

α -环香叶酸的合成工艺研究

胡艳华, 江 峰, 赵洋洋, 张剑锋*

(宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: α -环香叶酸是合成大马酮类香料的关键中间体, 比较了现有的几种 α -环香叶酸的合成方法, 选择和确认了一条以柠檬醛为原料, 经氧化关环得到 α -环香叶酸的合成工艺, 其合成的 α -环香叶酸纯度可达到 96.6%, 总产率为 65.3%。该合成方法具有反应条件温和、总产率较高的优点, 适合工业化生产。

关键词: α -环香叶酸; 柠檬醛; 氧化; 关环

中图分类号: O622.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2016) 01-0073-04

α -环香叶酸(图 1)及其衍生物是合成大马酮类香料的关键中间体^[1]。大马酮(旧称突厥酮)类香料是著名香料化学家 Ohloff、Demole 等人于 1967 年在保加利亚玫瑰花精油中发现的。大马酮类香料虽然问世较晚, 但因其香味独特, 而且为一种名贵香料, 因此与人类生活关系日趋密切。然而, 大马酮在玫瑰精油中的含量不足千分之一, 因此若从天然精油中提取, 不仅量有限, 而且不够经济, 远远不能满足大众的需求量。目前, 大马酮来源主要依靠人工合成。然而我国在这个大宗合成香料产品上, 生产工艺一直未能取得重大突破, 而以 α -环香叶酸为原料合成大马酮是最有可能产业化的工艺路线^[2]。

α -环香叶酸的合成主要是将香叶酸(图 1 中 2)

在酸性条件下关环得到, 而香叶酸的合成方法有以下几种: (1)柠檬醛氧化^[3-5]; (2)柠檬醇氧化^[6]; (3)3-碘代-2-丁烯酸和格氏试剂偶联^[7]; (4)3-甲基-2-丁烯酸和卤代烃偶联^[8]。由于我国是天然柠檬醛的主要产地, 原料廉价易得, 所以我们选用柠檬醛作为原料。从已有的文献报道^[3-5,9-10]可知, 将柠檬醛氧化为香叶酸所采用的氧化剂主要有: 亚氯酸钠^[3-5]、二氧化锰^[9]、氧化银^[10]等。由于亚氯酸钠廉价易得, 而且产率较高, 所以选择用亚氯酸钠作为氧化剂。比较了用亚氯酸钠氧化柠檬醛制备香叶酸的各种方法后, 选用了 2-甲基-2-丁烯和丙酮作溶剂的合成路线。

香叶酸在不同的酸催化下关环得到 α -环香叶酸, 主要有磷酸^[11]、甲酸^[12]、硫酸^[13]等。比较了 3

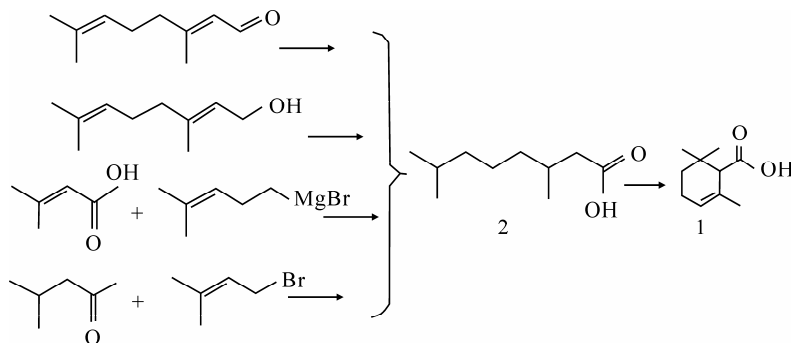


图 1 α -环香叶酸的合成方法

收稿日期: 2014-11-17.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journal.lg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 宁波市自然科学基金(2012A610086), 宁波大学创新开放实验项目(cxxkf201415); 宁波大学研究生教育改革项目(JGZDI201302)。

第一作者: 胡艳华(1991-), 女, 江西鄱阳人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 有机合成及催化。E-mail: huyanhu1124@126.com

*通信作者: 张剑锋(1968-), 男, 湖南邵阳人, 博士/副教授, 主要研究方向: 合成化学。E-mail: zjf@nbu.edu.cn

种酸催化的反应条件,最后选用了磷酸关环的工艺路线.

