文章编号:1674-2869(2025)06-0600-07

恩康唑的制备工艺研究

黎 浩,刘一粟,祝 宏*,张银博,袁 航
武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

摘 要:广谱杀真菌剂恩康唑系比利时杨森公司开发,属二类新兽药,但目前国内无拥有兽药批文的原料药和制剂生产厂家。在系统剖析国内外恩康唑合成路线后,针对传统路线中硝化、高压加氢等高危步骤及总收率≤30%的缺陷,设计绿色新工艺:以廉价咪唑为起始原料,先与3-氯-1-丙烯在离子液体中完成区域选择性*N*-烷基化,随后与2,2′,4′-三氯苯乙酮经硼氢化钠-三氟化硼乙醚协同还原,避免高压氢化;最后以碳酸钾/PEG-400催化O-烷基化,得到不低于欧洲药典标准的恩康唑原料药。

关键词:恩康唑;原料药;合成工艺;优化
中图分类号:R914.5 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202309011

Study of the synthetic process of enilconazole

LI Hao, *LIU Yishu*, *ZHU Hong**, *ZHANG Yinbo*, *YUAN Hang*
School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: Enilconazole, a broad-spectrum fungicide originally developed by Janssen Pharmaceutica (Belgium), is classified as a Category II new veterinary drug in China, where there are no manufacturers with either its active pharmaceutical ingredient (API) or formulated products approvals. Based on a systematic analysis of existing synthetic routes, a novel green pathway was designed to overcome the critical limitations of conventional approaches—specifically, the hazardous nitration and high-pressure hydrogenation steps and the low overall yield (≤30%). The synthesis started with commercially available imidazole, which underwent regioselective N-alkylation with 3-chloro-1-propene in an ionic liquid medium. The resulting intermediate was then chemoselectively reduced using a sodium borohydride-boron trifluoride etherate system, thereby eliminating the need for high-pressure hydrogenation. Finally, O-alkylation catalyzed by potassium carbonate/PEG-400 afforded enilconazole API that consistently complied with European Pharmacopoeia specifications.

Keywords: enilconazole; active pharmaceutical ingredient (API); synthetic process; optimization

抗真菌药是指具有杀死或控制真菌发育或增殖的化学药剂,通常用于治疗由真菌感染引起的疾病。其包括表浅部感染抗真菌药以及深部真菌感染抗真菌药[1]。

吡咯类抗真菌药分为咪唑类和三唑类抗真菌药。咪唑类抗真菌药通常被广泛应用于治疗浅表真菌感染或皮肤黏膜念珠菌感染,主要以局部用药形式使用。咪唑类抗真菌药适用于局部治疗浅表真菌感染或皮肤黏膜念珠菌感染,而三唑类抗真菌药则常用于治疗深部真菌感染[2]。

恩康唑化学名为1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-丙烯氧基)乙基]-1H-咪唑,是一种广谱内吸性杀菌剂[3],其作用机制主要影响真菌细胞膜的生物合成,是一种高效的绿色农药和兽药[4]。恩康唑

收稿日期:2023-09-16
基金项目:武汉工程大学第十六届研究生教育创新基金(CX2024252)
作者简介:黎 浩,硕士研究生。Email:1254208163@qq.com
***通信作者**:祝 宏,教授。Email:2806358119@qq.com
引文格式:黎浩,刘一粟,祝宏,等. 恩康唑的制备工艺研究[J]. 武汉工程大学学报,2025,47(6):600-606.

可以消杀禽舍空气中的霉菌孢子，对各类霉菌性疾病有很好的防治效果[5]。

在文献[6]中以2-(溴甲基)咪唑、镁和2,4-二氯苯甲醛为原料进行格氏反应，得到2-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-1-乙醇后，与烯丙基氯进行亲核取代反应，得到恩康唑粗品，见图1。该方法反应进行的格氏反应对反应条件要求苛刻，因为格氏试剂对水十分敏感，若反应过程中物料和设备干燥性不够，则极可能造成反应失败，进而可能引起反应失控，造成火灾、爆炸的后果，因此不利于放大生产[7]。

