

2-甲基-1,4-萘醌的绿色合成工艺研究

乔琼清¹, 王珀会¹, 吴金婷¹, 董明甫², 李鸿波^{1*}

(1. 西南科技大学材料科学与工程学院, 四川 绵阳 621010;

2. 四川省银河化学股份有限公司, 四川 绵阳 622656)

摘要:以2-甲基萘(2-MN)为原料,冰醋酸为溶剂,(NH₄)₂S₂O₈为引发剂,经30% H₂O₂氧化制得粗品2-甲基-1,4-萘醌(2-MNQ),通过IR、NMR、MS对其结构进行表征,并采用HPLC(面积归一化法)测定粗品2-MNQ的纯度及其所含杂质的种类和含量。考察了反应温度、反应时间、溶剂与氧化剂用量对粗品2-MNQ收率、纯度、转化率的影响,并得到最佳工艺条件:反应温度为85℃、反应时间为3 h、 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 50 : 11 : 1$ 。在最佳工艺条件下,粗品收率为61.1%,转化率为99.7%,纯度为87.7%。经HPLC法测得粗品2-MNQ中的杂质主要为邻苯二甲酸酐和6-甲基-1,4-萘醌(6-MNQ),粗品依次经NaHCO₃水溶液和NaHSO₃水溶液处理,最终获得2-MNQ纯品(纯度97.7%),总收率为56.2%。

关键词:2-甲基-1,4-萘醌;绿色合成;工艺

中图分类号:O625.46+2

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2020)08-0158-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.08.033

Study on green synthesis process for 2-methyl-1,4-naphthoquinone

QIAO Qiong-qing¹, WANG Po-hui¹, WU Jin-ting¹, DONG Ming-fu², LI Hong-bo^{1*}

(1. School of Materials Science and Engineering, Southwest University of Science and Technology,

Mianyang 621010, China; 2. Sichuan Yinhe Chemical Co., Ltd., Mianyang 622656, China)

Abstract: Crude 2-methyl-1,4-naphthoquinone (2-MNQ) is prepared by using 2-methylnaphthalene (2-MN) as raw material, glacial acetic acid as solvent, 30% H₂O₂ as oxidant and (NH₄)₂S₂O₈ as initiator. Its structure is confirmed by IR, NMR and MS spectra. The purity of crude product, and the type and content of impurities contained therein are determined by HPLC (area normalization method). The optimum process conditions are obtained through investigating the effects of reaction temperature, reaction time, amounts of solvent and oxidant on the yield, purity and conversion of crude 2-MNQ. The optimum reaction temperature is 85℃, the optimum reaction time is 3 h, and the optimum $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN})$ is 50 : 11 : 1. Under the optimum conditions, crude product yield can reach 61.1%, the conversion is 99.7%, and the purity is 87.7%. Through HPLC determination, crude 2-MNQ contains main impurities including phthalic anhydride and 6-methyl-1,4-naphthoquinone (6-MNQ). Pure 2-MNQ with a purity of 97.7% can be obtained by processing crude 2-MNQ with NaHCO₃ and NaHSO₃ aqueous solutions in turn, the total yield is 56.2%.

Key words: 2-methyl-1,4-naphthoquinone; green synthesis; process

2-甲基-1,4-萘醌(2-MNQ)又名维生素K3,是合成K类维生素的重要中间体^[1],具有很强的凝血效果,作用在肝脏合成凝血酶原并促进肝脏合成凝血因子,是经典的止血剂之一^[2-3]。在临床上与一定量的维生素C结合可以有效地治疗肿瘤^[4]。在畜牧业中可以作为饲料添加剂进行使用^[5]。在涂料方面,以其为主要成分制备船体的特用环保涂料,可以防止轮船结挂海洋生物^[6]。而这种维生素在自然界并不存在,人工合成是生产2-MNQ的唯一途径^[7]。目前国内2-MNQ的工业化生产一般是以2-甲基萘(2-MN)为原料,用铬酐在冰醋酸溶剂中氧化而成,易产生大量含铬废水,对环境造成不可

