

三氯生的合成

芦金荣,周庆江,莫莉蓉(中国药科大学有机化学教研室,江苏 南京 210009)

摘要:目的 合成三氯生,并进行工艺改进。方法 以对二氯苯和 2,4-二氯苯酚为原料制得 2,4,4'-三氯-2'-硝基二苯醚,再经还原、重氮化和水解制得三氯生。结果 经四步反应制得三氯生,反应总收率 45.83%。产物结构经红外光谱、核磁共振谱及质谱确证。结论 原料易得,工艺简单,适合工业化生产。

关键词:三氯生;重氮化反应;威廉姆逊反应;桑德迈尔反应;合成

中图分类号:R914.5 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)06-0491-02

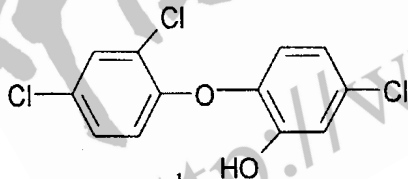
Synthesis of triclosan

LU Jin rong, ZHOU Qing jiang, MO Li rong (The Department Of Organic Chemistry, China pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize triclosan and optimize the process. **METHOD** Triclosan was synthesized by diazotizing 2,4,4'-trichloro-2'-amino diphenylether and boiling the diazonium compound with H₂O. 2,4,4'-trichloro-2'-amino diphenylether was obtained by condensation of 2,5-dichloro-1-nitrobenzene with 2,4-dichlorophenolate, followed by the reduction of the 2,4,4'-trichloro-2'-nitro diphenylether. **RESULTS** Triclosan was synthesized in four steps with the overall yield of 45.83%. The chemical structure of synthetic products were confirmed by IR, ¹H-NMR, MS. **CONCLUSION** The synthetic route is simple, the initiative materials are easy to be obtained and this procedure is suitable for industrial manufacture.

KEY WORDS: triclosan; diazo reaction; Williamson reaction; Sandmeyer reaction; synthesis

三氯生(triclosan, 1), 化学名 2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚, 对革兰阳性菌及大部分阴性菌均有作用, 对真菌也有一定效果, 可用于手及创口消毒, 手术、注射和静脉穿刺前皮肤消毒, 也可用于牙周炎及牙龈炎的预防和治疗及痤疮的治疗等^[1]。



Geigy^[2]以 3,4-二氯硝基苯为原料与 4-氯-2-甲氧基苯酚钠经 Williamson 反应制得 2,4'-二氯-4-硝基-2'-甲氧基二苯醚, 还原硝基后再经重氮化, Sandmeyer 反应, 得 2,4,4'-三氯-2'-甲氧基二苯醚, 脱甲基得产物三氯生。本法步骤较长, 原料 4-氯-2-甲氧基苯酚难以直接购得。

另有文献^[3]报道, 以 4-氯-2-异丙基苯酚为原料, 在碱性条件下与 2,4-二氯溴苯反应制得异丙基取代的二苯醚, 氧化制得的二苯醚, 得到过氧化物(-CMe₂OOH), 再经酸化水解得产物 1。本法虽收率较高(文献^[3]三步总收率 60%左右), 但原料需通过另外途径制备, 难以直接购得, 另外由于产生过氧化物, 对反应设备亦有一定要求。

我们以对二氯苯为原料, 硝化后制得 2,5-二氯硝基苯(2), 再与 2,4-二氯苯酚盐(3)反应得 2,4,4'-三氯-2'-硝基二苯醚(4), 还原后再经重氮化, 水解, 得产物 1, 以 2,5-二氯

硝基苯计, 总收率 45.83%。与上述文献方法相比, 本法原料易得, 操作简单, 适合于工业化生产。

在合成化合物 4 时, 我们采用将 2 与 3 在熔融状态下直接反应的方法, 方便地得到了产物 4。我们发现, 无论采用钠盐或钾盐, 反应均可完成, 两者收率相当。但由于钠盐熔点高于钾盐, 故用钠盐与 2 发生亲核取代反应时, 应将 3 逐步加入到熔融的 2 中反应方可顺利完成, 否则, 反应温度升高, 收率下降。

