

合成香料环己氧基乙酸烯丙酯和 异戊氧基乙酸烯丙酯的新方法

金 欣¹, 贾卫民², 杨锦宗³

(1. 青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042; 2. 厦门集美灌口涌泉集团有限公司, 福建 厦门 361023; 3. 大连理工大学精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116012)

摘要:提供了一种更温和的方法代替 Williamson 反应制备香料环己氧基乙酸烯丙酯和异戊氧基乙酸烯丙酯。采用重氮乙酸乙酯(EDA)分别与环己醇和异戊醇在二水杨醛铜催化作用下进行 O—H 插入反应合成了上述香料的前体化合物环己氧基乙酸乙酯和异戊氧基乙酸乙酯, 研究了催化剂、反应温度和物料比例对插入反应收率的影响, 在优化的反应条件下二者的反应收率分别为 83% 和 79%。

关键词:异戊氧基乙酸烯丙酯; 环己氧基乙酸烯丙酯; 卡宾; O—H 插入反应

中图分类号: TQ225.24

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)01-0042-04

A novel process for synthesis of flavor allyl cyclohexoxyacetate and allyl amyl glycolate

JIN Xin¹, JIA Wei-min², YANG Jin-zong³

(1. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China;

2. Postdoctoral Research Workstation, Yongquan Group Co., Ltd., Xiamen 361023, China;

3. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012, China)

Abstract: This study provided a more facile process in place of Williamson reaction for the synthesis of flavor allyl cyclohexoxyacetate and allyl amyl glycolate. Ethyl diazoacetate (EDA) undergoes a facile bis (salicylaldehydato) copper carbenoid mediated O—H insertion reaction with cyclohexanol and isoamyl alcohol to afford ethyl 2-cyclohexoxyacetate (I) and ethyl 2-(3-methyl-2-butyloxy)-acetate (II). These compounds were used as synthetic precursor for title compounds. The effects of catalyst, reaction temperature as well as the ratio of alcohol and EDA on insertion yield were discussed. Under optimized reaction conditions the compounds (I) and (II) were respectively obtained in an 83% and a 79% reaction yield.

Key words: allyl cyclohexoxyacetate; allyl amyl glycolate; carbenes; O—H insertion reaction

异戊氧基乙酸烯丙酯(allyl amyl glycolate)俗名格蓬酯(isogalbanate),是一种重要的合成香料,具有强烈的格蓬香气和果香香气^[1],广泛用于香水、化妆品、香皂、空气清新剂、洗涤剂等各种产品的加香。环己氧基乙酸烯丙酯(allyl cyclohexoxyacetate)俗名环格蓬酯(cyclogalbanate),是格蓬酯类香料中一个香气最为浓郁的品种,它呈绿色凤梨和绿苹果般的波斯底香,由于它留香时间长、复配性能好,具有令人愉快、清新的香气,故而是一种非常优良的定香剂。目前格蓬酯和环格蓬酯在国内已有生产,但生产厂商较少,技术尚不成熟,有关格蓬酯和环格蓬酯合成方法的文献报道很少。其合成主要分两步反应:首先通过 Williamson 反应制备异戊氧基乙酸或环己氧基乙酸,收率在 80% 左右,然后与丙烯醇经酯化反应得到目标产物。因此制备烷氧基乙酸是关键的一步。合成烷氧基乙酸首先需要制备烷氧基钠,目前

文献报道主要有 3 种方法:①以金属钠作为反应试剂制备醇钠^[2-4],要求无水体系,工艺难度大,危险性高,较难实现工业化生产;②以 NaH 作为反应试剂^[5-6],要求反应体系无水、低温、使用大量有机溶剂,操作繁杂,原料成本高;③以 NaOH 作为反应试剂^[7-10],成本较低,但需加入带水剂,醇钠收率低,反应时间长。鉴于上述工艺存在的诸多问题,笔者提出采用重氮乙酸乙酯(EDA)与环己醇和异戊醇在二水杨醛铜(II)催化作用下进行 O—H 插入反应合成环己氧基乙酸乙酯和异戊氧基乙酸乙酯,再经皂化、酸化、酯化得到环格蓬酯和格蓬酯。该方法具有安全可靠、收率较高、反应时间短等特点。

