

5-(2-氯乙酰基)-6-氯-吲哚酮的合成

郭 希,杨艺虹*,张 珩,杨建设,刘星星

(武汉工程大学,湖北省新型反应器与绿色化工工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘 要:设计了一条齐拉西酮的关键中间体 5-(2-氯乙酰基)-6-氯-吲哚酮(I)的合成路线。以对氯邻硝基甲苯(II)和草酸二乙酯为起始原料,经缩合、水解、氧化、脱羧、还原、环合和 Friedel-Crafts 酰化反应合成得到 I。产品含量达 99%(GC),总收率为 34.8%,I 的结构经 $^1\text{H NMR}$ 和 IR 确证。

关键词:对氯邻硝基甲苯;5-(2-氯乙酰基)-6-氯-吲哚酮;合成

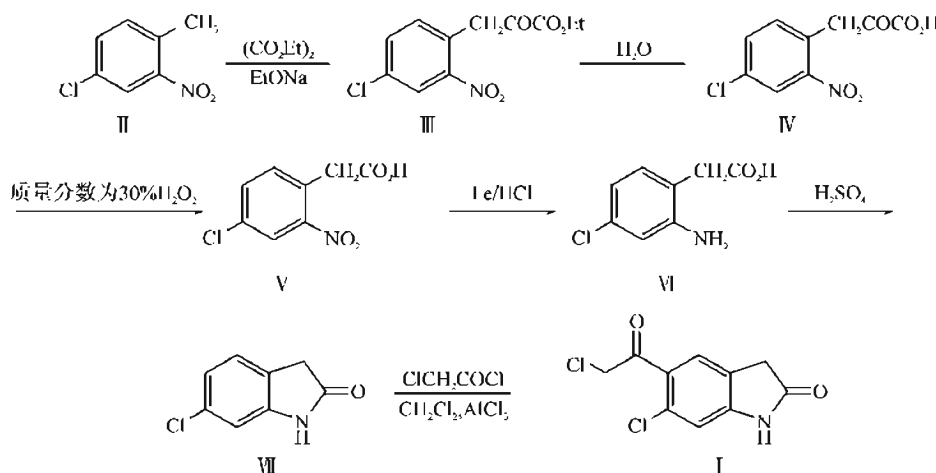
中图分类号:TQ463+.4 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2010.11.007

0 引 言

5-(2-氯乙酰基)-6-氯-吲哚酮(I)是合成盐酸齐拉西酮^[1](Ziprasidone)的关键中间体。盐酸齐拉西酮为美国辉瑞公司开发的新型非典型广谱抗精神病药,用于治疗精神分裂症^[2-3]。本品属 5-羟色胺和多巴胺受体拮抗剂,特别是对 5-HT 的 A_2 受体和 DA 的 D_2 受体亲和力强,对急性或慢性、初发或复发精神分裂症均有很好疗效,对精神分裂症相关症状如视听幻觉、妄想、动机缺乏和逃避社

会等有效。

I 的合成文献少有报导,本文参考相关文献设计了一条简便易行的合成路线:以对氯邻硝基甲苯(II)为起始原料,采用 II 与草酸二乙酯缩合、水解、氧化^[4-5]和脱羧^[6]四步反应一锅法制备对氯邻硝基苯乙酸(V),然后经过铁粉和盐酸还原^[6-7]制得对氯邻氨基苯乙酸(VI),接着在浓硫酸催化下环合^[8-9]制得 6-氯吲哚酮^[10-11](VII),最后经 Friedel-Crafts^[12-13]反应合成得到 I。该法原料便宜易得,操作简便,成本较低。其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 实验仪器和试剂

仪器:WRS-2 型微机熔点仪(上海申光)、Nicolet Impact 410 型红外光谱仪(美国尼高力公司)、AVANCE500 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士

Bruker 公司)。

试剂:对氯邻硝基甲苯和草酸二乙酯为工业品,双氧水、氯乙酰氯和三氯化铝为分析纯试剂。

1.2 对氯邻硝基苯乙酸(V)的制备

向 250 mL 三口烧瓶中加入 50 mL 无水乙醇和 2.00 g(0.087 mol)金属钠,搅拌反应完毕后降

收稿日期:2010-06-07

作者简介:郭 希(1986-),男,湖北武汉人,硕士研究生。研究方向:药物合成。

指导老师:杨艺虹,女,教授,硕士研究生导师。研究方向:药物合成。

2 结果与讨论

2.1 采用一锅烩法制备对氯邻硝基苯乙酸(V)

本文设计了以Ⅱ和草酸二乙酯为原料经缩合、水解、氧化和脱羧的四步反应一锅烩制备V,其工艺具有以下优点;a.大大减少了操作步骤、减少了繁琐的后处理,节约了成本;b.中间体Ⅲ、Ⅳ性质不稳定,不易提取分离,而采用一锅烩工艺就避免了分离的困难与麻烦;c.由于不必分离中间体,可大大减少分离过程中的损失,收率较高.该法的四步总收率可达40%.

