

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 43/253 (2006.01)

C07C 41/01 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410051498.0

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1266104C

[22] 申请日 2004.9.17

[21] 申请号 200410051498.0

[71] 专利权人 中国科学院广州化学研究所

地址 510650 广东省广州市天河区乐意居

[72] 发明人 邹永 钟荣清 张学景 何树杰

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 广州科粤专利代理有限责任公  
司

代理人 潘伟健

权利要求书 2 页 说明书 4 页

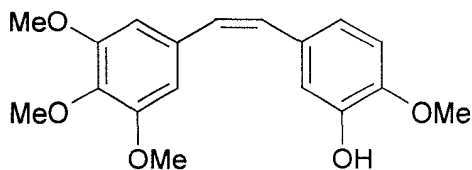
## [54] 发明名称

(Z) -3' - 羟基 -3, 4, 4', 5 - 四甲氧基二苯乙烯的制备方法

## [57] 摘要

本发明涉及一种制备 (Z) -3' - 羟基 -3, 4, 4', 5 - 四甲氧基二苯乙烯的方法。该法包括以价廉易得的对甲氧基苯乙酸为原料, 经过溴化得到 3 - 溴 -4 - 甲氧基苯乙酸, 再与 3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲醛发生缩合得到 (E) -3 - (3', 4', 5' - 三甲氧基苯基) -2 - (3' - 溴 -4' - 甲氧基苯基) - 丙烯酸, 再经酚羟基取代脱溴得到 (E) -3 - (3', 4', 5' - 三甲氧基苯基) -2 - (3' - 羟基 -4' - 甲氧基苯基) - 丙烯酸, 最后经脱羧得到 (Z) -3' - 羟基 -3, 4, 4', 5 - 四甲氧基二苯乙烯。本发明为二苯乙烯类化合物酚羟基的引入提供了一种新的设计思想, 为 (Z) -3' - 羟基 -3, 4, 4', 5 - 四甲氧基二苯乙烯的合成提供了一种新方法。该方法的使用降低了反应的成本, 简化了后处理操作, 总收率也较高。

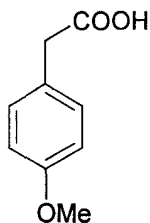
1. 一种制备式(1)的(*E*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法



式(1)

包括以下几个步骤:

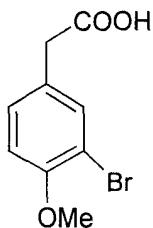
(1) 式(2)的对甲氧基苯乙酸:



式(2)

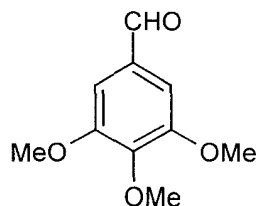
与溴反应:

(2) 所得的式(3)的3-溴-4-甲氧基苯乙酸与式(4)的3,4,5-三甲氧基苯甲醛:



式(3)

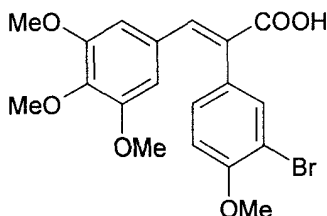
甲



式(4)

在三乙胺催化下,于醋酐中,加热至90~150℃,反应2~12小时后酸化、纯化处理:

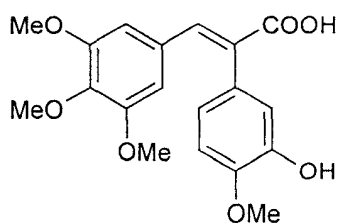
(3) 所得的式(5)的(*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸:



式(5)

在质量分数8%~20%的NaOH溶液中,二价铜盐存在下,在80~150℃脱溴,反应2~3d,再经酸化、纯化处理:

(4) 所得的式(6)的(*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸:



式(6)

脱羧后，经分离、纯化处理得到式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯。

2. 根据权利要求1所述的一种制备式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法，其特征在于，步骤(1)中所述的对甲氧基苯乙酸与溴的反应在 0~20 °C，反应 1~3 小时。

