

文章编号:1007-6492(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 (对氯苄): n (盐酸吡啶)=1.6:1.0, m (氯化铜): n (盐酸吡啶)=15:100,反应温度 160~170 °C,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^[1]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^[2]: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^[3,4]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; CuCl₂,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^[5]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 °C 左右时,加入无水 CuCl₂、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 °C 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^[6]进行分析,采用程序升温、氦离子火焰检测,载气流速为 25 ml/min,柱温为 80~240 °C,升温速率为 8 °C/min,汽化 260 °C,检测

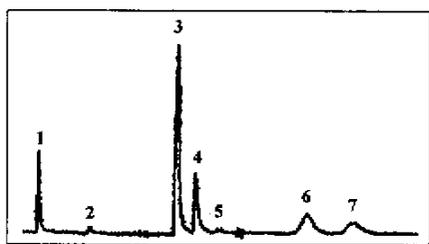
收稿日期:2001-06-12,修订日期:2001-08-29

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. 对氯苄基 3. 2-对氯苄基吡啶; 4. 4-对氯苄基吡啶 5. 副产物 6. 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,即对氯苄基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/h	X_6/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/h	$X_4/^\circ\text{C}$	X_5/h	X_6/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,反应物对比对收率的影响如表 3 所示.

由表 3 可以看出,产品收率随着对氯苄基用

量的增加而提高.即对氯苄基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 反应物对比对收率的影响

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 $n(\text{对氯苄基}):n(\text{盐酸吡啶})=1.2:1.0$,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, 催化剂用量以 m (氯化铜): n (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 °C, 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 °C 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 °C, 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