

消旋 dl—薄荷醇的拆分(II)

广 州 香 料 厂
中山大学化学系有机化学专业

在《消旋 dl—薄荷醇的拆分(I)》^[1]中,报导了用 1—麻黄素(1-Ephedrine)为化学拆分试剂,以乙酸戊酯为溶剂,使与丁二酸 dl—薄荷单酯作用生成非对映体丁二酸 1—薄荷—1—麻黄素盐与丁二酸 d—薄荷—1—麻黄素盐。利用非对映体在乙酸戊酯中的溶解度不同而把它们分开,进一步将丁二酸 1—薄荷—1—麻黄素盐酸解和水解,即得 1—薄荷醇(旋光 $[\alpha]_D^{25} - 48^\circ \sim -50^\circ$, m.p. 40~41°C)。

酸解一步产率几乎是定量的(98.4%~100%之间),水解产率也在91.1%~99.9%之间(水解一步只要在蒸馏薄荷醇时,通过充分冷却可以定量的得到1—薄荷醇)。因此利用1—麻黄素做拆分试剂,要提高拆分的产率,关键在非对映体成盐的一步和合成丁二酸 dl—薄荷单酯一步。

另外,为保护生产工人身体健康和降低生产成本,我们革除了溶剂乙酸戊酯和二氯乙烷。

本文介绍下列几方面工作:

I、丁二酸与 dl—薄荷醇直接酯化成为丁二酸 dl—薄荷单酯

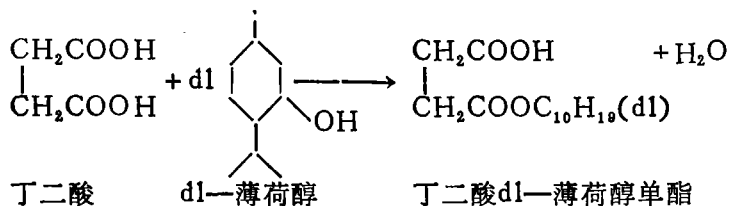
过去国内外制备丁二酸 dl—薄荷单酯^[1,2],都是采取间接的方法。首先用丁二酸与乙酸酐反应生成丁二酸酐,然后再让丁二酸酐与 dl—薄荷醇酯化生成丁二酸 dl—薄荷单酯。产率在50~60%之间。用这种方法,存在比较严重的缺点:

- (1) 耗费大量乙酸酐,需要回收大量乙酸。
- (2) 反应时间长,两步反应共需30小时左右。
- (3) 生成的丁二酸 dl—薄荷单酯中含有大量双酯。

我们采取直接酯化,不用乙酸酐,反应时间也大大缩短,酯化时间只需两小时左右,产率也有所提高。

本文1976年4月收到。

一、原理



二、实验步骤

在三颈瓶中加入5克分子丁二酸, 2.5克分子dl-薄荷醇, 在160~165℃油浴加热至回流, 即开始脱水, 1~1.5小时脱出水达理论量后, 再升温至180℃左右减压脱水15分钟, 反应完毕。待反应物冷却后, 加入400ml沸水以洗去未反应的丁二酸, 分出上层粗丁二酸dl-薄荷单酯油层, 溶于少量热蒸馏水中, 用5% Na₂CO₃溶液中和至pH=8, 然后用石油醚抽提三次, (每次用150ml) 以除去双酯, 用10% HCl酸化至pH=1, 即得纯的丁二酸dl-薄荷单酯(酸价217.71, 酯价204.19), 产率65~76%, 下层水液回收丁二酸, 从石油醚抽提液中回收双酯。直接酯化反应有关数据和结果见附表一。

表一 丁二酸与dl-薄荷醇直接酯化

反应 编号	丁二酸 (克)	dl-薄荷 醇(克)	反应温度 °C	反应时间 (小时)	丁二酸dl-薄荷单酯				回收双 酯(克)	回收丁二 酸(克)	脱水量 (克)
					产量(克)	产率%	酸价	酯价			
1	354	234	160—188	2.0	251.0	65.4	211.3	218	77.0	189.0	23.0
2	295	195	172—190	2.0	207.5	64.8	215.3	212.1	64.0	153.5	24.5
3	590	390	164—190	2.0	262.5	72.3	217.7	204.6	136.0	286	45.0
4	708	468	172—192	1.45	584.5	76.1	214.8	227.3	117.0		57.0

