

关环反应合成鸢尾酮

胡铁^{a,b} 皮少峰^a 王 烨^a 高海丽^a 孙汉洲^{a*} 黎继烈^{a*}

(^a经济林培育与保护省部共建教育部重点实验室 中南林业科技大学 长沙 410004; ^b广州航海学院 广州 410208)

摘 要 研究了以 9,10-环亚甲基假紫罗兰酮为原料,经关环反应合成鸢尾酮的工艺,并对该关环反应机理进行了初步探讨。实验结果表明,适宜的工艺条件为:反应温度 -70 ℃,物料摩尔比 $n(9,10\text{-环亚甲基假紫罗兰酮}):n(\text{氯磺酸})$ 为 1:4,反应 45 min,鸢尾酮的收率为 90.1%。产品中 α -鸢尾酮、 β -鸢尾酮和 γ -鸢尾酮的含量分别为 60.2%、29.0% 和 8.0% (GC,峰面积归一化法);采用 NMR 确证了 α -鸢尾酮的结构。关环反应机理的初步探讨表明关环反应应在低温下快速完成。

关键词 鸢尾酮,关环反应,环亚甲基假紫罗兰酮, α -鸢尾酮选择性

中图分类号:O622.4

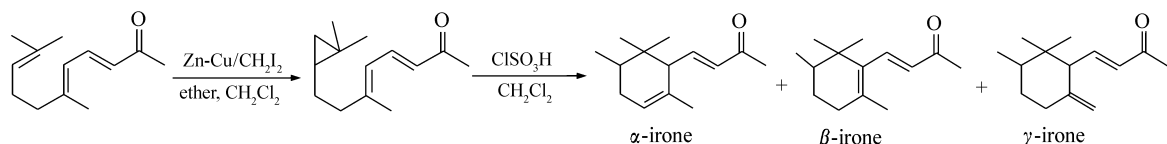
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2014)11-1297-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2014.40024

鸢尾酮是紫罗兰酮系列香料中最名贵的一种,它有 α 、 β 、 γ 3 种同分异构体,主要用作高档食品 and 高级化妆品香精香料^[1-3]。其中以 α -鸢尾酮最具有鸢尾凝脂的特性,其香气淡雅,最令人清爽、愉快^[1-2]。从天然植物中提取鸢尾酮,周期长,产量低,不能满足市场需求,因此,不断有鸢尾酮合成新方法的研究报道^[3-11]。然而,这些见诸报道的鸢尾酮合成产品均存在 α -鸢尾酮含量低(一般低于 35%)的重大缺陷,导致其香型较差,市场优势不大^[11]。因此,提高鸢尾酮合成产品中 α -鸢尾酮含量变得十分关键。

本文以假紫罗兰酮为原料,通过环亚甲基化和关环两步反应合成鸢尾酮(Scheme 1)。其中,假紫罗兰酮环亚甲基化合成 9,10-环亚甲基假紫罗兰酮的研究课题组另文报道,本文主要报道 9,10-环亚甲基假紫罗兰酮关环合成鸢尾酮工艺条件。课题组通过关环反应合成鸢尾酮的工艺条件探索和优化,将 α -鸢尾酮含量提高到 60%,初步解决了如何提高鸢尾酮合成产品中 α -鸢尾酮含量的这一关键性技术难题,为提高鸢尾酮的市场优势奠定了基础。同时,关环反应机理初步探讨表明,关环反应合成鸢尾酮应该在低温下快速完成反应,这为通过关环反应合成鸢尾酮的放大试验和工业化生产提供了指导性意见。



Scheme 1 Synthesis route of irone

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

HP7890-HP 5975C 型气质联用仪(美国安捷伦科技有限公司),Bruker Avance DRX 400 型核磁共振波谱仪(德国布鲁克公司)。

气相色谱检测条件:HP-5 柱(30 m × 0.25 mm × 0.25 μm),柱温为程序升温:初始温度 70 ℃,维持 2 min,以 3 ℃/min 升温至 180 ℃,维持 2 min,以 10 ℃/min 升温至 250 ℃,维持 5 min,载气为 N₂ 气,柱流速为 0.7 mL/min;气化室温度为 250 ℃,分流比 50:1;氢火焰检测器,300 ℃;进样量 2 μL。质谱 EI 源:

