

· 简 报 ·

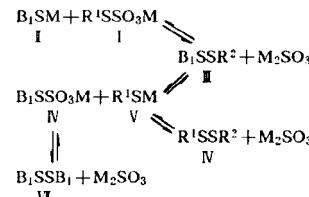
呋喃硫胺合成工艺改进

毛建卫 姚章斌 崔艳丽¹(杭州商学院, 杭州 310035;¹浙江医科大学, 杭州 310031)关键词 呋喃硫胺; 维生素 B₁衍生物; 合成

呋喃硫胺属维生素 B₁(VB₁)衍生物, 又名长效 VB₁; 该药除对因 VB₁缺乏所引起的疾病有效外, 对各种神经痛、偏头痛、多发性神经炎、小儿麻痹后遗症和夜尿等均有显著疗效^[1,2]。我国在 70 年代开始研制呋喃硫胺^[3], 现有生产工艺基本上没有大的改进, 老工艺中最突出的弊端是作为主要原料的 VB₁单耗高, 总收率低(60%左右), 操作工艺陈旧不合理, 导致虽国内外对呋喃硫胺原料药需求量增加^[4], 而我国多数厂家由于生产成本高而不能正常生产。为了改变现状, 我们着重对主要影响成本的缩合一步反应进行研究改进, 从反应机理出发, 结合现有工业生产实际, 优化原料配比, 筛选工艺操作条件, 使总收率显著提高至 76.5%。在中间体硫取代物合成中改用价廉有效的以甲醇为主的混合溶剂(CM), 不但提高了中间体的收率, 亦降低了成本。

呋喃硫胺合成关键的一步是缩合反应, 其中主要原料 VB₁的单耗决定着合成产品的成本。当 VB₁开环后具有多个活泼官能团, 并且它与硫取代物反应时又是可逆平衡反应, 条件控制不佳, 目的物呋喃硫胺Ⅲ发生分解, 使反应平衡向生成带两硫键的化合物Ⅵ和Ⅶ转移。

以往的工艺直接把 VB₁开环液Ⅱ与硫取代物Ⅰ全部混在一起进行缩合, 使Ⅰ与Ⅱ向Ⅲ转化时产生平衡, 生成Ⅲ的数量有限,



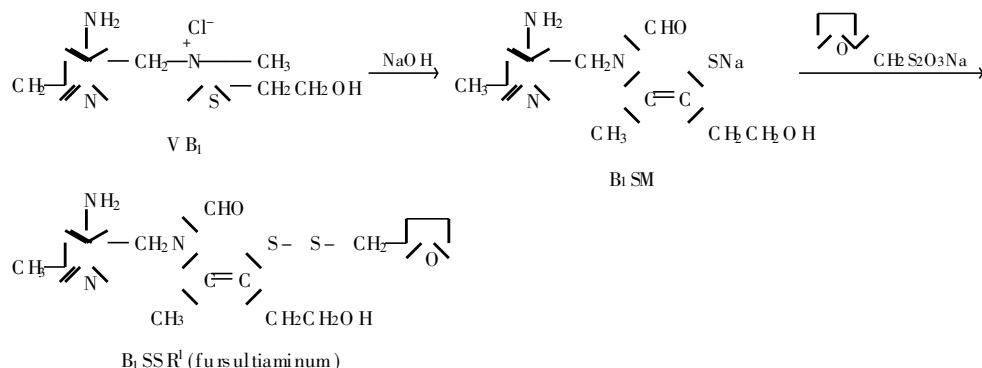
混合体系中副产物生成的机率就增加了。在我们的工艺中采用Ⅱ水溶液慢慢滴入Ⅰ中, 使体系中价格相对便宜的反应物Ⅰ过量, 促进反应平衡向Ⅲ方向偏转, 滴下的 VB₁开环液能充分反应, 目的物Ⅲ浓度迅速增加, 达一定浓度时结晶出来, 减少副产物Ⅵ与Ⅶ的生成, 最终提高了收率, 降低了 VB₁的单耗。