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

2-甲基-2-丁烯购自上海阿拉丁试剂公司;柠檬醛购自国药集团化学试剂有限公司.试剂及溶剂均为市售的分析纯,除特别注明外,溶剂和药物未经处理直接使用.

核磁共振仪(MERCURY plus 400,氘代氯仿为溶剂,TMS为内标),GC气相色谱仪(Agilent 6890),质谱仪(Agilent 5973),硅胶柱层析是在100~200目硅胶上进行.

1.2 合成方法

1.2.1 柠檬醛氧化制备香叶酸

用亚氯酸钠氧化柠檬醛制备香叶酸主要有2-甲基-2-丁烯和叔丁醇作溶剂^[3],2-甲基-2-丁烯和丙酮作溶剂^[4],以及用DMSO作溶剂等3种不同的报道^[5],其中DMSO作溶剂产率较低,只有46%,所以我们主要考查前2种方法.

(1)用2-甲基-2-丁烯和叔丁醇作溶剂.取5.2 g柠檬醛溶于55 mL 2-甲基-2-丁烯和150 mL叔丁醇的混合溶剂中,冷却到10℃.27.8 g 80%亚氯酸钠溶于100 mL水中,44.7 g NaH_2PO_4 溶于150 mL水中,同时滴加到柠檬醛溶液中.控制滴加速度,使反应温度不要超过35℃,并且使两者几乎同时滴完.滴加完毕后室温搅拌,TLC跟踪至原料点消失.加入100 mL乙酸乙酯稀释分层,水相用200 mL乙酸乙酯萃取2次;有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸去溶剂后,粗品用乙酸乙酯和石油醚过柱得到产物4.2 g,产率73.5%.

(2)用2-甲基-2-丁烯和丙酮作溶剂.取5.2 g柠檬醛溶于55 mL 2-甲基-2-丁烯和210 mL丙酮的混合溶剂中,冷却到10℃.27.8 g 80%亚氯酸钠溶于100 mL水中,44.7 g NaH_2PO_4 溶于150 mL水中,室温下同时滴加到柠檬醛溶液中.控制滴加速度,使反应温度不超过35℃,并且使两者几乎同时滴完.滴加完毕后室温搅拌,TLC跟踪至原料点消失.加入100 mL乙酸乙酯稀释分层,水相用200 mL乙酸乙酯萃取2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤、减压蒸去溶剂后,粗品用乙酸乙酯和石油醚过柱

得到产物4.8 g,产率83.9%.

1.2.2 香叶酸关环制备 α -环香叶酸

香叶酸在酸性条件下关环得到 α -环香叶酸,主要有3种方法:(1)用甲苯和磷酸;(2)用甲酸;(3)用二氯甲烷和硫酸.以下我们对这3种合成方法进行研究.

(1)在磷酸催化下的关环.取香叶酸15.0 g溶于20 mL甲苯中,升温到100℃.滴加85%磷酸0.9 mL,滴加完毕在此温度下搅拌,TLC跟踪至原料点消失.减压蒸去溶剂后冷却,将剩余物倒入水中,用乙酸乙酯100 mL萃取3次.有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥、过滤,减压蒸去溶剂后,粗品用乙酸乙酯和石油醚过柱得到产物12.3 g,产率82.0%.

(2)在甲酸催化下的关环.取香叶酸15.0 g,加入66 mL甲酸.75℃下搅拌,TLC跟踪至原料点消失.减压蒸去溶剂后,粗品用乙酸乙酯和石油醚过柱得到产物8.3 g,产率55.3%.

