

2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯的合成工艺改进

刘娜¹, 魏海洋^{1,2}, 武瑾¹, 吕加国¹, 朱驹¹, 周有骏¹, 郑灿辉¹ (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 上海信旗医药科技有限公司, 上海 200232)

[摘要] 目的 探索2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯的合成工艺改进方法。方法 以2-甲基-5-硝基苯甲酸为起始原料, 经酯化反应, 铁粉/醋酸还原, 重氮化水解反应, 甲基化反应等4步反应制得2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯。结果 还原反应中, 用廉价的铁粉/醋酸替代文献采用的昂贵的钯碳/氢气还原体系, 收率达95%; 甲基化反应中, 以碳酸钾替代文献中的NaH, 收率达89.1%, 新合成工艺的收率由文献收率的63.21%提高到76.33%。结论 本方法提出了一条操作简便、条件温和、成本较低并适合放大制备的2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯的合成工艺路线。

[关键词] 2-甲基-5-硝基苯甲酸; 2-甲基-5-甲氧基-苯甲酸乙酯; 合成工艺

[中图分类号] R914.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)05-0377-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.05.017

Improvement of the synthesis of 2-methyl-5-methoxy benzoic acid ethyl ester

Liu Na¹, Wei Hai-yang^{1,2}, Wu Jin¹, Lv Jia-guo¹, Zhu Ju¹, Zhou You-jun¹, Zheng Can-hui¹ (1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China; 2. Shanghai Sinch Pharmaceuticals Tech. Co. Ltd, Shanghai, 200232, China)

[Abstract] **Objective** To improve the synthetic process of 2-methyl-5-methoxy benzoic acid ethyl ester. **Methods** The target compounds were prepared from 2-methyl-5-nitro-benzoic acid through esterification, reduction, diazotization hydrolysis and methylation. **Results** In the procedure of reduction, Pd/H₂ system was replaced by Fe/AcOH with a yield of 92.7%. In the produce of methylation, potassium carbonate were used to take place of the NaH as deacid reagent with a yield of 89.1%. The yield of the new synthesis process was promoted from 75% to 89.1%. **Conclusions** This study provided a synthesis process route of 2-methyl-5-methoxy benzoic acid ethyl ester with simple operation, mild reaction condition, low price, which was suitable for the amplification of the preparation.

[Key words] 2-methyl-5-nitro-benzoic acid; 2-methyl-5-methoxy benzoic acid ethyl ester; synthesis

2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯是一类广泛应用于医药及化工的重要中间体。如2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯是制备非甾体抗炎药、抗脊髓肌肉萎缩(SMA)药物吲哚布洛芬衍生物、甾体类化合物的关键中间体^[1-4]。也是本课题组设计的新型抗真菌化

合物的基本骨架。

根据文献报道^[1,4], 2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯主要通过以下方法合成得到: 以2-甲基-5-硝基苯甲酸为原料, 经酯化、钯碳加氢还原硝基、重氮化水解、甲基化四步反应制备得到(图1)。

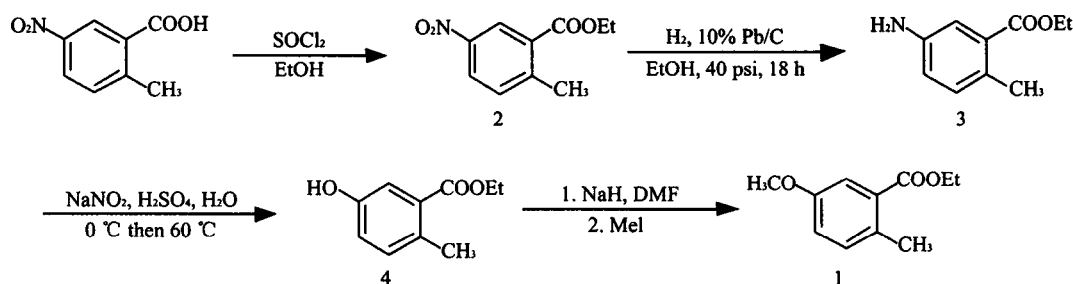


图1 参考文献中报道的2-甲基-5-甲氧基-苯甲酸乙酯的合成路线

[基金项目] 国家自然科学基金(20972187)。

[作者简介] 刘娜(1984-), 女, 实验师。Tel: 13482536787, E-mail: liuna5566@yahoo.cn。

[通讯作者] 周有骏。Tel: (021) 81871231, E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn。

