

一锅法制备咪唑-1-乙酸

邓刚, 万力, 陈斯淮, 贾丽慧*, 袁军*

武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年3月6日; 录用日期: 2023年5月1日; 发布日期: 2023年5月8日

摘要

本文以咪唑为起始原料, 廉价的氯乙酸乙酯为N-烷基化试剂, 水为溶剂, 无需相转移催化剂, 100°C回流3小时, 继续加入乙醇, 回流1小时, 降温析出固体, 即得咪唑-1-乙酸, 滤液继续回收套用。该方法以起始原料咪唑自身作碱, 避免无机碱和相转移催化剂的使用, 通过一锅法制备得到咪唑-1-乙酸。需要使用的原料种类少、后处理简单、反应条件温和、成本低、原子经济性高、安全性好、符合绿色化工趋势, 适于工业化生产。总体反应收率为84.7%, 纯度为99%。

关键词

咪唑-1-乙酸, 一锅法, 工艺研究

One-Pot Preparation of Imidazole-1-Acetic Acid

Gang Deng, Li Wan, Sihuai Chen, Lihui Jia*, Jun Yuan*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

Received: Mar. 6th, 2023; accepted: May 1st, 2023; published: May 8th, 2023

Abstract

In this paper, imidazole-1-acetic acid was prepared by using imidazole as raw material, ethyl chloroacetate as N-alkylation reagent, water as solvent without phase transfer catalyst, refluxing at 100°C for 3 hours, then adding ethanol, refluxing for 1 hour, cooling and precipitation. The filtrate was recycled and reused. In this method, the raw material imidazole itself is used as a base to avoid the use of inorganic bases and phase transfer catalysts, and imidazole-1-acetic acid is prepared by one-pot method. It needs to use a small number of raw materials, simple post-treatment, mild reaction con-

*通讯作者。

ditions, low cost, high atomic economy, good safety, in line with the trend of green chemical industry, suitable for industrial production. The overall reaction yield was 84.7% and the purity was 99%.

Keywords

Imidazole-1-Acetic Acid, One-Pot Method, Process Study

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

咪唑-1-乙酸是合成唑来膦酸的重要中间体。唑来膦酸是瑞士诺华公司研发的新型二膦酸盐类药物，主要用于治疗恶性肿瘤转移引起的骨痛、高钙血症和骨质疏松等。具有药量小、体外作用强、疗效好、耐受性好等优点[1] [2] [3] [4] [5]。但咪唑-1-乙酸价格昂贵，大多从国外进口。因此，对于咪唑-1-乙酸的合成路线开发及低成本、易操作、绿色环保、适用于工业生产的合成工艺研究具有重要意义以及市场价值。

如表 1 所示，目前咪唑-1-乙酸合成方法主要包括咪唑-1-乙酸卞酯水解法[6] [7]、咪唑-1-乙酸叔丁酯水解法[6] [8]、咪唑-1-乙酸甲酯水解法[9]、咪唑-1-乙酸乙酯水解法[10] [11] [12]等。但这些方法往往是需要使用昂贵的相转移催化剂或氢氧化钾等强碱，需要使用到价格较为昂贵的溴乙酸乙酯，且有着反应时间长、后处理产生大量废水、反应收率低等不足之处。

Table 1. Comparison of synthesis methods of imidazole-1-acetic acid

表 1. 咪唑-1-乙酸合成方法对比

合成方法	碱的种类	催化剂	收率%
咪唑-1-乙酸卞酯水解法[6]	KOH, K ₂ CO ₃	BBDECI	--
咪唑-1-乙酸卞酯水解法[7]	--	Pd-C	65.8
咪唑-1-乙酸叔丁酯水解法[6]	KOH, K ₂ CO ₃	BBDECI	50
咪唑-1-乙酸叔丁酯水解法[8]	KOH, K ₂ CO ₃	BBDECI	50
咪唑-1-乙酸甲酯水解法[9]	KOH	--	53
咪唑-1-乙酸乙酯水解法[10]	KOH, K ₂ CO ₃	--	62.4
咪唑-1-乙酸乙酯水解法[11]	KOH, K ₂ CO ₃	PTC	67.5
咪唑-1-乙酸乙酯水解法[12]	HF/Al ₂ O ₃	--	76.2

