



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102491953 A

(43) 申请公布日 2012.06.13

(21) 申请号 201110399050.8

(22) 申请日 2011.12.05

(71) 申请人 江西日上化工有限公司

地址 344600 江西省抚州市黎川县工业园区

(72) 发明人 周鹏 周显志 彭陟辉 孙国斌

边峰

(74) 专利代理机构 上海富石律师事务所 31265

代理人 沈其梅

(51) Int. Cl.

C07D 263/10 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

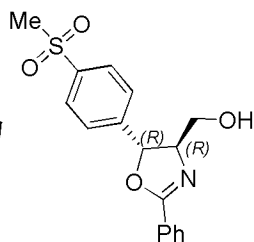
一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法

(57) 摘要

本发明提供一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,包括以下步骤:将 RT0130 溶于非质子极性溶剂中,在 XtalFluor-E 和碱催化下,RT0130 发生氟化反应,生成氟苯尼考中间体 RT0131。本发明的另一方面,提供了一种将甲砒霉素经过水解、缩合、氟化反应,生成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法。本发明方法操作方便,副产物少,产品易于纯化,对环境友好。

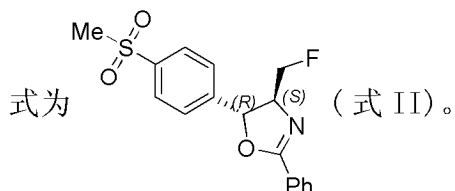
1. 一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,包括以下步骤:

将 RT0130,其化学分子式为



(式 I) 溶于非质子极性溶剂中,在

XtalFluor-E 和碱催化下,RT0130 发生氟化反应,生成氟苯尼考中间体 RT0131,其化学分子



2. 如权利要求 1 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述碱为有机碱或无机碱。

3. 如权利要求 2 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述有机碱为吡啶、喹啉、叔胺或环脒类化合物;所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、乙醇钠或叔丁醇钾。

4. 如权利要求 1 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述氟化反应的反应温度为 -100°C - 室温,反应时间为 8-48 小时。

5. 如权利要求 1 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述 XtalFluor-E 和碱在惰性气体保护下加入,所述惰性气体为氦气、氩气、氮气、其它非反应性气体或其组合。

6. 如权利要求 1-5 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述非质子极性溶剂为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。

7. 如权利要求 6 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述氟化反应的反应时间为 12-36 小时。

8. 如权利要求 6 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述非质子极性溶剂为二氯甲烷。

9. 如权利要求 1-5、7 或 8 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述碱为 DBU。

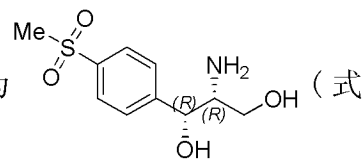
10. 如权利要求 9 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述 RT0130 : DBU : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1.5 : 1.5。

11. 如权利要求 1-5、7 或 8 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述 RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。

12. 如权利要求 11 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,所述 RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1.5-2.95 : 1.5-2.95。

13. 一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 将甲砒霉素水解, 获得化合物 RT0130-SM, 其化学式为



III);

(b) 将化合物 RT0130-SM 溶于质子溶剂中, 在强碱存在下, 加入 RCN, RT0130-SM 发生缩合反应, 生成 RT0130, 其中, R 为芳基及取代芳基、 C_1-C_6 烷基及取代烷基、苄基或取代苄基;

(c) 将 RT0130 溶于非质子极性溶剂中, 在 XtalFluor-E 和碱催化下, RT0130 发生氟化反应, 生成氟苯尼考中间体 RT0131。

14. 如权利要求 13 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (a) 中, 甲砒霉素在强碱水溶液中, 助溶剂乙醇存在下, 加热到 85-130°C, 甲砒霉素水解, 经萃取获得 RT0130-SM。

15. 如权利要求 14 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述强碱为氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾或其组合。

16. 如权利要求 13-15 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (b) 中, 所述质子溶剂为丙三醇、甲醇、乙醇或异丙醇; 所述 RT0130-SM : RCN : 强碱的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-2。

17. 如权利要求 16 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (b) 中 R 为苯基。

18. 如权利要求 13-15 或 17 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (b) 中强碱为碳酸钾、氢氧化钾或 DBU。

19. 如权利要求 13-15 任一权利要求所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (c) 中, RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。

20. 如权利要求 19 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (c) 中非质子极性溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。

21. 如权利要求 19 所述合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 所述步骤 (c) 中碱为有机碱或无机碱; 所述有机碱为吡啶、喹啉、叔胺或环脒类化合物; 所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、乙醇钠或叔丁醇钾。

