

盐酸氨溴索的合成

余茜¹, 李树军², 黄汉忠^{2*}, 王平保², 闫少杰²(1.河南大学药学院, 河南 开封 475000; 2.天津药物研究院化学制药部, 天津 300193)

摘要: 目的 合成盐酸氨溴索并改进合成工艺。方法 以2-氨基苯甲酸甲酯作为起始原料, 经溴代、还原、氧化、缩合、成盐等反应制得盐酸氨溴索。结果 所得产物经核磁共振氢谱、质谱、红外等确证其结构, 总收率为54.6%。结论 该工艺原料易得, 方法简便, 总杂<0.1%, 适合工业化生产。

关键词: 盐酸氨溴索; 祛痰药; 合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)03-0230-03

Synthesis for Ambroxol Hydrochloride

YU Qian¹, LI Shujun², HUANG Hanzhong^{2*}, WANG Pingbao², YAN Shaojie² (1.School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, China; 2.Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis ambroxol hydrochloride and optimize the process. **METHODS** Ambroxol hydrochloride was synthesized from methyl 2-aminobenzoate via bromination, reduction, oxidation, condensation and salification. **RESULTS** Chemical structure of ambroxol hydrochloride was confirmed by ¹H-NMR, MS and IR. The total yield of ambroxol hydrochloride was 54.6%. **CONCLUSION** The starting materials are easy to get and the method is simple. The total impurities content are <0.1%, and the method is suitable for industry.

KEY WORDS: ambroxol hydrochloride; expectorants; synthesis

盐酸氨溴索(ambroxol hydrochloride, **1**)又称盐酸溴环己胺醇, 化学名为反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]环己醇盐酸盐, 结构见图1, 是由德国勃林格殷格翰公司研发的黏液溶解剂。该药于20世纪80年代初在德国上市, 随后在法国、意大利、日本、西班牙等许多国家相继上市, 用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的各种急慢性呼吸道疾病的祛痰治疗, 其疗效肯定, 不良反应小, 近几年在我国主要城市的重点医院用药排名中一直居前。

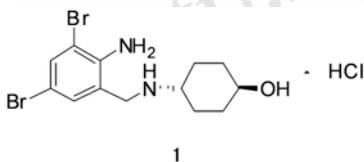


图1 盐酸氨溴索的结构

Fig 1 The structure of ambroxol hydrochloride

盐酸氨溴索的合成方法有数种。其中文献报道的方法^[1-6]主要有: ①以2-氨基-3,5-二溴苄或2-乙酰氨基-3,5-二溴苄作为起始原料, 与反式4-氨基环己醇直接缩合, 然后经酸水解成盐酸氨溴

索^[1-4], 该工艺在制备溴苄和缩合步骤上均不够稳定, 总收率仅为10%左右。②以2-氨基苯甲酸甲酯作为起始原料, 经肼解、甲磺酰化、缩合、还原、成盐一系列反应, 得到盐酸氨溴索^[5], 该工艺反应原料易得, 但缩合反应条件苛刻, 易产生副产物, 影响成品质量。③以3,5-二溴-2-氨基苯甲醛为起始原料, 进行缩合、还原、成盐一系列反应, 得到盐酸氨溴索^[1,3,6], 该工艺操作简便, 条件温和, 但成本较高。

笔者参考文献[1,3,5-7], 重新设计了反应路线, 结合方法③进行了工艺改进。以2-氨基苯甲酸甲酯(**2**)为起始原料, 经溴代制得3,5-二溴-2-氨基苯甲酸甲酯(**3**)。3用NaBH₄、ZnCl₂、三乙胺催化还原得到3,5-二溴-2-氨基苯甲醇(**4**)。4用MnO₂氧化得到3,5-二溴-2-氨基苯甲醛(**5**)。5与反式4-氨基环己醇缩合, 成盐制得盐酸氨溴索(**1**), 见图2, 并进行了工艺改进。制备3时, 本试验采用冰乙酸为溶媒, 代替1,2-二氯乙烷, 在反应过程中避免了文献[5]所需的浓硫酸, 使后处理简化, 无需精制; 也避免文献[6]中的过柱纯化过程, 且收率较高。制

