

超声波促进香紫苏醇 H_2O_2 氧化合成香紫苏内酯的研究

刘华秋¹, 文彬^{2*}

(1. 新疆师范大学化学化工学院, 新疆 乌鲁木齐 830054;

2. 新疆储能与光电催化材料重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:为提高香紫苏内酯的合成效率,采用超声波强化 H_2O_2 氧化效能并对反应条件进行了优化,同时对反应机理进行了初步探讨。结果表明,相较于传统氧化,超声辅助合成效率提高 9%,且缩短反应时间;通过单因素实验考察合成香紫苏内酯的最佳条件为:超声频率为 40 kHz、功率为 250 W、 $n_{\text{香紫苏醇}}:n_{\text{钨酸钠}}:n_{\text{过氧化氢}}=100:1:600$ 、超声温度为 60℃。超声反应时间为 1.5 h 时,香紫苏内酯最佳产率为 89%。

关键词:香紫苏醇;香紫苏内酯;超声波; H_2O_2 氧化

中图分类号:TQ651

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)11-0184-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.11.034

Study on ultrasonic-enhanced synthesis of perilla lactone through H_2O_2 oxidation of perilla alcohol

LIU Hua-qiu¹, WEN Bin^{2*}

(1. School of Chemistry & Chemical Engineering, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, China;

2. Xinjiang Key Laboratory of Energy Storage and Photoelectrocatalytic Materials, Urumqi 830054, China)

Abstract: In order to improve the synthesis efficiency of perilla lactone, ultrasonic wave is utilized to enhance the oxidation efficiency of H_2O_2 , the reaction conditions are optimized, and the reaction mechanism is explored. The results show that compared with traditional oxidation method, the synthesis efficiency by ultrasonic enhanced oxidation method is 9% higher and the reaction time is shortened. Through single factor experiment, the optimum conditions for the synthesis of perilla lactone are as follows: ultrasonic frequency is 40 KHZ, ultrasonic power is 250 W, $n(\text{perilla alcohol}):n(\text{sodium tungstate}):n(\text{hydrogen peroxide})=100:1:600$, and ultrasonic temperature is 60℃. The yield of perilla lactone is 89% after 1.5 h of ultrasonic reaction under the optimum conditions.

Key words: perilla alcohol; perilla lactone; ultrasonic; H_2O_2 oxidation

香紫苏醇是香紫苏内酯等一系列人工合成香料的原料^[1],也是合成一些具有重要药理活性化合物等的重要原料,在香料工业、制药及食品添加剂方面具有重要的应用。在香紫苏醇合成下游香料的过程中,传统方法是采用高锰酸钾作为氧化剂,氧化过程产生锰渣,后处理复杂,环境污染严重^[2-5]。因此,研究和开发新的氧化方法已经成为国际上的一个研究热点^[6-10]。采用 H_2O_2 作氧化剂,用含 VIB 族过渡金属化合物作催化剂,超声辅助合成香紫苏内酯,具有成本低、方法简单、工艺步骤少、反应时间短、产品收率高、无环境污染等优点。

超声波辅助反应是一种强化反应技术,利用超声波的空化效应,超声波振动在液体中传播的音波压力达到一个大气压时,在液体中产生一个很大的

力,分子拉裂成空洞,这种由无数细小的空化气泡破裂而产生的冲击波称为“空化”现象^[11-12]。氧化体系存在水-有机溶剂两相,相转移催化剂(PTC)可以改善其相溶性,而超声效应可促进反应体系两相的充分接触,从而促进反应的进行。超声波因具有穿透力强、安全无公害等优点,被广泛使用^[13-16]。

笔者采用超声辅助合成香紫苏内酯,通过对过氧化氢投加量、催化剂用量、反应时间、反应温度等反应条件进行优化,初步分析其反应机理。

1 材料试剂与仪器

1.1 材料与试剂

香紫苏醇(纯度 98%),西安容甄生物科技有限公司生产;乙二醇、30% H_2O_2 、四丁基溴化铵、钨酸

收稿日期:2022-05-28;修回日期:2022-08-28

基金项目:亚麻油的精加工及产业化(3010010194)

