

桃醛的外消旋物的分离研究进展

作者

天津大学化工学院,天津 300072

..... 丁宝维* 许松林 林涛 郭凯

作者简介

* 通讯联系人, E-mail: d2905030114@163.com

摘要

桃醛是一种重要的内酯香料,可广泛应用于日化香精和食用香精。桃醛是手性香料,其 *R*-异构体具有独特的商业价值,而关于外消旋体的拆分报道较少,文中简单介绍了由化学合成得到的桃醛外消旋体的化学拆分、酶动力学拆分和色谱拆分法,希望对以后桃醛的外消旋体的拆分研究给予帮助。

关键词

桃醛 外消旋体 化学拆分 酶动力学拆分 色谱拆分

The Development of Separating Racemates of Peach Aldehyde

DING Baowei XU Songlin LIN Tao GUO Kai

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Peach aldehyde is a kind of lactone aroma chemicals widely used as fragrance and flavor. It is a chiral compound. The *R*-enantiomer of peach aldehyde has peculiar commercial value in application. However, the report on its racemic resolution was less. In this paper, we will introduce three methods for separating racemate of peach aldehyde called chemical resolution, enzymatic kinetic resolution and chromatographic resolution respectively, which is expected to provide reference for further research.

Keywords peach aldehyde racemate resolution chemical resolution enzymatic kinetic resolution chromatographic resolution

桃醛,化学名为 γ -十一内酯,其分子结构式如图1所示,属于内酯化合物。桃醛为无色至浅黄色粘稠液体,具有强烈的桃子香气,作为最常用的内酯香料之一,在桂花、茉莉、栀子花、铃兰、橙花、白玫瑰、紫丁香、金合欢等香型的日用香料中均常使用,也是配制桃子、甜瓜、梅子、杏子、樱桃、桂花等食品香精的上好原料。它几乎不溶于水,溶解于乙醇和大多数普通有机溶剂,可广泛应用于日化香精和食用香精^[1-3]。

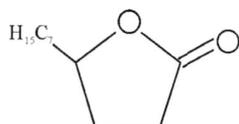


图1 桃醛结构式

桃醛的分子结构中有一个手性碳原子,为手性化合物。其 *R*-异构体和 *S*-异构体具有不同的香气

特征,*R*-异构体具有强烈的桃子香、花香,并具有脂肪感,可应用于乳品香精中,而 *S*-异构体的香味较弱^[4]。

目前,市场上的桃醛主要来源于化学合成,通过一般化学合成方法获得的桃醛均为外消旋体。天然食物中所含有的桃醛多为手性桃醛^[5]。手性桃醛右旋体、左旋体间的香气存在明显差异。使用手性桃醛,有利于调制出具有“天然”风味的食品香精和日化香精,故在高档香精的调制中需求量较大。但由于其合成的技术难度很高,目前国际市场上尚没有成品出售,只有日本曾田香料株式会社有光学纯度较高的手性桃醛小样提供^[6]。目前据调查师们的预测,手性桃醛的市场售价将高出其外消旋体数十倍之多,且具有可观的应用前景。取得国内手性香料研究的突破,实现手性桃醛工业化的生产,可以令我国香精工业调配出更好的高规格香精品种,有利于参与国际市场的竞争^[7]。本文介绍了化学合

收稿日期:2008-06-23 修回日期:2008-08-03

成得到的桃醛外消旋体的几种实验室拆分法,期望对以后桃醛的外消旋体的拆分研究给予帮助。

1 化学拆分桃醛外消旋体

化学拆分法是将外消旋体与另一种光学纯手性试剂作用生成非对映异构体混合物,利用非对映异构体物理性质的差异使其分开,得到单一的非对映异构体后再转化成原来的异构体。生成非对映异构体后的拆分方法主要有结晶法和柱层析法两种。

