

基于羟基保护的百里酚催化加氢合成薄荷醇

念保义^{a b*} 徐 刚^b 吴坚平^b 杨立荣^b

(^a 三明学院化学与生物工程系 三明 365004 ^b 浙江大学材料科学与化工学院 生物工程研究所 杭州 310027)

摘 要 以三甲基氯硅烷 (TMS) 羟基保护的百里酚为原料, 研究了羟基保护的百里酚催化加氢, 同时比较了原料是否羟基保护的 2 种反应条件。结果表明, 在 8 MPa 180 °C 条件下, 没有羟基保护的百里酚直接催化加氢, 获得 4 对消旋体薄荷醇, 其中 (±) 薄荷醇的选择性为 51.6%, 且伴有薄荷醇羟基被破坏或重排的副产物, 副产物的产率约为 10% ~ 15%; 而具有羟基保护的催化加氢, 产物为 100% 消旋体薄荷醇, 反应条件比未羟基保护的加氢更温和为 5 MPa 150 °C。采用 Cu/SO₂ 催化剂对消旋体薄荷酮加氢的研究结果表明, 在 2 MPa 150 °C 以及通过酒石酸调节 pH=4 的条件下, 薄荷酮加氢合成了 4 对消旋体薄荷醇, 其中 (±) 薄荷醇的选择性为 72%。分析了反应路径与反应机理, 提出了利用百里酚合成薄荷醇的新途径。

关键词 薄荷醇, 薄荷酮, 百里酚, 羟基保护, 催化加氢, 反应机理

中图分类号: O625

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)02-0169-04

左旋薄荷醇 (一) **6** 是具有很强清凉效果的薄荷味手性香料, 在医药卫生、食品工业和日用精细化工品等方面具有广泛的应用, 可用作局部麻醉剂、化妆品、杀菌剂、香烟香料、清凉饮品和食品的香料等^[1]。利用百里酚 (**1**) 催化加氢合成薄荷醇, 是最早有机合成的方法, 但是, 百里酚分子结构中的 3 个不同位阻的官能团, 导致催化加氢产物的复杂性, 成为至今未能实现工业化的主要原因。目前, 应用百里酚加氢合成 (±) **6** 的最高收率为 60.3%^[2], 它是通过 Al₂O₃、Fe-Mo 等修饰的 Raney Ni 催化剂, 加氢产物为 4 对消旋体薄荷醇 (**6**) (± 薄荷醇、± 新薄荷醇、± 异薄荷醇和 ± 新异薄荷醇) 的混合物, 不仅反应长 (24 h), 也给后续的目标产物 (±) **6** 分离带来很大的困难; 若以质量分数为 10% Pd/C 直接对化合物 **1** 催化加氢, 结果发现, 产物分布更为复杂 (见表 1), 值得注意的是其中有质量分数为 10% ~ 15% 的为薄荷醇的羟基重排的副产物 1-甲基-1-羟基-4-异丙基-环己烷 (**7**) 以及羟基被破坏的副产物 1-甲基-4-异丙基-环己烷 (**8**) (见 Scheme 1)。为了提高 (±) 薄荷醇 **6** 的收率, 尝试对百里酚羟基保护后再进行加氢, 结果产物为 100% 薄荷酮 **5** ((±) 薄荷酮和 (±) 异薄荷酮)。这启发了利用百里酚合成薄荷醇的新思路。因为通过羟基保护的化合物 **2** 催化加氢可获得 100% 的薄荷酮 **5** 而薄荷酮 **5** 通过进一步加氢, 在较低反应条件下即可得到 72% 选择性的 (±) 薄荷醇 **6** 它不仅减少了常规加氢产物分离, 也提高了百里酚 (**1**) 的利用率。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

百里酚 (分析纯); H₂ 气, 气压为 13 MPa; 环己烷 (工业品), 使用前经精馏, 质量分数约为 98%; 质量分数为 10% Pd/C 催化剂; Raney Ni (RTH₄); (±) 薄荷醇 (美国, 99.98%); SO₂ (中国百灵威, BET=628 m²/g); 三甲基氯硅烷 (TMS)、三苯基氯硅烷 (TPS) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (TBS), 均为分析纯试剂。GSHA-1 型高压釜; GC-950 型气相色谱仪 (FID, H₂ 气为 0.175 MPa, 空气为 0.55 MPa, N₂ 气为 0.2 MPa, HP-1 毛细管柱: 30 m×0.25 mm, 柱温 180 °C, 检测器温度 250 °C); ThermoQuest trace2000 型 GC-MS (美国), HP5 毛细管柱。