作者简介:刘华秋(1998-),女,硕士研究生,研究方向为天然产物分离提纯,1654488939@qq.com;文彬(1971-),男,博士,副教授,研究方向为香料合成,通讯联系人,642610816@qq.com。

钠、硫酸氢钠、二氯甲烷、二氯乙烷、正己烷、甲苯、高锰酸钾、丙酮、亚硫酸氢钠,均为分析纯。

1.2 仪器

DF-101S 智能数显恒温水油锅、JA303P 电子天平、KQ-250B 超声清洗器、RE52-9 旋转蒸发仪、MDS-6D 显微熔点仪、Bruker DRX400 核磁共振仪、SH220N 红外光谱。

2 实验方法

2.1 传统氧化法最佳合成条件实验

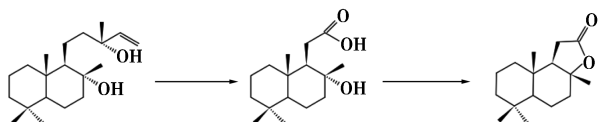
以香紫苏醇为原料、钨酸钠为催化剂、四丁基溴化铵(TBAB)为相转移催化剂,利用单因素法获得传统氧化法的最佳催化剂投加量、反应时间及反应温度,如果如表1所示。

表1 传统氧化法最佳合成条件实验参数

因素	水平	条件
催化剂投加量/ mmol	0.25、0.5、1、 1.25、1.5	<i>n</i> _{香紫苏醇} : <i>n</i> _{钨酸钠} : <i>n</i> _{过氧化氢} = 100:1: 300,反应时间为6 h
反应时间/h	2、4、6、8、10	<i>n</i> _{香紫苏醇} : <i>n</i> _{钨酸钠} : <i>n</i> _{过氧化氢} = 100:1: 300,催化剂用量用选出色
反应温度/°C	20、40、60、 80、100	<i>n</i> _{香紫苏醇} : <i>n</i> _{钨酸钠} : <i>n</i> _{过氧化氢} = 100:1: 300,催化剂用量用选出色,反应时 间用选出色

2.2 超声波促进氧化最佳合成条件实验

100 mmol 香紫苏醇、1 mmol 钨酸钠、2 mmol 四丁基溴化铵(TBAB)、1 mmol 硫酸氢钠加入三口烧瓶中,加入20 mL 二氯乙烷溶解后,在超声波条件下从上方缓慢加入30% H₂O₂ 溶液,反应时间分别为0.5、1、1.5、2、2.5 h 分液,水相用二氯乙烷萃取2次,与有机相合并在一起,去除溶剂浓缩得到氧化中间体,加入甲苯,脱水回流,旋蒸得白色固体。正己烷重结晶。香紫苏内酯的合成如下:



¹HNMR (400 MHz, CdCl₃), δ: 2.46 ~ 2.30 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 16.2, 6.5 Hz, 1H), 2.14 ~ 2.02 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 1.65 (tdd, *J* = 17.3, 10.0, 3.9 Hz, 2H), 1.49 ~ 1.35 (m, 3H), 1.35 ~ 1.29 (m, 3H), 1.26 ~ 1.12 (m, 2H), 1.03 (dd, *J* = 18.9, 8.0 Hz,

3H), 0.90 (s, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

¹³CNMR (101 MHz, CdCl₃), δ: 176.94, 86.45, 77.48, 76.84, 59.21, 56.74, 42.27, 39.60, 38.81, 36.15, 33.27, 28.81, 21.67, 21.02, 18.19, 15.17。