1.1 结晶法

结晶法就是利用两种非对映异构体的溶解度不同而将其结晶分离的方法。如日本曾田香料株式会社^[8]以专利形式报道了对于水解后产生的外消旋羧酸中的羧基用光学活性的碱,即左旋 *S*-(-)-*N*-苯乙胺进行拆分的方案,可以获得对映体过量值在 64%~86% 的 *R*-(+)-*l*-十一内酯。利用不同手性的 *l*-羧酸与手性胺形成的非对映体手性羧酸铵盐在溶剂中的溶解度不同,将不同手性的羧酸铵盐结晶分离,酸化,再环化,得光学活性的 *l*-十一内酯,产率在 20%~33% 左右。

一份国内专利^[9]介绍了用 *R*-(+)-*N*-苯乙胺作为手性拆分试剂,使其与外消旋的 *l*-羧酸反应形成一对非对映异构体,采用结晶的方法对外消旋体的 *l*-十一内酯进行拆分提纯,再经过酸化、环合得到 *S*-(-)-*l*-十一内酯。如将 2.4 g 氢氧化钠溶于 20 mL 水中,于 60 °C 下滴加 7.4 g 外消旋的 *l*-十一内酯,并在此温度下继续搅拌 2 h。冷却至室温后,加入 20 mL 乙酸乙酯,然后滴加 20% 硫酸调节酸度至 pH = 5。分出有机层,并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,加入甲醇 8 mL,再加入 2.4 g *R*-(+)-*N*-苯乙胺,将此溶液置于 22 °C 环境下冷却 17 h,得到白色结晶 3.2 g。将此结晶溶于 10 mL 水中,加热至 90 °C,当

固体物全部溶解后,加入稀硫酸得到羧酸并进一步环化为内酯。用乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,移去溶剂后得到 *S*-(-)-*l*-十一内酯,产量 1.7 g,半量产率为 45.9%,对映体过量为 72.3%。

此类方法能得到两个高纯度的对应异构体,但存在收率较低、拆分剂消耗大、拆分剂选择难及在拆分的化合物类型上受到限制等缺点。

1.2 柱层析法

柱层析法是利用两种非对映异构体与层析固定相的相互作用能力不同而进行的色谱分离法。1989年 Mosandl^[10]等人报道了针对外消旋 *l*-羧酸的羟基,利用光学活性的酰氯进行拆分,获得的高光学活性的 *R*-(+)-*l*-十一内酯、*S*-(-)-*l*-十一内酯的工作。他们首先是将羧基变成酯基保护起来。该酯再与手性酰氯反应,如 (*R*)-2-苯基丙酰氯或 (1*S*,4*R*)-苄酰氯,生成非对映体酯。酯经柱层析分离,得到的纯净组分水解,在酸的作用下环化,生成手性 *l*-十一内酯。总产率 37%,对映体过量值超过 98.5%。

此种方法损耗大,且只适用于少量分离,不能用于工业分离。

1.3 酶法动力学拆分桃醛外消旋体

酶是一种具有高度专一性的手性催化剂,利用酶的这种性质来使其中一个对映体分解从而只剩下另一个异构体达到分离的目的。因为酶的活性中心是一个不对称环境,有利于识别消旋体,在一定条件下,酶只能催化消旋体中的一个对映体发生反应而成为不同的化合物,从而使两个对映体分离^[11]。

Gutman 等人报道了通过 Porcine Pancreatic 脂肪酶对 *l*-羧基羧酸酯进行动力学拆分来制备 *l*-内酯的方法^[12]。



图2 脂肪酶作用下 *l*-羧基羧酸酯的拆分

l-羧基羧酸酯的外消旋体混合物在 Porcine Pancreatic 脂肪酶的催化作用下,得到光学纯的 4-甲基-*l*-内酯。内酯产物与未反应的羧基羧酸酯很容易通过硅胶柱色谱分离。

