

辅酶 Q₀ 的简便合成

冀亚飞, 金文虎, 赵乘有, 张鹏志

(华东理工大学药学院制药工程系, 上海 200237)

摘要:以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料, 经 Wolff-Kishner-黄鸣龙还原反应和过氧化氢氧化反应简便、高效地制备辅酶 Q₁₀ 的重要原料辅酶 Q₀。对影响反应的关键因素进行了研究, 发现甲酸介质、3 倍过量的水合肼、50% 过氧化氢以及用磷钼酸作催化剂(用量为 TMT 质量的 2.5% ~ 3.0%)、反应 45 min 为比较合适的条件。

关键词:3,4,5-三甲氧基苯甲醛; 磷钼酸; 辅酶 Q₀

中图分类号: TQ032.41

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)01-0040-02

An easy way to synthesize coenzyme Q₀

Ji Ya-fei, Jin Wen-hu, Zhao Cheng-you, Zhang Peng-zhi

(Department of Pharmaceutical Engineering, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: The title compound, a key intermediate for synthesis of coenzyme Q₁₀, was simply but efficiently prepared via Wolff-Kishner-Huang reduction and hydrogen peroxide oxidation with 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde as a starting material in a high yield. The important influencing factors of the reaction were studied. The results showed that using three times superfluous hydrazine hydrate, with 50% of hydrogen peroxide, the phosphomolybdic acid as catalyst (a 2.5% ~ 3.0% mass ratio of TMT) and the formic acid as a medium, and reacting for 45 min could be the proper conditions.

Key words: 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (TMB); phosphomolybdic acid; coenzyme Q₀

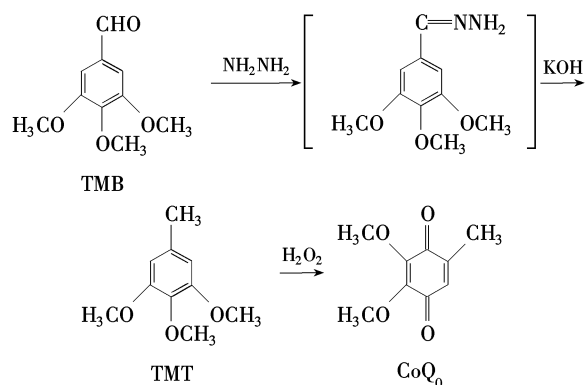
辅酶 Q₀ (CoQ₀, 2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌) 是重要的有机合成中间体, 广泛应用于药物、农药的合成, 尤其是合成辅酶 Q₁₀ 的重要原料^[1]。随着辅酶 Q₁₀ 在国内外产量的不断增加, 对辅酶 Q₀ 的需求量也越来越大。国内目前所采用的合成路线主要是建立在 2 篇中国专利改进基础之上的。古练权等^[2]所描述的方法是由对甲酚为原料经溴化、甲氧基化、甲基化、氧化等步骤来合成辅酶 Q₀, 其存在总收率低、操作烦琐、污染大、设备投入多等不利因素。楚勇等^[3]提出以 3,4,5-三甲氧基甲苯 (TMT) 为原料, 通过 Vilsmeier 反应在苯环上引入醛基, 再以过氧化氢氧化将醛基转化为羟基, 最后以重铬酸盐进一步氧化制备辅酶 Q₀。该法虽然使各步收率有所提高, 但仍存在操作烦琐、污染大、设备投入多等缺陷。2 种方法共同的特点都是经 TMT 合成辅酶 Q₀, 因此找到一种高效、简便制备 TMT 进而合成辅酶 Q₀ 的方法来克服现有技术的缺陷, 将是一条简洁、高效的合成路线。

由于 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (TMB) 在国内已获得千吨级的工业化生产规模, TMB 已具有极为低廉的价格^[4], 这使得以 TMB 为起始原料经 Wolff-

Kishner-黄鸣龙还原反应制备 TMT, 再氧化合成辅酶 Q₀ 成为实际的选择。笔者对这一工艺路线进行了探讨, 以适应工业化生产的要求。

1 实验部分

合成路线如下:



