

# 对甲氧基苯乙酸的合成新工艺研究

陈 刚, 姚国新, 朱锦桃

(浙江理工大学理学院, 杭州 310018)

**摘 要:** 研究对甲氧基苯乙酸新的合成方法, 即苯甲醚在三氯化铝催化下与草酰氯单乙酯发生 Friedel-Crafts 酰化反应得到对甲氧基苯乙酮酸乙酯, 后者不经纯化直接与水合肼发生 Wolff-Kishner-Huang 反应得到目标产物, 总产率为 55.4%, 其结构经 IR、<sup>1</sup>HNMR 和 MS 证实。

**关键词:** 苯甲醚; Wolff-Kishner-Huang 反应; 4-甲氧基苯乙酸; 合成

**中图分类号:** O622.5 **文献标识码:** A

## 0 引 言

对甲氧基苯乙酸是合成新一代抗抑郁药文发拉新(Venlafaxine)<sup>[1-2]</sup>的中间体,也是合成葛根素<sup>[3-5]</sup>、异黄酮类<sup>[6-7]</sup>等多种心血管药物的关键性中间体。关于它的合成方法,国内外的报道主要有以下几种:a)氰化法,一般用对甲氧基苄氯和氰化钠反应生成对甲氧基苯乙腈,后者经水解得到对甲氧基苯乙酸<sup>[8-9]</sup>,这种方法要使用剧毒的氰化物,因而存在严重的安全隐患;b)苯乙酮重排法,该法常以对甲氧基苯乙酮为原料,与硫磺和六水哌嗪反应,经过重排及水解得到对甲氧基苯乙酸<sup>[10-12]</sup>,但该法生成的硫化氢剧毒奇臭,收率也不高;c)羰基合成法,该法以对甲氧基苄芳为原料,在催化剂作用下,与 CO 反应生成对甲氧基苯乙酸<sup>[13-14]</sup>,这种方法的缺点是所使用的催化剂价格昂贵,CO 危害性也较大。

针对上述情况,笔者在综合文献方法的基础上<sup>[15-16]</sup>,设计并探索了一条新的合成路线:以苯甲醚(2)为原料,在 AlCl<sub>3</sub> 催化下与草酰氯单乙酯发生 Friedel-Crafts 酰化反应生成对甲氧基苯乙酮酸乙酯(3),后者不经分离直接与水合肼发生 Wolff-Kishner-Huang 反应得到目标产物(1),总产率为 55.4%。本合成路线所使用的原料廉价,无需使用昂贵及剧毒试剂,工业前景较好。具体的反应式如图 1 所示。

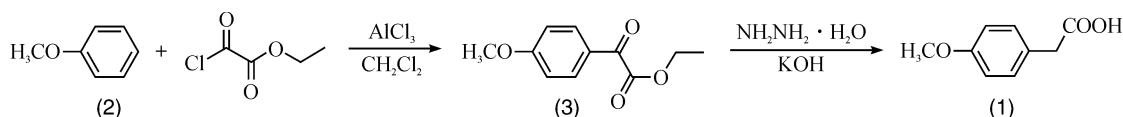


图 1 对甲氧基苯乙酸的合成

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

熔点采用 X-4 数字显示熔点测定仪测定,温度未经校正;红外光谱采用 Nicolet Avator 370 FT-IR 型红外光谱仪测定;NMR 谱采用 Bruker-AV-400MHz 型超导核磁共振仪测定,TMS 为内标;质谱采用 Varian Satum 2200 型质谱仪测定。实验所用原料及试剂均为分析纯或化学纯。

