

# 一水合羟苯磺酸钙的制备及结构分析

芦金荣 (中国药科大学有机教研室, 江苏 南京 210009)

**摘要:**目的 制备一水合羟苯磺酸钙并进行结构鉴定。方法 在不加溶剂的情况下,直接用浓硫酸磺化对苯二酚再与  $\text{CaCO}_3$  成盐,在一定条件下脱水制得了产物一水合羟苯磺酸钙,产物结构经 IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS, TGA, DSC 及粉末 X 衍射确证。结果 精制品在 1.33 kPa, 80°C 下干燥 4h, 得本品一水合物。TGA, DSC 及粉末 X 射线衍射表明,本品一水合物与二水合物谱图完全不同。结论 简化了反应操作,提高了反应收率,减少了环境污染。

**关键词:**羟苯磺酸钙;磺化;合成;结构分析;差示热分析

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)02-0124-03

## Synthesis and structural analysis of calcium dobesilate monohydrate

LU Jin-rong (Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

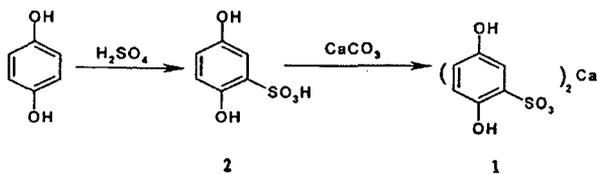
**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize calcium dobesilate monohydrate and to confirm its chemical structure. **METHOD** Calcium dobesilate was synthesized by sulfonation of hydroquinone with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  without using any solvent. Calcium dobesilate monohydrate was obtained under given conditions and its chemical structure was identified by IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS, TGA, DSC and powder X-ray diffraction etc. **RESULTS** The purified product was dried under 1.33 kPa and 80°C to give its monohydrate. TGA showed loss of weight at 100 ~ 180°C is 4.19%, DSC showed dehydrate starting at 134°C and ending at 180°C and 2<sup>nd</sup> endothermal process occurring at 212°C with no mass variation. Powder X-ray diffraction analysis indicated the monohydrate is different from the dihydrate. **CONCLUSION** The synthetic route was simplified and the overall yield was raised, pollution of the environment was reduced.

**KEY WORDS:** calcium dobesilate; sulfonation; synthesis; structural analysis; differential scanning calorimetry

羟苯磺酸钙 (calcium dobesilate, doxium, calcium 2, 5-dihydroxybenzene sulfonate 1), 是一种选择性地作用于毛细血管壁的血管扩张剂, 它既能调整和改善毛细血管壁的渗透性及脆性, 又能抑制缓激肽等生物活性物质, 主要用于治疗多

种原因引起的毛细血管疾病, 如糖尿病视网膜病变、静脉曲张、静脉炎、脑痉挛、瘙痒性皮炎等症<sup>[1]</sup>。本品生物利用度高, 毒性较低, 治疗指数高, 是较为理想的毛细血管疾病治疗药物。

本品可通过氯磺酸磺化对苯二酚得羟苯磺酸(2)<sup>[2]</sup>,或用亚硫酸盐(或连二亚硫酸盐)在酸性介质中低温还原对苯醌,然后经磺化制得2,再制得钙盐1<sup>[3]</sup>(收率48%);徐文方<sup>[4]</sup>等以对苯二酚为原料,经重铬酸钾氧化,连二硫酸钾加成及高氯酸钙置换三步反应制得产物(三步收率35.6%)。上述方法或污染严重,或操作较为繁琐,收率偏低。姜凤超等<sup>[5]</sup>以1,2-二氯乙烷为溶剂,用浓硫酸磺化对苯二酚得磺酸2,再与CaCO<sub>3</sub>成盐得到产物1。该法操作较为简便,但溶剂二氯乙烷毒性较大,应限制使用。我们通过摸索,在不加溶剂的情况下,直接用浓硫酸磺化对苯二酚再与CaCO<sub>3</sub>成盐,制得了产物,收率达81.4%。与上述制备方法相比,本法操作简单,反应时间短(只需1h);不加溶剂,节约了成本;减少了污染;适合于工业化生产。



羟苯磺酸钙粗品以水重结晶后置100℃下常压干燥,得羟苯磺酸钙二水合物。英国药典以羟苯磺酸钙一水合物收载,为此,探讨了在不同温度及不同压力下羟苯磺酸钙的脱水方法。我们将羟苯磺酸钙精制品置1.33kPa,80℃下干燥4h,得到一水合羟苯磺酸钙,所得产物经元素分析、IR、<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR,MS,TGA,DSC及粉末X衍射法确证。

