

文章编号 :1007-649X(2001)04-0096-03

## 医药中间体 2-对氯苄基吡啶的合成与分析

石晓华,周彩荣,蒋登高,李惠萍,刘 兰,赵建华

(郑州大学化学工程学院 河南 郑州 450002)

**摘 要:**以对氯苄与盐酸吡啶缩合法制备 2-对氯苄基吡啶,考察了用料配比、催化剂用量、反应时间、反应温度、保温时间等因素对产品收率的影响,确定了较佳工艺条件为: $n(\text{对氯苄}):n(\text{盐酸吡啶})=1.6:1.0$ , $m(\text{氯化铜}):n(\text{盐酸吡啶})=15:100$ ,反应温度 160~170℃,反应时间 2 h,保温时间 7 h,无水吡啶加入量 10 ml.在较佳反应条件下,2-对氯苄基吡啶的收率可达 58.4%,并用气相色谱法程序升温分析该反应体系,效果良好.

**关键词:**2-对氯苄基吡啶;对氯苄;盐酸吡啶;合成

**中图分类号:**TQ 463+.54 **文献标识码:**A

2-对氯苄基吡啶是合成扑尔敏的重要原料.扑尔敏<sup>[1]</sup>是一种抗组织胺药物,它的应用范围较广,抗组织胺作用强,并且具有用量少、副作用小、中枢镇静作用弱等优点.可用于荨麻疹、血管舒张性鼻炎、感冒、哮喘、接触性皮炎,也用于药物和食物等引起的过敏症、虫咬及晕动病等.扑尔敏的合成涉及到中间体 2-对氯苄基吡啶的制备,有关 2-对氯苄基吡啶的合成工艺的开发始于 50 年代,国内外记载的生产方法有两种<sup>[2]</sup>:一种是以 2-氯甲基吡啶为原料与苯胺进行缩合,得到 2-对氯苄基吡啶.该方法再经重氮化、置换反应、消除反应等合成步骤得到 2-对氯苄基吡啶,步骤多,工艺路线较长;另一种方法是以对氯苄为原料与盐酸吡啶进行缩合反应,得到 2-对氯苄基吡啶.查阅国内外文献,有关对氯苄与盐酸吡啶缩合方法鲜见详细报道,也未见工业化信息.本文就这种方法进行了详细的实验开发.选择原料配比、催化剂用量、缩合反应时间、缩合反应温度、保温时间、吡啶加入量等 6 个因素进行考察,用均匀设计<sup>[3,4]</sup>安排实验.在此基础上,又分别重点考察了原料配比、催化剂用量、缩合反应时间与保温时间这几个单因素,最终得出较佳反应条件,使产品 2-对氯苄基吡啶的单程摩尔收率(相对于盐酸吡啶)可达 58%左右.

### 1 实验与方法

#### 1.1 主要试剂与仪器

**主要试剂:**对氯苄,氨水,甲苯,工业级;CuCl<sub>2</sub>,吡啶,盐酸,硫酸,NaCl,二氯甲烷,分析纯.

**仪器:**科创 GC-900 气相色谱仪.

#### 1.2 盐酸吡啶的制备

盐酸吡啶由气液合成法<sup>[5]</sup>制备,所得产品纯度达 98%,滤液重复使用时,收率可达 83.5%.

#### 1.3 2-对氯苄基吡啶的制备

往 250 ml 的三口瓶中加入 0.4 mol 盐酸吡啶,加热到 130℃左右时,加入无水 CuCl<sub>2</sub>、无水吡啶及 0.64 mol 对氯苄,升至反应温度后,回流状态下反应 2 h,再升温至 200℃以上,保温 7 h;反应液稍冷后放出,加 250 ml 沸水稀释,用氨水中性和至 pH=9~10,用甲苯萃取 3~4 次,每次用量 100 ml,萃取液合并后蒸出甲苯,得粗品 118 g,色谱分析主产物 2-对氯苄基吡啶的质量百分含量为 40.3%,收率 58.4%.

#### 1.4 产品分析

实验中得出的粗品除目的产物 2-对氯苄基吡啶外,还含有 4-对氯苄基吡啶、少量原料以及高沸物,有关报道曾用高效液相色谱分析 2-对氯苄基吡啶,但一般的 ODS 柱难以分离同分异构体.改用气相色谱<sup>[6]</sup>进行分析,采用程序升温、氢离子火焰检测,载气流速为 25 ml/min,柱温为 80~240℃,升温速率为 8℃/min,汽化 260℃,检测

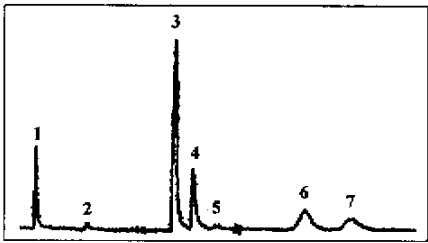
收稿日期:2001-06-12;修订日期:2001-08-29

基金项目:河南省自然科学基金资助项目(004031400)

作者简介:石晓华(1978-),女,河南省平顶山市人,郑州大学硕士研究生.

