

# 抗真菌药卤普罗近的合成

曾鸿耀<sup>1\*</sup>, 秦 琴<sup>2</sup>, 朱 静<sup>1</sup>, 谢 篓<sup>1</sup>, 何雨婷<sup>1</sup>

<sup>1</sup>四川文理学院化学化工学院特色植物开发研究四川省教育厅高校重点实验室, 四川 达州

<sup>2</sup>四川文理学院图书馆, 四川 达州

收稿日期: 2025年12月22日; 录用日期: 2026年1月27日; 发布日期: 2026年2月3日

## 摘要

从绿色化学的理念出发, 探索了快速两步合成抗真菌药物卤普罗近的新方法: 以2,4,5-三氯苯酚与溴丙炔为原料, 用水作为溶剂, 在碱性条件下加入四丁基碘化铵得到2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚之后, 经过萃取简单后处理, 随即加入N-碘代琥珀酰亚胺和硝酸银在丙酮中继续反应可合成抗真菌药物卤普罗近。整个反应在较短时间(20 min)左右获得较高的总产率(88%)。该方法为抗真菌药物卤普罗近的环境友好合成提供了新策略, 值得推广应用。

## 关键词

抗真菌药, 卤普罗近, 水相反应, 烩基碘, N-碘代琥珀酰亚胺, 绿色化学

# Synthesis of the Antifungal Drug Haloprogin

Hongyao Zeng<sup>1\*</sup>, Qin Qin<sup>2</sup>, Jing Zhu<sup>1</sup>, Yun Xie<sup>1</sup>, Yuting He<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Exploitation and Study of Distinctive Plants of Sichuan Provincial Education Department, College of Chemistry and Chemical Engineering, Sichuan University of Arts and Science, Dazhou Sichuang

<sup>2</sup>Library of Sichuan University of Arts and Science, Dazhou Sichuang

Received: December 22, 2025; accepted: January 27, 2026; published: February 3, 2026

## Abstract

From the concept of green chemistry, a new rapid two-step synthesis for the antifungal drug haloprogin was explored: 2,4,5-trichlorophenyl- $\gamma$ -propynyl ether was obtained by using 2,4,5-trichlorophenol and bromopropyn as raw materials and using tetrabutylammonium iodide as phase transfer catalyst (PTC) in water under alkaline conditions. After a simple extraction, N-iodosuccinimide

\*通讯作者。

(NIS) and silver nitrate ( $\text{AgNO}_3$ ) were added in acetone for further reaction to synthesize the anti-fungal drug haloprogin. The whole tandem reaction was carried out within a relatively short time (about 20 minutes) with high total yield (88%). This method provides a new strategy for the environmentally friendly preparation of the antifungal drug haloprogin and is worthy of promotion and application.

## Keywords

Antifungal Drug, Haloprogin, Aqueous Phase Reaction, Iodoalkyne, *N*-Iodosuccinimide, Green Chemistry

Copyright © 2026 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

卤普罗近(英文名: Haloprogin, 化学名: 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -碘代丙炔醚, 又名: 氯丙炔碘), 是一种淡黄色或者白色固体结晶, 溶于乙醚、氯仿、乙酸乙酯、甲醇、乙醇和热冰醋酸, 几乎不溶于水。本品适用于因真菌引起的癣疾, 对表皮癣菌、小孢子菌、毛癣菌等具有杀菌作用, 在医药行业有着广泛的运用, 临幊上主要局部应用治疗皮肤粘膜念珠菌、皮肤癣菌引起的感染[1]-[7]。卤普罗近结构如图 1。

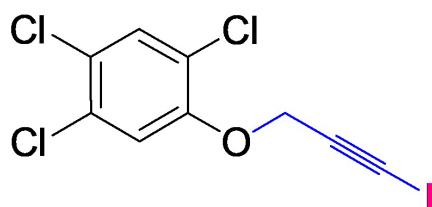


Figure 1. Chemical structure of haloprogin  
图 1. 卤普罗近结构

抗真菌药卤普罗近的合成通常以 2,4,5-三氯苯酚和溴丙炔为原料, 先制得 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚, 再经碘化得到含有炔基碘结构的卤普罗近目标化合物。文献报道卤普罗近合成的第一步是 2,4,5-三氯苯酚和溴丙炔为原料在  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /丙酮条件下回流 5~8 小时, 经过减压蒸馏或者重结晶后处理得到 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚, 然后用碘/10% 氢氧化钠/甲醇在室温反应约 1 小时或者过夜, 经过冷水洗涤、过滤后重结晶得到目标产物[1] [8]。

