

文章编号: 1005-0108(2014)06-0459-05

## 溴丙胺太林杂质 A 的合成

李波, 张文轩\*, 王冬梅, 吴松

(中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 活性物质的发现与适药化研究北京市重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 目的 为加强对溴丙胺太林原料药的质量控制, 合成溴丙胺太林杂质 A 以作为对照品使用。方法 以咕吨酸(3)为起始原料, 采用两条合成路线合成关键中间体 9-羟基丙胺太林: 1) 首先氧化引入羟基, 然后再经过甲酯化和酯交换反应得到 9-羟基丙胺太林; 2) 首先进行酯化反应, 再经过氧化反应引入羟基得到 9-羟基丙胺太林。最后经过季铵盐化反应得到终产物。结果与结论 相比第一条合成路线, 第二条路线更简短, 收率更高。目标化合物结构经  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  和 MS 确证, HPLC 检测纯度达到 98% 以上, 合成的杂质可以作为溴丙胺太林原料药质量控制的杂质对照品。

**关键词:** 溴丙胺太林; 杂质 A; 合成; 氧化; 酯化  
中图分类号: R914 文献标志码: A

溴丙胺太林(普鲁本辛)具有与“阿托品”相似的 M 受体阻断作用, 但是对胃肠道 M 受体的选择性较高, 解痉和抑制胃酸分泌的作用较强且持久。溴丙胺太林化学名为溴化 *N*-甲基-*N*-(1-甲基乙基)-*N*-[2-(9*H*-咕吨-9-甲酰氧基)乙基]-2-丙胺。文献报道的合成方法是以咕吨酮为原料, 通过还原、氰基化、水解反应得到咕吨酸, 然后和二异丙基氨基乙醇发生缩合反应, 最后季铵盐化

得到溴丙胺太林<sup>[1]</sup>。在美国药典 USP35 中规定了杂质 A(9-羟基溴丙胺太林, 图 1) 的限度为不超过 2.0%<sup>[2]</sup>, 而其合成方法尚未见文献报道。为了对其原料药的质量进行控制, 进一步提高我国仿制药的研究水平, 本文作者对杂质 A 进行了合成研究, 并对其结构和纯度进行了鉴定, 产品可作为杂质对照品用于溴丙胺太林原料药的质量控制。

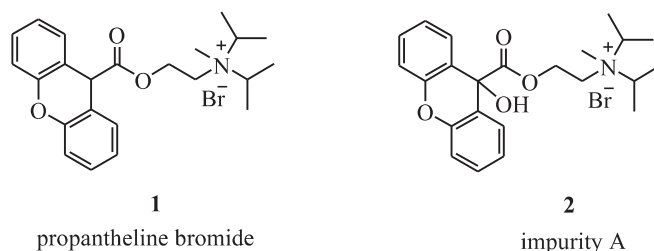


Figure 1 The structure of propranolol bromide and impurity A

### 1 合成路线

文献报道的合成 9-羟基咕吨酸酯类化合物多以咕吨酸(3)为起始原料, 先氧化引入羟基, 再通过酯交换引入侧链<sup>[3]</sup>。在此基础上参照文献[3]的方法, 本文作者设计了第一条合成 9-羟基溴丙胺太林的路线(图 2)。首先向咕吨酸和二异丙基氨基锂(LDA)的四氢呋喃(THF)溶液中通

入空气<sup>[4]</sup>, 得到 9-羟基咕吨酸(4)。然后在  $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$  的作用下得到 9-羟基咕吨酸甲酯(5), 但这步反应的选择性很差, 收率只有 18.7%, 主要生成了羟基同时被甲基化的副产物。之后又尝试使用  $\text{MeI}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{SOCl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{TMSCHN}_2$  反应试剂优化甲酯化反应, 但基本上也只能得到双甲基取代的产物。最后 9-羟基咕吨酸甲酯(5)在金属钠<sup>[5]</sup>的

收稿日期: 2014-08-29

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制科技重大专项(2012ZX09301002-001)

