

马来酸氯苯那敏的绿色合成工艺研究

闫晗^{1,2}, 张晨晨¹, 马春华¹, 王俊臣³, 张丹丹¹

(1.河南师范大学 化学化工学院,河南 新乡 453007;2.驻马店市药品医疗器械检验所,
河南 驻马店 463005;3.天方药业有限公司,河南 驻马店 463002)

摘要:马来酸氯苯那敏,又称扑尔敏,是临床上常用的丙胺类 H1 受体拮抗剂.本研究以对氯苯乙腈为起始原料,通过缩合、脱氯、缩合及成盐反应步骤,对马来酸氯苯那敏的合成工艺进行了系统优化.关键创新在于脱氯环节采用廉价无机碱水溶液替代传统浓硫酸体系,实现了对氯基转化路径的精准控制,有效抑制过度水解和碳化等副反应,减少高盐废水的产生,符合绿色化学原则.同时成功完成 50 kg 级中试放大,产品总收率达 70.0% 以上,主成分含量超过 99.0%,单一杂质低于 0.1%,总杂质不超过 0.3%,符合《中华人民共和国药典》(2025 年版)要求,且反应条件温和、操作简便,具备良好的产业化应用前景.

关键词:氯苯那敏;工艺研究;脱氯反应;绿色;产业化

中图分类号:TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1000-2367(2026)05-0127-07

马来酸氯苯那敏(chlorphenamine maleate, **1**),化学名称为 *N,N*-二甲基- γ -(4-氯苯基)-2-吡啶丙胺顺丁烯二酸盐,属于第一代丙胺类 H1 受体拮抗剂,于 1950 年由先灵葆雅公司研发上市.作为最早应用的抗过敏药物之一,马来酸氯苯那敏广泛应用于感冒及皮肤黏膜过敏性疾病的治疗^[1-4],具有作用持久、剂量低、疗效可靠等特点^[5].

马来酸氯苯那敏的合成最早由 Sperber 等^[6-7]报道.目前已发展出多条工艺路线.其中,工业上多以对氯苯乙腈和 2-卤吡啶为原料^[8-10],经两步缩合、脱氯和成盐反应合成目标产物 **1**(产物 **1** 分子结构见图 1),原料易得.但第一步缩合中有报道以无水二甲基亚砜(DMSO)为溶剂,氩气保护,后处理经甲醇-甲苯-浓盐酸多步萃取及酸水-碱水洗涤、pH 调节等步骤,操作复杂^[8].脱氯基步骤中使用浓硫酸^[8,11],易碳化导致产品损失,收率较低;后处理需要用碱调节 pH,产生大量固体废弃物和高盐废水,环保与成本压力较大,且总收率也较低,仅为 35% 左右.国内专利报道^[12]在酸性条件下,以对氯苄卤和 2-卤吡啶为原料,通过钴、锰催化偶联反应制得 2-对氯苄基吡啶.再经缩合、成盐^[13]得到目标产物 **1**.该路线步骤较短,但依赖昂贵金属催化剂和还原剂,经济性较差.文献^[14]以 2-对氯苄基吡啶为原料,在二异丙基氨基锂(LDA)作用下与 2-溴乙醇于 -78 °C 下反应,再与二甲胺气体在二氯双(4-甲基异丙基苯基)钨、双(2-二苯基磷苯基)醚催化下制得氯苯那敏,最后成盐.该路线需无水无氧和超低温条件,LDA 具燃爆风险,贵金属催化剂价格昂贵,且产物需柱层析纯化,工业化难度大.国外报道^[15]以对氯苯甲酸甲酯为原料,在正丁基锂作用下与 2-溴吡啶反应,再与磷叶立德反应形成烯烃,催化氢化后成盐.该路线需使用易燃的正丁基锂、超低温条件和昂贵缩合剂,且涉及氢化工艺,安

收稿日期:2025-09-17;**修回日期:**2025-10-20.