文献报道的方法虽操作可行, 但是反应的时间较长, 操作繁琐等缺点。我们课题组一直致力于药物绿色合成新方法的探索, 例如用绿色的溶剂聚乙二醇[9]-[14]和水[15]-[17]作为溶剂, 或者用超声方法[18]-[20]、一锅法[21]-[23]等运用于药物合成中。前期我们发现苯酚与丙炔溴合成苯基炔丙基醚在水相明显比在有机溶剂中反应可以在更短的时间得到更优的产率, 并申请了专利[15], 其中 2,4,5-三氯苯酚的炔丙基化即可用该方法在水相合成得到。

炔基碘是一类重要合成中间体。文献报道炔烃碘的合成方法有很多, 且各有特色[24] [25], 早期是通过端炔金属试剂(如炔化锂、镁、锂、钠、汞、铜、银等)与碘反应得到炔基碘[26]。最近也有不少文献报道改进的合成方法[27]。这些方法中有的反应时间长, 有的产率低, 有的反应有副产物生成, 或是难于后

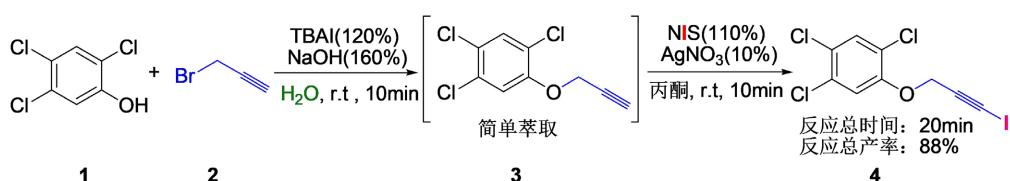
处理等缺点。尽管有很多的改进方法，但最常用的方法是端炔烃在  $\text{AgNO}_3$  催化作用下，与卤代试剂 NBS 或 NIS 发生卤代反应，得到 1-卤代炔烃[28]-[32]。该方案具备反应条件温和、简便高效的优点。

因此我们在此报道一种抗真菌药卤普罗近的新的合成方法，第一步以水为溶剂在室温得 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚，经过简单萃取后处理后，在  $\text{AgNO}_3/\text{NIS}$  条件室温下进行端炔碘化，并探索快速两步合成是否能得到卤普罗近。该方法反应条件温和，显著缩短了反应时间，简化了后处理，提高了产率，降低了成本，为卤普罗近的合成提供了一条更高效环保的新路径。

## 2. 实验部分

## 2.1 实验原理

以2,4,5-三氯苯酚和溴丙炔为起始原料，尝试通过两步串联合成卤普罗近，反应方程式见图2。



**Figure 2.** Two-step tandem synthesis of haloprogin

图2. 卤普罗近的两步串联合成

## 2.2. 仪器与试剂

熔点用 XT4A 型显微熔点测定仪测定(北京科仪电光仪器厂), IR 用 WQF-530 傅立叶变换红外光谱仪测定(北分瑞利分析仪器公司, KBr 压片),  $^1\text{H}$  NMR 用 Bruker Avance-400 MHz 核磁共振仪测定(Bruker 公司, TMS 作内标,  $\text{CDCl}_3$  作溶剂), 紫外用 ZF-I 型三间紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂), 分析天平用 AL204 分析天平(梅特勒·托利多仪器(上海)有限公司), 磁力搅拌用 ZF-101Z 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州予华仪器有限公司), 干燥用 DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司)。

2,4,5-三氯苯酚、溴丙炔、四丁基碘化铵、硝酸银、*N*-碘代琥珀酰亚胺、石油醚、乙酸乙酯、氢氧化钠、硫代硫酸钠、丙酮等均购买于上海泰坦科技股份有限公司和科龙市科龙化工试剂厂，均为分析纯。

### 2.3. 实验步骤

第一步反应实验步骤：取一个干净的反应管，称取 2,4,5-三氯苯酚 **1** (0.198 g, 1.0 mmol)，溴丙炔 **2** (0.167 g, 1.4 mmol)，四丁基碘化铵(0.444 g, 1.2 mmol)，氢氧化钠(0.064 g, 1.6 mmol)和量取水 3.0 mL 溶剂分别加入反应瓶中，磁力搅拌室温反应 10 min。反应用薄板层析(TLC)跟踪反应进程至反应结束(展开剂： $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 20:1$ ,  $R_{f,2,4,5-\text{三氯苯酚}} = 0.34$ ,  $R_{f,2,4,5-\text{三氯苯基}-\gamma\text{-丙炔醚}} = 0.69$ )。反应结束时，关闭恒温加热磁力搅拌器，将反应液转移至分液漏斗中，加入适量乙酸乙酯和水进行萃取三次，水洗三次后用无水硫酸钠除水，减压旋干得第一步粗产物 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚 **3**。

