

诺卜二烯的合成及应用研究进展

隋管华, 赵振东*, 毕良武, 李冬梅, 王婧

(中国林业科学研究院林产化学工业研究所; 生物质化学利用国家工程实验室;
国家林业局林产化学工程重点开放性实验室, 江苏 南京 210042)

摘要:综述了诺卜二烯的合成方法及其在精细化工和有机合成中的应用。利用诺卜醇直接脱水反应、诺蒎酮的格氏反应、诺卜基醚或诺卜基磺酸酯的消去反应、硫代苯甲酸诺卜酯的光催化消去反应及桃金娘烯醛的 Wittig 反应等几种方法能够合成得到诺卜二烯。含共轭双键的诺卜二烯可直接用作精细化工配方成分, 更多的是经过 Diels-Alder 反应用于合成香料、手性配体等物质, 或者与含亲电基团的化合物反应合成一系列衍生物, 或者作为单体合成聚合物产品。

关键词:诺卜二烯; 合成; 应用; Diels-Alder 反应

中图分类号: TQ351.4

文献标识码: A

文章编号: 1673-5854(2009)06-0055-05

Research Progress on Synthesis and Application of Nopadiene

SUI Guan-hua, ZHAO Zhen-dong, BI Liang-wu, LI Dong-mei, WANG Jing

(Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF; National Engineering Lab. for Biomass Chemical Utilization; Key and Open Lab. on Forest Chemical Engineering, SFA, Nanjing 210042, China)

Abstract: The synthesis and application of nopadiene in fine chemicals as well as in organic synthesis were reviewed. Nopadiene could be synthesized by the direct dehydration of nopol, the elimination of nopyl ethers or nopyl tosylate, the photo-degradation of nopyl thiobenzoic acid *o*-esters, and the reaction of nopinone with Grignard reagent, etc. Nopadiene with two conjugated double bonds can be applied as a fine chemical composition. However, the more nopadiene is applied to synthesize perfume, chiral ligand compounds through Diels-Alder reactions, or to synthesize some other related compounds through reactions with electrophilic groups, or to be polymerized as a monomer.

Key words: nopadiene; synthesis; application; Diels-Alder reaction

诺卜二烯, 即 2-乙烯基-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烯-2, CAS 号 473-00-7, 是一种无色具有辛香气味的液体, 20 世纪 50 年代初由 Kitchen^[1] 用诺卜醇脱水首次制得。因诺卜二烯具有独特的双环和共轭双键结构, 同时又具有手性中心, 受到有机合成工作者的重视。不仅如此, 在石化资源日益短缺的今天, 绿色天然化学日益受到大家的青睐, 诺卜二烯作为天然产物松节油的衍生物, 在香料化学、合成有生物活性的化合物等多个方面都有着广泛的应用前景。目前, 关于诺卜二烯合成及利用还仅仅处于实验室研究阶段, 为了更好地促进我国天然产物化学利用的发展, 提高天然

产物的附加值, 本文着重对诺卜二烯的合成方法及其应用研究现状进行了比较详细的总结, 以便于寻找更简洁、成本低廉的制备方法, 拓展更高价值的利用途径。

1 合成方法

1.1 诺卜醇直接脱水法

由 β -蒎烯与多聚甲醛经 Prins 反应得到的诺卜醇直接脱水是合成诺卜二烯最早的方法。由于诺卜二烯对酸敏感, 容易发生酸催化异构反应, 所以一般不宜直接使用酸催化脱水方法。Kitchen^[2] 将诺卜醇与碱金属盐一起进行 E1cb 单分子消除

收稿日期: 2009-08-02

基金项目: 科技基础性工作专项资助(2007FY230200); 国家外专局智力引进项目(20080322011); “十一五”国家科技支撑计划资助(2007BAD82B01)

作者简介: 隋管华(1983-), 男, 山东烟台人, 硕士生, 研究方向为萜类化学利用研究

* 通讯作者: 赵振东, 男, 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事萜类天然产物化学利用等方面的研究工作; E-mail: zdzhao@189.cn.