熔点用b形熔点管测定,温度计未校正;红外光谱仪为Nicolet Impact 410型,KBr压片;核磁共振仪为Bruker 500核磁共振仪,D<sub>2</sub>O为溶剂,TMS内标;元素分析用CARLO ERBA-1106元素分析仪测定;质谱用Finnigan LCQ电喷雾(ESI/MS)质谱仪测定;热重分析用Perkin-Elmer TAC-7/7型热重分析仪测定;差热分析用Perkin-Elmer DSC-7型差热分析仪测定;粉末X射线衍射用D/max-rA型X射线衍射仪测定,工作电压40kV,电流40mA,铜靶。

### 1 合成

对苯二酚44g(0.4mol)加入反应瓶中,加入浓硫酸35mL(0.66mol),搅拌15~20min后在80℃继续加热反应15min,放冷。乙醇-水(4:1)350mL溶解反应物,搅拌下分批加入计算量(约55g)的粉状CaCO<sub>3</sub>至溶液pH2.5~4.0,室温搅拌0.5h,50℃水浴中继续搅拌1h,抽滤,滤饼用乙醇-水(4:1)(20mL×2)洗涤,合并滤液。

在60℃以下减压浓缩滤液至有少量白色固体析出(约至原体积1/5),在5℃以下放置3h以上,抽滤,醋酸乙酯-乙醇(10:1)(20mL×3)洗涤滤饼至洗涤液近无色,滤饼于60℃干燥3h,得白色固体55.5g。滤液浓缩至有少量固体析出,同上操作,另从母液中获得白色固体19g,产品总收率81.4%。

### 2 精制

取自制羟苯磺酸钙50g,加蒸馏水25mL,水浴(85℃)加热搅拌3~5min,使样品全部溶解,趁热保温抽滤,滤液放置

析晶(先室温放置3~5h,后置冰箱过夜)。抽滤,滤饼先以醋酸乙酯-乙醇(10:1)(10mL×2)洗涤,再以醋酸乙酯(10mL×3)洗涤,摊开晾干,红外灯干燥2h,得无色(或白色)结晶32.5g,以精制品计,产品总收率52.9%。母液减压浓缩,回收羟苯磺酸钙。

### 3 脱水

先将干燥设备在80℃恒温0.5h,再放入精制样品及P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,于80℃减压(约1.33kPa)干燥4h,得羟苯磺酸钙一水合物精品,mp>300℃(dec),文献<sup>[6]</sup>mp>300℃(dec)。

### 4 结构分析

#### 4.1 元素分析、IR、NMR及MS谱

元素分析C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>CaO<sub>10</sub>S<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O计算值(%):C32.81,H2.91;实测值(%):C33.02,H2.75,两者误差小于0.3%。MS-ES(m/z):189.3(本品阴离子峰)。IR(KBr,cm<sup>-1</sup>):3426(ν<sub>O-H</sub>,二水合物为宽峰,两者明显不同),1629,1501,1462(ν<sub>C=C</sub>),1378(ν<sub>C=O</sub>),1224,1188(ν<sub>S=O</sub>),1098(ν<sub>φ-H</sub>),784,714(ν<sub>O-H</sub>)cm<sup>-1</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O)δ:6.86(d,1H,J=9Hz,C<sub>3</sub>-H),6.91(dd,1H,J=9,2Hz,C<sub>4</sub>-H),7.15(d,1H,J=2Hz,C<sub>6</sub>-H)。<sup>13</sup>C-NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O):113.55(C-6),118.39(C-3),120.61(C-4),127.75(C-1),146.42(C-2),148.17(C-5)。

#### 4.2 热重分析(TGA)

测试条件:温度范围35~450℃,升温速度10℃/min。由图1的TGA曲线可知:本品在35~100℃重量无损失,本品一水合物在100~180℃范围内失重4.19%(计算值为4.12%),此后热重曲线变化平缓(约350℃分解),本品二水合物在100~180℃内失重7.61%(计算值为7.92%)。

