

离子液体中聚乙二醇维生素 E 琥珀酸酯的合成

巩 凯* 王理国 陈敬华

(江南大学药学院 江苏 无锡 214122)

摘 要 以离子液体为催化剂,由维生素 E 经两步酯化反应合成了聚乙二醇 1000 (PEG1000) 维生素 E 琥珀酸酯。以离子液体 1-(*N'*,*N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐为催化剂、1,2-二氯乙烷为助溶剂、维生素 E 与琥珀酸酐摩尔比为 1:1.2,在 80 °C 条件下反应 4 h,维生素 E 琥珀酸酯(TAS)的产率为 90%。以 1-丙磺酸基-3-甲基咪唑硫酸氢盐/甲苯为反应体系,TAS 与 PEG1000 摩尔比为 1:2,在 100 °C 下反应 5 h,PEG1000 维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)收率为 91%。

关键词 离子液体;绿色催化;维生素 E 琥珀酸酯;聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯

中图分类号:O643.3

文献标识码:A

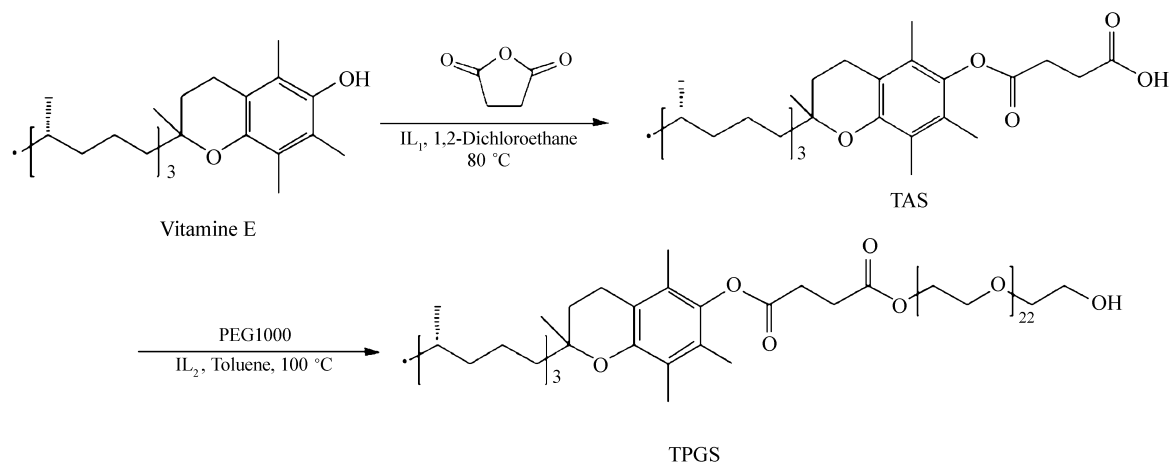
文章编号:1000-0518(2015)06-0652-06

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.06.140366

聚乙二醇维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)是维生素 E 的水溶性衍生物,由维生素 E 琥珀酸酯(TAS)与聚乙二醇酯化而成,已载入《美国药典》^[1]。在国内外已广泛应用于制剂研究中,作为增溶剂、吸收促进剂、乳化剂、增塑剂以及脂溶性药物传递系统的载体^[2-3]。TPGS 的合成工艺分两步:维生素 E 与琥珀酸酐反应生成维生素 E 琥珀酸酯(TAS),再与聚乙二醇(PEG)反应生成 TPGS。TAS 通常在碱性催化剂作用下制备^[4],酸性催化剂会使产物变黑。碱性催化剂有醋酸钠、碳酸钾、吡啶、叔胺类等^[5],反应温度较高,100~180 °C,反应时间 3~8 h,然而过高的反应温度也会使产品氧化而变黑,故有文献^[6-7]报道在反应体系中加入金属 Zn,但其使反应体系复杂化,同时也增加生产成本。TAS 与 PEG 的酯化反应通常在酸性催化剂或缩合剂作用下进行反应^[8],催化剂有 H₂SO₄、三氟乙酸、对甲苯磺酸等,然而采用这样酸催化剂,不易回收使用,不符合绿色工艺要求。Collnot 等^[9]报道了将 TAS 溶于二氯甲烷,等摩尔量 PEG,在 *N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC)、二甲氨基吡啶(DMAP)作用下,制备 TPGS;同时,文中指出,PEG 相对分子质量不同,TPGS 活性有一定差异,其中,PEG1000 是最具活性的。DCC 反应后产物为二环己基脲(DCU),DCU 不溶于有机溶剂,可过滤除去;然而 DCC 不易除去,在产品中有残留,从而影响产品质量。因此,开发一条 TPGS 的绿色制备工艺具有现实意义。

