

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商
www.colorcon.com.cn

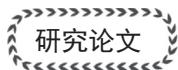




主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



微信号 :cjph-cjph



氯氰碘柳胺钠的合成工艺改进

邹晔¹, 李林玲², 陈仁尔², 苏为科^{1*}

(1. 浙江工业大学绿色制药协同创新中心, 浙江杭州 310014; 2. 浙江荣耀生物科技股份有限公司, 浙江台州 317016)

摘要: 本研究对氯氰碘柳胺钠的合成工艺进行改进。对氯苯乙腈和 4- 氯 -2- 硝基甲苯 (3) 经缩合反应得 4- 氯 - α - (2- 氯 -4- 脲基 -5- 甲基 -2,5- 环己二烯 -1- 亚基) 苯乙腈, 以钯碳催化加氢代替文献的铁粉 / 氯化铵还原, 制得 4- 氨基 -2- 氯 -5- 甲基 - α - (4- 氯苯基) 苯乙腈 (5), 避免了铁泥和废水等污染物的排放, 且简化了后处理, 收率由 84% 提高至 92%。化合物 5 和 2- 羟基 -3,5- 二碘苯甲酸以双 (三氯甲基) 碳酸酯 (BTC) 为酰化试剂, 采用 “ 一锅法 ” 制得 N-[5- 氯 -4-[α - (4- 氯苯基) 氰甲基]-2- 甲苯基]-2- 羟基 -3,5- 二碘苯甲酰胺 (8), 收率由 81% 提高至 94.3% 。最后 8 和氢氧化钠成盐得目标化合物, 总收率由 43% 提高至 77% (以 3 计), 纯度 99.3% 。改进后的工艺操作简便, 反应条件温和, 收率高, “ 三废 ” 少, 易于大规模工业化生产。

关键词: 氯氰碘柳胺钠 ; 抗寄生虫药 ; 对氯苯乙腈 ; 4- 氯 -2- 硝基甲苯 ; 工艺改进

中图分类号: R978.69; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)08-1091-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006

氯氰碘柳胺钠 (closantel sodium, 1), 化学名 N-[5- 氯 -4-[α - (4- 氯苯基) 氰甲基]-2- 甲苯基]-2- 羟基 -3,5- 二碘苯甲酰胺钠盐, 于 20 世纪 70 年代末由比利时杨森公司研制和生产^[1], 是一种寄生虫线粒体的氧化磷酸化解偶联剂, 可抑制虫体 ATP 的生成, 使虫体无法生存和发育, 多用于治疗及预防牛、羊等的寄生虫感染^[2-3]。本品现已在美国、俄罗斯、巴西、澳大利亚、意大利和中国等多个国家广泛应用。经大量实验数据证明, 使用该药后无明显致畸、致突变以及致癌作用, 并且该药具有驱虫谱广、安全等特点, 因此在抗寄生虫病的防治工作中具有重要的意义^[4]。

该产品市场容量大, 但目前国内外关于其合成工艺的报道很少, 主要有以下 2 条路线: ①水杨

酸 (6) 与 4- 氨基 -2- 氯 -5- 甲基 - α - (4- 氯苯基) 苯乙腈 (5) 在三氯化磷作用下缩合得 N-[5- 氯 -4-[α - (4- 氯苯基) 氰甲基]-2- 甲苯基]-2- 羟基苯甲酰胺, 然后与一氯化碘进行碘代反应得 N-[5- 氯 -4-[α - (4- 氯苯基) 氰甲基]-2- 甲苯基]-2- 羟基 -3,5- 二碘苯甲酰胺 (8), 收率 62% (以 6 计); 然后经成盐反应得 1^[1]。该法采用三氯化磷作为氯化试剂使得化合物 6 与 5 的缩合反应较易进行, 但由于三氯化磷对水敏感, 易产生酸雾, 给运输和存储带来风险, 反应后产生的含磷废弃物如回收不当易对环境造成污染。此外, 碘化反应时所用的一氯化碘价格昂贵, 不利于工业化生产。②以对氯苯乙腈 (2) 和 4- 氯 -2- 硝基甲苯 (3) 为起始原料, 经缩合反应生成 4- 氯 - α - (2- 氯 -4- 脲基 -5- 甲基 -2,5- 环己二烯 -1- 亚基) 苯乙腈 (4), 经 Fe/NH₄Cl 还原得 5, 再与 2- 羟基 -3,5- 二碘苯甲酰氯进行酰胺化反应得 8, 最后与氢氧化钠成盐得 1, 总收率 43% (以 3 计)^[5]。该法还原反应使用大量铁粉作还原剂, 能耗高, 且产生大量铁泥和废水, 严重污染环境, 属于淘汰的工艺。

为了解决上述方法中存在的问题, 本研究采用以下路线合成 1 (图 1)。化合物 2 和 3 在氢氧化钾

收稿日期: 2018-03-08

作者简介: 邹晔 (1983—), 男, 博士, 主要从事化学制药过程有毒有害物质的替代及医药中间体的合成研究。

E-mail: rihua1010@aliyun.com

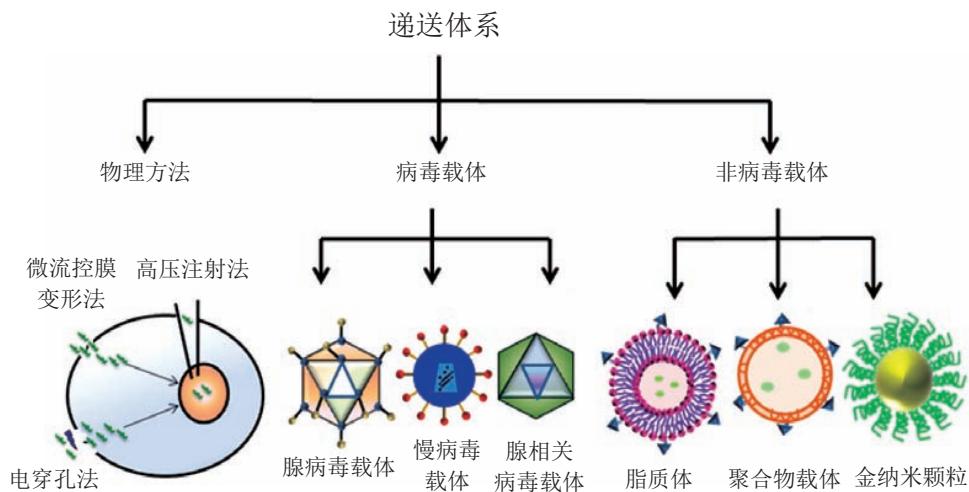
通信联系人: 苏为科 (1961—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事化学制药过程有毒有害物质的替代、高效催化、过程强化等技术研发, 以及机械化学在药物合成、动植物有效成分提取、药物制剂过程中的应用研究。

Tel: 0571-88320899

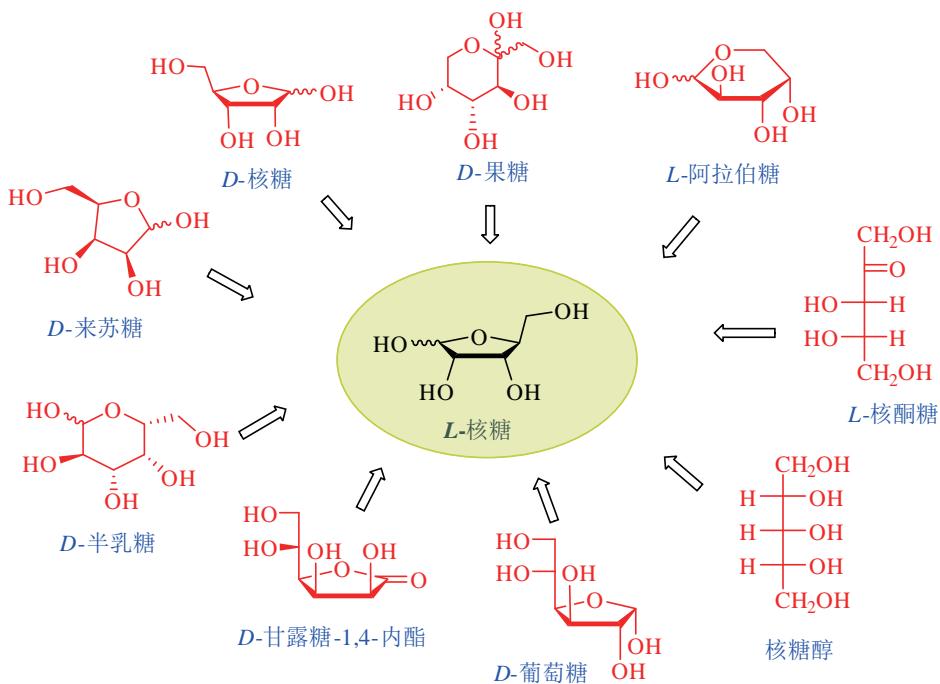
E-mail: pharmlab@zjut.edu.cn

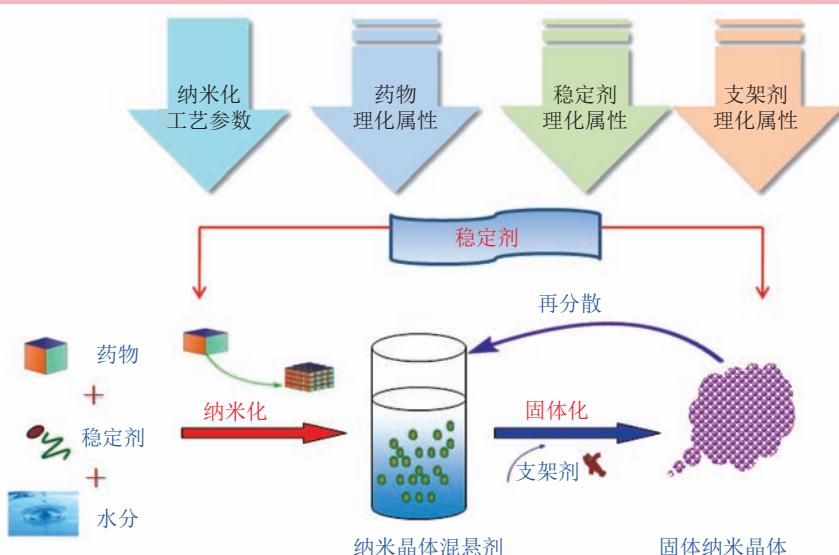
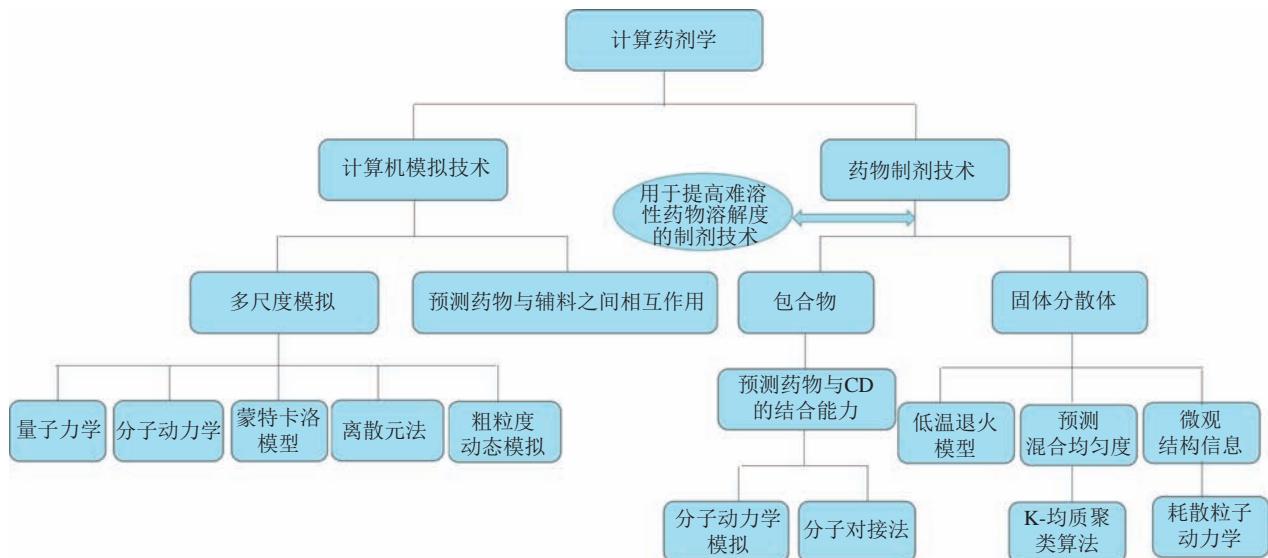
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

