

摘 要

香料由天然香料和合成香料两部分组成。由于天然香料植物往往受自然条件的限制及加工的因素,在品种数量及产品质量上受到一定的影响。合成香料既可解决天然香料不足之处,又可降低经济成本;而且,某些独特的合成香料可以弥补天然香料经过加工过程气息上的某些缺陷。醛、酮、羧酸等含羰基香料化合物应用十分的广泛,特别在日用香精和食用香精中使用的多。

本文分别概述了今年来 TEMPO 催化醇类氧化的研究进展与烯丙位氧化合成 α, β -不饱和酮的研究进展,描述了通过氧化方法合成醛、酮和氧代羧酸三类含羰基香料化合物的研究。

1. 以 H_2O_2 为氧化剂、CuI 与 TEMPO (2, 2, 6, 6-四甲基哌啶氮氧自由基) 为共催化剂,催化氧化醇类化合物。考察了反应条件对氧化反应产率的影响以及体系适用的范围,并推测了反应机理。实验结果表明:在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 中 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CuI}/\text{TEMPO}$ 体系能将苜醇,烯丙醇与仲醇高选择性地氧化成相应的醛酮,产物结构经 NMR 和 MS 表征。

2. 以 γ -和 δ -内酯为原料,水解后,分别使用 NaClO 和 NBS 进行氧化,合成相应的直链 4(5)-氧代羧酸。考察了反应条件对产率的影响,实验表明:NaClO 和 NBS 氧化合成的 4(5)-氧代羧酸均获得了好的产率,产物结构经 NMR 和 MS 表征。

3. 以 $\text{VO}(\text{acac})_2$ (乙酰丙酮氧钒)为催化剂,过氧叔丁醇为氧化剂,

将一系列的烯烃与芳香化合物氧化成相应的 α, β -不饱和酮。考察了反应条件对产率的影响以及体系的使用范围，并推测了反应机理，实验结果表明： $\text{VO}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇在丙酮中进行的烯丙位和苄位氧化的适用范围宽，合成的 α, β -不饱和酮获得了较好的产率 (40-98%)，产物结构经 NMR 和 MS 表征。

关键词：香料；氧化；羰基；醛； α, β -不饱和酮

ABSTRACT

Flavors consist of crude flavors and artificial flavors. Owing to the limit of natural conditions and process, the variety and the quality of crude flavors are limited. Artificial flavors can not only settle the shortage of crude flavor, but also can reduce the cost; moreover, some particular artificial flavors can make up the limitation of the scent of crude flavors which was induced by processing. These having carbonyl group compounds such as aldehydes, ketones and carboxylic acids which are flavors are widely used, especially in daily and edible essence.

The studies of TEMPO-catalysed oxidation of alcohols and the studies of the synthesis of α , β -unsaturated ketones by allylic oxidation in recent years were summarized, respectively. The synthesis of aldehydes, ketones and oxocarboxylic acids were completed by oxidation in the thesis.

1. The oxidation of alcohols by $H_2O_2/CuI/TEMPO$ system was described. The reaction conditions for effects on yields and the scope of $H_2O_2/CuI/TEMPO$ system were investigated, and the proposal mechanism was speculated. It was discovered that benzyl alcohols, allylic alcohols and secondary alcohols could be selectively oxidized to corresponding aldehydes and ketones with high yields by $H_2O_2/CuI/TEMPO$ system in $CH_2Cl_2-H_2O$. The structures of the products

were identified by NMR and MS.

2. 4(5)-oxocarboxylic acids were synthesized from $\gamma(\delta)$ -Lactones by NaClO and NBS respectively. Reaction conditions for effects on yields were investigated, good yields of 4(5)-oxocarboxylic acids were obtained, and the structures of the products were identified by NMR and MS.

3. VO(acac)₂-Catalysed allylic and benzylic oxidation for the synthesis of α , β -unsaturated ketones by t-BuOOH was described. The reaction conditions for effects on yields and the scope of this system were investigated, and the proposal mechanism was speculated. Moderate to excellent yields of α , β -unsaturated ketones were obtained, and the structures were identified by NMR and MS.

Keywords: Flavor; oxidation; carbonyl; aldehyde; α , β -unsaturated ketone

湖南师范大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：陈勇

2008年05月28日

湖南师范大学学位论文授权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属湖南师范大学。同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权湖南师范大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

本学位论文属于

- 1、保密口，在-----年解密后适用本授权书。
- 2、不保密口。

(请在以上相应方框内打“√”)

作者签名：陈勇

日期：2008年05月28日

导师签名：张名

日期：2008年05月28日

第一章 文献综述

1.1 香料概述^[1,2,3]

1.1.1 香料的定义及组成部分

香料也称香原料，是一种能被嗅觉嗅出香气或被味觉尝出香味的物质，是配香精的原料，可以是单体，也可以是混合物。香料由天然香料和合成香料两部分组成。合成香料是通过化学合成的方法制取的香料。广义的合成香料也称单体香料，分为单离香料，化学合成香料（全合成和半合成）以及新近发展的用生物工程技术制备的香料。狭义合成香料是指以石油化工产品、煤焦油、林产品加工产品等比较廉价的原料，通过各种化学反应而合成的香料。目前世界上合成的香料有 5000 多种，常用的有 3000 多种。

1.1.2 合成香料的分类

合成香料在分类上看法不一，一般有三种分类方法：一是按所用的原料进行分类，有香茅毛油系列、山苍子油系列、黄樟油系列、蓖麻油系列、松节油系列、煤焦油系列和石油化工系列等；二是根据香料的香型不同分类，有玫瑰型、茉莉型、铃兰型、果香型、木香型等；三是按照有机化学官能团分类，有烃类香料、醇类香料、酚类香料、醛类香料、酮类香料、缩羰基类香料、酸类香料、酯类香料、内酯类香料、含氮含硫含卤以及杂环类香料、合成麝香香料等。

在合成香料中，很大程度上是根据有机化学官能团进行分类。官

能团对香料化合物的香味影响很大，市售的香料化合物分子中几乎都具有 1 个官能团，甚至 2 个或者两个以上的官能团，官能团对有机化合物的香味影响是随处可见的，例如：乙醇、乙醛和乙酸，他们的碳原子数虽然一样，但由于官能团不同，香味有很大的差别。

1.2 含羰基香料化合物的种类与应用

含羰基的香料化合物主要是指：醛类、酮类、羧酸、酯等系列的香料化合物。

含羰基的香料化合物的应用十分的广泛，特别在日用香精和食用香精中使用的多^[2,3,4]，例如：醛类香料中的苯甲醛可以作为特殊的头香剂，用于紫丁香、白兰、茉莉、橙花、金合欢、紫罗兰等皂用和化妆品香精中，在奶油、杏仁、桃子、椰子、坚果、香草、热带水果香精等食用香精中使用；肉桂醛广泛用于膏香型、辛香型、东方型的牙膏、漱口水洗涤剂香精中，在肉桂、辛香、可乐、糖果等香精中也可使用；大茴香醛（对甲氧基苯甲醛）主要用于配置金合欢、紫丁香、葵花等日用香精以及香草、调味品、杏仁、大茴香、浆果等食用香精。酮类香料中的萜酮如紫罗兰类中的 α -紫罗兰酮、 β -紫罗兰酮、 γ 紫罗兰酮、 α -甲基紫罗兰酮、 β -甲基紫罗兰酮及其衍生物等广泛用于紫罗兰、金合欢等日用香精中，可以调制樱桃、菠萝、覆盆子、草莓等食用香精；羧酸类香料中的异戊酸主要用于干酪、奶油、黄油、草莓等食用香精，壬酸主要用于配制牛奶、奶油、干酪等食用香精。

通过氧化方法合成含羰基化合物主要有以下三种途径：1，氧化醇类化合物和含羟基化合物；2，通过对烯烃双键的氧化；3，通过烯烃化合物烯丙位的氧化合成 α, β -不饱和醛酮。以下我们分别对醇的氧化进展和烯烃烯丙位的氧化合成 α, β -不饱和醛酮的研究进展进行综述。

1.3 TEMPO 催化醇类氧化

将醇氧化成相应的羰基化合物在中间体生产和精细化工方面是一类很重要的反应^[5]。应用化学计量的氧化剂对醇进行氧化的方法沿用已久，传统上，用于醇类氧化的氧化剂一般是 CrO_3 , KMnO_4 , MnO_2 , SeO_2 等^[6]，但是这些氧化剂的使用给环境带来了比较严重的污染。虽然这些方法至今还在沿用，并在很多方面都取得了不小的进步，但是从环保、经济、效率方面出发，开发新的清洁、高效的醇类氧化方法成为一种迫切需要。

氮氧自由基类作为一种比较成熟的氧化剂或催化剂，无论在实验室还是在工业上，都已经应用于醇的氧化。TEMPO(2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-N-氧自由基)^[7]就是其中最重要的一个。TEMPO作为一个自由基，本身氧化性并不强，但是其分解产物氮氧正离子(2)是一个强的氧化剂，可以将各种醇氧化成羰基化合物，而自身被还原成氮羟基化合物(3)，继而重新被氧化成自由基形态(图 1.1)。

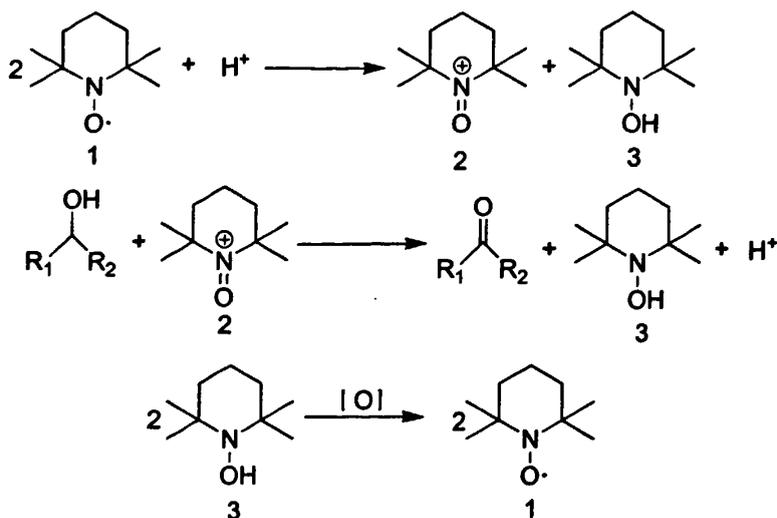


图 1.1

以下是分氧化剂概述TEMPO与其它金属或非金属为共催化剂对醇类的氧化的新进展。

1.3.1 氧气为氧化剂

自1984年Semmelhack等^[8]首次报道氧气为氧化剂、CuCl与TEMPO为催化剂将伯醇氧化成相应的醛，TEMPO催化氧气氧化醇类在近年来取得许多进展。Sheldon等^[9, 10]报道了 $RuCl_2(PPh_3)_3/TEMPO$ 体系催化氧气在100℃下氯苯中高选择性地(>99%)地将伯醇、仲醇、苜醇、烯丙醇氧化成相应的醛酮，1-辛醇和2-辛醇进行竞争实验表明，对伯醇的选择性高于仲醇(混合反应，二者的转化率分别为80%和10%)。其缺点是较高的氧气压力(1MPa)，反应温度(100℃)及三苯基磷配体自身的热不稳定性。此外，底物中的S、N、O等原子会与Ru离子配合而导致催化剂失活。随后，Sheldon等^[11]又报道了氧气为氧化剂、

[Cu(II)-(2, 2'-二吡啶)]/ TEMPO为共催化剂, 在室温下CH₃CN/H₂O (2:1)中催化将伯醇、苄醇选择性地氧化成醛(图1.2); 苯甲醇与2-辛醇的竞争实验结果为67/0。

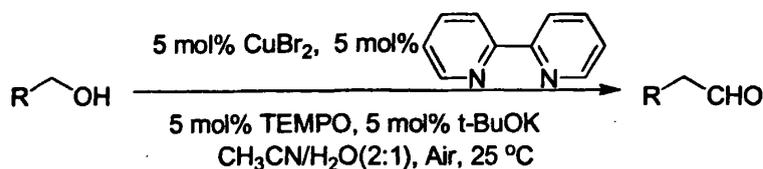


图 1.2

Knochel等^[12, 13]也报道了CuBr·Me₂S/ TEMPO/全氟烷基联吡啶/O₂可以在氯苯和氟两相体系中将伯醇、仲醇、苄醇、烯丙醇氧化成相应的醛酮, 如2 mol% CuBr·Me₂S、3.5 mol % TEMPO和2%全氟烷基联吡啶在90 °C和常压氧气氛下, 经4 h能将对硝基苯甲醇氧化为对硝基苯甲醛, 收率为93 % (图1.3)。

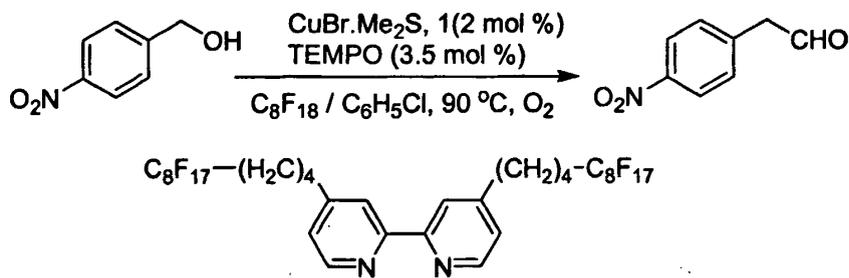


图1.3

Minisci等^[14]则报道了双金属Mn(II)-Co(II)/TEMPO体系, 在近室温下乙酸中催化了一系列的苄醇、脂肪伯醇和仲醇的氧化, 但是此体系需要的TEMPO量较多, 达10 mol%。王耐维等^[15]报道了氧气为氧化剂、TEMPO/ FeCl₃/NaNO₂催化体系在室温常压下三氟取代苯中顺利

地将伯醇、仲醇、苄醇、烯丙醇，并且含杂原子的伯醇也能顺利地氧化成相应的醛酮。

最近，Ragauskas等^[16]报道了氧气为氧化剂、 $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/\text{TEMPO}/\text{DMAP}$ 体系在室温下离子液体中催化一系列的伯醇成相应的醛(图1.4); 而后有将此体系发展成acetamido-TEMPO/ $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/\text{TMDP}/\text{DABCO}$ (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)^[17](图1.5)，此体系在室温下DMSO中催化氧气将一系列的伯醇、苄醇、烯丙醇及含杂原子的醇(如：含N、S原子)氧化成相应的醛，但是对仲醇不起作用，如：环己醇在此体系下反应24 h后未有任何转化。

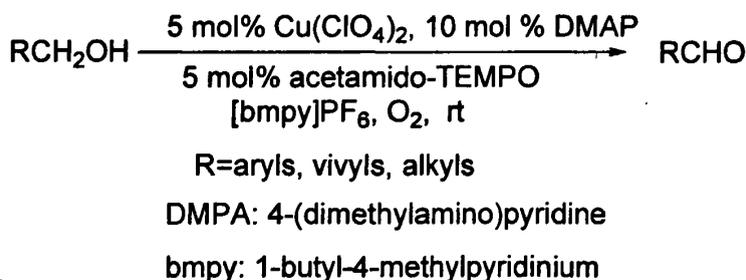


图1.4

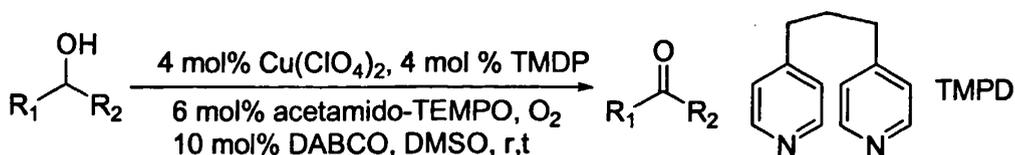


图1.5

除了TEMPO与金属化合物催化氧气氧化醇之外，TEMPO与非金属化合物催化氧气氧化醇也获得了较大的发展。刘仁华等^[18]报道了TEMPO/ $\text{Br}_2/\text{NaNO}_2$ 体系催化空气在 80°C 下 CH_2Cl_2 中将仲醇、苄醇、烯丙醇以及含杂原子的伯醇氧化成相应的醛酮；而后又报道了TEMPO/