注1、单酯产率不包含脱出水中分别带出的5.6、4.3克油

2、所用的dl-薄荷醇是广州香料厂合成的 n_D 1.4610. $m.p.$ 27.7℃ 31.6℃ (双凝固点)

3、所用丁二酸是茂名化工一厂产品

I、改进丁二酸dl-薄荷单酯与1-麻黄素成盐的条件

影响丁二酸dl-薄荷单酯与1-麻黄素生成盐的质量与产量的因素很多, 如成盐时所用的溶剂、反应温度、溶剂的浓度与倍数、丁二酸dl-薄荷单酯与1-麻黄素用量的克分子比、滴加1-麻黄素的方式等, 我们首先试验用乙醇-水代替了价

钱较贵的乙酸戊酯做成盐溶剂，并把反应温度降低至 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 成功后，再考虑了四个因素与两个水平，用正交设计试验选择成盐的最优条件。

四个因素	两个水平	
1、丁二酸dl-薄荷单酯与1-麻黄素盐酸盐用量比(克分子比)	1:0.75	1:0.85
2、成盐溶剂浓度	16%乙醇	20%乙醇
3、成盐溶剂倍数	6倍	4倍
4、加入1-麻黄素盐酸盐的方式	一次加入	二次加入

进行了8次试验，结果如附表二。

表二 丁二酸dl-薄荷醇单酯与1-麻黄素盐酸盐成盐四个因素两个水平的正交设计试验结果

水平及 因素	編号 結果	編号								备注
		N-1	N-2	N-3	N-4	N-5	N-6	N-7	N-8	
丁二酸-dl-薄荷醇单酯用量	重量(克)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	
	克分子比	1	1	1	1	1	1	1	1	
1-麻黄素鹽酸鹽用量	重量(克)	9	4.5 4.5	9	9	5.1 5.1	10.2	10.2	5.1 5.1	
	克分子比	0.75	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85	0.85	0.85	
成鹽用溶剂 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$	濃度%	16	16	20	20	16	16	20	20	
	倍数	6	4	6	4	6	4	6	4	
第一次出粗鹽	重量(克)	5.9	8.3	2.5	4	6.3	9.5	3.9	8	
	$[\alpha]_D$	-49.4	-41.4	-47.8	-40.0	-45.4	-38.2	-52.8	-44.6*	
第二次出粗鹽	重量(克)	2.4	1	6.2	5.3	1.7		6.7	2.2	
	$[\alpha]_D$	-47.9	-45.2	-47.5	-42.4	-41.9		-47.1	-45.4*	
第三次出粗鹽	重量(克)	1	0.9	0.6		2.7			1.3	
	$[\alpha]_D$	-40.1*	-41.4	-37.9		-42.0*			-42.2	
粗产率%		75.6	82.9	75.6	80.5	87.0	77.2	86.2	93.4	