1.1 试剂与仪器

TMB 为国产工业品, 质量分数 > 99%; 50% (质量分数) 的过氧化氢为工业品; 其他试剂均为市售化学纯或分析纯试剂。

仪器: 采用 XT4A 型显微熔点测定仪, 温度未校正; 德国 Bruker AVANCE 500 型核磁共振仪; 英国

LC/TOP MS 型质谱仪。

1.2 TMT 的制备

将 19.6 g 的 TMB (0.100 mol) 和 15.3 g、质量分数 98% 的水合肼 (0.30 mol) 和 2.0 g 的氢氧化钾 (0.036 mol) 加入到 200 mL 的二甘醇中, 在 70℃ 搅拌反应 3 h 使 TMB 充分与肼缩合转化为黄色黏稠状的脞化合物, 然后逐步升温至 120℃ 反应 4 h, 促使脞化合物不断分解并蒸出过量的水合肼和反应产生的水, 直至反应物完全澄清。反应混合物以石油醚进行萃取 (4 × 100 mL), 醚层再以 100 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除石油醚, 冷却得 TMT 淡黄色固体 17.6 g, 收率为 97%, 熔点 33 ~ 35℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 6.40 (s, 2H, ArH), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃); MS, *m/z*: 182 (M⁺, 100%), 167 (90%), 152 (7%), 139 (36%), 124 (31%)。

1.3 辅酶 Q₀ 的制备

在 13 mL、质量分数为 98% 的甲酸中加入 9.10 g 的 TMT (0.05 mol) 和 0.27 g 的磷钼酸催化剂, 搅拌溶解使其成为均相。严格控制在 23 ~ 27℃ 下于 15 min 内滴加 50% 的过氧化氢 9.0 mL (0.31 mol), 并在此温度下搅拌反应 45 min 后加入冰水 50 mL 停止反应。以二氯甲烷进行萃取 (5 × 20 mL), 合并萃取液以水洗涤 (2 × 20 mL), 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤、减压蒸除二氯甲烷, 得红色针状晶体 7.1 g, 收率为 79%, 熔点 57 ~ 59℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 6.44 (s, 3H, 醌式 H), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃); MS, *m/z*: 182 (M⁺, 73%), 167 (57%), 137 (100%), 111 (28%)。

2 结果与讨论

2.1 水合肼量对 Wolff-Kishner-黄鸣龙还原的影响

笔者通过薄层色谱 (TLC) 跟踪反应, 发现 TMB 与肼缩合生成脞化合物后在反应条件下 (120℃、KOH 催化) 可以完全分解产生 TMT。显然苯环上 3 个具有供电子效应的甲氧基对脞分解反应起到极好的促进作用, 也正是这种供电子效应使得该 Wolff-Kishner-黄鸣龙还原反应不需要通常 200℃ 的苛刻分解条件。笔者实验发现, 在其他条件相同的前提下, 水合肼的物质的量为 TMB 的 3 倍时即可使收率达到 97%, 几乎接近定量, 再提高水合肼的用量对成本和收率都意义不大。这里可能的副反应是脞的氨基继续与一分子 TMB 缩合生成联脞化合物, 使其

难以分解产生 TMT。采用 3 倍过量的水合肼参与反应可以促使 TMB 完全转化为脞, 进而提高 TMT 收率。过量的水合肼可方便地在反应后期的升温分解过程中予以回收再用。

2.2 氧化时间对辅酶 Q₀ 收率的影响

在杂多酸催化剂的选择中, 文献报道磷钼酸具有较好的催化性能^[5-6], 且 50% (质量分数) 过氧化氢较 30% (质量分数) 过氧化氢有利于辅酶 Q₀ 收率的提高^[7], 在溶剂的选择上多以乙酸或甲酸为主。在研究过程中发现, 使用乙酸介质的优点是反应放热不明显, 容易控制, 但反应时间较长, 要在 10 h 以上, 通过优化反应收率可达 55% 左右, 难有再提高的余地。使用甲酸介质反应收率提高的余地大, 但反应剧烈放热, 而延长氧化剂过氧化氢的滴加时间使反应收率波动较大, 显然过氧化氢滴加时间和反应时间的控制成为影响收率的主要因素。因此笔者重点考察了在甲酸介质、使用 50% (质量分数) 的过氧化氢和磷钼酸催化剂的情况下时间因素对反应的影响, 为此专门加工了内有冷却玻璃盘管的玻璃烧瓶来进行氧化实验。内置冷却盘管的冷却效率大大优于烧瓶外部冷却效果, 可将滴加过氧化氢的过程控制在 15 min、23 ~ 27℃ 内, 保证反应的正常进行。

