

A Simple and Convenient Method for the Preparation of Intermediates of Vitamin E

Xuemei Han^{1*}, Dongming Liu^{1*}, Junqiang Yu², Haiyan Liu³, Hengchang Zang¹, Xun Li^{1#}

¹Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmacy, Shandong University, Ji'nan

²Rongcheng Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Rongcheng

³Institute of Criminal Science and Technology, Ji'nan Public Security Bureau, Ji'nan

Email: [#tjulx2004@sdu.edu.cn](mailto:tjulx2004@sdu.edu.cn)

Received: Feb. 7th, 2014; revised: Feb. 27th, 2014; revised: Mar. 2nd, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

2,3,5-Trimethyl hydroquinone (TMHQ), as an important intermediate of vitamin E, was obtained via a two-step simple method. This synthetic route is suitable for industrial production owing to its several advantages such as brief reaction steps, mild conditions, simple work-up procedures, convenient manipulation and environmental friendliness.

Keywords

Vitamin E, TMBQ, TMHQ, Synthesis

一种合成维生素E中间体的绿色简易制备方法

韩雪梅^{1*}, 柳东明^{1*}, 于军强², 刘海燕³, 臧恒昌¹, 李 荀^{1#}

¹山东大学药学院, 天然产物化学生物学教育部重点实验室, 济南

²山东省荣成市出入境检验检疫局, 荣成

³济南市公安局刑事科学技术研究所, 济南

Email: [#tjulx2004@sdu.edu.cn](mailto:tjulx2004@sdu.edu.cn)

收稿日期: 2014年2月7日; 修回日期: 2014年2月27日; 录用日期: 2014年3月2日

*共同第一作者; #通讯作者。

摘要

采用简易方法以两步合成了维生素E的重要中间体2,3,5-三甲基氢醌。该方法具有步骤少、反应条件温和,后处理步骤简便、绿色环保的特点,非常适合工业化生产。

关键词

维生素E, 2,3,5-三甲基苯醌, 2,3,5-三甲基氢醌, 合成

1. 引言

维生素 E(VE, 又名 DL- α -生育酚)是一种脂溶性功能维生素,因其具有抗氧化、抗衰老、促性激素分泌、抑制眼睛晶状体内的过氧化脂反应等生物活性,被广泛用于食品、医药、保健品、化妆品、工业抗氧化剂、牲畜禽类的饲料添加剂中[1],是目前全球产销量最大的维生素品种。由于自然存在的 VE 非常有限,对人工合成 VE 的需求已日益增加。2,3,5-三甲基氢醌(TM HQ)是合成 VE 的重要中间体,与异植物醇发生缩合反应后生成维生素 E。我国目前绝大部分 TMHQ 依赖于进口,这成为影响和制约我国 VE 生产的主要瓶颈。因此寻求一种经济、适合工业化生产且绿色环保的制备方法具有重要的意义[2]。

TMHQ 的合成方法主要有以下几种:以 2,3,6-三甲基苯酚(TMP)为原料,先用 40%的硫酸磺化生成酚磺酸,再用 MnO_2 氧化生成 2,3,5-三甲基苯醌(TMBQ),进一步经保险粉还原为产物,产率为 60.8%,但产生的大量锰矿泥残渣会对环境造成重金属污染[3];以 5-异丙基偏三甲苯为原料,经磺化、碱熔、再脱去异丙基得 TMHQ,总收率 63~68%,杂质含量约为 17%,目前此法已被淘汰[4];在醋酸-过氧化氢-硫酸氧化体系作用下,将偏三甲苯直接氧化为 TMBQ,再在保险粉的作用下还原成 TMHQ,收率只有 11.05%[5];以 NaOH 为催化剂、将 2,4,6-三甲基苯酚(均三甲酚)在高压氧中氧化为 4-羟基-2,4,6-三甲基-2,5-环己二烯酮(TMCH),再在 200℃~250℃高温下进行甲基转位得 TMHQ,收率较低(约为 47%)。同时,由于 TMCH 和 TMHQ 均易氧化,在高温下更不稳定,故反应体系中各试剂均需做除氧处理,显然不适合工业化生产。虽然王红喜等人在高压氧化时加入一定量的惰性溶剂,收率可提高至 65%左右,但该工艺对设备要求比较高[6]。此外,VE 出口量较大的德国和荷兰等国家多以丙酮为原料,先聚合为异佛尔酮再氧化为氧代异佛尔酮,氧代异佛尔酮进一步重排和酰化为二乙酸三甲基氢醌,再经皂化、水解得 TMHQ。该方法步骤繁琐且在中国申请了专利保护,原料丙酮在我国也属于易制毒管制原料,不易购买,种种限制均不适宜在我国生产[7]。

