

(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯的合成

蔡小华^{a b*} 谢兵^b^a怀化医学高等专科学校药理学系 怀化 418000 ^b贵州民族学院化学与环境科学学院 贵阳)

摘要 通过外消旋体途径合成(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(1)。2,2-二乙氧基乙酸乙酯(2)为起始原料以93%的收率得到2-氯-2-乙氧基乙酸乙酯(3),化合物3与亚磷酸三乙酯缩合生成三乙氧基磷酰乙酸乙酯(4),收率为95%;化合物4与4-苄氧基苯甲醛通过HomerWadsworthEmmons反应产生(Z,E)-2-乙氧基-3-(4-苄氧基苯基)丙烯酸乙酯(5),收率为94%;氢化化合物5获得(R,S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(6),收率达98%;在碱性条件下,水解化合物6以96%的收率得到相应的羧酸(7),用手性胺R-(α)-甲基苯甲胺拆分化合物7产生化合物(8);酯化化合物8得到产物1,收率和ee值分别为95%和98.3%。

关键词 二乙氧基乙酸乙酯, HomerWadsworthEmmons反应, 催化氢化, 化学拆分, (S)-2-乙氧基(羟基苯基)丙酸乙酯

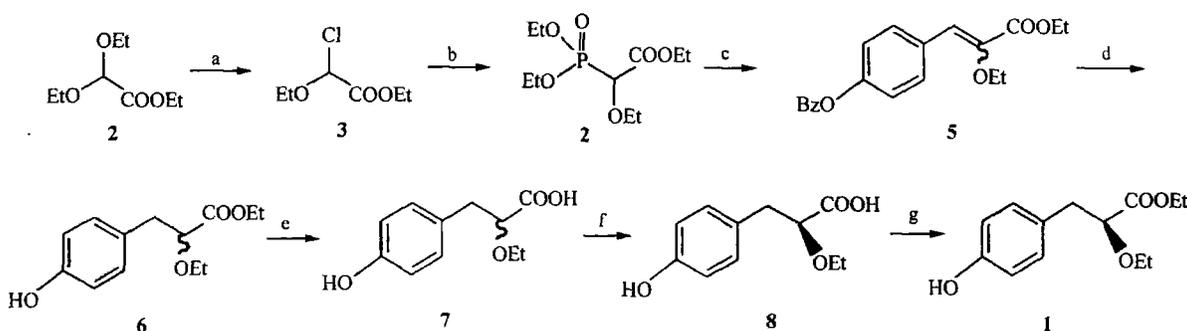
中图分类号: O621

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2006)09-0992-04

手性中间体(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(EEHP, 1)及其类似物是合成抗糖尿病、高血脂及心血管疾病药物magaglitazar^[1]、tesaglitazar^[2]和LY-510929^[3]的关键中间体。合成方法主要有先合成(Z,E)-2-乙氧基-3-(4-苄氧基苯基)丙烯酸酯,再进行不对称诱导氢化^[4];先合成外消旋的2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯,然后通过酶立体选择性水解法^[5,6]或者是化学拆分^[7,8];或者以L-酪氨酸为手性源,通过重氮化、烷基化和氢化脱苄基途径^[9]。但手性诱导合成所用的手性催化剂价格昂贵,得到化合物1的产率和ee值均不高;而酶立体选择性水解法,存在着酶不易取得,反应条件苛刻、成本较高等缺点;L-酪氨酸为手性源的方法,虽然反应步骤少,但产率较低,而且,还会出现产物的部分消旋化。目前,外消旋体化学拆分法仍然是制备化合物1比较实用的途径。

本文以二乙氧基乙酸乙酯(2)^[10]为原料,经过多步反应^[11-13](见Scheme 1)得到中间体(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(1)。与已有的化学拆分法相比,省去了3步反应操作,工艺更为简单实用,每一步合成反应的收率均较高,产物易于分离纯化,得到化合物1的ee值达98.3%。



Scheme 1 a. $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ 93%; b. $\text{P}(\text{OEt})_3$, reflux 95%; c. 4-benzyloxybenzaldehyde, THF , NaH , r.t., 94%;
d. dioxane, Pd/C , H_2 , r.t., 98%; e. NaOH , MeOH , r.t., 96%;
f. Al(OEt)_3 , $(R)\text{-PhCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, r.t., HCl 48%; g. EtOH , SOCl_2 , r.t., 95%

2005-10-10收稿, 2006-03-10修回

湖南省教育厅青年科学基金资助项目(06C050)