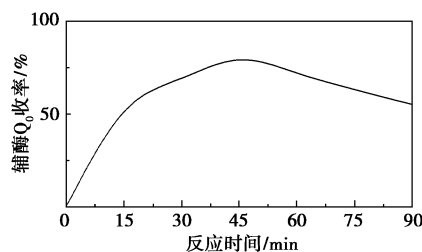


图 1 氧化反应时间对辅酶 Q₀ 收率的影响

如图 1 所示, 在其他条件相同的前提下, 反应时间控制在 45 min 时辅酶 Q₀ 的收率达到 79% 的最高值, 延长时间将导致过度氧化使收率下降。反应 45 min 后加入冰水即可强制停止反应。

催化剂磷钼酸的用量控制为反应物 TMT 质量的 2.5% ~ 3.0% 内即可获得较好效果, 再增加磷钼酸的用量使反应更为剧烈而难以控制, 对收率的增加影响不大。在这个反应中, 过氧化氢先将甲酸氧化为过氧甲酸再作用于 TMT 产生剧烈的氧化效果^[7], 甲酸的回收再用实际意义不大。为了减少甲酸用量降低成本, 将甲酸的用量减少到 $V(\text{甲酸}): m(\text{TMT}) = 1.4 \text{ mL/g}$ 左右时, 即可获得良好的溶解效果和反应效果。同时也发现由于醌式化合物对碱

(下转第 43 页)

醛钴(II)、二水杨醛镍(II)、二乙酰丙酮铜(II)、二乙酰丙酮镍(II)由实验室自制;EDA按照文献[11]制备;环己醇、异戊醇为化学纯试剂;甘氨酸乙酯盐酸盐,工业品;二氯乙烷、亚硝酸钠、浓硫酸均为分析纯试剂。

1.2 仪器设备

GC9790型气相色谱仪(浙江温岭福立分析仪器有限公司),SGE ALPHA-Col 20-0.5毛细管柱(30 m × 0.32 mm I.D.);Varian Saturn 2000R GC/MS气质联用仪,EI离子源(美国Varian公司);Varian Unity plus 500M超导核磁共振波谱仪(Varian China Ltd.);AVATAR 360 FT-IR(美国Nicolet仪器公司)。

1.3 环己氧基乙酸乙酯和异戊氧基乙酸乙酯合成的一般过程

在四口瓶中加入环己醇或异戊醇,加入催化剂,升温到预定温度,然后在5 h内滴加EDA的二氯乙烷溶液,滴加完毕后继续反应10 min。反应在氮气保护下进行。取样进行GC分析,采用内标法计算反应收率(内标物:环己氧基乙酸烯丙酯和异戊氧基乙酸烯丙酯)。产品经精馏提纯后进行光波谱鉴定。

2-环己氧基-乙酸乙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:1.18~1.23(m, 8H, CH₃, 4β-H和1γ-H_{ax}), 1.48(d, 1H, γ-H_{eq}), 1.66(d, 2H, α-H_{ax}), 1.83(d, 2H, α-H_{eq}), 3.29(s, 1H, CHO), 4.08(s, 2H, OCH₂CO), 4.11(q, 2H, CH₂Me)。¹³C-NMR(DMSO), δ:18.89(CH₃), 28.49(2C, β-C), 30.43(γ-C), 36.59(2C, α-C), 64.90(OCH₂Me), 70.01(OCH₂CO), 82.25(CH), 175.4(C=O)。MS(EI), m/z:187(M⁺+1, 49%), 143(11%), 105(100%)。IR, σ/cm⁻¹:2 979(CH₃), 2 934(CH₂), 1 758(C=O), 1 128(C-O-C)。

