



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102746143 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201210257641. 6

(22) 申请日 2012. 07. 24

(71) 申请人 上海灏翔生物科技有限公司

地址 200443 上海市宝山区长临路 913 弄北
斗星商务楼 1115 室

(72) 发明人 金燕华 张伟强

(51) Int. Cl.

C07C 61/08 (2006. 01)

C07C 51/15 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

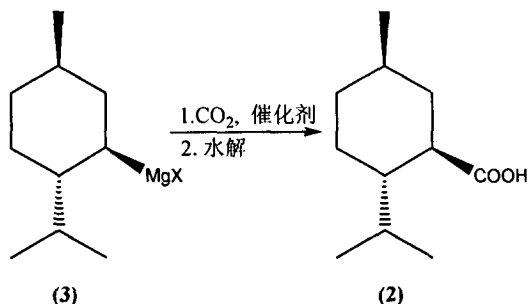
L-薄荷羧酸的一种高立体选择性合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 L-薄荷羧酸的高立体选择性合成方法,将 L-薄荷烷基卤化镁 (3) 在溶剂中,催化剂存在下,与二氧化碳进行反应,然后从反应产物中收集 L-薄荷羧酸 (2)。本发明的方法,具有催化剂用量少易得、反应条件温和、操作简单、收率高等特点。本方明所报道的方法避免了该类化合物传统合成工艺中所遇到的产物纯化困难、收率低等问题、大大降低了生产成本。这是其他方法无法达到的。在整个反应中所使用的试剂都是较为易得的,该工艺路线具有重大创新性便于工业化实施。

1. L-薄荷羧酸的一种合成方法,其特征在于,如下步骤:

将L-薄荷烷基卤化镁(3)在溶剂中,催化剂存在下,与二氧化碳进行反应,然后从反应产物中收集L-薄荷羧酸(2);



反应时间为1~6小时,反应温度为-10~30℃,产率为98~100%,产物中光学异构体未检测出。反应式如下:

其中:X代表氯、溴、碘;

优选的X为氯;

所述催化剂的化学名称为无水溴化锂、无水氯化锂、无水碘化锂;

所述溶剂选自乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、苯、二甲苯、石油醚、甲基四氢呋喃中的一种或以上;

配体与化合物(3)的摩尔比为0.01~0.1:1。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)的反应时间为1~6小时,反应温度为-10~30℃。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述溶剂选自乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、苯、二甲苯、石油醚、甲基四氢呋喃中的一种或以上。

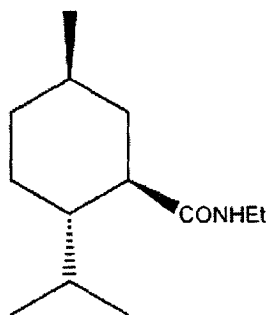
4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于配体与化合物(3)的摩尔比为0.01~0.1:1。

L-薄荷羧酸的一种高立体选择性合成方法

[0001] 技术领域 本发明属合成香料技术领域,涉及一种制备 WS-3 的重要中间体 L-薄荷羧酸的新型高立体选择性合成方法。

[0002] 背景技术 WS-3 又名薄荷酰胺,其化学名称为 N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺,英文名为 N-Ethyl-p-menthane-3-carboxamide,简称 WS-3,其结构式如下:

[0003]

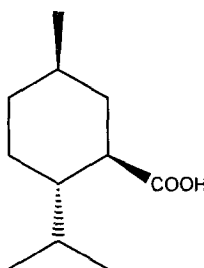


(1)

[0004] WS-3 作为一种新型的凉味剂近年全球生产规模逐年增加,2010 年全球需求量已经达到了 200 吨/年。该凉味剂具有新鲜持久的凉味,无气味,与任何凉味料都能很好地配合。在皮肤上有几近冰凉的感觉、具有强烈的抑汗效果。在凉味料中用量很少,通常用量在产品总质量的 0.01% 就足以提升整体的凉感。WS-3 可用于口香糖、牙膏、糖果、糕点和药品等制品中。

