

维生素 A 衍生物合成工艺的改进

沈润溥^a 皮士卿^a 谢斌^b 黄红军^b 陈新志^{a*}

(^a 浙江大学材料与化工学院 杭州 310027; ^b 浙江医药股份有限公司新昌制药厂)

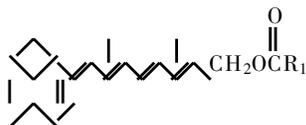
关键词 维生素 A 衍生物, 多双键烷基膦衍生物, Wittig-Horner 反应

中图分类号: O625.2

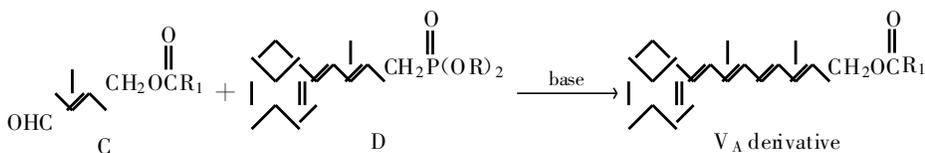
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2003)12-1211-03

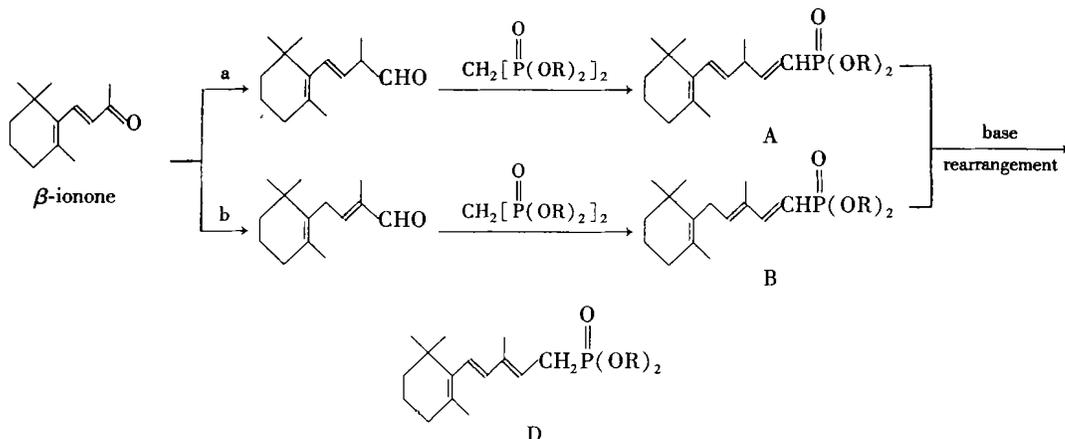
维生素 A (V_A) 及其衍生物是重要的药品^[1]。常用的 V_A 衍生物是其烷基酯, 如乙酸酯、丙酸酯、棕榈酸酯等, 其结构式如下 (R₁ 为烷基)。



在其多种合成方法中, 以烷基膦酸酯为反应试剂的 Wittig-Horner 反应因具有明显的优越性^[2-3]。此反应是由 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2,4-戊二烯基膦酸二烷基酯 (D) 与五碳醛 (C) 在碱催化下进行并进而制备其它的维 A 类衍生物。



原料 D 由 β-紫罗酮制得^[4]。但 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,4-戊二烯基膦酸二烷基酯 (A) 或 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,3-戊二烯基膦酸二烷基酯 (B) 重排到 D 的反应, 通常以 DMSO 为溶剂, 在叔丁醇钾催化下进行, 收率一般为 75% ~ 85%, 有时伴有少许顺式异构体 (C₂-C₃ 双键)^[4,5]。本文以 A 或 B 或它们的混合物在碱催化下直接与五碳醛 (C) 反应得到产物, 省去了重排反应, 对总收率的提高和工艺的简化具有重要意义。



试剂和仪器: 甲苯, 纯度 99% (GC); 二甲基甲酰胺, 99% (GC); 叔丁醇钠, 90%, 自制; 无水硫酸钠:

99%。

UV-2201 紫外分光光度仪(日本岛津公司); Agilent HP1100 高效液相色谱仪; 色谱柱: Nucleosil 50-5 CN ϕ 4.6 mm \times 250 mm; 流动相: $V(\text{环己烷})/V(\text{乙醚})=50/1$; 流速: 0.80 mL/min; 检测: UV 310 nm。