2.3 表征方法

利用显微熔点仪、红外光谱仪、核磁共振仪、气相色谱质谱联用仪、TLC 分析(以香紫苏内酯纯品为对照 *R*_f = 0.65)并确定合成物为香紫苏内酯。

3 结果与讨论

3.1 传统氧化法对香紫苏内酯收率的影响

3.1.1 催化剂钨酸钠用量对收率的影响

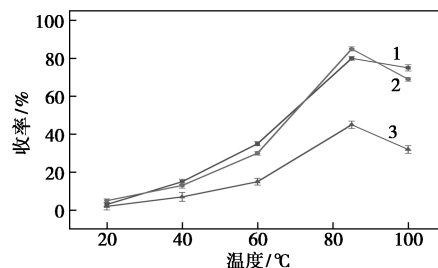
在有机转化中,有机分子不对称氧化转化的催化剂系统常用氧化剂 H₂O₂ 和 O₂ 作为最终氧源^[17],而且过氧化氢是一种绿色的氧化剂,但其本身不能直接有效地氧化有机化合物,因此,必须与催化剂或其他试剂结合才能被激活。钨酸钠作为无毒的钨酸盐,可以作为氧化体系的催化剂。

香紫苏醇在一定的酸性环境(pH 为 2.0 左右)更容易氧化降解,然而,太强的酸性环境使反应生成脱羟基产物,副产物增多,内酯产率有所下降^[2]。香紫苏醇容易进行氧化降解,这是因为香紫苏醇侧链的氧化降解不适合在接近中性条件下反应。

以香紫苏醇 100 mmol 的加入量来进行实验,改变催化剂用量,实验结果通过传统氧化法可知,催化剂对香紫苏内酯影响较大,钨酸钠加入过多会导致氧化剂双氧水加速分解,反应不完全,在香紫苏醇为 100 mmol 的条件下,钨酸钠加入 1 mmol 为最佳催化剂用量,得到的香紫苏内酯的收率较高。再多的催化剂用量会增加副反应,导致产率下降。

3.1.2 不同温度与不同溶剂对收率的影响

H₂O₂ 氧化法中,在不同温度下,分别以二氯甲烷、二氯乙烷、乙醇为溶剂,对香紫苏内酯的收率影响如图1所示。由图1中可以看出,二氯乙烷和二



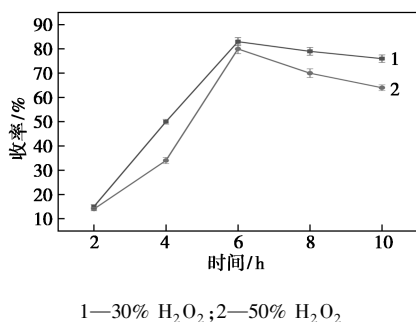
1—二氯甲烷;2—二氯乙烷;3—乙醇

图1 不同温度下溶剂对收率影响

氯甲烷作溶剂时收率较高。从成本考虑,二氯甲烷作溶剂较优且毒性小,这是香紫苏醇与溶剂形成互溶体系有关。同时,不论何种溶剂,85℃是最佳反应温度,再升高温度,收率均有所下降,这与其温度升高产生副产物有关。

3.1.3 不同质量分数双氧水及氧化反应时间对收率的影响

在反应温度为 85℃ 的氧化条件,质量分数分别为 50% 与 30% 的双氧水在不同反应时间得到的香紫苏内酯产率如图 2 所示。由图 2 中可以看出,50% 过氧化氢成本高,所以选用 30% 的过氧化氢作氧化剂。同时反应时间对产物收率影响较大,随着反应时间增加,收率逐渐变高,当反应时间为 6 h 时,达到最高收率 80%; 超过 6 h 后,收率不会再升高,由于反应时间过长,导致水解或深度氧化,不利于羟基酸中间氧化物生成,从而降低了最终产物香紫苏内酯的收率。