1.2 薄荷酮加氢催化剂 Cu/SO₂ 的制备

参照附着插入水解法^[3]。称取 7.3 g 的 Cu(NO₃)₂·3H₂O 用 50 mL 的蒸馏水溶解, 分别用浓氨水

2007-02-09 收稿, 2007-05-27 修回

国家自然科学基金 (20336010), 国家“九七三”计划 (2003CB716008) 和福建省教育厅科研基金 (JA06050) 资助项目

通讯联系人: 念保义, 男, 副教授; E-mail: bynian_fm_edu@126.com 研究方向: 手性化合物的合成与拆分

调节 pH 值为 9 左右, 倒入已装有 55.7 g SO_2 的容器中, 缓慢加入蒸馏水至 3~4 L, 时间为 9~10 h 使铜氨液充分水解; 过滤, 烘干, 用蒸馏水洗 5~7 次直至完全去除 NO_3^- , 再烘干, 100 °C 真空干燥 18~24 h。催化剂在使用前还原步骤为: 催化剂置于高压釜中, 当温度逐渐升高至 450 °C, 逐步加大 H_2 气压至 2 MPa 并保持 2 h (其间用真空泵抽取釜中水蒸汽 1~2 次)。即可获得 Cu/SO_2 催化剂, 铜的质量分数约为 8%。

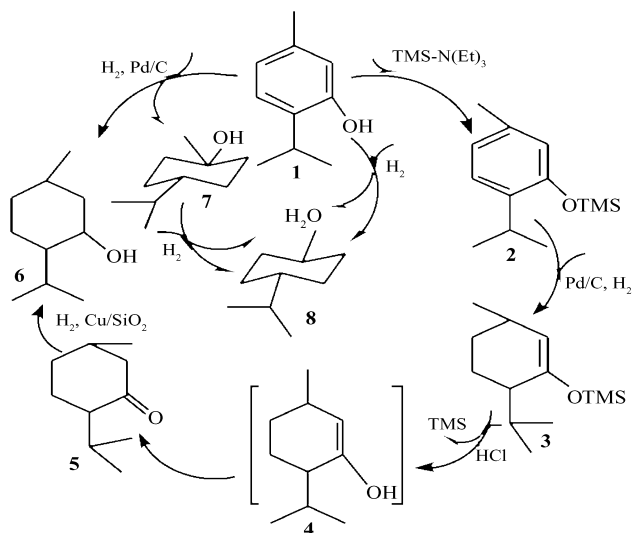
1.3 加氢方法

量取 100 mL 环己烷, 加入反应釜, 分别加入 10 g 具有羟基保护的百里酚和 0.5 g 催化剂, 试漏, 先从釜底通入 H_2 气置换釜中空气后, 再加至所需压力。设定温度、压力和搅拌速率, 开通磁力搅拌器与反应釜的冷却水后即开始反应。反应过程中从取样口取样、气相色谱分析。反应结束后, 冷却至室温开釜, 将反应液过滤, 用稀盐酸脱去保护基, 精馏浓缩得薄荷酮, 备用。薄荷酮加氢方法与上述相似, 原料与催化剂的质量比为 20:1。

2 结果与讨论

2.1 反应路径与结果

考察了氯硅烷系列的三甲基氯硅烷 (TMS)、三苯基氯硅烷 (TPS) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (TBS) 3 种保护基, 结果反应对产物薄荷酮的选择性基本相同。考虑到 TMS 较廉价, 且去保护方法简单易行, 所以, 选择 TMS 作为保护基。各种加氢结果如表 1 所示, 反应路径如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Pathway of catalyzed hydrogenation of thymol with and without hydroxyl protection to menthols over 10% Pd/C catalysts respectively

由表 1 可知, 采用国产 Raney Ni 虽然最终产物中并没有 (±) 新异薄荷醇的生成, 但选择性只有 51.6%; 若采用质量分数为 10% Pd/C 直接对百里酚 (1) 加氢, 产物分布中存在羟基重排的副产物 7 以及羟基被破坏的副产物 8。而基于羟基保护的百里酚 (2) 加氢, 尽管只获得消旋体薄荷酮 (58% 薄荷酮, 42% 异薄荷酮), 但是, 薄荷酮进一步加氢可获得更高的 (±) 薄荷醇 6 (选择性 72%, 见表 1)。同时, 考察了溶剂、温度和压力对具有羟基保护的百里酚加氢的影响, 结果表明, 溶剂极性越低反应的选择性越高, 所以, 选择极性最低、偶极矩最小的环己烷作为加氢的溶剂; 另外, 随着温度升高和压力增大, 反应的转化率和选择性也越高, 温度达到 150 °C、压力增至 5 MPa 时, 转化率和选择性均达 100%。此结果与常规的催化加氢温度上升, 转化率提高, 但选择性却下降的规律不同^[4], 这是因为羟基保护的百里酚, 由于羟基接上高位阻的保护基团 TMS 其最临近的 C=C 双键更加难以还原, 使得其最终产物均为薄荷烯醇 (4)。当产物脱去保护基后, 由于在空气中薄荷烯醇的极不稳定, 全部转化为薄荷酮 (见 Scheme 1)。