通讯联系人: 蔡小华, 男, 1966年生, 博士, 副教授; E-mail: caixh1111@163.com; 研究方向: 药物化学

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

XRG-1型显微熔点测定仪, 温度计未校正; Finnigan LCQ^{DECA} 质谱仪; Perkin Elmer Spectrum one FT-R spectrometer 红外光谱仪; Bruker Avance 600型核磁共振仪, TMS作为内标; Perkin Elmer Model 341型旋光仪, 温度为 25 °C, 589 nm; 所用的试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 2-氯-2-乙氧基乙酸乙酯 (3)的合成

在 60 °C下, 将化合物 2 (1.44 g 10 mmol)和乙酰氯 (0.942 g 12 mmol)的混合物回流反应 2 h 减压蒸去低沸点物, 分 2次加入甲苯并减压蒸馏带出过量的乙酰氯, 得无色透明液体 3粗品 1.65 g 收率为 93% (文献值^[11]: 78%)。产物不必进一步纯化, 可直接用于下一步反应。

1.3 三乙氧基磷酰乙酸酯 (4)的合成

亚磷酸三乙酯 (1.84 g 10 mmol)和化合物 3 (1.86 g 10 mmol)的混合物, 在 100 °C下反应 4 h 减压蒸去低沸点物, 得 2.28 g 浅黄色透明液体 4, 收率为 95% (文献值^[12]: 95%)。

1.4 (Z, E)-2-乙氧基-3-(4-苄氧苯基)丙烯酸乙酯 (5)的合成

将 THF (10 mL)、氯化钠 (0.420 g 30 mmol)的混合物冷却至 0 °C, 缓慢滴加化合物 4 (4.80 g 20 mmol)和 THF (5 mL)的混合液, 搅拌 30 min 滴加 4-苄氧苯甲醛 (2.12 g 10 mmol)和 THF (10 mL)混合液, 搅拌 1 h 反应混合物于室温下反应 10 h 反应液呈棕色。取 50 mL 水缓慢加入反应混合物中, 然后用二氯甲烷 (15 mL×4)提取。提取液经水洗和无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去二氯甲烷, 得浅棕色油状物, 放置, 析出棕黄色固体, 用 V(乙醇):V(水)=1:1 溶液 (10 mL×2)洗涤, 真空干燥, 得化合物 5 浅黄色的粉末 3.05 g 产率为 94% (文献值^[6] 92%), mp 45~46 °C, 其中 Z 构型约占 45% (由 ¹H NMR 图谱数据确定)。水层酸化, 用二氯甲烷 (10 mL×3)提取。提取液经水洗、无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 回收过量的化合物 4 为 2.10 g IR (KBr), $\sigma_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3 067, 3 031, 2 978, 2 925, 1 703, 1 633, 1 602, 1 510, 1 474, 1 455, 1 372, 1 297, 1 203, 1 172, 1 091, 1 004, 917, 851, 833, 765, 696; ESI-MS m/z (%) = 349 ([M + Na]⁺, 68), 325 ([M - H]⁻, 100), 311 ([M - CH₃]⁻, 20); ¹H NMR (CDCl₃), δ : 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 6H, -COOCH₂CH₃, -OCH₂CH₃), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H, -COOCH₂CH₃), 3.93 (q, J=6.8 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H, -COOCH₂CH₃), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2H, -COOCH₂CH₃), 5.07 (s, 2H, -CH=), 5.11 (s, 2H, -CH=), 6.09 (s, 4H, -OCH₂Bz), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33~7.36 (m, 3H), 7.38~7.45 (m, 13H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H); 元素分析 (计算值) %: C 73.54 (73.62), H 6.69 (6.75), O 19.77 (19.67)。

1.5 (R, S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯 (6)的合成

化合物 5 (1.63 g 5 mmol)、二氧六环 (30 mL)和 Pd/C 催化剂 (5%, 0.326 g)的混合物, 于常温、常压下通入 H₂ 气, 剧烈搅拌反应 24 h TLC 监控反应完全。过滤催化剂, 催化剂用二氧六环 (10 mL×3)洗涤。合并洗液和滤液, 减压蒸去溶剂, 得 1.15 g 无色油状液体 6 收率为 98% (文献值^[6]: 99%)。

1.6 (R, S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸 (7)的合成

化合物 6 (1.19 g 5 mmol)、甲醇 (30 mL)和 1 mol/L NaOH 溶液 (8 mL)的混合液, 在室温下水解 10 h, TLC 监控水解完全。减压蒸去大部分甲醇, 取 20 mL 水加入残留物中, 用乙醚 (10 mL×2)提取, 弃去乙醚提取液。水层再用 1 mol/L 盐酸酸化至 pH 值为 2~3 再用二氯甲烷 (10 mL×3)提取。提取液经水洗和无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸馏回收二氯甲烷, 得 1.01 g 浅黄色固体化合物 7 收率为 96%。