Blanco^[13]等人利用猪胰酶(PPL)在 10% 的 CaCl₂ 水溶液中,保持 pH 值为 7.2,动力学拆分桃醛,所得产物的比旋光度为 +32.0°,相应的对映体过量值为 76%。

吴国峰^[14]等人对 Blanco 的拆分法进行了优化,确定了桃醛外消旋体拆分的最优条件:底物为 25 mmol,使用 5.0g PPL,体系 pH 为 7.4,在 28 °C 下反应 6 h,拆分所得酯的比旋度最大为 +34.6°,对映体过量值为 82%。

2002年,Lizzani, Cuvelier^[15]等报道了在 Na₂HPO₄ 缓冲体系中,加入有机溶剂(正己烷/乙醚体积比 2:1),维持 pH 值为 7.2,用 PPL 拆分桃醛所得产物的对映体过量值为 91%。

此类反应产物的对映过剩百分率可达 100%。另外,酶催化的反应大多在温和的条件下进行,温度通常在 0~50 °C, pH 值接近中性;而且酶无毒、易降解不会造成环境污染,适于大规模生产。因此,用催化效率高、专一性强的酶拆分消旋体是获取对映体纯化合物的捷径^[11]。

1.3 色谱法拆分桃醛外消旋体

色谱法是手性物质拆分的主要方法之一。手性色谱的原理是通过待拆分对映体与手性固定相之间的瞬间可逆的相互作用,根据形成瞬间缔合物的难易程度和稳定程度,经过多次质量交换后,达到对映体间的分离。手性色谱法有气相色谱、液相色谱、超临界流体色谱、毛细管色谱和分子烙印法等,这些方法在手性物质的拆分中均有应用。而在桃醛的拆分中,根据文献报道,只有少数几种方法有见应用。

利用手性柱拆分外消旋体,手性柱的选择是关键。其原理是利用手性固定相与被拆分的外消旋体相互作用,形成非对映异构体,亲和力有差别,即其中一种被吸附得比较牢固,而另一种比较弱,从而在洗脱过程中实现拆分。以环糊精衍生物作为固定相的手性柱是分离手性化合物最常用的一类手性柱。

田红玉^[16]等用环糊精衍生物做成的两种手性毛细管柱 B-PM 和 B-TA 对 α -内酯进行拆分,并比较了两种毛细管柱的拆分性能。在柱温 170 °C,样品质量分数为 0.2% 的乙醚溶液,进样量 0.4 μ L 左右条件下,手性柱 B-PM 对桃醛分离度均小于 1,不能实现分离。在同样的操作条件下,手性柱 B-TA 能对桃醛的对映体实现完全分离,分离度大于 3。

万宏^[17]等人用两种固定相(全戊基- β -CD)和(2,6- σ -二戊基-3- σ -三氯乙酰基- β -CD)的石英毛细管柱拆分 α -十一内酯,衍生物比 α -十一内酯等对映体有更高的选择性。他们分析这可能是环糊精分子上 3-位羟基指向笼穴内变为三氯乙酰基

后,有利于与含氨基类化合物形成氢键,致使选择性增加。

2 展望

在手性香料的拆分中,其利用的主要原理和方法都可借鉴手性药物的拆分,而手性药物的拆分已逐渐趋于成熟,且在工业上已有广泛应用,但手性香料的拆分却只处于实验室阶段,且在手性香料中,一般只有一种异构体具有较大的商业价值,因而在外消旋体的拆分中,一般以得到一种异构体为目的,理论上整个工艺的最终产率最大可达 50%。从实际生产的角度来说,这在工业上是一种原材料的浪费,这就阻碍了手性香料拆分在工业上的应用。因而目前国内外的研究趋势是在合成中直接得到光学纯品,以节约原料和精简后续的分选过程。而在该方向的研究中,生物合成法由于无污染、无毒害而受到重视。然而,尽管已有许多微生物生产香原料的报道,但是由于通常发酵液中香原料的浓度很低,另外产物对微生物本身具有抑制和毒害作用,因此常常使发酵液中最终产品的浓度维持在较低的水平。而大多数香原料都具有较强的挥发性和较低的水溶性,因此提取、精制的成本很高。所以目前能达到微生物生产香原料的工业化应用实例还很有限。而在以上介绍的三种方法中,虽然三种方法都有其缺点,但通过外消旋体的化学拆分离来制备单一的对映体是目前工业上获得手性物质的常用方法,因为它在经济成本上往往是较低的一种。同时由于 α -内酯的不同对映异构体间的香气存在明显差异,有效分离后可用于不同需要的香精调制中,因此化学拆分方案对于香料企业而言,具有较强的现实可行性。

