

α-硫辛酸合成工艺改进

李瑞军¹, 白延海¹, 洪广峰¹, 陶建中² (1 郑州大学化学系 郑州大学新药研究开发中心, 郑州 450052 2 浙江新和成股份有限公司, 浙江 新昌 312500)

摘要: 目的 合成 α-硫辛酸并进行工艺改进。方法 以 6,8-二氯辛酸乙酯为原料, 水为溶剂, 在相转移催化剂四丁基溴化铵的作用下, 与二硫化钠反应得到硫辛酸乙酯, 然后水解、酸化“一锅”反应得到 α-硫辛酸。结果 所得产物化学结构经红外光谱、核磁共振谱及质谱等确证, 总收率为 60.0%。结论 改进的合成工艺简便、节约了生产成本, 更易于工业化生产。

关键词: α-硫辛酸; 一锅法合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)03-0208-02

Improvement of Synthesis process for α-lipoic Acid

LI Rui-jun¹, BAI Yan-hai¹, HONG Guang-feng¹, TAO Jian-zhong² (1 Department of Chemistry, New Drug Research & Development Center, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2 Zhejiang NHU Co., Ltd, Xinchang 312500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthesis process of α-lipoic acid. **METHODS** Ethyl lipoate ester was synthesized by the reaction of 6,8-dichloro ethyl caprylate and sodium disulfide in aqueous solution of tetrabutyl ammonium bromide, and then hydrolyzing and acidifying in one-pot to yield α-lipoic acid. **RESULTS** The overall yield was 60%. The structure of α-lipoic acid was confirmed by IR, ¹H NMR and MS. **CONCLUSION** This synthetic technique was simple, economical and suitable for industry.

KEY WORDS α-lipoic acid; one-pot synthesis

α-硫辛酸 (α-lipoic acid, **3**) 是不溶于水的白色或淡黄色晶体, 广泛分布于动植物等生物组织中。由于 **3** 具有较强的生物活性, 因此人们对其合成研究也较多。根据起始原料选择的不同, 文献^[1-3]报道的合成路线也很多。从 6,8-二取代辛酸酯合成 **3** 的方法主要有三种, ① 6,8-二羟基辛酸甲酯先用 CH₃SO₂Cl 取代, 然后在 DMF 中与 S 和 Na₂S 反应生成硫辛酸甲酯, 再经水解、酸化得到 **3** 三步的收率 51%^[4], 该法以 DMF 为溶剂, 反应是分步进行, 后处理比较繁琐, 而且 DMF 沸点较高, 工业回收能耗较大; ② 6,8-二羟基辛酸甲酯与硫脲生成异硫脲盐, 再水解生成 6,8-二巯基辛酸, 然后氧化得到 **3** 三步的收率 56%^[5], 该方法反应时间长、操作繁

琐、副产物多而且难以分离, 产品纯度不高; ③ 6,8-二氯辛酸乙酯和苯甲基硫醇钠反应、氢氧化钾水解, 然后在液氨中用金属钠还原成 6,8-二巯基辛酸, 再氧化得到 **3** 三步的收率 53%^[6], 该方法步骤多、操作繁琐, 在液氨中与钠反应一步费用高。本实验在方法一的基础上进行了改进, 以 6,8-二氯辛酸乙酯 **1** 为原料, 水为溶剂, 四丁基溴化铵 (TBA) 为相转移催化剂, 与 Na₂S₂ 反应“一锅多步法”合成了 **3**。本法的优点是采用水为溶剂, 无需分离中间体 **2** 可直接进行水解、酸化, “一锅”反应得到 **3**。从而简化了反应操作, 提高了产率, 节约了生产成本, 更便于工业化生产, 具有原料易得、操作简单、绿色环保等优点。合成路线如图 1 所示。

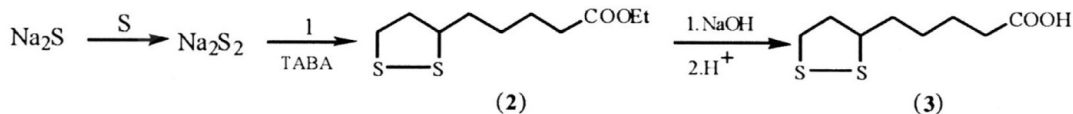
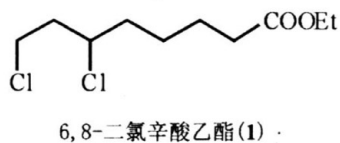