因此, 羟基保护的百里酚(2)催化加氢, 既有高的转化率, 又有高的选择性。同样, 随着压力增大, 转化率、选择性也同时提高。值得注意的是与未羟基保护加氢相比, 羟基保护的百里酚加氢的温度与压力明显较低。这可能是因为羟基保护下, 由于大的位阻和吸电子基团的作用, 使得远离羟基的另 2 个 $\text{C}=\text{C}$ 双键更容易受钯的进攻而产生 $\text{Pd}-\text{C}$ 键, 同样也更容易被吸氢还原^[5]。

表 1 羟基保护和未保护的百里酚催化加氢结果

Table 1 Experimental results of catalyzed hydrogenation of thymol with and without hydroxyl protection to menthols over several catalysts respectively

Entry	Catalyst/%	Reaction condition ^d	Selectivity/%					
			5	iso-5	6	Neo-6	iso-6	Neoiso-6
1	10% Pd/C ^a	5 MPa, 2 h, cyclohexane			36	28	17	6
2	5% Pd/C ^a	8 MPa, 3 h, cyclohexane			32	27	16	5
3	RaneyNi ^a	8 MPa, 3 h, cyclohexane			51.6	24.8	23.6	0
4	10% Pd/C ^b	5 MPa, 5 h, cyclohexane	56	44	32.3	49.5	10.8	7.4
5	10% Pd/C ^b	5 MPa, 6 h, toluene	53	47	24.6	53.8	14.9	6.7
6	10% Pd/C ^b	7 MPa, 6 h, isopropanol	50	50	21.0	62.4	15.3	1.3
7	8% Cu/SiO ₂ ^b	5 MPa, 16 h, cyclohexane	58	42	52.0	38.4	6.4	3.2
8	5% Cu/SiO ₂ ^b	3 MPa, 5 h, cyclohexane	55	45	60.4	20.5	16	3.1
9	8% Cu/SiO ₂ ^b	2 MPa, 3 h, cyclohexane	56	44	63.0	21.2	14.0	1.8
10	8% Cu/SiO ₂ ^{b,c}	2 MPa, 3 h, cyclohexane	53	47	72	18.1	9.8	1.1

a No hydroxyl protection thymol as material; reactive temperature 180 °C; b Hydroxyl protection thymol as raw material; reactive temperature 150 °C; c pH=4 with tartaric acid modifying; d all of conversion=100%; ω (catalyst) ω (reactant)=1:20 ω (catalyst) ω (reactant)=1:10 when RaneyNi (wet) was used; 5, menthol; iso-5, isomenthol; 6, menthol; Neo-6, Neomenthol; iso-6, isomenthol; Neoiso-6, Neoisomenthol.

2.2 薄荷酮加氢

薄荷酮加氢的结果见表 1, 其产物分布如图 1 所示。由表 1 可知, 如果采用 Pd/C 催化剂对薄荷酮加氢, 主要产物是新薄荷醇, 而且反应时间很长, 这是由于 Pd/C 催化剂更适合于 $\text{C}=\text{C}$ 双键的加氢^[5]。而采用 Cu/SiO₂ 催化加氢薄荷酮, 其目标产物薄荷醇的收率明显提高。

由图 1 可知, 2 对薄荷酮消旋体直接加氢, 虽然新薄荷醇仍是主要产物之一, 但目标产物薄荷醇却是优势产物 (72%)。这主要是薄荷酮分子中的羰基在铜催化剂作用下, 形成铜离子配合物, 有利于氢质子对羰基的直立键方向的氢质子进攻^[6~8], 提高了 (±) 薄荷醇的选择性; 同时新异薄荷醇从反应 90 min 的 7% 左右至最后的 1% 左右, 这是因为新异薄荷醇立体构型是处于能量最低的不稳定构象而发生立体异构化的缘故^[9, 10]。从加氢薄荷酮的机理可知, (±) 薄荷酮加氢产物是薄荷醇 [(±)-6] 与新薄

