

肉桂醛法合成抗真菌药萘替芬

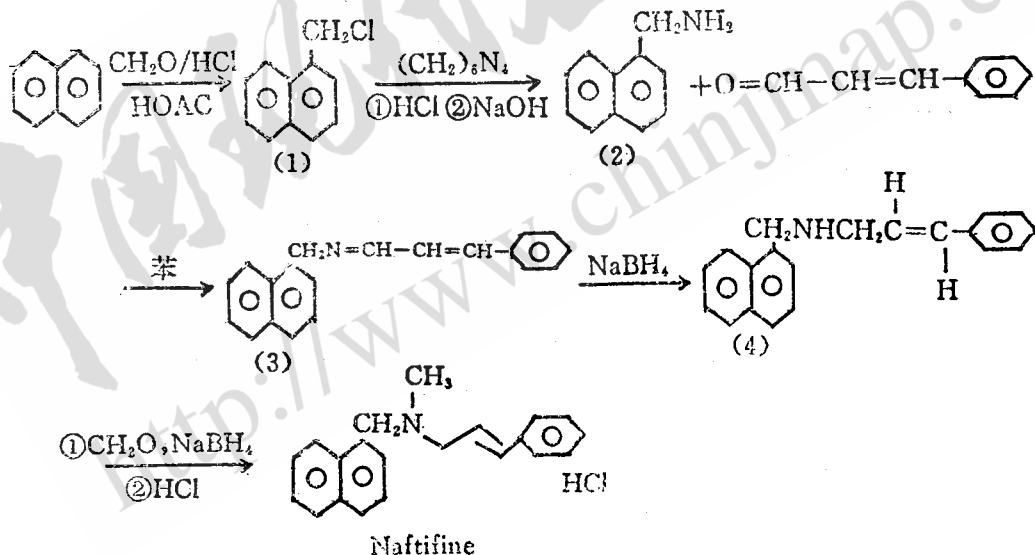
金涛 温守明 吉小莉 (空军总医院临床药理科, 北京 100036)

摘要 萘替芬(naftifine)是国外八十年代上市的第一个烯丙胺类广谱抗真菌新药。为了在国内开发应用萘替芬, 本文报道经肉桂醛法合成萘替芬, 即用肉桂醛和1-萘甲胺形成 Schiff 碱, 经还原和甲基化后成盐得萘替芬。经光谱和元素分析证实产物的结构, 并与国外同种样品进行了比较。用本法合成萘替芬属国内首次报道。

关键词 真菌; 萘替芬; 化学合成; 肉桂醛法

萘替芬(Naftifine)是1981年发现的第一个烯丙胺类抗真菌药, 已在德国、奥地利和美国等国家上市, 具有高效、低毒的特点, 外用治疗皮肤真菌病的效果优于常用的咪唑类抗真菌药物[1]。其化学结构为(E)-N-甲基-N-(3-苯基-2-丙烯基)-1-萘甲胺盐酸盐(或N-甲基-N-肉桂基-1-萘甲胺盐

酸盐), 可用不同的路线合成。本文报道经肉桂醛法合成萘替芬, 即用萘与甲醛在酸性条件下氯甲基化得1-氯甲基萘(1), 再与六次甲基四胺反应得1-萘甲胺(2); (2)与肉桂醛反应形成 Schiff 碱, 经还原和甲基化后成盐得萘替芬。



文献[2]中用该法合成萘替芬, 采用中间体产物不分离的方法, 虽然操作步骤简便, 但是引入杂质较多, 给产物的纯化带来了困难。我们将每步中间体分离后用于下步反应, 提高了产物的纯度。形成 Schiff 碱的收率比文献高了15%。此外, 在中间体1-萘甲胺的合成中, 文献[3]报道反应在回流1,5—3

h 的条件下完成, 并需要碘化钠作催化剂, 本方法对反应条件进行改进, 即回流只需数分钟, 可不加催化剂碘化钠, 产率基本不变, 降低成本, 简化了操作。产物经红外光谱、质谱、核磁共振氢谱和碳谱及元素分析等测定, 确定了其化学结构, 热分析结果, 与国外报道[5]一致。

该方法与国内外文献报道的合成方法相比较,其原料易得,总体成本较低,适合大批量生产。

实验部分

所用原料和试剂为市售分析纯品,所用仪器主要有 WSR-1 型数字熔点仪和 Beckman4260 型红外分光光度计、BD-70 型热分析仪等。用自制的硅胶 GF 254 薄层板进行薄层层析(TLC)监测反应进程和产物纯度。

