(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101874027 B
(45)授权公告日 2014.08.20

(21)申请号 200880117731.7
(22)申请日 2008.11.26
(30)优先权数据
60/990,117 2007.11.26 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.05.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2008/084795 2008.11.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/070641 EN 2009.06.04
(73)专利权人 纳幕尔杜邦公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 Y·冈萨雷斯 D·R·科尔宾
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王伦伟 李连涛
(51)Int.Cl.
C07D 311/94(2006.01)
A61K 36/53(2006.01)

(56)对比文件
CN 85103199 A,1986.10.22,
Ilme Liblikas等.Simplified Isolation Procedure and Interconversion of the Diastereomers of Nepetalactone and Nepetalactol.《J. Nat. Prod.》.2005,第68卷886-890.

审查员 胡振

权利要求书1页 说明书10页 附图9页

(54)发明名称

使用分子筛将反式-顺式荆芥内酯转化成顺式-反式荆芥内酯的方法

(57)摘要

本发明公开了使用分子筛将反式-顺式荆芥内酯转化成顺式-反式荆芥内酯的方法。所述分子筛在水中可具有例如至少约9的pH,和/或可在使用前通过加热活化。

CN 101874027 B

1. 将反式 - 顺式荆芥内酯转化成顺式 - 反式荆芥内酯的方法，所述方法包括使反式 - 顺式荆芥内酯化合物或包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的混合物与至少一种分子筛接触，

其中所述分子筛选自二氧化硅、金属铝酸盐、铝磷酸盐、镓锗酸盐和铝硅酸盐并且已经通过干燥被活化；

其中所述接触在 20℃至 75℃范围内的温度发生，或当反式 - 顺式 / 顺式 - 反式混合物包含于荆芥油中时，所述接触在高至荆芥油的闪点的温度发生；和

其中分子筛在水中具有至少 9 的 pH；和

所述方法还包括在与所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物或与包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的所述混合物接触之前，将分子筛加热的步骤。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物或包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的所述混合物被包含在荆芥油中。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物或包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的所述混合物被包含在荆芥油中，并且使所述荆芥油在小于或等于所述荆芥油的闪点的温度下与至少一种分子筛接触。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中按重量计至少 50 重量％的所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物，或相对于所述混合物中所述反式 - 顺式荆芥内酯的初始重量按重量计至少 50 重量％的所述反式 - 顺式荆芥内酯被转化成顺式 - 反式荆芥内酯。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物或包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的所述混合物被包含在荆芥油中；并且在所述荆芥油中的反式 - 顺式荆芥内酯转化成顺式 - 反式荆芥内酯之后，将所述荆芥油与分子筛分离并且回收。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中将回收的所述荆芥油氢化以产生氢化荆芥油。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中将包含已被转化成顺式 - 反式荆芥内酯的反式 - 顺式荆芥内酯以及未被转化成顺式 - 反式荆芥内酯的反式 - 顺式荆芥内酯的混合物与分子筛分离并且回收。

8. 根据权利要求 7 的方法，其中将回收的所述混合物氢化以产生二氢荆芥内酯。

9. 根据权利要求 1 的方法，其中将分子筛回收并且再用于随后的应用中。

10. 根据权利要求 1 的方法，其中所述反式 - 顺式荆芥内酯化合物或包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的所述混合物来源于荆芥。

11. 根据权利要求 1 的方法，其中使反式 - 顺式荆芥内酯化合物与分子筛接触。

12. 根据权利要求 1 的方法，其中使包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的混合物与分子筛接触。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中 (a) 包含反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的混合物被包含在荆芥油中；(b) 在所述荆芥油中的反式 - 顺式荆芥内酯转化成顺式 - 反式荆芥内酯之后，将所述荆芥油与分子筛分离并且回收；以及 (c) 将回收的所述荆芥油氢化以产生氢化荆芥油。

使用分子筛将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯的方法

[0001] 依据美国法典第35编第119(e)条，本专利申请要求2007年11月26日提交的美国临时申请60/990,117的优先权和受益权，所述文献全文以引用方式并入作为本文的一部分以用于所有目的。

技术领域

[0002] 本发明涉及将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 二氢荆芥内酯（“DHN”）是有用的化学试剂，其显示具有多种特性，如驱虫性[参见例如Jefson等人的(J.Chemical Ecology[1983]9:159-180)，或wO 03/79786(Hallahan)]。二氢荆芥内酯可通过在催化剂的存在下，使纯荆芥内酯或包含各种荆芥内酯的混合物与氢气接触制得，例如Regnier等人[Phytochemistry(1967)6:1281-1289];waller和Johnson[Proc.Oklahoma Acad.Sci.(1984)64:49-56];和美国专利7,067,677(Manzer)中所述。

[0005] 包含荆芥内酯立体异构体混合物（包括反式－顺式荆芥内酯和顺式－反式荆芥内酯）的荆芥油可用作上述氢化反应的荆芥内酯来源。然而，反式－顺式荆芥内酯的高温氢化导致形成不期望的最终产物，如2-甲基-5-异丙基环戊甲酸。因此，期望主要对顺式－反式异构体，并且优选只对顺式－反式异构体进行氢化反应。

[0006] U.S.06/121,134描述了分离得自荆芥油的ZE-荆芥内酯和EZ-荆芥内酯的方法，所述方法为，将荆芥油溶解于至少一种不能与水混溶的未卤化溶剂中，并且将此溶液与包含至少一种无机碱的水溶液混合。在碱的水溶液的存在下，ZE-荆芥内酯被水解成ZE-荆芥酸。使包含ZE-荆芥酸的含水相与包含EZ-荆芥内酯的有机相分离。可任选在例如对甲苯磺酸的存在下进一步酸化所述含水相，并且加入到至少一种有机溶剂中，以将ZE-荆芥酸内酯化成ZE-荆芥内酯。因此，该方法需要将ZE-荆芥内酯水解，并且可能涉及由ZE-荆芥酸至ZE-荆芥内酯的再生。

[0007] 作为另外一种选择，Libikas等人[J.Nat.Prod.(2005)68:886-890]使用碱1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯，在回流的二甲苯中将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯，然后使用液相色谱法来分离。Sakan等人[Tetrahedron Letters(1965)6:4097-4102]通过在二甲苯中与碳酸钾(K_2CO_3)一起加热，也将反式－顺式异荆芥内酯转变成荆芥内酯。如上所述的方法依赖于溶剂如二甲苯的使用。

[0008] 因此，仍需要将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯的方法，所述方法具有最少的步骤，并且排除了如加入共溶剂或采用萃取或再生步骤的步骤。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个实施方案中，本发明涉及将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯的方法，所述方法为，使反式－顺式荆芥内酯化合物或包含反式－顺式荆芥内酯和顺式－反式荆芥内酯的混合物与至少一种分子筛接触。

[0011] 在另一个实施方案中，本发明涉及在反式－顺式荆芥内酯化合物或包含反式－顺式荆芥内酯和顺式－反式荆芥内酯的混合物与至少一种分子筛接触之后来制备二氢荆芥内酯或氢化荆芥油的方法。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 示出了用分子筛培养荆芥油后反式－顺式和顺式－反式荆芥内酯异构体的分布。

[0014] 图 2 示出了用 250℃、350℃或 500℃下活化的分子筛培养荆芥油后反式－顺式和顺式－反式荆芥内酯异构体的分布。

[0015] 图 3 示出了改变分子筛的量对反式－顺式荆芥内酯向顺式－反式荆芥内酯转化的影响。

[0016] 图 4 示出了贮气（空气或氮气）对反式－顺式荆芥内酯向顺式－反式荆芥内酯转化的影响。

[0017] 图 5 示出了回收利用分子筛对反式－顺式荆芥内酯向顺式－反式荆芥内酯转化的影响。

[0018] 图 6 和 7 分别示出了各种分子筛对反式－顺式荆芥内酯向顺式－反式荆芥内酯转化的影响。

[0019] 图 8 示出了各种分子筛在水中的 pH。

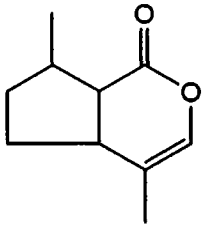
[0020] 图 9 示出了各种分子筛在水中的 pH。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明涉及通过使用分子筛将反式－顺式荆芥内酯转化成顺式－反式荆芥内酯的方法。为实施转化，使反式－顺式荆芥内酯或反式－顺式荆芥内酯和顺式－反式荆芥内酯的混合物（“T，C/C，T 混合物”）与至少一种分子筛接触，任选同时加热。反式－顺式荆芥内酯或 T，C/C，T 混合物可得自或包含于例如荆芥油中，荆芥油继而得自荆芥植物。由转化操作获得的如本文所处理的反式－顺式荆芥内酯、或所处理的混合物、或所处理的荆芥油可用于制备二氢荆芥内酯。

[0023] 如本文所用，术语“荆芥内酯”是指具有下式的化合物：

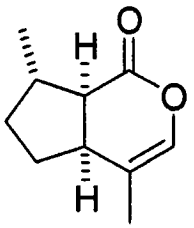
[0024]



