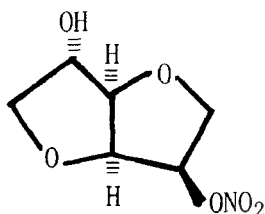


单硝酸异山梨醇酯合成的工艺改进

况代武 曹 霞(南京 210009 中国药科大学)

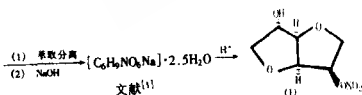
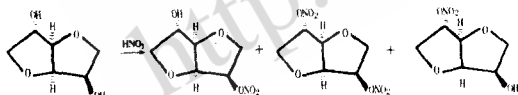
单硝酸异山梨醇酯(ISM)为新一代硝酸酯类抗心绞痛药物,最先在德国上市,其后在美国、荷兰等十几个国家上市,与二硝基异山梨醇酯(又称消心痛)相比,本品口服吸收快、无肝脏首过效应,生物利用度可达100%。其结构如下。



文献报道:ISM 的制备方法主要有以下几种途径:

①浓硝酸直接硝化法^[1]。脱水异山梨醇经硝化产生2-硝酸5-硝酸与2,5-二硝酸异山梨醇酯的混合物,经层析或萃取结晶分离得目的物,该方法的关键是混合物的分离,分离方法不同,所得产品的纯度、收率有很大差别。②乙酰基保护法^[2,3]。脱水异山梨醇经乙酰化得到双乙酰和二种单乙酰异山梨醇的混合物,经分馏或结晶分离得到2-乙酰基异山梨醇,再硝化、水解得目的物。其中结晶法分离步骤多,杂质不易分离、产品纯度较差,反应收率低;分馏法收率较高,纯度好,但需要高真空条件。

本文在综合文献的基础上,对ISM的合成工艺做了一些改进。



1 单硝酸异山梨醇酯钠盐合物(2)的制备。

将150ml苯,50ml乙酸,50ml乙醇混合,加热至50℃,加入50g脱水异山梨醇,搅拌溶解后,冷却至30℃,滴加27.5ml发烟硝酸,滴完后,将反应液倾入冰水中,滴加30%氢氧化钠溶液调pH至7.0,静置,分层,油层用水提取3次,提取液与水层合并,水层用丁

酮提取4次,减压蒸馏得浓缩物,将浓缩物用67ml水溶解,冷却到0℃,搅拌下缓慢加入67ml,30%氢氧化钠溶液,析出白色沉淀,过滤得粗品(2),用乙醇和氯仿混合溶剂重结晶得(2)。收率38%,mp 101.5~102℃(文献^[1]收率35.8%,mp 101~102℃)。

2 单硝酸异山梨醇酯(1)的制备

将(2)溶于乙醇中,用稀盐酸溶液调pH值至7,加活性炭脱色,过滤,蒸去乙醇得白色固体,用氯仿重结晶,得产品(1)。mp 90.5℃~91℃,收率83%(文献^[1]收率73.5%,mp 90.6℃)。

所得产物的红外光谱与标准品的红外光谱完全一致,薄层检查(CHCl₃:CH₃OH 10:1)一斑点,且与标准品的R_f值相等。

3 讨论

文献^[1]报道采用苯、乙酸、乙醇混合溶剂控制硝化反应的温度,反应混合物经萃取分离,水层中的主要产物为ISM,通过化合物(2)的制备可得到高纯度的ISM。

化合物(2)的制备中,减压蒸馏得到的浓缩物,文献^[1]是用异丙醇溶解后加入氢氧化钠析出白色固体。本文用水作溶剂,成本下降,收率还略有提高,对纯度没有影响,文献^[1]报道将得到的粗品(1)用乙醇重结晶,再将结晶溶于水,然后,调pH值,分离,用丁酮反复提取,浓缩提取液,重结晶。本文改为直接在乙醇中调pH值,脱色,过滤后蒸馏去乙醇,重结晶,得产物,简化了操作,收率提高,纯度好。

参考文献

- 1 To Shio Itoh. Method for the Preparation of isosorbide - 5 - nitrate. U.S. 4584, 39, 22 Apr 1986(CA1986;104:613g).
- 2 Einhart Kiegel. Process for the Preparation of 1, 4; 3, 6 - dianhydro - Dylucitol - 5 - nitrate. U.S. 4, 431, 829, 1984 - 02 - 14.
- 3 Peter Stoss. Process for the production of isosorbide - 5 - nitrate. U.S. 4, 371, 703, 1983 - 02 - 01.

收稿日期:1998-03-02