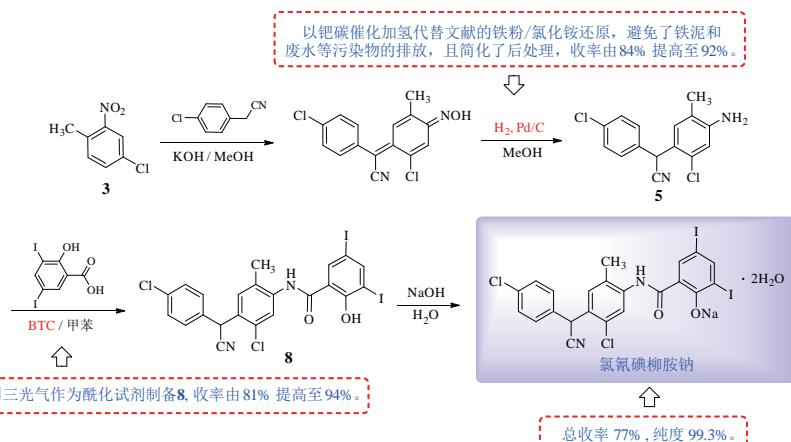




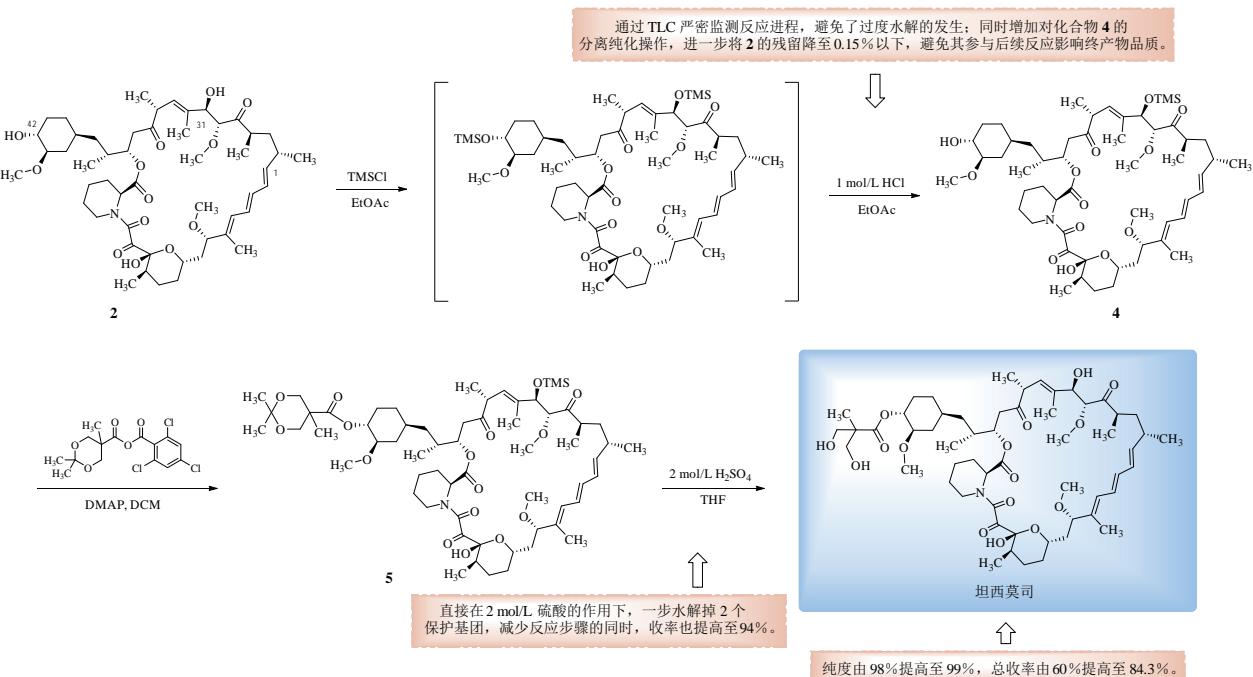
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

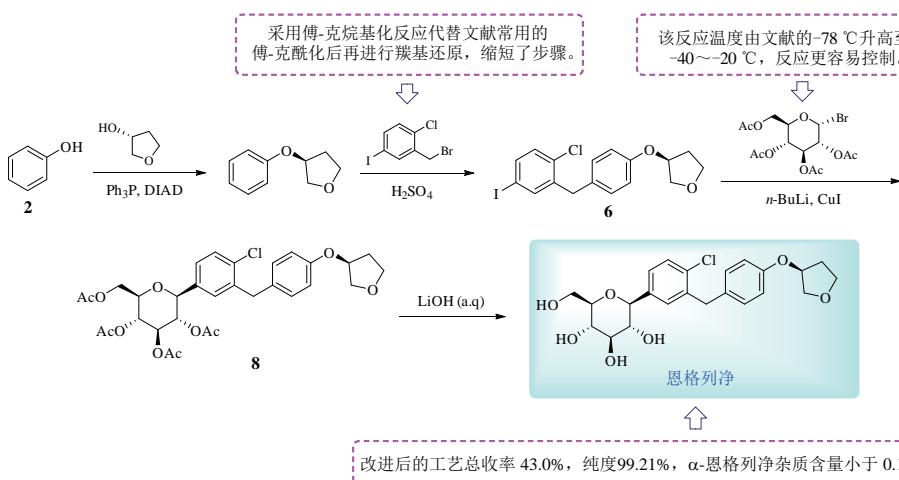
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



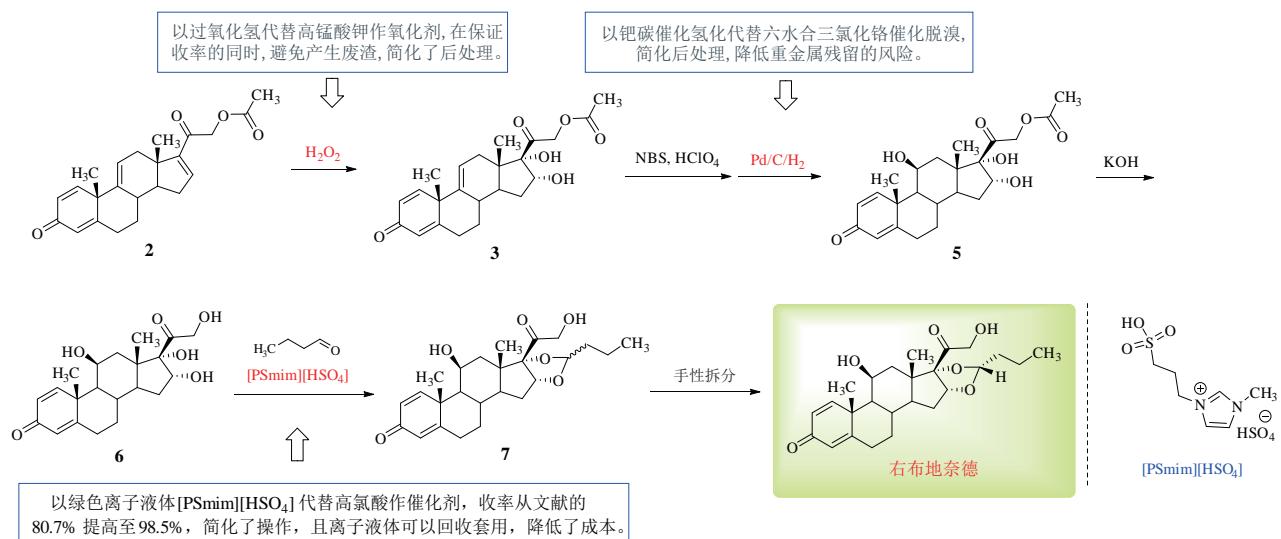
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



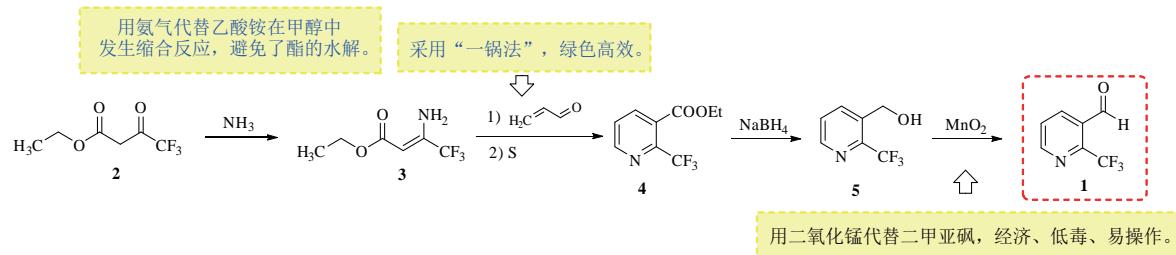
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



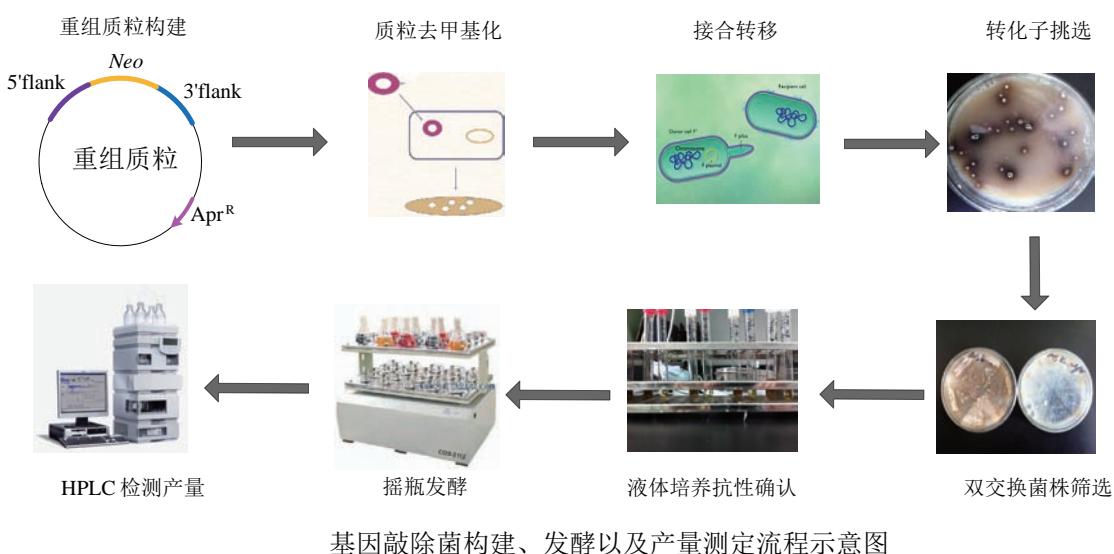
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



