

摘要

维生素 K₂ 是高活性的抗出血药物。本文以 2-甲基萘醌、香叶醇以及乙酸香叶酯为起始原料，经过催化加氢、甲氧基保护、溴代、格氏反应以及氧化脱保护等反应，最终合成了维生素 K₂₍₂₀₎。

通过实验，对其中几步反应进行了优化实验，找到了较优的反应条件，得到较高的反应收率。第一步为催化加氢反应，由 Pd/C 催化的 2-甲基萘醌氢化反应可以几乎定量地完成。第二步为甲氧基保护反应，在碱性条件下与硫酸二甲酯进行反应，通过正交实验设计对反应条件进行研究，较佳的反应条件为：pH=9-10 间，反应温度为 50℃，氢氧化钠浓度为 30%，收率为 95.1%。对第三步溴化反应进行了单因素优化实验，得到较佳的反应条件为：反应温度在 -10℃、溴的滴加时间 4 小时以及物料 2-甲基-1,4-二甲氧基萘：溴=1: 1.05(摩尔比)时可以 90.1%的较高收率的合成目标产物 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘。第四步为格氏反应，通过将镁粉充分活化、选用干燥的四氢呋喃为溶剂、以溴乙烷作为引发剂并保证反应体系的惰性氛围等方法引发、制备格氏试剂，并通过单因素实验表明，溴化亚铜的用量为 0.5eq 时目标产物收率最高，为 85.7%。第五步是氧化脱保护反应，最终以 86.9%的收率合成了维生素 K₂₍₂₀₎。

本文香叶基香叶基溴的合成中，在他人研究的基础上对脱除酮基一步反应提出了创新性的改进，将本步收率由 26%提高到 90%。

关键词：维生素 K₂，维生素 K₂₍₂₀₎，抗出血药物，2-甲基萘醌，正交实验

ABSTRACT

Menaquinone(vitamin K₂) is a high efficiency counteractant bleeding medicament. Menaquinone was prepared by catalytical hydrogenation, methoxy protection, bromization, Grignard reaction, and released protection by the reaction of oxidation. At last, vitamin K₂₍₂₀₎ been synthesized.

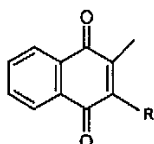
In the experiment, the high yield can be gained through making optimized condition to the several reactions. The first catalytical hydrogenation with palladium/activated carbon as the catalyst can gain the production with ration almost. The second reaction, 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone reacted with dimethyl sulfate in aqueous alkali. The optimized conditions of the second reaction are: the bound of pH is 9 to 10, reaction temperature is 50°C, the consistence of sodium hydroxide is 30%, yield 95.1%. The optimized conditions of the third reaction are: reaction temperature is -10°C, reaction time is 4 hours, the mole ratio of 2-methyl-1,4-dimethoxynaphthalene to bromine to 1:1.05, 90.1% yield can be gained. The fourth reaction is Grignard reaction. The reaction can being solicitation successfully via four methods: magnesium activation, the solvent is dry THF, bromoethane is solicitation reagent, N₂ protection. The optimized conditions of the reaction is: the mole ratio of Cuprous bromide is 0.5eq, yield 85.7%. The fifth reaction is released protection, yield 86.9%. At last, synthesized the menaquinone successfully.

In the synthesis of geranylgeranyl bromide, the innovation been bring forward in the step of desulfonylation, the yield is 90%.

Key word: menaquinone, vitamin K₂₍₂₀₎, counteractant bleeding medicament, menadione, optimization

第一章 前言

维生素 K 是具有 1, 4-萘醌结构的一类物质, 其中大多数为 3-取代-2-甲基-1, 4-萘醌类化合物:



R 为植基或聚异戊(间)二烯基团, 分别被称为维生素 K₁ 和维生素 K₂ (英文名: menaquinone, 简称 MK), 当 3 位上无取代基团 (β -甲萘醌) 时, 称为维生素 K₃。

维生素 K 的主要生理功能是促进肝脏合成凝血酶原, 即凝血因子 II, 它还调节另外的三种凝血因子 VI、IX 和 X 的合成。其作用是促使凝血酶原中谷氨酸羧化成 γ -羧化谷氨酸 (Gla), 含 Gla 的蛋白已知存在于骨、肾、胎盘、胰、脾、肺等组织^[1]。当缺乏维生素 K 时, 血液内这几种凝血因子均减少, 因而凝血时间延长, 常发生皮下、肌肉和胃肠出血。

一般情况下人类肠道内的细菌会自动合成维生素 K₂, 因此正常人很少会有维生素 K 缺乏现象。但是, 当出现胆道梗阻、腹泻或自发性脂肪痢引起脂类消化吸收不良, 或长期服用广谱抗菌药物抑制肠道细菌生长等情况时便有可能引起维生素 K 缺乏。新生儿因肠道内尚无细菌合成维生素 K₂, 血内凝血酶原浓度低, 易引发出血疾病, 因此在临产时要给孕妇注射维生素 K, 胎儿出生后也要进行注射或口服, 预防出血性疾病。此外, 维生素 K 还可以应用于抗肿瘤治疗, 能够阻止致癌剂的活化, 抑制其发生突变。可用于由于平滑肌痉挛引起疼痛的镇痛, 与阿托品和吗啡相比毒性小, 无成瘾性。同时, 维生素 K 对支气管哮喘的治疗效果也较好^[2]。

维生素 K 的首次发现是在 1929 年, Dam^[3] 发现给小鸡喂食了用非极性溶剂提取过的食物时, 出现硬膜下和肌肉出血, 而且血液凝固时间延长。McFarlane 等^[4] (1931 年) 和 Holst 与 Halbrook^[5] (1933 年) 也先后报道小鸡喂以用乙醚提取过的鱼和肉也出现这种出血症状和凝血时间延长。许多

实验室的研究说明这种出血症状不能用已知的脂溶性维生素(A、D、E)来治愈,故1935年Dam提议给这一有止血功能的新维生素命名为维生素K(K来源于德文koagulation凝结的第一个字母)。1935年Almquist和Stokstad报道用苜蓿的乙醚提取物可治愈这种出血病。同年Dam和Karrer合作,成功地从苜蓿中分离得到一种黄色油状物,经鉴定为2-甲基-3-植基-1,4-萘醌,于是命名为维生素K₁。其化学结构通过研究得到了证实。Doisy等还从腐败的鱼肉中分离得到另一种能止血的结晶物质,后来证明它与维生素K₁的不同之处在于侧链是一不饱和基团。现在知道,来源于动物体内的维生素K₂系列的不饱和侧链是由不同长度的聚异戊(间)二烯基团所组成。

维生素K₁是一种天然产物,在许多植物中的含量均较为丰富。维生素K₁作为抗出血药物的使用较为普通,历史也较长,维生素K₁的生物合成与化学合成路线相对较为成熟,因此,在作为人类医疗上最为广泛使用的是维生素K₁。

与维生素K₁相比,维生素K₂具有更高的活性,它的医疗效果比维生素K₁更好。维生素K₂系列是按照侧链异戊二烯基数目的不同划分的,可以分为从维生素K₂₍₅₎(MK-1)到维生素K₂₍₆₅₎(MK-13)。研究发现,侧链异戊二烯基数目的差别对维生素K₂的活性影响很大。从维生素K₂在体内的循环代谢来研究,发现MK-3和MK-4具有较高的活性,并且随着侧链的增长活性依次降低。从维生素K₂的抗出血活性来研究^[6],发现MK-5具有最高的抗出血活性,而MK-4和MK-6仅次于MK-5,同时随着侧链的增长抗出血活性也是依次降低。从在肝脏中合成 γ -羧化谷氨酸的速率来研究维生素K₂的活性^[7],发现MK-3具有最佳的活性,其次是MK-2和MK-4,而随着侧链的增长活性还是依次降低。综合考虑以上各个因素,可见MK-4即有四个异戊二烯基单元的维生素K₂具有最佳的活性,因此,MK-4是我们的合成目标。由于天然产物中所含维生素K₂的量非常少,它的化学合成又非常困难,因此在防治出血性疾病上,绝大多数的国家还是用维生素K₁。仅仅在日本,维生素K₂系列中的MK-4得到了较广泛的应用于各种疾病。从世界范围来

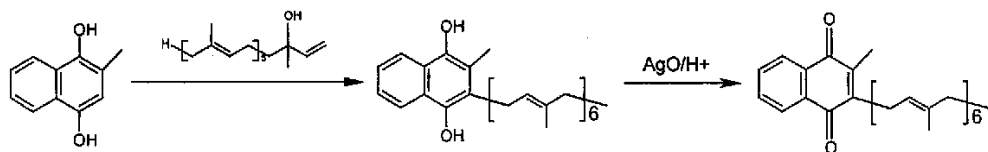
说，维生素 K₂ 的产量相当小，并且绝大多数均是 MK-4。

第二章 文献综述

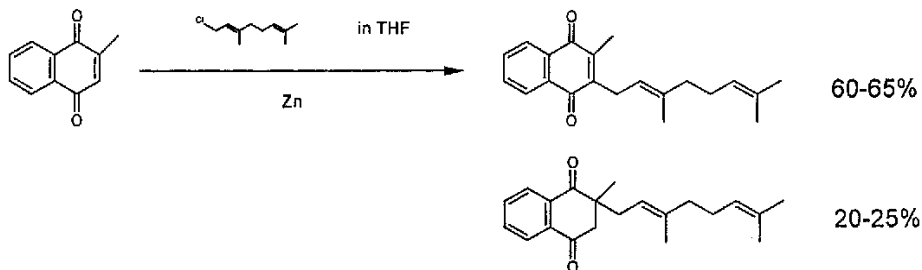
2.1 化学合成维生素 K₂ 的几种方法

2.1.1 在萘醌或氢萘醌的母体上直接引入聚异戊烯基

1958年, Isler 等人用如下方法首次化学合成了维生素 K₂^[8], 文献未对相关产率进行报道。

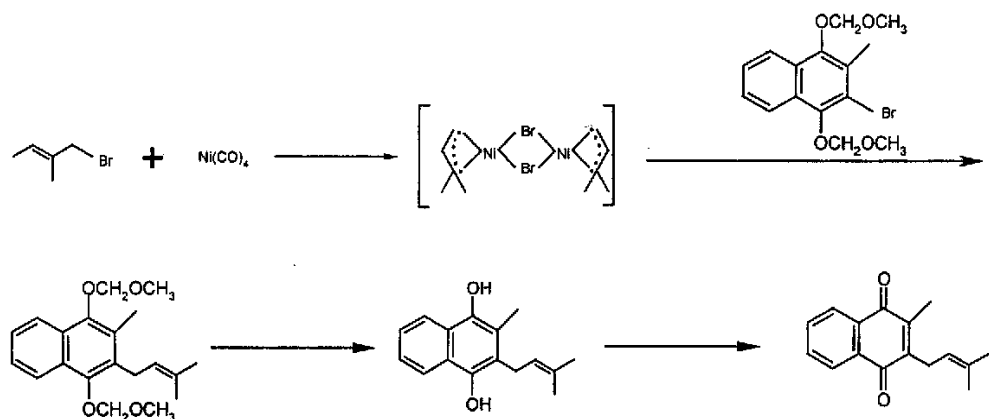


1977年, Yoji.Tachibana 用 β -甲萘醌与香叶基氯直接反应合成 MK-2^[9]。这条路线虽然简单, 但是在烷基化过程中反应的选择性不好, 在 2 位上也发生取代, 而且所占的比例还相当大。同时, 反应中还会发生醌环双键的断裂。

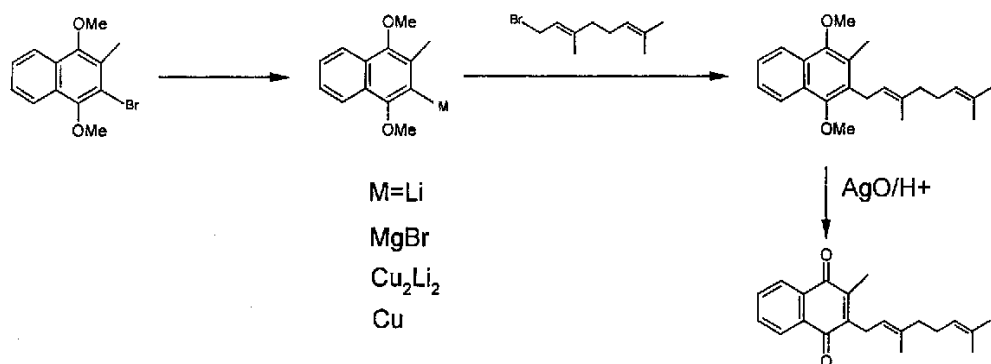


以上二条路线, 都是采用了直接 F-C 烷基化的方法, 在酸性条件下的烷基化会使不饱和侧链发生成环反应, 难于分离而且又失去了生物活性。同时, 在 2 位和 3 位上出现了反应选择性不好的问题, 生成大量的异构体, 而且会有一部分侧链由反式异构成顺式, 从而失去了生物活性。因此, 此类方法用母核化合物与聚异戊烯基化合物反应, 这一关键步骤效果都不太理想。

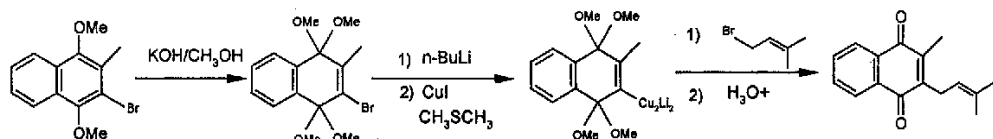
1980年, Yoshinor, Naruta 提出了用锡烷进行烷基化的方案^[10], 但是锡烷的制备比较麻烦, 同时这种方法所得产物的产率也不高, 仅有 30%。



1974年, Clinton D. Snyder and Henry 提出用格氏试剂或其它一些金属试剂来引入侧链^[13], 效果较好, 产率可以达到 73%。这种方法的优点在于 3 位上引入金属试剂以后定位效应非常好, 成功解决了侧链连接选择性不高的问题, 同时, 侧链的全反式构型在反应以后能够很好的保持, 一般在 85% 以上, 最高可达 97%。

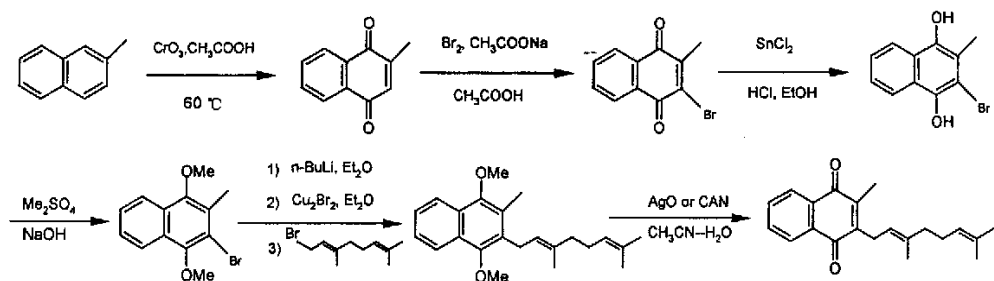


1979年, Bertrand L. Chenard 等人报道了合成 MK-1 的方法^[14], 这种方法将萘环的 1, 4 位上用双取代的甲氧基进行保护, 通过空间位阻效应进一步的能保证侧链被引入在 3 位上, 该法所得产物的产率不高, 仅 47%。



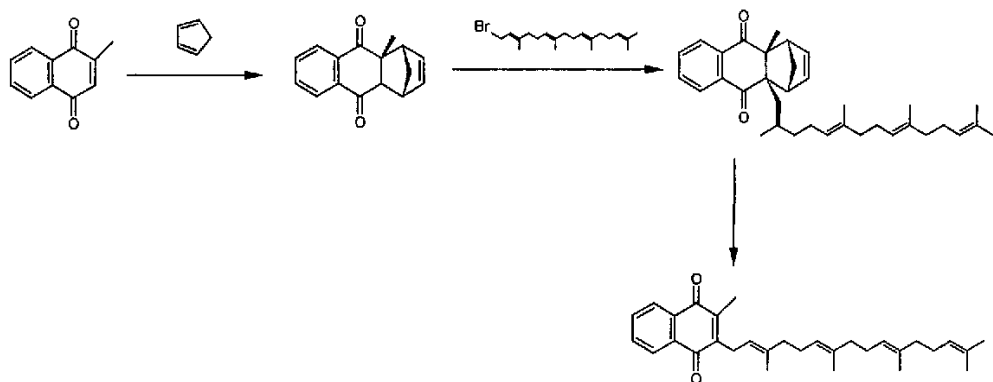
1979年, L. Syper 等人报道了一条合成了 MK-2 的路线^[16]。这条路线是以 2-甲基萘为原料, 经过氧化、溴化、还原、保护以及制成金属试剂、连接侧链和最终去保护氧化成 MK-2。这是在前人的研究基础上提出的一条比较详细的合成路线, 其首次提出了在最后一步反应中用硝酸铈铵脱除

甲氧基氧化成醌，但未有相关产率的报道。



2.1.3 通过逆 Diels-Alder 反应制得

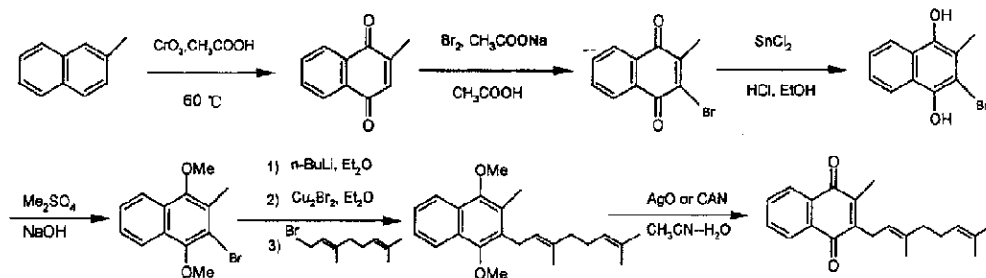
1994 年, Hamamura K 的专利报道了用甲萘醌-环戊二烯加合法合成 MK-4^[16]。这种方法不需要过渡金属催化剂, 在碱性条件下的烷基化能较好的保持侧链中双键的立体构型, 辅助剂环戊二烯易于回收利用。报道收率达 93%。



