

# 甲氧苄啶中间体 3,4,5-三甲氧基苯甲醛的合成

吴爱祥<sup>1</sup>, 殷红<sup>2</sup>, 张铖<sup>2</sup>, 陈思远<sup>2</sup>, 王力维<sup>2</sup>, 王剑<sup>2\*</sup> (1. 宁波大学附属人民医院, 浙江 宁波 315040; 2. 杭州医学院药学院, 杭州 310000)

**摘要:** 目的 从绿色化学角度出发, 得到合成甲氧苄啶中间体 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, TMB) 的新工艺。方法 使用溴离子作为溴源, 应用氧化溴化等绿色合成方法对合成路线进行优化。结果 在 TMB 的合成中实现了溴元素的原子经济性利用, 与现存工艺相比, 避免了溴素的使用, 避免了高温、高压反应, 总收率达到了 77.7%。结论 甲氧苄啶中间体 TMB 可以通过高原子经济性氧化溴化等多步反应进行合成, 收率较高, 溴化步骤溴原子利用率可达 86.4%。

**关键词:** 3,4,5-三甲氧基苯甲醛; 合成; 氧化溴化; 优化

中图分类号: R914.5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)13-1584-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.009

引用本文: 吴爱祥, 殷红, 张铖, 等. 甲氧苄啶中间体 3,4,5-三甲氧基苯甲醛的合成[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1584-1589.

## Synthesis of 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde—Intermediate of Trimethoprim

WU Aixiang<sup>1</sup>, YIN Hong<sup>2</sup>, ZHANG Cheng<sup>2</sup>, CHEN Siyuan<sup>2</sup>, WANG Liwei<sup>2</sup>, WANG Jian<sup>2\*</sup> (1. The Affiliated People's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315040, China; 2. School of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To obtain a new process to synthesize 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde(TMB)-intermediate of trimethoprim from the angle of green chemistry. **METHODS** Synthetic process was optimized with the oxidative bromination and other methods by using bromide ion as a source of bromine. **RESULTS** In the synthesis of TMB, the economical utilization of bromine was realized. Compared with the existing process, the use of bromine and high temperature and high pressure reactions were avoided, and the total yield reaches 77.7%. **CONCLUSION** TMB-the intermediate of trimethoprim has been synthesized through high atom-economy oxidative bromination and other steps with decent yields. The yield is high, and the utilization rate of bromine atom in the bromination step can reach 86.4%.

**KEYWORDS:** 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde; synthesis; oxidative bromination; optimization

甲氧苄啶自 60 年代被发现以来, 作为杀菌剂和杀菌增效剂在医药行业得到广泛的应用, 结构式见图 1。它不仅与磺胺类药物联合应用有优良的协同增效作用, 而且对多种生物抗生素和合成抗生素也有良好的增效作用<sup>[1]</sup>。至今仍被第三世界国家大量用作抗感染药物, 被发达国家用于牲畜用药中, 目前全世界每年用量近万吨。随着这方面研究不断地深入, 它的市场发展空间得到大大的拓展。目前我国甲氧苄啶年生产能力约为 2 000 吨, 年产量在 1 400 吨左右, 是我国重要的传统出口药品<sup>[2]</sup>。

3,4,5-三甲氧基苯甲醛(3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, TMB)是合成甲氧苄啶的重要中间体, 结构式见图 2。本研究对其合成路线进行改进。



图 1 甲氧苄啶的结构式

Fig. 1 Structural formula of trimethoprim

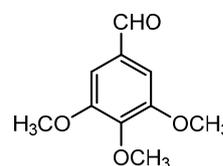


图 2 3,4,5-三甲氧基苯甲醛的结构式

Fig. 2 Structural formula of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde

基金项目: 杭州医学院教学改革重点项目(XJJG2017024); 浙江省高等教育“十三五”第一批教学改革研究项目(jg20180426)

作者简介: 吴爱祥, 男, 副主任药师 Tel: (0574)87017215 E-mail: nbwax008@163.com \*通信作者: 王剑, 男, 博士, 讲师 Tel: (0571)87692839 E-mail: jian\_wang@outlook.com