万方数据

250 ℃ ,可以得到较好的分离效果.用 2-对氯苄基吡啶与 4-对氯苄基吡啶纯品的保留时间与产物进行比较定性,用标准加入法进行定量分析.谱图如图 1 所示.



1.甲苯 2.对氯氯苄 3.2-对氯苄基吡啶;  
4.4-对氯苄基吡啶 5.副产物 6 7.高沸物  
图 1 反应体系色谱分析结果

Fig.1 Analysis results of the reaction system

2 结果与讨论

2.1 均匀设计实验

在预实验的基础上,采用均匀设计法设计实验方案,对反应体系进行系统的考察.考察的因素包括:原料配比、催化剂用量、缩合反应时间、缩合反应温度、保温时间以及吡啶加入量等.均匀设计方案采用  $U_{10}(10^{10})$  均匀设计表,拟水平法,所得实验方案及结果如表 1 所示,其中,  $Y$  为产品 2-对氯苄基吡啶的摩尔收率(以盐酸吡啶为基准);  $X_1$  为物料配比,即对氯氯苄与盐酸吡啶的摩尔比;  $X_2$  为催化剂用量,盐酸与吡啶的质量百分比;  $X_3$  为缩合反应时间/h;  $X_4$  为缩合反应温度(为回归方便,取温度范围的中间值),℃;  $X_5$  为保温时间/h;  $X_6$  为无水吡啶的体积/ml.

表 1 均匀实验及结果

Table 1 Uniform experiments and results

实验号	$X_1$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$X_4/^\circ\text{C}$	$X_5/\text{h}$	$X_6/\text{ml}$	$Y$
1	0.8	0.065	2.5	195	8.0	20.0	0.319
2	1.0	0.115	1.5	195	6.0	17.5	0.359
3	1.2	0.165	3.0	185	9.5	15.0	0.465
4	1.4	0.215	1.5	185	7.5	10.0	0.505
5	1.6	0.265	3.0	175	5.5	5.0	0.523
6	0.8	0.040	2.0	175	9.0	20.0	0.383
7	1.0	0.090	3.5	165	7.0	17.5	0.384
8	1.2	0.140	2.0	165	5.0	15.0	0.476
9	1.4	0.190	3.5	155	8.5	10.0	0.500
10	1.6	0.240	2.5	155	6.5	5.0	0.557

在预实验和均匀设计实验的基础上(共 21 组数据),回归得出优化工艺条件,如表 2 所示.

表 2 优化工艺条件

Table 2 The preferable technologic condition

$X_1$	$X_2/\%$	$X_3/\text{h}$	$X_4/^\circ\text{C}$	$X_5/\text{h}$	$X_6/\text{ml}$
1.6:1	17.6	1.9	160~170	7.3	10

2.2 单因素实验

从模型中发现 6 个因素中原料配比、催化剂用量和缩合反应时间对产品收率的影响较大,为主要影响因素;而缩合反应温度和吡啶加入量的影响则较小.因此,在均匀设计实验的基础上,又重点考察了原料配比、催化剂用量、缩合反应时间和保温时间这四个影响因素.

2.2.1 反应物配比

在  $m(\text{氯化铜}):m(\text{盐酸吡啶})=15:100$ ,反应时间 2.5 h,反应温度 180~190 ℃,保温 7 h 的条件下,反应物比对收率的影响如表 3 所示.

由表 3 可以看出,产品收率随着对氯氯苄用

量的增加而提高.即对氯氯苄浓度提高有利于增大其离子进行亲电取代的几率,反应速率加快.考虑到回收原料的能耗问题,配比采用 1.6:1.0 为宜.

表 3 反应物比对收率的影响

Table 3 Effect of material proportion on the yield

配比	0.8:1.0	1.0:1.0	1.2:1.0	1.4:1.0	1.6:1.0
收率/%	37.6	41.2	44.7	48.0	51.4

2.2.2 催化剂用量

在  $n(\text{对氯氯苄}):n(\text{盐酸吡啶})=1.2:1.0$ ,反应时间 2.5 h,反应温度 180~190 ℃,保温 7 h 的条件下,催化剂用量对收率的影响见表 4.

表 4 催化剂用量对收率的影响

Table 4 Effect of catalyst quantity on the yield

催化剂量	5:100	10:100	12:100	15:100	20:100
收率/%	41.3	43.6	44.2	44.7	44.8

表 4 中,收率随催化剂用量的增加而提高,但

提高 12% 以后基本不变. 因此 , 催化剂量以  $m$  ( 氯化铜 ) :  $m$  ( 盐酸吡啶 ) = 15 : 100 较好 .