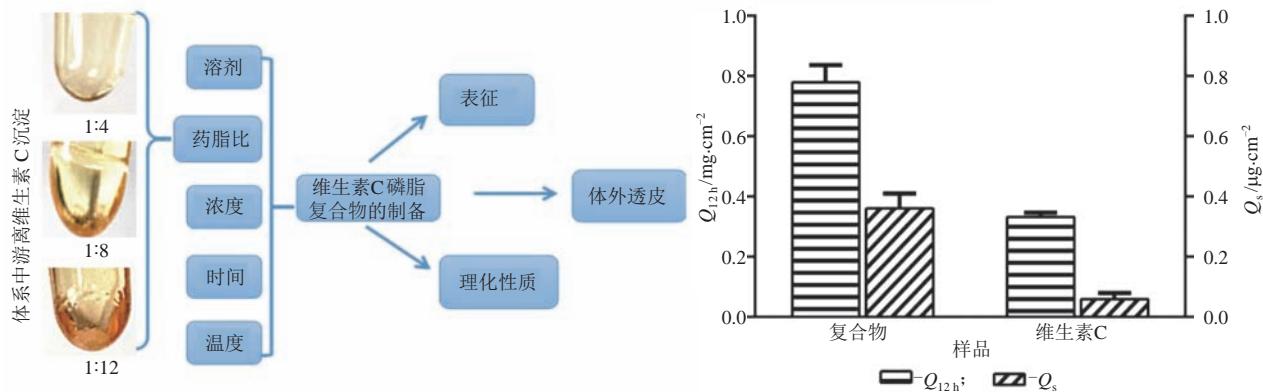
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



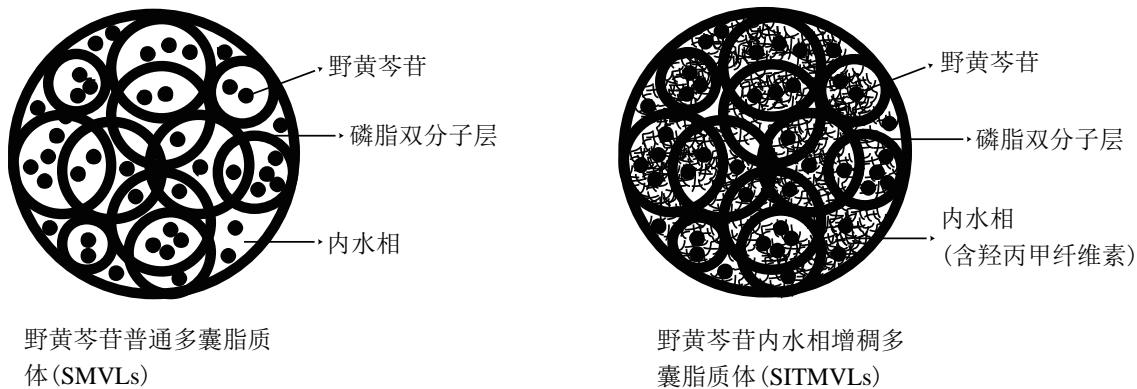
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



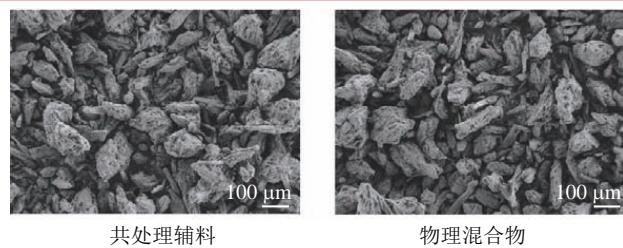
1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

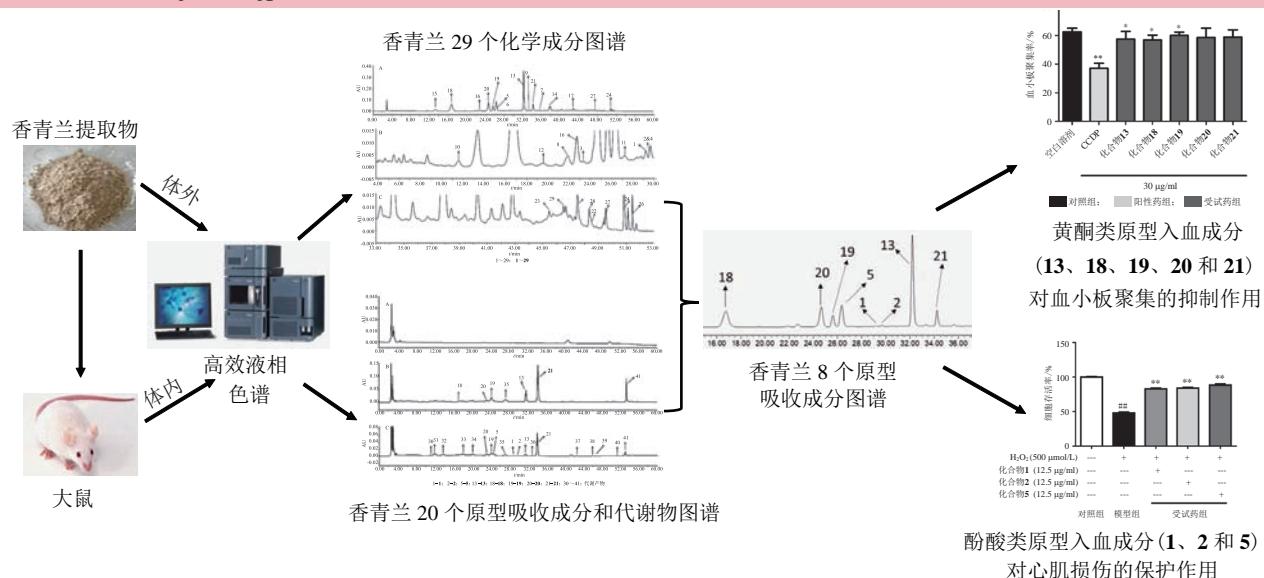


1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



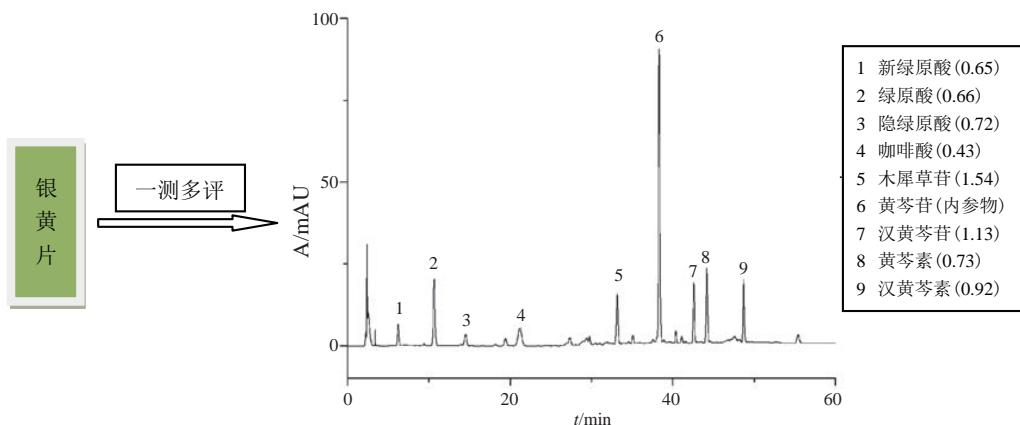
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....
.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



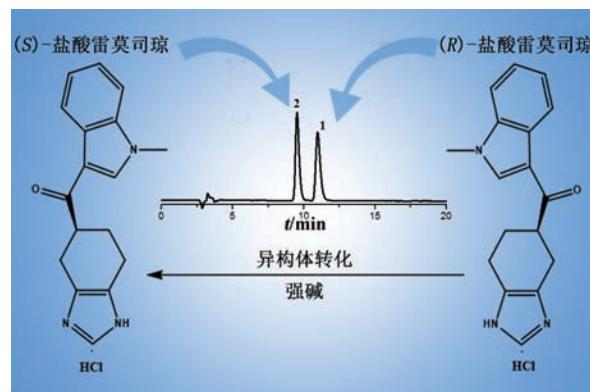
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....
.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

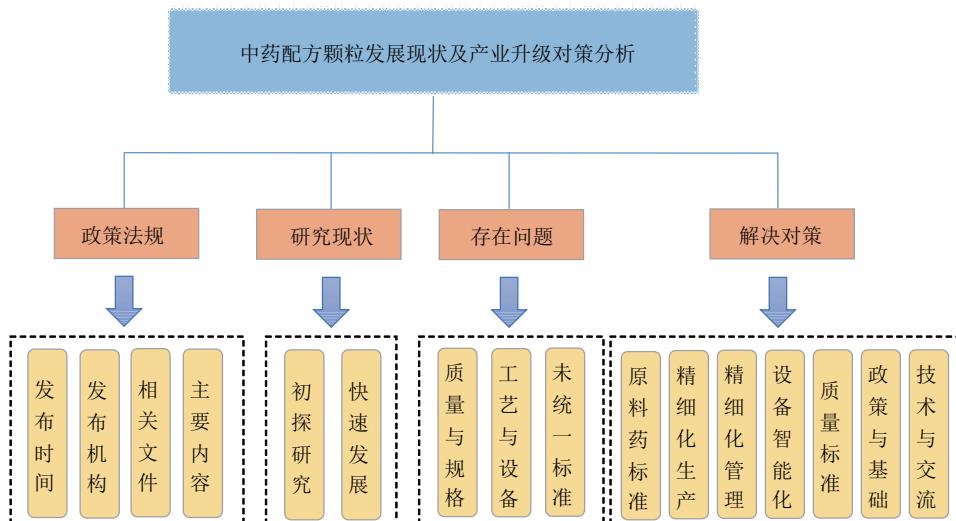


1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....
.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*

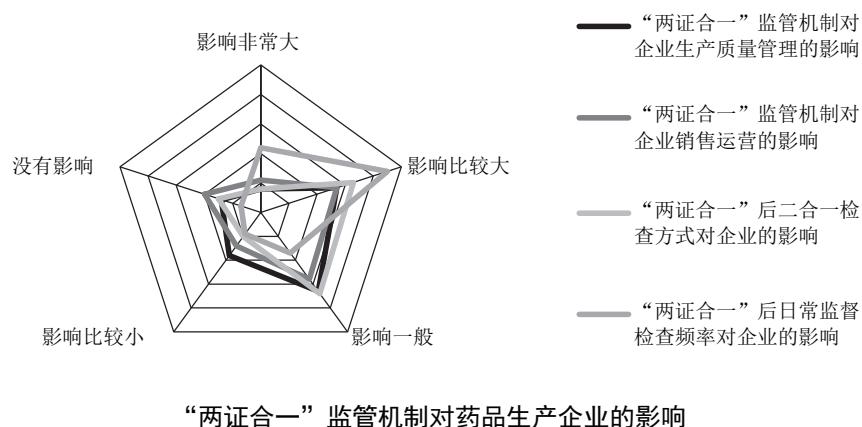
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