离子液体是新型绿色溶剂,其独特的理化性质引起众多学者的关注,在酯化反应、烷基化反应、酰化反应、重排反应、氧化还原反应、缩合反应等有机合成反应中有着广泛的应用^[10-12]。我们在这方面也开展了研究工作^[13-14]。

本文旨在构建一种绿色、有效的催化反应体系,用于 TPGS 制备。首先,制备了离子液体 1-(*N'*,*N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐(IL₁),并作为催化剂,催化维生素 E 和琥珀酸酐反应,制备 TAS;其次,以酸性离子液体 1-丙磺酸基-3-甲基咪唑硫酸氢盐(IL₂)为催化剂,由 TAS 与 PEG1000 反应制备 TPGS。探讨各反应温度、反应时间、催化剂种类及用量、溶剂等因素对反应的影响,并优化反应条件,反应式如 Scheme 1 所示。已有的研究认为,PEG 最佳相对分子质量为 600~1500,故在本文中以 PEG 的相对分子质量 1000 作为探针化合物,研究 TPGS 的合成方法与最佳工艺条件。



Scheme 1 Synthesis of TPGS

1 实验部分

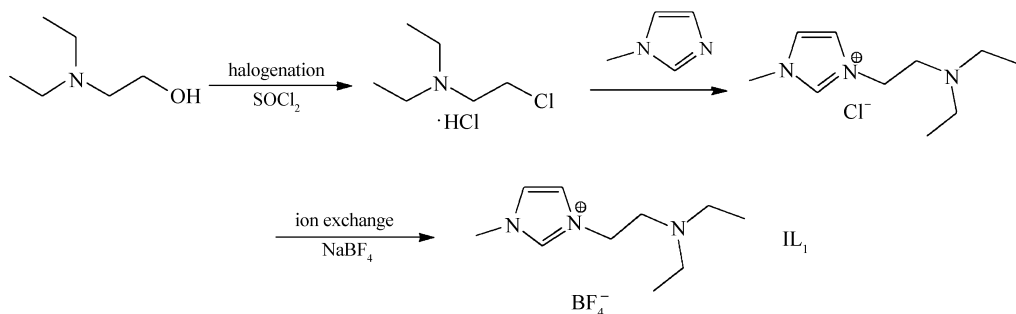
1.1 仪器和试剂

Bruker Advance DRX 500 型核磁共振仪(500 MHz),以 CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标。

所用试剂均为分析纯,溴丁烷、醋酸钠、丙磺酸内酯、*N,N*-二乙基乙醇胺、聚乙二醇 1000、琥珀酸酐、四氟硼酸钠为国药集团产品;*N*-甲基咪唑、维生素 E 为 TCI 试剂。

1.2 实验方法

1.2.1 离子液体的制备 离子液体 1-(*N',N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 反应式如 Scheme 2 所示。

Scheme 2 Synthesis of ion liquid IL₁

实验步骤:在冰水浴条件下,向 100 mL 三口烧瓶中加入氯化亚砷 14.28 g(0.12 mol),缓慢滴加 *N,N*-二乙基乙醇胺 8.9 g(0.1 mol),滴加时间为 1 h;然后移去冰水浴后,继续反应 3 h。反应结束后,减压蒸馏除去过量的氯化亚砷;加入 10 mL 的甲醇,旋转蒸发得到灰白色的固体粉末。分别用 10 mL × 3 甲苯、20 mL × 3 乙醚洗涤,得到白色的固体,二乙基氯乙胺盐酸盐,产率为 95%。