图 1 α-硫辛酸的合成路线

Fig 1 Synthesis route of α-lipoic acid



1 仪器和试剂

熔点用 X4 型显微熔点仪测定, 温度计未校正; DPX-400 型超导核磁共振仪; Vector22 型傅立叶变换红外分光光度计; Bruker Esquire-3000 电喷雾离子阱质谱仪; 6,8-二氯辛酸

作者简介: 李瑞军 (1969-), 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事天然药物化学和药物设计与合成。Tel 0371-67767236 Email linruijun@zzu.edu.cn

乙酯,工业级,常熟市富士莱化工厂;升华硫,化学纯,北京益利精细化学品有限公司;硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$),分析纯,广东汕头市西陇化工厂;其他试剂均为分析纯;水为蒸馏水。

2 α 硫辛酸 (3) 的制备

在配有搅拌器和回流冷凝器的三口烧瓶中加入 400 mL 蒸馏水和 12.0 g(50.0 mmol)硫化钠,升温到 55 ~ 60℃,搅拌使之溶解,然后分批加入 1.6 g(52.0 mmol)升华硫搅拌反应 1.5 h,得到棕红色透明二硫化钠溶液。然后升温至 80℃,加入 0.2 g 相转移催化剂四丁基溴化铵(TABA),再缓慢滴加 10.88 g(45.15 mmol) 6,8-二氯辛酸乙酯,避光加热回流 12 h,反应完全[TLC监测,展开剂:正己烷-乙酸乙酯(4:1)]。

冷却反应液至室温,加入 20% NaOH 水溶液 40 mL,搅拌反应 10 h,水解完毕。反应混合液用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取,弃去有机相。水相用 2 mol $\cdot$ L⁻¹ 盐酸酸化至 pH 为 3 ~ 4,有黄色油状物析出,用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 2)萃取,有机相用饱和氯化钠水(50 mL $\times$ 2)洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,粗产物用 30 mL 环己烷重结晶得 3,称重 5.6 g,总收率 60.0%, mp 60 ~ 61℃(文献值^[6] mp 61 ~ 62℃)。IR(KBr 压片) ν/cm^{-1} : 3400 ~ 2500(OH), 2928, 2865, 1693(C=O), 1465, 1428, 1250, 1202, 720。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.57(m, 1H, CH), 3.22 ~ 3.09(m, 2H, CH₂), 2.46(dt, 1H, J = 6.0 Hz, J' = 12.4 Hz, CH₂), 2.38(t, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 1.91

(dt, 1H, J = 6.8 Hz, J' = 13.6 Hz, CH₂), 1.74 ~ 1.64(m, 4H, CH₂), 1.57 ~ 1.43(m, 2H, CH₂)。ESI-MS(m/z): 205.8(M^+)。

参考文献

- [1] WANG D, GONG P, DING Y P. A New Synthetic Method of 6-Thioctic Acid[J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 1999, 9(4): 304-305.
- [2] RAO B V, RAO A S. A common strategy for the synthesis of (+)-hepialone and ($\pm$)- α -Lipoic Acid[J]. Synth Commun, 1995, 25(10): 1531-1543.
- [3] RAO A V R, MYSOREKAR S V, YADAV J S. Synthesis of 1,3-diols: its application to the synthesis of α -Lipoic Acid[J]. Synth Commun, 1987, 17(11): 1339-1347.
- [4] CHAVAN S P, SHIVSANKAR K, PASUPATHY K. Simplistic expedient and practical synthesis of ($\pm$)- α -Lipoic Acid[J]. Synth, 2005, 8, 1297-1300.
- [5] JIRO TSUJI, HIDEYUKI YASUDA, TADAKATSU MANDAI. Synthesis of DL- α -Lipoic Acid from a Butadiene Telomer[J]. J Org Chem, 1978, 43(18): 3606-3607.
- [6] REED L J, NUI C I. Synthesis of DL- α -Lipoic Acid[J]. J Am Chem Soc, 1955, 77, 416-419.

收稿日期: 2006-09-18