

## 辣椒素正壬酸香草酰胺的合成

袁余斌,谢贤俊,韩永和,辛炳忠,王俊丹

(湖北南星化工总厂,湖北 枝江 443200)

**摘要:**以4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(香草醛或香兰素)为原料,经盐酸羟胺肟化、铝-镍合金/氢氧化钠还原、酸化得香草胺盐酸盐,再与正壬酰氯在碱性条件下进行界面缩合,粗产物经酸-碱法纯化后得辣椒素正壬酸香草酰胺,产物结构经红外光谱、质谱和核磁共振表征。此工艺所用原料易得,各步反应条件温和,操作方便,产品纯度高,总收率为48.5%。

**关键词:**辣椒素;壬酸香草酰胺;合成

中图分类号:O622.5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.07.011

## 0 引言

天然辣椒碱是一类含香草酰胺的生物碱(vanillyl amide),由辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱等系列同类物所组成,其化学结构通式见图1,式中R为7~12个碳原子的烷基或链式烯烷基。其中8-甲基-N-香兰基-6-壬烯基酰胺(8-methyl-N-vanillyl-6-nonenoamide)在天然辣椒碱中最具强烈辛辣味和刺激性,并具有多种复杂的生理药理学活性,广泛应用于医药、美容保健、食品、防暴驱逐剂、农药、防鼠、防污剂等方面,是近年来国内外竞相研发的热点<sup>[1-9]</sup>。纯辣椒碱价格很高,目前其天然提取高纯产物售价高达每公斤数万美元,人工合成8-甲基-N-香兰基-6-壬烯基酰胺价格也在每公斤万元以上;同时在95%的天然辣椒碱中,最辛辣成分的总含量不超过70%,大大限制了其应用。

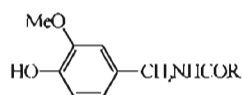


图1 香草酰胺辣椒素的结构

Fig. 1 Vanillyl amide

N-香兰基-正壬酰胺(N-vanillyl nonoyl amide)即正壬酸香草酰胺为天然辣椒碱类似物,也叫合成辣椒素,其辣度和刺激性可相当于8-甲基-N-香兰基-6-壬烯基酰胺的3/5<sup>[10]</sup>,而合成成本不超过其1/10,性价比高,可替代天然辣椒碱在各方面的应用。

香草酰胺类辣椒素的全合成有两个关键步

骤,其一是香草胺的合成,一般均以对应的醛为原料,使用还原剂将—CHO基还原成—NH<sub>2</sub>基。常用的有使用甲酸铵一步还原的Leuckart法<sup>[3,7-8]</sup>,但该法还原条件苛刻,且收率很低;或是先将香草醛肟化,再采用锌/羧酸体系、硼氢化物或催化氢化还原<sup>[2,4-5]</sup>,但存在因工艺不稳定而难以重复验证、原料昂贵和操作繁琐等问题。辣椒素合成关键二是香草胺与羧酸酰氯的缩合。因香草胺的溶解性较差,而且香草胺分子中苯环上两个活性基团—NH<sub>2</sub>和—OH在给定条件下均能与羧酸酰氯反应分别生成酰胺和酚酯,若以香草胺直接与羧酸酰氯缩合,一是目的产物得率低,二是生成的副产物酚酯不易分离出来,增加了后处理难度。另外香草酰胺类辣椒素的纯化文献报道多采用柱层析结合重结晶法<sup>[1-6,8-9]</sup>,这样不仅会带来操作上的不便和耗费大量有机溶剂等问题,而且难以规模化生产。为满足提高收率、降低成本和减轻环境污染,适合工业化生产的要求<sup>[11-12]</sup>,有必要对传统的工艺条件加以优化和改进。

本实验以4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(香草醛或香兰素)为原料,经肟化、铝-镍合金/氢氧化钠还原、酸化后得香草胺盐酸盐,再将正壬酸酰化得到的正壬酰氯与香草胺盐酸盐在碱性条件下于无机/有机混合溶剂界面进行缩合反应,粗产品直接经碱化-酸化处理后,在水溶液中结晶析出正壬酸香草酰胺。产物采用与标准样品对比熔点测试数据、HPLC分析保留时间以及红外光谱、质谱和核磁共振表征来进行结构确认。

收稿日期:2010-03-04

作者简介:袁余斌(1968-),男,高级工程师,博士。研究方向:精细化学品合成、绿色催化、功能材料制备和水系灭火剂应用技术。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