维生素 A 乙酸酯的制备:

实例 1: 将 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,3-戊二烯基磷酸二乙酯(10.0 g, 纯度 93.2%, 27.4 mmol)溶于 40 mL 甲苯中, 冷却至 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 大约在 30 min 内, 将叔丁醇钠粉末(5 g, 52 mmol)在甲苯(20 mL)和二甲基甲酰胺(20 mL)的混合溶液和 4-乙酰氧基-2-甲基-2-丁烯-1-醛(5.0 g, 35.2 mmol)在甲苯(40 mL)中的溶液同时滴入冷却混合液中。在同样温度下搅拌 5 min, 加水(60 mL)将混合物分为 2 层。有机层用水(120 mL)洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。减压蒸发溶剂得到黄色固体(11.5 g)。

高效液相色谱分析结果: 维生素 A 乙酸酯(全反式)的含量为 92.0%。11-顺式异构体和 13-顺式异构体的总含量为 6.4%(得到异构体 11-顺式与 13-顺式质量比约为 2F)。9-顺式异构体的质量分数为 1.0%。

向所得固体中加入甲醇(20 mL)并搅拌得到结晶。冷却至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后, 搅拌大约 30 min, 过滤分离所得晶体。减压干燥得到淡黄色晶体(8.3 g)。将所得晶体按照中国药典 2000 年版的维生素 A 分析方法进行分析。结果表明, 维生素 A 的含量为 278 万单位。晶体中维生素 A 乙酸酯的含量和每个异构体的含量的高效液相色谱检测结果表明, 维生素 A 乙酸酯(全反式)质量分数为 96.2%, 11-顺式和 13-顺式异构体总量为 2.9%, 9-顺式异构体为 0.4%。在减压下, 将过滤晶体后的母液浓集, 干燥, 得到黄色油状物 2.6 g。所得油状物的高效液相色谱分析结果表明, 维生素 A 乙酸酯(全反式)质量分数为 5.9%, 11-顺式异构体和 13-顺式异构体总量为 3.3%, 9-顺式异构体质量分数为 0.36%。

实例 2: 将 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,4-戊二烯基磷酸二乙酯(10.0 g, 纯度 93.5%, 27.5 mmol)溶于 40 mL 四氢呋喃中, N_2 气保护下, 将溶液冷却至 $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。约 20 min 内将叔丁醇钾(4 g, 35.7 mmol)在四氢呋喃(20 mL)和二甲基甲酰胺(20 mL)中的混合溶液滴入, 搅拌 20 min 后滴加 4-乙酰氧基-2-甲基-2-丁烯-1-醛(5.0 g, 35.2 mmol)在四氢呋喃(40 mL)中的溶液。滴加完毕后, 将混合物在同样温度下搅拌 5 min, 加水 150 mL 和石油醚 200 mL 搅拌、分层。有机层用水洗、干燥。减压蒸发溶剂得到黄色固体 10.5 g。

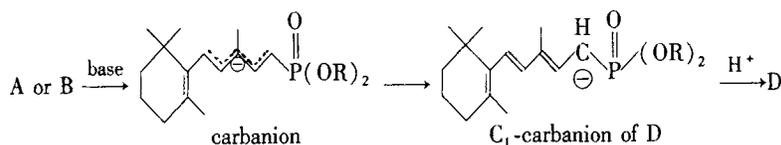
高效液相色谱分析: 维生素 A 乙酸酯(全反式)的质量分数为 85.0%, 11-顺式异构体和 13-顺式异构体的总质量分数为 7.0%, 9-顺式异构体的质量分数为 1.3%。

实例 3: 将 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,3-戊二烯基磷酸二乙酯(5.0 g, 纯度 93.2%)和 3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1,4-戊二烯基磷酸二乙酯(5.0 g, 纯度 93.5%)溶于 40 mL 甲苯中, 冷却至 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 在约 30 min 内, 将叔丁醇钠粉末 5 g 在甲苯(20 mL)和二甲基甲酰胺(20 mL)中的混合溶液和 5.0 g 4-乙酰氧基-2-甲基-2-丁烯-1-醛在 40 mL 甲苯中的溶液同时滴入冷液中。在同样温度下搅拌 5 min, 加 100 mL 水使混合物分层, 有机层用水洗、干燥, 减压蒸发溶剂得到黄色固体(11 g)。

