

3,4,5-三甲氧基苯乙酸的合成新工艺研究

李 星, 张 俊, 李 杨, 周垂备, 朱锦桃

(浙江理工大学理学院, 杭州 310018)

摘 要: 提出并研究了3,4,5-三甲氧基苯乙酸的一种合成新方法。该方法采用“一锅法”,以3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料依次通过Darzen缩合反应、碱水解、酸性重排得到3,4,5-三甲氧基苯乙醛,后者经亚氯酸钠/双氧水氧化即得目标产物,总收率可达67.7%。

关键词: 3,4,5-三甲氧基苯乙酸; Darzen 缩合反应; 亚氯酸钠; 合成

中图分类号: O622.5 **文献标志码:** A

0 引 言

3,4,5-三甲氧基苯乙酸(1)是合成新型肌松药米库氯铵(mivacurium chloride,商品名:Mivacron,其结构式如图1)的重要中间体^[1]。后者由 Abbott

lab 开发,是一种短效的苄基异喹啉类非去极化型肌松药,起效快,作用时间短,恢复迅速,无蓄积作用,对心血管的不良影响少,属于理想的肌松药。目前该药在国外于临床上主要作为气管插管时的全麻辅助用药和维持肌肉松弛之应用,而国内尚无厂家生产。

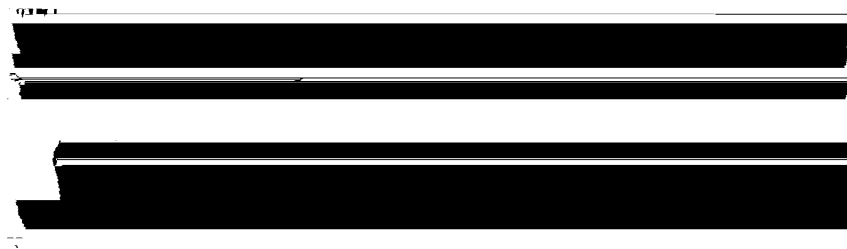


图1 米库氯铵的结构式

目前国内外报道的合成3,4,5-三甲氧基苯乙酸(1)的方法主要有以下几种:a)氰化法,该法一般以3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料,经过硼氢化物还原、氯化得到苄氯结构化合物后,再与氰化物反应得到3,4,5-三甲氧基苯乙腈,后者经碱水解后,得到目标化合物^[2]。这种方法因使用剧毒的氰化钾或氰化钠,因此与人和环境的相容性较差;b)二氯卡宾转化法,该法以3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料,通过与氯仿发生的二氯卡宾反应生成3,4,5-三甲氧基扁桃酸,后者经过氯化亚锡等还原剂还原得到目标产物^[3]。笔者对该方法研究时发现,重复过的

这种方法的收率远较文献报道的要低,由于在卡宾反应伴随着较严重的醛的Cannizzaro副反应,导致收率明显低于文献中的报道值;c)Wittig反应-铬(VI)氧化法,该法以3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料,经Wittig反应、盐酸酸化、CrO₃氧化等反应,得到目标产物^[4]。这种方法的缺点是需要使用大量的铬试剂和磷试剂,污染严重;d)氰醇法,原料3,4,5-三甲氧基苯甲醛经氰化钠氰化得2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-羟基乙腈后,再与二氯化锡反应得到目标产物^[5]。此方法也要使用剧毒的氰化物。

针对上述方法的不足,笔者设计并探索了一条

新的合成路线:以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(**2**)为原料在缚酸剂下与氯乙酸甲酯发生 Darzen 反应生成 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)环氧丙酸甲酯(**3**),(**3**)发生碱水解反应生成羧酸盐(**4**),后者在酸性条件下重排生成 3,4,5-三甲氧基苯乙醛(**5**);(**5**)经过亚氯酸钠/双氧水氧化得到目标物 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(**1**),反应式如图 2 所示。本合成路线所使用的原料廉价易得,后处理操作简单,反应条件温和,避免了毒害性较大的氰化物路线,具有较好的工业前景。经文献检索此路线未见报道,具有新颖性。

