氯唑沙宗的合成工艺优化

杨文艳，崔建兰，王 俊，荆晓荣，刘梦鸽，赵林秀*
（中北大学，山西太原 030051）

摘要：以对氯苯酚（**2**）为原料，经硝酸硝化得 2- 硝基 -4- 氯苯酚（**3**），**3** 在二氧化硫脲中还原得 2- 氨基 -4- 氯苯酚（**4**），无需分离，加 20%硫酸调至 pH 3，然后与尿素直接环合制得氯唑沙宗（**1**），总收率约 76%，纯度 99.81%。硝化时加入冰乙酸作溶剂，反应完全，**3** 可均匀分散在体系中析出，反应时间缩短至 1 h。还原和环合反应连续进行，避免了中间体 **4** 后处理时的氧化问题；还原用二氧化硫脲代替传统的硫化钠或水合肼等，绿色环保，反应时间缩短至 20 min；环合用硫酸代替盐酸，避开盐酸挥发对实验操作的影响，缩短反应时间。改进后的工艺条件温和，后处理简单。

关键词：肌肉松弛药；氯唑沙宗；合成；工艺改进
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.8　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0837-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.009

Improved Synthetic Process of Chlorzoxazone

YANG Wenyan, CUI Jianlan, WANG Jun, JING Xiaorong, LIU Mengge, ZHAO Linxiu*
(*North University of China, Taiyuan 030051*)

ABSTRACT: 2-Nitro-4-chlorophenol(**3**) was obtained from *p*-chlorophenol(**2**) by nitration with nitric acid. Compound **3** was reduced to 2-amino-4-chlorophenol(**4**) in the presence of thiourea dioxide. After adjusted to pH 3 by adding 20% sulfuric acid, chlorzoxazone(**1**) was obtained by cyclization of **4** and urea. The total yield was about 76% and the purity was 99.81%. When adding acetic acid as solvent, **3** could be evenly dispersed and precipitated in the system, so the nitration was complete, and the reaction time was shortened to 1 h. The reduction and cyclization were carried out continuously without oxidation of intermediate **4** in the isolation prcess. The reduction used thiourea dioxide instead of traditional sodium sulfide or hydrazine hydrate, which was green and environmental friendly. Sulfuric acid was used to replace hydrochloric acid in cyclization to avoid the influence of volatilization of hydrochloric acid on the experimental operations, and the reaction time was also shortened. The improved process had mild conditions and simple post-processing steps.

Key Words: muscle relaxant; chlorzoxazone; synthesis; process improvement

氯唑沙宗（chlorzoxazone，**1**），化学名为 5- 氯 -2(3*H*)- 苯并噁唑酮，由美国 McNeil 药厂在 1956 年研发[1]，是一种强效肌肉松弛药，20 世纪 60 年代中期首次在意大利上市销售。该药不良反应小，对胃肠道几乎无刺激，与对乙酰氨基酚组成复方使用效果更佳，而且 **1** 对骨骼肌有解痉作用，对儿童大脑功能失调也有一定疗效[2]，临床应用广泛。

目前，国内外报道的 **1** 合成路线主要有 3 种。①以苯胺为起始原料，重氮化后与对氯苯酚（**2**）偶联生成 2- 羟基 -5- 氯偶氮苯，继而在连二亚硫酸钠中还原、成盐得 2- 氨基 -4- 氯苯酚（**4**）盐酸盐，最后在 60%硫酸中与尿素环合，精制得 **1**[3—5]。②以 2,5- 二氯硝基苯为原料，与 20%氢氧化钠溶液在高压釜中于 130 ～ 135 ℃水解得 2- 硝基 -4- 氯苯酚（**3**），**3** 经硫化钠或水合肼等还原、亚硫酸氢钠溶液重结晶得 **4**，最后与尿素环合、精制得 **1**[2,6—10]。③用 **2** 于 25 ～ 30 ℃经硝酸硝化，继而经硫化钠或水合肼等