1—30% H₂O₂; 2—50% H₂O₂

图 2 反应时间对香紫苏内酯收率影响

3.2 超声辅助法合成香紫苏内酯的实验分析

由于局部热点、自由基生成和强烈湍流的影响,随着反应速率的增加,超声波存在下的相转移催化反应可以提供更高的转化率^[18-20]。超声波的使用可以提高 PTC 的有效性,从而提高反应速率和选择性。

3.2.1 H₂O₂ 用量对收率的影响

H₂O₂ 用量对收率的影响如表 2 所示。从表 2 中可以看出,超声可缩短反应时间,但在超声的条件下,不同的双氧水用量均能促进最终产物香紫苏内酯的收率;同时由于超声波的引入,H₂O₂ 的分解速率加快,所以需在原来实验基础上增加 H₂O₂ 的剂量,实际反应中也验证了这一现象,实际生产中,可以从反应釜底部通入双氧水来减少额外的双氧水用量。

表 2 H₂O₂ 用量对收率的影响

V(H ₂ O ₂)/mL	15	20	25	30	35	40
收率/%	65.5	69.1	73.6	89.1	84.5	80.3

3.2.2 超声时间对收率的影响

超声波有助于在系统中产生微尺度湍流,为反应提供更高的可用界面面积。根据反应系统的不同,强化效果也不相同^[21]。在相转移催化剂条件下,超声时间对香紫苏内酯收率的影响如表 3 所示。由表 3 中可以看出,香紫苏内酯的收率随超声波时间的增加而增加,直至 1.5 h 达到最大值,延长反应时间,反而由于副反应增多而使收率降低。超声波导致了反应物的体积和微尺度的混合以及催化剂的分布,从而反应速率加快,缩短了反应时间。

表 3 超声时间对香紫苏内酯收率影响

超声时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
收率/%	83.3	85.4	89.1	83.4	80.8

3.2.3 H₂O₂ 氧化法中超声温度对质量收率的影响

超声温度对合成香紫苏内酯的影响如表 4 所示。由表 4 中可以看出,在 30~60℃ 范围内,收率随温度的升高逐渐升高,在 60℃ 时收率最高;而在 60℃ 后,收率逐渐下降,这是由于反应物分子在较高的温度下有较高的能量,从而增加碰撞和反应速率。然而,温度增加对空化强度会有负面影响,温度的增加抵消了可能增大的碰撞,因此最佳温度为 60℃。

表 4 超声温度对香紫苏内酯收率影响

超声温度/℃	30	50	60	65	70
收率/%	72.5	78.9	89.1	79.6	74.2

3.3 香紫苏醇双氧水氧化反应机理探讨

过氧化氢作为氧化剂有 2 种给氧方式:过氧化氢均裂为羟基自由基,进行自由基反应转移氧原子;过氧化氢异裂为质子和过氧负离子,转移给反应物氧原子。其中,香紫苏醇侧链上的烯丙醇结构容易发生迁移,在过氧化氢条件下烯丙醇结构被氧化断键,得到羟甲基酮,羟甲基酮与香紫苏醚达成一个偏向于香紫苏醚的平衡,继续氧化得到羟基酸和羟基醛。羟基酸关环即得香紫苏内酯,而羟基醛和甲基酮形成平衡,二者经过过氧化氢催化氧化也得到羟基酸和香紫苏内酯。香紫苏醇氧化香紫苏内酯反应机理如图 3 所示。