DBDMH (二溴海因)/NaNO₂催化空气在80℃下水相中将苜醇、烯丙醇以及含杂原子的伯醇氧化成相应的醛酮^[19](图1.6)。

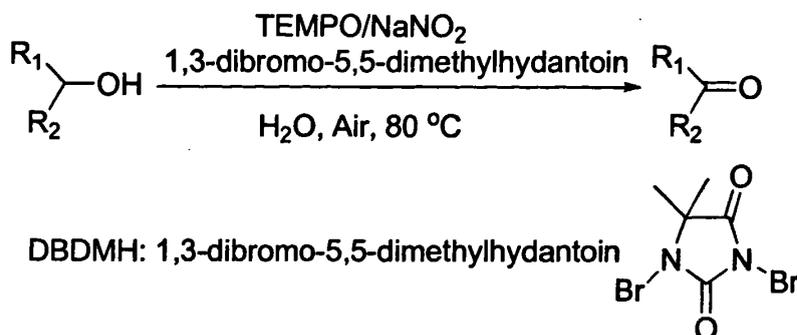


图1.6

1.3.2 过氧化物为氧化剂

Ragauskas 等^[20]报道了 TEMPO/HBr 体系催化 H₂O₂ 在室温下 [bmim]PF₆ 离子液体中将部分苜醇氧化成相应的醛；Minisci 等^[21]报道了双金属 Mn(II)-Co(II)与大分子 TEMPO 体系催化 H₂O₂ 在加热条件下醋酸中将伯醇和苜醇氧化成相应的醛；Rychnovsky 等^[22]报道使用间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)为氧化剂、TEMPO 为催化剂，在 CH₂Cl₂ 中将仲醇氧化为酮。

1.3.3 卤素及卤酸盐为氧化剂

1987 年，自 Anelli 等首次报道使用 NaClO 为氧化剂、TEMPO/NaBr 为催化剂，在冰浴下 CH₂Cl₂/H₂O 两相溶液中将伯醇氧化成羧酸，仲醇氧化成相应的酮^[23]，将二醇氧化成二酮或内酯^[24]后，卤素及卤酸盐为氧化剂、TEMPO 为催化剂的氧化体系就受到的很大的关注，近来也获得了极大的发展。Reider 等^[25]报道了 NaClO₂ 为氧

化剂、TEMPO 为催化剂将伯醇氧化成相应的羧酸；Inokuchi 等^[26]报道了 NaBrO₂ 为氧化剂、TEMPO 催化选择性地将伯醇、仲醇及含 N 原子的伯醇氧化成相应的醛，竞争实验表明：伯醇和仲醇共存时，伯醇会转化成相应的醛，而仲醇不会有转化；Einborn 等^[27]报道了 NCS/TEMPO 体系在 CH₂Cl₂-H₂O 中将伯醇、仲醇、苄醇和烯丙醇相应地氧化成醛酮，选择了脂肪伯醇和仲醇、苄位伯醇和仲醇、烯丙位的伯醇和仲醇进行竞争实验，结果为伯醇将高选择性地转化成醛，只有少量的仲醇会被氧化；Miller 等^[28]报道了 I₂/TEMPO 体系在甲苯中将富电子环和含杂原子环的醇选择性地氧化成醛酮；浙江大学王炎广等^[29]报道了 NaIO₄/TEMPO/NaBr 体系室温下分别在 CH₂Cl₂/H₂O 和 [bmim]PF₆/H₂O 中将伯醇、仲醇、苄醇选择性地氧化成醛酮，但是不能将烯丙醇高选择性地氧化成相应的 α, β-不饱和醛。

1.3.4 其它氧化剂

2001年，Giacomelli等^[30]报道了 Trichloroisocyanuric/TEMPO /NaBr体系于室温下CH₂Cl₂将各种醇（包括含氮原子）氧化成相应的醛酮，并对二醇（伯醇和仲醇）进行竞争实验，实验表明对伯醇的选择性高于仲醇(96:4)(图1.7)。

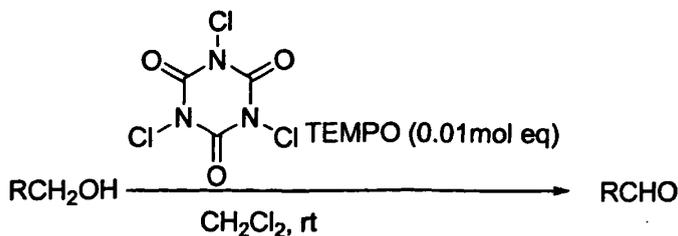


图1.7

2003年, **Giacomelli**等又发现Trichloroisocyanuric/TEMPO/NaBr体系在室温下丙酮中, 能将伯醇、苄醇氧化成羧酸, 仲醇氧化成酮^[31] (图1.8)。

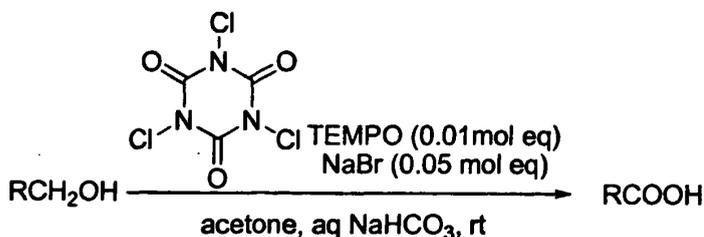


图1.8

Bolm等^[32]则报道了过硫酸氢钾(Oxone)/TEMPO/ Bu_4NBr 体系在室温下二氯甲烷或甲苯中将各种醇氧化成醛酮(图1.9)。

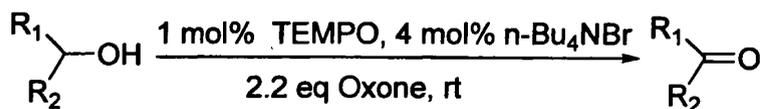


图1.9

1.3.5 大分子TEMPO

TEMPO催化氧化醇合成羰基化合物具有转化率与选择性高的优点, 但是由于TEMPO价格昂贵、难以回收使得这一催化体系的应用受到一定的制约, 因此促使众多的化学家致力于解决这方面的难题。近年来, 将TEMPO负载方面的研究取得了较大的进展, 1999年, **Verhoef**等^[33]首先成功地将TEMPO负载在介孔材料MCM-41上用于催化醇的氧化; 2001年, **Bolm**等^[34]将制成的 SiO_2 -胺-TEMPO成功应用于Anelli体系($\text{NaClO}/\text{TEMPO}/\text{NaBr}$), 顺利地将各种醇氧化成相应的

醛酮，在伯醇与仲醇共存的情况下，表现出对伯醇的选择性氧化，回收的催化剂没有明显的失活。而Sheldon等^[35]用低聚刚性位阻胺 Chimassorb 944 制成了树脂负载的哌啶氧化物(PIPO, 图1.10), 实验表明: 在催化醇氧化性能上, PIPO优于负载在介孔材料MCM-41上和硅胶上的TEMPO。

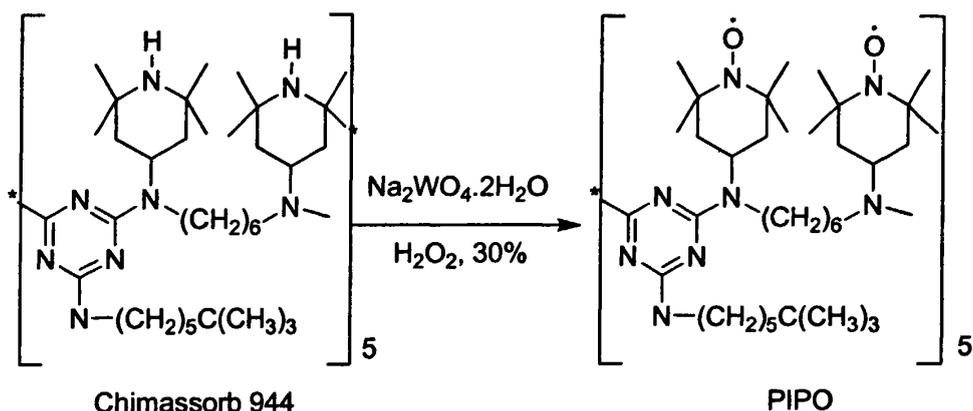


图 1.10

1.4 烯丙位氧化合成 α, β -不饱和醛酮

烯丙位与苄位氧化是获得 α, β -不饱和醛酮的重要手段之一，生成 α, β -不饱和醛酮可以广泛作为有机合成中的构建单元，是生产药品、香料、食品添加剂、农业化学产品等的重要物质^[36, 37]。

传统上的烯丙位与苄位氧化方法大都使用了铬试剂，如： CrO_3 ^[38]， $Cr(CO)_6$ ^[39, 40]，吡啶- CrO_3 ^[41]，氯铬酸吡啶^[42]，吡啶重铬酸^[43]，铬酸钠^[44]，重铬酸钠^[45]和氟铬酸吡啶^[46]等。虽然铬试剂的使用在烯丙位与苄位氧化上能获得较高的产率，然而，大量铬试剂的使用不仅使得后处理困难，而且给环境带来了严重的污染。因此新的氧化剂与催化剂

的寻求成为了化学家们追寻的目标。

近年来, 清洁的氧化剂与催化剂在烯丙位与苄位氧化上的应用研究取得了很大的进展, 以下我们分氧化剂分别对烯丙位与苄位氧化方法进行阐述。

1.4.1 氧气为氧化剂

Punniyamurthy等^[47]以合成的钴席夫碱配合物为催化剂(图1.11), 分子氧为氧源, 异丁醛做还原剂时, 环己烯氧化的主要产物为环己烯酮和环己烯醇(收率70%)。

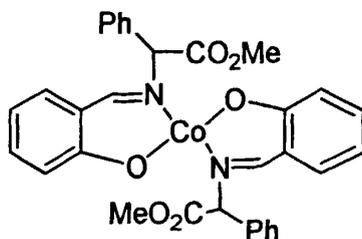


图 1.11

Ishii^[48]报道了以NHPI(N-羟基邻苯二甲酰亚胺)和 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 或者 $\text{Co}(\text{acac})_3$ 为共催化剂, 氧气氧化苄位上获得了成功, 如将苄烯转化成苄酮; 李贤均等^[49]报道了以 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 为催化剂, 在高压反应釜中催化氧气氧化环己烯生成环己烯酮, 其中当乙腈为溶剂时环己烯的转化率最高, 为81.4%, 环己烯酮的选择性为55.9%。

1.4.2 过氧叔丁醇为氧化剂

由于过氧叔丁醇氧化后的分解产物为叔丁醇和水, 对环境影响甚小, 因此过氧叔丁醇作为氧化剂用于烯丙位氧化受到了化学家们的极

大关注，特别是过氧叔丁醇为氧化剂，过渡金属化合物为催化剂或者过氧叔丁醇与其它氧化剂联用进行烯丙位与苜位氧化取得很大的进展。

1993年，Murahashi等^[50]首次报道了钌的配合物 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 催化过氧叔丁醇进行苜位氧化，如将苜氧化成苜酮；随后Miller等^[51]也报道了过氧叔丁醇为氧化剂、 RuCl_3 为催化剂将 Δ^5 -类固醇氧化成相应的 α, β -不饱和酮；但是，由于金属钌价格昂贵，钌配合物使用后不能回收，从而制约了其发展，促使化学家们寻找便宜的金属催化剂。

Salvador等^[52](图1.12)报道了铜及其卤盐催化过氧叔丁醇在氮气保护下乙腈中对 Δ^5 -类固醇及其衍生物的氧化。

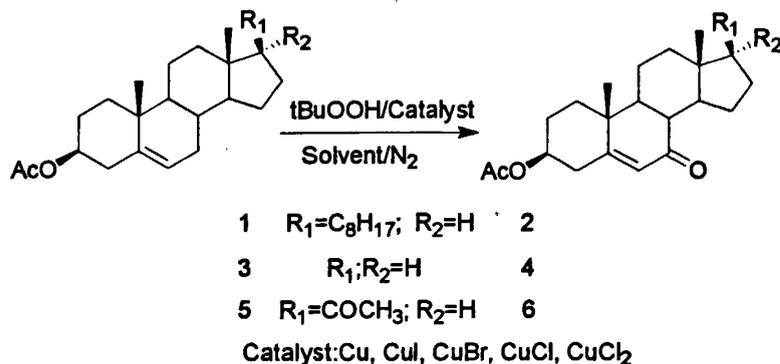


图1.12

由于上述催化剂的回收困难，固载的催化剂成为化学家们青睐的对象，2001年，Salvador等^[53]又报道了固载的 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 催化过氧叔丁醇在乙腈中对不饱和的类固醇的烯丙位氧化合成相应的 α, β -不饱和酮；随后Salvador小组又报道了分别以固载的Co、Mn、V盐^[54]与 BiCl_3 ^[55]催化过氧叔丁醇在氮气保护下乙腈中对烯烃进行烯丙位与苜位氧化；同样，Sullivan等^[56]使用负载的钴烷基膦酸酯盐为催化剂，过氧叔丁

醇为氧化剂在40-80℃条件下乙腈中将类固醇的衍生物和部分烯烃氧化成 α, β -不饱和酮, 获得了较好的产率。四川大学谢如刚等^[57]报道了分别使用廉价易得的 $MgCl_2$ 与 $CaCl_2$ 为催化剂、过氧叔丁醇为氧化剂, 在乙腈中60℃条件下对 α, β 紫罗兰酮及其衍生物进行烯丙位氧化合成相应的氧代紫罗兰酮及衍生物(图1.13)。

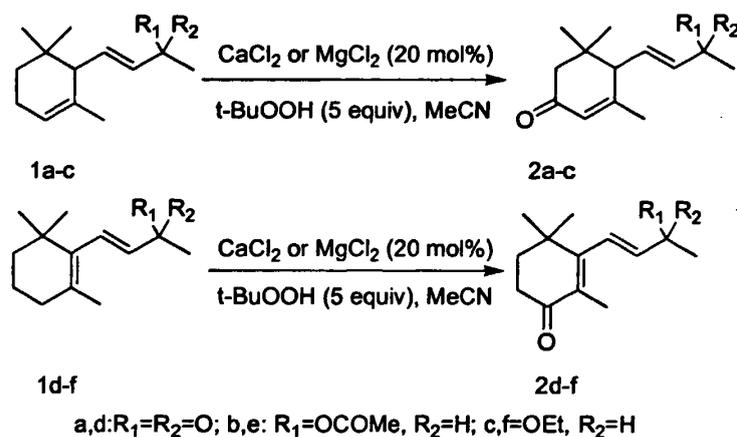


图1.13

最近, Shing等^[58]报道了以锰的配合物 $Mn_3O(OAc)_9$ 为催化剂、过氧叔丁醇为氧化剂进行烯丙位氧化, 在氮气保护下, Δ^5 -类固醇能顺利地转化成 Δ^5 -烯-7-酮(图1.14), 而简单的烯烃烯丙位氧化则不需要氮气的保护就能获得较好的产率(52%-74%)。