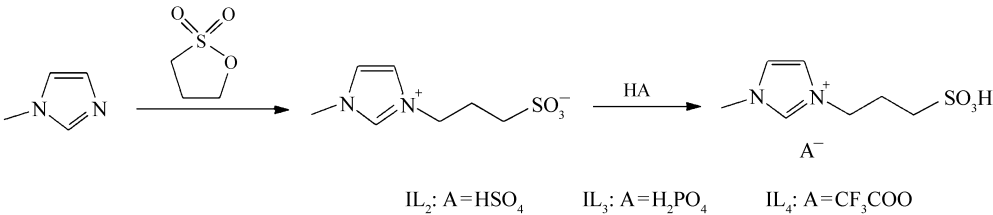
在 100 mL 圆底烧瓶中加入二乙基氯乙胺盐酸盐(0.05 mol)和 *N*-甲基咪唑(0.05 mol)、30 mL 乙醇,在 80 °C 下反应 3 ~ 4 h。反应结束后,旋转蒸发除去溶剂和未反应的原料,再用乙醚 10 mL × 3 洗涤,真空干燥得到白色固体粉末,为产物 1-(*N',N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑盐酸盐,产率为 84%。

将 1-(*N',N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑盐酸盐 0.02 mol 溶解在 10 mL 水中,加入等量的 NaOH,反应 10 min;再加入 20 mL CH_2Cl_2 、0.02 mol NaBF_4 ,反应 10 min,过滤除去固体,用 20 mL × 3 CH_2Cl_2 萃取,有机溶剂用无水硫酸钠干燥,除去溶剂得到目标离子液体 IL₁。

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), δ : 0.91(6H, t, J = 6.7 Hz, 2CH_3), 2.53(4H, q, J = 7 Hz, 2CH_2), 2.79 ~ 2.81(2H, m, CH_2), 3.94(3H, s, CH_3), 4.20(2H, t, J = 5.5 Hz, CH_2), 7.33(1H, d, J = 1.5 Hz, CH), 7.47

(1H,d, $J=1.5\text{ Hz}$,CH),8.75(1H,s)。

离子液体 1-丙磺酸基-3-甲基咪唑硫酸氢盐 (IL₂)、1-丙磺酸基-3-甲基咪唑磷酸二氢盐 (IL₃) 和 1-丙磺酸基-3-甲基咪唑三氟乙酸盐 (IL₄):反应式如 Scheme 3,实验方法参考文献[15-16]。



Scheme 3 Synthesis of ion liquids IL₂, IL₃ and IL₄

1.2.2 TAS 的制备 将维生素 E 0.43 g(1 mmol)、琥珀酸酐 0.12 g(1.2 mmol)、离子液体 IL₁、溶剂(或无溶剂)加入 50 mL 圆底烧瓶,N₂气保护,在一定温度下反应,TLC 跟踪反应。反应结束,加入环己烷萃取,分别用 10% 盐酸溶液、去离子水,洗涤一次(20 mL),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤、除去溶剂得到粗产品。若产品不纯,用正己烷重结晶一次,即可得到 TAS。

1.2.3 TPGS 的制备 将 TAS 0.53 g(1 mmol)、一定量 PEG1000、适量离子液体 IL₂和甲苯(10 mL)加入 50 mL 圆底烧瓶,N₂气保护,在一定温度下反应,TLC 跟踪反应。反应结束后,反应体系自然分层,通过简单的分离,回收离子液体;上层产物相用乙酸乙酯(20 mL)稀释,用饱和盐水洗涤(20 mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤、除去溶剂得到粗产品 TPGS。用柱层析分离提纯产物,以二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇流动相,得到 TPGS。

2 结果与讨论

2.1 维生素 E 琥珀酸酯的工艺优化

2.1.1 催化反应体系选取 维生素 E 琥珀酸酯在酸碱条件下均可发生反应,但在酸性条件下,产物色泽较差,故本文构建了叔胺型离子液体催化体系。探讨了不同催化剂、无溶剂或加入助溶剂等因素对反应的影响,结果列于表 1。由表 1 可知,在无催化剂时,该反应较难进行;在相同条件下,叔胺离子液体 IL₁催化反应时间较短,产率较高,说明 IL₁对该反应具有较高的催化性能,这可能因为离子液体具有较好溶解性能,加速反应传质过程发生,起到相转移催化剂作用。在无溶剂条件下,由于反应液较为粘稠,不易传质,影响反应的产率;加入助溶剂能较好改善这一问题,考察了 1,2-二氯乙烷、甲苯、正己烷等助溶剂,相比较而言,1,2-二氯乙烷为助溶剂反应效果较好。同时,加入助溶剂,在反应结束后,反应体系自然分两相,下层为 IL₁,这有利于催化剂的循环回收使用。与三乙胺相比,IL₁为催化剂,具有较短的反应时间和较高的反应产率,说明其具有较好的催化性能。