作者简介: 李波(1990-), 男(汉族), 河北秦皇岛人, 硕士研究生, E-mail: bolee@imm.ac.cn; \* 通讯作者: 张文轩(1985-), 男(汉族), 甘肃庆阳人, 博士, 助理研究员, 主要从事新药研发工作, Tel: (010) 63162291, E-mail: wxzhang@imm.ac.cn。

催化下与二异丙基氨基乙醇缩合得到 9-羟基丙胺太林(6)。总体来说,这条路线收率很低,只有 4.8%。

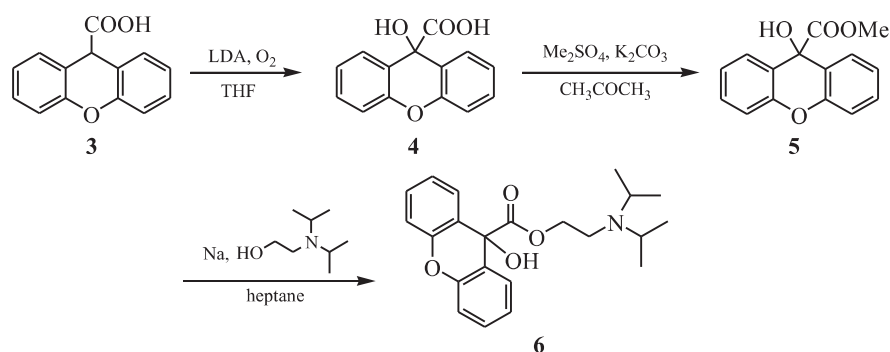


Figure 2 The first synthetic route to 6

为了大量制备该杂质,本文作者又设计了第二条合成路线(图 3),期望通过调整反应次序提高收率。参考文献[1]中合成溴丙胺太林的方法,首先将咕吨酸和二异丙基氨基乙醇在对二甲苯中回流 5 h 得到丙胺太林,这一步反应的收率为 89.6%。随后,在叔丁醇钾的作用下<sup>[6]</sup>,向反应体系中通入空气 1 h 得到关键中间体 6,收率为 57.9%。最后,在室温条件下,向 9-羟基丙胺太林的丙酮溶液中通入溴甲烷气体<sup>[7]</sup>,密闭反应三

周得到 9-羟基溴丙胺太林(2 杂质 A)粗品,通过两次重结晶和一次柱色谱分离得到纯度大于 98% 的杂质 A。

比较两条路线,路线一收率低,酯化反应选择性差,而且要用到金属钠,这给产物的大量制备带来了危险性。路线二收率相对较高、反应步骤短、中间体易于分离纯化,此路线为这类化合物的合成提供了新的思路。

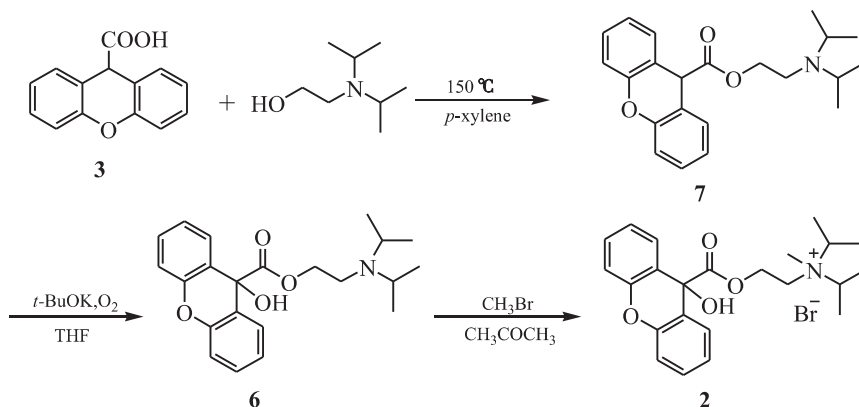


Figure 3 The second synthetic route to 6 and impurity A

## 2 合成实验

核磁共振氢谱用 Mercury 核磁共振仪测定;纯度和质谱用 Agilent LC/MSD TOF 型液质联用仪测定。所用试剂购自北京偶合科技有限公司;所用溶剂购自北京化工厂。

