

实验五 香豆素-3-羧酸的制备

【实验目的】

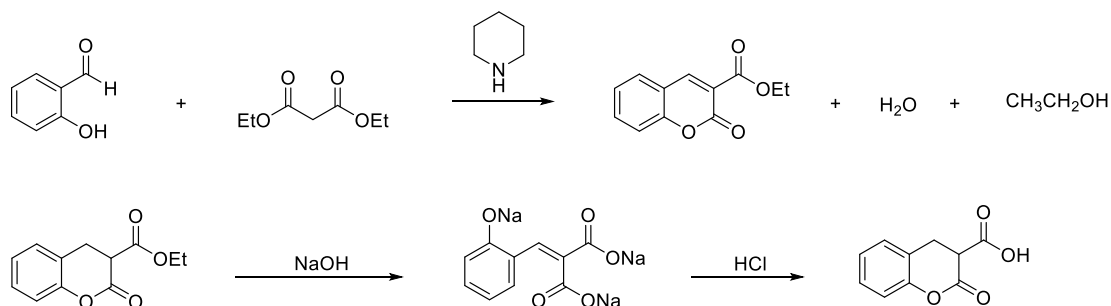
- 1、掌握 Knoevenagel 合成法的原理和芳香族羟基内酯的制备方法；
- 2、掌握重结晶的操作技术；
- 3、了解酯水解法制备羧酸。

【实验原理】

香豆素，又名香豆精，1,2-苯并吡喃酮，结构上为顺式邻羟基肉桂酸(苦马酸)的内酯，白色斜方晶体或结晶粉末，存在于许多天然植物中。它最早是在 1820 年从香豆的种子中发现的，也存在于薰衣草和桂皮的精油中。香豆素具有甜味且有香茅草的香气，是重要的香料，常用作定香剂，可用于配制香水、花露水香精等，也可用于一些橡胶制品和塑料制品，其衍生物还可用作农药、杀鼠剂、医药等。由于天然植物中香豆素含量很少，因而主要是通过合成得到的。1868 年，Perkin 用邻羟基苯甲醛（水杨醛）与醋酸酐、醋酸钾一起加热制得该化合物，因此称为 Perkin 合成法。

水杨醛和醋酸酐首先在碱性条件下缩合，经酸化后生成邻羟基肉桂酸，接着在酸性条件下闭环成香豆素。Perkin 反应存在着反应时间长，反应温度高，产率有时不好等缺点。

本实验采用改进的方法进行合成，用水杨酸和丙二酸酯在有机碱的催化下，可在较低的温度合成香豆素的衍生物。这种合成方法称为 Knoevenagel 合成法，是对 Perkin 反应的一种改进，即让水杨醛与丙二酸酯在六氢吡啶的催化下缩合成香豆素-3-甲酸乙酯，后者加碱水解，此时酯基和内酯均被水解，然后经酸化再次闭环形成内酯，即为香豆素-3-羧酸。



重结晶

(1) 基本原理：

固体有机物在溶剂中的溶解度与温度有密切关系。一般是温度升高，溶解度增大。利

用溶剂对被提纯物质及杂质的溶解度不同,可以使被提纯物质从过饱和溶液中析出,而让杂质全部或大部分仍留在溶液中,或者相反,从而达到分离提纯之目的。

(2) 操作步骤:

①选择适宜溶剂,制成热的饱和溶液;②热过滤,除去不溶性杂质(包括脱色);③冷却结晶、抽滤,除去母液;④洗涤干燥,除去附着母液和溶剂。

【试剂与仪器】

1、**试剂:** 水杨醛,丙二酸乙二酯,无水乙醇,六氢吡啶,冰醋酸,95%乙醇,氢氧化钠,浓盐酸,无水氯化钙。

2、**仪器:** 布氏漏斗、抽滤瓶、电动搅拌器、油浴锅、电热干燥箱、圆底烧瓶(50 mL)、球形冷凝管、干燥管、烧杯(500 mL)、量筒(10 mL)、锥形瓶(50 mL)、电子天平。

化合物的物理常数

名称	分子式	分子量	沸点	性状
水杨醛	C ₇ H ₆ O ₂	122.12	197 °C	无色澄清油状液体,有焦灼味及杏仁气味。
丙二酸乙二酯	C ₇ H ₁₂ O ₄	160.17	198.9 °C	无色透明液体,微具芳香气 味
香豆素-3-甲酸	C ₁₀ H ₆ O ₄	190.15	190-193 °C(分解)	白色斜方晶体或结晶粉末

【实验步骤】

1、香豆素-3-甲酸乙酯

在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 1.7 mL 水杨醛、2.8 mL 丙二酸乙二酯、10 mL 无水乙醇、0.2 mL 六氢吡啶、一滴冰醋酸和几粒沸石,装上配有无水氯化钙干燥管的球形冷凝管后,在水浴上加热回流 2 h。待反应液稍冷后转移到锥形瓶中,加入 12 mL 水,置于冰水浴中冷却,有结晶析出。待晶体析出完全后,抽滤,并每次用 2-3 mL 冰水浴冷却过的 50% 乙醇洗涤晶体 2-3 次,得到的白色晶体为香豆素-3-甲酸乙酯的粗产物,干燥后产量约 2.5-3 g,熔点 91-92 °C。可用 25% 的乙醇水溶液重结晶。纯香豆素-3-甲酸乙酯熔点 93 °C。

2、香豆素-3-羧酸

在 50 mL 圆底烧瓶中加入上述自制的 2 g 香豆素-3-甲酸乙酯, 1.5 gNaOH, 10

mL95%乙醇和 5 mL 水，加入几粒沸石。装上冷凝管，水浴加热使酯溶解，然后继续加热回流 15min。停止加热，将反应瓶置于温水浴中，用滴管吸取温热的反应液滴入盛有 5 mL 浓盐酸和 25 mL 水的锥形瓶中。边滴边摇动锥形瓶，可观察到有白色结晶析出。滴完后，用冰水浴冷却锥形瓶使结晶完全。抽滤晶体，用少量冰水洗涤、压紧、抽干。干燥后得产物约 1.5 g，熔点 188.5 °C。粗产品可用水重结晶。纯香豆素-3-羧酸熔点为 190°C(分解)。

本实验约需 7-8 h。

【注意事项】

- 1、缩合反应的反应时间比较重要，时间过短，反应不完全，但时间过长，反应副产物增多，也影响酯的收率，且增加了后处理的难度。
- 2、反应温度控制在 88 °C 附近，乙醇的沸点为 78 °C，超过 88 °C 会大大增加无水乙醇的挥发程度，增加副反应的发生。
- 3、加入醋酸的目的：仅用六氢吡啶，不足以使反应发生，无法得到目标产物，当反应体系中加入一滴冰醋酸，反应即可在较低温度下进行，且缩短反应时间至 2 h。
- 4、用冰过的 50% 乙醇洗涤可以减少酯在乙醇中的溶解。
- 5、随着催化剂六氢吡啶的用量的增加，产率提高。主要是碱性增强，碳负离子数目增多，产率增大。但用量过多时，其会与生成的香豆素-3-甲酸乙酯进一步生成酰胺，使产率降低。
- 6、用滴加的方式将溶于乙醇的丙二酸二乙酯加入圆底烧瓶，无水乙醇介质使原料互溶性更好，每次加入数滴，使其完全包裹在水杨醛与六氢吡啶的溶液内，充分接触，反应更充分。

【思考题】

- 1、尝试写出用水杨醛制备香豆素-3-羧酸的反应机理。
- 2、试设计从香豆素-3-羧酸制备香豆素的反应过程和实验方法。