世界专利WO2000038521文献中，公开了以2,4-二氯苯乙酮为原料，依次经溴代、烷基化、还原和醚化反应制得恩康唑，具体反应方程式如图2所示。该工艺反应路线长，总收率仅为30%；需要使用无水乙醚，硼氢化钠等试剂，条件较为苛刻，设备要求高，且存在较大的危险性。

本课题研发的新型绿色恩康唑合成工艺在保持较高产率的基础上，避免了原研路线安全性低、产率偏低等问题[8-9]，为该兽用原料药的工业化生产提供解决方案，填补国内相关领域空白[10]。

提出一种全新的合成硝酸恩康唑的方法如下：以2, 2', 4'-三氯苯乙酮为原料，先与咪唑发生*N*-烷基化反应得到合成恩康唑的重要中间体2'-(1H-咪唑-1-基)-2, 4-二氯苯乙酮(ECZ-1)，然后用硼氢化钠对羰基进行还原成*α*-(2, 4-二氯苯基)-1H-咪唑-1-乙醇(ECZ-2)，最后与3-氯-1-丙烯进行O-烷基化反应并成盐得到目标产物恩康唑硝酸盐，中和后得游离恩康唑产物。[11]具体合成路线如图3所示。

考察了反应溶剂、反应温度、投料比及反应时间等因素对产品收率的影响，并确定了制备恩康唑的较优工艺条件。然后通过对中间体ECZ-1、ECZ-2和恩康唑做^{1}H核磁共振、^{13}C核磁共振，确证了产品结构。最后，根据生物活性测试证明了原料药的广谱抗菌性，特别对真菌的高效活性。

1　实验部分

1.1　试剂与器材

原料及试剂规格：2, 2', 4'-三氯苯乙酮(郑州阿尔法化工有限公司)，咪唑(上海阿达玛斯贝塔试剂有限公司)，硼氢化钠(南通鸿志化工有限公司)，3-氯-1-丙烯(上海泰坦化学有限公司)。