[0005] L-薄荷羧酸是合成 WS-3 的重要中间体,其构成了 WS-3 化合物结构的主要骨架。其结构式如下:

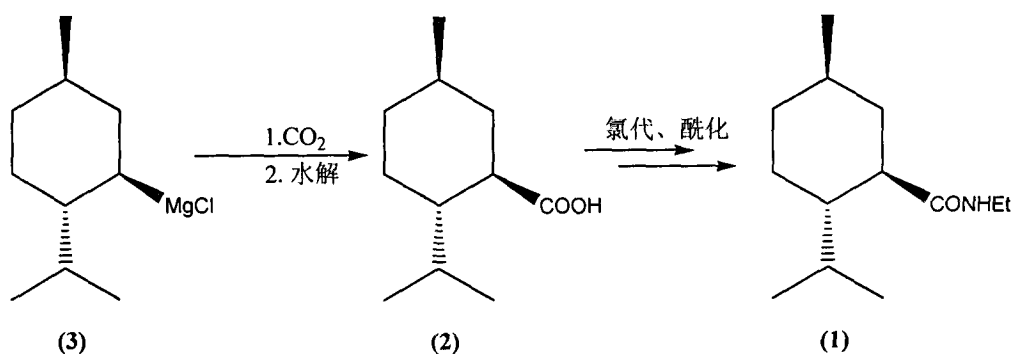
[0006]



(2)

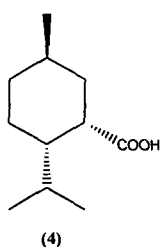
[0007] 现在 L-薄荷羧酸的获得主要通过化学合成法获得。在已知合成路线中最具有应用价值的是以 L-薄荷烷基氯化镁 (3) 为原料与二氧化碳反应经水解后获得 L-薄荷羧酸 (2),随后 L-薄荷羧酸经氯代、酰化获得 WS-3。其化学方程式如下:

[0008]



[0009] 香料香精化妆用品;2004,4;5-6 报道了以 L-薄荷醇为原料获得金属镁试剂随后与二氧化碳反应方法获得 L-薄荷羧酸。该方法合成路线在关键步骤 L-薄荷羧酸的获得中产生了大量的 L-薄荷羧酸光学异构体其结构如下:

[0010]



[0011] 利用传统路线,产物中的光学异构体的含量为 20-30%,该光学异构体的产生,造成了产物收率低,最终产品 WS-3 分离困难无法获得纯净的产物。同时该光学异构体留存在产物中因为其具有刺激苦感,会大大影响最终产物的口感和清凉效果。由于该步反应收率低,杂质纯化困难等原因造成生产成本过高,不利于工业化实施。

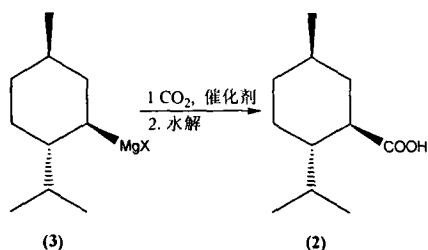
[0012] 发明内容 本发明的目的是提供一种 L-薄荷羧酸的的合成方法,以克服现有技术存在的上述缺陷。

[0013] 本发明的方法包括如下步骤:

[0014] 将 L-薄荷烷基卤化镁 (3) 在溶剂中,催化剂存在下,与二氧化碳进行反应,然后从反应产物中收集 L-薄荷羧酸 (2);

[0015] 反应时间为 1~6 小时,反应温度为 -10~30℃,产率为 98~100%,产物中光学异构体含量未检测出。反应式如下:

[0016]



[0017] 其中:X 代表氯、溴、碘;

[0018] 优选的 X 为氯;

[0019] 所述催化剂的化学名称为无水溴化锂、无水氯化锂、无水碘化锂;

[0020] 所述溶剂选自乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、苯、二甲苯、石油醚、甲基四氢呋喃中的一种或以上;

[0021] 催化剂与化合物 (3) 的摩尔比为 0.01 ~ 0.1 : 1 ;

[0022] 所述 L-薄荷烷基卤化镁 (3) 可采用文献香料香精化妆用品 ;2004,4 ;5-6 报道的方法进行制备。

[0023] 催化剂为市售化学品 ;

