



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106083682 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201610383560.9

(22)申请日 2016.05.31

(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 王玉良 张爱贵 吴月

(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 蔡碧慧

(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 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法

(57)摘要

本发明公开一种 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,包括以下步骤:1)准备原料;2)在反应瓶中加入叔丁醇钾,冷却至0℃,滴加2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯;将2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛溶于四氢呋喃中,然后滴加到反应瓶中;3)待步骤2)反应完毕后,将饱和的NH₄Cl溶液加入反应瓶中,分离出水层和有机层,将其中的水层萃取后获得萃取液,将萃取液与有机层混合,然后用饱和NaCl溶液洗涤;洗涤后进行干燥,经硅胶柱层析或减压蒸馏重结晶,得到 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛;本发明所述的生产工艺稳定、操作安全,生产效率高。

1. 一种 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征包括以下步骤:

1) 准备四氢呋喃、叔丁醇钾、2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛;

2) 在反应瓶中加入叔丁醇钾,冷却至 0°C ,在氮气保护下滴加2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯,滴加完毕后搅拌 $0.5\sim 1\text{h}$;将2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛溶于四氢呋喃中,然后滴加到反应瓶中,滴加完毕后在温度为 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 的条件下搅拌 $6\sim 10\text{h}$;

3) 待步骤2)反应完毕后,将饱和的 NH_4Cl 溶液加入反应瓶中,分离出水层和有机层,将其中的水层萃取后获得萃取液,将萃取液与有机层混合,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤;洗涤后进行干燥,经硅胶柱层析或减压蒸馏重结晶,得到 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛。

2. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤1)中,所述叔丁醇钾、2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和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 $1:1\sim 1.5:1\sim 2$ 。

3. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:通过薄层层析检测步骤2)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂石油醚:乙酸乙酯的体积比为 $6:1$ 。

4. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤3)中,所述水层通过 CH_2Cl_2 进行萃取。

5. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤3)中,所述干燥过程为通过无水 Na_2SO_4 进行干燥。

6. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤3)中,所述硅胶柱层析的展开剂石油醚:乙酸乙酯的体积比为 $10:1$ 。

7. 如权利要求1所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:所述2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯通过以下方法制得:

I) 将四氢呋喃、碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇添加到反应瓶中;待碘化锌完全溶解后,在氮气保护下加热回流 $10\sim 16\text{h}$;

II) 待步骤I)反应完毕后,将反应瓶中的混合液冷却至室温,然后将混合液倾入 NaOH 溶液中,分离出有机层和水层,其中水层用乙酸乙酯萃取,再将萃取后的水层与有机层合并后进行干燥,然后除去溶剂和亚磷酸三乙酯,得到2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯。

8. 如权利要求7所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤I)中,所述碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇的摩尔比为 $1\sim 1.5:1\sim 1.5:1$ 。

9. 如权利要求7所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:通过薄层层析检测步骤I)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂为乙酸乙酯:石油醚的体积比为 $1:4$ 。

10. 如权利要求7所述的 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法,其特征在于:步骤II)中,所述除去溶剂和亚磷酸三乙酯的过程为通过减压蒸馏的方式进行处理。

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1:1~1.5:1~2。

[0014] 作为优选,通过薄层层析检测步骤2)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂为石油醚:乙酸乙酯的体积比为6:1。

[0015] 作为优选,步骤3)中,所述水层通过 CH_2Cl_2 进行萃取。

[0016] 作为优选,步骤3)中,所述干燥过程为通过无水 Na_2SO_4 进行干燥。

[0017] 作为优选,步骤3)中,所述硅胶柱层析的展开剂为石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1。

[0018] 作为优选,所述2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯通过以下方法制得:

[0019] I)将四氢呋喃、碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇添加到反应瓶中;待碘化锌完全溶解后,在氮气保护下加热回流10~16h;

[0020] II)待步骤I)反应完毕后,将反应瓶中的混合液冷却至室温,然后将混合液倾入 NaOH 溶液中,分离出有机层和水层,其中水层用乙酸乙酯萃取,再将萃取后的水层与有机层合并后进行干燥,然后除去溶剂和亚磷酸三乙酯,得到2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯。

[0021] 作为优选,步骤I)中,所述碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇的摩尔比为:1~1.5:1~1.5:1。

[0022] 作为优选,通过薄层层析检测步骤I)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂为乙酸乙酯:石油醚的体积比为1:4。