实验仪器及装置：集热式恒温加热磁力搅拌器DF-101S(上海越众仪器股份有限公司)，高效气相色谱仪TRACE 1300(赛默飞世尔科技(中国)有

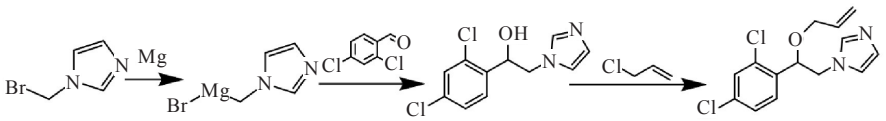


图1　中国专利CN114409600A恩康唑的合成

Fig. 1　Synthesis of enilconazole according to Chinese patent CN114409600A

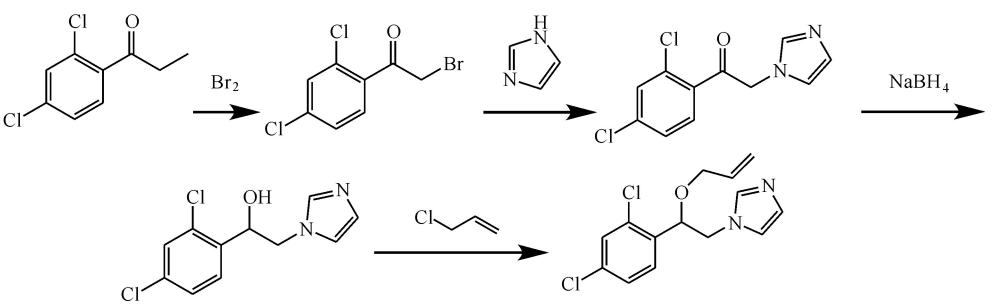


图2　世界专利WO2000038521恩康唑的合成

Fig. 2　Synthesis of enilconazole according to world patent WO2000038521

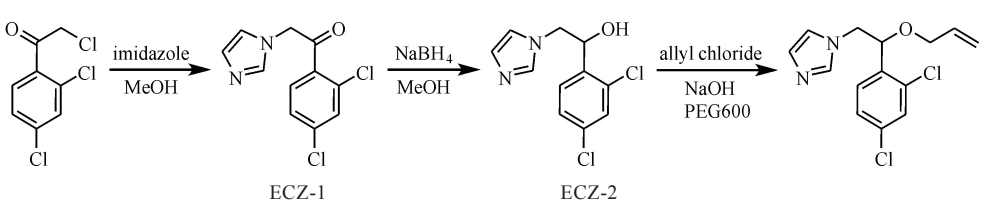


图3　恩康唑的合成步骤

Fig. 3　Synthetic route of enilconazole

限公司),核磁共振仪 Varian Mercury-VX400(瓦里安公司)。

1.2 方 法

1.2.1 中间体ECZ-1的制备及结构解析 在三口烧瓶中,加入5 mL甲醇和3.40 g(0.05 mol)咪唑,搅拌,待咪唑完全溶解后,加入2.23 g(0.01 mol)2,2',4'-三氯苯乙酮,升温,待反应结束后,减压蒸馏除去甲醇,加入8 mL二氯甲烷转移至分液漏斗中,加5 mL H_2O洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,5 h后过滤,减压蒸馏除去二氯甲烷,加入3 mL甲醇转移至烧瓶中,在50 ℃下搅拌加入浓硝酸0.74 g,搅拌1 h后,过滤,干燥得到淡黄色固体ECZ-1,待干燥后置于烧瓶中加入50倍质量H_2O,溶解后过滤,用氢氧化钠中和至pH=8~9,过滤,干燥得到淡黄色固体,柱层析纯化样品[V(二氯):V(甲醇)=40:1],得白色固体ECZ-1:2'-(1H-咪唑-1-基)-2,4-二氯苯乙酮1.63 g(产率63.92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43−7.38 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H)。

1.2.2 中间体ECZ-2的制备及结构解析 在三口烧瓶中,加入10 mL甲醇和5.00 g(19.60 mmol)ECZ-1,待ECZ-1完全溶解后,开分3批次加入0.16 g(0.031 36 mol)硼氢化钠,待反应完全后,加入10 mL H_2O,减压蒸馏除去甲醇后,加入浓盐酸5 mL淬灭硼氢化钠,搅拌回流30 min,降至室温后加入氨水调pH=8~9,过滤并干燥得到淡黄色固体,柱层析纯化样品[V(二氯):V(甲醇)=20:1],得白色固体ECZ-2:α-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-1-乙醇1.51 g(产率74.94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 13.9, 3.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H)。

1.2.3 恩康唑的制备及结构解析 实验操作:取三口瓶,加入1.5 g(5.83 mmol)ECZ-2溶于6 mL DMf中,通入氮气,体系中加入20 mL无水THF,升温至65 ℃。搅拌下加入5.98 g(15.00 mmol)NaH。稳定后加入0.43 g(6.00 mmol)烯丙基氯。22 h后点板显示反应完全,停止加热。加入60 mL乙醚,24 mL水洗涤4次旋干得淡黄色油状物质,柱层析纯化样品[V(二氯):V(甲醇)=30:1]得白色固体恩康唑0.94 g(产率54.28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.76 (ddt, J=17.5, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=17.3, 2.0 Hz, 1H), 5.15−5.07 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=13.2, 5.6 Hz, 1H)。

1.2.4 恩康唑原料药抑菌活性检测

(1)菌种选择。

以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、铜绿假单胞菌、白念珠菌、黑曲霉菌为研究对象,菌属信息如表1所示。采用倍比稀释法测定恩康唑对各个菌种的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration,MIC),作为确定制剂原料的依据。

(2)样品溶液的配制。

因恩康唑难溶于水,在预实验中计划以少量有机溶剂助溶于水,取2 mL DMF、DMSO分别溶解10 mg的ECZ-0批原药,随后加入8 mL蒸馏水定容,但在水加入后溶液均出现浑浊,无法在后续实验中判断菌落的生长情况,故选择仅以DMF作溶剂(经实验证明,DMF不具备抗菌活性,不会干扰测试结果)。配制溶液恩康唑溶液(标准品:ECZ-0;本文路线合成样品:ECZ-A、ECZ-B)溶解于DMF中,配制成质量浓度为1 mg/mL的待测溶液。