基金项目:国家自然科学基金(82003585);河南省科技攻关项目(242102230095);河南省高校基础研究专项(23ZX009);
河南师范大学优秀科技创新团队(2022TD03).

作者简介:闫晗(1979—),男,河南平舆人,驻马店市药品医疗器械检验所工程师,研究方向为药品检验检测,E-mail:
50849043@qq.com.

通信作者:王俊臣,E-mail:wangjunchen@meheco.gt.cn;张丹丹,E-mail:ddz1110@126.com.

引用本文:闫晗,张晨晨,马春华,等.马来酸氯苯那敏的绿色合成工艺研究[J].河南师范大学学报(自然科学版),2026,
54(5):127-133.(Yan Han,Zhang Chenchen, Ma Chunhua, et al. Study on the green synthesis process of chlor-
pheniramine maleate[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2026, 54(5): 127-133.
DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2025.09.17.0001.)

全风险高,贵金属催化剂价格昂贵,工业化可行性低.文献[16]以 2-甲基吡啶为原料,经氯化、缩合、Sandmeyer 反应^[17]等步骤制得 2-对氯苄基吡啶,再与 2,2-二乙氧基溴乙烷反应并水解、成盐.该路线步骤冗长,涉及氯气及一类溶剂四氯化碳的使用,高温高压对设备要求高,不适合工业化生产.另有报道^[18-19]以芳基烯烃、2-氰基吡啶和丙二腈为原料,在光催化下经环加成、氧化、还原及成盐反应制得目标产物.该路线依赖昂贵的铱催化剂和可见光反应条件,目前仅适用于实验室规模.

本研究采用目前工业上应用广泛的对氯苯乙腈和 2-氯吡啶为起始原料,在文献的基础上,进行优化设计,得到一条新的合成路线(图 1),经缩合、脱氰、缩合和成盐 4 步反应制备得到目标产物,并对各步反应条件进行了系统优化.经实验验证,优化后的合成工艺所得产品总收率提升至 70% 以上,纯度达 99.7% 以上,各指标均符合《中华人民共和国药典》(2025 年版)^[20](以下简称《中国药典》)要求,且该工艺路线操作简便、条件温和,易于实现规模化产业化生产.

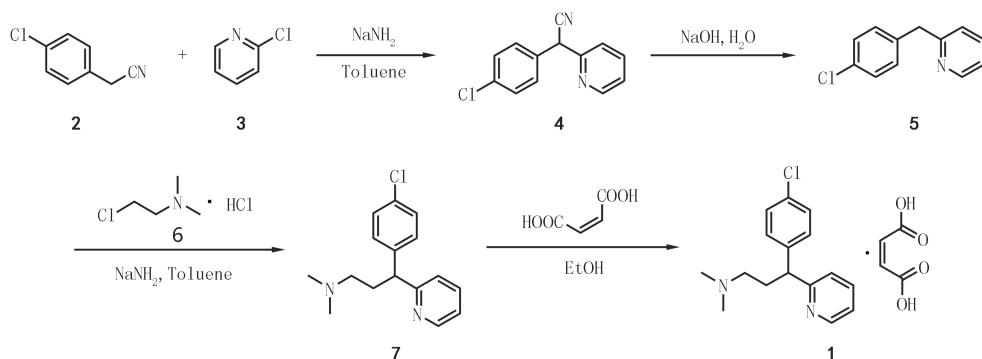


图1 目标产物1的全新合成工艺路线

Fig.1 New synthetic process route of the target product 1

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

布鲁克 Avance III HD 核磁共振波谱仪(NMR,德国 Bruker 公司);沃特世 ACQUITY 液相质谱联用仪(LC-MS,美国 Waters 公司);Thermo Scientific Ultimate 3000 高效液相色谱仪(HPLC,美国 Thermo Fisher 公司);Thermo Scientific Trace 1300 气相色谱仪(GC,美国 Thermo Fisher 公司).

