

## 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛合成新途径

孟祥丽<sup>1</sup>, 赵玉佳<sup>2\*</sup>, 丁禄荣<sup>1</sup>, 孟繁钦<sup>2</sup>

(1. 牡丹江医学院红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157011; 2. 牡丹江医学院, 黑龙江 牡丹江 157011)

[摘要] 目的: 找到一条简单、经济地合成非诺多泮重要的医药中间体 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛的工业生产路线。方法: 以藜芦醛为原料通过一步法合成 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛。结果与结论: 采用磺酰氯直接氯化方法合成 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛, 方法可行, 收率 54%, 可以用重结晶方法进行精制, 适合工业生产。

[关键词] 非诺多泮; 中间体; 合成

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)09-0064-02

甲磺酸非诺多泮 (Fenoldopam Mesylate)<sup>[1]</sup> 是目前用于重症高血压治疗效果较好的药物。文献报道 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛为合成非诺多泮<sup>[1-3]</sup> 的重要中间体, 但国内还没有大规模生产, 本文以藜芦醛为原料, 低成本、低能耗, 试制出一条适合工业生产的 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛的合成路线。

根据文献报道<sup>[1-3]</sup> 合成 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛有以下几种方法:

香兰素醋酐乙酰化、亚硝酸钠重氮化, 氯化亚铜氯化, 最后硫酸二甲酯甲基化。

异香兰素在二氯甲烷中于 -70 下通氯气, 硫酸二甲酯甲基化得到。

藜芦醛在正丁基锂、四氢呋喃作用下与六氯乙烷在 -70 条件下, 经混合溶剂重结晶得到。

以上路线, 第一条路线较长, 操作复杂, 还需经过催化加氢, 有一定的危险性, 另外经过柱层析纯化, 不利于工业生产。第二条路线在 -70 的超低温反应, 有很大的操作难度, 另外通氯气也带来了一定的危险。第三条路线, 也在 -70 条件下反应, 难操作, 另外用到正丁基锂, 也增大了危险。因此, 我们设计了如下路线:

藜芦醛在氯仿中, 在 -35 的条件下缓缓滴加氯化试剂磺酰氯, 倒入冰水中, 二氯甲烷萃取, 减压蒸除二氯甲烷, 析出晶体, 然后通过选择合适溶剂进

行重结晶, 得产品。

### 1 仪器和试剂

**1.1 仪器** 高效液相色谱仪 Agilent 1200; 红外吸收光谱仪 Nicolet Magna-IR 750 型; 循环水式真空泵 (SH2-1) ( ) ; 三用紫外仪 (2F-2) ; 磁力搅拌器 (85-2) ; WRR 熔点仪。

**1.2 试剂** 实验所用试剂为分析纯或化学纯的试剂。标准品为清华源兴生物医药有限公司提供 (批号 050307) 。

### 2 方法与结果

**2.1 化学反应原理** 以藜芦醛为原料, 在氯仿中, 选用磺酰氯为氯化试剂, -35 低温条件下, 2-位氯代, 合成 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛, 经二氯甲烷萃取精制得产品。

**2.2 合成路线** 见图 1。

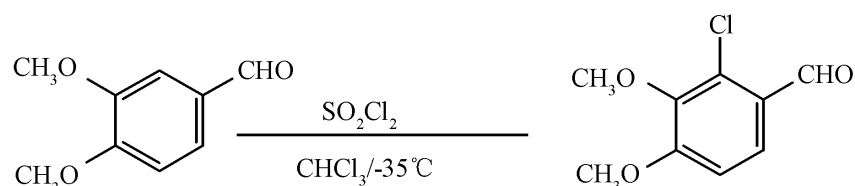


图 1 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛合成路线

**2.3 合成方法** 在装有搅拌装置和温度计的 500 mL 三口瓶中, 加入藜芦醛 20 g (0.12 mol), 氯仿 135 mL, 剧烈搅拌, 在 -35 的条件下缓缓滴加氯化试剂磺酰氯 20 g (0.15 mol), 剧烈搅拌 20 h, 倒入冰水中, 分出水层, 再用 80 mL 二氯甲烷萃取水层, 合并二氯甲烷层, 减压蒸除二氯甲烷, 至有晶体析出, 停止蒸馏, 冷却析出大量晶体时, 过滤自然干燥, 得粗品白色固体 12 g。用 5:1 的 (冰醋酸: 水) 冰醋酸溶液重结晶, 得产品 10.8 g, 收率 54%。

**2.4 产物鉴定方法** mp: 69 ~ 70 , IR (cm<sup>-1</sup>): 1 662, 1 280, 1 035; 与文献 [3] 一致。

[收稿日期] 2010-05-11

[基金项目] 黑龙江省卫生厅资助项目 (2009-419)

[通讯作者] \* 赵玉佳, 硕士, 主要从事制药工程、药物合成教学及药物化学研究, Tel: 13945345205, Email: zhaoyjmxl@sohu.com