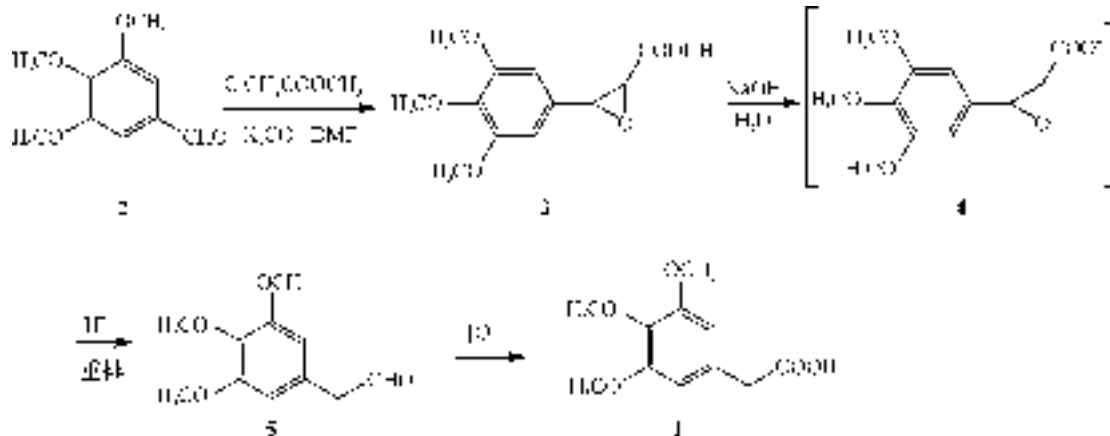


图2 3,4,5-三甲氧基苯乙酸的合成

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

采用 X-4 数字熔点仪测定熔点,温度计未经校正;TMS 为内标,采用 Bruker-Avance-400MHz 型超导核磁共振仪测定核磁共振谱;质谱采用 Varian Satum 2200 型质谱仪测定;采用 Waters 1525 型高效液相色谱仪测定液相色谱。所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.2 实验操作

1.2.1 3,4,5-三甲氧基苯乙醛(**5**)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中,加入 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 20g (0.10 mol)、N,N-二甲基甲酰胺 150 mL、碳酸钾 20 g (0.15 mol)、三乙氧基苄基氯化铵 1.0 g,于室温下滴加氯乙酸甲酯 12.3 g (0.11 mol),滴毕继续于室温搅拌 18 h。TLC(薄层色谱分析)检测反应完成后,反应液抽滤,将母液减压蒸馏除去溶剂后,收集残留的油状物(**3**)并加入二氯甲烷 100 mL。于室温下,滴加 40% 氢氧化钠溶液(150 mL),滴毕后搅拌 1 h,加水(150 mL)后静置分层得到水层。水层中加二氯甲烷(100 mL),再用浓盐酸调至 pH 2,加热至 45℃ 反应 2 h,静置分层得到二氯甲烷层,水层用二氯甲烷(50 mL×2)萃取,二氯甲烷层分别经饱和碳酸氢钠溶液、水洗涤后,再以无水硫酸钠干燥,减压蒸馏去除二氯甲烷,得油状物(**5**) 16.8 g,收率 78.4%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.64 (s, 2H, ArCH₂), 3.82 (s, 6H,

钠/双氧水氧化得到目标物 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(**1**),反应式如图 2 所示。本合成路线所使用的原料廉价易得,后处理操作简单,反应条件温和,避免了毒害性较大的氰化物路线,具有较好的工业前景。经文献检索此路线未见报道,具有新颖性。

OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.45 (d, 2H, ArH), 9.70 (s, 1H, CHO); MS(ESI) m/z: 210 (M+H)⁺。

1.2.2 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(**1**)的合成

在配有温度计、回流冷凝管和两个恒压漏斗的 250 mL 四口烧瓶中,依次加入(**5**) 16.8 g (0.08 mol)、异丙醇 150 mL 和 8% 磷酸二氢钾水溶液 80 mL,控制温度在 5~10℃ 下,经两个恒压漏斗同时滴加亚氯酸钠 19.2 g (0.21 mol) 的水溶液 150 mL 和 35% 双氧水 15 mL (0.168 mol),于 2.5 h 滴完,之后继续搅拌直至无明显气泡放出。TLC 检测反应完毕后,加入少量亚硫酸钠后剧烈搅拌,用二氯甲烷(50 mL×2)萃取,弃掉有机层,水层用浓盐酸调至 pH 1,过滤,滤饼在无水乙醇-水(3:2)中重结晶,得白色固体(**1**) 15.6 g,收率为 86.3%。m. p. 117~119℃ (文献^[2]: 118~120℃)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.56 (s, 2H, ArCH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.52 (s, 2H, ArH)。

2 结果与讨论

上述路线中,3,4,5-三甲氧基苯甲醛的 Darzen 缩合及 3,4,5-三甲氧基苯乙醛氧化成酸这两步反应的收率对该路线的可行性有着决定性的影响。为此对影响这两步反应的主要因素进行了较为详细探讨。