对氯苯乙腈、2-氯吡啶、氨基钠、马来酸(分析纯,上海麦克林生化科技股份有限公司);甲苯(分析纯,成都市科隆化学品有限公司);氯化铵、无水硫酸钠、氢氧化钠、磷酸二氢铵、磷酸(分析纯,天津市大茂化学试剂合伙企业);乙酸乙酯、无水乙醇(分析纯,上海泰坦科技股份有限公司);乙腈(色谱纯,天津艾谱迪科技有限公司);检测用水为娃哈哈纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司).

1.2 实验过程

1.2.1 中间体 4 的制备

向三口瓶中加入甲苯(50 mL)、2-氯吡啶(化合物 3, 11.0 g, 99 mmol)和氨基钠(7.7 g, 198 mmol),将体系冷却至 0 °C 后,缓慢滴加对氯苯乙腈(化合物 2, 10.0 g, 66 mmol)的甲苯(10 mL)溶液.滴加完毕后,将体系自然升温至 10 °C 继续反应.通过气相色谱监测反应进程,当化合物 2 反应完全后终止反应.反应液用氯化铵水溶液洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩,得到红棕色油状液体,即中间体 4(14.1 g, 收率 93.5%, 纯度 95.7%). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.63~8.56(m, 1H), 7.72(td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43~7.31(m, 5H), 7.30~7.22(m, 1H), 5.29(s, 1H).

中控检测方法:采用 GC 面积归一化法.色谱条件:Agilent DB-5 色谱柱(30 m×530 μm×3 μm);进样口温度 250 °C;检测器温度 260 °C;分流比 20:1;载气流速 2.0 mL/min;进样量 1 μL.程序升温:120 °C(保持 10 min),以 10 °C/min 升至 240 °C(保持 40 min).

1.2.2 中间体 5 的制备

向三口瓶中加入中间体 4(10.0 g, 44 mmol),于室温下缓慢滴加氢氧化钠(10.6 g, 264 mmol)的水

(15 mL)溶液.滴毕,将体系缓慢加热至 130 °C 继续反应.通过液相色谱监测反应进程,当中间体 **4** 反应完全后终止反应.将反应液缓慢冷却至室温,加入水,并用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用水洗涤 3 次,经无水硫酸钠干燥后浓缩,得到红棕色油状液体,即中间体 **5** (8.2 g, 收率 92.1%, 纯度 96.5%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54~8.50 (m, 1H), 7.54 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.25~7.21 (m, 2H), 7.19~7.15 (m, 2H), 7.10~7.05 (m, 2H), 4.09 (s, 2H).

中控检测方法:采用 HPLC 面积归一化法.色谱条件:色谱柱 ES Caprisil C18 100A (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);检测波长 225 nm;柱温 30 °C;流速 1.2 mL/min;进样量 10 μL ;流动相 A 为磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢铵 11.5 g,加水适量使溶解,加磷酸 1 mL,用水稀释至 1 000 mL),流动相 B 相为乙腈,进行梯度洗脱,初始 B 相为 10% (体积分数),25 min 时升至 25%,40 min 时升至 40% 并保持至 45 min,50 min 时降至 10% 并保持至 60 min.

1.2.3 中间体 **7** 的制备

向三口瓶中加入甲苯 (80 mL)、中间体 **5** (10.0 g, 49 mmol) 和化合物 **6** (10.6 g, 74 mmol),将体系冷却至 10 °C 后,分批缓慢加入氨基钠 (5.7 g, 147 mmol).加毕,于 10 °C 继续反应 30 min,随后缓慢加热至 100 °C 反应.通过气相色谱监测反应进程,当中间体 **5** 含量(面积归一法)低于 2% 时终止反应.将反应液冷却至室温,用氯化铵水溶液洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥后减压蒸馏(真空度 ≤ -0.09 MPa),收集 140~170 °C 馏分,得到黄色油状液体,即中间体 **7** (12.6 g, 收率 93.4%, 纯度 96.8%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.57~8.53 (m, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.11~7.07 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.49~2.41 (m, 1H), 2.29~2.21 (m, 9H).