### 2.1 9-羟基咕吨酸(4)的合成

在 500 mL 的三口瓶中,将咕吨酸(3) 10.0 g (44.2 mmol) 溶解在 250 mL 的 THF 溶液中,将溶液冷却至 0 ~ 5 °C,缓慢滴加 2 mol·L<sup>-1</sup> LDA 的 THF 溶液(55.25 mL, 110.5 mmol), 10 min 滴加完毕。反应混合物在 0 ~ 5 °C 条件下继续反应

30 min, 然后升至室温,再于 50 °C 条件下搅拌反应 1.5 h。随后在室温条件下向混合物中通入空气 2 h, 然后将反应物倒入水中,用乙醚萃取 3 次,合并有机相,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋蒸得到黄色油状物 9.0 g。将油状物用甲醇重结晶,得到白色固体粉末 4.3 g,收率为 40.2%。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.60 (s, 1H, OH), 7.00 ~ 7.10 (m, 4H), 7.15 ~ 7.30 (m, 2H), 7.35 ~ 7.45 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 241.2 [M - H]<sup>-</sup>。

### 2.2 9-羟基咕吨酸甲酯(5)的合成

在 50 mL 的三口瓶中加入 9-羟基咕吨酸(4)

1.0 g (4.1 mmol)、碳酸钾 0.63 g (4.6 mmol) 和丙酮 20 mL 将得到的混悬液搅拌回流 30 min, 然后冷却至室温后加入硫酸二甲酯 0.4 mL (4.2 mmol) 继续搅拌回流 1.5 h。待混悬液冷却至室温后过滤, 滤液浓缩后用乙酸乙酯溶解, 再以  $0.3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的氨水溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱色谱分离后得到白色固体 (5) 197 mg, 收率为 18.7%。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 1H, OH), 7.10 ~ 7.30 (m, 4H), 7.30 ~ 7.42 (m, 2H), 7.42 ~ 7.55 (m, 2H)。ESI-MS  $m/z$ : 257.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 2.3 9-羟基丙胺太林 (6) 的合成 (路线一)

在 50 mL 的三口瓶中加入 9-羟基咕吨酸甲酯 (5) 330 mg (1.4 mmol)、二异丙基氨基乙醇 226  $\mu\text{L}$  (1.3 mmol) 和庚烷 30 mL, 然后室温下加入钠 5 mg (0.2 mmol), 回流 5 h。待反应结束后, 冷却至室温, 反应液用  $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液洗 3 次, 合并水相, 用碳酸钾将 pH 调至中性, 然后用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 分别用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液蒸干得到无色油状物 310 mg, 收率为 64.5%。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.61 ~ 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 11.2, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.2, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.20 ~ 7.03 (m, 4H), 3.95 (t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.67 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 3.46 (s, 1H), 2.99 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.93 ~ 2.76 (m, 1H), 2.45 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 1.24 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 6H), 0.84 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H)。ESI-MS  $m/z$ : 370.5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 2.4 丙胺太林 (7) 的合成

在 100 mL 的三口瓶中加入咕吨酸 (3) 6.8 g (30.1 mmol) 和二甲苯溶液 50 mL, 搅拌, 然后加入二异丙基氨基乙醇 3.5 mL (19.9 mmol), 分水回流 5 h。冷却至室温, 用  $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液洗 3 次, 合并水相, 水相用碳酸钾碱化, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 干燥, 旋蒸, 得到油状物 9.5 g, 收率为 89.6%。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$ : 7.42 ~ 7.27 (m, 4H), 7.18 ~ 7.07 (m, 4H), 5.10 (s, 1H), 3.95 (t,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H), 2.97 ~ 2.88 (m, 2H), 2.58 (t,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H), 1.29 (s, 6H), 0.92 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H)。ESI-MS  $m/z$ : 354.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 2.5 9-羟基丙胺太林 (6) 的合成 (路线二)

