



(21) 申请号 202311306970.X

(22) 申请日 2023.10.10

(71) 申请人 化学与精细化工广东省实验室  
地址 515063 广东省汕头市金平区学院路1  
号化学与精细化工广东省实验室  
申请人 汕头大学

(72) 发明人 梁志钦 刘颖 方奕文 谢泽丰  
林鋆

(74) 专利代理机构 北京兆君联合知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11333  
专利代理师 胡敬红

(51) Int. Cl.  
C07D 233/90 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称  
一种依托咪酯的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种依托咪酯的合成方法,起始原料(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醇经过氧化得到(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醛;然后乙醇溶剂中,(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醛通过氧化剂过氧硫酸氢钾oxone复合盐氧化得到依托咪酯,通过重结晶,纯化成干净的依托咪酯晶体。本发明将现有技术中的一步氧化,转变为两步氧化,在氧化过程中,其条件温和,氧化剂用量少,且转化率高,可适用量产化生产。

1. 一种依托咪酯的合成方法,包括如下步骤:

(1) 提供 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇,

(3) (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇经过氧化得到 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛,

(3) 咪唑甲醛类化合物在醇类溶剂中,通过氧化剂过氧硫酸氢钾oxone复合盐氧化得到依托咪酯。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,所述步骤(3)的反应条件为:将 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛与过氧硫酸氢钾oxone复合盐混合,加入醇类溶剂,封管加热回流10-15小时,冷却,过滤掉白色固体,滤液浓缩,重结晶得到依托咪酯类化合物。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,所述醇类溶剂为乙醇,所述加热回流温度为100℃,所述步骤(3)中的重结晶的溶剂为体积比石油醚和乙酸乙酯10:1。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,所述步骤(2)的方法为将 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇溶解于卤代烷溶剂中,加入催化剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物和氧化剂碘苯二乙酸,常温下反应用TCL监测至反应结束,旋干溶剂后,重结晶得到 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛;

或者将催化剂三氟甲磺酸亚铜和配体联吡啶溶解于乙腈之中,加入助催化剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物之后,再加入 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇,鼓吹空气至反应结束,加入水后再用乙酸乙酯萃取,蒸干萃取剂,重结晶得到 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛。

5. 根据权利要求4所述的合成方法,所述2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物的用量为 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的5~10mol%,所述步骤(2)中卤代烷为二氯甲烷,所述碘苯二乙酸用量为 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的1.2摩尔当量。

6. 根据权利要求4所述的合成方法,所述三氟甲磺酸亚铜和联吡啶的加入量为 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的5mol% CuOTf和5mol% 联吡啶。

7. 根据权利要求4所述的合成方法,所述步骤(2)中的重结晶的溶剂为体积比为10:1石油醚与乙酸乙酯的混合溶剂。

8. 根据权利要求1所述的合成方法,所述步骤(1)的方法为:在手性R-1-苯乙胺的乙腈或异丙醇溶液中加入浓盐酸盐溶液、二羟基丙酮和硫氰酸钾,在回流反应2-4小时,冷却后用乙酸乙酯萃取,旋干溶剂得到化合物 (R) - 5 - (羟甲基) - 1 - (1 - 苯乙基) - 1,3 - 二氢 - 2H - 咪唑 - 2 - 硫酮;然后以卤代烷溶剂,在酸性条件下,滴加双氧水,于40-50℃下反应,反应结束后用氢氧化钠溶液调节pH=10-12,用卤代烷溶剂萃取,蒸干溶剂即得 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇。

9. 根据权利要求8所述的合成方法,所述步骤(1)中卤代烷为二氯甲烷,所述酸性条件为在反应体系中加入盐酸、磷酸、乙酸或丙酸。

10. 根据权利要求1所述的合成方法,所述双氧水为30%双氧水,其滴加量为 (R) - 5 - (羟甲基) - 1 - (1 - 苯乙基) - 1,3 - 二氢 - 2H - 咪唑 - 2 - 硫酮的2.5倍摩尔当量。