[0025] 已知自然界存在四种荆芥内酯的立体异构体。通常存在于荆芥油中的三种异构体为顺式－反式、反式－顺式、和顺式－顺式异构体，如下所示。

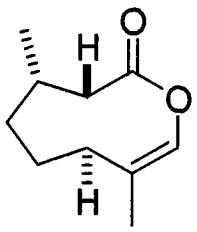
[0026] 顺式－反式荆芥内酯是具有下式的化合物：

[0027]



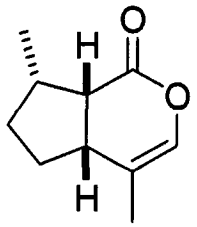
[0028] 反式 - 顺式荆芥内酯是具有下式的化合物：

[0029]



[0030] 顺式 - 顺式荆芥内酯是具有下式的化合物：

[0031]



[0032] 用于本发明方法中的反式 - 顺式荆芥内酯或 T,C/C,T 混合物可得自或包含于荆芥油中，该荆芥油继而得自猫薄荷植物，荆芥。荆芥油可由各种分离方法得自荆芥植物，所述方法包括但不限于蒸汽蒸馏、有机溶剂萃取、微波辅助的有机溶剂萃取、超临界流体萃取、机械萃取和冷吸（首先冷萃取到脂肪中，然后用有机溶剂萃取）。所述油可以粗制形式使用，或者荆芥内酯自身可通过蒸馏所述油而进一步纯化，例如美国临时申请 60/876,569 中所述，所述文献全文以引用方式并入作为本文的一部分以用于所有目的。

[0033] 荆芥油通常包含一种以上的荆芥内酯异构体，并且如下表 1 所示，异构体浓度可根据植物材料来源和 / 或荆芥油制备方法而不同。本发明可应用于包含多种不同含量的反式 - 顺式荆芥内酯的荆芥油，如浓度相对于所述油中的荆芥内酯总重量计大于约 1 重量％，并且更具体地讲大于约 10 重量％、15 重量％、25 重量％或 40 重量％。

[0034] 然而，本发明还可应用于反式 - 顺式荆芥内酯和顺式 - 反式荆芥内酯的混合物，所述混合物不含于荆芥油中，并且在此混合物中，反式 - 顺式荆芥内酯可类似地以不同的含量存在，如浓度相对于所述混合物的总重量计大于约 1 重量％，并且更具体地讲大于约 10 重量％、15 重量％、25 重量％或 40 重量％。当反式 - 顺式荆芥内酯以极低的浓度存在于与顺式 - 反式荆芥内酯的混合物中时，反式 - 顺式荆芥内酯可被认为基本上是顺式 - 反式荆芥内酯化合物中的杂质。在其它实施方案中，本发明还可适用于通过使用分子筛，将反式 - 顺式荆芥内酯化合物自身转化成顺式 - 反式荆芥内酯。

[0035] 适用于本发明方法中的分子筛一般包括天然或合成材料，所述材料具有孔径通常在 5 至 10 埃范围内的微孔（通常为结晶结构），其可根据分子尺寸和形状的差异将混合物中的组分分离出来。分子筛为三维晶体或非晶体网络。虽然这些网络通常包含含四面体 Si^{4+} 和 Al^{3+} 阳离子的氧化物晶格（其根据组成定义沸石分子筛，如下所述），但是其它阳离

子也可占据这些格位。

[0036] 这些阳离子不需要独占所述骨架中的四面体格位，但是必须占据骨架并且不为可离子交换的格位。在分子筛中，配位可为四面体配位、三角配位，三角双锥配位或八面体配位，以及这些的畸变变型。在同一骨架中可存在一种以上类型的配位。

[0037] 示例性分子筛包括二氧化硅、金属铝酸盐、铝磷酸盐和镓锗酸盐，例如Szostak(Molecular Sieves:Principles of Synthesis andIdentification，Van Nostrand Reinhold,New York,1989)所述的那些。二氧化硅包括钛硅酸盐和金属硅酸盐。金属硅酸盐包括铝硅酸盐（沸石）、镓硅酸盐、铬硅酸盐、硼硅酸盐和铁硅酸盐。所述金属铝酸盐包括锗铝酸盐。所述铝磷酸盐包括硅取代的铝磷酸盐(SAPO)分子筛；掺杂金属的铝磷酸盐(MeAPO)分子筛（其中所述金属可以为例如锂、铍、硼、镁、硅、镓、锗、砷、钛、锰、铁、钴或锌）；金属硅铝磷酸盐(MeAPSO)分子筛以及ElAPO分子筛（如描述于例如EP 158,976和EP 158,349中的那些）；和ElAPSO分子筛（如描述于例如EP 159,624中的那些）。

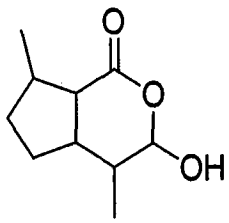
[0038] 如本文所用，沸石一般为结晶铝硅酸盐，其具有基于含氧离子的延伸三维网络的骨架，例如Szostak（同上）；和Breck(Zeolite MolecularSieves，John Wiley & Sons，New York,1974)所述。位于由氧形成的四面体格位内的是Si^{4+}或Al^{3+}离子。所述结构中的AlO_2^-四面体决定了骨架的电荷。这由占据非骨架位置的阳离子来平衡。沸石的代表性经验式可写成$M_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$，其中“M”表示可交换的阳离子，其一般来自第I族或第II族离子，然而其它金属、非金属或有机阳离子也可用于平衡骨架电荷；并且“n”表示阳离子化合价。这些阳离子可在合成期间存在，或通过合成后的离子交换存在。“x”的值等于或大于2，因为Al^{3+}不占据邻近的四面体格位。孔或通道口可从约3Å变化至大于7Å，确切的孔径取决于结构。存在的任何水分子位于这些通道和孔穴中，中和由于所述结构中存在AlO_2^-四面体而产生的负电荷的阳离子也位于这些通道和孔穴中。典型的阳离子包括碱金属阳离子，如Na^+、K^+、Rb^+和Cs^+；碱土金属阳离子，如Mg^{++}和Ca^{++}；NH_4^+；和四甲基铵阳离子。

[0039] 适宜的分子筛可为小孔、中孔或大孔分子筛、或它们的组合，并且可包括粉末、小珠或棒条体形式的3A（其中3A为交换钾形式的沸石A）、4A或5A（得自Sigma-Aldrich，St.Louis，MO）；硅质岩（得自Sigma-Aldrich）；ETS-4（硅酸钛，得自BASF，Florham Park，NJ）；和CG-180MAP（得自Ineos，Joliet，IL）。

[0040] 如本文所用将反式-顺式荆芥内酯转化成顺式-反式荆芥内酯的分子筛在水中可具有约9或更高，并且更具体地讲约10或更高的pH。

[0041] 反式-顺式荆芥内酯和顺式-反式荆芥内酯在水的存在下转化成荆芥酸。荆芥酸是具有下式的化合物：

[0042]



[0043] 因此在一个实施方案中，如本文所用的分子筛包括用作干燥剂的那些，即可除去

存在于反式－顺式荆芥内酯中、或存在于反式－顺式荆芥内酯和顺式－反式荆芥内酯的混合物中的水的那些。适宜的干燥分子筛实例包括 3A、4A 和 5A。

[0044] 然而在一个可供选择的实施方案中，为减少荆芥酸的形成，可提供反式－顺式荆芥内酯化合物或 T，C/C，T 混合物或包含它们的荆芥油，其包含按相对于水和所述化合物或 T，C，/C，T 混合物的重量计或相对于水和所述荆芥油的重量计小于约 0.3 重量％的水。当所述化合物、T，C/C，T 混合物、或所述荆芥油包含大于约 0.3 重量％的水时，可适宜地选择干燥分子筛，使得生成相对于荆芥酸在所述化合物、在 T，C，/C，T 混合物或在荆芥油中的初始重量计小于约 5 重量％的荆芥酸。此外，当在所述方法中使用水、乙醇或异丙醇作为溶剂时，推荐使用干燥分子筛来降低荆芥酸的生成。

[0045] 适用于本文的分子筛可商业获得，或可使用本领域已知的方法制得。本文所用的分子筛可以粉末、颗粒或其它颗粒形式使用。

[0046] 可用于本文的分子筛可以是本文所公开的分子筛总群所有成员中的任何一个或多个。然而，分子筛还可以是本文所公开的分子筛总群的子群那些成员中的任何一个或多个，其中所述子群是通过从所述总群中排除任何一个或多个其它成员而形成的。因此，此情形中的分子筛不仅可为以总群中单独成员的各种不同组合形式选自分子筛总群的任何大小的任何子群中的任何一种或多种分子筛，而且可在为形成子群而从总群中排除的一个或多个成员不存在的情况下如此选择和使用任何子群中的成员。此外，通过从分子筛总群中排除各种成员而形成的子群还可以是总群中的单独成员，使得在除了被选择的单独成员以外总群中所有其它成员均不存在的情况下使用此分子筛。