第二步反应实验步骤：分别将第一步粗产物 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚 **3**, *N*-碘代琥珀酰亚胺(0.248 g, 1.1 mmol), 硝酸银(0.017 g, 0.1 mmol)和 3.0 mL 丙酮加入反应管内, 磁力搅拌室温反应 10 min。反应用薄板层析(TLC)跟踪反应进程至结束(展开剂: V<sub>石油醚</sub>:V<sub>丙酮</sub> = 50:1, R<sub>f</sub> 卤普罗近 = 0.52)。将反应液转移至分液漏斗中, 加入适量乙酸乙酯和水进行萃取三次, 水洗三次后用无水硫酸钠除水, 减压旋干即得卤普罗近粗产品。经过柱层析(展开剂: V<sub>石油醚</sub>:V<sub>丙酮</sub> = 50:1)分离纯化得淡黄色卤普罗近固体 **4**。快速两步合成总产率: 88%。

## 2.4. 化合物的光谱数据

2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚 **3**, 白色固体, m. p.: 62°C~63°C (文献: 63°C~64°C [1] [8])。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 2.61 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.07, 131.12, 131.07, 125.24, 122.48, 115.75, 77.19, 76.98, 57.26; IR(KBr)v: 3468, 2921, 2851, 2820, 2720, 1601, 1446, 1383, 1345, 1081, 1026, 766.

卤普罗近 **4**, 浅黄色固体, m.p.: 111°C~112°C (文献: 111°C~112°C [1], 111°C~113°C [1])。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.81 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.04, 130.14, 130.06, 124.32, 121.47, 114.74, 86.44, 57.69, 6.17; IR(KBr)v: 3453, 2921, 2828, 2723, 2181, 1586, 1471, 1446, 1345, 1283, 1232, 1132, 1072, 1019, 982, 869, 826, 766, 721, 675.

(E)-1,2,4-三氯-5-(2,3-二碘烯丙氧基)苯 **5**, 浅黄色固体, m.p.: 56°C~57°C (新化合物)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.47 (s, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.83, 131.24, 131.19, 125.51, 122.89, 116.31, 96.56, 83.99, 75.95; IR(KBr)v: 2926, 2851, 2715, 1631, 1586, 1468, 1358, 1283, 1242, 1215, 1135, 1077, 1034, 977, 929, 899, 871, 776, 728, 673, 600, 550.

## 3. 结果与讨论

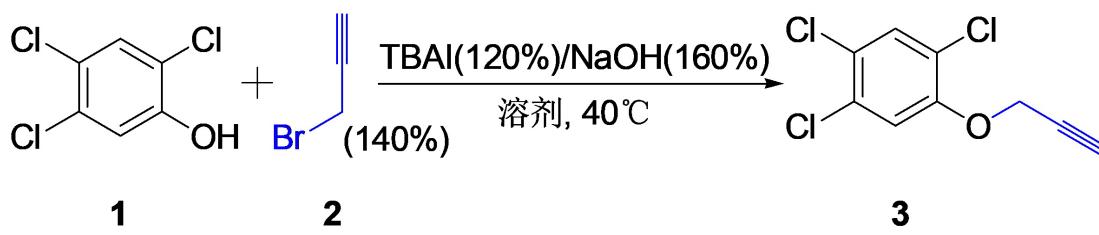
第一步的 2,4,5-三氯苯酚的丙炔基化的水相合成我们课题组已经申请专利[15], 第二步文献报道端炔烃的碘化是在丙酮溶剂中进行。我们希望二步反应在同一溶剂中进行实现快速两步合成反应。

### 3.1. 探究第一步溶剂对实验的影响

在室温条件下, 2,4,5-三氯苯酚(0.198 g, 1.0 mmol), 溴丙炔(0.167 g, 1.4 mmol), 四丁基碘化铵(0.444 g, 1.2 mmol)和氢氧化钠(0.064 g, 1.6 mmol)的用量不变, 改变水和丙酮在五个不同比例的溶剂下分别进行实验, 观察反应时间和产率变化, 由此研究反应的溶剂对第一步反应的影响。实验结果见表 1。

**Table 1.** Influence of solvents on the first-step reaction

**表 1.** 溶剂对第一步反应的改变



序号	溶剂/mL	第一步反应时间/min	化合物 <b>3</b> 产率/%
1	丙酮/4	500	29 <sup>a</sup>
2	水:丙酮/1:3	500	17 <sup>a</sup>
3	水:丙酮/2:2	500	33 <sup>a</sup>
4	水:丙酮/3:1	500	68 <sup>b</sup>
5	水/4	10	87 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>: TLC 检测有杂质点生成, <sup>b</sup>: TLC 检测没有杂质点生成。

