

取代咪唑酮合成工艺研究

栗亚男¹, 李耀武², 郑灿辉¹, 吕加国¹, 唐 辉¹, 张 珏¹, 周有骏¹ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 解放军空军总医院药学部, 北京 100142)

摘要 目的: 优化取代咪唑酮类化合物的合成工艺。方法: 采用正交设计法, 重点考察反应溶剂, 投料比例及温度对收率的影响。结果: 投料比例对收率的影响最为显著。结论: 使收率由低于 10% 提高到 42.5%, 使得更加符合工业生产的要求。

关键词 取代咪唑酮; 合成; 正交分析

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)06-0447-03

Study on the synthesis of replaced imidazole

LI Ya-nan¹, LI Yao-wu², ZHEN Can-hui¹, LU Jia-guo¹, TANG Hui¹, ZHANG Jue¹, ZHOU You-jun¹ (1. School Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China)

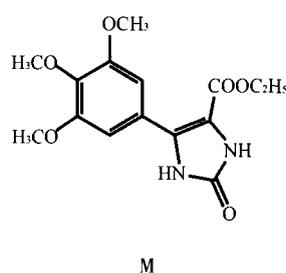
ABSTRACT Objective: To optimize the synthesis of replaced imidazole. **Methods:** Orthogonal experimental design was used and the influence of temperature, reactant ratio and solvent on the yield were investigated. **Results:** Reactant ratio was more important than the others. The yield was improved from less than 10% to 42.5%. **Conclusion:** The optimal preparation procedure is stable and available for industrial production.

KEY WORDS replaced imidazole; synthesis; orthogonal experimental design

取代咪唑酮类化合物是一类重要的杂环化合物, 其特有的化学结构使其在有机合成化学及药物化学领域获得了广泛的应用。是合成医药^[1,2] (精神神经药, 镇痛药, 抗变应性病药, 抗组织胺药等)、农药 (稻瘟病防治剂, 植物生长抑制剂等) 以及染料、颜料^[3] (颜料黄、颜料橙、颜料红等) 的重要中间体。该类化合物最常用的合成方法是以各种 α -卤代酮或者 α -羟基酮^[4] 为原料与脲环合生成相应的取代咪唑酮。该法操作简便, 但收率不高, 后处理困难。

2,3-二氢-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (M) 是本课题组基于微管蛋白设计的抗肿瘤药物的关键中间体, 为芳环取代咪唑酮酸酯类化合物。

我们参照相关文献, 采用 α -卤代酮与脲环合成取代咪唑酮酸酯的方法对其合成: 以三甲氧基苯甲酸为原料经酰化^[5]、脱羧、溴代^[6]、环合四步反应得到 M。前三步总收率可达到近 70%, 而环合步骤的产率 < 10%, 且后处理困难。因此采用正交设计试验方法对环合反应进行合成工艺研究。



1 合成方法

见图 1。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂 集热式恒温磁力搅拌器, 旋转蒸发器, 循环水式多用真空泵; 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (江阴香精香料厂), 氯化亚砷、乙酰乙酸乙酯、氯化铵、氨水、N-溴代丁二酰亚胺、乙酸铵、脲 (分析纯, 上海化学试剂公司)。

2.2 实验步骤

2.2.1 A 的制备 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 135.0 g (0.64 mol) 置于 1 000 mL 的三颈瓶中, 加入氯化亚砷 170 mL, 油浴 85 °C 下加热回流反应 2 h, 停止反应, 减压蒸除过量的氯化亚砷, 得 A 粗品 140 g, 石油醚重结晶得白色晶体 A 135.5 g, 收率 91.5%。

基金项目: 上海市重点学科资助项目 (B906)。

作者简介: 栗亚男 (1982-), 女, 硕士研究生. E-mail: liysmmu1108@yahoo.cn.

通讯作者: 周有骏. E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn.