[0047] 期望通过干燥活化本文所用的分子筛。可在约 200℃至约 500℃或更高的温度下，在空气、惰性气体或真空下实施加热活化。在本文方法中，通常以一定的量使用分子筛，使得分子筛与反式－顺式荆芥内酯化合物、T，C，/C，T 混合物或包含它们的荆芥油的重量比在约 0.01/1 至约 5/1 的范围内，或在约 0.01/1 至约 2/1 的范围内。

[0048] 虽然本文所用分子筛与反式－顺式荆芥内酯化合物或 T，C/C，T 混合物的接触时间（在很多情况下，一小时是足够的）没有最短持续时间，但是期望采用大于或小于一小时的不同接触时间，包括相对延长的接触时间，如几小时时间，几天时间，一周或更长的时间，或甚至几周时间。一般来讲，接触时间越长，反式－顺式荆芥内酯至顺式－反式荆芥内酯的转化越完全。

[0049] 类似地，反式－顺式荆芥内酯化合物或 T，C/C，T 混合物与分子筛接触时的温度选择具有较宽的范围。发现约 20℃至约 75℃范围内的温度，或约 50℃至约 60℃范围内的温度一般是适宜的。当 T，C/C，T 混合物包含于荆芥油中时，可使用至高至荆芥油的闪点的温度，在很多情况下，大气压下所述温度在约 85℃至约 95℃范围内。发生接触时的温度可保持恒定，可根据预先选定的方案变化，或允许在无控制的情况下波动。

[0050] 本发明的方法可在对大气敞口或非敞口的单个容器中，或在惰性气体层如氩气层或氮气层下的容器中，以间歇方式实施。所述化合物或 T，C/C，T 混合物与分子筛的接触可按需要，在搅拌或不搅拌的情况下实施。

[0051] 根据本文方法，约 50％、或约 60％、或约 70％、或约 80％、或约 90％、或约 99％的反式－顺式荆芥内酯（按相对于存在或含于所述 T，C/C，T 混合物中的反式－顺式荆芥内酯的初始重量计）被转化成顺式－反式荆芥内酯。

[0052] 在T,C,/C,T混合物于一定温度下已经与分子筛接触一段时间以获得所需的转化度后,可任选使反式-顺式荆芥内酯化合物或T,C,/C,T混合物或包含它们的荆芥油与分子筛分离,并且回收分子筛和/或产物。适宜的分离方法如滗析和过滤是本领域已知的。分离后,可将分子筛回收利用,以再用于所述方法中。为再次使用,期望首先通过加热再次活化所述分子筛。

[0053] 当所处理的反式-顺式荆芥内酯化合物或T,C/C,T混合物包含于荆芥油中时,任选通过如美国临时申请60/876,568中所公开的方法将其接着氢化以产生氢化荆芥油,所述文献全文以引用方式并入作为本文的一部分以用于所有目的。当所处理的反式-顺式荆芥内酯化合物或T,C/C,T混合物未含于荆芥油中时,或当从所处理的荆芥油中回收顺式-反式荆芥内酯时,任选通过如上所述的方法(具体地讲包括美国专利7,067,677中所公开的方法)将顺式-反式荆芥内酯接着氢化以产生二氢荆芥内酯,所述文献全文以引用方式并入作为本文的一部分以用于所有目的。

[0054] 示出以下实施例以例示本发明的优点,并且有助于普通技术人员制备和利用。这些实施例不旨在以任何方式限制本公开、或所附权利要求或其等同物的范围。

实施例

[0055] 使用以下缩写:GC为气相色谱;GC-MS为气相色谱/质谱;FID为火焰离子化检测器;C为摄氏度;mL为毫升;CMO为荆芥油;wt%为重量百分比;NL为荆芥内酯;c,t-NL为顺式-反式荆芥内酯;t,c-NL为反式-顺式荆芥内酯;NL3为顺式-顺式荆芥内酯;h或hr为小时;conc.为浓度;temp.为温度;press.为压力;℃为摄氏度;g为克;并且RT为室温(约25℃)。

[0056] SSO是指Specialty Seeds of Oregon(Culver,OR);Thacker是指由George Thacker Sons(Alberta,Canada)提供的荆芥油(通过蒸汽蒸馏猫薄荷植物材料获得);AMT是指由AM Todd & Co.(Kalamazoo,MI)提供的荆芥油(还可通过蒸汽蒸馏获得);AMT SSO为由AM Todd & Co.的SSO种子制得的荆芥油;而Thacker SSO为由George Thacker Sons的SSO种子制得的荆芥油。

[0057] Thacker SSO和AMT SSO的组成示于表1中,其中确定了得自若干来源的荆芥油中的荆芥内酯异构体的分布。相对于总CMO重量来计算重量百分比的值。

[0058] 表1:

[0059] 未处理的荆芥油的组成

[0060]

油	c,t-NL (wt%)	t,c-NL (wt%)	NL3 (wt%)	总NL (wt%)	荆芥酸 (wt%)
Thacker SSO	17.7	47.5	1.1	66.3	3.3
AMT SSO	39.1	42.7	0.9	82.7	0.9

[0061] 用于这些实施例中的下列分子筛得自下列制造商:

[0062] 3A小珠:8-12目,EMD Sciences(Gibbstown,NJ);

[0063] 3A 粉末 :未干燥,Sigma-Aldrich(St.Louis,MO) 目录号 233641 ;

[0064] 4A 小珠 :8-12 目,Davison Molecular Sieves(WR Grace,Columbia,MD) ;

[0065] 4A 棒条体 :Fluka(得自 Sigma-Aldrich) ;

[0066] 4A-b :得自不明来源的 4A 棒条体 ;

[0067] 4A 粉末 :5 微米,Sigma-Aldrich ;

[0068] 5A :小珠,8-12 目,EMD Sciences ;

[0069] 13x :两种类型 :

[0070] 13x-A :小珠,4-8 目,Sigma-Aldrich 目录号 208639 ;

[0071] 13x-B :小珠,8-12 目,Sigma-Aldrich 目录号 208647 ;

[0072] H- 丝光沸石 :ZEOLYST ZD 96065(煅烧过的 CBV-30A),Zeolyst Intl.(Valley Forge,PA) ;

[0073] Na- 丝光沸石 :CONTEKA(现为 Zeolyst Intl. 的分部) ;CBV-10A,粒化至 -10/+20 目 ;

[0074] H-ZSM-5 :CU Chemie Uetikon GmbH(Hillsborough,NJ),AG PZ-2/50H ;

[0075] Na-ZSM-5 :CU Chemie Uetikon AG,煅烧过的 PZ-2/40Na ;

[0076] LSX :水合的,United Catalyst,Inc.,KY(8×12 小珠) ;

[0077] 硅质岩 :ABSCENTS T-3000, 粉末, 沸石 -Sigma-Aldrich 目录号 419095, 批号 04815PF ;

[0078] CG-180MAP :P 型沸石,Crosfield(现为 INEOS Silicas(Lyndhurst,UK) 分部) ;

[0079] ETS4 :ETS-4 为具有混合的八面体 / 四面体微孔骨架材料的 Engelhard 钛硅酸盐 (ETS) 类小孔成员,其可得自 BASF(Florham Park,NJ) ;和

[0080] EZ-500 :镁碱沸石,Engelhard(现为 BASF 分部)EZ-500。

[0081] Cs,Na-X 可如下制得 :掺杂铯的 Na-X 沸石 ;将粒化至 -20/+40 目的 NaX(5g)(Alfa Aesar,目录号 87950,-600 目) 加入到包含 0.15g $CsNO_3$(Sigma-Aldrich) 的 3g 蒸馏水 / 去离子 (DI) 水溶液中。将 DI 水 (1.9g) 缓慢加入到所述混合物中,同时搅拌直至达到初湿。然后将样本在 70℃的真空炉中干燥。

[0082] 如下所述加热分子筛 (本文中还被称为“筛”) 以将它们活化。采用方法 A、方法 B、或如具体实施例中所述,来实施分子筛的加热。根据方法 A,通过在恒定 N_2 流下,在保持在 150℃和 20psig(137.9kPa) 真空的真空炉中加热 1 天,来实施分子筛的活化。活化后,使炉压升至室压,并且从所述炉中取出含有分子筛的小瓶并且封口。在使用前将分子筛冷却至室温。

[0083] 根据方法B,将分子筛插入到设计用于活化分子筛的管式炉中。使氮气流通过所述管,并且将包含分子筛的管的内部最高加热至如各个实施例中所示的固定温度。一般参照制造商对每种分子筛所推荐的参数来选择此温度。然后在氮气下将所述管冷却至室温。然后将分子筛从炉中取出,放入到单独的小瓶中,并且在空气下将小瓶封口。在使用前将分子筛冷却至室温。

[0084] 荆芥油组分的测定 :

