



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105646311 A

(43) 申请公布日 2016.06.08

(21) 申请号 201610200614.3

(22) 申请日 2016.03.31

(71) 申请人 广州巨元生化有限公司

地址 510663 广东省广州市萝岗区崖鹰石路
10号五楼

(72) 发明人 刘庆辉

(74) 专利代理机构 广州市越秀区哲力专利商标
事务所(普通合伙) 44288

代理人 秦维

(51) Int. Cl.

C07C 403/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,包括如下步骤:(1)以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦为原料,在浓盐酸或浓硫酸条件下合成为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐;(2)将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐与2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应,即得 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。该方法以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇为原料,反应过程安全,无危险性,是制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的一种新方法。

1. 一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦为原料,在浓盐酸或浓硫酸条件下合成为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐;

(2)将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐与2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应,即得 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。

2. 根据权利要求1所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,该制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法还包括分别对步骤(1)的产物进行纯化的过程,具体操作如下:待步骤(1)反应完毕后,冷却至室温,加入水,用正己烷萃取两次,水层用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,然后用无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,用环己烷或石油醚洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析分离得到粘稠状固体,即2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐。

3. 根据权利要求1所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,该制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法还包括分别对步骤(2)的产物进行纯化的过程,具体操作如下:步骤(2)反应后,加饱和氯化铵溶液, CH_2Cl_2 萃取三次,合并有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,减压除去溶剂,经硅胶柱层析或重结晶,得到 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。

4. 根据权利要求3所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述硅胶柱层析中的洗脱系统为石油醚:乙酸乙酯=10:1。

5. 根据权利要求1所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述步骤(1)的具体操作如下:在反应瓶中加入甲醇,加入环柠檬醇和三苯基膦,混合搅拌均匀后,在低于 15°C 下滴加浓盐酸或硫酸,滴加完毕后在氮气保护下加热回流6-10小时,即得2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐。

6. 根据权利要求5所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述环柠檬醇和三苯基膦的摩尔比为1:(1-1.5)。

7. 根据权利要求5所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述步骤(1)中环柠檬醇与浓盐酸或浓硫酸的摩尔比为1:(1-1.5)。

8. 根据权利要求1所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述步骤(2)的具体操作如下:将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,在室温条件下搅拌,加入甲醇钠的甲醇溶液,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5-1h,接着再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛,室温反应1-4小时。

9. 根据权利要求8所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其特征在于,所述2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐、甲醇钠和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛的摩尔比为1:(1-2):(1-1.5)。

一种制备β-阿朴-8'-胡萝卜醛的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,更具体地说,涉及一种制备β-阿朴-8'-胡萝卜醛的方法。

背景技术

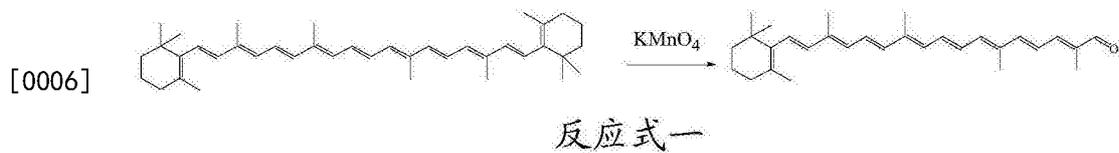
[0002] β-阿朴-8'-胡萝卜醛(结构式I),是类胡萝卜素的一种,已被广泛应用于饲料工业中。同时β-阿朴-8'-胡萝卜醛还可用于合成其它类胡萝卜素。因此,研究β-阿朴-8'-胡萝卜醛的合成方法具有实用价值。