2014-01-20 收稿,2014-03-28 修回,2014-04-30 接受

国家林业局 948 项目(2011-4-17)

通讯联系人:黎继烈,教授;Tel/Fax:0731-85623491;E-mail:215350141@qq.com;研究方向:林产化学工程

共同通讯联系人:孙汉洲,教授;Tel/Fax:0731-85623648;E-mail:east0000000@126.com;研究方向:有机合成

70 eV, 倍增器电压: 1500 V, 扫描范围 m/z : 33 ~ 500, 全扫描方式。

假紫罗兰酮, 自制。在 1000 mL 的四口烧瓶中加入 520 mL 丙酮(410 g, 7.1 mol)和 NaOH 5.4 g, 滴加 200 mL 柠檬醛(178 g, 1.2 mol)。控制反应温度 45 °C, 反应 4 h GC 跟踪检测原料消耗完毕)。反应液用 10% 的醋酸溶液中和至 pH 值为 6 ~ 7, 蒸馏回收丙酮; 有机层经饱和食盐水洗涤(60 mL × 2), 无水硫酸钠干燥后进行减压蒸馏, 收集沸点为 110 ~ 120 °C (760 Pa) 的馏分, 得假紫罗兰酮 208.7 g, 收率 90.6%, 纯度为 98% (GC, 峰面积归一化法)。

锌铜偶, 自制。将 6 g 醋酸铜与 80 mL 冰醋酸放入 500 mL 装有电动搅拌器的烧杯中, 加热溶解, 搅拌并慢慢加入 65 g 已活化锌粉, 搅拌 5 min, 静置沉淀, 除去上层清液。沉淀物依次用冰醋酸(80 mL)、乙醚(120 mL × 4)洗涤, 真空干燥得 60 g 含铜 5% 锌铜偶试剂。

9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮, 自制。在 N₂ 气保护下, 于 500 mL 的四口烧瓶中加入 48 g 锌铜偶和 180 mL 混合溶剂 ($V(\text{乙醚}): V(\text{二氯甲烷}) = 1:4$)。控制反应液温度 35 °C, 滴加 53 mL 假紫罗兰酮(48 g, 0.25 mol)和 48.5 mL 二碘甲烷的混合物, 反应 6 h (GC 跟踪检测原料消耗完毕)。反应液加入 60 mL 饱和氯化铵溶液终止反应, 分出有机层。有机层用水洗涤 3 次, 再经无水硫酸钠干燥, 蒸馏回收溶剂后得 9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮, 收率 74.2%, 纯度为 90% (GC, 峰面积归一化法)。

97% 柠檬醛, 湖南湘农山香油脂香料有限责任公司, 99% 二碘甲烷、无水乙醚(钠丝干燥)、二氯甲烷、石油醚(60 ~ 90 °C)、冰醋酸、乙酸乙酯、氯磺酸、醋酸铜、碳酸氢钠、氯化铵、NaCl, 均为分析纯试剂, 国药集团化学试剂有限公司。

1.2 鸢尾酮的合成

在 N₂ 气保护下, 于 250 mL 的三口烧瓶中加入 10 g 的 9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮(0.05 mol)和 70 mL 二氯甲烷溶剂。降温至 -70 °C, 搅拌下滴加 16 mL 氯磺酸。反应 45 min 后 (GC 跟踪检测), 搅拌下滴加 40 mL 30% NaHCO₃ 溶液以淬灭反应, 分出有机层。有机层用饱和食盐水洗涤 2 次, 再经无水硫酸钠干燥, 蒸馏回收溶剂后采用柱色谱分离 ($V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯}) = 10:1$), 收集鸢尾酮的组分, 蒸馏回收溶剂, 得淡黄色液体鸢尾酮, 收率为 90.1%, 纯度为 99% (α -鸢尾酮 60.2%, β -鸢尾酮 29.0%, γ -鸢尾酮 8.0%, GC, 峰面积归一化法)。

