

硝酸异康唑的合成新工艺

季世春, 李琴* (南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司, 南京 210094)

摘要: 目的 研究硝酸异康唑新的合成工艺。方法 以三氯苯乙酮为起始原料经过还原、N-烷基化, 成醚和精制四步合成硝酸异康唑。结果 总收率达到 47.1%。结论 该反应原料易得, 反应简单可行, 该工艺为硝酸异康唑的工业化生产提供了依据。

关键词: 硝酸异康唑; 新工艺; 三氯苯乙酮

中图分类号: TQ460.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)04-0376-03

Novel Synthesis Technology of Isoconazole

Ji Shichun, Li Qin* (Nanjing Hailing R&D for Chinese Traditional Medicine Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Nanjing 210094, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the new synthesis technology of isocinazole. **METHODS** The new technology is begin with 2,2',4'-trichloroacetophenone and after reduction, N-alkylation, etherification and crystallization four-step to synthesis isoconazole. **RESULTS** The total yield of the reaction reached 47.1%. **CONCLUSION** The raw materials are easy to obtain and the reactions are simple. This technology provides the rule for industrialization and makes a contribution for the antifungal medicine industry.

KEY WORDS: isocanazole; synthesis; 2,2',4'-trichloroacetophenone

硝酸异康唑是一种咪唑类人用广谱抗真菌药物, 由比利时人 Janssen 博士于 1968 年 2 月成功合成, 并于 1979 年由强生公司推向市场(商品名为 Travogen), 已被收载于英国药典。目前市场上代表性的硝酸异康唑制剂是德国先灵公司(Schering)生产的硝酸异康唑乳膏(商品名: Travogen)、硝酸异康唑栓剂(商品名: Gyno-Travogen)^[1-3]和含有氟米松的复方硝酸异康唑软膏(商品名: Travocort)。

关于硝酸异康唑的制备方法, Godefroi 等^[4]在美国专利 US3717655 A 中进行了描述: 以 2,4-二氯苯乙酮为初始原料, 在回流的甲醇中, 滴加液溴, 先将苯乙酮的 α 位溴化, 滴加完毕后, 反应液用冰浴降温, 然后向反应液中投入咪唑, 进行 N-烷基化反应, 反应完毕, 旋干溶剂, 得到 2,4-二氯-2-(咪唑基)苯乙酮, 再经硼氢化钠还原为 1-(2,4-二氯苯基)-2-氯-乙醇, 最后在无水的苯和二甲基甲酰胺混合液中, 用氢化钠做强碱, 与 2,6-二氯氯苄成醚, 最后在溶剂中滴加硝酸成盐得到产物。在反应过程中, 需要用液溴溴化, 液溴的毒性很大,

污染也比较严重; 采用硼氢化钠做还原剂, 相对价格比较贵, 工业上操作也比较危险; 采用无水苯和二甲基甲酰胺做混合溶剂, 成本高, 毒性很大, 而且用氢化钠做强碱, 比较危险, 工业上比较难操作, 相对成本也比较高; 整个制备路线操作繁琐, 条件比较苛刻, 收率只有 15%, 难以工业化生产。

本实验利用价格比较廉价的三氯苯乙酮经过还原、N-烷基化, 成醚和精制 4 步合成硝酸异康唑的新的反应工艺^[5]。该合成路线用可以回收反复利用的还原催化剂雷尼镍代替了硼氢化钠, 降低了生产成本; 同时, 第 2 步和第 3 步反应所用的碱用氢氧化钠代替氢化钠, 这样工业上使用简单, 方便, 不易出现危险, 溶剂用甲苯代替苯和二甲基甲酰胺的混合溶剂, 降低了反应溶剂的毒性; 而且去掉了溴化步骤, 让反应的工艺更简单、收率达到 47.1%、成本更加合理, 且产品质量稳定可控, 在合成过程中劳动强度小、三废量少, 易处理, 对人体和环境无较大影响。反应式见图 1。

作者简介: 季世春, 男, 硕士, 工程师 Tel: (025)83505999-2888
Tel: (025)83505999-2300 E-mail: yzjlq@yahoo.com.cn

E-mail: freemanno@126.com

*通信作者: 李琴, 女, 硕士, 工程

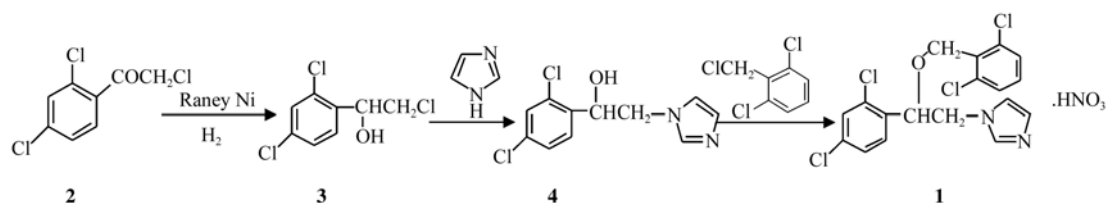


图1 硝酸异康唑合成的反应式

Fig 1 Synthesis of isocanozole

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

X-4 型数字显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; BumemMB154S 型红外光谱仪(美国), KBr 压片; Bruker Avance DMX500 型核磁共振光谱仪(瑞士); SHZ-D(III)循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂); BS210S 型电子称(北京天平仪器厂)。