2.2 还原反应温度对Ⅵ收率的影响

采用铁粉、盐酸催化还原V制备Ⅵ的反应中,实验证实对反应影响最大的因素是反应温度,本研究主要探讨了还原温度对Ⅵ收率的影响.

其他条件同实验部分,考察铁粉催化还原Ⅵ对中间体Ⅵ收率的影响,其实验结果见表1.

表1 还原温度对Ⅵ收率的影响

Table 1 Effect of Iron activation temperature on product yield (Ⅵ)

序号	温度/℃	收率/%
1	20	60
2	40	94
3	60	20

由表1可见,还原温度过低,铁粉活化程度不够,还原效果较差,收率不高.当温度过高时铁粉容易结块,影响还原效果,收率很低.故还原温度以40℃为宜,收率可达94%.

2.3 浓硫酸的用量对Ⅶ收率的影响

在110℃,以廉价的浓硫酸催化Ⅵ环合制得Ⅶ,主要考察了浓硫酸的用量对中间体Ⅶ收率的影响.其他条件同实验部分,其实验结果见表2.

表2 浓硫酸的用量对Ⅶ收率的影响

Table 2 Effect of sulfuric acid amount on product yield(Ⅶ)

序号	$n(\text{Ⅶ}): n(\text{浓硫酸})$	收率/%
1	1: 1.00	30
2	1: 1.30	65
3	1: 1.67	95
4	1: 1.80	20
5	1: 2.00	0

由表2可见,浓硫酸的用量对环合反应影响较大,当浓硫酸的用量较少时环合效果较差,收率不高.当浓硫酸的用量过多时,不但收率会大大下降,产物色泽会很深,甚至得不到环合产物.故 $n(\text{Ⅶ}): n(\text{浓硫酸}) = 1: 1.67$ 为宜,收率可达95%.

2.4 摩尔比对Ⅰ收率的影响

其他条件同实验部分,考察Ⅶ与氯乙酰氯的

至室温,加入12.87 g(0.075 mol)对氯邻硝基甲苯与12.50 mL(0.092 mol)草酸二乙酯的混合溶液,升温回流1 h.反应完毕,降温至70℃,加50 mL水继续升温回流2 h.水蒸汽蒸馏回收原料后降至室温,再加入30% H_2O_2 进行氧化脱羧反应(用10% NaOH 溶液判断反应终点,不变红色即为终点).向反应液中加入200 mL水,置于冰箱中过夜.抽滤,滤液酸化至pH2有淡黄色粉末析出,收集固体干燥后得粗品V.用无水乙醇:水=1:3重结晶,得到V的针状结晶6.48 g, m. p. 165 ~ 168℃, 收率40%. $^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO, δ): 12.66 (s, 1H, COOH), 8.16 (d, 1H, ArH), 7.83 (q, 1H, ArH), 7.60 (d, 1H, ArH), 3.99 (s, 2H, CH_2). IR (KBr, cm^{-1}): 3 100, 3 033, 2 868, 1 697.

1.3 对氯邻氨基苯乙酸(Ⅵ)的制备

向500 mL三口烧瓶中加入150 mL水,加热至40℃,加入8 g(0.143 mol)铁粉并用质量分数20%盐酸调节至pH3,继续升温至60℃,分批加入12.96 g(0.06 mol)V与16 g(0.286 mol)铁粉,加毕,在60~80℃下反应10 h.然后加入碱液调节至pH8~9,搅拌30 min.抽滤,滤液酸化至pH3~4有白色固体析出,收集固体,干燥后得Ⅵ的白色粉末状固体10.50 g, mp 114~116℃, 收率为94%.

1.4 6-氯-1,3-二氢吲哚酮(Ⅶ)的制备

向100 mL三口烧瓶中加入20 g(0.11 mol)Ⅵ和30 mL甲苯,搅拌使其溶解完全,升温至110℃,然后滴加10 mL(18.4 g, 0.188 mol)浓硫酸,保温反应2 h.抽滤,用水洗涤固体,干燥后得Ⅶ的浅褐色固体17.2 g, mp 195~198℃, 收率为95%. $^1\text{H-NMR}$ (d- CDCl_3 , δ): 8.62 (s, 1H, NH), 7.13 (d, 1H, ArH), 7.00 (q, 1H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 3.52 (s, 2H, CH_2). IR (KBr, cm^{-1}): 3 464, 3 024, 2 979, 1 663.

1.5 5-(2-氯乙酰基)-6-氯-1,3-二氢-吲哚酮(Ⅰ)的制备

向250 mL三口烧瓶中加入100 mL二氯甲烷和60 g(0.44 mol)无水三氯化铝,在20℃下加入12.8 mL(0.17 mol)氯乙酰氯,搅拌45 min后加入20.03 g(0.12 mol)Ⅶ,在30℃反应24 h.降温至室温加入20 mL冰水,然后蒸出二氯甲烷,于15℃继续反应1 h.抽滤,分别用蒸馏水和甲醇洗涤,干燥后得到Ⅰ的固体24.58 g, mp 220~222℃(文献报道为210~211℃), 收率为84.4%, 含量达99%(GC). $^1\text{H-NMR}$ (d-Acetone, δ): 7.70 (s, 1H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH), 4.90 (s, 2H, ClCH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2). IR (KBr, cm^{-1}): 3461, 3 305, 1 715, 1