表1 测试的菌种

Table 1 Tested strains

中文名	英文名	种属	英文缩写
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*	葡萄球菌属	MRSA
沙门氏菌	*Salmonella*	沙门氏菌属	SA
白念珠菌	*Candida Albicans*	念珠菌属	CA
黑曲霉菌	*Aspergillus Niger*	曲霉属	AN
大肠杆菌	*Escherichia coli*	埃希氏菌属	Ecoli
铜绿假单胞菌	*Pseudomonas aeruginosa*	假单胞菌属	Pae

1.2.5　原料药生物活性测试结果　按照上述操作方法，选取铜绿假单胞菌、大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、白念珠菌、黑曲霉菌为研究对象对不同批次的恩康唑样品进行最小抑菌浓度测定，结果如表2所示。

2　结果与讨论

2.1　中间体ECZ-1的合成

2.1.1　原料投料比与后处理　使用2, 2', 4'-三氯苯乙酮为原料，与咪唑经*N*-烷基化步骤合成恩康唑的重要中间体ECZ-1。GC Porretta对于唑类药物合成的研究中发现，咪唑基团经取代反应生成ECZ-1后，极易再与三氯苯乙酮发生亲核反应生成咪唑盐化合物，极大影响反应产率。

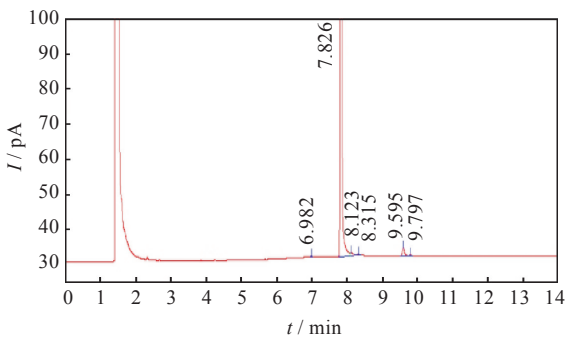
拟定投料比（$n_{2, 2', 4'\text{-三氯苯乙酮}}$∶$n_{\text{咪唑}}$）为1.0∶2.5、1.0∶3.0、1.0∶3.5进行最优实验条件探究，反应完成后柱层析分离产物。通过对投料比探究，咪唑投料比的增加可以有效提高产率，通过对成本的计算得知，加入咪唑经济效益与产率都较高。

为了能有效除去咪唑盐杂质，将ECZ-1制备为硝酸盐，使其在甲醇中沉淀，后用50倍水溶解，过滤可除去大量杂质。再将硝酸盐水溶液中和后可得纯净ECZ-1产物，气相显示纯度在98%以上（如图4所示），同时产率可以维持在65%以上。

表2　不同批次的恩康唑样品的最小抑菌浓度

Table 2　Minimum inhibitory concentration of enilconazole samples from different batches

批号	纯度/%	最小抑菌浓度/（μg/mL）					
		铜绿假单胞菌	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	沙门氏菌	白念珠菌	黑曲霉菌
ECZ-0	98.52	250	250	250	250	15.62	7.81
ECZ-A	97.60	250	250	250	250	15.62	7.81
ECZ-B	98.40	250	250	250	250	15.62	7.81



分析结果表

峰序	组分名	保留时间/s	峰高/pA	峰面积/（pA·s）	面积/%	质量分数/%	峰型
1		6.982	0.32	0.58	0.078 4	0.078 4	BB
2		7.826	308.70	724.21	98.039 5	98.039 5	+BV
3		8.123	0.82	3.74	0.506 8	0.506 8	+VB
4		8.315	0.36	0.89	0.121 1	0.121 1	+BB
5		9.595	2.29	8.87	1.200 3	1.200 3	BB
6		9.797	0.13	0.40	0.053 9	0.053 9	BB
—	总计	—	312.62	738.69	100.000 0	100.000 0	—

