

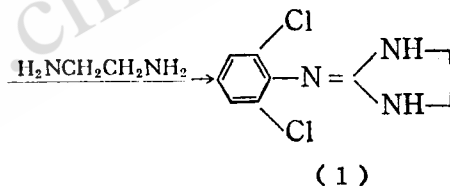
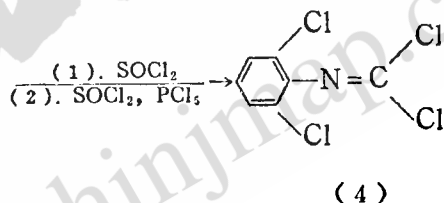
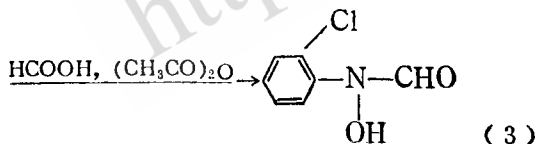
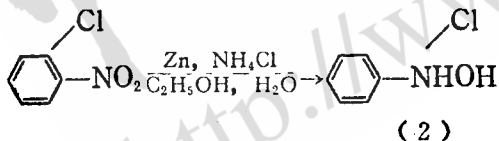
可乐定合成的新方法

杨艺虹 杨建设 (武汉化工学院制药教研室, 武汉 430074)

摘要 报道了以邻氯硝基苯为原料合成可乐定(1)的新方法。邻氯硝基苯先经锌粉、氯化铵还原和甲酸、乙酐乙酰化得N-(2-氯苯基)-N-羟基甲酰胺(3), 再经氯化亚砷、五氯化磷氯化, 然后与乙二胺环合得(1)。此法操作简便, 成本较低, 总收率21.8%。

关键词 可乐定 氯化 环合 合成

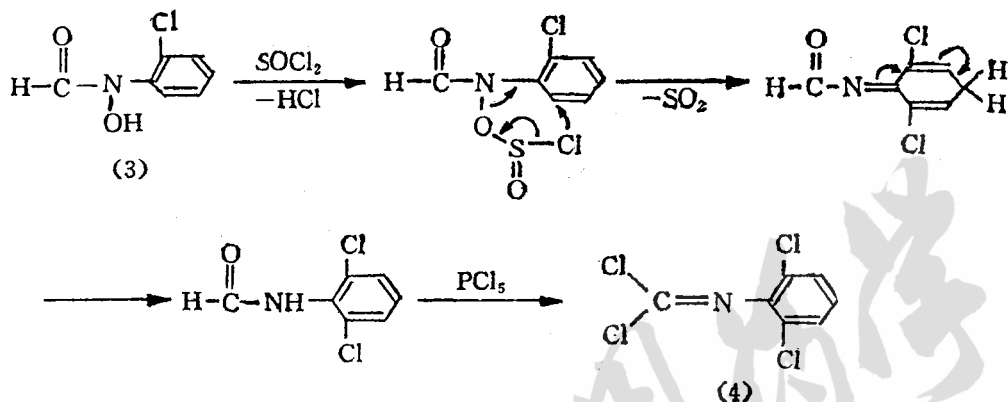
可乐定(Clonidine 1)为临床常用抗高血压药, 除有较好的降压作用外, 还具有镇痛、镇静和治疗青光眼、急性阿片戒断综合症等多种新用途^[1]。目前国内有多家药厂生产本品, 都采用2, 6-二氯苯胺为原料的方法合成, 虽然合成工艺成熟, 但原料2, 6-二氯苯胺的价格较贵, 成本较高。为降低(1)的成本, 开发新的合成原料, 我们参考国外文献^[2,3], 采用便宜易得的邻氯硝基苯为原料的方法合成, 其合成路线如下。



第一步还原反应, 文献^[2]用活性镍和水合肼为还原剂, 我们改用便宜的锌粉和氯化铵为还原剂, 以稀醇为溶剂, 适当控制反应的pH条件, (2)为主要的还原产物, 并改用环己烷分离得(2)。氯化 and 环合反应, 文献^[3]以无水乙醚为溶剂, 用氯化亚砷和磺酰氯氯化后与乙二胺环合, 采用“一勺烩”工艺,