[0085] 用内标溶液稀释荆芥油样本,并且使用配备 FID 检测器的 HP5890(Agilent Technologies,Palo Alto,CA)GC,将其注入到 DB FFAP 柱上。注射温度和检测器温度为

250℃。柱温在20min内自50℃线性坡升至250℃，并且在持续运行期间，保持在250℃。使用分流方式进样。采用校准基准，确定主要组分的峰识别和相对响应因子。

[0086] 分子筛与荆芥油的接触：

[0087] 在4mL小瓶中配制1g荆芥油和0.5g分子筛的混合物（除非在实施例中另外指明）。在如实施例中指明的选定气氛（例如空气或氮气）下将顶盖闭合，并且在设置为指定温度的炉中培养所述小瓶。测定顺式－反式荆芥内酯和反式－顺式荆芥内酯相对于荆芥内酯总重量的重量百分比。

[0088] 实施例1：用4A分子筛（棒条体）转化

[0089] 此实施例示出了使用Thacker SSO或AMT SSO时分子筛（4A棒条体）和贮藏（即接触或孵育）时间对t,c-NL至c,t-NL转化的影响。采用方法A活化分子筛（在表2中缩写为“mol.sieve”），并且在35℃或55℃下使所述油与分子筛接触贮存一周。在55℃下贮存观察到t，c-NL至c，t-NL的更完全转化。对照物组成取自表1。结果示于表2中，其中相对于总CMO重量来计算重量百分比的值。

[0090] 表2：

[0091]

油		c，t-NL (wt％)	t，c-NL (wt％)	NL3 (wt％)	总NL (wt％)	荆芥酸 (wt％)
Thacker SSO	对照	17.7	47.5	1.1	66.3	3.3
Thacker SSO	35℃+mol. sieve	24.7	42.3	1.1	68.1	2.7
Thacker SSO	55℃+mol. sieve	64.0	1.5	1.1	76.5	1.9
Thacker SSO	55℃－无mol.sieve	18.8	46.7	1.1	65.9	3.9
AMT SSO	对照	39.1	42.7	0.9	82.7	3.6
AMT SSO	35℃+mol. sieve	52.3	25.8	0.9	79.0	2.0
AMT SSO	55℃+mol. sieve	74.4	0.7	0.8	75.9	1.3

[0093] 实施例 2：使用其它分子筛的转化

[0094] 此实施例示出了各种其它分子筛和贮存时间对贮存在 55℃下的 AMTSSO 油的影响。使用真空炉（方法 A），在 150℃下活化分子筛。结果示于表 3 中，其中相对于总 CMO 重量来计算重量百分比的值。

[0095] 表 3：

[0096]

油	分子筛类型	贮存天数	c，t-NL (wt％)	t，c-NL (wt％)	NL3 (wt％)	总 NL (wt％)
AMT SSO	3A 小珠	2 天	38.0	39.0	0.8	77.8
AMT SSO	5A	2 天	33.7	39.7	0.8	74.2
AMT SSO	13x-A	2 天	41.8	40.4	0.9	83.1
AMT SSO	3A 小珠	9 天	43.2	28.8	0.8	72.8
AMT SSO	5A	9 天	34.0	39.2	0.8	74.0
AMT SSO	13X-A	9 天	48.0	29.2	0.8	78.0

[0097] 实施例 3：250℃下活化转化

[0098] 使用管式炉（方法 B），在 250℃下活化用于此实施例中的分子筛。结果示于表 4 中，其中相对于总 CMO 重量来计算重量百分比的值。

[0099] 表 4：

[0100]

油	分子筛类型	贮存天数	c，t-NL (wt％)	t，c-NL (wt％)	NL3 (wt％)	总 NL (wt％)
AMT SSO	对照 -20℃	9 天	36.2	43.0	0.9	80.1
AMT SSO	对照 -55℃	9 天	35.5	42.9	0.9	79.3
AMT SSO	3A 小珠 -55℃	9 天	57.4	15.6	0.9	73.9
AMT SSO	4A-b 棒条体 -55℃	9 天	70.5	0.5	0.9	71.9
AMT SSO	4A 棒条体 -55℃	9 天	66.3	6.2	0.9	73.4
AMT SSO	4A 小珠 -55℃	9 天	70.9	0.6	0.9	72.4
AMT SSO	5A-55℃	9 天	35.3	41.5	0.9	77.7

AMT SSO	13x-A-55℃	9 天	49.8	29.1	0.9	79.8

[0101] 实施例 4 :活化效应

[0102] 使用 AMT SSO,并且在 55℃下将所提供的分子筛与 CMO 的接触实施 7 天。使用方法 B,在 250℃下加热分子筛 (即活化),或不加热 (即不活化)。计算总 NL,作为 c,t-NL、t,c-NL 和 NL3 之和。NL3 数据没有示出,因为这些值随着培养时间无显著变化。结果示于图 1 中。

[0103] 实施例 5 :活化温度的影响

[0104] 测定分子筛活化温度 (250℃、350℃或 500℃下 2hr) 对 AMT SSO 的影响。将小瓶在 55-60℃下培养 7 天。结果示于图 2 中。

[0105] 实施例 6 :分子筛与荆芥油比率的影响。

[0106] 根据方法 B 活化分子筛。在 4mL 小瓶中配制 1g 荆芥油 (AMT SSO 油) 和增量分子筛 (0.1g、0.5g 和 1g) 的混合物。将顶盖闭合,并且将小瓶在设为 55-60℃的炉中贮存 7 天。结果示于图 3 中。

[0107] 实施例 7 :贮存期间所用气体的影响

[0108] 根据方法 B 活化分子筛。然后在 4mL 小瓶中配制 1g 荆芥油 (AMT SSO 油) 和 0.5g 分子筛的混合物。将顶盖闭合,并且将小瓶在设为 55-60℃的炉中贮存 7 天。在闭合所述小瓶前,用氮气将贮存在氮气下的小瓶曝气。结果示于图 4 中。

[0109] 实施例 8 :回收利用分子筛的影响

[0110] 如实施例 7 所述,在空气下配制实施例。在培养 7 天后,将分子筛从 CMO 中滤出。然后将分子筛在管式炉内于 350℃下加热,以烧掉残留的荆芥油,并且将它们再生。使分子筛冷却至室温。然后在 4mL 小瓶中配制 1g 荆芥油和 0.5g 分子筛的混合物。将顶盖闭合,并且将小瓶在设为 55-60℃的炉中贮存 7 天。结果示于图 5 中。

[0111] 实施例 9 :各种分子筛的影响

[0112] 通过在 350℃管式炉中加热 2hr,处理所述材料。制得 2g CMO 和 0.5g 各种组分的混合物,并且在 55-60℃下贮存 1 周时间。结果示于图 6 中。

[0113] 实施例 10 :各种分子筛的影响

[0114] 通过在 350℃管式炉中加热 2hr,处理 Cs,Na-X。将所有其它材料在 115℃下加热 2hr。制得 2g CMO 和 0.5g 各种分子筛的混合物,并且在 55-60℃下贮存 1 周时间。结果示于图 7 中。

