

3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯的合成

陈志卫, 闫伟华, 苏为科* (浙江工业大学药学院, 杭州 310014)

摘要:目的 研究抗生素氟氯西林钠的关键中间体 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯的合成方法,使之适合工业化生产。方法 以 2-氯-6-氟苯甲醛为原料,经肟化、氯化、环合、水解、酰氯化等步骤制得目标化合物。结果 合成产物的化学结构经 IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS 确证,总收率为 60.2%。结论 此方法收率高,成本低,适合工业化生产。

关键词: 氟氯西林钠; 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯; 合成

中图分类号: R916.693 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)04-0308-02

Synthesis of 3-(2'-Chloro-6'-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl Chloride

CHEN Zhi-wei, YAN Wei-hua, SU Wei-ke* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the synthetic method of 3-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl chloride.

METHODS The objective compound was synthesized by steps of oximation, chlorination, cyclization, hydrolysis, acyl chlorination, starting from 2-chloro-6-fluorobenzaldehyde. **RESULTS** The chemical structure of synthetic products was confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS, the total yield was amount to 60.2%. **CONCLUSION** This synthetic route is practical with high yield and low cost.

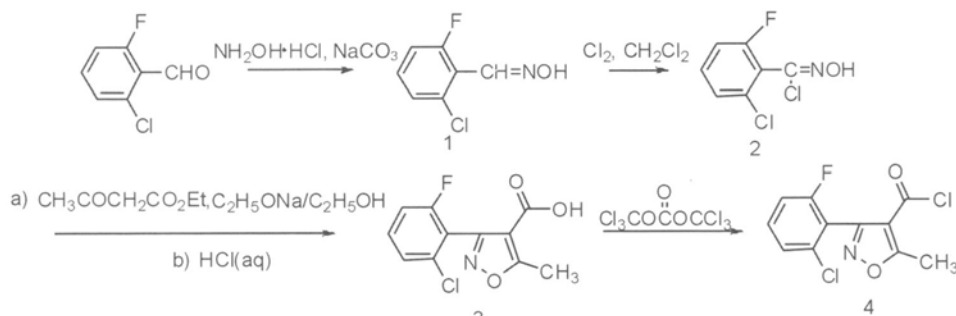
KEY WORDS: Flucloxacillin; 3-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl chloride; synthesis

3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯(4)是制备氟氯西林钠的关键中间体,同时还被用于合成具有抑制多药耐药相关蛋白的抗菌化合物^[1]。

至今,该化合物的合成方法在国内尚未见有报道,笔者在参考文献^[2-5]的基础上,以 2-氯-6-氟苯甲醛为原料,经肟化、氯化、环合、水解、酰氯化合成了目的物(4)。并对文献进行了多处改进:①文献报道^[1],2-氯-6-氟苯甲肟(2)的制备采用 N-氯代丁二酰亚胺作为氯化剂,但该试剂价格较贵,不适合工业化生产。本实验用二氯甲烷做溶剂,直接通入氯气进行氯化反应,该法简单易行,所得产物无需进一步纯化,可圆接用于下步反应。②实验中发现,在 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-

5-甲基-4-异噁唑甲酸(3)的制备中用 NaOH 溶液作为环合试剂时,反应液中有许多黑色油状物生成,严重影响产品的质量和产量,本实验用乙醇钠的乙醇溶液代替 NaOH 溶液作为环合试剂,未见黑色油状物生成。氯化、环合、水解三步总收率达到 65.5%。③3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯的制备文献^[2]用氯化亚砷做酰化剂,不仅对环境污染大,而且收率低,本实验用双(三氯甲基)碳酸酯替代氯化亚砷,不仅反应收率高(94.0%),质量好,而且减少了污染源。

经上述工艺改进,与文献方法比较,本方法具有操作简单安全,三废少,能耗小,总收率高,成本低,质量优,容易实现工业化等优点。合成路线见图 1。



3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯的合成路线

Fig 1 Synthetic route of 3-(2'-Chloro-6'-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl chloride

1 仪器及试剂

化合物的熔点用自动数显熔点仪 WRS-1B 测定。温度

未经校正。红外光谱在 AVATAR-370 红外光谱仪上测定,固体样品采用溴化钾压片,核磁共振氢谱或碳谱在 Varian 400

基金项目:浙江省科技厅资助项目(2005C24013)

作者简介:陈志卫,男,硕士,高级工程师 Tel: (0571) 88871087

E-mail: chenzhwei@zjut.edu.cn

(400 MHz)核磁共振仪上测定, TMS为内标。质谱用 Thermo Finnigan LCQ Advantage (EI)质谱仪测定。

2 2-氯-6-氟苯甲脒(1)的制备

将盐酸羟胺 37.7 g(0.54 mol)投到三口烧瓶中,加入 80 mL水搅拌使其溶解后,再加入 2-氯-6-氟苯甲醛 65.0 g(0.41 mol),搅拌均匀后,滴加 20%碳酸钠溶液至反应液 pH 值在 8~9 之间,控制反应温度为 20~25 °C,滴完后继续搅拌反应 2h。过滤,干燥得白色固体 69.6 g,收率 97.8%, mp. 130.2~130.8 °C (文献值^[6] 126~127 °C)。IR (KBr) cm^{-1} : 3455, 3059, 1692, 1603, 1574, 1454, 1316, 1250, 1161, 900, 772。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.08 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.24-7.34 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.85 (1H, br.s.); MS (m/z): 175, 173 (基峰)。