表 1 不同催化反应体系下 TAS 合成

Table 1 Synthesis of TAS catalyzed by different catalytic systems^a

Entry	Catalyst	Solvent	Time/h	Yield/% ^b
1	—	1,2-Dichloroethane	24	35
2	IL ₁	—	4	83
3	IL ₁	1,2-Dichloroethane	4	90
4	IL ₁	Hexane	4	81
5	IL ₁	Toluene	5	85
6	Triethylamine	1,2-Dichloroethane	8	82

^a. Reaction conditions: Vitamin E 1 mmol, succinic anhydride 1.2 mmol, catalyst 0.1 mmol, solvent 10 mL, 80 ℃; ^b. isolated yield.

2.1.2 反应温度对 TAS 制备的影响 反应温度对维生素 E 琥珀酸酯的制备有着较为明显地影响。在相同反应条件下,分别考察了 25、50、80 和 100 ℃,由实验可知,随着反应温度的升高,反应时间缩短,产率提高;在 80 ℃时,反应 4 h,产率 90%,若再提高反应温度,或反应时间,产率变化不大,但反应产物色泽较差,故该反应温度选择为 80 ℃。

综上所述,制备维生素 E 琥珀酸酯的最佳工艺条件为:IL₁为催化剂(0.1 化学计量)、1,2-二氯乙烷为助溶剂,维生素 E:琥珀酸酐摩尔比为 1:1.2,反应温度为 80 ℃,反应时间为 4 h,收率为 90%。

2.2 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的工艺优化

2.2.1 催化反应体系选取 维生素 E 与 PEG1000 在酸性条件下进行反应,本文构建以酸性离子液体为催化剂的反应体系,并考察催化剂用量、种类等对反应的影响。由表 2 可知,该反应在无催化剂下,较难发生反应;在相同条件下,催化性能 IL₂ > IL₄ > IL₃,随着催化剂 IL₂用量增加,反应产率随之增加,当用量为 10% (摩尔分数)时,达到较佳催化效果;而以H₂SO₄为催化剂时,反应时间较长,且H₂SO₄不易循环回收使用。故选用 IL₂为该反应的催化剂。

表 2 不同催化反应体系下 TPGS 合成

Table 2 Synthesis of TPGS catalyzed by different catalytic systems^a

Entry	Catalyst	Molar fraction of catalyst/%	Time/h	Yield/% ^b
1	—	0	24	25
2	IL ₂	5	5	84
3	IL ₂	10	5	91
4	IL ₂	15	5	90
5	IL ₃	10	6	82
6	IL ₄	10	5	88
7	H ₂ SO ₄	10	8	80

a. Reaction conditions;TAS 1 mmol, PEG1000 2 mmol, toluene 10 mL, 100 ℃; b. isolated yield.

2.2.2 原料比对 TPGS 制备的影响 由于 PEG 两端均为羟基,与维生素 E 琥珀酸酐反应时,两端的羟基反应几率相等,故产物中含有 PEG 单酯、双酯,因此有效控制反应条件成为 TPGS 制备的关键因素。为此,探讨了 TAS 与 PEG 摩尔比对反应的影响,考察了其摩尔比为 1:1、1:2、1:3 三个梯度下的反应,实验结果表明,要想有效控制 TPGS 单酯的收率,其摩尔比为 1:2 时,即可实现较好的控制单双酯的比例,经分析,其中 TPGS 单酯的含量在 90% 以上。故 TAS 与 PEG 摩尔比为 1:2。

综上所述,TPGS 的合成最佳工艺条件为:以 IL₂为催化剂(10% (摩尔分数)),甲苯为助溶剂,TAS 与 PEG1000 摩尔比为 1:2,反应温度为 100 ℃,反应时间为 5 h,产率为 91%。

2.3 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯分离方法与表征

本文采用柱层析的方法对反应产物进行分离提纯,使用二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇的展开剂体系,有效地分离了 PEG、TPGS 单酯、TPGS 双酯。维生素 E 琥珀酸酯和 PEG1000 维生素 E 琥珀酸酯的¹H NMR 如图 1 所示,在 TPGS 图谱上特征峰 δ 3.64 为 PEG 的 CH₂,与文献^[8]报道结果一致。