1-氯甲基萘的制备(1)

按文献[4]方法,于 0.5 mmHg 压力下减压蒸馏收集馏分。

1-萘甲胺的制备(2)

取(1)38.86g(0.220 mol)和六甲基四胺 28.040 g(0.20 mol)溶于氯仿 100 ml 中,加热回流 10 min, TLC 检测不显原料点,冷却,析出沉淀,滤集,用氯仿-石油醚洗涤,干燥后粗品重 67 g,加入乙醇 165 ml 和浓盐酸 70 ml,蒸馏出约 1/3 体积的溶剂,冷却,析出固体,过滤,水洗,加水成糊状,用 30% 的氢氧化钠碱化,用乙醚提取油状物,浓缩得固体,减压蒸馏,收集 bp. 90—95°C/0.5 mmHg 的馏分,得 9.7 g。产率 30.9%。

N-(3-苯基-2-丙烯基)-1-萘甲胺的制备

将肉桂醛 12.230 g(0.093 mol)和(2) 9.700 g(0.062 mol)溶于苯 145.5 ml 中,回流 2.5 h,浓缩,加入乙醚,析出沉淀,滤集,干燥后重结晶得中间体(3)7.6 g。该中间体的理化常数: mp. 96—98°C。产率为: 45.4%

将(3)溶于甲醇 100 ml 中,在搅拌下分次加入硼氢化钠 1.060 g,于 50°C 反应 3 h,浓缩,溶于氯仿,用水洗涤,干燥,浓缩得油状物(4)7.4 g,产率 96.7%。

萘替芬的制备

将(4)7.4 g(0.027 mol)加入 35% 甲醛 5.3 ml 中,于 85°C 回流 1.5 h,冷却,在冰浴下加入硼氢化钠 1.155 g,于室温下搅拌 3 h,溶于氯仿,用 5% 碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥,浓缩得油状物,用 3.7 mol/L 盐酸/乙醚成盐,析出固体,用乙醇

重结晶得萘替芬 8.2 g, mp. 177~179°C(文献[4], mp 175~177°C)

MS(m/z) 287 [M+]; 196 (M-Phch₂); 141 (Naphch₂); 91 (Ph-ch₂).

IR(cm⁻¹) 3054(νC-H, =CH, s); 3005(νC-H, =CH, s); 2700~2500(νN-H, =NH, m); 1600~1580(νC-H, φC=C, m); 1390(δC-H, CH₃, CH₂, s); 965(γC-H, CH=CH, 反式, s).

¹H-NMR(ppm) 7.2~8.2(Ph-H, 5H, m); 6.6(H, 1H, m); 4.8(H, 1H, m); 4.05(H, 1H, m); 3.84(H, 1H, m); 2.72(N-CH₃, 3H, d).

参 考 文 献

- 1 Ganzinger U, Stutze A, Petranyi G, et al. Allglamines: topical and oral treatment of dermatomycoses with a new class of antifungal agents. Acta Derm Venereol Suppl, 1986, 121:155
- 2 Stutz A, Georgopoulos A, Granitzer W, et al. Synthesis and structure-activity relationship of Naftifine-related allylamine antimycotics. J Med Chem 1986, 29: 112
- 3 Mandell L, Piper J, Pesterfield C. Diels-alder addition to pyrroles. J Org Chem, 1963, 28:574
- 4 陈卫平, 刘丽玲, 杨济秋. 抗真菌药萘替芬的合成. 中国医药工业杂志 1989, 20(4), 148
- 5 Kuhnert M, Porsche U. Beitrag zur polymorphie von arzneistoffen 6. mitteilung: Buspicomid, Buspironhydrochlorid, Heptolamid, Levobunololhydrochlorid, Naftifinhydrochlorid und Piretanid. Sci Pharm. 1990. 58(1):37

致谢: 化合的元素和光谱分析在军事医科院仪器中心完成, 特此致谢。

收稿日期: 1995—04—17

Synthesis of Naftifine by Cinnamadehyde Method

Jin Tao, Wen Shou-ming and Ji Xiao-li

(Department of Pharmacology, General Hospital of Air Force, PLA, Beijing 100036)

Abstract: Naftifine is a novel wide range antimycotics which belongs to the allylamine derivatives. This article reported a method to synthesize Naftifine. Cinnamadehyde and 1-naphthalenemethanamine reacted to form the Schiff base, which was then reduced and methylated to give Naftifine. The structure of Naftifine was confirmed by NMR, MS, IR and elemental analysis.

Key words: Antimycotics drug, Naftifine, Synthesis

(on page 9)