

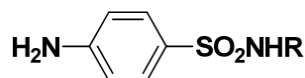
5-甲基-3-异噁唑甲酰胺的合成

一、实验目的

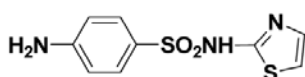
1. 通过 5-甲基-3-异噁唑甲酰胺的合成，复习 claisen 缩合反应，掌握其反应机理和控制反应异构体的方法。
2. 学习通过薄层色谱（TLC）监控反应进程
3. 熟悉多步骤有机化合物的合成方法，并掌握和综合运用有机化学实验中各种基本单元操作

二、前言

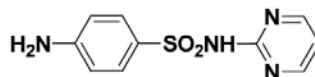
磺胺类药物是指在结构上为对氨基苯磺酰胺的衍生物，磺胺类药物能抑制多种细菌及少数病毒的生长和繁殖，用于防治多种病菌感染。磺胺类药物曾在保障人类生命健康方面发挥过重要作用，在抗生素问世后，虽失去了原来的重要地位，但在目前的一些疾病的治疗中仍在广泛使用。磺胺类药物的一般结构为：



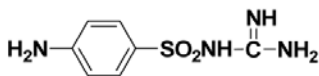
磺胺基上氮原子的取代基不同可形成不同的磺胺药物，尽管合成的磺胺衍生物多达五千种以上，但真正显示抑菌活性的只有为数不多的几十种，典型的如下：



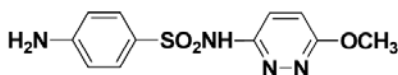
磺胺噻唑 (ST)



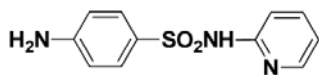
磺胺嘧啶 (SD)



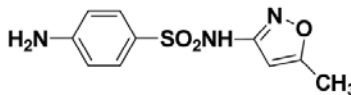
磺胺胍 (SG)



长效磺胺 (SMP)



磺胺吡啶 (SP)

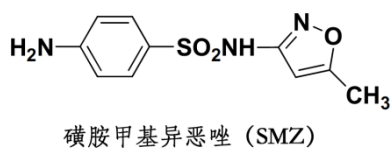


磺胺甲基异噁唑 (SMZ)

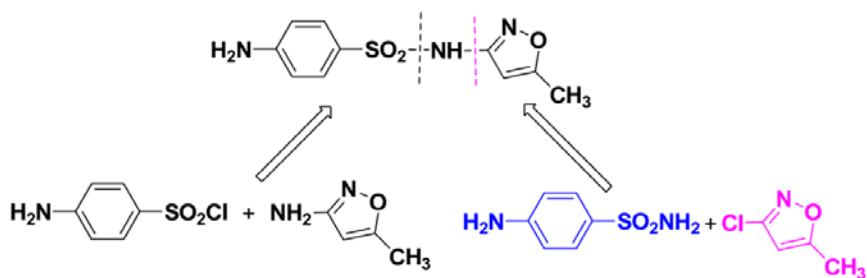
磺胺药物自抗生素的发现和普遍使用后被降低到了次要地位，但是某些磺胺药物如磺胺甲基异噁唑，磺胺嘧啶等以其具有抑制肺炎球菌、脑膜炎球菌、葡萄球菌等多种致病微生物功能，且具有毒性低、副作用小等优点仍在世界医药舞台上扮演重要的角色。

三、实验原理

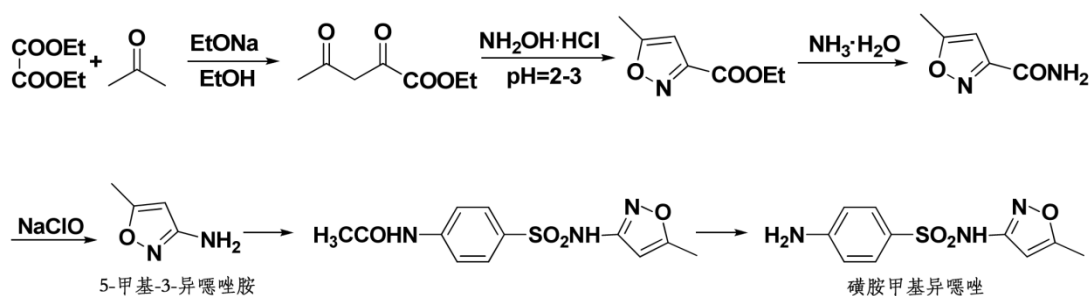
磺胺甲基异噁唑的化学结构如下：



合成方法：



通过 3-氯-5-甲基异噁唑的方法合成目标化合物，由于 3-硝基丁酮中间体不稳定，且蒸馏时易发生爆炸，同时 3-氯-5-甲基异噁唑在碱性条件下容易开环，活性不高，因此通常采用第一种方法合成，即通过磺酰氯和氨基的缩合反应，其关键中间体 5-甲基-3-异噁唑胺的合成路线是以草酸二乙酯和丙酮为原料，在醇钠作用下经 Claisen 缩合得乙酰基丙酮酸酯，再与羟胺缩合，环化得 5-甲基-3-异噁唑甲酰胺。该酰胺经霍夫曼降解得 5-甲基-3-异噁唑胺，再与对乙酰氨基苯磺酰氯缩合，脱去乙酰基便得到目标产物磺胺甲基异噁唑。