作者简介: 余茜, 女, 硕士生 Tel: (022)23006852 E-mail: iamiamiamissy@126.com
(022)23006852 E-mail: huanghz@tjpr.com

*通信作者: 黄汉忠, 男, 博士, 研究员 Tel:

备 4 时, 文献[6]用 LiAlH_4 还原 3, 试验中发现反应条件比较苛刻, 要求严格控制温度和无水操作, 后处理也比较繁琐, 不适合工业化生产; 本试验参考文献[7], 并进行了改进, 采用 $\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2$ /三乙胺体系还原 3, 后处理简单且收率相当。制备 6 时, 文献[6]没有得到中间体, 是经过“一锅法”进行的; 本试验加入了甲酸作为催化剂, 使产率提高, 并通过精制得到了质量较高的中间体, 从而得到了高纯度的盐酸氨溴索。制备 1 时, 文献[1]采用的 Pb/C 氢化还原、成盐, 成本较高且操作复杂; 本试验参考文献[6], 经过反复摸索, 反应时间由文献[6]的 12 h 降至 5 h, 且优化了后处理方法, 简化了造作过程, 同时避免了过柱纯化过程, 收率也略高于文献[6]。改进后的方法操作简便、反应温和、成本适中、中间体质量可控, 总收率达到 54.6%(以 2 计), 终产品纯度达到 99.9%, 适合工业化生产。

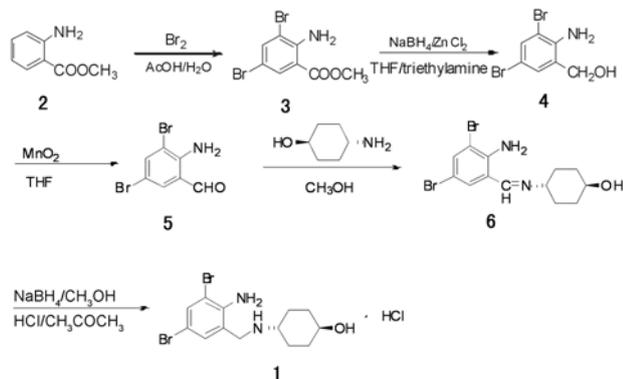


图 2 盐酸氨溴索的合成路线

Fig 2 The synthesis route of ambroxol hydrochloride

1 仪器与试剂

JJ500 型精密电子天平(美国双杰兄弟有限公司); ZF-20D 暗箱式紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂); YRT-3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); LabAlliance Series1500 高效液相色谱仪(美国 SSI 公司); Bruker AV400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); MAGAN-560 型傅立叶变换红外光谱仪(美国 Nicole 公司); ZAB-HS 高分辨有机核磁质谱仪(英国 VG 公司); 所有试剂均为分析纯。

2 合成方法

2.1 3,5-二溴-2-氨基苯甲酸甲酯(3)的制备

室温条件下, 将 2(天津中科健化工有限公司, 纯度>98%, 15.1 g, 0.1 mol)加至 1 000 mL 四口瓶中, 依次加入冰乙酸(200 mL)和水(50 mL)搅拌至溶液溶清。然后将溴素(25.8 mL, 0.1 mol)溶于冰

乙酸(50 mL)中, 缓慢滴加, 滴加过程中产生大量固体。滴毕, 室温搅拌 2.5 h, 加入水(100 mL)继续搅拌 30 min。过滤, 滤饼用水(100 mL×3)洗, 干燥, 得白色固体 3(30 g, 97%)(文献[6]: 38%), mp 85.9~86.9 °C。纯度 99.5%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.87 (s, 3H), 6.34(s, 2H), 7.66(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.95(d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