图4　ECZ-1的气相色谱

Fig. 4　Gas chromatogram of ECZ-1

2.2　中间体ECZ-2的合成

2.2.1　反应原料投料比对收率的影响　此部分主要探究硼氢化钠用量对反应收率的影响。硼氢化钠可以游离出强亲核试剂BH_4^-（作为氢供体），还原2'-（1H-咪唑-1-基）-2, 4-二氯苯乙酮的羰基为醇。选取硼氢化钠的量分别为0.5、0.6、0.7 mol/L来探究实验最佳用量，实验结果如表3所示。

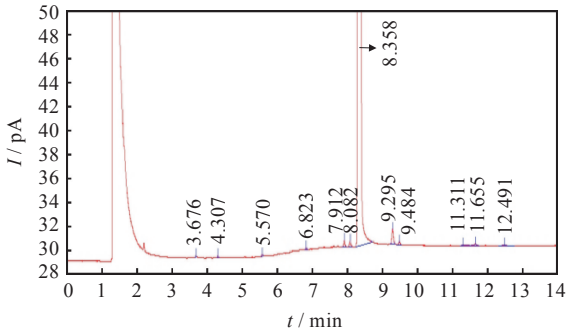
表3　投料比对ECZ-2收率的影响

Table 3　Effect of feed ratio on the yield of ECZ-2

批次	硼氢化钠浓度/（mol/L）	溶剂	反应时间/h	反应温度/℃	收率/%
E2-1	0.5	甲醇	2	65	52.64
E2-2	0.6	甲醇	2	65	77.66
E2-3	0.7	甲醇	2	65	63.24

实验结果表明，ECZ-1与硼氢化钠在甲醇作溶剂，反应温度为70 ℃下反应1 h，生成ECZ-2时，用0.5 mol/L硼氢化钠反应收率最低（52.64%），0.6 mol/L时，反应收率最高（77.66%），加大硼氢化钠投料量到0.7 mol/L时，反应收率有降低的趋势，降至63.24%。推测可能：在0.5 mol/L的情况下，反应未能充分进行，所以产率不高；在0.7 mol/L时氧化过度，导致ECZ-2中咪唑基团可能进一步氧化开环，生成副产物。因此，选取硼氢化钠的浓度为0.6 mol/L进行还原反应，生成ECZ-2为最优实验条件。

2.2.2　后处理　为了减少最后一步合成恩康唑反应引入的杂质，需对ECZ-2进行纯化处理。通过溶解度的比较发现，ECZ-2极性较大适合溶解于高极性溶剂中，同时由于其在水中溶解性较低，可以通过向体系中加入适当蒸馏水逼晶获得高纯度产物。ECZ-2的气相色谱如图5所示。



分析结果表

峰序	组分名	保留时间 / s	峰高 / pA	峰面积 / (pA·s)	面积 / %	质量分数 / %	峰型
1		3.676	0.17	0.25	0.018 5	0.018 5	BB
2		4.307	0.17	0.27	0.020 1	0.020 1	BB
3		5.570	0.17	0.29	0.021 4	0.021 4	BB
4		6.823	0.13	0.26	0.019 3	0.019 3	BB
5		7.912	0.55	1.41	0.106 1	0.106 1	BB
6		8.082	0.44	1.11	0.083 1	0.083 1	BB
7	总计	8.358	430.99	1 321.74	99.115 0	99.115 0	BB

图5 ECZ-2的气相色谱

Fig. 5 Gas chromatogram of ECZ-2

2.3 恩康唑的合成

2.3.1 *反应原料投料比对收率的影响* (1)ECZ-2与3-氯-1-丙烯进行O-烷基化反应中,两者的投料比是影响反应收率的重要因素之一,因此首先以ECZ-2加入氢氧化钠在PEG-600为相转移催化剂的条件下探究了3-氯-1-丙烯投料量对收率的影响情况。

实验结果表明,随着3-氯-1-丙烯用量的增加,恩康唑的收率也明显升高,当3-氯-1-丙烯与ECZ-2摩尔比为2∶1时,收率为33.91%,摩尔比为1∶2.5时,收率为34.21%,收率无明显变化。

