

六水合三氯化铁催化 3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯交叉羟醛缩合制备薄荷内酯

陈 雄 刘金云 李亚白 刘建福 杨华武*

(湖南中烟工业有限责任公司技术中心 长沙 410007)

摘 要 用 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化 3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯交叉羟醛缩合, 制得 2-(2-氧代-4-甲基环己叉基) 丙酸乙酯和 7a-羟基薄荷内酯, 皂化后用硼氢化钠还原、酸化制得(±)-薄荷内酯, 产率为 51%。考察了 3-甲基环己酮的烯醇式异构化的位置选择性和粗产物中(±)-薄荷内酯与(±)-异薄荷内酯异构体的比例。

关键词 甲基环己酮, 丙酮酸乙酯, 六水合三氯化铁催化剂, 交叉羟醛缩合, 薄荷内酯

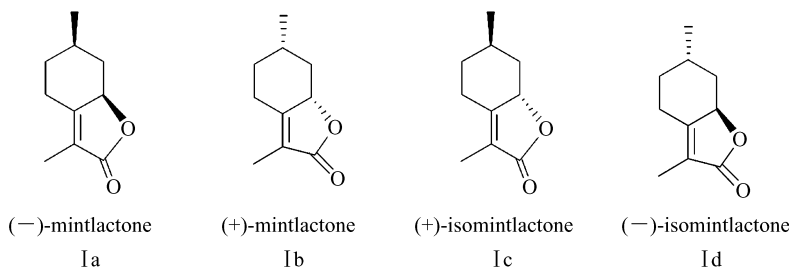
中图分类号: O624.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2013)09-1005-05

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2013.20523

薄荷内酯(Ia/Ib)这类含对-薄荷烷碳架结构的内酯化合物, 因具浓郁的类香豆素香气而被关注^[1], (-)-、(+)-薄荷内酯和(+)-、(-)-异薄荷内酯(Scheme 1)均存在于植物中^[2]。薄荷内酯可用作食品添加剂(FEMA 3764), 也可用于日化和烟草, 还可作为合成二氢薄荷内酯和薄荷呋喃等的中间体。

