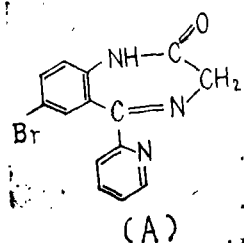


新的精神镇静药溴安定的合成

英柏宁 钟增培 陈柏林

(化学系)

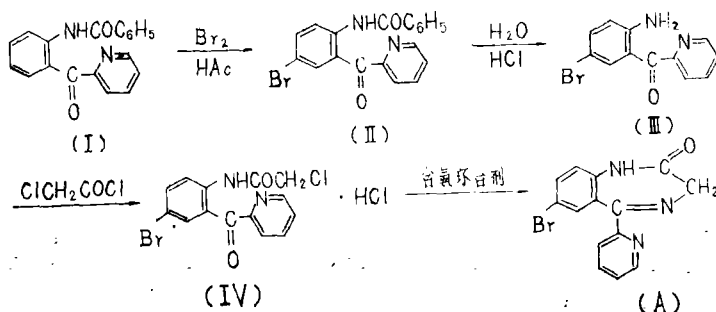
溴安定(Bromazepam) (A) 的学名为7-溴-5-(2-吡啶基)-3H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(1H)-酮, 是近年发展起来的苯并二氮杂䓬类精神镇静剂。在国外已经流行, 在国内亦有少数医疗单位使用, 并有较好的评价^[1,2]。



合成溴安定, 一般是将2-(2-氨基-5-溴苯甲酰)吡啶为原料, 使用甘氨酸酯盐酸进行环合^[3]。而更为普遍的方法是使2-(2-氨基-5-溴苯甲酰)吡啶与卤乙酰卤生成酰胺, 再以含氮的环合剂使之环合^[4-6]。含氮的环合剂可以是 NH_3 , NH_4OH , NH_4OAc , NH_4HCO_3 以及六次甲基四胺^[7]。

本文的合成工作是以2-(2-苯甲酰胺基苯甲酰)吡啶(I)为起始原料, 通过溴化, 水解得到2-(2-氨基-5-溴苯甲酰)吡啶(II), (II)与氯乙酰氯作用生成2-(2-氯乙酰氨基-5-溴苯甲酰)吡啶盐酸盐(IV), 最后将(IV)与六次甲基四胺反应得到目的产物溴安定(A)。合成过程中的中间体与产物A已用红外光谱进行鉴定, 对于关键性的中间体(II)和产物A, 还特别做了元素分析和核磁共振谱。由所获得的数据表明, 所合成

合成路线:



本文1984年5月收到。

参加本工作的还有七七级毕业生张小林、吴建勋。红外光谱由梁英才测定, 其余分析工作均为广东测试所测定。

的各个化合物均符合理论上的推测和文献值。对于原料(I)的合成我们已作过报导⁽⁸⁾。然而,在本文的工作中,各步所得产率均有不同程度的提高,(I)的产率已由58%提高到89.3%。

实 验

1. 2-(2-苯甲酰胺基-5-溴苯甲酰)吡啶(II)的合成

12.3g(0.040mol)I和400ml冰醋酸,搅拌至反应物溶解。室温下慢慢滴加6.3g(0.08mol)溴(溶解于10ml冰醋酸)溶液。继续搅拌二小时。放置过夜。减压蒸出约2/3体积的醋酸,残留物加入20ml乙醚和250ml水,抽滤,粗产物用丙酮重结晶,得黄色针状结晶11.5g, m.p. 138.5—140°C(文献138—140°C⁽³⁾)产率75.1%。

IR*(KBr)cm⁻¹: 3350(>NH), 1698(>C=O), 1648(>C=O), 621(C-Br)。

2. 2-(2-氨基-5-溴苯甲酰)吡啶(III)的合成

3.8克(0.01mol)2-(2-苯甲酰胺基-5-溴苯甲酰)吡啶和45ml浓盐酸,加热回流3小时,浓缩溶液,待残留物冷却后,滴加浓氨水使呈碱性,将固体物质抽滤,并以石油醚(90~120°C)进行重结晶,得黄色针状结晶2.1g, m.p. 97—98°C, 产率75.8%。

元素分析: C₁₂H₉BrNO₂; 计算(%)C:52.01, H:3.27; 实验值(%)C:51.24, H:3.33; IR(KBr)cm⁻¹: 3450(-NH₂), 1635(>C=O), 622(C-Br)。

3. 2-(2-氯乙酰氨基-5-溴苯甲酰)吡啶盐酸盐(IV)的制备

4.14g(0.015mol)2-(2-氨基-5-溴苯甲酰)吡啶和72ml甲苯,室温下加入氯乙酰氯2.26g(0.02mol),搅拌二小时,抽滤,以甲苯洗涤二次,烘干。粗产品用甲醇重结晶,得黄色结晶5.3g, m.p. 133—134°C。产率91%。

IR(KBr)cm⁻¹: 3270(-C(=O)-NHAr), 1685(>C=O), 745(C-Cl), 615(C-Br)