文献中, 硝基还原采用昂贵的钯碳、氢气加压40 psi的条件进行催化反应; 甲基化反应中, 在氮气保护的条件下, 采用危险性较大的NaH, 且反应条件苛刻,

无水要求高,操作步骤繁琐。本课题组对文献报道的方法进行工艺改进。笔者对该合成路线中各步的反应条件进行了优化。在还原反应中采用廉价的铁粉/

冰醋酸还原体系取代了原文献采用的昂贵、反应条件较危险的钨碳/氢气还原体系;在甲基化反应过程中,用碳酸钾取代危险性较大的 NaH(图 2)。

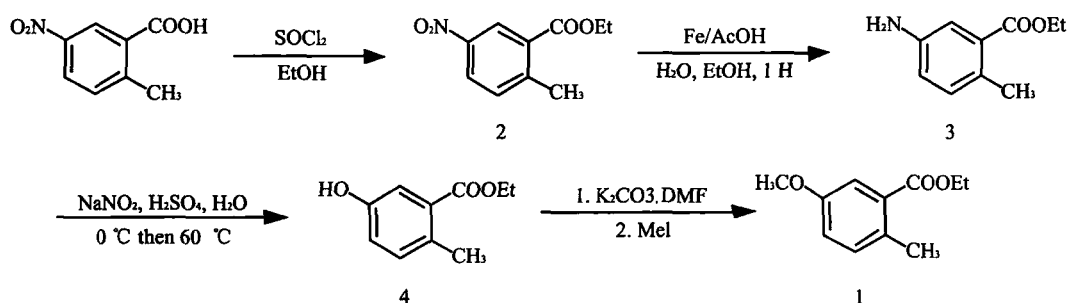


图 2 本课题组采用的 2-甲基-5-甲氧基-苯甲酸乙酯的合成路线

1 实验部分

核磁氢谱($^1\text{H NMR}$)用 BrukerDMX-500 型核磁共振仪测定。熔点用 RY-2 型熔点仪测定。所用试剂及溶剂均为市售分析纯。

1.1 2-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(2)的合成 2-甲基-5-硝基苯甲酸(5 g, 27.6 mmol)溶于 100 ml 无水乙醇中, 0 °C 下滴加氯化亚砷(8 ml, 110 mmol)。滴加完毕后, 恢复至室温反应 1 h。移至油浴回流 3 h。浓缩反应液, 加入乙酸乙酯 50 ml, 水 50 ml, 萃取。乙酸乙酯层用 5% NaHCO_3 溶液、水、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 NaSO_4 干燥。蒸干乙酸乙酯, 得淡黄色油状物(5.64 g, 27.0 mmol), 静置后析出淡黄色晶体, 产率 97.7%。mp 34 ~ 36 °C。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

1.2 2-甲基-5-氨基苯甲酸乙酯(3)的合成 2-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(5.05 g, 24.2 mmol)加入 40 ml 水、40 ml 乙醇、50 ml 冰醋酸搅拌溶解后, 分次加入铁粉(3.5 g, 62.5 mmol)。加完后室温搅拌 1 h, 反应完全。反应液用硅藻土助滤, 除去铁泥, 旋蒸除去乙醇, 倒入 100 ml 水中, 加入 NaHCO_3 45 g。用乙酸乙酯萃取, 酯层用水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 无水 NaSO_4 干燥。蒸干乙酸乙酯, 得橙红色液体(3.93 g, 22.0 mmol), 产率 95%。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.52 ~ 7.32 (m, 2H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.58 (m, 5H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