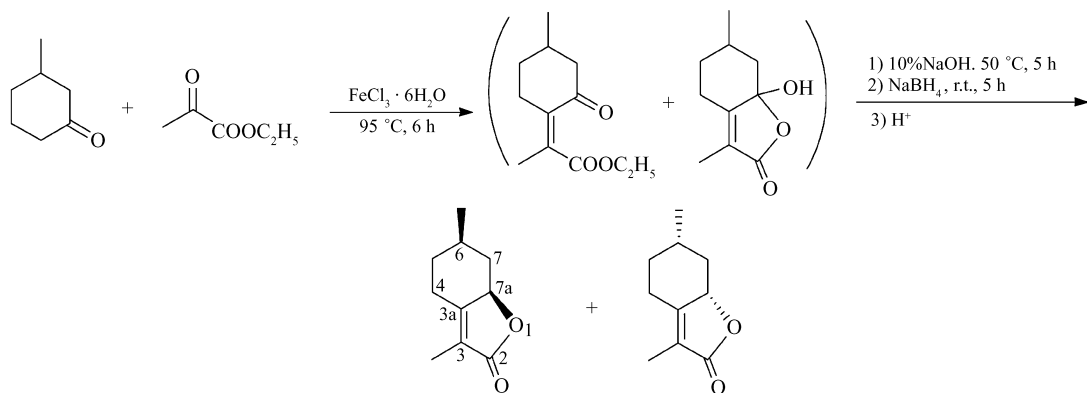


Scheme 1 (-)- and (+)-menthone and (+)- and (-)-isomenthone

2002 年 Ferraz 等^[3]对薄荷内酯的合成进行了综述, 其起始原料包括(+)-薄荷呋喃、(+)-香茅醛、(-)-异胡薄荷醇、香叶醇和橙花醇、4-甲基环己酮、(1*R*, 5*R*)-5-甲基环己-2-烯-1-醇和 3-甲基环己酮等; 之后, Bates 等^[4]和 Tsubuki 等^[5]通过多步反应分别制得(1*R*, 5*R*)和(1*S*, 5*R*)-5-甲基-2-亚乙烯基环己醇, 再用 2,3-联烯醇环羰基化反应获得(-)-薄荷内酯和(+)-异薄荷内酯, Gao 等^[6]将(-)-香茅醇去甲基化, 氧化制得(*S*)-3-甲基-6-辛炔醛后, 经分子内 hetero-Pauson-Khand 反应合成薄荷内酯。这些合成薄荷内酯的方法虽均有一定的立体选择性, 但存在合成步骤多, 或是原料难得及制备成本高的缺点。Tanabe 等^[7]报道了用四氯化钛/三正丁基胺催化(*R*)-3-甲基环己酮与 1,1-二甲氧基丙酮缩合制备(-)-薄荷内酯的方法, 合成反应仅为一步, 但需在无水和 Ar 气保护下低温(-78℃)下进行, 反应条件苛刻, 不宜进行规模化制备。因此, 探索反应条件温和、工艺简便的高效制备薄荷内酯的合成方法, 对推广其在食品等领域中的应用仍然意义重大。

铁是一种廉价而且环境友好的元素。三氯化铁(FeCl_3)在有机合成中能催化加成、取代、偶联、环化和氧化-还原等反应^[8-9]。对于羟醛缩合, FeCl_3 可催化烯醇硅醚与醛的向山羟醛缩合^[10]、酮与醛的缩合^[11]及含 α -氢的酮与另一种不含 α -氢酮的缩合^[12], 目前还未见 FeCl_3 催化 2 种均含 α -氢酮的交叉羟醛

缩合进行选择合成的报道。本文在不加其它辅助试剂条件下,以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化 3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯缩合,制得 2-(2-氧代-4-甲基环己叉基)丙酸乙酯和 7a-羟基薄荷内酯,皂化后用硼氢化钠还原、酸化制得 (±)-薄荷内酯 (Scheme 2)。考察了粗产物中 (±)-薄荷内酯与 (±)-异薄荷内酯的比例。



Scheme 2 Synthesis of (±)-mintlactone

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振谱采用 Varian Inova-400MHz 型核磁共振仪(美国 Varian 公司),以 CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标;GC-MS 采用 Agilent 6890-5973 型气质联用仪(美国 Agilent 公司)。(+) -薄荷内酯(SAFC 公司),3-甲基环己酮和丙酮酸乙酯(TCI 公司), FeCl_3 、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 等盐类及其余试剂均为分析纯,使用前未进一步处理。

1.2 合成操作

2.0 g (18 mmol) 3-甲基环己酮与 3.0 g (26 mmol) 丙酮酸乙酯及 3.6 g (13 mmol) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 粉末在 100 mL 单口瓶中混合后,95 °C 下搅拌反应 6 h。GC-MS 检测反应进程。反应毕,向反应混合物中加入 70 mL 二氯甲烷,抽滤掉其中的固体盐,用饱和食盐水洗涤二氯甲烷层,减压蒸除溶剂,加入质量分数 10% NaOH 溶液于 50 °C 下皂化 5 h,用 30 mL 二氯甲烷洗涤水层。再将水浴温度冷至 5 °C,分批加入 NaBH_4 固体 0.4 g,待其自然升至室温,共计搅拌 5 h,用体积分数 20% 硫酸酸化反应溶液至 pH = 1,用二氯甲烷提取后浓缩得薄荷内酯粗产物。经柱色谱提纯后得 (±)-薄荷内酯无色液体 1.51 g,产率为 51%。其波谱数据为: ^1H NMR, δ : 0.91 ~ 1.08 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3 -C6), 1.68 ~ 1.76 (m, 1H), 1.81 (t, J = 1.6 Hz, 3H, CH_3 -C3), 1.92 ~ 1.97 (m, 1H), 1.17 ~ 2.24 (m, 1H), 2.40 ~ 2.45 (m, 1H), 2.77 ~ 2.82 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 6.4 Hz, J = 11.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR, δ : 8.2, 21.2, 25.4, 29.7, 34.5, 42.0, 79.9, 119.5, 162.3, 174.8; MS m/z (100%): 166 [M]⁺ (100), 151 (3), 137 (56), 123 (18), 109 (39), 95 (37), 81 (41), 67 (38), 54 (6), 41 (16)。波谱数据与文献^[13,6-7]值相吻合。

2 结果与讨论

2.1 合成条件的优化

为优化 3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯的缩合反应条件,在 3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯的摩尔比为 1:1.5 的条件下,考察了催化剂种类、催化剂用量和反应温度对产率的影响,结果列于表 1。