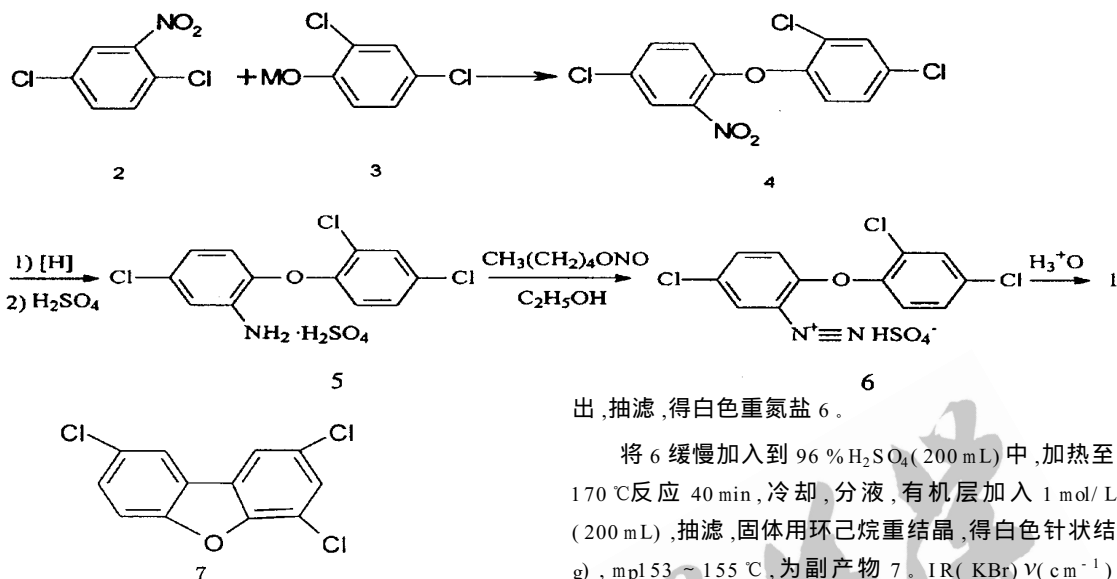
在将硝基物(4)还原为胺时, 由于胺易氧化且熔点较低, 因此, 我们将产物胺转变成硫酸盐(5)直接用于下一步反应。

由于胺及铵盐(5)在酸性水溶液中溶解度不佳, 难以在水中完成重氮化反应。我们参照文献^[4], 以乙醇为溶剂, 亚硝酸酯为重氮化试剂进行重氮化反应, 得到较理想的结果。

重氮盐(6)的水解在较高温度(160~170℃)下进行, 结果除得到产物三氯生外, 还得到少量的白色针状结晶。我们分析认为, 该结晶状副产物为 1,3,6-三氯二苯并咪唑(7)^[5], 这是由于重氮盐在反应条件下脱 N₂ 形成自由基, 自由基再与另一苯环发生反应, 结果形成了稳定的二苯并咪唑衍生物结构。

实验部分

熔点用 B 形管测定, 温度计未校正; IR 谱用 Nicolet impact 410 红外光谱仪测定, KBr 压片; ¹H-NMR 谱用 BRUKER DRX-500 核磁共振仪测定, TMS 内标; MS 用 Finnigan FTMS-2000 型质谱仪测定。



1 2,5-二氯硝基苯(2)

65% HNO₃ (20 mL), 搅拌下加入 98% H₂SO₄ (20 mL), 控制反应温度在 50 ~ 60 °C 分批加入对二氯苯 (20 g, 0.136 mol), 加完后搅拌 20 min, 将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 搅拌, 静置, 抽滤, 烘干, 得淡黄绿色固体 2 (25.0 g, 97%), mp: 54 ~ 56 °C (文献^[6] mp: 56 °C)。

2 2,4,4'-三氯-2'-硝基二苯醚(4)