[0115] 实施例 11 :包含分子筛的水溶液的 pH

[0116] 测定包含分子筛的水的 pH。水与分子筛的比率为 2 比 1(水的重量 / 分子筛的重量)。加热下,分子筛稍稍增加水的 pH。结果示于图 8 中。

[0117] 实施例 12 :包含分子筛的水溶液的 pH

[0118] 测定各种分子筛在水中的 pH。水与分子筛的比率为 2 比 1(水的重量 / 分子筛的重量)。结果示于图 9 中。

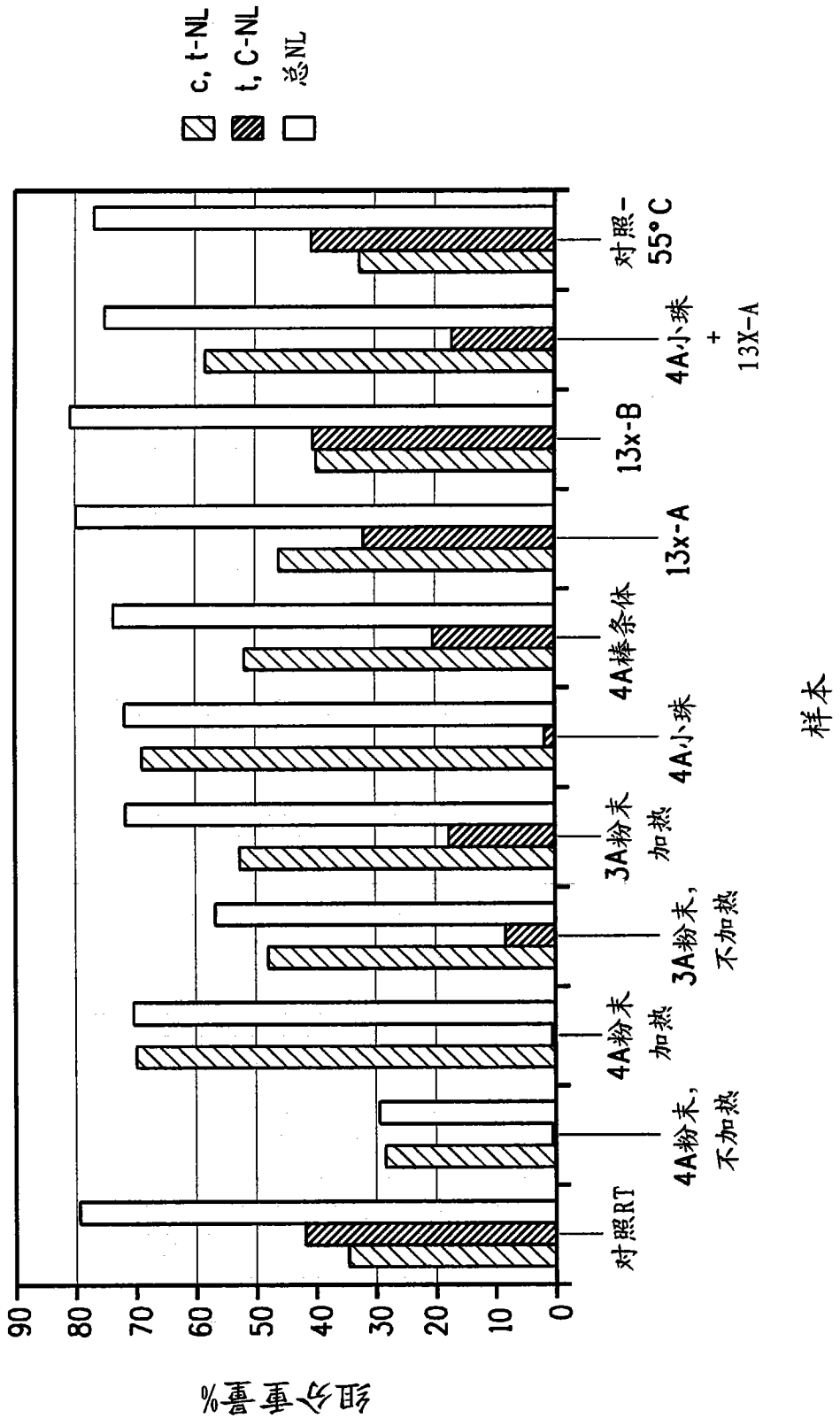

c, t-NL
t, C-NL
总NL
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
对照RT
4A粉末，不加热
4A粉末加热
3A粉末，不加热
3A粉末加热
4A小珠
4A棒余体
13x-A
13x-B
4A小珠+13X-A
对照-55°C
样本

图 1

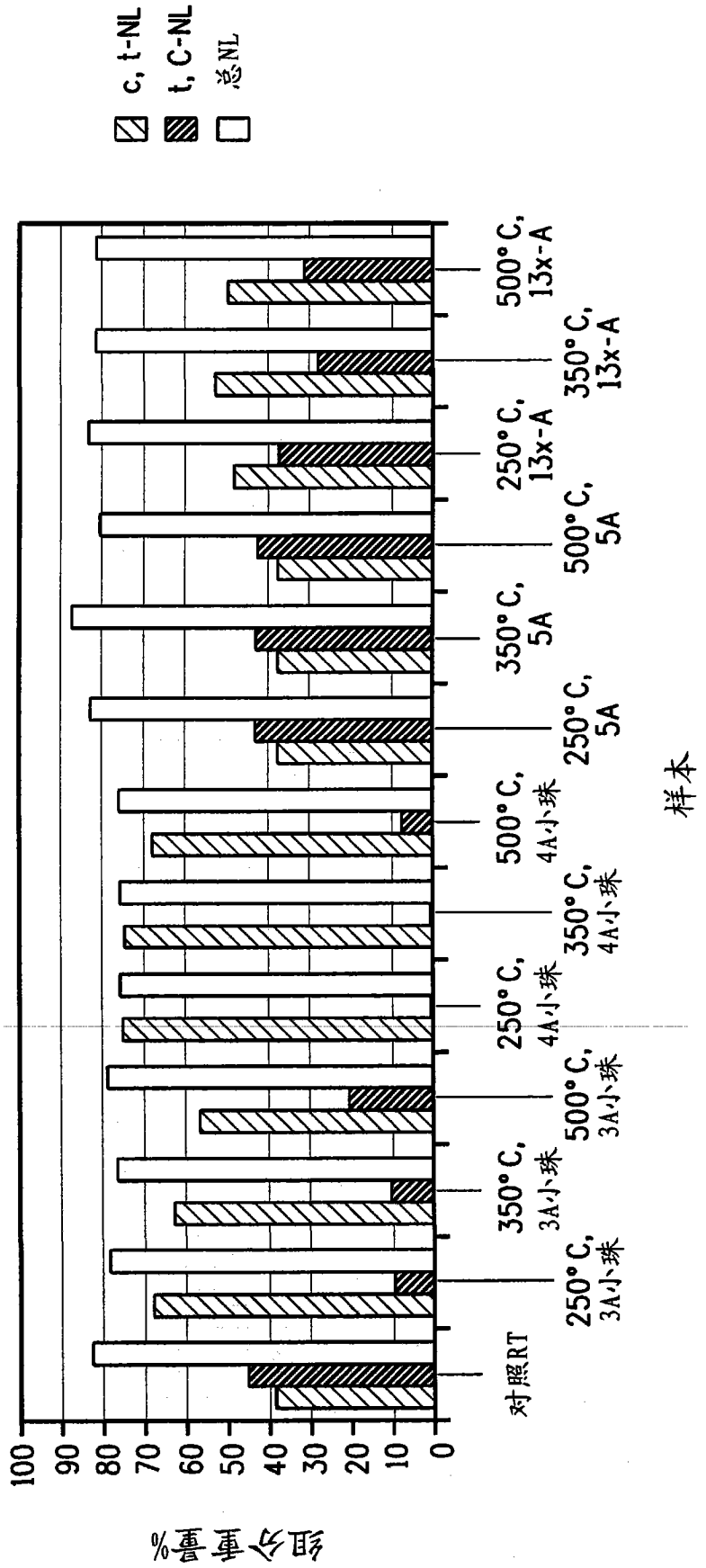

c, t-NL
t, C-NL
总NL
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
对照RT
250°C, 3A小珠
350°C, 3A小珠
500°C, 3A小珠
250°C, 4A小珠
350°C, 4A小珠
500°C, 4A小珠
250°C, 5A
350°C, 5A
500°C, 5A
250°C, 13x-A
350°C, 13x-A
500°C, 13x-A
样本