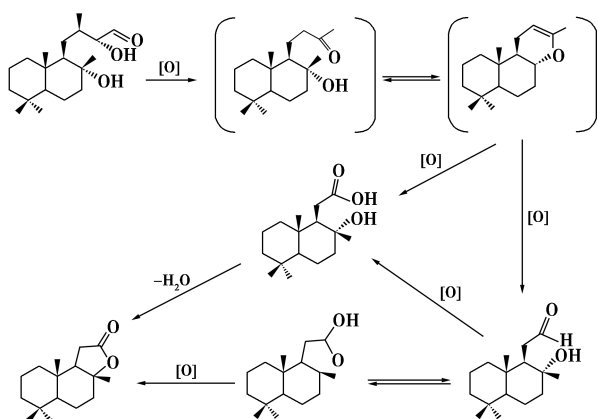


图3 香紫苏醇氧化香紫苏内酯反应机理

3.4 产物分析

3.4.1 香紫苏内酯的红外光谱

香紫苏内酯的 IR 谱图如图 4 所示。由图 4 可知,在 2929 cm^{-1} 处是 C—H 的伸缩振动,从吸收强度来看,含有较多的甲基存在,在 3200 cm^{-1} 处没有原料香紫苏醇羟基特征峰存在,说明羟基转换成羰基, C=O 的吸收峰受临近基团的性质影响,共轭效应使 C=O 向低波数移动,所以在 1792 cm^{-1} 处是尖锐的强吸收峰,羰基的伸缩变动数值在 1394 cm^{-1} , 可以确定分子中有亚甲基存在。

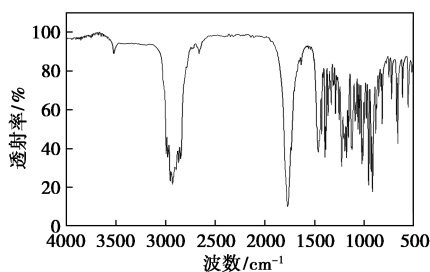
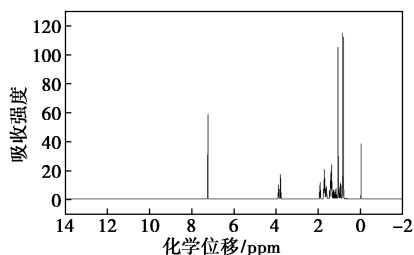


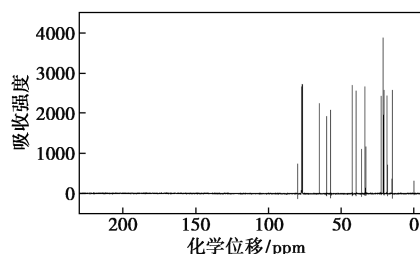
图4 香紫苏内酯的 IR 谱

3.4.2 香紫苏内酯的核磁共振谱

香紫苏内酯的核磁共振谱图如图 5 所示。由图 5 中可以看出,化学位移 δ 在 1.35、0.90、0.87、0.83 ppm 为分子中甲基上的氢,其中, δ 在 1.26 ppm 为环上的氢, δ 在 0.96 ppm 为侧链位上的氢吸收峰。

图5 香紫苏内酯的 ^1H NMR

香紫苏内酯的 ^{13}C NMR 如图 6 所示。由图 6 中可以看出, ^{13}C NMR 谱数据显示碳数等于 16, 包含 1 个酯羰基碳, δ 为 176.94 ppm; 1 个烷氧基碳, δ 为 86.45 ppm。

图6 香紫苏内酯的 ^{13}C NMR

3.4.3 香紫苏内酯的质谱

(1R,2R,5S,8aS)-1,2,5,8a-tetramethyl-decahydronaphthalen-2-yl acetate 的质谱图如图 7 所示。从图 7 中可以看出,受到电子轰击,分子离子峰 m^+ 为 249,基峰 123, m/z 为 235 是丢失 1 个甲基, m/z 为 207 是失去 CO_2 , m/z 为 191 是分子失去侧链后的十氢萘骨架离子,证明合成香紫苏内酯。

