二氧化硫脲还原 5- 氯 -3- 苯基 - 苯并异噁唑的新工艺

荆晓荣[1]，崔建兰[1*]，高彦红[2]，刘梦鸽[1]
（1. 中北大学化学工程与技术学院，山西太原 030051；2. 山西立业制药有限公司，山西太原 030021）

摘要：以 5- 氯 -3- 苯基苯并［*c*］异噁唑（**3**）为原料，经二氧化硫脲选择性还原制得 2- 氨基 -5- 氯二苯甲酮（**1**）或 2- 氨基 -5- 氯二苯甲醇（**2**）。当 **3** 和二氧化硫脲物质的量之比为 1 ∶ 4 时，于 70 ℃反应 3 h 得 **1**，收率 74.3%；当 **3** 和二氧化硫脲为 1 ∶ 17 时，于 90 ℃反应 4 h 得 **2**，收率 63.3%。该工艺操作简单、反应条件温和、绿色环保。

关键词：5- 氯 -3- 苯基 -2,1- 苯并异噻唑；二氧化硫脲；2- 氨基 -5- 氯二苯甲酮；2- 氨基 -5- 氯二苯甲醇；地西泮；阿普唑仑；中间体；合成工艺
中图分类号：O625.2；O625.61　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0669-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.011

A New Process for Reduction of 5-Chloro-3-phenylbenzoisoxazole by Thiourea Dioxide

JING Xiaorong[1], CUI Jianlan[1*], GAO Yanhong[2], LIU Mengge[1]
(*1. School of Chemical Engineering and Technology, North University of China, Taiyuan 030051;*
2. Shanxi Liye Medicine Co., Ltd., Taiyuan 030021)

ABSTRACT: In this paper, 2-amino-5-chlorobenzophenone(**1**) or (2-amino-5-chlorophenyl)phenylmethanol(**2**) from 5-chloro-3-phenylbenzo[*c*]isoxazole(**3**) was obtained by selective reduction with thiourea dioxide. Compound **1** with the yield of 74.3% was obtained by the reaction of **3** with thiourea dioxide in 1∶4 molar ratio at 70 ℃ for 3 h. Compound **2** with the yield of 63.3% was obtained by the reaction of **3** with thiourea dioxide in 1∶17 molar ratio at 90 ℃ for 4 h. The advantages of this synthetic route are its simple operation, mild reaction conditions, and this process is green and environment-friendly.

Key Words: 5-chloro-3-phenyl-2,1-benzoisothiazole; thiourea dioxide; 2-amino-5-chlorobenzophenone; (2-amino-5-chlorophenyl)phenylmethanol; diazepam; alprazolam; intermediate; synthetic process

2- 氨基 -5- 氯二苯甲酮（**1**）是一种重要的医药中间体，可用于合成地西泮（diazepam）、阿普唑仑（alprazolam）和去甲西泮（nordazepam）等苯并二氮䓬类安眠镇静药物（图 1）[1—3]。2- 氨基 -5- 氯二苯甲醇（**2**）在该类新药的研究中也是重要中间体[4—5]。

目前文献报道 **1** 都是由 5- 氯 -3- 苯基苯并［*c*］- 异噁唑（**3**）还原制得，区别在于还原剂的不同：①用铁粉 / 盐酸还原 **3** 为 **1**[2]，收率 89.5%，成本低但后处理分离困难，环境污染严重；②在 Pd/C 催化下以 **3** 和甲酸铵为原料，在甲醇中还原 **3** 为 **1**[3]，收率 91.9%，Pd/C 虽可循环使用，但价格昂贵。

由 **1** 还原制得 **2** 时，可用硼氢化钠在氢氧化钠条件下还原[4]，收率 95.0%，硼氢化钠虽安全稳定，但还原性弱，还原不彻底；或用 Na/Hg 在乙醇溶液中将 **1** 还原为 **2**[5]，收率 95.0%，虽然操作简单，但 Na/Hg 毒性较大且价格昂贵。