针对现有技术的不足，本文提出一锅法制备咪唑-1-乙酸的方法，以起始原料咪唑自身作碱，避免了相转移催化剂的使用，用廉价的氯乙酸乙酯替换溴乙酸乙酯，反应收率高、产品纯度高、反应条件温和、操作简单便捷、安全性好、符合绿色化工趋势，适于工业化生产。

2. 材料与方法

2.1. 仪器与试剂

咪唑：分析纯，上海麦克林生化科技有限公司；氯乙酸乙酯：分析纯，国药集团化学试剂有限公司；无水乙醇：99%，分析纯，国药集团化学试剂有限公司；蒸馏水：自制；核磁共振波谱仪：美国 Bruker

公司 AV 400 MHz; 质谱仪: Agilent 6400。

2.2. 实验方法

以咪唑为起始原料和碱, 在氯甲酸乙酯的作用下, 发生 N-烷基化反应, 然后继续加入无水乙醇, 加热进行水解反应, 使反应中间态咪唑-1-乙酸乙酯水解, 得到咪唑-1-乙酸。合成路线如图 1 所示。

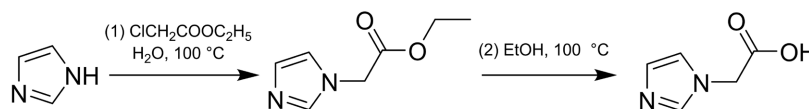


Figure 1. Synthetic route of imidazole-1-acetic acid

图 1. 咪唑-1-乙酸的合成路线

在三口瓶中加入咪唑(21.0 g, 0.31 mol, 2.1 equivalent), 加入水(50 ml), 加热至 100℃回流至完全溶解, 加入氯乙酸乙酯(18.0 g, 0.147 mol, 1.0 equivalent)。加热回流反应 3 小时, 通过薄层色法(TLC)点板确定反应终点。(TLC 点板, 展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 5:1 (体积比)碘缸吸附显色)。反应完成后加入无水乙醇(200 ml), 继续加热至乙醇沸点附近回流反应 1 小时, 降温至 25℃, 搅拌析出晶体, 抽滤后滤饼在 50℃下干燥 8 h, 得到产品咪唑-1-乙酸(12.78 g, 收率为 84.7%, 纯度为 99%), 滤液回收套用。

3. 结果与讨论

3.1. 碱的种类对反应的影响

该合成方法是以咪唑自身做碱, 避免了相转移催化剂的使用, 同时也避免了反应中使用氢氧化钾等碱, 导致无机盐不易除去的问题, 通过一锅法制备咪唑-1-乙酸, 所以优先考虑优化碱的类别。固定 N-烷基化试剂为氯乙酸乙酯(1.0 当量), 咪唑(1.0 当量), 溶剂为水, 反应温度为 100℃, 反应时间为 1 h, 考察不同的碱对反应目标产品收率的影响, 结果如表 2 所示。碱的类别对于该反应具有较大影响。使用三乙胺、碳酸钾作为碱时, 得到的产品较少, 收率均不超过 60%。而使用咪唑为碱时, 得到的产品较多, 收率较高, 为 84.7%。因此, 确定最优碱为咪唑。

Table 2. The effect of alkali types on the reaction

表 2. 碱的种类对反应的影响

序号	碱的种类	收率
1	三乙胺(1.1 当量)	53.0%
2	碳酸钾(1.1 当量)	59.6%
3	咪唑(1.1 当量)	84.7%

3.2. 咪唑用量对反应的影响

Table 3. The effect of imidazole amount on the reaction

表 3. 咪唑用量对反应的影响

序号	咪唑使用当量	收率/%
1	1.0	67.2%
2	1.1	84.7%
3	1.5	80.5%
4	2.0	76.6%

咪唑为碱，水为溶剂，反应温度为 100℃，反应时间为 1 h，考察不同的碱当量对反应目标产品收率的影响。结果如表 3 所示，碱为 1.0 当量时，收率达到 67.2%，当碱用量为 1.1 当量时，收率达到最高，为 84.7%，碱用量继续增加，收率反而降低。因此，选用 1.1 当量碱为最佳投料比。

3.3. 氯乙酸乙酯加料方式对反应的影响

固定反应碱为咪唑为 1.1 当量，溶剂为水，反应温度为 100℃，反应时间为 1 h，考察不同加料方式对反应目标产品收率的影响，结果如表 4 所示。滴加氯乙酸乙酯，收率为 66.04%；一次性加入氯乙酸乙酯，收率达到 84.70%，一次性加料实验操作更方便简洁，因此氯乙酸乙酯的加料方式选择一次性加入。