中控检测方法:采用 GC 面积归一化法.色谱条件:Agilent DB-5 色谱柱 (30 m $\times$ 530 μm $\times$ 3 μm);进样口温度 250 °C;检测器温度 260 °C;分流比 20:1;载气流速 2.0 mL/min;进样量 1 μL .程序升温:120 °C (保持 10 min),以 20 °C/min 升至 250 °C (保持 60 min).

1.2.4 马来酸氯苯那敏(化合物 **1**)的制备

向三口瓶中加入中间体 **7** (50 g, 0.18 mol) 和无水乙醇 (150 mL),随后缓慢滴加马来酸 (23.6 g, 0.2 mol) 的无水乙醇 (50 mL) 溶液.滴毕,缓慢冷却至 0 °C 析晶 6 h,过滤后得马来酸氯苯那敏粗品 (65.6 g, 收率 92.2%, 纯度 95.3%).粗品经无水乙醇(粗品质量的 2 倍)重结晶,得到白色固体,即化合物 **1** (62.0 g, 收率 94.5%, HPLC 纯度 99.8%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.59~8.55 (m, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31~7.27 (m, 2H), 7.25~7.22 (m, 2H), 7.19~7.14 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.02~2.96 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.79~2.76 (m, 1H), 2.46~2.42 (m, 1H).

检测方法:HPLC 面积归一化法.色谱条件^[20]:色谱柱 ES Caprisil C18 100A (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);检测波长 225 nm;柱温 30 °C;流速 1.2 mL/min;进样量 10 μL ;流动相 A 为磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢铵 11.5 g,加水适量使溶解,加磷酸 1 mL,用水稀释至 1 000 mL),流动相 B 相为乙腈,进行梯度洗脱,初始 B 相为 10%,25 min 时升至 25%,40 min 时升至 40%,45 min 时降至 10% 并保持至 50 min.

2 结果与讨论

2.1 中间体 **4** 的制备条件优化

中间体 **4** 的合成过程中考察了溶剂、碱的种类及用量等因素对反应的影响.溶剂筛选方面,分别筛选了甲苯、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜和 1,4-二氧六环,试验发现甲苯作溶剂时反应效果最佳.碱的选择是该步的关键,使用强碱对对氯苯乙腈的 α -位进行去质子化,以形成高反应活性的碳负离子.该步骤是启动后续转化的先决条件——若碱强度不足,则无法有效形成足量的亲核物种,反应将难以顺利进行.在强碱选择方面,工业上常用的是 NaNH_2 、 NaH 、叔丁醇钾等,也可使用碱性更强的正丁基锂或 LDA.本研究通过系统试验对不同类型的碱进行了筛选(NaNH_2 、 K_2CO_3 、 NaOH 、 CH_3ONa 、 NaH 、叔丁醇钾),结果表明,未添加碱不发生反应;无机碱条件下反应难以进行,有机碱中碱性越强反应效果越好,其中, NaNH_2 的纯度及收率最高,反应效果最佳.尽管文献报道^[14]也可采用 LDA,但不仅成本显著高于 NaNH_2 ,不具备工业化

所需的成本优势,而且通常需在低温条件下操作,对设备与能耗要求更高,工艺条件更为苛刻,危险程度更高.因此,虽然 NaNH_2 存在一定的危险性,但综合反应效率、生产成本、工艺可操作性及设备适配性等多方面因素, NaNH_2 仍是当前更优的选择. NaNH_2 的用量对反应具有显著影响,随着其用量增加($n(\text{化合物 3}) : n(\text{NaNH}_2) = 1 : (0.5 \sim 4)$),产物中间体 **4** 的纯度与收率呈先升高后降低的趋势, NaNH_2 用量为 $n(\text{化合物 3}) : n(\text{NaNH}_2) = 1 : 3$ 时,反应效果最优,收率达 93.5%,纯度达 95.7%.

