

文章编号: 1005-8893 (2005) 03-0010-02

## 对硝基苯氧丙酸的合成<sup>\*</sup>

姜 艳<sup>1</sup>, 席海涛<sup>1</sup>, 孟 启<sup>1</sup>, 谢立成<sup>2</sup>

(1. 江苏工业学院 化学工程系, 江苏 常州 213016; 2 常州方圆制药, 江苏 常州 213004)

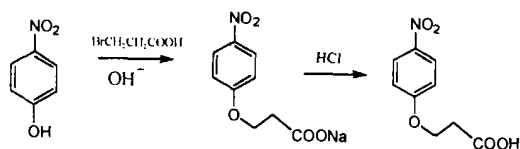
摘要: 以 3-溴丙酸和对硝基苯酚为原料,  $n(\text{对硝基苯酚}) : n(\text{氢氧化钠}) : n(\text{3-溴丙酸}) = 1 : 1 : 1.2$ , 反应温度为  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 碱的质量分数在 7% 时, 得到收率较高的中间体对硝基苯氧丙酸的钠盐, 经酸化得产物对硝基苯氧丙酸, 收率 63%, 纯度 98.1%。

关键词: 3-溴丙酸; 对硝基苯氧丙酸; 对硝基苯酚

中图分类号: TQ 463

文献标识码: A

对硝基苯氧丙酸是合成苯并二氢- $\gamma$ -吡喃酮的关键中间体<sup>[1]</sup>。苯并二氢- $\gamma$ -吡喃酮是氧杂非甾体雌激素选择性雌激素受体调节剂全合成的原料<sup>[2]</sup>。鉴于国内尚无商售产品, 研究开发该产品生产工艺具有重要意义。参照已由文献 [3~6], 设计了如下合成路线:

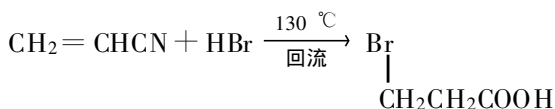


## 1 实 验

### 1.1 药品与仪器

对硝基苯酚, 上海试剂一厂; 丙烯腈, 上海试剂一厂; 氢溴酸为化学纯, Unity-400NMR 波谱仪 (美国 Varian 公司)。

### 1.2 3-溴丙酸的合成



在装有搅拌器、冷凝管和恒压滴液漏斗的 500 mL 的三口瓶中, 加入 160 mL 的浓氢溴酸溶液, 加热沸腾后, 滴加 32 mL 的丙烯腈, 滴加完

后继续反应 6 h, 冷却后过滤, 滤液用氯仿萃取, 蒸掉溶剂后得白色固体, 收率 62.2%, 纯度 98.0%。熔点  $60\sim 62\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

### 1.3 对硝基苯氧丙酸的合成

在 250 mL 的四口瓶中, 加入 13.9 g (0.1 mol) 的对硝基苯酚的乙醇水溶液, 将 50 mL 的 7% 的 NaOH (0.1 mol) 水溶液和 50 mL 的 3-溴丙酸 (0.12 mol) 的钠盐水溶液同时向反应瓶中滴加, 温度控制在  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  左右, 滴加完后, 反应 5 h 后, 经 TLC 检测, 对硝基苯酚已反应完, 将反应液用盐酸酸化得固体, 过滤用少量水洗涤后将固体重结晶得白色晶体, 收率 65%, 熔点  $116\sim 117\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 纯度 98.1%。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 8.08 (2H, m, ph-), 7.03 (2H, m, ph), 4.21 (2H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2.65 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 11.0 (1H, s, OH)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 3-溴丙酸的用量对收率的影响

固定对硝基苯酚和氢氧化钠的物质的量比为 1:1, 改变 3-溴丙酸的用量, 结果见表 1 (收率按对硝基苯酚的量来计算, 表 2、表 3 同)。

\* 收稿日期: 2005-05-30

作者简介: 姜艳 (1969-), 女, 四川德阳人, 讲师, 主要从事有机合成方面的研究工作。

表 1 3-溴丙酸与对硝基苯酚的物质的量比对收率的影响  
Table 1 Effect of molar ratio of 3-bromopropanoic acid to *p*-nitrophenol on yield

$n$ (3-bromopropanoic acid) :	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
$n$ ( <i>p</i> -nitrophenol)						
Yield/%	42	50	61	61	61	61