Table 4. The effect of feeding methods of ethyl chloroacetate on reaction

表 4. 氯乙酸乙酯加料方式对反应的影响

序号	氯乙酸乙酯加料方式	收率
1	滴加	66.04%
2	一次性加入	84.70%

3.4. 温度对反应的影响

为考察不同的反应温度对反应目标产品收率的影响，固定咪唑为 1.1 当量，水为溶剂，反应时间为 1 h。结果如表 5 所示，随着温度的升高，反应收率也逐渐增加，当反应温度为 100℃时，收率最高，为 84.70%。

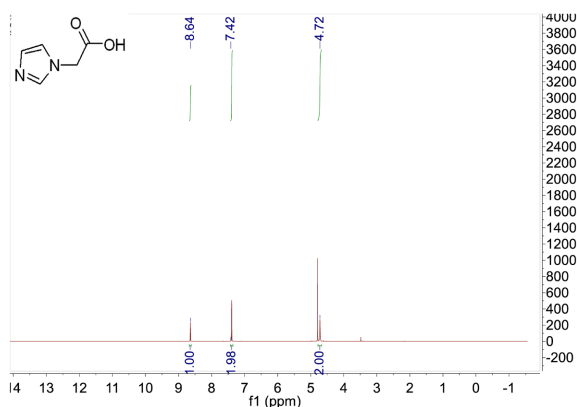
Table 5. The effect of temperature on the reaction

表 5. 温度对反应的影响

序号	反应温度	收率
1	20℃	71.82%
2	40℃	68.20%
3	60℃	72.30%
4	100℃	84.70%

3.5. 产物表征

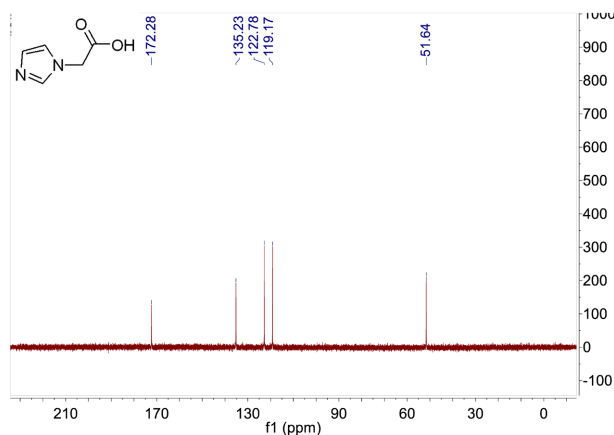
对产物咪唑-1-乙酸进行核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱进行分析。



^1H NMR (400 MHz, d_2O) δ 8.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H).

Figure 2. NMR hydrogen spectrum of compound imidazole-1-acetic acid

图 2. 化合物咪唑-1-乙酸核磁共振氢谱



^{13}C NMR (101 MHz, d_2O) δ 172.28 (s), 135.23 (s), 122.78 (s), 119.17 (s), 51.64 (s).

Figure 3. NMR carbon spectrum of compound imidazole-1-acetic acid
图 3. 化合物咪唑-1-乙酸核磁共振碳谱