1.7 (R, S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸 (7)的拆分

将化合物 7 (0.630 g 3 mmol)溶解在乙酸乙酯 (10 mL)中, 缓慢滴加 R-(α)-甲基苯胺 (0.363 g 3 mmol)和乙酸乙酯 (4 mL)的溶液, 滴完后在室温下搅拌 2 h 静置分层, 分出上层。下层用乙酸乙酯洗涤 2 次, 再用 1 mol/L 盐酸酸化至 pH 值为 2~3 乙酸乙酯 (15 mL×3)提取。提取液经饱和碳酸氢钠溶液、水洗涤和无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏回收乙酸乙酯, 得化合物 8 浅黄色粉末 0.30 g 收率为

48% (基于 *S* 构型的产物计算) (文献值^[6] 39%), mp 96~97 °C (文献值^[6] 105 °C); $[\alpha]_D^{25} = -10.0$ ($c = 0.1$ MeOH). IR (KBr), $\sigma_{\max} / \text{cm}^{-1}$: 3 223 3 033 2 966 2 924 2 888 1 710 1 613 1 599 1 515 1 455 1267 1 234 1 195 1 125 832 791 692 ESIMS m/z (%) = 209 ($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100). ¹H NMR (CDCl₃), δ 1.13 (t $J = 7.2$ Hz 3H, -OCH₂CH₃), 2.85 (d $J = 7.2$ Hz 2H, -CH₂CH), 3.33~3.36 (m 1H, -OCH₂CH₃), 3.62~3.65 (m 1H, -OCH₂CH₃), 3.97 (t $J = 7.2$ Hz 1H, -CH₂CH), 3.72 (brs 1H, -OH), 6.74 (d $J = 8.4$ Hz 2H), 7.10 (d $J = 8.4$ Hz 2H)。元素分析 (计算值) %: C 63.02 (62.86), H 6.57 (6.66), O 30.41 (30.48)。

1.8 (S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯 (1) 的合成

将化合物 8 (210 mg 1 mmol) 溶解在乙醇 (6 mL) 中并冷却至 0 °C, 缓慢往混合物中滴加二氯亚砷 (238 mg 2 mmol), 滴完后, 在 0 °C 搅拌 4 h。取 30 mL 水加入反应混合液中, 用二氯甲烷 (15 mL × 3) 提取。提取液经水洗涤和无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸馏回收二氯甲烷, 得到中间体 1 无色液体 226 mg 收率为 95%, $[\alpha]_D^{25} = -9.2$ ($c = 0.1$ MeOH)。ee 值为 98.3% (HPLC 手性 Chiralcel OJ 柱分析, 文献值^[7] 98.2%), IR (KBr), $\sigma_{\max} / \text{cm}^{-1}$: 3 401 2 980 2 931 2 901 1 731 1 614 1 596 1 516 1 445 1 370 1 267 1 221 1 199 1 115 1 030 833 ESIMS m/z (%) = 239 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 238 ($[\text{M}]^-$, 17), 237 ($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100); ¹H NMR (CDCl₃), δ 1.17 (t $J = 7.2$ Hz 3H, -OCH₂CH₃), 1.23 (t $J = 7.2$ Hz 3H, -COOCH₂CH₃), 2.95 (d $J = 7.2$ Hz 2H, -CH₂CH), 3.34~3.37 (m 1H, -OCH₂CH₃), 3.59~3.61 (m 1H, -OCH₂CH₃), 3.97 (t $J = 7.2$ Hz 1H, -CH₂CH), 4.17 (q $J = 7.2$ Hz 2H, -COOCH₂CH₃), 3.70 (brs 1H, -OH), 6.74 (d $J = 8.4$ Hz 2H), 7.12 (d $J = 8.4$ Hz 2H)。元素分析 (计算值) %: C 65.34 (65.55), H 7.63 (7.56), O 27.03 (26.89)。