TMB 的经典全合成路线以天然产物五倍子作为原料, 20 世纪 50 年代, 国内科研部门和企业联合研发了一条以对甲苯酚为原料的合成路线(路线一), 见图 3, 不仅提高了收率, 而且大大降低了成本<sup>[3-5]</sup>。然而, 反应的中间体 2,6-二溴-4-甲基苯酚具有极其难闻的异味, 且不容易挥发。另一条合成路

线采用塔拉粉作为原料, 通过甲基化、水解、酯化、肼化、氧化制得 TMB<sup>[6]</sup>, 见图 4(路线二)。另一条是用香兰素作为原料, 经溴化、水解、甲基化而得<sup>[7]</sup>, 见图 5(路线三)。这 2 条路线都存在生产成本高, 副产物多等缺点。

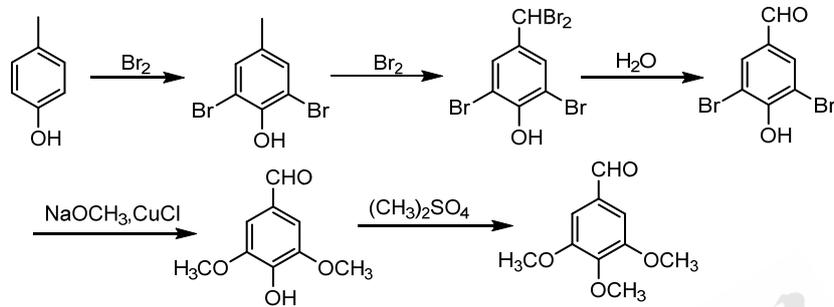


图 3 TMB 的合成路线一

Fig. 3 First synthesis route of TMB

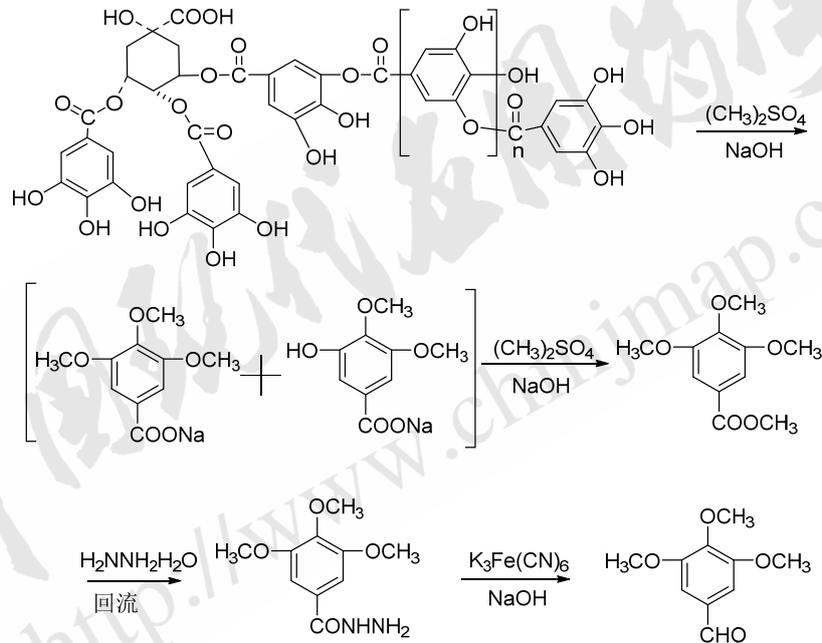


图 4 TMB 的合成路线二

Fig. 4 Second synthesis route of TMB

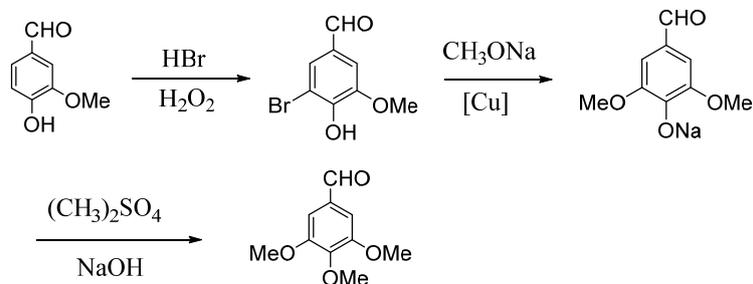


图 5 TMB 的合成路线三

Fig. 5 Third synthesis route of TMB

此外, 还有一条合成路线是将对甲苯酚氧化为对羟基苯甲醛后溴化, 见图 6(路线四)。此路线可避免产生 2,6-二溴对甲苯酚这一气味难闻的中间体, 但大多数报道的此溴化反应中所使用的溴源仍是溴素<sup>[8-11]</sup>, 溴的原子利用率<50%, 因此不符合绿色化学的概念。本研究从合成路线四出发, 经过优化改进, 通过氧化溴化的溴代方法, 得到一条绿色、原子经济性高的新工艺路径。