从表 1 中看出, 当对硝基苯酚、氢氧化钠和 3-溴丙酸的物质的量比为 1:1:1.2 时, 产品收率最高; 3-溴丙酸的用量较小时, 3-溴丙酸因部分水解而减少了反应物的量影响了产品的最终收率; 3-溴丙酸的用量继续增加时, 收率并未随之增加。

2.2 氢氧化钠的质量分数的影响

固定对硝基苯酚、氢氧化钠和 3-溴丙酸的物质的量比为 1:1:1.2, 考察不同的氢氧化钠的质量分数对反应的影响, 结果见表 2。

表 2 NaOH 的质量分数对收率的影响

Table 2 Effect of mass fraction of sodium hydrate on yield					
$w$ (NaOH) / %	3	5	7	9	11
Yield/%	48	52	62	57	50

由表 2 可知, 碱的质量分数在 7% 时, 产品的收率最高, 碱的质量分数偏低时, 反应进行不充分, 收率较低, 质量分数偏高时, 原料 3-溴丙酸钠易发生水解, 收率也降低。

2.3 温度的影响

固定对硝基苯酚、氢氧化钠和 3-溴丙酸的物质的量比为 1:1:1.2, 在氢氧化钠的质量分数为 7% 时, 改变滴加温度, 所得结果见表 3。

表 3 温度对收率的影响

Table 3 Effect of temperature on yield					
Temperature/℃	40	50	60	70	75
Yield/%	42	51	63	57	50

由表 3 可知, 反应温度在 60℃ 时, 收率最高; 反应温度较低时, 反应进行得慢, 收率低, 当反应温度过高时, 原料易发生消去反应, 影响产品收率。

3 结 论

(1) 在制备苯氧丙酸类化合物时, 文献多采用酚类化合物与丙烯腈的加成, 采用氢氧化三甲基苄基铵、甲醇钠或金属钠为催化剂。当苯环上有吸电子基时, 按文献方法合成收率偏低。

(2) 本文采用碱性条件下的取代反应, 当对硝基苯酚、氢氧化钠和 3-溴丙酸的物质的量比为 1:1.2, 碱的质量分数为 7%, 反应温度 60℃ 时, 产品收率为 63%, 纯度 98.1%。

参考文献:

[1] Sohda Takashi, Momose Yu. Studies on Antidiabetic Agents. 11. Novel Thiazolidinedione Derivatives as Potent Hypoglycemic and Hypolipidemic Agents [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (4): 2 617-2 626.

[2] Hasegawa Ryoichi. Process for the Preparation of 4-Chromanones as Intermediates for Drugs, Agrochemicals and Photosensitizers [J]. JP: 86-158028, 1986-07-07.

[3] 熊晓云. 7-甲氧基-苯并二氢-吡喃酮的合成工艺研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2000, 10 (2): 141-142.

[4] 熊晓云. 6-甲氧基-苯并二氢-吡喃酮的合成工艺研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31 (12): 553-554.

[5] 邹永. 6-氯-苯并二氢-吡喃酮的合成工艺研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2002, 31 (12): 41-42.

[6] 朱杰. 2, 3-二氢-6-氯-4H-1-苯并吡喃-4-苯腙的合成及药理研究 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12 (8): 622-625.

**Synthesis of *p*-Nitrophenoxy Propanoic Acid**  
JIANG Yan<sup>1</sup>, XI Hao-tao<sup>1</sup>, MENG Qi<sup>1</sup>, XIE Li-Cheng<sup>2</sup>  
(1. Department of Chemical Engineering, Jiangsu Ploytechnic University, Changzhou 213016, China; 2. Changzhou Fangyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou 213004, China)

**Abstract:** *p*-nitrophenoxypropanoic acid was synthesized from *p*-nitrophenol and 3-bromopropanoic acid. The influences of molar ratio, reaction temperature and quality concentration of alkaline were investigated, which is as follows: molar ratio for *p*-nitrophenol, sodium hydrate and 3-bromopropanoic acid is 1:1:1.2, reaction temperature is 60℃, mass concentration of sodium hydrate is 7%, the yield reaches 63%.

**Key words:** *p*-nitrophenoxypropanoic acid; 3-bromopropanoic acid; *p*-nitrophenol  
©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>