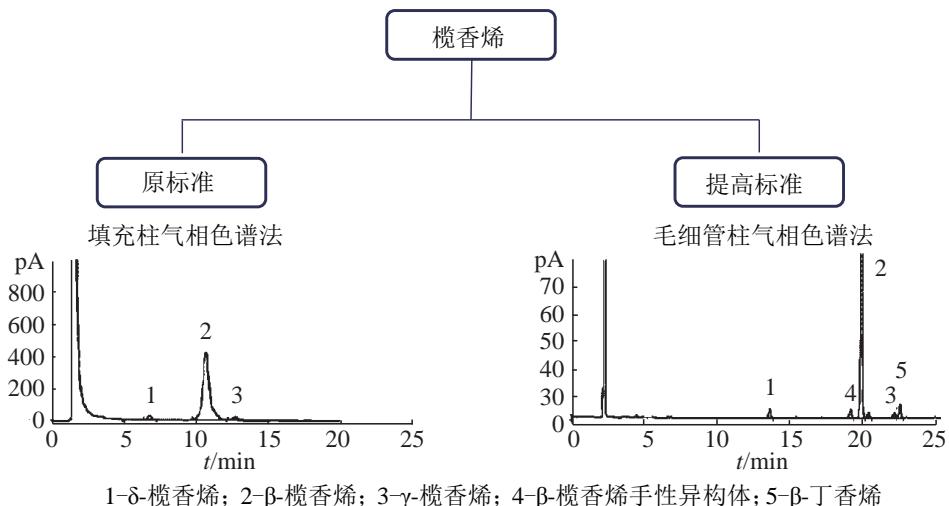
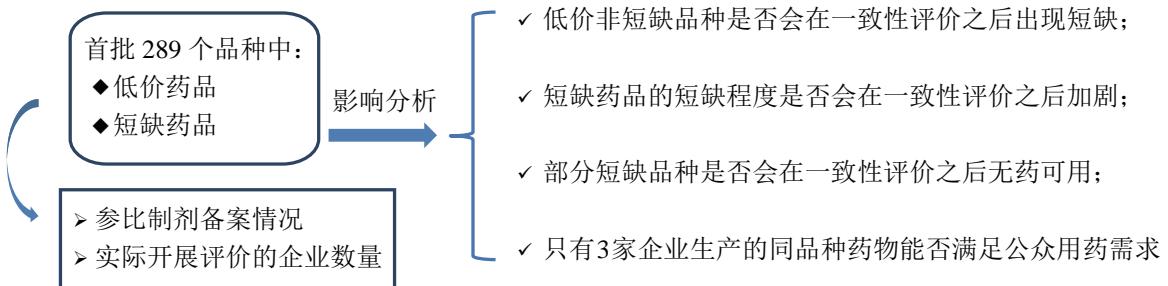


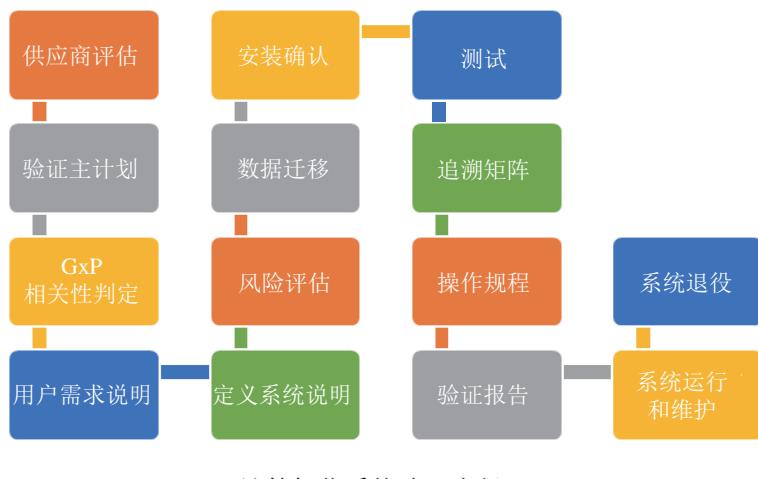
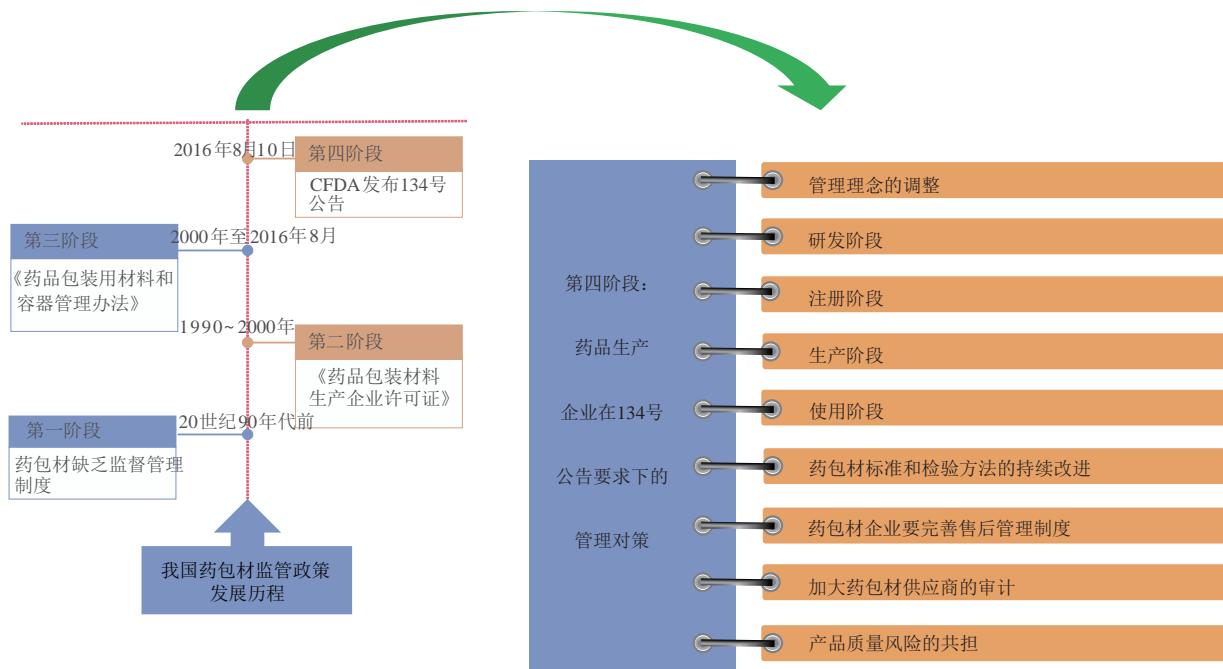
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







· 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

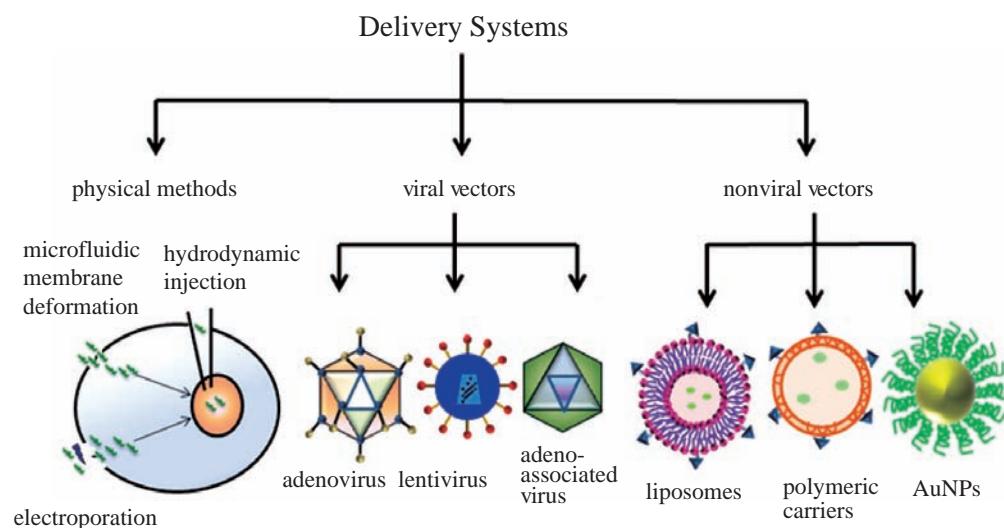
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

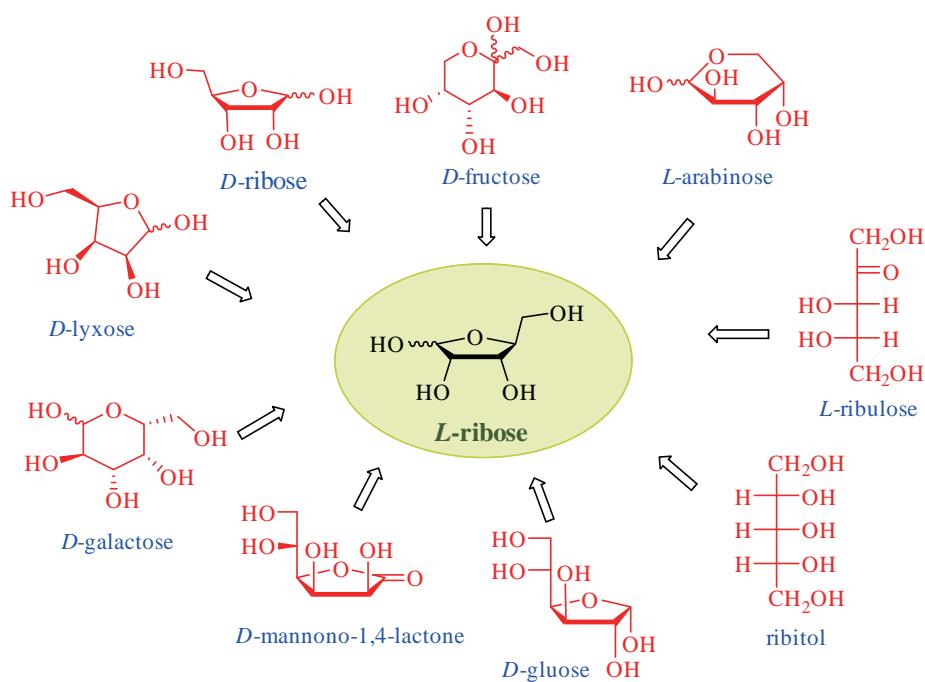
August 10, 2018

Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....
..... SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



