

2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑合成工艺的研究

陈志明 (浙江富盛控股集团有限公司研发中心, 浙江 常山 324200)

摘要:目的 改进 2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑的合成工艺。方法 以对氨基苯甲醚为起始原料, 采用醋酸硝酐作硝化剂进行硝化; 采用雷尼镍催化加氢法进行还原。结果 制得了奥美拉唑中间体 2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑, 总收率 78.5%。结论 值得推广到工业化生产。

关键词:奥美拉唑; 2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑; 雷尼镍; 催化加氢; 醋酸硝酐

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)07-0628-02

Study on Synthesis of 2-Mercapto-5-Methoxybenzimidazole

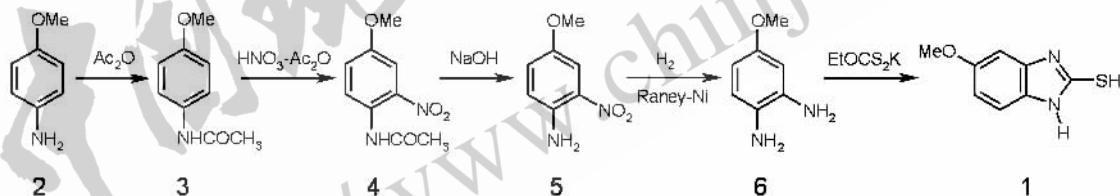
CHEN Zhi-ming (R&D Center, Zhejiang Fusheng Holding Group Co., Ltd., Changshan 324200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthetic process of 2-Mercapto-5-Methoxybenzimidazole (1). **METHODS** Product (1) was synthesized from p-aminoanisole by acetylation, nitration, hydrolysis, reduction and cyclic condensation. The nitrating agent was nitroxy acetate, and Raney nickel was used as catalyst. **RESULTS** Total yield was up to 78.5%. **CONCLUSION** It's deserved to be pushed to commercial scale production.

KEY WORDS: Omeprazole; 2-Mercapto-5-Methoxybenzimidazole; Raney nickel; catalytic hydrogenation; nitroxy acetate

奥美拉唑(Omeprazole)是瑞典 Astra 公司研究开发的质子泵抑制剂类抗溃疡药物。自 1988 年上市以来^[1-2], 因其卓越的药效而备受青睐。有关其重要中间体 2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑(1)合成工艺研究的报道, 也不断地出现在各种刊

物。尽管各种文献^[3-12]报道的起始反应物不同, 但共同点都是制得了 3-硝基-4-氨基苯甲醚(5), 然后经还原和环缩合而得。本文以对氨基苯甲醚为起始物, 经乙酰化、硝化、水解得到 3, 再经雷尼镍催化加氢后与乙基黄原酸钾环缩合而得 1。



1 实验部分

1.1 对乙酰氨基苯甲醚(3)

在装有温度计、搅拌、回流冷凝管和滴液漏斗的四口烧瓶中, 加入 2 (61.5g, 0.5mol) 和冰醋酸 (50mL, 0.87mol), 开动搅拌, 并用水浴加热至 70℃。滴加乙酸酐 (33.0g, 0.275mol)。加完后继续反应 30min。

1.2 3-硝基-4-乙酰氨基苯甲醚(4)

上述反应结束后撤除热水浴, 冷却至室温, 再置于冰盐水中。在 30℃ 以下, 用 98% (d = 1.5) 浓硝酸 (38.6g, 0.6mol) 和冰醋酸 (36g, 0.6mol) 配制醋酸硝酐, 备用。将醋酸硝酐滴加入反应瓶中, 温度控制在 10℃ 以下。滴加完毕后, 继续搅拌 1h。过滤, 水洗至中性, 得黄色固体 4。以上两步收率 92.1% (文献^[3]: 85%); mp 118 ~ 119℃ (文献^[13]: 117℃)。

1.3 3-硝基-4-氨基苯甲醚(5)

按照文献^[4]制备, 产率 92%, mp 127 ~ 129℃。

1.4 2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑(1)

(1) 3,4-二氨基苯甲醚(6) 室温下, 在 500 反应釜中, 加入 5 (30g, 0.18mol)、95% 乙醇 (300mL) 和雷尼镍 (3.0g)。安装好反应釜, 分别用氮气和氢气吹扫三次后, 再充氢至 0.5 MPa, 开动搅拌, 转速为 350r/min。