一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物合成领域,具体的涉及一种合成氟苯尼考中间体的方法。

背景技术

[0002] 1957 年以来,含氟药物的研究不断取得进展,目前,国际上已经有 150 种含氟药物上市,占药物总数的 20%,而含氟农药甚至高达 30%。研究人员已经越来越深刻地认识到氟原子或含氟基团在有机分子中的引入,将可能给有机分子带来生物活性上的微妙变化,我国自 20 世纪 70 年代开始,相继开展了有机氟中间体精细化学品的研究与开发,近 20 年来,我国在含氟中间体的研制方面更是取得了显著的成就,步入了蓬勃发展的时期。

[0003] 氟苯尼考 (Florfenicol) 又称氟甲砒霉素,氯砒尼可,是美国先灵 - 葆雅 (Schering-Plough) 公司在 70 年代为寻求更好的氯霉素类衍生物而研制开发的药物,先后在日本、韩国、挪威、法国等多 20 个国家上市,主要供应动物保健市场的需求,目前我国已经有大量生产。1996 年氟苯尼考通过了美国 FDA 注册登记,成为取代氯霉素和甲砒霉素的新一代饲用抗菌素。氟苯尼考是一种广谱抗菌素,具有抗菌谱广、吸收好、体内分布广、安全高效等特点,是治疗伤寒杆菌、副伤寒杆菌、沙门氏菌等引起的细菌性动物疾病的首选药物,抗菌活性优于氯霉素和甲砒霉素 (最小抑制浓度 MIC 约低 10 倍),对耐氯霉素和甲砒霉素的大肠细菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯式菌等亦有明显效果。

[0004] 在氟苯尼考的合成中,一个关键步骤是氟化反应,用氟原子取代羟基,一般常用的氟化试剂是 DAST 或 Deoxo-Fluor,但该类氟化试剂不稳定,在不很高的温度下就容易分解,产生爆炸性的物质,而且这些氟化试剂在使用中还生成强腐蚀性的氢氟酸,对容器要求高,给操作带来不便。在先灵 - 葆雅公司公布的氟苯尼考合成工艺中,他们采用了 Ishikawa 氟化试剂,1995 年,Clark 申请了合成氟苯尼考的专利,其合成过程中采用了二氯乙腈促进氟苯尼考中间体的构型转化,使用 Ishikawa 试剂使之氟化,最后用乙酸钾使之乙酰化而获得氟苯尼考。然而,使用 Ishikawa 试剂也存在不足,主要是试剂价格昂贵,在反应中需要高温高压条件才能进行氟化反应。

[0005] 目前合成氟苯尼考中间体,存在的主要问题是合成氟苯尼考中间体的副产物较多,而且不易分离,成品获得率较低;或者对容器和反应条件要求高,给操作带来不便。

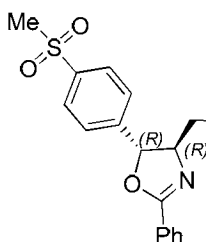
[0006] 因此,本领域迫切需要设计副产物少,可以减少三废排放,操作方便,产品易纯化的合成氟苯尼考中间体的方法。

发明内容

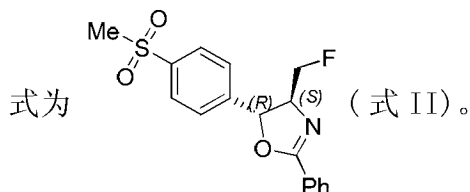
[0007] 本发明的目的是提供一种新的合成氟苯尼考中间体的新方法,从而减少三废排放,减少副产物,易于纯化。

[0008] 本发明第一方面,提供一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0009] 将 RT0130, 其化学分子式为



XtalFluor-E 和碱催化下, RT0130 发生氟化反应, 生成氟苯尼考中间体 RT0131, 其化学分子



[0010] 上述碱为有机碱或无机碱。

[0011] 上述有机碱为吡啶、喹啉、叔胺或环脒类化合物; 上述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、乙醇钠或叔丁醇钾。

[0012] 上述氟化反应的反应温度为 -100°C - 室温, 反应时间为 8-48 小时。

[0013] 上述 XtalFluor-E 和碱在惰性气体保护下加入, 所述惰性气体为氦气、氩气、氮气、其它非反应性气体或其组合。

[0014] 上述非质子极性溶剂为二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。优选的, 所述非质子极性溶剂为二氯甲烷。

[0015] 上述氟化反应的反应时间为 12-36 小时。

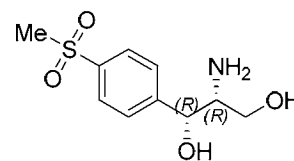
[0016] 上述碱为 DBU。

[0017] 上述步骤中, RT0130 : DBU : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。优选的, 上述 RT0130 : DBU : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1.5 : 1.5。

[0018] 上述 RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。优选的, 所述 RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1.5-2.95 : 1.5-2.95。

[0019] 本发明的第二方面, 提供一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

[0020] (a) 将甲砒霉素水解, 获得化合物 RT0130-SM, 其化学式为



(式 III);