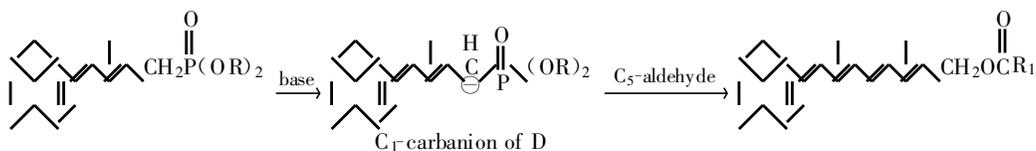
高效液相色谱分析: 维生素 A 乙酸酯(全反式)的质量分数为 91.0%。11-顺式异构体和 13-顺式异构体的总质量分数为 6.9%。

结果与讨论

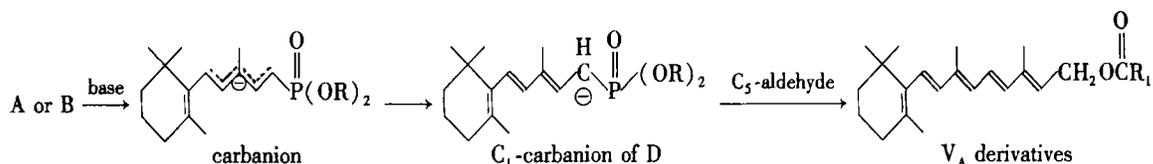
叔丁醇钾在 DMSO 中碱度很强⁹, 因此, 可催化从 A 或 B 到 D 的碳负离子重排反应。据推测重排反应机理为: 在 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3\text{-DMSO}$ 体系中, 叔丁醇钾使 A 或 B 解离成碳负离子, 再重排为较稳定的 D 的 1 位碳负离子(D 的 1 位碳负离子因磷衍生物基的诱导效应和双键的共轭效应得到稳定), 再与氢离子反应变为 D, 如图所示:



而在 D 与五碳醛 C 的反应中, D 首先被碱水解成 1 位碳负离子, 此碳负离子再与醛反应, 如下所示:



基于以上推测, 设想当 A 或 B 或它们的混合物与五碳醛反应时, 有可能在碱催化下直接经由 D 的 1 位碳负离子而与 C 反应:



由以上结果可见, 原料 A 或 B 在强碱性条件下, 经过重排解离反应形成了活性的 1 位碳负离子, 然后与五碳醛 C 反应生成产物维 A 衍生物。A、B 或其混合物的反应效果与重排产物 D 相当^[4], 可见本方法在合成维 A 衍生物的反应中不但减少了一步重排反应, 而且带来总收率提高, 处理方便, 成本降低等好处。目前尚未见直接由 C₁位双键的磷酸酯用作 Wittig-Horner 反应试剂的报道^[5], 因此, 本方法对类似的反应(如采用多双键的磷酸酯基化合物为原料的 Wittig-Horner 反应等)也具有重要的指导作用。

参 考 文 献

- 1 XIAO Zhen-Hua(肖振华)Chief-Edr(主编). Encyclopedia of Chemical Industry(化工百科全书), 1st Edn(第 1 版) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 1997: 16
- 2 Boutagy J, Thomas R. *Chem Reviews*[J], 1974, **74**(1): 87
- 3 Tanaka M. US 5 424 478[P], 1995
- 4 Babler H. US 4 916 250[P], 1990
- 5 Azim E M. *J Lab Comp Radiol* [J], 1996 **38**(5): 441
- 6 Schriesheim A, Hofmann J E, Rowe C A. *J Am Chem Soc*[J], 1961, **83**: 3 731

An Improved Method for Synthesis of Vitamin A Derivatives via Wittig-Horner Reaction

SHEN Run-Pu, PI Shi-Qing, XIE Bin, HUANG Hong-Jun, CHEN Xin-Zhi*

(College of Material Science and Chemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Wittig-Horner method for the synthesis of Vitamin A derivatives is improved; 3-methyl-5-(2, 6, 6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-1, 3(or 1, 4)-pentadienyl phosphonate is reacted directly with C₅-aldehyde in synthesis and a double bond rearrangement step catalyzed by base is curtailed.

Keywords Vitamin A derivative, multidoublebound alkylphosphonate ester, Wittig-Horner reaction