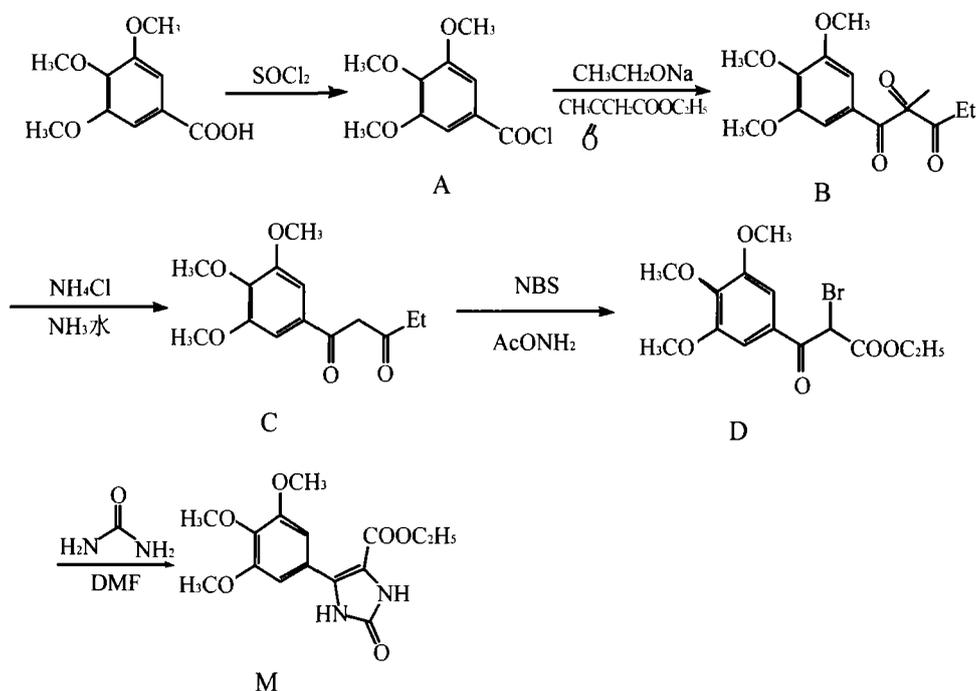


图1 M的合成方法

2.2.2 B的制备 称取钠 27g(1.17 mol),切钠丝,迅速加入到无水乙醇 400mL 中,冷却,使溶解,得醇钠。乙酰乙酸乙酯 84.6 g(0.65 mol)置于 1 000 mL 的三颈瓶中,室温下机械搅拌,分批加入 A 以及醇钠(分 4 批加入,每次加入醇钠 100 mL, A34 g,每次间隔 10 min)每次加毕后,反应液会逐渐变黏稠,加适量乙醚,于室温下搅拌 13 h,过滤,得白色滤饼;再将其溶解于 1 500 mL 水中,充分溶解,滤出不溶物,将此滤液用 2 N 盐酸调 pH 值为 2,放置 3 h,过滤,烘干,得 B169.4 g,收率 93.6%。

2.2.3 C的制备 将 B169.4g(0.55 mol),氯化铵 117.7g(2.20 mol),浓氨水 400 mL 加入 1000 mL 的三颈瓶中,室温下机械搅拌 2 h,过滤,水洗滤饼,无水乙醇重结晶得白色晶体 C128.5 g,收率 87.7%。

2.2.4 D的制备 将 C128.5 g(0.48 mol)溶于乙醚 300 mL 中,加入 N-溴代丁二酰亚胺 71 g(0.53 mol),室温下机械搅拌,反应 3 h 后,过滤,滤液用水洗至近中性,用乙醚提取水层,合并醚层,无水 Na₂SO₄ 干燥过夜,滤出干燥剂,蒸干溶剂得黄色油状物,加无水乙醇 100 mL 重结晶,得白色晶体 D150.3 g,收率 90.7%。

2.2.5 M的制备 取 D20 g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 100 mL 中,加入相应量的脲,于相应的温度下进行反应,TLC 监测反应进程。反应结束后,减压蒸除溶剂,乙酸乙酯/水萃取,提取有机相,减压蒸除大部

分乙酸乙酯,放冷,黄色固体粉末析出,乙醇/水重结晶,得白色固体粉末。

3 正交实验设计

M 由 α -溴代酮与脲在溶剂中加热环合而成。反应过程中涉及温度, α -溴代酮与脲的投料比以及所采用的反应溶剂 3 个因素。本实验首先尝试用其他溶剂进行环合反应,如正丁醇,甲苯,硝基苯等溶剂以及无溶剂反应(使反应物加热至熔融状态),但均难得到目标产物。最终选择 N,N-二甲基甲酰胺为反应溶剂。因此,本试验选择温度(A)以及 D 和脲投料的摩尔比(B)为影响因素,做两因素三水平的正交设计,按照 L₉(3⁴) 正交表安排 9 个反应,以目标产物 M 的收率作为判断指标。考察 A,B 两因素的对收率的影响。研究因素-水平见表 1。