2.1.4 通过侧链延长法制得

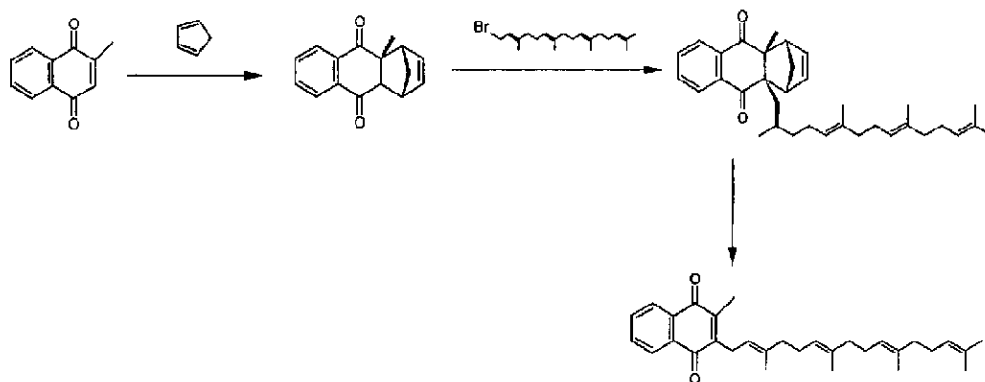
2003 年, Jae-Hong Min 等人报道了一种合成 MK-4 的方法^[17]。

甲氧基氧化成醌，但未有相关产率的报道。



2.1.3 通过逆 Diels-Alder 反应制得

1994 年, Hamamura K 的专利报道了用甲萘醌-环戊二烯加合法合成 MK-4^[16]。这种方法不需要过渡金属催化剂, 在碱性条件下的烷基化能较好的保持侧链中双键的立体构型, 辅助剂环戊二烯易于回收利用。报道收率达 93%。

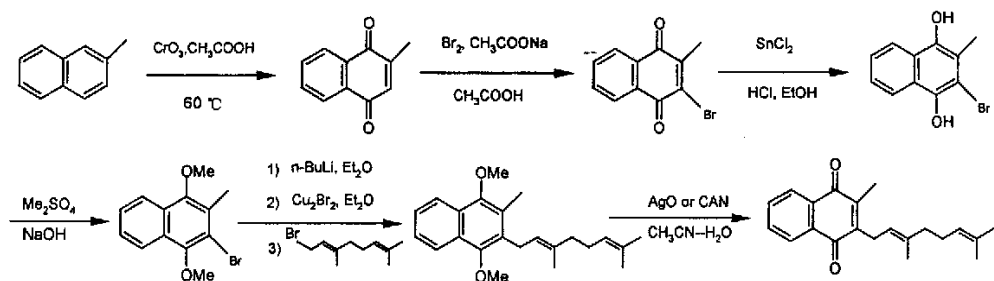


2.1.4 通过侧链延长法制得

2003 年, Jae-Hong Min 等人报道了一种合成 MK-4 的方法^[17]。

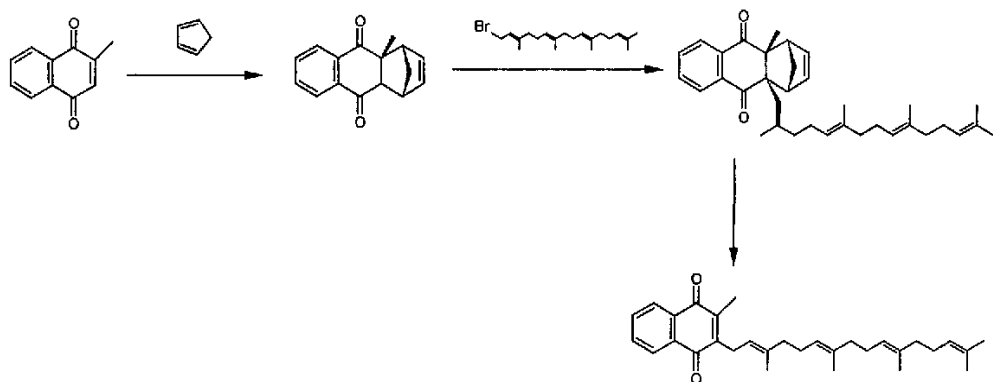
2003 年, Jae-Hong Min 等人报道了一种合成 MK-4 的方法^[17]。

甲氧基氧化成醌，但未有相关产率的报道。



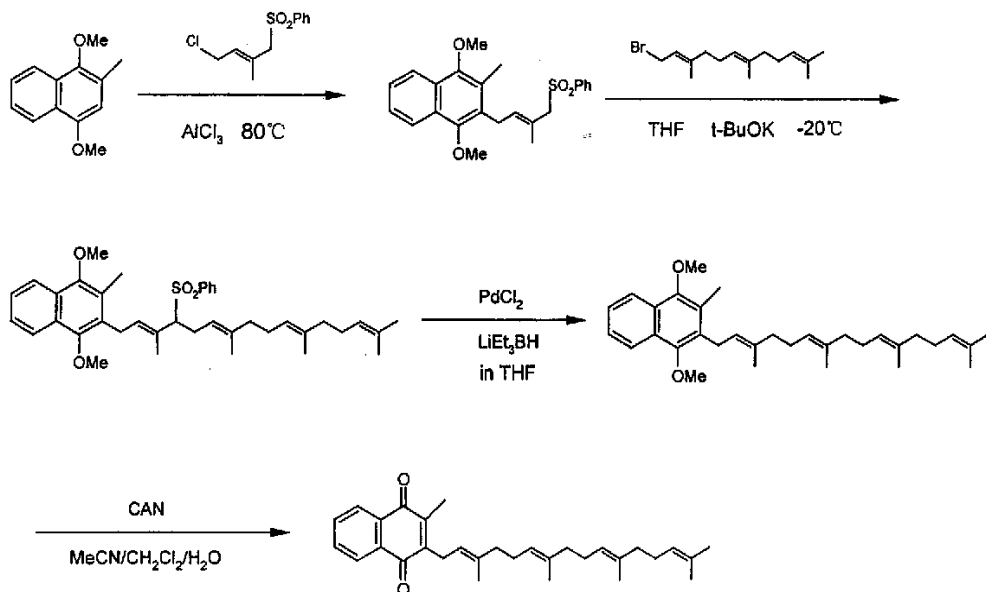
2.1.3 通过逆 Diels-Alder 反应制得

1994 年，Hamamura K 的专利报道了用甲萘醌-环戊二烯加合法合成 MK-4^[16]。这种方法不需要过渡金属催化剂，在碱性条件下的烷基化能较好的保持侧链中双键的立体构型，辅助剂环戊二烯易于回收利用。报道收率达 93%。



2.1.4 通过侧链延长法制得

2003 年，Jae-Hong Min 等人报道了一种合成 MK-4 的方法^[17]。



这是一条全新的合成路线，采用的是侧链延长法的思路，通过磺基作用使两个短链相连接，从而合成了所需要的产物，产率 62%。这种方法的优点是能够保持侧链的全反式构型，不足之处是在脱除磺基的过程中会发生一定数目双键的迁移。

2.2 文献总结

在维生素 K₂ 的化学合成中，主要有三个关键环节：

1. 醌官能团的恰当保护

在维生素 K₂ 的研究初期，直接采用萘醌和烷基化试剂反应，结果均不理想。随着研究的深入，发现醌结构在反应中性质不够稳定，需要将其用适当的保护基团保护起来。研究最多的是甲氧基保护基。甲氧基的引入为后续合成路线的顺利实施提供了保障，在维生素 K₂ 的合成研究中起到了关键性的作用。但是，甲氧基也存在着较大的不足之处，就是脱除比较困难，用氧化银或硝酸铈铵作为氧化剂，副产物多，收率不高。寻找一个更加合适的保护基团也许是今后研究的一个重点。

2. 母体与侧链连接的方法与选择性控制

在目前维生素 K₂ 的研究中，母体与侧链的连接有二种主要途径：F-C 烷基化和格氏反应。但是，烷基化反应所要求的酸性条件会使不饱和侧链

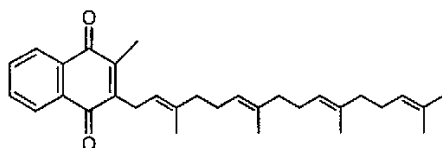
发生成环反应。同时，在萘环的 2 位和 3 位上出现了反应选择性不高的问题，生成大量的异构体，并且会有一部分侧链由反式异构成顺式，从而失去了生物活性。格氏反应连接母体与侧链的方法可以克服这些不足之处，而且效率较高。但是，萘环结构的格氏试剂制备相对较难，如何顺利引发反应将是研究中的重点。

3. 侧链全反式结构的保持

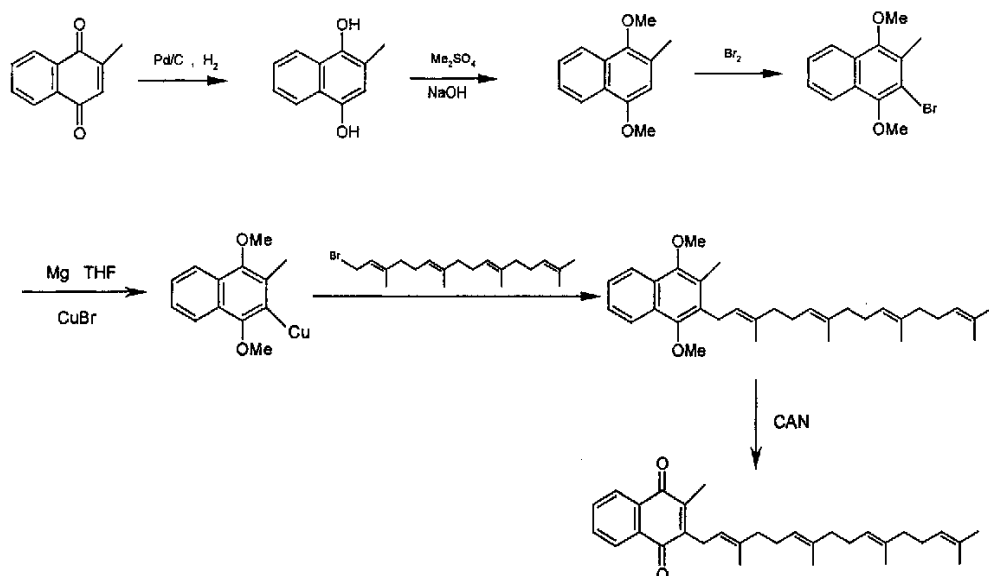
在维生素 K₂ 的结构中，只有全反式的侧链组分才具有生物活性。因此，在合成中，保持侧链的全反式结构至关重要。在文献所报道的合成方法中，F-C 烷基化法和侧链延长法中的反应条件均不利于全反式结构的保持。

2.3 本文研究方案的确定

本文要合成的目标产物维生素 K₂₍₂₀₎ 的结构如下所示：

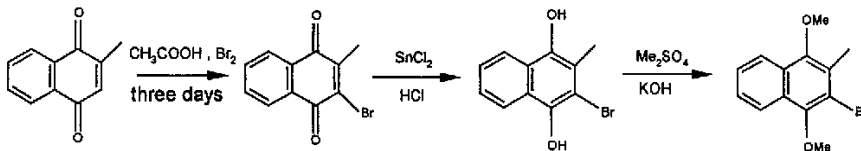


经过对上述各种合成路线及方法的研究与比较，可将维生素 K₂₍₂₀₎ 的合成分为三部分：1) 母体的合成；2) 侧链的合成；3) 两者的连接。本文的路线设计也是基于对这三个部分的考虑而定的，具体合成路线如下所示：



1. 母体的合成

在合成路线中，醌官能团在反应中不稳定，选用甲氧基进行保护。母体的合成即是指 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成。它的传统合成方法^[18]如下所示，三步反应总收率 48.7%。

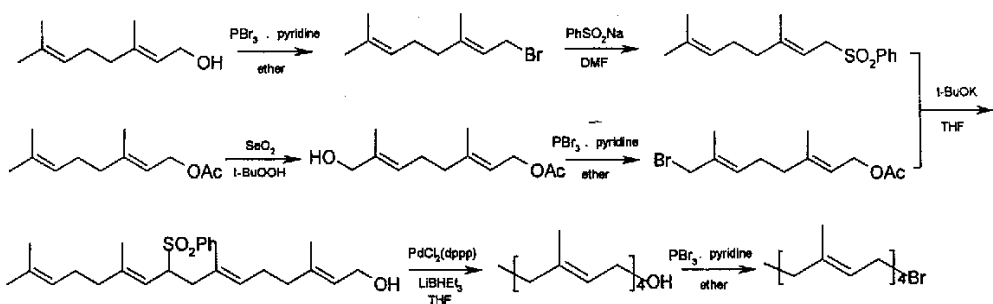


在该合成 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的路线中，有较大的不足之处：溴化反应中使用的溶剂冰醋酸对设备具有较强腐蚀作用，同时 2-甲基萘醌的溴化不易发生，反应时间过长；还原反应中使用的还原剂 SnCl_2 有剧毒，对环境污染严重，同时还原剂 SnCl_2 的耗用量较大；反应收率不高，三步总收率只有 48.7%。

本文对 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成方法进行了改进，在传统方法的基础上提出了一条新的合成路线，克服了传统合成方法的不足。所用的催化加氢是一种清洁高效的还原方法，几乎可使反应定量进行， Pd/C 催化剂用量不大，而且可以回收、循环利用，对环境无污染，比化学还原法有明显的优势。在甲氧基的推电子效应作用下，萘环上发生亲电取代的倾向增大，因此甲醚化以后进行溴代的效率要高于对醌环的直接溴代，而且反应条件温和、易于处理。通过预实验，三步反应总收率可从原方法的 48.7% 提高到 84.6%。这些优点都是传统的合成方法所不具备的，对 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成提出了较大的创新，具有非常好的应用前景。

2. 侧链的合成

侧链香叶基香叶基溴是以香叶醇和乙酸香叶酯为原料，经过七步反应合成得到。路线如下所示：



本课题组曾经研究过香叶基香叶基溴的合成^[19]，在合成中脱除磺基官能团采用的是锂胺溶液，在-75℃的低温下进行反应。但是，在用该法脱除磺基的过程中，会有部分产物也脱除末端官能团形成烯烃副产物，收率较低，该步仅 26%。

本文在合成香叶基香叶基溴的路线中，脱除磺基用的是 LiHBEt_3 还原剂， $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ 作为催化剂，0℃ 下进行反应，可以比较温和地脱除磺基，并且产率较高，可以达到 90%。

3. 母体与侧链的连接

在母体 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘与侧链香叶基香叶基溴连接手段上，本文采用了格氏反应的方法。

格氏反应是 C-C 键偶联非常有效的方法。但是，在有些化学反应中，单纯的格氏反应产率并不高。在本文中，把格氏试剂成功制备以后，再将它与溴化亚铜反应，转化为亚铜盐的形式，这样可以明显提高反应活性和产率。

用格氏反应的方法使母体与侧链连接，然后用硝酸铈铵脱除甲氧基即得目标产物：维生素 $\text{K}_2(20)$ 。

第三章 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成

3.1 概述

2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘作为合成维生素 K₂ 的重要中间体, 传统合成方法是以 2-甲基萘醌为原料, 经过溴代、还原、甲氧基化三步反应而得。这种方法存在较大的缺点, 如: 醌的溴代反应不易发生、所用试剂腐蚀性较强、重金属还原剂对环境污染严重以及产率不高, 三步总收率仅 48.7%。

本文在传统方法的基础上提出了一条新的合成路线, 克服了传统合成方法的不足。所用的催化加氢是一种清洁高效的还原方法, 几乎可使反应定量进行, Pd/C 催化剂用量不大, 而且可以回收、循环利用, 对环境无污染, 比化学还原法有明显的优势。在甲氧基的推电子效应作用下, 萘环上发生亲电取代的倾向增大, 因此甲醚化以后进行溴代的效率要高于对醌环的直接溴代, 而且反应条件温和、易于处理。

3.2 实验试剂与实验仪器

本反应中所使用的原料等级和产地如下表 3-1 所示。

表 3-1 实验试剂

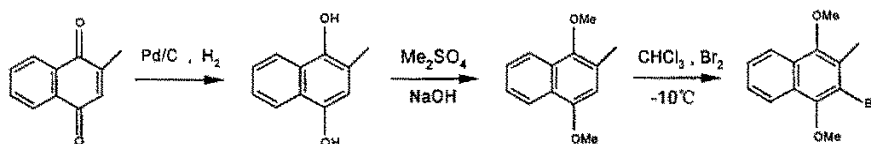
试剂	产地
2-甲基萘醌	常州金澄医药化工有限公司 (>98.5%)
Pd/C	新昌县富翔精细化工厂
氢气	浙江大学气体站
氮气	浙江大学气体站
氢氧化钠	上海试剂总厂 (AR)
硫酸二甲酯	上海金山化工厂 (CP)
液溴	国药集团化学试剂有限公司 (AR)
三氯甲烷	上海凌峰化学试剂有限公司 (AR)

碳酸氢钠	上海试剂四赫维化工有限公司 (AR)
丙酮	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
乙醚	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
氯化钠	宁波市化学试剂有限公司 (AR)
无水硫酸钠	上海试剂总厂 (AR)
甲醇	浙江临海市浙东特种试剂厂 (色谱纯)
去离子水	杭州娃哈哈集团有限公司
石油醚 (60-90)	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
乙酸乙酯	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
薄层层析硅胶板	青岛海洋化工厂分厂 (GF254)