[0023] 作为优选,步骤II)中,所述除去溶剂和亚磷酸三乙酯的过程为通过减压蒸馏的方式进行处理。

[0024] 作为优选,步骤II)中,所述干燥过程为通过无水 Na_2SO_4 进行干燥。

[0025] 相比现有技术,本发明的有益效果在于:

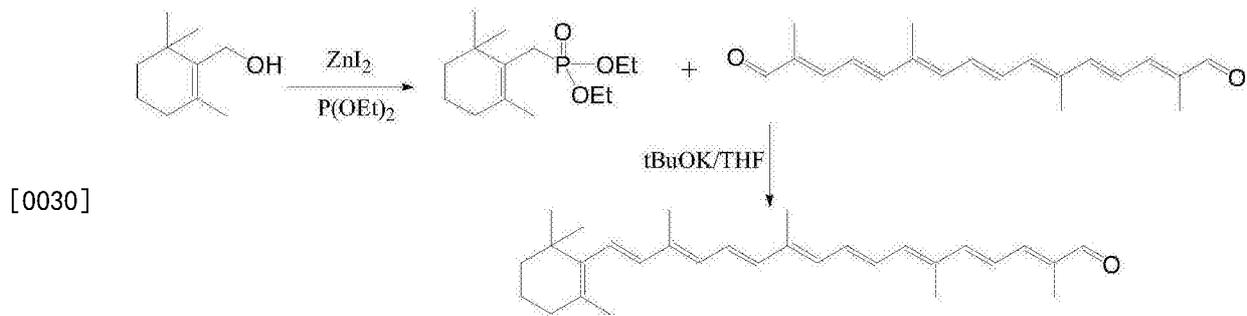
[0026] 1、本发明以2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇、亚磷酸三乙酯和碘化锌为原料转化成2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯,新制成的2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应得到目标物 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛,生产工艺稳定、操作安全,生产效率高;

[0027] 2、本发明中2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯的合成方法简便,2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯的产率高。

具体实施方式

[0028] 下面,结合具体实施方式,对本发明做进一步描述:

[0029] 本发明设计了一种制备 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛的合成路线:以2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇、亚磷酸三乙酯和碘化锌为原料转化成2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯;新制成的2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛经过Wittig反应得到目标物 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛,如反应式四所示。



[0031] 一、所述2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯通过以下方法制得：

[0032] I)将四氢呋喃、碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇添加到反应瓶中；碘化锌、亚磷酸三乙酯和2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇的摩尔比为：1~1.5:1~1.5:1；待碘化锌完全溶解后，在氮气保护下加热回流10~16h；通过薄层层析检测步骤I)的反应进度；其中，薄层层析的展开剂为乙酸乙酯：石油醚的体积比为1:4；

[0033] II)待步骤I)反应完毕后，将反应瓶中的混合液冷却至室温，然后将混合液倾入NaOH溶液中，分离出有机层和水层，其中水层用乙酸乙酯萃取，再将萃取后的水层与有机层合并后通过无水Na₂SO₄进行干燥，然后通过减压蒸馏除去溶剂和亚磷酸三乙酯，得到2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯；2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯的产率为80~90%。

[0034] 二、一种β-阿朴-8'-胡萝卜素醛的制备方法，包括以下步骤：

[0035] 1)准备四氢呋喃、叔丁醇钾、2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛；叔丁醇钾、2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和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1:1~1.5:1~2；

[0036] 2)在反应瓶中加入叔丁醇钾，冷却至0℃，在氮气保护下滴加2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯，滴加完毕后搅拌0.5~1h；将2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛溶于四氢呋喃中，然后滴加到反应瓶中，滴加完毕后在温度为10~20℃的条件下搅拌6~10h；通过薄层层析检测步骤2)的反应进度；其中，薄层层析的展开剂为石油醚：乙酸乙酯的体积比为6:1；

[0037] 3)待步骤2)反应完毕后，将饱和的NH₄Cl溶液加入反应瓶中，分离出水层和有机层，将其中的水层通过CH₂Cl₂萃取后获得萃取液，将萃取液与有机层混合，然后用饱和NaCl溶液洗涤；洗涤后通过无水Na₂SO₄进行干燥，经硅胶柱层析或减压蒸馏重结晶，其中，硅胶柱层析的展开剂石油醚：乙酸乙酯的体积比为10:1；得到β-阿朴-8'-胡萝卜素醛；β-阿朴-8'-胡萝卜素醛的产率为40~60%。