(2)其次,在确定了ECZ-2与3-氯-1-丙烯的投料比为1∶2后,不同的碱量对反应收率也有一定的影响,因此也探究了氢氧化钠投料量对收率的影响,实验结果如表4所示。

实验结果表明,ECZ-2与3-氯-1-丙烯进行O-烷基化反应中,当氢氧化钠与ECZ-2摩尔比为2.5∶1.0时,反应收率最高。因此,通过该实验确定了氢氧化钠与ECZ-2最佳摩尔比为2.5∶1.0。

2.3.2 *硝酸用量对收率的影响* ECZ-2与3-氯-1-丙烯进行O-烷基化反应后,将制成的恩康唑粗品通过加入硝酸将恩康唑粗品制成恩康唑硝酸盐。因此在确定了反应时间、投料比和反应温度之后,对硝酸与ECZ-2的摩尔比也进行了参数优化,具体实验结果如表5所示。

实验结果表明,ECZ-2与3-氯-1-丙烯进行O-烷基化反应后,将制成的恩康唑粗品通过加入硝酸将康唑粗品制成恩康唑硝酸盐时,在硝酸与ECZ-2的摩尔比达到1.5∶1时可将恩康唑粗品完全析出,增加硝酸用量,恩康唑硝酸盐的收率也并无明显升高,因此,确定了硝酸与ECZ-2的摩尔比为1.5∶1.0时为最佳条件。

2.4 产品的精制

在得到恩康唑粗品后,将恩康唑粗品制成恩康唑的硝酸盐,过滤并干燥得到白色固体恩康唑硝酸盐粗品后,最后选择用重结晶的方式纯化产品,效果显著,可以达到较高的纯度和生物活性。

将干燥好的恩康唑硝酸盐置于烧瓶中,加入8 mL(ECZ-2的投料量为0.01 mol)异丙醇在60 ℃下搅拌溶解,待完全溶解后加入15 mL异丙醚,搅拌2 h后冷却析晶,过滤,干燥得到灰白色固体恩康唑硝酸盐,使用50倍体积水溶解,使用NaOH

表4 氢氧化钠投料量对恩康唑收率的影响

Table 4 Effect of NaOH dosage on the yield of enilconazole

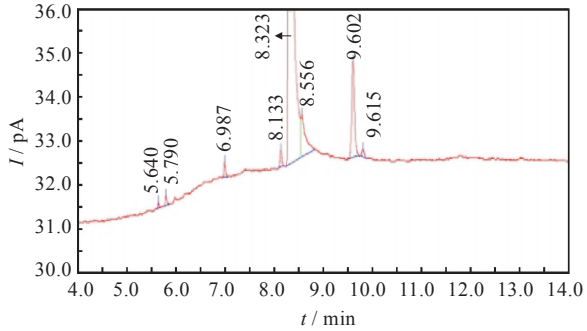
批次	3-氯-1-丙烯浓度 / (mol/L)	氢氧化钠浓度 / (mol/L)	PEG-600体积 / mL	反应时间 / h	反应温度 / ℃	收率 / %
E3-7	2	2.0	15	48	40	29.83
E3-8	2	2.5	15	48	40	40.11
E3-9	2	3.0	15	48	40	33.92

表5 硝酸用量对恩康唑收率的影响

Table 5 Effect of nitric acid dosage on the yield of enilconazole

批次	3-氯-1-丙烯浓度 / (mol/L)	氢氧化钠浓度 / (mol/L)	硝酸浓度 / (mol/L)	反应时间 / h	反应温度 / ℃	收率 / %
E3-14	2	2.5	3.0	48	60	45.10
E3-15	2	2.5	2.0	48	60	44.91
E3-16	2	2.5	1.5	48	60	44.88
E3-17	2	2.5	1.2	48	60	40.97