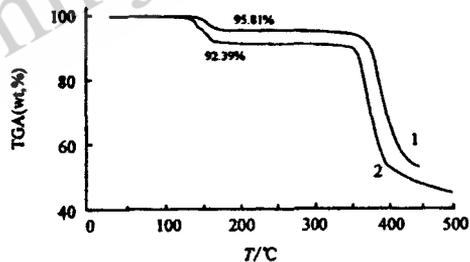


图1 热重分析(TGA)谱图

Fig 1 TGA of calcium dobesilate

1. 一水合物;2. 二水合物

1. monohydrate;2. dihydrate

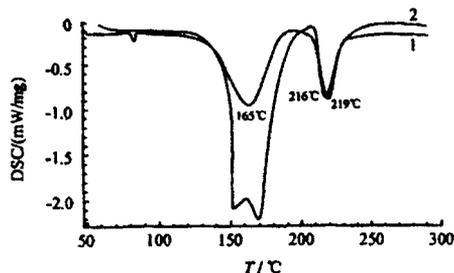


图2 差热分析(DSC)谱图

Fig 2 DSC thermogram of calcium dobesilate

1. 一水合物;2. 二水合物

1. monohydrate; 2. dihydrate

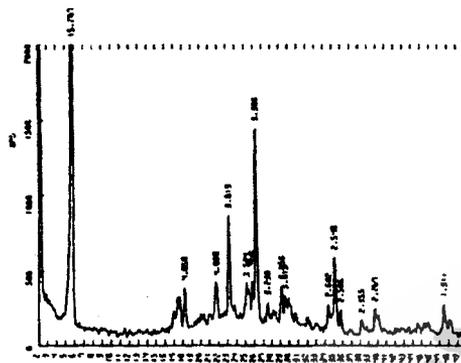


图 3 羟苯磺酸钙一水合物粉末 X射线衍射图

Fig 3 Powder X-ray diffraction analysis of calcium dobesilate monohydrate

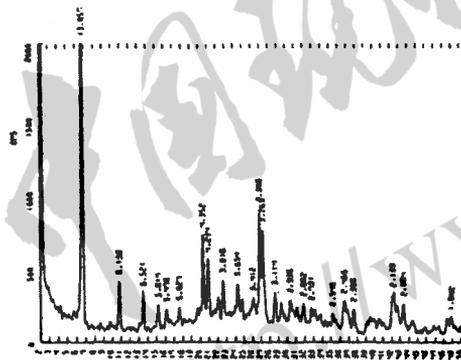


图 4 羟苯磺酸钙二水合物粉末 X射线衍射图

Fig 4 Powder X-ray diffraction analysis of calcium dobesilate dihydrate

#### 4.3 差热分析 (DSC)

测试条件:温度范围 25 ~ 300℃,升温速度 10℃ /min,吹扫气为氩气。由图 2 的 DSC 曲线可知:本品一水合物在 134 ~ 182℃ 范围内 (峰值 165℃) 有一吸热峰 (文献<sup>[7]</sup> 115 ~

180℃), 本品二水合物在该范围内有两个吸热峰, 表明 2 个结晶水性质有一定差异。本品一水合物在 214℃ 处 (峰值 219℃) 出现第二个相变吸热峰, 但并不伴随质量变化, 与文献<sup>[7]</sup> 报道 (212℃) 一致。本品二水合物的相变吸热峰在 214℃ 处 (峰值 216℃)。

#### 4.4 粉末 X 射线衍射

羟苯磺酸钙一水合物样品粉末 X 射线衍射图 (图 3) 的八强峰对应的入射角及晶面间距特征与二水合物 (图 4) 完全不同。

#### 参考文献

- [1] Koltringer P. Calcium dobesilate and its effects on hemorheology and microcirculation [ J ]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1988, 26 ( 10 ): 500.
- [2] Zm ojdin Andrzej. 2, 5-Dihydroxybenzenesulfonic acid and its salt with diethylamine [ P ]. Pol: PL122497, 1985-02-28 ( CA 1986, 104: 129627e).
- [3] Novacek Alois, Sedlackova Venuse, Kral Zdenek, et al. Calcium 2, 5-dihydroxybenzenesulfonate [ P ]. Czech: CS218384, 1983-02-25 ( CA 1986, 104: 68592r).
- [4] 徐文方, 于遐, 顾笑梅, 等. 微循环营养药二羟苯磺酸钙的合成 [ J ]. 山东医科大学学报, 1996, 34 ( 4 ): 346.
- [5] 姜凤超, 周晓. 羟苯磺酸钙的合成 [ J ]. 中国医药工业杂志, 1994, 25 ( 9 ): 389.
- [6] Susan Budavari. The Merck Index [ M ]. vol 13, ed13. Merck research laboratories division of Merck & CO., Inc: Merck & CO., Inc, 2001: 3428.
- [7] Caproiu Rodica, Praisler stoica Miela, Tanase Alexandru, et al. Characterization of Calcium 2, 5-dihydroxybenzenesulfonate ( Calcium dobesilate) by the mal analysis [ J ]. Rev. Chim ( Bucharest). 1988, 39 ( 6 ): 528.