反应,再蒸馏提纯诺卜二烯,产率仅10%左右,大部分产物发生了聚合副反应,但加入二乙二醇二乙醚作溶剂后产率可提高到70%。Cupas等^[3]发现,由于反应条件比较剧烈(强碱、高温),除诺卜二烯外,还有2-亚乙基-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烯-3等多种难以分离的异构体产生。

1.2 诺蒎酮的格氏反应再脱水法

诺蒎酮与格氏试剂反应可制得诺卜二烯^[4]。诺蒎酮与格氏试剂反应后生成6,6-二甲基-2-乙炔基-双环[3.1.1]己烷-2-醇,该化合物是一种叔醇,可以在很温和的条件下脱水生成诺卜二烯。但诺蒎酮和格氏试剂都比较昂贵,且格氏反应操作要求严格,主要作为基础反应研究。

1.3 醚化消去法

Margot等^[5]发现,高烯丙基或高苄基类醚在二异丙基氨基锂(LDA)、叔丁醇钾等试剂作用下可顺利转化为双烯或苯乙烯的结构。2-(2-甲氧基乙基)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烯-2(即甲基诺卜醚)在四氢呋喃中,在叔丁醇钾、二异丙基氨基锂等强碱作用下得到诺卜二烯,产率72%。但是该方法成本较高,操作比较困难。

1.4 诺卜基磺酸酯的消去法

对甲苯磺酸根是很好的离去基团,常用在有机合成中。Paquette等^[6]、Obuzor等^[7]将诺卜醇与对甲苯磺酰氯反应生成对甲苯磺酸诺卜酯,然后在二甲亚砜溶液中以叔丁醇钾处理得到诺卜二烯,产率80%左右。此方法产率高,副产物较少,多为后来的化学工作者所采用,但吡啶、叔丁醇钾、二甲亚砜等试剂的使用增加了该操作难度和成本。Christophe^[8]的研究表明,对甲苯磺酸诺卜酯与诺卜醇在普通强碱氢氧化钾存在下也可以发生消去反应,产物有诺卜二烯和二诺卜基醚,但诺卜二烯产率较低,仅33%左右。

1.5 硫代苯甲酸诺卜酯的光催化消去法

Achmatowicz等^[9]发现诺卜醇先与硫代苯甲酸反应生成硫代苯甲酸酯,然后溶于环己烷并装于细口烧瓶中,利用中等强度的汞灯光催化进行照射消去反应,共轭双键形成迅速,且产率很高。该反应同样也适用于具有潜在共轭结构的化合物。虽然该方法比较环保,但由于硫代苯甲酸成本高,不太具有实用性。

1.6 桃金娘烯醛的 Wittig 反应法

Maercker^[10]将桃金娘烯醛与亚甲基三苯基

磷反应得诺卜二烯,产率接近60%。该反应为 Wittig 反应,同格氏试剂一样,磷叶立德的制备同样比较麻烦且成本很高,该方法只见于基础研究。

以上主要合成反应如图1所示。诺卜醇直接脱水反应条件剧烈,产物容易产生异构反应。衍生化产物的消去反应相对容易发生,目前常用的是对甲苯磺酸诺卜酯的消去反应,但也存在操作繁琐和成本较高等方面的不足。其更简洁、成本更低廉的合成方法还有待于探索研究。