1.3 α -鸢尾酮的 NMR 和 MS 表征

α -鸢尾酮¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.76 ~ 6.59 (m, 1H), 6.08 (dd, $J = 32.51, 15.85$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 11.57, 10.36$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 10.27$ Hz, 1H), 2.35 ~ 2.21 (m, 1H), 2.13 ~ 2.01 (m, 1H), 2.01 ~ 1.87 (m, 1H), 1.81 ~ 1.63 (m, 1H), 1.58 ~ 1.50 (m, 1H), 0.89 ~ 0.80 (m, 1H), 0.72 (s, 1H)。 α -鸢尾酮¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 198.39, 197.99, 149.34, 148.66, 134.23, 132.39, 131.91, 123.14, 122.97, 77.44, 77.12, 76.81, 56.45, 55.93, 37.81, 35.71, 35.26, 32.31, 31.76, 27.02, 26.88, 26.46, 22.86, 22.55, 22.07, 20.68, 16.16, 15.30, 15.01, 14.14。

产物的 MS 表征 MS (EI, 70 eV, m/z): 206 ($M^+ - 20$), 55 (11), 77 (13), 121 (100), 136 (63)。

2 结果与讨论

2.1 物料摩尔比 R 对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

按 1.2 节鸢尾酮的合成方法, 改变物料摩尔比 n (9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮): n (氯磺酸), 考察其对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响 (图 1)。当氯磺酸摩尔用量小于 3 倍 9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮的用量时, 鸢尾酮的反应收率和 α -鸢尾酮选择性较低, 因为氯磺酸用量太少时, 催化关环反应速率慢, 反应不充分; 延长反应时间, 又导致 α -鸢尾酮选择性下降。当其用量在 3 倍以上时, 鸢尾酮的反应收率基本不变, α -鸢尾酮选择性也相差不多, 以物料摩尔比为 1:4 时最高。因此, 适宜物料摩尔比 n (9, 10-环亚甲基假紫罗兰酮): n (氯磺酸) 为 1:4。

2.2 反应温度对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

按 1.2 节鸢尾酮的合成方法, 改变反应温度, 考察反应温度对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响 (图 2)。图 2 表明, 当反应温度 -70 °C 时, 鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性达到最大值。当反应温度为

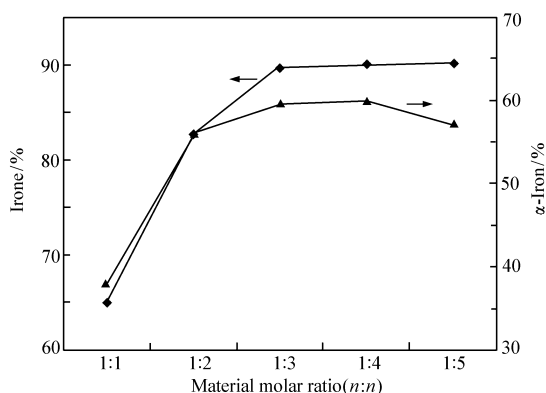


图 1 物料比 R 对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

Fig. 1 Effects of material ratio on irone yield and the selectivity of α -irone

temperature: $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R = 1:1$ (time: 120 min), $R = 1:2$ (time: 60 min), $R = 1:3$, $1:4$, $1:5$ (time: 45 min)

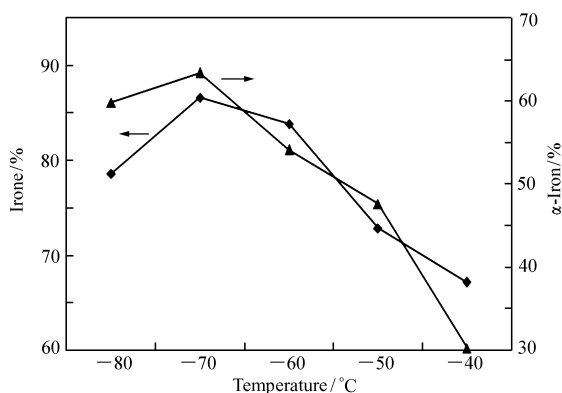


图 2 反应温度对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

Fig. 2 Effects of reaction temperature on irone yield and the selectivity of α -irone

