

盐酸赛洛唑啉的合成工艺

黄淑云,王景阳,李兴伟

(天津药物研究院 化学制药研究部,天津 300193)

摘要:目的 合成盐酸赛洛唑啉并对其工艺进行研究。方法 以间二甲苯为起始原料,经叔丁基化、氯甲基化、环合、成盐精制等6步反应合成盐酸赛洛唑啉,并对氯甲基化反应进行了工艺改进。结果 合成了盐酸赛洛唑啉,总收率为18.95%。结论 工艺改进后,简化了操作过程,提高了收率。

关键词:盐酸赛洛唑啉;合成工艺

中图分类号:R914.5;R987

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)02-0145-03

Synthesis of xylometazoline hydrochloride

HUANG Shu-yun, WANG Jing-yang, LI Xing-wei

(Chemical Pharmaceutical Research Department, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **Objective** To synthesize xylometazoline hydrochloride and improve the synthetic technology. **Methods** M-xylene was used as the starting material. Xylometazoline hydrochloride was synthesized after the process of tert-butylation, chloromethylation, cyanidation, cyclization, salification, purification, and separation. The procedure of chloromethylation was improved. **Results** Xylometazoline hydrochloride was prepared with an overall yield rate of 18.95%. **Conclusion** The improved procedure can simplify the synthesis and increase the yield.

Key words: xylometazoline hydrochloride; synthesis

目前在临床上使用的一些局部鼻血管收缩剂不仅作用时间短,而且反应性充血现象严重。因此,需要一个作用时间长,副作用小的新药作为换代产品。盐酸赛洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)为咪唑啉类衍生物,化学名为2-(4-特丁基-2,6-二甲基苄基)-2-咪唑啉单盐酸盐,是一个有效的局部鼻部血管收缩剂,直接作用于鼻黏膜 α -肾上腺素能受体,产生血管收缩作用,从而减少血流量和鼻充血,具有速效、通气快、作用持久、副作用小、引起反应性充血的可能性很小等特点。盐酸赛洛唑啉滴鼻液临床用于治疗急、慢性鼻炎、过敏性鼻炎、鼻窦炎等鼻部疾病^[1]。该化合物的合成路线短,原料廉价易得,是比较理想的鼻血管收缩剂。

曾报道的盐酸赛洛唑啉合成路线有两条:第1条以间二甲苯为起始原料,经叔丁基化、氯甲基化、环合、成盐合成盐酸赛洛唑啉^[2-3]第2条是以2,6-二甲基异丙基苯胺盐酸盐为起始原料与亚硝酸钠、硫酸铜、多聚甲醛反应生成2,6-二甲基异丙基苯甲醛,还原成醇后,再经氯甲基化、氢化、氨基酯化、环

合、成盐生成盐酸赛洛唑啉^[4]。第2条合成路线步骤长,后处理复杂;在第1条合成路线中,叔丁基化采用间二甲苯与叔丁基氯在三氯化铝催化下进行,但叔丁基氯价格昂贵。Msashi等^[5]人也以间二甲苯为起始原料,与氯甲基甲醚在四氯化钛和二硫化碳存在下进行氯甲基化反应。但四氯化钛的腐蚀性强,且二硫化碳毒性大。经分析比较,笔者参照第1条路线,设计了一条合成路线较短、反应条件温和、后处理相对较简单的路线,即采用以间二甲苯与廉价易得的叔丁醇为起始原料进行叔丁基化,再经氯甲基化、环合、成盐合成盐酸赛洛唑啉,以叔丁醇计总收率为18.9%。

1 仪器与试剂

YPT熔点仪(温度计未校正),天津大学精密仪器厂;1750FTIR红外光谱仪,美国PE公司;AC-P200型核磁共振仪,德国BRUKER公司;VGZAB-HS质谱仪,英国VG公司;日本MT-3型元素分析仪,日本柳本公司;日本岛津GC-9A气相色谱仪-C-R3数据处理机,日本岛津公司。

所有试剂均为国产化学纯试剂。

2 方法

2.1 1,3-二甲基-5-叔丁基苯的制备

将 162 g 浓硫酸与 150 g 间二甲苯加入到三口反应瓶中,冷却下加入 30 g 叔丁醇与 102 g 间二甲苯的混合液搅拌 5 h,倾入冰水中,分出油层,水层用间二甲苯提取。合并有机层,经水洗干燥后,减压蒸馏,收集 98~120 °C、2.7 kPa 条件下的馏分,得 1,3-二甲基-5-叔丁基苯 45.9 g,收率 70%,气相色谱测定其质量分数不低于 90%。

