

研究简报

## 2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌的合成

韩占武 王雅琴 郑国钧 朱 炜 袁其朋\*

(北京化工大学化学工程学院,北京 100029)

**摘要:**以对甲苯酚为原料,经过溴化,CuI催化合成2,6-二甲氧基-4-甲基苯酚,再通过相转移反应合成3,4,5-三甲氧基甲苯,最后用质量分数30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>氧化得到较高收率的2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌。

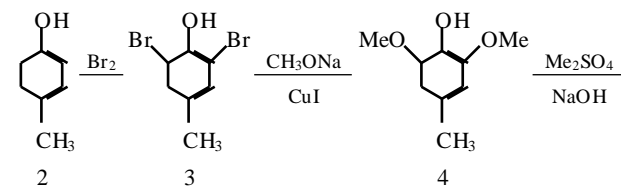
**关键词:**合成;过氧化氢;2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌

**中图分类号:** TQ244.61

### 引言

2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌(2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone)又称辅酶Q<sub>0</sub>(Coenzyme Q<sub>0</sub>),是合成辅酶Q<sub>10</sub>和艾地苯醌的重要原料<sup>[1-2]</sup>,目前辅酶Q<sub>10</sub>和艾地苯醌的市场需求量迅速扩大。因此对辅酶Q<sub>0</sub>的需求也将不断扩大。

K. Sato<sup>[3]</sup>等以2,3-二甲氧基-4-硝基苯甲醛为原料经过两次还原得到2,3-二甲氧基-4-硝基甲苯,再经重铬酸盐氧化得到辅酶Q<sub>0</sub>,但每步反应的收率都不高,他们又用2-羟基-3,4,5-三甲氧基苯甲酸为原料经还原得到2,3,4-三甲氧基苯酚,再通过Manich反应得2,3,4-三甲氧基-5-甲基苯酚,最后用重铬酸钾氧化得到了辅酶Q<sub>0</sub>,该方法收率不高,且原料不易得到。M. Matsumoto<sup>[4]</sup>以3,4,5-三甲氧基甲苯作原料,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>与铁盐K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>作氧化剂制得辅酶Q<sub>0</sub>,收率仅为23%。本文以对甲苯酚为原料经过溴化、甲基化合成3,4,5-三甲氧基甲苯,最后采用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/醋酸为氧化剂合成辅酶Q<sub>0</sub>,该方法原料廉价易得,反应条件温和,催化剂易得,收率较高,氧化反应的收率可达81%。合成路线如下:

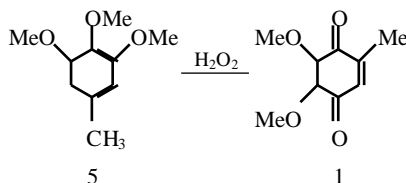


收稿日期: 2003-07-09

第一作者: 男,1970年生,硕士生

\*为通讯联系人

E-mail: qpuyan@sina.com



### 1 实验部分

#### 1.1 仪器和试剂

核磁共振用瑞士Bruker公司AC-80核磁共振仪,CDCl<sub>3</sub>为内标;熔点用毛细管法测定,温度计未经校正;柱层析用0.074~0.050 mm硅胶,青岛海洋化工厂生产;所用试剂均为分析纯。

#### 1.2 实验方法

**1.2.1 2,6-二溴-4-甲基苯酚(3)的制备** 在250 mL三口瓶中,加入16.2 g(0.15 mol)对甲苯酚和25 mL水,缓慢滴加16.0 mL(0.31 mol)溴,滴加完毕,在40℃水浴中再继续搅拌1 h,冷却得到橙色结晶,经水洗、过滤、干燥,得到白色晶体38.2 g,收率96.0%,熔点45~48℃。化学位移(HCDCl<sub>3</sub>)分别为7.24(s,2H,ArH),5.67(s,1H,OH),2.24(s,3H,CH<sub>3</sub>)

**1.2.2 2,6-二甲氧基-4-甲基苯酚(4)的制备** 250 mL三口瓶中加入10 g金属钠,分批倒入100 mL甲醇,剧烈反应,钠完全溶解后蒸除甲醇,尽量蒸干,得到固体甲醇钠。

在250 mL三口瓶中,加入12 g(0.0451 mol)二溴代对甲苯酚,20 mL DMF,搅拌使之溶解;取上一步所得到的甲醇钠溶解于30 mL DMF中,滴加至反应瓶中,升温至110℃,反应30 min,再加入4 g碘化亚铜,继续反应5 h后,反应混合物倒入200 mL水中,加入浓盐酸调节至pH值3~4,用乙醚提取4