[0021] (b) 将化合物 RT0130-SM 溶于质子溶剂中, 在强碱存在下, 加入 RCN, 其中, R 为芳基及取代芳基、 C_1 - C_6 烷基及取代烷基、苄基或取代苄基; RT0130-SM 发生缩合反应, 生成 RT0130;

[0022] (c) 将 RT0130 溶于非质子极性溶剂中, 在 XtalFluor-E 和碱催化下, RT0130 发生氟化反应, 生成氟苯尼考中间体 RT0131。

[0023] 上述步骤 (a) 中, 甲砒霉素在强碱水溶液中, 助溶剂乙醇存在下, 加热到 85 - 130°C , 甲砒霉素水解, 经萃取获得 RT0130-SM。

[0024] 上述步骤 (a) 中, 强碱为氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾或其组合。

[0025] 上述步骤 (b) 中, 所述质子溶剂为丙三醇、甲醇、乙醇或异丙醇; 所述 RT0130-SM : RCN : 强碱的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-2。

[0026] 上述步骤 (b) 中 R 为苯基。

[0027] 上述步骤 (b) 中强碱为碳酸钾、氢氧化钾或 DBU。

[0028] 上述步骤 (c) 中, RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。

[0029] 上述步骤 (c) 中非质子极性溶剂为二甲亚砜、N,N- 二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。优选的, 所述非质子极性溶剂为二氯甲烷。

[0030] 上述步骤 (c) 中碱为有机碱或无机碱; 所述有机碱为吡啶、喹啉、叔胺或环脒类化合物; 所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、乙醇钠、或叔丁醇钾。

[0031] 上述氟化反应的反应温度为 -100°C - 室温, 反应时间为 8-48 小时。

[0032] 上述 XtalFluor-E 和碱在惰性气体保护下加入, 所述惰性气体为氦气、氩气、氮气、其它非反应性气体或其组合。

[0033] 上述非质子极性溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。

[0034] 上述氟化反应的反应时间为 12-36 小时。

[0035] 上述步骤 (c) 中, 碱为 DBU。

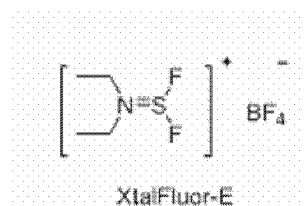
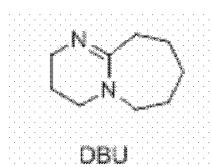
[0036] 上述步骤 (c) 中, RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。优选的, RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 的摩尔比为 1 : 1.5-2.95 : 1.5-2.95。

[0037] 上述步骤 (c) 中, RT0130 : DBU : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1-3 : 1-3。优选的, RT0130 : DBU : XtalFluor-E 的摩尔比 = 1 : 1.5 : 1.5。

[0038] 非反应性气体是指性能比较稳定, 不易与其他化学物质发生化学反应的气体。

[0039] DBU 的化学名为 1,8- 二氮杂二环 - 双环 (5,4,0)-7- 十一烯, 分子式如左下方所示, 右下方为氟化试剂 XtalFluor-E 的分子式:

[0040]



[0041] 加拿大欧米哥化学 (Omegachem) 公司发展了一类新型氟化试剂, 名称为 XtalFluor-E 和 XtalFluor-M。这类氟化试剂是结晶型固体, 十分稳定, 只有在高于 200°C 的温度下才分解, 分解时释放的热量小于其他提到的氟化试剂。同时, XtalFluor 的氟化反应不产生强腐蚀性的氢氟酸, 反应的条件为常温常压, 因此, XtalFluor 类试剂是安全环保的氟化试剂, 而且会大大降低生产成本。发明人经过大量实验, 证明 XtalFluor-E 是适于合成 RT0131 的氟化试剂。

[0042] 本发明非质子极性溶剂是指所述溶剂具有极性但不能提供质子的溶剂, 例如二甲亚砜、N,N- 二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砜 (DMSO)、六甲基磷酰三胺 (HMPA)、二氯甲烷、四

氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚等。优选二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚。最优的,所述非质子极性溶剂为二氯甲烷。

[0043] 为了实现上述目的,本发明采用来源广泛,价格低廉的抗菌药物甲砒霉素 RT0130-A(式 III)为原料,依次经过水解、缩合、氟化等反应步骤制备氟苯尼考中间体 RT0131。在具体实施例中,首先,使 RT0130-A 与氢氧化钠在 60℃条件下发生水解反应,将 RT0130-A 分子上的酰胺键断开,产生 RT0130-SM;其次,使 RT0130-SM 与无水碳酸钾和苯甲腈在 115℃条件下发生缩合反应生成氟苯尼考中间体 1-RT0130,形成苯基噁唑啉环,保护 2,3 位碳原子上的氨基和羟基,并稳定氟苯尼考中间体的分子构型;最后,使用新型的氟化剂 XtalFluor-E 与 RT0130 进行氟化反应,促进 RT0130 分子结构中的伯醇羟基被 F 原子取代,生成氟苯尼考中间体 2-RT0131。