结构式 I

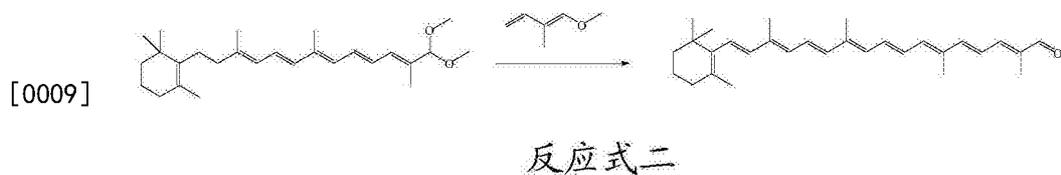
[0004] 现有合成β-阿朴-8'-胡萝卜醛的方法如下:

[0005] 1.文献(Xu,Pingjun Chengdu Keji Daxue Xuebao,(3),77-84;1992)报道了β-阿朴-8'-胡萝卜醛的制备方法,其合成路线如反应式一:



[0007] 该方法将含40个碳原子的β-胡萝卜素氧化断裂成β-阿朴-8'-胡萝卜醛,另外生成一些副产物,不具有经济性。

[0008] 2.专利(Ruttimann Eur.Pat.Appl.07 Jan 1998)描述了用β-阿朴-12'-胡萝卜素二甲基缩醛制备β-阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其合成路线如反应式二:



[0010] 该方法用β-阿朴-12'-胡萝卜素二甲基缩醛与1-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯缩合,用到三氟化硼乙醚复合物,得到β-阿朴-8'-胡萝卜醛。

[0011] 综上所述,上述制备β-阿朴-8'-胡萝卜醛的方法1采用现有胡萝卜素产品,氧化去掉一部分结构,并生成副产物,不具有经济性;方法2用到三氟化硼乙醚复合物,该化合物在空中遇湿气立即水解,分解时生成剧毒的氟化氢烟雾,不利于工业化,因此也不是较佳的方法。研究一种制备β-阿朴-8'-胡萝卜醛的新方法具有实际应用价值。

发明内容

[0012] 本发明要解决的技术问题在于,针对现有技术的上述缺陷,提供一种合成 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,该方法以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇为原料,反应过程安全,无危险性,是制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的一种新方法。

[0013] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:提供一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,包括如下步骤:

[0014] (1)以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦为原料,在浓盐酸或浓硫酸条件下合成为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐;

[0015] (2)将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐与2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应,即得 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。

[0016] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,该制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法还包括分别对步骤(1)的产物进行纯化的过程,具体操作如下:待步骤(1)反应完毕后,冷却至室温,加入水,用正己烷萃取两次,水层用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,然后用无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,用环己烷或石油醚洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析分离得到粘稠状固体,即2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐。

[0017] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,该制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法还包括分别对步骤(2)的产物进行纯化的过程,具体操作如下:步骤(2)反应后,加饱和氯化铵溶液, CH_2Cl_2 萃取三次,合并有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,减压除去溶剂,经硅胶柱层析或重结晶,得到 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。

[0018] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述硅胶柱层析中的洗脱系统为石油醚:乙酸乙酯=10:1。

[0019] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述步骤(1)的具体操作如下:在反应瓶中加入甲醇,加入2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦,混合搅拌均匀后,在低于 15°C 下滴加浓盐酸或浓硫酸,滴加完毕后在氮气保护下加热回流6-10小时,即得2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐。

[0020] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述环柠檬醇和三苯基膦的摩尔比为1:(1-1.5)。

[0021] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述步骤(1)中2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇与浓盐酸或浓硫酸的摩尔比为1:(1-1.5)。

[0022] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述步骤(2)的具体操作如下:将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,在室温条件下搅拌,加入甲醇钠的甲醇溶液,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5-1h,接着再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛,室温反应1-4小时。

[0023] 本发明所述的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,其中,所述2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐、甲醇钠和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛的摩尔比为1:(1-2):(1-1.5)。

[0024] 实施本发明的制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,具有以下有益效果:

[0025] 本发明通过以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦为原料,先合成相应的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,再利用2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐与2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应,即得 β -阿