图 2

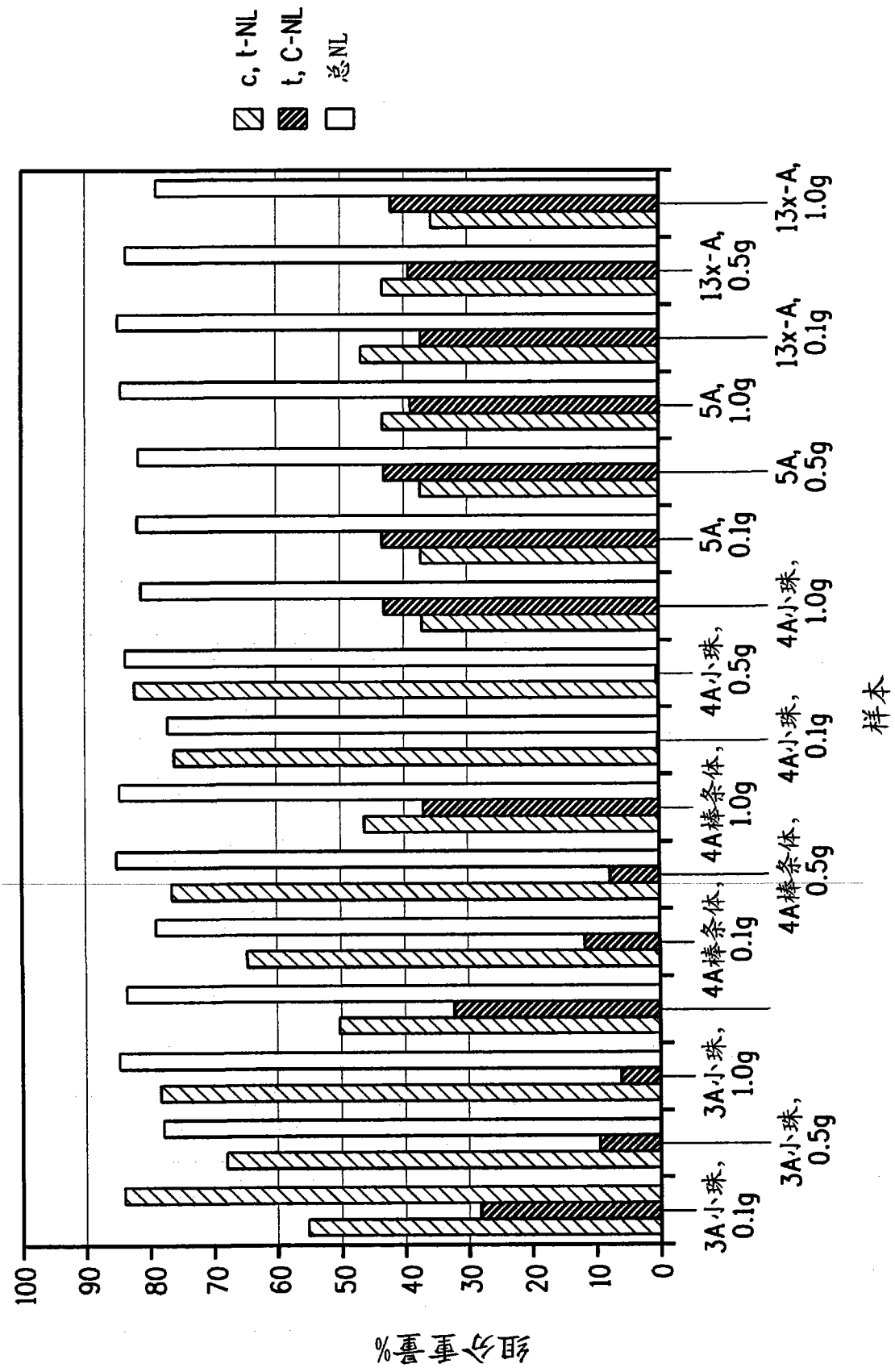

c, t-NL
t, C-NL
总NL
组分重量%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3A小珠, 0.1g
3A小珠, 1.0g
3A小珠, 0.5g
4A棒条体, 0.1g
4A棒条体, 1.0g
4A棒条体, 0.5g
4A小珠, 0.1g
4A小珠, 0.5g
4A小珠, 1.0g
5A, 0.1g
5A, 0.5g
5A, 1.0g
13x-A, 0.1g
13x-A, 0.5g
13x-A, 1.0g
样本

图 3

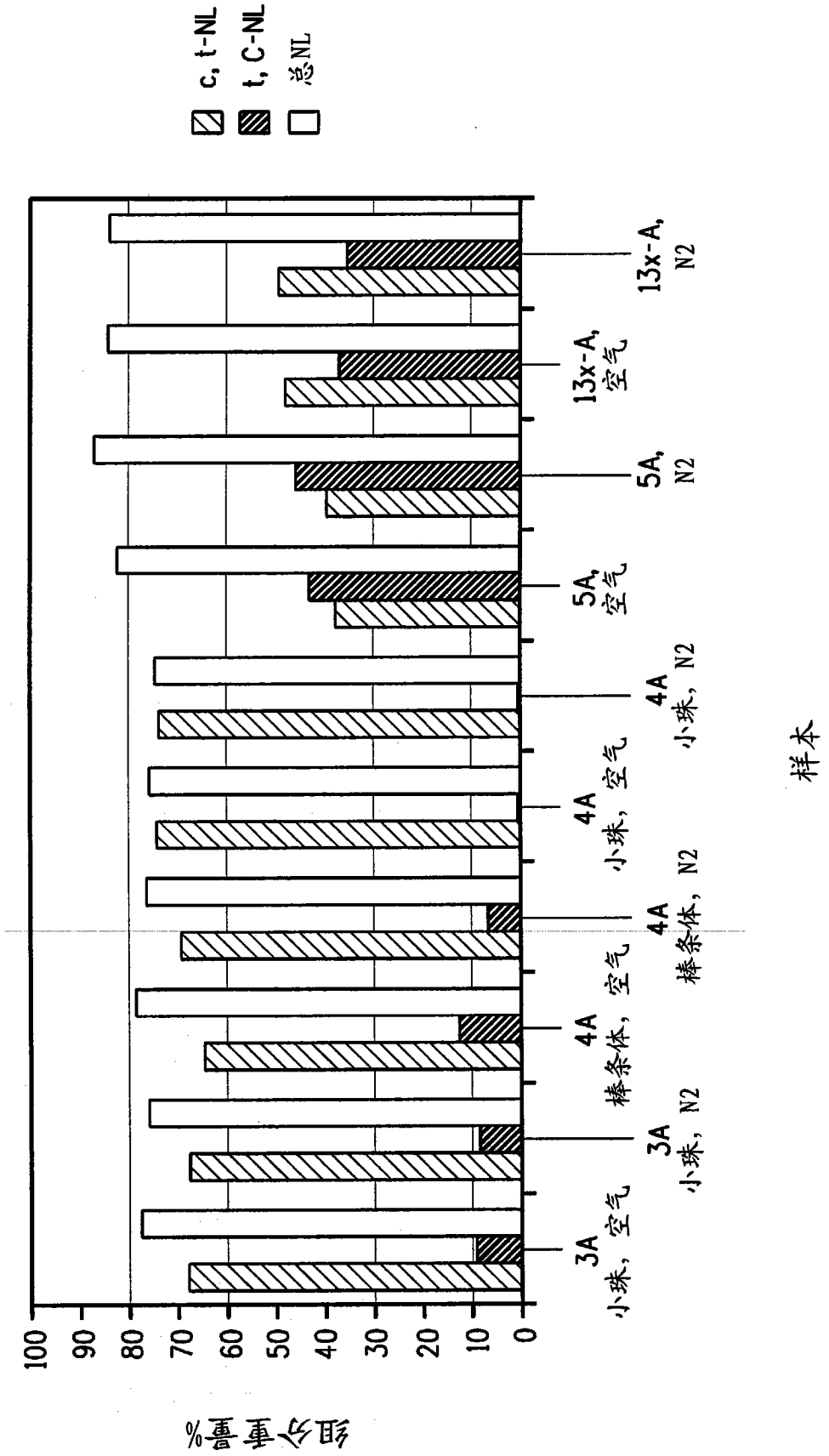

c, t-NL
t, C-NL
总NL
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
3A 小珠，空气
3A 小珠，N2
4A 棒条体，空气
4A 棒条体，N2
4A 小珠，空气
4A 小珠，N2
5A，空气
5A，N2
13x-A，空气
13x-A，N2
样本