二氧化硫脲是一种很有效的还原剂[6—8]，本研究用二氧化硫脲在碱性条件下还原 **3**，并通过控制投料的物质的量之比分别合成 **1** 和 **2**（图 2）。结果表明，当 **3** 和二氧化硫脲的物质的量之比为 1 ∶ 4 时生成 **1**，收率 74.3%；当 **3** 和二氧化硫脲物质的

收稿日期：2021-12-29
作者简介：荆晓荣(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：原料药及新型制剂研发。
通信作者：崔建兰(1967—)，女，教授，从事原料药及新型制剂研发。
E-mail：cuijianlan2006@163.com

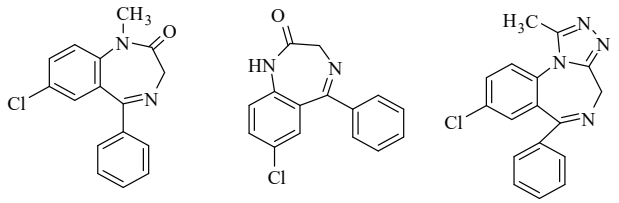


图 1　地西泮、阿普唑仑和去甲西泮的结构式

Fig.1　Chemical Structures of Diazepam, Alprazolam and Nordazepam

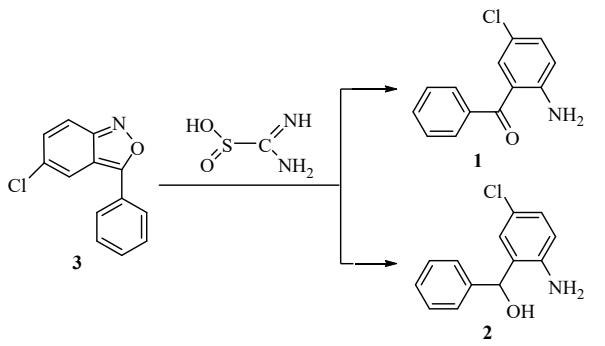


图 2　1 和 2 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1** and **2**

量比例为 1 ∶ 17 时生成 **2**，收率 63.3%。此路线尚未见文献报道，优势如下：①二氧化硫脲价廉易得，可大大降低成本，所用试剂均已商业化；②操作简单方便，具有工业化应用前景。

实验部分

2- 氨基 -5- 氯二苯甲酮（1）

在 500 ml 三口瓶中加入 **3**（上海源叶生物科技有限公司，95%，5 g，21.77 mmol）、二氧化硫脲（9.4 g，87.08 mmol）、水（40 ml）和乙醇（60 ml），于 70 ℃滴加 3 mol/L 氢氧化钠溶液（约 58 ml）调至 pH 10 ～ 11，搅拌下于 70 ℃反应 3 h，冷却至室温后过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物与滤饼合并，于 36 ℃减压干燥 3 h，加浓盐酸（16 ml）调至 pH 3 ～ 4，加热至 60 ℃，趁热过滤，滤液加 42% 氢氧化钠溶液（23 ml）调至 pH 8 ～ 9，过滤，滤饼干燥，得黄色结晶性粉末 **1**（3.78 g，74.3%），mp 95 ～ 96 ℃（文献[3]：95 ～ 97 ℃）。纯度 98.91%［HPLC 归一化法：色谱柱 LiChrospher 100 RP-18 柱（4.6 mm× 250 mm，5 μm）；流动相 甲醇∶水（80 ∶ 20）；检测波长 254 nm；流速 1.0 ml/min；柱温 30 ℃；进样量 15 μl。保留时间 5.79 min］。^{1}H NMR［600 MHz, $(CD_3)_2CO$］δ: 7.60 ～ 7.66（m, 2H）, 7.53 ～ 7.57（m, 1H）, 7.33（d, *J*=2.5 Hz, 1H）, 7.31（d, *J*=2.5 Hz, 1H）, 7.29（d, *J*=2.5 Hz, 1H）, 6.97（s, 1H）, 6.95（s, 1H）。