本反应中所使用的仪器如下：四口烧瓶(500ml)、温度计(0~100℃、-50~50℃)、冷凝管、导气管、玻璃塞、气体洗瓶、油浴、冰水浴、移液管、恒压滴液漏斗、分液漏斗、抽滤漏斗、离心分离器(上海手术器械厂)、高效液相色谱仪(日本岛津)、真空旋转蒸发器(巩义市英峪予话仪表厂)、油泵(上海真空泵厂)、加热器、磁力搅拌器(杭州仪表电机厂)等。

3.3 实验操作步骤

2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成路线如下所示：



1. 2-甲基-1,4-二羟基萘的合成

将 8.6g(0.05mol)2-甲基萘醌溶于 200ml 异丙醚中，磁力搅拌，氮气保护下加热至回流状态后加入 0.5g5%的 Pd/C 催化剂，将氮气切换成氢气进行催化加氢反应，保持回流直到反应液的黄色完全褪去，反应约 2h。自然冷却至室温，过滤，将滤液蒸出溶剂，得产物 8.6g，收率 98.8%。

2. 2-甲基-1,4-二甲氧基萘^[20]的合成

氮气保护下将 8.7g(0.05mol)2-甲基-1,4-二羟基萘溶于 100ml 丙酮，磁

力搅拌，一定温度下同时滴加一定浓度的氢氧化钠溶液和一定体积的 Me_2SO_4 ，调节两者的滴加速度，控制体系的 PH 值保持稳定。滴加完毕继续反应 1h 后蒸出丙酮，用乙醚(50mlx2)萃取，有机相先后经 20ml 水洗涤二次、20ml 饱和食盐水洗涤二次，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，脱溶可得浅黄色固体。

3. 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成

将 6.08g(0.03mol)2-甲基-1,4-二甲氧基萘溶于 100ml CHCl_3 ，一定温度下滴加用 30ml CHCl_3 稀释的液溴，4h 滴加完毕，继续反应 1h，将体系倾入 30ml5%的 NaHSO_3 溶液洗涤，有机相依次用 20ml 水洗涤二次、20ml 饱和食盐水洗涤二次，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，脱溶，得灰白色固体，用甲醇进行重结晶可得到白色晶体。

3.4 反应机理探讨

1. 催化氢化反应

催化氢化就是分子氢在催化剂作用下经加热加压，顺利地将不饱和键或基团转化为饱和键或基团的还原反应^[21]。在以 2-甲基萘醌为起始原料合成维生素 K_2 的路线中，第一步即为 2-甲基萘醌的还原反应，一般有化学还原法（如：保险粉、氯化亚锡等）和催化加氢还原两种方法。化学还原法的收率不高且副反应较多，而催化加氢还原法有许多优点，如：使反应定量进行、副反应少、产品质量好、反应产率高等，且催化加氢法的生产能力比较大，对解决环境污染问题也有显著的优越性。

催化氢化根据反应的体系可分为非均相催化氢化和均相催化氢化。前者使用不溶于反应介质的非均相催化剂，被氢化物与氢通过吸附在催化剂表面进行氢化反应，常用的非均相催化剂有 Raney Ni、Rh、Ru、Pt-C、Linder 催化剂与 Adams 催化剂，后者使用可溶于反应介质的均相催化剂，包括氯化铑与氯化钌与三苯基膦的络合物，如 $(\text{RPh}_3)_3\text{RhCl}$ 、 $(\text{RPh}_3)_3\text{RuClH}$ 等。目前在化工生产中，居主要地位的仍是非均相催化。本反应采用的也是非均相催化。

非均相催化氢化的还原过程可能如下^[22]：

1. 氢被吸附在 Pd/C 催化剂的表面上
2. 酮与催化剂络合
3. 氢分子在催化剂上发生键的断裂，形成活泼的氢原子
4. 氢原子与碳氧双键的氧原子结合，还原成醇
5. 还原产物脱离催化剂表面

其中步骤 2、4、5 示意如图 3-1 所示：

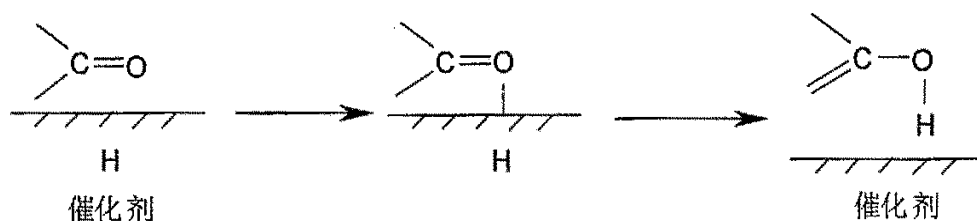


图 3-1 催化氢化反应机理示意图

2. 甲醚化反应

酚在碱存在下与硫酸二甲酯反应，很容易得到较高收率的酚醚。向酚中加入氢氧化钠可形成芳氧负离子，水溶性酚的碱金属盐可用硫酸二甲酯甲基化，从软硬酸碱理论考虑，属软碱的硫酸酯更有利于 O-烃化。

硫酸二甲酯是中性化合物，由于是酯类，在水中溶解度较小，并易于水解生成甲醇及硫酸氢甲酯而失效。与酚反应可在碱性水溶液中或无水条件下直接加热进行，两个甲基只有一个参加反应。

3. 溴代反应

萘环上的溴代反应是一个典型的亲电取代反应，机理^[23]如图 3-2 所示：

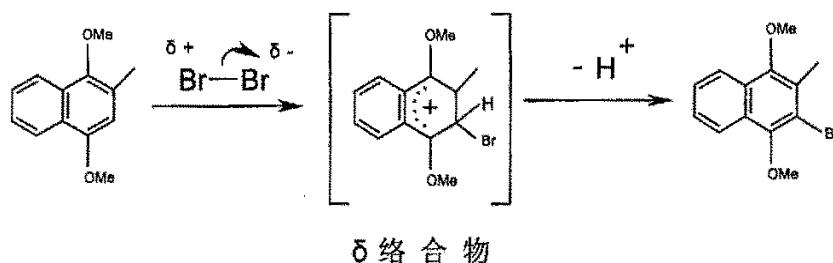


图 3-2 溴代反应机理示意图

3.5 分析方法

本反应产物的结构由核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 和核磁共振碳谱 ($^{13}\text{C-NMR}$) 确定。核磁共振测试仪器为浙江大学分析测试中心 500MHz 核磁共振仪, 溶剂为氘代氯仿 (CDCl_3)。

反应过程采用高效液相色谱 (HPLC) 跟踪分析, 溶剂为甲醇, 分析条件如下:

- 1 色谱柱为 C-18 反相色谱分离柱;
- 2 紫外检测器的检测波长为 254nm;
- 3 流动相采用甲醇: 水=4: 1 (体积比) 的混合液;
- 4 柱温 35°C , 流速为 1.000mL/min。

3.6 结果与讨论

3.6.1 结构鉴定

反应原料 2-甲基萘醌的核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 见附图 1。现将氢谱中的特征峰作如下归属:

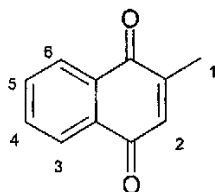


表 3-2 2-甲基-1,4-萘醌氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
2.20(s,3H)	萘甲基氢 1; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
6.85(s,1H)	萘环氢 2; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
7.70-7.74(m,2H)	萘环氢 4, 5; 有邻近基团的偶合作用表现为多重峰
8.04-8.06;8.09-8.10(d,2H)	萘环氢 3, 6; 有邻近基团的偶合作用表现为双重峰

催化氢化反应产物 2-甲基-1,4-二羟基萘核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)见附图 2。现将氢谱中的特征峰作如下归属:

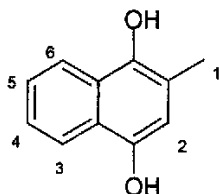


表 3-3 2-甲基-1,4-对羟基萘氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
2.42(s,3H)	萘甲基氢 1; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
6.71(s,1H)	萘环氢 2; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
7.36-7.45(m,2H)	萘环氢 4, 5; 有邻近基团的偶合作用表现为多重峰
8.14-8.20(m,2H)	萘环氢 3, 6; 有邻近基团的偶合作用表现为多重峰
4.96	萘羟基的活泼氢

由于 2-甲基-1,4-二羟基萘不稳定, 在空气易被氧化回 2-甲基萘醌, 因此, 在现有的实验条件下配制及放置核磁样品的过程中不可避免的会让其接触到空气。附图 2 中所示谱图为二者混合物的谱图, 从中剔除氧化产物 2-甲基萘醌的特征峰以后可以清楚的看到所剩余的特征峰就是产物 2-甲基-1,4-二羟基萘的峰。

甲醚化反应产物 2-甲基-1,4-二甲氧基萘的核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)及碳谱($^{13}\text{C-NMR}$)谱图见附图 3 及附图 4。现将氢谱中的特征峰作如下归属:

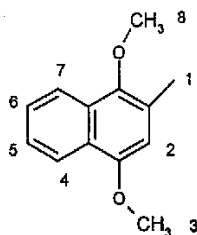


表 3-4 2-甲基-1,4-二甲氧基萘氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
2.54(s,3H)	萘甲基氢 1; 无邻近基团的偶合作用表现为单峰

3.95,4.01(s,3H×2)	萘甲氧基 3, 8; 无邻近基团的偶合作用为单峰
6.67(s,1H)	萘环氢 2; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
7.51-7.54;7.59-7.62(t,1H×2)	萘环氢 5, 6; 有邻近基团的偶合作用而表现为三重峰
8.14-8.16;8.32-8.34(d,1H×2)	萘环氢 4, 7; 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰

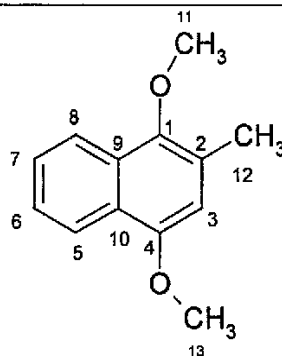


表 3-5 2-甲基-1,4-二甲氧基萘碳谱特征峰归属表

特征峰	归属
16.3	萘环甲基碳 12
55.6	萘环甲氧基碳 13
61.2	萘环甲氧基碳 11
106.8	萘环碳 3
121.6	萘环碳 5
122.3	萘环碳 8
124.6	萘环碳 6
125.4	萘环碳 7
128.8	萘环碳 2
147.1	萘环碳 1
151.6	萘环碳 4
125.6	萘环碳 9
126.5	萘环碳 10

溴代反应产物 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$)

及碳谱 ($^{13}\text{C-NMR}$) 谱图见附图 5 及附图 6。现将氢谱中的特征峰作如下归属:

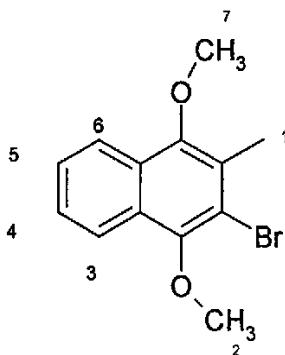


表 3-6 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
2.52(s,3H)	萘甲基氢 1, 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
3.90(s,3H)	甲氧基氢 7, 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
3.92(s,3H)	甲氧基氢 2, 无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
7.47-7.51(m,2H)	萘环氢 4, 5, 有邻近基团的偶合作用表现多重峰
8.04-8.08(m,2H)	萘环氢 3, 6, 有邻近基团的偶合作用表现多重峰

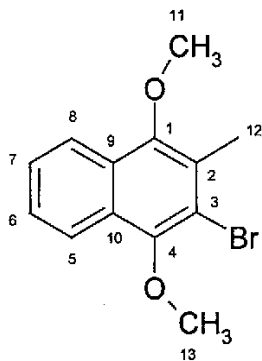


表 3-7 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘碳谱特征峰归属表

特征峰	归属
16.8	萘甲基碳 12
61.3	萘甲氧基碳 11
61.7	萘甲氧基碳 13

117.4	萘环碳 3
122.5	萘环碳 8
122.6	萘环碳 5
126.3	萘环碳 7
126.7	萘环碳 6
127.4	萘环碳 2
127.7	萘环碳 9
127.9	萘环碳 10
150.0	萘环碳 4
150.6	萘环碳 1

测试产物的化学位移、积分面积比和分裂规律 ($n+1$ 规律) 均与目标产物相吻合。另外, 通过质谱可以进一步确定目标产物的结构, 质谱谱图见附图 7。由以上分析可见, 本反应成功地合成了 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘。

3.6.2 反应条件优化

在合成 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的过程中涉及三步反应。其中, 催化氢化反应条件相对比较成熟, 反应产率高, 几乎可以接近定量进行。在本反应中, 该步反应收率为 98.8%, 已经达到比较高的水平, 故采用现有的反应条件即可。而甲醚化反应和溴代反应的影响因素比较多, 本反应中对这二步反应进行了优化实验。

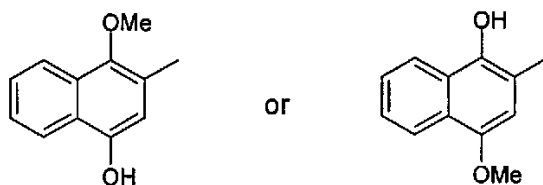
3.6.2.1 甲醚化反应条件优化

1. 硫酸二甲酯用量的确定

硫酸二甲酯与酚可在碱性水溶液中或无水条件下直接加热进行, 两个甲基只有一个参加反应, 理论用量为酚的二倍量(摩尔量)。由于在碱性溶液中硫酸二甲酯易于水解生成甲醇及硫酸氢甲酯而失效, 因此采用理论用

量的硫酸二甲酯无法使反应彻底进行。

硫酸二甲酯用量不足直接导致副产物的生成，主要副产物为单甲醚化产物，表达示如下所示：



为减少或避免副产物的生成，本步反应首先对硫酸二甲酯的用量进行单因素优化实验。

氮气保护下，除硫酸二甲酯用量外的其它反应条件和后处理方法均不变，对本步反应进行实验，结果如表 3-7 所示：

表 3-7 硫酸二甲酯用量对甲醚化产物产率的影响

Me ₂ SO ₄ 用量/摩尔比 ¹⁾	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5
甲醚化产物产率/%	57.2	63.5	74.6	85.5	92.7	93.6	93.5	93.7

1). Me₂SO₄ 用量/摩尔比，指硫酸二甲酯与酚的摩尔当量比。

硫酸二甲酯的用量不同对甲醚化反应产物产率的影响如下图所示：

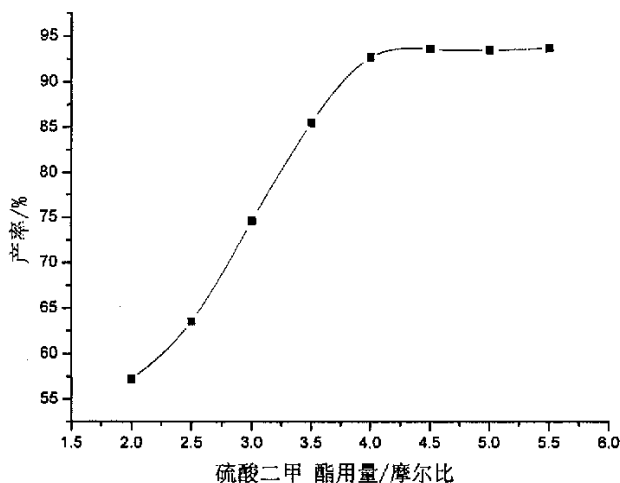


图 3-3 硫酸二甲酯用量对甲醚化产物产率的影响

从上图可以看出，理论用量的硫酸二甲酯无法使反应彻底进行，此时会生成大量的单甲醚化副产物，随着硫酸二甲酯量的不断加大，甲醚化产

物产率逐渐提高。当硫酸二甲酯与酚的摩尔比大于 4 时，产率基本不再变化，此时，在该反应条件下水解的硫酸二甲酯达到平衡，剩余的硫酸二甲酯能完全使酚发生甲醚化反应。因此，在本步反应中硫酸二甲酯与酚的摩尔比取 4。

2. 正交优化实验

硫酸二甲酯在碱存在下易水解为硫酸和甲醇，而反应又必须在一定的碱性条件下才能促使萘酚形成萘氧负离子，所以，严格控制体系的 pH 值是本步反应的关键。此外，反应温度对甲醚化反应与硫酸二甲酯水解反应均有一定的影响，选择合适的反应温度将会使反应比较理想的进行。反应中所使用的氢氧化钠浓度也是影响反应的一个因素。

为使甲醚化反应高效进行，尽量减少单甲醚化副产物的生成，本步反应进行了正交优化实验，分别以反应温度、pH 值和氢氧化钠浓度为因素进行实验，每个因素取三个水平，各因素的变化范围和实验点取法如表 3-8 所示。本实验采用 $L_9(3^4)$ 表安排三因素三水平实验。

表 3-8 因素水平表¹⁾

水平 \ 因素	温度 (°C)	pH 值	氢氧化钠浓度
	X ₁	X ₂	X ₃ (%)
1	40	8~9	20
2	50	9~10	30
3	60	10~11	40

1) 实验条件： $n_{2-甲基-1,4-二羟基萘} : n_{Me_2SO_4} = 1:4$ (摩尔比)；丙酮作溶剂； N_2 保护。

按照上述正交实验设计方案，得到九组实验结果，如表 3-9 所示：

表 3-9 甲醚化反应的 $L_9(3^4)$ 正交实验结果

因素 实验号	温度 (°C) X ₁	pH 值 X ₂	氢氧化钠浓 度 X ₃ (%)	甲醚化产物 产率 (%)
1	1 (40)	1 (8~9)	1 (20)	61.4
2	1 (40)	2 (9~10)	2 (30)	88.6
3	1 (40)	3 (10~11)	3 (40)	69.7

