

。技术交流。

3,4-二苯磺酰基-1,2,5-恶二唑-2-氧化物的合成工艺改进

许 忻, 王未东, 张奕华*, 彭司勋, 杨 群¹

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

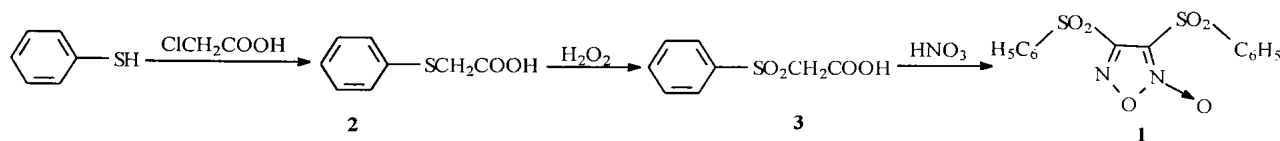
关键词 3,4-二苯磺酰基-1,2,5-恶二唑-2-氧化物; 一氧化氮供体; 合成

中图分类号: TQ 460.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0548-02

3,4-二苯磺酰基-1,2,5-恶二唑-2-氧化物 (1) 是一种重要的 Furoxan 类 NO 供体, 除在体内释放出 NO, 参与生物体内多种生理功能的调节外^[1,2], 还可与多种已知药物或活性化合物偶联, 因此 1 在新药研究方面具有潜在的应用价值^[3-5]。随着研究的深入, 1

将在更广泛的领域发挥重要的作用。

文献^[6]报道 1 的合成方法是以苯硫酚为原料, 经醚化生成 2-苯硫基乙酸 (2), 然后氧化得到 2-苯磺酰基乙酸 (3), 再经环化而制得。合成路线为:



3 的制备文献^[6]是以过量的苯硫酚与氯乙酸在碱性水溶液中反应, 分离出未反应的苯硫酚, 用盐酸调节反应液的 pH 等于 7, 蒸除溶剂后再调节 pH 等于 2 过滤所得的晶体, 收率为 81%。由于苯硫酚不溶于水, 过量的苯硫酚需用萃取的方法将其除去, 造成后处理较为繁琐, 而且苯硫酚为剧毒品, 挥发性很强, 具有特殊的臭味。本文采用过量的氯乙酸与苯硫酚反应, 氯乙酸易溶于水, 可直接过滤除去, 后处理简单且消除了苯硫酚的臭味。另外, 本文用盐酸直接调节反应液的 pH 等于 2 简化了操作步骤, 且减少了副产物, 收率提高到 92%。1 的制备文献^[6]报道由 2 在过氧化氢的氧化下, 经减压蒸馏制得 3 再与稀硝酸环化, 两步收率为 67%。由于过氧化氢为易爆物质, 在减压蒸馏时, 若操作不慎, 过量的或未反应的过氧化氢容易造成爆炸事故。本文将后两步反应采用一锅煮的方法, 即制得 3 的冰醋酸溶液后, 不经减压蒸馏, 直接加入硝酸进行环化。将氧化反应和环化反应在同一个反应器中进行, 避免了减压蒸馏过氧化氢这一危险

操作步骤。并且在氧化反应中, 将过氧化氢的投料方式由分批加入改为一次性投料, 用 TLC 跟踪反应, 氧化反应的时间由 5 h 降为 2.5 h。在环化反应中, 用发烟硝酸代替稀硝酸, 产品的收率和质量均有所提高, 从而使得后两步的收率提高到 76% (文献^[6]为 67%)。

上述反应经过改进后, 三步总收率可达 70%, 不仅较文献收率提高了 16% (文献^[6]为 54%), 而且反应时间缩短了 2.5 h, 简化了工艺流程, 减少了有机溶剂的用量, 有利于此物质的合成。

1 实验部分

2-苯硫基乙酸 (2)

将苯硫酚 (24.2 g, 0.22 mol)、氢氧化钠 (8.8 g, 0.22 mol) 溶于 110 ml 95% 乙醇中, 加入由氯乙酸 (22.7 g, 0.24 mol) 和碳酸钠 (12.7 g, 0.12 mol) 配成的 200 ml 水溶液, 室温搅拌 3 h, 回流 1 h, 冷却至室

温后加入 6 mol/L 盐酸调 pH 等于 2 减压蒸去乙醇, 有白色沉淀生成, 过滤, 得白色棒状晶体 34 g 收率 92%, mp. 60~ 62℃ (文献^[6]收率 8%, mp. 61~ 63℃)。