2.2 3,5-二溴-2-氨基苯甲醇(4)的制备

将 3(27.8 g, 0.09 mol)和四氢呋喃(THF, 分子筛干燥, 700 mL)加至 1 000 mL 四口瓶中, 室温搅拌使之溶清。搅拌下缓慢加入 NaBH_4 (6.8 g, 0.18 mol)、 ZnCl_2 (12.3 g, 0.09 mol)和三乙胺(12.5 mL, 0.09 mol)。加毕, 68 °C 回流搅拌 2 h, TLC 显示反应完全后冷却至室温。加入 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 溶液(140 mL), 过滤, 滤液减压蒸干。加入二氯甲烷(300 mL)搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用水(100 mL×3)洗, 干燥, 得白色固体 4(21.5 g, 85%)(文献[7]: 75%), mp 144.4~146.8 °C。纯度 98.8%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 4.53(s, 2H), 7.24(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=2$ Hz, 1H)。

2.3 3,5-二溴-2-氨基苯甲醛(5)的制备

将 4(19.7 g, 0.07 mol)和 THF(400 mL)加至 500 mL 四口瓶中, 室温搅拌使之溶清。搅拌下分批加入 MnO_2 (12.2 g, 0.14 mol), 68 °C 回流搅拌 1.5 h, TLC 显示反应完全后冷却至室温。过滤(加硅藻土), 滤液减压蒸干, 干燥, 得黄色固体 5(17.6 g, 90%)(文献[6]: 85%), mp 131.4~134.8 °C。纯度 97.6%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.67(s, 2H), 7.56(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.70(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.74(s, 1H)。

2.4 反-4-[(2-氨基-3,5-二溴苯亚甲基)氨基]环己醇(6)的制备

将 5(16.7 g, 0.06 mol)、反式 4-氨基环己醇(杭州龙山化工有限公司, 6.9 g, 0.06 mol)和二氯甲烷(100 mL)加至 250 mL 四口瓶中, 40 °C 搅拌使之溶清。待反应溶液溶清, 加甲酸(0.23 mL, 0.006 mol), 反应 5.5 h, TLC 显示反应完全后冷却至室温。减压蒸去二氯甲烷, 用四氯乙烯精制, 干燥, 得类白色针状结晶 6(20.8 g, 92%), mp 122.5~124.3 °C。纯度 98.3%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.42(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.04(m, 2H), 3.14(m, 1H), 3.72(m, 1H), 7.03(s,

2H), 7.25(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=2$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H)。

2.5 盐酸氨溴索(1)的制备

室温条件下, 将 **6**(18.8 g, 0.05 mol)和无水甲醇(200 mL)加至 250 mL 四口瓶中, 搅拌至溶清。分批缓慢加入 NaBH_4 (2.27 g, 0.06 mol), 加毕, 待不产生气泡, 室温搅拌 5 h。减压蒸去无水甲醇, 用二氯甲烷(200 mL)和 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 溶液(200 mL)溶解, 分出有机相, 用二氯甲烷(100 mL $\times 2$)提取水相, 合并有机相, 水洗(100 mL $\times 3$), 无水 Na_2SO_4 干燥。减压蒸去二氯甲烷, 得到氨溴索粗品。用丙酮(100 mL)溶解, 搅拌 15 min。在 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 下滴加浓盐酸(4.1 mL), 出现淡黄色沉淀, 搅拌 30 min, 过滤, 用丙酮(50 mL $\times 3$)洗, 得到盐酸氨溴索淡黄色粗品。用水精制, 活性炭脱色, 干燥, 得到白色结晶 **1** (16.6 g, 80%)(文献[1,6]: 80%), mp $233.7\sim 236.3^\circ\text{C}$ 。纯度 99.9%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.37(m, 2H), 1.50(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.21(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.56(m, 1H), 4.21(s, 2H), 7.42(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=2$ Hz, 1H)。ESI-MS(m/z): 378.9[M+H] $^+$, 376.9[M-1] $^+$, 380.9[M+3] $^+$ 。IR(KBr) (cm^{-1}): 3 397.3, 3 283.9, 3 230.8, 3 196.4, 1 631.2, 1 584.4, 1 458.4, 1 065.5。

