酯交换反应得到 3-乙酰基香豆素.该反应是典型的串联反应,在一次反应中形成两个化学键,从而避免了中间产物克脑文格产物的分离、纯化,故大量减少了溶剂、试剂、能量等的消耗,能有效提高合成效率,符合绿色化学发展趋势.通过该实验的实施,既可以培养学生有机化学实验操作技能,又能以这些实验内容为载体,对学生进行绿色化学教育,同时让学生了解有机化学发展的动向与先进的技术,有助于学生思维训练和能力提高.

该实验是微型实验,学生可以通过实验学习微型有机化学实验技术,实验中利用薄层层析跟踪反应过程、利用快速柱层析提纯产物,这些都是有机合成中的常用基本操作.在实验前,要求学生认真阅读指定的文献,从而对离子液体的性质、常见的种类以及应用有一定的了解,并对串联反应有一定的认识.通过该科研训练实验,使学生能够在教师的指导下查阅资料、了解实验相关背景、设计实验步骤、完成实验并写出报告.整个实验操作需要一天时间,学生可以灵活安排时间.

参考文献:

- [1] 彭敬东, 马学兵. 综合性大学化学实验教学体系和教学方法的思考与实施 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2010, 35(2): 259-263.
- [2] 李 燕. 本土化的化学大教育——化学新课程设置理念引发的思考 [J]. 中国校外教育理论, 2007, 6: 59.
- [3] 张志红. 解读化学新课标中的科学素养 [J]. 昌吉学院学报, 2004, 3: 95-97.
- [4] 任玉杰, 吴海霞, 胡 方, 等. 有机化学实验教学内容及教学模式的改革与实践 [J]. 大学化学, 2007, 22(5): 11-13.
- [5] WANG Chang-heng, GUAN Zhi, HE Yan-hong. Biocatalytic Domino Reaction: Synthesis of 2H-1-Benzopyran-2-one Derivatives Using Alkaline Protease from *Bacillus Licheniformis* [J]. Green Chemistry, 2011, 13(8): 2048-2054.
- [6] TORVISO R, MANSILLA D, BELIZA'N A, et al. Catalytic Activity of Keggin Heteropolycompounds in the Pechmann Reaction [J]. Appl Catal A, 2008, 339(1): 53-60.
- [7] ROMANELLI G P, BENNAEDI D, RUIZ D M, et al. A Solvent-Free Synthesis of Coumarins Using a Wells-Dawson Heteropolyacid as Catalyst [J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45(48): 8935-8939.
- [8] RANU B C, JANA R. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium——A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid [J].

- Eur J Org Chem, 2006(16): 3767–3770.
- [9] RAMANI A, CHANDA B M, VELU S, et al. One-pot Synthesis of Coumarins, Catalysis by the Solid base, Calcined Mg-Al Hydrotalcite [J]. Green Chem, 1999, 1(3): 163–165.
- [10] BIGI F, CHESINI L, MAGGI R, et al. Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acids [J]. J Org Chem, 1999, 64(3): 1033–1035.
- [11] SINGH V, KAUR S, SAPEHIYIA V, et al. Microwave Accelerated Preparation of [bmim][HSO₄] Ionic Liquid: An Acid Catalyst for Improved Synthesis of Coumarins [J]. Catal Commun, 2005, 6: 57–60
- [12] LARSEN A S, HOLBREY J D, THAM F S, et al. Designing Ionic Liquids: Imidazolium Melts with Inert Carborane Anions [J]. J Am Chem Soc, , 2000, 122(30): 7264–7272.
- [13] 肖小华, 刘淑娟, 刘霞, 等. 离子液体及其在分离分析中的应用进展 [J]. 分析化学, 2005, 33(4): 569–574.
- [14] WELTON T. Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis [J]. Chem Rev, 1999, 99(8): 2071–2084.
- [15] 张虎成, 王键吉, 轩小鹏, 等. 室温离子液体混合物的相平衡研究进展 [J]. 化学进展, 2006, 18(5): 670–679.
- [16] ALBAL A N, COMPANYÓL X, VICIANOL M, et al. Organocatalytic Domino Reactions [J]. Curr Org Chem, 2009, 13(14): 1432–1474.
- [17] 罗佗平. 有机化学中的多米诺反应 [J]. 大学化学, 2004, 19(4): 53–58.
- [18] TANAKA T, YAMASHITA K, HAYASHI M. Titanium Tetraisopropoxide Promoted Reactions for the Synthesis of Substituted Coumarins [J]. Heterocycles, 2010, 80(1): 631–636.

A Green and Micro-scale Organic Synthesis Experiment: Synthesis of 3-Acetylcoumarin in Ionic Liquid

HE Yan-hong, GUAN Zhi

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: The paper describes a green experiment for the synthesis of 3-acetylcoumarin in ionic liquid via cascade reactions. A basic ionic liquid, 1-butyl-3-methyl-imidazolium hydroxide ([bmIm]OH), plays a dual role in the synthesis, for it serves not only as the solvent but also as the catalyst for the reaction. 3-Acetylcoumarin was formed via the cascade reactions of Knoevenagel reaction between salicylic aldehyde and ethyl acetoacetate and the consequent intramolecular transesterification reaction. The present procedure is an efficient and green synthesis method. The experiment is novel and simple, and the reagents required are cheap and readily available. It is very suitable to be used as an organic synthesis experiment for senior college students.

Key words: organic synthesis experiment; green chemistry; ionic liquid; cascade reaction

责任编辑 潘春燕