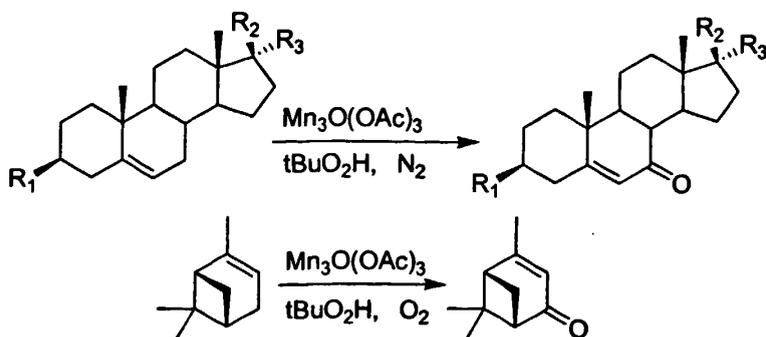


图1.14

除了过渡金属化合物为催化剂，过氧叔丁醇与非金属氧化剂或非金属催化剂在烯丙位氧化的研究上在近年来也取得较大的进展。2004年，Lardy 小组^[59]首次报道了无金属催化剂条件下，两种氧化剂共同使用：过氧叔丁醇与次氯酸钠联用在 2-5 °C 下对 Δ^5 -类固醇等化合物进行烯丙位与卞位氧化，生成的 α , β -不饱和酮获得很好的产率 (50.8%-73.6%)(图 1.15)。

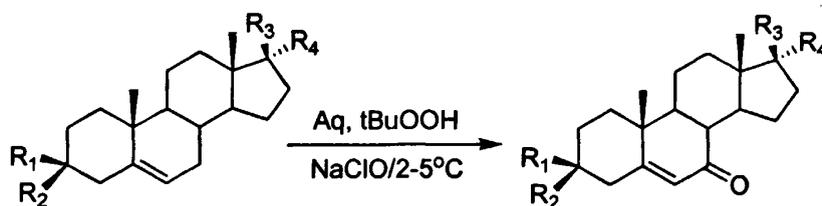
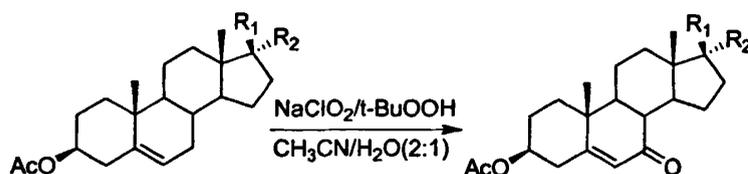


图 1.15

2007年，Salvador 小组^[60]也相继报道了过氧叔丁醇与亚氯酸钠联用或者 NHPI(N-羟基邻苯二甲酰亚胺)为催化剂、亚氯酸钠为氧化剂在 50°C 条件下乙腈/水(2:1)中将 Δ^5 -类固醇氧化成 Δ^5 -烯-7-酮(图 1.16)以及将二苯甲烷等转化成二苯甲酮。



- | | | |
|---|------------------------|---|
| 1 | $R_1=C_8H_{17}; R_2=H$ | 2 |
| 3 | $R_1;R_2=O$ | 4 |
| 5 | $R_1=COCH_3; R_2=H$ | 6 |

图 1.16

1.4.3 其它氧化剂

Belgsir 等^[61]报道了 TEMPO(2, 2, 6, 6-四甲基哌啶氮氧自由基)的四氟硼酸盐在电氧化条件下乙腈/水(2:1)中将部分活化的烯烃氧化成相应的 α, β -不饱和酮(图 1.17)。

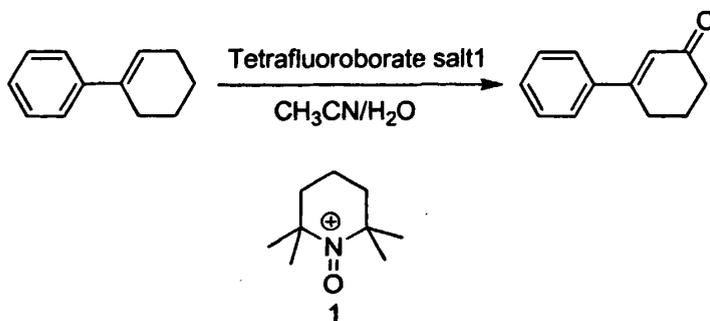


图 1.17

陈媛等^[62]报道了五氧化二钒催化过氧化氢在丙酮中考察环己烯的转化, 实验表明: 五氧化二钒与环己烯的质量比为 1 : 40, 过氧化氢与环己烯的摩尔比为 3 : 1 和反应温度为 20 °C 的条件下, 反应 24 h 后的环己烯转化率可达 60%以上, 环己烯酮选择性可达 85%。

1.5 课题的研究意义与主要研究内容

1.5.1 研究意义

由于天然香料植物往往受自然条件的限制及加工的因素, 在品种数量及产品质量上受到一定的影响。香料的创新和质量提高也越来越依赖于新的合成香料品种。因为合成香料不受自然条件的限制, 质量稳定、生产规模大小可以由人们自己安排, 产品的价格也要比天然来源便宜的多。因此, 研制和拓展新的合成香料也显得愈来愈重要。特别是随着近代科学研究和分离技术水平的不断提高, 已可分离和剖析天然香料中的主要发香成分及其结构, 从而通过化学合成法进行研

制，既可解决天然香料不足之处，又可降低经济成本；而且，某些独特的合成香料可以弥补天然香料经过加工过程气息上的某些缺陷。

1.5.2 主要研究内容

使用相对清洁的氧化剂，通过氧化的方法合成一系列的含羰基香料化合物。

(1) 醇类的控制氧化合成醛酮类化合物：以 H_2O_2 为氧化剂， CuI 与 TEMPO (2, 2, 6, 6-四甲基哌啶氮氧自由基) 为共催化剂，在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 体系中将卞醇，烯丙醇与仲醇控制氧化成相应的醛酮。

(2) 直链 4(5)-氧代羧酸的合成：以 γ -和 δ -内酯为原料，水解后，分别使用 NaClO 和 NBS 进行氧化合成相应的直链 4(5)-氧代羧酸。

(3) $\text{VO}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇烯丙位与卞位氧化合成 α, β -不饱和酮：以 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 为催化剂，过氧叔丁醇为氧化剂，将一系列的烯烃与芳香化合物氧化成相应的 α, β -不饱和酮。

第二章 CuI 与 TEMPO 催化 H₂O₂ 氧化醇类合成相应的醛酮

2.1 前言

芳香醛酮、脂肪醛酮与 α, β -不饱和醛酮广泛应用在日用香精和食用香精中^[2, 3, 4]。将醇氧化成相应的醛酮化合物在中间体生产和精细化工方面是一类很重要的反应^[5]。然而, 传统上的醇类氧化剂一如 CrO₃, KMnO₄, MnO₂, SeO₂ 等^[6]的使用会给环境带来了比较严重的污染。因此, 开发新的环境友好、高效的醇类氧化方法成为化学家们竞相追求的目标。

H₂O₂ 是一种清洁的氧化剂, 分解后产生 H₂O 与 O₂, 对环境无任何影响。我们选择 H₂O₂ 为氧化剂, CuI 与 TEMPO 为共催化剂, 氧化醇类合成相应的醛酮 (图 2.1)。挖掘 H₂O₂ 的氧化潜能, 考察体系反应条件对转化率、选择性、与产率的影响以及体系所适用的范围。

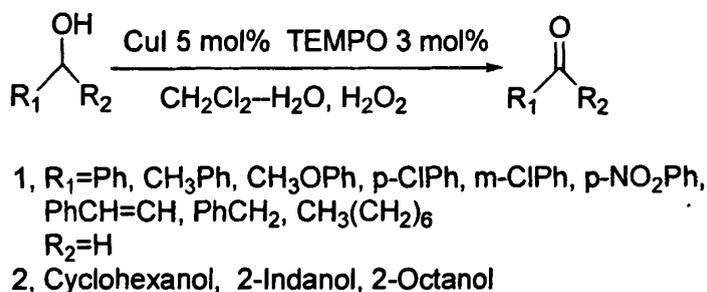


图 2.1

2.2 实验部分

2.2.1 原料与试剂

苯甲醇 (分析纯, 上海凌峰化学试剂有限公司)

- 对甲基苯甲醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 对甲氧基苯甲醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 对硝基苯甲醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 3-氯苯甲醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 4-氯苯甲醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 肉桂醇（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 环己醇（分析纯，Alfa Aesar）
- 苯乙醇（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 1-辛醇（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- H₂O₂（化学纯，武汉银河化工有限公司）
- 二氯甲烷（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 正己烷（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 乙酸乙酯（分析纯，湖南师范大学试剂厂）
- 甲苯（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 乙腈（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）
- 乙醇（分析纯，湖南师范大学试剂厂）
- 四氢呋喃（分析纯，汕头市西陇化工厂）
- 二甲亚砜（分析纯，淮安和元化工有限公司）
- 乙酸（分析纯，江苏索普）
- 丙酮（分析纯，湖南师范大学试剂厂）
- 2, 2, 6, 6-四甲基氮氧自由基（TEMPO，分析纯，Alfa Aesar）
- CuI（分析纯，上海振兴化工厂）

CuCl (分析纯, 上海三水化工助剂厂)

CuCl₂ (分析纯, 上海三水化工助剂厂)

CuBr₂ (分析纯, 依顺环保有限公司)

Cu(NO₃)₂ (分析纯, 太原欣力化学品有限公司)

2.2.2 仪器

Agilent GC-MS 6890-5973 型气质联用仪, 用于产物的定性与定量;
Varian INOVA-300 MHz 型核磁共振仪, 用于鉴定产物的结构。

2.2.3 典型反应操作

苯甲醇 1.08 g(10 mmol), CuI 0.095 g(0.5 mmol), TEMPO 0.046 g(0.3 mmol), CH₂Cl₂ 10 mL, 室温搅拌下滴加 H₂O₂(30%) 200 mmol, 8 h 后停止搅拌, 加入一定量的 Na₂SO₃ 除去过量的 H₂O₂ 和 I₂, 分液, 取样进 GC-MS 检测, 旋转蒸发, 经硅胶色谱柱分离, V(正己烷):V(乙酸乙酯)=4:1 为洗脱剂, 得到无色液体(苯甲醛)1.0 g (94%)。

2.2.4 产物的定性与定量分析

用 Agilent GC-MS 6890-5973 对反应产物进行定性与定量分析(面积归一法), 毛细管色谱柱为 HP-5M (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm)。色谱条件: 氦气作载气, 进样口温度 250℃, 柱流速为 1.0 mL/min, 分流比为 4:1, 采用程序升温, 起始温度为 70℃, 保持 2min, 以 15℃/min 升至 280℃, 保持 3min。质谱条件: 离子源为 EI 源, 电子能量 70 eV,

离子源温度 230 °C，质量扫描范围为 50~550 amu (m/z)。用 Varian INOVA 300MHz 核磁共振仪对反应产物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 进行测定, CDCl_3 为溶剂, 四甲基硅为内标。

2.3 结果与讨论

以苯甲醇为反应底物, H_2O_2 为氧化剂, TEMPO 为催化剂, 通过实验考察反应条件对苯甲醇转化苯甲醛的影响, 从而确定最佳的反应条件 (图 2.2)。

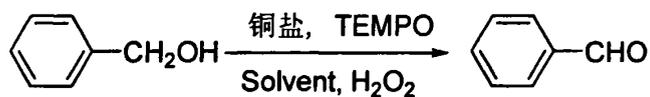


图 2.2

2.3.1 氧化剂用量对苯甲醇转化的影响

苯甲醇 1.08 g(10 mmol), CuI 0.095 g(0.5 mmol), TEMPO 0.046 g(0.3 mmol), CH_2Cl_2 10 mL, 考察氧化剂(H_2O_2)量对苯甲醇转化为苯甲醛的影响。实验结果表明: 苯甲醛的转化率随着氧化剂(H_2O_2)的用量增加而增加, 当氧化剂(H_2O_2)的用量为 200 mmol 时, 苯甲醇完全转化, 选择性>99%。(见表 2.1)

表 2.1 氧化剂用量对苯甲醇转化的影响*

$\text{H}_2\text{O}_2/\text{mmol}$	50	100	150	200
转化率/%	24	51	73	100

*选择性>99%。

2.3.2 不同铜盐对苯甲醇转化的影响

苯甲醇 1.08 g(10 mmol), TEMPO 0.046 g(0.3 mmol), CH_2Cl_2 10 mL, H_2O_2 (30%) 200 mmol, 考察不同的铜盐在室温下对苯甲醇转化为苯甲醛的影响。实验结果表明: 当反应 2 h 后, CuI 、 CuCl 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 与 TEMPO 为苯甲醇氧化的共催化剂时, 苯甲醛的转化率分别为 18%、11%、2%、2%、4%; 当反应 8 h 后, CuI 、 CuCl 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 与 TEMPO 为苯甲醇氧化的共催化剂时, 苯甲醛的转化率分别为 79%、35%、4%、6%、5%。(见表 2.2) 因此, 我们认为选择 CuI 为催化剂较适宜。

表 2.2 不同铜盐对苯甲醇转化的影响*

铜盐(0.5 mmol)	转化率/%	
	2 h	8 h
CuI	18	79
CuCl	11	35
CuCl_2	2	4
CuBr_2	2	6
$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	4	5

* CuI 为催化剂时, 选择性>99%, 10 h 后苯甲醇全部转化为苯甲醛

2.3.3 催化剂量对苯甲醇转化的影响

苯甲醇 1.08 g(10 mmol), CH_2Cl_2 10 mL, H_2O_2 (30%) 200 mmol, 考察催化剂量对苯甲醇转化为苯甲醛的影响。我们发现: 单独使用 TEMPO 时, 苯甲醇几乎不转化; 单独使用 CuI 为催化剂时, 苯甲醇

转化的也很少。当 TEMPO 与 CuI 同时使用时,用量少,苯甲醇转化的相对慢些,如:当 CuI 为 0.5 mmol、TEMPO 为 0.1 时,需要 20 h 才能完成反应;综合考虑经济效应,我们选择 TEMPO 与 CuI 的用量分别为 0.3 mmol(0.47 g)与 0.5 mmol(0.095 g)用于苯甲醇的氧化。(见表 2.3)

表 2.3 催化剂量对苯甲醇转化的影响

CuI/mmol	TEMPO/mmol	时间/h	转化率/%
0.5	no	10	5
no	0.3	10	no
0.5	0.5	9	100
0.5	0.3	10	100
0.5	0.1	20	100
1	0.5	6.5	100
1	0.3	9	100
1	0.1	12	100

2.3.4 不同溶剂对苯甲醇转化率与选择性的影响

苯甲醇 1.08 g(10 mmol), TEMPO 0.046 g(0.3 mmol), CuI 0.095 g(0.5 mmol), H₂O₂(30%) 200 mmol, 考察不同溶剂在室温下对苯甲醇转化为苯甲醛的影响。实验结果表明:在乙酸乙酯, 乙酸, 乙腈, 二甲亚砜, 二氯甲烷, 甲苯, 丙酮, 四氢呋喃, 正己烷九种溶剂中, 只有在 CH₂Cl₂ 中反应时, 苯甲醇转化为苯甲醛的转化率最好, 而且选择性(>99%)也好。(见表 2.4) 所以, 我们认为, 选择 CH₂Cl₂ 为反应

溶剂最好。

表 2.4 不同溶剂对苯甲醇转化率与选择性的影响

	溶剂	转化率%	选择性/%
1	乙酸乙酯	35	58
2	乙酸	5	55
3	乙腈	9.3	31
4	二甲亚砜	No reaction	--
5	二氯甲烷	100	>99
6	甲苯	6	43
7	丙酮	28	72
8	四氢呋喃	8	>99
9	正己烷	10	45