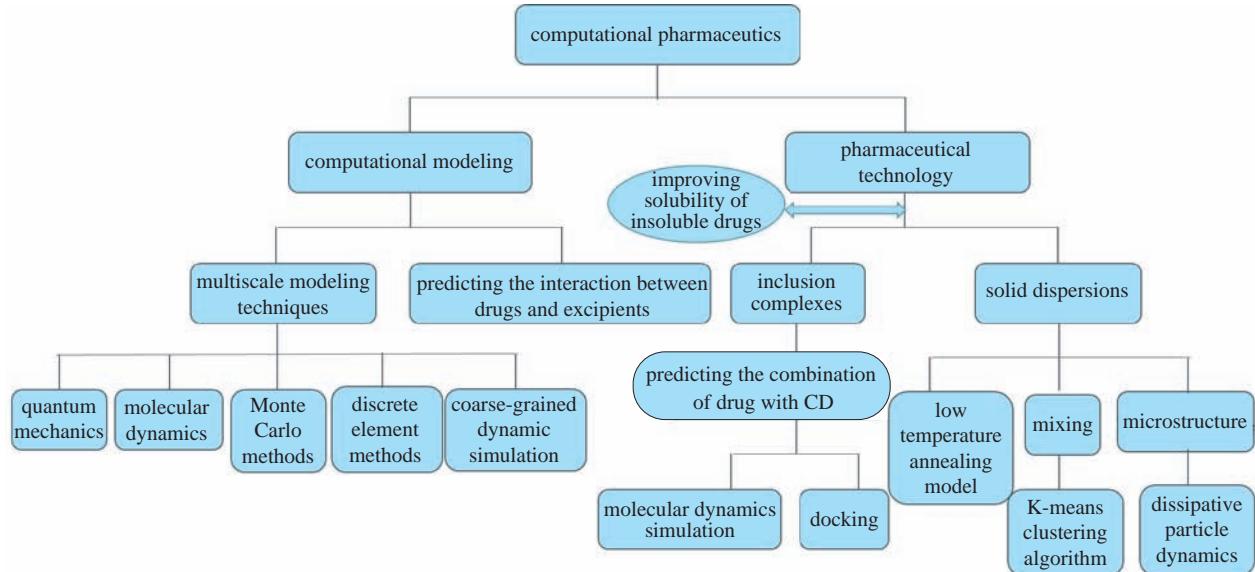
- 1053 Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....ZOU Y, SU W K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs

.....WANG J X, LUAN H S*, WANG H

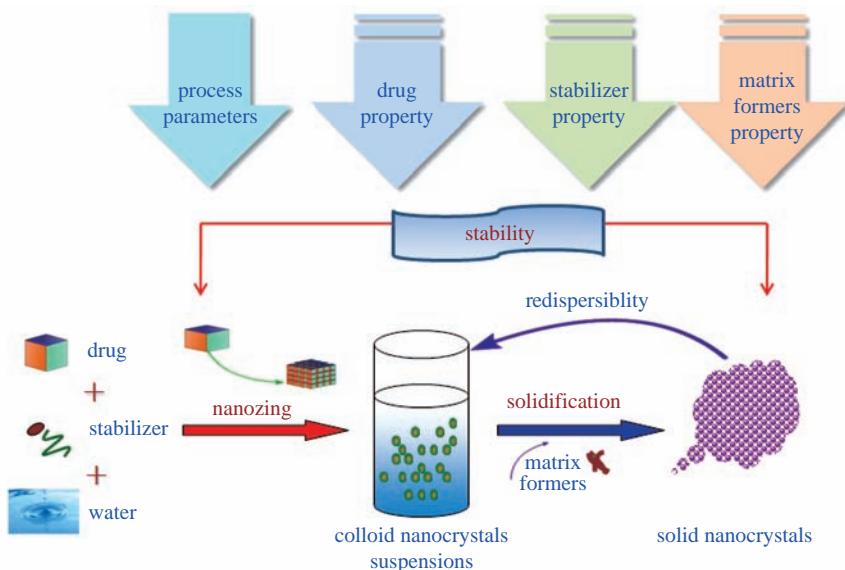
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F*, YANG M*

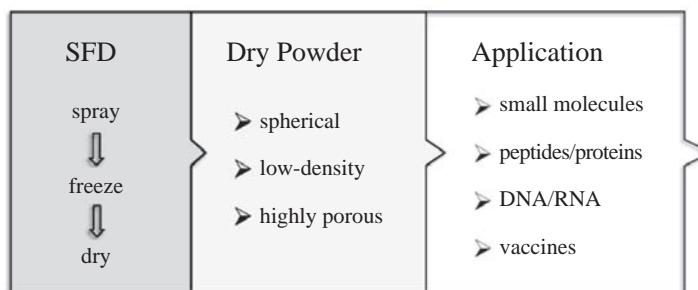
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H*

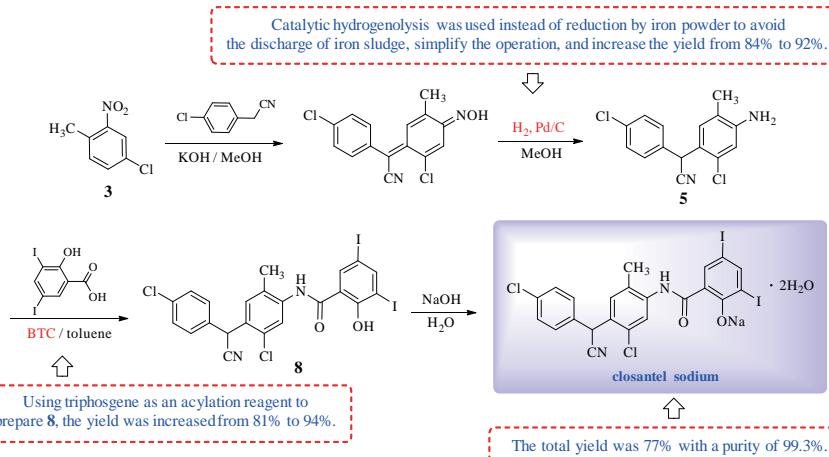
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



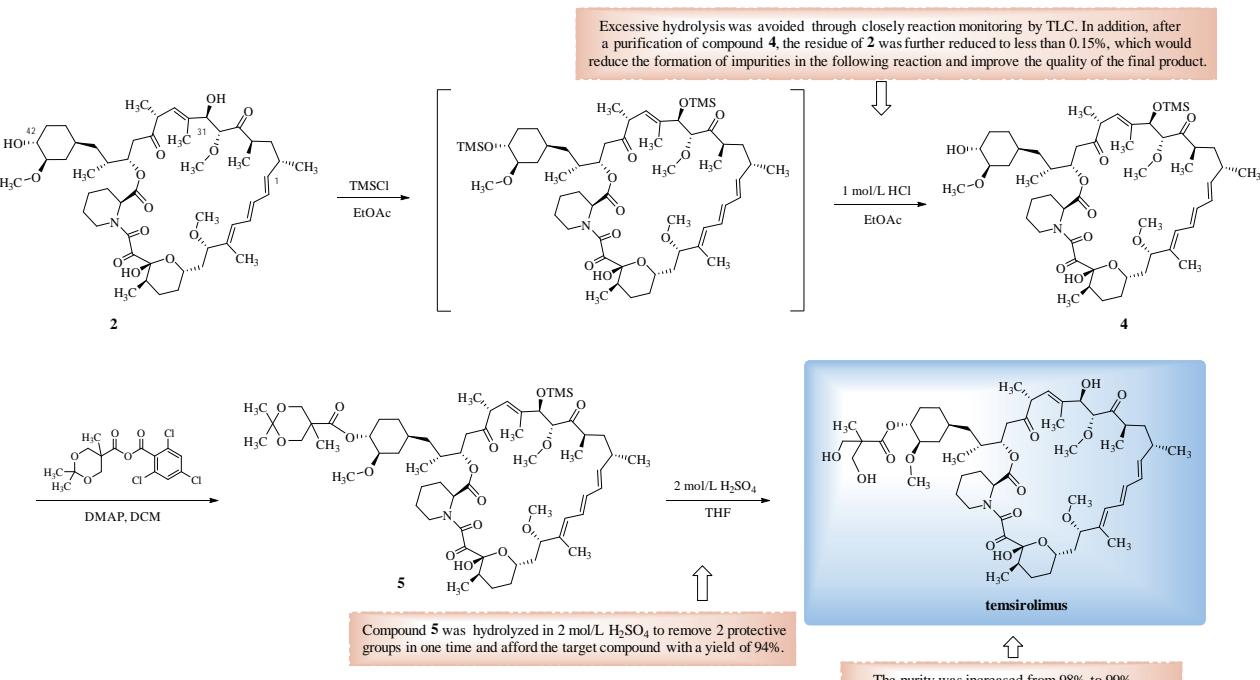
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

Paper

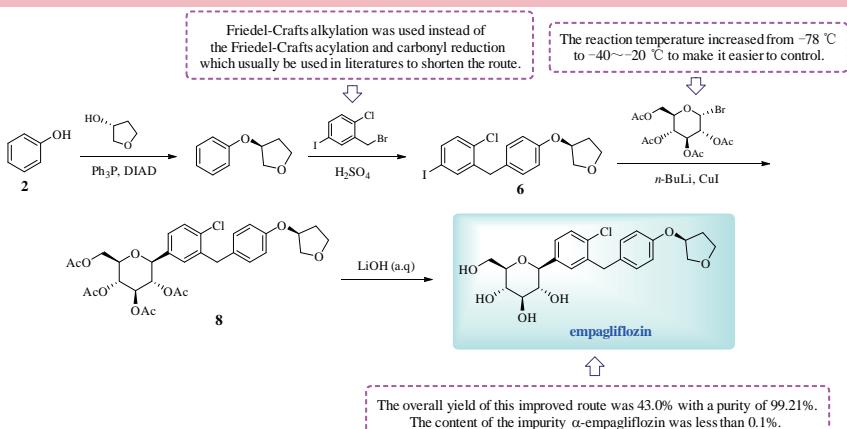
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium *ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



1095 Improved Synthesis of Temsirolimus *BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



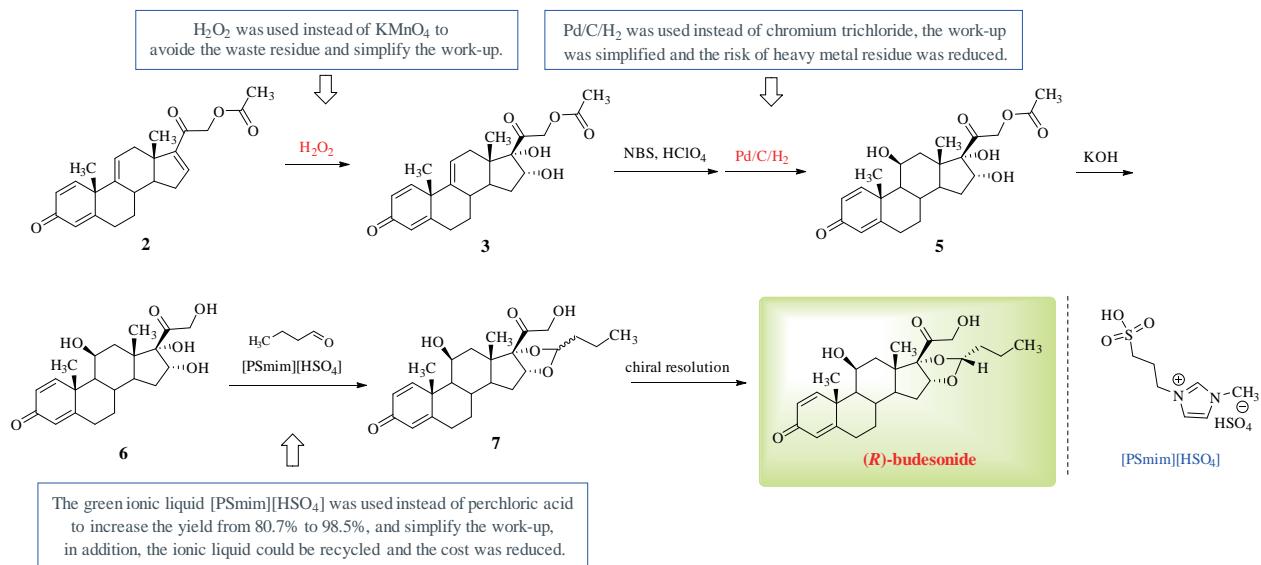
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin *SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide

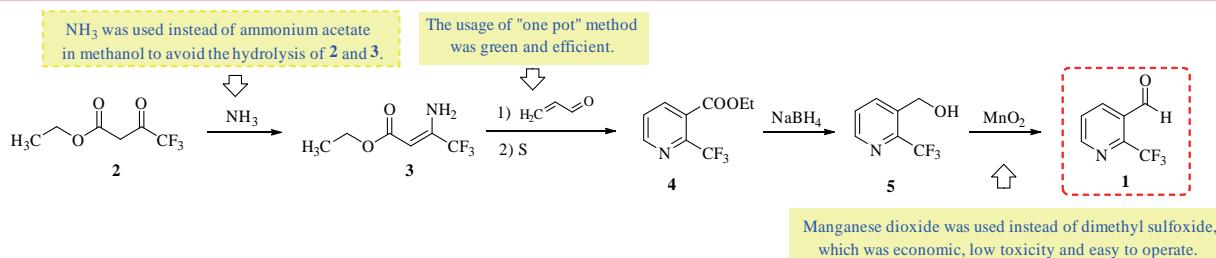
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



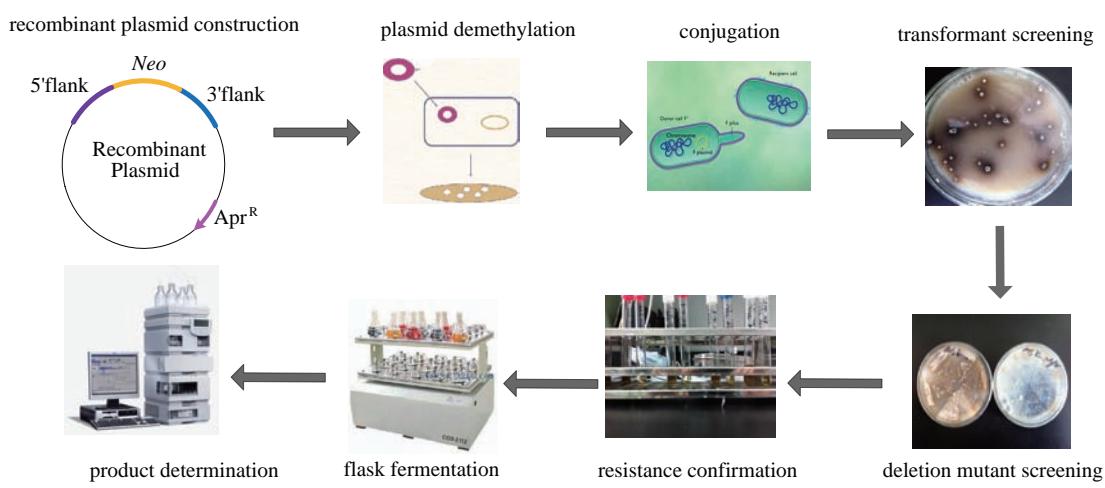
1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde ··· LU Y, WANG P P, QIAN C*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J*

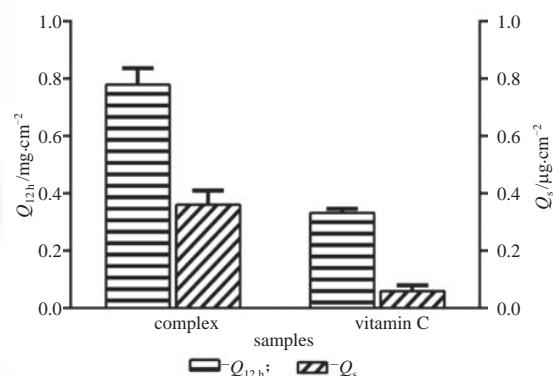
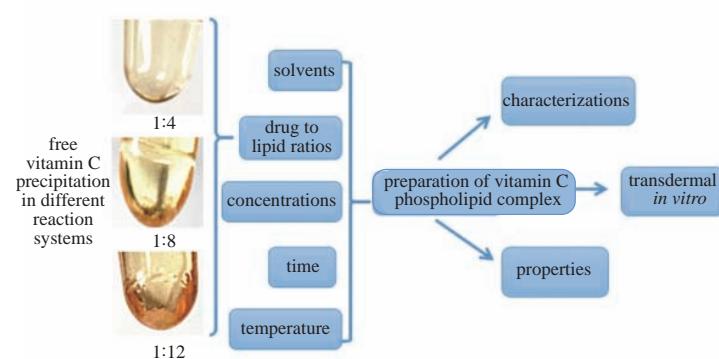
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



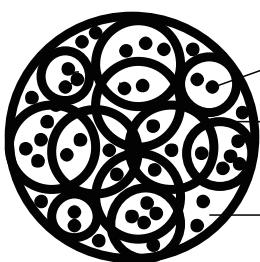
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

1121 Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y**

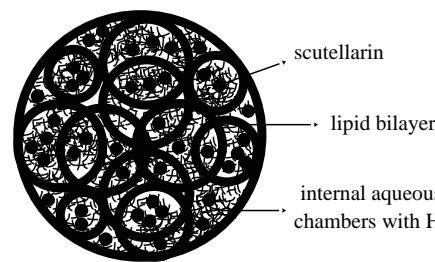
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



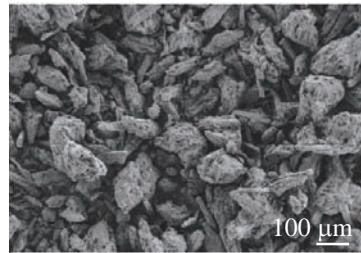
scutellarin multivesicular liposomes (SMVLs)



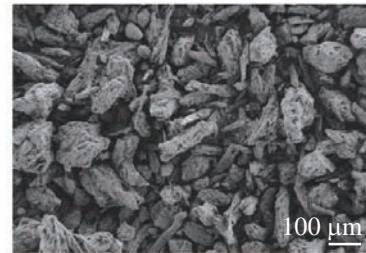
scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs)

1136 Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014

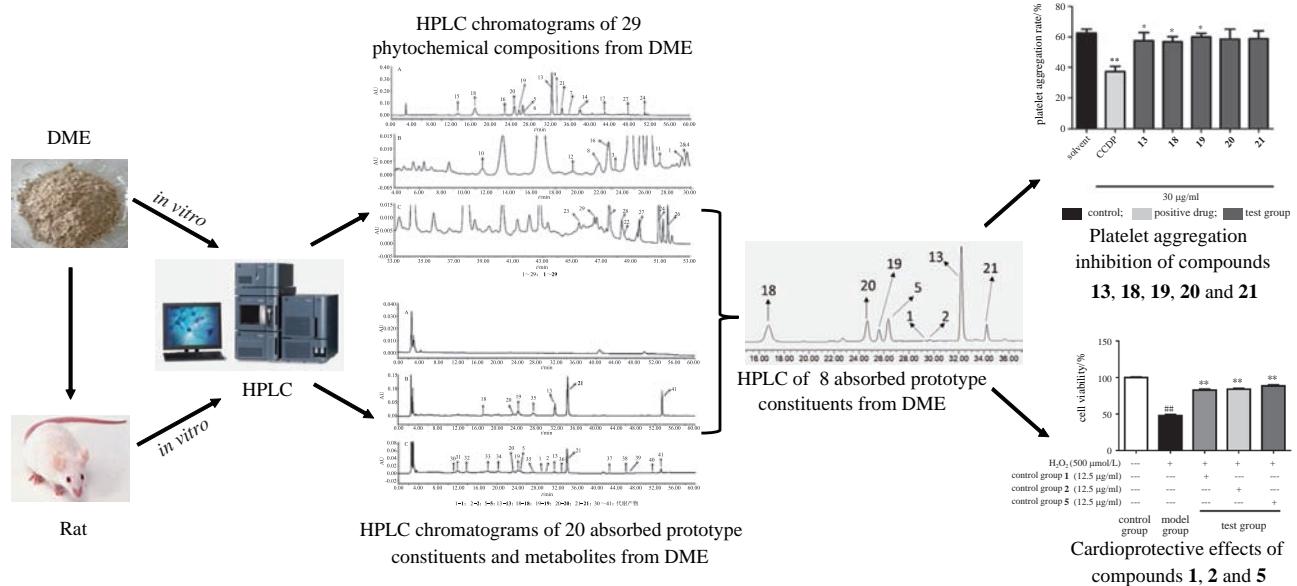


co-processed excipient

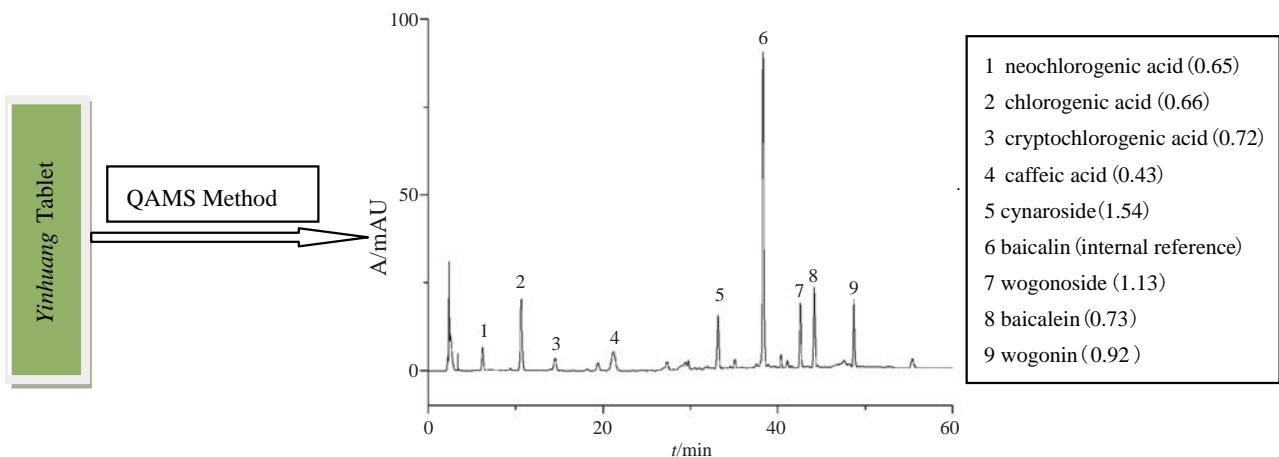


physical mixture

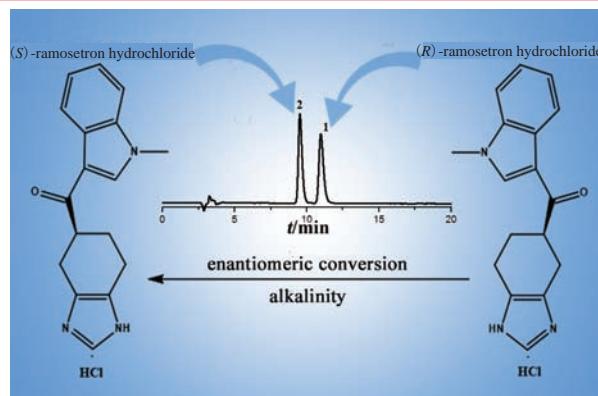
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