从表 1 可看出, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化下,温度对缩合反应速度的影响明显,在 60 °C 下反应很慢,原料转化率低,温度控制在 95 °C 左右较适宜,6 h 后,3-甲基环己酮基本反应完;反应温度提高至 120 °C 反应则副产物增多,产率反而降低。催化剂种类对反应产率影响明显: Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 的硫酸盐为催化剂,不发生缩合反应; Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 和 Sn^{4+} 的含结晶水的盐酸盐作催化剂均能取得中等的合成收率,无水 FeCl_3 催化下反应时间缩短为 4 h,但反应中出现轻微结焦,使产率不如用 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化的反应。 Fe^{3+} 催化剂的物

质量与3-甲基环己酮物质量的比为2:3时原料转化完全,反应选择性较好。因此优化的羟醛缩合反应条件为:3-甲基环己酮与丙酮酸乙酯的摩尔比为1:1.5,催化剂 $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 用量与3-甲基环己酮的摩尔比为2:3,约95℃回流反应6h。

表1 实验条件对合成薄荷内酯的影响^a
Table 1 Effect of reaction conditions on the yields of mintlactone^a

Entry	Catalyst/mmol	Temperature/℃	Time/h	Yield/%
1	FeCl_3 12	90	4	40
2	$\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 13	60	6	24
3	$\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 6	90	6	37
4	$\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 13	95	6	51
5	$\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 13	120	6	43
6	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 13	90	6	0 ^b
7	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 11	95	4	46
8	$\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 11	95	7	0 ^b
9	ZnCl_2 (long-laid) 12	95	6	5 ^b
10	$\text{AlCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 8	90	4	0 ^b
11	$\text{SnCl}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10	90	8	42

a. 2.0 g (18 mmol) 3-methyl cyclohexanone with 3.0 g (26 mmol) ethyl pyruvate reacted; b. determined by GC-MS.

2.2 关于2种底物的羟醛缩合反应

3-甲基环己酮为不对称酮,在酸碱催化下可异构为 Δ^1 和 Δ^6 2种烯醇式(Scheme 3)。碱性条件下,达热力学平衡时 Δ^1 与 Δ^6 比例约为50:50, Δ^6 比例略大,而在动力学控制条件下, Δ^6 所占比例能达82%^[14]。理论上3-甲基环己酮的6位C和2位C均可亲核进攻丙酮酸乙酯的羰基最终得到2种双环内酯(I和II)。第1步羟醛缩合反应完后,取样分析表明主产物的分子离子峰为210,与2-(2-氧代-4-甲基环己叉基)丙酸乙酯相对分子质量相符,另有分子离子峰为182和碎片峰为154(基峰)、139、121、109、81和67的副产物,该副产物质谱数据与文献^[15]报道的7a-羟基薄荷内酯质谱吻合。7a-羟基薄荷内酯的产生可能是因部分主产物水解后得到2-(2-氧代-4-甲基环己叉基)丙酸,此酮酸分子内羧基与羰基在空间上的近距离使两基团的6个原子易通过六中心过渡态异构成酮酸内酯结构,环己烷环上的羰基碳杂化轨道由 sp^2 变为 sp^3 后,其椅式构象变得更为舒展。将本路线制得的粗产物与(+)-薄荷内酯标样(图1)及按Fujita报道的合成路线^[16]制备的薄荷内酯进行GC-MS分析,粗产物的总离子色谱图(TIC)中I/II峰面积比约为6:1,而I中(±)-薄荷内酯/(±)-异薄荷内酯(Ia+Ib/Ic+Id)峰面积比为86:5,这表明产物以(±)-薄荷内酯为主。缩合的这种位置选择性与文献[7]相似:用 TiCl_4 催化3-甲基环己酮与1,1-二甲氧基丙酮的缩合中未检测到II的生成;所得产物的立体选择性与文献[7]也相似:Tanabe等计算表明,薄荷内酯比异薄荷内酯结构更稳定,因薄荷内酯分子中 $\text{C}_{7a}\text{—O}$ 键为平伏键、环己烷为椅式构象,而异薄荷内酯中 $\text{C}_{7a}\text{—O}$ 键为直立键、环己烷为扭船式构象。推测在 $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化下,3-甲基环己酮主要异构为 Δ^6 的烯醇式结构进行亲核加成反应,得到的薄荷内酯是动力学控制条件下的产物。