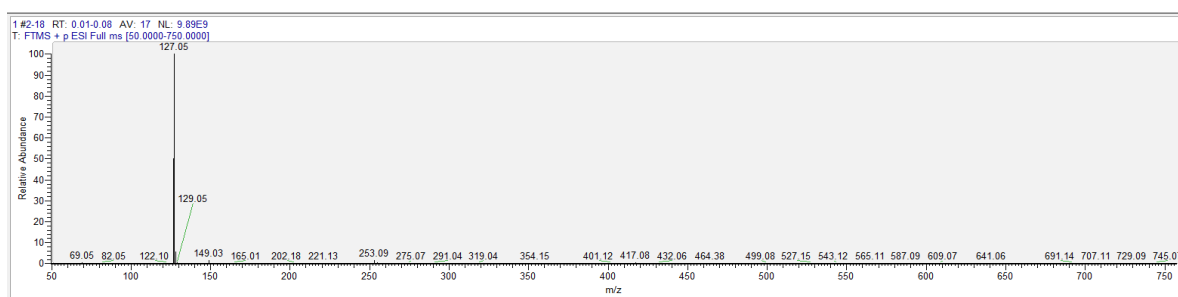


Figure 4. Mass spectrum of compound imidazole-1-acetic acid
图 4. 化合物咪唑-1-乙酸质谱图

结果如图 2、图 3、图 4 所示，核磁共振氢谱中化学位移为 8.65 处单峰归属于咪唑环 2 号位的氢，7.40 处的峰归属于咪唑环 4 号、5 号位碳上的氢，4.73 处的峰归属于支链亚甲基上的氢。核磁共振碳谱中化学位移为 172.28 处峰归属于支链羰基碳，135.23、122.78、119.17 处峰归属于咪唑环 2 号位、4 号位和 5 号位的碳，51.64 处峰归属于支链亚甲基碳。质谱中 m/z 127.05 为 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 分子离子峰。综合上述表征分析，可以确定该化合物为目标分子。

4. 结论

本文通过对唑来膦酸关键中间体咪唑-1-乙酸的合成工艺优化研究，介绍了一种一锅法制备咪唑-1-乙酸新的合成工艺。采用了价格低廉的咪唑和氯乙酸乙酯为原料，通过 N-烷基化反应，水解反应得到咪唑-1-乙酸。目标产品收率为 84.7%，纯度为 99.0%。本工艺大大简化了反应操作，降低了反应成本，提高了反应收率，反应条件温和，适合工业化生产。

项目基金

武汉工程大学研究生创新教育基金(CX2022417)资助。

参考文献

- [1] 李倩, 孙保雷. 药物唑来膦酸钠的合成工艺分析与改进建议[J]. 南方农机, 2015, 46(11): 76-77.
- [2] Widler, L., Jaeggi, K.A., Glatt, M., *et al.* (2002) Highly Potent Geminal Bisphosphonates. From Pamidronate Disodium

- (Aredia) to Zoledronic Acid (Zometa). *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3721-3738. <https://doi.org/10.1021/jm020819i>
- [3] 刘东刚, 王杰军. 双膦酸盐类药物的发展[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(9): 678-683.
- [4] 董华青, 高建荣, 贾建洪, 等. 异环型双膦酸类药物唑来膦酸合成新工艺研究[J]. 浙江工业大学学报, 2008, 36(2): 141-143+154.
- [5] Kieczowski, G.R., *et al.* (1995) Preparation of (4-Amino-1-Hydroxybutylidene)bisphosphonic Acid Sodium Salt, MK-217 (Alendronate Sodium). An Improved Procedure for the Preparation of 1-Hydroxy-1,1-Bisphosphonic Acids. *The Journal of Organic Chemistry*, **60**, 8310-8312. <https://doi.org/10.1021/jo00130a036>
- [6] Zaderenko, P., Gil, M.S., Ballesteros, P. and Cerdan, S. (1994) Synthesis and Regioselective Hydrolysis of 2-(Imidazol-1-Yl)succinic Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, **59**, 6268-6273. <https://doi.org/10.1021/jo00100a030>
- [7] Patel, V.M., Chitturi, T.R. and Thennati, R. (2005) A Process for the Preparation of 2-(Imidazol-1-Yl)-1-Hydroxyethane-1,1-Diphosphonic Acid. Patent No. WO2005066188.
- [8] Singh, S.K., Manne, N., Ray, P.C. and Pal, M. (2008) Synthesis of Imidazol-1-Yl-Acetic Acid Hydrochloride: A Key Intermediate for Zoledronic Acid. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **4**, 1-4. <https://doi.org/10.3762/bjoc.4.42>
- [9] Kuvaeva, Z.I., Lopatik, D.V. and Bondareva, O.M. (2019) Improved Process for Zoledronic Acid Synthesis. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **53**, 264-266. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01989-y>
- [10] 李家明, 童元峰, 张永. 高血钙症治疗药唑来膦酸的合成方法改进[J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(3): 164-165.
- [11] 王洪勇, 罗世能, 刘晓亚, 等. 四丁基碘化铵催化合成 1H-咪唑-1-乙酸[J]. 精细化工, 2004, 21(z1): 118-120.
- [12] 朱驹, 周有骏, 吕加国, 等. 唑来膦酸的合成[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(1): 39-40.