4	2 (50)	1 (8~9)	2 (30)	73.5
5	2 (50)	2 (9~10)	3 (40)	94.8
6	2 (50)	3 (10~11)	1 (20)	80.3
7	3 (60)	1 (8~9)	3 (40)	55.4
8	3 (60)	2 (9~10)	1 (20)	84.7
9	3 (60)	3 (10~11)	2 (30)	68.7
I	219.7	190.3	226.4	
II	248.6	268.1	230.8	
III	208.8	218.7	219.9	
I 平均	73.2	63.4	75.5	
II 平均	82.8	89.4	76.9	
III 平均	69.6	72.9	73.3	
R	13.2	26.0	3.6	

首先分析因素反应温度 X_1 。因素 X_1 排在第 1 列，所以要从第 1 列来分析。如果把包含 X_1 因素“1”水平的三次实验（第 1、2、3 号实验）算做第一组，同样，把包含 X_1 因素“2”水平、“3”水平的各三次实验（第 4、5、6 号及第 7、8、9 号实验）分别算第二组、第三组，那么，九次实验就分成了三组。在这三组实验中各因素的水平出现的情况见表 3-10。

表 3-10 各因素水平分析

	反应温度 (X_1)	pH 值 (X_2)	氢氧化钠浓度 (X_3)
1、2、3	全是 1 水平	1 水平一次	1 水平一次
		2 水平一次	2 水平一次
		3 水平一次	3 水平一次
4、5、6	全是 2 水平	1 水平一次	2 水平一次
		2 水平一次	3 水平一次
		3 水平一次	1 水平一次
7、8、9	全是 3 水平	1 水平一次	3 水平一次
		2 水平一次	1 水平一次

		3 水平一次	2 水平一次
--	--	--------	--------

由表 3-10 可以看出，在 X_1 的 1 水平、2 水平、3 水平各自所在的那组实验中，其它因素 (X_2 、 X_3) 的 1、2、3 水平都分别出现了一次。

把第一组实验得到的实验数据相加，即将第一列 1 水平所对应的第 1、2、3 号实验数据相加，其和记作 I，则 I 为：

$$I = 61.4 + 88.6 + 69.7 = 219.7$$

把第二组实验得到的数据相加，即将第一列 2 水平所对应的第 4、5、6 号实验数据相加，其和记作 II，则 II 为：

$$II = 73.5 + 94.8 + 80.3 = 248.6$$

同样，将第一列 3 水平所对应的第 7、8、9 号实验数据相加，其和记作 III，则 III 为：

$$III = 55.4 + 84.7 + 68.7 = 208.8$$

可以将 I 看作是这样三次实验的数据和，即在这三次实验中，只有 X_1 的 1 水平出现三次，而 X_2 、 X_3 二个因素的 1、2、3 水平各出现一次（见表 x），数据和 I 反映了三次 X_1 1 水平的的影响，和 X_2 、 X_3 每个因素的 1、2、3 水平各一次的影响。同样，II（III）反映了三次 X_1 2 水平（ X_1 3 水平）及 X_2 、 X_3 每个因素的三个水平各一次的影响。

当比较 I、II、III 的大小时，可以认为 X_2 、 X_3 对 I、II、III 的影响是大体相同的。因此，可以把 I、II、III 之间的差异看作是由于 X_1 取了三个不同的水平而引起的。

用同样的方法分析因素 X_2 。 X_2 因素排在第 2 列，所以要从第 2 列来分析。把包含 X_2 1 水平的第 1、4、7 号实验数据相加记作 I，把包含 X_2 2 水平的第 2、5、8 号实验数据相加记作 II。把包含 X_2 3 水平的第 3、6、9 号实验数据相加记作 III。计算结果如下：

$$I = 61.4 + 73.5 + 55.4 = 190.3$$

$$II = 88.6 + 94.8 + 84.7 = 268.1$$

$$III = 69.7 + 80.3 + 68.7 = 218.7$$

按照这个方法，便可把各因素的 I、II、III 计算出来。总之，按正交

表各列计算的 I、II、III 数值的差异，就反映了各列所排因素取了不同水平对指标的影响。

在计算完各列的 I、II、III 之后，还要把每一列 I、II、III 的平均值中最大值和最小值之差算出来，这个差值叫做极差，记作 R。这样，便可算出这三列的极差，结果如下：

$$\text{第一列 (X}_1\text{ 因素) } R=82.8-69.6=13.2$$

$$\text{第二列 (X}_2\text{ 因素) } R=89.4-63.4=26.0$$

$$\text{第三列 (X}_3\text{ 因素) } R=76.9-73.3=3.6$$

每一列算出的极差大小，反映了该列所排因素选取的水平变动对指标影响的大小。以 R 的大小为序，排列如下：

$$X_2(\text{pH 值}) > X_1(\text{反应温度}) > X_3(\text{氢氧化钠浓度})$$

另外，还可以用图形来描述这些关系，见图 3-4、3-5、3-6。从图上可以直观地看出，当各因素选取的水平变动时指标波动的情况。

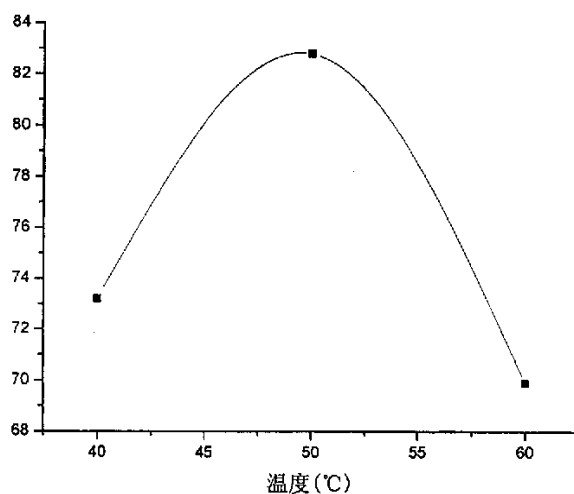
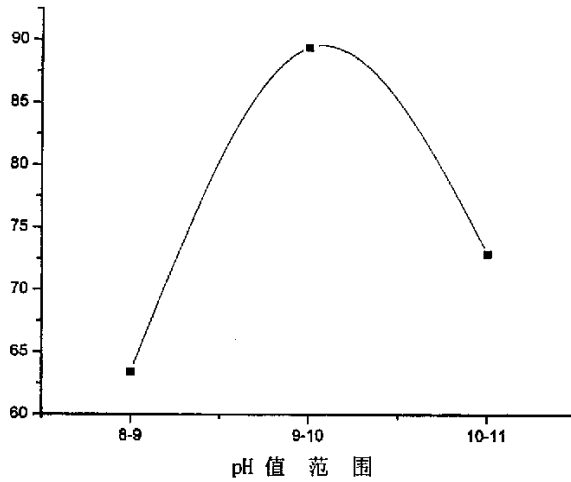
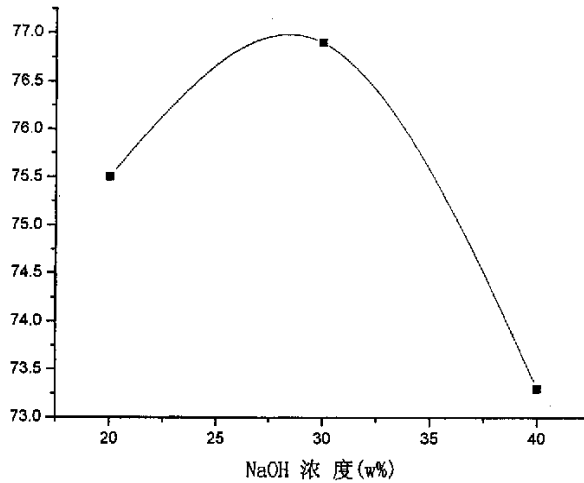


图 3-4 X_1 的趋势图

图 3-5 X_2 的趋势图图 3-6 X_3 的趋势图

通过正交数据表和 X_1 、 X_2 、 X_3 的趋势图可以看出，在三个因素中，体系 pH 值和反应温度的极差较大，NaOH 浓度的极差较小。

pH 值变化对反应的影响最为明显。当 pH 值小于 9 时，虽然可以降低硫酸二甲酯水解的程度，但此时不利于甲醚化反应的进行，从而反应产率不高。当 pH 值大于 10 时，体系的碱性较大，此时硫酸二甲酯的水解速度加快，单甲醚化副产物的量显著增加，不利于反应的进行。通过实验可知，当 pH 值控制在 9-10 之间时，目标产物的产率较高，可达到 94.8%。

反应温度对产率的影响也比较明显。当温度较低时，甲醚化反应速率

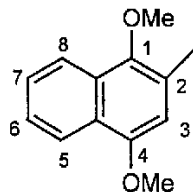
降低，温度较高时又加快了硫酸二甲酯的水解。因此选择适中的温度，对反应总体较为有利。

通过以上分析，可以分别找到在各个因素中的最优水平，它们是： X_1 的 2 水平； X_2 的 2 水平； X_3 的 2 水平。即，反应温度为 50°C 、反应体系 pH 在 9-10 间、氢氧化钠浓度为 30%。

按以上的最优实验条件重复进行实验，都可以得到非常理想的实验结果，均可以得到较为稳定的产率 95.1%。

3.6.2.2 溴代反应条件优化

本步反应的关键是要控制好萘环上的选择性溴代的问题。



在萘环上有 5 个位置可能发生溴代，当然它们溴代的难易程度不同：

- 3 位最易取代；
- 5, 8 位其次；
- 6, 7 位最不易取代。

尽管从位置上来看取代的难易程度不同，但是，要在反应条件上严格控制才能够保证溴代恰好发生在 3 位上。显然，除 3 位外，其它任何位置发生溴代都会产生我们不期望得到的副产物。因此，为尽量避免可能的副反应，降低生成副产物的机率，本文对溴代反应的影响因素进行了研究。

总体说来，影响反应的主要因素有以下三个：1. 反应物配比； 2. 反应温度； 3. 溴的滴加速度。

1. 溴的用量对反应的影响

保持 2-甲基-1,4-二甲氧基萘(0.03mol)物质的量不变，反应时间(4h)与温度(-10°C)不变，改变溴的用量进行实验，结果如表 3-11 及图 3-7 所示。

表 3-11 溴的用量对产率的影响

溴用量/mol	0.0270	0.0285	0.030	0.0315	0.0330	0.0345	0.0360
摩尔比 ¹⁾	1: 0.9	1:0.95	1: 1	1:1.05	1: 1.1	1:1.05	1: 1.1
产率 ²⁾ /%	86.4	89.3	89.8	90.2	89.5	80.2	74.3

1) 摩尔比是指 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘与溴的物质的量比。

2) 产率是指 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的产率。

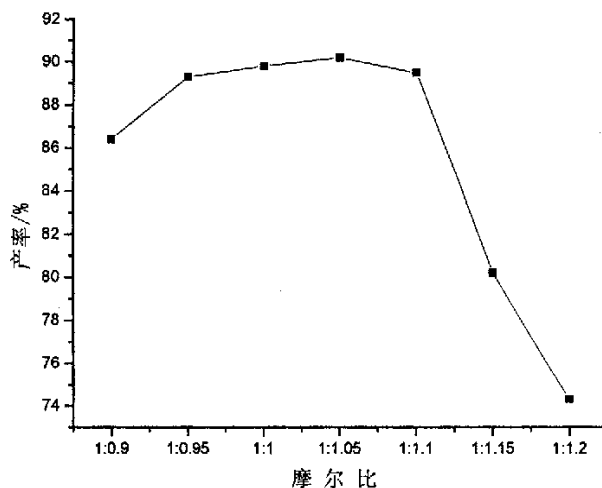


图 3-7 溴的用量对产率的影响

由图上图可以看出, 当反应物的用量比为 $n_{2\text{-甲基-1,4-二甲氧基萘}}:n_{\text{溴}}=1:1.05$ 时反应生成 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的产率最高。

当溴的用量不足时, 原料不能与溴充分反应。当溴过量较多($>1.1\text{eq}$)时, 会导致在其它部位发生溴代反应, 甚至可能会产生多溴代物的副产物。通过实验可知, 溴的最佳用量为 $0.0315\text{mol}(1.05\text{eq})$, 此时产率为 90.2% 。

2. 温度对反应的影响

保持各物质的用量及反应时间不变, 改变反应温度进行实验, 结果如表 3-12 及图 3-8 所示。

表 3-12 反应温度对产率的影响¹⁾

温度/ $^{\circ}\text{C}$	-15	-10	-5	0	5	10	15
产率/%	87.5	90.2	90.1	89.9	85.3	81.4	73.8

1) $n_{2\text{-甲基-1,4-二甲氧基萘}}:n_{\text{溴}}=1:1.05$ (摩尔比); 反应时间为 4h。

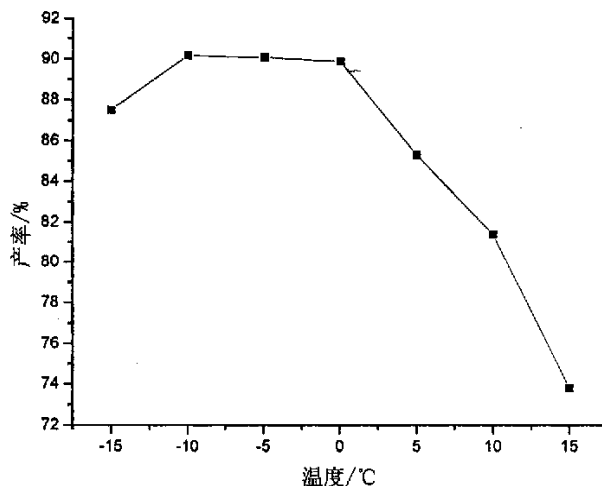


图 3-8 反应温度对产率的影响

可见，溴代反应适宜在较低的温度下进行，这样有利于提高反应的选择性和产率。温度升高会增加副产物量，最佳的反应温度为 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

3. 溴的滴加时间对反应的影响

保持各物质的用量及反应温度不变，改变溴的滴加时间进行实验，结果如表 3-13 及图 3-9 所示。

表 3-13 溴的滴加时间对产率的影响¹⁾

溴滴加时间/h	2	3	4	5	6
产率/%	70.3	85.6	90.1	90.1	89.9

1) $n_{2\text{-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基}}:n_{\text{溴}}=1:1.05$ (摩尔比); 反应温度为 -10°C 。

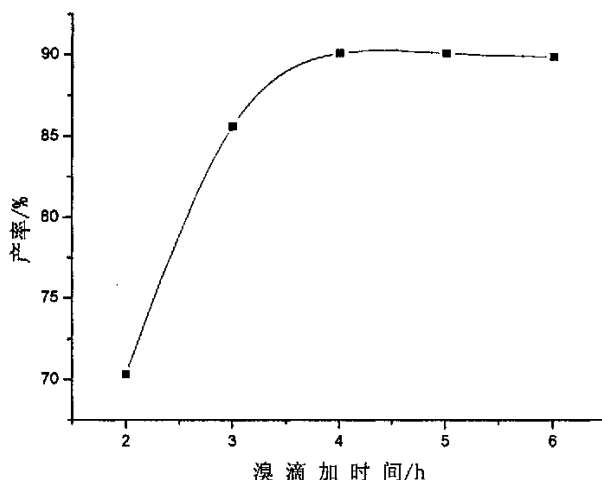


图 3-9 溴的滴加时间对产率的影响

当溴滴加过快时，体系中未反应溴的浓度相对较大，会促进多溴代副产物的生成。延长滴加时间，产率可得到极大的提高，但当滴加时间超过 4 小时以后产率变化幅度较小，因此，最佳的滴加时间为 4 小时。

综合以上三个因素可知，当反应物料配比为 $n_{2\text{-甲基-1,4-二甲氧基萘}}:n_{\text{溴}}=1:1.05$ (摩尔比)、反应温度 -10°C 和溴的滴加时间为 4h 为最佳的反应条件，在该条件下进行重复实验可以得到稳定的产率 90.1%。

3.7 本章小结

由 2-甲基萘醌出发，经过催化加氢、甲醚化和溴代三步反应，以 84.6% 的较高总收率合成了 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘，远高于传统合成方法 48.7% 的收率。催化加氢反应清洁高效无污染、甲醚化反应经过正交优化实验、溴代反应经过单因素优化实验都得到了最优的反应条件和结果。

由 Pd/C 催化 2-甲基萘醌的氢化反应几乎可以定量地完成，收率达 98.8%，由于氢化产物 2-甲基-1,4-二羟基萘遇空气易发生氧化反应，因此要尽量保持体系的惰性氛围。

甲醚化反应在碱性条件下与硫酸二甲酯进行反应。因为硫酸二甲酯在碱性下易于水解，而反应又必须在碱性下进行，所以严格控制反应条件是

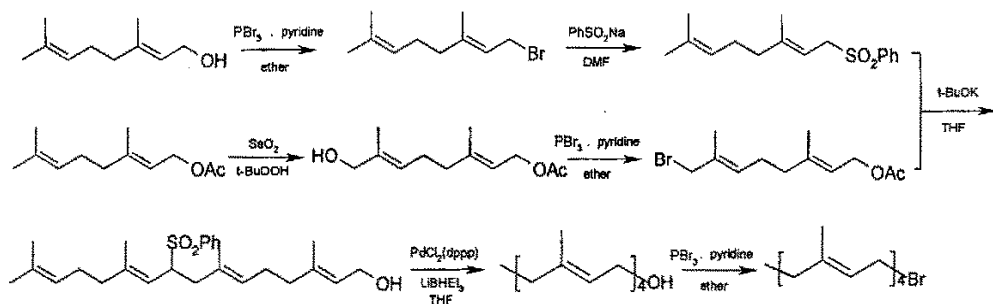
本反应的关键。经过单因素和正交优化实验对反应进行研究，最终可得到较佳的反应条件为：pH=9-10 间，反应温度为 50℃，氢氧化钠浓度为 30%，收率为 95.1%。