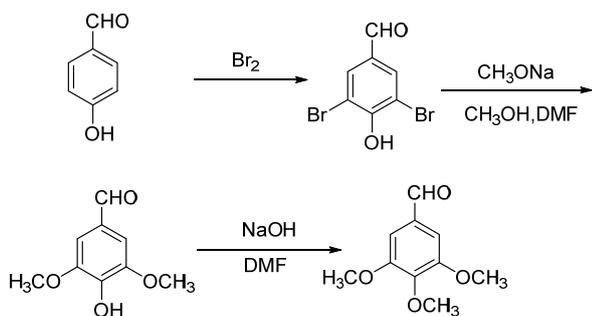


图 6 TMB 的合成路线四

Fig. 6 Fourth synthesis route of TMB

## 1 方法

### 1.1 仪器和检测条件

B-540 熔点仪(德国 Büchi); Model Avance III 500 MHz 核磁共振仪(德国 Bruker); 薄层硅胶板(TLC, 青岛海洋化工); 天美 7890II 型气象色谱仪、SE-54 型毛细管柱(30 m×0.32 mm×0.25 μm)、7890II 原配氢离子火焰检测器(进样温度: 250 °C; 柱温: 170 °C; 检测器温度: 250 °C)均来自上海天美。所用试剂均为分析纯或化学纯。所有反应均在常规玻璃反应仪器中进行, 由磁力搅拌, 油浴加热。

### 1.2 过程

#### 1.2.1 3,5-二溴对羟基苯甲醛合成溶剂的筛选

在 100 mL 三口瓶中称取对羟基苯甲醛 1.22 g (10 mmol), 40% 氢溴酸 4.05 g (20 mmol), 10 mL 溶剂, 插上冷凝管, 升至一定温度后, 滴入 30% 双氧水 2.27 g (20 mmol)。以 GC 监测反应, 至反应转化率最大时, 停止反应。加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 保留有机层, 浓缩后采用柱色谱分离(乙酸乙酯-石油醚)。

**1.2.2 氢溴酸与双氧水用量的优化筛选** 在 100 mL 三口瓶中称取对羟基苯甲醛 1.22 g (10 mmol), 特定量的 40% 氢溴酸, 10 mL 乙醇,

插上冷凝管, 升温至沸腾后, 滴加特定量的 30% 双氧水。以 GC 监测反应, 至反应转化率不再变化时, 停止反应。加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 保留有机层, 脱溶后用乙酸乙酯和石油醚重结晶。

**1.2.3 反应温度与反应时间的优化** 在 100 mL 三口瓶中称取对羟基苯甲醛 1.22 g (10 mmol), 40% 氢溴酸 4.46 g (22 mmol), 10 mL 乙醇, 插上冷凝管, 升至一定温度后, 滴入 30% 双氧水 2.72 g (24 mmol)。以 GC 监测反应, 至反应转化率不再变化时, 停止反应。加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 保留有机层, 脱溶后用乙酸乙酯和石油醚重结晶。

**1.2.4 丁香醛的合成优化** 在 25 mL 单口反应瓶中加入一定量甲醇钠, 10 mL 甲醇以及 1.4 g 二溴对羟基苯甲醛(5 mmol), 插上冷凝管, 室温下搅拌 10 min 后加入一定量的氯化亚铜和 DMF, 升温至回流。以 TLC 监测反应, 反应结束后, 加入一定量稀盐酸至 pH<7。然后加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 保留有机层, 脱溶后用乙酸乙酯和石油醚重结晶, 或以薄层色谱分离(乙酸乙酯-石油醚)。