钱东等人[8]曾报道了一种简易环保的方法:以 TMP 为原料,醋酸-过氧化氢-盐酸为混合氧化体系生成 TMBQ 后,不经分离直接利用保险粉还原得 TMHQ,纯度 >98%,产率为 54.6%。而陈红等人[9]则以偏三甲苯为原料,以醋酸-过氧化氢-硫酸为混合氧化体系生成 TMBQ,经甲苯萃取后的溶液经保险粉还原为 TMHQ,纯度 92.13%,产率只在 11%左右。综合考察这两种方法后,本文以 TMP 为原料,采用醋酸-过氧化氢-硫酸为混合氧化体系,以饱和保险粉水溶液或 Pd/C 催化氢化还原,两步合成了 TMHQ,纯度 >98.5%(HPLC),总收率 >85%(图 1)。

2. 实验方法

2.1. 主要仪器与试剂

熔点使用 RY-1 型显微熔点仪测定(温度计未经校正),质谱使用 ESI-MS (API4000 型)质谱仪测定,产

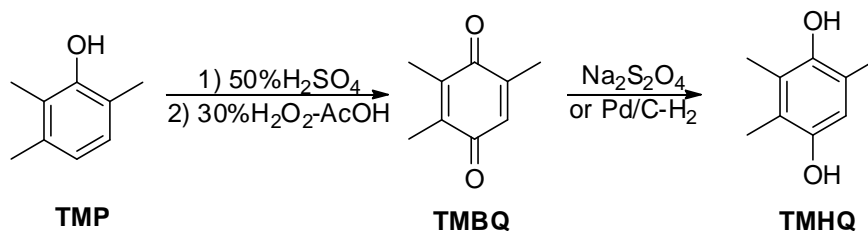


Figure 1. Synthetic route of TMHQ

图 1. TMHQ 的合成路线

品纯度由岛津 LC2010A 型高效液相色谱仪测定。

TMP(98%)、30%双氧水(AR)、浓硫酸(98%)、冰醋酸(CR)、保险粉(AR)、5%Pd/C(AR)均购自国药集团化学试剂公司,石油醚(AR)购自天津试剂一厂,使用前未经进一步处理。氢气(钢瓶)由济南德洋特种气体有限公司提供。

2.2. 合成方法

2.2.1. TMBQ 的合成

在 250 mL 的三颈烧瓶中,称取 TMP 2.0 g(14.7 mmol)溶解于 10 mL 石油醚中,待溶解完全后加入 50% 的硫酸溶液 6.2 mL。在室温下反应半小时后,逐滴加入 30% H_2O_2 (2.2 mL)和醋酸(4.2 mL)的混合溶液,5 min 滴毕,继续反应 5 h。反应结束后静置分层,水相用石油醚萃取(3×10 mL),合并有机相,分别用 2N NaOH 和饱和食盐水洗涤,洗至 pH 约为 6~7。浓缩溶剂(回收后的溶剂可以二次套用),所得的粗品经真空干燥后得橙黄色针状结晶 1.83 g,收率 89%, mp $30^\circ\text{C} \sim 31^\circ\text{C}$ (lit. [10] mp $28^\circ\text{C} \sim 31^\circ\text{C}$), 纯度(HPLC) > 98.5%。

