

文章编号: 1673-9620(2008)04-0025-04

3-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-2-羟基丙酸甲酯的合成^{*}

曹 媛, 冷一欣

(江苏工业学院 化学化工学院 江苏 常州 213164)

摘要: 以酪氨酸为原料, 碱性 (NaOH) 条件下与溴化苄反应 7 h, 采用 EDTA-Na 的水溶液洗涤粗品得 O-苄基酪氨酸 (II), $n(\text{O-苄基酪氨酸}) : n(\text{亚硝酸钠}) : n(\text{浓硫酸}) = 1 : 3 : 5$, 亚硝酸钠滴加时间 20-30 min, 反应温度 0-5 °C, 得中间体 3-(4-苄氧基苯基)-2-羟基丙酸 (III), 经酯化、催化氢化脱苄基、溴化反应得目标产物 3-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-2-羟基丙酸甲酯 (VD), 总收率 43.6%, 其结构经 ¹H-NMR 和 LC-MS 表征。

关键词: 3-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-2-羟基丙酸甲酯; 中间体; 合成

中图分类号: O 623.624

文献标识码: A

Synthesis of 3-(4-(Benzyloxy)Phenyl)-2-Hydroxy Methyl Propionate

CAO Yuan, LENG Yi-xin

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Starting from the D, L-tyrosine, the alkylation by benzyl bromide and NaOH to afford the desired 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy propanoic acid (II) after the work-up with aq. EDTA-Na solution. The treatment of II with NaNO₂ converted the NH₂ to OH group. In this step, $n(\text{O-benzyl-tyrosine}) : n(\text{NaNO}_2) : n(\text{conc. H}_2\text{SO}_4) = 1 : 3 : 5$, 20-30 min, 0-5 °C, respectively. After esterification, Pd/C hydrogenation and bromination, the final product was obtained in an overall yield of 43.6%. The structure was characterized by ¹H-NMR and LC/MS.

Key words: 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy methyl propionate; intermediate; synthesis

3-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-2-羟基丙酸甲酯是 L-酪氨酸结构的 PPAR α/γ 双重激动剂类药物不可缺少的中间体, 这些药物对治疗糖尿病、消化紊乱等具有特殊的功效^[1]。为了满足日益增长的市场需求, 在现有文献 [2-6] 的基础上, 对其合成条件进行了较为详细的考察, 为工业化生产提供了参考。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

D, L-酪氨酸 (CP, 上海求德生物化工有限公司), 溴化苄 (CP, 北京北化精细化学品有限责任公司), 氢氧化钠 (CP, 北京北化精细化学品有限责任公司), 亚硝酸钠 (CP, 上海南翔试剂厂), 无水硫酸铜 (CP, 上海求德生物化工有限公司), 液溴 (工业级, 北京北化精细化学品有限责任公司), 10%钯炭 (工业级, 北京北化精细化学品有

* 收稿日期: 2007-07-16

作者简介: 曹媛 (1982-), 女, 黑龙江牡丹江人, 硕士研究生; 联系人: 冷一欣。

限责任公司)。

Agilent Technologies—1200 型液质连用仪, 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司), 溶剂 CDCl_3 。

1.2 合成路线

合成路线见图 1。

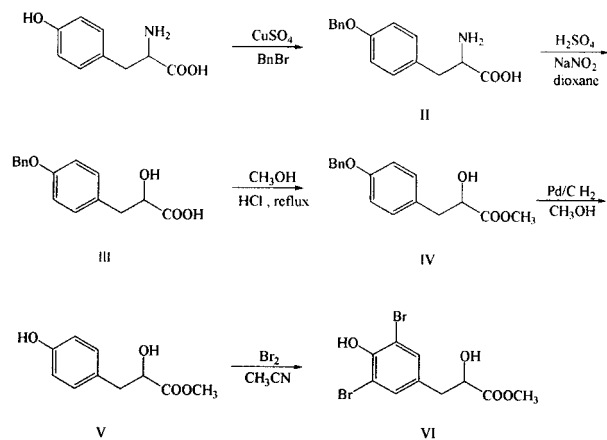


图 1 VI 的合成工艺路线

Fig 1 Scheme for synthesis of VI

1.3 实验步骤

1.3.1 II 的合成

将 D, L-酪氨酸 (27.18 g, 150 mmol) 溶解于 170 mL 氢氧化钠 (80 g/L) 溶液中。室温下, 滴加 80 mL 硫酸铜溶液 (320 g/L)。然后将该混合溶液加热到 60 °C, 搅拌 1.5 h, 反应液冷却至室温, 加入甲醇 (550 mL)、20 mL 氢氧化钠 (80 g/L) 溶液, 最后滴加溴化苄 (25.65 g, 150 mmol)。室温下反应 7 h, 过滤, 滤饼用 EDTA-Na 水溶液洗、干燥, 得灰白色固体 26.8 g, 产率 66%。