[0044] 在上述反应中,对于反应物的投料量和投料比例,本发明进行了全面的研究和改进。其中,第一步反应,RT0130-A 与 NaOH 溶液的投料比(摩尔比)优选 1.00 : 4.0 时,碱水解较为彻底;第二步,RT0130-SM 与苯甲腈及碳酸钾的摩尔比优选 1.00 : 1.85 : 1.50,反应温度为 115℃时,可以很好地完成缩合反应,使得第 2 和 3 位碳原子上的氨基和羟基环化,受到苄基保护;第三步,RT0130 与 DBU(二氮杂二环)及氟化试剂 XtalFluor-E 的摩尔比优 1.00 : 1.50 : 1.50,按照这一摩尔比,RT0130 分子的末端自由羟基可以较完全地被氟原子所取代,从而获得较高纯度的 RT0131。

[0045] 本发明的合成工艺效果十分显著,首先,采用了市场上容易获得的原料甲砒霉素 RT0130-A 生产氟苯尼考中间体,极大地降低了生产成本;其次,在氟苯尼考中间体的制备过程中采用优化的分离纯化技术,副产物较少,后处理简单,转化效率高,合成产物 RT0131 的回收率达到 95%(表一),为进一步合成氟苯尼考提供了优质的中间体。

附图说明

[0046] 对合成氟苯尼考中间体 RT0131 过程中各中间体的纯度通过质谱(MS)和核磁共振(NMR)技术分别鉴定的结果如下图所示。

[0047] 图 1、RT0130 的质谱图(MS 谱图)

[0048] RT0130 的理论分子量为 331.39,被质子化之后,带一个 $[H^+]$ 的 RT0130 的分子量为 332.39,质/荷比 m/z 为 332,由 MS 谱图可见该谱线分子离子的相对浓度很高。

[0049] m/z : 332.0 $(M+1)^+$, 354.0 $(M+23)^+$

[0050] 图 2、RT0130 的核磁共振氢谱图(1H NMR 谱图)

[0051] 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 3.06(s, 3H , Me), 3.85-3.90(dd, 1H), 4.02-4.08(m, 1H) 4.22-4.33(m, 2H), 5.63-5.65(d, 1H), 7.43-7.59(m, 5H), 7.95-8.04(m, 4H).

[0052] 图 3、RT0131 的核磁共振氢谱图(1H NMR 谱图)

[0053] 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 3.06(s, 3H , Me), 4.36-4.87(m, 3H), 5.66-5.69(d, 1H), 7.44-7.59(m, 5H), 7.66-8.06(dd, 4H).

具体实施方式

[0054] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的说明。

[0055] 本发明提供一种合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,所述方法为将 RT0130 溶于

非质子溶剂中,在 XtalFluor-E 和碱催化下,RT0130 发生氟化反应,生成氟苯尼考中间体 RT0131。

[0056] 反应式 C 如下所示:

[0057]



[0058] 投料比例 (摩尔比)

[0059] RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 试剂 = 1 : 1-3 : 1-3

[0060] 溶剂 : 非质子极性溶剂

[0061] 所述非质子极性溶剂为二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、氯仿或二乙二醇二甲醚等。优选二氯甲烷。

[0062] 所述碱为有机碱或无机碱。所述有机碱为吡啶、喹啉、叔胺或环脒类化合物等;所述无机碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、乙醇钠或叔丁醇钾等。优选的,所述碱 DBU。

[0063] 在具体实施例中,所述 RT0130 : 碱 : XtalFluor-E 试剂的摩尔比为 1 : 1.5-2.95 : 1.5-2.95。优选的,RT0130 : DBU : XtalFluor-E 试剂的摩尔比 = 1 : 1.5 : 1.5。

[0064] 本发明的第二方面提供一种从 RT0130-A 合成氟苯尼考中间体 RT0131 的方法,包括以下步骤:

[0065] (a) 将甲砒霉素 (RT0130-A) 水解,获得化合物 RT-0130-SM;

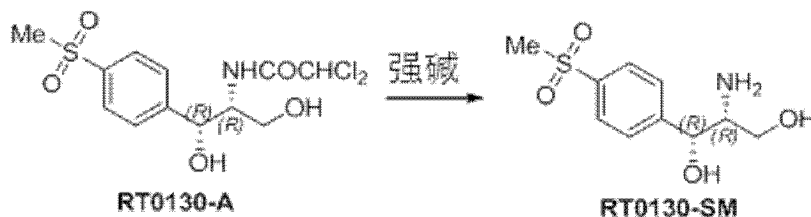
[0066] (b) 将化合物 RT0130-SM 溶于质子溶剂中,在强碱存在下,加入腈类化合物 RCN,其中, R 为芳基及取代芳基、 C_1-C_6 烷基及取代烷基、苄基或取代苄基;RT0130-SM 发生缩合反应,生成 RT0130;

