

3,4,5-三甲氧基苯乙酸合成工艺改进

贺新¹, 邱岳进² (1.常州工程职业技术学院化工系, 江苏 常州 213164; 2.常州市出入境检验检疫局, 江苏 常州 213021)

摘要: 目的 合成 3,4,5-三甲氧基苯乙酸并进行工艺改进。方法 以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛为起始原料, 经硼氢化钾还原、氯化、氰化、水解“一锅”反应得到 3,4,5-三甲氧基苯乙酸。结果 所得产物经核磁共振谱确证, 总收率 64.2%。结论 改进后的工艺, 操作简便, 环境污染小, 更适合工业化生产。

关键词: 3,4,5-三甲氧基苯乙酸; 米库氯铵; 一锅法合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)01-0032-03

Improvement of Synthesis Process for 3,4,5-Trimethoxyphenyl Acetic Acid

HE Xin¹, QIU Yuejin² (1.Changzhou Institute of Engineering Technology, Changzhou 213164, China; 2.Changzhou Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Changzhou 213021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthesis process of 3,4,5-trimethoxyphenyl acetic acid. **METHODS** 3,4,5-methoxyphenyl acetic acid was synthesized from 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde by reduction with KBH_4 in water, followed by chlorination, cyanation and hydrolysis in one-pot. **RESULTS** The overall yield was 64.2%. The structure of 3,4,5-trimethoxyphenyl acetic acid was confirmed by $^1\text{H-NMR}$. **CONCLUSION** The synthetic process is practical and easy to be scaled up.

KEY WORDS: 3,4,5-trimethoxyphenyl acetic acid; mivacurium chloride; one-pot synthesis

米库氯铵(mivacurium chloride, 商品名: Mivacron), 由Abbott lab开发, 于1992年在美国首次上市, 是一个短效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, 对植物神经和心血管的不良影响少, 临床主要作为全麻辅助药用于气管插管和维持肌松。3,4,5-三甲氧基苯乙酸(**1**)是合成米库氯铵的重要中间体^[1-2]。

目前文献报道 **1** 的合成路线和方法主要有 3 种。方法一以 **2** 在甲醇中经硼氢化钠还原得相应的

苄醇真空蒸馏后经浓盐酸氯代得 3,4,5-三甲氧基氯苄^[3], 氯苄重结晶后与二氧化碳通过格氏反应合成 **1**^[4], 总收率 14.1%, 该方法需高真空蒸馏且涉及无水条件严格的格氏反应, 且收率较低, 不适合工业化生产; 方法二由 **2** 制得 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-羟基乙腈后合成 **1**^[5], 总收率为 70%(含重结晶产品及其母液回收所得产品), 但是该方法最终产品熔点偏低; 方法三介绍了合成类似化合物的方法, 以 2-(4-甲氧基苯基)-3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料, 经

作者简介: 贺新, 男, 讲师 Tel: (0519)86332045 E-mail: xhe@email.czic.net

硼氢化钠还原、三溴化磷溴代、氰化钾氰化和氢氧化钾水解而得 **1** 的类似物^[6]，但是该法中仅介绍需四步完成最终产品的合成而无详细工艺过程，收率仅 54%。本试验以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料，选用了合适的溶剂，将四步反应采用“一锅煮”。即以水为溶剂，用价格便宜的硼氢化钾代替硼氢化钠还原 **2** 得相应的 **3**，甲苯提取 **3** 后连续套用，经

分水器去水干燥、氯化亚砷氯化、碳酸钠中和、水洗后得 **4** 的甲苯溶液，不经分离直接与氰化钠反应得 3,4,5-三甲氧基苯乙腈(**5**)，再经氢氧化钠溶液水解得 **1**。改进后的工艺，收率达 64.2% (以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛计)，同时操作简便，环境污染小，更适合工业化生产。3,4,5-三甲氧基苯乙酸的合成路线见图 1。

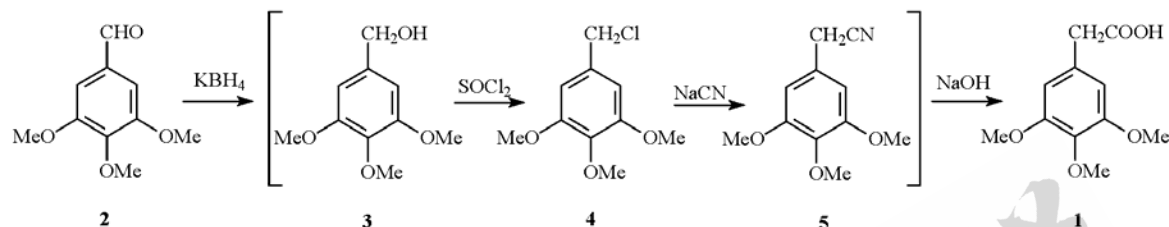


图 1 3,4,5-三甲氧基苯乙酸的合成路线

Fig 1 Synthetic route of 3,4,5-trimethoxyphenyl acetic acid

1 实验仪器

YRT-3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂); Agilent 1100 高效液相色谱仪(安捷伦公司, C₁₈ 柱, Agilent 250 mm×4.6 mm, 5 μm, 流动相: 甲醇-水=60:40); AVANCE AV-300 核磁共振波谱仪(瑞士 BRUKER 公司)。