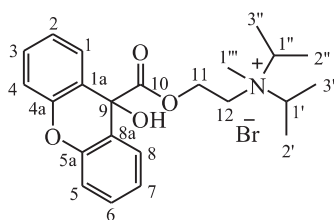
在 250 mL 的三口瓶中加入丙胺太林 (7) 7.3 g (20.6 mmol) 和 THF 100 mL, 搅拌, 在  $0^\circ\text{C}$  条件下分批加入叔丁醇钾 2.25 g (20.0 mmol)。加毕, 将温度降至  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ , 通入空气 1 h。待反应液由黄色变为无色后, 反应结束。反应液用 100 mL 硫代硫酸钠水溶液洗涤, 然后水相用乙酸乙酯萃取 3 次, 将有机相全部合并后用  $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液洗, 水相合并, 用碳酸钾将 pH 调至中性, 再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸, 得到无色油状物 4.4 g, 收率为 58%。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.61 ~ 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 11.3, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.2, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.20 ~ 7.03 (m, 4H), 3.95 (t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.67 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 3.46 (s, 1H), 2.99 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.93 ~ 2.76 (m, 1H), 2.45 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 1.24 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 6H), 0.84 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H)。ESI-MS  $m/z$ : 370.5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 2.6 9-羟基溴丙胺太林 (2) 的合成

在 100 mL 的三口瓶中, 加入 9-羟基丙胺太林 (6) 4.4 g (11.9 mmol) 和丙酮 50 mL, 降温至  $-5^\circ\text{C}$ , 向溶液中通入溴甲烷气体约 40 min, 将反应瓶封口, 室温反应 21 d。反应结束后, 过滤, 得到白色固体, 用异丙醇重结晶得到粗品, 再通过硅胶柱分离 (二氯甲烷-无水甲醇, 体积比 8:1), 得到无色油状物, 再次用异丙醇重结晶, 得到白色固体粉末 3.9 g, 收率为 70%。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.62 (dd,  $J = 7.5, 0.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.52 ~ 7.36 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 12.6, 4.3 \text{ Hz}$ , 4H), 4.44 ~ 4.31 (m, 2H), 3.69 (dt,  $J = 13.0, 6.4 \text{ Hz}$ , 2H), 3.48 ~ 3.34 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.15 (dd,  $J = 12.6, 6.5 \text{ Hz}$ , 12H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta$ : 171.6, 149.8 (2C), 130.1 (2C), 127.1 (2C), 123.6 (2C), 122.4 (2C), 116.5 (2C), 69.8, 64.8 (2C), 60.2, 54.5, 40.3, 15.7 (2C), 15.6 (2C)。ESI-MS  $m/z$ : 383.8  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 。

## 3 讨论

为了确认目标化合物的结构, 作者采用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  和 DEPT 谱对结构进行了归属 (表 1)。根据核磁信号并结合质谱数据可以确证所合成的化合物结构正确。

Table 1  $^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  signals of impurity A

No.	$\delta$			
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	DEPT-90	DEPT-135
1	7.62( dd $J = 7.5$ $\rho. 9$ Hz)	130.1	130.1	130.1
1a	—	122.4	—	—
2	7.22( m)	123.6	123.6	123.6
3	7.52 – 7.36( m)	127.1	127.1	127.1
4	7.22( m)	116.5	116.5	116.5
4a	—	149.8	—	—
5	7.52 – 7.36( m)	116.5	116.5	116.5
5a	—	149.8	—	—
6	7.22( dd $J = 12.6$ $\rho. 4.3$ Hz)	127.1	127.1	127.1
7	7.62( dd $J = 7.5$ $\rho. 9$ Hz)	123.6	123.6	123.6
8	7.22( dd $J = 12.6$ $\rho. 4.3$ Hz)	130.1	130.1	130.1
8a	—	122.4	—	—
9	—	69.8	—	—
10	—	171.6	—	—
11	4.44 – 4.31( m)	60.2	—	60.2( $\downarrow$ )
12	3.48 – 3.34( m)	54.5	—	54.5( $\downarrow$ )
1'	3.69( dt $J = 13.0$ $\rho. 4$ Hz)	64.8	64.7	64.7
2'	1.15( dd $J = 12.6$ $\rho. 5$ Hz)	15.6	—	15.6
3'	1.15( dd $J = 12.6$ $\rho. 5$ Hz)	15.7	—	15.7
1''	3.69( dt $J = 13.0$ $\rho. 4$ Hz)	64.8	64.7	64.7
2''	1.15( dd $J = 12.6$ $\rho. 5$ Hz)	15.6	—	15.6
3''	1.15( dd $J = 12.6$ $\rho. 5$ Hz)	15.7	—	15.7
1'''	2.52( s)	40.3	—	40.3