中和为游离碱后气相检测纯度可达到98.68%，见图6。



分析结果表

峰序	组分名	保留时间 / s	峰高 / pA	峰面积 / (pA·s)	面积 / %	含量 / %	峰型
1		856	0.12	0.17	0.012 2	0.012 2	BB
2		5.640	0.13	0.22	0.016 5	0.016 5	BB
3		5.790	0.22	0.50	0.037 2	0.037 2	BB
4		6.987	0.33	0.68	0.050 3	0.050 3	BB
5		8.133	0.39	1.03	0.076 2	0.076 2	BB
6		8.323	534.40	1 335.30	98.681 7	98.681 7	+BV
7		8.556	0.96	6.15	0.454 4	0.454 4	+VB
8	总计	9.602	2.18	8.49	0.627 3	0.627 3	BB

图6　ECZ-2的气相色谱

Fig. 6　Gas chromatogram of ECZ-2

2.5　不同原料药生物活性测试结果

由表1−3可知，ECZ-0、ECZ-A、ECZ-B的抑菌效果无明显差异，在质量浓度为250 μg/mL时均能对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、沙门氏菌发挥良好的抑菌作用。另外，发现各样品在质量浓度分别为15.62和7.81 μg/mL时能对白念珠菌和黑曲霉菌产生良好的抑菌效果，对真菌的抑菌效果明显优于细菌，但针对细菌表现出来的抑菌活性也体现了恩康唑的广谱抗菌作用。经本次测试，对比各批原料的MIC可以得出结论，经优化的合成路线制备出的恩康唑与标准品恩康唑的活性无差异，并具有显著的抗菌活性。

3　结　论

本论文研究了兽药用抗真菌药物恩康唑以及重要中间体ECZ-1和ECZ-2的制备工艺。针对每一步反应的工艺条件进行了优化研究，找到了最佳的工艺参数，最后形成了本文的制备工艺路线，成功地制备出了目标产物恩康唑，新工艺的合步骤收率稳定，也具有很高的纯度，结论如下：

（1）中间体ECZ-1：2'-（1H-咪唑-1-基）-2，4-二氯苯乙酮的合成。优化制备工艺条件后得到：在甲醇做溶剂下，2，2'，4'-三氯苯乙酮与咪唑的投料摩尔比为1∶3，反应温度在70 ℃，反应时间为3 h。

在此条件下合成中间体ECZ-1：2'-（1H-咪唑-1-基）-2，4-二氯苯乙酮的反应收率为74.56%，纯度为98.16%。

（2）中间体ECZ-2：α-（2，4-二氯苯基）-1H-咪唑-1-乙醇的合成。优化制备工艺条件后得到：在甲醇做溶剂下，ECZ-1：2'-（1H-咪唑-1-基）-2，4-二氯苯乙酮与0.6 mol/L的硼氢化钠进行还原反应，在冰浴条件下分批加入，反应1 h后，升温至65 ℃回流，反应45 min。

在此条件下还原得到中间体ECZ-2：α-（2，4-二氯苯基）-1H-咪唑-1-乙醇的收率为89.20%，纯度为99.1%。

（3）恩康唑合成的最佳工艺条件。优化制备工艺条件后得到：加入ECZ-2：α-（2，4-二氯苯基）-1H-咪唑-1-乙醇固体，通入氮气，体系中加入15倍无水THF，升温至65 ℃。搅拌下加入氢化钠预反应30 min。将体系稳定后加入烯丙基氯，20 h后停止加热。加入30倍乙醚，12倍水洗涤4次（共4.8 L），加入浓硝酸1 min时长，加13倍石油醚，搅拌40 min后置于冰箱，过滤干燥得恩康唑硝酸盐，将产物使用50倍质量水溶解后加入氢氧化钠调整pH至9~10得固体恩康唑。

在此条件下得到固体恩康唑硝的收率为46.71%，纯度为98.68%。

通过对中间体ECZ-1、ECZ-2和恩康做了^{1}H核磁共振谱表征，完成了产品结构的确认。最后，通过生物活性测试证明了原料药的广谱抗菌性，特别是对真菌的高效活性，证明了合成得到的恩康唑满足进一步开发制剂的要求。

本文研发的新型绿色恩康唑合成工艺在保持较高产率的基础上，避免了原研路线安全性低、产率偏低等问题，为该兽用原料药的工业化生产提供解决方案，填补国内相关领域空白。

参考文献

[1]　陈峁，曹国颖，傅得兴，等. 棘白霉素类抗真菌药的研究进展[J]. 中国新药杂志，2007，16(14)：1082−1087.