[0024] 本发明的方法,化合物 (2) 的获得过程中,利用催化剂存在的条件下,高立体选择性高收率的获得 L-构型的化合物 (2),构建了 WS-3 的骨架结构,随后经简单氯代、酰化及纯化即可获得高立体选择性、高纯度的 WS-3 产物。传统方法构建 WS-3 结构骨架往往需要较为剧烈的反应条件,反应收率低同时得到的 L 构型及 D 型构型的混合物,造成最终产物收纯化分离极其困难,往往无法得到纯净产物,而我们需要获得目标产物为 L 式结构。本专利利用少量催化剂存在下,与薄荷烷基卤化镁形成锂镁配合物,该物种具有反应活性高、立体选择性好等特点且能稳定存在,与二氧化碳反应高立体选择性高收率的获得 L 式构型的化合物 (2),反应完毕后 D 型产物含量未检测出。本发明的方法,具有催化剂易得使用量少、反应条件温和、操作简单、收率高等特点。本方明所报道的方法避免了该类化合物传统合成工艺中所遇到的产物纯化困难、收率低等问题、大大降低了生产成本。这是其他方法无法达到的。在整个反应中所使用的试剂都是较为易得的,该工艺路线具有重大创新性便于工业化实施。

[0025] 具体实施方法

[0026] 实施例 1

[0027] L-薄荷羧酸 (2) 的制备

[0028] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁四氢呋喃溶液 (2M, 50mL) 注入反应瓶中,随后将体系冷却至 0℃。将无水氯化锂 (0.42g, Fw :42.39, 10mmol) 一次性加入反应体系中,保持体系温度为 0℃。体系在 0℃ 继续搅拌 20 分钟,反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳,体系温度维持在 0℃,气体通入时间约为 1.5 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升,随后混合液转移至分液漏斗中,静置分层,分出有机相,水相用甲苯再提取一次。合并有机相,有机相用水洗涤至中性,有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体,减压浓缩除去溶剂得产物 (yield :99%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 98%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0029] 实施例 2

[0030] L-薄荷羧酸 (2) 的制备

[0031] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁四氢呋喃溶液 (2M, 50mL) 注入反应瓶中,随后将体系冷却至 -10℃。将无水氯化锂 (0.042g, Fw :42.39, 1mmol) 一次性加入反应体系中,保持体系温度为 -10℃。体系在 -10℃ 继续搅拌 20 分钟,反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳,体系温度维持在 0℃,气体通入时间约为 6 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升,随后混合液转移至分液漏斗中,静置分层,分出有机相,水相用甲苯再提取一次。合并有机相,有机相用水洗涤至中性,有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体,减压浓缩除去溶剂得产物 (yield :98%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 98%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0032] 实施例 3

[0033] L-薄荷羧酸 (2) 的制备

[0034] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁四氢呋喃溶液 (2M, 50mL) 注入反应瓶中, 随后将体系维持在 30℃。将无水氯化锂 (0.042g, Fw :42.39, 1mmol) 一次性加入反应体系中, 保持体系温度为 30℃。体系在 30℃ 继续搅拌 10 分钟, 反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳, 体系温度维持在 30℃, 气体通入时间约为 2 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升, 随后混合液转移至分液漏斗中, 静置分层, 分出有机相, 水相用甲苯再提取一次。合并有机相, 有机相用水洗涤至中性, 有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体, 减压浓缩除去溶剂得产物 (yield:98%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 99%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0035] 实施例 4

[0036] L-薄荷羧酸 (2) 的制备

[0037] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁乙醚溶液 (1M, 100mL) 注入反应瓶中, 随后将体系维持在 30℃。将无水氯化锂 (0.42g, Fw :42.39, 10mmol) 一次性加入反应体系中, 保持体系温度为 30℃。体系在 30℃ 继续搅拌 10 分钟, 反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳, 体系温度维持在 30℃, 气体通入时间约为 1 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升, 随后混合液转移至分液漏斗中, 静置分层, 分出有机相, 水相用甲苯再提取一次。合并有机相, 有机相用水洗涤至中性, 有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体, 减压浓缩除去溶剂得产物 (yield:100%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 99%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0038] 实施例 5