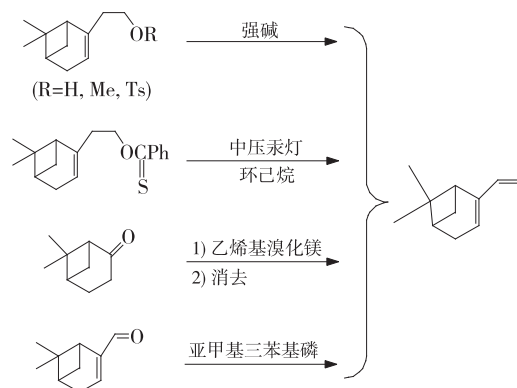


图1 诺卜二烯合成路线图解

Fig.1 Schemes to synthesize nopadiene

2 利用途径

2.1 直接作为配方成分使用

诺卜二烯作为一种天然有机化合物,不但具有特殊香气,同时还具有无毒、常温下为液态、容易与其它物质混溶等一系列优良特性,所以可直接作为配方成分使用,而且常与其它萜烯化合物一起用于各种精细化学品配方中。Kemp^[11]发现,以氯乙烯为主要单体成分的聚合物热稳定性都比较差,若以诺卜二烯为代表的萜类化合物作为稳定剂,可增强氯乙烯类聚合物的稳定性并降低其熔融黏度。Jansen等^[12]将诺卜二烯和众多单环多环的萜类化合物一起作为一种金属反应器的清洗液主要成分(另外的成分是非离子表面活性剂)用来清除有机污染物,该清洗液在转换为高压蒸汽后可以在不拆设备的情况下高效完成清洗,且不会污染设备和环境。James等^[13]将诺卜二烯作为低温热交换液体的一种成分,用于热能交换系统,尤其适用于-115~-18℃的超低温环境。

2.2 通过 Diels-Alder 反应进行合成应用

诺卜二烯具有 $\pi-\pi$ 共轭双键结构,易起加

成、聚合、Diels-Alder 双烯加成(简称 D-A 加成)等反应。因此,利用诺卜二烯的双环加共轭双键的结构可以直接制备一系列的具有广泛用途的化合物。Conrad 等^[14]利用诺卜二烯和丁烯酮反应制备了 4(5)-乙酰基-9,9-二甲基三环[4.4.0.1^{8,10}]十一碳烯-1,该化合物具有温和的、令人愉快的木香,可以作为香水的成分和工业品的增香剂。Kopsa-Moilanen^[15]以诺卜二烯为原料通过 D-A 加成反应制得香料 10,10-二甲基三环[7.1.1.0^{2,7}]十一碳-2(7)-烯-6-酮,这是一种新的、简

便的制备该香料的方法。Lange^[16]利用诺卜二烯的 D-A 反应,合成了诺卜二烯的多种衍生物(见图 2,化合物 1~6),并发现其中多种衍生物都有作为香料的可能性。Ashkenazi 等^[17]发现 4-甲基-1,2,4-三嗪-3,5-二酮(MTAD)和 4-苯基-1,2,4-三嗪-3,5-二酮(PTAD)比较容易进攻诺卜二烯位阻小的一面,发生氮杂原子 D-A 加成(HAD 反应),反应具有立体选择性,产物含有多个手性中心,结构复杂,有作为生物活性物质的可能性。