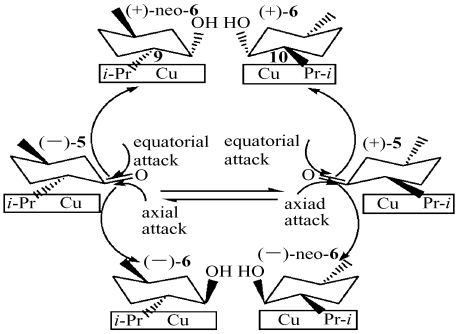
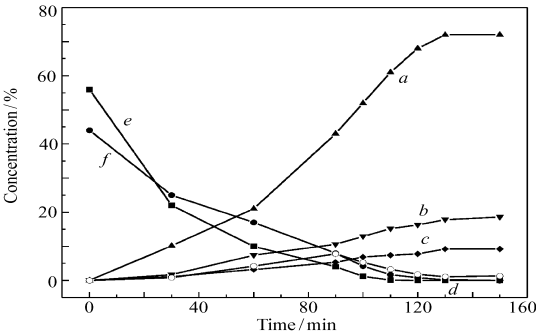


图 1 薄荷酮加氢合成薄荷醇的产物分布

Fig. 1 Product distribution during the hydrogenation of menthone mixture over Cu/SiO₂

Scheme 2 Mechanism of racemic menthone hydrogenation to menthol

a (±)-menthol; b (±)-neomenthol; c (±)-isomenthol; d (±)-neoisomenthol; e (±)-menthone; f (±)-isomenthone

荷醇[(±)-neo-6] (见 Scheme 2); 同样, 异薄荷酮[(±)-iso-5]加氢产物为异薄荷醇[(±)-iso-6]与新异薄荷醇[(±)-neoiso-6]。用质量分数为 8% CuSO₄ 催化剂时, 加氢产物中薄荷醇[(±)-6]的选择性只有 63%; 而采用酒石酸调节反应体系的 pH=4 其选择性提高到 72%。这是由于在酸性条件下薄荷酮加氢有利于氢质子对薄荷酮羰基的轴向进攻, 使薄荷醇分子中的直立键羟基的产物大大多于平伏键羟基产物^[8-11]。

参 考 文 献

- 1 Jimin Y H D, Siamak S, Susanne W, Ian A N. *Tetrahedron Asymmetry* J, 2004 **15**(15): 2 431
- 2 Walter W, Funk H U, Senft G, Korber K A. WO018 398 A1 J, 2004
- 3 Virginà V, Gerardo F S, Albertina M, Graciela Y M, I Monjas L C, Osmar A F. *Catal Lett* J, 2002 **84**(3-4): 251
- 4 ZHANG Sheng-Yong(张生勇), GUO Jian-Quan(郭建权). *Principles and Applications of Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* [不对称催化反应 原理及其在有机合成中的应用] [M]. Beijing(北京): Science Press(科学出版社), 2002 43
- 5 Ilina I, Smakova I L, Semikolenov V A. *Kinetics and Catal* J, 2002 **43**(5): 654
- 6 Pavel K, Lbor C. *Appl Catal A General* J, 2000 **193**: 285
- 7 Paṇiswami R, Soundar D. *J Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chem* J, 2003 **45**: 191
- 8 Wu Y D, John A T, Houk K N. *J Am Chem Soc* J, 1991 **113**: 5 018
- 9 Juan C Y, Debora L M, Alberto J M, Javier M G. *Appl Catal A General* J, 2004 **275**: 221
- 10 Paṇiswami R, Ramaswami R, Soundar D. *J Molecular Catal A Chem* J, 1999 **148**: 145
- 11 Nicoletta R, Federica Z, Achille F, Rina P. *Appl Catal A General* J, 2006 **315**: 114

Synthesis of Racemic Menthols via Catalyzed Hydrogenation of Thymol Based on Hydroxyl Protection

NIAN Bao-Yi^{a, b*}, XU Gang^b, WU Jian-Ping^b, YANG Li-Rong^b

(^a Department of Chemistry & Bioggy Engineering, Saming College, Saming 365004)

(^b College of Material Science & Chemistry Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract The racemic mixture of menthone was synthesized by catalytic hydrogenation of thymol based on hydroxyl protection using TMS (trimethylchlorosilane) with excellent selectivity and good yield (both of 100%) under mild and neutral reaction conditions. The racemic menthone was hydrogenated to racemic menthol over 8% Cu/SO₂ in a medium with pH=4 by tartaric acid modifying. A selectivity of 72% for the desired product (±)-menthol was achieved under a pressure of 2 MPa at a temperature of 150 °C. For this novel process, the mechanism of reaction was proposed. Menthonol is firstly accomplished by hydrogenation of thymol with hydroxyl protection, secondly the menthenol which is unstable in air was transformed completely to the corresponding racemic menthones, and finally racemic menthones were hydrogenated to racemic menthols. This proposed approach is promising for independent manufacture of flavors with the optical purity of (—)-menthol in the future.

Keywords menthol, menthone, thymol, hydroxyl protection, menthenol, catalyzed hydrogenation