3 2-氯-6-氟苯甲脒氯的制备(2)

将 2-氯-6-氟苯甲脒 69.6 g(0.40 mol)和二氯甲烷 400 mL 加入三口烧瓶中,冰盐浴冷却,控制反应温度为 0 °C 下通入氯气,一般反应瓶尾气吸收装置中明显有氯气冒出可视为通氯完全,1 h 后停止通气,反应液升至室温,继续反应 2 h,随后通入氮气将多余的氯气赶走,减压回收二氯甲烷得 2-氯-6-氟苯甲脒氯,无需进一步纯化即可直接进行下一步反应。

4 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酸(3)的制备

在上步反应产物(2)中加入乙醇 160 mL,搅拌使其溶解,冰水浴冷却,当溶液冷却到 5 °C 以下后,加入乙酰乙酸乙酯 60 mL(0.47 mol),再滴加 30%乙醇钠的乙醇溶液,控制反应温度不超过 10 °C,直至反应液 pH 为 9.5 左右且保持 0.5 h 内不变为止,升温到 20~25 °C 保温反应 5 h,加热蒸去乙醇,直至反应液内温为 100 °C,加入 30%氢氧化钠溶液 80 mL,继续回流水解 4 h,冷却,反应液用稀盐酸酸化到 pH 为 3,过滤,得粗品 80.1 g。用酸碱法精制得淡黄色固体 67.1 g。氯代环合、水解三步收率 65.5%。mp. 198.9~199.5 °C (文献值^[7] 199~201 °C)。IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3050, 1692, 1603, 1575, 1517, 1454, 1405, 1318, 1250, 1162, 900, 772。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (3H, s), 7.08 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.5 (s), 109.0 (s), 114.1 (d, $J=22$ Hz), 125.3 (s), 131.6 (d, $J=9.1$ Hz), 135.1 (s), 155.6 (s), 159.5 (s), 162.0 (s), 166.6 (s), 177.3 (s), MS (m/z): 256, 258, 221,

220(基峰), 196。

5 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酰氯的制备(4)

将 3-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基-4-异噁唑甲酸(3) 63.9 g (0.25 mol)溶于四氢呋喃 120 mL 中,加入双(三氯甲基)碳酸酯 29.7 g(0.10 mol)和 DMF 0.5 mL(0.006 mol),室温下搅拌 3 h, TLC(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=5:1)进行跟踪至反应完全。减压蒸去溶剂,然后用油泵高真空蒸馏,收集 170 °C / 2.0 kPa 馏分。得白色固体 64.4 g,收率 94.0%, mp. 47~49 °C。IR (KBr) cm^{-1} : 3456, 1763, 1614, 1573, 1455, 1397, 1291, 1252, 901, 841, 783。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (3H, s), 7.08 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.41-7.47 (1H, m), ¹³C NMR (CDCl₃/TMS) δ : 14.5 (s), 114.3 (d, $J=22.2$ Hz), 116.2 (d, $J=18.2$ Hz), 125.4 (s), 132.2 (d, $J=9.1$ Hz), 135.2 (s), 155.1 (s), 158.7 (s), 159.5 (s), 160.2 (s), 177.8 (s), MS (m/z): 273, 238, 240, 196 (基峰)。

REFERENCES

- [1] ROSANNE B, WEBB J D, AMBROSE L P, *et al.* Compounds and methods for inhibiting MRPI: Patent Cooperation Treaty (PCT), 0127116 [P]. 2001-04-19. CA134:311201.
- [2] YANG Y S, CUI Y J, JI R Y, *et al.* Oxazolidine derivative, methods of preparation and uses: Patent Cooperation Treaty (PCT), 2004018732 [P]. 2004-07-15. CA 140:221546.
- [3] CHIANG Y H. Chlorination of oximes. I. reaction and mechanism of the chlorination of oximes in commercial chloroform and methylene chloride. [J]. *J Org Chem*, 1971, 36(15):2146-2155.
- [4] LI Z H. Study on synthesis of Cloxacillin Sodium [J]. *J Shanxi Univ: Nat Sci*(山西大学学报:自然科学版), 2002, 25(3):224-226.
- [5] XIN Z L, ZHAO H Y, SERBY M D, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of isoxazole carboxamides as growth hormone secretagogue receptor antagonists. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005, 15(4):1201-1204.
- [6] HAJIPOUR A R, MALLAKPOUR S E, IMANZADEH G. A rapid and convenient synthesis of oximes in dry media under microwave irradiation [J]. *J Chem Research*. 1999, 3:228-229.
- [7] CHENEY L C, CRAST L B. Isothiazoles: France, 1535810 [P]. 1968-08-09 CA 71:101850.

收稿日期:2007-06-04