

尼莫唑的合成

于书海, 杨建辉, 张志伟(河南省人民医院, 郑州 450003)

摘要: 目的 合成尼莫唑。方法 以吗啉与氯乙醇反应, 经羟基氯代, 再在相转移催化剂存在下与 4(5)-硝基咪唑缩合制得目标产物。结果 产物经熔点测定、红外及核磁共振氢谱得到确认。结论 该工艺路线方法简便, 原料易得, 适合工业化生产。

关键词: 尼莫唑; 合成; 相转移催化

中图分类号: R916.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)03-0226-02

Synthesis of Nimorazole

YU Shuhai, YANG Jianhui, ZHANG Zhiwei(Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis nimorazole. **METHODS** Nimorazole was prepared by reaction of morpholine with 2-chloroethanol, via chlorination, and condensed with 4(5)-nitro-imidazole in the presence of phase-transfer catalyst. **RESULTS** The structure was identified by mp., IR and $^1\text{H-NMR}$. **CONCLUSION** The process can be easily controlled and suitable for a scale production.

KEY WORDS: nimorazole; synthesis; phase-transfer catalysis

尼莫唑(nimorazole, **1**), 化学名为 4-[2-(5-nitroimidazol-1-yl)ethyl]morpholine, 它是 5-硝基咪唑衍生物, 类似于甲硝唑, 具有抗微生物作用, 能抗滴虫, 阿米巴和梨形鞭毛虫等, 可用于治疗细菌性和滴虫性阴道炎, 急性坏死性溃疡性牙龈炎; 近年又发现它对肿瘤放疗有明确的放射增敏作用, 且高效低毒, 有很好的临床应用价值^[1-2]。近来, 该原料药在国际市场需求有所增加, 国内尚无开发研究的报导, 其开发应用将会有一定的市场前景。

本试验参考了文献[3-4], 用吗啉和氯乙醇在无水乙醇中加热回流反应, 制得 N-(2-羟基乙基)吗啉盐酸盐(**2**); **2** 与氯化亚砷加热制得 N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(**3**); **3** 与由咪唑硝化制得的 4-硝基咪唑在催化剂四丁基溴化铵和碘化钾及缚酸剂无水碳酸钾存在下反应生成 4(5)-硝基-1-[2-(吗啉-4-基)-乙基]咪唑(**5**), **5** 在溶剂中分离得 5-硝基-1-[2-(吗啉-4-基)-乙基]咪唑(**1**)。本次合成中 **1** 的制备用 DMF 替代文献中使用的溶剂甲苯, 简化了无水操作, 利于劳动保护; 在中间体 **3** 的合成中, 由吗啉和 2-氯乙醇在无水乙醇中反应后, 产物 **2**

不经分离, 回收乙醇后直接加氯化亚砷氯化, 在不影响收率和下一步反应的情况下提高了效率, 减轻了劳动强度, 最终产物的总收率为 23.5%。

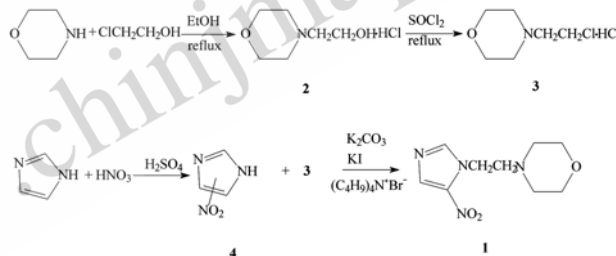


图 1 尼莫唑的合成路线

Fig 1 The synthesis route of nimorazole

1 实验部分

1.1 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(**3**)

取吗啉(35 g, 0.4 mol), 2-氯乙醇(33 g, 0.41 mol), 无水乙醇 70 mL, 加热回流 5 h, 减压回收乙醇至尽; 加入氯化亚砷(160 g, 1.34 mol), 加热搅拌回流 8 h, 蒸出过量的氯化亚砷, 缓慢滴加无水乙醇 150 mL, 搅拌加热回流(整个过程的尾气通入碱水吸收), 放冷, 过滤, 真空干燥, 得白色结晶 **3**(68.5 g, 收率 92%), mp 184~186 °C(文献^[5] mp 180~185 °C)。

作者简介: 于书海, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0371)65580503

E-mail: yshzz@163.com

1.2 4-硝基咪唑(4)

取咪唑(34 g, 0.5 mol), 冷却下分多次加入到 100 mL 浓硫酸中, 在冷却和搅拌下缓慢滴加硝酸 36 mL, 然后保持反应温度 80 °C 搅拌反应 16 h, 反应完毕后放冷, 搅拌下倒入碎冰, 析出结晶, 过滤, 冰水洗涤, 干燥得白色固体 **4** (39 g, 收率 69%), mp 311~312 °C (文献^[6] mp 312~313 °C)。

1.3 尼莫唑(1)

取 **3** (15 g, 0.08 mol), 干燥下研细, 加甲醇 100 mL, 冷却, 加甲醇钠(4.4 g, 0.08 mol), 搅拌 30 min, 过滤, 滤液减压蒸干, 加 DMF 100 mL, **4** (9 g, 0.08 mol), 无水碳酸钾(22 g, 0.16 mol), 加碘化钾和四丁基溴化铵适量, 于 115~120 °C 搅拌反应 12 h, 冷却, 过滤, 减压蒸去溶剂, 得浅棕色稠状液体, 加氯仿 150 mL 和 2% NaOH 溶液 100 mL 振摇溶解, 弃去水层, 氯仿层再水洗, 蒸干, 用蒸馏水结晶 2 次得白色固体(6.7 g, 收率 37%), mp 109.5~111 °C (文献^[3] 110~111 °C), IR(KBr)cm⁻¹: 3 120 和 3 105(吗啉 CH₂), 2 970(CH₂),

1 525(NO₂), 1 240(脂肪叔 C-N), 1 110(C-O-C), 655(咪唑环 C-H); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.98(s, 1H), 7.64(s, 1H), 4.46(t, 2H), 3.65(t, 4H), 2.71(t, 2H), 2.47(t, 4H), 确证其结构。

REFERENCES

- [1] LIU M Z, HE L R. Research progress of tumor radio sensitizer [J]. Journal of International Oncology(国际肿瘤学杂志), 2007, 34(6): 423-427.
- [2] LU X G, FENG Y, HU C S. Cancer research within the hypoxic cell [J]. Chin J Radiat Oncol(中华放射肿瘤学杂志), 1999, 8(1): 57-59.
- [3] PIER N G, MARCOTTI V. Nu-tertiary amino-alkylene 4- or 5-nitroimidazoles and their preparation: US, 3399193 [P]. 1968-08-27.
- [4] GEORGE G. Nitroimidazole carbonates and thionocarbonates: US, 3458528 [P]. 1969-07-29 (CA1967, 67: 11487y)
- [5] ChemicalProductProperty_EN_CB4146399. htm[DB/OL]. [2009-04-09] <http://www.chemicalbook.com/>
- [6] BUCKINGHAM J, DONAGHY S M. Dictionary of Organic Compounds [M]. 4th ed. Vol 4. New York: Eyre & Spottiswoode Ltd. Press, 1982: 4252.

收稿日期: 2009-07-27