2.2.2. TMHQ 的合成

方法 1: 室温下,称取 1.0 g(6.7 mmol)TMBQ 用 10 mL 石油醚溶解,待溶解完全后往其中加入 40.2 mg(0.335 mmol)亚硫酸氢钠固体,将事先配制好的保险粉饱和溶液倒入恒压滴液漏斗中,在氮气保护下逐滴滴加,滴毕,于 40°C 下保温反应 1~1.5 h。反应结束后过滤,滤饼分别用水和石油醚洗涤,真空干燥,得白色粉末 TMHQ(0.97 g),收率大于 95%,纯度大于 98.5%(HPLC)。ESI-MS m/z : 175.1 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, mp $169^\circ\text{C} \sim 170^\circ\text{C}$ (lit. [9] mp $169^\circ\text{C} \sim 172^\circ\text{C}$)。

方法 2: 室温下,将 2.0 g(13.4 mmol)TMBQ 和 0.02 gPd/C 溶于 20 mL 乙醇中,连接三通阀,抽空气后用氢气置换三次,将各管口用石蜡密封后,通氢气反应 5 h。过滤除去 Pd/C,用少量乙醇洗涤后将溶剂蒸干,得 TMHQ 纯品 1.93 g,产率为 95%,纯度 98.8%(HPLC)。

3. 结果与讨论

3.1. TMBQ 的合成

在制备 TMBQ 时,曾尝试使用 $\text{H}_2\text{O}_2\text{-AcOH-HCl}$ 体系作为氧化剂,结果发现反应完成后得不到橙黄色针状结晶,导致产品无法形成结晶纯品。在蒸除溶剂后的产品始终为油状物,用高效薄层色谱监测反应显示主产物下方有一较暗的副产物点,很难通过工厂常用的精馏、重结晶等方法提纯,只能通过柱色谱分离的方法除去。而改用 $\text{H}_2\text{O}_2\text{-AcOH-H}_2\text{SO}_4$ 体系后,经正交试验对比,先将原料 TMP 通过 50%硫酸磺化生成相应的 4-磺基-2,3,6-三甲基苯酚,再通过 30% $\text{H}_2\text{O}_2\text{-AcOH}$ 混合溶液将其氧化生成 TMBQ 这一方案最优,且该氧化剂来源经济无污染。

另外也尝试了钱东等人[3]报道的 $\text{MnO}_2\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$ 氧化剂体系。反应首先需要将原料 TMP 用 40%

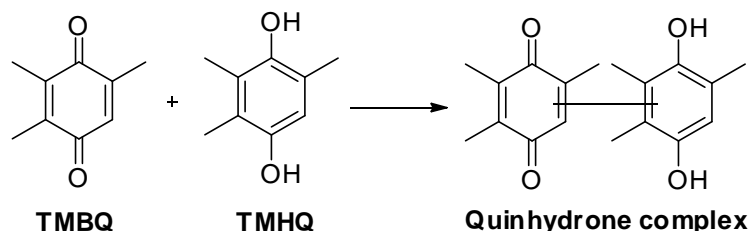


Figure 2. Chemical structure of quinhydrone complex as the main byproduct of TMHQ

图 2. TMHQ 的主要副产物醌氢醌结构

的稀硫酸氧化成酚磺酸，由于酚磺酸很容易结块，在投入 MnO_2 之前需要先加入大量的水将结块溶解后方可继续反应，造成氧化产物纯度较低，操作比较麻烦且费时；其次由于该反应体系为非均相反应，存在反应时间长、产生的锰渣对环境造成污染等缺陷，所以这种方法无法实现工业化。而本文使用的氧化剂体系本身含有水，能很快溶解掉酚磺酸结块，无需再进行额外的溶解处理，大大简化了操作。

3.2. TMHQ 的合成

两种还原方法中，保险粉化学还原方法(方法 1)具有设备简单、投资小、反应过程易于控制、反应产率相对较高等优点，缺点是保险粉的消耗量较大，反应过程中“三废”比较多。Pd/C 催化氢化(方法 2)是一种高效清洁的还原方法，反应过程中只消耗价格便宜的氢气，Pd/C 催化剂可以循环套用，简洁高效无任何污染物形成，产率较保险粉法高，缺点是对设备要求较高，尤其是密封性要好。两种方法在反应过程均无其他副产物产生且绿色环保，可根据情况适用于不同生产条件的企业。