图 4

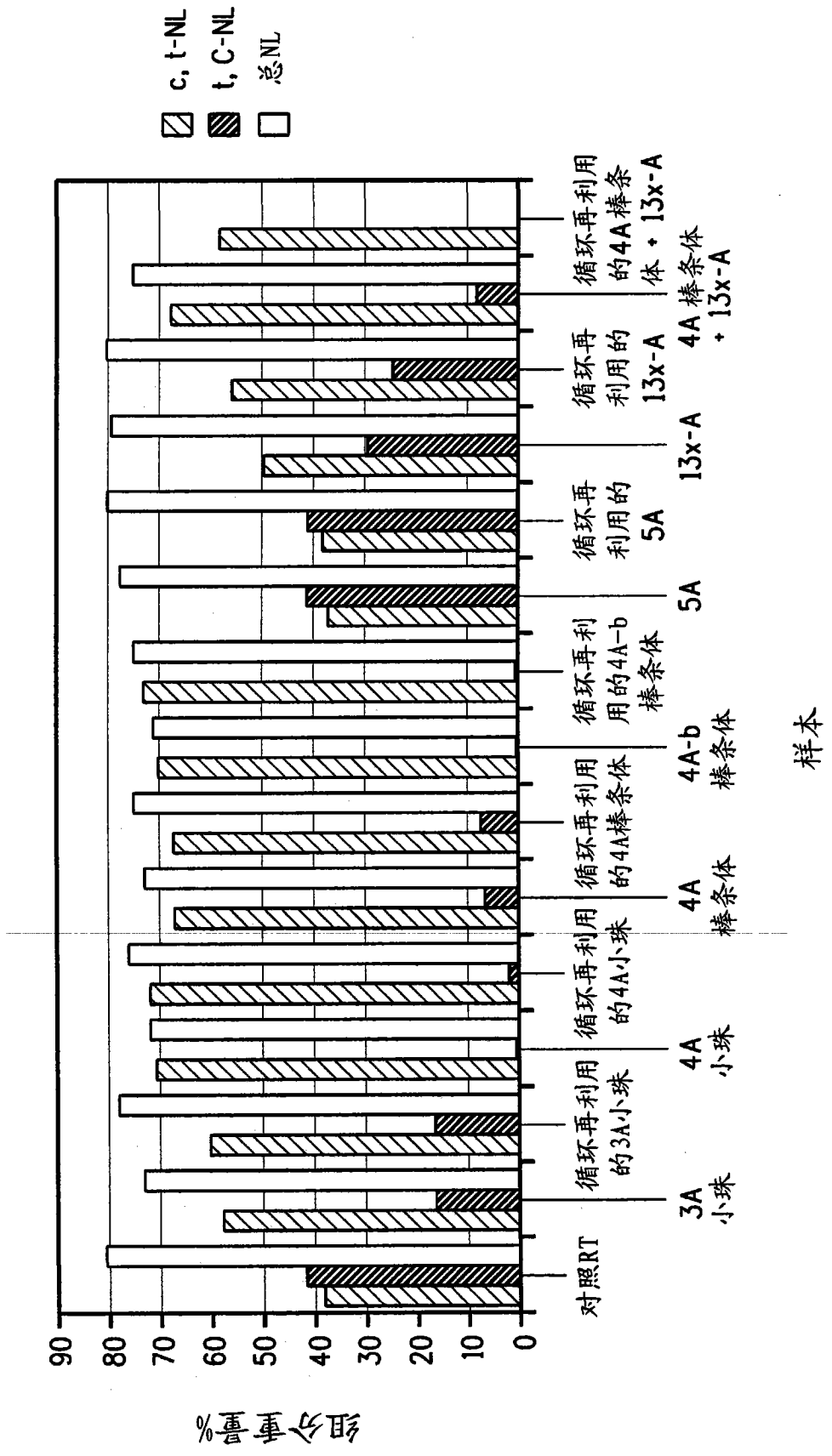

c, t-NL
t, C-NL
总NL
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
对照RT
循环再利用的3A小珠
循环再利用的4A小珠
循环再利用的4A棒条体
循环再利用的4A-b棒条体
循环再利用的5A
循环再利用的13x-A
循环再利用的4A棒条体+13x-A
3A 小珠
4A 小珠
4A 棒条体
4A-b 棒条体
5A
13x-A
4A 棒条体 + 13x-A
样本

图 5

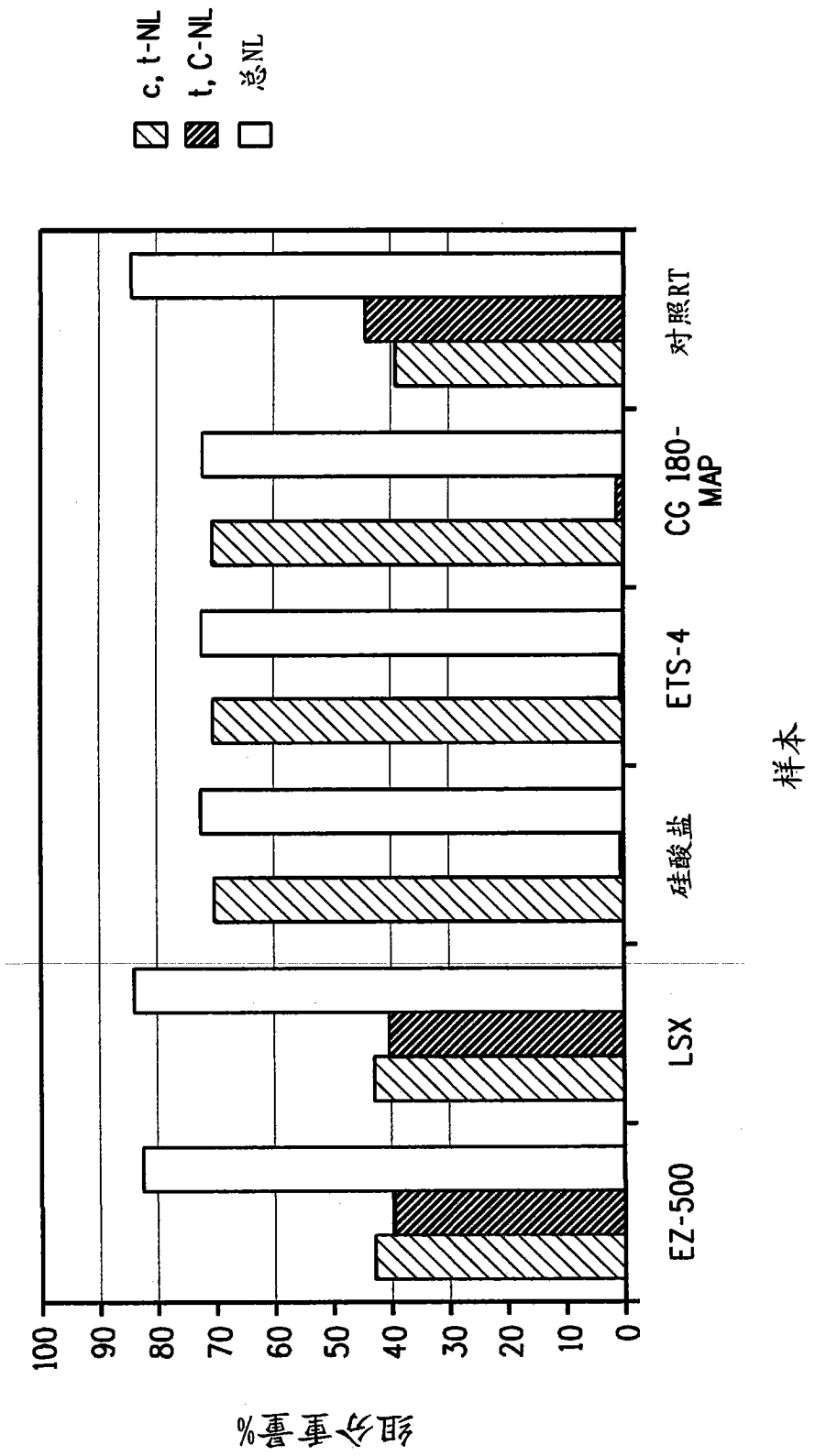

c, t-NL
t, C-NL
总NL
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
EZ-500
LSX
硅酸盐
ETS-4
CG 180-MAP
对照RT
样本

图 6

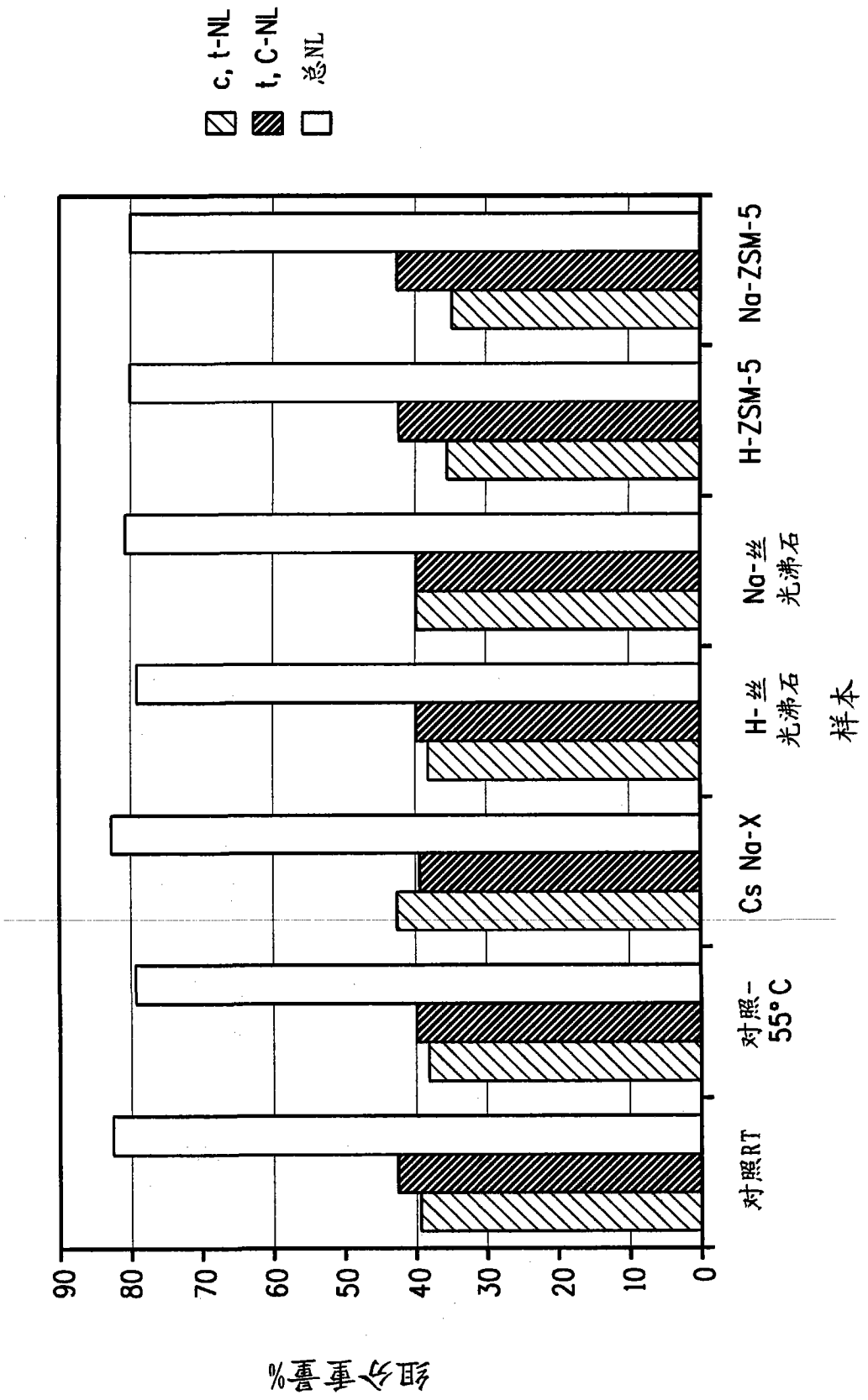

c, t-NL
t, C-NL
总NL
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组分重量%
对照RT
对照-55°C
Cs Na-X
H-丝光沸石
Na-丝光沸石
H-ZSM-5
Na-ZSM-5
样本