本工艺还采用不同以往工艺的激烈搅拌方式和低温反应条件。低温(2~5℃)反应也能增加Ⅲ结晶速度; 原工艺缩合温度在20℃以上, 改用低温缩合能使产品Ⅲ析出量增多, 收率也能提高。

经研究还发现Ⅰ与Ⅱ的摩尔比对总收率影响也较大, 通过大量实验优化筛选后得合理的摩尔比Ⅰ/Ⅱ为1.31, 能使综合成本下降。

中间体合成包括溴化与硫取代反应, 溴化反应采用原工艺; 在硫取代反应中改变了起决定作用的溶剂及其用量。因为硫取代为异相反应, 溴化物是不溶于水的有机相, Na₂S₂O₃是亲水无机物, 不稳定; 让两者反应生成带二硫键的硫取代物也不稳定。本文选用新溶剂 CM, 不但使溶剂成本降低一半, 又

能调节反应温度,保证体系中原料和产物相对稳定,使硫取代物收率提高。有报道硫取代采用催化剂 $KI^{[5]}$,本路线应用后,收率改变不明显。

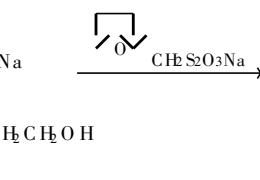


实验部分

缩合: 把 $V B_1$ 100 g(折百)溶于水 146 g 中,用 20% $NaOH$ 进行中和,调 pH 至 11; 把上述反应回流到中间体硫取代物 70 g 中,其过程激烈搅拌,时间控制在 1 h,反应温度控制在 $2\sim 5^\circ C$,滴加完毕后,再搅拌 0.5 h,在低温下静置 4 h 后过滤,得浅黄色粉状粗品,然后在水溶液里重结晶,得白色精品 90.4 g(折百), mp 131.2°C,含量 99.2%,澄清度合格,收率 76.5%。质量符合中华人民共和国卫生部药品标准 89 版。

中间体合成: 三溴化磷 95 g 与四氢糠醇 100 g 进行溴化反应,取溴化物 100 g 溶于混合溶剂 160 g 中, $Na_2SO_4 \cdot 5H_2O$ 150 g 与水 180 g 溶于另一容器,两者混合后回流 6 h,蒸出低沸物,获硫取代物以备缩合用。

目前,国外对呋喃硫胺这一长线药品仍不断研究^[6,7]。本研究结果使总收率提高了 10% 并改用价廉的新溶剂。合成路线^[2]如下。



参考文献

- 1 原正平,王汝龙. 化工产品手册(药物). 北京:化学工业出版社, 1987. 561~ 568
- 2 李正化. 药物化学:第三版. 北京:人民卫生出版社, 1993. 503
- 3 上海第一制药厂. 长效维生素 B_1 的生产. 医药工业, 1972, (6): 7
- 4 佚名. 北京全国药品订货会市况分析. 上海医药经济信息, 1992. 4
- 5 Park HK. Hanguk Nonghwa Hakhoe Chi 1980, 23 (2): 123
- 6 Senda, Hiromi. J. K. T. K. JP 61, 57, 569 24 Mar 1986
- 7 Chinoim Gyogyszere Vegy. Brit 1, 141, 412. 29 Jan 1969

Improved Technology in Synthesis of Fursultiaminum

Mao Jianwei, Si Zhangbing, Cui Yanli¹

Hangzhou Commercial College, Hangzhou 310035; ¹Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031

Abstract Procedures for the synthesis of Fursultiaminum have been developed, especially in the synthesis of sodium tetrahydrofurfuryl thiosulfate(R^1SSO_3Na) and in the reaction between open chain $V B_1$ and R^1SSO_3Na . A good yield of 76.5% with low cost was obtained. The new synthesis method is fit for industry.

Key words Fursultiaminum; Vitamin B_1 derivative; Synthesis