## 参考文献:

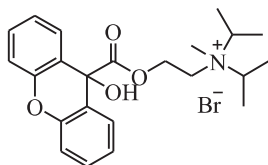
- [1] 上海医药工业研究院. 全国原料药工艺汇编 [M]. 上海: 国家医药管理总局, 1980: 942 – 945.
- [2] 美国药典委员会. 美国药典 [M]. USP35 – NF30, 2012: 4444 – 4445.
- [3] PRAT M, FERNÁNDEZ D, BUIL M A, et al. Discovery of novel quaternary ammonium derivatives of (3R)-qui-nuclidinol esters as potent and long-acting muscarinic antagonists with potential for minimal systemic exposure after inhaled administration: identification of (3R)-3-[hydroxy(di-2-thienyl)acetyl]oxy-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (aclidinium bromide) [J]. J Med Chem 2009, 52(16): 5076 – 5092.
- [4] MEADE C, PAIRET M, PIEPER M, et al. Medicaments for inhalation comprising an anticholinergic and a betamimetic: US 2010330186 [P]. 2003 – 07 – 29.
- [5] SKADDAN M B, KILBOURN M R, SNYDER S E, et al. Synthesis,  $^{18}\text{F}$ -labeling and biological evaluation of piperidyl and pyrrolidyl benzilates as *in vivo* ligands for muscarinic acetylcholine receptors [J]. J Med Chem, 2000, 43(23): 4552 – 4562.
- [6] AVITABIL B G, NADIN A J, RAY N C. Pharmaceutical product comprising a muscarinic receptor antagonist and a second active ingredient: US 20110207770 A1 [P]. 2011 – 08 – 25.
- [7] ALLMENDINGER T, BIXEL D, CLARKE A, et al. Carry over of impurities: a detailed exemplification for glycopyrrolate (NVA237) [J]. Org Process Res Dev, 2012, 16(11): 1754 – 1769.

## Synthesis of the impurity A of proprantheline bromide

LI Bo, ZHANG Wen-xuan\*, WANG Dong-mei, WU Song

(Beijing City Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation,  
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences &  
Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** In order to better perform the quality control of proprantheline bromide, the content determination of impurity A (9-hydroxyproprantheline bromide) was required according to the standard comparison method in the United States Pharmacopeia (USP). Therefore, the impurity A was intended to be prepared in this paper. Two routes were designed to synthesize the crucial intermediate 9-hydroxyproprantheline using xanthanoic acid as starting material. In the first route, the 9-hydroxyproprantheline was obtained by oxidation to introduce hydroxyl group on the starting material, followed by methyl esterification and interesterification reaction in poor total yield of 4.8%. In contrast, the second route was successfully implemented to give the crucial intermediate in moderate total yield of 51.9% by changing the order of the oxidation and esterification reactions. Lastly, impurity A was synthesized by quaternization of 9-hydroxyproprantheline. The structure was confirmed by  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and MS.



impurity A

**Key words:** proprantheline bromide; impurity A; synthesis; oxidation; esterification

(上接第 454 页)

## 通过区域选择性苯基化策略合成罗氟斯特

张翔<sup>1</sup>, 谢平<sup>1</sup>, 汪小润<sup>1</sup>, 尹大力<sup>2\*</sup>

- (1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室 北京 100050;  
2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)

**摘要:** 目的 罗氟斯特是磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 的选择性抑制剂, 2010 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)。本文对其新合成工艺进行了研究。方法 通过区域选择性苯基化策略, 以 3,4-二羟基苯甲醛为起始原料, 经 6 步反应制备罗氟斯特。结果 新工艺路线的区域选择性好, 以约 43.2% 的总收率得到产品纯度为 99.5% 的终产品。结论 新工艺克服了现有合成方法选择性差、产物分离困难及部分步骤反应条件苛刻且不够环保的缺点, 可以制备得到高纯度的产品。

**关键词:** 罗氟斯特; 磷酸二酯酶-4 抑制剂; 制备; 区域选择性苯基化