

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103288605 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201310224633. 6

(22) 申请日 2013. 06. 06

(71) 申请人 陕西师范大学

地址 710062 陕西省西安市长安南路 199 号

(72) 发明人 李宝林 卢俊金 郑彦军 贾玉才
王伟

(74) 专利代理机构 西安永生专利代理有限责任
公司 61201

代理人 申忠才

(51) Int. Cl.

C07C 43/23(2006. 01)

C07C 41/18(2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页

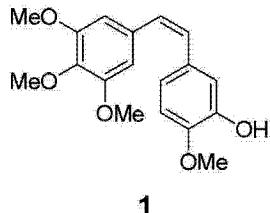
(54) 发明名称

考布他丁的合成方法

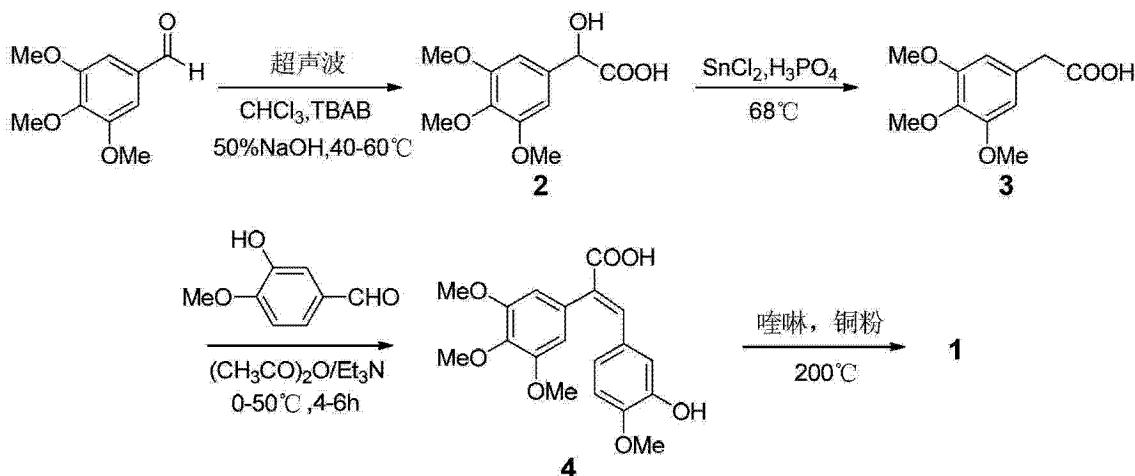
(57) 摘要

一种考布他丁的合成方法，由超声法制备3,4,5-三甲氧基扁桃酸、制备(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' -羟基-4' -甲氧基苯基)丙烯酸、制备考布他丁步骤组成。本发明与现有考布他丁的合成方法相比，采用了超声法制备3,4,5-三甲氧基扁桃酸，使反应时间缩短，产率提高；在制备(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' -羟基-4' -甲氧基苯基)丙烯酸步骤中，先让异香兰素与乙酸酐反应生成3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛，保护了酚羟基，后加入3,4,5-三甲氧基苯乙酸，降低了反应温度，提高了产品的收率。采用本发明方法合成的考布他丁具有产品成本低、收率高、纯度高等优点。

1. 一种考布他丁的合成方法，考布他丁的化学结构式为 1



其合成路线如下：



特征在于该方法的步骤如下：1) 超声法制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸 (2)

在超声波的促进下,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液和氯仿在四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,40 ~ 60℃反应 1 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为 1 : 3 ~ 8,四丁基溴化铵相转移催化剂为 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛质量的 10% ~ 20%,分离纯化,得到 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸；

2) 制备 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4'' - 甲氧基苯基)丙烯酸(4)

在三乙胺的存在下,异香兰素与乙酸酐在 0 ~ 50℃反应 30 ~ 60 分钟,生成 3- 乙酰氧基-4- 甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应 4 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1.5 ~ 4 : 2 ~ 4,碱水解,分离纯化,得到 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4'' - 甲氧基苯基)丙烯酸；

3) 制备考布他丁(1)

(E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4'' - 甲氧基苯基)丙烯酸、铜粉和溶剂喹啉,在 200℃反应 4 小时,(E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4'' - 甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的摩尔比为 1 : 4 ~ 6 : 25 ~ 35,加入喹啉等体积的乙醚,再用硅藻土过滤,有机相用 2mol/L 的盐酸水溶液洗涤 3 ~ 5 次,水相再用乙醚萃取 3 ~ 5 次,合并全部有机相,该有机相分别用饱和的碳酸钠水溶液、水、饱和的氯化钠水溶液洗涤 2 ~ 3 次,用无水硫酸镁干燥,浓缩,进行柱色谱分离,得到考布他丁(1),柱色谱分离的洗脱剂是乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1 : 5 的混合溶液。