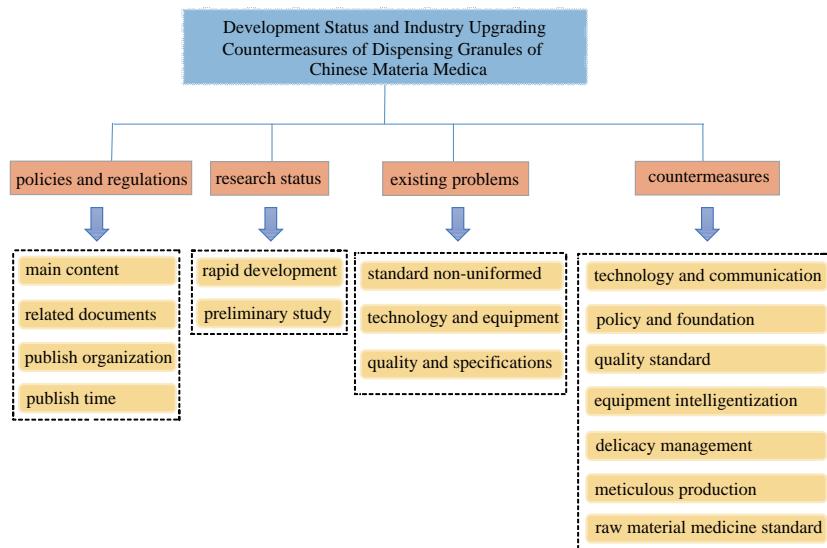
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



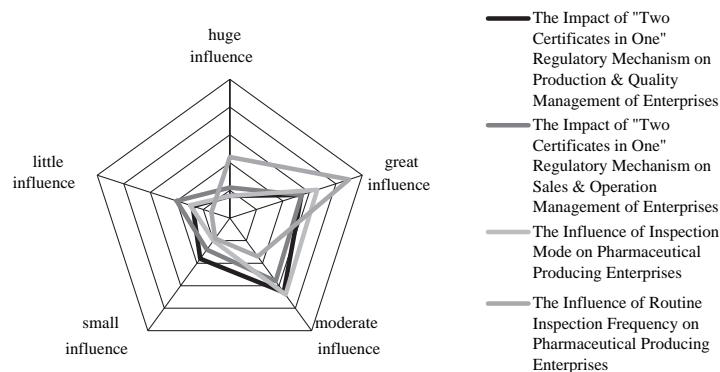
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

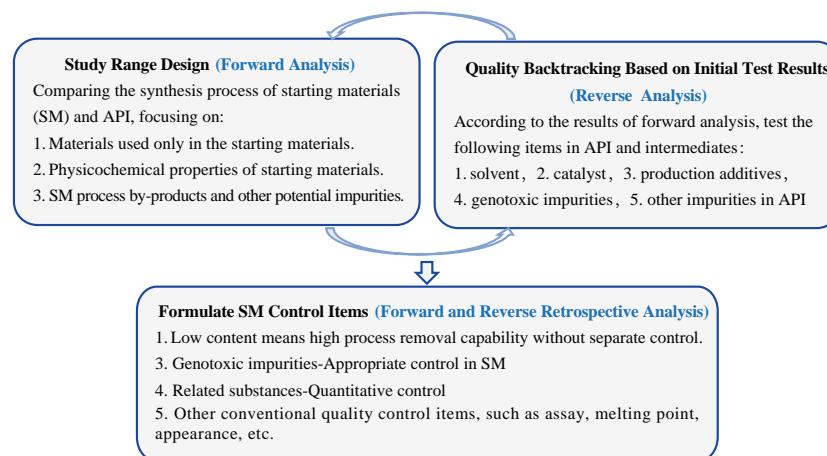


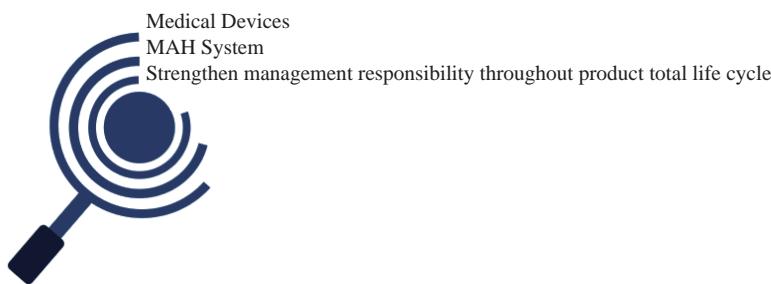
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



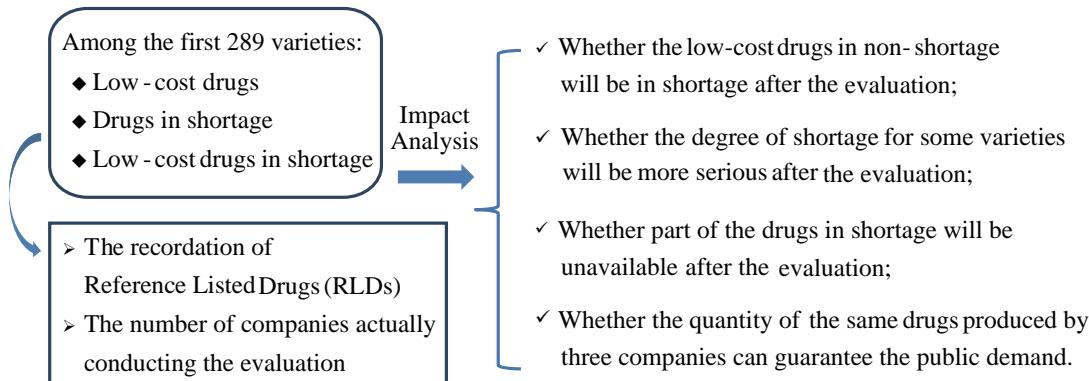
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

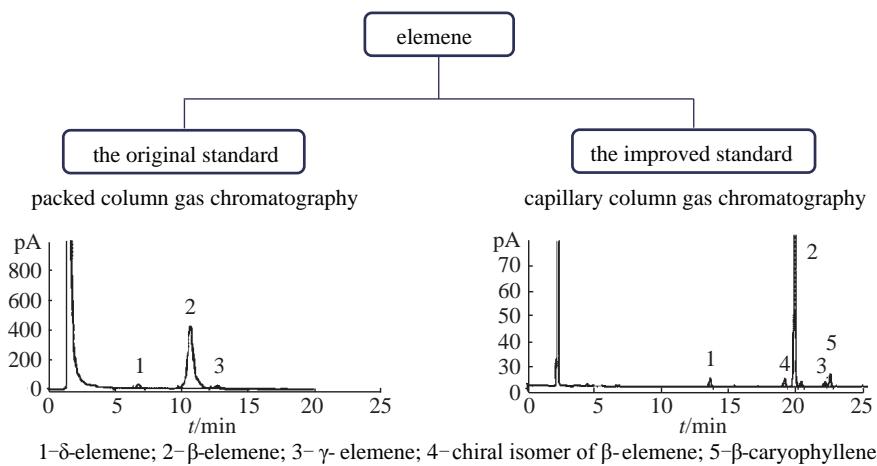




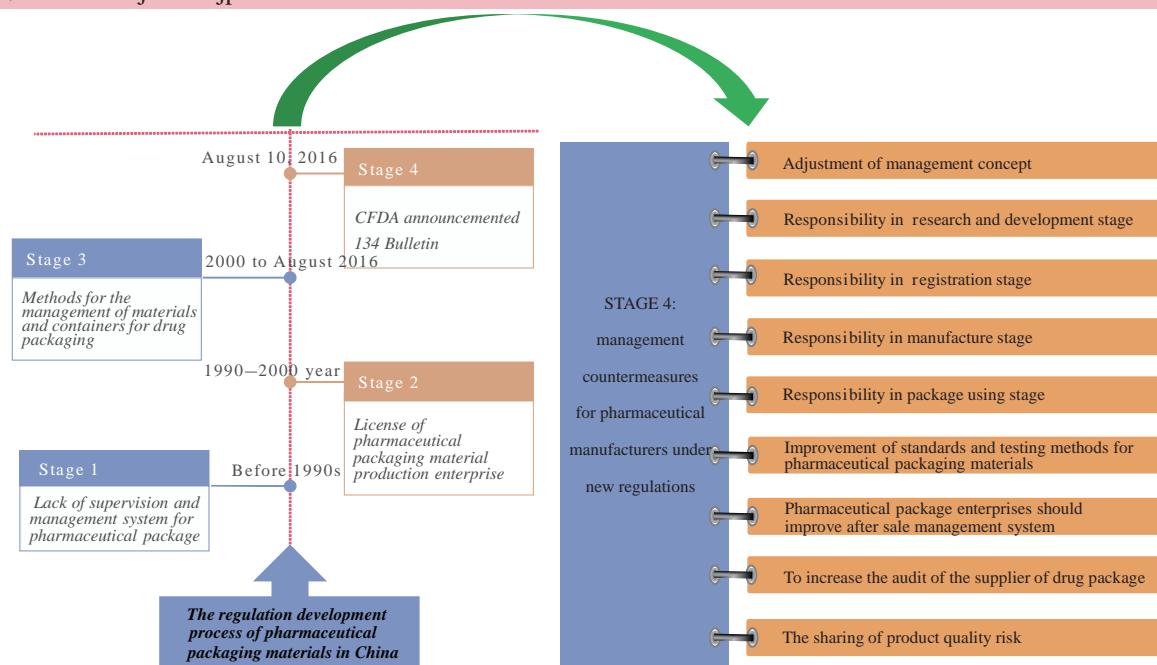
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N*



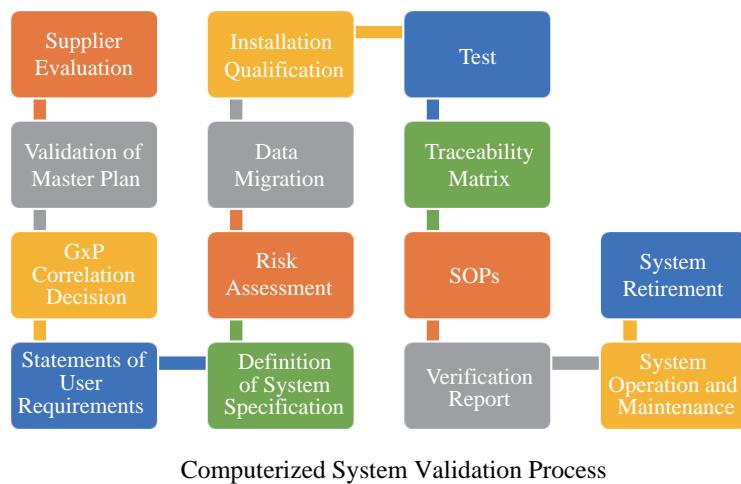
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫*(SANG Guowei)