[0067] (c) 将 RT0130 溶于有机溶剂中,在 XtalFluor-E 和碱催化下,RT0130 发生氟化反应,生成 氟苯尼考中间体 RT0131。

[0068] 在步骤 (a) 中,甲砒霉素 (RT0130-A) 在强碱水溶液中,助溶剂乙醇存在下,加热到 85-130°C,甲砒霉素水解,经萃取获得 RT0130-SM。

[0069] 步骤 (a) 反应式 A 如下:

[0070]



[0071] 投料比例 (摩尔比):

[0072] RT0130-A : 强碱 = 1 : 3-6

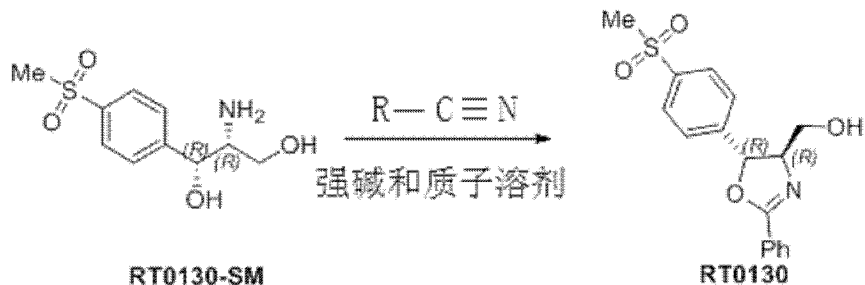
[0073] 助溶剂:乙醇

[0074] 所述强碱为 NaOH, KOH, 乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾或其组合。

[0075] 优选的, RT0130-A : 强碱 = 1 : 4 ; 强碱优选 NaOH。

[0076] 步骤 (b) 反应式 B 如下:

[0077]



[0078] 投料比例 (摩尔比):

[0079] RT0130-SM : RCN : 强碱 = 1 : 1-3 : 1-2

[0080] 溶剂:质子溶剂。

[0081] 所述质子溶剂为丙三醇、甲醇、乙醇或异丙醇等。优选丙三醇。

[0082] 所述碱为碳酸钾、氢氧化钾或 DBU 等。

[0083] 优选的, 所述 R 为苯基, 即 RCN 为苯甲腈。

[0084] 优选的, RT0130-SM : RCN : 强碱的摩尔比 = 1 : 1.5-2 : 1-2

[0085] 更优选的, RT0130-SM : RCN : 强碱的摩尔比 = 1 : 1.85 : 1.50

[0086] 步骤 (c) 如前一个反应式 C 所示, 具体步骤, 试剂也同上所述, 此处不做赘述。

[0087] 实施例 1 : RT0130-A 通过碱水解去酰胺化生成 RT0130-SM

[0088] 将 50.0 克 (0.14 摩尔) 固体 RT0130-A 加入 373 毫升氢氧化钠溶液 (1.5 摩尔 / 升, 0.56 摩尔) 中, 60°C 快速搅拌 2.5 小时, 冷却至室温, 加入甲基叔丁基醚 500 毫升萃取, 分出有机相, 浓缩, 真空干燥得到白色固体的 RT0130-SM。

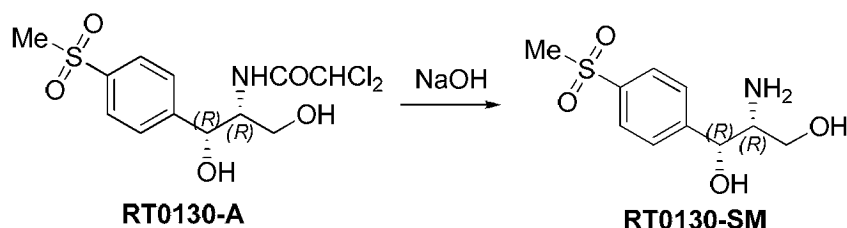
[0089] 投料比例 (摩尔比):

[0090] RT0130-A : NaOH = 1 : 4

[0091] 溶剂:乙醇

[0092] 化学反应式如下:

[0093]



[0094] 实施例 2 : RT0130-SM 与苯乙腈反应缩合生成 RT0130

[0095] 将 24.5 克 (0.10 摩尔) RT0130-SM、20.7 克 (0.15 摩尔) 无水碳酸钾溶解于 46 毫升丙三醇中, 搅拌并加热到 115°C, 将 19.0 克苯甲腈 (PhCN) 于半小时内滴入上述白色悬浮溶液, 保温并快速搅拌 18 小时, TCL 检测至反应完成, 冷却至室温, 加入冰水 400 毫升稀释并搅拌均匀, 4 ~ 10°C 条件下保温 1 小时, 过滤, 冰水洗涤, 真空干燥得到 31.5 克 (0.095 摩