1.3 2-甲基-5-羟基苯甲酸乙酯(4)的合成 冰盐浴

下, 将 2-甲基-5-氨基苯甲酸乙酯(1.0 g, 5.59 mmol)加入 5% 的硫酸溶液 21 ml, 搅拌 15 min, 形成白色固体盐。 NaNO_2 (0.425 g, 6.16 mmol)溶于 3.5 ml 水中, 缓慢滴加至反应液中, 至盐完全溶解。0 °C 反应 1 h, 再移至油浴缓慢升温至 60 °C 共反应 5 h。反应液用乙酸乙酯萃取, 无水 NaSO_4 干燥。柱层析进行分离纯化[(硅胶, 洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯(10:1))]。得淡红色油状物(0.94 g, 5.16 mmol), 静置析出红色晶体, 产率 92.3%。mp 56 ~ 58 °C。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.3, 2.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

1.4 2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯(1)的合成 2-甲基-5-羟基苯甲酸乙酯(0.5 g, 2.77 mmol), 溶于 10 ml DMF, 加入 K_2CO_3 (0.58 g, 4.2 mmol)、碘甲烷(0.6 g, 4.2 mmol), 室温搅拌过夜。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水 NaSO_4 干燥。柱层析进行分离纯化[(硅胶, 洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯(40:1))]。得无色油状物(0.48 g, 2.48 mmol)。产率 89.1%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

2 结果与讨论

2.1 在 2-甲基-5-氨基苯甲酸乙酯(3)的合成中, 文献^[1]中采用价格昂贵的钨碳/氢气还原体系进行反应, 此反应需要在氢气加压 40 psi 的条件下反应 18 h。笔者对此反应条件进行优化, 以廉价的铁粉/醋酸还原体系替代文献采用的钨碳/氢气还原体系, 在常温下搅拌 1 h 即可反应完全。与文献方法相比,

采用本方法价格低廉,安全性高,反应条件温和,反应时间短,后处理容易,更适合工业化生产的需要。

2.2 在2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯(4)的合成中,文献报道冰浴下,将2-甲基-5-氨基苯甲酸乙酯溶于5% H₂SO₄ 溶液中搅拌15 min,滴加NaNO₂ 溶液后,0℃反应30 min,然后60℃反应18 h。笔者对该步工艺研究发现,反应温度对重氮化水解反应影响较大,如果没有控制好反应温度,反应时杂质会明显增多,影响产率。故滴加NaNO₂ 溶液时,反应液温度控制在(0~5)℃,后逐步升温反应,0℃反应1 h,30℃反应2 h,50℃反应2 h,60℃反应2 h。反应结束。产率由文献的86%提高至92.3%。

2.3 在2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯(1)的合成中,文献^[1]中采用氮气保护条件下,在氢氧化钠存在下,采用碘甲烷进行甲基化反应,无水要求高,操作不便,具有一定危险性;笔者采用碳酸钾做缚酸剂,与碘甲烷进行甲基化反应。操作简便,原料廉价易得。产率由文献的75%提高至89.1%。

笔者对文献采用的2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙

酯的合成工艺进行的优化改进。与文献合成方法相比,改进后的新工艺操作简便、条件温和、成本较低,总收率由文献的63.21%提高到76.33%,是一条适合放大制备2-甲基-5-甲氧基苯甲酸乙酯的合成工艺路线。

【参考文献】

- [1] Heemskerck J, McCall JM, Barnes KD. Isoindoline compounds for the treatment of spinal muscular atrophy and other uses [P]. 2009042907, 2009-04-02.
- [2] Lunn MR, Root DE, Martino AM, et al. Indoprofen upregulates the survival motor neuron protein through a cyclooxygenase-independent mechanism [J]. Chem Biol, 2004, 11(11):1489.
- [3] Philippe C, William C, Julien P, et al. The importance of the SMN genes in the genetics of sporadic ALS [J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2009, 10(5-6):436.
- [4] Giorgio DS, Irene I, Francesco DR, et al. Synthesis of calicoferol E and astrogorgiadiol, two marine 9,10-secosteroids [J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(26):4741.

