

正交设计法优化硝酸益康唑的合成工艺

邵律成¹, 陈红¹, 王小燕², 何邦平², 吕加国², 盛春泉² (1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 优化抗真菌药物硝酸益康唑的合成工艺。方法: 采用正交设计法, 重点考察反应温度、催化剂、反应时间及溶剂四个因素对收率的影响。结果: 溶剂对反应收率的影响最为显著, 其次是反应时间和催化剂。结论: 新工艺原料价廉易得, 反应条件温和, 后处理简便, 收率高。

关键词 正交设计; 益康唑; 合成

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)02-0102-02

Optimization of the synthesis of econazole nitrate by orthogonal experimental design

SHAO Lü-cheng¹, CHEN Hong¹, WANG Xiao-yan², HE Bang-ping², Lü Jia-guo², SHENG Chun-quan² (1. Graduate Administration Division, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To optimize the synthesis of econazole nitrate, a useful antifungal agent. **Methods:** Orthogonal experimental design is used and the influence of temperature, catalyst, reaction time and solvent on the yield is investigated. **Results:** Solvent is more important than reaction time and catalyst. **Conclusion:** The new method has several advantages such as cheap reactants, facile reaction condition, convenient operation and high yield.

KEY WORDS orthogonal experimental design; econazole nitrate; synthesis

硝酸益康唑(econazole nitrate)为广谱抗真菌药,对皮肤癣菌、酵母菌等均有杀菌和抑菌作用,为临床上治疗股癣、手足癣、花斑癣、念珠菌性皮炎等浅部真菌感染疾病的首选药物。文献^[1,2]报道有多种方法合成硝酸益康唑,目前工业上常用的生产工艺如下:以三氯苯乙酮为起始原料,经还原、咪唑化,对氯氯苄取代制得益康唑,最后与硝酸成盐得到硝酸益康唑(见图1)。在该合成路线中,最后一步反应需要在强碱性条件下进行,文献中采用NaH或醇钠为碱,反应条件苛刻,而且收率不高。如果采用相转移催化的方法不仅使得反应条件温和,而且收率比较高。本文旨在利用正交设计法对相转移催化法合成硝酸益康唑的工艺条件进行优化。

1 材料与方

所有试剂皆为市售分析纯,熔点用毛细管法测定,温度未经校正。

1.1 正交试验设计 为了优化硝酸益康唑的最佳

反应条件,采用正交实验设计对反应条件进行优选。根据文献条件,重点考察了反应温度(A)、相转移催化剂(B)、反应时间(C)及溶剂(D)四个影响收率的最重要的因素,每个因素各取三个水平(见表1)。

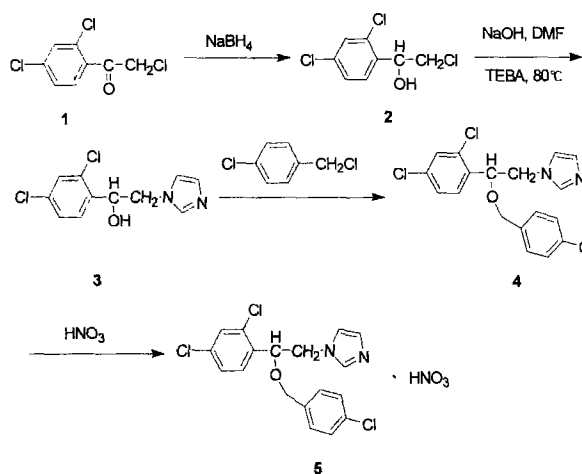


图1 硝酸益康唑的合成路线

1.2 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(2)的合成 于250 mL三颈瓶中加入三氯苯乙酮20 g (0.089 mol)和无水乙醇50 mL,在60℃搅拌下分

次加入 NaBH_4 3.0 g (15 min 内加完), 回流反应 1.5 h, 反应结束后蒸干溶剂得到油状物, 用水洗 (50 mL), 分出油状物, 减压条件下蒸干, 得到三氯苯乙醇粗品 16.0 g, 收率 79.29%, 无需纯化可直接用于下一步反应。

表 1 正交设计试验中的因素和水平

水平	因素			
	A(°C)	B	C(小时)	D
1	60	四丁基溴化铵	1	甲苯
2	80	三甲基十六烷基溴化铵	2	环己烷
3	100	TEBA	3	二甲苯