1.3.2 III 的合成

在 1 L 三颈瓶中, 将 O-苄基酪氨酸 (26.8 g, 99 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环中, 将硫酸溶液 (29.06 g 浓硫酸溶解于 96 mL 水中) 缓慢加入到反应体系中。此反应体系用冰盐浴降温到 0—5 °C, 缓慢滴加亚硝酸钠 (34.11 g, 297 mmol) 溶液。滴加完毕, 此反应在 0—5 °C 条件下反应 5 h。反应完毕加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水、饱和氯化钠溶液各洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸出乙酸乙酯得白色固体 22.4 g, 产率 83%。

1.3.3 IV 的合成

化合物 III (10.9 g, 40 mL) 的甲醇溶液中加入浓盐酸 (1 mL), 将该反应液加热回流 5 h。蒸

出溶剂, 得到黄色油状物, 将其溶于乙酸乙酯 (300 mL) 中, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液各洗两次。加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸出乙酸乙酯, 得粗品经硅胶柱层析得黄色固体 10.9 g, 产率 95%。

1.3.4 V 的合成

Pd/C (10%) 0.21 g 加入到化合物 IV (10.9 g) 的甲醇溶液中, 室温下通入氢气, 反应 4 h, TLC 显示原料反应完毕。滤去 Pd/C , 蒸出甲醇, 得黄色固体 7.1 g, 收率为 95%。

1.3.5 VI 的合成

在 0 °C 下, 将化合物 VI (7.1 g) 溶于乙腈 (250 mL) 中, 滴加液溴 (17.35 g, 溶于 50 mL 乙腈中)。滴加完毕, 室温过夜反应。加入 10% 亚硫酸氢钠 (100 mL) 中和过量的液溴, 蒸去乙腈, 得到固体溶于乙酸乙酯 (500 mL), 依次用 10% 亚硫酸氢钠, 饱和氯化钠溶液各洗两次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸出乙酸乙酯得粗品, 用石油醚、乙酸乙酯重结晶得产品 11.4 g, 收率为 88%。

1.4 目标产物的表征

对目标化合物 VI 进行了 LC-MS 及 $^1\text{H NMR}$ 确认。化合物 VI: 白色粉末, mp: 100—102 °C。MS: m/z 372 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), 其中 370、374 是由溴引起的分子同位素峰。纯度 97.8% (HPLC 法)。 $^1\text{H NMR}$ (TMS) δ_{H} (CDCl_3): 7.19 (2H, s, HOC_6H_2), 2.74—2.80 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CHOHCOOCH}_3$); 4.33 (1H, s, $-\text{CH}_2\text{CHOHCOOCH}_3$), 4.09—4.20 (1H, t, $-\text{CH}_2\text{CHOHCOOCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{CHOHCOOCH}_3$), 5.74 (1H, s, HOC_6H_2)。

2 结果与讨论

2.1 O-苄基酪氨酸的合成

碱性条件下, 酪氨酸与硫酸铜反应生成酪氨酸铜配合物 III, 再与溴化苄反应得到 O-苄基酪氨酸铜配合物 IV, 然后用 EDTA-Na 水溶液处理脱去铜, 得到 O-苄基酪氨酸 (II)。反应原理见图 2。

2.1.1 不同的碱对产率的影响

在不同的碱性条件下, 酚与烷基化试剂溴苄的亲核反应能力不同, 从而影响收率。实验结果见下表 1。

表 1 不同的碱对反应产率的影响
Table 1 Effect of base on the yield of II

Base	K ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	NaOH
Yield/%	50.6	47.3	65.9

由表 1 可知, 以氢氧化钠作为反应物, 产品的收率最高, 所以氢氧化钠为该反应所需的碱性条件。碱性条件太弱, O-苄基酪氨酸溶解不充分, 反应进行不充分。合适的碱与酚羟基生成酚钠, 亲核试剂酚钠的量越大, 亲核取代就更容易, 产率也增大。