(3)在硫酸催化下的关环.取香叶酸15.0 g,溶于二氯甲烷中,降温到-40℃,滴加浓硫酸1.0 mL.滴加完毕在此温度下搅拌,TLC跟踪至原料点消失.将反应体系倒入水中,水相用二氯甲烷100 mL萃取3次.有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥、过滤,减压蒸去溶剂后,粗品用乙酸乙酯和石油醚过柱得到产物12.8 g,产率85.3%.

1.3 分析方法

GC分析条件:毛细管分离柱DB-1,30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μm ,进样量为1 μL ,分流比为5:1,进样口温度为250℃,氢气流量为40 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,氧气流量为400 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,氮气流量为25 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,FID检测温度为250℃,升温程序50℃保持5 min;以3℃ $\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度,从50℃上升至120℃;再以5℃ $\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度,从120℃上升至250℃;在250℃保持5 min.

GC-MS分析条件:细管分离柱DB-1,30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μm ,进样量为1 μL ,分流比为5:1,进样口温度为250℃,氮气流量1 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,MS检测温度为250℃,EI(70 eV),升温程序为50℃保持5 min;以3℃ $\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度从50℃上升至120℃;以5℃ $\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度从120℃上升至250℃,并在250℃保持5 min.

表1 反应温度和溶剂对香叶酸产率的影响

序号	反应温度/°C	溶剂	酸化剂	产率/%
1	35	2-甲基-2-丁烯和叔丁醇	磷酸二氢钠	73.5
2	35	2-甲基-2-丁烯和丙酮	磷酸二氢钠	83.9
3	35	2-甲基-2-丁烯和丙酮	磷酸	84.2
4	回流	2-甲基-2-丁烯和丙酮	磷酸	71.1
5	25	2-甲基-2-丁烯和丙酮	磷酸	82.2
6	15	2-甲基-2-丁烯和丙酮	磷酸	65.2

2 结果与讨论

2.1 香叶酸的合成讨论

用亚氯酸钠氧化柠檬醛制备香叶酸, 考察反应溶剂、酸化剂和反应温度对产率的影响(表1)。

从表1可以看出, 用2-甲基-2-丁烯和丙酮作溶剂更有利于香叶酸的合成。当用磷酸代替磷酸二氢钠作为酸化剂时, 滴加时温度上升比磷酸二氢钠作酸化剂更加明显。控制温度在35℃以下, 控制pH值在3.0~3.5之间时, 对反应产率没有明显的影响, 但是可以减少污水的排放量。当温度从35℃上升至回流时, 可看到体系中有红色粘稠物形成, 产率下降比较明显。而将温度下降至25℃时, 产率没有明显变化。当温度降至15℃时, 反应产率下降明显, 同时有原料回收。所以选择丙酮和2-甲基-2-丁烯作溶剂, 选择磷酸作酸化剂, 反应温度控制在25~35℃之间。

2.2 α -环香叶酸的合成

将香叶酸关环制备 α -环香叶酸, 主要考查了不同的催化剂对反应的影响。从反应结果看, 用甲酸关环, 虽然工艺流程简单, 但是产率较低。用硫酸关环产率最高, 但是条件比较苛刻, 需要在-40℃进行。综合这些因素, 我们采用磷酸作为催化剂来进行关环反应。

综上讨论, 我们采用的合成路线及反应条件为: 以2-甲基-2-丁烯和丙酮作为溶剂, 亚氯酸钠作为氧化剂, 用磷酸作酸化剂, 滴加时控制pH值在3.0~3.5之间, 反应温度为25~35℃, 氧化结束后减压蒸出香叶酸粗品。粗品不经提纯, 直接用磷酸和甲苯进行关环。关环结束后减压蒸出 α -环香叶酸

粗品, 粗品再用正己烷重结晶得到产物, 总产率为65.3%。

GC分析产品纯度为96.6%。核磁分析结果: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.15-1.23 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 5.59-5.64 (m, 1H), 和文献[14]报道一致。MS 理论计算($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$) 168.12, 实际检测到168.23。从分析结果可以看出, 所得产物为 α -环香叶酸, 且纯度较高。