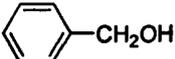
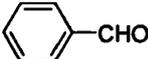
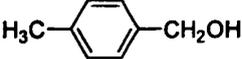
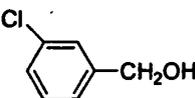
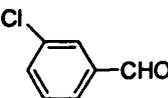
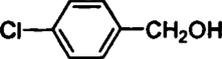
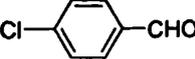
由此可见，当苯甲醇为 1.08 g(10 mmol)时，氧化剂 H_2O_2 用量为 200 mmol，CuI 为 0.095 g(0.5 mmol)，TEMPO 为 0.046 g(0.3 mmol)，室温下在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中反应最适宜。

2.3.5 CuI 与 TEMPO 催化 H_2O_2 氧化不同醇的反应结果

参照苯甲醇氧化成苯甲醛的反应条件，我们分别对其它醇进行了氧化研究，结果见表 2.5。通过表 2.5，我们可以看出：苜醇、烯丙醇和仲醇均能高选择性的转化成相应的醛酮，并获得非常好的产率。其中卞醇中带供电子取代基的能够很快的转化成相应的醛酮(如：4-甲基

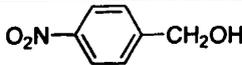
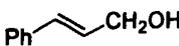
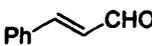
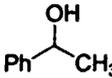
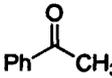
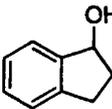
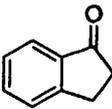
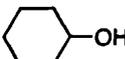
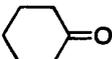
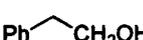
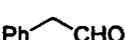
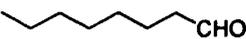
苯甲醇 entry 2 和 4-甲氧基苯甲醇 entry 3); 带吸电子基团取代基的卞醇需要 40°C 的反应温度使用 5 mol% 的 TEMPO 在相近的时间里才能转化成相应的醛酮(如: 3-氯苯甲醇 entry 4, 4-氯苯甲醇 entry 5 和 4-硝基苯甲醇 entry 6); 然而 H₂O₂/ CuI、TEMPO 体系仍然在少部分的苄醇中没有体现出好的反应活性(如: 带有邻位取代基的苄醇邻羟基苯甲醇, 邻羟基苯甲醇可能与 CuI 形成了配位化合物, 从而使这个体系失去了反应活性); 烯丙醇能够在相对短的时间温和的条件下转化成烯醛(如: 肉桂醇 entry 7); 仲醇则需要 40°C 的反应温度使用 5 mol% 的 TEMPO 在相对长的时间里才能转化成相应的酮(如: 环己醇需要 24 h entry 10)。但是对于脂肪伯醇和杂原子醇类的氧化, H₂O₂/ CuI、TEMPO 体系没有体现出高的反应活性, 苯乙醇与 1-辛醇的转化率和产率都非常的低 (entry 12, entry 13)。

表 2.5 CuI 与 TEMPO 催化 H₂O₂ 氧化不同醇的反应结果^a

Entry	Substrate	Product	Time (h)	Conv (%)	Yield
1			9	100	94
2			9.5	100	94
3			8	100	93
4 ^b			11	100	95
5 ^b			9.5	100	95

接下页

接上页(表 2.5)

Entry	Substrate	Product	Time (h)	Conv (%)	Yield
6 ^b			10	100	94
7			8	100	96
8			10	100	94
9			4	100	95
10 ^b			24	90	80
11 ^c			8	6	—
12 ^c			8	6	—

(a) 选择性 > 99%. (b) 反应温度 40 °C. (c) 醇: CuI: TEMPO=10:0.5:0.5 (摩尔比), 反应温度 40 °C. 产率为分离产率

2.3.6 产物结构表征

Entry 1. 苯甲醛: $\delta=7.48-7.52$ (m, 2H), $7.60-7.65$ (m, 1H), $7.85-7.90$ (m, 2H), 9.95 (s, 1H). ^{13}C NMR: 192.053, 136.106, 134.145, 129.423, 128.691. MS (EI): m/z 106 (M^+).

Entry 2 4-甲基苯甲醛 ^1H NMR: $\delta=2.440$ (s, 3H), $7.317-7.344$ (d, $J=7.5$ Hz, 2H), $7.763-7.789$ (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 9.964 (s, 1H). ^{13}C NMR: 191.687, 145.237, 133.916, 129.553, 129.415, 21.594. MS (EI): m/z 120 (M^+).

Entry 3. 4-甲氧基苯甲醛 ^1H NMR: $\delta=3.897$ (s, 3H), $6.987-7.003$ (t, $J=2.7$ Hz, 1H), $7.018-7.034$ (t, $J=2.7$ Hz, 1H), $7.822-7.838$ (t, $J=2.4$ Hz, 1H), $7.853-7.869$ (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.893 (s, 1H); ^{13}C NMR: 190.703, 164.499,

131.872, 129.850, 114.204, 55.480. MS (EI): m/z 141 (M^+)

Entry 4. 3-氯苯甲醛 1H NMR: $\delta=7.464-7.516$ (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
7.590-7.627 (m, 1H), 7.856-7.868(t, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.938 (s, 1H); ^{13}C
NMR: 190.672, 137.677, 135.320, 134.252, 130.247, 129.164, 127.829;
MS (EI): m/z 141 (M^+)

Entry 5. 4-氯苯甲醛 1H NMR: $\delta=7.505-7.534$ (d, $J=8.7$ Hz, 2H),
7.816-7.845 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 9.989 (s, 1H). ^{13}C NMR: 190.802,
140.896, 134.664, 130.857, 129.415. MS (EI): m/z 141 (M^+).

Entry 6. 4-硝基苯甲醛 1H NMR: $\delta=8.070-8.099$ (d, $J=8.7$ Hz, 2H),
8.391-8.420(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 10.168(s, 2H). ^{13}C NMR: 190.260,
151.080, 140.011, 130.438, 124.251. MS (EI): m/z 151 (M^+).

Entry 7. 肉桂醛 1H NMR: $\delta=6.687-6.766$ (q, $J_1=16.2$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, 1H),
7.429-7.511(m, 4H), 7.558-7.590(d, $J=6.9$ Hz, 2H), 9.700-9.725(d,
 $J=7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR: 193.472, 152.553, 133.787, 131.056, 128.897,
128.409, 128.297. MS (EI): m/z 132 (M^+).

Entry 8. 苯乙酮 1H NMR: $\delta=2.615$ (s, 3H), 7.441-7.500(m, 2H),
7.544-7.597(m, 1H), 7.950-7.982(m, 2H); ^{13}C NMR: 197.996, 136.952,
132.932, 128.401, 128.134, 26.446. MS (EI): m/z 120(M^+).

Entry9 茛酮 1H NMR: $\delta=2.679-2.718$ (m, 2H), 3.133-3.173(t, $J=7.5$ Hz,
2H), 7.346-7.399(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.467-7.499(d, $J=9.6$ Hz, 1H),
7.564-7.618(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.752-7.780(d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR:
206.746, 154.826, 136.754, 134.267, 126.951, 126.372, 123.389, 35.890,

25.485. MS (EI): m/z 132 (M^+).

Entry 10 环己酮 ^1H NMR: $\delta=1.687\text{-}1.759(\text{m}, 2\text{H}), 1.828(\text{m}, 4\text{H}), 2.364(\text{t}, J=6.6 \text{ Hz}, 4\text{H})$; ^{13}C NMR: 212.131, 41.916, 26.957, 24.935. MS (EI): m/z 96 (M^+).

2.4 机理探讨

H_2O_2 为氧化剂, CuI 与 TEMPO 为共催化剂在 CH_2Cl_2 中对卞醇、烯丙醇与仲醇进行氧化合成相应的醛酮的方法, 其可能的机理^[8]是: 首先是 Cu(I) 被 H_2O_2 氧化成 Cu(II) [见图 2.3, (4)式]; 然后 Cu(II) 将 TEMPO 自由基(1)氧化成一个硝基正离子(2) [见图 2.3, (1)式]; 硝基正离子(2)再与醇类作用, 将羟基氧化成羰基, 其中硝基正离子(2)还原成 N -羟基-2, 2, 6, 6-四甲基派啶(3) [见图 2.3, (2)式]; N -羟基 2, 2, 6, 6-四甲基派啶(3)再与溶液中未还原的硝基正离子(2)作用生成 TEMPO 自由基(1) [见图 2.3, (3)式], 以此循环往复, 从而完成氧化反应。

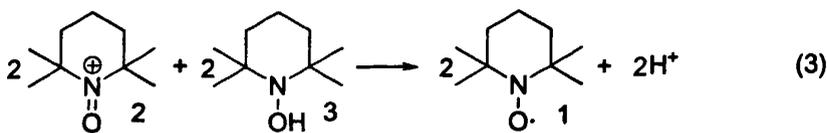
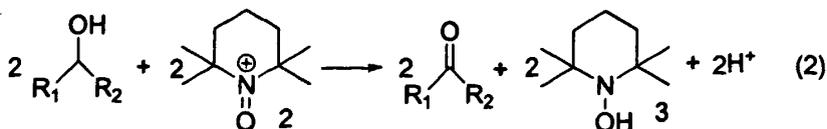
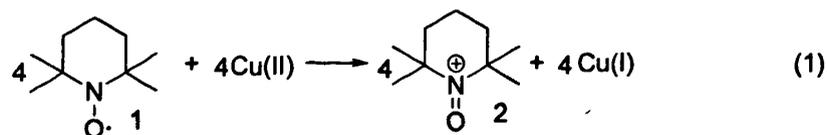


图 2.3 CuI 与 TEMPO 催化 H₂O₂ 氧化醇类机理

2.5 小结

H₂O₂ 为氧化剂，CuI 与 TEMPO 为共催化剂，在 CH₂Cl₂ 中对苯醇、烯丙醇与仲醇的氧化是一种合成醛酮的好方法，此方法反应条件温和，选择性和产率高，对环境友好。

第三章 γ -和 δ -内酯氧化合成 4-和 5-氧代羧酸

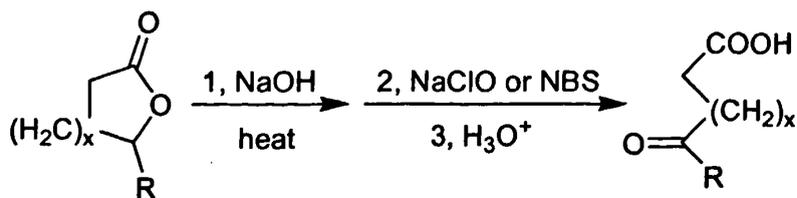
3.1 前言

氧代羧酸是合成类固醇的中间体^[63], 亦被广泛用作香料^[64, 65]。已报道的氧代羧酸合成方法较多, 如 William 等^[66]以 O_3 为氧化剂, 环酮为原料, 可得到少一个碳原子的氧代羧酸; 更多的文献报道以内酯为原料, 以 CrO_3 ^[67, 68], RuO_4-NaIO_4 ^[69]为氧化剂可得到相应的氧代羧酸; 此外, Ruholl^[70]等采用电化学氧化法也可获得氧代羧酸。在所报道的各种合成方法中, 大都存在不同的缺点: (1)需多步反应; (2)产物分离比较困难; (3)所使用的氧化剂给环境带来较严重的污染, 电化学氧化法虽然可克服上述一些缺点, 但因操作繁琐难以实现工业化。因此寻求一种反应过程简单, 对环境污染较小, 产物易分离的方法成为了一种迫切需求。

次氯酸钠是一种廉价易得的氧化剂, 对环境影响相对较小, 能将伯醇和仲醇等快速、高效地氧化成相应的醛和酮^[23, 24, 71, 72]。

NBS(N-bromosuccinimide, N-溴代丁二酰亚胺)亦是一种廉价易得的氧化剂, 在醇类氧化^[73, 74]上表现出优良的性能, 反应时间短、条件温和、易操作。近年来, Kim^[75]等报道了使用 NBS 将 1,4-二甲氧基氧化成 1,4-苯醌; Khurana^[76]则报道了 NBS 高选择性地氧化 1,2-醇合成 1,2-二酮。

我们选择以 γ -和 δ -内酯为原料, 次氯酸钠与 NBS 分别为氧化剂, 氧化合成相应的 4-和 5-氧代羧酸(见图 3.1)。



X 为 1 或者 2, R 为含有 2-10 个碳原子的烷基
 图 3.1 γ -和 δ -内酯氧化合成 4-和 5-氧代羧酸

3.2 实验部分

3.2.1 原料与试剂

γ -己内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

γ -庚内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

γ -辛内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

γ -壬内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

γ -癸内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

γ -十一内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

δ -辛内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

δ -壬内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

δ -癸内酯 (分析纯, Alfa Aesar)

δ -十一内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

δ -十二内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

δ -十四内酯 (分析纯, 东京化成工业株式会社)

次氯酸钠 (化学纯, 有效氯大于 10%)

NBS (分析纯, 汕头市莲塘化工厂)

乙醚 (分析纯, 成都科龙化工试剂厂)

正己烷 (分析纯, 湖南师范大学化学试剂厂)

乙酸乙酯 (分析纯, 湖南师范大学化学试剂厂)

3.2.2 仪器

Agilent GC-MS 6890-5973 型气质联用仪, Varian INOVA-300 MHz 型核磁共振仪。

3.2.3 产物的定性与定量分析

用 Agilent GC-MS 6890-5973 对反应产物进行定性与定量分析, 毛细管色谱柱为 HP-5M (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm)。色谱条件: 氦气作载气, 进样口温度 250 °C, 柱流速为 1.0 mL/min, 分流比为 4:1, 采用程序升温, 起始温度为 70 °C, 保持 2min, 以 15 °C/min 升至 280 °C, 保持 3min。质谱条件: 离子源为 EI 源, 电子能量 70 eV, 离子源温度 230 °C, 质量扫描范围为 50~550 amu(*m/z*)。用 Varian INOVA 300MHz 核磁共振仪对反应产物的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 进行测定, CDCl₃ 为溶剂, 四甲基硅为内标。

3.2.4 次氯酸钠氧化 γ-和 δ-内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验操作

搅拌下在 250mL 烧瓶中加入 15mmol 内酯, 22.5 mmol NaOH 和 35 mL 水, 加热皂化, 然后在冰浴中冷却至 15 °C 以下, 加入 35 mL NaClO 溶液, 再向其中加入适量的 NaHCO₃, 调节溶液 pH 值至 8-9, 冰水浴下 (0-5 °C) 剧烈搅拌数小时, 然后缓慢加入 6 mol/L 稀硫酸化

至溶液 pH 值 <1 ，继续搅拌 0.5h，使 4-氧代羧酸和 5-氧代羧酸游离出来。加入乙醚 3×50 mL，分三次进行萃取，合并醚层，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤。旋转蒸发，得到氧代羧酸与内酯的混合物，8 碳以上的氧代羧酸常温下为固体，使用正己烷重结晶，得到白色针状的氧代羧酸；4-氧代己酸与 4-氧代庚酸，则通过硅胶柱进行分离(洗脱剂为 石油醚: 乙酸乙酯=4:1)，再旋转蒸发，冰冻，得到白色针状晶体。

3.2.5 NBS 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验操作

100mL 烧瓶中加入 5 mmol 内酯，7.5 mmol NaOH 和 20 mL 水，加热水解，然后冷却至室温，加入 7.5 mmol NBS，在 40°C 水浴中剧烈搅拌数小时后，冷却至室温，然后缓慢加入 6 mol/L 稀硫酸化至溶液 pH 值 <1 ，继续搅拌 0.5 h，使 4-氧代羧酸和 5-氧代羧酸游离出来。加入乙醚 2×20 mL，分两次进行萃取，合并醚层，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤。旋转蒸发，得到氧代羧酸粗产物，使用正己烷重结晶，得到白色针状的氧代羧酸。