**1.2.5 4,5-三甲氧基苯甲醛的合成工艺优化** 在 100 mL 三口瓶中加入 9.1 g 丁香醛(50 mmol), 10 mL 水, 以及 20% 一定量的氢氧化钠水溶液, 在<10 °C 滴加一定量的硫酸二甲酯, 滴完后升温至回流(或升温至回流后同时滴加氢氧化钠水溶液和硫酸二甲酯, 控制 pH), 以 TLC 监测反应。待反应完成后, 加入乙酸乙酯萃取, 并用水洗至近似中性。取有机层脱溶。以乙酸乙酯和石油醚重结晶, 得最终产物。

## 2 结果与讨论

### 2.1 甲氧苄啉中间体 TMB 的合成

对甲基苯酚经氧气得到对羟基苯甲醛的工艺已十分成熟并收率较高, 使得对羟基苯甲醛的价格与对甲苯酚相差无几<sup>[12-13]</sup>。因此本研究采用对羟基苯甲醛作为原料代替对甲基苯酚, 可以避免对甲基苯酚溴代产物的异味, 合成路线见图 7。

### 2.2 3,5-二溴-4-羟基苯甲醛的合成

为提高溴的原子利用率, 本研究未采用传统的溴素溴化反应方式<sup>[8-11]</sup>, 而是采取氢溴酸/双氧水体系进行对羟基苯甲醛的二溴化反应, 合成路线见图 8。

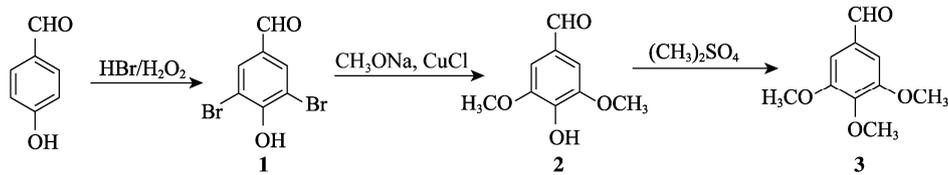


图7 TMB的绿色合成

Fig. 7 Green synthesis of TMB

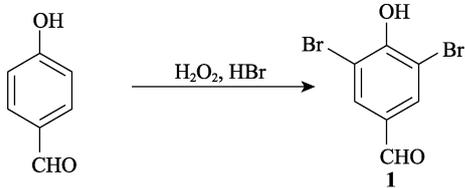


图8 对羟基苯甲醛的氧化二溴化

Fig. 8 Oxidative dibromination of *p*-hydroxybenzaldehyde

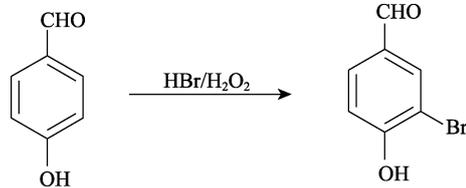


图9 对羟基苯甲醛的单溴化

Fig. 9 Monobromination of *p*-hydroxybenzaldehyde

首先,从常用溶剂中对反应所需溶剂进行了筛选,见表1。因为氢溴酸和双氧水中都不可避免地带入了水,因此本筛选的重点是另一种辅助溶剂。

表1 3,5-二溴对羟基苯甲醛合成溶剂的筛选<sup>a</sup>

Tab. 1 Screening of 3,5-dibromo-*p*-hydroxybenzaldehyde synthesis solvent

编号	辅助溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	分离收率/% <sup>b</sup>
1	水	室温	2	<30 <sup>c</sup>
2	水	60	2	<50 <sup>c</sup>
3	水	reflux	1	65 <sup>c</sup>
4	水+乙醇 <sup>d</sup>	reflux	2	83
5	二氯甲烷	reflux	1	78
6	乙酸乙酯	reflux	1	73
7	甲醇	reflux	2	85
8	乙醇	reflux	0.5	86
9	醋酸	75	0.5	85

注:<sup>a</sup>反应条件:10 mmol 对羟基苯甲醛,20 mmol 氢溴酸,20 mmol 双氧水,10 mL 溶剂;<sup>b</sup>通过柱层析分离;<sup>c</sup>析出大量白色固体;<sup>d</sup>在水中反应1 h后,加入10 mL 乙醇继续反应1 h。

Note:<sup>a</sup>Reaction conditions:10 mmol *p*-hydroxybenzaldehyde,20 mmol hydrobromic acid,20 mmol hydrogen peroxide,10 mL solvent;<sup>b</sup>separated by column chromatography;<sup>c</sup>precipitated a large amount of white solid;<sup>d</sup>after reacting in water for 1 h,adding 10 mL of ethanol to continue the reaction for 1 h.