观察并记录反应温度的变化。开始时升温稍慢, 接着迅速升温, 到最高值后迅速下降。反应时间 3h。开釜出料, 立即过滤。过滤时不要抽干, 要及时添加乙醇洗涤, 始终不让雷尼镍暴露于空气中。滤液则不宜久置, 应尽快转移到下一步反应瓶中去。

(2) 目标产物 1 将加氢还原反应液迅速移入内有乙基黄原酸钾 (35g, 0.2mol)、装有回流冷凝管的 1000mL 烧瓶中, 再加 80mL 水。加热回流 6h。稍冷, 加 5g 活性炭。将回流装

置改成蒸馏装置,回收约 250mL 乙醇。再加入 250mL 水,趁热过滤,滤饼用少量热水洗涤。

滤液转入 1000mL 烧瓶中,在强烈搅拌下,用 10% 盐酸酸化至 pH=6。(耗用约 145mL,约 0.21mol)。过滤,得灰色粗品 1。

精制:用 4mol/LNaOH 溶液(50mL)溶解,加热至约 70℃,趁热过滤,加少量热水洗涤。滤液酸化至 pH=3,继续搅拌 1h。过滤,水洗至 pH=6。烘干(<80℃,鼓风干燥)。得类白色粉末 29.3g。两步收率 92.5%(文献^[5]:84%);mp262~264℃(文献^[14]:261~263℃)。

2 结果与讨论

2.1 该工艺路线共有 5 步反应,但第 1 和第 4 步产物可不经分离而直接用于第 2 和第 5 步反应,因此总转化率高(78.5%),物料利用率较高,产生的污染物总量相对较少。

2.2 选用醋酸硝酰进行硝化,选择性好(≥99%),收率高(94%),所得产物的质量显著提高,可以满足医药原料药的生产要求。

2.3 采用雷尼镍作催化剂,在 0.5MPa 的压力下进行催化加氢,技术上成熟可靠,运行安全。

参考文献

- [1] LIU Y H, WANG S X. Recent progress in proton pump inhibitors [J]. Chinese New Drugs Journal(中国新药杂志), 2001, 10(3): 161-164.
- [2] CHEN F E. Synthetic Method of Organic Pharmaceutical(有机药物合成法) [M]. Beijing: China Medicine Technology Press, 1999, 82-87.
- [3] Lǚ Y H, ZHOU J H. Synthesis of 2-mercapto-5-methoxy-benzimidazole [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 1998, 29(11): 518-519.
- [4] Liu D L, DOU Y, GAO Y, *et al.* The synthesis of the intermediate of omeprazole of n-(2-nitro-4-methoxy) phenylamine [J]. Journal of Xuzhou Normal University (Natural Science Edition) [徐州师范大学学报(自然科学版)], 2003, 21(4): 25-27.
- [5] DAI G Y, LIU D L, HU T, *et al.* Preparation of 2-Mercapto-5-methoxybenzimidazole [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 2003, 3(2): 60-61.
- [6] JIN C H, LUO R. A New Process for Synthesis of 5-Methoxy-2-mercaptobenzimidazole [J]. Fine Chemical(精细化工), 1999, 16(3): 52-53.
- [7] ZHANG Y L. Improvement on synthetic Technology of 2-mercapto-5-methoxy-1H-benzimidazole [J]. J Jinzhou Med College(锦州医学院学报), 2004, 25(3): 44-45.
- [8] ZHANG G M, WANG H X. Synthesis of omeprazole's intermediate [J]. Qilu Pharmaceutical Affairs(齐鲁药事), 2004, 123(19): 45-46.
- [9] Magan A, Sondhi S M, Singh P P *et al.* J. Indian Chem. Soc., 1990, 67(6): 476.
- [10] NAKAGAWA S, FUKUNAGA T, ODA R. Production of 2-mercapto-5-methoxybenzimidazole: Japan, 1994-2794 16[P]. 1994-10-04.
- [11] YAN G H, WANG F W. Graphical synthetic routes of omeprazole [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 1991, 22(6): 283-284.
- [12] LIU D L, LIU Y, HU T, *et al.* A new synthetic method of 2-mercapto-5-methoxy-1H-benzimidazole [J]. Journal of Xuzhou Normal University (Natural Science Edition) (徐州师范大学学报(自然科学版)), 2002, 20(4): 68-70.
- [13] Cadogan J I G, Ley S V, Pattenden G, *et al.* Dictionary of Organic Compounds [M]. 6th ed. London: Chapman Hall, 1996: 347.
- [14] Catalog Handbook of Fine Chemicals(1998-1999) [Z]. USA: AIDRICH. 1056.