参考文献

- [1] 刘树文. 合成香料技术手册[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2000: 623-624.
- [2] 何坚,孙宝国. 香料化学与工艺学——天然、合成、调合香料[M]. 北京:化学工业出版社, 1995: 431-433.
- [3] 张富捐,王经亚,张翔宇. α -十一内酯的合成研究[J]. 许昌学院学报, 2005, 24(2): 121-123.
- [4] Armin Mosandl, Claus Gunther. Stereoisomeric Flavor Compounds. Structure and Properties of α -Lactone Enantiomers [J]. Agric. Food Chem., 1989, 37: 413-418.
- [5] A. Bemreuther, N. Christoph, P. Schreier. Determination of the enantiomeric composition of α -Lactones in complex natural matrices using multidimensional capillary gas chromatography[J]. Journal of Chromatography, 1990, 498: 363-367.

(下转第 44 页)

- [24] Zaks A., Klivanov A. M. Enzymatic catalysis in organic media at 100 [J]. Science, 1984, 224:1249-1251.
- [25] Kamiya N., Goto M. Surfactant-Coated Lipase Suitable for the Enzymic Resolution of Menthol as a Biocatalyst in Organic Media[J]. Biotechnology Progress, 1995, 11(3):270-275.
- [26] Michor H., Gamse T., Marr R. Enzyme Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide. Racemate separation of *DL*-menthol [J]. Chemie-Ingenieur-Technik, 1997, 69(5), 690-694.
- [27] Lu Z. X., Chu Y., Han Y. C., et al. Enzymatic esterification of *DL*-menthol with propionic acid by lipase from *Candida cylindracea* [J]. J. Chem. Technol. Biotechnol., 2005, 80(2):1365-1370.
- [28] Xu J. H., Kawamoto T., Tanaka A. Efficient Kinetic Resolution of *dl*-menthol by Lipase-Catalyzed Enantioselective Esterification with Acid Anhydride in Fed-batch Reactor [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 1995, 43(3):402-407.
- [29] Wolfram L., Kritsche F., Christoph S. Resolution of *D, L*-menthol by interesterification with triacetin using the free and immobilized lipase of *Candida cylindracea* [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 1998, 31(5-6):467-472.
- [30] Christoph S., Wolfram L., Kirsten F. Production of *L*-menthol and *L*-menthyl esters from racemic substrates by ester hydrolysis and ester synthesis using *Candida cylindracea*-lipase [J]. Biotechnology Conferences, 1989, 3:141-144.
- [31] Vilas A., Narendra M., Manoj A. Enzymatic synthesis of chiral menthyl methacrylate monomer by *Pseudomonas cepacia* lipase catalysed resolution of (\pm)-menthol [J]. J. Mol. Catal. B-Enzym., 2001, 16(3-4):169-173.
- [32] Satoru K., Kenji S., Atsuo T., et al. Stereoselective esterification of *dl*-menthol by polyurethane-entrapped lipase in organic solvent [J]. Journal of Biotechnology, 1985, 2(1):47-57.
- [33] Wang D. L., Nag A., Lee G. C., et al. Factors Affecting the Resolution of *DL*-menthol by Immobilized Lipase-Catalyzed Esterification in Organic Solvent [J]. J. Agric. Food Chem., 2002, 50(2):262-265.
- [34] Bai S., Guo Z., Liu W., et al. Resolution of (\pm)-menthol by immobilized *Candida rugosa* lipase on superparamagnetic nanoparticles [J]. Food Chem., 2006, 96(1):1-7.

