

盐酸氨溴索的合成

于书海 (河南省人民医院药剂科, 郑州 450003)

徐继健 (深圳南方制药厂, 深圳 518000)

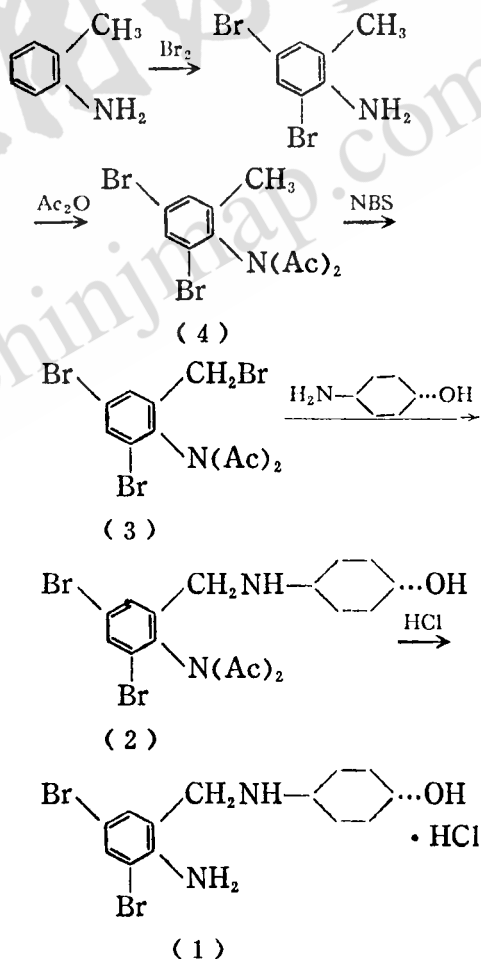
杨 健 (湖北省人民医院药剂科, 武汉 430014)

摘要 改进合成了祛痰药盐酸氨溴索, 总收率46.1%。结构经红外光谱, 质谱及核磁共振(^1H)谱分析证实。

关键词 盐酸氨溴索 祛痰药 合成

盐酸氨溴索(Ambroxol Hydrochloride, 1), 化学名反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苯基)氨基]环己醇盐酸盐, 它是祛痰药溴己新的N-去甲基, 在氨基环己基对位引入反式羟基的活性代谢物, 其祛痰作用更强, 毒性更低, 能更好地改善肺功能^[1,2], 为溴己新的换代产品, 由德国 Boehringer Ingelheim 公司开发, 1984年在日本首次上市, 为我国国家医药管理局八五期间推荐的开发项目。

该药的合成方法有较多的文献报道^[3-7], 各路线的主要差别在于苯环部分和反式-4-氨基环己醇的连接方法不同。其中文献^[3,6]的方法是以取代苯甲醛与反式-4-氨基环己醇缩合而连接。在希夫碱还原中, 若用 NaBH_4 作还原剂价高, 用催化氢化条件不易掌握, 文献^[4,7]的方法中需用价格昂贵的 LiAlH_4 和 DCC, 文献^[5]报道的方法是: 以邻-甲基乙酰苯胺为原料, 经苯环溴代, 氨基双乙酰代、NBS 苄基溴代, 再与反式-4-氨基环己醇缩合, 再经水解脱乙酰, 溴代得1, 总收率10.6%; 我们参考了该合成方法并作了一些改进, 以邻-甲基苯胺为起始原料, 经溴代, N-双乙酰化, NBS 甲基溴代, 再与反式-4-氨基环己醇缩合, 水解脱乙酰得1。缩合反应以无水乙醇代替文献中的乙腈作溶剂, 减小毒性降低成本。改进后反应步骤减少, 总收率提高至46.1%。虽仍需用 NBS, 但该路线收率较高, 操作简便, 反应后析出的丁二酰亚胺可再溴化循环使用, 为可选择的工业化生产方法。



实验部分

3,5-二溴-2-二乙酰氨基甲苯(4)