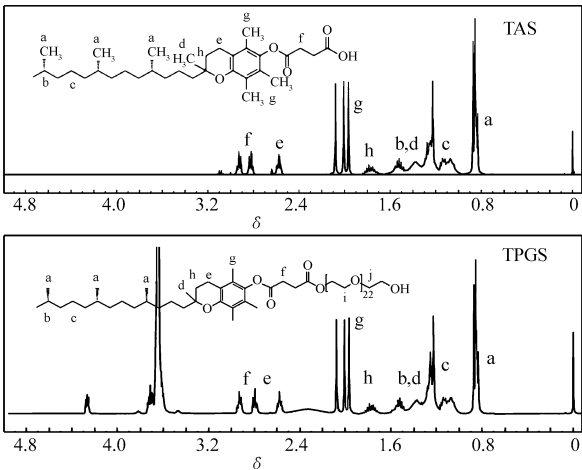


图 1 TAS 和 TPGS 的¹H NMR 图谱

Fig. 1 ¹H NMR spectra of TAS and TPGS

3 结 论

本文构建以离子液体为催化剂的反应体系,成功地合成 PEG1000 维生素 E 琥珀酸酯。在 1-(*N'*,*N'*-二甲胺乙基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐/1,2-二氯乙烷催化体系中,反应温度为 80 ℃、反应 4 h,TAS 的产率达到 90%。以 1-丙磺酸基-3-甲基咪唑硫酸氢盐/甲苯为催化体系,TAS 与 PEG1000 摩尔比为 1:2,在 100 ℃下反应 5 h,TPGS 收率为 91%。该合成工艺具有操作简单、产率高、催化剂易循环使用等优点,是一种绿色的合成方法。

参 考 文 献

- [1] YU Yongxin, YU Hongkai, WANG Zhongyan. Advancement in Application of *D*- α -tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate[J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2006, **23**(6):407-412(in Chinese).
于永新,俞红凯,王中彦. 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯应用进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, **23**(6):407-412.
- [2] Guo Y Y, Luo J, Tan S W, *et al.* The Applications of Vitamin E TPGS in Drug Delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **49**(2):175-186.
- [3] Zhao J, Feng S S. Effects of PEG Tethering Chain Length of Vitamin E TPGS with a Herceptin-Functionalized Nanoparticle Formulation for Targeted Delivery of Anticancer Drugs[J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(10):3340-3347.
- [4] SUN Qian. The Synthesis and Purification of *d*- α -Tocopherol Succinate[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2007(in Chinese).
孙倩. *d*- α -生育酚琥珀酸酯制备精制工艺研究[D]. 杭州:浙江大学, 2007.
- [5] ZHENG Yansheng, SU Hui, LI Junsheng. Study on the Catalytic Synthesis of Vitamin E Succinate by Triethyl Amine[J]. *Speciality Petrochem*, 2006, **2**(5):39-43(in Chinese).
郑燕升, 粟晖, 李军生. 三乙胺催化合成维生素 E 琥珀酸单酯的研究[J]. 精细石油化工, 2006, **2**(5):39-43.
- [6] YI Yafei, WANG Yubiao, LIANG Qiyong. Synthesis of Tocopherol Calcium Succinate[J]. *Chinese J Pharmaceut*, 1996, **2**:59-60(in Chinese).
冀亚飞, 王玉标, 梁启勇. 维生素 E 琥珀酸钙的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1996, **2**:59-60.
- [7] Tetsuya N, Saitama, Shizumasa K. Method of Producing α -Tocopherol Acid Succinate:US 3459774[P], 1969-08-05.
- [8] WANG Jingyuan. The Preparation of *d*- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010(in Chinese).
王靖媛. *d*- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯制备工艺研究[D]. 杭州:浙江大学, 2010.
- [9] Collnot E M, Baldes C, Wempe M F, *et al.* Influence of Vitamin E TPGS Poly(ethylene glycol) Chain Length on Apical Efflux Transporters in Caco-2 Cell Monolayers[J]. *J Control Release*, 2006, **111**(1/2):35-40.
- [10] Hallett J P, Welton T. Room-temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. 2[J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(5):3508-3576.
- [11] SUN Jian, WANG Jinquan, ZHANG Suojiao, *et al.* Ionic Liquids Catalyzed Green Processes[J]. *Sci Sin Chim*, 2014, **44**(1):100-113(in Chinese).
孙剑, 王金泉, 张锁江, 等. 基于离子液体的绿色催化过程[J]. 中国科学:化学, 2014, **44**(1):100-113.
- [12] Manoj K Muthyala, Kavya Veliseti, *et al.* Advances in Functionalized Ionic Liquids as Reagents and Scavengers in Organic Synthesis[J]. *Curr Org Chem*, 2014, **18**(19):2530-2554.
- [13] GONG Kai, FANG Dong, LIU Zuliang. Catalyzed Synthesis of Substituted 2-Amino-2-Chromenes by Functionalized Ionic Liquid[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2008, **25**(7):843-847(in Chinese).
巩凯, 方东, 刘祖亮. 功能化离子液体催化合成 2-氨基-2-色烯衍生物[J]. 应用化学, 2008, **25**(7):843-847.
- [14] Gong K, Fang D, Wang H L, *et al.* Eco-friendly and Efficient One-pot Synthesis of 14-Alkyl- or aryl-14H-dibenzo [a, j] xanthenes Catalyzed by Task-specific Ionic Liquid[J]. *Dyes Pigm*, 2009, **80**(1):30-33.
- [15] FANG Dong, LIU Zuliang, ZHOU Xinli. Catalytic Synthesis of Benzyl Acetate in Task-specific Room Temperature Ionic Liquid[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2007, **24**(1):85-90(in Chinese).
方东, 刘祖亮, 周新利. 功能化离子液体室温催化合成乙酸苄酯[J]. 应用化学, 2007, **24**(1):85-90.
- [16] Gu Y L, Shi F, Deng Y Q. Esterification of Aliphatic Acids with Olefin Promoted by Brønsted Acidic Ionic Liquids[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2004, **212**(1/2):71-75.