溴代反应的反应物料配比为 n_{2-甲基-1,4-二甲氧基苯}:n_溴=1:1.05(摩尔比)、反应温度-10℃和溴的滴加时间为 4h 为最佳的反应条件，在该条件下进行实验可以得到稳定的收率 90.1%。

第四章 香叶基香叶基溴的合成

4.1 概述

本文合成维生素 K₂(20)所需要的侧链香叶基香叶基溴是通过实验室自主制备而来，以香叶醇和乙酸香叶酯为原料，香叶醇经溴化和亚磺酰化反应合成香叶基砜，乙酸香叶酯经氧化、还原和溴化反应以后与香叶基砜在碱作用下偶联，偶联产物在 PdCl₂(dppp) 催化剂存在下经 LiHBET₃ 还原，可以脱除砜基生成香叶基香叶醇，香叶基香叶醇再经溴化合成香叶基香叶基溴，合成路线见下图所示：



本课题组黄栋硕士曾经研究过香叶基香叶基溴的合成^[19]，在合成中脱除砜基官能团采用的是锂胺溶液，在-75℃的低温下进行反应。但是，在用该法脱除砜基的过程中，会有部分产物也脱除末端官能团形成烯烃副产物，收率较低，该步仅 26%。

本文在合成香叶基香叶基溴的过程中，基本沿用了黄栋硕士的研究思路，并对脱除砜基的一步反应提出了创新。本文脱除砜基用的是 LiHBET₃ 还原剂，PdCl₂(dppp) 作为催化剂，0℃下进行反应，可以比较温和地脱除砜基，并且产率较高，可以达到 90%。

4.2 实验试剂与实验仪器

本反应中所使用的原料等级和产地如下表 4-1 所示。

表 4-1 实验试剂

试剂	产地
香叶醇	ACROS ORGANICS
乙酸香叶酯	ACROS ORGANICS
三溴化磷	上海青浦合成试剂厂
苯亚磺酸钠	上海试剂三厂
二氧化硒	ACROS ORGANICS
特丁基过氧化氢	上海凌峰化学试剂有限公司
硼氢化钠	上海化学试剂公司
叔丁醇钾	FLUKA
$\text{PdCl}_2(\text{dppp})$	上海紫来化工科技有限公司
LiHBEt_3	ALDRICH
氮气	浙江大学气体站
无水乙醚	杭州化学试剂有限公司 (AR)
氯化钠	宁波市化学试剂有限公司 (AR)
碳酸氢钠	上海试四赫维化工有限公司 (AR)
氯化铵	上海山浦化工有限公司 (AR)
无水硫酸钠	上海三鹰化学试剂有限公司 (AR)
甲醇	浙江临海市浙东特种试剂厂 (色谱纯)
去离子水	杭州娃哈哈集团有限公司
石油醚 (60-90)	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
乙酸乙酯	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
薄层层析硅胶板	青岛海洋化工厂分厂 (GF254)

本反应中使用的实验仪器有：三口烧瓶、单口烧瓶、温度计 (-50~50℃、0~100℃)、玻璃塞、移液管、恒压滴液漏斗、分液漏斗、冷凝管、加热套、水浴锅、电子天平、离心分离机 (上海手术器械厂)、高效液相色谱仪 (日本岛津)、真空旋转蒸发器 (巩义市英峪予话仪表厂)、油泵 (上海真空泵厂)、磁力搅拌器 (杭州仪表电机厂) 等。

4.3 实验操作步骤

由于本文在合成香叶基香叶基溴的过程中，基本借鉴了黄栋硕士的研究成果，仅对脱除砷基的一步反应进行了改进。因此，在合成香叶基香叶基溴所涉及的各步反应操作步骤可参见参考文献[19]，本方仅对脱除砷基一步反应进行实验操作说明。

将 1.2g(2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-9-苯基砷-2,6,10,14-四烯十六烷-1-醇溶于 15ml 四氢呋喃溶剂中，称取 $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ 催化剂 0.107g 加入体系，降温至 0°C 时，开始缓慢滴加 7.28ml 浓度为 1mol/L 的 LiBHEt_3 溶液，反应 30 分钟，然后向反应体系加入 20ml 水淬灭反应，乙醚萃取，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，减压脱溶，得 0.73g 产物(收率 90%)。

4.4 分析方法

本反应产物的结构由核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 和核磁共振碳谱 ($^{13}\text{C-NMR}$) 确定。核磁共振测试仪器为浙江大学分析测试中心 500MHz 核磁共振仪，溶剂为氘代氯仿 (CDCl_3)。

反应过程采用高效液相色谱 (HPLC) 或气相色谱(GC)跟踪分析。

高效液相色谱分析时，溶剂为甲醇，分析条件如下：

- 1 色谱柱为 C-18 反相色谱分离柱；
- 2 紫外检测器的检测波长为 254nm；
- 3 流动相采用甲醇：水=4：1（体积比）的混合液；
- 4 柱温 35°C ，流速为 1.000mL/min。

气相色谱分析条件如下：

1. 色谱柱为 SE-30 色谱分离柱(50m)；
2. 氢火焰离子检测器(FID)；
3. 载气为氮气；
4. 气化温度 300°C ；
5. 柱温 270°C ；

6. 检测器温度 300℃。

4.5 结构鉴定

本文在合成香叶基香叶基溴的过程中，对所涉及到的所有中间产物都通过核磁共振氢谱或碳谱来鉴定结构，谱图结果与数据都和黄栋硕士的研究结果相吻合(见参考文献[19])，进一步也证明了该路线合成香叶基香叶基溴的可行性与正确性。本文仅对脱除砒基一步反应所涉及到的二种物质进行详细说明。

(2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-9-苯基砒-2,6,10,14-四烯十六烷-1-醇的核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 谱图见附图 8。现将氢谱中的特征峰作如下归属：

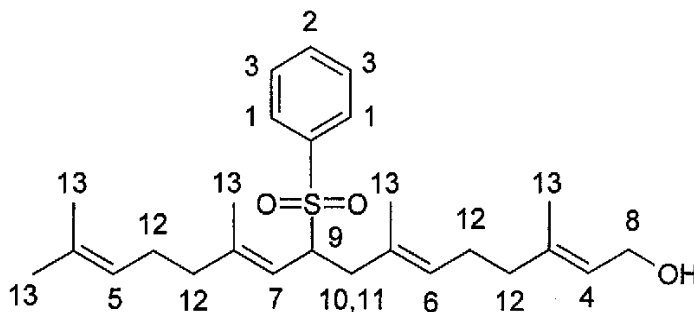


表 4-6 (2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-9-苯基砒-2,6,10,14-四烯十六烷-1-醇

氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
7.84(d, 2H)	苯环氢 1: 由于邻近基团的偶合作用分裂为双重峰
7.60(t, 1H)	苯环氢 2: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
7.51(t, 2H)	苯环氢 3: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
5.37(t, 1H)	双键氢 4: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
5.15(t, 1H)	双键氢 5: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
5.02(t, 1H)	双键氢 6: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
4.90(d, 1H)	双键氢 7: 由于邻近基团的偶合作用分裂为双重峰
4.12(d, 2H)	亚甲基 8: 由于邻近基团的偶合作用分裂为双重峰
3.89(t, 1H)	亚甲基 9: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰

2.88(d, 1H)	亚甲基 10: 由于邻近基团的偶合作用分裂为双重峰
2.28(t, 1H)	亚甲基 11: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
1.91-2.07(m, 8H)	亚甲基 12: 由于邻近基团的偶合作用分裂为多重峰
1.16-1.67(s, 15H)	甲基氢 13: 由于无邻近基团的偶合作用表现为单峰

香叶基香叶醇的核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 谱图见附图 9。现将氢谱中的特征峰作如下归属:

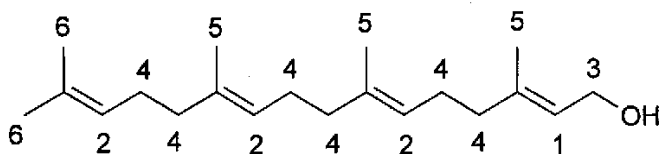


表 4-7 香叶基香叶醇氢谱特征峰归属表

特征峰	归属
5.41(t, 1H)	双键氢 1: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
5.09(t, 3H)	双键氢 2: 由于邻近基团的偶合作用分裂为三重峰
4.13(d, 2H)	亚甲基 3: 由于邻近基团的偶合作用分裂为双重峰
1.95-2.12(m, 13H)	亚甲基 4: 由于邻近基团的偶合作用分裂为多重峰
1.67(s, 6H)	甲基氢 5: 由于无邻近基团的偶合作用表现为单峰
1.60(s, 9H)	甲基氢 6: 由于无邻近基团的偶合作用表现为单峰

以上两种物质的化学位移、积分面积比和分裂规律 ($n+1$ 规律) 均与所对应的目标产物吻合, 确证本文改进后脱除砒基的方法能够成功合成对应的产物。

4.6 本章小结

本章以香叶醇和乙酸香叶酯为原料, 采取汇聚式路线: 香叶醇经溴化、亚磺酰化两步反应合成香叶基砒, 乙酸香叶酯经氧化、还原、溴化三步反应合成烯丙基溴, 香叶基砒和烯丙基溴在碱的作用下偶联生成烷基化产物, 然后在 $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ 催化下用 LiBHEt_3 溶液脱除砒基生成香叶基香叶醇, 收率可达 90%, 香叶基香叶醇再经溴化最终合成了侧链: 香叶基香叶基溴。

第五章 维生素 K₂₍₂₀₎的合成

5.1 概述

本章涉及到三步反应，成功合成了维生素 K₂₍₂₀₎。

首先是制备格氏试剂，由于萘环的活性不高，在萘环上引发格氏反应有一定的难度。因此，想方设法提高格氏反应的引发活性，是本步反应的关键。实验中应该从镁粉的活化、溶剂的选择、引发剂的使用以及温度的控制上着手。格氏反应是 C-C 键偶联非常有效的方法，但是，在有些化学反应中，单纯的格氏反应产率并不高。在本步实验中，我们把格氏试剂成功制备以后，再将它与溴化亚铜反应，转化为亚铜盐的形式，这样可以明显提高反应活性和产率。

其次是格氏试剂与香叶基香叶基溴进行反应。最后将甲氧基氧化脱除，得到最终产物：维生素 K₂₍₂₀₎。

5.2 实验试剂与实验仪器

本反应中所使用的原料等级和产地如下表 5-1 所示。

表 5-1 实验试剂

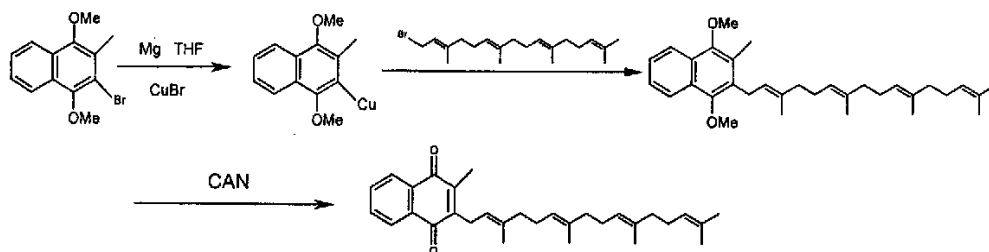
试剂	产地
2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘	实验室自制
香叶基香叶基溴	实验室自制
镁粉	上海精化科技研究所
碘	中国湖州化学试剂厂 (AR)
硝酸铈铵	国药集团化学试剂有限公司 (CP)
乙腈	上海凌峰化学试剂有限公司 (AR)
金属钠	中国湖州化学试剂厂 (AR)
二苯甲酮	中国医药集团上海化学试剂公司 (CP)

氮气	浙江大学气体站
溴乙烷	中国医药集团上海化学试剂公司 (CP)
溴化亚铜	中国医药集团上海化学试剂公司 (CP)
丙酮	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
无水乙醇	杭州化学试剂有限公司 (AR)
无水乙醚	杭州化学试剂有限公司 (AR)
盐酸	杭州化学试剂有限公司 (36%)
氯化钠	宁波市化学试剂有限公司 (AR)
氯化铵	上海山浦化工有限公司 (AR)
无水硫酸钠	上海三鹰化学试剂有限公司 (AR)
甲醇	浙江临海市浙东特种试剂厂 (色谱纯)
去离子水	杭州娃哈哈集团有限公司
石油醚 (60-90)	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
乙酸乙酯	杭州高晶精细化工有限公司 (AR)
薄层层析硅胶板	青岛海洋化工厂分厂 (GF254)

本反应中使用的实验仪器有：三口烧瓶、温度计 (-50~50℃、0~100℃)、玻璃塞、移液管、恒压滴液漏斗、分液漏斗、冷凝管、加热套、水浴锅、电子天平、离心分离机 (上海手术器械厂)、高效液相色谱仪 (日本岛津)、真空旋转蒸发器 (巩义市英峪予话仪表厂)、油泵 (上海真空泵厂)、磁力搅拌器 (杭州仪表电机厂) 等。

5.3 实验操作步骤

本章合成维生素 K₂ 的路线如下所示：



1. 格氏试剂的制备

取 0.15g 表面光亮的镁粉和少量碘粒搅拌，氮气保护。然后加入 5ml 四氢呋喃作为溶剂，35℃下加入少量溴乙烷作为引发剂，引发成功后开始滴加 5ml 1.41g 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的四氢呋喃溶液。反应完全后降温至 0℃，加入一定量的溴化亚铜，继续搅拌反应 1 小时，待下步反应使用。

2. 2-((2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-2,6,10,14-四烯十九烷)基-1,4-二甲氧基萘的合成

在 0℃下，将 1.8g 香叶基香叶基溴滴加至上步反应所制备的亚铜盐中反应，反应 2 小时，然后用饱和氯化铵溶液淬灭反应，经水洗、干燥、脱溶得 2.1g 亮黄色油状液体，收率 85.7%。

3. 维生素 K₂ 的合成

取 1.47g 的 2-((2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-2,6,10,14-四烯十九烷)基-1,4-二甲氧基萘溶于 30ml 二氯甲烷，在 0℃下 20min 内滴加 3.28g 硝酸铈铵溶于 10ml 乙腈和 10ml 水的混合溶液，滴加完成后在此温度下继续反应 30min。反应完毕后，体系用 30ml 二氯甲烷稀释，倾入至 50ml 水中。分离出有机相，有机相经水洗和饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤和脱溶可得 1.2g 黄色油状液体，收率 86.9%。

5.4 分析方法

本反应产物的结构由核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 确定。核磁共振测试仪器为浙江大学分析测试中心 500MHz 核磁共振仪，溶剂为氘代氯仿 (CDCl₃)。

反应过程采用高效液相色谱 (HPLC) 跟踪分析，溶剂为甲醇，分析条件如下：

- 1 色谱柱为 C-18 反相色谱分离柱；
- 2 紫外检测器的检测波长为 254nm；
- 3 流动相采用甲醇：水=4：1（体积比）的混合液；

4 柱温 35℃，流速为 1.000mL/min。

5.5 结果与讨论

5.5.1 结构鉴定

产物 2-((2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-四甲基-2, 6, 10, 14-四烯十九烷)基-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 谱图见附图 10，现将氢谱的特征峰作如下归属：

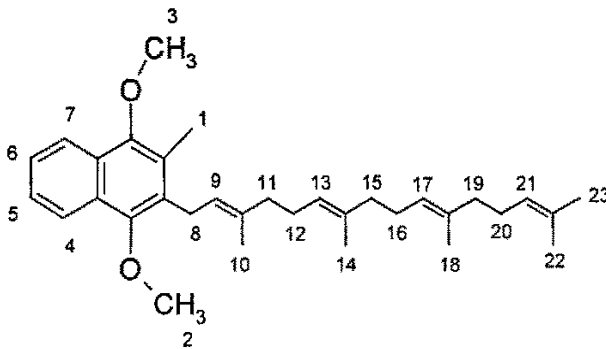


表 5-2 2-((2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-四甲基-2, 6, 10, 14-四烯十九烷)基-3-甲基-1,4-二甲氧基萘氢谱特征峰归属表

特征峰	归 属
1.56-1.82(s,3H×5)	甲基氢 10,14,18,22,23；无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
1.93-2.09(m,2H×6)	亚甲基氢 11,12,15,16,19,20；有邻近基团的偶合作用而表现为多重峰
2.37(s,3H)	萘甲基氢 1；无邻近基团的偶合作用而表现为单峰
3.55,3.57(d,2H)	亚甲基氢 8；有邻近基团的偶合作用而表现为双重峰
3.86,3.88(s,3H×2)	萘甲氧基氢 2,3；无邻近基团的偶合作用表现为单峰
5.07-5.11(m,1H×4)	烯氢 9,13,17,21；有邻近基团的偶合作用表现多重峰
7.44-7.46(m,1H×2)	萘环氢 5,6；有邻近基团的偶合作用而表现为多重峰
8.04-8.05(m,1H×2)	萘环氢 4,7；有邻近基团的偶合作用而表现为多重峰

目标产物维生素 K₂₍₂₀₎的核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 见附图 11，现将谱

图中的特征峰作如下归属：

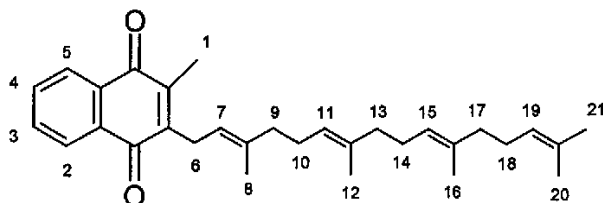


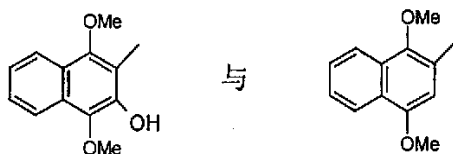
表 5-3 维生素 K₂₍₂₀₎ 氢谱特征峰归属表

特征峰	归 属
1.55-1.79(s,3H×5)	甲基氢 8,12,16,20,21: 无邻近基团偶合作用表现单峰
1.90-2.08(m,2H×6)	亚甲基氢 9,10,13,14,17,18: 有邻近基团的偶合作用表现多重峰
2.18(s,3H)	萘甲基氢 1: 无邻近基团的偶合作用而表现单峰
3.36,3.37(d,2H)	亚甲基氢 6: 有邻近基团的偶合作用表现双重峰
5.01-5.09(m,1H×4)	烯氢 7,11,15,19: 有邻近基团的偶合作用而表现多重峰
7.67-7.69(m,1H×2)	萘环氢 3,4: 有邻近基团的偶合作用表现为多重峰
8.06-8.08(m,1H×2)	萘环氢 2,5: 有邻近基团的偶合作用表现为多重峰