3. 根据权利要求1所述的一种制备式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法，其特征在于，步骤(2)中加热至 100~140°C，反应 2~8 小时。

4. 根据权利要求1所述的一种制备式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法，其特征在于，步骤(3)中所述的 NaOH 溶液含量为质量分数 12 %~15 %；所述的铜盐是硫酸铜。

5. 根据权利要求1所述的一种制备式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法，其特征在于，步骤(4)中所述的(*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸脱羧在喹林和金属 Cu 存在的条件下，在 180~220°C，反应 2~5 小时；所述的纯化处理用 1:20~1:10 的乙酸乙酯-石油醚回流洗脱并重结晶。

6. 根据权利要求5所述的一种制备式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法，其特征在于，所述的乙酸乙酯-石油醚的体积比为 1:15~1:10。

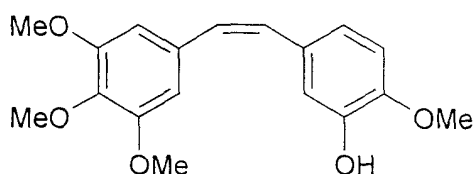
## (Z)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的制备方法

## 技术领域

本发明涉及一种制备(Z)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法。

## 背景技术

(Z)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯(Combretastatin A-4, 结构见式(1))为一种多羟基二苯乙烯类天然产物。研究证实该化合物能选择性抑制微管蛋白聚合和抗有丝分裂,具有很强的抗肿瘤活性,被誉为血管靶向剂。其水溶性磷酸化前体药物已经在美国和欧洲进入II期临床研究,有着巨大的上市潜力。显然,仅靠植物提取无法满足临床研究及上市的需求,因此,对该化合物化学合成方法的研究具有重要的实际意义。



式(1)

美国亚利桑那州立大学的Pettit教授等人对该化合物的生物活性及其化学合成有系列的报道,而国内相关的报道甚少。

文献报道的制备方法主要有Wittig反应方法(参见:Pettit G R, Singh S B, Boyd M R. J Med Chem, 1995, 38: 1666.)、Suzuki反应方法及其改良方法、Perkin反应方法(参见:Furstner A, Nikolakis K. Liebigs Ann Chem, 1996, 2107; Lawrence N J, Hepworth L A. Synthesis, 1999, 9: 1656; Hadfield J A, Hepworth L A, Lawrence M J. J Org Chem, 2001, 66: 8135.)。Wittig反应方法要用到毒性大且比较昂贵的三苯基膦,原料异香兰素的游离羟基需要保护,Wittig反应需要在-78℃的低温及绝对无水等苛刻的条件下进行,操作路线相对较长,总收率低;Suzuki反应方法所涉及的中间体(Z)-5-(2'-溴代乙烯)-2-甲氧基酚的合成繁琐,所需原料3,4,5-三甲氧基苯硼酸价格昂贵;Suzuki改良方法所采用的试剂比较昂贵,如三苯基膦、有机钯试剂( $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}$ )等,中间体1,1-二溴-3',4',5'-三甲氧基苯乙烯和5-碘-2-甲氧基酚的制备也较困难;Perkin反应的方法如下:

用3,4,5-三甲氧基苯乙酸和异香兰素(学名为3-羟基-4-甲氧基苯甲醛)为原料,二者投料的物质的量之比为2:1,在醋酐和三乙胺存在的条件下,加热至140℃,反应12小时。反应完成后得到(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸,该化合物经酸化、乙酸乙酯萃取分离后,产物(收率为60%)在喹林和Cu存在的条件下脱羧,加热到230℃,反应2小时后得到式(1)的产物,再经过酸洗涤、乙醚萃取分离、有机层

依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液、水、 $\text{NaCl}$  溶液洗涤、柱层析纯化等后处理。

上述的 Perkin 方法以价格昂贵的 3,4,5-三甲氧基苯乙酸为原料, 该原料在市场上很难买到且价格极其昂贵, 自行制备则需用到氰化钠等剧毒物质, 而另一种原料异香兰素价格也比较昂贵。