表1 M制备的影响因素-水平表

水平	因素	
	A	B
1	75	1:1.1
2	85	1:1.3
3	100	1:1.5

根据正交实验结果(见表 2)和正交实验方差分析(表 3),影响收率的因素大小为:因素 B > 因素

A, 以及最优的反应条件为 A2, B2, 即温度为 85℃, I 和 II 投料的摩尔比为 1:1.3。

表 2 M 制备的正交实验结果

序号	A	B	收率(%)
实验 1	1	1	8
实验 2	1	2	25
实验 3	1	3	12.5
实验 4	2	1	10
实验 5	2	2	42.5
实验 6	2	3	15
实验 7	3	1	10
实验 8	3	2	32.5
实验 9	3	3	16
均值 1	15.17%	9.33	
均值 2	22.5%	33.33	
均值 3	19.5%	14.5	
极差	7.33%	24	

表 3 M 制备的正交试验方差分析

因素	A	B	误差
自由度	2	2	18
SS	244.670	3 872.170	11 875.313
MS	122.350	1 436.085	659.73
F 比	0.185	2.177	

4 讨论

由正交实验结果分析可以看出, 温度对反应的影响(因素 A)要小于投料比例的影响(因素 B), 温度高时(100℃), 随着反应的进行, 反应液的颜色变深, 副产物增多, 温度低时(75℃), 反应时间过长, 达到 35 h(85℃为 26 h, 100℃为 24 h)才可以反应完全。并且温度过高时, N,N-二甲基甲酰胺容易分解。

增大脲的比例, 相应得到的咪唑酮环合收率较高, 分析原因很有可能因为脲在较高的温度下很容易分解, 但是过多的加大脲的量则会导致副产物的比例增大, 收率降低。由于此反应的副产物较多, 因此造成了后处理极为复杂, 除了在最优化条件下, 主产物能够从溶液中析出, 并经重结晶纯化外, 其他反应条件下的主产物均很难从溶液中析出, 要经过多次柱层析分离纯化。

本试验对芳基取代咪唑酮的环合反应进行了合成工艺研究, 提出了最佳的环合条件。最佳条件下的环合反应收率由原工艺的 < 10% 提高至 42.5%, 且分离纯化操作简便, 对于芳基取代咪唑酮的放大合成提供了新工艺。

参考文献:

- [1] 蒋剑峰, 马月龙, 朱映光, 等. 苯并咪唑酮类镇痛新药重要中间体的合成研究[J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 2004, 12(4):134.
- [2] 赵 洸, 秦 宁, 韩 忠. 苯基吡啶基苯并咪唑酮的合成研究[J]. 山东化工, 1999, (2):14.
- [3] 穆振义. 苯并咪唑酮类高档有机颜料及其专用中间体[J]. 化工中间体, 2002(4):10.
- [4] John MF, Donald JP. Synthesis and SAR of benzamide factor Xa inhibitors containing a vicinally-substituted heterocyclic core [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11(5): 641.
- [5] Amedeo P, Gianpiero B, Battistina A, et al. Synthesis of N-[4-(propyl)cyclohexyl]-amides with anti-inflammatory and analgesic activities II Farmaco[J]. 2000, 55: 439.
- [6] Kiyoshi T, Tsuneo S, Yoko N. A mild and efficient procedure for a-bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate Chem[J]. Commun, 2004:470.

收稿日期:2008-09-28

(上接第 413 页)

- [8] 张建中. 银屑病的内用药物治疗[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12):952.
- [9] 肖李李, 黄进华. 银屑病药物治疗的新进展[J]. 实用预防医学, 2006, 13(5):1395.
- [10] Sauder DN, Dekoven J, Champagne P, et al. Neovastat (AE-941), an inhibitor of angiogenesis; Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 47(4):535.
- [11] 张建中. 银屑病的外用药物治疗[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12):954.
- [12] Kroft EB, Erceg A, Maimets K, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005, 19(2):249.
- [13] 周密妹, 姚伟星. 银屑病发病机理及药物治疗进展[J]. 抗感染药学, 2006, 3(3):97.

- [14] Paolo G, Giampiero G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach[J]. Autoimmunity Reviews, 2007, 6(8): 515.
- [15] 张 宇. Centocor 公司的新银屑病治疗药 CNT01275.
- [16] 范丽珠. Cimzia 有望用于银屑病治疗[J]. 国外药讯, 2007, (2):23.
- [17] Marina P, Maria-Sole C, Antonio C, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007, 57(2):269.
- [18] Joshua A, Zeichner, Mark L. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis[J]. Dermatologic Clinics, 2007, 25(2):207.

收稿日期:2008-04-08