WGD-30/6 型双光束红外分光光度计 (KBr) 压片, Bruker AM-500 MHz 型核磁共振仪 ( $\text{CDCl}_3$  作溶剂, TMS 为内标), Sartorius CP225D 型电子天平, 天津 RD-2C 型熔点测定仪, Nicolet Magna-IR 550 型傅立叶变换红外光谱仪, Bruker APEXII 型高分辨质谱仪。香草醛、盐酸羟胺、铝-镍合金、氢氧化钠、浓盐酸、浓硫酸、正壬酸、无水乙醇、氯化亚砷和三氯甲烷均购自国药集团上海化学试剂有限公司 (分析纯), 使用前未经任何处理。

### 1.2 实验步骤

本合成以 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛为起始原料, 经肟化、铝-镍合金/氢氧化钠还原、酸化后得香草胺盐酸盐, 再将正壬酸酰化得到的正壬酰氯与香草胺盐酸盐于碱性条件下在水/氯仿的无机-有机溶剂两相界面进行缩合共 5 步反应得到正壬酸香草酰胺, 总的合成步骤如图 2 所示。

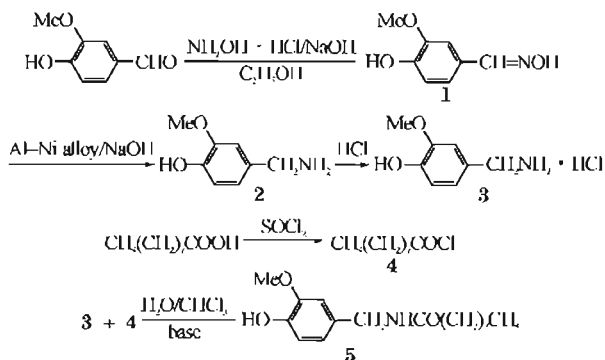


图 2 正壬酸香草酰胺的合成路径

Fig. 2 Synthetic route of N-vanillyl nonoyl amide

**1.2.1 香草醛肟 (1) 的合成** 将 3.0 g (20 mmol) 香草醛加入到装有磁力搅拌器和回流冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中, 再加入 20 mL 无水乙醇和 5 mL 含 1.4 g (20 mmol) 盐酸羟胺的水溶液, 搅拌溶解, 最后加入 10 mL 含 0.9 g (22 mmol) 氢氧化钠的水溶液, 在 65 °C 下搅拌反应 2.5 h, 冷却至室温, 减压浓缩至部分固体析出, 静置过夜, 过滤, 烘干后得 3.2 g 白色固体化合物 1 香草醛肟, 收率 95.2%, m. p. 122 ~ 123 °C。

#### 1.2.2 香草胺 (2) 及香草胺盐酸盐 (3) 的合成

将 2.5 g (15 mmol) 香草醛肟 (1) 加入到装有机械搅拌和回流冷凝管 250 mL 三口烧瓶中, 再加入 30 mL 无水乙醇, 搅拌使固体充分溶解, 加入 5.0 g 铝-镍合金, 并在室温、搅拌下滴加 50 mL 2 mol/L 氢氧化钠溶液, 约 30 min 内滴完, 维持反应 3 h, 抽滤, 滤液用 3 mol/L 盐酸调节 pH 值至 9.5, 再次抽

滤, 无水乙醇洗涤固体 2 次, 滤液于冰箱冷藏室中放置过夜, 抽滤, 烘干后得 1.5 g 白色固体化合物 2 香草胺, 收率 65.1%, m. p. 133 ~ 134 °C。所得香草胺在室温下用 15 mL 0.8 mol/L 盐酸溶解, 再加入 10 mL 无水乙醇使之析晶, 抽滤, 烘干后即得 1.8 g 浅棕色固体化合物 3 香草胺盐酸盐, 收率 94.7%, m. p. 216 ~ 218 °C。

**1.2.3 正壬酰氯 (4) 的合成** 在装有磁力搅拌器和回流冷凝管的 100 mL 单口烧瓶中, 加入正壬酸 3.2 g (20 mmol), 室温下将 2.4 g (20 mmol) 氯化亚砷缓缓滴入烧瓶中, 约 15 min 滴完, 搅拌 15 min, 然后加热回流反应 1.5 h, 减压下蒸除未反应物, 得到 3.4 g 无色液体化合物 4 正壬酰氯, 收率 97.2%。