$R = 1:4$, temperature: $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (time: 120 min), temperature: $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (time: 45 min)

$-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,因为反应温度较低,导致反应不完全,此时若延长反应时间,导致 α -鸢尾酮的选择性下降。当反应温度高于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,随反应温度升高,发生反应底物的双分子缩合副反应,产生二聚体副产物(GC 检测到一个宽且拖尾峰,醇峰特点明显),导致鸢尾酮收率快速下降;同时,由于反应的可逆性, α -鸢尾酮转化为 β -鸢尾酮,造成 α -鸢尾酮选择性也下降。所以,适宜的反应温度为 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2.3 反应时间对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

按 1.2 节鸢尾酮的合成方法,改变反应时间,考察反应时间对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响(图 3)。当反应时间低于 45 min 时,虽然 α -鸢尾酮的选择性较好,但是,由于反应时间不够,反应不完全导致鸢尾酮收率较低。当反应时间延长至 45 min 以上时,将有二聚体副产物产生,导致鸢尾酮收率下降;同时,由于反应的可逆性, α -鸢尾酮将转化为 β -鸢尾酮,导致 α -鸢尾酮选择性下降。综合目标产物的收率与选择性,适宜的反应时间为 45 min。

2.4 关环反应机理初步探讨

根据实验结果,鸢尾酮合成中关环反应机理如 Scheme 2 所示,反应步骤分为 3 步:第一步三元环吸收 H^+ ,使三元环开环形成叔碳正离子;第二步共轭双键与叔碳正离子结合,关环形成六元环;第三步脱 H^+ 反应形成新的双键得到 3 种鸢尾酮产物。最后一步脱 H^+ 反应有 3 个反应方向,按方向 1 脱 H^+ ,脱去的是一个位阻较小的仲氢原子,由于氢原子正