2. 根据权利要求 1 所述的考布他丁的合成方法,其特征在于:在超声法制备 3,4,5- 三

甲氧基扁桃酸(2)的步骤1)中,在超声波的促进下,3,4,5-三甲氧基苯甲醛、质量浓度为50%氢氧化钠水溶液和氯仿在四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,40~60℃反应1~6小时,3,4,5-三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为1:6,四丁基溴化铵相转移催化剂为3,4,5-三甲氧基苯甲醛质量的18%,分离纯化,得到3,4,5-三甲氧基扁桃酸。

3. 根据权利要求1所述的考布他丁的合成方法,其特征在于:在制备(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3''-羟基-4''-甲氧基苯基)丙烯酸(4)的步骤2)中,在三乙胺的存在下,异香兰素与乙酸酐在17℃反应30分钟,生成3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入3,4,5-三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应4~6小时,3,4,5-三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为1:1.3:4:4,碱水解,分离纯化,得到(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3''-羟基-4''-甲氧基苯基)丙烯酸。

4. 根据权利要求1所述的考布他丁的合成方法,其特征在于:在制备考布他丁(1)的步骤3)中,(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3''-羟基-4''-甲氧基苯基)丙烯酸、铜粉和溶剂喹啉,在200℃反应4小时,(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3''-羟基-4''-甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的摩尔比为1:5:30,加入喹啉等体积的乙醚,再用硅藻土过滤,有机相用2mol/L的盐酸水溶液洗涤3~5次,水相再用乙醚萃取3~5次,合并全部有机相,该有机相分别用饱和碳酸钠溶液、水、饱和氯化钠水溶液洗涤2~3次,用无水硫酸镁干燥,浓缩,进行柱色谱分离,得到考布他丁(1),柱色谱分离的洗脱剂是乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:5的混合溶液。

考布他丁的合成方法

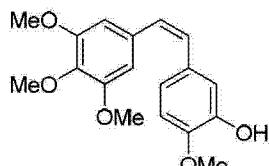
技术领域

[0001] 本发明属于他丁类药物技术领域,具体涉及到考布他丁。

技术背景

[0002] 考布他丁(Combretastatin A-4,1)是从非洲灌木Combretum Caffrum的树皮中分离得到的抗癌活性化合物,化学名为(Z)-3' - 羟基 -3,4,4' ,5- 四甲氧基二苯乙烯。考布他丁通过干扰肿瘤细胞微管和纺锤体的形成,进而阻断其有丝分裂过程,呈现出良好的抗肿瘤活性。由于考布他丁具有化学结构简单、毒副作用低、抗肿瘤活性强等特点而受到药物化学家的极大关注。

[0003]



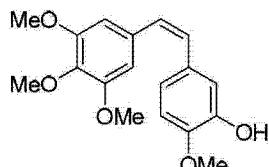
[0004] 目前,文献报道考布他丁的制备方法主要有四种:(1)通过维蒂希反应来制备(J. Med. Chem. , 1995, 38:1666-1672 ;Bioorg. Med. Chem. Lett. , 1996, 6:157-160),该方法选择性差,Z/E两种构型产物的量相当,分离得到单一构型的产物比较困难,总收率也较低。(2)通过菌头偶合反应来制备(Liebigs. Ann. , 1996, 12:2107-2113 ;Synthesis, 1999, 9:1656-1660),该方法最终能得到结构单一的考布他丁,但反应过程中需用到钯 / 碳催化剂及一些价格昂贵的试剂。(3)通过铃木反应来制备(J. Org. Chem. , 2001, 66:8135-8138),该方法使用的稀土金属催化剂和3,4,5- 三甲氧基苯硼酸的价格昂贵,部分中间体的制备过程繁琐。(4)通过珀金反应来制备(J. Org. Chem. , 2001, 66:8135-8138 ;CN, 101402555A),该方法的反应温度高,产率低,产品不易分离纯化。