2 结果与讨论

2.1 外消旋体 7 的拆分

拆分外消旋体 7 制备化合物 8 文献^[7] 一般是将羧酸 (7) 与手性胺发生缩合反应, 利用生成酰胺的性质差异而将 *R* 和 *S* 构型分开。本文发现, 利用 (*R*)- α -甲基苯甲胺作为拆分试剂, 直接与外消旋体 7 成盐, 就可以将 *R* 和 *S* 构型分开, 不需要先缩合成相应的酰胺, 因此, 与文献^[7] 相比, 省去了缩合和水解两步反应。由于 *S* 构型的化合物 7 与 (*R*)- α -甲基苯甲胺形成的盐, 在乙酸乙酯中的溶解度小, 沉在瓶底, 而 *R* 构型所形成的盐留在溶液中, 因此, 可以将其 *R* 与 *S* 构型的化合物 7 分开。用稀盐酸酸化它们所形成的盐, 则化合物 7 就可以游离出来, 经过提取分离后, 再酯化, 即可得到中间体 1。而且拆分试剂 (*R*)- α -甲基苯甲胺也可以回收再利用。

2.2 化合物 5 的双键氢化和脱苄基

(*Z, E*)-2-乙氧基-3-(4-苄氧基苯基)丙烯酸酯 (5) 的双键氢化和脱苄基, 文献^[8] 一般是先将双键氢化, 然后进行拆分, 再脱苄基, 比较繁琐。本文在常温、常压, 通过催化氢化, 一步反应就完成化合物 5 的双键加氢和脱苄基反应, 而且, 得到的外消旋体 6 更适合用手性胺来拆分。溶剂对该氢化反应的影响较大, 本文分别考察了甲醇、乙醇、乙酸乙酯和二氧六环作溶剂的情况, 在常温、常压下使用乙酸乙酯和二氧六环作溶剂的氢化反应效果较好, 其中二氧六环的效果最佳。

参 考 文 献

- 1 Lohray B B, Lohray V B, Bajji A G, et al. *R J Med Chem* [J], 2001, 44: 2 675
- 2 Kjellstedt A, Oakes N, Svensson L. *Diabetes* [J], 2001, 50 (suppl 2): A 121
- 3 Xu Y, Rito C, Egen G J, et al. *J Med Chem* [J], 2004, 47: 2 422
- 4 Takamura M, Yanagisawa H, Kanai M. *Chem Pharm Bull* [J], 2002, 50: 1 118
- 5 Deussen H J, Zundel M, Vallois M, et al. *Org Process Res Dev* [J], 2003, 7: 82
- 6 Ebdrup S, Pettersson I, Rasmussen H B, et al. *J Med Chem* [J], 2003, 46: 1 306
- 7 Andersson K, Fischer A E, Ioannidis P. WO 0 140 159 [P], 2001

- 8 Siripragada M R, Reddy C N K, Reddy C. WO 0 308 397[P], 2003
- 9 Siripragada M R, Pabbarah G, Kumar P R. WO 0 026 200[P], 2000
- 10 Langen D, Backeberg T R. Ger 1 274 102[P], 1968(CA 70 3 274y)
- 11 Bach K K, ElSeedi H R, Jensen H M, *et al Tetrahedron*[J], 1994 **50**: 7 543
- 12 Groll W, Machleidt H. *Justus Liebigs Ann Chem*[J], 1966: 53
- 13 Wadsworth W S Jr. *Org React*[J], 1973 **25**: 73

Synthesis of Ethyl (S)-2-Ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl) propionate

CAIXiaoHua^{a b*}, XIE Bing^b

^aDepartment of Pharmacy, Huaihua Medical College, Huaihua 418000

^bCollege of Chemistry and Environmental Science, Guizhou University for Nationalities, Guiyang

Abstract Ethyl (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl) propionate (**1**) was prepared via a racemic synthetic route. Ethyl 2-chloride-2-ethoxyacetate (**3**) was synthesized from ethyl 2,2-diehoxyacetate (**2**) in a yield of 93%, which reacted with triethyl phosphate to give triethyl phosphonocetate (**4**) in a yield of 95%. Compound **4** was condensed with 4-benzyloxybenzaldehyde by Horner-Wadsworth-Emmons reaction to produce ethyl (Z,E)-2-ethoxy-3-(4-benzyloxyphenyl) propionate (**5**) in a yield of 94%, which was hydrogenated to give ethyl (R,S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl) propionate (**6**) in a yield of 98%. The corresponding carboxylic acid (**7**) was obtained by the hydrolysis of compound **6** under basic conditions in a yield of 96%. Chemical resolution of compound **7** with chiral amine R-(α)-methyl benzethanamine produced compound **8**. The esterification of compound **8** produced product **1**, and its yield and ee value were 95% and 98.3%, respectively.

Keywords ethyl diehoxyacetate, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, catalytic hydrogenation, chemical resolution, ethyl (S)-ethoxy-(hydroxyphenyl) propionate