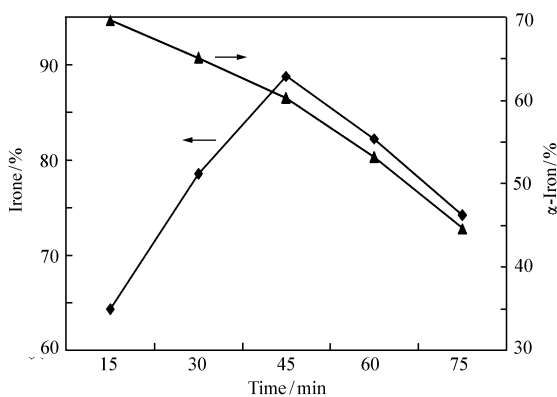


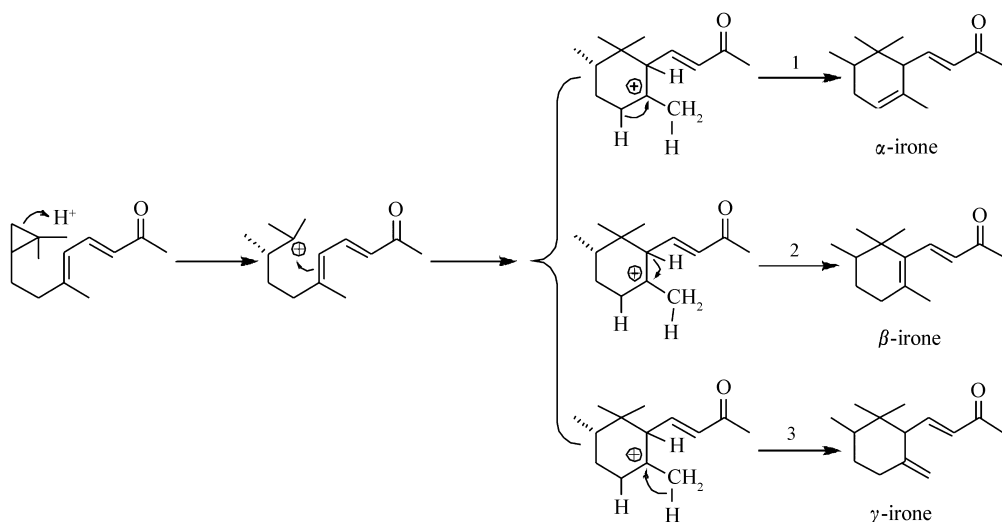
图 3 反应时间对鸢尾酮收率和 α -鸢尾酮选择性的影响

Fig. 3 Effects of reaction time on irone yield and the selectivity of α -irone

$R = 1:4$, temperature: $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$

好处于碳正离子的反向位置,反应所需活化能最低,反应速度快,得到的是隔离型烯烃结构产物(α -鸢尾酮),产物的内能相对较高,通常称为动力学控制反应。实验结果反应温度低和反应初期时 α -鸢尾酮含量高可以证实此结论。按方向 2 脱 H^+ ,脱去的是一个位阻较大的叔氢原子,虽然叔氢原子反应活性最大,但是,由于叔氢原子正好处于碳正离子的同向位置,导致反应所需活化能较高(消去反应为反向消去),反应速度慢,得到的是共轭型烯烃结构产物(β -鸢尾酮),产物的内能最低,通常称为热力学控制反应。实验结果反应温度升高和反应时间延长时, α -鸢尾酮含量降低, β -鸢尾酮含量升高可以证实此结论。按方向 3 脱 H^+ ,脱去的是一个伯氢原子,伯氢原子反应活性低,反应所需活化能最高,反应速度最

慢,得到是环外烯烃结构产物(γ -鸢尾酮),产物的内能最高,其所占比例最小。每批次鸢尾酮产品中, γ -鸢尾酮含量基本上在8%左右可以证实此结论。综上所述,低温关环的主要产物是 α -鸢尾酮,高温关环的主要产物是 β -鸢尾酮,反应时间延长, α -鸢尾酮转化为 β -鸢尾酮。所以,反应温度和反应时间可以决定 α -鸢尾酮和 β -鸢尾酮的比例,关环反应合成鸢尾酮应该在低温下快速进行反应,以提高 α -鸢尾酮的选择性。



Scheme 2 Cyclization mechanism of irone synthesis

刘晓庚等^[11]报道了采用 H_2SO_4 、 H_3PO_4 为关环催化剂在45℃下催化9,10-环亚甲基假紫罗兰酮进行关环反应,所得到的鸢尾酮产品中 α -鸢尾酮含量不超过35%。根据上述关环反应机理分析得到的结论,关环反应应该在低温下快速进行。为此,本课题组试验了 H_2SO_4 、 H_3PO_4 和 ZnCl_2 等质子酸与路易斯酸催化剂,在低温条件下进行催化关环反应,发现关环反应难以进行,原因是这些质子酸与路易斯酸在低温条件下难以使三元环开环(关环反应的第一步)。本试验选用酸性更强的氯磺酸为催化剂,并加大了催化剂用量,促使关环反应在低温下快速进行,以达到提高 α -鸢尾酮含量的目的。

3 结 论

以假紫罗兰酮为原料,通过环亚甲基化和关环两步反应合成了鸢尾酮。通过鸢尾酮合成关环反应工艺条件的探索和优化,关环反应的收率达到90.1%,产品中 α -鸢尾酮的含量达到60.2%,从而初步解决了如何提高鸢尾酮合成产品中 α -鸢尾酮含量的这一关键性技术难题。对关环反应机理的初步分析表明,关环反应合成鸢尾酮应该在低温快速完成,这为后续放大试验和工业化生产提供了指导性意见。