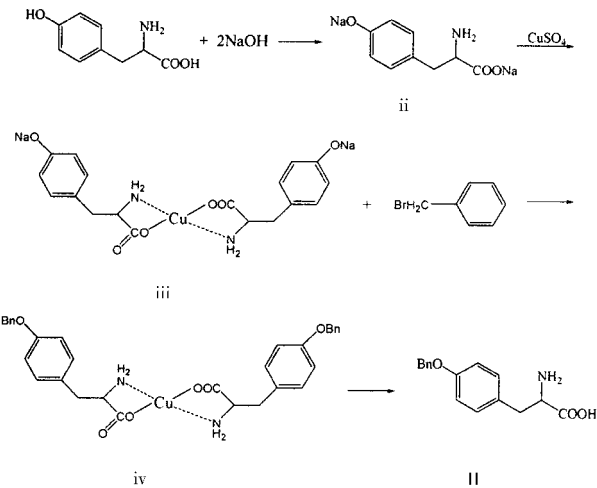


图 2 II 的反应原理图
Fig 2 Synthesis of II

2.1.2 反应时间对反应产率的影响

考察反应时间对亲核反应产率的影响, 实验结果见表 2。

表 2 反应时间对反应产率的影响
Table 2 Effect of reaction time on the yield

t/h	5	6	7	8
Yield/%	54.8	61.7	65.8	66.0

从表 2 可以看出, 7 h 前, 产率较低, 是因为酚与溴苄反应不完全, 当反应时间达到 7 h 后, 再延长反应时间对产率基本上没有影响, 因此本反应时间取 7 h 为佳。

2.1.3 后处理方法对产率的影响

方法 1: 得到化合物 IV 后, 先用稀盐酸水洗涤, 过滤, 氨水洗涤, 最后用冰醋酸重结晶得化合物 II。方法 2: 得到化合物 IV 后, 先用稀盐酸水洗涤, 过滤, 乙醇钠洗涤, 最后用冰醋酸重结晶得化合物 II。方法 3: 得到化合物 IV 后, 溶解在 EDTA-Na 的水溶液中, 充分搅拌, 静置, 过滤, 分别用水、丙酮洗涤, 干燥, 得化合物 II, 结果见表 3。

表 3 后处理方法对产率的影响
Table 3 Effect of processing method on the yield of II

Method	1	2	3
Yield/%	54.2	60.8	65.9

由表 3 可见, 后处理方法对收率影响很大, 采用方法 3 的收率最高, 65.9%。氨基酸既有酸性基团, 又有碱性基团, 是典型的两性化合物, 后处理是影响该合成工艺收率的重要因素。纯化时需调节 pH 至等电点, 产物方可析出。方法 1、2 用酸碱处理较难控制 pH, 产品损失很大, 并且十分繁琐。而方法 3 产品损失少、纯度高并且不需重结晶, 操作简便。

2.2 II 的合成

2.2.1 亚硝酸钠的用量对产率的影响

该反应为重氮化反应, 其中反应物的物质的量比为该反应的重要影响因素。本实验对反应物的物质的量比进行了考察, 得到的实验数据见表 4。

表 4 O-苄基酪氨酸、亚硝酸钠物质的量比对重氮化反应的影响
Table 4 Effect of ratio of o-benzyl tyrosine and NaNO₂ on the yield of diazo-reaction

n (III) : n (NaNO ₂)	1 : 2.0	1 : 2.5	1 : 3.0	1 : 3.5
Yield/%	64.8	62.4	83.1	76.6

反应过程中, 应保持亚硝酸过量, 否则会引起自偶合反应, 但过量的亚硝酸因能氧化和亚硝基化而引起一系列的副反应。由上表可知, 本实验的最佳亚硝酸钠的用量为 n (O-苄基酪氨酸) : n (亚硝酸钠) = 1 : 3。

2.2.2 无机酸的用量对产率的影响

在其他实验条件不变的情况下, 考察无机酸对该反应产率的影响, 结果见表 5。

表 5 浓 H₂SO₄ 的用量对重氮化反应产率的影响
Table 5 Effect of concentration of concentrated sulfuric acid on the yield of diazo-reaction

n (III) : n (NaNO ₂) : n (H ₂ SO ₄)	Yield/%
1 : 3 : 4.0	73.2
1 : 3 : 4.5	76.9
1 : 3 : 5.0	83.1
1 : 3 : 5.5	72.5