3,4-二苯磺酰基-1,2,5-噁二唑-2-氧化物 (1)

将 2(13.4 g 0.08 mol)溶于 65 ml 冰醋酸中, 加入 30% 的过氧化氢 (162 ml 0.16 mol), 室温搅拌 2.5 h 得无色澄清溶液, 滴加 93% 的发烟硝酸 (32 ml 0.72 mol), 升温至 90℃ 反应 0.5 h, 冷却至室温, 有白色针状晶体析出, 过滤干燥得 11.1 g 两步收率 76%, mp. 154~ 156℃ (文献^[6] mp. 153~ 155℃)。

参 考 文 献

[1] Hou YC, Jancznk A, Wang PG. Current trends in the

development of nitric oxide donors[J]. *Curr Pharm Design*, 1999, 5: 417-441.

[2] Sorba G, Medana C, Fruttero R, et al. Water soluble furoxan derivatives as NO prodrugs[J]. *J Med Chem*, 1997, 40(4): 463-469.

[3] Stico AD, Visentin S, Cena C, et al. New 1,4-dihydropyridines conjugated to furoxanyl moieties endowed with nitric oxide-like and calcium channel antagonist vasodilator activities[J]. *J Med Chem*, 1998, 41(27): 5393-5401.

[4] 李瑞文 (Li RW), 张奕华 (Zhang YH), 季晖 (Ji H) 等. 苯磺酰基咪唑氮氧化物与双氯酚酸钠偶联化合物的合成及抗炎活性 [J]. *药学报 (Acta Pharm Sin)*, 2001, 36(11): 821-825.

[5] 李瑞文 (Li RW), 张奕华 (Zhang YH), 季晖 (Ji H) 等. 苯基咪唑氮氧化物与双氯芬酸偶联化合物的合成与抗炎镇痛活性 [J]. *药学报 (Acta Pharm Sin)*, 2002, 37(1): 27-32.

[6] 李瑞文 (Li RW). 一氧化氮供体型非甾体抗炎药的研究 I. 咪唑氮氧化物与双氯酚酸钠偶联化合物的合成及抗炎活性 [D]. 中国药科大学硕士学位论文, 2001: 22-23.

Improved Synthesis of 3,4-Bis(phenylsulfonyl)-1,2,5-Oxadiazole-2-Oxide

XU Xin, WANG WeiDong, ZHANG YiHua, PENG SiXun, YANG Qun
Center of Drug Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT 3,4-bis(phenylsulfonyl)-1,2,5-oxadiazole-2-oxide, the NO donor, was synthesized by etheralization of thiophenol oxidation, and then cyclization with an overall yield of 70%. This process is simpler and the yield of product is higher than that previously reported.

KEY WORDS 3,4-Bis(phenylsulfonyl)-1,2,5-oxadiazole-2-oxide; NO donor; Synthesis

2003年《中国药科大学学报》征订启事

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学类综合刊物, 1956年创刊, 双月刊, 96页。国际标准开本, 国内外公开发行人。主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药代动力学等学科的原始研究论著。本刊自 1992年起分别被国内权威期刊:《中文核心期刊要目总览》、中国科技论文统计源、中国科学引文数据库等列为药学类核心期刊; 具有印刷版、光盘版、网络版。进入“CA千种表”、“国际药文学文摘”等国内外主要权威检索数据库。在“CA千种表”中, 排名居中国药学期刊第 5 位。屡获国家教育部、新闻出版署、科技部等各种奖项。据 2002 年中国科技信息所最新统计, 在 2832 种中国科技期刊中, 本刊影响因子为 0.565, 被引频次为 564, 名列中国高等学校学报第 1 位、中国药学期刊第 6 位, 具有很大的学术影响力, 在药学界享有较高声誉。本刊突出创新成果、先导预测、科研跟踪、权威评述, 具有“药学前沿”、“获奖成果”等品牌栏目, 因此具有前瞻性、权威性、创新性、实用性、发行数量大、出版周期短的特点。本刊坚持以高学术品味示人, 为医药科技人员报道新成果, 提供新思路, 应用新方法, 开拓新视野架起了科技交流的桥梁。欢迎投稿! 欢迎订阅!

国内刊号: CN 32-1157/R ISSN: 1000-5048 邮发代号: 28-115 定价: 15 元
地址: 南京童家巷 24 号 邮政编码: 210009 电话: 025-3271566 传真: 025-3271279