将上述优化条件应用于4-甲基环己酮与丙酮酸乙酯的缩合,可以中等产率(56%)获得具有间-薄荷烷结构的内酯III[5,6,7,7a-四氢-3,5-二甲基-2(4H)-苯并呋喃酮](Scheme 4),其¹H NMR谱中5位

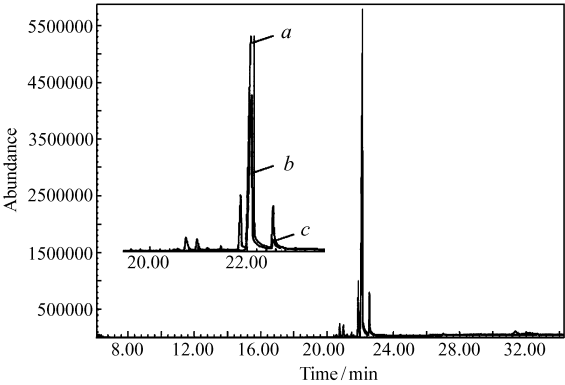
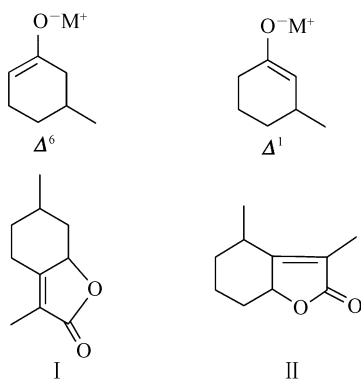
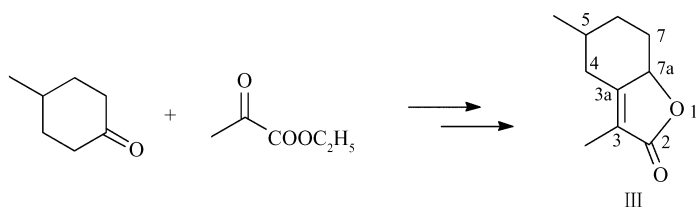


图1 (+)-薄荷内酯标样与粗产物色谱图的叠加
Fig. 1 Overlapped chromatograms of (+)-mintlactone sample and the crude products
a. (+)-mintlactone; b. (±)-mintlactone; c. (±)-isomintlactone



Scheme 3 Two isomeric enolates of 3-methylcyclohexanone and final products

C 上的甲基峰出现在 δ 值为 0.86 (d, $J = 7.6$ Hz) 和 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz) 的两处位置, 积分比为 1.3:2.0; ^{13}C NMR 谱中有 20 条谱线, 易于归属的有 C_{7a} (79.9, 80.3)、 C_3 (119.2, 121.6)、 C_{3a} (160.9, 162.4) 和 C_2 (174.8, 174.9), 表明产物中包含 2 组非对映体。