[收稿日期]2012-12-10

[修回日期]2013-04-09

(上接第325页)

- [11] Sheng C, Zhang W, Zhang M, et al. Homology modeling of lanosterol 14-demethylase of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* and insights into the enzyme-substrate interactions [J]. J Biomol Struct & Dyn, 2004, 22(1):91.
- [12] Sheng C, Wang W, Che X, et al. Improved model of lanosterol 14 α -demethylase by ligand-supported homology modeling: validation by virtual screening and azole optimization [J]. Chem Med Chem, 2010, 5(3):390.
- [13] Sheng C, Miao Z, Ji H, et al. Three-dimensional model of lanosterol 14 α -demethylase from *Cryptococcus neoformans*: active-site characterization and insights into azole binding [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(8):3487.
- [14] Sheng C, Che X, Wang W, et al. Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives by structure-based bioisosterism [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(11):5276.
- [15] Sheng C, Che X, Wang W, et al. Structure-based design, synthesis, and antifungal activity of new triazole derivatives [J]. Chem Biol Drug Des, 2011, 78(2):309.
- [16] Wang W, Wang S, Liu Y, et al. Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity [J]. Eur J Med Chem. 2010, 45(2):6020.
- [17] Sun N, Wen J, Lu G, et al. An ultra-fast LC method for the determination of iodiconazole in microdialysis samples and its application in the calibration of laboratory-made linear probes [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(1):248.
- [18] Weston SA, Camble R, Colls J, et al. Crystal structure of the antifungal target *N*-myristoyl transferase [J]. Nat Struct Biol, 1998, 5(3):213.
- [19] Sogabe S, Masubuchi M, Sakata K, et al. Crystal structures of *Candida albicans* *N*-myristoyltransferase with two distinct inhibitors [J]. Chem Biol, 2002, 9(10):1119.
- [20] Farazi TA, Waksman G, Gordon JJ. The biology and enzymology

of protein *N*-myristoyla [J]. J Biol Chem, 2001, 276(43):39051.

- [21] Yamazaki K, Kaneko Y, Suwa K, et al. Synthesis of potent and selective inhibitors of *Candida albicans* *N*-myristoyltransferase based on the benzothiazole structure [J]. J Biol Chem, 2005, 13(7):2509.
- [22] Ebara S, Naito H, Nakazawa K, et al. FTR1335 is a novel synthetic inhibitor of *Candida albicans* *N*-myristoyltransferase with fungicidal activity [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(4):591.
- [23] Sheng C, Zhu J, Zhang W, et al. 3D-QSAR and molecular docking studies on benzothiazole derivatives as *Candida albicans* *N*-myristoyltransferase inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2007, 42(4):477.
- [24] Sheng C, Xu H, Wang W, et al. Design, synthesis and antifungal activity of isosteric analogues of benzoheterocyclic *N*-myristoyltransferase Inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(9):3531.
- [25] 盛春泉, 张万年, 王文雅, 等. 取代四氢咪唑类抗真菌化合物及其制备方法 [P]. 中国专利, 201110094585.4, 2011-04-15.
- [26] Cutfield SM, Dodson EJ, Anderson BF, et al. The crystal structure of a major secreted aspartic proteinase from *Candida albicans* in complexes with two inhibitors [J]. Structure, 1995, 3(11):1261.
- [27] Stewart K, Abad-Zapatero C. *Candida* proteases and their inhibition: prospects for antifungal therapy [J]. Curr Med Chem, 2001, 8(8):941.
- [28] Degel B, Staib P, Rohrer S, et al. Cis-Configured aziridines are new pseudo-irreversible dual-mode inhibitors of *Candida albicans* secreted aspartic protease 2 [J]. Chem Med Chem 2008, 3(2):302.
- [29] Trabocchi A, Mannino C, Machetti F, et al. Identification of inhibitors of drug-resistant *Candida albicans* strains from a library of bicyclic peptidomimetic compounds [J]. J Med Chem, 2010, 53(6):2502.

[收稿日期]2013-01-13

[修回日期]2013-04-02