反应过程中,仅使用水作为溶剂,目标产物收率较低(表1,编号1~3)。可能的原因是因为反应过程中生成的3-溴对羟基苯甲醛在水中溶解度较低(图9),单溴化完成后即从水中析出,难以与溴化试剂进一步接触反应,从而影响了溴化进一步进行。而升高温度,可以使一溴代产物在水中溶解性提高,因此二溴产物的收率得到显著提高(表1,编号2~3),但仍未>70%,因此仅用水作为反应的溶剂是不合适的。在编号3反应的基础上加入乙醇,析出的白色固体立即消失(表1,编

号4)。继续进行1 h反应后,目标产物的收率得到显著提高。且经TLC监测,中间体消失。这也进一步证明了析出的中间体为3-溴对羟基苯甲醛。

在各种有机溶剂筛选中,能与水混溶的辅助溶剂(表1,编号7~9)得到的结果显著优于与水无法互溶的溶剂(表1,编号5~6),这也证实了3-溴对羟基苯甲醛与溴化试剂充分接触对于第2步溴化的重要性。

相比于醋酸的挥发性及气味,乙醇更廉价、绿色,因此采用乙醇作为溶剂进行进一步优化研究。

接下来对双氧水和氢溴酸的用量进行了优化,见表2。当双氧水用量为2个当量时,氢溴酸用量对产率有一定影响。氢溴酸用量>1.1当量(22 mmol,编号2),收率反而下降,可能原因是形成了二溴副产物。同样,固定氢溴酸为1.1当量时,双氧水用量>1.2当量(24 mmol,编号5),对反应影响不大。因此,双氧水-氢溴酸-底物的最优配比是2.4:2.2:1(表2,编号5)。

表2 氢溴酸与双氧水用量的优化筛选<sup>a</sup>

Tab. 2 Optimum selection of hydrobromic acid and hydrogen peroxide dosage

编号	氢溴酸/mmol	双氧水/mmol	分离收率/%
1	20	20	87
2	22	20	88
3	24	20	87
4	22	22	91
5	22	24	93
6	22	26	93

注:<sup>a</sup>反应条件:10 mmol 底物,10 mL 乙醇,回流状态下反应3 h。  
Note:<sup>a</sup>Reaction conditions:10 mmol substrate,10 mL ethanol,and the reaction was carried out under reflux for 3 h.

最后对此反应的温度和时间进行了优化, 见表 3。当反应温度 $<50^{\circ}\text{C}$ 时, 反应的收率 $<90\%$ (表 3, 编号 1~2), 升高温度, 反应收率得到一定提高(表 3, 编号 3~4)。但当温度升至回流时, 反应收率反而有所降低。可能的原因是随着温度升高, 双氧水的分解速率也增快。而反应的最佳时间是 1 h(表 3, 编号 6), 延长反应时间, 收率略有下降(表 3, 编号 7)。这可能和醛基的易被氧化有关。

表 3 反应温度与反应时间的优化<sup>a</sup>

Tab. 3 Optimization of reaction temperature and reaction time

编号	温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/h	分离收率/%
1	20	2	89
2	40	2	89
3	60	2	95
4	reflux	2	93
5	60	0.5	93
6	60	1	96
7	60	1.5	95

注:<sup>a</sup>反应条件: 10 mmol 底物, 22 mmol HBr(40%), 24 mmol  $\text{H}_2\text{O}_2$ (30%)。  
Note:<sup>a</sup>Reaction conditions: 10 mmol substrate, 22 mmol HBr(40%), 24 mmol  $\text{H}_2\text{O}_2$ (30%)。

通过优化, 确定了 3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(**1**)的最优合成方法: 乙醇作为溶剂,  $60^{\circ}\text{C}$ 下过氧化氢-溴化氢-对羟基苯甲醛比例为 2.4 : 2.2 : 1, 反应时间为 1 h, 该条件下溴化收率为 95%, 溴原子利用率(以 22 mmol 计)为 86.4%。