3 结语

通过比较文献[3-5,11-13]中香叶酸和环香叶酸的合成方法, 选择了以2-甲基-2-丁烯和丙酮作溶剂, 亚氯酸钠作氧化剂, 磷酸作酸化剂合成香叶酸的反应条件。该工艺具有反应条件温和, 产率较高等优点, 适合工业化生产。

参考文献:

- [1] CHARLES F, HARVEY R. Synthetic applications of enantioselective protonation and case study for (s)- α -damascone[J]. Chemistry & Biodiversity, 2008, 5(6):942-957.
- [2] 李琼, 黄亚文, 卢星, 等. 由环香叶酸乙酯合成 β -突厥酮[J]. 化学通报, 2011, 74(3):275-279.
- [3] KIM S, KIM E, SHIN D S, et al. Evaluation of morphogenic regulatory activity of farnesoic acid and its derivatives against candida albicans dimorphism[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(6): 895-898.
- [4] DONG H B, JIANG J Z, WANG M A, et al. Total synthesis of 3,7-dimethyl-7-hydroxy-2-octen-1,6-olide and 3,7-dimethyl-2, 6-octadien-1,6-olide[J]. Journal of Asian

- Natural Products Research, 2013, 15(8):880-884.
- [5] DALCANALE E, MONTANARI F. Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide[J]. Journal of Organic Chemistry, 1986, 51(4):567-569.
- [6] GANDOLFI R, FERRARA N, MOLINARI F. An easy and efficient method for the production of carboxylic acids and aldehydes by microbial oxidation of primary alcohols[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42(3):513-514.
- [7] ABARBRI M, PARRAIN J L, DUCHÊNE A. Stereospecific synthesis of (Z) or (E)-3-methylalk-2-enoic acids[J]. Tetrahedron Letters, 1995, 36(14):2469-2472.
- [8] DOMINGO L R, SALVADOR G, MARGARITA P, et al. Experimental and theoretical investigations for the tandem alkylation-isomerization reactions between unsaturated carboxylic acids and allyl halides[J]. Tetrahedron, 2003, 59(33):6233-6239.
- [9] ANDERSEN J F, WALDING J K, EVANS P H, et al. Substrate specificity for the epoxidation of terpenoids and active site topology of house fly cytochrome P450 6A1[J]. Chemical Research in Toxicology, 1997, 10(2):156-164.
- [10] WHEELER J W, AYORINDE F O, GREENE A, et al. citronellyl citronellate and citronellyl geranate in the european hornet, vespa crabro (hymenoptera: vespidae)[J]. Tetrahedron Letters, 1982, 23(20):2071-2072.
- [11] UROOS M, HAYES C J. Synthesis of the spirochroman core of dihypoxetoxin and stereochemical proposal for the natural product[J]. Organic Letters, 2010, 12(22): 5294-5297.
- [12] KÁDAS I, ÁRVAI G, HORVÁTH G. Improved synthesis of 7,7-dimethyl-1,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroinden-2-yl-acetic and propionic acid from citral[J]. Organic Preparations and Procedures International, 1998, 30(1): 79-86.
- [13] TIEMANN F. Ueber die verbindungen der cyclo-citral-reihe[J]. Chemische Berichte, 1900, 33(3):3703-3710.
- [14] GAN Y, LI A, PAN X, et al. Stereoselective synthesis of (-)-6,7-dehydroferruginyl methyl ether[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11:781-787.

Synthesis and Process of the α -cyclogeranic Acid: Research

HU Yan-hua, JIANG Feng, ZHAO Yang-yang, ZHANG Jian-feng*

(Faculty of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: α -cyclogeranic acid is a key intermediate of the damascones. Based on comparison of several synthetic methods in the literatures, α -cyclogeranic acid is synthesized from citral through oxidation and cyclization. This synthetic method has advantages such as mild conditions and high yield, the yield of the α -cyclogeranic acid can be as high as 65.3%, and the purity of the product can reach as high as 96.6%. This method is found to be suitable for industrial production.

Key words: α -cyclogeranic acid; citral; oxidation; cyclization

(责任编辑 史小丽)