2.2 中间体 5 的制备条件优化

中间体 **5** 是合成马来酸氯苯那敏的关键化合物.文献报道^[21]采用贵金属催化脱氰,成本较高.本研究系统筛选了脱氰试剂及投料比等关键参数(表 1).脱氰试剂筛选中,筛选了强碱和强酸(序号 1~4),发现强酸或强碱均可实现脱氰,但硫酸脱氰的过程中,有大量碳化物出现,严重影响收率,且后处理还需中和并产生大量无机盐,增加成本.强碱条件下尤其是 NaOH 的收率和纯度最高.溶剂用量是影响反应的关键(序号 2,5~8),水量过多时碱性不足,氰基转化率低;尽管溶剂使用比例为 $m(\text{中间体 4}) : m(\text{脱氰试剂}) : m(\text{溶剂}) = 1 : 1 : 1.5$ (序号 6)时的结果略优,但因比例为 $m(\text{中间体 4}) : m(\text{脱氰试剂}) : m(\text{溶剂}) = 1.5$ 时(序号 2)能提供更温和、可控的反应过程,并兼具更低的设备腐蚀风险与成本,所以被确定为最佳选择.

表 1 各因素对脱氰反应的影响

Tab. 1 The influence of various factors on the decyanation reaction

序号	脱氰试剂	投料量	纯度/%	收率/%
		$m(\text{中间体 4}) : m(\text{脱氰试剂}) : m(\text{溶剂})$		
1	KOH	1 : 1 : 1.5	93.9	91.7
2	NaOH	1 : 1 : 1.5	96.5	92.1
3	浓 H_2SO_4	1 : 1 : 1.5	85.8	81.6
4	浓 HCl	1 : 1 : 1.5	82.6	80.3
5	NaOH	1 : 2 : 1	95.2	91.0
6	NaOH	1 : 1 : 1	96.9	92.3
7	NaOH	1 : 1 : 2	51.5	47.6
8	NaOH	1 : 1 : 3	30.2	27.6

2.3 中间体 7 的制备条件优化

该反应机理与第一步类似,因此为降低成本,选用相同的溶剂和碱,并系统优化了溶剂用量、物料配比和反应温度等参数(表 2).溶剂用量变化过程中(序号 1~3), $(m(\text{中间体 5})/V(\text{溶剂})) / (\text{kg} \cdot \text{L}^{-1}) = 1/8$ 时,搅拌及传质效果良好,收率与纯度最高.在物料配比方面(序号 2,4~6), $n(\text{中间体 5}) : n(\text{中间体 6}) : n(\text{氨基钠}) = 1 : 1.5 : 3$ 时效果最优.低于此比例时反应不完全,过高则导致原料残留,增加纯化负担.温度(分别考察了 10、50、90、100、110 $^{\circ}\text{C}$)对反应影响显著.低于 50 $^{\circ}\text{C}$ 时反应缓慢,收率及纯度较低;随着温度升高,反应速率加快,反应效果明显改善.100 $^{\circ}\text{C}$ 时反应效果最佳,进一步提高温度对结果无显著改善,反而增加能耗.

表 2 各因素对缩合反应的影响

Tab. 2 The influence of various factors on the amination reaction

序号	溶剂用量	物料配比	纯度/%	收率/%
	$(m(\text{中间体 5})/V(\text{溶剂})) / (\text{kg} \cdot \text{L}^{-1})$	$n(\text{中间体 5}) : n(\text{中间体 6}) : n(\text{氨基钠})$		
1	1/6	1 : 1.5 : 3	89.9	85.7
2	1/8	1 : 1.5 : 3	96.8	93.4
3	1/10	1 : 1.5 : 3	90.3	87.9
4	1/8	1 : 1 : 2	84.1	78.6
5	1/8	1 : 1.2 : 2.5	86.8	82.0
6	1/8	1 : 2 : 3.5	89.5	86.1

注: m 代表质量; V 代表体积; n 代表物质的量;下表同.