三氯苯乙酮(工业级, 济南乐奇化工有限公司); 雷尼镍(工业级, 山东嘉虹化工有限公司); 2,6-二氯氯苄(工业级, 句容市仁信化工有限公司); 咪唑(工业级, 上海志锦化工有限公司); 95%乙醇(工业级, 天津市风船化学试剂科技有限公司); 甲醇(工业级, 天津市风船化学试剂科技有限公司)。

1.2 1-[2-(2,4-二氯苯基)氯乙醇(3)的制备

在 2 000 mL 的高压反应釜中, 加入三氯苯乙酮(200 g, 0.89 mol), 乙醇 1 000 mL 和雷尼镍(14 g, 0.24 mol), 开动搅拌, 反应釜中的空气用氢气置换 3 次, 然后维持反应釜内氢气压力为 0.2 MPa, 在 25 °C 下反应 7 h。停止反应, 过滤, 滤液在 40 °C 下减压浓缩至油状, 然后静置 12 h, 油状物慢慢固化, 得到暗红色固体 199 g, 收率为 99%, 熔点 46~51 °C(文献[6], 46~51 °C)。

1.3 1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]咪唑(4)的制备

在带机械搅拌、回流冷凝管的 2 000 mL 三口反应瓶中加水 100 mL 和氢氧化钠(150 g, 3.75 mol) 搅拌溶清。在 60 °C 时依次加入 DMF 500 mL, 咪唑(106 g, 1.56 mol), 1-(2,4-二氯苯基)氯乙醇(190 g, 0.84 mol), 维持反应在 60 °C 反应 8 h 后, 停止反应, 将反应液倾倒入 2 000 mL 的水, 用乙酸乙酯 400 mL 萃取 3 次, 合并有机层, 有机层再用水 100 mL 洗涤 3 次, 有机层直接在 35 °C 下减压浓缩至干, 得到红色固体 173.6 g。

将上述红色固体(173.6 g, 0.643 mol)和 95%乙醇(868 mL)加入带有回流冷凝管的 2 000 mL 三口

反应瓶中, 搅拌, 加热至回流, 稍冷后加入适量活性炭回流 30 min, 减压过滤, 滤液冷至室温后放入 -5 °C 冰箱中。析出白色结晶, 减压过滤, 滤饼 60 °C 烘至恒重。得 1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]咪唑 125.9 g, 收率: 72.5%, 熔点: 132~134 °C(文献[6], 134~136 °C), ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.70~3.98(d, 2H, CH₂), 5.10(m, 1H, CH), 6.70~6.90(d, 2H, 杂环 H), 7.16~7.4(m, 4H, ArH, N=CH-N), 4.60(s, 1H, OH)。

1.4 硝酸异康唑成品(1)的制备

在带机械搅拌、回流冷凝管的 1 000 mL 三口反应瓶中加水 60 mL 和氢氧化钠 88 g, 搅拌溶清后, 再依次加入 DMF(400 mL)、1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]咪唑(120 g, 0.47 mol)和 2,6-二氯氯苄 106.7 g(0.55 mol), 加热至 60 °C 反应 4 h, 反应结束, 将反应液倾倒入 1 600 mL 的水, 用甲苯 600 mL 萃取 3 次, 有机层用水 80 mL 洗涤 3 次, 将有机层分出后, 倒入 3 000 mL 三口反应瓶中, 室温搅拌滴加 400 mL 稀硝酸, 滴加完毕, 室温继续搅拌 1 h。减压过滤, 滤饼 60 °C 烘至恒重。得硝酸异康唑粗品 216 g。

在带有机机械搅拌、回流冷凝管的 2 000 mL 三口反应瓶中加入硝酸异康唑粗品(200 g, 0.417 mol)和 95%乙醇(1 000 mL), 搅拌, 加热至回流, 稍冷后加入适量活性炭, 回流 30 min, 减压过滤, 滤液在 60 °C 下浓缩至 800 mL, 然后再自然降温至室温, 然后放置 -5 °C 冰箱中, 析出白色结晶, 减压过滤, 滤饼 60 °C 烘至恒重, 得 171 g。收率: 85.5%。熔点: 178.5 °C(文献[7], 178~182 °C)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.46(s, 2H, CH₂), 4.57~4.60(d, 2H, CH₂), 5.12~5.17(t, 1H, CH), 7.16~7.55(m, 9H, 杂环 H 和 ArH), 8.79(s, 1H, HNO₃)。IR(KBr, cm⁻¹): 3 090, 3 030 (ArH), 2 950(C-H), 1 570, 1 545, 1 450(C=C, C=N), 1 310, 1 090(C-O), 1 045, 830, 750。