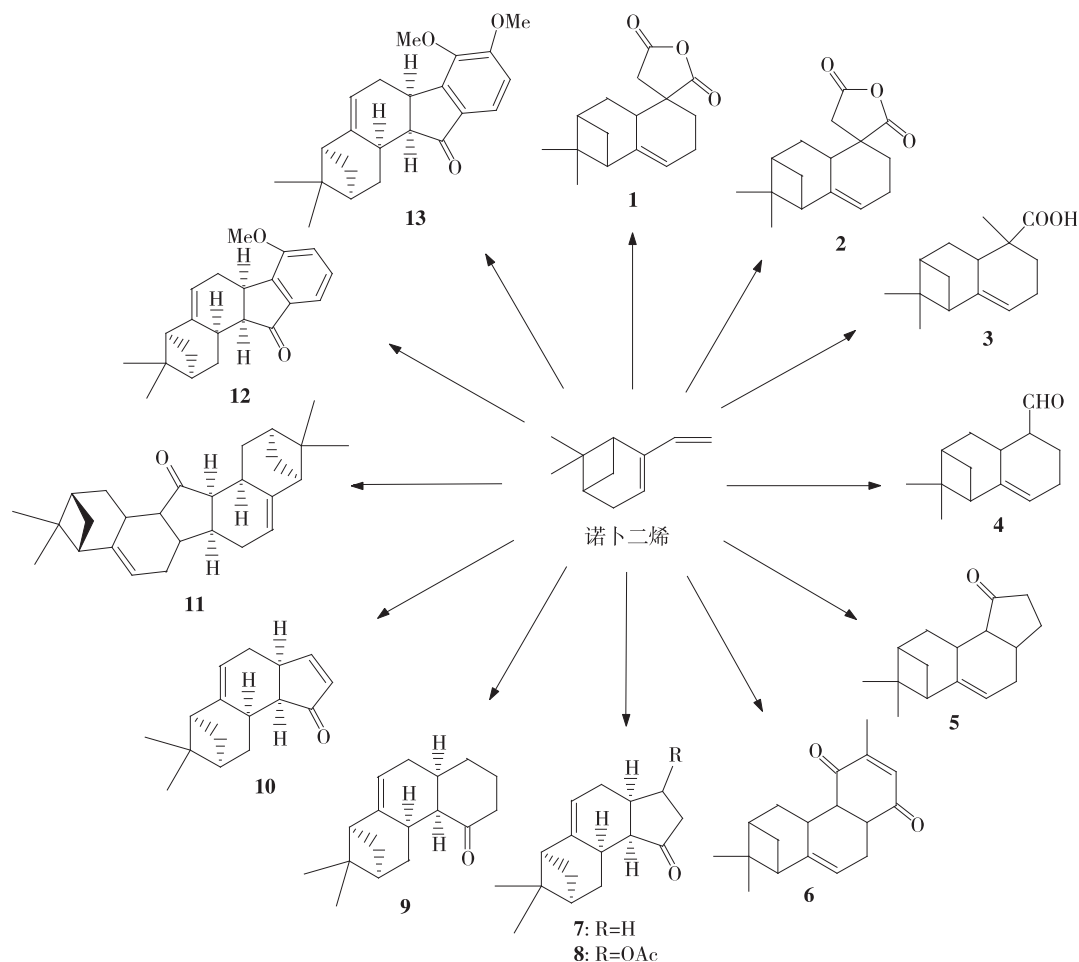


图2 诺卜二烯的 D-A 反应及其部分产物

Fig.2 Some compounds synthesized from nopadiene by D-A reaction

不对称 D-A 加成反应是一种重要的催化不对称环加成反应,是合成光学活性环己烯衍生物及六元杂环体系最重要的方法之一。手性催化剂 Lewis 酸的引入使该反应可立体选择性地同时形成 2 个键和 4 个手性中心,而且大多数情况下,反应的立体化学都是可以预见的。诺卜二烯具有手性中心,利用诺卜二烯的 D-A 反应,可以合成手

性多环光学活性物质。Minuti 等^[18]利用诺卜二烯与环戊-2-烯酮、4-乙酰氧基环戊-2-烯酮、环己-2-烯酮等烯酮类化合物进行 D-A 反应,生成具有光学活性的物质(7~9)。该反应一般在路易斯酸催化作用下进行,由于诺卜二烯对酸敏感,所用的酸不宜太强,以 Et_2AlCl 为最好。反应在常压下就可以完成,但一般选择在高压下进行,因

为在高压下反应具有较高的产率,而且有的反应在不同的压力及反应配比条件下还可以得到不同的产物。用路易斯酸 Et_2AlCl 为催化剂,诺卜二烯与环戊二烯酮物质的量之比按 1.2:1 的比例在 1 MPa 条件下反应 3 h 得到的只有化合物 **10**^[19],在常压下反应得到的是化合物 **10** 与 **11** 的比例为 1:1 的混合物;按 2.5:1 的比例,在 9 MPa 的高压下,在 30 °C 下反应得到化合物 **11**;这些反应都具有立体专一性和很好的区域选择性,为以诺卜二烯为原料合成光学活性多环化合物提供了一种新方法。

Tanasri^[20]发现,诺卜二烯与 1,2-二(二苯基硫代磷酸)-乙烯发生 D-A 反应后脱硫,生成 (2*R*,3*R*)-2,3-二(二苯基膦基)降冰片烯(nopaphos),后者可以作为一种高效的手性胺基磷配体应用于衣康酸衍生物等物质的不对称催化加氢