从表 1 可知, 反应的时间和实验的产率都随着反应溶剂比例的改变而有所改变。可以看出, 溶剂中

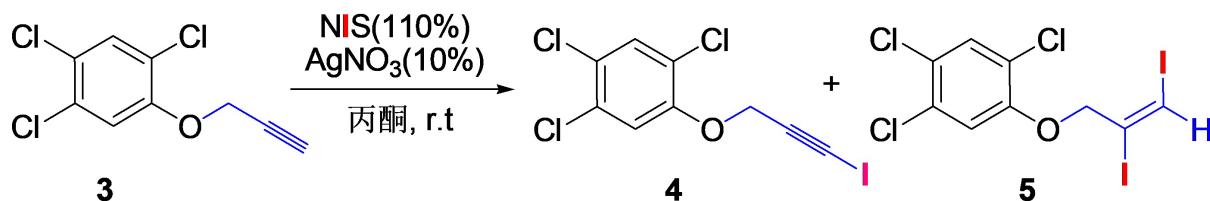
水占比越多，反应的时间更短，产率也更高(表 1，序号 1~5)。只以水作为溶剂时反应时间最短 10 min 产率最高 87% (表 1，序号 5)，因此从绿色化学等的角度，将水选为第一步反应的最佳溶剂。

### 3.2. 探究第二步溶剂对实验的影响

在室温下，加入 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚 **3** (0.235 g, 1.0 mmol), *N*-碘代琥珀酰亚胺(0.248 g, 1.1 mmol)的用量和硝酸银(0.017 g, 0.1 mmol)的用量不变，改变溶剂为水和丙酮在五个不同比例的溶剂下分别进行实验，观察反应时间和产率变化，由此研究反应的溶剂对第二步反应的影响。实验结果见表 2。

**Table 2.** Influence of solvents on the second-step reaction

**表 2.** 溶剂对第二步反应的改变



序号	溶剂/mL	第二步反应时间/min	产率(产物)/%
1	丙酮	8	97 ( <b>4</b> )
2	水:丙酮/1:3	16	88 ( <b>4</b> )
3	水:丙酮/2:2	475	46 ( <b>4</b> ) + 46 ( <b>3</b> )
4	水:丙酮/3:1	475	57 ( <b>5</b> ) + 35 ( <b>3</b> )

文献报道端炔烃在  $\text{AgNO}_3/\text{NIS}$  体系反应得到 1-卤代炔是以丙酮作为溶剂进行[28]-[32]，也有加少量水的丙酮溶剂中进行(丙酮:水 = 10:1) [30]。为了和第一步水相可以串联，据此，我们做了水相/丙酮混合溶剂对反应的影响实验。据表 2 可观察到，改变反应溶剂对实验结果有不同程度的影响。当只用丙酮时，时间最短(8 min)产率最高(97%) (表 2，序号 1)。逐渐增加水的比例发现，当溶剂选用  $V_{\text{水}}:V_{\text{丙酮}} = 2:2$  时，卤普罗近 **4** 的产率直接下降到 46%，不但时间大大延长，并且原料反应不完全(表 2，序号 3)；继续增加水的比例发现，当溶剂选用  $V_{\text{水}}:V_{\text{丙酮}} = 3:1$  时，有趣的是，没有发现卤普罗近 **4** 的生成，而是出现了 1,2-二碘加成新产物 **5** (表 2，序号 4)。关于产物 **5** 由 **3** 在水相中的合成新方法，我们将在另外论文中报道。由上实验结果可以看出，丙酮是  $\text{AgNO}_3/\text{NIS}$  体系合成炔碘的较好的溶剂(表 2，序号 1)，适量的加水会延长反应时间和降低产率(表 2，序号 2)，加更多的水会抑制反应进行甚至还会副产物 1,2-二碘加成新产物生成(表 2，序号 3~4)。

### 3.3. 探究第一步和第二步的串联反应

**Table 3.** Influence of different post-treatment on the reaction

**表 3.** 不同后处理对反应的影响

序号	第一步反应条件	第一步反应结束后处理	第二步反应条件	第一步反应时间/min	第二步反应时间/min	总产率(产物)/%
1	TBAI (120%) NaOH (160%) $\text{H}_2\text{O}$ (1 mL), r.t	室温直接串联第二步反应	NIS (110%) $\text{AgNO}_3$ (10%) 丙酮(3 mL), r.t	10	200	- <sup>a</sup>

