

3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺的合成

李连连, 张庆文* (上海医药工业研究院化学制药部, 上海 200437)

摘要: 目的 开发一条适合产业化的 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺的合成工艺路线。方法 以间氟氯苄和 2-氯-4-硝基苯酚为原料, 依次经碳酸钾存在下的缩合反应、铁粉/氯化铵还原得到 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺。结果 总收率为 82%。所得产物经 TLC、熔点和核磁共振氢谱表征, 具有高纯度。结论 本方法原料价廉易得, 操作简便, 环境污染更小, 预期适合工业化生产。

关键词: 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺; 拉帕替尼; 合成; 间氟氯苄; 2-氯-4-硝基苯酚

中图分类号: R916.696; R916.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)03-0245-02

Practical Synthesis of 3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy) aniline

LI Lianlian, ZHANG Qingwen* (Division of Medicinal Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a practical process for 3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)aniline. **METHODS** 3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)aniline was synthesized from 1-(chloromethyl)-3-fluorobenzene and 2-chloro-4-nitrophenol via condensation in the presence of potassium carbonate, followed by reduction with Fe/NH₄Cl. **RESULTS** The overall yield of this process was 82%. The target product was characterized by TLC, melting point and ¹H-NMR. **CONCLUSION** This synthetic process features are cheap and readily available starting materials, robustness, less waste burden, thus should be amenable to industrial production.

KEY WORDS: 3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy) aniline; lapatinib; synthesis; 1-(chloromethyl)-3-fluorobenzene; 2-chloro-4-nitrophenol

拉帕替尼二对甲苯磺酸盐一水合物(lapatinib ditosylate monohydrate, **1**), 化学名为 *N*-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基]-6-[5-[[[2-[甲磺酰基]乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二(4-甲基苯磺酸)盐一水合物, 由葛兰素史克公司研发, 于 2007 年在美国首次上市, 是一种口服的小分子表皮生长因子受体(EGFR)和 2 型人表皮受体(HER2)双重抑制剂。其适应证为合用卡培他滨治疗 HER2 过度表达的晚期或转移性乳腺癌, 合用来曲唑治疗 HER2 过度表达、激素受体阳性的转移性乳腺癌绝经妇女病人^[1-2]。3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺(**1**)是合成拉帕替尼的重要中间体^[3]。

目前文献报道 **1** 的合成方法主要有 3 种。①由间氟苄醇与 3-氯-4-氟硝基苯在碱性条件下缩合, 然后还原硝基得到化合物 **1**。文献[4]报道, 间氟苄醇与 3-氯-4-氟硝基苯在氢化钠(60%)存在下发生缩合反应, 得到化合物 **4**, 收率 83%; 再经 5% Pt/C 催化氢化得到化合物 **1**, 收率 83%。该方法缩合反

应一步需氮气保护, 并用到氢化钠, 价格昂贵且易燃。文献[5]报道, 间氟苄醇与 3-氯-4-氟硝基苯在氢氧化钾存在下发生缩合反应, 得到化合物 **4**, 收率 92%; 再经锌粉/氯化铵还原得到化合物 **1**, 未经纯化直接投料下步反应。该方法缩合反应时间长达 18 h, 操作繁琐。②由间氟苄醇与 3-氟-4-羟基苯胺进行 Mitsunobu 反应, 一步得到化合物 **1**, 收率 78%^[6]。该方法虽然反应条件温和, 但是用到三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD), 而且需柱层析分离纯化, 不利于工业化生产。③由间氟苄醇与 2-氯-4-硝基苯酚(**3**)在碳酸钾存在下缩合得到化合物 **4**, 然后还原硝基得到化合物 **1**。文献[7]采用间氟苄醇, 缩合收率为 94%; 再经铁粉/醋酸还原得到化合物 **1**, 收率为 95%。虽然收率高, 但是产物需要经过柱层析分离。文献[8]采用间氟氯苄(**2**), 缩合收率为 99%; 再经铁粉/氯化铵还原得到化合物 **1**, 收率为 84%; 总收率 83%。该方法反应条件温和, 无需柱层析, 间

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-007); 上海市基础研究重点项目(09JC1413200)

作者简介: 李连连, 女, 硕士生 Tel: (021)55514600-206 E-mail: dream.0123@163.com *通信作者: 张庆文, 男, 研究员, 硕士
Tel: (021)55514600-205 Email: zhangqw@sipi.com.cn

氟氯苄与间氟溴苄相比具有成本优势,铁粉/氯化铵还原避免了催化氢化可能的脱卤副反应。

本试验参照文献[8]方法,以价廉易得的间氟氯苄(2)和2-氯-4-硝基苯酚(3)为原料、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,在碳酸钾存在下经缩合得到化合物4,收率94%;再经铁粉/氯化铵还原得到目标化合物1,收率86%;总收率82%,与文献[8]相当。本试验改进了铁粉/氯化铵还原的工艺细节:将铁粉用量由4倍摩尔当量降至3倍,减轻了三废压力;以水/乙醇体系代替文献中的水/甲醇体系。所制备产品1经薄层层析(TLC)、熔点和核磁共振氢谱表征,具有高纯度。改进后的合成工艺预期适合工业化生产。3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺(1)的合成路线见图1。