2.4 目标化合物 1 的制备条件优化

本研究对反应溶剂种类与用量、物料配比、析晶温度与时间以及重结晶溶剂与用量等参数进行优化(表 3)。反应溶剂筛选中,比较了无水乙醇、异丙醇和丙酮,发现异丙醇体系中杂质较多,丙酮体系收率偏低,无水乙醇综合效果最佳。溶剂用量方面(分别考察了溶剂体积用量为中间体 7 质量的 2、4、6 倍),当溶剂体积用量为中间体 7 质量的 4 倍时,产品收率与纯度达到最高。马来酸用量方面(序号 1~5),理论量为 $n(\text{化合物 2}):n(\text{马来酸})=1:1$,但因中间体 7 呈碱性,需额外消耗马来酸,故需过量添加,当用量为 $n(\text{化合物 2}):n(\text{马来酸})=1:1.12$ 时,成盐效果最佳,产品收率和纯度最高;继续增加用量对反应无改善,反而可能导致体系 pH 偏离及成本升高。析晶温度与时间对产物质量有显著影响(序号 2,6~9)。0℃及以下时,收率较高,但低于 0℃,纯度降低。高于 0℃时影响收率,因此,最佳析晶温度为 0℃。析晶时间(2、4、6、8、10 h)考察结果显示 6 h 为最佳,最终收率可达 94.5%。重结晶过程中,使用无水乙醇作为重结晶溶剂时,产品的纯度与收率均优于异丙醇和丙酮,纯化效果最优。重结晶溶剂用量考察中(序号 2,10~12),结果显示溶剂体积用量为粗品质量的 2 倍时效果最佳,溶剂过少可能导致溶解不完全,易引起暴析并包裹杂质;溶剂过多则产物溶解度增大,晶体析出困难,导致收率下降。

表 3 各因素对成盐反应及重结晶的影响
Tab. 3 The influence of various factors on the salt-forming reaction and recrystallization

序号	物料配比	析晶温度/℃	重结晶溶剂用量	纯度/%	收率/%
	$n(\text{化合物 2}):n(\text{马来酸})$		$(m(\text{粗品})/V(\text{溶剂})) / (\text{kg} \cdot \text{L}^{-1})$		
1	1:1	0	1/2	99.8	75.0
2	1:1.12	0	1/2	99.8	94.5
3	1:1.25	0	1/2	99.8	91.5
4	1:1.5	0	1/2	99.8	90.4
5	1:1.75	0	1/2	99.7	92.2
6	1:1.12	-10	1/2	95.6	95.5
7	1:1.12	-5	1/2	96.9	95.8
8	1:1.12	10	1/2	99.8	74.5
9	1:1.12	20	1/2	99.8	68.9
10	1:1.12	0	1/1	96.5	93.8
11	1:1.12	0	1/3	99.8	88.3
12	1:1.12	0	1/4	99.8	82.4

2.5 中试及产品分析

采用优化后的条件进行连续 3 批中试,按照《中国药典》(2025 年版)标准进行检测,结果如表 4 所示,3 批产品均符合《中国药典》(2025 年版)相关要求。

3 结论

本工艺的主要创新点在于:(1)在缩合与脱氰步骤中,以甲苯、NaOH 水溶液等常规、低毒试剂替代 DMSO、浓硫酸等昂贵或易造成高污染的试剂,摒弃惰性气体保护,大幅简化了后处理流程,提升操作安全性。(2)在关键脱氰步骤中,采用廉价无机碱水溶液替代传统浓硫酸体系,实现了对氰基转化路径的精准控制,有效抑制过度水解和碳化等副反应,避免使用昂贵试剂及苛刻反应条件,同时减少高盐废水的产生,符合绿色化学原则。(3)工艺总收率提升至 70.0%以上,产品纯度达 99.7%以上,并成功完成 50 kg 级中试放大,验证了其良好的可放大性与产业化潜力。(4)通过合理缩短合成路线,中间体无需柱层析纯化,直接用于下步反应;最终产品在水乙醇中成盐并重结晶即可获得高纯度成品,显著减少试剂消耗与固体废弃物,降低后处理成本。