摩尔比对 I 收率的影响,其实验结果见表 3。

表 3 摩尔比对 I 收率的影响

Table 3 Effect of the molar ratio on product yield(I)

序号	$n(\text{VII}): n(\text{氯乙酰氯})$	收率/%
1	1: 1.0	45.6
2	1: 1.2	62.3
3	1: 1.4	84.4
4	1: 1.6	84.0

由表 3 可见,氯乙酰氯过量对反应有利,当 $n(\text{VII}): n(\text{氯乙酰氯}) = 1:1.4$ 时,反应收率较高,而当继续增加氯乙酰氯的用量 I 的收率变化不大。因此,以 $n(\text{VII}): n(\text{氯乙酰氯}) = 1:1.4$ 为宜,收率可达 84.4%。

3 结 语

本实验设计了一条齐拉西酮关键中间体 I 的简便易行的合成路线,并研究了 I 的合成工艺:以对氯邻硝基甲苯和草酸二乙酯为原料采用一锅烩进行缩合、水解、氧化和脱羧反应制得 V, 四步收率达 40%; 以铁粉和盐酸还原 V 制得 VI, 温度为 40 °C, 在 pH=3 反应, 收率可达 94%; 采用廉价的浓硫酸脱水环合制备 VII, $n(\text{VI}): n(\text{浓硫酸}) = 1:1.67$, 温度 110 °C, 收率高达 95%; 最后用三氯化铝催化进行 Friedel-Crafts 制得 I, $n(\text{VII}): n(\text{氯乙酰氯}) = 1:1.4$, 温度 30 °C, 收率为 84.4%, 含量达 99% (GC)。该合成的总收率为 34.8%, I 的结构经 ^1H NMR 和 IR 确认。该法原料便宜易得, 操作简便, 合成成本较低, 适合工业化生产。

参考文献:

[1] 王海. 非典型抗精神病药物的研究进展[J]. 河北医

科大学学报, 2006, 27(1): 59-62.

- [2] Charles, Caley F, Chandra, et al. Ziprasidone: the fifth atypical antipsychotic [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36: 839.
- [3] 梁海霞, 李煥德. 抗精神病新药齐拉西酮的药物动力学研究概况[J]. 中南药学, 2007, 5(3): 45-49.
- [4] 王鹏, 李海华. 由邻硝基甲苯制备邻卤苯乙酸的新方法[J]. 北京理工大学学报, 2000, 20(2): 254-256.
- [5] Protiva M, Sedivy Z, Metysova J. 6-Hydroxy-10-(4-methylpiperazino)-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] thiepin and its derivatives [J]. Collect Czechoslovak Chem Commun, 1975, 40(9): 2667-2675.
- [6] 张杰, 魏安强, 骆有寿. 2, 2-二硝基联苯的铁粉还原新工艺研究[J]. 化学世界, 2000(5): 245.
- [7] 罗先金, 修乃云, 阎建民. 含卤素取代基中间体的还原工艺[J]. 化学工业与工程, 2008, 25(1): 9-94.
- [8] Harada K, Nishino S, Hirotsu K, et al. Process for producing 5-fluorooxyindole and for producing intermediate therefore: WO, 2002006228 [P]. 2002-01-24.
- [9] 陈卫东, 钱旭红, 宋恭华, 等. 2-氨基-5-氯苯甲酸的制备方法: CN, 0303129637. 8[P]. 2004-02-25.
- [10] Benages I A, Albonico S M. Chloroacrylonitrile as a cycloadditionophile in cycloadditions cyanopyrroles [J]. J Org Chem, 1978, 43: 4272-4273.
- [11] 蔡可迎. 氧化吲哚合成方法的改进[J]. 精细石油化工进展, 2006, 7(5): 26-27.
- [12] 张涛, 范江, 朗方, 等. 西洛多辛关键中间体合成工艺改进[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2007, 44(3): 638-640.
- [13] 史大昕, 冯亚青, 李倩. 4-氨基邻苯二甲酰亚胺的合成研究[J]. 精细石油化工进展, 2003, 4(3): 18.

Study on synthesis of 5-(2-chloroacetyl)-6-chloro-indolinone

GUO Xi, YANG Yi-hong, ZHANG Heng, YANG Jian-she, LIU Xing-xing

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: We design a route of synthesizing 5-(2-chloroacetyl)-6-chloro-indolinone (I), which is a critical intermediate in the process of synthesis of Ziprasidone. The compound (I) was obtained by using 4-chloro-1-methyl-2-nitro-benzene and diethyl ethaneioate as primary materials, followed by condensation, hydrolysis, oxidation, decarbonization, reduction, cyclization and Friedel-Crafts acylation. The overall yield of the product was 34.8% as well as its purity attained 99%. The structure of the compound (I) was characterised by ^1H -NMR and IR.

Key words: 5-(2-chloroacetyl)-6-chloro-indolinone; 4-chloro-1-methyl-2-nitro-benzene; synthesis

本文编辑: 张瑞