



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103086845 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201310057189. 3

(22) 申请日 2013. 02. 22

(71) 申请人 上海统益生物科技有限公司

地址 200433 上海市杨浦区国定路 335 号 2  
号楼 1104 室

(72) 发明人 严政军 刘熠

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理  
有限公司 31242

代理人 罗大忱

(51) Int. Cl.

*C07C 35/12* (2006. 01)

*C07C 29/17* (2006. 01)

*C07C 35/17* (2006. 01)

*C07C 29/56* (2006. 01)

*B01J 29/08* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

制备 L-薄荷醇的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备 L-薄荷醇的方法,包括如下步骤:(1)将 d-香茅醛在溶剂中,催化剂存在下进行反应,然后从反应产物中收集异胡薄荷醇,所述催化剂为经溴化锌改性的 NaY 型分子筛;然后将获得的异胡薄荷醇,经高压氢化后即可获得目标产物 L-薄荷醇。本发明获得的异胡薄荷醇无需纯化,经高压氢化后即可获得目标产物 L-薄荷醇。反应条件温和、操作简单、立体选择性高、收率高、催化剂回收简单、可循环套用等特点。本发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。

1. 制备 L-薄荷醇的方法,其特征在于,包括如下步骤:
  - (1) 将 d-香茅醛在溶剂中,催化剂存在下进行反应,然后从反应产物中收集异胡薄荷醇,所述催化剂为经溴化锌改性的 NaY 型分子筛;
  - (2) 然后将获得的异胡薄荷醇,经高压氢化后即可获得目标产物 L-薄荷醇。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤(1)中,反应时间为 2 ~ 6 小时,反应温度为 -10 ~ 30° C。
3. 根据权利要求 1 或 2 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、石油醚或甲基四氢呋喃中的一种或以上。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其特征在于,催化剂与 d-香茅醛的重量比为 0.2 ~ 1.0:1。
5. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,催化剂与 d-香茅醛的重量比为 0.2 ~ 1.0:1。
6. 一种经溴化锌改性的 NaY 型分子筛,其特征在于,是采用如下的方法制备的:将溴化锌配置成重量含量为 5-10% 水溶液,随后将 NaY 型分子筛加入该水溶液中,NaY 型分子筛与溴化锌的重量比为 0.8-1:1,随后在 50-100° C 密闭反应 2-4 小时后,混合物浓缩除去蒸馏水,随后在 100-200° C 进行干燥,再在 400-600° C 焙烧 0.5-2 小时,获得所述经溴化锌改性的 NaY 型分子筛。

## 制备 L-薄荷醇的方法

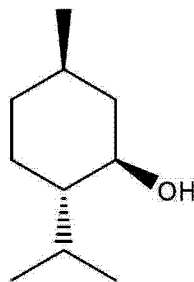
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备 L-薄荷醇的方法。

### 背景技术

[0002] L-薄荷醇又名 L-薄荷脑，其化学名称为 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基-1-环己醇，英文名为 L-menthol，其结构式如下：

[0003]



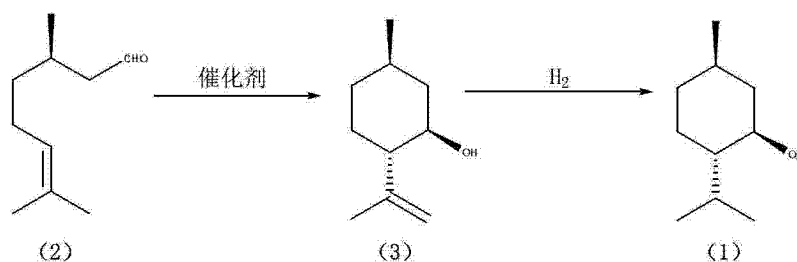
(1)

[0004] L-薄荷醇是一种环状单萜烯醇结构物质，具有非常明显的生理活性，其大量用于 1. 局部浸润麻醉、手术麻醉、术后镇痛等方面；2. 神经阻滞：肋间神经阻滞、三叉神经阻滞、枕神经阻滞等；3. 顽固性瘙痒性皮肤病：神经性皮炎等。薄荷脑为饱和的环状醇，可能与神经细胞膜脂质相互作用，引起膜脂质结构形态改变，阻止 Na<sup>+</sup> 内流，抑制去极化，使神经细胞无法产生扩布性动作电位，从而产生局部神经阻滞作用。同时 L-薄荷醇可用作泥敷剂、软膏、清凉剂、止痒剂、漱口剂、杀菌剂，以及治疗牙痛、胃痛、神经痛的锭剂等；其它光学异构体则无该种效应作用。其次 L-薄荷醇又是全球需求量最大的香料之一，可用作烟草香料、牙膏香精；薄荷醇还能充作多种食品的调味剂。另外大量的 L-薄荷醇又被用于其衍生产品的制造如拉米夫定、WS-3、WS-5 等。