1.3 1-(2,4-二氯苯基)-2-咪唑-1-基-乙醇(3)的合成 于 250 mL 三颈瓶中加入三氯苯乙醇 10 g(0.044 mol), 咪唑 3.3 g(0.062 mol), TEBA 0.6 g, NaOH 2.6 g 和 DMF 25 mL, 于 65 °C 搅拌反应 3h, 反应结束后将反应液倒入 250 mL 水中, 析出固体, 过滤, 粗品用少量乙醇洗涤, 过滤得到咪唑醇中间体 9.2 g, 收率 80.49%。

1.4 硝酸益康唑(5)的合成 于 250 mL 三颈瓶中加入中间体咪唑醇 9 g(0.035 mol), 相转移催化剂 B 1.1 g, 对氯氯苄 6.3 g(0.039 mol), 溶剂 D 50 mL, 50% NaOH 溶液 21 mL, 于温度 A 条件下, 反应 C 小时。反应结束后, 分出有机层, 水洗(100 mL \times 3), 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 加入 HNO_3 1.2 mL, 搅拌 10 min, 析出固体, 过滤, 用少量溶剂洗涤, 得到硝酸益康唑, 干燥, 称重, 计算收率。mp 134 ~ 135 °C (文献^[1]134 ~ 138 °C)。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交设计表的实验数据和统计数据

	A	B	C	D	收率%
1	1	1	1	1	19.55
2	1	2	2	2	11.86
3	1	3	3	3	36.54
4	2	1	2	3	36.41
5	2	2	3	1	19.23
6	2	3	1	2	10.45
7	3	1	3	2	5.23
8	3	2	1	3	20.3
9	3	3	2	1	66.19
K1	67.95	61.19	50.3	104.97	
K2	66.09	51.39	114.46	27.54	
K3	91.72	113.18	61.00	93.25	
k1	22.65	20.40	16.77	34.99	
k2	22.03	17.13	38.15	9.18	
k3	30.57	37.72	20.33	31.08	
R	8.54	20.59	21.38	21.9	

2 结果

将表 1 按 $L_9(3^4)$ 正交表所列条件重复进行三

次平行实验, 收率取平均值。极差分析数据和计算结果见表 2。正交分析所用正交表各列除因子列以外, 无空白列作对照, 所以采用常规方法, 将离差平方和中的最小项作为误差的估计, 用来计算各因子列的 F 比值^[3], 方差分析结果见表 3。

表 3 方差分析结果

Variance	SS	DF	MS	F	P
A	136.16	2	68.08		
B	735.23	2	367.62	5.40	0.05 < P < 0.10
C	787.67	2	393.84	5.78	0.05 < P < 0.10
D	1161.18	2	580.59	8.53	< 0.05
error	136.16	2	68.08		
total - sum	2956.4	10			

注: $F_{0.05(2,4)} = 6.94$, $F_{0.10(2,4)} = 4.32$

3 讨论

3.1 温度(A)的影响 表 2 极差(R)分析结果表明, 温度对收率的影响最小。随着温度的升高, 收率先降后升, A3 收率最高, 因此以选 A3 为佳。

3.2 相转移催化剂(B)的影响 不同相转移催化剂对反应收率影响居中, TEBA 催化效果最好, 四丁基溴化铵次之, 三甲基十六烷基溴化铵效果最差。

3.3 反应时间(C)的影响 反应时间对收率的影响较大, 随着反应时间的延长, 收率有先升后降的趋势。从反应过程中看, 反应时间的延长导致溶液的颜色逐渐加深, TLC 结果显示杂质逐渐增加。因此, 反应时间以 2 h 为宜。

3.4 溶剂(D)的影响 溶剂对收率的影响最为显著。以环己烷为溶剂, 收率都很低, 这主要是因为环己烷对反应原料的溶解度不够。使用甲苯为溶剂, 收率优于二甲苯。

3.5 合成反应条件的优化结果 正交实验分析结果表明, 各因素对硝酸益康唑的收率的影响按 $D > C > B > A$ 顺序递减, D 因素具有显著性 ($P < 0.05$), B 因素和 C 因素具有显著性 ($0.05 < P < 0.10$), 制备硝酸益康唑的理想条件应为 D1C2B3A3。

致谢: 感谢第二军医大学药理学本科 04 级全体学员为本研究所做的工作。

参考文献:

[1] Godefroi EF, Heeres J., Cutsem JV *et al* Preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole [J]. J. Med. Chem.; 1969; 12(5); 784.
 [2] 王明慧, 杨立荣, 吴坚平. 咪唑和益康唑的 PEG-400 连续催化 N-和 O-烷基化反应制备. 中国医药工业杂志, 2005, 36(8): 458.
 [3] 于立芬. 数理统计方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985. 173.

收稿日期: 2006-08-30