

克喘素合成方法的改进

陆绍荣 王峰鸣

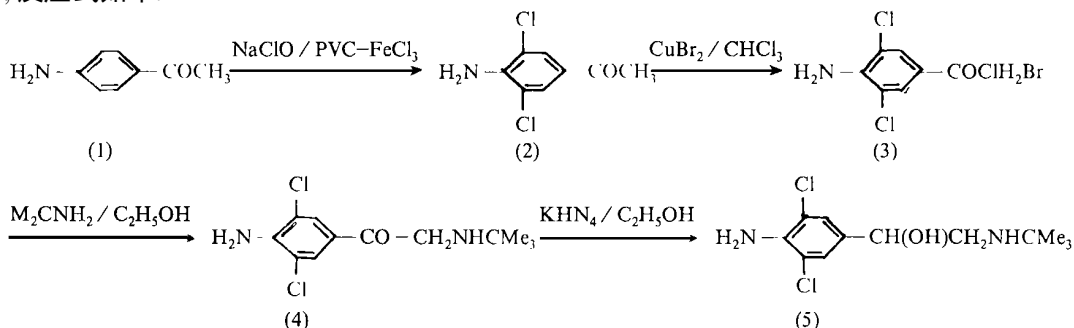
(桂林工学院材料工程系 541004)

摘要 以对氨基苯乙酮为原料,经苯环氯代、 α -氢溴代,再用叔丁胺胺化缩合,最后用 KBH_4 还原得克喘素,总收率达 40.8%。

关键词 克喘素;合成;方法改进

分类号 O625.634

克喘素,1-(4-氨基-3,5-二氯苯基)-2-叔丁胺基乙醇广泛用于治疗支气管哮喘,慢性喘息型支气管炎和肺气肿等疾病^[1],也是国外近年来开发的一种新型动物饲料添加剂^[2]。工业上,一般是以对氨基苯乙酮为原料,经苯环氯代、 α -氢用液溴溴代,叔丁胺的胺化缩合及羰基还原制得,终产率为 35%^[3],参考有关文献,对上述各工艺过程加以改进,获得较高的收率,反应式如下:



1 试剂及测试仪器

PVC- FeCl_3 (按文献[4]自制),溴化铜(A·R),叔丁胺(A·R),其余试剂均为市售化学纯试剂。

瑞士 AC-80 核磁共振仪,美国 PE-783 红外光谱仪,PE-2400CHN 元素分析仪,温度计未作校正。

2 合成方法

2.1 化合物(2)的合成

在装有电动搅拌器、温度计和滴液漏斗的 100mL 三口烧瓶中,加入 13.5g(约 10mmol)的(1)、10mL 醋酐、0.5gPVC- FeCl_3 、20mL 乙酸乙酯在冰盐浴中搅拌反应,使温度控制在 0~

5 左右,然后自滴液漏斗慢慢滴加 7.5mL(约 6mmol)次氯酸钠溶液,以盐酸控制反应液始终保持酸性,搅拌反应 4h、停止反应,滤出催化剂、剩余物回收部分溶剂,再加 10% 氢氧化钠溶液使反应液呈碱性,搅拌反应 0.5h,有灰白色沉淀析出,过滤得粗品,用无水乙醇重结晶、过滤、干燥、称重得产品 1.49g,产率 73%。 $m \cdot p$ 159 ~ 161 (文献[5]为 162 ~ 163.5)。元素分析($C_8H_7Cl_2NO$): 计算值: C 47.06%, H 3.43%, N 6.86%; 实测值: C 46.83%, H 3.56%, N 6.78%。 IR (cm^{-1}): 3 484, 3 349(ν_{N-H}), 3 181 (ν_{Ar-H}), 2 647 (ν_{C-H}), 1 671 ($\nu_{C=O}$), 1600, 1500($\nu_{C=C}$); 1H NMR (δ 10^{-6}): 7.78 [2H, - C₆H₂-], 4.5 [2H, - NH₂], 2.49 [3H, - CH₃].

2.2 化合物(3)的合成

向带有电动搅拌器、温度计及回流冷凝管的三口烧瓶中,加入 4.0g(约 20.0mmol)的(2), 9.0g(约 40.0mmol)的溴化铜,60mL 乙酸乙酯和 60mL 氯仿,于 60 左右水浴中加热回流 20min。然后加入 20mL 无水乙醇,继续反应回流,反应混合液由黑色逐渐变为绿色,并有大量的白色沉淀物出现,2h 后停止反应,趁热抽滤,滤饼用 3 × 10mL 冷氯仿洗涤,合并滤液,水洗至无白色沉淀为止,得棕色有机层,用无水硫酸镁干燥、过滤、减压回收溶剂,得淡黄色的固体,经硅胶柱层析分离得纯品 5.32g,产品 95.8%, $m \cdot p$ 146 ~ 148。元素分析($C_8H_6BrCl_2NO$), 计算值: C 33.92%, H 2.12%, N 4.95%; 实测值: C 33.69%, H 1.91%, N 4.86%。 IR (cm^{-1}): 3 478, 3 348 (ν_{N-H}), 3 179, 3 071 (ν_{Ar-H}), 2 652 (ν_{C-H}), 16.62 ($\nu_{C=O}$), 1600, 1500 ($\nu_{C=C}$): 1H NMR (δ 10^{-6}): 7.8 [2H, - C₆H₂-], 4.3 [4H, H₂N-, - CH₂-]。