Scheme 4 Synthesis of 5,6,7,7a-tetrahydro-3,5-dimethyl-2(4H)-benzofuranone

本路线制得的薄荷内酯具有令人舒适的甜、豆、椰奶香和薄荷气息, 而具有间-薄荷烷结构的内酯 III 则香气较弱。

3 结 论

通过 2 步反应、1 步分离制得薄荷内酯。反应原料易得, 合成反应中不使用有机溶剂, 使用的催化剂 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 价格便宜, 对环境友好, 整个合成工艺无需除水和惰性气体保护等繁杂操作。克服了文献报道的合成方法中步骤多、或是条件苛刻及成本高的缺点。是合成薄荷内酯潜在的一条高效合成路线, 具有很好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Gaudin J M. Synthesis and Organoleptic Properties of *p*-Menthane Lactones[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(27): 4769-4776.
- [2] Serra S, Fuganti C. Enzyme-Mediated Preparation of Enantiomerically Pure *p*-Mentha-3,9-diols and Their Use for the Synthesis of Natural *p*-Menthane Lactones and Ethers[J]. *Helv Chim Acta*, 2002, **85**(8): 2489-2502.
- [3] Ferraz H M C, Jr L S L, Grazini M V A. Syntheses of Mintlactone and Isomintlactone[J]. *Synthesis*, 2002, **34**(15): 2155-2164.
- [4] Bates R W, Sridhar S J. A Synthesis of (−)-Mintlactone[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(20): 8104-8105.
- [5] Tsubuki M, Takahashi K, Honda T. Practical Ruthenium-Catalyzed Cyclocarbonylation of Allenyl Alcohols in 2,4,6-Collidine Leading to α,β -Unsaturated Lactones: Concise Stereoselective Synthesis of (+)-Isomintlactone[J]. *J Org Chem*, 2009, **74**(3): 1422-1425.
- [6] Gao P, Xu P F, Zhai H B. Expedient Construction of (+)-Mintlactone via Intramolecular Hetero-Pauson-Khand Reaction[J]. *J Org Chem*, 2009, **74**(6): 2592-2593.
- [7] Tanabe Y, Mitarai K, Higashi T, et al. Efficient One-step Synthesis of Trialkylsubstituted 2(5H)-Furanones Utilizing Direct Ti-crossed Aldol Condensation and Its Application to the Straightforward Synthesis of (R)-Mintlactone and (R)-Menthofuran[J]. *Chem Commun*, 2002, **38**(21): 2542-2543.
- [8] Bolm C, Legros J, Pihl J L, et al. Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis[J]. *Chem Rev*, 2004, **104**(12): 6217-6254.
- [9] Liu L X. Recent Uses of Iron Catalysts in Organic Reactions[J]. *Curr Org Chem*, 2010, **14**(11): 1099-1126.

- [10] Aoyama N, Manabe K, Kobayashi S. Iron(III) Chloride as a Water-Compatible Lewis Acid for Diastereoselective Aldol Reactions in Water in the Presence of a Surfactant[J]. *Chem Lett*, 2004, **33**(3):312-313.
- [11] Zhang X Y, Fan X S, Niu H Y, *et al.* A Novel Green Preparation of α, α' -Bis(substituted benzylidene)-cycloalkanones Promoted by $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in Ionic Liquid[J]. *Chinese Chem Lett*, 2003, **14**(10):1005-1007.
- [12] Li H J, Li W J, Li Z P. Iron-catalyzed Cross-aldol Reactions of ortho-Diketones and Methyl Ketones[J]. *Chem Commun*, 2009, **45**(22):3264-3266.
- [13] Crisp G T, Meyer A G. Synthesis of Optically Active α -Methylene γ -Butyrolactones and (+)-Mintlactone[J]. *Tetrahedron*, 1995, **51**(20):5831-5846.
- [14] Antony A, Maloney T. The Effect of Solvent and Cation on the Isomer Ratio of the Enolates of 3-Methylcyclohexanone[J]. *J Org Chem*, 1972, **37**(7):1055-1056.
- [15] Frérot E, Bagnoud A, Vuilleumier C. Menthofurolactone; A New *p*-Menthane Lactone in *Mentha piperita* L.: Analysis, Synthesis and Olfactory Properties[J]. *Flavour Fragr J*, 2002, **17**(3):218-226.
- [16] Fujita T, Watanabe S, Mihar K, *et al.* A Convenient Preparative Method for Mintlactone and Isomintlactone[J]. *J Chem Tech Biotechnol*, 1985, **35**(2):57-62.

Synthesis of Mintlactone *via* Cross-Aldol Condensation Between 3-Methylcyclohexanone and Ethyl Pyruvate Using Ferric Chloride Hexahydrate as Catalyst

CHEN Xiong, LIU Jinyun, LI Yabai, LIU Jianfu, YANG Huawu*

(*Technology Center, China Tobacco Hunan Industrial Corporation, Changsha 410007, China*)

Abstract A $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed cross-Aldol condensation of 3-methylcyclohexanone and ethyl pyruvate was developed for the synthesis of mintlactone. The resultant ethyl 2-(4-methyl-2-oxocyclohexylidene) propionate and 7a-hydroxymintlactone were saponified by NaOH, reduced by NaBH_4 , and acidified to yield ($\pm$)-mintlactone in 51% yield. Regioselectivity of the keto-to-enol isomerization of 3-methylcyclohexanone and isomer ratio of ($\pm$)-mintlactone/($\pm$)-isomintlactone in crude products were discussed.

Keywords methylcyclohexanone, ethyl pyruvate, ferric chloride hexahydrate catalyst, cross-Aldol condensation, mintlactone