Synthesis of Polyethylene Glycol Vitamin E Succinate in Ionic Liquid

GONG Kai^{*}, WANG Ligu, CHEN Jinghua

(School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract Polyethylene glycol 1000 (PEG 1000) Vitamin E succinate was prepared by a two-step esterification reaction of Vitamin E using ionic liquids as reaction catalysts. Vitamin E succinate (TAS) was obtained *via* the esterification of vitamin E catalyzed by 1-(*N'*,*N'*-dimethylamino-ethyl)-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate. Under the conditions of 1:1.2 molar ratio of Vitamin E and succinic anhydride in 1,2-dichloroethane at 80 °C for 4 h, the isolated yield reached 90%. Under 1:2 molar ratio of TAS and PEG 1000 for 5 h at 100 °C, polyethylene glycol 1000 Vitamin E succinate was synthesized in 1-methyl-3-propyl sulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate/toluene media with 91% yield.

Keywords ionic liquid; green catalysis; vitamin E succinate; polyethylene glycol 1000 vitamin E succinate

《应用化学》2015 年征订启事

《应用化学》创刊于 1983 年,是经国家科委批准向国内、国外公开发行的学术性期刊。由中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办,科学出版社出版。为中国科技核心期刊。

《应用化学》设有综合评述、研究论文、研究简报、研究快报栏目。出版周期短,报道新成果快。

《应用化学》期刊被 14 家国内外重要检索机构、文摘收录。

《应用化学》面向科研单位、大专院校和化学化工领域的科研技术人员。

本刊承揽各类化学、化工材料、分析测试仪器及各类化学产品介绍和相关领域科技信息等广告业务。

《应用化学》投稿全部采用网上投稿方式(<http://yyhx.ciac.jl.cn> 点击“网上投稿”或“投稿注册”,按照提示步骤操作)。

- 中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办。
- 多次获国家、省、部级奖励,发行量大,广告宣传效果好。
- 国内外公开发行,月刊,每月 10 日出版。
- 国内统一刊号 CN 22-1128/O6; 国际标准刊号 ISSN 1000-0518。
- 全国各地邮局订阅,国内邮发代号 8-184; 每册定价 30.00 元,全年定价 360 元
- 广告经营许可证号:吉工商广字 206 号
- 中国国际图书贸易总公司办理国外订阅(国外发行代号 BM809)
- 如未能在邮局订阅,可与编辑部联系订阅。

《应用化学》编辑部地址:吉林省长春市人民大街 5625 号 邮编:130022

电话:0431-85262016,85262330 传真:0431-85685653 E-mail: yyhx@ciac.ac.cn 网址: <http://yyhx.ciac.jl.cn>