2.2 2,6-二甲基-4-叔丁基苄基氯的制备

将 56 g 1,3-二甲基-5-叔丁基苯、25.8 g 三氯化磷、196 g 盐酸、39.2 g 甲醛水溶液加入到反应器内,于 100 °C 保温回流 6 h,静置,分取油层,水层用乙醚提取。合并油层与醚层,用碳酸钠水溶液洗涤,水洗,无水硫酸钠干燥,蒸去乙醚后,减压蒸馏,收集 123~127 °C/8 mm Hg 馏分,得 2,6-二甲基-4-叔丁基苄基氯 43.65 g,收率 72%,气相色谱测定其质量分数不低于 90%。

2.3 2,6-二甲基-4-叔丁基苄基腈的制备

将 53 g 氰化钠与 530 g 乙醇加入 1 L 三口瓶中,加热使其溶解,尔后冷却至 45 °C 左右,滴加 231 g 叔丁基苄基氯,滴毕室温搅拌 1 h,100 °C 保温 0.5 h,冷却,倾入适量冰水中,放置过夜,滤过得粗品。经乙醇精制后得 2,6-二甲基-4-叔丁基苄基腈 180

g, mp 90~91 °C, 收率 80%。

2.4 2-(4-特丁基-2,6-二甲基苄基)-2-咪唑啉(赛洛唑啉)的制备

将 59.5 g 2,6-二甲基-4-叔丁基苄基腈与 60.5 g 乙二胺对甲苯磺酸盐加入到 250 mL 三口瓶中,加热至 230 °C,保温搅拌 1.5 h,趁热倒入研钵中,冷却,待固化后研细,用水提取 3 次,5% NaOH 碱化,析出白色固体,滤过,粗品用苯和石油醚精制,得 2-(4-特丁基-2,6-二甲基苄基)-2-咪唑啉 47 g, mp 131~133 °C,收率 65%。

2.5 盐酸赛洛唑啉粗品的制备

将 51 g 赛洛唑啉加置 2 L 三口瓶中,加入 1 000 mL 乙醇溶解后,滴加 40.8 g 浓盐酸,搅拌 0.5 h,浓缩至有固体析出,滤过得 52 g 盐酸赛洛唑啉粗品, mp 121~125 °C,收率 89%。

2.6 盐酸赛洛唑啉粗品的精制

将 52 g 盐酸赛洛唑啉粗品溶于 500 mL 乙醇中,加适量活性炭,回流 0.5 h,趁热滤过。滤液浓缩至一半体积,加无水乙醚至溶液变混浊,放置析出白色固体,得精制的盐酸赛洛唑啉 47 g, mp 122~123 °C,收率 90%。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 9H), 2.27 (s, 6H), 3.94 (s, 4H), 4.11 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 9.48 (s, 2H)。盐酸赛洛唑啉的合成路线见图 1。