在实验中, 胺和无机酸的物质的量比大约是 1 : 2-6, 酸大大过量, 酸除用于生成亚硝酸外, 主要目的是稳定生成的重氮盐。而酸的浓度过大, 可使不溶性的胺变成铵离子化合物, 影响产率。若酸量不足, 生成的重氮盐容易和未反应的胺发生自偶合反应而影响产率。由上表可知, 本实验的最佳配比为 n (O-苄基酪氨酸) : n (浓硫酸) = 1 : 5。

2 2 3 亚硝酸钠滴加时间对产品收率和质量影响

重氮化反应中, 亚硝酸钠滴加时间对反应的影响很大, 滴加过快, 反应温度难以控制, 副反应增多, 影响产品收率和质量; 滴加过慢, 反应时间太长, 副反应也会增多。表 6 列出亚硝酸钠滴加时间对产品收率的影响。

表 6 亚硝酸钠滴加时间对产品总收率和质量的影响
Table 6 Relation between the dropping time of NaNO₂ and yield of product

<i>t</i> /min	10	20	30	60
Yield/%	79.6	83.4	83.3	77.5

由表 6 可以看出, 亚硝酸钠滴加时间为 20 min 时, 产品收率达到最佳, 30 min 时产品收率变化不大, 60 min 时产品收率下降, 因此亚硝酸钠滴加时间选择 20—30 min 比较适宜。

2 2 4 温度对产品收率和质量的影响

重氮化反应是放热反应, 反应温度过高会导致重氮盐分解, 且容易发生偶合副反应, 因此反应采用冰盐水适当降温; 温度过低, 则反应慢, 效率低。该重氮化反应温度对产品总收率的影响见表 7。

表 7 反应温度对产品总收率和质量的影响
Table 7 Relation between nitration temperature and yield of product

<i>t</i> /℃	—5—0	0—5	5—10	10—15
Yield/%	72.4	83.0	76.3	71.7

由表 7 可以看出, 温度低于 0℃时反应效率低, 产品收率低; 温度在 0—5℃范围内, 产品收率较高; 温度高于 10℃时, 产品收率急剧下降, 说明副反应增加。因此重氮化反应温度 0—5℃为最佳。

3 结 论

①氢氧化钠为合成 O—苄基酪氨酸所需要的适宜的碱, 后处理方法采用 EDTA—Na 的水溶液体系, 减少了产品的损失, 收率提高到 65.9%。②在合成 2—羟基—3—(4—苄氧基苯基)丙酸的重氮化反应中, 最佳物料配比为 *n* (O—苄基酪氨酸) : *n* (亚硝酸钠) : *n* (浓硫酸) = 1 : 3 : 5, 亚硝酸钠滴加时间选择 20—30 min, 反应温度 0—5℃较适宜。③本文采用的合成路线制备的目标产物, 经¹H NMR, LC—MS 确认, 与 3—(3, 5—二溴—4—羟基苯基)—2—羟基丙酸甲酯的结构相符。该合成路线原料易得, 路线简洁, 操作简单, 反应条件温和且收率较高, 总收率为 43.6%。

参考文献:

[1] Sinpragada Mahender. An Improved Process for the Preparation of New Antidiabetic Agents; WO. 0026200 [P]. 2000—05—11.
[2] AkiLaine, Jouko Kak. Process for the Preparation of Hydroxyl Esters and their Use; US, 0009464 [P]. 2007—06—11.
[3] HuLin Bernard. 3—Aryk—2—Hydrixypropionic Acid Derivatives and Analogs as Hypoglycemic Agents; US. 9103858 [P]. 1991—05—31.
[4] Claus Ehrhardt. Amino—Proanlo Derivatives as Sphingosine—1—Phosphate Receptor Modulator; US. 0010494 [P]. 2007—06—11.
[5] 孙诗澄, 陈周甲, 李残基, 等. 取代苯酚的脱叔丁基反应 [J]. 有机化学, 1992, 12 (1): 96—97.
[6] 张铸勇, 祁国珍, 庄蕾. 精细有机合成单元反应 [M]. 上海: 华东化工学院出版社, 1995: 2—270.