由以上分析可见，测试产物的化学位移、积分面积比和分裂规律（ $n+1$ 规律）均与目标产物相吻合，确证本反应成功地合成了维生素 K₂₍₂₀₎。

5.5.2 实验结果与讨论

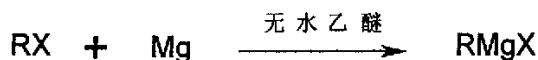
格氏试剂比较活泼，与空气中的氧气、水均能发生反应，生成如下反应副产物：



副产物的生成会对母体 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘与侧链香叶基香叶基溴的连接起消极的影响作用，降低反应收率，甚至导致反应失败。

5.5.2.1 影响格氏试剂制备的因素

格氏试剂通常都是按照 Grignard 的原始报告制备的^[24,25]，即用一种卤代烃在无水乙醚中与金属镁反应，而生成被表示为 RMgX 的格利雅试剂，如下：



格氏试剂的制备要注意以下几个因素的影响：

1. 镁粉的活化

在制备格氏试剂中所需要的金属镁屑、带条或粉要求有一定的纯度，其它金属杂质的存在容易导致一些副反应的发生。另外，纯净的金属镁可以使格氏试剂在较低的温度下形成，也有利于不容易形成格氏试剂的卤代烃发生反应。因此，用于制备格氏试剂的最活泼金属镁是由电解镁制成的镁粉，其表面积较大。但是，金属镁经过长时间放置，表面容易生成一层氧化膜，所以镁粉必须用“新鲜”的。镁屑和带条表面上的氧化膜和油污（从车床上旋削镁棒成屑时带来的），可以用如下方法净化：先用丙酮浸洗去油污，倾出丙酮，再用 1% 的盐酸浸洗搅拌数分钟，滤出金属后，再用乙醇和乙醚各洗涤一次，使其快干，然后立刻使用。

2. 溶剂的影响

格氏试剂的制备，最常用的溶剂是无水乙醚，但是乙醚的沸点低（34.5℃），很容易引起燃烧、爆炸等严重事故。另外，乙醚对某些卤化烃形成格氏试剂的促进能力不强，最有名的例子就是卤乙烯在乙醚中不生成格氏试剂。对于活性偏低的卤化烃，例如芳烃基、杂环烃基、乙烯基型烃基的格氏试剂制备，常用四氢呋喃（THF，65.4℃）作为溶剂。四氢呋喃呈现有较强的促进生成格氏试剂的能力，它的缺点是与空气接触非常容易生成具有强爆炸性的过氧化物。在蒸馏中，当这种过氧化物积累到一定浓度时，即容易引起爆炸事故。所以在使用四氢呋喃之前，一定要进行过氧化物的检验（用碘化钾-淀粉试纸试验），如呈阳性反应，则可用氢化锂铝去除。

在大量制备格氏试剂时，出经常在醚中加烃类惰性溶剂，如苯等，使

醚的用量尽可能降低。这主要是为了节约，因为醚较贵，比较难回收成无水状态，而苯较便宜，也较容易回收成无水状态。有时可以在溶剂中加一些三乙胺，以提高格氏试剂的溶解度，因为胺的配位能力比醚强，可使沉淀下来的格氏试剂重新进入溶液，特别是当混合溶剂中含有较多的烃类时，可以采用这种措施。

3. 引发剂

对于一些较难制备成格氏试剂的卤化烃，除更换溶剂外，可在反应体系中加入少量元素碘^[26]，或加入少量多卤代烷如四氯化碳、1,2-二溴乙烷^[27]或溴乙烷，以引发反应，其作用仍是清除金属镁表面的异物。最有效的方法是加少量已经制备好的格氏试剂，因为格氏试剂本身具有催化格氏试剂生成的能力。因此，在连续使用格氏试剂的情况下，可以保存一些格氏试剂，供下次制备时作为引发剂使用，特别是对于那些较难生成的格氏试剂，这个方法尤其值得采用。

4. 温度的影响

在格氏试剂的制备与后续的格氏反应中，温度对反应也有较大的影响。在格氏试剂的制备阶段，由于 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的活性相对较低，仅仅加入碘还不易引发反应，需要加入少量溴乙烷充当引发剂。由于溴乙烷的沸点很低，因此，在引发阶段的反应温度不易太高，否则溴乙烷会很快挥发，起不了引发反应的作用。当反应引发成功后，在滴加 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘制备格氏试剂的过程中，较高的温度有利于反应的进行。本实验中，在 35℃ 下进行格氏试剂的引发，当引发成功后，给体系升温至 55℃ 下开始格氏试剂的制备反应。

5.5.2.2 溴化亚铜用量的影响

在原料 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘、镁粉和香叶基香叶基溴的配比一定，反应温度与反应时间相同的条件下，考察了催化剂溴化亚铜的用量对反应的影响。实验按以下配比进行了考察：2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘：溴化亚铜 = 1: 1, 1.33: 1, 2: 1, 4: 1, 10: 1(摩尔比)和不用溴化亚铜，

实验结果与定量分析如下：

表 6-5 溴化亚铜用量对反应的影响¹⁾

项目 编号	物料比 (摩尔比)	产率 (%)
1	1: 1	65.3
2	1.33: 1	74.2
3	2: 1	85.7
4	4: 1	61.5
5	10: 1	48.6
6	不用溴化亚铜	42.3

1) 表中讨论的反应产率表示以 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘为基准生成当量目标产物 2-((2E,6E,10E)-3,7,11,15-四甲基-2,6,10,14-四烯十九烷)基-1,4-二甲氧基萘的质量收率。

分别以溴化亚铜的用量配比和目标产物的产率为坐标，可以绘制二者的关系如图 6-2 所示：

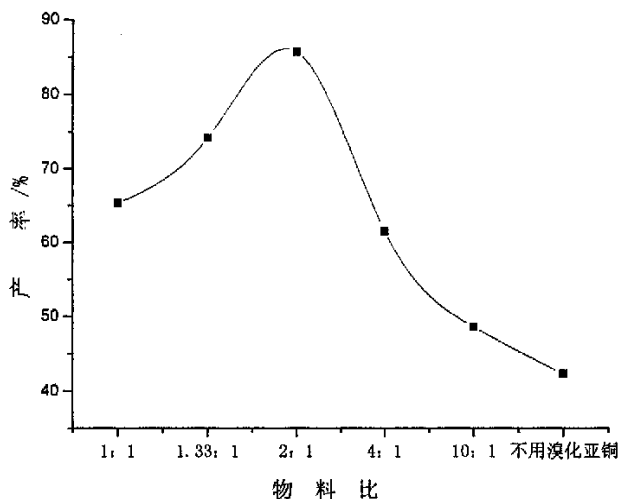


图 6-2 溴化亚铜用量对产率的影响¹⁾

1) 物料比指 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘与溴化亚铜的摩尔比。

从图中可以看出，当溴化亚铜的用量为 0.5eq 时(2-溴-3-甲基-1,4-二甲

氧基萘：溴化亚铜=2: 1)，目标产物 2-((2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-四甲基-2, 6, 10, 14-四烯十九烷)基-1,4-二甲氧基萘的收率最高，可达 85.7%。当溴化亚铜用量小于或大于 0.5eq 时，收率都会出现比较大的下降。因此，在本步反应中，物料配比(摩尔比)选用 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘：溴化亚铜=2: 1。

当溴化亚铜用量过多时产率也会下降，原因可能是溴化亚铜中的微量水份分解了部分格氏试剂的原故。不含水份的溴化亚铜应该是灰色粉末，可反应中所使用的溴化亚铜呈绿色，估计是溴化亚铜吸潮所致。因此，如果将所用的溴化亚铜进行干燥，烘除其中的水份，也许会对产率有较大的提高。但是，由于时间关系，本文没有对此进行深入研究，如果有机会，以后定会通过实验验证这一创设的正确性。

5.6 本章小结

通过将镁粉充分活化、选用四氢呋喃为溶剂并充分干燥、以溴乙烷作为格氏反应引发剂并保证反应体系的惰性氛围等手段和方法，可以成功引发、制备格氏试剂。通过对溴化亚铜加入量的研究表明，当溴化亚铜的用量为 0.5eq 时反应效果最好，此时反应产率 85.7%。

硝酸铈铵能将酚和酚醚特定地氧化为醌。在反应中，硝酸铈铵中的四价铈离子获得电子形成三价铈离子，从而发生氧化反应。本步反应以硝酸铈铵作为氧化剂，脱除甲氧基保护基，最终合成了目标产物维生素 K₂₍₂₀₎，收率 86.9%。

第六章 研究结论与展望

6.1 研究结论

本文以 2-甲基萘醌、香叶醇以及乙酸香叶酯为起始原料, 经过催化加氢、甲氧基保护、溴代、格氏反应以及氧化脱保护等反应, 最终合成了维生素 K₂₍₂₀₎。并对其中的几步反应进行了优化实验, 找到了较优的反应条件, 各步反应收率良好。

1. 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘的合成

由 2-甲基萘醌出发, 经过催化加氢、甲醚化和溴代三步反应, 以 84.6% 的较高总收率合成了 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘。催化加氢反应清洁高效无污染、甲醚化反应经过正交优化实验、溴代反应经过单因素优化实验都得到了最优的反应条件和结果。

由 Pd/C 催化 2-甲基萘醌的氢化反应几乎可以定量地完成, 收率达 98.8%, 由于氢化产物 2-甲基-1,4-二羟基萘遇空气易发生氧化反应, 因此要尽量保持体系的惰性氛围。

甲醚化反应在碱性条件下与硫酸二甲酯进行反应。因为硫酸二甲酯在碱性下易于水解, 而反应又必须在碱性下进行, 所以严格控制反应条件是本反应的关键。经过单因素和正交优化实验对反应进行研究, 最终可得到较佳的反应条件为: pH=9-10 间, 反应温度为 50℃, 氢氧化钠浓度为 30%, 收率为 95.1%。

溴代反应的反应物料配比为 $n_{2\text{-甲基-1, 4-二甲氧基萘}}:n_{\text{溴}}=1:1.05$ (摩尔比)、反应温度-10℃和溴的滴加时间为 4h 为最佳的反应条件, 在该条件下进行实验可以得到稳定的产率 90.1%。

2. 香叶基香叶基溴的合成

以香叶醇和乙酸香叶酯为原料, 经过七步反应: 香叶醇经溴化、亚磺酰化两步反应合成香叶基砒, 乙酸香叶酯经氧化、还原、溴化反应合成烯丙基溴, 香叶基砒和烯丙基溴在碱的作用下偶联生成烷基化产物, 然后在

$\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ 催化下用 LiBHET_3 溶液脱除砷基，生成香叶基香叶醇，香叶基香叶醇再经溴化最终合成了侧链香叶基香叶基溴。

3. 维生素 $\text{K}_{2(20)}$ 的合成

采用格氏反应的方法顺利将母体 2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘与侧链香叶基香叶基溴进行连接，收率 85.7%。在实验中，通过将镁粉充分活化、选用四氢呋喃为溶剂并充分干燥、以溴乙烷作为格氏反应引发剂并保证反应体系的惰性氛围等手段和方法，可以成功引发、制备格氏试剂。通过对溴化亚铜加入量的研究表明，当溴化亚铜的用量为 0.5eq 时反应效果最好。

最后，以硝酸铈铵作为氧化剂，脱除甲氧基保护基，最终合成了目标产物维生素 $\text{K}_{2(20)}$ ，收率 86.9%。

6.2 研究展望

经过一年多的研究与探索，对维生素 $\text{K}_{2(20)}$ 的合成进行了一些卓有成效的实验，并成功合成了目标化合物维生素 $\text{K}_{2(20)}$ 。实验中，对其中几步反应进行了比较深入的研究，优化了反应条件。各步反应的中间体也经核磁共振确认，同时对各中间体和产物建立了气相色谱或高效液相色谱分析条件。

由于时间关系，对一些因素的考察还不够全面，期望后来者能够针对以下几点进行改进

1. 解决原料 2-甲基萘醌和 Pd/C 催化剂回收再利用的问题，降低生成成本。
2. 本文未对用硝酸铈铵脱除甲氧基的反应进行优化实验，也许会存在对反应影响比较大的因素。

参考文献

- [1]化工大百科全书 (第 16 卷), 化学工业出版社, (1997), 750-762.
- [2]徐积恩, 维生素 K 的研究和应用进展, 中国医药情报, (1995), 1 (5), 291-293.
- [3]Dam H, *Biochem Z*,(1929),215,475.
- [4]McFarlane W D, Graham W R, Richardson F, *Biochem.*, (1931), 25,358.
- [5]Holst W F, Halbrook E R, *Science*, (1933), 77,354.
- [6]Weber F, Wiss O, in Sebrell W H, Harris Fr R S, *The Vitamins*^{2nd} ed., (1971), vol.III, Academic Press, New York, p.457.
- [7]Buitenhuis H C, Soute B A M, Vermeer C, *Biochin. Biophys. Acta*, (1990), 1034, 170-175.
- [8]Isler, Rregg R, Chojpard dit-Jean L H, *Helv.Chim.Acta.*, (1958), 41, 786-803.
- [9]Yoji Tachibana, Direct Synthesis of Vitamin K₁ And Vitamin K₂, *Chem.Lett.*, (1977), 901-902.
- [10]Yoshinori Naruta, Regio- and Stereoselective Synthesis of Coenzymes Q_n, vitaminK, and Related Polyprenylquinones, *J.Org.Chem.*, (1980), 45, 4097-4104.
- [11]Bruce H, Lipshutz, Sung-kyu Kim, Paul Mollard, and Kirk Stevens L, *Tetrahedron*, (1998), 54, 1241-1253.
- [12]Kikumasa Sato, Seiichi Inoue, and Kenji Saito, New Synthesis of VitaminK, *J.C.S.Chem.Comm.*, (1972),953.
- [13]Clinton D Snyder and Henry Rapoport, Synthesis of Menaquinones, *J.A.C.S.*, (1974), 8046-8054.
- [14]Bertrand L, Chenard, Michael J, Manning, Peter W, Raynolds, and John S, Swenton, Organocopper Chemistry of Puinone Bisketals.Application to the Synthesis of Isoprenoid Quinone Systems, *J.Org.Chem.*, (1980), 45, 378-384.

- [15] Syper L, Kloc K, and Mkochowski J, *Tetrahedron.*, (1979), 36, 123-129.
- [16] Hamamura Kimio, Iwama, Preparation Process of Quinone Derivative and Intermediate for the Preparation thereof, EP613877(1994).
- [17] Jae-Hong Min, Jun-Sup Lee, Jae-Deuk Yang, and Sangho Koo, The Friend-Crafts Allylation of a Prenyl Group Stabilized by a Sulfone Moiety: Expeditions Syntheses of Ubiquinones and Menaquinones. *J. Org. Chem.*, (2003), 68, 7925-27.
- [18] Roger Adams, Geissman T A, Baker B R, and Teeter H M, Structure of Gossypol. XXIV. Attempts to Prepare Desapogossy-polone Tetramethyl Ether *J. Am. Chem. Soc.*, (1941), 63, 528- 534.
- [19] 黄栋, 陈志荣, 尹红, 全反式替普瑞酮的化学全合成研究, 化学试剂, (2005), 27(11), 641-642.
- [20] Nguyen Van Tuyen, Bart Kesteleyn and Norbert De Kimpe, Synthesis of 2-alkoxy-methyl-3-trifluoromethyl-1,4-naphthoquinones, *Tetrahedron*, (2002), 58, 121-127.
- [21] 钱旭红, 工业精细有机合成原理, 化学工业出版社, (2000).
- [22][23] 邢其毅, 徐瑞秋, 周政, 裴伟伟, 基础有机化学, 高等教育出版社, 第二版, (1994).
- [24] Barbier P A, *Comp. Rend.*, (1899), 128, 110.
- [25] Grignard V, *Comp. Rend.*, (1900), 130, 132.
- [26] Gilman H, and Kirby R, *Trav. Chim. Pays-bas*, (1965), 54, 577.
- [27] Coates G E, and Wade K, in Coates, G.E. et al. (eds), "Organometallic Compounds", 3rd, Vol.1, P77. Methuen and Co., Ltd., London, (1967).