收稿日期：2021-10-13
作者简介：杨文艳(1994—)，女，硕士研究生，专业方向：药物及医药中间体的合成。
通信作者：赵林秀(1980—)，女，副教授，从事药物及医药中间体的合成。
E-mail：zhaolinxiu@nuc.edu.cn

还原得 **4**，再与尿素环合得 **1**[11]。

路线①中重氮化反应危险性较高，偶联反应副产物多，还原剂（连二亚硫酸钠[3—5]）不易贮存，吸潮后会生成刺激性硫化氢和毒性二氧化硫。路线②和③工艺路线缩短，但还原反应有一定不足：用硫化钠[2,11]、二硫化钠[6]，成本低、还原效率高，但会产生有毒的硫化氢；用水合肼[7—9]，还原产物后处理方便，但水合肼有剧毒，使用受限；催化加氢还原绿色环保、反应效率高[10]，但反应需要加压，存在一定安全隐患。另外，路线②在首步水解时需要高温高压，产率低且易生成醚化副产物。

本研究对路线③进行改进，具体如下。①制备 **3** 时，原工艺用 **2** 直接与 40% 硝酸反应[11]，**3** 在体系中易结块，会包裹未反应完的 **2**，导致反应进行较慢且不易反应完全。本研究用冰乙酸作溶剂，先溶解 **2**，再滴加硝酸反应，**3** 可均匀分散在体系中析出，反应时间由 2 h 缩短为 1 h，直接过滤即可获得均一、细腻的黄绿色结晶性粉末 **3**，纯度 99.96%，收率 96%（文献[11]：92%）。②原工艺中还原和环合反应分别进行[2,6—7,11]，本研究改为连续进行，避免中间体 **4** 在分离过程中氧化，还原剂改用绿色环保的二氧化硫脲，反应时间可由 1 h 以上缩短至 20 min；环合时用硫酸代替盐酸催化，可避免盐酸挥发对操作造成的影响，反应时间由 10 h 以上缩短为 7 h，2 步收率提升至 79%（文献[11]：约 73%），**1** 纯度大于 99.5%。改进后的工艺操作简化，污染减少，总收率约 76%（文献[11]：50%），反应路线见图 1。

实验部分

2- 硝基 -4- 氯苯酚（3）

向装有搅拌、滴液漏斗的三口瓶中加入 **2**（150 g，1.2 mol）和冰乙酸（58 ml），于 25 ～ 30 ℃缓慢滴加 30% 硝酸（698 ml），滴毕于 30 ℃保温反应 1 h，冷却后过滤，滤饼用水洗至 pH 6。滤液和洗液用乙酸乙酯（180 ml×3）萃取，合并萃取液，蒸干溶剂，剩余物与滤饼合并，自然晾干，加 30% 氢氧化钠溶液（126 ml）溶解，加热至 60 ℃，趁热过滤，滤液加浓盐酸调至 pH 6，过滤，滤饼干燥得黄绿色结晶性粉末 **3**（194 g，96%），纯度 99.96%［HPLC 归一化法[12]：色谱柱 Lichrospher 100 RP-18 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇∶水（80 ∶ 20）；流速 1.0 ml/min；检测波长 230 nm；进样量 20 μl；柱温 35 ℃；保留时间 5.39 min］，mp 85.1 ～ 85.9 ℃（文献[11]：85 ～ 86 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.31（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 7.62（s, 1H）, 7.17（s, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 151.25（s）, 137.90（s）, 135.13（s）, 124.95（s）, 122.72（s）, 121.16（s）。

氯唑沙宗（1）

向装有搅拌、回流冷凝管和温度计的三口瓶中分批依次加入二氧化硫脲（429 g，3.8 mol）、30% 氢氧化钠溶液（600 ml）和 **3**（180 g，1 mol），控温于 65 ～ 70 ℃，待反应液由红棕色转变为透明淡黄色即反应完全，所得含 **4** 反应液于 30 min 内降温至 5 ℃以下，加 20% 硫酸调至 pH 3，缓慢升温至 100 ℃，加入尿素（110 g，1.8 mol），滴加 20% 硫酸维持溶液 pH 5 ～ 6，待 pH 值不再发生变化即为反应终点，析出大量乳白色产物。冷却后过滤，滤饼用 4% 氢氧化钠溶液（850 ml）溶解，加入活性炭加热回流脱色 30 min，过滤，滤饼用少量 4% 氢氧化钠溶液洗涤。滤液和洗液合并，用乙酸乙酯（100 ml×3）洗涤，水相加 15% 盐酸调至中性，过