参 考 文 献

- [1] CHEN Xueheng. Commented on Utilization Status and Industrialization Prospects of Natural Resources from *Litsea Cubeba* in China[J]. *Sci Silvae Sin*, 2003, **39**(4):134-139(in Chinese).
陈学恒. 我国山苍子资源利用现状和产业化前景评述[J]. 林业科学, 2003, **39**(4):134-139.
- [2] Brennan E, Fuganti C, Serra S. From Commercial Racemic Fragrances to Odour Active Enantiopure Compounds: the Ten Isomers of Irone[J]. *CR Chim*, 2003, **6**(5):529-546.
- [3] Laval G, Audran G, Galano J M, et al. A Short and Efficient Enantiospecific Synthesis of (+)-(2R,6S)-*cis*- γ -Irone via a Highly Diastereoselective Protonation[J]. *J Org Chem*, 2000, **65**(11):3551-3554.
- [4] HAN Yanli, KUANG Chuntao, QIAN Wei, et al. Preparation of Irone[J]. *China Food Addit*, 2012, **66**(5):66-72(in Chinese).
韩艳利, 旷春桃, 钱伟, 等. 鸢尾酮的制备[J]. 中国食品添加剂, 2012, **66**(5):66-72.
- [5] Marner F J, Runge T, König W A. Separation of Enantiomeric Irones by Gas-Liquid Chromatography on Modified Cyclodextrins[J]. *Helv Chim Acta*, 1990, **73**(8):2165-2170.
- [6] Courtois D, Ehret C, Firmin L M. Process for the Production of Irone: WO, 9849139[P], 1998.

- [7] Beatrice B, Didier C, Charles E. Rapid Production of Irones by Maturation of Orris Rhizomes with Two Bacterial Strains C [J]. *Phytochemistry*, 1993, **34**(5):1313-1315.
- [8] Torii S, Uneyama K, Matsunami S. Stereoselective Synthesis of (±)-Irones [J]. *J Org Chem*, 1980, **45**(1):16-20.
- [9] Marner F J, Krick W, Gellrich B, *et al.* Irigermanal and Iridogermanal: Two New Triterpenoids from Rhizomes of *Iris Germanica* L [J]. *J Org Chem*, 1982, **47**(13):2536-2541.
- [10] Paquette L A, Maynard G D. Relevance of Oxyanion Stereochemistry to Chirality Transfer in Anionic Oxy-Cope Rearrangements [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, **114**(13):5027-5035.
- [11] LIU Xiaogeng, CHEN Meimei, XIONG Youfa, *et al.* Synthesis of Irone [J]. *Flavour Frag Cosmet*, 2001, (2):5-7 (in Chinese).
- 刘晓庚, 陈梅梅, 熊友发, 等. 鸢尾酮的合成研究 [J]. 香料香精化妆品, 2001, (2):5-7.

Synthesis of Irone by Cyclization Reaction

HU Tie^{a,b}, PI Shaofeng^a, WANG Ye^a, GAO Haili^a, SUN Hanzhou^{a*}, LI Jilie^{a*}

(^aKey Laboratory of Cultivation and Protection for Non-Wood Forest Trees, Ministry of Education, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China;

^bGuangzhou Maritime Institute, Guangzhou 510725, China)

Abstract The synthesis of irone was investigated by cyclization reaction from raw material 9, 10-cyclomethylene pseudoionones. The cyclization mechanism was preliminarily studied. The optimal cyclization conditions for irone are to keep the reaction time within 45 min, the reaction temperature at -70 °C, and the molar ratio of 9, 10-cyclomethylene pseudoionones to chlorosulfonic acid at 1:4. The combined yield of irone isomers can reach 90.1%, and the content of α -irone, β -irone and γ -irone are 60.2%, 29.0% and 8.0%, respectively, under the optimal cyclization conditions (determined by GC with area normalization method). The structures of irone isomers were also confirmed by ¹H NMR and ¹³C NMR. Preliminary mechanism study indicates that the cyclization reaction for the synthesis of irone can finish rapidly at low temperature.

Keywords irone, cyclization reaction, cyclomethylene pseudoionones, selectivity of α -irone

Received 2014-01-20; Revised 2014-03-28; Accepted 2014-04-30

Supported by the "948" Project of the State Forestry Administration, P. R. China (No. 2011-4-17)

Corresponding author: LI Jilie, professor; Tel/Fax: 0731-85623491; E-mail: 215350141@qq.com; Research interests: forest chemical engineering

Co-corresponding author: SUN Hanzhou, professor; Tel/Fax: 0731-85623648; E-mail: east0000000@126.com; Research interests: organic synthesis