[0005] 现在 L-薄荷醇的获得主要通过两种途径，一种为从薄荷叶中提取，二即为化学定向合成法。由于薄荷叶本身所含 L-薄荷醇含量较低，另外提取 L-薄荷醇的方法存在收率低、方法繁琐、成本高、所提取的杂质不确定、浪费巨大等诸多问题。越来越多的注意力集中在化学合成法获得 L-薄荷醇。

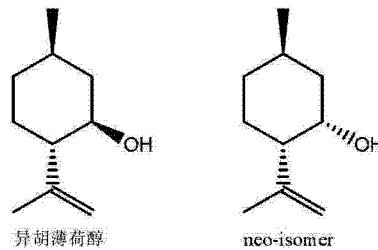
[0006] 目前 L-薄荷醇的合成路线中最具有应用价值的是通过 d-香茅醛利用 ene-cyclisation 反应之后获得异胡薄荷醇，随后通过简单高压氢化获得 L-薄荷醇。其化学方程式如下：

[0007]



[0008] 该路线关键步骤为 d- 香茅醛利用 ene-cyclisation 反应之后获得异胡薄荷醇, Synthesis1978, 147 报道了一种以无水溴化锌为催化剂经关环获得异胡薄荷醇的方法。其收率中等达到 70%, 其立体选择性只能达到 95%。在其反应过程中主要产物如下:

[0009]



[0010] 反应过程中除了生成以上物质的同时, 会得到分子间关环的高沸点产物。该方法存在催化剂使用量较大问题, 事实上其催化剂使用量最低达到原料的 0.7 当量。同时该催化剂在含水条件下其收率和立体选择性变差, 反应时间延长。所以必须保证  $ZnBr_2$  为无水, 但是该物质本身非常容易吸潮, 在空气中称量过程中就会吸收大量水分, 在运输、储存、使用过程中非常不便。同时因为该催化剂使用量非常大, 那么就必须要对该催化剂进行回收套用。整个操作过程就会变的更为烦琐。已研究的其它催化剂有多相和均相催化剂, 如硅藻土、 $SiO_2$ 、硫酸、硼酸、乙酸酐、卤盐、硫酸盐、铈配合物等。这些催化剂不同程度地存在 neo 构型的异胡薄荷醇, 同时存在其立体选择性不太高及催化剂用量较大等问题。日本 Takasago 公司曾经报道过一类催化剂, 三(2,6-二苯基苯酚)铝, 其收率可达到 95% 以上, 立体选择性达到 99.5% 以上 (EP1225163A2)。但这个催化剂本身非常不稳定, 同时无法重复利用, 所以也不具备工业化价值。

## 发明内容

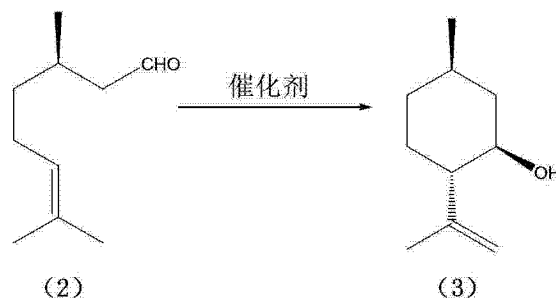
[0011] 本发明的目的是提供一种制备 L-薄荷醇的方法, 以克服现有技术存在的上述缺陷。

[0012] 本发明的方法包括如下步骤:

[0013] (1) 将 d-香茅醛 (2) 在溶剂中, 催化剂存在下进行反应, 然后从反应产物中收集异胡薄荷醇 (3);

[0014] 反应时间为 2~6 小时, 反应温度为  $-10 \sim 30^\circ C$ , 产率为 97~100%, 产物中光学异构体含量未检测出。反应式如下:

[0015]



[0016] 所述催化剂为经溴化锌改性的 NaY 型分子筛;

[0017] 所述溶剂选自乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、苯、二甲苯、石油醚或甲基四氢呋喃中的一种或以上;