发明内容

[0005] 本发明所要解决技术问题在于克服上述考布他丁合成方法的缺点,提供一种成本低、工艺简单、收率高、纯度好的考布他丁的合成方法。

[0006] 解决上述技术问题所采用的技术方案是:考布他丁的化学结构式为1

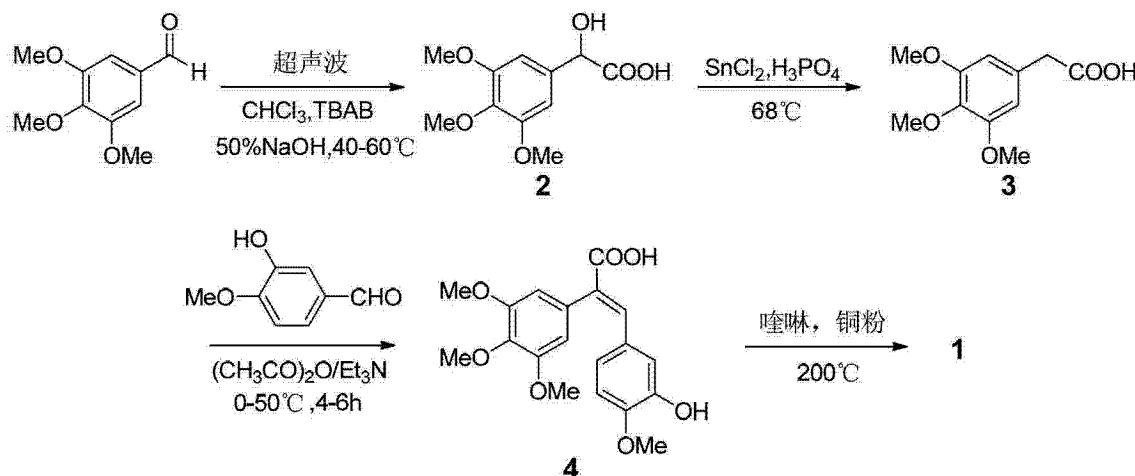
[0007]



1

[0008] 该方法合成路线为：

[0009]



[0010] 该方法的合成步骤如下：

[0011] 1、超声法制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸 (2)

[0012] 在超声波的促进下,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液和氯仿在四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,40 ~ 60℃反应 1 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为 1 :3 ~ 8,四丁基溴化铵相转移催化剂为 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛质量的 10% ~ 20%,分离纯化,得到 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸。

[0013] 2、制备 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸(4)

[0014] 在三乙胺的存在下,异香兰素与乙酸酐在 0 ~ 50℃反应 30 ~ 60 分钟,生成 3- 乙酰氧基-4- 甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应 4 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为 1 :1 ~ 3 :1.5 ~ 4 :2 ~ 4,碱水解,分离纯化,得到 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸。

[0015] 3、制备考布他丁(1)

[0016] (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸、铜粉和溶剂喹啉,在 200℃反应 4 小时,(E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的摩尔比为 1 :4 ~ 6 :25 ~ 35,加入喹啉等体积的乙醚,再用硅藻土过滤,有机相用 2mol/L 的盐酸水溶液洗涤 3 ~ 5 次,水相再用乙醚萃取 3 ~ 5 次,合并全部有机相,该有机相分别用饱和的碳酸钠水溶液、水、饱和的氯化钠水溶液洗涤 2 ~ 3 次,用无水硫酸镁干燥,浓缩,进行柱色谱分离,得到考布他丁(1),柱色谱分离的洗脱剂是乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1 :5 的混合溶液。

[0017] 在本发明的超声法制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2)的步骤 1 中,在超声波的促进下,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液和氯仿在四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,40 ~ 60℃反应 1 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的最佳摩尔比为 1 :6,四丁基溴化铵相转移催化剂为 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛质量的 18%,分离纯化,得到 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸;

[0018] 在本发明的制备 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸(4)的步骤 3 中,在三乙胺的存在下,异香兰素与乙酸酐在 0 ~ 50℃反应 30 ~ 60 分钟,生成 3- 乙酰氧基-4- 甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应 4 ~ 6 小时,3,4,5- 三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为 1 :1 ~ 3 :1.5 ~ 4 :2 ~ 4,碱水解,分离纯化,得到 (E)-2-(3' ,4' ,5' - 三甲氧基苯基)-3-(3'' - 羟基-4''' - 甲氧基苯基)丙烯酸。

基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸(4)的步骤2中,在三乙胺的存在下,异香兰素与乙酸酐在17℃反应30分钟,生成3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入3,4,5-三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应4~6小时,3,4,5-三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的最佳摩尔比为1:1.3:4:4,碱水解,分离纯化,得到(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸。

