

·技术交流·

## 酮康唑缩合工艺改进<sup>\*</sup>

程 煜<sup>1</sup> 陈芬儿

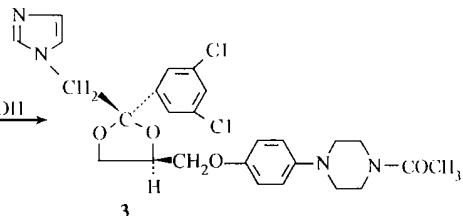
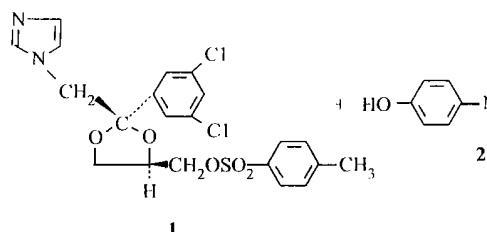
(复旦大学化学系, 上海 200433)

**酮康唑**(ketoconazole, 3)系广谱抗真菌药。可抑制真菌麦甾醇生物合成并改变细胞膜其它脂类化合物的组成。对由皮肤真菌和酵母菌引起的体癣、股癣、手足癣、花斑癣及皮肤粘膜念珠菌病有较好的治疗作用<sup>[1]</sup>。

酮康唑缩合是酮康唑合成的最后一道工序, 需在严格无水条件下进行。原合成工艺中以二甲基亚砜作溶媒, 酮康唑在二甲基亚砜水溶液中部分溶解, 且二甲基亚砜回收困难, 单耗高。此外, 侧链2与乙醇钠反应生成侧链钠盐, 反应中需蒸除乙醇, 操作繁琐, 侧链钠盐收率低, 极大地影响

了酮康唑的总收率及生产成本。据有关文献<sup>[2~4]</sup>并结合生产实践对原工艺进行以下改进:

(1) 以 KOH 代替乙醇钠, 可使反应速度加快, 钾盐收率提高, 缩合收率也相应提高; (2) 由于酮康唑缩合是无水反应, 在反应过程中, 以甲苯带水, 以使反应生成的水去除, 从而防止侧链钾盐分解, 反应完全; (3) 以二甲基甲酰胺(DMF)代替二甲基亚砜, DMF 可以套用, 成本降低。通过以上工艺改进, 使缩合收率由原来的 62% 提高至 75%。合成路线如下:



### 实验部分

熔点用毛细管法测定, 温度计未经校正。活性酯 1, 自制, mp 120~123℃, 含量 95% 以上; 侧链 2, 自制, mp 179~183℃, 含量 98% 以上; 工业 KOH, 经粉碎(40 目); N, N-二甲基甲酰胺, 工业进口(含量 99%, 水分≤0.1%)。

在 1000 ml 三口瓶中, 加 DMF 500 ml 于搅拌下加入粉碎的 KOH 12.5 g, 稍待溶解, 加侧链 23.3 g(1.05 mol), 于 25~30℃ 搅拌 15 min 后, 外温升至 60℃, 加入甲苯 20 ml, 减压蒸除反应中生成的水(回收混合溶媒约 50 ml)。再加入活性酯 48.3 g(1 mol)在 70~75℃ 搅拌反应 8 h, 反应毕, 减压回收约 80% 的 DMF 后, 稍冷, 加入二氯

乙烷 300 ml 和水 300 ml, 静置, 分出有机层, 水层用二氯乙烷 100 ml、50 ml 提取, 合并有机层。水洗至 pH 7。减压回收二氯乙烷, 加入 4-甲基戊酮 50 ml, 加热, 搅拌溶解, 倾入烧杯中, 析出结晶, 放置过夜, 冷冻, 抽滤, 用 4-甲基戊酮 15 ml 洗 2 次, 抽滤, 干燥。得粗品。用无水乙醇重结晶, 活性炭脱色, 得白色结晶性粉末 40 g, 收率 75.2%。mp 147.8~148.5℃。

### 参考文献

- 李正化. 药物化学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 378
- 杨济秋, 刘丽琳, 王小燕. 口服抗真菌药——酮康唑的合成. 第二军医大学学报, 1984, 5(1): 28
- DE 1978, 2804096(CA, 1978, 89: 180014b)
- ES 1982, 506999(CA, 1983, 99: 88224d)