**1.2.4 正壬酸香草酰胺 (5) 的合成与纯化** 在装有磁力搅拌器和回流冷凝管的 100 mL 单口烧瓶中, 加入 1.5 g (8 mmol) 香草胺盐酸盐和 0.7 g (17 mmol) 氢氧化钠固体, 再加入 20 mL 去离子水和 15 mL 三氯甲烷, 室温、搅拌下滴加 1.4 g (8 mmol) 正壬酰氯溶于 5 mL 三氯甲烷的溶液, 30 min 内滴完, 继续反应 2 h, 分液, 水层用 5 mL  $\times 2$  三氯甲烷提取, 合并有机层, 40 °C 下在旋转蒸发器上除尽溶剂, 所得褐色油状物粗品先用 15 mL 质量分数为 2.0% 的氢氧化钠溶液溶解, 后用质量分数为 4.0% 的硫酸溶液调节 pH 值至 9.0, 于冰箱冷藏室中放置过夜, 抽滤, 真空干燥后得 2.0 g 白色固体化合物 5 正壬酸香草酰胺, 收率 85.1%, m. p. 56 ~ 58 °C。

## 2 结果与讨论

### 2.1 香草胺的合成

使用铝-镍合金/氢氧化钠还原香草醛肟在室温下即可进行, 反应放出的大量热量会使反应过程中体系温度迅速上升, 还原完毕会自然回落, 后处理时, 溶液酸碱度的控制是关键, pH 值过高或过低, 香草胺无法从溶液中析出, 同时可能会夹带氢氧化铝等杂质, 合适的 pH 值应控制在 9.5 左右为宜。

### 2.2 正壬酸香草酰胺的合成与纯化

将香草胺转化为香草胺盐酸盐后可溶于水, 加入的氢氧化钠一方面可使香草胺盐酸盐在反应过程中不断转化成香草胺而进入水/氯仿界面, 其分子中苯环上疏水性的  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  朝向氯仿层, 从而可与酰氯缩合生成目的产物; 亲水性的  $-\text{OH}$  则朝向水层, 减少了与正壬酰氯接触的机会, 从而减少了副产物酚酯的生成。本实验中产物的

分离得率可达85%,大大高于正壬酰氯与香草胺直接缩合的收率.另一方面氢氧化钠还起着缚酸剂的作用,反应过程中产生的氯化氢可进入水层与其作用生成氯化钠,油溶性的缩合产物则进入氯仿层,示意图如图3所示.

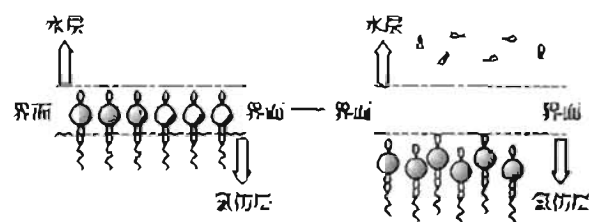


图3 缩合反应示意图

Fig.3 Schematic drawing of the condensation reaction

粗产品先用稀的强碱溶液处理,可使目的产物正壬酰香草酰胺形成相应的酚钠盐溶于水而与主要副产物壬酰香草酯有效分离,再用稀的强酸水溶液酸化后即可析出,从而避免了柱层析的繁琐操作和使用大量有机溶剂的缺点,同时将正壬酰香草酰胺的质量损失降到最低.

所得产物用HPLC进行分析,保留时间与正壬酰香草酰胺标准样品完全一致、纯度为98.3%.红外、质谱和核磁共振光谱表征如下:

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 462 (m), 3 297 (s), 3 071 (w), 2 963 (s), 2 932 (s), 2 868 (m), 1 654 (s), 1 530 (s), 1 286 (s), 1 047 (m), 861 (m), 651 (m). MS ( $m/z$ , EI): 293 (12.71), 195 (9.53), 152 (8.56), 151 (9.61), 137 (100.00), 122 (6.73), 110 (2.61), 94 (2.37).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 500 MHz): 8.67 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.86 ~ 6.80 (2H,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , t), 4.45 (2H,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ , d), 4.06 (3H, s), 2.37 ~ 2.31 (2H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , t), 1.86 ~ 1.80 (2H,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , t), 1.48 ~ 1.41 (10H, m), 1.10 ~ 1.03 (3H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , t).

分析结果与设计目的产物的化学结构完全吻合,表明笔者成功地合成了辣椒素正壬酰香草酰胺.