逆的污染^[8],因此研究一种新型高效的2-甲基-1,4-萘醌绿色合成方法非常必要。

以2-MN为原料,选择合适的氧化剂是绿色合成2-MNQ关键,以30% H₂O₂在80℃下直接氧化,收率仅为30%^[9];以96% H₂SO₄为催化剂,50% H₂O₂进行氧化,收率可达72%^[10],但高浓度H₂O₂存在爆炸危险,大量浓酸会导致放热量大,影响实验的选择性和转化率;选择钨、钼等金属元素配合物催化剂,虽然收率高(73%),但是催化剂寿命有限,造价昂贵,配合物合成工艺复杂繁琐^[11-12],不适宜进行工业化生产。

笔者以2-MN为原料,冰醋酸为溶剂,过硫酸铵

收稿日期:2019-10-17;修回日期:2020-06-17

基金项目:四川省学术和技术带头人培养基金(2015年);西南科技大学龙山学术人才科研与支持计划(17LZX413,18LZX425)

作者简介:乔琼清(1994-),男,硕士研究生,主要从事有机合成与催化,qiaoliang940910@126.com;李鸿波(1973-),男,博士,教授,主要从事有机合成与催化,通讯联系人,li-honggg@163.com。

为引发剂,用 30% H_2O_2 氧化合成 2-MNQ,反应避免了铬酐的使用,绿色无污染,易于实现工业化生产。副产物邻苯二甲酸酐和 6-甲基-1,4-萘醌(6-MNQ)分别用 NaHCO_3 水溶液和 NaHSO_3 水溶液进行除杂,最后制得纯品 2-MNQ。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

甲基萘(2-MN),上海麦克林有限公司生产;硫酸铵,天津市大茂化学试剂厂生产;碳酸氢钠,天津市致远化学试剂有限公司生产;邻苯二甲酸酐,天津市大茂化学试剂厂生产;亚硫酸氢钠,天津市科密欧化学试剂有限公司生产;甲萘醌(2-MNQ),上海阿拉丁化学试剂有限公司生产;30%过氧化氢、冰醋酸等试剂,均为 AR 级,成都市科龙化工试剂厂生产。

Nexus 870 型傅里叶变换红外光谱仪,美国 Nicolet 公司生产;Varian 352-LC-MS 质谱仪,美国 Varian 公司生产;AV 600 型(600 MHz)超导核磁共振波谱仪,瑞士 Bruker 公司生产;Ultimate 3000 DGLC 双三元、二维液相色谱仪,美国 Thermo Fisher 公司生产;Zorbax SB-C18 柱,美国 Agilent 公司生产。

1.2 实验过程

1.2.1 合成路线

以 2-甲基萘(2-MN)为原料, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 为引发剂, CH_3COOH 为溶剂,利用质量分数 30% 的 H_2O_2 溶液氧化 2-MN 生成 2-MNQ,合成路线如图 1 所示。

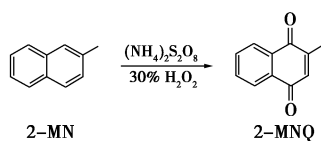


图 1 2-MNQ 的合成路线

1.2.2 2-MNQ 粗品的合成

将 5.0 g 2-甲基萘(35 mmol)溶于 100 mL (1.75 mol) 冰醋酸中,加入过硫酸铵 0.2 g (0.7 mmol),加热至 85℃,搅拌 20 min 后,于 40 min 内滴加 30%过氧化氢 30 mL(400 mmol),保温反应 3 h。减压蒸出冰醋酸,残液加入 200 mL 冰水,放入冰箱中冷却静置 4 h,有大量黄色固体析出,抽滤,滤饼在 60℃ 下真空干燥 1 h,得粗品 3.7 g,纯度为 87.7%(HPLC 归一化法),收率为 61.1%。

1.2.3 2-MNQ 的提纯

先将 0.8 g NaHSO_3 加入到 10 mL 蒸馏水中配置成溶液,后将 3.7 g 粗品溶于 10 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液中搅拌 10 min,抽滤,滤饼用冷水洗涤后溶于 NaHSO_3 水溶液中,室温下搅拌 10 min。抽滤,滤饼水洗后于 60℃ 真空干燥 1 h,得纯品 3.4 g,纯度 >97.7%(HPLC 归一化法),回收率为 91.9%,总收率为 56.2%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ/ppm): $\delta = 2.218 4$ (s, 3H, CH_3), $\delta = 6.864 3$ (s, 1H, ArH), $\delta = 7.751 4$ (d, 2H, ArH), $\delta = 8.102 1$ (t, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , δ/ppm), δ : 148.49, 139.18, 135.68, 135.19, 134.42, 132.22, 126.49, 126.02, 16.40。IR (KBr , ν/cm^{-1}): 2974 ($-\text{CH}_3$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1594 ($\text{C}=\text{C}$), 779 ($\text{C}-\text{CH}$); MS (ESI-PO), m/z : 173.2 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