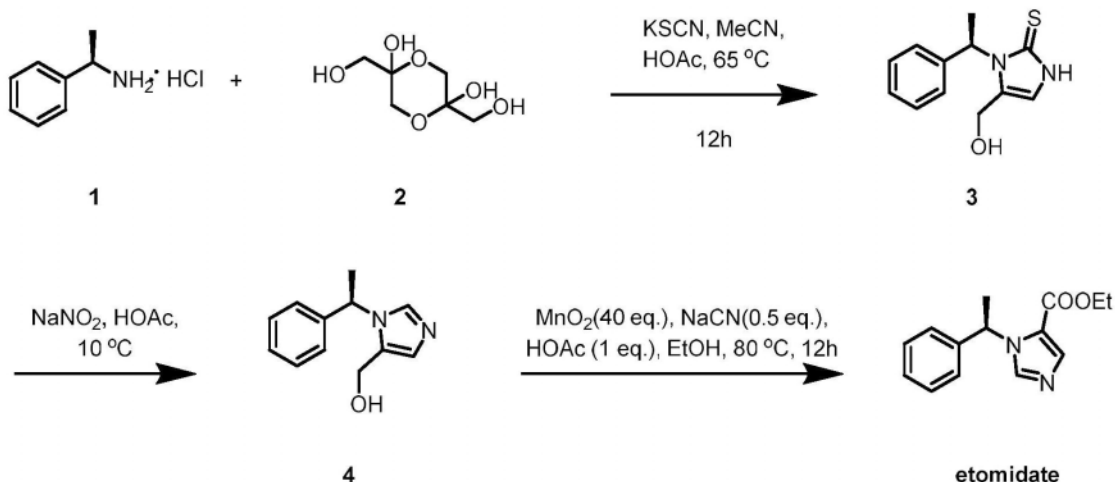
## 一种依托咪酯的合成方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种依托咪酯的合成方法。

## 背景技术

[0002] 依托咪酯,英文名称etomidate,中文学名是R-(+)-1-(1-苯乙基)-1-氢-咪唑-5-甲酸乙酯,英文学名(R)-Ethyl 1-(1-phenylethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate,分子式是 $C_{14}H_{16}N_2O_2$ ,分子量244.12,其结构式如下所示,系一类咪唑类手性化合物,是一种非巴比妥类催眠性静脉全麻药,是麻醉诱导常用的药物之一。在静脉麻醉药中,依托咪酯是唯一不干扰心血管稳定性的药物,还可以降低颅内压和维持脑灌注,尤其适用于老年、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压及休克患者。依托咪酯于1965年合成,1972年引入临床,其临床应用已有接近50年的历史,2002年在国内上市已有20年的历史,其安全性和有效性已经得到广泛证明。



[0004] 上式表明,现有技术中采用手性R-1-苯乙胺盐酸盐(1)和1,3-二羟基丙酮二聚体(2)为起始原料,在硫氰酸钾等反应条件下得到巯基咪唑衍生物(3),巯基咪唑衍生物(3)通过氧化剂亚硝酸钠氧化得到咪唑甲醇类化合物(4),化合物4在40当量二氧化锰为氧化剂下氧化酯化得到麻醉药依托咪酯。该路线关键的一步,从化合物4氧化反应到药物依托咪酯,虽然从羟甲基氧化成羧基再得到甲酸酯类化合物,看似是经典的反应,但由于羟甲基是连接在咪唑基上,因此该氧化反应需要用到剧毒试剂氰化钠作为催化剂,并且应用了40当量的二氧化锰为氧化剂,该方法生产成本高,不适合放大化生产,在应用上存在明显的局限性。

## 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种依托咪酯的合成方法,条件温和,环保性好,且收率高,可适用工业化量产产生。

[0006] 一种依托咪酯的合成方法,包括如下步骤:

[0007] (1) 提供(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醇,

[0008] (2) (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇经过氧化得到 (R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛,

[0009] (3) 咪唑甲醛类化合物在醇类溶剂中,通过氧化剂过氧硫酸氢钾oxone复合盐氧化得到依托咪酯类化合物。

[0010] 所述步骤(3)的反应条件为:将(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛与过氧硫酸氢钾oxone复合盐混合,加入醇类溶剂,封管加热回流10-15小时,冷却,过滤掉白色固体,滤液浓缩,重结晶得到依托咪酯类化合物。

[0011] 所述醇类溶剂为乙醇。

[0012] 所述加热回流温度为100℃,所述重结晶溶剂为体积比石油醚和乙酸乙酯10:1。

[0013] 所述步骤(2)的方法为将(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇溶解于卤代烷溶剂中,加入催化剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物和氧化剂碘苯二乙酸,常温下反应,用TCL监测至反应结束,旋干溶剂后,重结晶得到(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛。

[0014] 所述2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物的用量为(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的10mol%,所述碘苯二乙酸用量为(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的1.2摩尔当量。

[0015] 或者将催化剂三氟甲磺酸亚铜和配体联吡啶溶解于乙腈之中,加入助催化剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物之后,再加入(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇,鼓吹空气至反应结束,加入水后再用乙酸乙酯萃取,蒸干萃取剂,重结晶得到(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛。

[0016] 所述2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物的用量为(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的5mol%,所述卤代烷为二氯甲烷。

[0017] 所述三氟甲磺酸亚铜和联吡啶的加入量分别为(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇的5mol%三氟甲磺酸亚铜和5mol%联吡啶。

[0018] 所述(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醛重结晶的溶剂为体积比为10:1石油醚与乙酸乙酯的混合溶剂。

[0019] 所述步骤(1)的方法为:在手性R-1-苯乙胺的乙腈或异丙醇溶液中加入浓盐酸盐溶液、二羟基丙酮和硫氰酸钾,在50-70℃反应2-4小时,冷却后用乙酸乙酯萃取,旋干溶剂得到化合物(R) - 5- (羟甲基) - 1- (1 - 苯乙基) - 1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮;然后以卤代烷溶剂,在酸性条件下,滴加双氧水,于40-50℃下反应,反应结束后用氢氧化钠溶液调节至pH=10-12,用卤代烷溶剂萃取,蒸干溶剂即得(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇。

[0020] 所述卤代烷为二氯甲烷,所述酸性条件为在反应体系中加入盐酸、磷酸、乙酸或丙酸。

[0021] 所述双氧水为30%双氧水,其滴加量为(R) - 5- (羟甲基) - 1- (1 - 苯乙基) - 1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮的2.5倍摩尔当量。

[0022] 现有技术中从羟甲基在氰化钾催化下用二氧化锰氧化酯化;由于羟甲基是咪唑上的取代基,同时氧化后又直接酯化,因此氧化条件苛刻,本发明将羟甲基先转化为醛基,然后在氧化剂硫酸氢钾oxone复合盐存在的条件下将醛基氧化成羧酸,并同时直接酯化成酯。本发明将现有技术中的一步氧化,转变为两步氧化,在氧化过程中,其条件温和,氧化剂便宜易得且转化率高,可适用量产化生产。

[0023] 本发明中的(R) - (1 - (1 - 苯乙基) - 1H-5咪唑基) 甲醇可采用现有技术中的方法,但

优选本发明的合成方法。本发明以(R) 苯乙胺、二羟基丙酮和硫氰酸钾为起始原料,反应后用双氧水氧化脱硫得到咪唑甲醇类化合物,原料来源简单易得,反应助剂低廉,产物收率高。

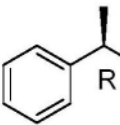
[0024] 本发明优选的羟甲基氧化为醛基的方法有两种,该两种方法的氧化剂用量低,条件温和,同时收率高,即使本申请采用了两步氧化,也并不降低总反应的收率。