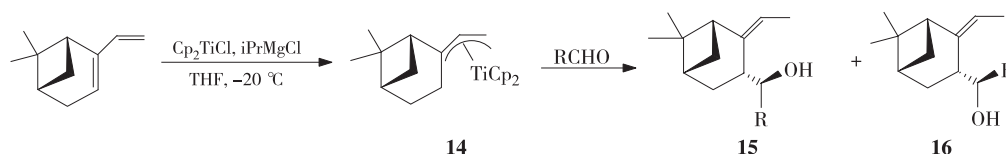


图3 诺卜二烯和醛类化合物的亲电加成反应

Fig.3 Electrophilic addition of nopadiene with aldehydes

2.4 诺卜二烯聚合反应

Trumbo^[24]发现以诺卜二烯作单体,过氧化苯甲酰(BPO)作引发剂,85 °C 即可发生聚合反应,产物相对分子质量(M_n)为 3 700,重均相对分子质量(M_w)为 6 600,将诺卜二烯与苯乙烯发生混聚反应,产物相对分子质量最高可达 8 500,重均相对分子质量最高可达 13 800,且诺卜二烯比苯乙烯更活泼。通过选择合适的化合物及适当的条件进行共聚,有可能会得到性能优异的高分子化合物。

3 结语

3.1 诺卜二烯作为天然产物松节油的衍生物,对酸和热都不稳定,一般由消去反应制得,包括诺卜醇的直接脱水反应、诺蒎酮的格氏反应、诺卜基醚的消去反应、诺卜基磺酸酯的消去反应、硫代苯甲酸诺卜酯的光催化消去反应及桃金娘烯醛的 Wittig 反应等多种方法。

3.2 诺卜二烯具有独特的双环和共轭双键结构,在精细化工和有机合成中有着广泛的应用前景。

中。Wojciechowska 等^[21]利用诺卜二烯的 D-A 反应合成了 3-羟甲基-2-甲基-5-(6-甲基双环[3.1.1]庚-2-亚基)戊酸、2-甲基-3-[2-(6-甲基双环[3.1.1]庚-2-亚基)乙基]丁烷-1,4-二醇等多种高效手性助剂。

2.3 诺卜二烯和亲电基团的反应

Szymoniak 等^[22-23]发现,包括诺卜二烯在内的双烯类化合物的烯丙基钛类化合物可以和二甲氨基甲酰氯、醛类化合物等亲电体发生反应。以醛类化合物为例,如图 3,诺卜二烯与单氯二茂钛、异丙基氯化镁、溶剂 THF 在 -20 °C 采用“一锅煮”的方法,生成烯丙基钛配合物 **14**,后者与醛反应,生成高烯丙醇 **15** 和 **16**,由于反应具有立体选择性,根据 R 基团大小和溶剂极性等各方面因素,可以控制反应产物。这可以作为 β -蒎烯衍生物环上取代化合物的一种高效快速的合成方法。

除可以直接作为配方成分使用外,更多的是作为中间体再经过 D-A 加成或亲电加成等反应用于合成香料、手性配体、光学活性物质等高附加值产品,也可以作为单体合成均聚或共聚产物。

参考文献:

- [1] KITCHEN L J. 6,6-Dimethyl-2-vinyl-bicyclo-[3.1.1]-2-heptene and its production; US,2537638[P]. 1951-01-09.
- [2] KITCHEN L J. Nopadiene [J]. J Am Chem Soc, 1951, 73 (5): 2368-2369.
- [3] CUPAS C A, ROACH W S. The preparation of nopadiene and 2-ethylidene-6,6-dimethylbicyclo [3.1.1]-3-heptene [J]. J Org Chem, 1969, 34 (3): 742-744.
- [4] PAQUETTE L A, MELEGA W P, KRAMER J D. A method for the benzoannulation of ketones [J]. Tetrahedron Letters, 1976, 17 (45): 4033-4036.
- [5] MARGOT C, RIZZOLIO M, SCHLOSSER M. 1,2-Elimination of alcohol from homoallyl ethers under the influence of mixed metal bases [J]. Tetrahedron, 1990, 46 (7): 2411-2424.
- [6] PAQUETTE L A, GUGELCHUK M, MCLAUGHLIN M L. Homo-chiral pinene-fused cyclopentadienes: Synthesis and π -facially selective course of Diels-Alder cycloadditions and metallocene formation [J]. J Org Chem, 1987, 52 (21): 4732-4730.

