

离子液体中乙酸异山梨醇酯的合成

刘红霞^{a*} 王自民^b

(^a 齐齐哈尔大学 化学与化学工程学院 齐齐哈尔 161006 ^b 中国海洋大学兰太药业 青岛)

摘 要 以 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐离子液体为溶剂,对新一代长效抗心绞痛药物单硝酸异山梨酯中间体异山梨醇进行了萃取分离,避免了使用高真空高温蒸馏;以酸性离子液体 N-甲基咪唑硫酸氢盐为溶剂和催化剂,合成了中间体 2-乙酸异山梨醇酯,产物结构经红外光谱确证。异山梨醇收率 80%,2-乙酸异山梨醇酯收率 86%。

关键词 单硝酸异山梨酯,离子液体,合成

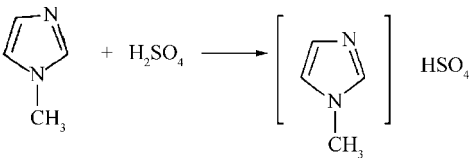
中图分类号: O621.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-0518(2008)12-1502-03

单硝酸异山梨酯 (isosorbide 5-mononitrate 5-ISMN)是硝酸异山梨酯 (ISDN)体内主要活性代谢产物^[1],它具有硝酸异山梨酯同样的功能,且可直接被人体吸收,不存在肝脏首过效应,具有疗效快、持续时间长、副作用小等优点。采用脱水 酰化 硝酸酯化法合成单硝酸异山梨酯过程中,山梨醇脱水后一般采用高温下减压蒸馏对产物纯化^[2],脱水后的异山梨醇经酰化反应制备 2-乙酸异山梨酯 (2-IMA)是合成 5-ISMN 的关键步骤,一般是用对甲苯磺酸作催化剂,以有毒且易燃易爆挥发的甲苯作溶剂兼作带水剂^[3],对环境存在不利的影响。离子液体具有呈液态的温度区间大、溶解范围广、没有显著的蒸气压、良好的稳定性等许多优点,是传统挥发性溶剂的理想替代品^[4]。用功能性离子液体催化化学反应是近年来研究的热点^[5-6],本文采用离子液体作为溶剂对单硝酸异山梨酯合成的中间体脱水产物进行萃取分离,避免了使用高温减压蒸馏;并以酸性离子液体作溶剂和催化剂用于异山梨醇的酰化反应,考察了催化剂的活性和产物收率。

Spectrum-one 型红外光谱仪 (美国); Avance 400 型核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司); 1810-B 型石英自动双重纯水蒸馏器; RE-52A 型旋转蒸发器。

N-甲基咪唑 (工业品),使用前减压重蒸;溴代正丁烷、六氟磷酸钾、无水乙醚、浓硫酸、乙酸酐等均为化学纯试剂。山梨醇,含量 98%,为药用食品级固体。离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 ([bmim]PF₆)参照文献[7-8]方法自制。

N-甲基咪唑硫酸氢盐 ([Hmim]HSO₄) 离子液体的制备: 8.2 g(0.1 mol) N-甲基咪唑置于三口烧瓶中,于冰水浴中冷却至 0~5℃。将 10 g(0.102 mol)浓硫酸与 10 mL 蒸馏水混合,在剧烈搅拌下,在 30 min 内将硫酸溶液滴加入反应瓶中后,室温下继续搅拌反应 2 h 反应物经减压蒸馏除水,得无色透明粘稠的液体 [Hmim]HSO₄ (见 Scheme1)。收率在 98% 以上^[9]。

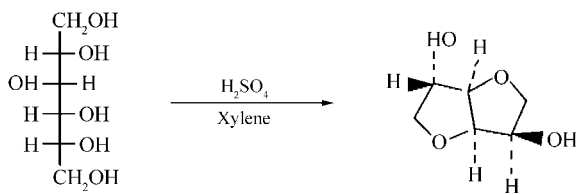


Scheme 1 Synthesis of [Hmim]HSO₄

用离子液体分离异山梨醇产物: 在装有搅拌器、温度计及水分离器的三颈瓶中加入 9.3 g (0.05 mol)山梨醇,油浴加热至熔化,加入 8 mL 二甲苯及 0.1 mL 体积分数为 50% 的硫酸溶液,升温至

2007-11-19 收稿, 2008-01-28 修回
齐齐哈尔市科技局重点资助项目 (GQ06-18), 黑龙江省教育厅科学技术研究项目资助 (11511442)
通讯联系人: 刘红霞, 副教授; E-mail: yyh2004@163.com 研究方向: 绿色化学工艺及药物合成

140 ℃进行脱水闭环反应,二甲苯与水以共沸的形式被蒸出,使用分水器分出水,二甲苯溢流返回体系。当无水蒸出时加入饱和的碳酸氢钠溶液中和至无气泡产生,蒸出二甲苯后得棕褐色的粘稠物 9.4 g(见 Scheme 2)。



剂合成的 2-*ISMA*与按文献 [3]方法制备的该产物进行了对比 (图 1)。结果表明, 二者的红外光谱谱图一致。

参 考 文 献

1 Jansen W, Meyer L, Tauchert M. *Am J Cardiol* [J], 1988 **61**: 31E
2 ZHENG Lian-Yi(郑连义), LI Zhen-Ya(李振亚), TIAN Bao-Yong(田宝勇). *J Hebei Univ Sci Tech*(河北科技大学学报) [J], 2002 **23**(4): 25
3 YAN Fu-An(阎福安), YN Bin-Lie(殷斌烈). *Fine Chem*(精细化工) [J], 1998 **15**(3): 50
4 Wilkes JS. *J Mol Catal A Chem* [J], 2004 **214**: 11
5 Yadav JS, Reddy B V S, Jyothimai B, Murthy M SR. *Tetrahedron Lett* [J], 2005 **46**: 6559
6 Aref A, Jean P B. *Org Process Res & Dev* [J], 2005 **9**: 743
7 LIU Hong-Xia(刘红霞), XU Qun(徐群). *Chem World*(化学世界) [J], 2006 **47**(11): 679
8 LIU Hong-Xia(刘红霞), XU Qun(徐群). *Chem Reag*(化学试剂) [J], 2006 **28**(10): 581-607
9 YUE Cai-Bo(岳彩波), WEI Yun-Yang(魏运洋), LV Min-Jie(吕敏杰). *Chinese J Appl Chem*(应用化学) [J], 2006 **23**(11): 1-282

Synthesis of Isosorbide₂-monoacetate in Ionic Liquid

LIU Hong-Xia^{a*}, WANG Zi-Min^b

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering Qiqihar University Qiqihar 161006

^b Ocean University of China Lantai Pharmacy Qingdao)

Abstract Isosorbide₅-mononitrate is a new long-lasting nitrate medicine for angina pectoris. Ionic liquid was used in the synthesis of the intermediate of isosorbide₅-mononitrate. Isosorbide was purified by extraction of the crude product with ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazole hexafluorophosphate instead of high vacuum distillation. Isosorbide₂-monoacetate was then synthesized by reacting the purified isosorbide with acetic anhydride in acidic ionic liquid N-methylimidazole hydrosulfate. The structures of products were characterized by means of IR techniques. The yields of isosorbide and isosorbide₂-monoacetate were 80% and 86% respectively.

Keywords isosorbide mononitrate ionic liquid synthesis