2- 氨基 -5- 氯二苯甲醇（2）

在 500 ml 三口瓶中加入 **3**（5 g，21.77 mmol）、二氧化硫脲（40 g，370.09 mmol）、水（40 ml）和乙醇（60 ml），于 90 ℃滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液（约 174 ml）调至 pH 13，搅拌下于 90 ℃反应 4 h，冷却至室温后过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物与滤饼合并，于 36 ℃减压干燥 3 h，加浓盐酸（15 ml）调至 pH 3 ～ 4，加热至 60 ℃，趁热过滤，滤液加 42% 氢氧化钠溶液（26 ml）调至 pH 8 ～ 9，过滤，滤饼干燥，得白色结晶性粉末 **2**（3.22 g，63.3%），纯度 99.07%（HPLC 归一化法，条件同 **1**，保留时间为 4.13 min），mp 111 ～ 112 ℃。^{1}H NMR［600 MHz, $(CD_3)_2CO$］δ: 7.43（d, *J*=7.5 Hz, 2H）, 7.34（t, *J*=7.7 Hz, 2H）, 7.26（s, 1H）, 7.08（d, *J*=2.3 Hz, 1H）, 6.99（dd, *J*=8.5、2.5 Hz, 1H）, 6.69（d, *J*=8.5 Hz, 1H）, 5.03（d, *J*=4.3 Hz, 1H）。

参考文献：

[1]　王建新, 梁景成, 张娅萍, 等. 安定合成新路线[J]. 医药工业, 1978, **9**(6): 1-5.

[2]　宇文礼, 管清华, 赵旭东, 等. 一种阿普唑仑中间体的制备方法: 中国, 108250091A [P]. 2018-07-06.

[3]　吴双双. 7-氯-5-苯基-1,3-二氢-2*H*-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮合成技术研究[D]. 合肥: 合肥工业大学硕士学位论文, 2017.

[4]　RIZZETTO E, CASTELLANO S, FLORIO C, *et al*. 5-Aryl-imidazo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepine derivatives as tricyclic constrained analogues of diazepam and Ro5-4864. Synthesis and binding properties at peripheral and central benzodiazepine receptors [EB/OL]. (2006-09-06)[2021-12-01]. https://onlinelibrary. wiley. com/doi/full/10. 1002/chin. 200639192.

[5]　RICHTER P, OERTEL F. Synthesis of derivatives of

2-hydrazino-1,4- or -3,4-dihydroquinazolines [J]. *ChemInform*, 2010, **22**(51): 123-134.

[6] 顾尚香, 姚卡玲. 二氧化硫脲对有机化合物的还原作用研究[J]. 有机化学, 1998, **18**(2): 157-161.

[7] 韩晓蕾, 崔 格, 吕海军, 等. 二氧化硫脲对啶酰菌胺关键中间体2-硝基-4-氯联苯结晶母液的选择性还原[J]. 农药, 2019, **58**(11): 796-798.

[8] 顾尚香, 姚卡玲. 利用二氧化硫脲制备对氨基苯酚[J]. 大学化学, 1997, (2): 43-44.

(上接第668页)

[9] KWON C H, BORCH R F, ENGEL J, *et al*. Activation mechanisms of mafosfamide and the role of thiols in cyclophosphamide metabolism [J]. *J Med Chem*, 1987, **30**(2): 395-409.

[10] 杨林芳, 王恩通, 左剑涛, 等. 二元醇与三氯氧磷的酯化反应研究[J]. 广东化工, 2015, **22**(42): 15-16.

[11] 房忠雪, 王 羽, 陈 运, 等. 一种环磷酰胺的合成方法: 中国, 110183211A [P]. 2019-09-27.

[12] 付 晖, 田金龙, 李新鹏, 等. 异环磷酰胺有关物质的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2015, **25**(5): 386-388.