朴-8'-胡萝卜醛。

具体实施方式

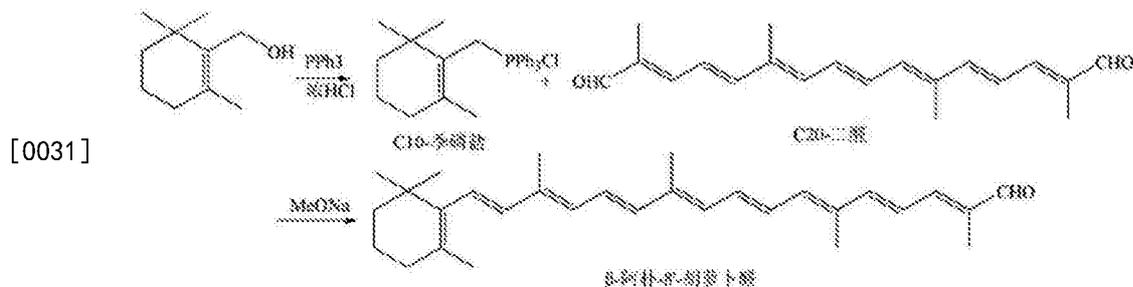
[0026] 下面,结合具体实施方式,对本发明做进一步描述:

[0027] 一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的方法,包括如下步骤:

[0028] (1)以2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦为原料,在浓盐酸或浓硫酸条件下合成为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐;即在反应瓶中加入甲醇,加入2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦,2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇和三苯基膦的摩尔比为1:(1-1.5);混合搅拌均匀后,在低于15℃下滴加浓盐酸或浓硫酸,其中,环柠檬醇与浓盐酸或浓硫酸的摩尔比为1:(1-1.5)。滴加完毕后在氮气保护下加热回流6-10小时。待步骤(1)反应完毕后,冷却至室温,加入水,用正己烷萃取两次,水层用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,然后用无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,用环己烷或石油醚洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析分离得到粘稠状固体,即2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐。

[0029] (2)将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐与2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应,即得 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。即将步骤(1)中制得的2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,在室温条件下搅拌,加入甲醇钠的甲醇溶液,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5-1h,接着再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛,室温反应1-4小时。所述2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐、甲醇钠和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛的摩尔比为1:(1-2):(1-1.5)。步骤(2)反应后,加饱和氯化铵溶液, CH_2Cl_2 萃取三次,合并有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,减压除去溶剂,经硅胶柱层析或重结晶,得到 β -阿朴-8'-胡萝卜醛。其中,所述硅胶柱层析中的洗脱系统为石油醚:乙酸乙酯=10:1。

[0030] 本发明的 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的合成路线如下:



[0032] 所有实施例中, $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 由Bruker AV-400型核磁共振仪测定,以氘代氯仿(CDCl_3)为溶剂,四甲基硅烷(TMS)为内标;质谱用Agilent 6210(DOF-MAS)质谱仪测定。

[0033] 实施例1 β -阿朴-8'-胡萝卜醛的制备:

[0034] 在100mL反应瓶中加入甲醇(50mL),2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇(1.54g,10mmol)和三苯基膦(3.14g,12mmol),混合搅拌均匀后。在低于15℃下滴加1.5g浓盐酸,滴加完毕后在氮气保护下加热回流8小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应终点。待反应完毕后冷却至室温,加入20mL水,用正己烷萃取(25mL \times 2),水层用二氯甲烷萃取(25mL \times 3),合并有机层,无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,用环己烷(或石油醚)洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析(乙醇)分离得到粘稠状固体,即为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,产率50%。

[0035] 在反应瓶中加入2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐(4.34g,10mmol)和甲

醇(20mL)。甲醇钠(0.81g, 15mmol)溶于20mL甲醇中,室温搅拌下加入到反应瓶中,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5h,然后再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛(2.96g, 10mmol),室温反应4h。反应完成后加入饱和氯化铵溶液40mL,CH₂Cl₂萃取(25mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂,经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)或重结晶,得到β-阿朴-8'-胡萝卜醛,产率38%。