取邻-甲基苯胺 10.7 ml (0.1 mol), 乙酸酐 17.5 g (0.22 mol), 加氯仿 50 ml, 水 60 ml, 搅拌下缓慢滴加溴的氯仿溶液(溴 35 g (0.22 mol), 溶于 50 ml 氯仿中), 加毕, 继续搅拌 20 分钟, 然后加入 10% 的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液适量, 以消除过量的 Br_2 , 分出氯仿层, 水洗(50 ml \times 2), 无水 Na_2SO_4 干燥, 回收氯仿, 残渣加乙酸酐 300 ml, 加热回流 3 h, 减压蒸去溶剂至干, 用乙醇 (60 ml) 重结晶得无色针状晶体 31.8 g, mp 88~90°C, 收率 91%。

3,5-二溴-2-二乙酰氨基苯溴(3)

称取(4) 28 g (0.08 mol), NBS 14.25 g (0.08 mol), 过氧化苯甲酰 0.3 g, 加 CCl_4 270 ml, 于水浴上加热回流 10 h, 过滤, 回收溶剂, 残渣用无水乙醇 (65 ml) 重结晶, 50°C 真空干燥得灰白色晶体 30.5 g, mp 126°C, 收率 89%。

反式-4-[N-(3,5-二溴-2-二乙酰氨基)苯甲基]氨基环己醇(2):

取反式-4-氨基环己醇盐酸盐 23 g (0.15 mol), KOH 8 g (0.14 mol), 加无水乙醇 200 ml 溶解, 过滤, 滤液加入(3) 21.5 g (0.05 mol), 加热回流 8 h, 然后倒入 500 ml 水中, 静置 2 h, 抽滤, 得淡黄色结晶 19 g, 乙醇 70 ml 重结晶得白色晶体 16 g, mp 120~121°C, 收率 69%。

盐酸氨溴索(1):

取(2) 9.2 g (0.02 mol), 加 3NHCl 150 ml, 加热回流 18 h, 放冷, 冰箱放置过夜, 过滤, 滤饼用水 (80 ml) 重结晶, 得白色晶体 6.8 g, 收率 82.5%, mp 235~238°C (分解), (文献^[3] 232~235°C)。

$^1\text{R}(\text{KBr}$ 压片法, cm^{-1}): 1627(δ_{NH_2}), 1469($\delta_{\text{C}_6\text{H}_4}$)

1063($\nu_{\text{C-O}}$), 819(γ_{OH})

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.50(s, 1H, 苯环 4 位H),

δ 7.15(s, 1H, 苯环 6 位H),

δ 5.35(s, 2H, $\phi\text{-NH}_2$),

3.85(s, 2H, $\phi\text{-CH}_2\text{-}$)

3.65(m, 1H, 环己基 1 位H),

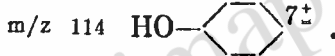
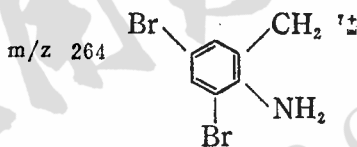
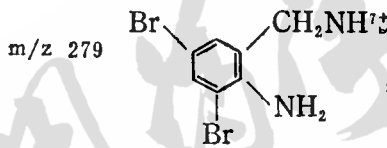
2.50(m, 1H, 环己基 4 位H),

2.05(d, 4H, 环己基 2,6 位H),

1.55(s, 2H, -OH , 己NH),

1.30(m, 4H, 环己基 3,5 位H)

MS: m/z 378(M^+),



熔点用毛细管法测定(温度计未校正); 红外光谱用岛津 IR-460型测定, 核磁共振 (^1H) 谱用 XL-200 Varian 核磁共振仪, 质谱用 70 E-HF 质谱仪由华中师范大学测试中心测定。

参考文献

- 1 Pilschmann S, Engelhorn R. *Arzneim-Forsch.* 1978; 28(1): 889
- 2 WieBmann K J, Niemeyer K. *Arzneim-Forsch.* 1978; 28(1): 918
- 3 Eur Pat Appl. 1983;130224 (CA 1983; 103; 37181 f)
- 4 Span 1985; 525701 (CA 1985; 104; 109177e)
- 5 Span 1985; 534063 (CA 1985; 104; 186119q)
- 6 Span 1985; 540496 (CA 1985; 105; 266019m)
- 7 Span 1986; 544291 (CA 1986; 106; 18091w)

收稿日期: 1996-03-03