[0019] 在本发明的制备考布他丁(1)的步骤3中,(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸、铜粉和溶剂喹啉,在200℃反应4小时,(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的最佳摩尔比为1:5:30,加入喹啉等体积的乙醚,再用硅藻土过滤,有机相用2mol/L的盐酸水溶液洗涤3~5次,水相再用乙醚萃取3~5次,合并全部有机相,该有机相分别用饱和碳酸钠溶液、水、饱和氯化钠水溶液洗涤2~3次,用无水硫酸镁干燥,浓缩,进行柱色谱分离,得到考布他丁(1),柱色谱分离的洗脱剂是乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:5的混合溶液。

[0020] 本发明与现有考布他丁的合成方法相比,采用了超声法制备3,4,5-三甲氧基扁桃酸,使反应时间缩短,产率提高;在制备(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸步骤中,先让异香兰素与乙酸酐反应生成3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛,保护了酚羟基,后加入3,4,5-三甲氧基苯乙酸,大幅度降低了反应温度,提高了产品的收率,降低了产品的成本。采用本发明方法合成的考布他丁具有产品成本低、收率高、纯度高等优点,本发明可用于考布他丁的工业化生产。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施例对本发明作进一步说明,但本发明并不局限于下述实施例。

[0022] 所用仪器:KQ-400KDE型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Bruker AVANCE 400超导傅立叶数字化核磁共振谱仪;Bruker maXis UHR-TOF高分辨质谱仪;X-6显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)。

[0023] 实施例1

[0024] 本实施例考布他丁的合成方法步骤如下:

[0025] 1、超声法制备3,4,5-三甲氧基扁桃酸(2)

[0026] 在功率为50W超声波的促进下,将3.92g(0.02mol)的3,4,5-三甲氧基苯甲醛、质量浓度为50%氢氧化钠水溶液5mL和12mL氯仿在0.70g四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,60℃反应2小时,3,4,5-三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为1:6,四丁基溴化铵相转移催化剂为3,4,5-三甲氧基苯甲醛质量的18%,分离纯化,得到3,4,5-三甲氧基扁桃酸,产率为50%。

[0027] 2、制备(E)-2-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸(4)

[0028] 在0.40g(4mmol)三乙胺的存在下,0.20g(1.3mmol)异香兰素与0.43g(4mmol)乙酸酐在25℃反应30~60分钟,生成3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入0.23g(1mmol)3,4,5-三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应6小时,3,4,5-三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的最佳摩尔比为1:1.3:4:4,碱水解,分离纯化,得到

(E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸，产率为 96%。

[0029] 3、制备考布他丁(1)

[0030] 取 3.60g (10mmol) (E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸、3.20g (50mmol) 铜粉和 35mL 喹啉溶剂，在 200℃ 反应 4 小时，(E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的摩尔比为 1:5:30，加入喹啉等体积的乙醚，再用硅藻土过滤，有机相用 2mol/L 的盐酸水溶液洗涤 3~5 次，水相再用乙醚萃取 3~5 次，合并全部有机相，该有机相分别用饱和的碳酸钠水溶液、水、饱和的氯化钠水溶液洗涤 2~3 次，用无水硫酸镁干燥，浓缩，进行柱色谱分离，得到考布他丁(1)，产率为 64%，柱色谱分离的洗脱剂是乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1:5 的混合溶液。所制备的考布他丁的结构表征如下：

[0031] mp:82–83 °C ;¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :3.69 (s, 6H, 3, 5-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4' -OCH₃), 5.57 (s, 1H, OH), 6.41 (d, J=12.2Hz, 1H, CH=), 6.47 (d, J=12.2Hz, 1H, CH=), 6.53 (s, 2H, 2, 6-ArH), 6.73 (d, J=8.3Hz, 1H, 5' -ArH), 6.79 (dd, J=1.8, 8.3Hz, 1H, 6' -ArH), 6.92 (d, J=1.9Hz, 1H, 2' -ArH);¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ :56.0, 60.9, 106.2, 110.4, 115.1, 121.1, 129.1, 129.5, 130.7, 132.7, 137.3, 145.3, 145.8, 152.9; IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹ :3381, 3000, 2942, 2834, 1712, 1581, 1511, 1454, 1401, 1329, 1274, 1234, 1177, 1133, 1036, 1003, 976, 940, 877, 854, 794, 761; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₂₀O₅[M+Na]⁺, Cal:339.1209, foun d:339.1212.