4. 溴安定(A)的合成

1.94g(0.005mol)的IV。加入过量的含氮环合剂和溶剂30ml,加热回流。回流毕,蒸出2/3溶剂。将析出固体抽滤,粗产物以甲醇重结晶,得白色结晶, m.p. 236~238°C(分解)[文献值237~238.5⁽⁴⁾ 243~和245°C⁽⁶⁾]。反应条件与产率列于表1。

元素分析C₁₄H₁₀BrN₃O; 计算值(%)C:53.19, H:3.19; 实验值(%)C:55.68, H:3.62; IR(KBr)cm⁻¹: 3220(>NH), 1700(>C=O), 625(C-Br); ¹HNMR(CDCl₃): δ1.66(1H, s, >N-H), δ4.37(2H, s, CH₂), δ7.50(7H, m, 苯环, 吡啶环)

- IR用SP1100型红外光谱仪, NMR用FT-80A型核磁共振仪, 元素分析使用UM-3B型元素分析仪。

表1 溴安定合成反应条件与产率

编号	含氮环合剂 (克分子比)	溶剂	反应温度	反应时间 (小时)	产率%
1*	(CH ₂) ₆ N ₄ (1:1)	CH ₃ OH	回流	4	32.8
2*	(CH ₂) ₆ N ₄ (4:1)	EtOH	回流	10	31.6
3	(CH ₂) ₆ N ₄ (4:1)	CH ₃ OH	回流	5	75.94
4	(CH ₂) ₆ N ₄ (4:1)	CH ₃ OH	回流	10	90.5
5	(CH ₂) ₆ N ₄ (2:1)	CH ₃ OH	回流	5	70
6	(CH ₂) ₆ N ₄ (4:1)	EtOH	回流	10	90
7	(CH ₂) ₆ N ₄ (2:1)	95%EtOH	回流	10	63
8	NH ₄ OH(2:1)	CH ₃ OH	回流	10	3
9	NH ₄ OH(2:1)	EtOH	回流	10	5.2

- 按文献〔4〕操作, 氯乙酰氯与原料胺(Ⅱ)酰化后不进行分离, 在减压下蒸去甲苯后, 加入溶剂与缩合剂进行反应。

讨 论

氨基对于苯环有很强的活化作用, 如果直接对2-(2-氨基苯甲酰)吡啶进行溴化, 可同时获得3位与5位的溴取代产物。本文的实验, 产物混合物中以3位溴取代产物居多。据报导^{〔6〕}, 为了得到更多的5位溴取代产物, 先将游离氨基用乙酰氯进行乙酰化以降低苯环的活性和增加其邻位的位阻作用。我们在合成中考虑到2-(2-苯甲酰胺基苯甲酰)吡啶上的氨基已为苯甲酰基酰化, 已经起着降低活性与增加位阻作用, 将它直接溴化, 将会取得和文献〔5〕报导的做法同样效果。实验证明, 在溴安定的合成方面, 按文献〔4〕的方法进行反应, 所得产物产率低, 而且粗产物的纯度很差, 提纯困难。改用将酰胺(Ⅳ)分离之后再行环合反应, 产率有明显提高, 所得产物纯度也较好, 粗产物的熔点接近纯品的熔点。环合反应本文按文献〔7〕方法, 所获得的产物根本不是溴安定, 而是一个白色鳞片状的结晶, m.p. 130~135°C。以氢氧化铵为环合剂的反应中, 产物的产率很低, 且生成许多粘状物, 严重影响产品的提纯。因此, 我们认为环合反应的最佳条件是以甲醇或乙醇为溶剂, 六次甲基四胺为环合剂, 并且较长时间的回流, 对提高产率大有好处。

參 考 文 獻

- [1] Leickert, K. H., *Meb. Welt.*, 28 (1977), 1317-1321.
- [2] Michael, J., Ierodiakonou, C., Mavropoulos, T., Diakoyiannis, A., *Helliniatr.*, 46 (1977), 172-179.
- [3] U. S. part. 3,100,770 (1963); U. S. part. 3,182,065 (1965); U. S. part. 3,182,065 (1965).
- [4] R. Ian Fryer, R. A. Schmidt and L. H. Sternbach, *J. Pharm. Sciences*, 57(1961), 3, 264, 3.
- [5] U. S. part. 3,182,067.
- [6] U. S. part. 3,886,141.
- [7] M. Yamamoto, S. Inaba and H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 26(1978), 6, 1673-1651.
- [8] 英柏宁、钟增培等, 医药工业 1984, 2, 39.

Synthesis of Bromazepam

Ying Baining Zhong Zengpei Chen Bailing

Abstract

Improvements in procedures were made for the synthesis of Bromazepam (7-bromo-5-(2-pyridyl)-3H-1, 4-benzodiazepine -2 (1H)-one) in high yield. 2-(2-amino-5-bromo-benzoyl) pyridine was prepared by bromination, followed by hydrolysis. The hydrochloride of 2-(2-chloroacetamino-5-bromo-benzoyl) pyridine could be separated as an intermediate before the ring closure to form bromazepam.