总之,本研究确立了一条以对氯苯乙腈为起始原料,经缩合、脱氰、缩合与成盐 4 步反应制备马来酸氯苯

那敏的合成路线.该路线反应条件温和,操作简便,中间体与最终产品纯化过程简单,连续 3 批中试产品主成分含量均大于 99.7%,单一杂质低于 0.1%,总杂质不超过 0.3%,符合《中国药典》(2025 年版)标准,具备良好的产业化可行性.

表 4 3 批产品检测结果
Tab. 4 Test results of three batches of products

考察项目	限度要求	批号		
		第一批	第二批	第三批
投料量	对氯苯乙腈投料量	50 kg	50 kg	50 kg
性状	白色结晶性粉末,无臭	白色结晶性粉末,无臭	白色结晶性粉末,无臭	白色结晶性粉末,无臭
熔点/℃	131.5~135	132.5~134	133~134	134~135
吸收系数	212~222	213	213	212
鉴别	应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
酸度/pH 值	4.0~5.0	4.8	4.8	4.7
溶液的澄清度与颜色	应澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色
有关物质	单杂 ≤0.3%	0.01%,0.04%, 0.03%,0.04%	未检出,0.02%, 0.05%,0.05%	未检出,0.002%, 0.060%,0.004%
	总杂 ≤0.9%	0.20%	0.10%	0.10%
残留溶剂	均应符合规定	未检出	未检出	未检出
易炭化物	与黄色 1 号标准比色液比较,不得更深	符合规定	符合规定	符合规定
干燥失重	不超过 0.5%	0.035%	0.003%	0.015%
炽灼残渣	不超过 0.1%	0.04%	0.06%	0.07%
含量测定	按干燥品计算,含 C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ 不得少于 98.5%	99.9%	99.7%	99.7%
总收率		72.8%	74.9%	73.9%

参 考 文 献

[1] Sher N,Siddiqui F A,Hasan N,et al.Simultaneous determination of antihistamine anti-allergic drugs,cetirizine,domperidone,chlorphenamine maleate,loratadine,meclizine and buclizine in pharmaceutical formulations,human serum and pharmacokinetics application[J].Analytical Methods,2014,6(8):2704-2714.

[2] Huang Y Q,You J Q,Zhang J S,et al.Coupling frontal elution paper chromatography with desorption corona beam ionization mass spectrometry for rapid analysis of chlorphenamine in herbal medicines and dietary supplements[J].Journal of Chromatography A,2011,1218(41):7371-7376.

[3] Ding Y,Huang K,Chen L,et al.Simultaneous quantitative analysis of dextromethorphan,dextrorphan and chlorphenamine in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry[J].Biomedical Chromatography,2014,28(3):446-452.

[4] Song H J,Zhang Z J,Wang F.Electrochemiluminescent determination of chlorphenamine maleate based on Ru(bpy)₃³⁺ immobilized in a nano-titania/naftion membrane[J].Electroanalysis,2006,18(18):1838-1841.

[5] Khochikar P G,Joshi N S,Ekbote V S,et al.A method for preparation of chlorpheniramine maleate; WO,2022229684 A1[P].2022-11-03.

[6] Sperber N,Papa D,Schwenk E. Aryl-(2-pyridyl)-amino alkanes and their production; US,2567245[P].1951-09-11.

[7] Sperber N,Papa D,Schwenk E,et al.Histamine antagonists.γ, γ-disubstituted N,N-Dialkylpropylamines1[J].Journal of the American Chemical Society,1951,73(12):5752-5759.

[8] 杨林丽,曾晓萍,梁光义,等.马来酸氯苯那敏合成工艺改进[J].中国药物化学杂志,2020,30(4):217-222.