- [0018] 催化剂与化合物 (2) 的重量比为 0.2 ~ 1.0:1;
- [0019] (2) 然后将获得的异胡薄荷醇, 采用本领域常规的方法, 经高压氢化后即可获得目标产物 L-薄荷醇(1);
- [0020] 步骤(2)的高压氢化方法, 具体步骤和相关的工艺条件, 可参见 EP1053974A1 的方法;
- [0021] 所述 d-香茅醛 (2) 可采用文献 Org Syn, CollVol181993, 183 报道的方法进行制备。
- [0022] 所述的催化剂是采用如下的方法制备的:
- [0023] 将溴化锌配置成重量含量为 5-10% 水溶液, 随后将 NaY 型分子筛加入该水溶液中, NaY 型分子筛与溴化锌的重量比为 0.8-1:1, 随后在 50-100° C 密闭反应 2-4 小时后, 混合物浓缩除去蒸馏水, 随后在 100-200° C 进行干燥, 再在 400-600° C 焙烧 0.5-2 小时, 获得催化剂。
- [0024] NaY 型分子筛是一种 Y 型晶体结构的钠型, 是一种碱金属的硅铝酸盐。
- [0025] 本发明采用的催化剂, 并不是简单的将溴化锌负载在 NaY 分子筛上, 而是利用溴化锌对 NaY 型分子筛进行改性获得的催化剂。
- [0026] 另人惊奇的是该类催化剂, 能以非常高的收率以及高立体选择性的将 d-香茅醛转换成异胡薄荷醇, 而将溴化锌简单吸附于 SiO<sub>2</sub> 或者 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 上则无法得到满意的催化效果。同时将分子筛类型更换成如 H 型则同样无法获得满意的催化效果。更有价值的是该类催化体系是非均相催化体系, 且只需要催化量即可完成反应。反应完毕后只需要简单过滤即可获得非常纯的产物, 而催化剂可直接使用到下一批次反应, 同时催化剂活性无明显降低, 以下为我们的实验结果。
- [0027] 各种不同催化剂对 d-香茅醛的催化结果<sup>a</sup>
- [0028]

催化体系	使用量 (重量比)	反应时间(h)	收率(%) <sup>b</sup>	
			产物	其他异构体
ZnBr <sub>2</sub>	0.7	2.0	90	5
ZnBr <sub>2</sub>	0.5	2.0	76	3
ZnBr <sub>2</sub> <sup>c</sup>	2.0	2.0	0	0
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	1.0	1.0	80	5
NiSO <sub>4</sub>	1.0	3.0	90	10
ZnCl <sub>2</sub>	1.0	2.0	85	10
ZnCl <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	1.0	4.0	80	10
ZnBr <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	1.0	4.0	90	5
ZnBr <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.0	5.0	85	10
H 型分子筛	1.0	10.0	88	12
NaY 型分子筛	1.0	10.0	20	trace
ZnBr <sub>2</sub> / NaY 型分子筛	1.0	3.0	98	trace
ZnBr <sub>2</sub> / NaY 型分子筛	0.5	3.0	98	trace
ZnBr <sub>2</sub> / NaY 型分子筛	0.2	4.0	96	trace
ZnBr <sub>2</sub> / H 型分子筛	1.0	3.0	87	6

[0029] 所有实验都需无氧体系,以甲苯为溶剂,在 5° C 下反应(除非特殊注明);

[0030] 所有收率都为分离收率;

[0031] 50%ZnBr<sub>2</sub> 水溶液。

[0032] 以该方法获得的异胡薄荷醇无需纯化,经高压氢化后即可获得目标产物 L-薄荷醇。综上所述,本发明的方法,具有反应条件温和、操作简单、立体选择性高、收率高、催化剂回收简单、可循环套用等特点。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。

### 具体实施方式

[0033] 实施例 1

[0034] 在 1000mL 装配有温度计、磁力搅拌的干燥充满氮气的三口反应器中加入重量浓度为 5% 的溴化锌水溶液 500 克,随后将 NaY 型分子筛 20 克加入该水溶液中,随后该体系密闭后在 100° C 反应 2 小时。反应完毕后将水在减压下浓缩除去,并在 200° C 进行干燥,随后在 400° C 焙烧 2 小时获得催化剂。