次,合并有机相,用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得金黄色液体 7.0 g,收率 92%。

**1.2.3 3,4,5-三甲氧基甲苯(5)的制备** 250 mL 三口烧瓶中加入 6 g(0.0357 mol)三甲氧基甲苯,1 g 四丁溴化基铵,30%NaOH 溶液 10 mL,4.5 g 硫酸二甲酯,30 mL 甲苯,100 反应 2 h,反应液用乙酸乙酯提取,合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压蒸除乙酸乙酯,得淡黄色液体 5.7 g,收率 87.7%。熔点 23~26。( $\text{CDCl}_3$ ) 分别为 8.36(s,2H,ArH),3.90(s,6H,OCH<sub>3</sub>),3.79(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.28(s,3H,CH<sub>3</sub>)

**1.2.4 2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌(1)的制备(辅酶 Q<sub>0</sub>)** 取 2.2 g 3,4,5-三甲氧基甲苯,溶于 10 mL 冰醋酸,40 下,将 30 mL 30%过氧化氢溶液分三次缓慢滴加入反应瓶,搅拌反应 30 h。加入 20 mL 水,用乙醚(4×30 mL)萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥并减压蒸除乙醚,得红色黏稠液体,硅胶柱层析得 1.8 g 辅酶 Q<sub>0</sub>,收率 81.8%。熔点 58~59, ( $\text{CDCl}_3$ ) 分别为 6.40(q,1H,ArH),3.99(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.97(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.0(d,3H,CH<sub>3</sub>)

## 2 结果与讨论

对甲苯酚经溴化反应得化合物 3,在此过程中比较了水和氯仿作反应溶剂对反应结果的影响,发现用水作溶剂时反应 2 h 即可完成,氯仿作溶剂时反应需要 30 h,收率只有 75%。化合物 3 在催化剂的作用下与 NaOCH<sub>3</sub> 发生取代反应得化合物 4,在该反应中分别使用 CuCl 和 CuI 作催化剂,结果发现 CuCl 为催化剂时化合物 4 的收率只有 68.0%,用

CuI 作催化剂时,则收率可达 92.0%。化合物 4 与硫酸二甲酯进行甲基化反应可直接得到化合物 5,收率为 62%,当四丁基溴化铵用于该反应时,反应时间可由 12 h 缩短为 2 h,收率提高至 87.7%。对化合物 5 进行氧化可得目标产物 2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌。文献报道醌类的合成一般采用铈盐氧化法<sup>[5-6]</sup>,该方法具有反应条件温和、收率高等优点,但在本反应中,以  $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$  为氧化剂反应时产物的收率仅为 45%,换成 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/乙酸作氧化剂反应,对 20,30,40 三个反应温度进行了考察,产物的收率均大于 81%。反应温度超过 50 时,反应副产物明显增多,既影响收率又不利于分离。

## 参 考 文 献

- [1] Lipshutz. Practical, cost-effective synthesis of COQ10 [P]. USA, 6545184. 2003-04-08
- [2] 陈永讲,杨敏,孔繁虔. 艾地苯醌的合成[J]. 中国医药工业杂志,1995,26(12):529-531
- [3] Sato K, Inoue S, Sato H. The synthesis of 2,3-dimethoxy-5-methyl-p-benzoquinone[J]. Bull Chem Soc Jpn,1972,45:3455-3457
- [4] Matsumoto M, Kobayashi H. Hexacyanoferrate-catalyzed oxidation of trimethoxybenzenes to dimethoxy-p-benzoquinones with hydrogen peroxide[J]. J Org Chem, 1985,50(10):1766-1768
- [5] 程志明,徐逸楣,张一宾. 有机合成醛、酮、醌[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,1997,433-456
- [6] West David D. Synthesis of coenzyme Q<sub>10</sub> ubiquinone [P]. USA, 6506915. 2003-01-14

# Synthesis of 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone

Han Zhan-wu Wang Ya-qin Zheng Guo-jun Zhu Wei Yuan Qi-peng

(College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** 2,6-dimethoxy-4-methylphenol was obtained through the bromination of p-Cresol and the methoxylation in presence of CuI, which was methylated to give 3,4,5-trimethoxytoluene with the catalysis of PTC. The oxygenation of the 3,4,5-trimethoxytoluene can be achieved easily with a high yield when H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>COOH was used as the oxidant.

**Key words:** synthesis; hydrogen dioxide; 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone

(责任编辑 云志学)