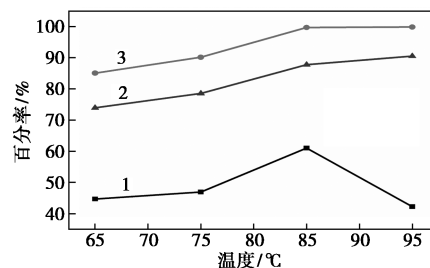
2 结果与讨论

2.1 2-MNQ 粗品的影响因素

通过实验对工艺进行优化,用控制变量法考察不同条件下(反应温度、反应时间、溶剂的量、氧化剂的量)对反应收率、转化率和纯度的影响。

2.1.1 反应温度对 2-MNQ 粗品的影响

在反应时间为 3 h、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 质量为 2-MN 质量的 2%、 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2-\text{MN}) = 50 : 11 : 1$ 的条件下,考察反应温度对 2-MNQ 粗品的影响,结果如图 2 所示。由图 2 中可以看出,反应温度为 65℃ 时,反应速率较慢,粗品 2-MNQ 的转化率只有 85.1%;在 95℃ 时,2-MNQ 的转化率(99.8%)和纯度(90.5%)达到最大,但收率仅为 42.3%;而在 85℃ 时,收率最大(61.1%),纯度为 87.7%,转化率为 99.7%。综合考虑,最佳反应温度为 85℃。



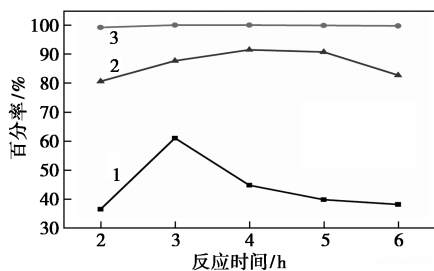
1—收率;2—纯度;3—转化率

图 2 反应温度对 2-MNQ 粗品的影响

2.1.2 反应时间对 2-MNQ 粗品的影响

在反应温度为 85℃、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 质量分数为

2%、 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 50 : 11 : 1$ 的条件下,考察反应时间对 2-MNQ 粗品的影响,结果如图 3 所示。由图 3 中可以看出,转化率一直较为稳定。反应时间为 3 h 时,收率(61.1%)达到最大,纯度为 87.7%;在反应时间为 4 h 时纯度(91.5%)达到最大,收率却仅为 44.8%,故适宜的反应时间为 3 h。

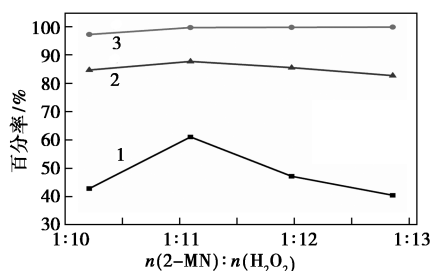


1—收率;2—纯度;3—转化率

图 3 反应时间对 2-MNQ 粗品的影响

2.1.3 H₂O₂ 的量对 2-MNQ 粗品的影响

在反应温度为 85℃、反应时间为 3 h、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 质量分数为 2%、 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(2\text{-MN}) = 50 : 1$ 的条件下,氧化剂 H₂O₂ 对 2-MNQ 粗品的影响如图 4 所示。由图 4 中可以看出,转化率均在 97% 以上。在 $n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 11 : 1$ 时,收率(61.1%)、纯度(87.7%)、转化率(99.7%) 均达到最大,但继续增大氧化剂的用量会使产物过度氧化,导致收率和纯度均明显下降,故选择 $n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 11 : 1$ 。