四、实验步骤

1. 试剂

草酸二乙酯 9.5g (0.065mol, 8.8ml), 丙酮 5.0g (d 0.78, 6.5ml, 0.085mol, 1.3eq),

甲醇钠 (4.6g, 96%, 0.085mol, 1.3eq), 无水乙醇 100mL, 浓硫酸 10mL, 乙酸乙酯 100 mL, 盐酸羟胺 1.9 g (0.0275mol, 1.1eq), 30%浓氨水 10mL。

2. 操作步骤:

在装有机械搅拌器, 冷凝管 (上端连上 CaCl_2 干燥管)、温度计和滴液漏斗的 250mL 四口瓶中加入 100mL 无水乙醇, 搅拌下分批加入甲醇钠 4.6g, 搅拌混合均匀, 然后从滴液漏斗中将 9.5g 草酸二乙酯和 6.5mL 丙酮的混合液慢慢匀速滴入, 反应液内部温度逐步上升到 30°C , 约 5-10min 滴完。然后用电热套控制温度在 $40-45^\circ\text{C}$, 搅拌反应至原料消失 (TLC 监测, 展开剂: $V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$), 约 1.5 -2h。

待反应冷却后, 搅拌下, 在 $0-10^\circ\text{C}$ (冰水浴冷却) 下滴加浓硫酸 (约 4~5 mL) 至 $\text{pH}=3$, 过滤, 少量乙醇洗涤固体, 固体转移到烧杯中, 加入 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水, 如固体没有完全溶解, 可再加入适量水至固体全部溶解。滤液转移到 250mL 圆底烧瓶中, 水泵减压下蒸除乙醇, 残留物冷却后, 加入上述烧杯中的水和乙酸乙酯混合物, 转移到 250 mL 分液漏斗中, 再用 50mL 乙酸乙酯分多次洗涤抽滤瓶、布氏漏斗和圆底烧瓶, 分出水层后, 有机相再用 50mL 水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 将干燥剂过滤后, 转移到 250mL 圆底烧瓶中, 用水泵减压浓缩后进行减压蒸馏, 收集 $130-132^\circ\text{C}/37\text{ mm Hg}$ or $117-119^\circ\text{C}/29\text{ mm Hg}$ 馏分, or $65-75/5-10\text{mm Hg}$, 6.0-8.0g, 收率 60-80%。

称取上述乙酰基丙酮酸乙酯产物 3.9g(0.025mol)转移到 100mL 圆底烧瓶中, 放入磁子, 加入 15mL 无水甲醇, 在电磁搅拌上进行搅拌下, 加入 1.9g(0.0275mol, 1.1eq) 盐酸羟胺, 然后加热至 $68-70^\circ\text{C}$ 至反应原料消失 (TLC 监测, $V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$), 约需 1.5-2h。

反应液冷却后, 在 10°C 以下慢慢滴加约 10 mL 25%氨水, 加毕, 升温至 $35-40^\circ\text{C}$, 电磁搅拌反应 3h (TLC 监控反应, $V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$)。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入 10mL 冰水, 并将反应瓶置于冰水中, 静置 15min, 待结晶完全释出后, 抽滤, 用冰水洗涤固体, 充分抽滤至干, 红外灯烘干, 得到 5-甲基-3-异恶唑甲酰胺, 称重, 计算产率, 并测定熔点和红外光谱。

五、参考文献:

- 1) Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Moroder, F.; Manfredini, S.; Mucchi, L.; Vecchia, F. D. , *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 557-560.
- 2) C. S. Marvel and E. E. Dreger. , *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, p.238 (1941); Vol. 6, p.40 (1926).
- 3) Ghosh, A.; Xi, K.; Ratia, K.; Santarsiero, B. D.; Fu, W. ; Harcourt, B. H. Rota, P. A.; Baker, S. C.; Johnson, M. E. and Mesecar, A. D., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(22), 6767-6771
- 4) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Pollini, G. P.; Simoni, D., *Tetrahedron*, **1987**, 43(1), 235-42