1 实验部分

1.1 原料及试剂

过渡金属络合催化剂二水杨醛铜(II)、二水杨

收稿日期:2006-09-25

基金项目:青岛科技大学博士后启动基金资助

作者简介:金欣(1971-),男,博士,副教授,主要从事精细化学品的催化合成研究,jinx1971@163.com。

醛钴(II)、二水杨醛镍(II)、二乙酰丙酮铜(II)、二乙酰丙酮镍(II)由实验室自制;EDA按照文献[11]制备;环己醇、异戊醇为化学纯试剂;甘氨酸乙酯盐酸盐,工业品;二氯乙烷、亚硝酸钠、浓硫酸均为分析纯试剂。

1.2 仪器设备

GC9790型气相色谱仪(浙江温岭福立分析仪器有限公司),SGE ALPHA-Col 20-0.5毛细管柱(30 m × 0.32 mm I.D.);Varian Saturn 2000R GC/MS气质联用仪,EI离子源(美国Varian公司);Varian Unity plus 500M超导核磁共振波谱仪(Varian China Ltd.);AVATAR 360 FT-IR(美国Nicolet仪器公司)。

1.3 环己氧基乙酸乙酯和异戊氧基乙酸乙酯合成的一般过程

在四口瓶中加入环己醇或异戊醇,加入催化剂,升温到预定温度,然后在5 h内滴加EDA的二氯乙烷溶液,滴加完毕后继续反应10 min。反应在氮气保护下进行。取样进行GC分析,采用内标法计算反应收率(内标物:环己氧基乙酸烯丙酯和异戊氧基乙酸烯丙酯)。产品经精馏提纯后进行光波谱鉴定。

2-环己氧基-乙酸乙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:1.18~1.23(m, 8H, CH₃, 4β-H和1γ-H_{ax}), 1.48(d, 1H, γ-H_{eq}), 1.66(d, 2H, α-H_{ax}), 1.83(d, 2H, α-H_{eq}), 3.29(s, 1H, CHO), 4.08(s, 2H, OCH₂CO), 4.11(q, 2H, CH₂Me)。¹³C-NMR(DMSO), δ:18.89(CH₃), 28.49(2C, β-C), 30.43(γ-C), 36.59(2C, α-C), 64.90(OCH₂Me), 70.01(OCH₂CO), 82.25(CH), 175.4(C=O)。MS(EI), m/z:187(M⁺+1, 49%), 143(11%), 105(100%)。IR, σ/cm⁻¹:2 979(CH₃), 2 934(CH₂), 1 758(C=O), 1 128(C-O-C)。

2-(3-甲基-丁氧基)-乙酸乙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:0.86(q, 6H, CH₃), 1.20(t, 3H, CH₃), 1.40(q, 2H, (Me)₂CHCH₂), 1.67(m, 1H, CH(Me)₂), 3.47(t, 2H, CH₂CH₂O), 4.05(s, 2H, OCH₂CO), 4.12

(q, 2H, OCH₂Me)。¹³C-NMR(DMSO), δ:18.82(CH₃), 27.19((CH₃)₂CH), 29.56(CH(Me)₂), 43.22((Me)₂CHCH₂), 64.82(OCH₂Me), 72.66(OCH₂CO), 74.18(CH₂CH₂O), 174.92(C=O)。MS(EI), m/z:175(M⁺+1, 100%), 105(32%), 55(28%), 43(45%)。IR, σ/cm⁻¹:2 958(CH₃), 2 925(CH₂), 1 758(C=O), 1 136(C-O-C)。

1.4 环己氧基乙酸和异戊氧基乙酸的合成

在三口瓶中加入一定量的环己氧基乙酸乙酯或异戊氧基乙酸乙酯,加入一定量质量分数10% NaOH溶液,在搅拌下加热回流,至反应液变得澄清透明,不再有悬浮的油状物。降温,加入20%(浓酸体积分数)HCl酸化,至体系的pH达到3为止。用分液漏斗分出油层,水层用甲基叔丁基醚萃取3次,合并油层和萃取液,用饱和食盐水洗至偏中性。蒸除甲基叔丁基醚,得环己氧基乙酸或异戊氧基乙酸,收率大于90%。

1.5 环己氧基乙酸烯丙酯和异戊氧基乙酸烯丙酯的合成

在装有搅拌和分水装置的三口瓶中加入环己氧基乙酸或异戊氧基乙酸,然后加入丙烯醇,加入催化剂对甲苯磺酸和带水剂甲苯,加热回流反应,至不再有水分出为止。蒸馏除去过量的丙烯醇和甲苯,残余物用10%(质量分数)Na₂CO₃和饱和食盐水洗至中性。减压蒸馏得环己氧基乙酸烯丙酯或异戊氧基乙酸烯丙酯,收率85%~90%,经精馏精制纯度可大于99%,丙烯醇含量低于0.1%。产品进行光波谱鉴定。