### 2.3 丁香醛(**2**)的合成优化

本研究采用经典的甲基化条件, 即甲醇钠-氯化亚铜-DMF 体系对上一步产物 **1** 进行甲基化, 见表 4, 得到丁香醛(**2**), 图 10。

表 4 丁香醛的合成工艺优化<sup>a</sup>

Tab. 4 Optimization of synthesis process of syringaldehyde

编号	甲醇钠/mmol	氯化亚铜/mmol	DMF/mL	分离收率/%
1	10	0.5	0.5	33
2	15	0.5	0.5	35
3	20	0.5	0.5	53
4	25	0.5	0.5	70
5	30	0.5	0.5	70
6	25	1	0.5	78
7	25	1.5	0.5	78
8	25	1	1	87
9	25	1	1.5	86

注:<sup>a</sup>反应条件: 5 mmol 二溴对羟基苯甲醛, 10 mL 甲醇回流。  
Note:<sup>a</sup>Reaction conditions: 5 mmol dibromo-*p*-hydroxybenzaldehyde, 10 mL methanol was refluxed.

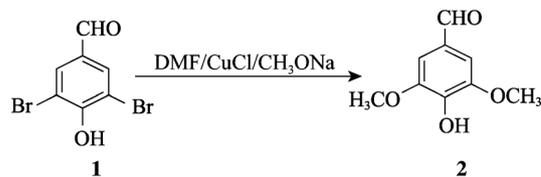


图 10 丁香醛的合成

Fig. 10 Synthesis of syringaldehyde

经过筛选, 得出底物-甲醇钠-氯化亚铜-DMF(体积)最优配比为 1 : 5 : 0.2 : 1。尽管从理论上说, 甲醇钠与底物的比例应在 1 : 2 左右, 但考虑到酚羟基会与甲醇钠形成钠盐, 因此 1 : 3 的比例是合适的, 但在本实验中, 用到了 1 : 5 的当量, 且 DMF 的用量也较传统工艺偏大, 其原因可能在于反应温度未能达到传统工艺中高压下所能达到的温度<sup>[1,3]</sup>。

### 2.4 TMB 的合成优化

最后一步用硫酸二甲酯这一廉价的甲基化试剂进行, 见表 5, 合成路线见图 11。

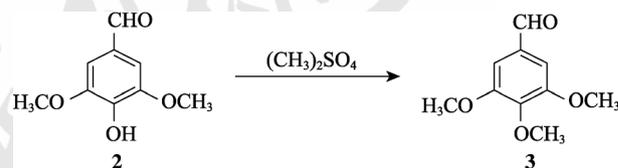


图 11 由丁香醛合成 TMB

Fig. 11 Synthesis of TMB from syringaldehyde

表 5 丁香醛的甲基化反应优化<sup>a</sup>

Tab. 5 Optimization of methylation reaction of syringaldehyde

编号	氢氧化钠/mmol	硫酸二甲酯/mmol	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/h	分离收率/%
1	50	50	50	5	65
2	55	50	50	5	67
3	60	50	50	5	66
4	55	55	50	5	71
5	55	60	50	5	75
6	55	65	50	5	75
7	55	60	70	5	77
8	55	60	reflux	4	81
9	55 <sup>b</sup>	60	reflux	4	93
10	55 <sup>c</sup>	60	reflux	4	89

注:<sup>a</sup>反应条件: 50 mmol 丁香醛, 10 mL 水, 20%氢氧化钠水溶液, 回流; <sup>b</sup>同时滴加氢氧化钠水溶液和硫酸二甲酯, 并控制 pH 8~10; <sup>c</sup>同时滴加氢氧化钠水溶液和硫酸二甲酯, 并控制 pH 11~13。

Note:<sup>a</sup>Reaction conditions: 50 mmol syringaldehyde, 10 mL water, 20% aqueous sodium hydroxide solution, reflux; <sup>b</sup>dropwisely sodium hydroxide aqueous solution and dimethyl sulfate at the same time, and control pH 8~10; <sup>c</sup>dropwisely sodium hydroxide aqueous solution and dimethyl sulfate and controlled pH 11~13.