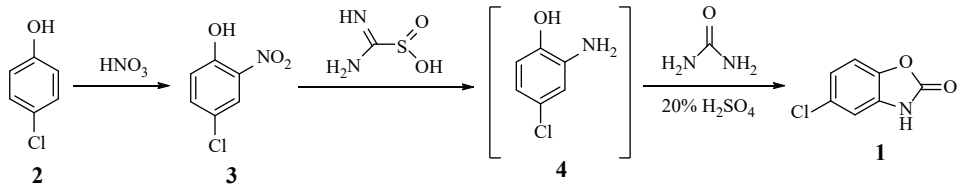


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

滤，滤饼用冰水洗涤，80 ℃干燥 2 ～ 3 h，再用 60％乙醇重结晶、活性炭脱色，得白色结晶性粉末 **1**(139 g，78.8％)，纯度 99.81％［HPLC 归一化法[13]：色谱柱 C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 甲醇∶水 (60 ∶ 40)；流速 1.0 ml/min；检测波长 280 nm；进样量 20 μl；柱温 40 ℃；保留时间 8.77 min］。mp 191.6 ～ 194.3 ℃ (文献[11]：190.2 ～ 192.0 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.84(s, 1H), 7.18 ～ 7.58(m, 1H), 6.39 ～ 7.29 (m, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 154.76, 142.60, 132.22, 128.21, 121.98, 111.28, 110.31。

参考文献：

［1］ MARSH D F. Composition and method for relieving spasticity: US, 2895877［P］. 1956-07-30.

［2］ 王友海. 肌肉松弛药氯唑沙宗的合成[J]. 现代应用药学, 1991, (2): 21-22.

［3］ 王绍寅, 余祥彬, 许德余. 肌肉松弛药氯唑沙宗的合成工艺研究[J]. 医药工业, 1987, **18**(2): 49-50.

［4］ 贺全山, 陈焕新. 中枢性肌松药: 氯唑沙宗的合成[J]. 福建药学杂志, 1990, **2**(2): 68-70.

［5］ 韩宝来, 王文静, 李玉华. 氯唑沙宗的合成[J]. 开封医专学报, 2000, **19**(3): 53.

［6］ 何浩明, 贾建华, 张祥华. 氯唑沙宗的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1992, **23**(11): 489.

［7］ 孟凡世,郭兴蓬,李冠忠. 氯唑沙宗清洁生产技术研究[J]. 山东医药工业, 2002, (6): 3-5.

［8］ 张记市, 谢 刚, 孟凡世. 氯唑沙宗合成新工艺研究[J]. 辽宁化工, 2004, (1): 21-22.

［9］ 张记市. 清洁生产技术在氯唑沙宗合成中的应用[J]. 化学工程, 2006, (7): 63-66.

［10］ 王亚农, 戈 平, 张鲁岩. 一种氯唑沙宗的制备方法: 中国, 106167471A［P］. 2016-11-30.

［11］ 焦建宇, 曹 霞. 肌肉松弛药氯唑沙宗的合成[J]. 医药工业, 1988, **19**(9): 417-418.

［12］ 杨艳伟, 朱 英. 消毒剂中的邻苯基苯酚和邻苯基对氯苯酚的高效液相色谱测定法[J]. 环境与健康杂志, 2010, (6): 522-523.

［13］ 陈曙东. HPLC法测定氯唑沙宗有关物质[C]// 2010年江苏省药学大会暨第十届江苏省药师周论文集. 2010年江苏省药学大会暨第十届江苏省药师周. 苏州: 江苏省药学会, 2010: 71-73.