续表

2	TBAI (120%) NaOH (160%) H <sub>2</sub> O (1 mL), r.t	升温 60℃直接串联第二步反应	NIS (110%) AgNO <sub>3</sub> (10%) 丙酮(3 mL), r.t	10	600	18 (5)
3	TBAI (120%) NaOH (160%) H <sub>2</sub> O (1 mL), r.t	调 pH 至中性后进行第二步反应	NIS (110%) AgNO <sub>3</sub> (10%) 丙酮(3 mL), r.t	10	420	25 (5)
4	TBAI (120%) NaOH (160%) H <sub>2</sub> O (1 mL), r.t	萃取分离后进行第二步反应	NIS (110%) AgNO <sub>3</sub> (10%) 丙酮(3 mL), r.t	10	10	88 (4)

注: <sup>a</sup>: 没有反应。

在反应瓶中依次加入 2,4,5-三氯苯酚(0.198 g, 1.0 mmol), 溴丙炔(0.167 g, 1.4 mmol), 四丁基碘化铵(0.444 g, 1.2 mmol), 氢氧化钠(0.064 g, 1.6 mmol), 在室温条件下进行第一步反应, 待第一步反应结束后, 经过不同的后处理, 然后再加入 *N*-碘代琥珀酰亚胺(0.248 g, 1.1 mmol)和硝酸银(0.017 g, 0.1 mmol), 探索不同的后处理对反应的影响。实验结果见表 3。

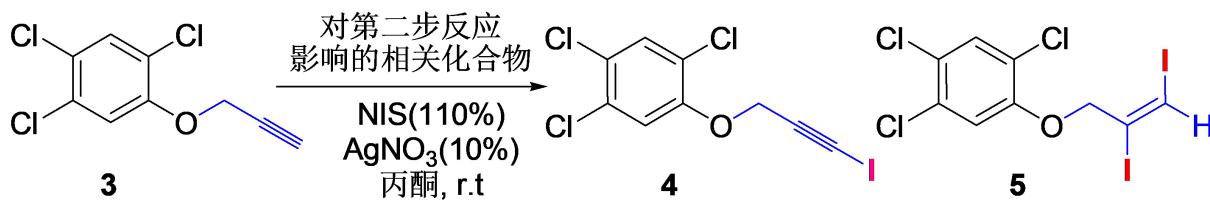
由表 4 可知, 第一步反应结束后不同的后处理方式, 对第二步反应产生着不同的影响, 其中, 第一步反应结束后进行简单的萃取分离后处理能生成卤普罗近且产率最高 88%, 故为最佳后处理方法(表 3, 序号 4)。当采用升温 60℃直接串联第二步反应或者调 pH 至中性后进行第二步反应方法时, 得到的是 1,2-二碘加成新产物 5 而非炔碘产物卤普罗近 4(表 3, 序号 2~3)。更有意思的是, 当第一步反应结束后, 室温直接串联第二步反应, 却没有得到任何产物(表 3, 序号 1)。

### 3.4. 探究第一步对第二步串联的影响因素

由于第一步与第二步直接串联不发生反应, 故我们进一步探索第一步反应体系对第二步反应串联的影响因素。主要方法是将第一步反应体系中的相关化合物加入到第二步反应中观察对第二步反应的影响。第二步反应中的 *N*-碘代琥珀酰亚胺(0.248 g, 1.1 mmol)的用量和硝酸银(0.017 g, 0.1 mmol)的用量不变, 反应温度为室温, 溶剂为丙酮, 观察第一步反应体系和相关因素对第二步反应的影响。实验结果见表 4。