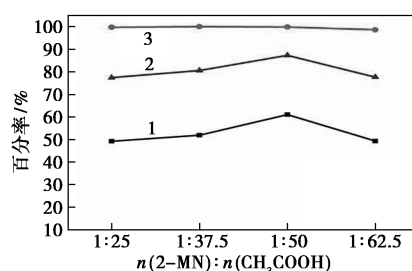


1—收率;2—纯度;3—转化率

图 4 氧化剂的量对 2-MNQ 粗品的影响

2.1.4 溶剂的量对 2-MNQ 粗品的影响

在反应温度为 85℃、反应时间为 3 h、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的质量分数为 2%、 $n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 11 : 1$ 的条件下,溶剂的量对 2-MNQ 粗品的影响如图 5 所示。由图 5 可以看出,增加冰醋酸用量,转化率一直趋近于 100%,当 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(2\text{-MN}) = 50 : 1$ 时,收率(61.1%)和纯度(87.7%) 达到最大。



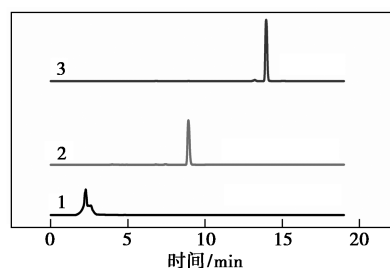
1—收率;2—纯度;3—转化率

图 5 溶剂的量对 2-MNQ 粗品的影响

综上所述,反应的最佳工艺条件为:反应温度为 85℃,反应时间为 3 h,投料比 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 50 : 11 : 1$ 。在最佳工艺条件下重复实验,其收率、纯度和转化率均较稳定。

2.2 2-MNQ 的纯度测定

采用 HPLC 法(面积归一化)于同一条件下检测 2-MNQ 的纯度及其杂质种类与含量。色谱条件为:柱温为 30℃;检测波长为 260 nm;Zorbax SB-C18(250 mm×4.6 mm, 5.0 μm)柱;梯度洗脱,流动相为甲醇/水,0~10 min 甲醇 60%~90%,水 40%~10%;10~15 min 甲醇/水(90/10);15~16 min 甲醇 90%~60%,水 10%~40%;16~19 min 甲醇/水(60/40);流速为 0.1 mL/min;进样体积 10 μL。2-MN、2-MNQ 及邻苯二甲酸酐的 HPLC 谱图如图 6 所示。由图 6 中可以看出,原料 2-MN、产品 2-MNQ 和副产物邻苯二甲酸酐的保留时间分别为 13.9、8.9 min 和 2.1 min。



1—邻苯二甲酸酐;2—2-MNQ;3—2-MN

图 6 2-MN、2-MNQ 及邻苯二甲酸酐的 HPLC 谱图

粗品 2-MNQ 的 HPLC 谱图如图 7 所示。由图 7 可以看出,主要副产物为保留时间为 2.1 min 的邻苯二甲酸酐(7.5%)和保留时间为 7.4 min 的未知杂质(2.4%),其中保留时间 8.9 min 的产品 2-MNQ 的纯度为 87.7%。由于原料 2-MN 在氧化过程中存在副反应生成少量 6-MNQ,而 6-MNQ 与 2-MNQ 的极性相近,在 HPLC 图谱中的保留时间也较

为接近,故推测保留时间 7.4 min 的峰为 6-MNQ。

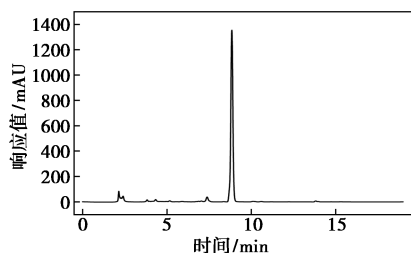


图 7 2-MNQ 粗品的 HPLC 谱图

将 3.7 g 粗品溶于饱和 NaHCO_3 水溶液进行除杂后,再用 HPLC 检测产品,结果如图 8 所示。由图 8 中可以看出,保留时间 2.3 min 的峰明显消失,说明邻苯二甲酸酐已被除尽,但另一副产物 6-MNQ (7.4 min) 并未有效除去。

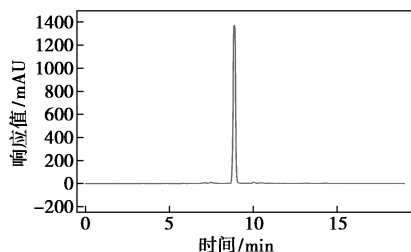


图 8 2-MNQ 经 NaHCO_3 溶液处理后的 HPLC 谱图

杂质 6-MNQ 与 2-MNQ 为同分异构体,其物理性质十分相近,难以用传统方法除去,而 NaHSO_3 与 2-MNQ 和 6-MNQ 均能发生反应,但 2 种化合物的空间位阻和电子云密度有所不同, NaHSO_3 优先与 6-MNQ 进行反应,能够起到一定的纯化效果。 NaHSO_3 用量不宜过大,否则会造成 2-MNQ 的损失,所以可依据 HPLC 图谱中 6-MNQ 含量确定 NaHSO_3 的用量。

