

3,4,5-三甲氧基苯甲醛合成方法的改进

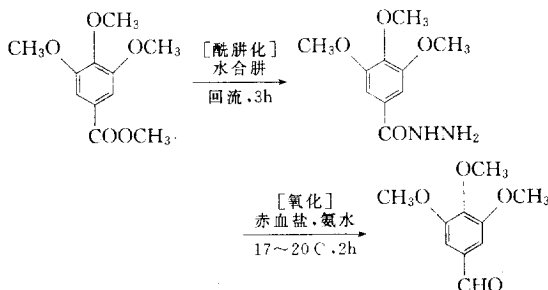
汪秋安*

(湖南大学化学系, 长沙 410082)

刘吉开

(中山大学化学系, 广州 510275)

3,4,5-三甲氧基苯甲醛是合成抗菌药磺胺增效剂(TMP)、镇咳祛痰药喘速宁等药物的重要中间体,它的合成方法是以没食子酸为原料,经碱性条件下与硫酸二甲酯作用和酸性条件下酯化得3,4,5-三甲氧基苯甲酸甲酯,然后经酰肼化、赤血盐氧化而得^[1]。



该合成方法的酰肼化一步,采用80%~90%的水合肼在乙醇中回流,高浓度的水合肼有爆炸危险,故操作条件苛刻。在酰肼转化为醛的一步中,反应液为水相,体积大,赤血盐耗量大,且产率只有50%左右,后来,有人在反应体系中加入有机溶剂(如苯或甲苯),可增大反应物溶解度,产率可达70%左右^[2]。为了降低成本,提高产率,我们对这两步反应进行了改进。在酰肼化一步,采用50%的水合肼,回流3h,收率可达98%。在赤血盐氧化一步,由于是有机相与水相两相间反应,我们在反应体系中加入相转移催化剂四丁基溴化铵,采用相转移催化技术后,可减少赤血盐的用量,且反应产率可提高到83%。

1 实验部分

1.1 3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

将3,4,5-三甲氧基苯甲酸甲酯22.6g(0.1mol)与50%水合肼27mL(0.5mol),加热回流3h,用薄层硅胶板检测原料点消失(展开

剂:石油醚:乙酸乙酯=8:2)。趁热加水35mL,冷却析出大量白色固体,抽滤,用少量稀乙醇-水洗涤固体,红外干燥,得白色固体22g,收率97.5%。mp128~130°C(与文献^[3]一致)。

1.2 3,4,5-三甲氧基苯甲醛的合成

将铁氰化钾16g(0.045mol)溶于50mL水,于17~20°C滴加到由上述酰肼7.5g(0.033mol)、20%氨水40mL和甲苯40mL配制的混合液中,混合液中加入2g相转移催化剂四丁基溴化铵($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$),大约1h,滴加完毕,在此温度下继续搅拌0.5h。抽滤,滤液分层,水层继续用甲苯萃取2次。合并有机层,水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸去溶剂,用95%乙醇重结晶,得白色针状晶体5.3g,产率83%。mp75~76°C(与文献^[4]一致)。¹HNMR(CDCl_3), δ :9.75(s,1H,CHO),7.20(d,2H,Ar-H),3.95(s,9H, OCH_3)。IR(KBr), cm^{-1} :2920,1680,1600,1580,1490,1460,1220,920。MS, m/z :196(M^+)。

2 参考文献

- 徐开堃主编. 有机药物合成手册. 上海:上海医药工业研究院,1981:67
- Takagi S. 日本公开特许,74 28184(1974)
- Kudryashova N I, Davidenkov L R, Khromov-Borisov N V. *Zhur. Obshchei. Khim.*, 1959, (29): 1885
- 细井俊幸. 有机合成化学会誌,1995,53(7):650

Improved synthesis of 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyde
Wang Qiu'an* (Department of Chemistry, Hunan University, Changsha 410082), Liu Jikai (Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275), *Huaxue Shiji*, 1999, 21(1), 50