## 1.2 实验操作

### 1.2.1 对甲氧基苯乙酮酸乙酯(3)的合成

在装有电动搅拌和尾气吸收装置的 250 mL 三口烧瓶中加入 14.7 g(0.11 mol)无水三氯化铝、120 mL 1,2-二氯乙烷和 10.8 mL(0.10 mol)苯甲醚,搅拌均匀并且加热至 45℃,加入 12.3 mL(0.11 mol)草酰氯单乙酯,保温反应 8 h。反应结束后冰水浴冷却,加入浓度为 10%的稀盐酸水溶液 100 mL,分出有机层。依次经 5%碳酸氢钠溶液(50 mL×2)和水(80 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩至干得到粗产品(3)17.8 g,产率为 85.5%。本品不经纯化,直接用于下一步的合成。

### 1.2.2 对甲氧基苯乙酸(1)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入粗产品(3)17.8 g(0.086 mol)、110 mL 乙二醇以及 12 mL(0.24 mol) 85%的水合肼,缓慢升温至 130℃反应 2 h,然后将反应液冷至室温后加入 13.4 g(0.24 mol)固体氢氧化钾,升温至 180℃反应 4 h,边升温边蒸出低沸物(约 2 h),再回流反应 4 h。反应结束后冷却至室温,加入 6 mol/L 的盐酸(约 55 mL)调至 pH 1~2。加入水 180 mL,用乙酸乙酯萃取(50 mL×2),合并有机相。合并后的有机相用水(10 mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩至干,剩余物用正己烷(62 mL)重结晶以除去邻位产物及其它杂质,抽滤并烘干滤饼后得到银白色鳞片状晶体(1)9.2 g,此步产率为 64.4%,m. p. 84~86℃(文献<sup>[17]</sup>: 85~87℃)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.58(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.79(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.86(d, 2H, J=8.8 Hz, ArH), 7.19(d, 2H, J=8.8 Hz, ArH); MS *m/z*: 166([M]<sup>+</sup>, 27.9), 121(100.0), 91(5.5), 78(10.0), 77(9.4), 51(6.0)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)<sub>ν<sub>max</sub></sub>: 3 122, 2 955, 2 740, 1 720, 1 613, 1 516, 1 466, 1 245, 1 026, 826。

## 2 结果和讨论

### 2.1 反应温度及反应时间对缩合反应的影响

本路线中苯甲醚和草酰氯单乙酯的缩合是合成对甲氧基苯乙酮酸乙酯的关键步骤,在反应条件摸索中,发现反应温度和反应时间对结果有重要的影响,其结果如表 1 所示。

由表 1 可以看出:反应温度为 0℃时 反应 8 h 产率只有 51%,增加时间到 20 h,产率没有明显的提高;反应温度为 45℃时,产率最高可达 86%;而进一步升高温度产率却降低。其原因可能是在较低的温度下反应较慢,虽然通过增加时间后产率稍有提高,但因原料转化率不高,从而降低了收率;在较高的温度条件下反应的副产物明显增加,影响了产率(所生成的副产物经分离鉴定为对羟基苯乙酮酸乙酯,为产物在 AlCl<sub>3</sub> 存在下切除甲基化的结果),而反应温度 45℃左右既保持了较好的反应速率,也避免了副反应的发生。

### 2.2 合成对甲氧基苯乙酸的可能原理

经典的 Wolff-Kishner-Huang 反应是羰基化合物(醛或酮)在高沸点溶剂中与肼和氢氧化钾一起加热而使羰基被还原为亚甲基的反应。但本底物对甲氧基苯乙酮酸乙酯既有羰基也有酯基,那么它们在 Wolff-Kishner-Huang 反应条件下会有怎样的行为呢?在成脞阶段笔者将对甲氧基苯乙酮酸乙酯与 85%的水合肼于 130℃下反应生成的产物经分离鉴定为其脞和脞的酰脞(如图 2, a 和 b);在还原阶段上述生成的脞(a)和脞的酰脞(b)经高温强碱 KOH 作用,水解并脱氮都如期地生成了产物对甲氧基苯乙酸钾;其钾盐经酸化后生成了目标化合物。推测对甲氧基苯乙酸的生成可能原理如图 2 所示。