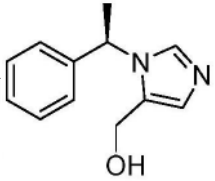
### 具体实施方式

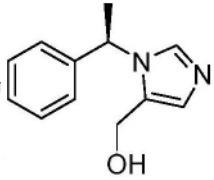
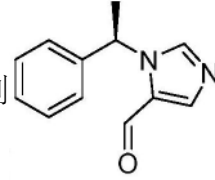
[0025] 下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

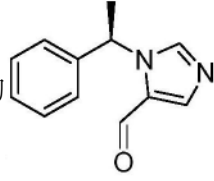
[0026] 下述所用试剂均为市售。

[0027] 本发明所采用的技术方案是:一种依托咪酯的新制备方法,按照先后顺序包括以下步骤:

[0028] S1,将结构式为  的R-1-苯乙胺与1,3-二羟基丙酮,硫氰酸钾反应,后

经过30%双氧水氧化得到  。

[0029] S2,将上述步骤得到的化合物  经过氧化得到  。

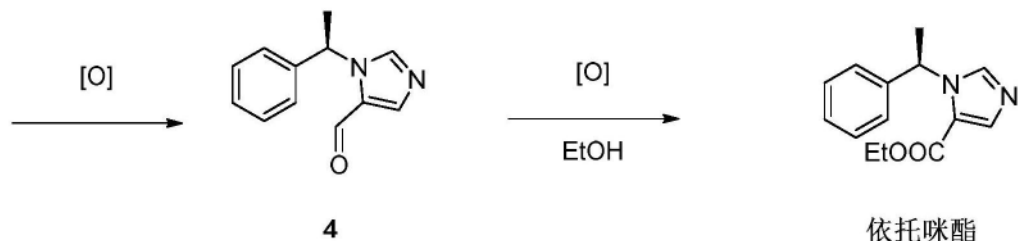
[0030] S3,将上述步骤得到的化合物  在乙醇溶剂中,通过氧化剂过氧硫酸

氢钾oxone复合盐氧化得到依托咪酯。

[0031] 本发明公开的依托咪酯的合成路线如下所示:



[0032]



依托咪酯

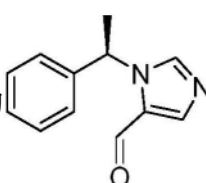
[0033] 实施例1(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醇(化合物3)的制备

[0034] 在手性R-1-苯乙胺(100mmol)中加入乙腈(100ml),搅拌,在0℃下,加入37%的HCl(8.3mL,100mmol)。然后加入乙酸(8.3mL)、二羟基丙酮(18g,200mmol)、KSCN(9.7g,100mmol)。反应混合物在60℃反应3小时。冷却后,用乙酸乙酯萃取,旋干溶剂得到化合物(R)-5-(羟甲基)-1-(1-苯乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮。接着,在100ml二氯甲烷作为溶剂下,加入乙酸(8.3ml),缓慢地滴加入30%双氧水(2.5equiv)。反应温度控制在40-50℃,反应结束后用10%氢氧化钠溶液调节pH值在10~12左右。反应半个小时后,用二氯甲烷

萃取三次,合并有机相蒸干溶剂得到化合物19g,总收率95%。

[0035] 实施例2(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醛的制备

[0036] 方法1:将10g化合物(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醇溶解于200ml二氯甲烷之中,加入催化剂2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(10mol%)和氧化剂碘苯二乙酸(19.1g,1.2equiv),用TCL监测至反应结束。旋干溶剂二氯甲烷后,用10:1石油醚与乙酸乙酯重结晶

得到化合物9.4g,产率95%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ9.72(s,1H),

7.83(s,2H),7.34(ddd,J=13.0,7.8,6.0Hz,3H),7.23(dd,J=6.9,1.8Hz,2H),6.30(q,J=7.1Hz,1H),1.88(d,J=7.1Hz,3H)。<sup>13</sup>C NMR(101MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ179.04,144.15,141.38,140.15,137.40,128.85,128.22,126.38,55.99,21.70。

