

· 药物化学 ·

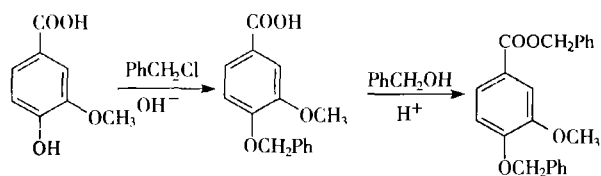
3-甲氧基-4-苄氧基苯甲酸苄酯的合成

俞世冲¹, 郭培恩², 瞿发林³, 叶光明³ (1. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433; 2. 中国人民解放军第 532 医院, 安徽 黄山 245000; 3. 中国人民解放军第 102 医院, 江苏 常州 213003)

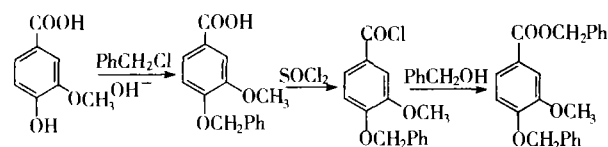
关键词 香草酸; 合成; 苄基化; 酯化

中图分类号: R914 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2003)05-0297-01

3-甲氧基-4-苄氧基苯甲酸苄酯是合成有机药物的一类重要中间体, 以香草酸为起始原料, 可以有两种合成方法^[1-3], 一种是将香草酸酚羟基苄基化, 然后在酸的催化下与苄醇成酯, 另一种方法是酚羟基苄基化, 再将羧酸转变为酰氯, 最后与苄醇酯化后得产物。反应式如下:

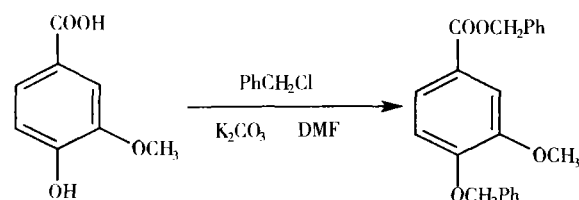


方法一



方法二

通过反复实验, 参考有关文献^[4-5], 我们采用“一锅煮”的方法, 一步反应制得 3-甲氧基-4-苄氧基苯甲酸苄酯, 反应收率高, 操作简便, 后处理方便。合成路线如下:



方法一虽然只有两步就得到目标化合物, 但是第二步酯化反应是可逆反应, 反应不完全, 并且收率不高。再加之第一步酚羟基苄基化收率也不高, 导致最终收率很低。方法二是先将酚羟基苄基化, 再将羧酸转变为酰氯, 最后与苄醇酯化后得产物。相对于方法一来说, 收率会增加, 但是实验过程中使用

了二氯亚砷, 易吸潮生成强刺激性气体氯化氢, 对环境污染很大; 另外此方法还延长了工艺, 增加了反应周期, 操作烦琐, 后处理麻烦。本文研究的“一锅煮”方法, 克服了上述两种方法的缺点, 大大缩短了周期, 通过一步反应就得到目标化合物, 不但成本低, 收率高, 而且实验过程中所用试剂对环境污染很小, 是药物合成的一种好方法, 也是工业上值得推广的一条合成工艺。同时也说明 DMF 是很好的亲核取代反应的溶剂, 它大大增强了一些弱亲核试剂如羧基的亲核能力。

实验部分 熔点用毛细管测定法, 温度计未经校正; ¹H-NMR 谱用 Bruker ARX-400 型核磁共振仪测定。

于 500mL 干燥三颈瓶中加入香草酸 16.8g (0.1mol) 和 100mL DMF, 加热溶解, 搅拌下加入干燥的无水碳酸钾 16g, 滴液漏斗滴加氯苄 25.4mL (0.22mol), 15min 滴完, 加热回流反应 8h, 趁热抽滤, 减压蒸除 DMF 得粗品, 用乙醇重结晶, 得白色针状结晶 31.3g, 收率 90%。mp 84℃ ~ 85℃。¹H-NMR (DMSO) δ: 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 5.18 (s, 2H, -OCH₂Ph-), 5.33 (s, 2H, -OCH₂Ph-), 7.16 ~ 7.63 (m, 13H, Ar-H)。

参考文献:

- [1] Yamada M, Takahashi K. JP 0 204 375, 1998.
- [2] Ueno R, Tsuchiga, H, Itoh S, et al. EP 117 502, 1984.
- [3] Fabregas, Maldonado, Francisco Span ES 2 002 544, 1988.
- [4] 樊能廷. 有机合成事典[M]. 北京: 北京理工大学出版社. 1992, 329.
- [5] 王明星, 宋溪明, 张淑芳, 等. 对羟基苯甲酸苄酯的合成[J]. 应用化学, 2001, 18(4): 327.

收稿日期: 2003-05-29