[0036] 实施例2 β-阿朴-8'-胡萝卜醛的制备:

[0037] 在100mL反应瓶中加入甲醇(50mL),2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇(1.54g, 10mmol)和三苯基膦(2.62g, 10mmol),混合搅拌均匀后。在低于15℃下滴加1.5g浓盐酸,滴加完毕后在氮气保护下加热回流6小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应终点。待反应完毕后却至室温,加入20mL水,用正己烷萃取(25mL×2),水层用二氯甲烷萃取(25mL×3),合并有机层,无水Na₂SO₄干燥,减压除去溶剂,用环己烷(或石油醚)洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析(乙醇)分离得到粘稠状固体,即为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,产率45%。

[0038] 在反应瓶中加入2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐(4.34g, 10mmol)和甲醇(20mL)。甲醇钠(0.54g, 10mmol)溶于20mL甲醇中,室温搅拌下加入到反应瓶中,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5h,然后再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛(2.96g, 10mmol),室温反应1h。反应完成后加入饱和氯化铵溶液40mL,CH₂Cl₂萃取(25mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂,经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)或重结晶,得到β-阿朴-8'-胡萝卜醛,产率23%。

[0039] 实施例3 β-阿朴-8'-胡萝卜醛的制备:

[0040] 在100mL反应瓶中加入甲醇(50mL),2,6,6-三甲基-1-环己烯甲醇(1.54g, 10mmol)和三苯基膦(3.85g, 15mmol),混合搅拌均匀后。在低于15℃下滴加1.5g浓盐酸,滴加完毕后在氮气保护下加热回流10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应终点。待反应完毕后却至室温,加入20mL水,用正己烷萃取(25mL×2),水层用二氯甲烷萃取(25mL×3),合并有机层,无水Na₂SO₄干燥,减压除去溶剂,用环己烷(或石油醚)洗涤除去杂质,或经硅胶柱层析(乙醇)分离得到粘稠状固体,即为2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐,产率52%。

[0041] 在反应瓶中加入2,6,6-三甲基-1-环己烯甲基三苯基季磷盐(4.34g, 10mmol)和甲醇(20mL)。甲醇钠(1.08g, 20mmol)溶于20mL甲醇中,室温搅拌下加入到反应瓶中,滴加完毕后在氮气保护下搅拌0.5h,然后再加入2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛(4.44g, 15mmol),室温反应2h。反应完成后加入饱和氯化铵溶液40mL,CH₂Cl₂萃取(25mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂,经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)或重结晶,得到β-阿朴-8'-胡萝卜醛,产率35%。

[0042] 取实施例1-3制备得到的β-阿朴-8'-胡萝卜醛进行鉴定,如下为其各种光谱的数据结果:

[0043] 产物β-阿朴-8'-胡萝卜醛光谱数据:

[0044] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.45(s, 1H), 6.12-6.96(m, 12H), 2.06-2.02(m, 2H), 2.00(s, 9H), 1.90(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.60-1.64(m, 2H), 1.45-1.49(m, 2H), 1.03(s, 6H);

[0045] ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ194.6, 149.4, 138.7, 137.7, 136.9, 135.2, 133.1, 131.9, 130.7, 129.6, 129.1, 127.2, 126.2, 122.7, 39.6, 34.3, 33.2, 29.0, 21.8, 19.3, 13.0, 12.8, 9.7。

[0046] HRMS-ESI: Calcd. For: $C_{30}H_{40}O[M+Na]^+$: 439.2977; Found: 439.2972。

[0047] 对本领域的技术人员来说,可根据以上描述的技术方案以及构思,做出其它各种相应的改变以及形变,而所有的这些改变以及形变都应该属于本发明权利要求的保护范围之内。