

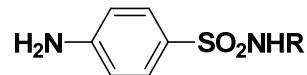
## 5-甲基-3-异噁唑甲酰胺的合成

### 一、实验目的

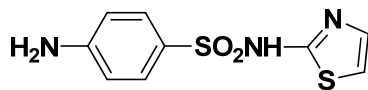
1. 通过 5-甲基-3-异噁唑甲酰胺，学习 claisen 缩合反应的合成，掌握其反应机理和控制反应异构体的方法。
2. 学习通过薄层层析板（TLC）监控反应进程
3. 熟悉通过核磁共振鉴别化合物结构

### 二、前言

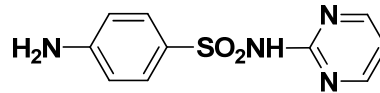
磺胺类药物是指在结构上为对氨基苯磺酰胺的衍生物，磺胺类药物能抑制多种细菌及少数病毒的生长和繁殖，用于防治多种病菌感染。磺胺类药物曾在保障人类生命健康方面发挥过重要作用，在抗生素问世后，虽失去了原来的重要地位，但在目前的一些疾病的治疗中仍在广泛使用。磺胺类药物的一般结构为：



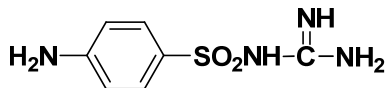
磺胺基上氮原子的取代基不同可形成不同的磺胺药物，尽管合成的磺胺衍生物多达五千种以上，但真正显示抑菌活性的只有为数不多的几十种，典型的如下：



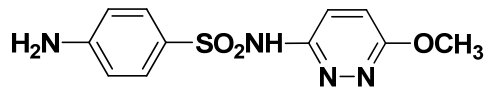
磺胺噻唑 (ST)



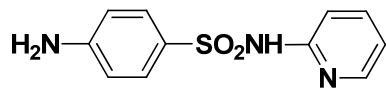
磺胺嘧啶 (SD)



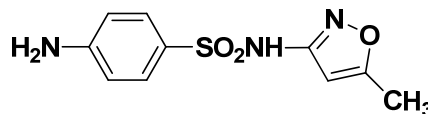
磺胺胍 (SG)



长效磺胺 (SMP)



磺胺吡啶 (SP)

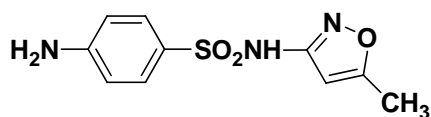


磺胺甲基异噁唑 (SMZ)

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。

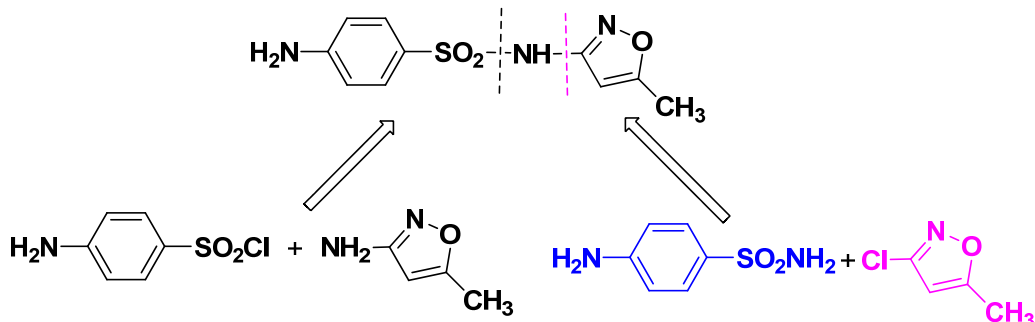
### 三、实验原理

磺胺甲基异噁唑的化学结构如下：

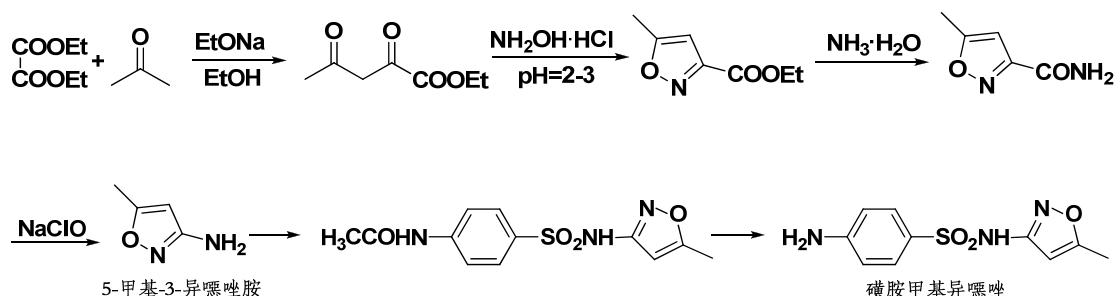


磺胺甲基异噁唑 (SMZ)

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，其中关键中间体 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(d 1.077, 0.065 mol, 8.8 ml), 丙酮 5.0g(d 0.78, 6.5ml, 0.085 mol, 1.3eq), 乙醇钠 5.78g (0.085mol, 1.3eq), 无水乙醇 100mL, 浓硫酸 10mL, 乙酸乙酯 100 mL, 盐酸羟胺 1.9g (0.0275mol), 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  $\text{CaCl}_2$  干燥管）、温度计和滴液漏斗的 250mL 四口瓶中加入 5.78g 乙醇钠和 100mL 无水乙醇，搅拌混合均匀，然后

从滴液漏斗中将 9.5g (8.8mL, 0.065mol) 草酸二乙酯和 5.0g (6.5mL, 0.085mol) 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。然后控制温度在 40-45 °C (水浴加热), 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 °C (冰水浴冷却) 下滴加浓硫酸 (约 4~5 mL) 至 pH=3, 过滤, 少量乙醇洗涤固体, 旋转蒸发仪浓缩乙醇, 残留物加入 100mL 乙酸乙酯, 转移到 250 mL 分液漏斗中, 用水 (50mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩后进行减压蒸馏, 收集 108-110°C/12mmHg 馏分, 收率约 60%。

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, 然后在水浴上加热至 68-70 °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 2-3h。

反应液冷却后, 在 10 °C 以下慢慢滴加约 10 mL 25%氨水至 pH=8-9, 升温至 35-40 °C, 电磁搅拌反应 2h 左右 (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, 待结晶完全释出后, 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。

### 3. 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