在较低温度下进行长时间反应。虽然操作简化,但成品质量较差。我们不用无水乙醚作溶剂,直接用过量的氯化亚砷进行反应,完成第一次氯化后,再加入反应活性强的五氯化磷进行第二次氯化,然后分离出中间体(4),再与乙二胺环合得(1)。我们采

用氯化化和环合反应分步进行,并适当提高反应温度,缩短反应时间,使收率有所提高,产品质量较好。以邻氯硝基苯计,此法合成(1)的总收率为21.8%。(3)经氯化得(4)的反应过程如下。



实验部分

1 N-(2-氯苯基)-N-羟基甲酰胺(3)

将邻氯硝基苯20 g (0.127 mol)和乙醇40 ml依次投入反应瓶中,边搅拌边加入2 g氯化铵溶于60 ml水中的溶液,然后分批加入锌粉24 g。在加入锌粉的过程中反应温度上升,控制反应温度在40~45°C,并同时滴加氯化铵的饱和水溶液调节反应液pH 6~7,加完锌粉后保温搅拌1 h。反应毕,趁热滤去沉淀物,滤渣用少量水洗涤,洗液与滤液合并,用环己烷提取。水泵减压浓缩提取液后置冰箱中冷冻,析出白色结晶,收集得(2)。

将85%甲酸8 g (0.15 mol)和乙酸酐28 g (0.27 mol)投入反应瓶中,在室温搅拌1 h,加入以上制得的(2),控制在40°C左右搅拌反应16 h。反应毕加入适量的水,用乙醚提取(50 ml×3),无水硫酸钠干燥。蒸去乙醚,加苯—石油醚搅拌加热,冷却得结晶(3)6.7 g, mp 79~80°C,两步反应收率为30.9%(文献^[3] mp 80°C,收率37.5%)。

2 2, 6-二氯-二氯甲叉苯胺(4)

将(3)17 g (0.1 mol)投入反应瓶中,在0~5°C慢慢加入氯化亚砷85 g (0.72 mol),搅拌0.5 h,升温至40°C左右继续搅拌反应4.5 h。冷却至25°C,分批加入五氯化磷25 g (0.12 mol),升温至75°C搅拌反应5 h。冷至室温,先减压蒸除低沸点物,再减压蒸馏收集120~124°C/1.862 kPa的馏

份,得黄色液体(4)18.2 g,收率为75.5%。

3 可乐定(1)

将(4)24 g (0.1 mol)溶于乙醚60 ml中,置冰浴中冷却。将乙二胺60 g (1 mol)和乙醚60 ml投入反应瓶中搅拌混合,在冷却下慢慢滴加(4)的乙醚冷溶液,滴加完毕,于室温搅拌反应2 h。蒸去乙醚,冷至室温,在搅拌下滴加2 N氢氧化钠溶液,滤取固体物,水洗,干燥,得白色固体(1)21.5 g, mp 139~140°C,收率93.5%(文献^[3] mp 138~139°C)。元素分析: C、H、N的实测值与计算值偏差在0.3%以内。所测红外光谱图与标准谱图完全一致。

参考文献

- 1 连其深. 可乐定的临床新用途. 国外药学—合成、生化、制剂分册, 9(2): 88
- 2 Ayyangar N R, Brahme K C, Kalkote K V, et al. Facile transfer-reduction of nitroarenes to N-arylhydroxylamines with hydrazine in the presence of raney nickel. *Synthesis*, 1984, (11): 938
- 3 Ayyangar N R, Brahme K C, Srinivasan K V, A novel synthesis of clonidine, an anti-hypertensive drug from O-chloronitrobenzene. *Synthesis*, 1987, (1): 64

A new Synthetic Method of Clonidine

Yang Yi-hong, Yang Jia-she

(Department of Pharmaceutics, Wuhan Institute of Chemical Technology, Wuhan 430074)

Abstract A new synthetic method of clonidine (I) is reported from o-chloronitrobenzene as the starting material. N-(2-chloro-phenyl)-N-hydroxyformamide (III) is prepared from o-chloronitrobenzene as reduction with formic acid/acetic anhydride. (III) is converted to clonidine by chlorination with thionyl chloride/phosphorus pentachloride and then cyclization with ethylenediamine. This method simplified the operation and reduced the cost. (I) is synthesized with the yield of 21.8%.

Key words clonidine, chlorination, cyclization, synthesis

(on page 15)