2 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(**1**)的制备

在 500 mL 四口烧瓶中加入水(200 mL)和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(19.6 g, 0.1 mol)，四丁基溴化铵(1 g)搅拌并升温至 70~75 °C，降温至 50 °C 以下，分批加入硼氢化钾(2 g, 0.036 mol)，加完后 50 °C 保温搅拌 1 h，分取有机相，水相用甲苯(60 mL×2)提取，合并所有有机相，有机相用 36% 的盐酸洗涤至 pH 6~7，得溶液 A。

将 A 置于 250 mL 四口烧瓶中，分水至无水珠，搅拌下于 25 °C 下滴加重蒸过的氯化亚砷(15 g, 0.126 mol)，加完后 25 °C 保温反应 2 h。向烧瓶中加入水(50 mL)，10% 碳酸钠溶液调节溶液 pH 7~8，分取有机相，水(30 mL×2)洗涤，得含 **4** 的甲苯溶液 B。

将 B 置于 250 mL 四口烧瓶中，加入水(95 mL)、苄基三乙基氯化铵(1 g)和氰化钠(6.6 g, 0.135 mol)，加热至 90 °C，剧烈搅拌反应 5 h，稍冷，分取甲苯层，水相用甲苯(50 mL×2)提取，合并有机相。水(50 mL×2)洗涤有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液 60 °C 以下减压浓缩近干，得浅黄色固体 C。

将 C 置于 250 mL 四口烧瓶中，加入水(80 mL)和氢氧化钠(6.8 g, 0.17 mol)，加热至回流，反应 3 h。活性炭脱色，滤液冷却至 5~10 °C，用 36% 盐酸调

节 pH=3，过滤，水洗得白色固体 **1**(14.5 g, 64.2%)，经 HPLC 测得(面积归一化法)含量>99.0%。m.p. 118.2~119.8 °C (文献^[5]: m.p. 117~118 °C, 70%)。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃), δ: 3.59(2H, s, CH₂), 3.83(3H, s, OCH₃), 3.85(6H, s, 2×OCH₃), 6.50(2H, s, ArH), 10.2(1H, bs, COOH)。

3 讨论

本实验以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(**2**)为起始原料，甲苯既可作为普通反应的溶剂，还可通过共沸蒸馏脱水后作为无水反应的溶剂，同时甲苯也是中间产物的萃取剂。从而实现还原、氯代、氰化反应“一锅煮”，在保证产品质量前提下，收率有了明显的提高，见表 1；“三废”明显减少，见表 2。

表 1 4 种 3,4,5-三甲氧基苯乙酸制备工艺的产率和纯度比较

Tab 1 Yield and purity comparison of four manufacturing processes of compound **1**

合成方法	产品质量	收率/%
文献方法一	可得纯品	14.1
文献方法二	需重结晶，最终产品熔点偏低	70 ¹⁾
文献方法三	可得纯品	54
本实验方法	可得纯品	64.2

注: ¹⁾含重结晶产品及其母液回收所得产品

Note: ¹⁾The total yield of compound **1** include the product obtained from mother liquors

由表 1 可知，文献方法二的产品虽然收率较高，但是需要多次重结晶，且产品熔点偏低，给工业化生产带来较大不便；而方法一和方法三中收率均远低于本实验方法。

表 2 4 种制备方法的“三废”排放比较

Tab 2 Comparison of the three wastes resulted from four manufacturing processes

合成方法	还原	氯化	氰化	水解
文献方法一	废气、废甲醇液及少量废渣	大量盐酸气、废液及少量废渣	该方法未经历此类型反应	格氏反应产生废液、最终产品有废渣
文献方法二	硫化产物反应时产生大量刺激性气体，萃取产生大量废液	该方法未经历此类型反应	氰化反应后萃取产生大量废液、干燥后蒸馏产生大量苯蒸汽	大量盐酸、冰醋酸废液、废气
文献方法三	适量废气、大量废甲醇液及废渣	HBr 气体、废液及少量废渣	适量废液、少量废渣	适量废液、极少量废气
本实验方法	少量废液	少量 HCl	适量废液、极少废渣	适量废液、极少量废气

由表 2 可知，方法一和方法二均产生大量高浓度的刺激性气体、废液、废渣，不符合绿色环保的要求，而本实验方法和文献方法三比较，虽然工艺路线相似，但是由于采取“一锅煮”的方法，中间体不经分离，溶剂又能回收套用，大大减少了废液、废气的产生，因此本实验方法符合绿色环保的要求。

REFERENCES

[1] SWARINGEN R A, DURHAM J, EL-SAYAD H A, et al. Novel compounds: US, 4761418 [P]. 1988-08-02

[2] STENLAKE J B, WAIGH R D, DEWAR G H, et al. Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part 4.

Atracurium besylate and related polyalkylene diesters [J]. Eur J Med Chem, 1981, 16(6): 515-524.

[3] ZHONG R Q, ZOU Y, ZHANG X J, et al. Synthesis of 3,4,5-trimethoxybenzyl chloride [J].Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2005, 36(6): 328-329.

[4] IWAKUMA T, YAMADA K, ITOH N, et al. A new one-pot synthesis of 1-arylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline derivatives from isoquinolinium salts [J]. Heterocycles, 1981, 15(2): 1115-1118.

[5] RAPOPORT H, WILLIAMS A R, CISNEY M E. The synthesis of dl-colchinol methyl ether [J]. J Am Chem Soc, 1950, 72(7): 1414-1421.

[6] SEGANISH W M, DESHONG P. Application of aryl siloxane cross-coupling to the synthesis of allocolchicinoids [J]. Org Lett, 2006, 8(18): 3951-3954.

收稿日期：2009-04-07