表 1 反应温度和时间对合成对甲氧基苯乙酮酸乙酯的影响

序号	温度/℃	时间/h	产率/%
1	0	8	51
2	0	20	52
3	15	8	64
4	15	16	66
5	30	8	74
6	30	15	79
7	45	6	71
8	45	8	86
9	45	12	86
10	60	8	67
11	60	10	59
12	75	8	61
13	75	9	56

注:苯甲醚、无水三氯化铝、草酰氯单乙酯的摩尔比为 1 : 1.1 : 1.1

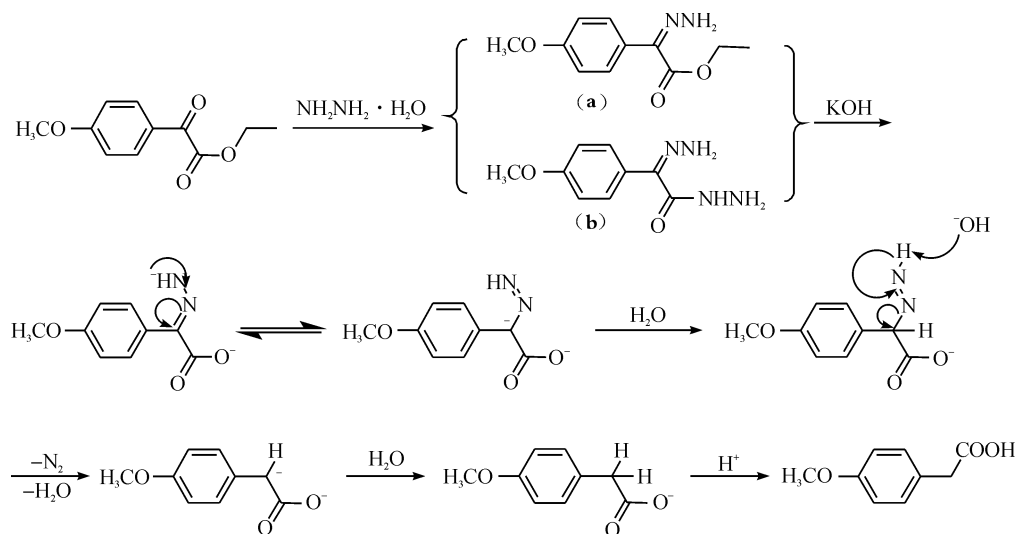


图 2 合成对甲氧基苯乙酸的可能原理

### 3 结 论

a)探索出了一条以苯甲醚为原料合成对甲氧基苯乙酸的新路线,两步反应总产率为 55.4%;本方法操作简单,原料易得,路线较短,且避免了其他很多方法中所使用的剧毒物氰化钠,具有较好的工业化应用前景。