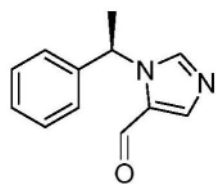
[0037] 方法2:将三氟甲磺酸亚铜(5mol%,530mg)和联吡啶(5mol%,390mg)溶解于250ml乙腈之中,加入2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(5mol%,390mg)之后,加入(R)-(1-(1-苯乙基)-1H-5咪唑基)甲醇(10g),鼓吹空气至反应结束,后处理加入50ml水,用乙酸乙酯萃取三次后,重结晶得到9.9g,产率99%。

[0038] 实施例3依托咪酯的制备

[0039] 方法1:向反应瓶中加入10g原料化合物  氧化剂过氧硫酸氢钾

oxone复合盐4.5% (1.2equiv, 37g), 最后加入100ml无水乙醇, 封管升温加热到100℃反应12个小时。反应结束后, 冷却到室温, 过滤掉白色固体滤渣, 浓缩得到白色液体, 在石油醚和乙酸乙酯10:1中重结晶得到白色固体10.8g, 产率93%。

[0040] 方法2:向反应瓶中加入10g原料化合物 (R) - (1- (1-苯乙基) -1H-5咪唑基) 甲醛



氧化剂过氧硫酸氢钾oxone复合盐4.5% (1.2equiv, 37g), 最后加入100ml

无水乙醇, 升温加热到60℃反应12个小时。反应结束后, 冷却到室温, 过滤掉白色固体, 浓缩得到白色液体, 没有反应。

[0041] 方法3:将 (R) - (1- (1-苯乙基) -1H-5咪唑基) 甲醛 (0.20g, 1mmol, 1equiv) 和溴化锌 (22.5mg, 0.1mmol, 10mol%) 置于反应瓶中, 加入5mL的无水乙醇之后, 慢慢滴加入0.9mL双氧水 (30%) (4eq) 在室温反应8个小时, 加入3mL的蒸馏水, 用乙酸乙酯 (3×10mL) 提取产物。仅部分反应, 依托咪酯产率<10%。

[0042] 方法4:将二苯基二硒 (2mol%, 0.006g) 用双氧水 (30%, 0.15mL, 1.5mmol) 在室温处理后直到成为无色混合物, 室温搅拌至反应混合物变色。然后, 加入 (R) - (1- (1-苯乙基) -1H-5咪唑基) 甲醛 (0.20g, 1mmol, 1equiv) 和适量乙醇 (2.5mmol)。反应混合物在50℃下搅拌2h, 用乙酸乙酯 (3×20mL) 提取3次。收集的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 溶剂在减压下蒸发, 没有得到产物依托咪酯。

[0043] 方法5:将 (R) - (1- (1-苯乙基) -1H-5咪唑基) 甲醛 (0.20g, 1mmol, 1equiv) 和 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (0.35g, 1.5mmol, 1.5equiv) 的乙醇悬浮液 (0.65mL, 16mmol, 16equiv) 在60℃下搅拌4h, 冷却至室温后用蒸馏水 (10mL) 溶解固体, 乙酸乙酯 (3×10mL) 提取产物。将组合有机提取物浓缩后, 用硅胶柱层析纯化, 反应不进行。

[0044] 以上所述, 仅是本发明的较佳实施例而已, 并非对本发明作任何形式上的限制, 虽然本发明已以较佳实施例揭露如上, 然而并非用以限定本发明, 任何熟悉本专业的技术人员, 在不脱离本发明技术方案范围内, 当可利用上述揭示的方法及技术内容作出些许的更动或修饰为等同变化的等效实施例, 但凡是未脱离本发明技术方案的内容, 依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰, 均仍属于本发明技术方案的范围。