环己氧基乙酸烯丙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:1.18~1.21(t, 5H, 4β-H和1γ-H_{ax}), 1.47(d, 1H, γH_{eq}), 1.66(d, 2H, αH_{ax}), 1.84(d, 2H, αH_{eq}), 3.31(s, 1H, CHO), 4.14(s, 2H, OCH₂CO), 4.59(d, 2H, COOCH₂), 5.22(d, 1H, J=10.5 Hz), 5.32(d, 1H, J=16 Hz), 5.92(m, 1H, RHC=)。¹³C-NMR(DMSO), δ:28.51(2C, β-C), 30.44(γ-C), 36.60(2C, α-C),

(上接第41页)

极不稳定,如果在后处理过程中使用稀碱溶液洗涤二氯甲烷萃取层,将使辅酶Q₀的收率大大下降。

参考文献

- [1] 宋华付,王俊锋,丁绍民.辅酶Q₁₀的合成[J].化学与粘合,2002(5):267-268.
- [2] 古练权,钟永利,彭洪,等.2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌合成方法:中国,86100772A[P].1987-01-31.
- [3] 楚勇,陈芬儿.2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌的制备方法:中

国,1544408A[P].2003-11-27.

- [4] 冀亚飞,丁毅.3,4,5-三甲氧基苯甲醛合成新工艺的技术经济分析[J].现代化工,1998,15(5):34-36.
- [5] Orita H, Shimizu M, Hayakawa T, et al. Oxidation of trimethoxybenzenes to benzoquinones with hydrogen peroxide in the presence of heteropoly acid[J]. Kinet Cat Lett, 1991, 44:209-213.
- [6] Chida A S, Vani P V S N, Chandrasekharan M, et al. Synthesis of 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone: A key fragment in coenzyme-Q series[J]. Syn Commun, 2001, 31:657-660.
- [7] 林富荣,李翠屏,陈新志.辅酶Q₀的制备[J].高校化学工程学报,2004,18:724-728. ■

69.45(OCH₂CO), 69.96(OCH₂CH=), 82.32(CHO), 122.55(CH₂=), 137.47(RCH=), 175.13(C=O); MS(EI), *m/z*: 197(6%), 155(5%), 117(100%), 81(35%), 55(16%); IR, σ/cm^{-1} : 2 934(CH₂), 2 858(CH₂), 1 760(C=O), 1 130(C—O—C), 987, 931(—CH=CH₂)。

异戊氧基乙酸烯丙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ : 0.86(q, 6H, CH₃), 1.40(q, 2H, (Me)₂CHCH₂), 1.67(m, 1H, CH(Me)₂), 3.48(t, 2H, CH₂CH₂O), 4.11(s, 2H, OCH₂CO), 4.60(d, 2H, COOCH₂), 5.22(d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 5.31(d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 5.92(m, 1H, RHC=)。¹³C-NMR(DMSO), δ : 27.35(CH₃), 29.59(CH(Me)₂), 43.17[(Me)₂CHCH₂], 69.47(OCH₂CH=), 72.62(OCH₂CO), 74.27(CH₂CH₂O), 122.72(CH₂=), 137.45(CH=), 174.82(C=O); MS(EI), *m/z*: 187(M⁺ + 1, 15%), 100(24%), 69(50%), 43(100%); IR, σ/cm^{-1} : 2 958, 2 872(CH₃), 2 932(CH₂), 1 759(C=O), 1 138(C—O—C), 987, 936(—CH=CH₂)。

2 结果和讨论

2.1 EDA 与环己醇的插入反应

近年来,均相过渡金属络合催化剂被用于催化重氮羰基化合物和羟基化合物的插入反应。到目前为止,铑被认为是最有效的催化 O—H 插入反应的催化剂^[12],但由于铑系贵金属,难以满足工业上的应用,因此便宜易得的铜更适合在生产中使用。文献报道的主要是各种可溶性的铜螯合物,如二乙酰丙酮铜(II)^[13]、三烷基或芳基亚磷酸酯铜(I)^[14]、二水杨醛亚胺铜(II)^[15]等。笔者主要选择了结构简单、易得的乙酰丙酮和水杨醛作为过渡金属络合催化剂的配体,考察了几种过渡金属配合物对 EDA 同环己醇反应生成环己氧基乙酸乙酯收率的影响,其中二水杨醛过渡金属配合物催化 O—H 插入反应未见文献报道。