尔)RT0130 白色固体。

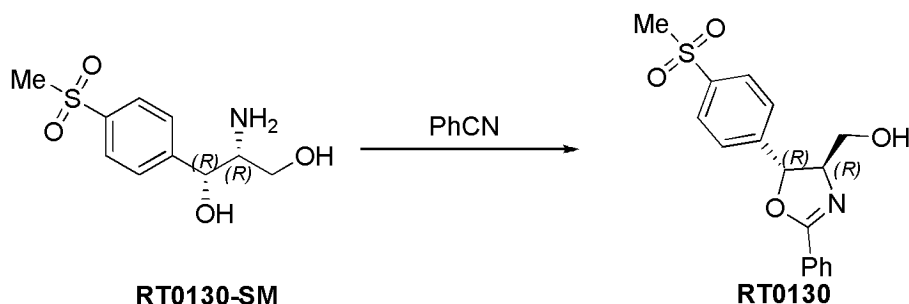
[0096] 投料比例(摩尔比)

[0097] RT0130-SM : 苯甲腈 : 碳酸钾 = 1.00 : 1.85 : 1.50

[0098] 质子溶剂:丙三醇

[0099] 化学反应式如下:

[0100]



[0101] 实施例 3:RT0130 被 XtalFluor-E 氟化生成 RT0131

[0102] 将 31.5 克 (0.095 摩尔) 固体的 RT0130 溶于 315 毫升干燥的二噁烷中。在氮气保护下缓慢加入碳酸钾 (0.28 摩尔) 和固体 XtalFluor-E (0.28 摩尔) 试剂,搅拌均匀后,缓慢升到室温搅拌反应 24 小时, TLC (Thin Layer Chromatography, 薄板层析色谱) 检测至反应完成。将反应液体缓慢倒入冰冷的碳酸氢钾水溶液 (0.1 摩尔/升) 中,将有机相分离,5%活性碳脱色,干燥,浓缩得 28.5 克 (0.090 摩尔) RT0131 浅黄褐色固体。

[0103] 投料比例(摩尔比)

[0104] RT0130 : K_2CO_3 : XtalFluor-E 试剂 = 1.00 : 2.95 : 2.95

[0105] 溶剂:二噁烷

[0106] 实施例 4:RT0130 被 XtalFluor-E 氟化生成 RT-0131

[0107] 将 31.5 克 (0.095 摩尔) 固体的 RT0130 溶于 315 毫升干燥的二氯甲烷中。在氮气保护下缓慢加入 21.2 毫升的液体 DBU (0.142 摩尔) 和固体 XtalFluor-E (0.142 摩尔) 试剂,搅拌均匀后,缓慢升到室温搅拌反应 24 小时, TLC 检测至反应完成。将反应液体缓慢倒入冰冷的碳酸氢钠水溶液 (0.1 摩尔/升) 中,将有机相分离,5%活性碳脱色,干燥,浓缩得 30.0 克 (0.095 摩尔) RT0131 浅黄褐色固体。

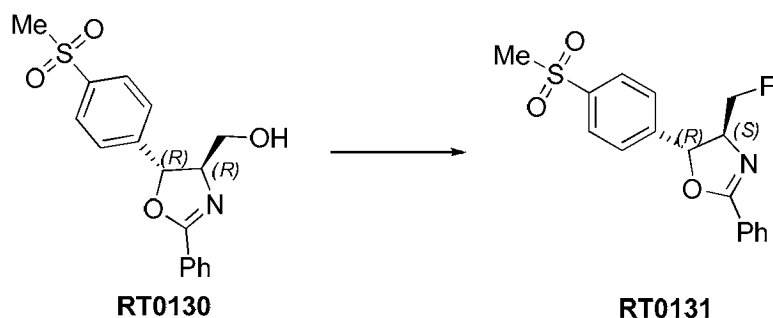
[0108] 投料比例(摩尔比)

[0109] RT0130 : DBU : XtalFluor-E 试剂 = 1.00 : 1.50 : 1.50

[0110] 溶剂:二氯甲烷

[0111] 化学反应式如下:

[0112]



[0113] 结论

[0114] 由表一可见,在氟苯尼考中间体 RT0131 的合成过程中,每一步反应都有极高的回收率(95 ~ 99%),实验步骤操作方便,副产物少,产品易于纯化,对环境友好。

[0115]

化合物	产品外观	溶剂	熔点(°C)	回收率(%)
RT0130-A	/	乙醇及水	ND	/
RT0130-SM	白色固体	丙三醇	ND	99
RT0130	白色固体	二氯甲烷	206-209	95
RT0131(实施例 3)	浅黄褐色固体	/	117-119	95
RT0131(实施例 4)	浅黄褐色固体	/	117-119	95