[0039] L-薄荷羧酸 (2) 的制备

[0040] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁乙醚溶液 (1M, 100mL) 注入反应瓶中, 随后将体系维持在 30℃。将无水溴化锂 (0.87g, Fw :86.84, 10mmol) 一次性加入反应体系中, 保持体系温度为 30℃。体系在 30℃ 继续搅拌 10 分钟, 反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳, 体系温度维持在 30℃, 气体通入时间约为 1 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升, 随后混合液转移至分液漏斗中, 静置分层, 分出有机相, 水相用甲苯再提取一次。合并有机相, 有机相用水洗涤至中性, 有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体, 减压浓缩除去溶剂得产物 (yield:100%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 99%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0041] 实施例 6

[0042] 在干燥充满氮气的装配有磁力搅拌、温度计的 250mL 三口圆底烧瓶将 L-薄荷烷基氯化镁乙醚溶液 (1M, 100mL) 注入反应瓶中, 随后将体系维持在 0℃。将无水溴化锂 (0.87g, Fw :86.84, 10mmol) 一次性加入反应体系中, 保持体系温度为 0℃。体系在 0℃ 继续搅拌 20 分钟, 反应完毕后向体系内通入干燥二氧化碳, 体系温度维持在 0℃, 气体通入时间约为 3 小时。通入完毕后向体系中滴加入 2M 盐酸 75 毫升, 随后混合液转移至分液漏斗中, 静置分层, 分出有机相, 水相用甲苯再提取一次。合并有机相, 有机相用水洗涤至中性, 有机相用无水硫酸镁干燥过滤除去无机盐得无色澄清液体, 减压浓缩除去溶剂得产物 (yield:100%)。GC 分析 L-薄荷羧酸含量 > 99%, D-薄荷羧酸含量未检测出。

[0043] 实施例 7

[0044] WS-3(1)

[0045] 在一干燥的配备有磁力搅拌、恒压滴液漏斗、温度计、回流冷凝管的 100mL 三口烧瓶中依次加入 L-薄荷羧酸 13.1g, 60mL 甲苯, 搅拌至溶解。向恒压滴液漏斗加入 11.7g 氯化亚砷。将体系温度升至 70 ~ 75℃, 随后将氯化亚砷滴加至体系中, 约 1h 滴加完毕。随后在 75℃ 左右继续反应 2h, 反应完毕之后得淡黄色澄清液体。将体系温度冷却至室温, 随后将回流冷凝管换成减压蒸馏装置, 减压蒸去未反应的氯化亚砷。随后剩余液体于干燥氛围下冷却至室温待用。

[0046] 在一配备有磁力搅拌器、温度计、恒压滴液漏斗的 250mL 三口烧瓶中加入 100mL 35% 乙胺水溶液, 随后将前一步制得的薄荷酰氯甲苯溶液转移至恒压滴液漏斗中。将体系温度冷却至 0 ~ 5℃, 随后将薄荷酰氯甲苯溶液缓慢滴加至体系中, 保持体系温度在 5 ~ 10℃, 约 1h 滴加完毕。滴加完毕之后, 将体系温度升至室温, 继续搅拌反应 2h, 反应完毕。

[0047] 反应完毕之后, 将反应混合物静置分层, 水相用甲苯 (2×20mL) 提取水相两次, 合并有机相, 用水 (2×20mL) 洗涤有机相两次, 随后用 5% 氢氧化钠水溶液 (2×10mL) 洗涤有机相两次, 随后用水 (3×10mL) 洗涤有机相三次, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤出无机盐, 蒸去溶剂, 随后剩余物加入 30mL 丙酮加热至回流, 向体系中加入水至体系微浑。于 -10℃ 冷冻结晶, 将析出晶体过滤出, 用少量冷的 70% 的丙酮与水混合溶剂洗涤固体, 干燥得白色晶体 13.52g。收率为 90%。GC 含量 > 99。