**Table 4.** Influence of the first-step and second-step reaction related compounds on the second-step reaction

**表 4.** 第一步与第二步反应相关化合物对第二步反应的影响

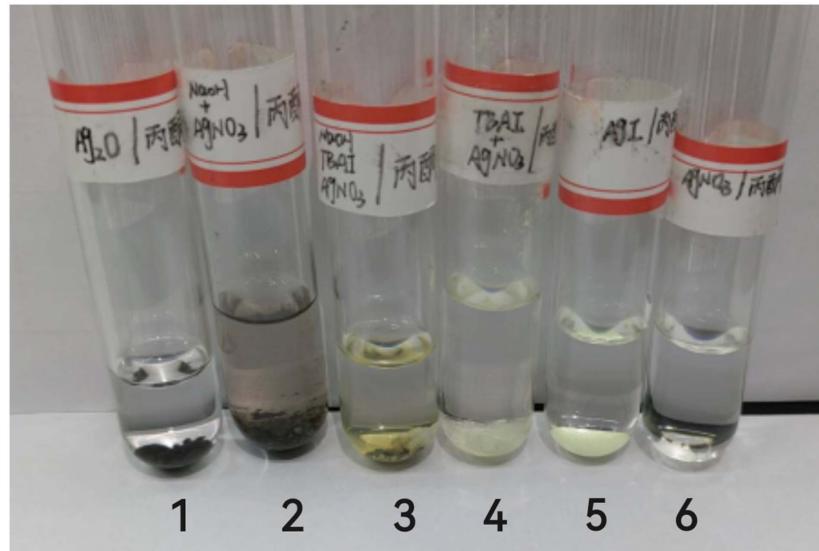


序号	对第二步反应影响的相关化合物/	第二步反应时间/min	产率/%
1	NaOH (160%) <sup>a</sup>	360	10 (5)
2	TBAI (120%) <sup>a</sup>	360	<sup>b</sup>
3	NaOH (160%) <sup>a</sup> /TBAI (120%) <sup>a</sup>	360	<sup>b</sup>

续表

4	NaOH (160%) <sup>a</sup> /TBAI (120%) <sup>a</sup> /H <sub>2</sub> O (1 mL)	360	- <sup>b</sup>
5	AgI (10%) <sup>a</sup>	360	- <sup>b</sup>
6	Ag <sub>2</sub> O (10%) <sup>a</sup>	360	- <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>: 以 2,4,5-三氯苯酚为基准, <sup>b</sup>: 没有反应。



注: 试管 1: Ag<sub>2</sub>O/丙酮; 试管 2: NaOH/AgNO<sub>3</sub>/丙酮; 试管 3: NaOH/TBAI/AgNO<sub>3</sub>/丙酮; 试管 4: TBAI/AgNO<sub>3</sub>/丙酮; 试管 5: AgI/丙酮; 试管 6: AgNO<sub>3</sub>/丙酮。

**Figure 3.** Experimental phenomenon of the first-step reaction related compounds on the second-step reaction

**图 3.** 第一步反应相关化合物加入到第二步反应的实验现象

从表 4 和图 3 可以看出, 第一步反应体系中的四丁基碘化铵和氢氧化钠会对第二反应产生不同的影响。试管 2 反应: 氢氧化钠(NaOH)与硝酸银(AgNO<sub>3</sub>)反应, 生成黑色的氧化银(Ag<sub>2</sub>O)沉淀, 对应的离子反应方程式为:  $2\text{OH}^- + 2\text{Ag}^+ = \text{Ag}_2\text{O}\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ (试管 2 和试管 1 反应对比)。试管 4 反应: 四丁基碘化铵(TBAI)中的碘负离子(I<sup>-</sup>)与硝酸银(AgNO<sub>3</sub>)中的银离子(Ag<sup>+</sup>)反应, 生成淡黄色的碘化银(AgI)沉淀, 对应的离子反应方程式为:  $\text{Ag}^+ + \text{I}^- = \text{AgI}\downarrow$ (试管 4 和试管 5 反应对比)。试管 3 反应: 当体系中同时存在氢氧化钠与四丁基碘化铵时, 二者会分别与硝酸银反应, 同步生成黑色的氧化银沉淀和淡黄色的碘化银沉淀。对应的离子反应方程式为:  $2\text{OH}^- + 2\text{Ag}^+ = \text{Ag}_2\text{O}\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ag}^+ + \text{I}^- = \text{AgI}\downarrow$ (试管 3 和试管 1、试管 5 反应对比)。通过上述实验现象可分析得出: 第一步反应生成的氧化银沉淀与/或碘化银沉淀, 会对后续第二步反应的进行产生显著抑制作用。因此, 若要实现第一步与第二步反应的有效串联, 核心关键在于在进行第二步反应前, 彻底去除第一步反应体系中剩余的四丁基碘化铵与氢氧化钠。

基于此, 本研究采用“第一步反应结束后先经萃取处理, 除去剩余的四丁基碘化铵与氢氧化钠, 再进行第二步反应”的策略方案(见表 3, 序号 4)。该方法操作简便, 无需复杂设备或冗长步骤, 有效避免了传统过柱与重结晶的繁琐操作, 在缩短实验耗时的同时, 显著提升了实验效率与便捷性。

#### 4. 结论

基于绿色化学理念, 本研究探索了抗真菌药卤普罗近的两步快速合成新方法。该方法以水为绿色反

应溶剂，在室温条件下高效促进第一步反应，成功合成 2,4,5-三氯苯基- $\gamma$ -丙炔醚；经简单萃取后，除去剩余的四丁基碘化铵与氢氧化钠，粗产物与 N-碘代琥珀酰亚胺/硝酸银进行第二步反应，最终成功生成目标产物卤普罗近。