Yang L L,Zeng X P,Liang G Y,et al.Improved synthetic process of chlorpheniramine maleate[J].Chinese Journal of Medicinal Chemistry,2020,30(4):217-222.

[9] 遂成药业股份有限公司.一种马来酸氯苯那敏的制备方法:CN116854627A[P].2023-10-10.

[10] 胡卫东,李杰,杜宝权,等.一种制备马来酸氯苯那敏的方法:CN117843555A[P].2024-04-09.

[11] 蔺丽慧,李莉.过敏性哮喘及其他过敏性疾病免疫生物治疗研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(3):300-302.

Lin L H,Li L.Research progress on immunobiological therapy for allergic asthma and other allergic diseases[J].Chinese Journal of Re-

- spiratory and Critical Care Medicine, 2009, 8(3): 300-302.
- [12] 袁金桥,禹曾达,刘虎.一种新的马来酸氯苯那敏合成方法:CN110372578A[P].2019-10-25.
- [13] 张志伟,胡俭之,汪秉承.用相转移催化法合成扑尔敏盐基[J].中国医药工业杂志,1991,22(11):481-482.
Zhang Z W, Hu J Z, Wang B C. Phase-transfer catalytic synthesis of chlorphenamine free base[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1991, 22(11): 481-482.
- [14] Hamid M H S A, Allen C L, Lamb G W, et al. Ruthenium-Catalyzed N-alkylation of amines and sulfonamides using borrowing hydrogen methodology[J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(5): 1766-1774.
- [15] Deane K J, Summers R L, Lehane A M, et al. Chlorpheniramine analogues reverse chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by inhibiting PfCRT[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014, 5(5): 576-581.
- [16] 郑虎. 药物化学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 99-101.
- [17] 牛玉庆. 一种 1/10 水马来酸氯苯那敏化合物及其药物组合物: CN111423363A[P]. 2020-07-17.
- [18] 邓红平, 洪洋. 一种非尼拉敏或其衍生物的合成方法: CN115286566B[P]. 2023-09-19.
- [19] Hong Y, Dong M Y, Li D S, et al. Photoinduced three-component carbonylation of unactivated alkenes with protic C(sp³)-H feedstocks[J]. Organic Letters, 2022, 24(41): 7677-7684.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部. 2025 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 69-70.
- [21] Botteghi C, Chelucci G, Del Ponte G, et al. New synthetic route to pheniramines via hydroformylation of functionalized olefins[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(23): 7125-7127.

Study on the green synthesis process of chlorpheniramine maleate

Yan Han^{1,2}, Zhang Chenchen¹, Ma Chunhua¹, Wang Junchen³, Zhang Dandan¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China; 2. Zhumadian Institute for Drug and Medical Device Control, Zhumadian 463005, China; 3. Topfond Pharmaceutical Co., Ltd., Zhumadian 463002, China)

Abstract: Chlorpheniramine maleate, or chlorphenamine, is a widely used propylamine-type H₁ receptor antagonist. This study details a systematically optimized synthesis of chlorpheniramine maleate from p-chlorophenylacetonitrile through a four-step sequence: condensation, decyanation, condensation, and salification. The process innovation centers on a critically improved decyanation step by substituting concentrated sulfuric acid with an inexpensive aqueous inorganic base. This novel approach affords precise control over the cyano conversion pathway, effectively suppresses undesirable side reactions, drastically reduces high-salt aqueous waste, and conforms to the principles of green chemistry. The process's industrial viability was validated through a successful 50 kg pilot-scale run, delivering an overall yield of over 70.0%. The resulting chlorpheniramine maleate exhibited exceptional purity (the main component purity exceeding 99.0%, with any single impurity below 0.1%, and total impurities not exceeding 0.3%), fully complying with the *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2025 Edition). Combined with its mild reaction conditions and operational simplicity, this process demonstrates strong potential and commercial viability for industrial-scale application.

Keywords: chlorpheniramine maleate; process study; decyanation reaction; green; industrialization

[责任编辑 赵晓华 刘洋]