

· 简报 ·

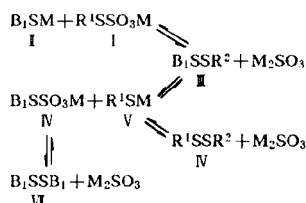
# 呋喃硫胺合成工艺改进

毛建卫 姒章嫔 崔艳丽<sup>1</sup>(杭州商学院, 杭州 310035; <sup>1</sup> 浙江医科大学, 杭州 310031)关键词 呋喃硫胺; 维生素 B<sub>1</sub> 衍生物; 合成

呋喃硫胺属维生素 B<sub>1</sub> (V B<sub>1</sub>) 衍生物, 又名长效 V B<sub>1</sub>; 该药除对因 V B<sub>1</sub> 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<sup>[1,2]</sup>。我国在 70 年代开始研制呋喃硫胺<sup>[3]</sup>, 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 V B<sub>1</sub> 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<sup>[4]</sup>, 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. 9%。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 V B<sub>1</sub> 的单耗决定着合成产品的成本。当 V B<sub>1</sub> 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 V B<sub>1</sub> 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,



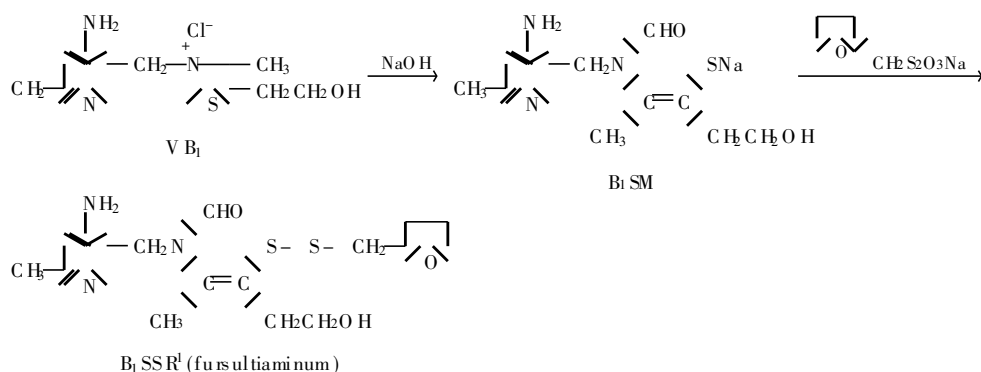
混合体系中副产物生成的机率就增加了。在我们的工艺中采用 II 水溶液慢慢滴入 I 中, 使体系中价格相对便宜的反应物 I 过量, 促进反应平衡向 III 方向偏转, 滴下的 V B<sub>1</sub> 开环液能充分反应, 目的物 III 浓度迅速增加, 达一定浓度时结晶出来, 减少副产物 VI 与 VII 的生成, 最终提高了收率, 降低了 V B<sub>1</sub> 的单耗。

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, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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  $\text{KI}^{[5]}$ , 本路线应用后, 收率改变不明显。



## 实验部分

**缩合:** 把  $\text{VB}_1$  100 g (折百) 溶于水 146 g 中, 用 20%  $\text{NaOH}$  进行中和, 调 pH 至 11; 把上述反应液滴加到中间体硫取代物 70 g 中, 其过程激烈搅拌, 时间控制在 1 h, 反应温度控制在  $2\sim 5^\circ\text{C}$ , 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  $131.2^\circ\text{C}$ , 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,  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  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<sup>[6,7]</sup>。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<sup>[2]</sup>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  $\text{B}_1$  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 Chinoi Gyogyszere Vegy. Brit 1, 141, 412. 29 Jan 1969

## Improved Technology in Synthesis of Fursultiaminum

Mao Jianwei, Si Zhangbing, Cui Yanli<sup>1</sup>

Hangzhou Commercial College, Hangzhou 310035; <sup>1</sup>Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031

**Abstract** Procedures for the synthesis of Fursultiaminum have been developed, especially in the synthesis of sodium tetrahydrofurfuryl thiosulfate ( $\text{R}^1\text{SSO}_3\text{Na}$ ) and in the reaction between open chain  $\text{VB}_1$  and  $\text{R}^1\text{SSO}_3\text{Na}$ . A good yield of 76.5% with low cost was obtained. The new synthesis method is fit for industry.

**Key words** Fursultiaminum; Vitamin  $\text{B}_1$  derivative; Synthesis