3.3 结果与讨论

3.3.1 次氯酸钠氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸

以 γ -壬内酯为反应底物， NaClO 为氧化剂，通过实验考察反应条件对 4-氧代壬酸产率的影响，从而确定最佳的反应条件。

正己烷 (分析纯, 湖南师范大学化学试剂厂)

乙酸乙酯 (分析纯, 湖南师范大学化学试剂厂)

3.2.2 仪器

Agilent GC-MS 6890-5973 型气质联用仪, Varian INOVA-300 MHz 型核磁共振仪。

3.2.3 产物的定性与定量分析

用 Agilent GC-MS 6890-5973 对反应产物进行定性与定量分析, 毛细管色谱柱为 HP-5M (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm)。色谱条件: 氦气作载气, 进样口温度 250 °C, 柱流速为 1.0 mL/min, 分流比为 4:1, 采用程序升温, 起始温度为 70 °C, 保持 2min, 以 15 °C/min 升至 280 °C, 保持 3min。质谱条件: 离子源为 EI 源, 电子能量 70 eV, 离子源温度 230 °C, 质量扫描范围为 50~550 amu(m/z)。用 Varian INOVA 300MHz 核磁共振仪对反应产物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 进行测定, CDCl_3 为溶剂, 四甲基硅为内标。

3.2.4 次氯酸钠氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验操作

搅拌下在 250mL 烧瓶中加入 15mmol 内酯, 22.5 mmol NaOH 和 35 mL 水, 加热皂化, 然后在冰浴中冷却至 15 °C 以下, 加入 35 mL NaClO 溶液, 再向其中加入适量的 NaHCO_3 , 调节溶液 pH 值至 8-9, 冰水浴下 (0-5 °C) 剧烈搅拌数小时, 然后缓慢加入 6 mol/L 稀硫酸化

至溶液 pH 值 <1 ，继续搅拌 0.5h，使 4-氧代羧酸和 5-氧代羧酸游离出来。加入乙醚 3×50 mL，分三次进行萃取，合并醚层，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤。旋转蒸发，得到氧代羧酸与内酯的混合物，8 碳以上的氧代羧酸常温下为固体，使用正己烷重结晶，得到白色针状的氧代羧酸；4-氧代己酸与 4-氧代庚酸，则通过硅胶柱进行分离(洗脱剂为 石油醚: 乙酸乙酯=4:1)，再旋转蒸发，冰冻，得到白色针状晶体。

3.2.5 NBS 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验操作

100mL 烧瓶中加入 5 mmol 内酯，7.5 mmol NaOH 和 20 mL 水，加热水解，然后冷却至室温，加入 7.5 mmol NBS，在 40°C 水浴中剧烈搅拌数小时后，冷却至室温，然后缓慢加入 6 mol/L 稀硫酸化至溶液 pH 值 <1 ，继续搅拌 0.5 h，使 4-氧代羧酸和 5-氧代羧酸游离出来。加入乙醚 2×20 mL，分两次进行萃取，合并醚层，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤。旋转蒸发，得到氧代羧酸粗产物，使用正己烷重结晶，得到白色针状的氧代羧酸。

3.3 结果与讨论

3.3.1 次氯酸钠氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸

以 γ -壬内酯为反应底物， NaClO 为氧化剂，通过实验考察反应条件对 4-氧代壬酸产率的影响，从而确定最佳的反应条件。

3.3.1.1 氧化剂用量对 4-氧代壬酸产率的影响

以 γ -壬内酯(15 mmol)为原料,在反应温度为 0-5 $^{\circ}$ C, pH 值为 8-9, 反应时间 5 h 时,考察了 NaClO 氧化剂用量对反应的影响(结果见表 3.1)。结果表明:随着 NaClO 氧化剂用量增加,4-氧代壬酸产率增加,但是,NaClO 的量为 40 mL 的时候,经 GC-MS 分析,4-氧代壬酸产率开始下降,可能因深度氧化产生了有关副产物。因此,当 γ -壬内酯用量为 7.5 mmol 时,NaClO 用量为 35 mL 为最佳。

表 3.1 氧化剂用量对 4-氧代壬酸产率的影响

序号	NaClO / (mL)	产率 / %
1	10	32
2	15	47
3	20	56
4	25	75
5	30	79
6	35	87
7	40	81

3.3.1.2 反应温度对 4-氧代壬酸产率的影响

以 γ -壬内酯为原料,NaClO(35 mL)为氧化剂,溶液 pH 值为 8-9, 反应时间 5 h 时,考察了冰水浴中和常温对氧化反应的影响(结果见表 3.2)。结果表明:在冰浴下进行氧化反应,4-氧代壬酸的产率最高,而温度升高到 25-30 $^{\circ}$ C 时,文献也有报道在 0 $^{\circ}$ C, 次氯酸钠氧化能力最强^[23]。可能是由于 NaClO 在 pH 为 8-9 的弱碱性条件下所生成的次氯酸不稳定,导致其分解加快, γ -壬内酯氧化生成的 4-氧代壬酸产

率反而下降。

表 3.2 反应温度对 4-氧代壬酸产率的影响

序号	温度/(°C)	产率/%
1	0-5	87
2	25-30	48

3.3.1.3 pH 值对 4-氧代壬酸产率的影响

以 γ -壬内酯为原料(15mmol), NaClO (35 mL)为氧化剂, 反应温度为 0-5°C, 反应时间 5 h 时, 考察了体系的 pH 值对反应的影响(结果见表 3.3)。结果表明: 当其它反应条件不变的时, pH 值为 8-9 时, 4-氧代壬酸的产率更高。因为当溶液为酸性时, 内酯水解出的羧酸盐在酸性条件下极易环合, 得不到氧代羧酸; 而当溶液碱性太强时, 也不利于 NaClO 氧化, 文献也有报道: 当 NaClO 溶液 pH 值为 8.6-9.5 时, 其氧化能力最强^[23, 24]。因为 NaClO 氧化的关键成分是其 HClO, HClO 是一个弱酸 ($pK_a=7.54$), 离子与分子在一个较宽的 pH 值范围内共存。若反应溶液碱性太强, 则其中的 HClO 分子相对较少, 因此氧化效果则不理想。

表 3.3 pH 值对 4-氧代壬酸产率的影响

序号	pH	产率/%
1	3-4	0
1	8-9	87
2	14	30

以上研究表明：在相同的反应时间内，以次氯酸钠为氧化剂，由 γ -壬内酯合成 4-氧代壬酸，其最优条件是：当 γ -壬内酯为 15 mmol 时，NaClO 用量为 35 mL，溶液 pH 值为 8-9，冰水浴下 (0-5℃) 反应，4-氧代壬酸的产率最好。

3.3.1.4 NaClO 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验结果

我们参照由 γ -壬内酯合成 4-氧代壬酸的最优条件，通过其它 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸(结果见表 3.4)。

表 3.4 NaClO 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验结果*

	底物	时间/(h)	产物	产率/%
1	γ -己内酯	7	4-氧代己酸	35
2	γ -庚内酯	6	4-氧代庚酸	53
3	γ -辛内酯	6	4-氧代辛酸	82
4	γ -壬内酯	5	4-氧代壬酸	87
5	γ -癸内酯	5	4-氧代癸酸	86
6	γ -十一内酯	5	4-氧代十一酸	66
7	γ -十二内酯	8	4-氧代十二酸	65
8	δ -辛内酯	5	5-氧代辛酸	92
9	δ -壬内酯	5	5-氧代壬酸	84
10	δ -癸内酯	5	5-氧代癸酸	86
11	δ -十一内酯	5	5-氧代十一酸	72
12	δ -十二内酯	8	5-氧代十二酸	50

* γ -和 δ -内酯分别为 15 mmol，NaClO 35 mL，pH 值为 8-9，反应温度为 0-5℃

3.3.2 NBS 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸

以 γ -壬内酯为反应底物，NBS 为氧化剂，通过实验考察反应条

件对 4-氧代壬酸产率及反应时间的影响, 从而确定最佳的反应条件。

3.3.2.1 氧化剂用量对 4-氧代壬酸产率的影响

γ -壬内酯 5 mmol 内酯, 7.5 mmol NaOH 和 20 mL 水, 加热水解, 然后冷却至室温, 40℃中加入 NBS, 考察 NBS 量对 4-氧代壬酸产率的影响(结果见表 3.5)。由表 3.5 可见, 4-氧代壬酸的产率是随着 NBS 量的增加而增加, 当摩尔比(γ -壬内酯:NBS)为 1:1.35 时, 4-氧代壬酸的产率达到最高 97%, 再增加 NBS 的量时, 4-氧代壬酸的产率已无增加。因此, 摩尔比(γ -壬内酯:NBS)为 1:1.35 为最佳。

表 3.5 NBS 量对 4-氧代壬酸产率的影响

摩尔比 (γ -壬内酯:NBS)	1:1	1:1.25	1:1.35	1:1.4	1:1.5
产率/%	75	96	97	97	96

3.3.2.2 温度与反应时间的影响

γ -壬内酯 5 mmol 内酯, 7.5 mmol NaOH 和 20 mL 水, 加热水解, 然后冷却至室温, 加入 NBS 6.75 mmol, 考察温度与反应的影响(结果见表 3.6)。由表 3.6 可见, 在室温条件下剧烈搅拌 8 h, 4-氧代壬酸的产率是 92%; 当反应温度为 40℃, 只需 1.5 h, 4-氧代壬酸的产

率达 97%；当反应温度为 50℃，反应 1 h，4-氧代壬酸的产率也达 97%。由此可见，反应速度受温度影响较大，温度越高，反应越快。

表 3.6 温度与反应时间的影响

温度/℃	室温(20-25)	40	50
时间/h	8	1.5	1
产率/%	92	97	97

由此可见，当 γ -壬内酯 5 mmol，NBS 为 6.75 mmol，在 40℃水浴中反应较适宜。

3.3.2.3 NBS 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验结果

参照由 γ -壬内酯合成 4-氧代羧酸的实验条件，我们分别合成了一系列的具有不同碳链长度的 4-和 5-氧代羧酸(结果见表 3.7)。

表 3.7 NBS 氧化 γ -和 δ -内酯合成 4-和 5-氧代羧酸的实验结果*

	底物	时间 (h)	产物	产率(%)
1	γ -己内酯	2.5	4-氧代己酸	91
2	γ -庚内酯	2.5	4-氧代庚酸	92
3	γ -辛内酯	2	4-氧代辛酸	92
4	γ -壬内酯	1.5	4-氧代壬酸	97
5	γ -癸内酯	2	4-氧代癸酸	97

转下页

	底物	时间 (h)	产物	产率(%)
6	γ -十一内酯	2.5	4-氧代十一酸	96
7	γ -十二内酯	3	4-氧代十二酸	94
8	δ -辛内酯	2.5	5-氧代辛酸	90
9	δ -壬内酯	1.5	5-氧代壬酸	97
10	δ -癸内酯	2	5-氧代癸酸	95
11	δ -十一内酯	2	5-氧代十一酸	96
12	δ -十二内酯	2.5	5-氧代十二酸	96
13	δ -十四内酯	3.5	5-氧代十四酸	53

* $\gamma(\delta)$ -内酯 5 mmol, NBS 6.75 mmol, 在 40℃ 水浴中反应; 产率为分离产率。

3.3.2.4 NBS 氧化机理探讨

NBS 氧化伯醇与仲醇, 有两种可能的机理^[9,10]: 一种机理是在极性介质中, 溴进攻羟基上的氢形成次溴酸盐, 次溴酸盐再脱去溴化氢形成醛酮; 另一种则是溴取代连接羟基的碳上的一个氢, 羟基上的氢再与溴一同脱去, 形成醛酮。NBS 在碱性水介质中氧化 $\gamma(\delta)$ -内酯水解后游离出羟基, 其可能的机理为第一种, 溴取代羟基上的氢, 形成次溴酸盐, 然后脱去溴化氢, 形成羰基 (如图 3.2)。

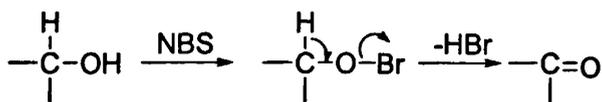


图 3.2 NBS 氧化机理

3.4 产物结构表征

4-氧代己酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.74 (m, 2H, H-3), 2.64 (m, 2H, H-2), 2.49 (q, $J=15.0$ Hz, 2H, H-5), 1.07 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-6), ¹³C, δ_{C} 209.7

(C-4), 178.4 (C-5), 36.5 (C-3), 35.7 (C-5), 29.4 (C-2), 27.7 (C-6). MS m/z: 130(M⁺).

4-氧代庚酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.75 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.64 (m, 2H, H-6), 0.92 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-7), ^{13}C , δ_{C} 209.2 (C-4), 178.7 (C-1), 44.5(C-5), 36.6 (C-3), 27.6 (C-2), 17.1 (C-6), 13.5 (C-7). MS m/z: 144(M⁺).

4-氧代辛酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.74 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.57 (m, 2H, H-6), 1.30 (m, 2H, H-7), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-8), ^{13}C , δ_{C} 209.1 (C-4), 178.8 (C-1), 42.4 (C-5), 36.7 (C-3), 27.7 (C-2), 25.8 (C-6), 22.2 (C-7), 13.8 (C-8). MS m/z: 158(M⁺).

4-氧代壬酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.72 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.58 (m, 2H, H-6), 1.21-1.38 (m, 4H, H-7-8), 0.85 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, H-9), ^{13}C , δ_{C} 209.1 (C-4), 178.9 (C-1), 42.6 (C-5), 36.6 (C-3), 31.2 (C-7), 27.7 (C-2), 23.4 (C-6), 22.3 (C-8), 13.8 (C-9). MS m/z: 172(M⁺).

4-氧代癸酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.73 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.58 (m, 2H, H-6), 1.26-1.31 (m, 6H, H-7-9), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-10), ^{13}C , δ_{C} 209.1 (C-4), 178.9 (C-1), 42.7 (C-5), 36.7 (C-3), 31.5 (C-8), 28.8 (C-7), 27.7 (C-2), 23.7 (C-6), 22.4 (C-9), 14.0 (C-10). MS m/z: 186(M⁺).

4-氧代十一酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.72 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.58 (m, 2H, H-6), 1.27-1.32 (m, 8H,

H-7-10), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-11), ^{13}C , δ_{C} 209.1 (C-4), 178.9 (C-1), 42.7 (C-5), 36.7 (C-3), 31.6 (C-9), 29.1 (C-8), 29.0 (C-7), 27.7 (C-2), 23.7 (C-6), 22.5 (C-10), 14.0 (C-11). MS m/z : 200(M^+).

4-氧代十二酸: NMR (CDCl_3) δ_{H} 2.72 (m, 2H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-5), 1.58 (m, 2H, H-6), 1.27-1.32 (m, 10H, H-7-11), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-12), ^{13}C , δ_{C} 209.1 (C-4), 178.9 (C-1), 42.7 (C-5), 36.7 (C-3), 31.8 (C-10), 29.3 (C-9), 29.1 (C-8), 29.0 (C-7), 27.7 (C-2), 23.7 (C-6), 22.6 (C-11), 14.1 (C-12). MS m/z : 214(M^+).

5-氧代辛酸: NMR (CDCl_3) δ_{H} 2.51 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 1.60 (m, 2H, H-7), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-8), ^{13}C , δ_{C} 210.7 (C-5), 179.1 (C-1), 44.6 (C-6), 41.2 (C-4), 32.9 (C-2), 18.4 (C-7), 17.1 (C-3), 13.6 (C-8). MS m/z : 158(M^+).