表 1 不同的均相过渡金属络合催化剂对插入反应收率的影响^①

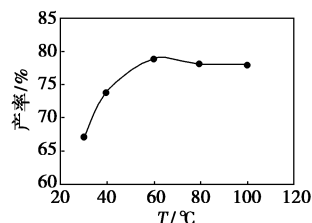
催化剂	二水杨醛铜(II)	二水杨醛钴(II)	二水杨醛镍(II)	二乙酰丙酮铜(II)
反应收率 ^② /%	79	11	16	76

注:①反应条件:催化剂 0.33 mmol、环己醇 440 mmol、EDA 88 mmol、加料时间 5 h、反应温度 60℃;②基于 EDA 计算。

表 1 中实验的几种过渡金属催化剂中,铜螯合物的催化效果要远好于其他的过渡金属,其中二水

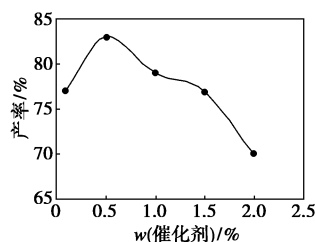
杨醛铜(II)最佳,收率较好,而 Co(II)和 Ni(II)的活性较差,反应产物中含有很多不易分离的杂质。

图 1、图 2、图 3 分别表示在二水杨醛铜(II)的存在下,反应温度、催化剂用量和物料配比对插入反应收率的影响。起初,随着反应温度的增加,反应收率呈上升趋势,在 60℃左右达到最大值,但温度继续提高会导致收率轻微的降低,这可能是由于 EDA 的热分解速率加快所致。在反应过程中还发现,当反应在室温进行时会有一个相对较长的诱导期,诱导期过后反应会平稳地释放出氮气,但反应温度超过 40℃后,诱导期很短,有时难以观察到。这是由于插入反应的机制是重氮羰基化合物作为卡宾源,在适当的过渡金属催化剂作用下,失去一分子氮,形成金属卡宾配合物,然后与羟基发生反应,当反应温度升高时,加快了金属卡宾配合物的形成,因此反应的诱导期缩短。在图 2 中,催化剂的质量分数在



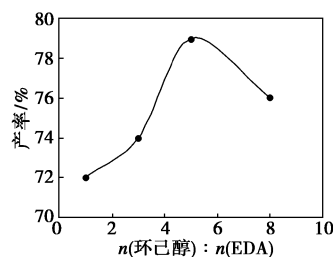
反应条件:EDA 10 g、滴加时间 5 h、*w*(催化剂) = 1%、*n*(环己醇):*n*(EDA) = 5:1

图 1 反应温度对插入反应收率的影响



反应条件:EDA 10 g、滴加时间 5 h、反应温度 60℃、*n*(环己醇):*n*(EDA) = 5:1

图 2 催化剂用量对插入反应收率的影响



反应条件:EDA 10 g、滴加时间 5 h、*w*(催化剂) = 1%、反应温度 60℃

图 3 环己醇和 EDA 的摩尔比对插入反应收率的影响

0.5%左右时反应收率达到最大,继续增大催化剂量会导致更多的副产物生成,使产率降低。最合适的乳酸乙酯和 EDA 的摩尔比是 5:1(见图 3)。

2.2 EDA 与异戊醇的插入反应

异戊醇与 EDA 的插入反应与环己醇类似,在反应温度为 60℃,催化剂用量为 0.5%,异戊醇与 EDA 的摩尔比为 5:1,反应时间为 5 h 的反应条件下,异戊氧基乙酸乙酯的反应收率是 79%。

2.3 环格蓬酯和格蓬酯的合成

格蓬酯和环格蓬酯的合成需用到丙烯醇,为了防止丙烯醇自身发生聚合反应,应避免使用强的无机酸作为酯化反应的催化剂。在合成中发现对甲苯磺酸(PTS)是合适的酯化催化剂,在反应时加入 0.1%~0.5%的阻聚剂可避免丙烯醇发生聚合。结果见表 2。