2.1 影响 Darzen 缩合反应的主要因素

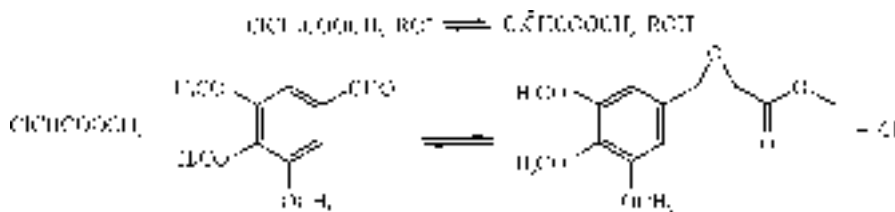
笔者考察了不同的缚酸剂、溶剂、反应温度、卤乙酸酯对反应结果的影响(如表 1)。

表1 缚酸剂、溶剂、反应温度、卤乙酸酯
对反应结果的影响^a

序号	卤乙酸酯	缚酸剂	溶剂 (10mL)	温度 /℃	转化率 ^b /%
1	氯乙酸甲酯	Na ₂ CO ₃	甲醇	25	2
2	氯乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	甲醇	25	12
3	氯乙酸甲酯	CH ₃ ONa	甲醇	25	45
4	氯乙酸甲酯	CH ₃ ONa	DMF	25	62
5	氯乙酸甲酯	C ₂ H ₅ ONa	DMF	25	70
6	氯乙酸甲酯	C ₂ H ₅ ONa	乙醇	25	52
7	氯乙酸甲酯	(CH ₃) ₃ CONa	叔丁醇	25	65
8	氯乙酸甲酯	Na ₂ CO ₃	DMF	25	64
9	氯乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	DMF	25	98
10	氯乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	DMF	15	89
11	氯乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	DMF	35	96
12	氯乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	DMF	45	90
13	氯乙酸乙酯	K ₂ CO ₃	DMF	25	91
14	溴乙酸甲酯	K ₂ CO ₃	DMF	25	94

注:a:反应条件为 $n(3,4,5\text{-三甲氧基苯甲醛}):n(\text{卤乙酸酯}):n(\text{缚酸剂})$ 为 10:11:20。各反应物在相应的溶剂、缚酸剂、温度下反应 18 h。b:反应体系中取样 0.2 mL,以 HPLC 分析,分析条件:流动相为甲醇:水=90:10,流速为 0.8 mL/min。转化率以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛计:转化率= $\frac{\text{酯的峰面积}}{\text{醛的峰面积}+\text{酯的峰面积}} \times 100\%$ 。

实验发现,3,4,5-三甲氧基苯甲醛与氯乙酸甲酯进行 Darzens 缩合反应时,缚酸剂的碱性对产物的收率影响非常显著。笔者刚开始以传统的碱/醇体系进行试验,结果如表 1 所示。从表 1 可看出随着缚酸剂的碱性的增强,底物的转化率有所增加(序号 1、2、3、6、7)。叔丁醇钠/叔丁醇体系中,底物的转化率可达 65%;在弱碱的 Na₂CO₃/甲醇体系中仅有 2%;但将相应的醇溶剂换成 DMF 后,底物的转化率都相应地有显著增加(序号 4、5、8、9)。尤其令人注目的是,该反应在 K₂CO₃/DMF 体系中的转化率最高,可达 98%(序号 9)。笔者认为其原因可能与 Darzens 缩合反应是典型的平衡反应有关。



在上述以醇钠作为缚酸剂的反应体系中,醇作为化学平衡反应的生成物之一,其浓度的增加会抑制平衡反应向正反应方向进行,降低底物的转化率,故以 DMF 做溶剂要比醇做溶剂好;而在 K₂CO₃/DMF 为缚酸剂的反应体系中,缚酸剂为 K₂CO₃,其缚酸后的生成物 KHCO₃ 在反应介质中溶解度较小,大部分都从溶液中沉淀出来。缚酸反应体系为非均相。正如平衡反应中有沉淀产生或气体生成能促进平衡反应的道理一样,该非均相反应的 K 值较大,使底物的转化率出现显著的增加。

由表 1 可以看出,增加反应温度时,反应转化率略有减小,故适宜温度为 25~35℃(序号 9、10、11、12)。从表 1 还可以看出,以氯乙酸乙酯或者溴乙酸乙酯代替氯乙酸甲酯,底物的转化率变化不大(序号 9、13、14)。

值得一提的是通过对缩合反应的优化,产物收率很高(序号 9),大大简化了后处理工序,反应液经过滤和浓缩后,缩合物(3)可不经纯化,直接碱水解,并经酸性重排反应,而一锅法得到 3,4,5-三甲氧基苯乙醛(5)。