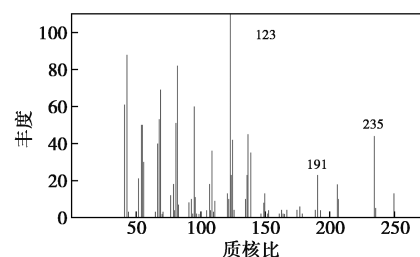


图7 香紫苏内酯的质谱

4 结论

(1)传统过氧化氢氧化法中, H_2O_2 在钨酸钠作用下得到羟基酸和羟基醛。羟基酸关环即得香紫苏内酯,其中确定的反应最佳条件: $n_{\text{香紫苏醇}} : n_{\text{钨酸钠}} = 100 : 1$ 、二氯甲烷为溶剂、反应时间为 6 h,此时,收率最佳。

(2)相较于传统氧化,超声辅助氧化可使合成效率提高 9%。超声功率为 40 kHz、功率为 250 W、 $n_{\text{香紫苏醇}} : n_{\text{钨酸钠}} : n_{\text{过氧化氢}} = 100 : 1 : 600$ 、超声温度为 60°C 、超声反应时间为 1.5 h 时,香紫苏内酯最佳产率为 89%。在香紫苏醇结构修饰中,得到相似的立体化学特性,十氢萘结构不改变,超声辐射可以使反应速率加快,缩短反应时间,产物收率增加,且设备简单。超声波在催化反应中,利用空化作用可以在溶液中形成冲击波,提高反应速率,改善产物选择

性,提高催化剂活性。

(3)推断了香紫苏醇合成香紫苏内酯的机理。由于烯丙醇结构迁移,双键断键后得到羟甲基酮,羟甲基酮与香紫苏醚达成一个偏向于香紫苏醚的平衡,氧化后生成羧基酸和羧基醛。羧基酸关环即得香紫苏内酯,而羧基醛和甲基酮形成平衡,二者经过氧化氢催化氧化也得到羧基酸和香紫苏内酯。