2.3 化合物(5)的合成

向带有电动搅拌器、温度计的 250mL 三口烧瓶中,加入 50mL 无水乙醇和 2.5g(约 8.9mmol)的(3),在 0~5 温度下,加入 20mL(约 2mmol)叔丁胺,搅拌反应 25min。再在室温下搅拌反应 30min,然后在 0~5 下,慢慢加入硼氢化钾 1.0g(约 18.5mmol),搅拌反应 1h,反应混合液变为棕黄色,于室温下搅拌 2h,减压蒸馏除去大部分溶剂,加入 120mL 水,静置,有浅黄色固体析出,过滤、滤液用 20mL × 3 乙酸乙酯提取,提取液用无水硫酸镁干燥,过滤,回收溶剂,得少量固体,固体合并后用甲醇/异丙醇(1:1)30mL 重结晶,得浅白色固体 1.43g,产率 58.4%, $m \cdot p$ 94 ~ 96。元素分析($C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$): 计算值: C 51.99%, H 6.50%, N 9.81%; 实测值: C 51.78%, H 6.69%, N 9.81%; IR (cm^{-1}): 3 474, 3 422 (- NH₂中 ν_{N-H}), 3 314 (ν_{OH}), 3 202, 3 017 (ν_{Ar-H}), 2 968, 2 735 (ν_{C-H}), 1 625, 1 500 ($\nu_{C=C}$); 1H NMR (δ 10^{-6}): 7.2 [2H, - C₆H₂-], 4.4, 4.5 [3H, - NH₂, - NH-], 2.8 [1H, - CH-], 2.5 [1H, - OH], 2.3 [2H, - CH₂-], 0.8 ~ 1.3 [9H, - C(CH₃)₃].

3 结论

(1) 高分子 Lewis 酸 PVC-FeCl₃作催化剂,使反应生成的氯气易于极化,从而加速苯环亲电取代反应的进行,且 PVC-FeCl₃催化剂 5 次重复使用后活性基本保持不变,氯化产率分别为: 73.4%, 73.1%, 72.5%, 72.2%, 71.9%。

(2) 与液溴的 α -H 溴代相比,溴化铜作溴化剂,具有反应选择性高、反应平稳、毒性小、操作简单、反应副产物溴化亚铜(CuBr)通过过滤易被除去,同时反应程度可以从回收溴化亚铜的量或反应颜色变化情况来预测。

(3) 在不分离提纯胺化产物的情况下,用 KBH₄还原羰基,简化了操作程序,减少分离过

程中产品的损失, 提高了产品收率。

(4) 原工艺中采用毒性大、设备腐蚀严重的氯气和溴水, 并在反应过程中放出大量的氯化氢和溴化氢有害气体, 生产中需要设备密封性好, 防护措施严密以及尾气处理装置, 因此生产设备投资大。而改进工艺中所用的 $PVC-FeCl_3$ 和 $CuBr_2$ 均为无毒的固体物, 反应过程中产生少量氯化氢和溴化氢气体是缓慢释放的, 对设备、环境污染小, 可在通气设备中生产, 设备投资小、成本低, 且产率高, 具有一定的理论和实际开发价值。

参 考 文 献

- 1 张家铃, 吴景时. 常用药物手册. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 331
- 2 Thomas W, Drabb J. Method for the preparaton of 4- (substituted) - amino- 2- (substituted) - 3; 5- dichloroacetophenone and salts there of Trenton N J. Int. Cl⁴. C07C 97/10. United State patent, 4 906 781. 1990 - 3 - 6
- 3 Ehrhardt, J D. Synthesis of nonadetero- Clenbuterol. J. Labelled compd. Radiopharm. 1990, 28(6): 725
- 4 俞善信. 一种新的高分子 Lewis 酸催化剂的制备及其催化活性的研究. 离子交换与吸附, 1991, 7(2): 122
- 5 Lutz R E, coll J. org. Chem. 1947, 112: 617

IMPROVED METHOD OF SYNTHESIS FOR CLENBUTEROL

Lu Shaorong Wang Fengming

(*Department of Materials Engineering Guilin Institute of Technology*)

Abstract Clenbuterol has been synthised by benzene ring chlorination, α - hydrogen bromation, amination with H_2NCH_3 and redution using KBH_4 from p- amino acetophenone, and the total yield is 40.8%.

Key words clenbuterol; synthesis; improved method