实验结果显示，整个两步合成反应总耗时仅 20 min(第一步 10 min、第二步 10 min)，总产率达 88%，优于分步反应 84% 的产率。与现有文献方法相比，整个过程更加简洁方便，不仅大幅缩短了反应时间，同时提升了总产率：文献方法 1 [1] 第一步需 5.0 h(产率 98%)、第二步需过夜反应(产率 72%)，总产率 71%；文献方法 2 [8] 第一步需 8.0 h(产率 95%)、第二步需 1 h 15 min(产率 90%)，总产率 86%。

此外，本研究进一步探索了第一步反应体系对第二步反应串联的影响因素，并通过简易萃取后处理策略解决了其影响因素。该优化方法兼顾绿色化学要求与合成效率，为同类药物合成提供了新思路。

## 基金项目

2024 年四川省大学生创新创业训练计划资助(202410644008)；2023 年四川省高等学校创新性实验项目(药物研发链全过程综合创新实验)；2024 年高等学校虚拟仿真实验室项目，2024 年四川文理学院高阶课程项目(制药工艺学，GJKC02)；2023~2025 年四川文理学院教育教学改革实践与研究项目(2023JG078J)；2023 年特色植物开发研究四川省高校重点实验室项目(TSZW2023ZA-03)。

## 参考文献

- [1] Baldrihi, M., Bartesaghi, D., Cavallo, G., Chierotti, M.R., Gobetto, R., Metrangolo, P., et al. (2014) Polymorphs and Co-Crystals of Haloprogin: An Antifungal Agent. *CrystEngComm*, **16**, 5897-5904. <https://doi.org/10.1039/c4ce00367e>
- [2] Kessler, H.J., Buitrago, B. and Strauss, E. (2009) Investigations of the Fungicidal Activity of Haloprogin. *Mycoses*, **21**, 138-142. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1978.tb01629.x>
- [3] Weitgasser, H. (1977) Clinical and Mycological Study of the Antifungal Agent Haloprogin. *Mykosen*, **20**, 15-24.
- [4] Sturde, H.C. (1975) Klinische Untersuchungen über die antimyzetische und antibakterielle Wirkung von Haloprogin. *Mycoses*, **18**, 467-478. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1975.tb03530.x>
- [5] Hermann, H.W. (1973) Clinical Safety of Haloprogin, a New Topical Antimicrobial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **14**, 100-103. <https://doi.org/10.1002/cpt1973141100>
- [6] Hermann, H.W. (1972) Clinical Efficacy Studies of Haloprogin, a New Topical Antimicrobial Agent. *Archives of Dermatology*, **106**, 839-842. <https://doi.org/10.1001/archderm.1972.01620150025009>
- [7] Harrison, E.F., Zwadyk, P., Bequette, R.J., Hamlow, E.E., Tavormina, P.A. and Zygmunt, W.A. (1970) Haloprogin: A Topical Antifungal Agent. *Applied Microbiology*, **19**, 746-750. <https://doi.org/10.1128/am.19.5.746-750.1970>
- [8] Fellig, J., Barnes, J.R., Rachlin, A.I., O'Brien, J.P. and Focella, A. (1970) Substituted Phenyl 2-Propynyl Ethers as Carbamate Synergists. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **18**, 78-80. <https://doi.org/10.1021/jf60167a033>
- [9] Zeng, H. and Shao, H. (2013) Convenient Synthesis of Sulfonyl Azides Using PEG-400 as an Efficient and Eco-Friendly Reaction Medium. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **6**, 222-227. <https://doi.org/10.1080/17518253.2012.750688>
- [10] Zeng, H., Li, Y. and Shao, H. (2011) Simple and Efficient Method for *n*-Boc Protection of Amines Using PEG-400 as a Reaction Medium under Mild Conditions. *Synthetic Communications*, **42**, 25-32. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.520831>
- [11] Zeng, H., Tian, Q. and Shao, H. (2011) PEG 400 Promoted Nucleophilic Substitution Reaction of Halides into Organic Azides under Mild Conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **4**, 281-287. <https://doi.org/10.1080/17518253.2011.571717>
- [12] 曾鸿耀, 黄媛琴, 李丽. PEG400 促进的硝酸铁氧化二苯乙醇酮制备二苯乙二酮的绿色合成[J]. 山西化工, 2024, 44(8): 19-22.
- [13] 刘逸, 曾鸿耀, 仲煜洁, 等. PEG-400 促进的硝酸铋氧化二芳基乙醇酮合成二芳基乙二酮[J]. 化学研究与应用, 2015, 27(5): 741-745.
- [14] 曾鸿耀, 卢小冬, 徐婷, 等. PEG-400 介质中 L-脯氨酸催化香豆素-3-羧酸乙酯的合成[J]. 化学研究与应用, 2012, 24(5): 745-749.
- [15] 曾鸿耀, 秦琴, 谢莉, 罗泳莹. 一种丙炔芳基醚类化合物的制备方法和应用[P]. 中国专利, CN113307726B. 2024-

02-02.