表 2 合成格蓬酯和环格蓬酯的反应条件和收率

$T/^\circ\text{C}$	$w(\text{PTS})/\%$	$n(\text{醇}):n(\text{酸})$	$n(\text{甲苯}):n(\text{酸})$	$Y(\text{环格蓬酯})/\%$	$Y(\text{格蓬酯})/\%$
100~105	10	5.5:1	1.5:1	85~90	85~90

3 结语

二水杨醛铜(II)被用于催化 EDA 与环己醇和异戊醇的 O—H 插入反应制备香料环格蓬酯和格蓬酯的前体化合物环己氧基乙酸乙酯和异戊氧基乙酸乙酯,当环己醇或异戊醇和 EDA 的摩尔比是 5:1,催化剂用量为 0.5%,反应在 60℃进行 5 h,二者的收率分别为 83%和 79%。该方法的收率与 Williamson 法相当,但反应条件更温和,周期短,不需无水体系。

异戊氧基乙酸或环己氧基乙酸与丙烯醇发生酯化反应合成格蓬酯和环格蓬酯。反应条件为:反应温度 100~105℃,对甲苯磺酸占烷氧基乙酸的质量分数为 10%,醇酸摩尔比为 5.5:1,格蓬酯和环格蓬

酯的收率为 85%~90%。

(致谢:感谢厦门涌泉集团有限公司的支持)

参考文献

- [1] 刘树文.合成香料技术手册[M].北京:中国轻工业出版社,2000:449.
- [2] 张精安.异戊氧基乙酸烯丙酯的催化合成[J].香料香精化妆品,1995(4):31-33.
- [3] I G Farbenindustrie AG (Germany). Polyoxyalkylene ether acid compounds containing a higher aliphatic group: US, 2183853 [P]. 1939-12-19.
- [4] Resinous Products & Chemical Co. The manufacture of alkoxy acetic acids: GB, 414121 [P]. 1934-07-20.
- [5] Searle & Co (US). Process for preparation of alpha-alkoxy acetic acids and their salts: US, 5013864 [P]. 1991-05-07.
- [6] Int Flavors & Fragrances Inc (US). Allyl ester of 2-cyclopentylxyacetic acid compositions: US, 4735932 [P]. 1988-04-05.
- [7] Huels Chemische Werke AG. Process for the carboxymethylation of alcohols or ether alcohols: US, 3992443 [P]. 1976-11-16.
- [8] SC Elon SRL (RO). Process for producing alkyl and alkenyl esters of alkoxyacetic acid: RO, 117254 [P]. 2001-12-28.
- [9] 邓淑华,周立清,成晓玲. 2-环己氧基乙酸烯丙酯的合成[J].精细化工,1999,16(4):14-17.
- [10] Hasegawa T Co Ltd. Production of allyl isoamyglycolate: JP, 4217642 [P]. 1992-08-07.
- [11] Searle N E, Del W. Preparation of diazoacetic esters: US, 2490714 [P]. 1949-12-06.
- [12] Cox G G, Miller D J, Moody C J, et al. Rhodium-carbenoid mediated O—H insertion reactions. O—H insertion vs. H-abstraction and effect of catalyst [J]. Tetrahedron, 1994, 50: 3195-3212.
- [13] Nozaki H, Moriuti S, Yamabe M, et al. Reactions of diphenyldiazomethane in the presence of bis(acetylacetonato) copper (II) [J]. Tetrahedron Lett, 1966, 7(1): 59-63.
- [14] Moser W R. Mechanism of the copper-catalyzed addition of diazoalkanes to olefins II. Electronic effects [J]. J Am Chem Soc, 1969, 91: 1141-1146.
- [15] Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. A symmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate [J]. Tetrahedron Lett, 1966(43): 5239-5244. ■

中国(南京)国际及设备展览会石油和化工 安全防护技术及设备展览会

本着“安全第一、预防为主、防范胜于救灾”的方针,中国石油和化学工业协会决定于 2007 年 5 月 20-22 日在南京国际展览中心举办“中国(南京)国际石油和化工安全防护技术及设备展览会”,为企业与社会搭建一个沟通交流的平台,引导和推动企业加强安全意识,采用先进安全技术及设备,防止各类事故发生,为建设社会主义和谐社会做出新

的贡献!

展览会同期活动有:综合性高层论坛、专业安全研讨会、企业产品推介会及技术交流会。展览内容主要有:石化企业安全生产通用设备,特种安全设施和应急救援设备,安全检测、监控仪器与设备,个人防护装备,防护服及工作织物和生产环境安全保护设施等。(童志勇)