[0038] 实施例1：

[0039] 制备2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯：

[0040] I)将45mL四氢呋喃、30mmol碘化锌、37.5mmol亚磷酸三乙酯和25mmol 2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲醇添加到100mL反应瓶中；待碘化锌完全溶解后，在氮气保护下加热回流16h；通过薄层层析检测步骤I)的反应进度；其中，薄层层析的展开剂为乙酸乙酯：石油醚的体积比为1:4；

[0041] II)待步骤I)反应完毕后,将反应瓶中的混合液冷却至室温,然后将混合液倾入200mL 50mM NaOH溶液中,分离出有机层和水层,其中水层用40mL乙酸乙酯进行萃取,共三次;再将萃取后的水层与有机层合并后通过无水Na₂SO₄进行干燥,然后通过减压蒸馏除去溶剂和亚磷酸三乙酯;得到2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯5.57g,产率为80%。

[0042] 实施例2:

[0043] 利用实施例1获得的2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯制备β-阿朴-8'-胡萝卜素醛:

[0044] 1)准备15mL四氢呋喃、5mmol叔丁醇钾、5mmol 2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和7.5mmol 2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛;

[0045] 2)在100mL反应瓶中加入叔丁醇钾,冷却至0℃,在氮气保护下滴加2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯,滴加完毕后搅拌1h;将2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛溶于四氢呋喃中,然后滴加到反应瓶中,滴加完毕后在温度为20℃的条件下搅拌10h;通过薄层层析检测步骤2)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂为石油醚:乙酸乙酯的体积比为6:1;

[0046] 3)待步骤2)反应完毕后,将饱和的NH₄Cl溶液加入反应瓶中,分离出水层和有机层,将其中的水层用25mL CH₂Cl₂萃取,共三次,获得萃取液;将萃取液与有机层混合,然后用饱和NaCl溶液洗涤;洗涤后通过无水Na₂SO₄进行干燥,经硅胶柱层析,展开剂为石油醚:乙酸乙酯的体积比为10:1;得到β-阿朴-8'-胡萝卜素醛0.64g,产率40%。

[0047] 产物β-阿朴-8'-胡萝卜素醛的分析数据:¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ:9.45(s, 1H), 6.95(d, J=11.9Hz, 1H), 6.78-6.60(m, 5H), 6.45(d, J=11.6Hz, 1H), 6.36(d, J=14.9Hz, 1H), 6.27(d, J=11.5Hz, 1H), 6.15-6.23(m, 3H), 2.05-2.02(m, 2H), 2.01(s, 6H), 1.98(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.63-1.60(m, 2H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.03(s, 6H);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)δ:194.53, 149.35, 145.97, 138.63, 137.87, 137.64, 137.60, 136.90, 136.84, 136.67, 135.13, 133.03, 131.89, 130.66, 129.59, 129.12, 127.21, 126.21, 122.63, 39.65, 34.29, 33.14, 28.99, 21.78, 19.26, 12.94, 12.82, 12.71, 9.66; HRMS-ESI: Calcd. For: C₃₀H₄₁O[M+H]⁺: 417.3157, Found: 417.3185; C₃₀H₄₀NaO[M+Na]⁺: 439.2977, Found: 439.2973.

[0048] 实施例3:

[0049] 利用实施例1获得的2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯制备β-阿朴-8'-胡萝卜素醛:

[0050] 1)准备15mL四氢呋喃、5mmol叔丁醇钾、7.5mmol 2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯和10mmol 2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛;

[0051] 2)在100mL反应瓶中加入叔丁醇钾,冷却至0℃,在氮气保护下滴加2,6,6-三甲基-1-环己烯基甲基磷酸酯,滴加完毕后搅拌1h;将2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六碳七烯二醛溶于四氢呋喃中,然后滴加到反应瓶中,滴加完毕后在温度为20℃的条件下搅拌8h;通过薄层层析检测步骤2)的反应进度;其中,薄层层析的展开剂为石油醚:乙酸乙酯的体积比为6:1;

[0052] 3)待步骤2)反应完毕后,将饱和的NH₄Cl溶液加入反应瓶中,分离出水层和有机层,将其中的水层用25mL CH₂Cl₂萃取,共三次,获得萃取液,将萃取液与有机层混合,然后用

饱和NaCl溶液洗涤;洗涤后通过无水Na₂SO₄进行干燥,经减压蒸馏重结晶,得到β-阿朴-8'-胡萝卜素醛0.64g,产率55%。

[0053] 对于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变形,而所有的这些改变以及变形都应该属于本发明权利要求的保护范围之内。