[0032] 实施例 2

[0033] 本实施例考布他丁的合成方法步骤如下：

[0034] 在超声法制备 3,4,5-三甲氧基扁桃酸(2)步骤 1 中，在功率为 50W 超声波的促进下，将 3.92g (0.02mol) 的 3,4,5-三甲氧基苯甲醛、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液 2.5mL 和 12mL 氯仿在 0.40g 四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下，60℃ 反应 2 小时，3,4,5-三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为 1:3，四丁基溴化铵相转移催化剂为 3,4,5-三甲氧基苯甲醛质量的 10%，分离纯化，得到 3,4,5-三甲氧基扁桃酸。

[0035] 在制备 (E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸(4) 步骤 2 中，在 0.15g (1.5mmol) 三乙胺的存在下，0.15g (1mmol) 异香兰素与 0.21g (2mmol) 乙酸酐在 0℃ 反应 30~60 分钟，生成 3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛；在其反应的混合物中加入 0.23g (1mmol) 3,4,5-三甲氧基苯乙酸(3)，于相同温度下继续反应 4 小时，3,4,5-三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为 1:1:1.5:2，碱水解，分离纯化，得到 (E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸。

[0036] 在制备考布他丁(1)步骤 3 中，取 3.60g (10mmol) (E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸、2.56g (40mmol) 铜粉和 30mL 喹啉溶剂，在 200℃ 反应 4 小时，(E)-2-(3', 4', 5'-三甲氧基苯基)-3-(3' '-羟基-4' '-甲氧基苯基)丙烯酸与铜粉、喹啉的摩尔比为 1:4:25，该步骤中的其他步骤与实施例 1 相同。制备成考布他丁。

[0037] 实施例 3

[0038] 本实施例考布他丁的合成方法步骤如下：

[0039] 在超声法制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2)步骤 1 中,在功率为 50W 超声波的促进下,将 3.92g (0.02mol) 的 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液 6.5mL 和 12mL 氯仿在 0.78g 四丁基溴化铵相转移催化剂的存在下,60℃ 反应 2 小时,3,4,5- 三甲氧基苯甲醛与氢氧化钠的摩尔比为 1 :8,四丁基溴化铵相转移催化剂为 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛质量的 20%,分离纯化,得到 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸。

[0040] 在制备 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸(4) 步骤 2 中,在 0.40g (4mmol) 三乙胺的存在下,0.46g (3mmol) 异香兰素与 0.43g (4mmol) 乙酸酐在 50℃ 反应 30 ~ 60 分钟,生成 3- 乙酰氧基-4- 甲氧基苯甲醛;在其反应的混合物中加入 0.23g (1mmol) 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸(3),于相同温度下继续反应 5 小时,3,4,5- 三甲氧基苯乙酸与异香兰素、三乙胺、乙酸酐的摩尔比为 1 :3 :4 :4,碱水解,分离纯化,得到 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸。

[0041] 在制备考布他丁(1) 步骤 3 中,取 3.60g (10mmol) (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸、3.84g (60mmol) 铜粉和 40mL 噻吩溶剂,在 200℃ 反应 4 小时,(E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸与铜粉、噻吩的摩尔比为 1 :6 :35,该步骤中的其他步骤与实施例 1 相同。制备成考布他丁。

[0042] 为了验证本发明的有益效果,发明人采用本发明实施例 1 与不用超声法制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2) 进行了对比实验,实验情况如下:

[0043] 1、超声波处理对 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2) 产率的影响

[0044] (1) 超声波处理制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2) 步骤与实施例 1 相同。

[0045] (2) 不用超声波处理制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2) 的步骤如下:

[0046] 将 3.92g (0.02mol) 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛,0.70g 四丁基溴化铵和 12mL 氯仿、质量浓度为 50% 氢氧化钠水溶液 5mL,60℃ 反应 6 小时,分离纯化,得到 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸,产率为 40%。

[0047] 对比实验结果表明,超声波处理制备 3,4,5- 三甲氧基扁桃酸(2) 使反应时间缩短了 4 小时,产率提高了 10%。

[0048] 2、制备 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸(4) 步骤 2 中反应温度和操作步骤对产率的影响

[0049] (1) 制备 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸(4) 与实施例 1 相同。

[0050] (2) 在制备 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸(4) 步骤 2 中,称取 0.23g (1mmol) 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸,0.20g (1.3mmol) 异香兰素,0.43g (4mmol) 乙酸酐,0.40g (4mmol) 三乙胺,加热至 110℃,反应 6 小时后,碱水解,分离纯化,得到 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸,产率为 31%。

[0051] 对比实验结果表明,反应温度为 25℃ 和后加入 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸(3),使制备 (E)-2-(3',4',5'- 三甲氧基苯基)-3-(3' '- 羟基-4' '- 甲氧基苯基) 丙烯酸

(4) 的产率提高了 65%。