[0035] 实施例 2

[0036] 在 1000mL 装配有温度计、磁力搅拌的干燥充满氮气的三口反应器中加入重量浓度为 10% 的溴化锌水溶液 250 克,随后将 NaY 型分子筛 25 克加入该水溶液中,随后该体系密闭后在 50° C 反应 4 小时。反应完毕后将水在减压下浓缩除去,并在 100° C 进行干燥,随后在 600° C 焙烧 0.5 小时获得催化剂。

## [0037] 实施例 3

[0038] 在 500mL 装配有温度计、滴液漏斗、磁力搅拌的干燥充满氮气的三口反应器中加入实施例 1 的催化剂 50g, 200mL 无水甲苯, 将 50 克香茅醛 (ee 值为 99%) 转移至恒压滴液漏斗中随后将其滴加入体系中, 并保持剧烈搅拌, 体系温度控制在  $-5-0^{\circ}\text{C}$  之间。滴加完毕后在此温度下继续搅拌 2 小时。反应完毕后将混合物过滤、得到无色澄清液体, 滤饼回收待用。随后有机相经去离子水  $2*20\text{mL}$  洗涤, 饱和氯化钠水溶液 20mL 后经无水硫酸钠干燥, 过滤除去无机盐, 浓缩溶剂。随后产物经减压分馏 (20 厘米长到刺蒸馏柱), 得无色产物收率 99%, 含量  $>99\%$ , 可直接用于下一步反应。

## [0039] 实施例 4

[0040] 在 500mL 装配有温度计、滴液漏斗、磁力搅拌的干燥充满氮气的三口反应器中加入实施例 2 的催化剂 10g, 200mL 无水二氯甲烷, 将 50 克香茅醛 (ee 值为 99%) 转移至恒压滴液漏斗中随后将其滴加入体系中, 并保持剧烈搅拌, 体系温度控制在  $0-5^{\circ}\text{C}$  之间。滴加完毕后在此温度下继续搅拌 6 小时。反应完毕后将混合物过滤、得到无色澄清液体, 滤饼回收待用。随后有机相经去离子水  $2*20\text{mL}$  洗涤, 饱和氯化钠水溶液 20mL 后经无水硫酸钠干燥, 过滤除去无机盐, 浓缩溶剂。随后产物经减压分馏 (20 厘米长到刺蒸馏柱), 得无色产物收率 98%, 含量  $>99\%$ , 无需纯化可直接用于下一步反应。

## [0041] 实施例 5

[0042] 在 500mL 装配有温度计、滴液漏斗、磁力搅拌的干燥充满氮气的三口反应器中加入过滤回收的实施例 3 催化剂 35g, 200mL 无水甲苯, 将 50 克香茅醛 (ee 值为 99%) 转移至恒压滴液漏斗中随后将其滴加入体系中, 并保持剧烈搅拌, 体系温度控制在  $0-5^{\circ}\text{C}$  之间。滴加完毕后在此温度下继续搅拌 3 小时。反应完毕后将混合物过滤、得到无色澄清液体, 滤饼回收待用。随后有机相经去离子水  $2*20\text{mL}$  洗涤, 饱和氯化钠水溶液 20mL 后经无水硫酸钠干燥, 过滤除去无机盐, 浓缩溶剂。随后产物经减压分馏 (20 厘米长到刺蒸馏柱), 得无色产物收率 98%, 含量  $>99\%$ , 无需纯化可直接用于下一步反应。多次套用实验结果如下:

## [0043] 套用实验结果

## [0044]

	反应时间(h)	转换率 (%)	收率 <sup>b</sup> (%)
Run 1	3.0	100	99
Run 2	3.0	100	99
Run 3	3.5	100	99
Run 4	3.5	100	97
Run 5	4.0	100	97
Run 6	5.0	100	95

[0045] 所有实验都需无氧体系, 以甲苯为溶剂,  $\text{ZnBr}_2/\text{NaY}$  分子筛催化剂使用量为底物的 70% (重量比) 在  $5^{\circ}\text{C}$  下反应 (除非特殊注明); 所有收率都为 GC 收率。

[0046] GC 收率指的是气相色谱检测。

## [0047] 实施例 6

## [0048]

原料:	含量	投料量 (克)
1. 异胡薄荷醇	99.3%	50
2. H <sub>2</sub>	99.9%	/
3. Raney-Ni	/	1

[0049] 反应时间 :8 小时

[0050] 反应温度 :60° C

[0051] 反应要求 :30kgf/cm<sup>2</sup>

[0052] 反应收率 :100% (重量收率)

[0053] 产物 :L- 薄荷醇含量 >99.0%。