(上接第39页)

- [6] Shigeru W. USA: The IFEAT International Conference [R]. 2000-10-11:125.
- [7] 冯黎. 化学拆分法制备手性内酯香料——几种(R)-(+)-*n*-烷基丁内酯和(S)-(-)-*n*-烷基丁内酯的制备 [D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [8] 日本专利. 特许公开 2001-11063 [P].
- [9] 上海爱普香料有限公司. (S)-(-)-*n*-内酯的合成方法: CN 1872 849A [P]. 2005.
- [10] A. Mosandl, C. J. Gunther. Stereoisomeric flavor compounds. 20. Structure and properties of γ -lactone enantiomers [J]. Agric. Food Chem., 1989, 37:413-418.
- [11] 冯洪珍, 孟昭力, 王如斌. 手性药物拆分的几种方法及研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2003, 21(2):153-155.
- [12] A. L. Gutman, K. Zuobi and A. Boltansky. Enzymatic Lactonisation of α -Hydroxyester in Organic Solvents [J]. Tetrahedron Lett., 1987, 28(33):3861-3864.
- [13] Blanco L., Guibé-Jampel E., Rousseau G. Enzymatic resolution of racemic lactones [J]. Tetrahedron Lett., 1988, 29:1915-1918.
- [14] 吴国峰, 沈宗旋, 丁振华, 等. 酶法动力学拆分制备光学活性 α -内酯 [J]. 化学研究, 2007, 18(3):14-16.
- [15] Filippi JJ, Fernandez X, Lizzani-Cuvelier L, et al. Convenient enantioselective synthesis of new 1,4-sulfanylalcohols from α -lactones [J]. Tetrahedron Lett., 2002, 43:6267-6270.
- [16] 田红玉, 孙宝国, 张适适, 等. 两种手性毛细管柱对 α -内酯拆分性能的比较 [J]. 精细化工, 2007, 24(9):895-898.
- [17] 万宏, 欧庆瑜. 两种 α -环糊精衍生物手性石英毛细管柱拆分对映体 [J]. 色谱, 1994, (12):3.

海外瞭望

Senomyx 与芬美意合作开展三氯蔗糖甜味剂产品业务

Senomyx (圣地亚哥, 加利福尼亚州) 和芬美意 (La Plaine, 瑞士) 日前就 Senomyx 的三氯蔗糖甜味剂产品 S2383 达成了一项商业化合作和许可协议。该原料最近被收入 GRAS 物质列表中。

Senomyx 公司总裁兼首席执行官 Kent Snyder 说:“经过仔细考虑后, Senomyx 确认同芬美意合作会为我们提供最佳的机会以实现新开发的三氯蔗糖甜味剂 S2383 长期性盈利潜力的最大化。我们相信芬美意公司可以在产品开发、专利配方体系和生产制造领域提供重要帮助, 这将令 S2383 的商业

化进程大大加快。此外, 我们也对芬美意公司的产能和既有的强大客户关系充满信心, 这将提高这一新的食用香味料应用于饮料、乳制品、烘焙食品、小吃、甜点和口腔护理产品中的市场接受度。芬美意在食品和非食品的消费者市场中所确立的地位是非常显著的, 他们能更好地接近消费者, 而这是我们单独行动所无法达到的。”

芬美意公司首席执行官 Patrick Firmenich 说:“我们期待着同 S2383——由 Senomyx 公司特别开发的三氯蔗糖甜味剂进行亲密接触。对于那些正在找寻一种特别的方法, 以降低产品中甜味剂成本的客户来说, S2383 或许是他们合适的选择。”