[0116] 表一. 氟苯尼考中间体 RT0131 合成过程中所获得的各中间体的物理化学性质

[0117] ND:未测定

[0118] 根据本发明的实施例已对本发明进行了说明性而非限制性的描述,但应理解,在不脱离由权利要求所限定的相关保护范围的情况下,本领域的技术人员可以做出各种变更和/或修改。

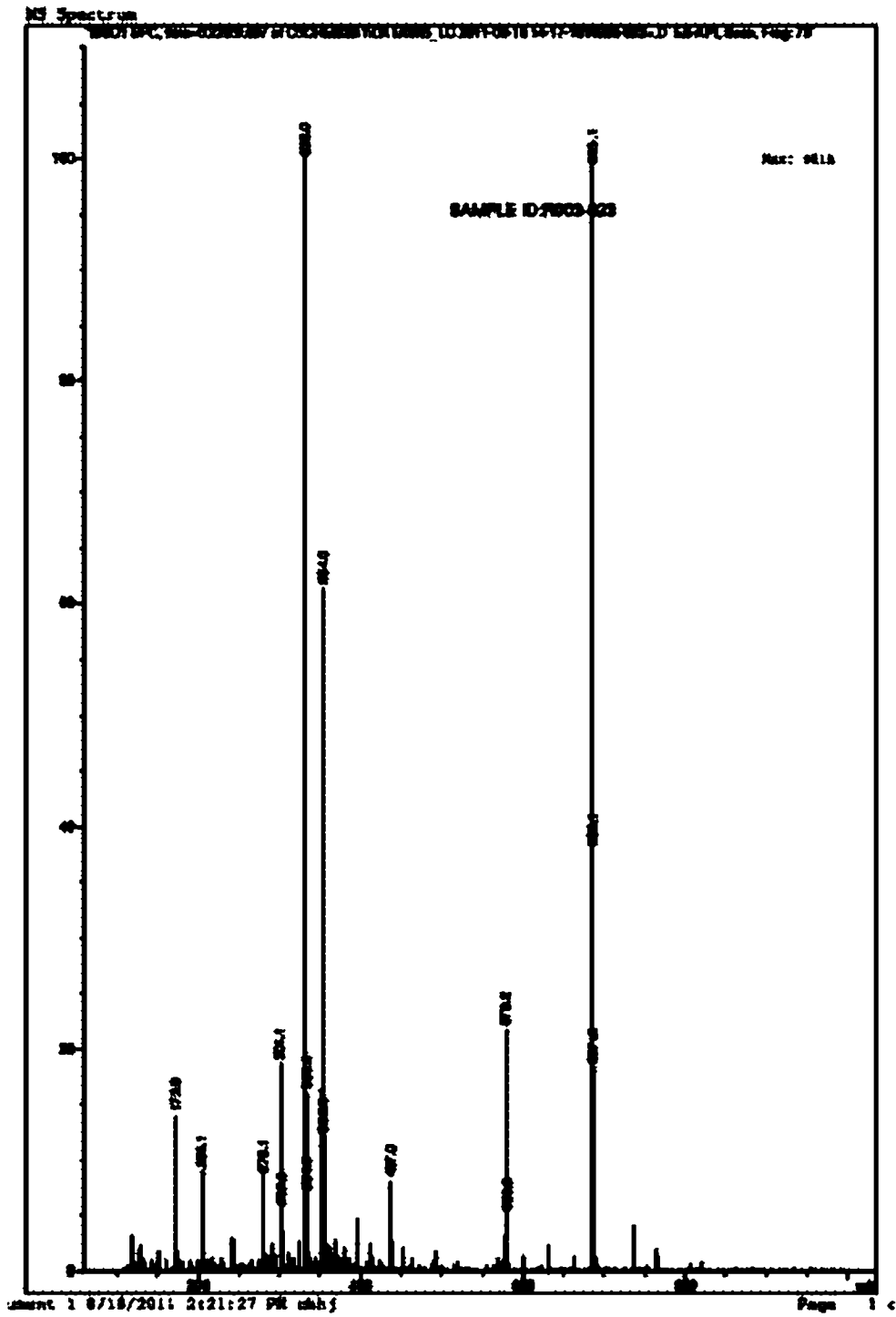


图 1

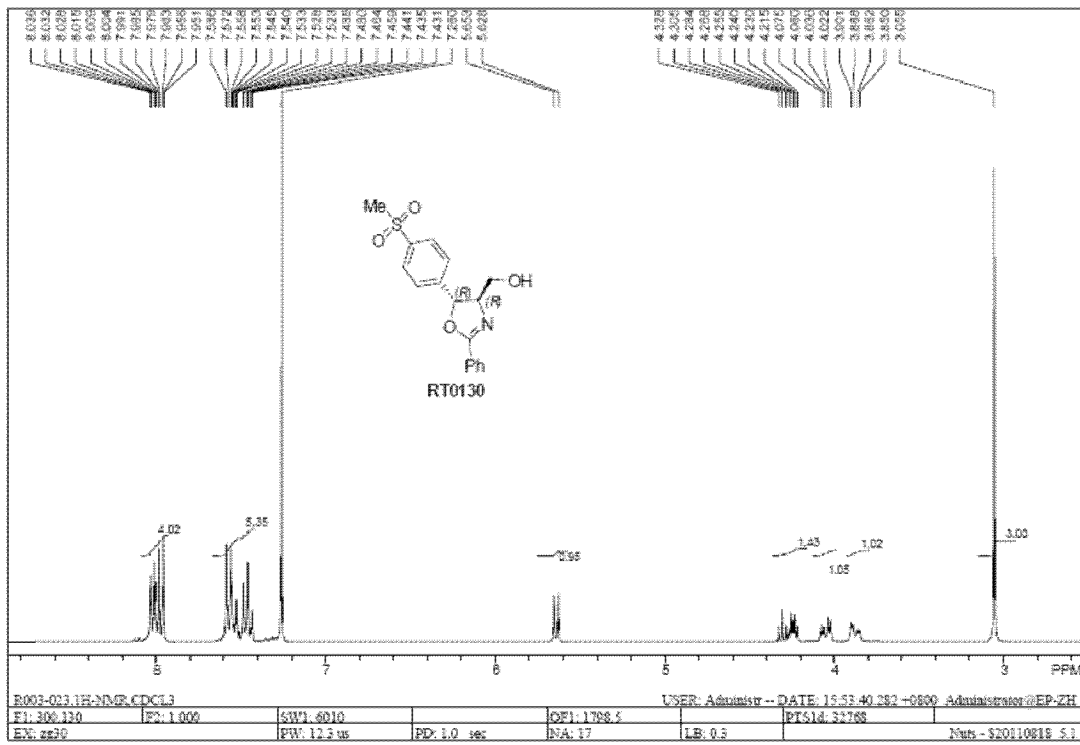


图 2

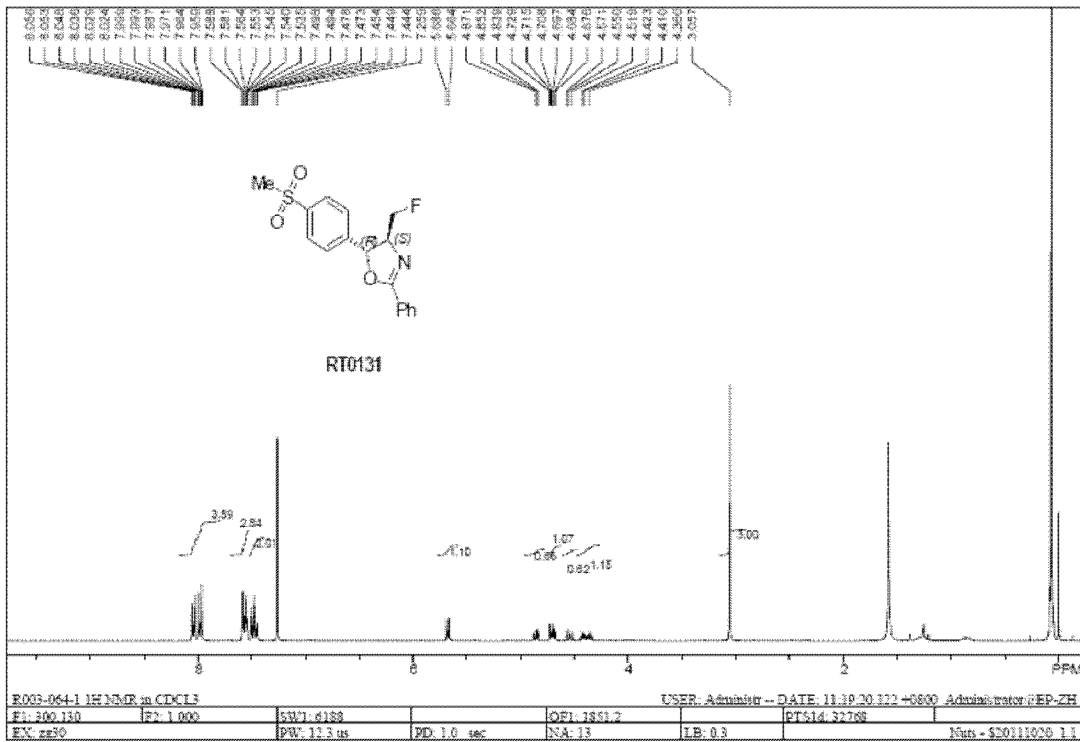


图 3