制得的 2-MNQ 粗品先经 NaHCO_3 水溶液处理后,再加入到 NaHSO_3 水溶液中进行处理,所得产品用 HPLC 法检测,结果如图 9 所示。由图 9 中可以看出,保留时间 7.4 min 的峰明显消失,产品纯度达 97.7%。

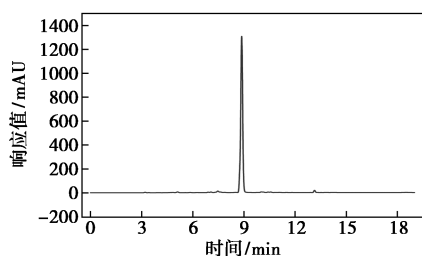


图 9 2-MNQ 经 NaHSO_3 溶液处理后的 HPLC 谱图

3 结论

(1) 采用控制变量法优化的合成工艺条件为:反应温度为 85°C 、反应时间为 3 h、反应物摩尔比 $n(\text{CH}_3\text{COOH}) : n(\text{H}_2\text{O}_2) : n(2\text{-MN}) = 50 : 11 : 1$ 。此时,粗品收率 $> 61.1\%$,转化率 $> 99.7\%$,纯度 $> 87.7\%$ 。

(2) 粗品 2-MNQ 中主要杂质为邻苯二甲酸酐和 6-MNQ,依次用 NaHCO_3 和 NaHSO_3 水溶液可有效除去,最终得到纯品 2-MNQ。此时,总收率 $> 56.2\%$,纯度 $> 97.7\%$ 。

(3) 合成工艺具有绿色高效、反应时间短、反应条件温和、成本廉价、产品纯度高等优点,易于实现工业化生产。

参考文献

- [1] 刘兴泉,唐毅,林晓静,等.K 系维生素中间体 β -甲基萘醌合成的研究进展[J].化工科技,2003,11(2):49-54.
- [2] 逯秀玲,张昶,张斌,等.双香豆素类鼠药致维生素 K 依赖性凝血因子缺乏患者的观察护理[J].护士进修杂志,2006,21(11):1017-1018.
- [3] Plaza S M.The anticancer effects of vitamin K[J].Alternative Medicine Review,2003,8(3):303-318.
- [4] 陈本懋.维生素 C 和 K3 的抗癌作用[J].生命的化学,1991(4):27-27.
- [5] 彭莉.维生素 K3 的合成及应用[J].中国兽药杂志,2003,37(10):50-52.
- [6] Schmid R,Goebel F,Warnecke A,et al.Synthesis and redox potentials of methylated vitamin K derivatives [J]. Journal of the Chemical Society Perkin Transactions,1999,6(6):1199-1202.
- [7] 张华峰,张华强,陈天华,等.维生素 K 生产工艺进展[J].饲料工业,2004,25(1):19-21.
- [8] 张天永,刘晓思,李彬,等. β -甲基萘催化氧化合成维生素 K3 的研究进展[J].化工进展,2017,36(1):323-330.
- [9] Arnold R T,Larson R.Quinones by the peroxide oxidation of aromatic compounds[J].J Org Chem,1940,5(3):250-252.
- [10] Bohle A,Schubert A,Yu S,et al.A new metal-free access to Vitamin K3[J].Advanced Synthesis & Catalysis,2010,348(9):1011-1015.
- [11] Olga V Z,Vasily Y E,Gennadi M M,et al.Selective oxidation of pseudocumene and 2-methylnaphthalene with aqueous hydrogen peroxide catalyzed by γ -Keggin divanadium-substituted polyoxotungstate[J].Journal of Organometallic Chemistry,2015,793:210-216.
- [12] Feng S,Man K T,Beller M.A novel and convenient process for the selective oxidation of naphthalenes with hydrogen peroxide[J].Advanced Synthesis & Catalysis,2007,38(22):303-308. ■