反应瓶内加入 KOH (7.3 g, 0.13 mol) 及 2,4-二氯苯酚 (21 g, 0.13 mol), 加热至熔融, 加入 2 (25 g, 0.13 mol) 升温至 160 ~ 170 °C 反应 2 h, 冷却至室温, 加入 1 N NaOH (50 mL), 搅拌至出现棕色固体, 抽滤, 干燥, 95% 乙醇重结晶, 得淡黄色片状结晶 (35.0 g, 84.5%), mp: 84 ~ 86 °C。IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3089, 1529, 1471, 1344, 1259, 816, 806; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.75 ~ 7.82 (m, 6H, Ar H)。

3 2,4,4'-三氯-2'-氨基二苯醚硫酸盐(5)

反应瓶内加入水 (40 mL), 冰醋酸 (2 mL), 铁粉 (20 g, 0.357 mol), 加热回流 10 min, 冷却至室温, 加入 4 (20 g, 0.063 mol), 回流 40 min, 冷却, 加入乙醚 (40 mL), 抽滤, 滤液分液, 水层用乙醚 (10 mL \times 2) 提取, 合并有机层, 加入 3 NH₂SO₄ (25 mL), 搅拌, 抽滤, 干燥, 得白色固体 (19.8 g, 84.6%), mp: 135 ~ 138 °C。IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3388, 1626, 1488, 1471, 1263, 1184, 1068, 885, 849。

4 三氯生(1)

95% 乙醇 (200 mL), 5 (40.0 g, 0.107 mol) 置反应瓶中, 冷却至 5 °C 以下, 搅拌下滴加亚硝酸正戊酯 (14.3 mL, 0.11 mol), 继续搅拌反应 0.5 h, 加入乙醚 (200 mL), 静置至固体析

出, 抽滤, 得白色重氮盐 6。

将 6 缓慢加入到 96% H₂SO₄ (200 mL) 中, 加热至 160 ~ 170 °C 反应 40 min, 冷却, 分液, 有机层加入 1 mol/L NaOH (200 mL), 抽滤, 固体用环己烷重结晶, 得白色针状结晶 (6.0 g), mp: 53 ~ 155 °C, 为副产物 7。IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3089, 1574, 1467, 1426, 1387, 1202, 1090, 852, 809; MS (m/z): 273.6 (M+H)。

滤液加入 1 mol/L HCl 调节 pH 至 3, 冷却, 抽滤, 得棕色固体, 乙醚溶解固体, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 回收乙醚, 石油醚重结晶, 得白色针状结晶 (20.5 g, 66.1%), mp: 55 ~ 58 °C (文献^[7] mp: 54 ~ 57.3 °C)。IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3388, 1626, 1472, 1184; MS (m/z): 289.9 (M⁺), 291.0 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.65 (s, 1H, OH), 6.67 ~ 7.50 (m, 6H, Ar H)。

参考文献

- [1] 孙蕾, 冯希平, 刘艳珍, 等. 硫酸锌对口腔主要致龋菌生长的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2000(3): 196.
- [2] J. R. Geigy A.-G. Preparation of halogenated 2-hydroxydiphenylethers[P]. Neth, 6 401 526. 1964-08-24 (CA1965; 63: p11431 b).
- [3] Ihara Chemical Industry Co., Ltd. Substituted phenols[P]. Jap Kokai Tokkyo Koho, 59 726. 1981-05-23 (CA1981; 95: 132473c).
- [4] 王保仁. 有机合成反应(下册)[M]. 北京: 科技出版社, 1985: 708.
- [5] 邢其毅, 徐瑞秋, 周政, 等. 基础有机化学(第二版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 1994: 740.
- [6] David R. Lide. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 74th edition[M]. CRC Press, 1993-1994: 3-82.
- [7] Susan Budavari. The Merck Index. vol13. ed13[M]. Merck research laboratories division of Merck & Co., Inc: Merck & Co., Inc, 2001: 1721.

收稿日期: 2002-11-05