3.3. TMHQ 易着色问题

TMHQ 在后处理中若时间过长或者在贮存的过程中，经常会颜色变暗。通常认为这是由于 TMHQ 在空气中很容易被氧化成 TMBQ，TMBQ 再与 TMHQ 生成黑色的醌氢醌分子缀合物(图 2)[11]。正是由于这种物质的存在才使得 TMHQ 非常容易着色，这也是生产厂家一直未能很好解决的一个重要问题。虽然朱志庆等人[12]曾经公开了一种防止 TMHQ 变色的方法，即用保险粉水溶液还原后的甲苯液中加入抗坏血酸，但抗坏血酸本身性质就不稳定。

由于液-质联用仪监测保险粉还原反应时发现，在反应初始就已产生醌氢醌副产物，因此，在反应初始就加入抗氧化剂亚硫酸氢钠，同时通入惰性气体(氮气、氩气等)做双重保护。亚硫酸氢钠具有经济便宜、不与反应物及生成物发生化学反应、本身性质稳定的优点。在反应过程利用液-质联用仪监测发现，这种做法可以将醌氢醌副产物控制在工业生产允许的范围内。此外，在贮存 TMHQ 过程中，加入亚硫酸氢钠的产品颜色能够始终保持白色，一段时间后经高效 TLC 监测也无氧化产物。而不加亚硫酸氢钠的产品由开始时的白色很快变成灰色，放置一段时间后颜色会逐渐发黄甚至发黑，经 TLC 监测发现已产生副产物。

4. 结论

以价格相对便宜的 TMP 为原料，经两步反应得到产率和纯度均较高的 TMHQ。该方法具有步骤少、反应条件温和，后处理步骤简便、绿色环保的特点，已经公开中国国家发明专利[13] [14]。

基金项目

山东省自然科学基金(No. ZR2013HM101)。

参考文献 (References)

- [1] 梁诚 (2001) 合成维生素 E 生产现状和发展趋势. *广西化工*, **3**, 21-24.
- [2] Cornwell, D.G. and Ma, J. (2007) Studies in vitamin E: Biochemistry and molecular biology of tocopherol quinones. *Vitamins & Hormones*, **76**, 99-134.
- [3] 钱东, 何厚群, 王开毅 (2002) 直接氧化法合成 2,3,5-三甲基氢醌. *化学试剂*, **4**, 231-232.
- [4] 孙建梅, 陆洪芳, 南家莲 (2002) 2,3,5-三甲基对苯氢醌的合成方法简介. *天津化工*, **5**, 26-27.
- [5] 刘春艳 (2006) 2,3,5-三甲基氢醌合成新方法. *辽宁化工*, **5**, 249-251.
- [6] 陈家莹, 王红喜 (1983) 2,3,5-三甲基氢醌的合成. *中国医药工业杂志*, **5**, 5-7.
- [7] 克里尔, S., 威格尔, H., 胡斯马彻, K., 施, N., 马克兹, G., 哈福内, V. (2000) 制备 2,3,5-三甲基氢醌二酯的方法. 中国专利: 1273963.
- [8] 钱东, 王开毅, 庞明红 (1998) 直接氧化法合成维生素 E 中间体 2,3,5-三甲基氢醌. *精细化工*, **2**, 13-15.
- [9] 陈红, 吴纓, 徐国梅 (2002) 过氧化氢直接氧化法合成 2,3,5-三甲基氢醌. *精细石油化工进展*, **4**, 25-27.
- [10] 李雄, 王歆燕, 舒万艮, 钱东 (1998) 2,3,5-三甲基苯醌的合成研究. *湖南化工*, **5**, 22-23.
- [11] 钱东 (1999) 2,3,5-三甲基氢醌合成工艺及其催化剂的研究. 博士论文, 中南工业大学, 长沙.
- [12] 朱志庆, 袁仲飞, 许庆丰 (2011) 一种 2,3,5-三甲基苯醌的制备方法. 中国专利: 102241577.
- [13] 李荀, 臧恒昌, 施雷雷 (2012) 一种 2,3,5-三甲基苯醌(TMBQ)的绿色简易制备方法. 中国专利: 102643185.
- [14] 李荀, 臧恒昌, 施雷雷 (2012) 一种 2,3,5-三甲基氢醌的简易制备方法和防止其在生产或贮存过程中被氧化的方法. 中国专利: 102659522.