5-氧代壬酸: NMR (CDCl_3) δ_{H} 2.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 1.56 (m, 2H, H-7), 1.31 (m, 2H, H-8), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-9), ^{13}C , δ_{C} 210.5(C-5), 179.2(C-1), 42.6(C-4), 41.2 (C-6), 33.0 (C-2), 25.9 (C-8), 22.3 (C-7), 18.5 (C-3), 13.9 (C-9). MS m/z : 172(M^+).

5-氧代癸酸: NMR (CDCl_3) δ_{H} 2.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 1.56 (m, 2H, H-7), 1.22-1.33 (m, 4H, H-8-9), 0.89(t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-10), ^{13}C , δ_{C} 210.6 (C-5), 179.4 (C-1), 42.8 (C-4), 41.2 (C-6), 33.0 (C-2), 31.3 (C-8),

23.4 (C-7), 22.4 (C-9), 18.5 (C-3), 13.9 (C-10). MS m/z: 186(M⁺).

5-氧代十一酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 1.56 (m, 2H, H-7), 1.26-1.33 (m, 6H, H-8-10), 0.89 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, H-11), ¹³C, δ_{C} 210.6 (C-5), 179.4 (C-1), 42.9 (C-4), 41.2 (C-6), 33.0 (C-2), 31.5 (C-9), 28.8 (C-8), 23.7 (C-7), 22.4 (C-10), 18.5 (C-3), 14.0 (C-11). MS m/z: 200(M⁺).

5-氧代十二酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.51 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 1.56 (m, 2H, H-7), 1.27-1.32 (m, 8H, H-8-11), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-12), ¹³C, δ_{C} 210.6 (C-5), 179.3 (C-1), 42.9 (C-4), 41.2 (C-6), 33.0 (C-2), 31.6 (C-10), 29.1 (C-9), 29.0 (C-8), 23.8 (C-7), 22.6 (C-11), 18.5 (C-3), 14.0 (C-12). MS m/z: 214(M⁺).

5-氧代十四酸: NMR (CDCl₃) δ_{H} 2.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-4), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 4H, H-6), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, H-2), 1.91 (m, 2H, H-3), 1.56 (m, 2H, H-7), 1.26-1.30 (m, 12H, H-8-13), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, H-14), ¹³C, δ_{C} 210.5 (C-5), 179.2 (C-1), 42.9 (C-4), 41.2 (C-6), 32.9 (C-2), 31.8 (C-12), 29.4 (C-11), 29.3 (C-10), 29.2 (C-9), 29.1 (C-8), 23.8 (C-7), 22.6 (C-13), 18.5 (C-3), 14.1 (C-14). MS m/z: 242(M⁺).

3.5 小结

我们选择以 γ -和 δ -内酯为原料, 分别选取次氯酸钠和 NBS 为氧

化剂，经水解，氧化合成了相应的 4-和 5-氧代羧酸。考察了氧化反应条件，推测了 NBS 氧化的机理。实验结果表明：使用这两种氧化剂进行氧化时，合成的 4-和 5-氧代酸羧获得了较高的产率。该方法操作易控制，后处理简单，对环境影响也小。

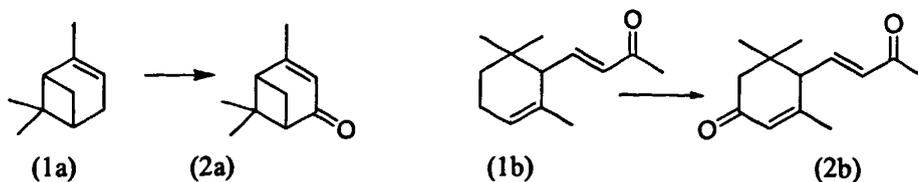
第四章 VO(acac)₂ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苄位氧化: α , β -不饱和酮的合成

4.1 前言

烯丙位与苄位氧化是获得 α , β -不饱和醛酮的重要手段之一, 生成 α , β -不饱和醛酮可以广泛作为有机合成中的构建单元, 是生产药品、香料、食品添加剂、农业化学产品等的重要物质^[36, 37]。

传统上的烯丙位与苄位氧化方法大都使用了铬试剂, 如: CrO₃^[38], Cr(CO)₆^[39, 40], 吡啶-CrO₃^[41], 氯铬酸吡啶^[42], 吡啶重铬酸^[43], 铬酸钠^[44], 重铬酸钠^[45]和氟铬酸吡啶^[46]等。虽然铬试剂的使用在烯丙位与苄位氧化上能获得较高的产率, 然而, 大量铬试剂的使用不仅使得后处理困难, 而且给环境带来了严重的污染。

过氧叔丁醇是一种价格便宜易得的氧化剂, 分解之后得叔丁醇与水, 对环境影响甚小, 是一个比较环保的氧化剂。我们选择过氧叔丁醇为氧化剂、VO(acac)₂(乙酰丙酮氧钒)为催化剂, 考察 VO(acac)₂ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苄位氧化的反应条件与适用范围, 并推测其可能的反应机理。选取 α -蒎烯、 α -紫罗兰酮、 β -紫罗兰酮、 β -甲基紫罗兰酮、 β -大马酮、1-苯基环己烯、二苯甲烷与茚为反应底物, 合成相应 α , β -不饱和酮。(见图 4.1)



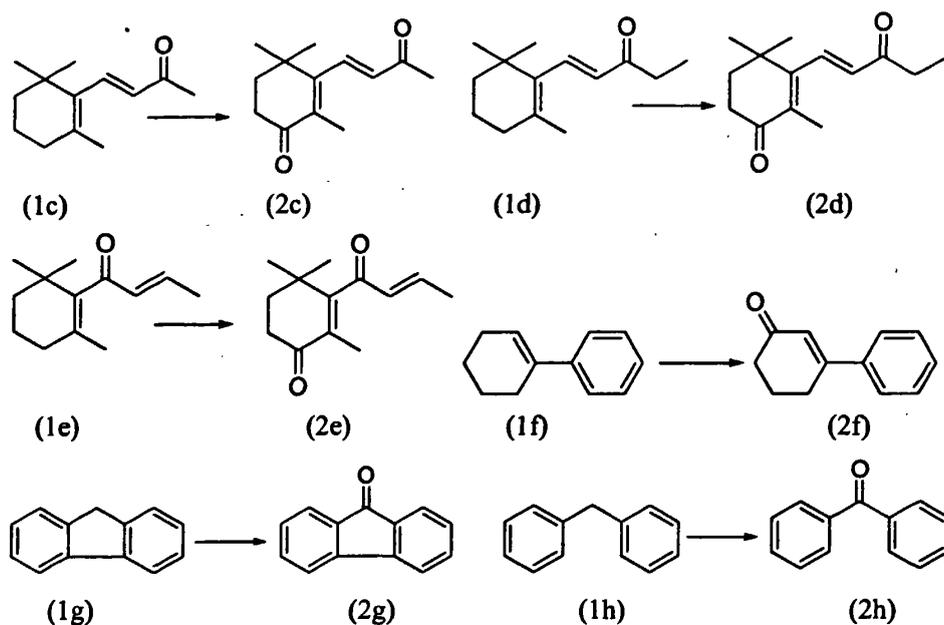


图 4.1
Scheme. 4.1

4.2 实验部分

4.2.1 实验原料与试剂

α -蒎烯 (α -pinene, 分析纯, Alfa Aesar)

α -紫罗兰酮 (α -ionone, 分析纯, Alfa Aesar)

β -紫罗兰酮 (β -ionone, 分析纯, Alfa Aesar)

β -甲基紫罗兰酮 (β -methylionone, 分析纯, Alfa Aesar)

β -大马酮 (β -damascenone, 分析纯, Alfa Aesar)

1-苯基环己烯 (1-phenylhexene, 分析纯, Alfa Aesar)

芴 (fluorene, 分析纯, Alfa Aesar)

二苯甲烷 (Diphenylmethane, 分析纯, Alfa Aesar)

正己烷 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)

乙酸乙酯(分析纯, 湖南师范大学试剂厂)

丙酮 (分析纯, 湖南师范大学试剂厂)

乙腈 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)

乙醇 (分析纯, 湖南师范大学试剂厂)

四氢呋喃 (分析纯, 汕头市西陇化工厂)

乙酸 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)

甲苯 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)

环己烷 (分析纯, 汕头市西陇化工厂)

二氯甲烷 (分析纯, 湖南师范大学试剂厂)

4.2.2 仪器

Agilent GC-MS 6890-5973 型气质联用仪, Varian INOVA-300 MHz 型核磁共振仪;

4.2.3 典型反应操作

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), VO(acac)₂ 0.13 g(0.5 mmol), 丙酮 10 mL, 于 100 mL 烧瓶中室温搅拌, 过氧叔丁醇 50 mmol 缓慢滴加, 6 h 后停止搅拌, 离心分离催化剂, 旋转蒸发, 经柱色谱分离(洗脱剂 V 正己烷: V 乙酸乙酯=6:1)得到氧化产物马鞭草烯酮(63%)。

4.2.4 产物的定性与定量分析

用 Agilent GC-MS 6890-5973 对反应产物进行定性与定量分析, 毛细管色谱柱为 HP-5M (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm)。色谱条件: 氦气作

载气，进样口温度 250℃，柱流速为 1.0 mL/min，分流比为 4:1，采用程序升温，起始温度为 70℃，保持 2min，以 15℃/min 升至 280℃，保持 3min。质谱条件：离子源为 EI 源，电子能量 70 eV，离子源温度 230℃，质量扫描范围为 50~550 amu(m/z)。用 Varian INOVA 300MHz 核磁共振仪对反应产物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 进行测定， CDCl_3 为溶剂，四甲基硅为内标。

4.3 结果与讨论

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol)，考察催化剂量、氧化剂量、溶剂及反应温度对氧化产物马鞭草烯酮产率的影响。

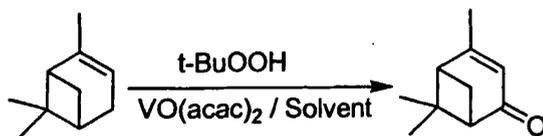


图 4.2

4.3.1 氧化剂量对马鞭草烯酮产率的影响

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol)， $\text{VO}(\text{acac})_2$ 0.13 g(0.5 mmol)，丙酮 10 mL，考察氧化剂过氧叔丁醇用量对马鞭草烯酮产率的影响。(结果见表 4.1) 当氧化剂过氧叔丁醇用量为 50 mmol 时， α -蒎烯已经转化完，此时马鞭草烯酮产率最好 63%，当在增加氧化剂量时，可能因为有过度氧化产物出现，马鞭草烯酮产率略有下降。

表 4.1 氧化剂量对马鞭草烯酮产率的影响

过氧叔丁醇/mmol	20	30	40	45	50	55
产率/%	28	45	53	57	63	62

* 产率为色谱柱分离产率 (表 4.1)

4.3.2 催化剂剂量对马鞭草烯酮产率的影响

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), 丙酮 10 mL, 过氧叔丁醇 50 mmol, 考察室温(20-25°C)下催化剂[VO(acac)₂]量对马鞭草烯酮产率的影响。结果表明: 当催化剂 VO(acac)₂ 用量为 0.13 g(0.5 mmol) 时, 马鞭草烯酮的产率最好(63%), 反应时间也比较适宜, 催化剂的量增加, 产率并未增加, 反而有所减少。(见表 4.2)

表 4.2 催化剂剂量对马鞭草烯酮产率的影响

VO(acac) ₂ /g	t/h	产率/%*
0.066	13	62
0.13	10	63
0.20	8	58
0.266	7	57
0.33	6.5	53

* 产率为色谱柱分离产率

4.3.3 溶剂对马鞭草烯酮产率的影响

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), VO(acac)₂ 0.13 g(0.5 mmol), 过氧叔丁醇用量 50 mmol, 考察室温(20-25°C)下不同溶剂对马鞭草烯酮产率的影响。实验结果表明: 在乙腈、乙酸、丙酮和叔丁醇中进行氧化反应所得产率较好, 尤其在丙酮中反应, 马鞭草烯酮产率最高, 达 63%; 但是, 在乙酸乙酯、四氢呋喃、正己烷、甲苯、环己烷和二氯甲烷中反应, 马鞭草烯酮的产率甚低, 分别为 8%、5%、10%、6%、12%、3%。

(见表 4.3)

表 4.3 溶剂对马鞭草烯酮产率的影响

溶剂	t/h	产率/%*
乙腈	10	49
乙酸	4	33
丙酮	10	63
乙酸乙酯	12	8
四氢呋喃	16	5
正己烷	16	10
甲苯	16	6
无溶剂/叔丁醇	10	40
环己烷	10	12
二氯甲烷	10	3

* 产率为色谱柱分离产率

4.3.4 温度对马鞭草烯酮产率的影响

α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), VO(acac)₂ 0.13 g(0.5 mmol), 过氧叔丁醇用量 50 mmol, 丙酮 10 mL, 考察反应温度对马鞭草烯酮产率的影响。实验结果表明: 在室温下(20-25℃)反应马鞭草烯酮产率为 63%; 当反应温度升高到 40℃, 马鞭草烯酮产率只有 43%; 当反应温度继续升高到 50℃, 马鞭草烯酮产率已经 40%。(见表 4.4) 可以看出, 马鞭草烯酮产率随着温度升高而降低, 因此, 我们认为在室温下反应较适宜。

表 4.4 温度对马鞭草烯酮产率的影响

温度/°C	20-25(室温)	40	50
产率/%*	63	43	40

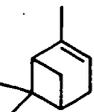
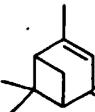
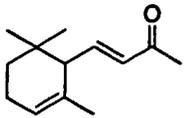
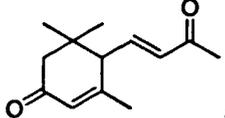
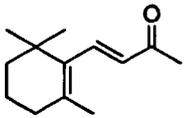
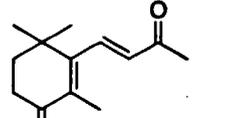
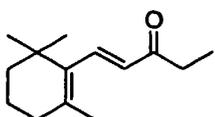
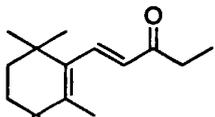
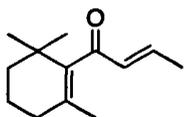
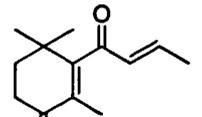
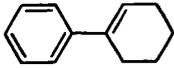
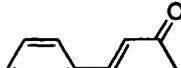
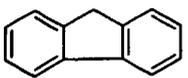
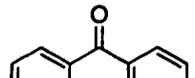
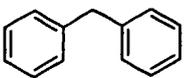
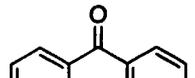
* 产率为色谱柱分离产率

综上所述, 当 α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), VO(acac)₂ 0.13 g(0.5 mmol), 过氧叔丁醇 50 mmol, 在室温下于 10 mL 丙酮中反应 10 h, 马鞭草烯酮的产率最好, 达到 63%。

4.3.5 VO(acac)₂ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苜位氧化的实验结果

参照 VO(acac)₂ 催化过氧叔丁醇对 α -蒎烯氧化成马鞭草烯酮的反应条件, 以 VO(acac)₂ 为催化剂、过氧叔丁醇为氧化剂, 在丙酮中室温下对其他几种烯烃与芳香化合物进行烯丙位与苜位氧化, 结果见表 5。在表 4.5 中我们可以看出, 萜系化合物 α -紫罗兰酮(1b)、 β -紫罗兰酮(1c)、 β -甲基紫罗兰酮(1d)、 β -大马酮(1e)在此条件下能很顺利的氧化成相应的 α , β -不饱和酮, 而且获得了比较好的产率; 1-苯基环己烯(1f)氧化后生成 3-苯基环己-2-烯酮(2f)也获得了较好产率(40%); 苜、二苯甲烷能够被快速的氧化成苜酮、二苯甲酮, 获得了极好的产率, 分别为 98%和 96%。

表 4.5 VO(acac)₂ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苄位氧化的实验结果^a

底物	反应时间/h	产物	产率/% ^b
 (1a)	10	 (2a)	63
 (1b)	8	 (2b)	58
 (1c)	6	 (2c)	62
 (1d)	6	 (2d)	61
 (1e)	6	 (2e)	70
 (1f)	8	 (2f)	40
 (1g)	2	 (2g)	98
 (1h)	3	 (2h)	96

a) 本工作是在湖南中烟技术中心完成的，合成方法及产物纯化已申请专利

b) 产率为柱色谱分离产率

4.3.6 产物结构表征

马鞭草烯酮 2a: ^1H NMR δ : 1.014(s, 3H), 1.499(s, 3H), 2.017-2.023(d, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.399-2.442(td, $J_1=J_2=6.6$ Hz, $J_3=J_4=J_5=1.2$ Hz, 1H), 2.632-2.677(td, $J_1=J_2=6.3$ Hz, $J_3=J_4=J_5=1.8$ Hz, 1H), 2.775-2.815(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.805-2.842(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.730-5.745(dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=J_3=1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ : 204.289, 170.442, 121.085, 57.479, 54.145, 49.606, 40.864, 26.530, 23.585, 21.983; EI-MS $m/z(\%)$: 150(M^+ , 48), 135(79), 122(17), 107(100), 95(13), 91(59), 79(36), 67(15).