致谢

谨以此文献给所有关心过我的老师、同学和家人，以表达我内心由衷的感激之情。

首先要感谢我的导师陈志荣教授，陈老师渊博的学术知识、求真务实的科研作风、对事物敏锐的洞察力，以及严于律己宽以待人的博大胸怀使我获益非浅。同时要感谢鲁波老师、尹红老师以及袁慎峰老师在实验工作中以及精神上、生活上所给予我的大力帮助。在此论文即将完成之际，谨向四位老师致以崇高的敬意和衷心的感谢！感谢四位老师两年多来对我学业上的悉心指导、人生道路上的正确指引以及生活上的热情关心和帮助。他们严谨的治学态度、踏实的工作作风以及锐意进取的开拓精神，积极向上、追求科学前沿的求实学风，值得我终生学习。

感谢已经毕业的唐飞宇博士、陈万锁博士和黄栋硕士在实验中给予我的帮助和指导，还要感谢张治国博士、刘军娜博士、仇丹博士，还有余琼硕士、马良硕士、钱诚硕士、王冲硕士、王琦硕士以及吴问志硕士、孟令峰硕士、赵鑫硕士、李煜硕士、李杰硕士、李卓才硕士、何嫣硕士，还有叶达洲、胡景晨、颜吉校三位同学，感谢他们给予的支持和帮助，从他们身上我也学到了许多优良的品质，这些都将成为我人生的美好回忆和宝贵财富。

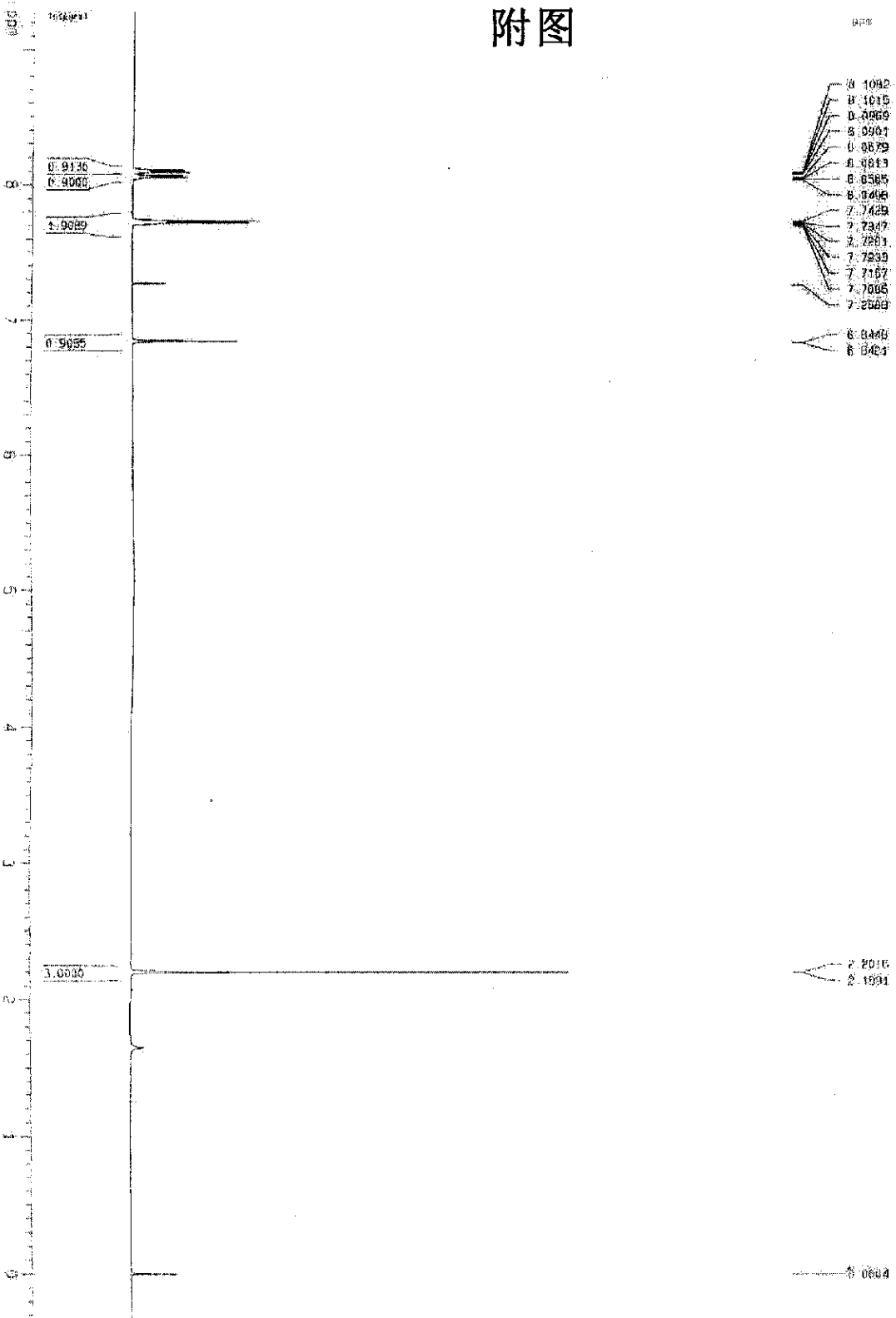
特别要感谢课题组的所有同学们，是你们的欢声和笑语伴我度过了两年难忘的日子，祝你们在新的一年里工作、学习和生活上都取得更大的进步。