2.2.3 反应时间

在  $n$  ( 对氯氯苄 ) :  $n$  ( 盐酸吡啶 ) = 1.2 : 1.0 ,  $m$  ( 氯化铜 ) :  $m$  ( 盐酸吡啶 ) = 15 : 100 , 反应温度 180 ~ 190 ℃ , 保温 7 h 的条件下 , 反应时间对收率的影响如表 5 所示 .

可见 , 随着反应时间的增加 , 产品收率先提高继而降低 . 由色谱分析可知 , 反应时间增长 , 高沸物的总的质量分数增加 , 即 2 - 、 4 - 对氯苄基吡啶发生连串反应转化为高沸物的量增加 . 所以 , 反应时间为 2 h .

表 5 反应时间对收率的影响

Table 5 Effect of reaction time on the yield					
反应时间/h	0.5	1.5	2.0	2.5	3.2
收率/%	41.1	45.2	45.5	44.7	41.4

2.2.4 保温时间

在  $n$  ( 对氯氯苄 ) :  $n$  ( 盐酸吡啶 ) = 1.2 : 1.0 ,  $m$  ( 氯化铜 ) :  $m$  ( 盐酸吡啶 ) = 15 : 100 , 反应时间 2 h , 反应温度 180 ~ 190 ℃ 的条件下 , 保温时间对收率的影响见表 6 .

表 6 保温时间对收率的影响

Table 6 Effect of persistent time of temperature on the yield					
反应时间/h	3.5	6.0	8.0	9.5	11.0
收率/%	42.8	44.3	44.4	44.0	43.0

从反应机理分析 , 保温是为了脱去亲电取代后仍以分子间力结合着的氯化氢 ; 从表 6 的数据

看 , 保温时间对收率的影响不是特别明显 , 考虑到操作周期 , 保温时间定为 7 h .

3 结论

( 1 ) 对氯氯苄与盐酸吡啶缩合法制备 2 - 对氯苄基吡啶具有工艺简单、收率较高、工业化前景好等优点 .

( 2 ) 优化出了较佳工艺条件 , 即  $n$  ( 对氯氯苄 ) :  $n$  ( 盐酸吡啶 ) = 1.6 : 1.0 ,  $m$  ( 氯化铜 ) :  $m$  ( 盐酸吡啶 ) = 15 : 100 , 反应温度 160 ~ 170 ℃ , 反应时间 2 h , 保温时间 7 h , 无水吡啶加入量 10 ml . 在此条件下 , 收率可达 58.4% .

( 3 ) 采用气相色谱法 , 可以较好地分离对氯氯苄与盐酸吡啶缩合法合成 2 - 对氯苄基吡啶的反应体系 .

参考文献 :

[ 1 ] 章思规 . 精细有机化学品技术手册 ( 上册 ) [ M ] . 北京 : 科学技术出版社 , 1991 .  
[ 2 ] 安家驹 , 王伯英 . 实用精细化工辞典 [ M ] . 北京 : 轻工业出版社 , 1992 .  
[ 3 ] 栾 军 . 现代试验设计优化方法 [ M ] . 上海 : 上海交通大学出版社 , 1995 .  
[ 4 ] 方开泰 . 均匀设计与均匀设计表 [ M ] . 北京 : 科学出版社 , 1994 .  
[ 5 ] 朱小玲 . 盐酸吡啶合成新工艺 [ J ] . 化工时刊 , 1999 , 13 ( 2 ) 34 - 35 .  
[ 6 ] 汪正范 . 色谱定性与定量 [ M ] . 北京 : 化学工业出版社 , 2000 .

Synthesis and Analysis of Medical Intermediate 2 - ( p - chlorobenzyl ) Pyridine

SHI Xiao - hua , ZHOU Cai - rong , JIANG Deng - gao , LI Hui - ping , LIU Lan , ZHAO Jian - hua  
( College of Chemical Engineering Zhengzhou University Zhengzhou 450002 , China )

**Abstract** 2 - ( p - chlorobenzyl ) pyridine is prepared from 4 - chlorobenzyl chloride and pyridine hydrochloride via condensation. The affection to the yield of some factors , such as material proportion , catalyst quantity , reaction time , reaction temperature and the persistent time of the temperature , are discussed , and the preferable process condition is determined. Under the preferable technological condition , the molar yield of 2 - ( p - chlorobenzyl ) pyridine is about 58.4% . The resultants of the whole synthesis system are analyzed by gas chromatography with temperature programmable column oven , which gets ideal effects .

**Key words** 2 - ( p - chlorobenzyl ) pyridine ; 4 - chlorobenzyl chloride ; pyridine hydrochloride ; synthesis