

β -(对-氯苯基)-戊二酸合成工艺的改进

陈宝泉 马 宁 赵煜松 曾海霞(石家庄 050061 河北省药物研究所)

摘要 目的:改进 β -(对-氯苯基)-戊二酸合成工艺。方法:缩合后再进行水解。结果:反应条件温和,总收率提高到67.1%。结论:适于工业化生产。

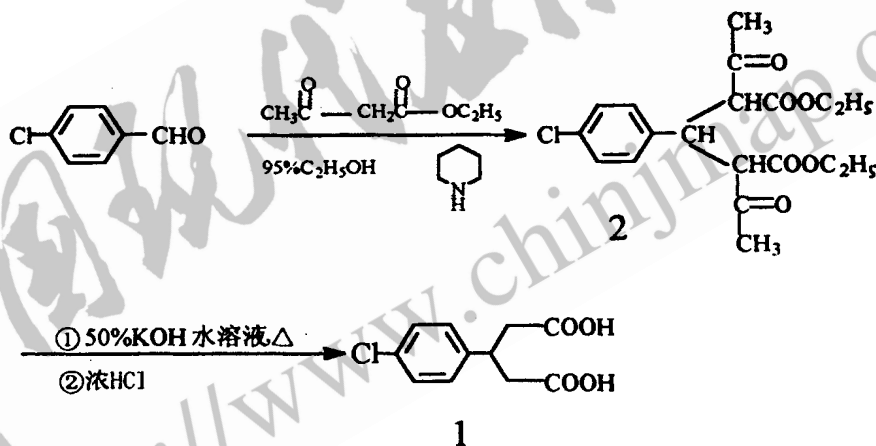
关键词 β -(对-氯苯基)-戊二酸;中间体;合成

Improved synthesis of β -(para-chlorophenyl)-glutaric acid

Chen Baoquan, Ma Ning, Zhao Yusong, Zeng Haixia(Hebei Province Institute of Materia Medica, Shijiazhuang 050061)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the synthetic process of β -(para-chlorophenyl)-glutaric acid. **METHOD:** To carry out condensation reaction before hydrolysis. **RESULTS:** The reactions of the two steps were carried out in a simple process to afford better overall yields of 67.1%. **CONCLUSION:** The improved synthetic process is practical.

KEY WORDS β -(para-chlorophenyl)-glutaric acid, intermediate, synthesis



β -(对-氯苯基)-戊二酸(1)是合成巴氯酚(baclofen)的重要中间体,该药是目前临床常用的解痉药物^[1,2],至今已在包括我国在内的60多个国家应用,并收载于美国药典(USP X II)、日药局方(第12版)和英国药典(BP1993),为我国基本药物。Jean等^[3]以95%乙醇为溶剂,哌啶为缩合剂,对氯苯甲醛、乙酰乙酸乙酯为原料进行缩合,生成的 β -(对-氯苯基)- α,α' -乙酰基-戊二酸乙酯(2)在碱性条件下水解、酸化得1。按文献方法投料制备2,搅拌困难,反应时间长(15h),且不完全,后处理繁琐,实际收率仅有62%。通过适当调整配料比,加大乙醇及哌啶投料量,在35~40℃下反应,使反应易于进行,反应时间短(10h),该步收率高达82%,总收率可达67.1%,纯度 $\geq 99.3\%$ (非水滴定法),适于工业化生产,并可供出口。

1 仪器

1

熔点用毛细管法测定,温度未经校正。红外光谱仪为 Nicolet 5DXB 型, KBr 压片。元素分析仪器型号 Elementar Vario EL (Germany), ZAB-HS 型质谱仪, ARX400 核磁共振仪。

2 β -(对-氯苯基)- α,α' -乙酰基-戊二酸乙酯(2)的制备

56.2g (0.40mol) 对氯苯甲醛, 104g (0.80mol) 乙酰乙酸乙酯及 16mL 哌啶, 溶于 500mL 95% 乙醇, 35~40℃ 下搅拌反应约 4h, 即有沉淀生成, 继续搅拌 6h, 蒸去约 300mL 乙醇, 过滤, 95% 乙醇洗涤, 再以 95% 乙醇重结晶得 2, 干燥, 得白色粉末状固体 116.9g, 收率 82.0%, mp 153~155℃ (文献^[3] 153~156℃)。

3 β -(对-氯苯基)-戊二酸 1 的制备

150g 氢氧化钾溶于 150mL 水中, 加热, 搅拌下分批投入 38.3g (0.10mol) 2, 回流 1h, 冷却, 加入 700mL 水, 以乙醚萃

作者简介: 陈宝泉(1964-), 硕士, 高级工程师, 河北省药物研究所合成室主任, 主要从事有机合成及新药开发等工作。

取, 水层以浓盐酸酸化至 $\text{pH} = 1$, 冷却析出晶体, 以水重结晶, 得白色晶体 1, 干燥, 称重 19.9g, 收率 81.8%, mp 166~167°C (文献^[3] 166~168°C)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$, 实测值(%): C 54.34, H 4.64; 理论值(%): C 54.45, H 4.57。IR (KBr, cm^{-1}) 2928, 2605, 1721, 1510, 1400, 852。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.39 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.37 (1H, m, $-\text{CH}$), 7.28-7.34 (4H, m, ph), 12.09 (2H, s, $-\text{COOH}$)。MS(EI) m/z : 242(M^+), 224, 196(基峰), 168, 138, 77。

参考文献

1 朱镛连. 解痉新药——力奥来素. 中国新药杂志, 1995, 4(2):

19.

2 陈清棠, 方定华, 江家琮. 力奥来素临床研究. 中国新药杂志, 1995, 4(2): 23.

3 Jean D, Riehn, Hans O. Isler, *et al.* Acylbutyric acids. US 1957, 2792418 (CA 1957, 51:16552i).

收稿日期: 2001-10-22