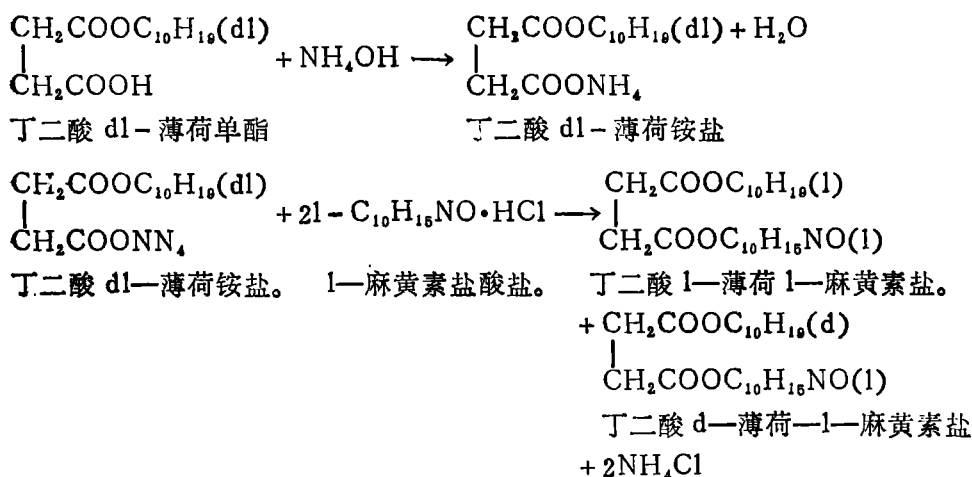
注：1、1-麻黄素鹽酸鹽用量重量中，两个数字表示分兩次加入

2、測旋光的溫度除有*号为 18°C 外，其余都在 16°C

从表二中的数据可以看出, 试验 N—7 中, 丁二酸 dl—薄荷醇单酯与 1—麻黄素盐酸盐用量的克分子比为 1:0.85, 成盐溶剂为盐的 6 倍的 20% 乙醇—水溶液, 一次加入 1—麻黄素盐酸盐所生成的丁二酸 1—薄荷 1—麻黄素盐的质量最好 (即拆分出来的左旋盐旋光度最高), 产量又高。

按照试验 N—7 的条件, 用下列叙述的试验方法, 进行了试验和扩大试验, 结果所获得的粗丁二酸 1—薄荷 1—麻黄素盐的产率在 72.3% 至 102.8% 之间, 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ 在 -42.2° 至 -54.3° 之间 (旋光度在 -57° 以上的左旋盐, 分解后所得的左旋薄荷醇即合格)。

一、拆分原理



丁二酸 dl—薄荷单酯与氨水作用, 生成可溶于乙醇—水溶液的丁二酸 dl—薄荷铵盐, 丁二酸 dl—薄荷铵盐与 1—麻黄素盐酸盐作用, 生成非对映体丁二酸 l—薄荷 1—麻黄素盐与丁二酸 d—薄荷 1—麻黄素盐, 然后利用非对映体在 20% 乙醇—水中不同的溶解度, 通过重结晶的办法把它们分开。

二、实验方法

在三颈瓶中, 把 15 克丁二酸 dl—薄荷单酯 (酯价 212.0、酸价 215.1) 分散于 80 ml 20% 乙醇—水溶液中, 在搅拌中慢慢滴加入 25% NH_4OH 至溶液的 pH 值为 7.5 (此时溶液是澄清透明的)。10.2 克 1—麻黄素盐酸盐溶于 70 ml 20% 乙醇水溶液中, 在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 搅拌中慢慢滴入上述丁二酸 dl—薄荷铵盐溶液中, 滴加完毕, 得 pH=7.2 的澄清溶液, 保持在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 中继续搅拌 1 小时, 停止搅拌, 加入丁二酸 l—薄荷 1—麻黄素盐晶种, 在室温 (13°C 至 16°C 之间) 放置 24 小时, 得粗丁二酸 l—薄荷 1—麻黄素盐, 抽滤, 在 80°C 中烘干, 测旋光 (在 95% 乙醇中), 粗盐的旋光在 -42° 至 -54.3° 之间, 产率在 72.3% 至 102.8% 之间, 结果如附表三。

表三 丁二酸dl-薄荷单酯与l-麻黄素成盐

实验编号	粗丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐		
	重量(克)	$[\alpha]_D^{16.5}$	产率%
75-1-4	9.9	-49.7°	80.1
75-1-5-(1)	11.7	-46.3°	94.8
75-1-5-(2)	12.7	-42.2°	102.8
75-1-10	10.9	-48.8°	88.3
75-1-13-(1)	9.5	-48.2°	81.4
75-1-13-(2)	9.3	-49.9°	79.8
75-1-15	9.2	-51.1°	74.5
75-1-23	8.9	-54.3°	72.3

注：测旋光的温度是18°C

粗丁二酸 dl-薄荷 l-麻黄素盐经水洗一次后，再用20%乙醇-水溶液重结晶一次或两次，即得旋光合格的左旋盐，数据与结果列表四。

表四 丁二酸dl-薄荷单酯与l-麻黄素成盐
(经重结晶得合格左旋盐)

