

合成香料呋喃酮前体化合物 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯的新方法

金 欣^{1,2} 贾卫民¹ 杨锦宗²

(1. 涌泉集团有限公司博士后工作站, 福建 厦门 361023;

2. 大连理工大学精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116012)

摘要:采用重氮乙酸乙酯(EDA)与乳酸乙酯在二水杨醛铜(II)催化下进行 O—H 插入反应合成了香料呋喃酮前体化合物 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯。讨论了催化剂、反应温度和物料比例对插入反应收率的影响,在优化反应条件下产率为 69%。与原工艺采用的 Williamson 反应相比,反应收率提高 10%,产品纯度大于 98%,而反应条件更温和。

关键词:呋喃酮; α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯;卡宾;O—H 插入反应

中图分类号:TQ225.242

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)08-0042-03

A novel synthetic process of precursor compound of flavor furaneol:

ethyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-propionate

JIN Xin^{1,2}, JIA Wei-min¹, YANG Jin-zong²

(1. Postdoctoral Research Workstation of Yongquan Group Co. Ltd., Xiamen 361023, China;

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

Abstract: Ethyl diazoacetate (EDA) undergoes a facile bis (salicylaldehydato) copper (II) carbenoid mediated O—H insertion reaction with ethyl lactate to afford the title compound. The title compound was used as a synthetic precursor for flavor: 2,5-dimethyl-4-hydroxyl-3(2H)-furanone. The effects of catalyst, reaction temperature as well as the ratio of ethyl lactate and EDA on the insertion yield were discussed. Under optimized reaction conditions the title compound was obtained to be a 69% yield. The yield of this novel process is 10% higher than that of classical Williamson reaction. The purity of product is over 98%. The mild reaction conditions are more satisfactory than Williamson reaction.

Key words: furaneol; ethyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-propionate; carbene; O—H insertion reaction

2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮,简称呋喃酮,是非常重要的香料品种^[1-2],目前国际市场价格为 2 000 元/kg。20 世纪 70 年代瑞士芬美意(Firmenich)公司首先用化学方法合成了呋喃酮,此后呋喃酮的合成技术长期被国外的香料公司所控制,国内在该香料品种的合成研究上一直没有大的进展,直到 90 年代末才实现技术上的突破^[3-5],并在大连金菊香料厂实现产业化。化学方法合成呋喃酮有多条途径^[6-9],目前国内所采用的途径是从乳酸乙酯出发,在强碱条件下与 α -卤代乙酸乙酯进行亲核取代反应,生成 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯,然后该化合物与草酸二乙酯缩合闭环,再经皂化、酸化和甲基化得目标产物^[3]。其中 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯是合成香料呋喃酮的关键中间体,合成该化合物的原工艺是采用 Williamson 反应,即 α -卤乙酸乙

酯同乳酸乙酯钠发生亲核取代反应^[4],然而在这个反应中首先需要采用金属钠在无水体系中生成强碱性的乳酸乙酯钠,这对于反应过程的安全性要求很高,同时产品中不易分离杂质含量较高,精馏纯度最高只能达到 90%~94%,直接影响了最终香料呋喃酮的纯度和质量。笔者采用重氮乙酸乙酯(EDA)与乳酸乙酯在二水杨醛铜(II)催化下进行 O—H 插入反应合成了 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯,收率和纯度均高于原反应工艺。目前过渡金属配合物催化的卡宾 O—H 插入反应还停留于理论研究^[10-12],应用于化工产品的生产尚未见有文献报道。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

过渡金属催化剂二水杨醛铜(II)、二水杨醛钴

收稿日期:2004-04-01

作者简介:金欣(1971-),男,博士,主要从事天然级香料的合成研究,0592-6387735, jin_xin1971@hotmail.com;贾卫民(1964-),男,博士,副研究员,主要从事天然香料方面的研究;杨锦宗(1932-),男,教授,博士生导师,中国工程院院士,主要从事染料、表面活性剂及精细化工方面的研究。

(II)、二水杨醛镍(II)、二乙酰丙酮铜(II)、二乙酰丙酮镍(II),均为自制;EDA按照文献[13]制备;乳酸乙酯为工业品,纯度大于97%;其他的溶剂和试剂均为试剂级,没有被进一步提纯。