3-氧代紫罗兰酮 2b: ^1H NMR δ : 1.199(s, 6H), 1.802(s, 3H), 1.897-1.925(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.364(s, 3H), 2.539-2.565(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.165-6.220(d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.218-7.277(q, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=J_3=7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ : 198.514, 197.393, 157.694, 140.271, 133.451, 131.254, 37.164, 35.432, 34.067, 27.865, 27.193, 13.332; EI-MS $m/z(\%)$: 206(M^+ , 1), 191(1), 163(1), 150(23), 135(6), 121(3%), 108(100), 91(5), 77(10), 65(2).

4-氧代紫罗兰酮 2c: ^1H NMR δ : 1.010(s, 3H), 1.082(s, 3H), 1.898-1.903(s, 3H), 2.123-2.184(d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.287(s, 3H), 2.337-2.395(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.699-2.731(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.984-5.993(m, 1H), 6.161-6.216(q, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.632-6.716(q, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ : 198.247, 197.485, 159.106,

143.528, 133.680, 126.852, 55.366, 47.264, 36.630, 27.842, 27.514, 27.270, 23.440; EI-MS m/z (%): 206(M^+ , 72), 163(100), 149(20), 135(25), 121(47).

4-氧代甲基紫罗兰酮 2d: ^1H NMR δ : 1.86(s, 6H), 1.135-1.275(t, $J_1=7.5$ Hz, 3H), 1.800(s, 3H), 1.866-1.913(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.512-2.557(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.613-2.687(q, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H), 6.182-6.238(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 7.247-7.305(q, $J=16.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ : 199.972, 198.629, 158.152, 139.233, 132.436, 37.263, 35.524, 34.585, 27.255, 26.377, 13.363, 7.909; EI-MS m/z (%): 220(M^+ , 67), 205(11), 191(41), 177(21), 163(100), 149(35), 136(33), 121(50), 107(17), 91(25), 77(14%), 65(10), 57(25).

4-氧代大马酮 2e: ^1H NMR δ : 1.196(s, 6H), 1.623(s, 3H), 1.912-1.934(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.963-1.991(q, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=J_3=1.5$ Hz, 3H), 6.161-6.230(m, 1H), 6.690-6.812(m, 1H); ^{13}C NMR δ : 198.843, 197.828, 160.814, 148.037, 132.810, 129.393, 37.973, 34.647, 34.204, 27.232, 18.657, 13.037; EI-MS m/z (%): 206(M^+ , 31), 191(30), 163(12), 150(10), 138(29), 121(12), 109(8), 91(7%), 79(9), 69(100), 55(7).

3-苯基环己烯酮 2f: ^1H NMR δ : 2.122-2.206(m, 2H), 2.477-2.521(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.764-2.809(td, $J_1=J_2=6.0$ Hz, $J_3=J_4=J_5=1.5$ Hz, 2H),

6.427-6.437(t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.408-7.430(m, 2H), 7.442-7.480(dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, $J_3=4.5$ Hz, $J_4=3.3$ Hz, 1H), 7.528-7.561(m, 2H); ^{13}C NMR δ : 200.170, 160.006, 129.949, 128.958, 128.843, 128.676, 128.477, 125.998, 125.230, 37.126, 27.979, 22.685; EI-MS $m/z(\%)$: 172(M^+ , 63), 144(100), 128(11), 116(51), 115(77), 102(8), 77(7).

茆酮 2g: ^1H NMR δ : 7.261-7.314(td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, $J_3=J_4=1.8$ Hz, $J_5=1.5$ Hz, 2H), 7.450-7.479(dd, $J_1=J_2=7.5$ Hz, $J_3=J_4=1.2$ Hz, 2H), 7.498-7.532(dq, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, $J_3=1.5$ Hz, 2H), 7.638-7.668(dt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=J_3=0.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR δ : 193.876, 144.291, 134.610, 133.977, 128.965, 124.182, 120.223; EI-MS $m/z(\%)$: 180(M^+ , 100), 152(34), 126(5), 76(10).

二苯甲酮 2h: ^1H NMR δ : 7.459-7.520(tt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, $J_3=J_4=1.5$ Hz, 4H), 7.571-7.629(tt, $J_1=J_2=7.5$ Hz, $J_3=2.1$ Hz, $J_4=J_5=1.5$ Hz, 2H), 7.796-7.828(dt, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=J_3=1.2$ Hz, 4H); ^{13}C NMR δ : 196.752, 137.479, 132.391, 130.018, 128.225; EI-MS $m/z(\%)$: 182(M^+ , 74), 152(5), 105(100), 77(70).

4.4 机理探讨

$\text{VO}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苜位氧化其可能机理为自由基历程^[58, 77, 78](如图 4.3): 过氧叔丁醇与四价的钒盐 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 作用生

成五价的钒盐 $\text{VO}(\text{OH})(\text{acac})_2$ (图中 1) 与叔丁氧自由基； $\text{VO}(\text{OH})(\text{acac})_2$ 与过氧叔丁醇生成 $\text{VO}(\text{t-BuOO})(\text{acac})_2$ (图中 2) 与水；叔丁氧自由基与过氧叔丁醇作用生成 t-BuOO 自由基与叔丁醇；t-BuOO 自由基与烯烃作用产生烯丙基自由基； $\text{VO}(\text{t-BuOO})(\text{acac})_2$ 再与烯丙位自由基作用将 t-BuOO 接在烯烃烯丙位上(图中 3)，然后脱去叔丁醇生成 α, β -不饱和酮。

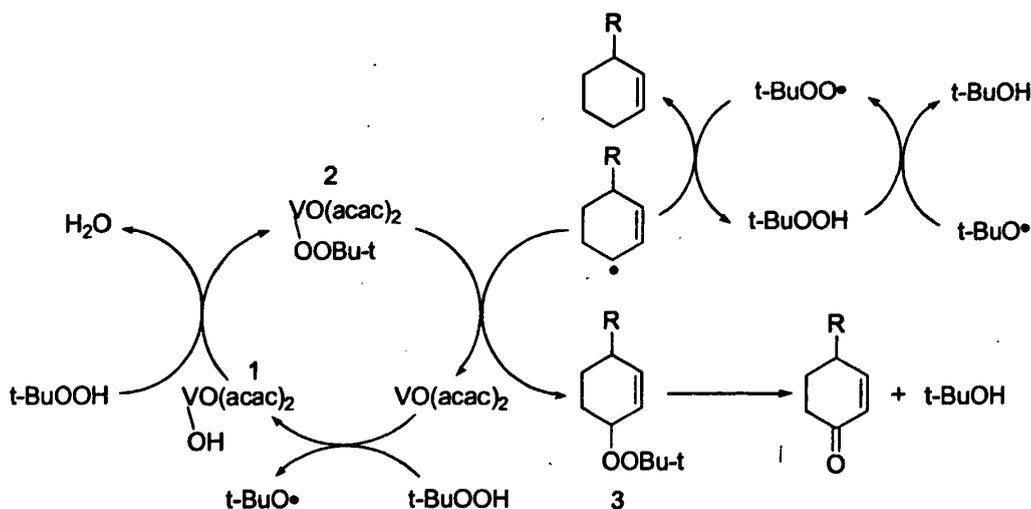


图 4.3 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苄位氧化机理

4.5 小结

以 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 为催化剂，过氧叔丁醇为氧化剂在丙酮中进行烯丙位与苄位氧化是一个好方法。我们选择了以 α -蒎烯为底物对烯丙位氧化反应的条件进行了探讨，当 α -蒎烯 1.36 g (10 mmol)， $\text{VO}(\text{acac})_2$ 0.13 g (0.5 mmol)，过氧叔丁醇 50 mmol，室温下于 10 mL 丙酮中反应 10 h，烯丙位氧化产物马鞭草烯酮的产率最好，达到 63%。此方法的适用范围也很广泛，具有环己烯结构的 α -紫罗兰酮、 β -紫罗兰酮、 β -甲基

紫罗兰酮、 β -大马酮、1-苯基环己烯在此条件下均获得了较好的产率；此外，在苜位氧化上：二苯甲烷、苜氧化生成的二苯甲酮、苜酮获得了极好的产率，分别为 96%和 98%。因此， $\text{VO}(\text{acac})_2$ /过氧叔丁醇/丙酮可作为一种烯丙位与苜位氧化合成 α, β -不饱和酮的新方法。

第五章 结论与展望

5.1 结论

我们通过氧化方法合成了相应的含羰基香料化合物，得出以下结论：

1, 醇类控制氧化中，我们选择 H_2O_2 为氧化剂、TEMPO 和 CuI 为共催化剂，将醇类化合物控制氧化成相应的醛酮。以苯甲醇为底物，考察了氧化反应条件，最佳反应条件为：当苯甲醇为 1.08 g(10 mmol) 时，氧化剂 H_2O_2 用量为 200 mmol, CuI 为 0.095 g(0.5 mmol), TEMPO 为 0.046 g(0.3 mmol), 室温下在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中反应时，苯甲醇能高选择性 (99%) 地氧化成苯甲醛，产率为 94%。参照苯甲醇的氧化反应条件，在 CH_2Cl_2 在温和的条件下苜醇、烯丙醇和仲醇被高选择氧化成了相应的醛酮，获得的很好的产率；推测了 H_2O_2 /TEMPO/CuI 体系的反应机理。这个方法是一个环境友好的醇氧化方法， H_2O_2 的使用对环境无任何的影响，催化剂用量少、高效，底物适用范围宽。

2, 直链 4(5)-氧代羧酸的合成：我们选取了 γ -和 δ -内酯为原料，水解后，分别使用 NaClO 和 NBS 进行氧化合成相应的直链 4(5)-氧代羧酸。分别考察了两种氧化剂氧化的反应条件，实验结果表明：NaClO 在冰水浴中 (0-5 $^\circ\text{C}$)、NBS 在 40 $^\circ\text{C}$ 水浴中能高效地将游离的羟基氧化成羰基，选择性高，副产物少。推测了 NBS 氧化羟基的机理，在水相中氧化可能经过次溴酸盐机理。

3, α , β -不饱和酮合成：我们以 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 为催化剂，过氧叔丁醇

为氧化剂，通过烯丙位与苄位氧化合成了相应的 α , β -不饱和酮。以 α -蒎烯为底物，考察了反应条件，最佳反应条件为：当 α -蒎烯 1.36 g(10 mmol), $\text{VO}(\text{acac})_2$ 0.13 g(0.5 mmol), 过氧叔丁醇 50 mmol, 在室温下于 10 mL 丙酮中反应 10 h, 马鞭草烯酮的产率最好, 达到 63%。参照合成马鞭草烯酮的反应条件, α -紫罗兰酮、 β -紫罗兰酮、 β -甲基紫罗兰酮、 β -大马酮、二苯甲烷、茚在此条件下能很顺利的氧化成相应的 α , β -不饱和酮, 并获得较好的产率。推测了反应机理, $\text{VO}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苄位氧化其可能机理为自由基历程。

综上所述, 本文中描述的使用氧化的方法合成含羰基香料化合物的方法中使用的氧化剂(如 H_2O_2 、 NaClO 、 NBS 与 $t\text{-BuOOH}$)均属于环境友好的物质, 催化剂中也未使用对环境影响大的物质, 因此, 所有的氧化方法均是环境友好的方法。

5.2 展望

目前, 醇类氧化和烯丙位氧化方法的研究都朝着高效、环保的方向发展(如绿色氧化剂如氧气、双氧水、过氧叔丁醇等的使用), 原来大量使用的重金属(如铬)和有毒的化合物(如硒)也都渐渐变成了催化量, 使反应不但快速、收率高, 而且极大方便了后处理, 大大降低了对环境的污染, 这使得这种反应具有广泛的应用前景。便宜、环保的催化剂的研究也日渐成熟, 特别是负载了的催化剂或大分子的催化剂受到了极大的关注, 种类越来越多, 由于这类催化剂催化效率高, 易回收, 在工业上得到了广泛的应用。但是, 在催化原理、适用底物

的广泛性和控制区域选择性上等方面的研究仍然需要进一步的研究。此外,另一些比较独特的方法:如无催化剂而单独使用某种或两种相对清洁的氧化剂进行氧化和生物氧化法等方法的发现和深入的研究使得醇类氧化和烯丙位氧化有更多的选择。

参考文献

- [1] 易封萍, 毛海舫. 合成香料工艺学 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2007: 1-50.
- [2] 孙宝国, 何坚. 香料化学与工艺 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 1-22.
- [3] 俞根发, 吴关良. 日用香精调配技术 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2007: 10-25.
- [4] 黄致喜, 王慧辰. 萜类香料化学 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999: 15-35.
- [5] Hudlick M. Oxidations in Organic Chemistry [M]. American Chemical Society: Washington, DC, 1990:100-155.
- [6] March J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure[M]. John Wiley & Sons: New York, 1992:10-50.
- [7] Nooy A E J, Besemer A C, Bekkum H. On the Use of Stable Organic Nitroxyl Radicals for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols [J]. *Synthesis*, 1996, 11(2): 1153-1174.
- [8] Semmelhack M F, Schmid C R, Cortes D A. Oxidation of alcohols to aldehydes with oxygen and cupric ion, mediated by nitrosonium ion [J]. *J Am Chem Soc*, 1984, 106(11): 3374-3376.
- [9] Dijkman A, Arends I W C E, Sheldon R A. Efficient ruthenium-TEMPO-catalysed aerobic oxidation of aliphatic alcohols into aldehydes and ketones [J]. *Chem Commun*, 1999, 16(5): 1591-1592.
- [10] Dijkman A, Mmarino-Gonzalez A, Payeras A M, Arends I W C E, Sheldon R A. Efficient and selective aerobic oxidation of alcohols into aldehydes and ketones using ruthenium/TEMPO as the catalytic system [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(6): 6826-6833.
- [11] Gamez P, Arends I W C E, Reedijk J, Sheldon R A. Copper(II)-catalysed aerobic oxidation of primary alcohols to aldehydes [J]. *Chem Commun*, 2003, 19(4): 2414-2415.
- [12] Betzemeier B, Cavazzini M, Quici S, Knochel P. Copper-catalyzed aerobic