2-(3-甲基-丁氧基)-乙酸乙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:0.86(q, 6H, CH₃), 1.20(t, 3H, CH₃), 1.40(q, 2H, (Me)₂CHCH₂), 1.67(m, 1H, CH(Me)₂), 3.47(t, 2H, CH₂CH₂O), 4.05(s, 2H, OCH₂CO), 4.12

(q, 2H, OCH₂Me)。¹³C-NMR(DMSO), δ:18.82(CH₃), 27.19((CH₃)₂CH), 29.56(CH(Me)₂), 43.22((Me)₂CHCH₂), 64.82(OCH₂Me), 72.66(OCH₂CO), 74.18(CH₂CH₂O), 174.92(C=O)。MS(EI), m/z:175(M⁺+1, 100%), 105(32%), 55(28%), 43(45%)。IR, σ/cm⁻¹:2 958(CH₃), 2 925(CH₂), 1 758(C=O), 1 136(C-O-C)。

1.4 环己氧基乙酸和异戊氧基乙酸的合成

在三口瓶中加入一定量的环己氧基乙酸乙酯或异戊氧基乙酸乙酯,加入一定量质量分数10% NaOH溶液,在搅拌下加热回流,至反应液变得澄清透明,不再有悬浮的油状物。降温,加入20%(浓酸体积分数)HCl酸化,至体系的pH达到3为止。用分液漏斗分出油层,水层用甲基叔丁基醚萃取3次,合并油层和萃取液,用饱和食盐水洗至偏中性。蒸除甲基叔丁基醚,得环己氧基乙酸或异戊氧基乙酸,收率大于90%。

1.5 环己氧基乙酸烯丙酯和异戊氧基乙酸烯丙酯的合成

在装有搅拌和分水装置的三口瓶中加入环己氧基乙酸或异戊氧基乙酸,然后加入丙烯醇,加入催化剂对甲苯磺酸和带水剂甲苯,加热回流反应,至不再有水分出为止。蒸馏除去过量的丙烯醇和甲苯,残余物用10%(质量分数)Na₂CO₃和饱和食盐水洗至中性。减压蒸馏得环己氧基乙酸烯丙酯或异戊氧基乙酸烯丙酯,收率85%~90%,经精馏精制纯度可大于99%,丙烯醇含量低于0.1%。产品进行光波谱鉴定。

环己氧基乙酸烯丙酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ:1.18~1.21(t, 5H, 4β-H和1γ-H_{ax}), 1.47(d, 1H, γH_{eq}), 1.66(d, 2H, αH_{ax}), 1.84(d, 2H, αH_{eq}), 3.31(s, 1H, CHO), 4.14(s, 2H, OCH₂CO), 4.59(d, 2H, COOCH₂), 5.22(d, 1H, J=10.5 Hz), 5.32(d, 1H, J=16 Hz), 5.92(m, 1H, RHC=)。¹³C-NMR(DMSO), δ:28.51(2C, β-C), 30.44(γ-C), 36.60(2C, α-C),

(上接第41页)

极不稳定,如果在后处理过程中使用稀碱溶液洗涤二氯甲烷萃取层,将使辅酶Q₀的收率大大下降。

参考文献

- [1] 宋华付,王俊锋,丁绍民.辅酶Q₁₀的合成[J].化学与粘合,2002(5):267-268.
- [2] 古练权,钟永利,彭洪,等.2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌合成方法:中国,86100772A[P].1987-01-31.
- [3] 楚勇,陈芬儿.2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌的制备方法:中

国,1544408A[P].2003-11-27.

- [4] 冀亚飞,丁毅.3,4,5-三甲氧基苯甲醛合成新工艺的技术经济分析[J].现代化工,1998,15(5):34-36.
- [5] Orita H, Shimizu M, Hayakawa T, et al. Oxidation of trimethoxybenzenes to benzoquinones with hydrogen peroxide in the presence of heteropoly acid[J]. Kinet Cat Lett, 1991, 44:209-213.
- [6] Chida A S, Vani P V S N, Chandrasekharan M, et al. Synthesis of 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone: A key fragment in coenzyme-Q series[J]. Syn Commun, 2001, 31:657-660.
- [7] 林富荣,李翠屏,陈新志.辅酶Q₀的制备[J].高校化学工程学报,2004,18:724-728. ■