气相色谱仪,GC9790型,浙江温岭福立分析仪器有限公司,SGE ALPHA-Col 20-0.5毛细管柱(长30 m、内径0.32 mm);气质联用仪,Varian Saturn 2000R GC/MS, EI离子源。

1.2 O—H插入反应的一般过程

在四口瓶中加入羟基化合物,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。蒸馏除去溶剂和过量的试剂,残余物在减压下被蒸馏。插入反应产率通过GC分析测定。 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯的电喷雾质谱MS(EI), m/z : 205 ($M^+ + 1$, 41%), 131 (100%), 73 (30%), 45 (36%); 2-环己氧基-乙酸乙酯, MS(EI), m/z : 187 ($M^+ + 1$, 49%), 143 (11%), 105 (100%); 2-(3-甲基-丁氧基)-乙酸乙酯, MS(EI), m/z : 175 ($M^+ + 1$, 100%), 105 (32%), 55 (28%), 43 (45%)。

2 结果和讨论

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^[14],但相对于贵金属铑,廉价的铜更被希望用在生产中。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)^[15]、三烷基或芳基亚磷酸酯铜(I)、二水杨醛亚胺铜(II)^[16]等。笔者选择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同乳酸乙酯反应(反应式1)收率的影响,结果见表1。

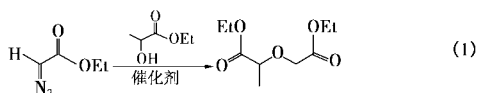


表1 不同的均相过渡金属催化剂对反应的影响

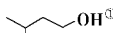
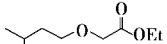

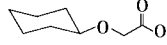
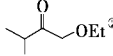
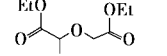
催化剂	收率/%
二水杨醛铜(II)	66.4
二水杨醛钴(II)	21.0
二水杨醛镍(II)	10.9
二乙酰丙酮铜(II)	61.4
二乙酰丙酮镍(II)	14.7

注:反应条件为催化剂0.33 mmol,乳酸乙酯440 mmol,EDA 88 mmol,加料时间5 h,反应温度100℃;收率基于EDA计算。

在被试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,产品精馏纯度高于98%,而Co(II)和Ni(II)的活性较差,且反应产物中含有许多不易分离的杂质。

为了研究羟基化合物的结构对插入反应的影响,笔者以二水杨醛铜(II)为催化剂分别选择了异戊醇、环己醇作为底物与乳酸乙酯进行了比较[2-环己氧基-乙酸乙酯和2-(3-甲基-丁氧基)-乙酸乙酯分别是香料环萜酯和格蓬酯的合成前体],结果见表2。

表2 二水杨醛铜(II)催化的不同底物的O—H插入反应

R—OH	产物	产率/%
		75.7
		78.0
		66.4

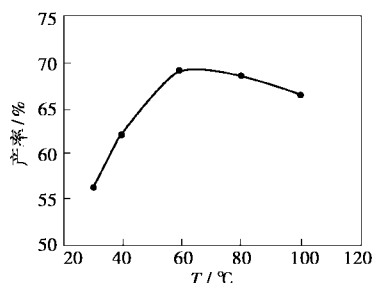
注:反应条件同表1;①用内标法分析反应混合物,②用GC分析蒸馏产物。

可以看出,乳酸乙酯作为底物时插入反应产率相对较低,这与乳酸乙酯的 α -羟基-酯结构有关。由于 α 位的羟基与邻位的羰基形成氢键导致插入反应产率的降低。但是这个反应产率要高于Williamson反应10%以上,原工艺 α -氯乙酸乙酯同乳酸乙酯钠发生亲核取代反应的收率仅为50%~60%^[3-4]。

图1、图2、图3表明了二水杨醛铜(II)的存在下,反应温度、催化剂用量和物料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。这是由于插入反应的机理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。

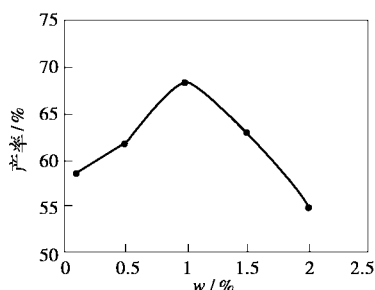
在图2中,催化剂用量在1.0左右反应收率达到最大,继续增大催化剂剂量会导致更多的副产物生