- oxidation of alcohols under fluorous biphasic conditions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(22): 4343–4346.
- [13] Cavazzini M, Betzemeier B, Quici S, Knochel P. Copper-catalysed aerobic oxidation of alcohols using fluorous biphasic catalysis [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(22): 3985–3991.
- [14] Cecchetto A, Fontana F, Minisci F, Recupero F. Efficient Mn-Cu and Mn-Co-TEMPO-catalysed oxidation of alcohols into aldehydes and ketones by oxygen under mild conditions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42(38): 6651–6653.
- [15] Wang N W, Liu R H, Chen J P, Liang X M. NaNO₂-activated, iron-TEMPO catalyst system for aerobic alcohol oxidation under mild conditions [J]. *Chem Commun*, 2005, 42(5): 5332-5324.
- [16] Jiang N, Ragauskas A J. Copper(II)-Catalyzed Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes in Ionic Liquid [bmpy]PF₆ [J]. *Org Lett*, 2005, 7(17): 3689–3692.
- [17] Jiang N, Ragauskas A J. Cu(II)-catalyzed selective aerobic oxidation of alcohols under mild conditions [J]. *J Org Chem*, 2006, 71(18): 7087-7090.
- [18] Liu R, Liang X, Dong C, Hu X. Transition-metal-free: A highly efficient catalytic aerobic alcohol oxidation process [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(13): 4112–4113.
- [19] Liu R, Dong C, Liang X, Wang X, Hu X. Highly Efficient Catalytic Aerobic Oxidations of Benzylic Alcohols in Water [J]. *J Org Chem*, 2005, 70(2): 729–731.
- [20] Jiang N, Ragauskas A J. TEMPO-catalyzed oxidation of benzylic alcohols to aldehydes with the H₂O₂/HBr/ionic liquid [bmim]PF₆ system [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(19): 3323-3326.
- [21] Minisci F, Recupero F, Rodino M, Sala M, Schneider A. A Convenient Nitroxyl Radical Catalyst for the Selective Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones by O₂ and H₂O₂ under Mild Conditions [J]. *Org Process Res Dev*, 2003, 7(6): 794-798.
- [22] Rychnovsky S D, Vaidyanathan R. TEMPO-Catalyzed Oxidations of Alcohols Using *m*-CPBA: The Role of Halide Ions [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(1): 310–312.
- [23] Anelli P L, Biffi C, Montanari F, Quici S. Fast and selective oxidation of primary

- alcohols to aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions [J]. *J Org Chem*, 1987, 52(12): 2559–2562.
- [24] Anelli P L, Banfi S, Montanari F, Quici S. Oxidation of diols with alkali hypochlorites catalyzed by oxammonium salts under two-phase conditions [J]. *J Org Chem*, 1989, 54(12): 2970–2972.
- [25] Zhao M, Li J, Mano E, Song Z, Tschaen D M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(7): 2564–2566.
- [26] Inokuchi T, Matsumoto S, Nishiyama T, Torri S. A selective and efficient method for alcohol oxidations mediated by N-oxoammonium salts in combination with sodium bromite [J]. *J Org Chem*, 1990, 55(2): 462–466.
- [27] Einborn J, Einborn C, Ratajczak F, Pierre J -L. Efficient and Highly Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes by N-Chlorosuccinimide Mediated by Oxoammonium Salts [J]. *J Org Chem*, 1996, 61(21): 7452–7454.
- [28] Miller R A, Hoerrner R S. Iodine as a Chemoselective Reoxidant of TEMPO: Application to the Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones [J]. *Org Lett*, 2003, 5(3): 285–287.
- [29] Lei M, Hu R J, Wang Y G. Mild and selective oxidation of alcohols to aldehydes and ketones using NaIO₄/TEMPO/NaBr system under acidic condition [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(20): 8928-8932.
- [30] de Luca L, Giacomelli G, Porcheddu A. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds [J]. *Org Lett*, 2001, 3(19): 3041–3043.
- [31] de Luca L, Giacomelli G, Porcheddu A. Trichloroisocyanuric/TEMPO Oxidation of Alcohols under Mild Conditions: A Close Investigation [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(12): 4999–5001.
- [32] Bolm C, Angelika S, Magnus S, Hildebrand J P. Catalytic Synthesis of Aldehydes and Ketones under Mild Conditions Using TEMPO/Oxone [J]. *Org Lett*, 2000, 2(8): 1173–1175.
- [33] Verhoef M J, Peters J A, van Bekkum H. MCM-41 supported TEMPO as an

- environmentally friendly catalyst in alcohol oxidation [M]. *Studies in Surface Science and Catalysis*, 1999, **125**(5): 465-472.
- [34] Fey T, Fischer H, Bachmann S. Albert, K.; Bolm, C. Silica-supported TEMPO catalysts: Synthesis and application in the Anelli oxidation of alcohols [J]. *J Org Chem*, 2001, **66**(24): 8154-8159.
- [35] Dijkstra A, Arends I WCE, Sheldon R A. A comparison of the activity of polymer immobilised TEMPO (PIPO) with MCM-41 and silica supported TEMPO as heterogeneous catalysts for the oxidation of alcohols [J]. *Synlett*, 2001, **1**(1): 102-104.
- [36] Bulman P C, McCarthy T J, Trost B M, Flemming I. *Comprehensive Organic Synthesis* [M]. Academic press: Oxford, New York, Seoul, Tokyo, 1991: 83-117.
- [37] Sheldon R A, Kochi J K, *Metal-Catalysed Oxidation of Organic Compounds* [M]. Academic press: New York, 1981:10-55.
- [38] Muzart J. Synthesis of unsaturated carbonyl compounds via a chromium-mediated allylic oxidation by 70% tert-butylhydroperoxide [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**(40): 4665-4668.
- [39] Pearson A J, Chen Y S, Hang G R, Ray T. Oxidation of alkenes to enones using tert-butyl hydroperoxide in the presence of chromium carbonyl catalysts [J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, **25**(12): 1235-1238.
- [40] Pearson A J, Chen Y S, Hang G R, Ray T. A new method for the oxidation of alkenes to enones. An efficient synthesis of Δ^5 -7-oxo steroids [J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1985, **1**(2): 267-273.
- [41] Dauben G W, Lorber M, Fullerton D S. Allylic oxidation of olefins with chromium trioxide pyridine complex [J]. *J Org Chem*, 1969, **34**(11): 3587-3592.
- [42] Parish E J, Chitrakorn S, Wei T Y. Pyridinium Chlorochromate-Mediated Allylic and Benzylic Oxidation [J]. *Synth Commun*, 1986, **16**(11): 1371-1375.
- [43] Parish E J, Wei T Y. Allylic Oxidation of Δ^5 -Steroids with Pyridinium Chlorochromate (PCC) and Pyridinium Dichromate (PDC) [J]. *Synth Commun*, 1987, **17**(10): 1227-1233.
- [44] Mashall C W, Ray R E, Laos I, Riege, B. 7-Keto Steroids. II. 1-Steroidal 3^{β} -Hydroxy- Δ^5 -7-ones and $\Delta^{3,5}$ -7-Ones [J]. *J Am Chem Soc*, 1957, **79**(23):

6308-6313.

- [45] Amann A, Ourisson G, Luu B. Stereospecific Syntheses of the Four Epimers of 7, 22-Dihydroxycholesterol [J]. *Synthesis*, 1987, 10(1):1002-1005.
- [46] Parish E J, Sun H, Kizito S A. A Facile Synthesis of Ketones from Organoboranes using Pyridinium Fluorochromate [J]. *J Chem Res*, 1997, 2(1): 64-65.
- [47] Madhava R M, Punniyamurthy T, Iqbal J. Cobalt Catalyzed Oxidation of Cyclic Alkenes with Molecular Oxygen: Allylic Oxidation Versus Double Bond attack [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(1): 159-162.
- [48] Ishii Y. A novel catalysis of N-hydroxyphthalimide (NHPI) combined with Co(acac)(n)(n=2 or 3) in the oxidation of organic substrates with molecular oxygen [J]. *J Mol Catal A*, 1997, 117(1-3): 123-137.
- [49] 范谦, 黎耀忠, 程溥明, 胡家元, 李贤均. 环己烯烯丙位氧化研究 [J]. 化学研究与应用, 2001, 13(5): 557-559.
- [50] Murahashi S -I, Oda Y, Naota T, Kuwabara T. Ruthenium-catalyzed cytochrome P-450 type oxidation of alkanes with alkyl hydroperoxides [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34(8): 1299-1302
- [51] Miller R A, Li W, Humprey G R. A ruthenium catalyzed oxidation of steroidal alkenes to enones [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(20): 3429-3432.
- [52] Salvador J. A R, Sa e Melo M L, Campos Neves A S. Copper-Catalysed Allylic Oxidation of Δ^5 -Steroids by t-Butyl Hydroperoxide [J]. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(1): 119-122.
- [53] Salvador J A R, Clark J H. The allylic oxidation of unsaturated steroids by tert-butyl hydroperoxide using homogeneous and heterogeneous cobalt acetate [J]. *Chem Commun*, 2001, 1(1): 33-34.
- [54] Salvador J A R, Clark J H. The allylic oxidation of unsaturated steroids by tert-butyl hydroperoxide using surface functionalised silica supported metal catalysts [J]. *Green Chem*, 2002, 4(1): 352-356.
- [55] Salvador J A R, Silvestre S M. Bismuth-catalyzed allylic oxidation using t-butyl hydroperoxide [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(16): 2581-2584.
- [56] Jurado-Gonzalez M, Sullivan A C, Wilson J R. H. Allylic and benzylic oxidation

- using cobalt(II) alkyl phosphonate modified silica [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(26): 4283-4286
- [57] Yang M, Peng Q R, Lan J B, Song G F, Xie R G. CaCl₂- or MgCl₂-catalyzed allylic oxidations of ionone-like dienes [J]. *Synth Lett*, 2006, 16(2): 2617-2620.
- [58] Shing T K M, Yeung Y -Y, Su P L. Mild Manganese(III) Acetate Catalyzed Allylic Oxidation: Application to Simple and Complex Alkenes [J]. *Org Lett*, 2006, 8(14): 3149-3151.
- [59] Marwah P, Marwah A, Lardy H A. An economical and green approach for the oxidation of olefins to enones [J]. *Green Chem*, 2004, 6(2): 570-577.
- [60] Silvestre S M, Salvador J A R. Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(15): 2439-2445.
- [61] Breton T, Liaigre D, Belgsir E M. Allylic oxidation: easy synthesis of alkenones from activated alkenes with TEMPO [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(16): 2487-2490.
- [62] 陈媛, 尹笃林, 钟文周, 毛丽秋, 王季惠. 五氧化二钒催化环己烯烯丙位氧化 [J]. *催化学报*, 2006, 27(11): 983-986.
- [63] Blickenstaff R T, Ghosh G C, Wolf G C. *Total synthesis of steroid* [M]. Academic Press: New York, 1974: 1-255.
- [64] Klaus H, Heinz R. Process for the production of keto carboxylic acids [P]. GB: 1081234, 1967-08-31.
- [65] Reynolds R J. Treating tobacco [P]. GB: 1053600, 1965-11-26.
- [66] Edwards III, William B, Richmond V. Preparation of oxocarboxylic acids [P]. US: 4612391, 1986-09-16.
- [67] Brunie, Costantini J C, Crenne M. Process for obtaining 6-hexanoic acid [P]. US: 3719706, 1973-03-06.
- [68] Viso, Reid M, Jack R. Process for preparation of 4- and 5-ketocarboxylic acids [P]. US: 5103047, 1992-04-07.
- [69] Moriarty R M, Chien M C, Adams T B. Structures of lactones from the acid-catalyzed cyclization of exo- and endo-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic acids [J]. *J Org Chem*, 1979, 44(13): 2210-2218.
- [70] Ruholl H, Schäfer H J. Oxidation of γ -lactones to γ -oxocarboxylic acids at the

- nickel hydroxide electrode [J]. *Synthesis*, 1987, 1(4): 408-409.
- [71] Stevens R V, Chapman K T, Weller H N. Convenient and inexpensive procedure for oxidation of secondary alcohols to ketones [J]. *J Org Chem*, 1980, 45(10): 2030-2032.
- [72] Bright Z R, Luyeye C R, Morton A Ste M, Sedenko M, Landolt R G, Bronzi M J, Bohovic K M, Gonser M W A, Lapainis T E, Hendrickson W H M. Competing reactions of secondary alcohols with sodium hypochlorite promoted by phase-transfer catalysis [J]. *J Org Chem*, 2005, 70(2): 684-687.
- [73] Fieller R. Oxidations and Dehydrogenations with N-Bromosuccinimide and Related N-Haloimides [J]. *Chem Rev*, 1963, 63(1): 21-44.
- [74] Stuckwisch C G, Hammer G G, Blau N F. Reaction of N-Bromosuccinimide with Secondary Alcohols [J]. *J Org Chem*, 1957, 22(12): 1678-1680.
- [75] Kim D W, Choi H Y, Lee K -J, Chi D Y. Facile Oxidation of Fused 1,4-Dimethoxybenzenes to 1,4-Quinones Using NBS: Fine-Tuned Control over Bromination and Oxidation Reactions [J]. *Org Lett*, 2001, 3(3): 445-447.
- [76] Khurana J M, Kandpal B M. A novel method of synthesis of 1,2-diketones from 1,2-diols using N-bromosuccinimide [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(26): 4909-4912.
- [77] Yu J Q, Corey E J. A Mild, Catalytic, and Highly Selective Method for the Oxidation of α , β -Enones to 1, 4-Enediones [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(11): 3232-3233.
- [78] Yu J Q, Wu H C, Corey E J. Pd(OH)₂/C-Mediated Selective Oxidation of Silyl Enol Ethers by *tert*-Butylhydroperoxide, a Useful Method for the Conversion of Ketones to α , β -Enones or β -Silyloxy- α,β -enones [J]. *Org Lett*, 2005, 7(7): 1415-1417.

附录 硕士期间发表论文

- 1, 陈勇, 杨华武, 银董红等, $\gamma(\delta)$ -内酯氧化合成 4(5)-氧代羧酸, 合成化学, 2007, 15(5): 634-638
- 2, 尹大锋, 陈勇, 史琳等, $\text{Co}(\text{acac})_2$ 催化过氧叔丁醇烯丙位与苜位氧化, 合成化学, 2008 (已接收)
- 3, 杨华武, 陈勇, 黎艳玲等, 一种合成 4-和 5-氧代羧酸的工艺方法, 中国专利, 2006 (已申请)
- 4, 杨华武, 陈勇, 朱卓越等, 环己烯衍生物烯丙位氧化方法, 中国专利, 2007 (已申请)

致 谢

本论文是在我的导师刘建福研究员、银董红教授和杨华武研究员悉心指导下完成的。导师的严谨治学、勇于创新、力攀高峰的科研精神，为人师表、诲人不倦的师者风范是我终身受益。三位老师对我论文每一进展均予以悉心指导，对我的生活更是无微不至。在此，我对恩师致以衷心的感谢和崇高的敬意。

感谢湖南中烟技术中心的黎艳玲、苏利霞、赵瑜、陈雄、朱卓越、秦亮生、黎成勇、邓昌健、傅见山、金勇、谢国勇等对我论文工作的开展和生活上的帮助和关心。在此，我对他们表示衷心的感谢和诚挚的祝愿。

感谢实验室喻宁亚老师、赵海红、谭蓉、彭林、王高娟、庄大英、罗丽蓉等对我实验工作的开展予以帮助。

感谢我的同学李文安、余全福、吴永果、刘轶琛等对我学习生活的无私帮助。

感谢湖南中烟技术中心为我提供良好的科研环境和实验条件。

最后，我衷心感谢我的家人和我的朋友刘君梅，是他们在默默的奉献和全力的支持，我才得以全心投入科研实验当中。