实验编号	单酯用 量(克)	丁二酸 l-薄荷 l-麻黄素盐		备注 (T)
		重量(克)	$[\alpha]_D^T$	
75-1-23-(1)	60	39.5	-57.0°	79.9 17°C
75-1-23-(2)	60	35.7	-58.3°	72.3 17°C
75-2-3	60	20.6	-58.1°	53.2 15°C
75-2-6	60	30.8	-59.8°	62.6 22.5°C
75-2-17	60	33.7	-59.4°	68.5 18.5°C
75-2-21	60	32.7	-56.7°	66.4 22.5°C
75-3-10	60	33.3	-58.8°	67.7 20°C
75-3-25	150	78.1	-58.9°	63.5 20.5°C

1、由表二至表四所用的丁二酸dl-薄荷单酯除75-3-25实验所用的是直接酯化的,其余都是间接酯化的(酸价215.0,酯价212.1m.p.85-86℃)。

2、备注的T数字是测旋光时的温度。

II、丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐的直接分解

$[\alpha]_D^{25} - 57^\circ$ 以上的丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐经酸解得丁二酸l-薄荷单酯;丁二酸l-薄荷单酯水解即得合格的l-薄荷醇。(m.p.39.5℃以上, $[\alpha]_D^{25} - 48^\circ$ 以上)。

根据Bruno Puetzer[3]的报导,用10% HCl分解丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐时,用三氯甲烷 CHCl_3 做溶剂,开始我们结合香料厂的生产实际,用香料厂回收的二氯乙烷 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 做溶剂(消旋dl-薄荷醇的拆分)[J]。三氯甲烷是麻醉剂,二氯乙烷是兴奋剂,对操作工人的身体健康都有损害,为此我们决心革除这些有毒的溶剂,试验直接酸解的办法,所得的结果是比较好的,酸解与水解的总产率在93.0~100%之间,既保护生产工人的健康,又缩短了生产时间。

实验方法:取 $[\alpha]_D^{25} - 57^\circ$ 以上的合格丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐用10% HCl-5% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 煮沸抽提3次(按理论需要量, HCl超100%),然后用水洗一次,所得丁二酸l-薄荷单酯用10% NaOH(按理论需要量,超20%),进行水蒸汽蒸馏,即得左旋l-薄荷醇,放入硫酸干燥器内干燥一段时间,测熔点与旋光(熔点39.5℃以上, $[\alpha]_D^{25} - 48^\circ$ 以上)。所得的结果列于表五。

表五 丁二酸l-薄荷l-麻黄素盐直接酸解与水解

实 验 编 号	合 格 盐		酸解与水解后得 l-薄荷醇				备 注
	重量(克)	$[\alpha]_D^{25}$	重量(克)	熔 点 $^\circ\text{C}$	$[\alpha]_D^{25}$	总产率%	
75-2-6	24.5	-60.7^{15}	9.0	39.5-41.0	$-47.9^{16.5}$	93.0	
75-2-17	33.7	-59.4^{18}	12.1	40.6-41.2	-49.0^{21}	96.9	
75-3-25	78.1	-58.9^{20}	28.9	40.2-41.4	-49.7^{28}	100.0	
75-5-3	117.0	-58.1^{28}	41.3	40.0-41.4	-48.5^{28}	95.4	
75-6-12	67.5	-60.6^{28}	24.3	40.1-41.0	$-48.6^{31.5}$	97.2	
75-6-20	75.7	-58.9^{30}	28.8	40.2-41.0	-48.2^{32}	100.0	

注: 1、温度计没有校正

2、旋光右上角的数字是测量时的温度

结 束 语

按照上述改进了的步骤,已获得质量合格的左旋1-薄荷醇,所用的拆分试剂1-麻黄素与丁二酸可以回收,经经济核算可认,现正 在进行中间试验。

参 考 文 献

- (1) 中山大学学报(自然科学版)第二期75页(1976)
- (2) J.C.S.109(1912).
- [3] C. A. Vol. 40, 4176^o (1946)

更 正

本刊一九七六年第二期第76页第12行“d^l-薄荷醇”应为“dl-薄荷醇”。
倒数第4行“制成约10%的溶液”应为“制成约10%氢氧化钠的溶液”。