- [7] OBUZOR G U, BOOTH B L. Synthesis and methylation of (1*R*)-9,9-dimethyltricyclo[6.1.1.0^{2,6}]deca-2,5-diene(5) [J]. Chem Class Journal, 2005, 2: 95-100.
- [8] CHRISTOPHE A. Synthesis and application of an electronically chiral mimic of CpFe [D]. Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Fribourg (Suisse), 2002.
- [9] ACHMATOWICZ S, BARTON D H R, MAGNUS P D, et al. Selective photolysis of thiobenzoic acid *o*-esters [J]. Journal of the Chemical Society: Chemical Communications, 1971: 1014-1015.
- [10] MAERCKER A. The Wittig reaction [J]. Org React, 1965, 14: 271-434.
- [11] KEMP J A. Improvements in or relating to the stability of films of vinyl halide polymers: GB, 881534 [P]. 1959-01-19.
- [12] JANSEN B R, SEARS S E. Heat exchange cleaning process: US, 6936112 [P]. 2005-10-30.
- [13] JAMES T, KENNETH F, STIAH, et al. Heat transfer fluid compositions for low temperature applications: EP, 947572 [P]. 2003-11-26.
- [14] CONRAD J, BRUNS K, UPADEK H. 4(5)-Acetyl-9,9-dimethyltricyclo-[4.4.0.1^{8,10}]-undec-1-ene, its preparation and use in perfumery compositions as an odorant: US, 4322559 [P]. 1982-03-30.
- [15] KOPSA-MOILANEN V. A novel approach to 10,10-dimethyltricyclo[7.1.1.0^{2,7}]undec-2(7)-en-6-one [J]. Finnish Chemical Letters, 1989, 16(1/2/3/4/5/6): 97-106.
- [16] LANGE W. Silvicchemicals from coniferous wood(2). on some diene-adducts of nopadiene [J]. Holz als Roh-und Werkstoff, 1976, 34(3): 101-105.
- [17] ASHKENAZI P, BENN R, GRINSBURG D. The reaction of nopadiene with 4-substituted 1,2,4-triazoline-3,5-diones [J]. Helvetica Chimica Acta, 1984, 67(2): 583-585.
- [18] MINUTI L, TATICCHI A, MARROCCHI A, et al. Synthesis of optically active polycyclic compounds by Diels-Alder reactions of nopadiene [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15(20): 3245-3248.
- [19] MINUTI L, TATICCHI A, MARROCCHI A, et al. High pressure Diels-Alder reactions of (+)-nopadiene with cycloalkenones [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15: 1187-1192.
- [20] TANASRI B. Novel synthesis of chiral 1,2-aminophosphine ligands and their applications in asymmetric catalysis [D]. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2003.
- [21] WOJCIECHOWSKA J K, MARKOWICZ W S. Crystal and molecular of a sesquiterpene lactone with pinane skeleton [J]. Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research, 1993, 23(1): 33-36.
- [22] SZYMONIAK J, FELIX D, BESANCON J, et al. A simple and practical synthesis of 3,10-disubstituted β -pinene derivatives [J]. Tetrahedron, 1996, 52(12): 4377-4382.
- [23] SZYMONIAK J, FELIX D, MOISE C. Transition metal promoted synthesis of *N,N*-dimethyl tertiary amides from 1,3-dienes [J]. Tetrahedron Letters, 1996, 37(1): 33-36.
- [24] TRUMBO D L. Synthesis, polymerization, and copolymerization behaviors of 4-isopropenyl-1-vinyl-1-cyclohexene and 2-vinyl-7,7-dimethylbicyclo[3.1.1]hepta-2-ene [J]. Journal of Polymer Science(A): Polymer Chemistry, 1995, 33(13): 2275-2278.

本刊编辑委员会名单

顾问: 沈兆邦

名誉主编: 宋湛谦

主编: 蒋剑春

副主编: 储富祥 余世袁 王艳

编委(以姓氏笔画为序):

王飞 王艳 王成章 王宗德 王述洋 刘军利 刘荣厚 孙立 余世袁 吴庆余
 应浩 张全国 张宗和 李昌珠 李培涛 苏文强 陈明强 陈冠益 陈洪章 陈清松
 周永红 房桂干 易维明 勇强 哈成勇 段文贵 赵振东 徐光启 袁振宏 商士斌
 黄彪 黄东风 傅移军 储富祥 曾韬 蒋剑春 蒲俊文 颜涌捷