从优化试验中确定的反应物最佳配比为底物-氢氧化钠-硫酸二甲酯=1 : 1.0 : 1.2, 反应温度为 100 °C。同时, 采用控制 pH 呈弱碱性的方法能得到更高的收率(表 5, 编号 8~10)。这可能是因为若碱性太强, 硫酸二甲酯的水解过快, 影响最终的产率。

## 2.5 结构鉴定

**2.5.1** 3,5-二溴对羟基苯甲醛(**1**) 白色固体, mp: 180~182 °C。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS): δ 11.24 (b, 1H), 9.787 (s, 1H), 8.072(s, 2H)。

**2.5.2** 丁香醛(**2**) 白色固体, mp: 110~112 °C。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS): δ 9.784 (s, 1H), 9.623 (s, 1H), 7.217(s, 2H), 3.850 (s, 6H)。

**2.5.3** 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(**3**) 白色固体, mp: 74~76 °C。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 9.882 (s, 1H), 7.142 (s, 1H), 3.951(s, 3H), 3.945 (s, 6H)。

## 3 结论

本研究主要从绿色化学角度出发, 对 TMB 的合成工艺进行了优化。其中溴化步骤采用当量的溴离子作为溴化剂, 双氧水作为氧化剂, 以氧化溴化的方法实现了溴元素的原子经济性利用, 避免了强腐蚀性的溴素的使用, 符合绿色合成的要求。改进后工艺的溴原子利用率为 86.4%, 相比原路线(图 6, 路线四, 溴原子利用率<50%), 原子经济性提升明显。同时, 对 TMB 合成的后两步进行了一定程度的优化, 避免了高温高压反应, 3 步总收率 77.7%, 取得良好效果。

## REFERENCES

- [1] JI Y F, LI Q L. Total synthesis of trimethoprim [J]. J Univ Sci Technol China(中国科学技术大学学报), 2001, 47(4): 229-234.
- [2] ZHANG L. Application, production and market conditions of

trimethoprim [J]. Shanghai Med Intelligence Res(上海医药情报研究), 2001(1): 20-23.

- [3] JI Y F, MA H M, QI X H, et al. Synthesis of trimethoprim from process research to production process teaching case [J]. Higher Ed Chem Eng(化工高等教育), 2008(2): 32-35.
- [4] JI Y F, XU X, ZONG Z M, et al. Methoxylation of inactive brominated aromatic compounds [J]. Chem Indust Prog(化工进展), 2001, 20(1): 29-30.
- [5] DELLACOLETTA B, ODLE R R. Method of preparing aromatic ether bisimides: US5359084 [P]. 1994-10-25.
- [6] XIAO Q Y, ZHANG B. Direct synthesis of 3, 4, 5-trimethoxybenzaldehyde from Tara powder [J]. Jiangsu Chem Indst(江苏化工), 1992, 20(4): 34-35, 53.
- [7] JI Y F, WEI X Y. Synthesis of 3,4,5 trimethoxybenzaldehyde from vanillin [J]. Mod Chem Indust(现代化工), 1999, 19(8): 28-29.
- [8] DAI Y. Improvement of the synthetic process of 3,4,5-trimethoxy benzaldehyde [J]. J Yancheng Inst Technol (Nat Sci Ed)(盐城工学院学报: 自然科学版), 2007, 20(4): 1-3.
- [9] KUMAR L, MAHAJAN T, AGARWAL D D. Aqueous bromination method for the synthesis of industrially-important intermediates catalyzed by micellar solution of sodium dodecyl sulfate (SDS) [J]. Ind Eng Chem Res, 2012, 51(5): 2227-2234.
- [10] KUMAR L, MAHAJAN T, AGARWAL D D. An instant and facile bromination of industrially-important aromatic compounds in water using recyclable CaBr<sub>2</sub>-Br<sub>2</sub> system [J]. Green Chem, 2011, 13(8): 2187-2196.
- [11] KUMAR L, MAHAJAN T, SHARMA V, et al. Environmentally-benign and rapid bromination of industrially-important aromatics using an aqueous CaBr<sub>2</sub>-Br<sub>2</sub> system as an instant and renewable brominating reagent [J]. Ind Eng Chem Res, 2011, 50(2): 705-712.
- [12] WANG F, YANG G Y, ZHANG W, et al. Oxidation of *p*-cresol top-hydroxybenzaldehyde with molecular oxygen in the presence of CuMn-oxide heterogeneous catalyst [J]. Adv Synth Catal, 2004, 346(6): 633-638.
- [13] ISHIZAWA K, GYOUKUZAN O, NAKATSU H. Preparation of *p*-hydroxybenzaldehydes by oxidation of *p*-cresols [P]. JP10287608A.

收稿日期: 2019-09-06

(本文责编: 蔡珊珊)