2 雷尼镍的回收利用试验

在 2 000 mL 的高压反应釜中,加入三氯苯乙酮(200 g, 0.89 mol),乙醇 1 000 mL 和雷尼镍(14 g, 0.24 mol),开动搅拌,反应釜中的空气用氢气置换 3 次,然后维持反应釜内氢气压力为 0.2 MPa,在 25 ℃下反应 7 h。停止反应,过滤,滤饼为还原剂雷尼镍,滤饼在氮气保护下,放置到乙醇溶剂中待用。重复上述步骤,得到雷尼镍的可回收次数和效果的数据。

表 1 雷尼镍可重复利用的试验结果

Tab 1 Results of the recycling of Raney-Ni

雷尼镍的重复利用次数	化合物 3 的收率/%	化合物 3 的纯度/%
0 次	99.0	98.7
1 次	98.9	98.4
2 次	99.1	98.0
3 次	99.0	97.7
4 次	99.1	90.1
5 次	98.9	82.7
6 次	98.7	68.7

由结果可知,雷尼镍在回收使用前 3 次,都可以得到理想的收率和纯度,但当使用次数超过 4 次时,得到的产物的纯度就明显降低。所以,雷尼镍的可回收利用的次数最好为 3 次,然后,雷尼镍就必须再活化后才能使用。

3 结论

硝酸异康唑原料药可以通过以三氯苯乙酮为起始原料,经还原、N-烷基化、醚化、成盐精制而得,且原材料廉价易购。该合成路线工艺简单、收率较高、成本合理。本合成路线反应条件温和、产品质量稳定可控。在合成过程中劳动强度小、三废量少,易处理,对人体和环境无较大影响,对工艺化生产有很大的指导意义。

REFERENCES

- [1] HERNÁNDEZ MOLINA J M, LLOSÁ J, MARTINEZ BROCAL A, et al. *In vitro* activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida spp* [J]. *Mycopathologia*, 1992, 118(1): 15-21.
- [2] ZHOU L. Research progress of resistance deep fungal infection drug [J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2010, 29(7): 898-900.
- [3] HAO H Y, WANG Y Y. The research of novel antifungal drug [J]. *Hebei Chem Ind(河北化工)*, 2011, 34(3): 37-38.
- [4] GODEFROI F E, NACHTEGALENSTRAT, HEERES J, et al. 1-(β -aryl)-ethyl-inidazole derivatives [P]. US: 3717655A.
- [5] YE B H, YU K. Improved synthesis of miconazole [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 1990, 21(2): 56-57.
- [6] TAN B W, CHEN D M. Antifungal drug -miconazole synthesis [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 1982, 11(3): 5-7.
- [7] BP(2010)Vol I & II [S]. 2010: Appendix 1017.

收稿日期: 2012-06-20

拉米夫定的太赫兹波时域光谱研究

石云峰¹, 赵容娇², 林丽琴³, 李璟^{2*}, 何金龙² (1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.中国计量学院机电工程学院, 杭州 310018; 3.杭州市药品检验所, 杭州 310017)

摘要: 目的 使用太赫兹时域光谱技术测定拉米夫定, 得到其频谱响应和折射率色散关系, 从而对拉米夫定进行定性分析。方法 采用 THz-TDS 系统测定拉米夫定, 同时运用密度泛函理论(DFT) 的 B3LYP 方法计算了拉米夫定的结构及其在太赫兹波段的振动频率。在此基础上运用 Gaussian View 软件对实验光谱吸收峰进行了指认。结果 理论计算结果与实验数据吻合的较好, 说明用 THz 谱检测拉米夫定的准确性。结论 可用太赫兹时域光谱技术对拉米夫定进行定性分析, 为 THz 时域光谱技术在其他药物的定性分析提供了有益的借鉴。

关键词: 拉米夫定; 太赫兹时域光谱; 密度泛函理论

中图分类号: R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)04-0378-06

Terahertz Time-domain Spectroscopy of Lamivudine

SHI Yunfeng¹, ZHAO Rongjiao², LIN Liqin³, LI Jing^{2*}, HE Jinlong² (1. *ZheJiang Institute for Food and Drug Control*,

基金项目: 浙江省自然科学基金会(Y1090912)

作者简介: 石云峰, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)86459422 E-mail: lin-net@163.com *通信作者: 李璟, 女, 博士, 副教授 Tel: (0571)86459422 E-mail: lijing@cjlu.edu.cn