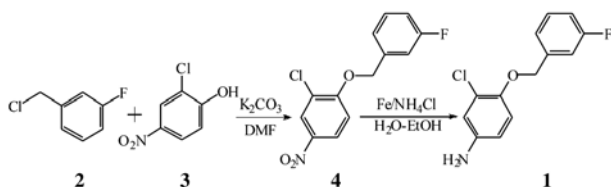


图1 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺(1)的合成路线

Fig 1 Synthetic route of 3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline (1)

1 仪器

薄层层析硅胶板(型号 HSGF 254,烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂);ZF-I型三用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂);天精牌 YRT-3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂);INOVA-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司)。

2 方法

2.1 2-氯-1-(3-氟苄氧基)-4-硝基苯(4)的制备

100 mL 茄形瓶中,室温下将2-氯-4-硝基苯酚(3)(20 g, 115.24 mmol)溶于DMF(120 mL),加入无水碳酸钾(31.90 g, 230.81 mmol),搅拌10 min后加入间氟氯苄(2)(17 g, 117.59 mmol),90℃搅拌3.5 h。稍冷后,将反应液倾入水(900 mL)中,搅拌1 h,抽滤,水洗,真空干燥(65℃,2 h),得到黄色固体4(30.45 g, 94%)。mp 96.4~97.8℃。

2.2 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺(1)的制备

250 mL 茄形瓶中,将2-氯-1-(3-氟苄氧基)-4-硝基苯(4)(10 g, 35.75 mmol)悬浮于无水乙醇(100 mL)中,依次加入活化的还原铁粉(5.99, 107.25 mmol)、氯化铵(11.47 g, 214.5 mmol)和水(20 mL),90℃回流搅拌5.5 h。将反应物通过硅藻

土趁热过滤,滤液旋转蒸干后,加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)分层。乙酸乙酯层水洗(2×20 mL)后,搅拌下缓慢加入12 mol·L⁻¹ HCl调pH至5~6,搅拌1 h后过滤,乙酸乙酯洗,真空干燥(40℃,3 h),得到白色固体1盐酸盐(8.94 g, 86%)。

将上述所得1盐酸盐(8.94 g)与乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)混合,搅拌下缓慢加入1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠水溶液调pH至7~8。分取乙酸乙酯层,用饱和氯化钠水溶液(30 mL)洗,无水硫酸镁干燥,旋蒸干后得到类白色晶体1(7.80 g, 100%)。R_f: 0.55(乙酸乙酯:石油醚=1:2)。mp 80.0~80.6℃(文献[9]值:74~76℃)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.40(m, 1H, ArH), 7.22(m, 2H, ArH), 7.10(m, 1H, ArH), 6.88(m, 1H, ArH), 6.66(d, J=2.4 Hz, 1H, ArH), 6.48(dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.03(s, 2H, CH₂), 4.89(s, 2H, NH₂)。

3 讨论

本试验以间氟氯苄(2)和2-氯-4-硝基苯酚(3)为起始原料,依次经过无水碳酸钾存在下的缩合、铁粉/氯化铵还原硝基等两步反应得到目标化合物1,多批制备总收率稳定在82%左右。其中对铁粉/氯化铵还原条件进行了改进,将铁粉用量从4倍摩尔当量降至3倍,并用乙醇替代甲醇。本方法原料价廉易得,操作简便,环境污染更小,预期适合工业化生产。进一步的放大研究和工艺验证有待进行。

REFERENCES

- [1] LIU S J. Lapatinib is expected to become first-line therapy for metastatic breast cancer [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2009, 33(6): 285-285.
- [2] ZHAO S J, ZHU Z. Lapatinib: A novel two way tyrosine kinase inhibitor [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2008, 43(13): 1037-1038.
- [3] GUNTRIP S B, LACKEY K E, CARTER M C, et al. Bicyclic heteroaromatic compounds as protein tyrosine kinase inhibitors: EP, 1047694[P]. 2004-07-07.
- [4] ELI W, QIAN Z, GEORGE T, et al. Cyanoguanidines and cyanoamidines as ERBB2/EGFR inhibitors: US, 2005/0101617A1 [P]. 2005-05-12.
- [5] CHEW W, CHEAL G K, LUNETTA J F. Preparation methods of substituted 3-cyanoquinolines and their intermediates: WO, 2006/127207 [P]. 2006-11-30.
- [6] EDWARD H, WEN C, CHEN P, et al. δ-substituted pyrrolo-triazine compounds: WO, 2005/065266[P]. 2005-07-21.
- [7] LIU Q J, CHENG Z, ZHAO Q, et al. Novel heterocycles: WO, 2006/023843A2 [P]. 2006-03-02.
- [8] DENG B C, FENG J, FENG F, et al. Preparation methods of quinazoline derivatives and their pharmaceutical uses: WO, 2009/012647A1 [P]. 2009-01-29.
- [9] JI X, WANG W W, XU G H, et al. Synthesis of lapatinib [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(11): 801-804.

收稿日期: 2010-06-23