b)利用红外、核磁共振、质谱等分析手段对产物结构进行了结构鉴定。

### 参考文献:

- [1] 盛 荣, 刘 滔, 胡永洲. 文法拉新的合成工艺改进[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2004, 33(1): 77-79.
- [2] 赵 蓉, 黄 璐, 耿海明. 抗抑郁药盐酸文法拉新的研究进展[J]. 广东化工, 2009, 36(12): 98-99.
- [3] 中国医学科学院药物研究所, 东北第六制药厂. 葛根甙元的合成[J]. 当代化工, 1978, (2): 12-19.
- [4] 邵国贤, 莫若莹, 王存英. 葛根有效成分黄豆甙元及其衍生物的合成及结构与抗缺氧作用关系[J]. 药学学报, 1980, 15(9): 538-547.
- [5] 谭日红, 安旭焕. 芒柄化素的分离及合成研究[J]. 化学研究与应用, 2009, 21(5): 764-765.
- [6] 戴立言, 王晓钟, 陈英奇. 异黄酮类化合物的合成新方法[J]. 有机化学, 2008, 28(12): 2126-2131.
- [7] 陈站国, 赵海霞, 魏俊发, 等. 2-甲基-7-[ $\omega$ -(1-咪唑基)-烷氧基]异黄酮衍生物的全合成及其抗氧化活性[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(1): 82-89.
- [8] Hill A J, Brooks R A. Preparation of some  $\alpha$ -(2-Thienyl)- $\beta$ -arylethylamines[J]. Journal of Organic Chemistry, 1958, 23(9): 1289-1292.
- [9] Kakeya Hideaki, Sakai Naoko, Sugai Takeshi, et al. Microbial hydrolysis as a potent method for the preparation of optically active nitriles, amides and carboxylic acids[J]. Tetrahedron Letters, 1991, 32(10): 1343-1346.
- [10] 杨维清, 唐 飞, 杨 莉, 等. 微波辐射条件下 4-烷氧基苯乙酸的合成[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2002, 39(3): 518-521.
- [11] Chiou Huh-sun, Rubino Mark R. Process for the preparation of omega-arylalkanoic acids; US, 5149866[P], 1992-09-22.
- [12] Alam M M, Adapa S R. A facile synthesis of phenylacetic acids via Willgerdt-Kindler reaction under PTC condition[J]. Synthetic Communications, 2003, 33(1): 59-63.
- [13] 傅宏祥, 李红兵, 周宏英, 等. 氯苄碳化制苯乙酸方法: 中国, 1054584[P], 1991-09-18.
- [14] Rao B N, Adapa S R, Pardhasaradhi M. Convenient preparation of arylacetic acids by tetracarbonylcobaltate anion-catalyzed carbonylation[J]. Indian Journal of Chemistry, 1988, 27B(1): 84-85.
- [15] 向纪明, 陈久存, 李宝林. 芳基乙酮酸乙酯的合成新方法[J]. 有机化学, 2009, 29(3): 392-395.
- [16] Huang-Minlon. Reduction of steroid ketones and other carbonyl compounds by modified Wolff-Kishner method[J]. Jour-

nal of the American Chemical Society, 1949, 71(10): 3301-3303.

[17] Zhou Guo-bin, Zhang Peng-fei, Pan Yuan-jiang. A novel method for synthesis of arylacetic acids from aldehydes, N-(2, 3,4,6-tetra-O-pivaloylated-D-glucopyranosyl) amine and trimethylsilylcyanide[J]. Tetrahedron, 2005, 61(23): 5671-5677.

## A Novel Synthetic Technology of 4-Methoxyphenylacetic Acid

*CHEN Gang, YAO Guo-xin, ZHU Jin-tao*  
(School of Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** 4-methoxyphenylacetic acid is prepared from anisole by Friedel-Crafts reaction with ethyl oxalylchloride under the catalyst of aluminum trichloride to give ethyl 4-methoxybenzoylformate, without purification, which are subjected to reduction by Wolff-Kishner-Huang reaction with hydrazine hydrate with an overall yield of 55. 4%, and it's structure is characterized by IR、<sup>1</sup>HNMR and MS.

**Key words:** anisole; Wolff-Kishner-Huang reaction; 4-methoxyphenylacetic acid; synthesis  
(责任编辑: 许惠儿)

(上接第 134 页)

## Order Structure on Ordered Weighted Geometric(OWG) Operators

*LI Nan, FAN Tai-he*  
(School of Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** The authors are primarily concerned with the comparisons of the OWG operators. The original definition of OWG operators is generalized so that the OWG can be defined on the product of closed unit intervals. It is proved that the set of OWG operators forms a complete lattice according to the order on the set of all weight vectors. The structure of the set of all join-irreducible elements is described. Furthermore, the method as how to express all weight vectors via join-irreducible elements is demonstrated.

**Key words:** OWG operators; comparison; order; join-irreducible elements  
(责任编辑: 马春晓)