2.2 3,4,5-三甲氧基苯乙醛氧化反应中氧化剂的选择

3,4,5-三甲氧基苯乙醛(5)可直接氧化转变成

目标物(1)。但笔者在以经典的氧化试剂如 KMnO₄/H₂SO₄^[6] 体系、Na₂Cr₂O₇/CH₃COOH^[7] 体系时,得到的产物较为复杂,产品的收率不超过 20%。采用稍温和的氧化剂如 Ca(ClO)₂/AcOH^[8] 体系、NaNO₂/H₂SO₄^[9] 等的效果也不理想,反应过程中产生大量的副产物。这其中部分原因与苯乙醛结构反应物的化合性质不稳定,容易聚合(苯乙醛结构的烯醇式为苯乙烯结构)有关。但当采用 NaClO₂/H₂O₂ 体系氧化时 3,4,5-三甲氧基苯乙醛(5) 3 h 内即转化成 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(1),收率达 86%以上。进一步研究发现,底物 5 的氧化反应需 NaClO₂ 和 H₂O₂ 同时参与,仅以 NaClO₂ 时,则产物复杂;而只用 H₂O₂ 时,则反应难以进行。近年来,NaClO₂/H₂O₂ 体系对醛的氧化作用也于其他文献中报道^[10],该氧化体系的优点据称在于 H₂O₂ 可以中和掉 NaClO₂ 在氧化醛的过程中生成的次氯酸,避免了次氯酸进一步氧化苯乙酸类化合物而生成副产物。

3 结论

提出了一条以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料合成 3,4,5-三甲氧基苯乙酸的新路线,并研究了影

响 Darzen 缩合反应中的关键因素。该路线具有原料廉价易得、毒性小且操作简单的优点。在优化的合成工艺条件下,目标物总收率为 67.7%,合成反应易于工业化,具有较好的应用前景。本工艺路线也为具有类似苯乙酸结构化合物的合成提供了参考。

参考文献:

- [1] Stenlake J B, Waigh R D, Dewar G H, et al. Biodegradable neuromuscular blocking agents, part 4: Atracurium besylate and related polyalkylene diesters[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, 16(6): 515-524.
- [2] Shen Li, Yang Xiao-chun, Hu Yong-zhou, et al. Novel hybrids from lamellarin D and combretastatin A 4 as cytotoxic agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(1): 11-18.
- [3] 邹 永, 都建立, 魏 文, 等. 一种(Z)-3'-羟基-3,4,4', 5-四甲氧基二苯乙烯的制备方法: 中国, CN101402555 [P]. 2009-04-08.
- [4] Seganish W M, Deshong P. Application of aryl siloxane crosscoupling to the synthesis of allocolchicinoids[J]. *Org. Lett.*, 2006, 8(18): 3951-3954.
- [5] Rapoport H, Williams A R, Cisney M E. The synthesis of dlcolchinol methyl ether[J]. *J Am Chem Soc*, 1950, 72(7): 1414-1421.
- [6] 勃拉特 A H. 有机化学: 第2集[M]. 南京大学有机化学教研室组, 译. 北京: 科学出版社, 1964: 216.
- [7] 霍宁 E C. 有机化学: 第3集[M]. 南京大学有机化学教研室组, 译. 北京: 科学出版社, 1981: 258.
- [8] Stephen O N, Philip M K. The oxidation of aldehydes to acids with calcium hypochlorite $[Ca(OCl)_2]$ [J]. *Tetrahedron Letters*, 1982, 23(31): 3131-3134.
- [9] Marziano N C, Ronchin L, Tortato C, et al. Selective oxidations by nitrosating agents, part 1: Oxidations of ketones in concentrated sulfuric acid[J]. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2005, 235(1/2): 17-25.
- [10] Flavio C L, Ashish S, Maethonia T, et al. Process development of an inherently safer oxidation: synthesis of 2-chloro-6-methylbenzoic acid in the R411 manufacturing process[J]. *Organic Process Research & Development*, 2005, 9: 1003-1008.

Research on New Synthetic Process of 3,4,5-trimethoxy-phenylacetic Acid

LI Xing, ZHANG Jun, LI Yang, ZHOU Chui-bei, ZHU Jin-tao

(School of Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: This paper puts forward and studies a new synthetic method of 3,4,5-trimethoxy-phenylacetic acid. This method obtains 3,4,5-trimethoxy-phenylacetaldehyde successively through Darzen condensation reaction, basic hydrolysis and acid rearrangement with 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyde as the raw material with “one-pot method”. The target product can be obtained through sodium chlorite/hydrogen peroxide oxidation of the latter. The total recovery can reach 67.7%.

Key words: 3,4,5-trimethoxy-phenylacetic acid; Darzen condensation reaction; sodium chlorite; synthesis

(责任编辑: 许惠儿)