[2]　张海东，袁福淼，张大志，等. 含丙基侧链的新型三唑类化合物的设计、合成和抗真菌活性研究[J]. 药学实践与服务，2023(2)：86−90.

[3]　PORRETTA G，FIORAVANTI R，BIAVA M，et al. Research on antibacterial and antifungal agents. X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1H-azol-1-yl) ethane derivatives. Anticonvulsant

activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl) ethanol [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 28(10): 749−760.

[4] LI R N, PAN X L, TAO Y, et al. Systematic evaluation of chiral fungicide imazalil and its major metabolite R14821 (imazalil-M): stability of enantiomers, enantioselective bioactivity, aquatic toxicity, and dissipation in greenhouse vegetables and soil [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(41): 11331−11339.

[5] 张卫元, 刘洁, 张运超, 等. 禽舍用恩康唑喷雾剂及其制备方法: 201911368887.9[P]. 2020-05-12.

[6] 彭康洲, 刘祥, 韩畅, 等. 一种恩康唑的合成方法: 202210061027.6[P]. 2022-04-29.

[7] 祁凯, 张欣. 格氏反应过程中的危险分析与安全对策[J]. 江苏安全生产, 2016(7): 51−52.

[8] 赵冬梅, 郭秋明, 程卯生, 等. 苯乙醇胺类化合物的合成及其支气管扩张活性[J]. 中国药物化学杂志, 2000, 10(4): 262−265.

[9] BEVINAKATTI H S, BANERJI A A. Practical chemoenzymic synthesis of both enantiomers of propranolol [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1991, 56(18): 5372−5375.

[10] 王明慧. α-苯乙醇唑类抗真菌药物的合成[D]. 杭州: 浙江大学, 2005.

[11] 何斌. 硝酸咪康唑合成新工艺研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2010.

本文编辑:张 瑞

☆

(上接第599页)

[41] NANSÉ G, PAPIRER E, FIOUX P, et al. Fluorination of carbon blacks: an X-ray photoelectron spectroscopy study: I. a literature review of XPS studies of fluorinated carbons. XPS investigation of some reference compounds[J]. Carbon, 1997, 35(2): 175−194.

[42] WANG J, HE Y Q, LI H, et al. The molecular structure of Inner Mongolia lignite utilizing XRD, solid state ^{13}C NMR, HRTEM and XPS techniques [J]. Fuel, 2017, 203: 764−773.

[43] LU L, XIONG W, ZHU Y G, et al. Depression behaviors of N-thiourea-maleamic acid and its adsorption mechanism on galena in Mo-Pb flotation separation [J]. International Journal of Mining Science and Technology, 2022, 32(1): 181−189.

[44] GAO J D, SUN W, HU Y H, et al. Propyl gallate: a novel collector for flotation separation of fluorite from calcite [J]. Chemical Engineering Science, 2019, 193: 255−263.

[45] FENG Q C, ZHAO W J, WEN S M, et al. Activation mechanism of lead ions in cassiterite flotation with salicylhydroxamic acid as collector [J]. Separation and Purification Technology, 2017, 178: 193−199.

[46] WANG Z J, WU H Q, XU Y B, et al. The effect of dissolved calcite species on the flotation of bastnaesite using sodium oleate [J]. Minerals Engineering, 2020, 145: 106095.

[47] HAN H L, YIN W Z, YANG B, et al. Adsorption behavior of sodium oleate on iron minerals and its effect on flotation kinetics [J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2022, 647: 129108.

[48] HU X, LUO X P, LIU Z S, et al. Flotation separation of feldspar from quartz using sodium fluosilicate as a selective depressant [J]. Rare Metals, 2024, 43(3): 1288−1300.

[49] DONG L Y, JIAO F, QIN W Q, et al. Selective flotation of scheelite from calcite using xanthan gum as depressant [J]. Minerals Engineering, 2019, 138: 14−23.

本文编辑:张 瑞