3 结果与讨论

3.1 化合物 4 的制备

在化合物 **4** 的制备中, 虽然使用强还原剂 LiAlH_4 有较好的效果, 但反应条件比较苛刻, 要求严格控制温度和无水操作, 后处理也比较繁琐, 不适合工业化生产。所以, 该步反应对不同的还原体系进行探索, 见表 1, 最终选用 $\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2/\text{三乙胺}$ 体系^[7], 且投料比为化合物 **3**: NaBH_4 : ZnCl_2 : 三乙胺=1:2:1:1(摩尔比), 所得化合物 **4** 的产率 85%, 反应温和, 适合工业化生产。

表 1 不同还原体系对反应的影响

Tab 1 The effects of different redox systems on yield

还原体系	化合物 3 与还原体系的比例(摩尔比)	收率/%
$\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2$	1:2:1	40
$\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2/\text{三乙胺}$	1:1.5:1:1	70
$\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2/\text{三乙胺}$	1:2:1:1	85
$\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2/\text{三乙胺}$	1:3:1:1	82
$\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3/\text{三乙胺}$	1:2:1:1	78(反应较剧烈, 不易控制)
$\text{NaBH}_4/\text{I}_2/\text{三乙胺}$	1:2:1:1	几乎未反应

3.2 化合物 6 的制备

化合物 **6** 是合成盐酸氨溴索的重要中间体, 最终产品的质量和收率都至关重要。化合物 **5** 与反式 4-氨基环己醇的缩合反应, 由于难以反应完全, 较多文献是通过一锅法直接得到最终产品盐酸氨溴索^[3,6], 通过对盐酸氨溴索的精制进行质量控制, 造成成本上升和生产过程中的质控困难。3,5-二溴-2-氨基苯甲醛由于含有-CHO, 能与氨的衍生物发生亲核加成, 形成含有碳氮双键($\text{C}=\text{N}$)的化合物。该反应可加催化剂量的弱酸进行催化, 由于弱酸性, 不能把所有亲核的氨基都变为不活泼的铵离子。反应羰基先和整个酸分子以氢键的方式结合, 从而增加羰基的亲电性能, 促进了与游离的氨基衍生物的亲核反应。笔者经过反复试验, 对反应进行优化, 加入不同的催化剂(如对甲苯磺酸、甲酸、稀盐酸等)进行探索, 最终确定加入催化剂量的甲酸, 得到化合物 **6**, 使该步收率由 65%提高至 92%。经过精制、还原、成盐得到质量较高的终产品, 其纯度为 99.9%, 达到了欧洲的药典标准^[8-10]。

综上所述, 以 2-氨基苯甲酸甲酯作为起始原料, 经 5 步反应最终制得盐酸氨溴索(**1**), 笔者对各步反应的试验条件进行了优化, 使各步产物收率较高且易于纯化精制, 终产品纯度为 99.9%, 达到了欧洲的药典标准。

REFERENCES

- [1] LIEBENOW W, GRAFE I. Process for the preparation of 2-amino-3,5-dibromobenzylamines: ES, 8503640A1 [P]. 1985-06-16
- [2] XAVIER C D, PERE L P, ROMEO A R. Trans 4(2-amino-di:bromobenzyl amino) cyclohexanol: ES, 8505929A1 [P]. 1985-10-16.
- [3] ROMEO A R, PERE L P, VICTOR J P, et al. Brominated cyclohexyl-amino-methyl aniline: ES,8602601A1 [P]. 1986-03-16.
- [4] JOSE P P, JOSE M, VALLES P. Hydroxy-cyclo:hexylamine derive: ES,8604106A1 [P]. 1986-06-01.
- [5] YU S, TIAN S X, HE W, et al. Synthesis for ambmxol hydrochloride [J]. J Chin Med Ind(中国医药工业杂志), 1996, 27(10): 435-436.
- [6] BACHIR L, MATT H, HEINZ-KARL S, et al. Synthesis of labeled ambroxol and its majormetabolites [J]. J Label Cpd Radiopharm, 2010, 53(7): 15-23.
- [7] MARIAPPAN P, MUNIAPPAN T. Method of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis [J]. J Organomet Chem, 2000, 609(2): 137-151
- [8] BP 2009 [S]. 2009: 1-4.
- [9] BP 2010 [S]. 2010: 118- 119.
- [10] EP 5.0 [S]. 2005: 965-966.

收稿日期: 2011-08-22