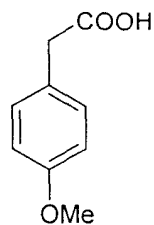
#### 发明内容

本发明的目的旨在提供一种制备 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法, 该方法简易, 所用原料安全、易得, 以解决现有技术上述的问题。

我们利用 Perkin 反应方法来构建二苯乙烯骨架结构, 以价廉易得的对甲氧基苯乙酸为原料, 经过溴化得到 3-溴-4-甲氧基苯乙酸, 再与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛发生 Perkin 缩合得到 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸, 再经酚羟基取代脱溴得到 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸, 最后经脱羧得到 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯。这为二苯乙烯类化合物酚羟基的引入提供了一种新的设计思想, 为 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的合成提供了一种新方法。该方法的使用降低了反应的成本, 简化了后处理操作, 总收率也较高, 从而实现了本发明的目的。

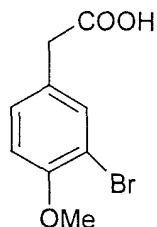
本发明的一种制备 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯的方法, 包括以下几个步骤:

(1) 下式 (2) 的对甲氧基苯乙酸与溴反应;

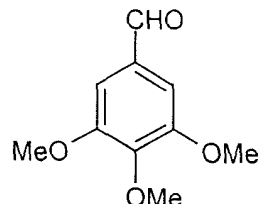


式 (2)

(2) 所得的下式 (3) 的 3-溴-4-甲氧基苯乙酸在三乙胺催化下, 于醋酐中, 加热至 90~150°C, 与下式 (4) 的 3,4,5-三甲氧基苯甲醛反应 2~12 小时后酸化、纯化处理;

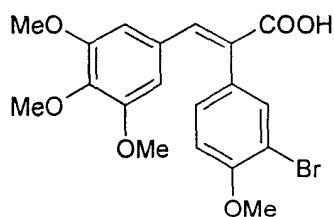


式 (3)



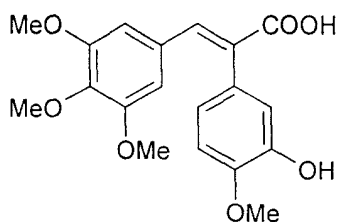
式 (4)

(3) 所得的下式 (5) 的 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸在 8%~20% 的  $\text{NaOH}$  溶液中, 铜盐存在下, 在 80~150°C 脱溴, 反应 2~3d, 再经酸化、纯化处理;



式(5)

(4) 所得的下式(6)的(*E*)-3-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸经脱羧后, 经分离、纯化处理得到上式(1)的(*Z*)-3'-羟基-3, 4, 4', 5-四甲氧基二苯乙烯。



式(6)

步骤(1)中对甲氧基苯乙酸与溴的反应可按文献报道的方法(参见: Durbin A K, Schofield K. Aust J Chem, 1970, 23: 791-800), 在0~30℃下反应1~5小时, 温度以0~20℃为佳, 时间1~3小时为佳。

步骤(2)中温度以100~140℃为佳, 时间以2~8小时为佳; 所述的纯化处理可以采用通常的方法。

步骤(3)中NaOH溶液的浓度对反应有一定影响, 以质量分数12%~15%为佳; 所述的铜盐是硫酸铜、氯化铜等, 硫酸铜为最佳; 所述的纯化处理可以采用通常的方法。

步骤(4)中(*E*)-3-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸经脱羧采用文献的方法, 在喹林和金属Cu存在的条件下, 在180~220℃, 反应2~5小时; 所述的分离和纯化处理可以采用文献的方法, 提纯最好用本发明提供的方法: 用体积比为1:20~1:10的乙酸乙酯-石油醚回流洗脱并重结晶得淡黄色晶体, 具有良好的晶形; 所述的乙酸乙酯-石油醚的体积比以1:15~1:10为佳。

本发明较之文献方法有明显的优势:

(1) 与文献报道的Perkin缩合方法相比, 所用的酸与醛不同, 从而避免使用难以购买且自制困难的3, 4, 5-三甲氧基苯乙酸;