#### 参考文献:

- [1] Wang B, Yang F, Qiu W W, et al. Highly efficient synthesis of capsaicin analogues by condensation of vanillylamine and acyl chlorides in a biphasic  $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  system [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 5409 - 5412.
- [2] Gannett P M, Nagel D L, Reilly P J, et al. Capsaicinoids: their separation, synthesis, and mutagenicity [J]. *J Org Chem*, 1988, 53 (5): 1064 - 1071.
- [3] Kaga H, Mium M, Orito K. A facile procedure for synthesis of capsaicin [J]. *J Org Chem*, 1989, 54: 3477 - 3478.
- [4] 张成路, 陈颂, 许永廷, 等. 8-甲基-顺-6-壬烯酰(3,4-二甲氧基)苯胺的合成[J]. *辽宁师范大学学报: 自然科学版*, 2008, 31(2): 196 - 198.
- [5] 张成路, 李明伟, 许永廷, 等. 香草酰胺化合物的合成[J]. *应用化学*, 2008, 25(6): 677 - 680.
- [6] 杨艳, 金永生, 董真秀, 等. 辣椒素和辣椒酯的合成[J]. *高等学校化学学报*, 2007, 28(7): 1310 - 1312.
- [7] 孔学, 王加宁, 陈真虹, 等. 辣椒素的化学合成与纯化方法: 中国, 1865234A[P]. 2006 - 11 - 22.
- [8] 何小伟, 邹传品, 钟群, 等. 曼加脱反应在合成香草胺中的应用[J]. *防化研究*, 2002, 3: 38.
- [9] 陈思浩, 赵伟. 合成辣椒素的制备与应用[J]. *农药*, 2006, 45(6): 404 - 405.
- [10] 王燕, 夏延斌, 罗凤莲, 等. 辣椒素的纯度分析及纯度分级[J]. *食品工业科技*, 2006, 27(2): 208 - 210.
- [11] 王凯, 邓艳丽, 葛燕丽, 等. 2-氨基-4-甲氧基嘧啶的合成改进[J]. *武汉工程大学学报*, 2009, 31(7): 16 - 17.
- [12] 林润峰, 张妍, 杨艺虹, 等. 4-氨基-2-(N-甲基-N-苯基胍磺酰基)苯甲酸甲酯的合成[J]. *武汉工程大学学报*, 2009, 31(12): 5 - 7.

(下转第52页)

---

## Synthesis and characteristics of a new water-in-water type starch-AM emulsion

*KANG Wei<sup>1,2</sup>, WANG Guang-hua<sup>1,2</sup>, LI Wen-bing<sup>1,2</sup>, LI Lei<sup>3</sup>, LI Xiao-yuan<sup>1,2</sup>*

(1. College of Chemical Engineering and Technology, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China;

2. Hubei Key Laboratory of Coal Conversion and New Carbon Materials, Wuhan 430081, China;

3. Analytical and Test Center of Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Starch-AM emulsion was made in the laboratory, and the best condition is A2B1C2D1. When reaction temperature is 55 °C, quality of monomer is 6g, induced dose is 0.01 g, consistence of vitriol is 5%, production efficiency of St-AM is 92.35%, dissolved time is 2min. Dispersed phase and continuous phase of the emulsion was identified and it was water-in-water type. Particle size of dispersed phase was in the range of 0.1 – 10 μm, and it was conformed with the definition of colloid chemistry to emulsion.

**Key words:** water-in-water emulsion; St-AM

本文编辑:张瑞

---

☆

(上接第 45 页)

## Synthesis of capsicum N-vanillyl nonoyl amide

*YUAN Yu-bin, XIE Xian-jun, HAN Yong-he, XIN Bing-zhong, WANG Jun-dan*

(Hubei Nanxing General Chemical Factory, Zhijiang 443200, China)

**Abstract:** A facile synthesis of N-vanillyl nonoyl amide was developed. Vanillin, the starting reagent, was in turn oximated with  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , reduced with  $\text{Al-Ni/NaOH}$  and acidified with hydrochloric acid to convert to vanillin hydrochloride, which subsequently reacted with nonoyl acyl chloride in a inorganic-organic biphasic system in the presence of base and was dealt with dealt strong base and acid solution to yield N-vanillyl nonoyl amide confirmed by means of IR, MS and  $^1\text{H}$  NMR with high purity and an excellent total yield of 48.5%. The materials used are available and inexpensive and the work-up procedure is simple.

**Key words:** capsicum; N-vanillyl nonoyl amide; synthesis

本文编辑:张瑞