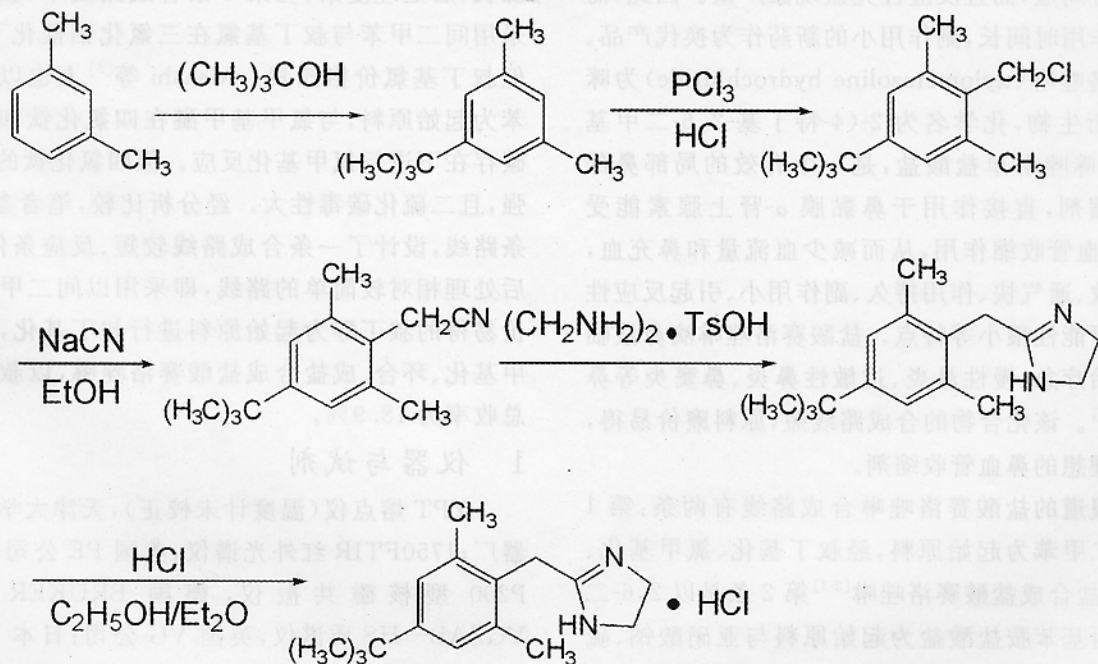


图 1 盐酸赛洛唑啉的合成路线

3 结果

以间二甲苯与叔丁醇为起始原料,经5步反应制得的盐酸赛洛唑啉为白色粉末状固体,总收率为18.9%,质量分数为99.5%。分子式为 $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$,相对分子质量为280.84。测试元素的结果为:C, 68.42%; H, 8.83%; N, 10.15%; Cl, 12.66% (理论值为: C, 68.43%; H, 8.97%; N, 9.97%; Cl, 12.62%)。 $^1H-NMR(CDCl_3)\delta$: 1.24(s, 9H), 2.27(s, 6H), 3.94(s, 4H), 4.11(s, 2H), 7.04(s, 2H), 9.48(s, 2H)。MS m/z : 224。IR $^{KBr}(cm^{-1})$: 3 200 (ν_{NH}), 3 045 (ν_{Ar-H}), 3 000~2 800 (ν_{CH}), 2 800~2 600 (ν_{NH}), 1 606 ($\nu_{C=N}$), $\nu_{C=C}$, 1 486 ($\nu_{C=C}$), 1 456 (δ_{CH_2}), 1 385 (δ_{CH_3}), 1 360 (δ_{CH_3}), 1 041(δ_{Ar}), 872(δ_{Ar-H})。经对图谱解析,确证结构正确。

4 讨论

本研究在参照国外有关文献的基础上,着重对各步反应进行了考察,在叔丁基化反应中以叔丁醇取代了叔丁基氯。对氯甲基化反应进行了工艺改进,原工艺反应过程中通盐酸气,改进后的工艺革除了通盐酸气,改为滴加三氯化磷,简化了操作,收率提高了近10%。在氰化反应中用廉价易得的乙醇替代二甲亚砜,收率不低于原工艺;并对氰化废水进

行了处理,即经硫酸亚铁和次氯酸钠的氢氧化钠溶液处理,测得氰化物达到排放标准。对环合一步进行了改进:原工艺中使用二硫化碳作为溶媒,回流反应48 h,而在此项实验中,参照Oxymetazoline的环合,革除了有神经和血管毒性的二硫化碳,熔融反应1.5 h,缩短了反应时间,解决了环保问题。

改进后的工艺操作简单、原料廉价易得,为该药日后的工业化生产奠定了基础。

参考文献

- [1] Jams H, Sammons M D. American medical association Chicago xylometazoline hydrochloride as nasal decongestant. [M]. 5th edition. AMA Drug Evaluations, 1986: 558.
- [2] Hueni A. 2-(4-tert-Butyl-2, 6-dimethylphenylmethyl) imidazole and its salts [P]. US 2868802, 1959-01-13.
- [3] Buu-Hoi P C. Cleavage and migration of tert-butyl radicals during chemical reactions. [J]. Bull Soc Chim, 1942, 15(9): 887-889.
- [4] Univ Virginia Commonwealth. Imidazdes with Serotonin Receptor binding Activity [P]. WO9812183, 1983-03-26.
- [5] Tashiro M, Yamato T. Studies selective preparation of aromatic compounds 15: the Lewis acid catalyzed transalkylation of some tert-butyl diphenylmethanes and ethanes in aromatic solvents [J]. J Org Chem, 1978, 43(7): 1413-1420.

(收稿日期 2009-11-17)

天津中草药杂志社开通网上在线投稿系统

天津中草药杂志社编辑出版的4种期刊《中草药》、Chinese Herbal Medicines、《现代药物与临床》(原刊名《国外医药·植物药分册》)、《药物评价研究》(原刊名《中文科技资料目录·中草药》)为提高稿件处理效率,更好地为广大读者和作者服务,从2010年1月开始,中草药杂志社开通网上在线投稿系统。

1. 在线投稿请登陆天津中草药杂志社网站:<http://www.中草药杂志社.中国>或www.tiprpress.com点击进入4刊网页,在页面左侧有“作者登录”链接,第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

2. 原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

在此,对广大作者、读者和编委对本刊长期以来的支持表示深深的感谢!

天津中草药杂志社