最后要将本文献给我的家人，是他们不懈的支持给了我战胜困难的信心和勇气，希望此论文的完成能带给他们一丝欣慰。

牛跃辉

2006年2月于求是园

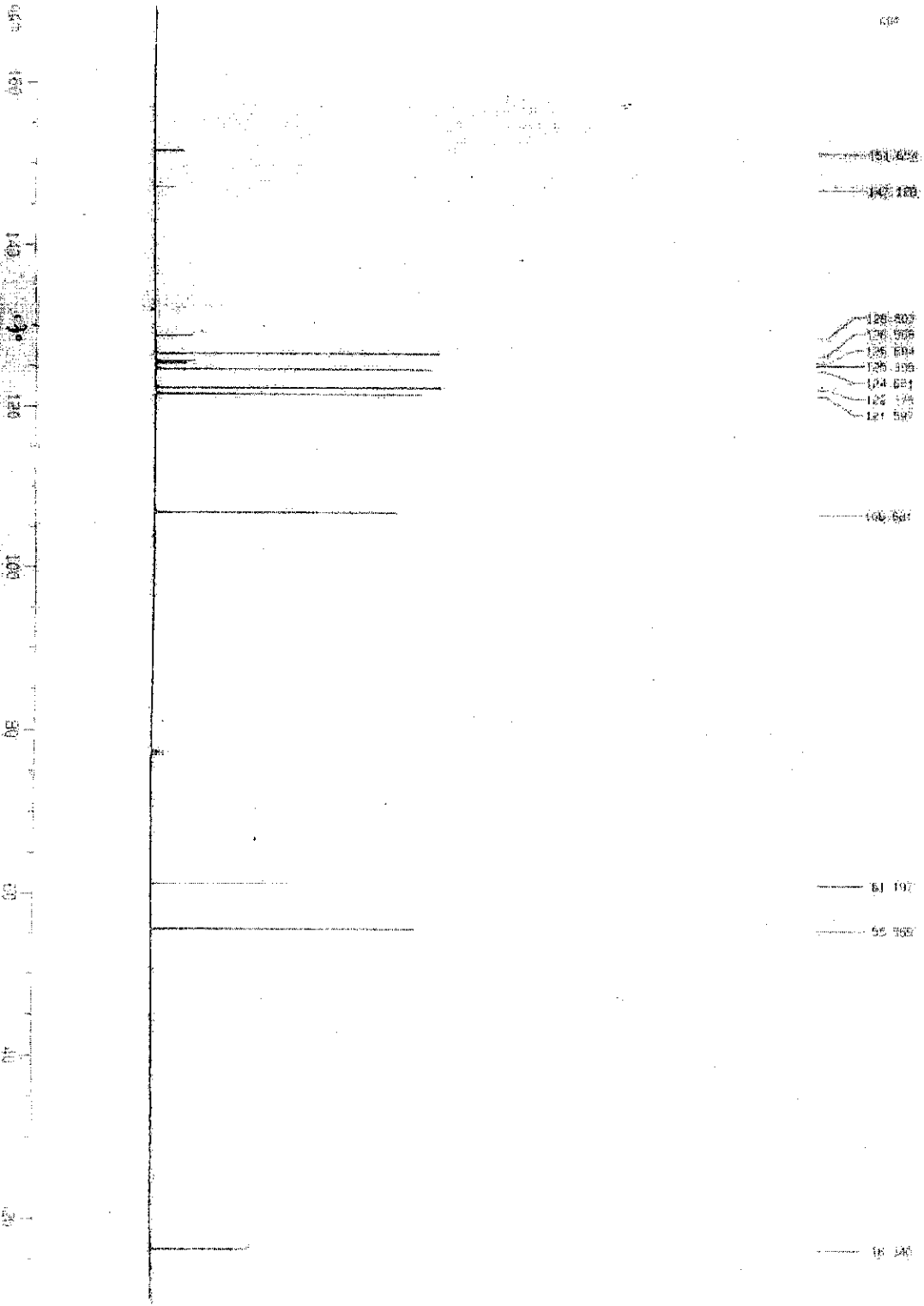
附图

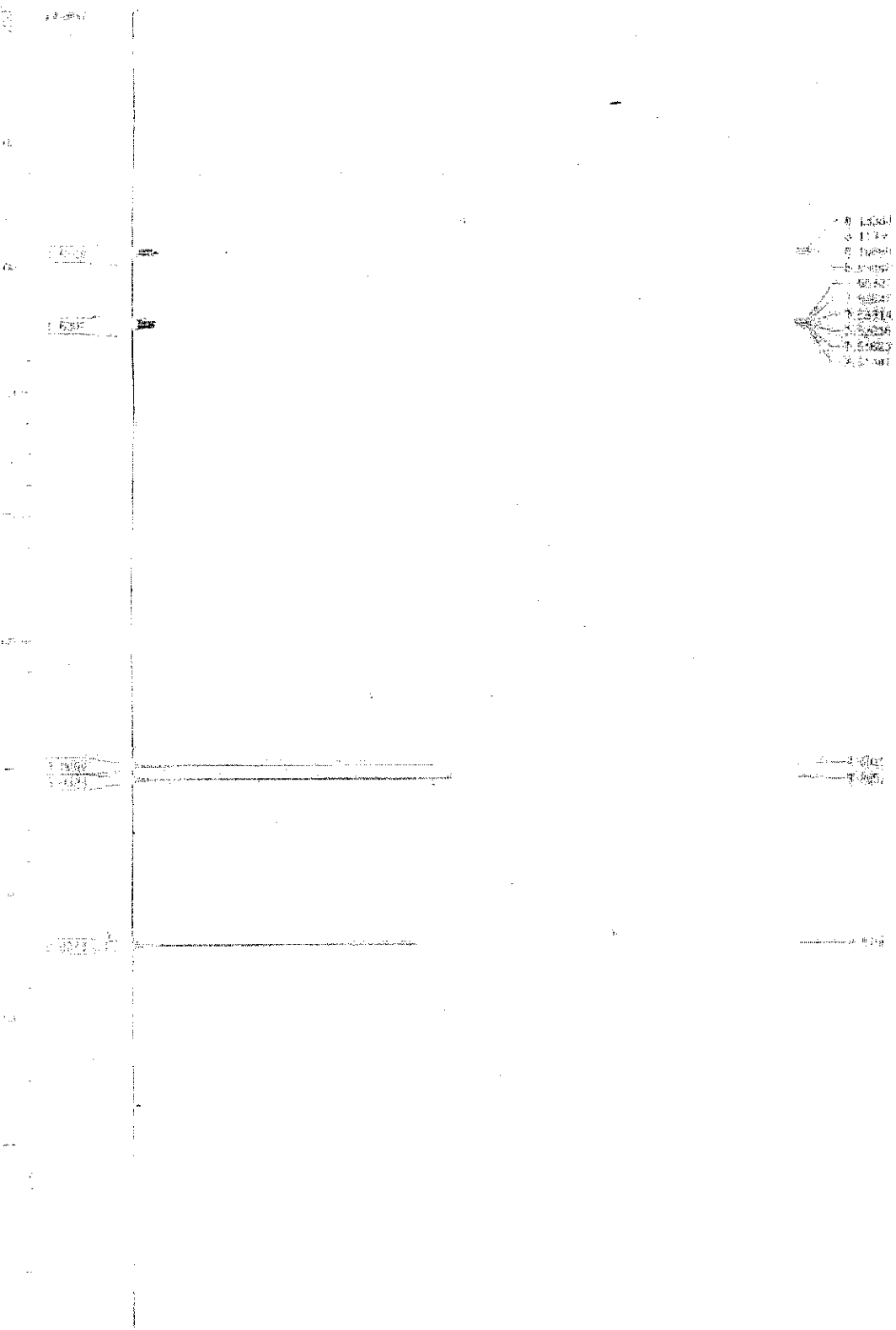


AVANCE DMX500 Zhejiang University
GAP SIMM sample in CDCl3

附图1

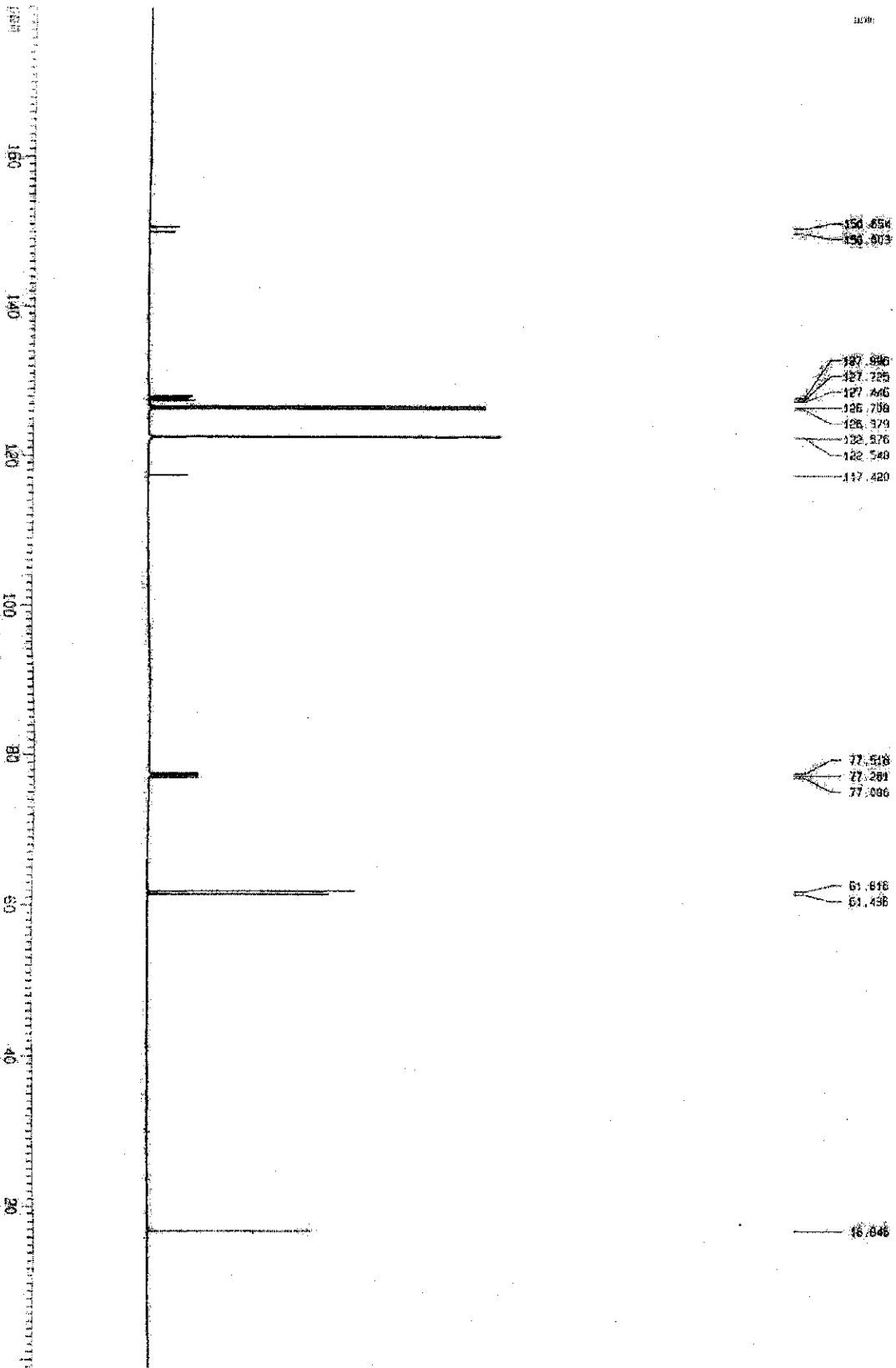
附图4





浙江大学硕士学位论文

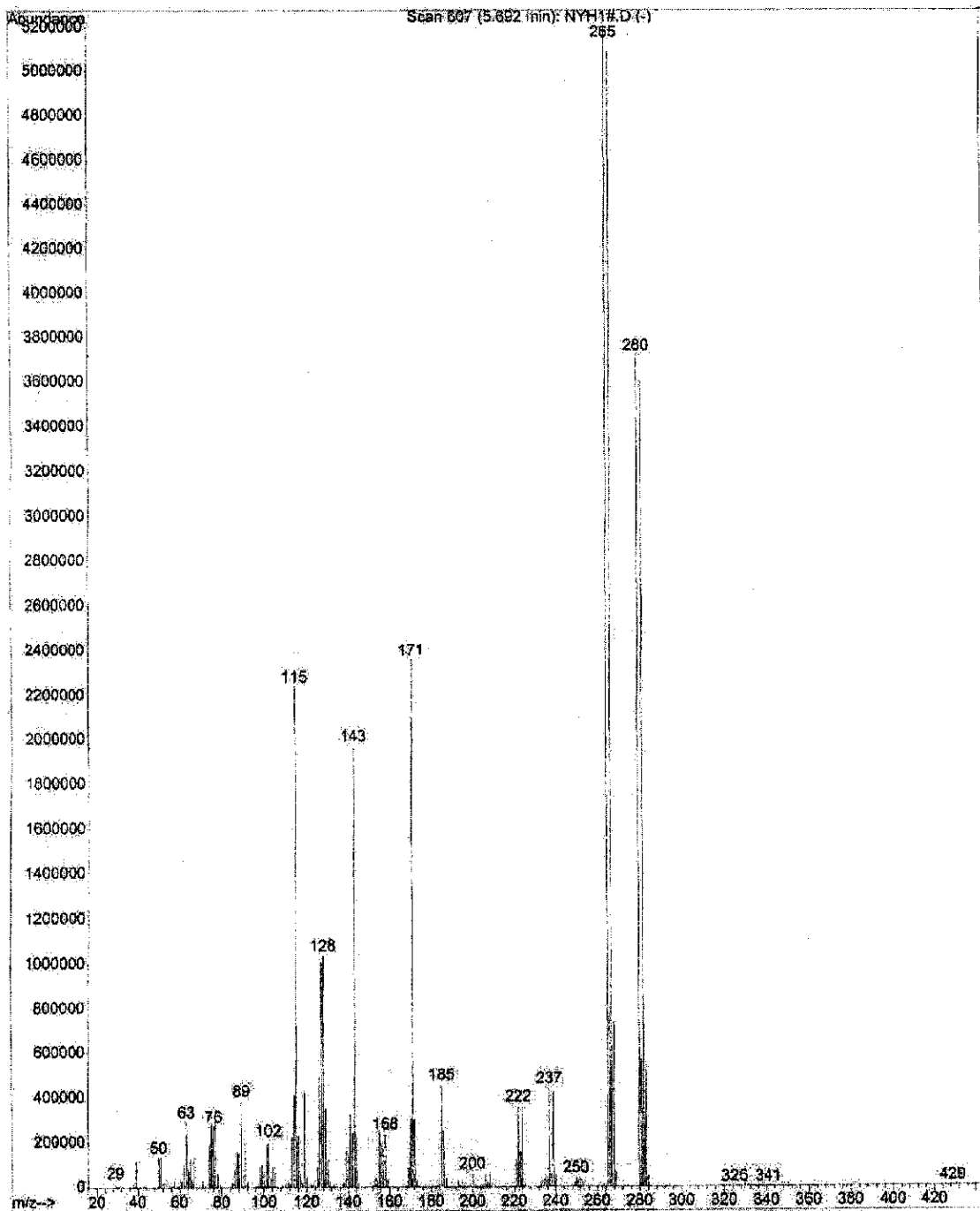
附图5

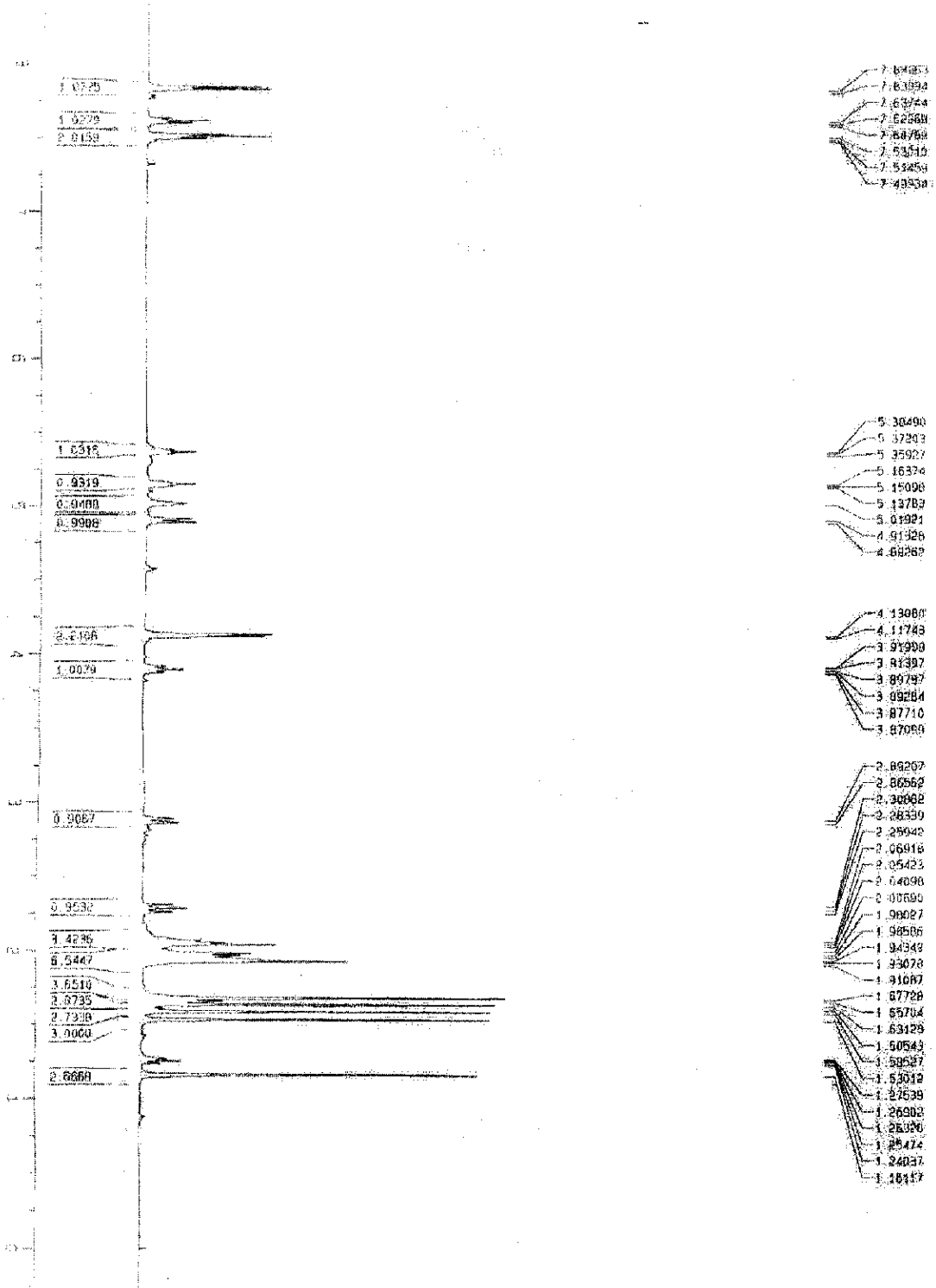


Zhejiang University Archive QHX 500
QHQ Sam Sample: In 00013

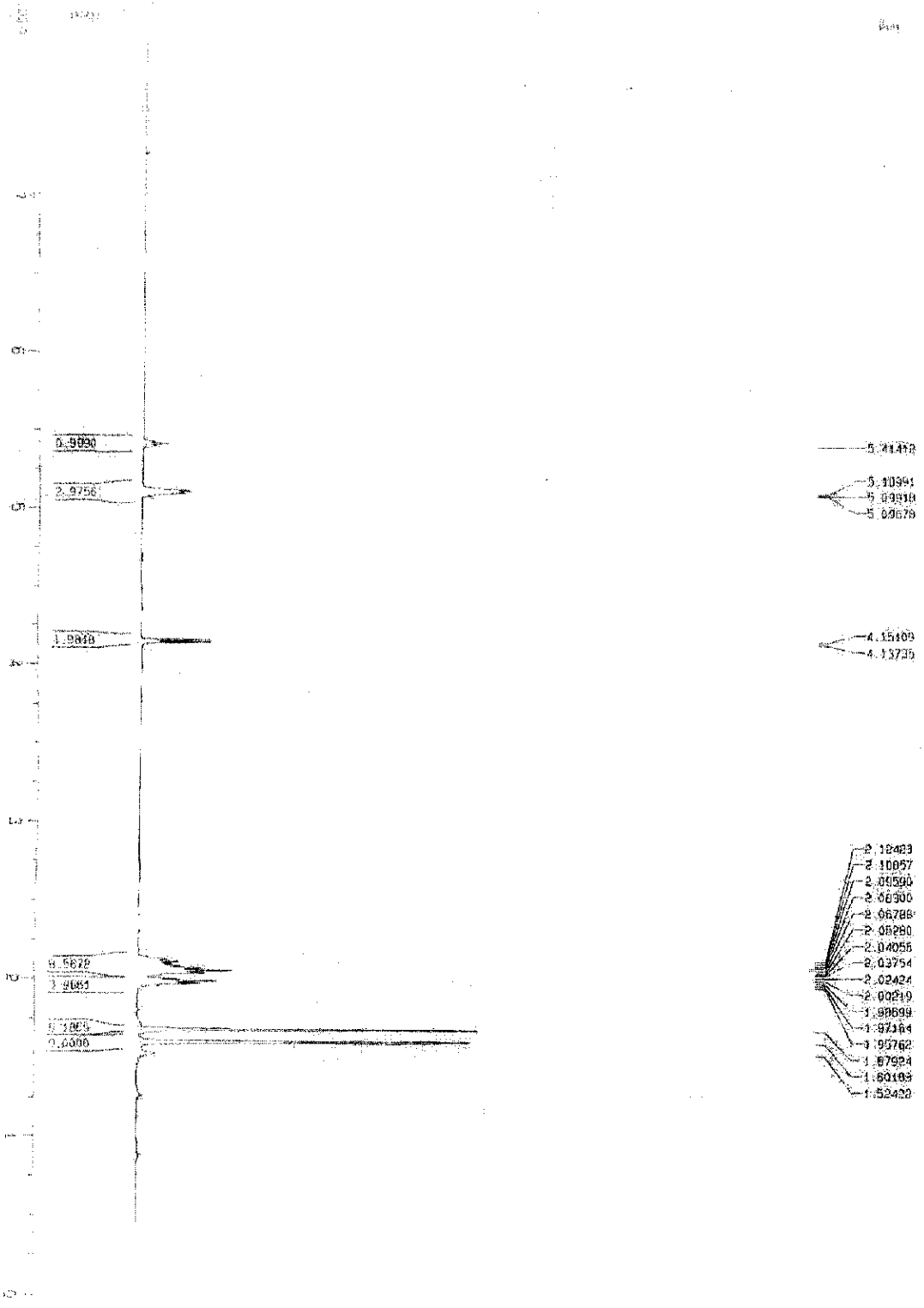
图 6

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NYH1#.D 附图7
Operator :
Acquired : 7 Dec 2004 10:39 using A... .hod WANG
Instrument : GC/MS Ins
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 2



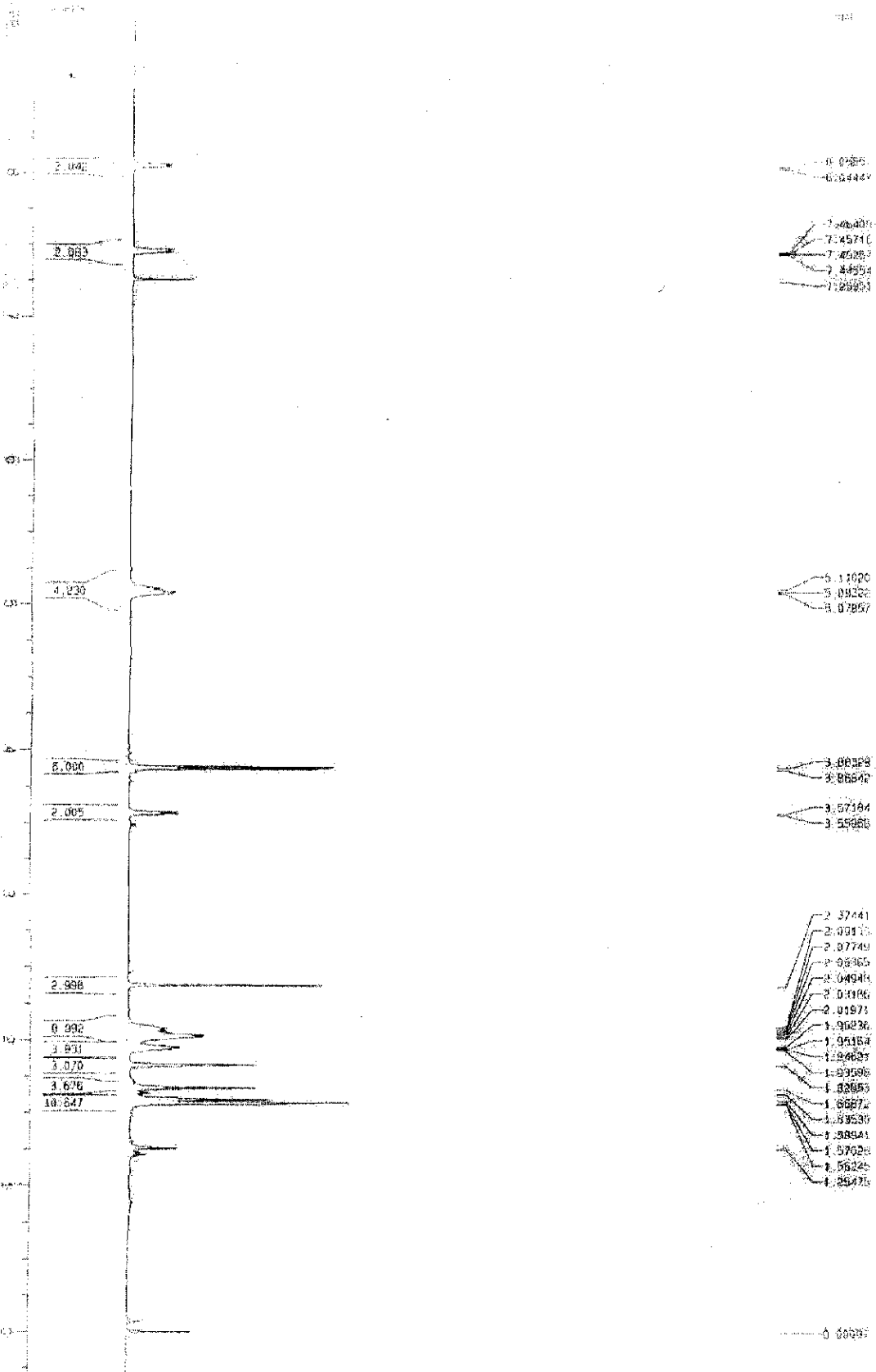


ADVANCED CHEMISTRY AVANCE DMX-500
DMF-d₆ Sample IN CUC13 1H 18



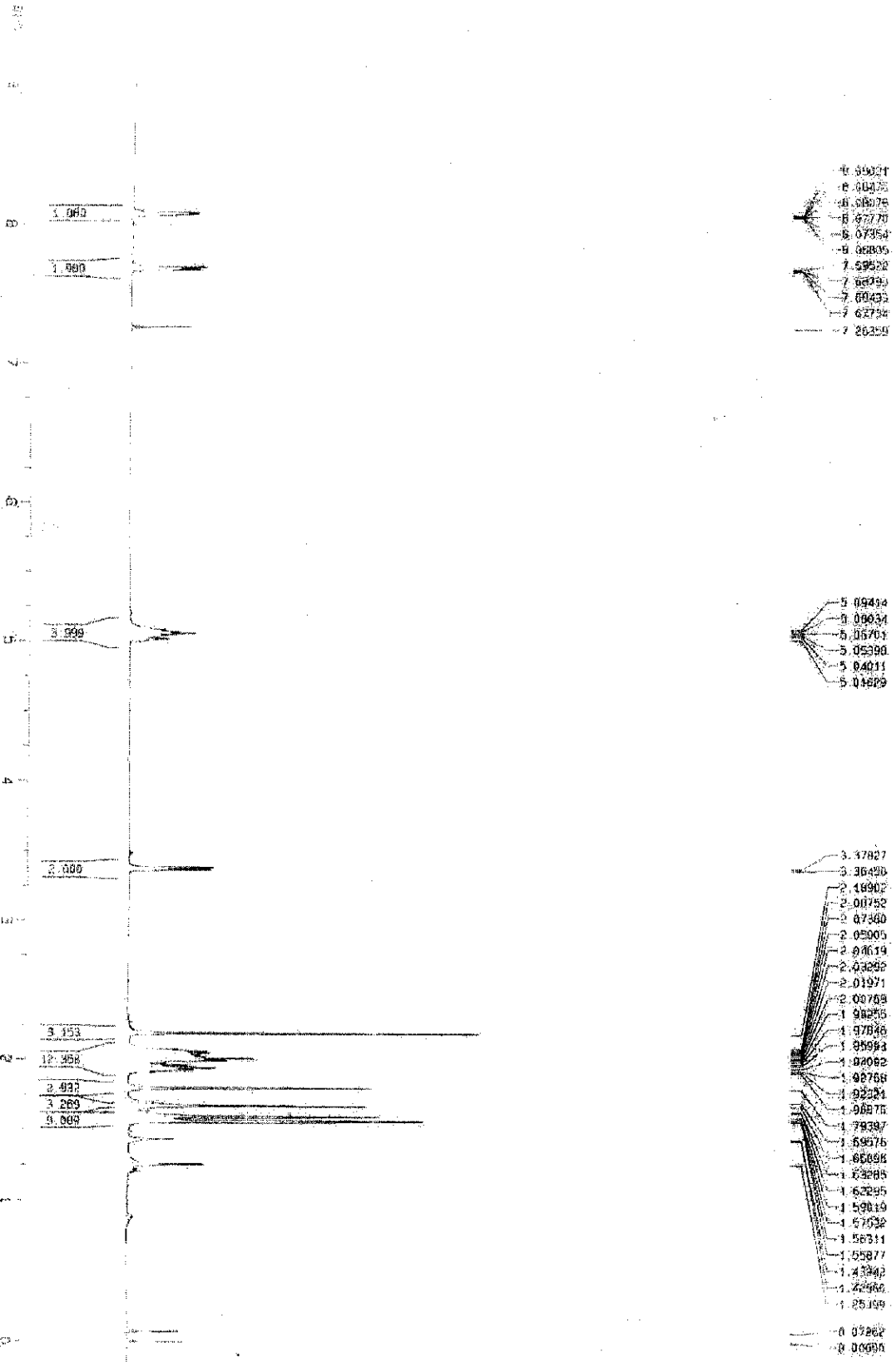
Zhejiang University Avance DMX-500
MSD Scan 3282161 30 000.3

附图9



Zhejiang University Archive Data-009
DNA Sm Sample: 2000113

附 图 10



Zhejiang University Avance DmX-500
1D 13C NMR Sample: 1a (CDCl3)

附圖 11