

## 咪康唑中间体 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇合成新工艺

王宇<sup>1,2</sup>, 陈平<sup>3</sup>, 陈明<sup>2</sup>, 胡艾希<sup>1\*</sup> (1. 湖南大学化学化工学院, 湖南 长沙 410082; 2. 湖南化工研究院精细所, 湖南 长沙 410007; 3. 长沙理工大学化学系, 湖南 长沙 410000)

**摘要:**目的 合成 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇。方法 以 2,4-二氯苯甲醛为原料,在碱性条件下与铈内鎓盐反应得到的 1-(2,4-二氯苯基)环氧乙烷与咪唑反应得到抗真菌药物咪康唑中间体 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇。结果 此工艺具有反应条件温和、易控,原料便宜易得等优点,总收率 54%,产品纯度 ≥99.0%。结论 该合成工艺可行,具有工业生产价值。

**关键词:**合成, 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇, 铈内鎓盐, 环氧化反应, 咪康唑

中图分类号: R978.5; TQ460 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2004)04-0286-02

### Synthesis of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1-imidazolyl) ethanol

WANG Yu<sup>1,2</sup>, CHEN Ping<sup>3</sup>, CHEN Ming<sup>2</sup>, HU Ai-xi<sup>1</sup> (1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China; 2. Department of Fine Chemistry, Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha, 410007, China; 3. Department of Chemistry, Changsha University of Science and Technology, Changsha 410000, China)

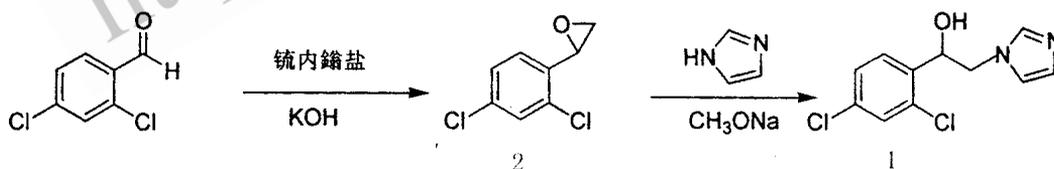
**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1-imidazolyl) ethanol. **METHOD** 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1-imidazolyl) ethanol, the important intermediate of miconazole, was synthesized by epoxidation of 2,4-dichlorophenyl aldehyde with sulphonium ylide and by reacting of 2,4-dichlorophenyl oxirane with imidazole. **RESULTS** The overall yield was 54% and the purity was over 99.0%. **CONCLUSION** This synthetic method is feasible and suitable for industry.

**KEY WORDS:** synthesis; 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1-imidazolyl) ethanol; sulphonium ylide; epoxidation reaction; miconazole

咪康唑(达克宁)是目前用量较大的外用广谱抗真菌药物。1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇(1)是合成咪康唑的重要中间体<sup>[1]</sup>。(1)目前是采用间二氯苯经傅克(Friedel-Crafts)酰化生成 2,4,6-三氯苯乙酮,再用硼氢化钾<sup>[2]</sup>或异丙醇铝<sup>[3]</sup>还原生成的 α-氯甲基-2,4-二氯苯甲醇后与咪唑缩合得到,总收率约 60%。由于使用 KBH<sub>4</sub>、相转移催化剂等价格较贵的原料,且存在操作步骤多、流程长等缺点。本实验

根据铈内鎓盐(sulphonium ylide)在碱性条件下与羰基化合物形成环氧化物原理<sup>[4]</sup>,首次选择以 2,4-二氯苯甲醛为原料经环氧化生成 1-(2,4-二氯苯基)环氧乙烷(2)后,再用咪唑使环氧乙烷开环得到(1),总收率 54%。

本法合成 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇,具有反应工艺简单、反应条件温和、操作步骤少、原料价格便宜、易得等优点。原料成本约 120 元/kg,具有工业化推广价值。



#### 1 试剂和仪器

熔点用 WRS-1A 熔点仪测定;EI-MS 用 Agilent 1100 Series 气相质谱仪测定;ESI-MS 用 Hp 6890-5973 液相质谱仪测定;<sup>1</sup>H NMR 用 Varian Inova-300 核磁共振仪测定;含量用鲁南 SP-502 气相色谱仪测定,OVI 701 毛细管柱。2,

4-二氯苯甲醛(工业品,99%),KOH(工业品,90%),咪唑(工业品,99%),正丁醇(CP),甲苯(CP),盐酸(CP),铈内鎓盐按文献<sup>[5]</sup>自制,甲醇钠(自制)。

#### 2 2,4-二氯苯基环氧乙烷(2)的制备

2,4-二氯苯甲醛 17.8g(0.1 mol),铈内鎓盐溶液 42.0g

作者简介:王宇(1971-),男,硕士,主要从事药物合成。Tel: (0731)5718385, 13807312768; \*胡艾希(1957-),男,博士,教授,博士生导师,从事药物合成研究和教学工作。Tel: (0731) 8823734, 13974825738 E-mail: axhu@public.cs.hn.cn

(0.12 mol), 搅拌控温 10 °C, 加入 KOH 19.0g (0.3 mol), 搅拌反应 4h。反应结束后用盐酸中和至中性, 常压蒸馏回收溶剂。反应液弃去水相得 (2) 19.0g, 转化率 100%, 选择性 92%。EI-MS (m/z): 188, 153, 123, 97, 73, 50。

### 3 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1-咪唑基)乙醇(1)的制备

(2) 19.0g (0.1 mol)、甲醇钠 10.0g (0.05 mol)、咪唑 10.3g (0.15 mol) 和正丁醇 20 mL 加热回流反应 4h, 反应结束后常压蒸馏回收溶剂, 反应液加入稀盐酸中和、过滤, 滤饼用甲苯 50 mL 重结晶得白色固体 (1) 14.1g, 含量 99.2%, 二步总收率 54% (以 2,4-二氯苯甲醛计), mp 134.4 ~ 135.6 °C (文献值 mp 132 ~ 134 °C)<sup>[2]</sup>, ESI-MS (m/z): 257; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.81 ~ 3.88 (s, 1H, CH), 4.17 ~ 5.24 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.95 (s, 1H, OH), 6.80 ~ 6.89 (d, 2H, 咪唑环 4,5-H), 7.27 ~ 7.59 (m, 4H, 咪唑环 2-H, 苯环 3,5,6-H)。

### 参考文献

- [1] 谈文柏. 抗真菌药-霉可唑的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1982, 11: 3.
- [2] 蒋彩珍, 张国红. α-(2,4-二氯苯基)-β-(1-咪唑基)乙醇的简便合成[J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28: 231.
- [3] 李金梅. 硝酸咪康唑合成新工艺[J]. 广东化工, 1990, 4: 35.
- [4] 黄宪, 陈振初. 有机合成化学[M]. 化学工业出版社, 1983, 334.
- [5] Forrester J, Jones R V H, Preston P N et al. Simple, inexpensive synthesis of oxiranes from carbonyl compounds. generation of sulfonium ylides from the ternary system methanol-sulfuric acid-dimethyl sulfide[J]. J Chem Soc, 1993, 1: 1937.

收稿日期: 2003-07-15