图 7

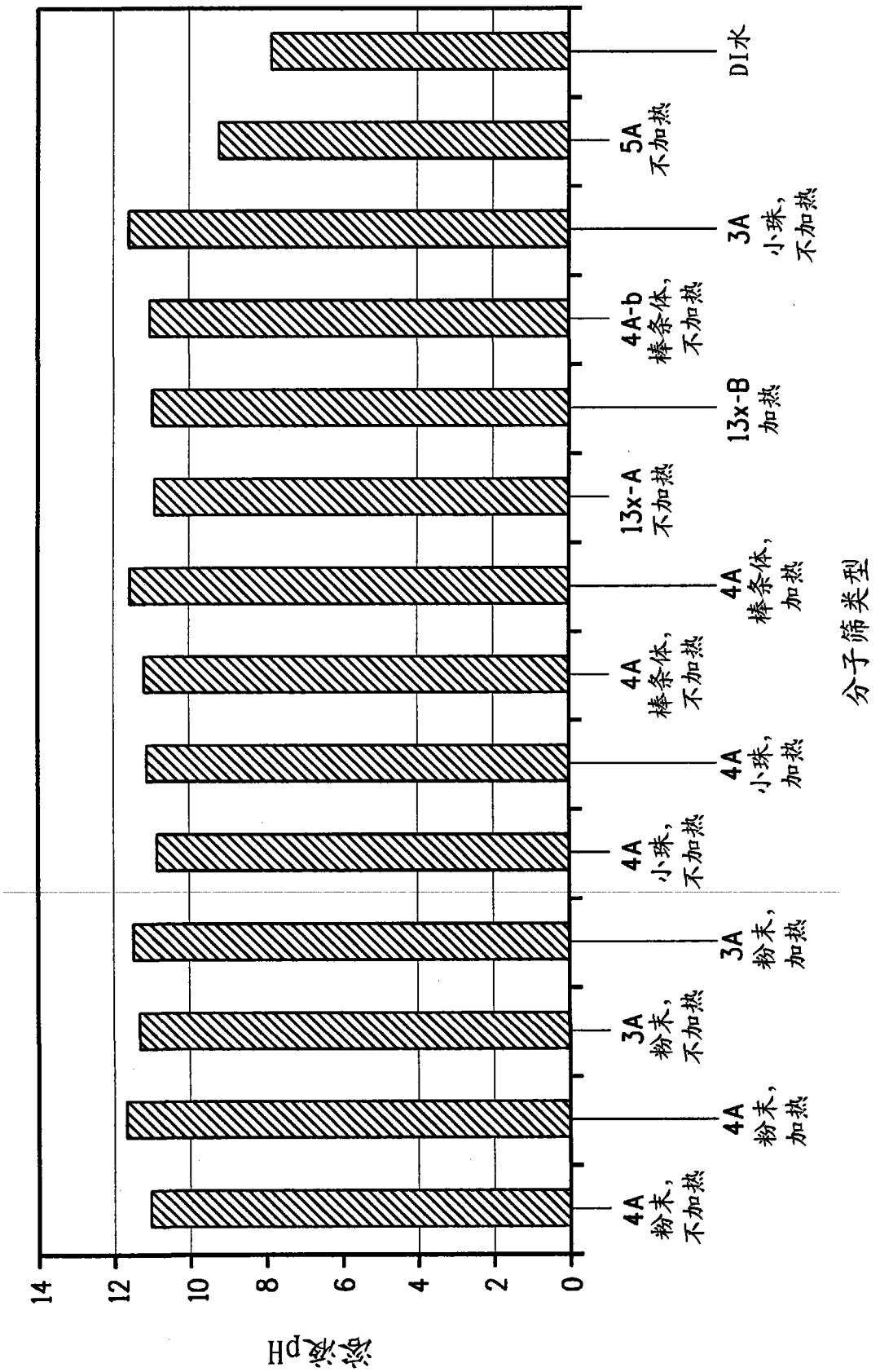

浓缩pH
14
12
10
8
6
4
2
0
4A 粉末，不加热
4A 粉末，加热
3A 粉末，不加热
3A 粉末，加热
4A 小珠，不加热
4A 小珠，加热
4A 棒条体，不加热
4A 棒条体，加热
13x-A 不加热
13x-B 加热
4A-b 棒条体，不加热
3A 小珠，不加热
5A 不加热
DI水
分子筛类型

图 8

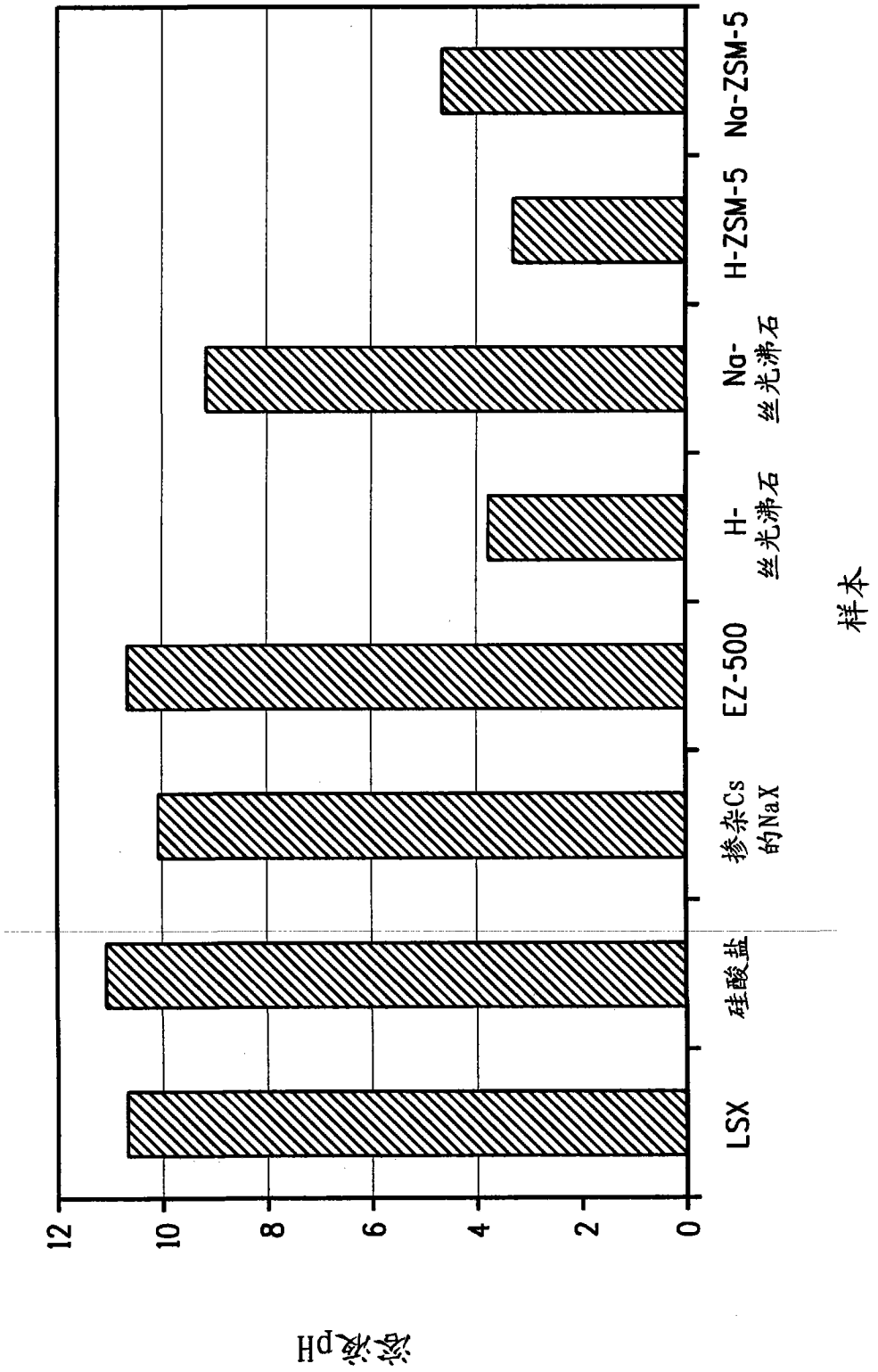

溶液pH
12
10
8
6
4
2
0
LSX
硅酸盐
掺杂Cs的NaX
EZ-500
H-丝光沸石
Na-丝光沸石
H-ZSM-5
Na-ZSM-5
样本

图 9