成,使产率降低。而最合适的乳酸乙酯和 EDA 的摩尔比是(4~5):1(见图 3)。



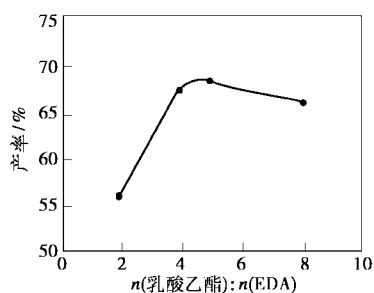
反应条件:EDA 10 g,滴加时间 5 h, $w(\text{催化剂})=1\%$,
 $n(\text{乳酸乙酯}):n(\text{EDA})=5:1$

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 80°C,
 $n(\text{乳酸乙酯}):n(\text{EDA})=5:1$

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, $w(\text{催化剂})=1\%$,
反应温度 80°C

图 3 乳酸乙酯和 EDA 的摩尔比对插入反应收率的影响

3 结论

二水杨醛铜(II)被用于催化 EDA 和乳酸乙酯的 O—H 插入反应制备香料呋喃酮前体化合物 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯。当乳酸乙酯和 EDA 的摩尔比是 5:1,催化剂用量为 1.0%,反应在 60°C 进行 5 h,收率 69%。该方法与 Williamson 法相比反应条件更温和性,收率高出 10%,产品纯度大于 98%。

参考文献

- [1] 余爱农,孙宝国,何坚.[J].湖北民族学院学报,1997,15(3):54-56.
- [2] 丁德生.[J].中国食品添加剂,2000,(1):45-49.
- [3] 贾卫民,阎圣刚,王之建,等.[J].精细化工,1999,16(增刊):304-308.
- [4] 大连金菊香料厂,大连理工大学化工学院.一种制备 α -甲基-缩二乙醇酸二乙酯的方法[P].CN 1246471,2000-03-08.
- [5] 胥书金,郑庆生,孙芝.[J].香料香精化妆品,2001,(4):12-13.
- [6] 朱洪友,刘复初,林军,等.[J].有机化学,1997,17:454-457.
- [7] Buchi G, Demole E, Thomas A F.[J].J Org Chem, 1973, 38: 123-125.
- [8] Inokuchi T, Matsumoto S, Tsuji M, et al.[J].J Org Chem, 1992, 57: 5023-5027.
- [9] Quest Int(NI). Hydroxyfuranone preparation[P]. EP 398417, 1990-11-22.
- [10] Miller D J, Moody C J.[J].Tetrahedron, 1995, 51: 10811-10843.
- [11] Aller E, Brown D S, Cox G G, et al.[J].J Org Chem, 1995, 60: 4449-4460.
- [12] Schils R, Simal F, Demonceau A, et al.[J].Tetrahedron Lett, 1998, 39(43):7849-7852.
- [13] E I du Pont de Nemours & Company. Preparation of diazoacetic esters[P]. US 2490714, 1949-12-06.
- [14] Cox G G, Miller D J, Moody C J, et al.[J].Tetrahedron, 1994, 50: 3195-3212.
- [15] Nozaki H, Moriuti S, Yamabe M, et al.[J].Tetrahedron Lett, 1966, 7(1):59-63.
- [16] Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al.[J].Tetrahedron Lett, 1966, 7(43):5239-5244. ■

百余种医药中间体生产、技术与市场分析咨询报告

该资料汇集了百种以上常用重要医药中间体的国内生产建设形势、生产工艺技术进展及市场前景分析的最新资料,每种产品独立成篇。内容新颖,数据翔实,分析权威。其中有 80% 以上的中间体为医药、农药、染料等精细化工生产共用的中间体,该资料对于化工中间体和精细化工生产、研究、经营等单位具有重要的参考价值。

该资料于 2004 年 5 月编辑出版,大 16 开本,640 页,计 120 万字,定价 480 元,订购者可来函来电索要订单,电话:010-64444090/4095 转 839,837~842,电子信箱:hushm@cheminfo.gov.cn,传真:010-64437104,联系人:胡世明。