**2.5 产物纯度分析** 高效液相法检测纯度达 99% 以上, 图 2。

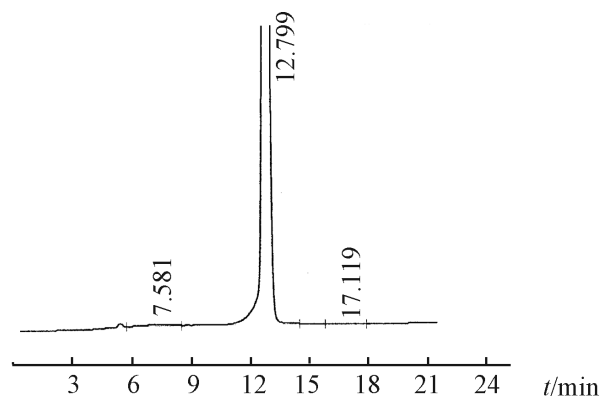


图 2 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛高效液相色谱图

表 1 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛纯度检查

No.	保留时间	浓度	峰面积	峰高	理论塔板数
1	7.581	0.2808	26905	221	90
2	12.799	99.66	9550648	518618	11271
3	17.119	0.058	5558	97	2083
总计	99.68	99.66	98.56	95.43	90.52

**2.6 反应温度的确定** 将反应时间定为 16 h, 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比定为 1:1.25, 溶剂量定为磺酰氯的 10 倍, 分别测 -20, -25, -30, -35, -40 的收率与纯度。见表 2。

表 2 反应温度对反应结果的影响

温度 /	收率 / %	纯度 / %
-20	56.27	90.52
-25	55.39	95.43
-30	54.89	98.56
-35	54.00	99.66
-40	54.03	99.68

**2.7 反应时间的确定** 将温度定为 -25, 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比定为 1:1.25, 溶剂量定为磺酰氯的 10 倍, 分别测 14, 16, 18, 20, 22 h 的收率与纯度。见表 3。

表 3 反应时间对反应结果的影响

时间 / h	收率 / %	纯度 / %
14	50.11	89.16
16	55.39	95.43
18	56.17	95.78
20	56.89	96.12
22	57.03	96.02

**2.8 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比的确定** 将反应时间定为 16 h, 将温度定为 -25, 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比分别为 1:1, 1:1.1, 1:1.15, 1:1.2, 1:1.25,

1:1.3, 分别测收率与纯度。测得收率和纯度分别是 38.27%, 86.13%; 40.38%, 88.49%; 42.43%, 90.57%; 45.46%, 92.36%; 47.39%, 95.43%; 47.41%, 95.50%。

**3 结论与讨论**

实验结果表明降低反应温度, 产物纯度提高, 但温度太低能耗过高, 确定反应温度为 -35; 延长反应时间对提高收率有益, 但时间过长会增加反应成本, 并且纯度会有所降低, 确定反应时间为 20 h; 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比越大, 即磺酰氯的量加入不足时, 磺酰氯挥发收率明显降低, 确定摩尔比为 1:1.25。通过实验我们确定的实验条件为: 藜芦醛与磺酰氯的摩尔比 1:1.25, 反应温度 -35, 反应时间 20 h, 在此条件下, 实验操作简单, 实验条件容易达到, 降低了能耗和成本, 同时不影响收率和产品质量。

采用本途径合成甲磺酸非诺多泮的重要中间体 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛与以往文献报道的途径比较, 优点是 操作简便, 制备只一步即可完成, 同时去除了柱层析, 使操作更加简便; 反应条件易实现, 降低了对反应温度的要求, 在 -35 即可反应, 缩短了反应时间, 从而可降低反应能耗和成本; 安全环保, 三废处理容易, 本工艺反应过程中未使用高危高毒原辅料, 反应副产物为 SO<sub>2</sub> 和 HCl 气体, 可用 NaOH 溶液吸收去除。

因此, 本工艺是一条适合车间进行大规模生产操作简便、能耗低、安全环保的合成新途径, 具有良好的经济效益和社会效益。

[参考文献]

[1] Joseph Weinstock, David L Ladd, James W Wilson, et al. Synthesis and Renal Vasodilator Activity of Some Dopamine Agonist 1-Aryl-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7, 8-diols: Halogen and Methyl Analogues of Fenoldopam[J]. J Med Chem, 1986, 29: 2315.  
[2] Joseph Weinstock. Benzazepines [P]. GB (A) GB1595502, 1981-8-12.  
[3] Stephen Ross, Robert G Franz. Dopamine receptor Agonists: 3-Aryl-6-chloro-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1-(4-hydroxyphenyl)-1H-3-benzazepine-7, 8-diols and a Series of Related 3-Benzazepines[J]. J Med Chem, 1982, 29: 733.

[责任编辑 顾雪竹]