(2) Perkin缩合这一步反应的收率也较文献值高;

(3) 本发明所用原料价廉易得, 均属国内工业化原料;

(4) 后处理简单, 采用绿色环保的溶剂进行重结晶即可将产物纯化, 无需使用柱层析分离, 环境污染小, 大大降低了反应成本, 而且顺反选择性较文献报道的方法稍有提高。

(5) 总收率达24.3%以上, 高于其它方法, 而目前最常用的Wittig方法总收率只有19%。

## 具体实施方式

下列实验及操作实例是进一步对本发明的说明, 不应该当作对本发明的限制。

### 实施例 1:

取对甲氧基苯乙酸 10.2 g (0.061 mol) 于三口烧瓶中, 另加 20 mL 冰醋酸溶解, 然后滴加 3.6 mL 的溴 (11.2 g, 0.068 mol), 45 min 滴完, 再在冰浴下搅拌 1 小时, 倒入冰水中, 析出固体, 过滤, 干燥, 制得 3-溴-4-甲氧基-苯乙酸 14.8 g, 收率为 98.3%, 用乙醇-水重结晶得到白色片状晶体, 收率 70%, 熔点为 113~114 °C (文献值为 114~115 °C)。

称取制得的 3-溴-4-甲氧基苯乙酸 4.92 g (0.02 mol), 另称取 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 4.32 g (0.022 mol) 加入反应瓶中, 用 20 mL 醋酐溶解, 滴加 5.0 mL 的三乙胺, 加热至 130 °C, 反应 5 小时。用浓盐酸酸化处理后倒入冰水中析出固体, 所得固体用 NaOH 溶液洗涤, 酸化水层后得淡黄色固体 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸, 干燥称重得 6.80 g, 收率为 80.3%; 用乙醇重结晶得 4.42 g 淡黄色晶体 (收率为 65.0%)。

将 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-溴-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸 3.2 g (7.56 mmol), 25.0 g 的 NaOH 固体, 1.0g 的 CuSO<sub>4</sub> 加入装有冷凝管的两口烧瓶中, 加入 200 mL 去离子水溶解, 搅拌并加热至 130 °C (浴温), 反应 2.5 d, 反应完后过滤, 用 2 mol/L 的盐酸酸化, 乙酸乙酯萃取, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得淡黄色固体 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸, 重 1.70g (收率 62.5%)。

将 (*E*)-3-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-2-(3'-羟基-4'-甲氧基苯基)-丙烯酸 1.0g (2.78 mmol), Cu 粉 1.5 g, 喹啉 10 mL, 在 200 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完成后加入 30 毫升乙酸乙酯, 过滤, 用 1 mol/L 的盐酸洗涤, 水层再用少量乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 依次再用盐酸, 饱和 NaCl 溶液, 水洗涤, 干燥 (从点板的情况来看, 几乎全部生成顺式), 浓缩, 并用乙酸乙酯-石油醚 (1:20) 多次回流, 直至点板已没有残余的目标产物为止, 合并回流液, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得淡黄色晶体为 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯 0.53g (收率为 60.9%)。

### 实施例 2: 实施例 1 得到的化合物熔点及光谱数据测定

测定结果如下: m p 116~117 °C (文献值 115~116 °C)。Ms *m/z*(%): 316(M<sup>+</sup>, 100), 301(75)。<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , ppm, *J*/Hz): 6.91(d, 1H, *J*=2.0); 6.79(dd, 1H, *J*=8, 2.0); 6.71(d, 1H, *J*=8.0); 6.51(s, 2H); 6.45(d, 1H, *J*=12.4); 6.42(d, 1H, *J*=12.4); 5.49(s, 1H); 3.89(s, 3H); 3.84(s, 3H); 3.68(s, 6H)。IR (KBr): 3424, 3002, 2938, 2836, 1610, 1579, 1508, 1459, 1419, 1328, 1182, 1025, 1004, 944, 881, 854, 796, 765。从上结果证明该化合物为 (*Z*)-3'-羟基-3,4,4',5-四甲氧基二苯乙烯。