- [16] 罗泳莹, 谢莉, 曾鸿耀. 苯丙炔醚的水相绿色合成[J]. 广东化工, 2021, 48(8): 44-45.
- [17] 曾鸿耀, 李丽, 覃芳. 氨基磺酸催化的香豆素-3-羧酸的水相绿色合成[J]. 乐山师范学院学报, 2019, 34(8): 17-24.
- [18] Zeng, H., Li, H. and Shao, H. (2009) One-Pot Three-Component Mannich-Type Reactions Using Sulfamic Acid Catalyst under Ultrasound Irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, **16**, 758-762. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2009.03.008>
- [19] Zeng, H., Yin, S. and Li, Y. (2007) Adolf Condensation of Cycloalkanones and Aldehydes Catalyzed by NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H under Solvent-Free Conditions and Ultrasound Irradiation. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **27**, 528-531.
- [20] 曾鸿耀, 宋超, 刘逸. 超声下无溶剂氨基磺酸催化环己酮、芳香醛与芳香胺的一锅法 Mannich 反应[J]. 化学研究与应用, 2014, 26(3): 330-335.
- [21] 贾嵒茜, 许忠美, 曾鸿耀, 等. 抗癫痫药苯妥英钠的多步串联“一锅法”绿色合成[J]. 化学研究与应用, 2024, 36(12): 2973-2979.
- [22] 袁书清, 李丽, 曾鸿耀, 等. L-脯氨酸催化的香豆素-3-羧酸的“一锅法”合成[J]. 化学研究与应用, 2017, 29(7): 1012-1018.
- [23] 仲昱洁, 李丽, 曾鸿耀, 等. Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O 催化氧化喹喔啉的“一锅法”合成[J]. 广东化工, 2021, 48(8): 36-37, 40.
- [24] Pelletier, G., Lie, S., Mousseau, J.J. and Charette, A.B. (2012) One-Pot Synthesis of 1-Iodoalkynes and Trisubstituted Alkenes from Benzylic and Allylic Bromides. *Organic Letters*, **14**, 5464-5467. <https://doi.org/10.1021/o1302544s>
- [25] Rao, D.S., Reddy, T.R. and Kashyap, S. (2018) Chemoselective and Stereospecific Iodination of Alkynes Using Sulfonium Iodate(i) Salt. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **16**, 1508-1518. <https://doi.org/10.1039/c7ob03076b>
- [26] 贺干武, 陈四海, 姜胜天, 等. 氢氧化铯促进下炔基碘的合成[J]. 合成化学, 2007(1): 116-117, 122.
- [27] Chen, S., Zhang, X., Zhao, H., Guo, X. and Hu, X. (2018) Switchable Synthesis of Iodoalkynes and Diiodoalkenes from Terminal Alkynes. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **38**, 1172-1176. <https://doi.org/10.6023/cjoc201711050>
- [28] Silva, C.D.G., Paixão, D.B., Soares, E.G.O. and Schneider, P.H. (2025) Selective Ruthenium-Catalyzed Photoredox  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H Alkyneylation of Cyclic Amines under Visible Light. *European Journal of Organic Chemistry*, **28**, e202500254. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202500254>
- [29] Iqbal, N., Iqbal, N., Han, S.S. and Cho, E.J. (2019) Synthesis of Fluoroalkylated Alkynes via Visible-Light Photocatalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 1758-1762. <https://doi.org/10.1039/c8ob02486c>
- [30] Juríček, M., Stout, K., Kouwer, P.H.J. and Rowan, A.E. (2011) Fusing Triazoles: Toward Extending Aromaticity. *Organic Letters*, **13**, 3494-3497. <https://doi.org/10.1021/o1201290q>
- [31] Reddy, R.J., Kumari, A.H., Kumar, J.J. and Krishna, G.R. (2021) Nickel-Catalyzed Difunctionalization of Alkynyl Bromides with Thiosulfonates and N-Arylthio Succinimides: A Convenient Synthesis of 1,2-Thiosulfonylethenes and 1,1-dithioethenes. *Synthesis*, **53**, 2850-2864. <https://doi.org/10.1055/a-1482-2486>
- [32] Gao, Y., Yin, M., Wu, W., Huang, H. and Jiang, H. (2013) Copper-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cyclization of Halo-Alkynes: Synthesis of 2-Halo-Substituted Imidazo[1,2-a]Pyridines, Imidazo[1,2-a]Pyrazines and Imidazo[1,2-a]Pyrimidines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **355**, 2263-2273. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300157>