顾问(CONSULTANT)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利*(YANG Shengli)

丁 健*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿*(CHEN Fener)

副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

存在下经缩合反应生成⁴, 经钯碳催化氢化(1 MPa)还原得⁵。此外, 化合物⁶经碘/浓硫酸/双氧水在乙醇中碘代得2-羟基-3,5-二碘苯甲酸(⁷)。然后⁵与⁷在双(三氯甲基)碳酸酯(BTC)作用下成酰胺得⁸, 最后⁸与氢氧化钠成盐得¹, 总收率77% (以³计)。

本工艺具有以下优势: ①制备⁵时, 用钯碳催化氢化还原代替铁粉还原, 不仅可避免铁泥和废水等污染物的排放, 减少对环境的影响, 而且该法后处理简便, 收率也由文献的84%提高到92%^[5]。②在苯环碘代过程中, 采用碘代替价格较为昂贵的一氯化碘作为碘代试剂, 降低了成本; ③合成⁸时, 采用⁵与⁷在BTC作为酰化试剂的条件下, “一锅法”完成了酰胺化反应, 收率由81%提高到94.3% (以⁵计)^[5], 该法简化了操作, 使活性中间体2-羟基-3,5-二碘苯甲酰氯无需分离纯化, 避免了水解等副反应的发生, 从而提高了收率。改进后的工艺总收率由文献的43%提高至77% (以³计), 且革除了现行工艺中环境污染严重的铁粉和有毒的三氯化磷的使用, 从源头上消除了环境不友好试剂的使用, 与原有工艺相比, 每生产1 kg产品可减少约1.5 kg

的废渣, 实现了生产过程的绿色化和生态化。

实验部分

4-氯- α -(2-氯-4-肟基-5-甲基-2,5-环己二烯-1-亚基)苯乙腈(⁴)

在配料釜中加入甲醇(50 kg), 分批加入氢氧化钾(10.2 kg, 182.1 mol), 搅拌溶解后吸至高位槽, 待用。

在反应釜内加入甲醇(210 kg), 搅拌下依次加入化合物²(杭州君维化工有限公司, ≥99%, 30.0 kg, 197.9 mol)和³(衢州瑞尔丰化工有限公司, ≥99%, 31.1 kg, 181.2 mol), 加完后于40~50 °C滴加高位槽中的氢氧化钾甲醇溶液, 1.5 h内加完。升温至60 °C保温反应2 h。将料液转入盛有水(500 L)的反应釜内, 转移完毕后加入9.85 mol/L的盐酸(20 kg)进行中和, 搅拌30 min, 有淡黄色固体析出。减压抽滤, 于60 °C减压烘干得黄色固体⁴(48.3 kg, 96.0%), mp 158~160 °C (文献^[5]: 收率86%, mp 155~160 °C)。

4-氨基-2-氯-5-甲基- α -(4-氯苯基)苯乙腈(⁵)

在500 L反应釜中投入甲醇(200 kg), 开启搅拌, 依次加入5%湿钯碳(2.0 kg)和肟化物⁴

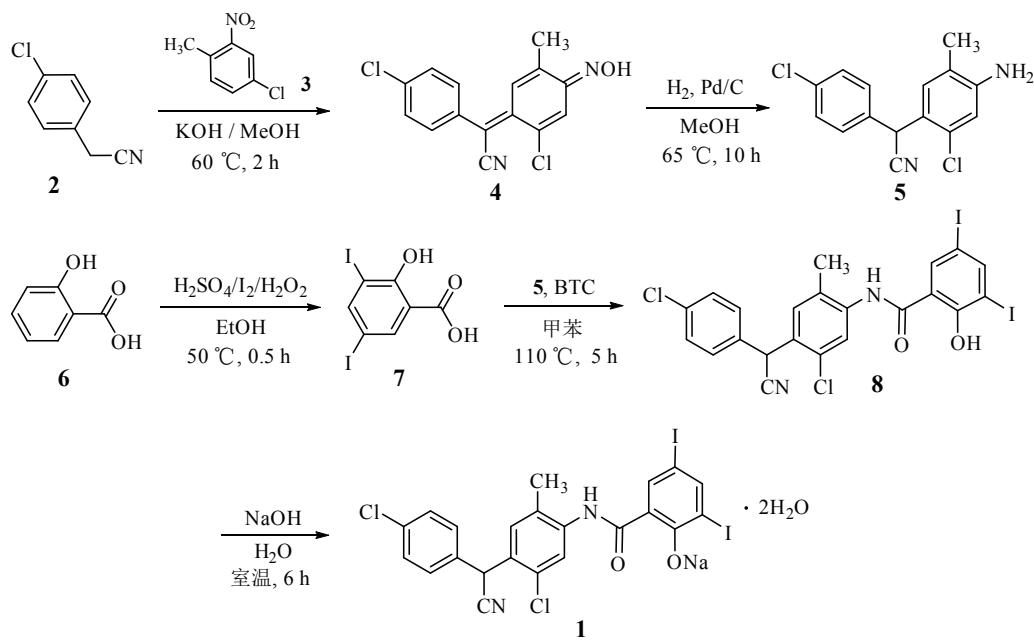


图1 1的合成路线

Fig.1 Synthetic Process of 1

(40.0 kg, 131.1 mol), 通入氢气, 控制体系压力为 1 MPa, 同时逐渐升温至 65 °C 并保持此温度反应 10 h。趁热过滤, 将滤液转入浓缩釜, 常压蒸除甲醇 (170 kg), 然后将料液冷却至 10 °C 以下, 有黄色固体析出。离心分离, 于 60 °C 减压烘干得淡黄色固体 5 (35.2 kg, 92.1%), mp 151 ~ 153 °C (文献^[5]: 收率 84%, mp 150 ~ 154 °C)。

2-羟基-3,5-二碘苯甲酸 (7)

在 500 L 反应釜内加入 95% 乙醇 (140 kg) 和碘 (45.3 kg, 178.5 mol), 搅拌下缓慢加入浓硫酸 (4.5 kg, 45 mol), 再加入 6 (23.5 kg, 170.3 mol)。加热至 50 °C, 滴加 30% 双氧水 (30 kg, 264.7 mol), 约 1 h 加完。加完后继续搅拌反应 30 min。将料液加至盛有水 (400 L) 的反应釜内。加完后再搅拌 30 min, 有浅红色固体析出。室温离心分离, 所得固体先用水 (50 L) 洗, 后用 1% 亚硫酸钠溶液 (150 L) 洗涤, 然后于 70 °C 烘干得白色粉末状固体 7 (57.2 kg, 86.1%), mp 234 ~ 235 °C (文献^[6]: 233 ~ 234 °C)。

N-[5-氯-4-[(α -(4-氯苯基)氰甲基]-2-甲苯基]-2-羟基-3,5-二碘苯甲酰胺 (8)

在 100 L 反应釜中投入甲苯 (60 kg), 开启搅拌, 再投入 BTC (10.9 kg, 36.7 mol), 搅拌 30 min 后静置备用。BTC 有毒, 操作时应做好劳动防护。

在 1000 L 反应釜中投入甲苯 (300 kg), 开启搅拌, 投入化合物 5 (29.1 kg, 100.0 mol) 和 7 (39.0 kg, 100.0 mol), 然后滴加上述配制好的 BTC 备用液, 约 30 min 加完。加毕, 加热至回流反应 5 h。减压蒸馏回收反应液中的甲苯, 残留液冷却至 50 °C 以下, 向其中缓慢加入石油醚 (300 kg), 有浅黄色固体析出。离心分离, 所得固体经水 (80 L) 洗, 于 70 °C 减压烘干得浅黄色固体 8 (62.5 kg, 94.3%), mp 217 ~ 218 °C (文献^[5]: 收率 81%, mp 215 ~

219 °C)。

氯氰碘柳胺钠 (1)

室温条件下, 在 1000 L 反应釜中加入水 (600 L), 搅拌下加入氢氧化钠 (3.6 kg, 90 mol), 搅拌 10 min。接着投入化合物 8 (50 kg, 75.4 mol), 搅拌反应 6 h, 有浅黄色固体产生。离心分离, 所得固体于 60 °C 减压烘干得浅黄色固体 1 (50.3 kg, 92.5%) (文献^[5]: 73%), 含水量 4.9% (卡尔·费休法), 干燥品纯度 99.3% [HPLC 归一化法: 色谱柱 SunFire C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相向 0.1 mol/L 乙酸铵水溶液 (100 ml) 中滴加乙酸调至 pH 4.3, 再向上述溶液中加入乙腈 (50 ml) 和水 (850 ml), 搅拌均匀; 柱温 35 °C; 流速 1.5 ml/min; 检测波长 240 nm; 进样量 10 μL]。测定熔点时, 本品在 230 °C 左右变黑, 无法观测到具体的熔化过程 (文献^[5]: ≥ 280 °C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.95 ~ 7.96 (m, 1H), 7.73 ~ 7.74 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.38 ~ 7.50 (m, 5H), 5.95 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。HRMS-ESI (m/z): 720.863 9.

参考文献:

- JANSSEN M A C, SIPIDO V K. Antiparasitic salicylanilide derivatives: US, 4005218 [P]. 1977-01-25.
- 徐士新. 氯氰碘柳胺(伏基弗) [J]. 中国兽药杂志, 1991, 25(3): 41-42.
- 陈建平, 陈 宏, 王华平. 广谱低毒高效驱虫新药-氯氰碘柳胺(钠) [J]. 当代畜牧, 2001, (6): 42-43.
- 田忠厚. 广谱驱虫药-三特(closantelum sodium) [J]. 中国兽医寄生虫病, 1995, 3(3): 63-64.
- 史 磊, 徐梅桔. 氯氰碘柳胺钠的合成工艺研究 [J]. 广东化工, 2013, 40(5): 14-15.
- 李 辉. 3,5-二碘水杨酸合成的改进 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(8): 379.

Improved Synthesis of Closantel Sodium

ZOU Ye¹, LI Linling², CHEN Rener², SU Weike^{1*}

(1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. Zhejiang Rongyao Chemical Co., Ltd., Taizhou 317016)

ABSTRACT: The synthetic process of closantel sodium was improved. Commercial *p*-chlorobenzyl cyanide reacted with 4-chloro-2-nitrotoluene (**3**) to give 4-chloro- α -(2-chloro-4-oximido-5-methyl-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)phenylacetonitrile, which was followed by reduction to afford 4-amino-2-chloro-5-methyl- α -(4-chlorophenyl)-phenylacetonitrile (**5**). In this step, catalytic hydrogenolysis was used instead of reduction by iron powder to avoid the discharge of iron sludge, simplify the operation, and increase the yield from 84% to 92%. Then *N*-[5-chloro-4- $[\alpha$ -(4-chlorophenyl)cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide (**8**) was synthesized by "one-pot" reaction of 2-hydroxy-3,5-diiodobenzoic acid and **5** in the presence of triphosgene, the yield was increased from 81% to 94.3%. Finally, **8** was subjected to salification with sodium hydroxide to give the target compound with a total yield of 77% (based on **3**) and a purity of 99.3%. The improved synthetic process had some advantages, such as simple operation, mild reaction conditions, high yield and less waste, which made it easy for large scale production.

Key Words: closantel sodium; antiparasitic; *p*-chlorobenzyl cyanide; 4-chloro-2-nitrotoluene; process improvement