参考文献

- [1] 刘六军,何静,陈素文,等.龙涎香型香料分子结构与香气关系的应用研究[J].北京林业大学学报,2002,24(4):4.113-116.
- [2] 吴亚.香紫苏醇氧化降解合成香紫苏内酯的研究[D].西安:陕西师范大学,2005:2-10.
- [3] Zahra J P, Chauvet F, Coste-Maniere I, *et al.* ChemInform abstract: Oxidative degradation of the sclareol side chain: Hemisyntheses of ambergriis derivatives using in the key steps palladium complexes or ruthenium tetroxide generated in situ [J]. ChemInform, 1998, 134 (10-11): 1001-1024.
- [4] Bolster M G, Lagnel B M F, Jansen B, *et al.* The synthesis of Ambrox-like compounds starting from (+)-larixol. Part 2 [J]. Tetrahedron, 2001, 57(39): 8369-8379.
- [5] Ht A, Pe B, Kb A. A review of the role of hydrogen peroxide in organic transformations [J]. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2021, 104: 259-332.
- [6] Barton D, Parekh S I, Taylor D K, *et al.* An efficient synthesis of (-)-dodecahydro-3a, 6, 6, 9a-tetramethylnaphtho [2, 1-b] furan from (-)-sclareol [J]. Cheminform, 1994, 25(52): 5801-5804.
- [7] Fairlamb I, Matthias Beller, Carsten Bolm. Transition metals for organic synthesis: Building blocks and fine chemicals. Wiley-VCH, 2004; 2nd edition, two-volume set, hardcover [J]. Applied Organometallic Chemistry, 2010, 19(12): 1275-1276.
- [8] Koike K, Inoue G, Fukuda T. Explosion hazard of gaseous ozone [J]. Journal of Chemical Engineering of Japan, 2004, 32(3): 295-299.
- [9] A K K, B M N, A K I, *et al.* Explosion properties of highly concentrated ozone gas [J]. Journal of Loss Prevention in the Process Industries, 2005, 18(4-6): 465-468.
- [10] 魏俊发, 吴亚, 石先莹, 等. 香紫苏内酯的合成方法: 1683352A [P]. 2005-02-24.
- [11] Amaniampong P N, F Jérme. Catalysis under ultrasonic irradiation: A sound synergy [J]. Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry, 2019, 22: 7-12.
- [12] 郝梦亚, 朱薇, 马姝雅, 等. 超声辅助铅柱撑膨润土吸附刚果红的研究 [J]. 现代化工, 2021, 41(S01): 163-168.
- [13] Zhang Zongbo, Xu Chunling, Liu Wengang, *et al.* Ultrasonic assisted rapid preparation of superhydrophobic stainless steel surface and its application in oil/water separation [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2021, 81: 105848.
- [14] Umego E, He R, Ren W, *et al.* Ultrasonic-assisted enzymolysis: Principle and applications [J]. Process Biochemistry, 2021, 45(6): e15559.
- [15] Sun P, Lu P, Xu J, *et al.* The influence and control of ultrasonic on the transport and electrochemical properties of redox couple ions in deep eutectic solvent (DES) for redox flow battery application [J]. Electrochimica Acta, 2021, 394(1): 139140.
- [16] Qin J, Li N, Jiang M, *et al.* Ultrasonication pretreatment assisted rapid co-assembly of cellulose nanocrystal and metal ion for multifunctional application [J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 277: 11829.
- [17] Ht A, Pe B, Kb A. A review of the role of hydrogen peroxide in organic transformations [J]. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2021, 104: 295-332.
- [18] Chorkendorff I, Niemantsverdriet J W. Concepts of modern catalysis and kinetics [J]. Ceramurgia+Ceramica Acta, 2010, 40(2): 115.
- [19] Sancheti S V, Gogate P R. A review of engineering aspects of intensification of chemical synthesis using ultrasound [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2017, 36: 527-543.
- [20] Diwathe M C, Gogate P R. Ultrasound assisted intensified synthesis of 1-benzyloxy-4-nitrobenzene in the presence of phase transfer catalyst [J]. Chemical Engineering Journal, 2018, 346: 438-446.
- [21] Abimannan P, Selvaraj V, Rajendran V. Sonication effect on the reaction of 4-bromo-1-methylbenzene with sodium sulfide in liquid-liquid multi-site phase-transfer catalysis condition-Kinetic study, Ultrason [J]. Sonochem, 2015, 23: 156-164. ■
- [6] Jiménez-ángel F, Khoshnood A, Firoozabadi A. Molecular dynamics simulation of the adsorption and aggregation of ionic surfactants at liquid-solid interfaces [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2017, 121(46): 25908-25920.
- [7] Jang I, Shin K, Yang I, *et al.* Enhancement of thermal conductivity of BN/epoxy composite through surface modification with silane coupling agents [J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2017, 518: 64-72.
- [8] Chen Z, Gu M, Wang F, *et al.* Conductive TiO₂ nanorods via surface coating by antimony doped tin dioxide [J]. Materials Chemistry and Physics, 2019, 225: 181-186.
- [9] Zhou H, Sun S, Ding H, *et al.* Surface Organic Modification of TiO₂ Powder and Relevant Characterization [J]. Advances in Materials Science and Engineering, 2017, 2017: 9562612.
- [10] 赵维, 李玉红, 陈佑宁, 等. 导电涂料研究进展 [J]. 合成材料老化与应用, 2020, 49(1): 103-106.
- [11] 黄玲燕. 环氧树脂导电防腐涂料的制备及其性能研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2017.
- [12] Eley R R. Applied rheology and architectural coating performance [J]. Journal of Coatings Technology and Research, 2019, 16(2): 263-305.
- [13] Osterhold M. Rheological methods for characterising modern paint systems [J]. Progress in Organic Coatings, 2000, 40(1): 131-137.
- [14] 樊庆春, 童身毅. 涂料流平性与流挂研究进展 [J]. 中国涂料, 2012, 27(4): 26-29. ■

(上接第 183 页)